

## 초기 임상시험 심의사례

### 서 경 원

식품의약품안전청 의약품평가부 기관계용의약품팀

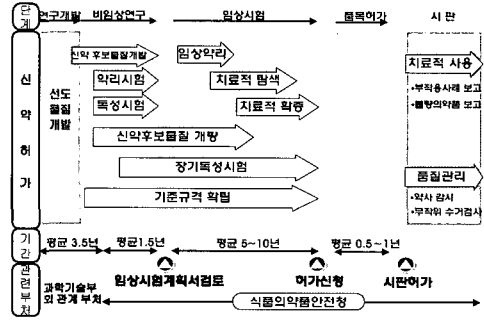
신약개발 과정을 살펴보면, 효력시험, 약리시험과 단기간의 독성시험을 수행한 후 임상시험에 진입하게 된다. 신약 개발 초기의 임상시험에서는 수행된 시험들이 한정적이므로 임상에서의 안전성과 유효성을 예측할 수 있는 충분한 데이터를 확보하기 어렵다. 초기의 임상시험에서는 사람에 대한 안전성 평가가 가장 중요하며 따라서 안전한 용량을 설정하는 과정이 핵심적인 부분이라 생각한다. 최근 미국 FDA에서는 초기에 수행되는 임상시험과 관련하여 두 편의 지침을 제공하고 있다. 한 편은 “Exploratory IND Studies”이며, 다른 하나는 “Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Health Volunteers”이다. “Exploratory IND Study”는 1상 임상시험의 초기에 수행되는 시험으로서 사람에서의 노출이 아주 제한적이며, 치료 또는 진단의 목적이 없는 임상시험을 의미한다. 이러한 “탐색적 IND 시험”은 일반적으로 임상개발 프로그램 초기에 수행되는 “dose escalation, safety, tolerance study” 전에 수행되는 시험으로서 투여기간이 제한적이다(예; 7일). “탐색적 IND 시험”은 여러 가지 유용한 정보를 제공할 수 있는데, 예를 들면, 실험실에서 파악된 작용기전이 사람에서도 같은지(예; 결합특성 또는 효소 억제 등)와 PK 또는 PD의 특성을 고려해서 여러 가지 신약후보물질 중 가장 기대되는 대상을 선정하는데 도움을 줄 수 있다. “탐색적 IND 시험”은 단회 및 반복 투여시험으로 디자인 할 수 있다. 단회투여시험으로 약리작용을 나타내는 용량 또는 그 이하의 용량을 소수의 건강한 지원자 또는 환자에게 투여하여 PK 정보를 얻을 수 있고, 반복투여시험에서는 pharmacologic 또는 pharmacodynamic endpoint를 설정하여 디자인 할 수 있다. “탐색적 IND 시험”에 대한 세부적인 내용은 이번 강연에서 발표할 예정이다. 초기 임상시험에서 중요한 부분이 용량설정이다. “임상시작 최대권장용량[maximum recommended starting dose (MRSD)]”은 건강한 성인에게 처음으로 투여되는 임상용량이다. MRSD의 설정은 독성시험 결과에서 얻어진 NOAEL 수치에 여러 가지의 환산 계수를 적용하여 계산으로 얻어지는 수치이다. 이번 강연에서는 MRSD를 산출하는 자세한 방법을 설명하고, 최근에 검토되었던 초기 단계의 임상시험 심의 사례를 소개할 예정이다.

### 발표순서

- 최초 임상용량의 결정
- 임상시험 심의사례
- KGCP Inspection



### 의약품개발



### 최초 임상용량의 결정

### 최초 임상용량결정 시 고려해야 할 사항

- Toxicity should be avoided at the initial clinical dose.
- 최초 임상용량 결정 시 고려항목
  - Information on the pharmacologically active dose
  - Full toxicologic profile of the compound
  - Pharmacokinetics of the therapeutic (ADME)

### Purpose of Toxicity Study

- 사람에서의 독성반응 예측
- 환자에서 독성을 나타내는 표적장기 및 모니터링 인자 동정
- 임상시험에서의 안전한 투여용량 설정
  - 초회투여용량 등

### 독성반응의 예측

독성병변	임상에서 예측 부작용
탈모	탈모
운동실조, 활동성감소, 호흡곤란	관대감, 무력감
과사성장질환, 장관의 괴사, 설사	위장관 출혈, 설사
귀의 흥반과 귀양, 질점막의 괴양	점막염
안구의 과민성	안구소양증 및 염증
적혈구, 백혈구, 혈소판 림프구 및 호중구 감소	적혈구, 백혈구, 혈소판 림프구 및 호중구 감소

### 독성반응의 반영

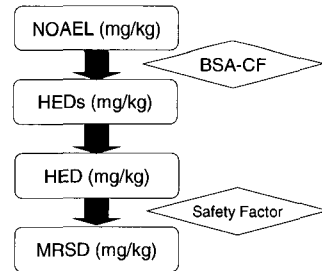
- 모니터 항목의 선정
  - 독성시험에서 간독성이 보임 → 임상시험 중 혈중 GOT 및 GPT의 주기적 측정
- 임상시험 대상 제외 기준 선정
  - 위장관 독성 → 위장병변이 있는 환자 제외
  - 알컷에 대한 생식독성 → 임신·수유부 제외

### 건강한 지원자에 대한 신약의 임상시험에서 최초 임상용량의 결정

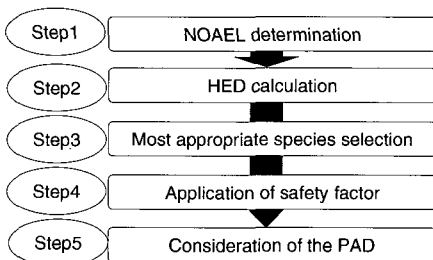
### Definitions

- NOAEL (No Observed Adverse Effect Level)
- HED (Human Equivalent Dose)
- MRSD (Maximum Recommended Starting Dose)
- BSA-CF (Body Surface Area-Conversion Factor)
- PAD (Pharmacologically Active Dose)
- km : conversion factor for mg/kg → mg/m<sup>2</sup> dose

### Selection of Maximum Recommended Starting Dose



### Major Steps of the Algorithm



### Step 1 : NOAEL Determination



- NOAEL (No Observed Adverse Effect Level)  
the highest dose level that does not produce a significant increase in adverse effect
- NOEL (No Observed Effect Dose)  
the highest dose level that does not produce any effect, not just adverse one
- LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level)
- MTD (Maximum Tolerated Dose)  
dose which produced only minimal reversible toxicity

### Step 1 : NOAEL Determination



- 3 Types of Findings when determining NOAEL
  - Overt toxicity (clinical sign, macroscopic and microscopic lesion)
  - Surrogate markers of toxicity (ex. Serum liver enzyme levels)
  - Exaggerated pharmacodynamic effect

### Step 1 : NOAEL Determination



비만치료	1 mg	2mg	4mg
Toxicity Data	체중감소	ALT & AST ↑	Liver necrosis

PPI	10mg	25mg	50mg
Toxicity Data	위벽비후	위벽비후	전위 양

### Step 2 : HED Calculation



- Freireich et al.(1996) and Schein et al.(1970)
- For antineoplastic drug
  - Doses lethal to 10% of rodents(LD<sub>10%</sub>) and MTDs in non-rodents both correlated with the human MTD when doses were normalized to the same administration schedule and expressed as mg/m<sup>2</sup>

표준동물의 기초체중, 용량이 동일하므로 체중의 반경률용량(HED)으로의 변환 (Table 1)

Species	mg/kg의 동물용량을 mg/m <sup>2</sup> 의 용량으로 변환하기 위해서는, 아래의 수치를 곱한다.	mg/kg의 동물용량을 mg/m <sup>2</sup> 의 HED로 변환하기 위해서는 아래의 수치를 곱하거나 나눈다.	
		동물의 체중과 인체의 수를 나눈다.	동물의 용량을 인체의 수로 곱한다.
사람	37	---	---
아담(Adam) <sup>a</sup>	25	---	---
마우스	3	12.3	0.08
랫소드	5	7.4	0.13
개	6	6.2	0.16
원숭이	7	5.3	0.19
기니피그	8	4.6	0.22
도끼	12	3.1	0.32
개	20	1.8	0.54
양서류			
원숭이	12	3.1	0.32
인수류유인	6	6.2	0.16
다람쥐 종류	7	5.3	0.19
개구리 종류	20	1.8	0.54
메이프로락	27	1.4	0.73
아니락	35	1.1	0.95

a: 60kg의 사람을 가정할 때, 최소체중은 50kg로 가정하여 10%의 체중을 가진 경우 HED는 다음 식에 의해 구한다.  
 HED = 동물용량(mg/kg) × (동물의 체중(kg)/사람의 체중(kg))<sup>2</sup>  
 b: 가장 민감한 것은 10%의 체중과 10%의 용량을 이 둘의 반경률용량으로 사용함  
 c: 이 값 절반, cynomolgus, mause, stumpet

### Step 3 : Most Appropriate Species Selection



- HED should be chosen from the most appropriate species
- Default : Most appropriate species is the most sensitive species (lowest HED)
- Factors that could influence the choice
  - differences in A, D, M, E of therapeutic between species
  - class experience about particular model
  - limited biological cross-species pharmacologic reactivity of the therapeutic

### Step 4 : Application of Safety Factor

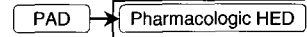


- Purpose : to provide a margin of safety for protection of human subjects  
 $HED/SF=MRSD$
- Safety Factor
  - Default SF=10 (Historically accepted value)
  - Should be evaluated on available information
    - increase : increased concern
    - decrease : reduced concern, added assurance of safety

### Step 4 : Application of Safety Factor

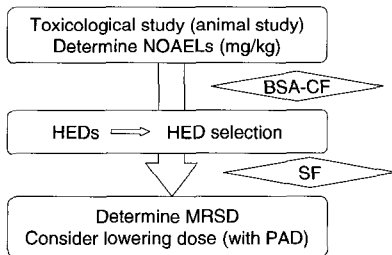
Increasing SF	Decreasing SF
Steep dose response curve Severe toxicities Nonmonotonic toxicity Toxicities without prodromal indicators Variable bioavailability Irreversible toxicity Unexplained mortality Large variability in doses or AUC levels eliciting effect Questionable study design or conduct Novel therapeutic targets Animal model with limited utility	Well characterized class Toxicity easily monitored, reversible, predictable Moderate to shallow dose-response relationship with toxicities Consistent Toxicity across the tested species

### Step 5 : Consideration of the PAD



- $PAD/BSA-CF = \text{Pharmacologic HED}$
- $\text{Pharmacologic HED} < \text{MRSD}$   
: decrease clinical starting dose

### Summary



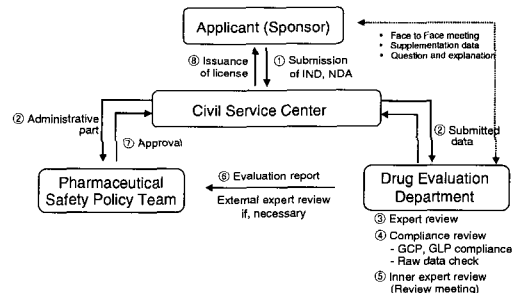
### 임상시험 심의 사례

### 임상시험 지정기관

(Nov., 2005)

Class	Phase I	Phase II	Phase III
General Medicine	21	65	85
Dental Medicine	1	6	6
Total	22	71	91

### 임상시험승인 심사과정



### 임상시험계획 승인 제출자료

- 임상시험계획서 (protocol)
- GMP
- 자기기준 및 시험방법
- 개발계획 및 서론
- 구조결정, 물리화학적 및 생물학적 성질에 관한 자료
- 비임상시험자료 : 독성, 약리
- 임상시험성적자료 (제출 가능한 경우)
- 근거자료목록
- 임상시험자자료집 (IB)

### 제출자료의 면제

- 모든 자료가 요구되는 경우
  - 세계최초의 국내 개발 의약품
  - 외국에서 개발중인 의약품
- Protocol 및 IB 자료집
  - 사전상담에 따라 임상시험 실시의 타당성 인정
  - 허가 후 조건 이행을 위한 임상
  - 희귀의약품, 천연물신약
  - 품목허가와 연관되는 치료적 확증시험으로 충분한 국내의 임상적 근거가 있는 것
  - 국내 사용례가 있으며, 효능, 용법, 조성, 제형, 투여경로를 달리하는 안전성에 문제가 없는 의약품

### 임상시험계획서 (1)

- 임상시험의 명칭 및 단계
- 임상시험실시기관명 및 주소
- 임상시험책임자, 담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명
- 임상시험용의약품 관리약사의 성명 및 직명
- 임상시험의뢰자명 및 주소
- 임상시험의 목적 및 배경
- 임상시험용의약품의 코드명이나 주성분의 일반명, 원료약품 및 그 분량, 제형 등
- 대상질환
- 피험자의 선정기준, 제외기준
- 목표피험자의 수 및 근거

### 임상시험계획서 (2)

- 임상시험의 기간
- 임상시험방법 (투여용량, 투여방법, 투여기간, 병용요법 등)
- 관찰항목, 임상검사항목 및 관찰검사방법
- 예측부작용 및 사용상의 주의사항
- 중지 및 탈락기준
- 유효성 평가기준, 평가방법 및 해석방법 (통계분석방법)
- 부작용을 포함한 안전성의 평가기준, 평가방법 및 보고방법
- 피험자동의서 양식
- 피해자 보상에 대한 규약
- 임상시험 후 피험자의 진료 및 치료기준
- 피험자의 안전보호에 관한 대책

### 임상시험계획서의 주요 검토사항

- 시험의 목적 및 시험의 설계
- 대조군 및 대조약물의 설정
- 맹검 여부
- 피험자 선정기준
- 용법 및 용량 설정
- 유효성 평가 변수
- 통계적 가설
- 피험자 수
- 피험자의 권익 및 보호

### 임상시험계획서의 심의 사례(1)

- 시험의 목적 및 설계
  - 임상시험의 목적을 달성할 수 있도록 합리적, 과학적, 객관적으로 설계
- 사례 1)
  - 천식, COPD, 폐기종에 대한 임상시험을 하나의 시험으로 해결하는 설계는 타당하지 않음
- 사례 2)
  - 비만치료제 임상시험에서 당뇨에 대한 효과를 함께 보는 경우는 가능

### 임상시험계획서의 심의 사례(2)

- 대조군 및 대조약물의 선정
  - 위약대조군 설정의 타당성
    - 중증의 기관지천식치료제 임상에서 위약대조 설정은 문제가 될 수 있음. 증급약은 반드시 설정
    - 위약대조 가능: 발기부전치료제, 비만치료제 등
  - 시장에서 이미 유효성이 의심되는 약물을 대조약물로 선정하는 경우 문제
  - 대조군이 없는 경우, 즉 단일군 시험은 권장하지 않음

### 임상시험계획서의 심의 사례(3)

- 맹검 관련 : 이중맹검이 유지되어야 함
  - 주사액에 색깔이 있는 경우 튜브 등을 은박지로 포장 권고
  - 에어로졸제제나 DPI 제제 등 용기가 특이한 경우도 해당
  - 현실적으로 이중맹검이 불가능 한 경우는 고려
    - 사례 : 당뇨병복합제의 경우 이중맹검을 위하여는 16개 정도의 정제를 복용해야 하는 경우
  - 중간분석이 있는 경우 맹검 유지를 위한 방안 확보

### 임상시험계획서의 심의 사례(4)

- 피험자 선정 기준 관련
  - 시험의 목적과 대상질환에 적합한 환자 선정
  - 동일 효능군 유사 약물의 경우와 비교
    - 비만치료제 : BMI 30kg/m<sup>2</sup>, 또는 당뇨병, 고혈압, 고지혈증 등이 있는 BMI 27kg/m<sup>2</sup>
    - 폐경과 관련된 혈관운동성 증상 : 폐경기 여성으로서 하루에 최소 3-4회 이상의 중등도 내지는 중증의 흉조 혹은 일주일에 20회 이상의 흉조가 발생하는 피험자
    - 우리나라의 질병 기준이 외국과 상이한 경우 고려
      - 예 : 비만에 대한 기준

### 임상시험계획서의 심의 사례(5)

- 용법 및 용량설정 관련
  - 용량설정 시험 또는 근거 없이 치료적확증임상시험 수행 불가
  - 사례 1)
    - 용량설정시험에서 10mg, 20mg 용량간에 유효성 차이가 없었음에도 불구하고 3상 시험의 투여용량을 20mg 선정하는 경우 타당하지 않음
  - 사례 2)
    - 1일 2회 10μg 흡입, 1일 1회 20μg 흡입하는 두 용량의 DPI 제제의 경우 각각에 대한 임상시험 수행

### 임상시험계획서의 심의 사례(6)

- 유효성 평가변수 관련
  - 유효성 평가 시 연구자간에 차이를 최소화하고 객관적인 평가가 가능하도록 하여야 함
    - 예 : 위의 미란에 대한 score
  - 최신의 과학적으로 입증된 평가변수 권고
    - 예 : 위염
      - 과거 : 자, 타각 증상
      - 현재 : 내시경
  - 유효성 평가변수에 대한 근거 자료 필요

### 임상시험계획서의 심의 사례(7)

- 유효성 평가변수 관련
  - 2상 임상시험의 경우 surrogate marker 사용 가능
  - Surrogate marker와 3상 임상시험의 평가변수 사이의 상관성 제시
    - 위궤양, 위염 치료제 : 위 내 pH 측정
    - 항암제 : 종양의 반응률
      - 3상 : 생존기간, 재발이 없는 기간, 삶의 질 등
    - 골다공증치료제 : BMD 측정
      - 3상 : 수년간 골질량

### 임상시험계획서의 심의 사례(8)

- 통계적 가설 : 우월성, 비열등성, 동등성
- 피험자 수
  - 가설을 검증 할 수 있는 충분한 수의 피험자 수 산출
  - 가설에 대한 근거자료 필요
  - 다국가 임상인 경우 전체 피험자 수와 국내 피험자 수 기재

### KGCP Inspection

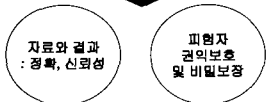
### 임상시험 실태조사 근거

- 의약품등의 안전성·유효성 심사에 관한 규정
  - 제18조(임상시험계획승인 후속조치)제4항
  - 식품의약품안전청장은 식품의약품안전청장이 정한 의약품임상시험관리기준에 따라 임상시험에 대한 실태조사를 실시한다.

### 실태조사 기본사항

### KGCP 목적

임상시험의 계획·시행·실시·모니터링·점검·자료의 기록 및 분석·임상시험결과보고서 작성 등에 관한 기준을 정함



### GCP ( ICH E6)

- A standard for the design, conduct, performance, monitoring, auditing, recording, analyses, and reporting of clinical trials
  - that the Data and Reported Results are Credible, and Accurate = **Quality Data**
  - that the Rights, Integrity, and Confidentiality of Trial Subjects are Protected = **Ethics**

**GCPs = Quality Data + Ethics**



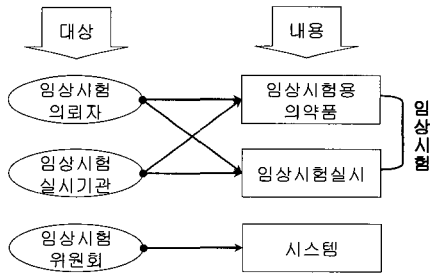
### 실태조사(Inspection) 정의

- 제2조의 49
  - 식품의약품안전청장이
  - 임상시험관리기준 및 관련규정에 따라 임상시험이 실시되었는지를 확인할 목적으로
  - 시험기관, 의뢰자 또는 임상시험수탁기관 등의 모든 시설·문서·기록 등을
  - 현장에서
  - 공식적으로 조사하는 행위를 말한다.

### 실태조사 실시기준

- 안전성유효성심사 신청
  - 국내임상시험 실시 후 결과보고서 제출
  - 외국에서 실시한 임상시험자료 제출
- 임상시험 실시상황보고
  - 임상시험기관: 피험자 탈락·중지, 이상반응 보고 다수
  - 3년이상 장기 수행
  - 윤리적 문제 우려
  - 최근 1년내 임상시험 관리기준 위반 행정처분 경험 책임자 또는 기관
- 임상시험 종료보고
  - 국내 품목허가 신청시까지 잠시간 소요 & 의뢰자 요청.
  - 진행 중 실태조사에서 지적사항 발견 경험

### 실태조사 범위



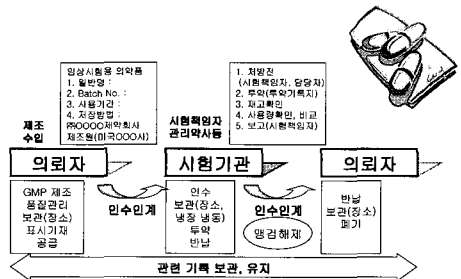
### 임상시험 의뢰자

- 임상시험심사
  - Master file
  - 모니터링 보고서 : 모니터링 내용
  - 임상시험에 관한 계약서
- 임상시험용 의약품
  - 제조지시서 및 표준작업지침서
  - 품질관리기록서 또는 제품시험성적서
  - 포장기록
  - 임상시험용의약품 구매, 관리, 운송에 대한 기록
  - 임상시험용의약품라벨
    - '임상시험용의약품' 이라는 표시
    - 제품의 코드명 또는 주성분의 일반명
    - 저장방법 및 제조업자의 상호

### 임상시험 실시기관

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 대상                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 임상시험실시 기관장</li> <li>■ 임상시험 심사위원회</li> <li>■ 임상시험자</li> <li>■ 관리약사</li> <li>■ 문서보관 책임자</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 임상시험실시                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 피험자동의서</li> <li>■ CRF와 근거문서</li> <li>■ 계획서 준수여부</li> <li>■ 모니터링 기록서</li> </ul> </li> <li>■ 임상시험용의약품                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 임상시험의약품수물현황</li> <li>■ 임상시험용 의약품 관리현황</li> <li>■ 임상시험용의약품 투약일지</li> </ul> </li> </ul> |
|---|---|

### 임상시험용의약품

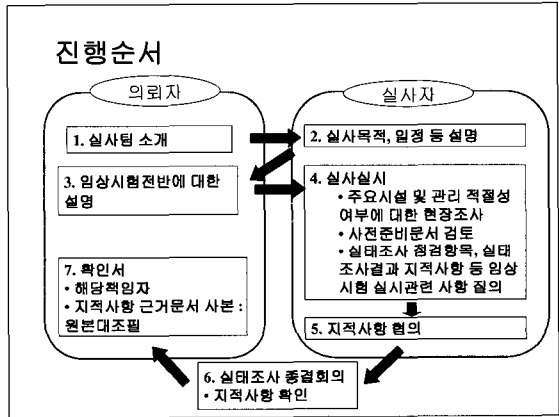
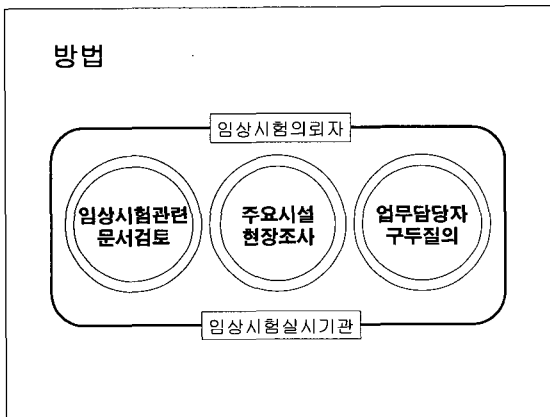






# During Inspection

- ## 참석대상
- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 임상시험실시기관 관련                     <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 임상시험 책임자</li> <li>■ 임상시험심사위원회 위원장</li> <li>■ 관리약사</li> <li>■ 문서보관책임자</li> <li>■ 임상시험담당자, 코디네이터, 임상시험모니터요원 등</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 임상시험의뢰자 관련                     <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 임상시험관리책임자</li> <li>■ 임상시험모니터 요원</li> <li>■ 임상시험의약품 제조(수입)책임자 및 품질관리책임자</li> <li>■ 임상시험수탁기관의 임상시험담당자</li> </ul> </li> </ul> |
|--|---|



## 확인서

제약사 업무지침 제11호 제2차(제24)

<p><b>의뢰자</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 담당자 직명</li> <li>○ 직 호</li> <li>○ 직위</li> <li>○ 업무담당자 직명</li> <li>○ 직위</li> <li>○ 직 호</li> </ul>	<p><b>확인서</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 담당자 직명</li> <li>○ 직 호</li> <li>○ 직위</li> </ul>
--	---

본 기관의 임상시험실시기관 업무지침 제11호 제2차(제24)에 따라 현장조사 실시 결과 다음과 같이 확인되었습니다.

본 기관의 임상시험실시기관 업무지침 제11호 제2차(제24)에 따라 현장조사 실시 결과 다음과 같이 확인되었습니다.

<p>현장조사 결과</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 현장조사 결과</li> <li>○ 현장조사 결과</li> <li>○ 현장조사 결과</li> </ul>	<p>현장조사 결과</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 현장조사 결과</li> <li>○ 현장조사 결과</li> <li>○ 현장조사 결과</li> </ul>
--	--

이름: [ ] 직책: [ ]

서명: [ ] 직책: [ ]

# Post Inspection

- 결과보고
- 후속조치

### 출장복명

서명:  출장복명

임상시험, 임상조사, 출장복명

□ 목적지:

별개 서류 임상시험계획서기 임무용 수여하였기, 그 결과를 제출하 필요요지  
 합니다

1. 조사 일시:

2. 조사 대상:

3. 조사내용 요약:

연월	연장 기한	출발일	출처	회 고요제
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				

4. 조사 결과 요약 (주요사항)

○ 임상시험 결과 관련

○ 00000

연월	조사일	조사대상	조사결과
1			
2			
3			
4			
5			

○ 임상시험결과

연월	조사일	조사대상	조사결과
1			
2			
3			
4			

5. 의견제시

○ 임상시험결과

○ 임상시험결과

### 위반사항 분류

#### ■ 행정처분

- 영백한 약사법규, 임상시험관리기준 위반사항이 확인되어 약사법 시행규칙의 행정처분에 따라 행정처분을 요하는 경우

#### ■ 조치사항

- 주의촉구: 임상시험 관리기준 또는 계획서에 대한 미비한 지적사항으로 재차 위반시 행정처분이 가능한 사항
- 시정조치: 임상시험 결과에는 영향을 미치지 않으나 개정·시정이 요구되는 사항
- 시정권고: 향후 임상시험의 원활한 수행을 위해 자발적인 시정을 요하는 권고사항

### 행정처분

위반사항	행정처분내용			
	1차	2차	3차	4차
서약내용이 기재되지 아니한 기관에서 임상시험 실시	당해종목 임상시험 임무장지 6월	당해종목 회수명기		
시험지침의규정 미준수	당해종목 임상시험 임무장지3월 및 임상시험특약지침준	당해종목 임상시험 임무장지 6월 및 임상시험특약지침준	당해종목 임상시험 임무장지 9월 및 임상시험특약지침준	당해종목 회수명기 및 임상시험특약지침준
시험지침의규정 미준수	당해종목 임상시험 임무장지3월 및 임상시험특약지침준	당해종목 임상시험 임무장지 6월 및 임상시험특약지침준		
기타 서약내용이 정한 임상시험관리기준 미준수	경고	당해종목임상시험 임무장지1월	당해종목임상시험 임무장지3월	당해종목임상시험 임무장지6월
임상시험특약자가 임상시험 실시기준 미준수	경고	임상시험배제 3월	임상시험배제 6월	임상시험배제 9월