

신약 임상시험의 과정 및 관련 지침

2000 / 4 / 10

신 상 구

서울대학교 의과대학

1. 서 론

신약의 유효성과 안전성의 확립 및 그 약물의 질병 치료로서의 공헌 가능성은 인체에 대한 시험 즉 임상시험에 의해서 비로소 표출될 수 있기 때문에, 신약 개발과정중에서 임상시험 단계는 가장 중요한 단계이다. 현재와 같은 임상시험 단계의 정립은 과거의 약제에 대한 경험에서부터 발전해 온 것이며, 구미에서 몇몇 비극적 약화에 따라 관련 법규와 함께 변천되어 왔다.

대표적인 약화 사건으로는 109명의 생명을 앗아간 1938년 미국의 "Elixir Sulfanilamide Tragedy"로 이에 따라 미국의 FDA는 처음으로 신약의 시판 승인 때 제조업계에 그 약물의 안전성에 관한 데이터를 요구하게 되었고, 이 때부터 전임상시험이 상당히 발전되었다. 그러나, 1962년까지도 신약의 유효성에 관한 규정이나, 임상시험 시행의 승인제도가 없었다. 1960년경 유럽에서 만 명의 기형아(phocomelia)의 출산 비극을 초래한 thalidomide 사건은 전세계에 큰 쇼크를 주었고, 미국에서도 허가되지 않는 상태에서 개인적인 연구목적의 투약으로 9명의 phocomelia 출산은 1962년의 Drug Amendments(The Kefauver-Harris Amendments)를 유도하였다. 즉 K-H Amendments의 골자는 신약의 임상시험을 자율적으로 시행하던 것을 관련 부처의 검토 승인 후 시행토록 하며, 신약의 허가는 반드시 안전성, 유효성이 증명되어야 한다는 것이었다. 이후 미국에서 1963년부터 IND(Investigational New Drug 조건부 임상시험 허가) process와 NDA(New Drug Application: 시약허가 심사) filing 제도가 시작됨으로써 신약 개발의 임상시험의 단계별 연구과정과 임상시험시 제반 고려 사항 등이 자리를 잡아가게 되었다. 이후, FDA는 1964년 Helsinki 선언을 토대로 임상시험 피험자의 권익보호 차원에서 임상시험에 대한 규제와 과학화를 추진하였고, 임상시험에 대한 일반 가이드라인과 특정 약물군의 임상평가가 가이드라인을 1977년 이후 지속적으로 발간하고있으며, 임상시험 관리기준(GCPs)을 1981년 의무화 하기에 이르렀다.

우리 나라의 실정을 살펴보면 현재까지 신약의 개발이 초창기인 실정이어서 신약개발의 임상시험 단계 및 이에 수반되는 제반 고려 사항에 대한 이해가 낮은 상황이며, 임상시험에 대한 관계 규정은 95년경 정립되었으며 최근 신약임상시험에 관련한 제도의 변화가 있었다. 따라서, 본 문헌에서는 주로 구미에서 발전되어 온 임상시험단계, 이와 관련한 규정 및 임상 평가 가이드라인 등에 대해 소개함으로써 이에 대한 이해를 높이고자 한다.

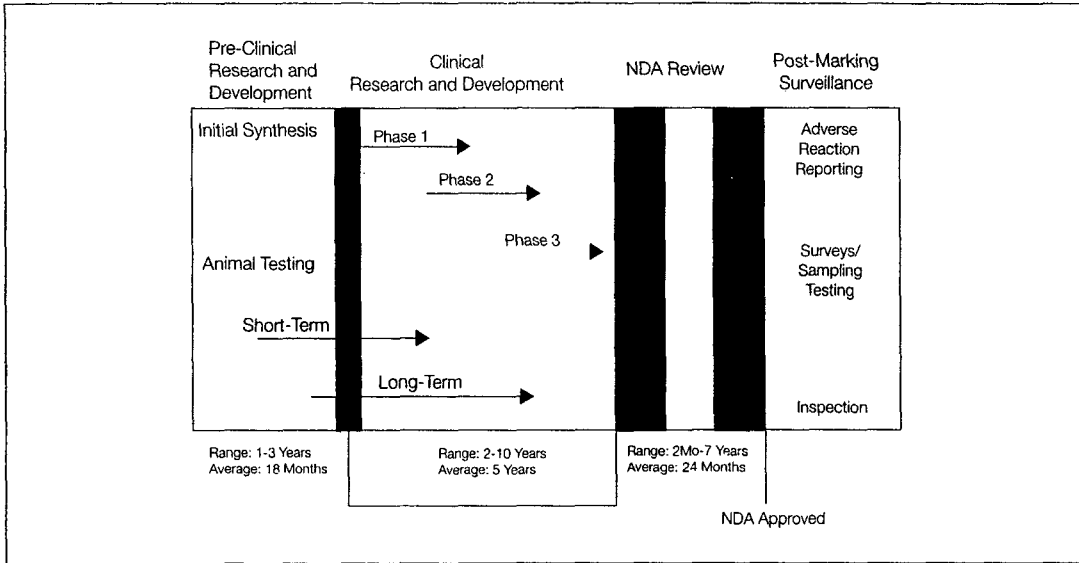


그림 1. 신약 개발 단계

2. 임상시험의 선행 조건

신약개발 과정에서 임상시험이 시작 전에는 동물을 대상으로 최소한의 독성시험과 약효를 증명할 수 있는 약리시험이 이루어져야 한다.

일반적으로 전임상시험은 약물의 제제학적 시험, 독성시험 및 약리시험으로 대별되고, 현재 국내 및 외국에서의 임상시험 진입을 위한 전임상시험의 요구조건의 일반 지침은 그림 2와 같다. 독성시험은 급성, 아급성, 만성독성시험 등의 일반독성시험과 생식독성시험 등의 특수독성시험으로 구분되며 급성 및 아급성 독성시험은 제1상 임상시험 시작 전에 반드시 종료되어야 하며, 나머지의 독성시험 등은 임상시험 단계에서 진행된다. 아급성 독성의 시험기간에 대해서는 임상 제1상 시험의 투약 기간에 따라 차이가 있을 수 있다. 가임여성이 대상으로 포함될 경우에는 segment 2 및 3의 생식 독성시험이 선행되어야 하며, 국소자극성 시험은 약물의 투여경로에 따라 그 필요성 여부가 결정되고, 주사제 등은 항원성시험이 제1상 시험 전에 종료되어야 한다. 전임상시험의 단계에서는 시험약물의 안정성 등을 검토하는 제제학적 시험과 약리시험으로서 약력학/약동학적 약리시험, 일반약리시험 등도 선행되어야 한다.

전임상실험에 주로 사용되는 실험동물은 종에 따라 상이한 반응을 나타낼 수 있어, 독성시험은 GLP(Good Laboratory Practices)라는 규정으로 법제화하고 있고, 통상 설치류와 비설치류의 2종 이상에서 시행한다. 약동학적 연구를 포함한 전임상시험은 여러 종의 실험동물에서 비교·검토함으로써 인체에서의 예측력을 높이며, 특히 안전성을 예측하는 독성실험은 투여량과 독성과의 관계에 대한 검토보다는, 투여 후의 혈중 약물농도와 독성과의 연관성에 대한 연구(toxicokinetics)가 더욱 신빙도가 높아 최근의 독성시험은 이러한 형태로 진행된다.

제제학적 시험 : 안전성, 흡수성, 용해도, 제제의 형태	
독성 시험 : 혈중농도와 독성의 관련성	
약력학적 시험 : 주요 약리작용의 profile	
일반약리 시험 : 여러 장치의 기능 미치는 효과에 대한 profile	
약동학적 시험 : 흡수, 분포, 대사, 배설	
	급성독성 O
	아급성독성 O
	만성독성
	생식독성
	의존성
	항원성 O(일부)
	변이원성 O(기본적인 것)
	발암성
	국소자극성 O(일부)

* O 필수적인 시험

그림 2. 제1상 임상시험전 검토되어야 할 일반적인 전임상실험항목

3. 임상시험 단계

과거의 약제의 임상시험의 경험을 토대로 1963년 이후 점차 임상평가는 과학적이고 윤리적인 관점으로 정착되기 시작하였으며, 최근에 의학의 발전으로 기존 임상시험 단계 등에 일부 수정이 이루어지고 있다. 따라서 본 장에서는 일반적인 임상시험 단계를 먼저 소개하고자 한다.

일반적으로 임상시험 단계는 시판허가전 과정의 단계에서 3단계로 나누며, 시판 후의 임상시험까지 포함하는 경우에는 4단계로 구분된다. 시판전 임상시험의 각 시험단계는 일반적으로 소수의 정상인을 대상으로 안전성에 대한 정보를 주목적으로 하는 제1상시험으로부터 약물적용 대상 질환자에로의 시험이 이어지며 그 수를 점차 늘려 시행하게 되고, 각 상(phase)의 주목적과 일반적 대상피험자 수 등은 Table 1과 같다.

<각 Phase의 정의>

1) 제1상, 임상약리상(Clinical Pharmacology)

제1상시험은 의약품 후보 물질의 전임상동물실험에 의해 얻은 독성, 흡수, 대사, 배설 및 약리작용 데이터를 토대로 비교적 한정된(통상 20~80명, 때로 20명 이하) 인원의 건강인에게 신약을 투여하고 그 약물의 체내동태(pharmacokinetics), 인체에서의 약리작용, 부작용 및 안전하게 투여할 수 있는 투여량(내약량)의 폭등을 결정하는 것을 목적으로 하는 임상시험이다.

2) 제2상, 임상연구상(Clinical Investigation)

제2상은 신약의 유효성과 안전성을 증명하기 위한 잘 통제된(controlled) 임상시험 단계로, 약리효과와 확인, 적정용량, 용법 결정을 위한 초기 pilot study와 후기 pivotal study 단계로 흔히 나누며, open label 또는 single, double blind법에 의해 시행된다. 통상 면밀히 평가될 수 있는 환자에 대해 한정된 인원수의 범위에서 행해지며 대상환자 수는 100~200명 내외이나, 항균제와 같이 다양한 적응증을 갖는 약물의 경우에는 훨씬 많은 환자 수에서 진행되기도 한다.

표 1. Clinical Phase of Experimental Drugs Tested in Humans

	Number of patient		Main Purpose
Phase 1 (Clinical Pharmacology)	20~100	Mainly safety	Dose range for safe and tolerance Identification of lab and safety parameters Initial pharmacokinetic profile Possible hint of Efficacy
Phase 2 (Clinical Investigation)	upto several hundred	Some short-term safety but, mainly effectiveness	^a Presence and magnitude of efficacy Effective dose and durations of biological effect ^b Definitive evidence of efficacy Detailed pharmacokinetic profile and any metabolites Better understanding of dose regimen and clinical pharmacology Development benefit-risk ratio
Phase 3 (Clinical Trials)	Several hundred to several thousand	Safety, Effectiveness Dosage	Response patterns in large populations Drug interactions and non drug interactions Unexpected benefit Profile of clinical activity in special populations
Phase 4 (Post-marketing Clinical Trials)	Surveillance &		Additional informations (PMS, Specific pharmacology, long-term effect, Search for new indication etc.)

^a Pilot studies of efficacy using either open-label or blind study

^b Pivotal clinical studies(well-controlled studies)

Informations on accidental or deliberate over dosage, idiosyncratic reactions(eg, allergic manifestations) are collected during any phase.

3) 제3상, 임상시험상(Clinical Trials)

제3상은 대상피험자를 확대한 통제(controlled) 또는 비통제(uncontrolled) 시험으로, 제3상 시험은 신약의 유효성이 어느 정도까지는 확립된 후에 행해지며, 적응 대상질환에 대한 유효성의 추가 정보 또는 확고한 증거 수집을 위해 행해진다. 시험의 종류에 따라 장기간 다기관연구(multicenter study)가 흔히 진행되며 대상환자 수는 약물의 특성에 따라 달라지고 일반적으로 1/1000의 확률로 나타나는 부작용을 확인할 수 있는 수가 바람직하다. 제3상 임상시험 단계에서는 제1상 C phase라하는 특정 피험자군(신, 간기능장애 환자 및 노인환자 등)을 대상으로 하는 약동/력학적 연구 및 약물상호작용에 대한 연구 등 임상약리연구가 진행된다.

4) 제4상, 시판후 부작용 조사 및 임상시험(Postmarketing Surveillance & Postmarketing Clinical Trials)

시판 허가 후 진행되는 제4상 임상시험은 크게 두 종류로 나누며, 하나는 부작용에 대한 확실한 추가 정보를 얻기 위한 시판후 부작용 조사(Postmarketing Surveillance)와 1) 특수 약리작용 검색(약리기전 연구), 2) 약물사용이 이환율, 사망률 등에 미치는 효과 검토를 위한 장기간의 대규모 추적 연구, 3) 제3상에서 얻은 자료의 보안을 위한 추가 연구, 4) 시판전 임상시험에서 검토되지 못한 특수환자군에 대한 임상시험, 5) 새로운 적응증 탐색 등의 시판 후 임상연구로 구분한다.

표 2. 제1상 연구(Phase I Studies)

1. Single-dose tolerance trial in volunteers or patients who are exposed to a single dose of the medicine
2. Multiple-dose trial in volunteers or patients. This typically lasts for 3 to 28 days. the subjects usually receive a fixed dose of medicine, although dose titration is sometimes permitted
3. Initial pharmacokinetic evaluations. These are often combined with, and conducted as part of, the above trials
4. Interactions of the medicine with food or other interventions in normal volunteers
5. Pharmacokinetic trials in normal or various patient populations (e.g. elderly, hepatic impaired) using unlabeled or radiolabelled medicine
6. Infusion trial to determine the maximally tolerated dose with different dosing regimens (e.g. varying the concentration or duration of the infusion)
7. Evaluation of distribution, metabolism, and elimination in normal volunteers using radioactive or cold methods of analysis. An example of a specific elimination trial would be to evaluate biliary excretion
8. Bioequivalence trials to compare two or more formulations

4. 제1상시험

임상 제1상의 정의로부터 제1상 시험은 명백한 두 가지의 의미를 지닌다. 즉 임상 제1상 시험이란 새로 개발된 후보물질을 처음으로 인간에 대한 투여시험인 동시에, 제2상시험의 적절한 투여량, 투여 간격의 결정을 위해 내약용량의 범위, 부작용의 범주(spectrum) 및 시험약의 인체내 약물동태(pharmacokinetic pattern)를 검토하는 목적을 지닌다. 제1상시험 상에서 흔히 이용되는 시험 방법은 단일 용량 증량시험과 연속투여 증량 시험이 시행되며, 위약(placebo)를 두는 것은 수의적이나 위약(placebo) 투여 피험자를 각용량군에 포함하는 것이 일반적이다.

임상 제1상시험 실시시 중요한 사항은 시험약이 인간에서 약효, 독성 등이 분명치 않은 상황에서 처음으로 인간에 투여되기 때문에 시험계획은 단순히 최대한의 정보를 이끌어 내려는 데 있어서는 아니되며, 오히려 대상이 되는 인간의 안전을 최대한으로 확보하며, 어떻게 약물의 효과, 독성 등의 정보를 이끌어 내는가에 중점이 주어져야 한다. 또한 대부분 약물의 제1상시험이 정상인을 대상으로 하기 때문에(예외 : 항암제, 항부정맥제-환자를 대상으로 1상시험 진행-) 윤리성이 더욱 강조가 되어야 하며, 최초로 인체에서 시행할 때 예측키 어려운 독성발현 등에 대처토록 엄격하고 충분한 설비와 의료진(staff)을 가진 시설에서 임상약리 시험에 익숙한 임상약리학자에 의해서 행해진다. 약리기전연구나 시험약물의 대사연구는 임상시험 초기에 이루어지지 않더라도 이는 제1상의 연구로 간주되며, 특히 대사과정의 연구는 대체로 후기 임상시험 단계에서 이루어지는 경우가 많다. 이 경우에는 흔히 제 1c 상이라 한다.

제1상에는 Table 2와 같은 연구들이 속하며, 제2상 시험전에 단일 임상시험이 시행되는 것이 아니라 개발 약제의 특성에 따라 여러 project로 나누어 시행되는 경우가 많다.

5. 제2상 및 3상시험

제2상 시험단계에서 가장 중요한 시험 내용은 초기의 유효용량 탐색(dose-finding)과 대개 후기로 분류되는 위약 통제된 용량반응 관계(placebo controlled dose-response relationship)에 관한 연구 또는 대조약물과의 비교시험 등이 중요하며, 후자의 경우에는 흔히 이중맹검 시험으로 진행된다. 제2상 시험이 비교적 단기간 평가에 그치는데 비해, 제3상 시험단계에서는 약물의 특성에 따라 피험자의 선정기준을 완화하여 많은 피험자를 대상으로 약효와 부작용을 검토하는 장기간의 open trial이나 비교임상시험이 주요 연구로 진행되며, 이 과정



에서 약물상호작용에 대한 검토 연구 등 최종 표식(labeling)에 필요한 다양한 연구가 이루어진다. 항균제와 같이 다양한 적응증이 기재되는 약물들은 제2상 단계에서 통상 주 적응증이 되는 2개 질환에서 임상시험이 진행되고(예 : 호흡기 감염 및 요로 감염), 이외의 감염질환에 대한 검토는 제3상 단계에서 폭넓게 진행되는 것이 일반적이다.

전기 제2상 시험의 피험환자는 일반적으로 혈액, 간장, 신, 심장질환 또는 다른 심한 합병증이 없는 환자를 대상으로 하는 것이 원칙이며, 이는 시험약의 안전성과 유효성의 평가에 대한 장애요인(confounding factors)을 가능한 한 줄이기 위함이며, 가능한 한 병용요법을 시행치 않는 상황에서 시행되어야 한다. 후기 제2상시험 및 제3상시험은 명백하게 구분이 되지 않는 경우도 많으며, 때에 따라서는 후기 제2상 시험 피험자가 제3상의 장기간 투여 시험의 피험자에 포함되는 경우도 있다. 후기 제2상 및 제3상시험은 대개 다기관연구(multicenter study)로 행해지며 피험환자는 다른 질환이나 병용요법을 받고 있는 환자도 신중을 기해서 포함시킬 수 있다. 왜냐하면 이러한 환자가 시판 승인 후 이 신약의 투여를 받을 수 있는 다양한 계층의 개별 환자군을 대표할 수 있다고 생각되기 때문이다.

제2상 및 제3상시험의 피험자가 환자이지만 이 때도 윤리성의 강조는 제1상시험시와 마찬가지로이다. 따라서 위약(placebo)의 투여와 기존 약물과의 비교시험 여부는 기존 적절한 치료제의 존재 여부 등을 토대로 신중히 검토되어야 하며, 예상 피험자 수의 결정, 시험기간은 약물의 특성과 시험의 디자인에 따라서 결정된다. 따라서, 이들 다기관연구(multicenter study)에는 의학통계 전문가의 참여 또는 시험 계획에 대한 자문을 받는 것이 바람직하다. 통상 제3상 시험시기에 제 Ic 상에 해당되는 임상시험이 진행되며 제2, 3상으로 통상 분류하는 임상연구는 Table 3, 4와 같으며 약물의 특성에 따라 연구의 종류 또는 목적이 달라질 수 있다.

항암제, AIDS 치료제 등 현재 유효치료 약물이 없는 질환치료제를 제외하고는 제3상 임상시험 종료 후 이들 자료를 토대로 시판허가를 받고 있다.

6. 제4상 임상시험

제4상 임상시험은 앞의 정의에서와 같은 목적의 연구가 시행되며, 실제 많은 경우 제약회사의 시판허가된 의약품의 marketing을 위한 연구와 시판 후 적정 약물요법을 위한 많은 연구가 이 phase에서 진행된다. 현재 국내에서 시행되는 많은 의약품 임상연구는 이에 해당된다기보다는 소규모의 제3상 연구 또는 후기 2상의 확인 연구로 보는 것이 타당할 것이다. 그러나, 제4상시험은 적정 약물요법을 위한 well-controlled study와 약물요법의 명백한 benefit를 검정하는 즉 surrogate endpoint가 아닌 true endpoint를 검정하는 장기 추적 연구 등이 포함되므로 제4상의 임상 연구의 중요성이 절대로 간과되어서는 안되며 이 phase의 연구 디자인에 많은 역점을 두어야 한다. 제4상 임상연구 연구들의 분류는 Table 5와 같다.

7. 특정 피험자군의 시판허가전 임상시험시 유의 사항

임신가능성이 있는 가임 여성은 초기 용량검색 시험에서는 제외시켜야 하며, 동물시험에서 최기형성 검토 시 동물 시험결과에서 문제가 없이 만족된 경우라도 가임여성에는 후기의 제2상시험에서부터 대상으로 포함시키는 것이 일반적이었으나, 최근에는 성별에 따른 약물동태 또는 약효의 특성 파악을 위해 여성 피험자의 조기 포함이 강조되고 있다. 그러나 가임 여성피험자의 조기 임상시험에 포함시는 시험 전기간중 피임에 대한

표 3. Phase II Studies

〈전기 2상 : IIa〉

Trials to focus on one or more aspects of Phase II a

1. Pilot trial (or trials) of a medicine in patients. These trials may be conducted in either an open-label or a single- or double-blind manner
2. Pilot trial (or trials) of a medicine in normal volunteers challenged to determine the efficacy of a medicine (e.g. castor oil may be used to cause diarrhea, citric acid may be used to produce cough, syrup of ipecac may be used to produce emesis)
3. Dose-response trial in patients to identify the range of active doses
4. Trials evaluating variations in dose level or dosing schedule
5. Initial pharmacokinetic trials in patients as opposed to volunteers, who are enrolled in most Phase I trials
6. Dose ascension (or withdrawal) trial evaluating how rapidly doses may be escalated (or withdrawn) safely
7. Duration of dosing required to achieve a sufficient magnitude of efficacy
8. Dose-interval trial evaluating the time between doses

〈후기 2상 : IIb〉

9. Placebo-controlled double-blind trial (or trials) conducted at one or at multiple sites
10. Placebo-controlled and active-medicine controlled, double-blind trial (or trials) conducted at one or at multiple sites
11. Active-medicine controlled, double-blind trial (or trials) conducted at one or at multiple sites
12. Dose-response-controlled, double-blind trial (or trials) conducted at one or at multiple sites

표 4. Phase III Studies

1. Open-label and both single- and double-blind trials of larger numbers of patients with fewer protocol exclusions than in Phase II
2. Large-scale open-label trials to obtain broad exposure in a wide variety of patients
3. Long-term trials to evaluate efficacy or safety
4. Evaluation of potential new indications
5. Evaluation of new dosage forms or new formulations
6. Evaluation of new dosing regimens
7. Medicine interaction trials (e.g. with other medicines, food, alcohol)
8. Premarket surveillance studies to characterize the safety profile better
9. Marketing-oriented studies (e.g. comparisons with standard therapies)
10. Quality of life trials
11. Cost-benefit, cost-effectiveness, and other pharmaco-economic studies
12. Special efficacy trials (e.g. using different endpoints)
13. Clinical trials in special populations (e.g. geriatric, pediatric, liver failure, renal failure, heart disease)
14. Mechanism-of-action trials

*Commonly classified as phase Ic trials.

대책을 강구해야 한다.

소아 및 신생아에 사용될 가능성이 있는 신약은 이 연령층의 평가는 NDA전 반드시 평가되어야 하는데, 통상 소아에서의 시험은 성인에서 어느 정도 경험이 얻어질 때까지는 진행되어서는 안된다(즉, 성인에서의 후기 제2상 또는 초기 3상 이후). 소아에서의 시험은 연장 아동에서부터 시작하여 저연령층, 유아, 미숙아로 진행하는 것이 바람직하다. 소아과 영역의 임상시험에 대한 자세한 사항은 FDA에서 1978년 발간한 "general considerations for the clinical evaluation of drugs in infants and children"을 참조하기 바란다.



표 5. Phase IV Studies

1. Observational post-marketing surveillance studies of a medicine's use under usual conditions
2. Same as above using a case-control study design
3. Same as the first example for a special cohort of patients
4. Evaluation of a hypothesis (e.g. a medicine may cause a specific adverse reaction) using a large automated multipurpose data base
5. Monitoring of possible adverse events and reports received by companies and regulatory agencies and reported in the literature
6. Clinical well-controlled randomized (or with other characteristics) prospective studies to evaluate one or more aspects of the medicine
7. Marketing-oriented studies
8. Quality of life trials
9. Cost-benefit, cost-effectiveness, and other pharmacoeconomic studies
10. Comparison of a brand name medicine with its generic "equivalent"

8. 최근의 임상시험 내용의 변화

1980년대에 들어 미국 내 시판 허가전 임상시험에 추가를 권장하고 있는 시험 중 두 임상시험이 중요하다고 생각된다.

1) 노인층의 임상시험

첫째는, 약동학 및 약력학적 성상이 젊은 층과 상이함이 많이 보고되고 있으며, 점차 노인 층 인구수의 증가와 많은 약물이 노인 층에 투여되고 있다는 관점에서 노인에서의 임상시험이 1984년 이전으로부터 논란이 되어 왔으며, 1984년 FDA는 (1) 65세 이상의 연령층에 많이 사용이 될 약물, (2) biological homeostatic mechanism에 영향을 주는 약물, (3) 중추신경계 약물, (4) 주된 체외 소실 기전이 신장을 통한 약물, (5) 1st pass effect가 큰 약물, (6) 산화대사과정을 거치는 약물, (7) 활성형 대사물을 갖는 약물은 노인 층에서 제1상의 약동학 연구의 시행과 약력학적 검토가 바람직하며, 제2, 3상 시험에서 노년층 환자가 대상으로 많이 포함되도록 권장하고 있다. 현재 노인층에 대한 임상시험에 대한 가이드라인이 선진국과 국내에서도 발간되었다.

2) Sub-Population의 확인을 위한 약동학 Screening

둘째로, 현재의 임상시험과정에서는 일반적으로 소수의 정상인 피험자와 특정 환자군에서만 약동학적 연구가 시행되고 있어, 시판전 적용용량 조정이 필요한 subpopulation을 분별해야 함이 강조되고 있어 pharmacokinetic screening을 후기 제 2상 또는 제3상 시험과정에 포함시킬 것이 권장되고 있다(population pharmacokinetics). 또한 약동학적 개인차가 큰 약물의 경우 제2, 3상 시험에서 기존의 dose controlled study 보다는 concentration controlled study를 시행함으로써 시판후 적정 약물요법이 가능하도록 유도하는 방법을 FDA에서는 검토하고 있다.

3) NDA전 임상시험 단계의 개념 변화

이상의 두 임상시험 procedure 이외에, 신약개발의 임상시험과정에 있어 미국 FDA의 1988년 10월의 IND regulation의 변화가 주목할 만하다. 첫째 변화는 phase I 임상약리학 연구 상에서 안전성에 대한 문제가 없는 한 연구 계획이나 연구방법 상에 유연성을 부여한 점, 즉 연구 디자인의 과학성을 최대한으로 보장하는 변화

이다. 둘째 변화는 아마 향후 신약개발의 임상연구에 개개 약물의 특성에 따라 큰 영향을 주게 될지 모를 변화로 기존의 임상시험에 따른 시판 허가가 제1상에서 제3상까지의 연구결과를 얻은 후에 이루어짐에 비해서 "life-threatening" 또는 "severely-debilitating illness"(예 : AIDS, Cancer 등)에 대해 기존에 유효치료법 또는 약물이 개발되어 있지 않은 경우, 이들 질환자를 위한 신약 개발에 있어서는 제2상시험 완료 또는 제3상 시험 중간단계에서 risk-benefit analysis로 treatment IND 승인을 함으로써 현재 그 질환을 앓고 있는 환자에게 신약이 빨리 이용될 수 있도록 하며, 계획된 제3상의 treatment protocol에 의해 치료된 환자로부터 제3상에 해당하는 자료를 얻는 방안이며, 이러한 "fast-tracking" 시스템을 도입함으로써 유효한 약물의 개발 기간을 단축시킨다는 것이다. 이러한 시판허가의 방향은 일본과 국내에서도 채택되고 있다.

9. 임상시험과 관련한 규정 및 지침

미국의 신약개발 과정은 그림 3과 같으며 (국내의 신약개발과정도 이와 유사함), 1962년 thalidomide tragedy 이후 신약개발과 관련한 규정의 도입은 IND와 NDA 시스템이다. 또한, 임상시험 과정을 규제하는 규정으로는 GCPs(Good Clinical Practices)가 있으며 이는 임상시험단계를 윤리적이고 과학적으로 이루어 나가기 위해, 임상시험과 관련되는 개인(연구자) 또는 기관(의료기관 및 임상시험 심사위원회, 제약기업) 등의 역할과 책무를 법적으로 규제하는 제도로서, 1981년 미국에서 시작하여 현재는 유럽, 일본 등의 선진 각국에서 이를 시행하고 있고 국내에서도 95년 10월부터 시행되고 있다. 이외에 임상시험과 관련하여 규제의 성격이 아닌 가이드라인 성격의 의약품 임상시험에 관한 지침들이 미국, EC, 일본 등에서 정부 관련 부처의 주관 하에 발행되고 있으며 국내에서 일반지침과 6개 약물군에 대한 임상평가 지침이 발간되고 있다.

따라서 우선 먼저 IND, GCP, NDA에 대해 간략히 설명하고자 한다.

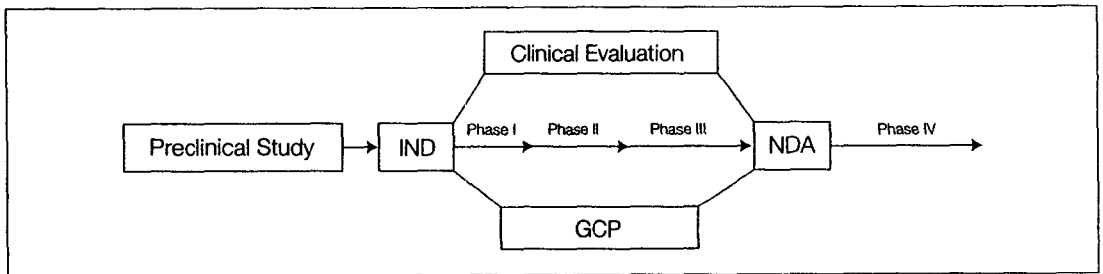


그림 3. Drug Developmental Network

1) IND 제도

신약의 임상시험 관련 제도로서의 IND 시스템은 단지 전임상시험 후 임상시험 개시의 허가를 득하기 위한 제도만이 아니며, 그 근본은 신약개발 정책의 변천에 뿌리를 두고 있다. 즉 행정부서에서 임상시험과정을 관리하며, 임상시험단계에서 행정부서와 sponsor, investigator의 토의(meeting)의 장을 열어 효율적인 임상시험으로 불필요한 임상시험, 잘못 디자인된 임상시험 등 시행착오를 줄여, 특히 많은 피험자가 노출되는 제3상 시험의 시행 여부 검토 등으로 효율적으로 NDA까지 이끌고 가자는 데 의의를 지니는 것이다.

미국과 같은 IND 시스템을 갖추기 위해서는 행정부서에 임상시험 관련 전문 인력이 많이 필요하며, 실제

미국의 FDA에는 CDER(Center for Drug Evaluation and Research) 기관의 800명 직원 중 MD가 200명이 상근하고 있다. 따라서 이러한 제도를 철저히 도입하고 있는 나라는 미국 뿐이며, 영국의 CTC(Clinical Trial Certificate)과정의 CSM(Committee on Safety of Medicine)에서의 검토과정이 이와 유사하나 미국보다는 더 기업주도의 형태이고 프랑스, 일본 등에서도 미국의 IND 과정의 도입을 검토하고는 있으나 아직 여건이 미흡한 실정이다. 국내에서는 현재 미국의 IND와 유사 형태의 제도를 영국의 CSM과 같은 중앙약사 심의위원회를 통하여 시행하고 있으나, 아직 국내에서는 전문인력이 부족하여 견실한 IND 제도 도입의 걸음마 단계라 여겨지며, 미국과 같은 IND 과정의 도입을 위해서는 임상시험상을 이끌어 갈 전문가의 양성이 제도적으로 정착되어야 할 것이다.

2) GCP 제도 및 관련 여건

GCP 제도란 그 목적이 각 임상시험을 윤리적이고 과학적으로 시행토록 하기 위한 제도로써 법적 행정력을 갖는 규정이다. Table 6과 같이 임상시험에 관련된 부서 및 연구자의 역할과 의무를 규정함으로써 그림 4와 같이 피험자의 자율적 참여, 피험자의 안전과 권익을 최대한으로 보장하며, 임상시험의 계획이 해당 의료기관 내 임상시험 심사위원회(IRB, Institutional Review Board; Ethics Committee)의 검토에 의해 윤리적이며 과학적으로 이루어질 수 있도록 하자는 것이다. 이에 대한 자세한 내용은 국내 임상시험 관리기준(KGCP), 미국의 "Current GCPs" 또는 ICH(International Conference on Harmonization)의 GCP 가이드라인을 참조하기 바란다.

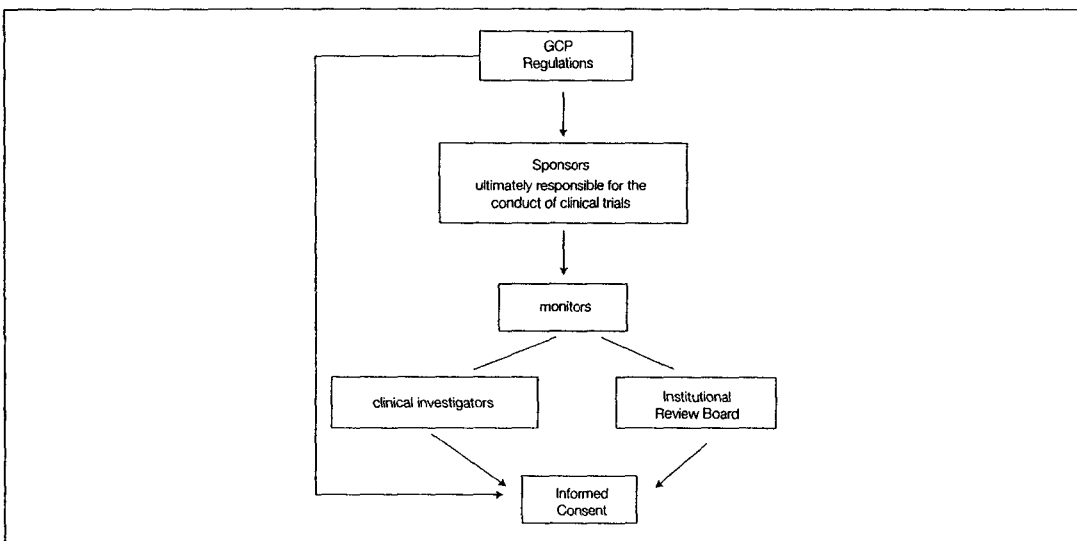


그림 4. The Elements of Good Clinical Practices

표 6. Sets of regulations of unofficially called "good clinical practices"(GCP)

- the obligation of clinical sponsors/monitor
- the obligation of clinical investigator
- the role and responsibilities of the IRB
- patient informed consent requirement

임상 시험을 효율적이며 윤리적으로 진행토록 하는 GCP 규약과 신약개발 여건을 살펴볼 때, 미국이나 영국과 같이 장기간에 걸쳐 인력, 연구기관 등의 여건이 성숙된 국가에서는 GCP의 시행규정이 제약업계, 연구자, 연구기관에서 받아들여지는 데 문제가 없었다. 예를 들면 서구의 경우 신약의 초기임상시험에 관련한 전문인력(임상약리학자)이 국가지원에 의해 장기간에 걸쳐 배출되어 왔으며, 의약품 임상연구 training program 등을 유수 대학들(예 : 미시건 대학)이 운영하고 있다. 또한 연구시설의 측면에서 현재와 같이 전문임상시험 기관인 CRO(Contract Research Organization)가 발달되지 않은 상황에서도 초기 임상시험 특히 제1상과 초기2상의 시험이 미국의 경우에는 NIH의 GCRC(General Clinical Research Center) 지원 프로그램으로 운영되는 각 대학병원내 연구병동과 같은 시설에서 원활히 시행될 수 있었다는 점이다. 또한 인간을 대상으로 하는 연구의 검토 체계, 즉 IRB(임상시험 심사위원회) 또는 ethics committee에 의한 연구계획의 검토가 Helsinki 선언이후 자연스럽게 자리잡고 있었다.

이에 비해 일본의 경우는 비교적 신약개발이 동양권에서는 가장 빨리 이루어졌지만, 신약의 임상시험이 신고제도로 시작되어 제약업계의 주도하에 이루어졌고, 최근까지 일본도 임상시험의 윤리적 측면에서는 암흑기였다 해도 과언이 아니다. 또한 임상시험 이후 승인제도까지를 관리하는 체계와 전문인력의 부족으로 많은 불필요한 약물의 개발이 일본에서 이루어졌고 시판이 되어 온 것도 사실이다. 그러나 일본은 GCP제도 즉 의약품의 임상실시에 관한 기준(안)이 1985년 공표되었고, 1990년에 이를 시행하고 있으며 현재는 90% 이상의 대학병원급에 IRB가 설치되어 표면상으로는 GCP에 의한 임상시험 실시에 문제가 없다. 그렇지만, 동양권인 일본의 경우에도 피험자의 동의 취득등 많은 문제점이 남아 있는 것 같다.

현재, 국내에서도 국내의 여건상(신약개발 과정의 International Harmonization 등)으로 GCP를 시행하고 있다. 그러나 국내의 현실은 현의료기관 체제 내에서 신약의 임상시험 수행여건이 매우 열악한(IRB 운영, 병원내 임상 연구관련 체제, 피험자등의 의식구조 등) 상태이다. 따라서 앞서 언급한 바와 같은 여러 임상시험 관련 여건(IRB설치, 임상연구등 설립, 전문인력 양성, 피험자 동의에 대한 의식전환 등)의 개선에 관·학·연 공히 이해와 협력만이 국내에서 조속한 시일 내에 임상시험 질적향상을 이룰 수 있을 것으로 본다. 또한 최근 국제동향은 GCP에 준해서 시행되지 않은 임상시험 결과는 의약품의 승인과정의 참조 데이터로 인정되지 않고 있는 추세 등과 국내 임상시험의 질적 향상 등을 위해서는 신약의 임상시험은 반드시 GCP 기준에 적합히 진행되어야 하며 시판허가 후 임상시험이나 일반 임상의학 연구도 윤리적 측면에서 GCP 기준에 맞게 진행되어야 할 것이다.

3) 임상시험 평가 가이드라인

선진국에서 GCP 제도가 의약품 임상시험 과정을 통제하는 행정력을 갖는 규정으로 시행되고 있는 반면, 1977년 미국의 FDA에서는 "의약품 임상시험의 일반지침"(General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs)을 필두로 현재까지 각 약효군별 임상시험 평가 가이드라인으로 27편을 발표하고 있다. 이러한 가이드라인은 신약개발 과정에서의 효율적인 임상시험 계획 및 진행을 위한 안내서의 성격으로 발표되고 있으며, 약효군의 특성에 따라 임상연구의 계획에 참조가 되도록 하여 신약개발을 촉진하는 데 그 목적이 있다. FDA의 가이드라인 발표에 이어 EC, 일본 등에서도 유사한 형태의 가이드라인이 발표되고 있고 일본의 경우 일반지침 이외에 17종이 발표되었다. 현재 보건복지부에서도 93년도에 "의약품 임상평가 일반지침", "항암제 임상평가 지침"을 발표하고 95년 "항감염제 임상평가 지침"에 이어 향후에 지속적으로 산·학·연의 연구반을 구성하여 이들 평가지침을 개발 발표할 예정이다. 이러한 지침은 보건복지부 예규로 발표되지만 예규란 반드시 이에 따라야 할 규정의 성격이 아니며 외국의 가이드라인과 같은 안내서의 성격을 지니고 있다.

10. 2000년 이후의 한국내 신약임상시험 관련 변화

신약의 임상시험 및 신약의 허가 과정은 기본개념은 전세계적으로 유사하나, 그 세부 내용 및 요구조건에서는 미국, 유럽 및 일본 등 선진국간에도 차이를 보여왔다. 이에 이들 선진국간에 관련제도의 획일화로 신약이 이를 필요로 하는 환자에 빨리 적용되도록 하기 위한 노력이 1991년부터 ICH ((International Conference on Harmonization)라는 명칭의 회의로 지속되고 있다. 현재 2년마다 열리는 ICH회의가 2000년에 5회 회의를 개최하게 되며 그간 협의된 내용이 선진국의 의약품 관리 및 허가제도에 접목 되었고 ICH의 협의내용에 따라 국내에서도 2000년 1월부터 신약의 전임상시험의 요구조건, 해외 개발신약의 국내임상시험의 필요여부 검토 조건, 해외 개발신약의 개발단계에서 국내 임상시험기관의 참여가능토록 하는 등 많은 제도적 변화를 가져왔다. 특히, 해외개발 신약의 경우 국내 시판허가를 위한 조건에 ICH E5 가이드라인에 따른 큰 변화가 예고되며, 해외 개발 의약품의 경우 갖추고 있는 임상자료에 따라서 국내 임상시험을 면제받을 수도 있으며, 한국인을 대상으로 하는 임상시험이 필요하다고 인정되는 경우 과거와 같은 획일적인 작은 제3상임상시험 만을 요구치 않고 한국인에서 적정약물요법에 필요한 자료를 구축할 수 있는 bridging study를 시행토록 전환된다.

참고문헌

1. 보건사회부; 의약품 임상시험 관리기준(안), 1987
2. 石井淳 等; 治験における IND 査査の意義と役割. 臨床醫學 1988; 4(5):655-686
3. Ambroise-Thomas P, Uzzan B, Chioceoye A, Labcombe F. French context for clinical evaluation of drugs: network of clinical pharmacology and good clinical practices. Drug Information J 1988;22:581-586
4. Dollery CT. Drug regulation in the United Kingdom. Clin. Pharmacol 1975; 19:689-693
5. Food and Drug Administration. FDA Bureau of drugs Clinical Guidelines. General considerations for the clinical evaluation of drugs. U.S. Department of Health, Education and Welfare Public Health Service, FDA, 1971.
6. Food and Drug Administration. Protection of human subjects: Informed Consent. Federal Register 1981; 46:8942-8958
7. Food and Drug Administration. New drug, antibiotic, and biologic, Drug product regulation: Final Rule. Federal Resister 1987; 52:8798-8830
8. Knoop SJ, Worden DE. The pharmaceutical drug development process: on overview. Drug Information J 1988; 22:259-268
9. Spilker, B: Guide to clinical studies and developing protocols. Raven Press, 1984
10. Temple R; Food and drug administration's guideline for clinical testing of drugs in the elderly. Drug Information J 1985; 19:483-486
11. Vestal RE. Methodological considerations for geriatric drug testing(Phase I and trials). Drug Information J 1985; 19:435-445