

의약품개발과 임상연구

류 항 목/국립보건안전연구원

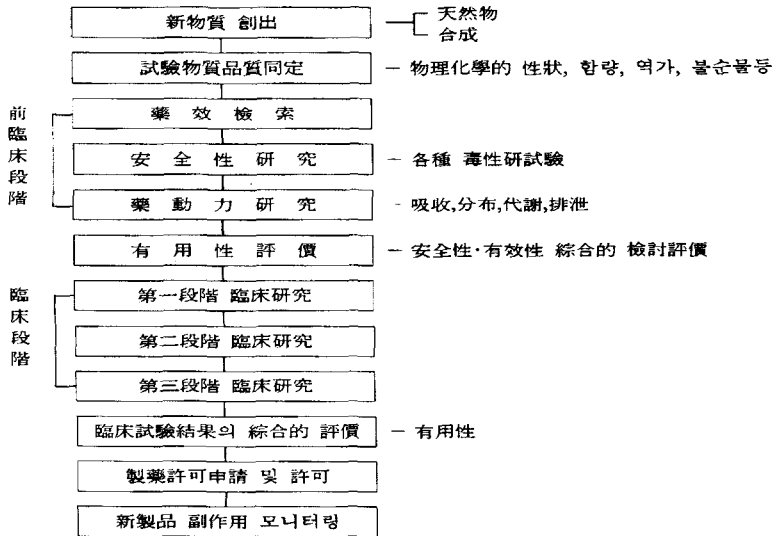
1. Introduction(概要)

의약품의 안전성 확보와 유효성 입증은 전 임상 단계에서 아무리 분명하게 규정되었다고 하더라도 궁극적으로 사람에게 투여되기 때문에 최종평가는 인체시험을 통하여 실시되어야만 한다. 즉, 신개발 의약품이 사람의 질병을 치료 또는 예방하는데 효과의 유무, 그리고 인체에 대한 위험한 작용의 정도와 빈도 또는 예기치 못한 부작용과 독성등을

종합적으로 검토하여 약물의 유용성을 최종적으로 평가하는데 목적이 있다. 우리나라에서도 1987년 보사부고시 87-87호로 임상시험관리기준을 고시하여 임상시험 조건들을 제도화시켜 안전하고 정밀한 평가를 실시하도록 유도하고 있다.

앞으로 신약개발이 활발하게 되므로 임상약학에서 주도적으로 임상연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

I. 新藥開發過程의 圖說



II. 新藥許可 安全性 有效性 檢討資料

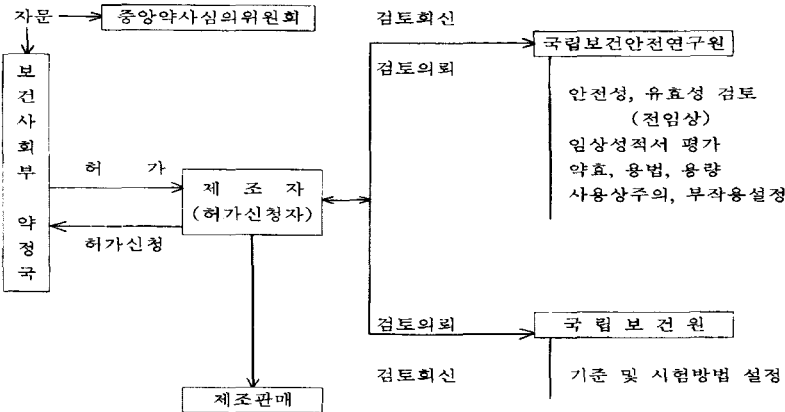
- ① 기원 또는 발견의 경위에 관한 자료
- ② 구조결정 및 물리화학적 성상에 관한 자료
- ③ 경시적 변화등 안전성에 관한 자료
- ④ 안전성 시험자료
 - (1) 급성독성 및 아급성독성
 - (2) 만성독성
 - (3) 최기형성
 - (4) 발암성
 - (5) 변이원성
 - (6) 항원성

- (7) 의존성
- (8) 국소독성등
- ⑤ 약리시험자료
 - (1) 효력시험(약효 Screen)
 - (2) 일반약리(General pharmacology)
 - (3) 약동력(Pharmacokinetic)

이상의 ④ 및 ⑤의 시험자료를 전임상시험(preclinical test)이라고 한다.

- ⑥ 임상시험성적서
 - (1) 외국사용 예
 - (2) 국내 유사품과의 비교표
- ⑦ 기타 참고자료

III. 新藥許可節次



IV. 臨床研究

1. 임상시험연구의 목적

- ① 신개발 의약품이 사람의 질병을 치료 또는 예방하는데 효과가 있는가
- ② 인체에 대한 위험한 작용은 있는가. 있다면 정도와 빈도 또는 예기치 못한 부작용과 독성은 없는가 등을 종합적으로 검토하여 약물의 유용성을 최종적으로 평가하는데 목적이 있다.

2. 임상시험대상

- 1) 신약
 - 2) 기타 의약품
 - ① 투여경로가 변경되는 것
 - ② 효능효과가 추가되는 것
 - ③ 용법용량이 상이한 것
 - 3) 인체에 위해를 가할 우려가 있거나 의학적 효능 및 효과가 중요시되는 의료 용구
3. 임상시험실시에 따른 대책

가) 시험약물의 안정성, 유효성에 관한 기초적 연구결과와 평가

인체시험을 하기전에 동물을 대상으로 약효와 약리를 추적하는 Screen test 단계와 독성정도 및 양성(Toxic virulence and pattern)을 규명하는 Safety test 단계로 구분되며 이 과정에서 얻은 모든 시험결과는 사람을 대상으로 실험을 할 때 약효와 독성 부작용 예측 및 그에 대한 안전대책 강구에 기초적인 정보를 제공하는데 중요한 의의가 있다고 하겠다. 따라서 이 단계를 거치지 아니하고는 인체시험을 실시할 수 없는 것이다.

나) 인권문제 등 제도적 안전대책

의약품의 안전성 확보와 유효성 입증은 전임상 단계에서 아무리 분명하게 규명되었다고 하더라도 궁극적으로 사람에게 투약되기 때문에 최종평가는 인체시험을 통하여 실시되어야만 한다. 그러나 사람을 함부로 시험대상으로 할 수 없기 때문에 다음과 같은 조건들을 제도화시켜 가장 안전하고 정밀한 평가를 실시하도록 유도시키는 것이 우리가 현재 추진하고 있는 임상시험관리기준이라고 하겠다.

- ① 인권문제
- ② 환자의 안전문제(응급처치대책 및 정보전달 체계)
- ③ 시험용 약물의 제조관리
- ④ 참여 의료진의 자격 및 준수사항
- ⑤ 실시병원의 시험요건 및 심사위원회의 구성과 역할
- ⑥ 부작용 피해정도에 따른 피해보상(의뢰자의 서약서)

위와같은 제도는 미국에서는 IND(Investigational New Drug) 일본에서는 치험제도라 하여 현재 실시하고 있으며 우리나라에서는 1987년 보건사회부 고시 87-87호로 임상시험관리기준을 고시하였음. 이와같은 규정은 미국, 일본과 우리나라 모두가 시험대상자의 인권문제를 안전문제를 근원으로 하고 있다.

4. 임상시험방법

대체적으로 임상시험은 다음과 같은 방법이 널리 이용되고 있다.

1) 단독시험

- ① Open Study(비맹검)
- ② Single Blind(단순맹검)

2) 비교시험(Controlled trial or Comparative Study)

- ① 비맹검(Open Study)
- ② 단순맹검(Open Study) 균간비교, 교차비교
- ③ 이중맹검(Double Blind) 균간비교, 교차비교
- * 균간비교(Group Comparative Trial)

투약대상자를 무작위로 구분하여 각군간 비교하는 방법

- 시험약 투약군
- 대조약 투약군

- ┌ 위약투약군 Placebo
- └ (필요에 따라 가급적 포함이 좋다)
- ┌ 표준투약군 Control

- 시험약군과 표준약군과의 비교
- 시험약군과 위약군과의 비교
- 시험약군, 표준약군, 위약군의 비교

* 대조약으로 위약투약군의 필요성
심리적효과 환경요인(기온, 정신적 Stress, 육체적피로기 고혈압에 있어서는 많이 작용) 등은 약효와는 관련없이 다소의 치료효과가 기대되기 때문에 약효평가에 참고의 필요성이 있다.

* 대조약으로 표준약의 선택
대조약은 약효와 안전성이 충분히 입증된 국내 시판품 중에서

- 1) 화학적
- 2) 약리학적
- 3) 임상적용상의 유사성이 있는 것을 선택하여야 하며 선택 사유를 명확히 밝혀야 한다.

* 균간비교 시험의 장단점

- 장 점
- ① 동시에 약효비교 가능
- ② 대상환자가 많아 다양한 성적과 해석이 가능

- 단점
- ① 다수의 중역이 필요
- ② 여러가지 조건에 따른 균일성이 결여되어 비교가 어렵다.

* 교차비교(Cross Trial)

동일개체의 대상을 전반기는 시험약 또는 대조약을 투약하고 일정기간 휴약하여 Wash Out한 후 전반기에 투약하지 아니한 시험약 또는 대조약을 투여하여 비교하는 시험

- 장점

- ① 동일 대상환기, 불 대상으로 하여 약물간의 약효를 비교하는데 제한조건의 균일성이 보장됨
- ② 대상예수가 적고
- ③ 약효평가가 비교적 용이함

- 단점

- ① 실시시간이 길어 탈락 중지예가 많고
- ② 투약기의 중간에 Wash Out을 위한 후 투약기가 필요

* 이중맹검법(Double Blind Method)

시험자나 환자의 편견을 배제하기 위하여 시험관리자(Controller) 이외는 어느것이 시험용약인지 또는 위약 및 대조약인지를 구분하지 못하도록 Double Blind(이중맹검)화 하여 공평성과 신뢰성을 보장하기 위한 방법으로 임상시험의 최종평가는 일반적으로 이중맹검법을 실시한다.

5. 임상시험의 단계별 목적

임상시험단계는 Phase I, Phase II의 Clinical Pharmacy단계와 Phase III의 Clinical Trial단계로 구분되며 최근에는 시판후의 부작용을 Monitoring 하는 것을 Phase IV라고 한다.

1) Phase I

전임상시험 결과 유효성이 기대되고 안전성이 보장된다고 평가될 때 처음으로 사람을 대상으로 시작하는 시험이다. 이 단계는 환자가 아닌 건강한 지원자(10-20명 KGCP)를 대상으로 단회 또는 반복 투여로 약물동태시험 및 약물동력학시험을 실시하여 투여량과 투여법을 설정하는데 주목적이 있다.

① 안전투여량 설정

전임상시험에서 추정된 사람에 대한 안전량 가운데 가능한 한 최저량에 시작하여 안전성을 확인하면서 점차 증량하여 극량 또는 Tolerance량을 확인함.

② 약동력(Pharmacokinetics)시험을 통하여(흡수, 분포, 대사, 배설)

(1) 용법용량 결정

(2) Bioavailability 및 Biocquivalence

2) Phase II

Phase I에서 얻어진 건강인에 대한 시험결과에 입각하여 처음으로 소수의 환자를 대상으로 전임상시험에서 탐색된 약효를 확인함은 물론

- ① 시험약의 초회 투여량
- ② 유효투여량의 범위
- ③ 약효와 용량과의 관계
- ④ 부작용 등을 조사한다.

이 단계는 신약개발과정에서 가장 중요한 step이며 최근에는 이 과정을 전기와 후기로 나누고 있다.

- 전 기(Pilot시험)

극히 제한된 조건을 구비한 극소수의 환자를 대상으로 치료시험을 한다. 이 단계는 약효와 용량 관계를 탐색하는 단계다.

- 후 기

전기 시험에서 탐색된 용량으로 대상환자를 경증에서부터 중증까지 폭도 확대하고 증례수 및 검색내용도 확대하여 투여량을 확정, 효과 및 부작용을 평가한다. Open Trial

3) Phase III

Phase III에서 얻어진 지식을 갖고 더욱 내상범위를 확대(연령, 증정도, 합병증, 치료환경, 병용요법, 투여기간, 예수 등)하여 실시하는 단계

4) Phase IV

Phase I에서 부터 시작하여 건강인에서 환자로 소수 예에서 다수로 극히 제한된 대상에서 다양한 대상으로 효과와 부작용을 조사하고 그 유용성이 인정되어 제초편제를 허가하게 된다. 그러나 이러한 여러 단계를 거처서 확인되었다고 하더라도 이 약의 전보가 완전히 밝혀진 것이라고는 볼 수 없기 때문에 시판 후 광범위한 대상에서 이루어지는 치료의 실태 및 부작용 양상에 대하여 지속적인 임상결과를 수집평가하여 보정하는 단계라고 하겠다.

6. 임상시험계획 및 성적서

임상시험 성적서는 각 대상환자에 대한 Case Study Record를 종합분석하여 약의 유효성과 안정성을 평가하고 유용성을 판단토록 작성되어야 하므로 약물의 투여방법, 환자의 선택, 효과판정 기준 등이 임상실시전에 design되어져야 한다.

따라서 임상계획서는 약물과 실시방법에 따라 차이가 있겠으나 대체적으로 다음과 같은 내용을 구체적으로 계획하여야 한다.

- 임상 Protocol의 내용

- 1) 대상환자
- 가) 선택기준

나) 제외기준

다) 질환별 환자의 상태구분(중증, 경중증)

라) 성별, 연령별 분포

마) 환자수(투약군의 예수는 최종평가를 받은 예수가 30에 이상이어야 되므로 중도 탈락 예수를 고려하여 충분한 대상이 계획되어야 하며 대조군이나 위약군이 포함되어서는 아니된다.)

2) 투약 및 방법

가) 용법용량

나) 투약기간

다) 대조약을 사용할때는 대조약의 선택 사유(대조약은 자료와 정보가 충분한 유사시판품을 선택함이 좋다)

3) 임상실시방법 - Double Blind 또는 Open Trial 등

4) 약효판정기준(저효, 유효, 약간 유효, 무효약 화등에 대한 판정기준)

5) 약효평가지표 및 방법

가) 임상검사치(X선, 내시경, 혈액생화학적 검사등)

나) 자각적 증상의 개선도

다) 타각적 증상의 개선도 - 투약전, 투약중, 투약후등 단계별로 실시

6) 인체안전검사 및 부작용

가) 혈액학적, 생화학적 등 임상검사치의 추이로서 긴, 위장등의 조직장기에 미치는 영향을 투약전, 투약중, 투약후 등 단계별로 실시하여 안전유무를 확인하여야 한다.

나) 부작용의 발현빈도정도, 증상회복 등에 대한 관찰 소견

7) 유용성의 평가(결론)

약효와 부작용 발생등을 종합평가하여 유용성 여부를 판단 결론되어 저야 하고 대조시험인 경우는 대조약과 비교평가 해야 한다.

문 헌

Adverse drug reactions.(Editorial). *Br Med J* 1981; 282: 1819.

Beyer KH: *Discovery, Development and Delivery of New Drugs*. SP Medical & Scientific Books. 1978.

Bezold C: *The Future of Pharmaceuticals: The Changing Environment for New Drugs*. Wiley, 1981.

Cumulative list of orphan drug and biological resignations. *Federal Register* 1987; 82: 3778.

Dixon RL(editor): Extrapolation of laboratory toxicity data to man: Factors influencing the dose-toxic response relationship.(Symposium.) *Fed Proc* 1980; 39: 53.

Editor's Page: Code of ethics of the World Medical Association: Declaration of Helsinki. *Clin Res* 1966; 14: 193.

Glantz SA: *Primer of Biostatistics*. McGraw-Hill, 1981.

Jick H: Drugs Remarkably nontoxic *N Engl J Med* 1974; 291: 824.

Malmfors T, Teiling A: LD50: Its value for the pharmaceutical industry in safety evaluation of drugs. *Acta Pharmacol Toxicol* 1983; 52(Suppl 2): 229.

Rawlins MD: Clinical pharmacology Adverse reactions of drugs. *Br Med J* 1981; 282: 974.

Riegelman RK: *Studying a Study and Testing a Test: How to Read the Medical Literature*. Little, Brown. 1981.

Schwartzman D: *Innovation in the Pharmaceutical Industry* Johns Hopkins Univ Press. 1976.

Silverman M, Lee PR: *Pills, Profits, and Politics*. Univ of California Press. 1974.

Sloan D et al: Drug evaluation after marketing. *Ann Intern Med* 1979; 90: 257.

Smith W: Drug choice in disease. Chapter 1 in: *Clinical Pharmacology: Basic Principles in Therapeutics*. 2nded. Melmon KL, Morrelli HF(editors). Macmillan, 1978.

Spilker B: The development of orphan drugs: An industry perspective. Pages 119-134 in: *Orphan Diseases and Orphan Drugs*. Scheinberg JH, Walsh JM(editors). Manchester Univ Press, 1986.

Venning GR: Identification of adverse reactions to new drugs.(5 parts). *Br Med J* 1983; 286: 199, 289, 365, 458, 544.

Young FE et al : The FDA : New procedures for the use of investigational drugs in treatment. *JAMA* 1988 ; 259 : 2267.

Zbinden G, Flury-Reversi M : Significance of LD₅₀-test for the toxicological evaluation of chemical substance. *Arch Toxicol* 1981 ; 47 : 77.