

국내 임상시험계획서 심사

- 사례별 요점 및 문제점

보건복지부 약정국 신약개발과
양 준 호

I. 의약품 임상시험의 필요성 및 임상시험계획서 승인의 배경

의약품 임상시험은 인간을 대상으로 하여 의약품의 안전성과 유효성을 최종평가하게 되는 의약품 개발과정중 가장 중요한 단계로서, 인류의 건강 증진에 널리 기여할 수 있는 우수한 신약개발을 위하여 임상시험은 특히 윤리적인 배려하에 과학적인 방법으로 엄정하게 시행되어야만 할 것이다.

따라서, 이미 미국, 일본, EU등이 중심이된 의약선진국등은 의약품 임상시험과 관련된 제반 규정(GCP: Good Clinical Practice)등을 법제화함으로써 임상시험에 참여하는 피험자들의 권리와 안전을 보호하고, 임상시험 과정 및 결과에 대한 과학적인 적정성 확보에 만전을 기하고 있다.

1960년대에 미국에서 시작된 GCP제도는 80년대에 들어서서는 세계각국으로 전파되어 유럽이 대개 80년대 후반에 GCP규정을 실시하기 시작했으며, 일본은 1985년에 "의약품의 임상시험실시에 관한 기준안"을 공포하고 1990년부터 시행에 들어갔다. 이에따라 WHO는 1993년 11월 필수약품 사용에 관한 전문위원회(Expert Committee on the Use of Essential Drugs)에서 의약품에 관한 WHO-GCP를 채택하여 발표하였으며, 1994년 2월에 세계각국의 임상시험에 관한 표준을 제시한 GCP Guideline을 새로이 발표하였다.

우리나라에서도 '80년대에 들어서면서 GCP법제화를 서둘러, 1983년부터 GCP 도입방안을 정책개발 사업으로 추진하기 시작하여 1987년 12월 "의약품임상시험관리기준"을 마침내 제정·공포하였으나, 임상시험실시기관과 관계자의 인식미흡등 임상시험실시기관의 수용여건 미비등으로 인한 철저한 사전준비를 위하여 지금까지 그 시행을 유보하여온 실정이다.

이후, 의약품 시장개방, 물질특허제 도입, 신약개발연구의 활성화등 국내제약산업을 둘러싼 근래의 급변하는 환경에 대한 대응책의 일환으로 국내제약기업에서의 신약개발연구가 활발히 전개되고 있음에 따라, 임상시험의 모든 단계(phase I, II, III)에 걸친 국내 임상시험 수요가 증가하게 되었으며, 또한 임상시험의 질적향상을 도모하므로써 국제적인 신뢰성 확보를 위한 노력을 기울여야 할 필요성이 팽대하고 있어 정부에서는 1991년 12월 31일 약사법(법 4486호)을 개정하여 "의약품임상시험관리기준"의 법적근거를 마련하였으며, 1992년 6월 30일 약사법시행규칙(보건복지부령 제891호)에서 의약품임상시험의 실시에 관한 기본원칙을 제시하므로써 현재 우리의 GCP는 그간 모든 준비를 갖추고 1995년 10월 1일 시행되었다.

이러한 국내·외적인 환경의 변화에 따라 정부에서는 국내 임상시험의 과학적·윤리적 타당성 확보 및 적절한 임상시험의 실시를 위하여 1992년 하반기부터 국내에서 실시되는 모든 임상시험에 대한 계획서를 승인하기 시작하였으며, 1993년 이후 현재까지 심사가 진행된 임상시험계획서는 113건에 이르고 있다.

본론에서는 임상시험에 관한 법률적 배경 및 임상시험계획서 심사 및 승인시 발견된 문제점등을 언급하고자 한다.

II. GCP와 약사법령의 관계

우리나라에서는 의약품 특히 신약을 제조하고자 하는 경우 “업종별 제조소별로” 제조업허가를 받아야 하며, “품목별로” 품목허가를 받아야 하며 (약사법 제26조제1항), 이러한 허가신청을 위하여는 안전성·유효성을 입증하는 임상시험성적에 관한 자료의 제출이 필요하다(약사법 제26조제6항).

임상시험의 실시기준(약사법시행규칙 제28조)은 이와 같은 의약품 허가를 목적으로 제출되는 임상시험 성적에 관한 자료의 작성을 위하여 임상시험을 실시하는 경우에 적용되며, GCP는 여기에서 위임된 사항을 정한 규정이다.

의약품의 임상시험을 국내에서 실시하고자 하는 경우에는 임상시험의 계획에 대하여 보건복지부장관의 승인을 얻어야 하며(약사법시행규칙 제29조제1항), 임상시험계획서에는 임상시험의 목적 및 방법, 임상시험용의약품의 정보, 피험자의 보호 대책등이 포함되어야 한다(약사법시행규칙 제29조제2항).

아울러, 국내에서 임상시험을 실시하여야 하는 대상, 절차등에 대해서는 보건복지부고시인 “의약품등의안전성·유효성심사에관한규정”을 참고하여야 할 것이다.

1995년 10월 1일 시행된 “의약품임상시험관리기준(GCP)”은 총 9장 22조 및 부칙으로 구성되어 있으며, 그 목적은 약사법시행규칙 제28조에서 위임한 기타 임상시험에 필요한 사항 특히 제약기업, 의료기관, 의사등이 준수할 사항의 규정에 있으며, 그 적용범위는 인체에 직접 적용되지 아니하는 의약품을 제외한 것으로 의약품의 허가신청시 제출하여야 하는 임상시험성적에 관한자료의 수집을 목적으로 하는 모든 의약품의 임상시험에 적용된다.

GCP가 제약기업, 의료기관, 의사등이 준수하여야 할 사항을 규정하고 있으므로 GCP 실천의 우선과제는 임상시험에 관여하는 각 group간의 유기적인 협력에 있다고 할 것이며, GCP는 어떤 특정한 권위에 의한 강제기준이 아니라 임상시험의 윤리적·과학적인 시행을 위한 자발규정이라고 할 수 있다. 또한 GCP는 임상시험전반에 걸쳐 높은 도덕성을 요구하고 있음을 알 수 있을 것이다.

Ⅲ. 임상시험계획서 심사

1. 임상시험계획서의 단계별, 대상별, 약효군별 분석

약사관계 법령에 의하여 보건복지부에서 심사를 한 의약품 임상시험계획서는 1993년이후 현재까지 113건에 이르고 있으며 이를 임상시험의 단계(Phase)별로 분석하면 제1상 4건(3.5%), 제1/2상 4건(3.5%), 제2상 14건(12.4%), 제3상 85건(75.2%), 제4상 6건(5.3%)의 분포를 보인다(표 1). 이중 제1/2상을 동시에 실시하는 품목은 대개가 백신으로 임상시험 전단계가 건 강한 피험자를 대상으로 실시되어야 하는 제품의 특성이 고려되어진 임상시험계획서라 할 수 있다.

이를 다시 임상시험 대상별로 분석하면 신약이 74건(65.5%)으로 가장 많은 비율을 차지하고 있으며, 국내 신약개발기반의 취약점을 보완하고자 기존의 의약품을 조합하거나 함량 조정(새로운 조성) 및 제형변경등 새로운 형태의 의약품 개발이 14건(12.4%), 7건(6.2%)으로 그 다음을 차지하고 있고 효능·효과 추가를 목적으로 실시하는 임상시험도 9건(8.0%)에 이르고 있다(표 2). 한편, 약효재평가 및 해당 품목의 safety 및 efficacy를 확인하기 위한 제4상 임상시험의 건수도 매년 증가하는 추세에 있다.

또한, 신약의 경우 외국에서 개발되어 시판중인 의약품에 대한 효능·효과 및 안전성 확인을 주 목적으로 실시되는 제3상 임상시험이 대부분이며, 국내에서 개발되어 임상시험단계에 있는 신약도 매년 증가하는 추세에 있다.

이상의 임상시험을 약효군별로 분석하면 혈압강하제, 소화성궤양용제, 해열진통소염제, 항균항생제, 백신류등이 주종을 이루고 있으며, 국내에서는 개발이 비교적 용이한 항암제를 주로 하여 신약개발(임상시험 6건)이 이루어지고 있는 실정이다. 이와 더불어 최근에는 세계 의약품 개발동향에 따라 중추신경계 약물의 도입에 따른 임상시험이 증가하는 추세에 있다(표 3).

표 1 : 임상시험 단계별 심사건수¹⁾

연도 \ 단계	1993	1994	1995(9월)	건수(비율,%)
Phase I	1	2	1	4 (3.5)
Phase I / II	2	-	2	4 (3.5)
Phase II	1	8	5	14 (12.4)
Phase III	21	36	28	85 (75.2)
Phase IV	-	2	4	6 (5.3)
합 계	25	48	40	113

1) 동일품목이 제삼의등으로 여러번 심의된 경우 중복 계산됨

표 2 : 임상시험 대상별 분석

연도 \ 구분	1993	1994	1995(9월)	건수(비율,%)
신 약	14	33	27	74 (65.5)
새로운 조성	6	4	4	14 (12.4)
효능·효과추가	2	3	4	9 (8.0)
새로운 제형	1	5	1	7 (6.2)
신약 copy	2	1	-	3 (2.7)
약효재평가	-	2	3	5 (4.4)
기 타	-	-	1	1 (0.9)
합 계	25	48	40	113

표 3 : 약효군별 심사건수

약 효 군 별		진 수	합 계 (비율,%)
대 분 류	세 분 류		
100 신경계감각기관용 의약품	111 전신마취제	1	17 (14.9)
	114 해열, 진통, 소염제	8	
	117 정신신경용제	3	
	119 기타의 중추신경용약	3	
	131 안과용제	1	
	141 항히스타민제	1	
200 개개의 기관계용 의약품	214 혈압강하제	9	38 (33.6)
	215 혈관보강제	1	
	217 혈관확장제	1	
	218 동맥경화용제	1	
	219 기타의 순환계용약	3	
	222 진해거담제	2	
	229 기타의 호흡기관용약	1	
	232 소화성궤양용제	8	
	235 최토제, 진토제	2	
	241 뇌하수체호르몬제	1	
	259 기타의 비뇨생식기관 및 항문용약	3	
	263 화농성질환용제	1	
	265 기생성 피부질환용제	3	
	267 모발용제	1	
	269 기타의 외피용약	1	

표 3 : 약효군별 심사건수 (계속)

약 효 군 별		건 수	합 계 (비율,%)
대 분 류	세 분 류		
300 대사성 의약품	329 기타의 자양강장변질제	2	18 (15.8)
	333 혈액응고저지제	1	
	339 기타의 혈액 및 체액 용약	5	
	391 간장질환용제	6	
	396 당뇨병용제	3	
	399 따로 분류되지 않는 대사성 의약품	1	
400 조직세포의 기능용 의약품	421 항악성종양제	6	6 (5.3)
600 항병원생물성 의약품	612 주로 그람음성균에 작용하는 것	2	34 (29.8)
	615 주로 그람양성, 음성 균, 리케치아, 비루스 에 작용하는 것	1	
	618 주로 그람양성, 음성 균에 작용하는 것	9	
	619 기타의 항생물질제제	1	
	629 기타의 화학요법제	5	
	631 백신류	14	
	639 기타의 생물학적제제	2	

2. 임상시험계획서의 시정사항별 분석

임상시험의뢰자에 의해 보건복지부에 제출된 임상시험계획서는 서류심사를 거쳐 중앙약사심의위원회에서 임상시험계획의 윤리적·과학적 타당성 등을 심의하여 최종 승인하고 있다. 이 과정에서 상당수의 계획서가 시정 승인(60.2%)되고 있으며 보완이 요구(21.2%)되거나 전면적으로 새로이 작성(6.2%)될 것을 요구하는 경우도 있다. 별도의 시정사항이나 보완의 요구 없이 승인되는 경우는 전체 건수의 12.4%에 해당하는 14건에 불과하다(표 4). 이는 국내에서의 임상시험경험이 미천하고 임상시험계획서의 작성등을 체계적으로 교육받지 못함을 그 원인으로 제시할 수 있을 것이다.

그러나, 1995년 10월 1일부터 의약품임상시험관리기준(GCP)이 시행되어 임상시험실시기관(병원내 임상시험심사위원회)에서 일차적으로 임상시험계획서를 심사하여야 함을 강제화 함에 따라 이와 같은 시정·보완등의 지적사항이 상당수 감소될 것으로 생각한다.

표 4 : 임상시험계획서 심사결과

연 도	1993	1994	1995(9월)	건수(비율,%)
적합승인	4	5	5	14 (12.4)
시정승인	12	29	27	68 (60.2)
보완 재심의	8	13	3	24 (21.2)
재심의	1	1	5	7 (6.2)
합 계	25	48	40	113

임상시험계획서의 승인과정에 시정 또는 보완요구되어 지는 항목(표 5)을 살펴보면 “피험자의 선정기준, 피험자의 수 및 근거”가 가장 많은 20.2%를 차지하고 있는데, 하나의 임상시험계획서에서 여러가지의 지적사항이 있음을 감안할 때 이 수치는 대부분의 임상시험계획서에서 공통적으로 지적되는 사항임을 의미한다 할 수 있을 것이다. 이는 임상시험의 계획 단계에서 통계학적 부분이 전혀 고려되지 않음을 그대로 반영한 것이라 생각된다.

뿐만아니라 “투여기간”(19.4%), “임상검사항목”(16.7%) 및 “효과 평가 기준, 방법”(15.9%)등의 지적빈도도 상대적으로 높게 나타나고 있다.

또한, “임상시험 단계”의 조정건도 16건(6.3%)에 이르고 있어 해당 의약품에 대한 임상시험의 단계설정시 임상시험의뢰자의 경제적인 측면보다는 윤리적·과학적인 측면을 좀더 고려하는 것이 좋을 것이다.

표 5 : 시정사항별 분류

시정항목	연 도			합 계 (비율,%)
	1993	1994	1995(9월)	
피험자 선정기준, 수 및 근거	8	24	19	51 (20.2)
임상시험방법(투여기간 및 방법)	10	22	17	49 (19.4)
임상검사항목	10	19	13	42 (16.7)
효과 평가기준 및 방법, 해석방법	6	20	14	40 (15.9)
명칭 및 단계	5	7	4	16 (6.3)
안전성 평가기준 및 방법, 보고방법	1	8	7	16 (6.3)
피험자동의서 양식	4	6	1	11 (4.4)
대상질환	4	3	2	9 (3.6)
증례기록용지 양식	-	4	1	5 (2.0)
예측 부작용	2	2	-	4 (1.6)
목적 및 배경	-	1	2	3 (1.2)
중지·탈락기준	-	-	2	2 (0.8)
피해자보상에 대한 규약	-	-	2	2 (0.8)
의약품 정보	-	1	-	1 (0.4)
피험자 안전보호에 관한 대책	-	-	1	1 (0.4)
				252

3. 임상시험계획서의 임상시험방법별 분석

의약품 임상시험은 시험약만의 유효성·안전성을 평가하는 Non-comparative trial과 대조약 또는 Placebo와의 비교를 목적으로 실시하는 Comparative trial(비교임상시험)로 크게 나눌 수 있다.

국내 임상시험계획서중 비교임상시험으로 승인된 경우는 42품목(총 심사건수 : 53건)으로 이중 Placebo control이 5품목, Historical control이 3품목이다. 이를 약효군별로 보면 항균항생제, 정신신경용약, 소화성궤양용제, 진해거담제, 진토제, 자양강장변질제등이 대부분을 차지하고 있다(표 6).

표 6 : 비교임상시험대상 품목 분석

약 효 군	종 류	임상시험계획서 심사건수	비교임상시험 건수	비율(%) ¹⁾
111	전신마취제	1	1	100
114	해열, 진통, 소염제	8	5	62.5
117	정신신경용제	3	2	66.7
119	기타의 중추신경용약	3	3	100
141	항히스타민제	1	1	100
214	혈압강하제	9	2	22.2
215	혈관보강제	1	1	100
219	기타의 순환계용약	3	2	66.7
222	진해거담제	2	2	100
232	소화성궤양용제	8	6	75.0
235	취토제, 진토제	2	2	100

1) 비율(%) = 비교임상시험 건수/임상시험계획서 심사건수 × 100

표 6 : 비교임상시험대상 품목 분석 (계속)

약 효 균	종 류	임상시험계획서 심사건수	비교임상시험 건수	비율(%) ¹⁾
329	기타의 자양강장변질제	2	2	100
333	혈액응고저지제	1	1	100
339	기타의 혈액 및 체액용약	5	3	60.0
391	간장질환용제	6	1	16.7
399	따로 분류되지 않는 대사성 의약품	1	1	100
421	항악성종양제	6	1	16.7
612	주로 그람음성균에 작용하 는 것	2	2	100
618	주로 그람양성, 음성균에 작 용하는 것	9	7	77.8
629	기타의 화학요법제	5	4	80.0
631	백신류	14	3	21.4
639	기타의 생물학적제제	2	2	100
합 계		94	53	

1) 비율(%) = 비교임상시험 건수/임상시험계획서 심사건수 × 100

IV. 결 론

의약품은 질병의 진단·치료 또는 예방의 목적으로 사용하는 것으로서 국민에게 양질의 의약품을 제공하는 것은 국민보건차원에서 매우 중요하다. 이에따라 세계각국에서는 의약품과 그 제조업에 대한 허가 및 사후관리 제도를 마련하여 의약품 개발에서부터 생산·유통에 이르는 전반적인 과정을 규제하고 있으며, 이와 같은 의약품 관리제도는 의약품의 안전성(Safety)과 유효성(Efficacy)을 확보하기 위해 마련된 것으로 오늘날 과학기술이 발달하고 소비자의 의식수준이 향상됨에 따라 더욱 강화되고 있는 추세이다.

우리나라도 이미 오래 전부터 의약품 허가관리체계 구축을 위한 노력을 경주하여 현재 의약품제조및품질관리기준(GMP : Good Manufacturing Practice) 및 의약품 안전성시험관리기준(GLP : Good Laboratory Practice)을 제정·실시하고 있으며, 1995년 10월 1일에는 "의약품임상시험관리기준(GCP)"을 시행하였다.

현재 허가를 목적으로 실시하는 임상시험 건수는 해마다 증가하고 있는 추세이며, 국내 제약기업의 신약개발 의욕 향상등에 힘입어 임상시험 전단계의 실시대상 품목도 꾸준히 증가되고 있다. 이에따라 보건복지부에서는 임상시험의 계획을 보다 용이하게 하고 과학적인 임상시험 자료의 수집을 위하여 매년 약효군별 임상시험 guideline을 제시하고 있다. 1993년 "항암제임상시험평가지침"을 비롯하여 1994년 "신약의임상시험평가일반지침", "항균제임상시험평가지침", "부정맥용제임상시험평가지침" 및 "혈압강화제임상시험평가지침"을 제시하였으며, 1995년에는 고지혈증치료제 및 소염진통제의 임상시험 평가지침을 제시할 계획으로 있다.

향후, 임상시험의뢰자인 제약기업은 GCP 정신에 맞는 임상시험의 실시를 위하여 임상시험 전반에 대한 전문적인 교육등 전문인 양성에 주력하여야 할 것이며, 임상시험에 관여하는 의료관계자들은 GCP의 핵심이 윤리성 및 과학적 적정성의 확보를 통한 임상시험의 질적수준 향상에 있음을 직시하고 양질의 임상시험을 실시하기 위한 노력을 배가하여야 할 것이다. 아울러, 정부, 의료기관 및 제약기업은 힘을 합쳐 GCP의 조기정착 및 의약품 임상시험의 국내외적인 신뢰성 제고를 위해 정진하여야 할 것이다.