

Anti-Infective drug의 임상 시험

한독약품 의학담당 이사
이 일 섭

1. 임상 시험이란 약물이 어떠한 질병의 치료나 예방에 도움이 되는지를 평가하거나 또는 약물로 인한 부작용 등을 평가하는 연구이다. 요즘 국내에서는 신약개발 열의에 따라 신약개발의 중요한 단계인 임상 시험에 대한 관심도 고조되고 있다. 일반적으로 임상 시험은 단계에 따라 제1상에서 제3상 임상 시험으로 구분되며 시판 후에 시행되는 임상 시험은 제4상 임상 시험 또는 시판 후 조사라 부른다. 먼저 각 임상 시험 단계에 대해 알아보면,

1) 제1상 임상 시험

제1상 임상 시험은 임상 약리(Clinical Pharmacology)라 부르기도 하는데, 전 임상 동물시험으로부터 얻어진 독성 및 약리 작용의 자료를 토대로 적은 수의 건강한 자원자를 대상으로 약물의 체내 동태(Pharmacokinetics)를 비롯하여 인체 내에서의 약리 작용 및 부작용, 인체에게 심각한 부작용 없이 투여할 수 있는 약물의 범위 등의 조사를 목적으로 하는 임상 시험이다.

2) 제2상 임상 시험

제2상 임상 시험(Clinical Investigation)은 적은 수의 환자를 대상으로 약물의 유효성과 안전성을 조사하는 임상 시험 단계로 약리 효과를 확인하고, 적절한 용량 및 용법을 결정하기 위한 초기 단계 임상 시험이다.

3) 제3상 임상 시험

제3상 임상 시험(Clinical Trial)은 제2상 임상 시험

을 통하여 얻어진 유효성을 토대로 보다 많은 환자를 대상으로 약물이 가지고 있는 각각의 적응증을 대상으로 그 약물의 유효성과 안전성을 조사하는 임상 시험이다.

4) 제4상 임상 시험

제4상 임상 시험(Post-Marketing Surveillance)은 약물의 시판 허가를 득한 후 보다 많은 환자를 대상으로 약물의 부작용(빈도)에 대한 추가 정보를 얻기 위한 조사, 특수한 환자군을 대상으로 하는 임상 시험 그리고 새로운 적응증에 대한 시험을 말한다.

2. 일반적으로 상기의 임상 시험은 단계적으로 규정에 따라 진행되는데, 이 임상 시험에 관한 규정을 임상 시험 관리 기준(Good Clinical Practice)라 하며 임상 시험을 윤리적이며 과학적으로 수행하기 위한 규정이다. 이 제도는 미국에서 시작하여 유럽, 일본 등 선진국에서는 이미 시행되고 있으며 최근에는 WHO에서도 GUP 규정을 만들었다. 우리나라 보건 복지부도 1987년 임상 시험 관리 기준안을 만들었으며 최근에 확정되어 1995년 10월부터 시행되고 있다.

GUP는 임상 시험을 수행함에 있어 임상 시험에 참여하는 의사, 피험자, 의뢰자의 의무 및 실시기관내 임상 시험 심사위원회의 임무 등을 규정하고 있다. 이를 알아보면,

1) 임상 시험 심사위원회(Ethics Committee, IRB)

임상 시험에 참여하는 환자를 보호하고 임상 시험

을 관리 및 감독하여 임상 시험 과정이 윤리적으로 수행되도록 하는 기능을 가지고 있다. 즉 임상 시험 계획을 심사하고, 임상 시험 과정을 관리하며 임상 시험 종료 후 심사를 하게 된다. 또한 위원회의 위원은 윤리적 측면을 고려하여 비의료인을 포함하여 구성하게 되었다.

2) 임상 시험 의뢰자(Sponsor)

임상 시험 의뢰자란 일반적으로 약물을 개발하여 임상 시험을 의뢰하는 제약 회사 또는 연구소가 된다. 의뢰자는 전임상 연구 결과의 윤리적 과학적 타당성을 검토하고, 적절한 임상 연구자를 선정해야 하며, 그에게 약물에 관한 정보를 제공해야 하고, 이를 monitoring 하는 Monitor를 선정하여 관리하고 부작용 등에 대해 적절히 대처해야 한다.

3) 임상시험 Monitor

Monitor는 임상 연구자와 긴밀히 협조하여 연구 진행 사항을 파악하고 환자 기록부를 확인, 점검하며 시험약 등 시험 진행에 필요한 것들을 제공하고 확인하는 업무를 한다.

4) 임상 연구자(Investigator)

임상 시험 약물의 유효성, 안전성 평가에 적절한 전문 지식을 갖고 있는 의사를 말하며, 임상 시험에 대한 진행 및 감독에 책임을 지게 된다. 또한 임상 시험 진행중 부작용 등에 대해 보고 의무를 가진다.

5) 피험자

임상 시험에 대상이 되는 피험자는 제1상 이상 시험시는 건강인이며, 그 이후 단계에는 질병을 갖고 있는 환자가 된다. 임상 시험에 참여는 피험자의 자발적인 참여로 이루어지며 참가시 동의서에 참가 동의 후 참가하게 된다. 동의서는 임상 시험에 관련된 사항을 피험자가 이해할 수 있는 언어로 설명해야 하며 피험자를 윤리적으로 보호하는 목적을 가지고 있다.

6) 임상 시험 연구 계획서(Protocol)

임상 시험을 규정에 따라 수행하는 데는 일정한 양식의 연구 계획서에 따라 수행하게 되어 있다. 이를

임상 시험 연구 계획서(Protocol)라 한다. 임상 시험 연구 계획서는 임상 시험의 윤리적 과학적 수행을 위해 일반적으로 일정한 요건을 갖추고 있다. 즉 연구 목적, 시험약에 대한 정보, 피험자의 선정 및 제외 기준, 치료 계획, 유효성 및 안전성 판정 기준, 임상 시험 중지 기준, 통계 처리 방법, 부작용 보고 및 처리와 환자에 대한 보상, 피험자 동의서 등의 항목으로 되어 있다.

7) 증례기록서(Case Record Form)

증례 기록서는 임상 시험 연구 계획서에 기록된 사항에 대한 경과 및 결과를 피험자 개인별로 기록하게 되어 있는 것으로 계획서에 기재된 모든 사항을 기록하기에 편리하게 만들어져야 한다. 증례기록은 환자 기록에 근거해야 하며 개인별 기록 후 임상 시험 책임자가 서명하게 되어 있다.

8) 임상시험 성적서(Final Report)

임상 시험 종료 후 모든 결과를 취합하여 통계 처리하여 결과를 분석, 평가 후 작성하는 임상 시험에 대한 결과 보고서이다.

3. GCP에 따라 임상 시험을 행함에 있어서 보다 효과적인 수행을 위한 임상 시험 평가 지침서가 있다. 평가 지침서는 일반 지침서와 각 치료제별 평가 지침서로 되어 있는데, 이미 미국이나 유럽, 일본에서는 각 치료제별로 지침서가 마련되어 있으며 우리나라도 1994년 임상 시험 평가 일반 지침서 및 몇 가지 치료제별 평가 지침서가 만들어졌다. 앞으로도 보다 여러 분야의 평가 지침서가 준비되어야 하겠고 또한 이미 만들어진 평가 지침서에 대한 보완 작업도 필요하다고 생각된다. 특히 항균 물질의 임상 시험 평가 지침서 경우, 미국 FDA에서는 이미 1977년 평가 지침서를 발간하였고 세월이 흐르면서 과학이 발달하고 임상 경험도 쌓이면서 새로운 지침서가 필요하게 되어 1992년 지침서가 개정되었다.

그럼 항균 물질의 임상 시험시 유의하여야 할 몇몇

사항을 알아보도록 하겠다. 새로운 항균제의 유효성과 안전성은 임상 시험을 통해 밝혀져야 하는데, 임상 시험에 임하기 전 항균제가 다른 계통의 약물과 다르다는 것을 먼저 인식해야 하겠다. 제1상 임상 시험을 수행하기 앞서 먼저 전 임상 시험 자료로부터 임상 시험을 하고자 하는 약물의 안전성을 확인하여야 한다. 또한 항균제의 특성상 *in vitro* 실험을 통하여 항균 효과를 미리 확인할 수 있으므로 제1상 임상 시험 전에 미리 파악하도록 해야 한다. 즉, Antimicrobial spectrum, MIC, Minimum bactericidal Concentration, PAC(Postantibiotic Effect), Subinhibitory Concentration, Emergence of Resistance, Effects of drug interaction, Intracellular and Subcellular Concentration 등을 파악한다. 또한 동물 실험을 통하여서도 항균제의 효과를 어느 정도 평가할 수 있는데 즉, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic 연구, 감염 동물 모델 연구(제2상 임상 시험시 용량, 투여 시간 및 횟수의 결정에 도움이 됨)등도 미리 얻을 수 있는 정보이다.

1) 제1상 임상시험

(1) 목표: 항균제의 제1상 임상 시험은 건강인에서의 약물의 pharmacokinetic 성격과 안전성 자료를 얻는 것을 목표로 한다. 즉, 투여 용량과 투여 계획의 합리적 근거를 찾는 것이다.

(2) 피험자: 피험자는 특수한 경우를 제외하곤 건강인을 대상으로 하고 안전성 이유로 소아나 기임 여성은 제외된다.

(3) 임상시험: 먼저 일회 투여 시험 후 반복 투여 시험을 하며 시험 중 혈액과 소변에서 약물의 농도로부터 약물의 half-life, volume of distribution, area under the curve, total body clearance와 renal clearance를 계산한다. 또한 투여 용량 내에서의 linerity, drug interaction과 음식물 섭취 영향 등도 평가한다. 약물의 일회 투여 후 약물이 안전하다

고 판단되면 약물의 용량을 피험자가 감당할 수 있는 용량까지 높여 가며 시험을 반복하여 약물 동태학적 연구를 반복하게 된다. 피험자는 부작용이 생기는지 주의해서 관찰되어야 하고 동시에 여러 검사를 진행한다. 즉, CBC, serum chemistry, coagulation study, electrolytes, liver and renal function studies 등이다. 또한 건강인에서 결과를 얻은 후 특수 환자군(different ethnic group, renal and liver function failure patients, old age group)에서의 시험도 제1상에 속한다.

2) 제2상 임상시험

(1) 목표: 하나 또는 여러 개의 적응증을 대상으로 적은 수의 대상 환자에서 최대한의 약물의 효과, 용량 및 단기 부작용 등의 정보를 얻는 것을 목표로 한다.

(2) 피험자: 항균제의 치료 대상이 되는 환자로 대상 질병 외의 다른 합병증이 없고 가능한 시험 약물 이외의 다른 약물을 복용하지 않을 환자를 대상으로 한다.

(3) 임상 시험: 제2상에서는 적응 환자에서 유효성 및 안정성, 약물동태, 용량, 투여 기간 등 비교 시험을 통해 조사한다.

제2상, 3상과 4상 임상 시험시 시험 연구자는 시험을 통하여 다음 정보를 수집하여야 한다.

- ① Demographic 자료.
- ② 환자의 병력, 질병의 증상 및 징후 그리고 치료전·중·후의 Physical 및 Laboratory 소견.
- ③ 치료전·중·후의 세균배양 결과 또는 다른 감염 경과 지표의 변화.
- ④ 약물 투여량, 경로, 간격 및 기간.
- ⑤ 치료전·중·후의 질병 상태 및 잠재력 부작용을 나타내는 Laboratory test 결과.
- ⑥ 병용 치료에 관한 정보.
- ⑦ 감염 경과에 영향을 주는 처치에 대한 정보.
- ⑧ 시험 약물의 부작용으로 여겨지는 증상, 징후 및 검사 결과.

- ⑨ 환자 임상 경과 기록, 퇴원 기록 및 외래 기록.
- ⑩ 치료에 대한 환자의 compliance.

임상 시험 종료 후 최종 임상적 미생물학적 결과를 확인 후에도 일정 기간 동안 피험자의 관찰이 요구된다. 또한 치료 실패 경우에는 감염균의 미생물학적 특성 및 내성기전에 대한 특별한 주의가 요구된다.

3) 제3상 임상시험

(1) 목적: 기본적인 약물에 대한 효과를 제2상 임상 시험을 통해 평가한 후 약물의 유효성 및 안전성에 관한 추가 정보를 얻고 전반적인 약물의 유효성과 위험성에 대한 평가를 목적으로 하며 최종 허가에 필요한 제반 정보를 얻게 된다.

(2) 피험자: 다수의 환자를 대상으로 하며 환자군은 실제 임상에서 만나게 되는 환자를 대표할 수 있어야 한다.

(3) 임상 시험: 적응증에 따라 한 개 이상의 무작위 비교 임상시험을 실시하게 된다. 주 적응증에 대한 유효성이 확립된 경우에는 유효성, 안전성 기준이 잘 설정되어 있는 감염증이나 동일한 부위에 감염, 유사균

에 의한 감염증의 경우에는 단일 임상 시험으로 적응증을 추가할 수 있다.

4. 소아의 임상시험의 유의사항

1) 소아는 성인과 달리 성장 발육중에 있으므로 성인에서는 볼 수 없는 특수한 부작용이 있을 수 있다는 것을 염두에 두어야 한다.

2) 대개는 소아에서 신약의 임상 시험 개시 전에 성인의 약물동태 자료가 이미 존재하나 소아에서의 적절한 투약을 위해 단일 또는 반복 투약의 약물동태 연구가 필요하다.

3) 특히 항균제는 성장 발육에 영향을 미칠 수 있으므로 장기간에 걸쳐 환자나 보호자의 주의 깊은 관찰이 요구된다.

4) 소아를 대상으로 하는 임상 시험은 소아 치료에 경험이 많고 임상 시험에 경험이 있는 의사라야 한다.

5) 소아를 위한 적절한 시설을 갖춘 곳에서 실시해야 하고 혈액이나 기타 body fluid 채취시에는 이를 극소화하도록 해야 한다.

참고문헌

1. 보건복지부, 의약품 임상시험 관리기준, 1995.
2. 보건사회부, 신약의 임상시험 평가 일반지침서, 1994.
3. 보건사회부, 항균제 임상시험 평가지침, 1994.
4. 손동열, 신상구 등, 의약품 임상시험, 대한의학협회지, 38:648-686, 1995.
5. FDA, General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs, 1977.
6. Beam TR, Gilbert DN and Kunin CM, General Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-Infective Drug Products, Clin Inf Dis 15(Suppl): 5-32, 1992.