

藥鍼製劑의 安全性을 위한 臨床試驗方法에 대한 研究

전금선 · 남상수 · 이재동 · 최도영 · 안병철 · 박동석 · 이윤호 · 최용태*

ABSTRACT

A study of clinical trial method for safety of herb-acupuncture

Jun, Kum Sun · Nam, Sang Soo · Lee, Jae Dong · Choi, Do Young
Ahn, Byoung Choul · Park, Dong Seok · Lee, Yun Ho · Choi, Yong Tae

Dept. of Acupuncture & Moxibustion
Oriental Medical College, Kyung Hee University

This study was done in order to present clinical trial method for safety of herb-acupuncture. The results were summerized as follow:

In case of western medicine, clinical trial divides into four phase

1. Phase I: Investigate safety and drug movement for health people.
2. The first phase II: Investigate safety, effectiveness for the limited patient.
The late phase II: Investigate propriety of an applicable disease, the way to use and dose.
3. Phase III: Through the comparative, public trial, investigate a final, applicable disease and side effect.
4. Phase IV: After NDA, investigate safety and effectiveness for the wide patients.

In case of herb-acupuncture, we have to investigate the following for safety and effectiveness

1. Drug dose: Decide with 1/2 or 1/3 of oral dosage or a basis of animal's of maximum dosage or a ratio of man and animal.
2. Toxicity: Examine blood, urine, liver function, EKG, after herb-acupuncture during a certain period of time.
3. Regional response: Estimate response of swelling, redness, pruritus. etc
4. Treatment effectiveness: After exactly diagnosis, estimate effectiveness with a objective guide post.

Key words: herb-acupuncture, safety

*慶熙大學校 韓醫科大學 鍼灸學教室

I. 서론

한약 약침 제제는 현재 한의학계에서 다용되고 있는 반면에 그 안전성 및 유효성에 관한 임상시험의 검증이 미흡한 실정이다. 임상시험은 반드시 그 선행단계로 전 임상시험을 통하여 수종의 동물에서 약리 효과, 급성, 아 급성 및 만성 독성의 성상, 최대 내약량, 약물과 그 대사물의 동물 체내동태, 약물농도와 약리 작용의 상관관계 및 약물의 조직내 분포 등에 대한 연구들이 시행되어야 한다. 전 임상 단계의 연구가 약물에 따라 적절한 평가단계에 이르면 이후의 사람을 대상으로 한 임상연구에 들어가기 전 사람에서 연구시작의 타당성(윤리적인 측면)을 검토키 위해 관련 정부 부서 및 전문가위원회에 의한 검토 과정을 거쳐 임상시험에 들어가게 된다.

그 동안 국내에서는 임상시험에 관한 규정이나 관리가 미흡하다 1995년 10월 1일자로 보건복지부의 "의약품임상시험관리기준(GCP)"의 시행으로 선진국과 어깨를 나란히 할 수 있게 되었다. 의약품의 임상시험은 인간을 대상으로 하여 의약품의 안전성과 유효성을 최종 평가하게되는 의약품 개발과정중 가장 중요한 단계로서, 인류의 건강증진에 널리 기여할 수 있는 우수한 신약개발을 위하여 임상시험은 특히 윤리적인 배려하에 과학적인 방법으로 엄정하게 시행 되어야만 할 것이다.

한편, 앞에서 언급했듯이 한약약침제제는 일종의 주사제로서 실제 임상에서 사용되고 있는 반면에 그 안전성과 효능에 대한 정확한 평가가 미흡한 실정이다. 즉 동물시험을 통하여 독성이나 약리작용에 대한 평가를 마쳤다고 하더라도 인간을 통한 임상시험은 과학적으로 객관적인 방법으로 시행한 경우가 많지 않은 실정이다. 더구나 우리나라에서는 아직까지 한약약침제제에 대한 별다른 임상시험기준이 따로 정립되지 않은 상황이다. 따라서 이 보고에서는 약침제제의 임상시험에 대한 기본준비로서 각 임상시험의 단계의 목적과 정의, 방법등을 정리 하여 앞으로의 임상시험연구에 자료로 제시하고자 한다.

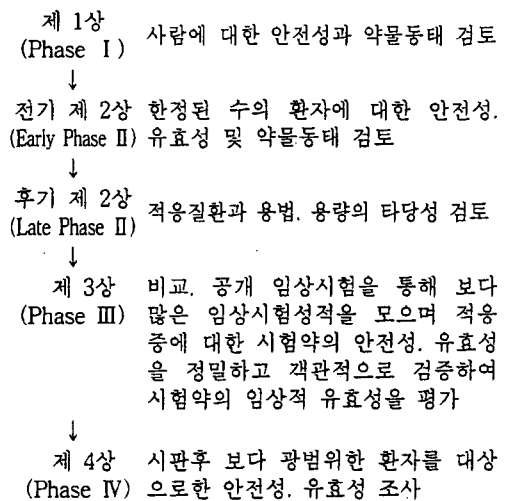
II. 본론

1. 임상시험의 단계

임상시험 단계는 제 1상부터 제 4상까지의 단계로 구분되며 제 1상은 처음 인체시험을 하는 단

계이며, 환자에 대한 임상적 효과를 평가하려는 것이 아니라 정상인에 대한 생체반응, 즉 독성, 부작용, 흡수와 배설등 주로 약리학적 반응을 관찰하기 위한 것이라고 볼 수 있다. 이 단계에서 얻은 관측 결과를 이용하여 투약용량, 투약기간, 투약방법 등의 선택작업이 이루어지며, 또한 다음 단계, 즉 제 2상 시험에 들어갈 것인가에 대한 결정도 하게 된다. 제2상은 특정질환의 환자를 대상으로 임상적 효과를 처음 관측하게 되는 단계로 약효의 탐색, 적정용량의 결정등의 연구를 거쳐 제 3상의 많은 환자를 대상으로 한 임상연구를 통해서 최종적으로 시판허가(NDA)가 이루어진다. 그러나 신약의 임상평가는 이것으로 끝나는 것이 아니며 시판허가 후에도 부작용 모니터링등 더 자세한 임상평가가 이루어지며 이 단계를 임상 제 4상 시험이라 통칭한다. 이러한 단계적 임상시험에서 제1상과 제2상 임상시험은 약리학, 독성학 및 약동학적 지식과 의약품의 임상평가에 대한 전문수련을 받은 임상약리학자의 참여가 반드시 필요하며, 특히 제1상 시험은 임상약리사이라고도 일컬으며 임상약리학자의 주도에 의해 행해진다. 제 2상 시험에서 제 3상시험의 종료까지는 특수한 임상시험을 제외하고는 후보 의약품과 관련한 임상해당과 전문의에 의해서 연구가 주도되며 제 4상에서는 약물역학분야의 임상약리학 전문가가 중요한 역할을 하게 된다. 임상약리학 전문가의 역할과 관련하여 각 임상시험단계의 목적과 연구내용을 살펴보면 다음과 같다.

표 1 임상 시험의 단계적 진행과정



1. 제1상 임상시험(Phase I Clinical Trial)

제 1상 시험의 의의는 인간에게 처음으로 투여하여 안전성을 확인한다는 것과 차후의 제 2상 임상시험의 계획 수립에 필요한 약물동태의 자료 및 안전역등을 검토하는 것이며 통상 20내지 80여명의 지원자들에게 행해진다. 통상 제 1상 시험에서 먼저 수행되는 것이 단일용량 증량 시험을 통한 약제내성 및 체내 동태 검토연구와 반복투여에 따른 내약성 및 부작용의 검토이다. 이러한 초기의 증량 시험에서 최근에는 약동학/약력학(PK/PD)연구를 동시에 수행하는 연구계획의 수립이 중요시되고 있다. 왜냐하면 이때에만 약물의 농도-급성독성의 상관관계를 평가할수 있으며 이후의 임상시험에서는 이러한 고용량의 시험은 윤리적으로 불가능하기 때문이다. 따라서, 이상의 임상 제 1상 시험의 목적 수행을 위해서 연구자는 동물의 독성 및 약동학 분석결과의 외삽으로 피험자의 안전을 최대한 확보하는 연구계획을 수립하면서 동시에 약물의 안전성과 효과를 파악할 수 있어야한다.

표2 제1상 임상시험

목적	1.사람에 대한 안전용량범위와 최대안전용량을 추정 2.약물동태(혈중농도의 추이, 뇨중배설)의 검토
실시기관. 책임자 (담당자)	1.긴급 시에 적절한 처치가 가능하도록 시설을 갖춘 의료기관 2.임상약리학의 지식이 있는 의사 또는 시험약 영역의 전문의의 관찰. 관리하에 실시
피험자	1.시험에 요구되는 필요 최소한 수의 건강한 성인 남자 지원자 2.문서에 의한 자발적 동의를 득한 자
시험방법	1.전임상시험을 통해 이미 알려진 정보를 기초로 하여 충분히 안전하다고 판단되는 용량을 초회투여량으로 함. 2.단계적으로 용량을 증량하되 추정된 임상 단회투여용량 이상까지 투여함 3.반복투여용량을 결정하고, 통상 7일정도 연속 투여함.(혈중농도가 정상상태에 도달할 때까지)

제2상 임상시험(phase II Clinical Trial)

제 2상 임상시험은 대상환자에서 신약의 유효성과 안전성을 증명하고 제 3상 연구를 위한 합리적인 약물 투여방법 개발을 위한 단기간의 시험단계이다. 전기 제 2상 임상시험에선 원하는 치료 효과를 명확히 밝히기 위한 최적의 연구조건을 갖추기 위해 혈액, 간장, 신장 및 심장질환이 없는 환자대상을 원칙으로 하며 후기에는 다른 질환이나 병용요법을 받는 환자는 포함시킬 수 있다. 전기 제 2상 시험은 각 적용질환의 전문의와 임상약리학자의 협동연구에 의해 행해지고 후기 제 2상 임상시험이후에는 해당 전문의에 의해 통상 수행된다. 또한 기존 치료약물이 존재하는 경우 통상 후기 제 2상에서 중요시 여겨지는 연구는 기존 약물과의 이중맹검에 의한 비교연구시험으로 이는 후보 의약품의 최종 유용성을 광범위하게 검토하는 제 3상 임상시험으로의 이행가치를 최종적으로 평가하는 연구가 된다.

표3 전기 제2상 임상시험

목적	1.환자에 대한 안전성, 유효성 및 약물동태의 검사 2.투여방법 및 투여기간의 검토
실시기관. 책임자 (담당자)	1.충분한 관찰과 관리가 가능하고 긴급시에 적절한 처치가 가능하도록 시설을 갖춘 의료기관 2.시험약 영역의 전문의
피험자	1.경증 또는 증상이 안정된 소수의(입원)환자 2.중증의 합병증을 갖지 않는 자 3.고령자를 제외한 성인환자 4.임신한(또는 가능성이 있는)환자 또는 수유중인 환자는 제외한다.
시험방법	1.제1상 임상시험에서 안전성이 확인된 용법. 용량 2.되도록 단기간에 목적하는 성적이 얻어질 수 있도록 할 것.

표4 후기 제2상 임상시험

목적	1.시험약의 적응대상을 명확히 함 2.최적 임상 용량 및 용법 결정
실시기관. 책임자 (담당자)	1.충분한 관찰과 관리가 가능하고 긴급 시에 처치가 가능하도록 시설을 갖춘 의료기관 2.전기 제 2상 실시기관보다 많은 시설 3.시험약 영역의 전문의
피험자	1.시험약의 약효가 기대되는 질환을 갖는 환자 2.전기 제 2상시험보다 더 넓은 층의 환자 3.고령자를 제외한 성인환자 4.임신한(또는 가능성이 있는)환자 또는 수유중인 환자는 제외한다.
시험방법	1.제1상, 전기 제2상시험에 의해 약효와 안전성이 확인된 것으로 판단되는 용법, 용량 2.가능하면 이중맹검비교시험으로 실시 3.용량설정시험에는 Placebo, 또는 최소유효량 및 추정임상량의 최대량을 포함해야 함 4.타 약제와의 상호작용에 대한 검증연구가 필요한 경우도 있음

3. 제1상과 제2상임상시험에서 행해지는 시험들

(1) Safety 시험

화학제제의 안정성 시험에서 우선은 단일용량법을 시도해보고 별문제가 없다고 판정되면 비로소 반복용량법을 시행하게 된다. 이때 투약전과 후에 있어서의 여러 가지 vital sign, ECG, clinical lab. data, 그리고 각종 부작용에 관한 정보를 수집해야 한다. 또한 약의 형태와 투약경로에 따른 결과도 관찰해야 한다.

1)단일용량법의 시험계획

A)개인별 증량 단일용량법

이 방법은 우선 낮은 용량에서 별부작용이 나타나지 않으면 다음 단계로 용량을 늘려서 투약해보고 그 결과에 따라 다시 증량해 나가는 것인데 보통 4회 정도까지 증량해 보고 그것으로 끝내게

된다. 이때 반드시 플라시보의 투여도 병행해 주면서 그 결과를 비교해 보아야 한다.

예를 들어, 표5와 같은 증량 단일 용량법의 시험계획을 생각해볼수 있다. 이때 플라시보는 random하게 잡아줄수 있다.

표5 개인별 증량 단일용량의 예

대상자	용량(mg)			
	10	20	30	40
1	D	P	D	D
2	D	D	P	D
3	D	D	D	P
4	P	D	D	D
5	D	D	P	D
:	:	:	:	:

D:신약, P:플라시보

B)집단별 교차 증량 단일용량법

이것은 우선 시험대상들을 2, 3개 집단으로 나누는 다음 집단에 따라 처음 투여할 최저용량을 달리 잡아주고 단계적으로 용량을 증가시켜 그 결과를 비교 관찰하는 방법이다. 예를 들어, 8명의 대상자를 random하게 Group I과 Group II로 나누고, 표6과 같이 용량을 달리하여 시험하는 계획을 세울 수 있을 것이다.

표6 집단별 교차 증량 단일용량법의 예

대상자	용량(mg)					
	10	20	30	40	50	60
Group I						
1	D		D		P	
2	P		D		D	
3	D		P		D	
4	D		D		P	
Group II	24시간\	24시간\	24시간\	24시간\	24시간\	
5		D		D		P
6		D		P		D
7		P		D		D
8		D		P		D

D:신약, P:플라시보

표 6에서 화살표는 그 화살의 방향에 따라 투

약하되 최소한 24시간의 간격을 두고 하라는 뜻이다. 여기서 Group I 은 10mg, Group II는 20mg으로 그 최저용량이 다르게 책정되어 있음을 알 수 있다.

2)반복투약법

단일용량법의 시험이 일단 끝나고 안전성이 확인되면 다음 단계로 반복용량법에 따른 안전성 시험에 들어가게 된다. 이때의 시험계획은 단일용량법 때와 비슷하나, 결과의 판독을 투약할 때마다 하는 것이 아니라 각 용량을 반복 투약해 보고 나서 마지막에 그 결과를 평가하는 것이 다른 점이라 할 수 있다. 물론, 이때도 최초와 중간 시점에서의 투약결과를 관찰해 놓아야 최종 투약결과와 비교할 수 있을 것이다.

A)집단별 용량별 반복투약법의 시험계획

이 방법은 대상을 몇 개의 집단으로 나누고 각 집단에게 일정기간(예:7일) 계속하여 매일 해당 용량을 반복 투약한 후 그 결과를 비교하는 것이다. 예를 들어, 12명의 대상자에 대하여 표7의 계획표에서 화살표는 투약순서를 뜻한다. 즉, Group I의 환자들에게 매일 10mg씩 7일간 투약하고 나서 다음으로 Group II에게 같은 방법으로 20mg씩 투약한다는 것이다.

표7 집단별 용량별 반복투약법의 시험계획 예

대상자	용량(mg)(각 용량마다 7일간 반복투여한다)			
	10	20	30	40
Group I				
1	D			
2	D			
3	P			
Group II (7일 후)				
4		D		
5		P		
6		D		
Group III (7일 후)				
7			P	
8			D	
9			D	
Group IV (7일 후)				
10				D
11				D
12				P

D:신약, P:플라시보

B)집단별 교차 용량 반복투약법의 시험계획

이 방법은 대상자들을 몇 개의 집단으로 나누어 놓고 집단별로 용량의 증량폭을 달리하여 투약하는 것인데, 예를 들면 표 8과 같은 형태의 계획표로 표현할 수 있다.

표8 집단별 교차 용량 반복투약법의 시험계획 예

대상자	투약일정						
	1일	2일	3일	4일	5일	6일	7일
Group I							
1	D(1)	D(1)	D(1)	D(3)	D(3)	D(3)	-
2	D(1)	D(1)	D(1)	D(3)	D(3)	D(3)	-
3	P	P	P	P	P	P	-
Group II							
4	-	D(2)	D(2)	D(2)	D(4)	D(4)	D(4)
5	-	D(2)	D(2)	D(2)	D(4)	D(4)	D(4)
6	-	P	P	P	P	P	P

D:신약(D(1)=10mg, D(2)=20mg, D(3)=40mg, D(4)=80mg) P:플라시보

3)통계자료의 분석

처음 시도되는 안전성 시험에서는 그 대상자 수가 10명 안팎이므로 통계적 검정 등의 분석을 하기에는 자료가 충분하다고 볼 수 없다. 따라서 용량과 투약후 시간의 경과에 따라 어떤 반응이 나타나는가를 관찰하고 기록하면서 상황판단을 하게 될 것이다. 굳이 통계학적 분석을 해본다면 주로 nonparametric법 중 적절한 것을 택하여 적용해 볼 수 있을 것이다.

(2)Bioavailability/Bioequivalence 시험

1)Bioavailability 시험

이는 투약된 용량의 얼마만큼이 실제로 조직이나 기관에 흡수되어 약리작용을 일으키는가를 표시하려는 것이다. 약이 투여되면 우선 흡수되어 체내에 분포되고 약리작용을 일으키게 되며 대사 과정을 통해 변화 또는 배설되는 과정을 밟는다.

투약경로에는 ① 경구(정제, 캡슐, 분말, 수액 등), ② 주사(근육, 피하, 피내, 정맥 등), ③ 좌약(suppository), ④피부접착(dermal patch) 등 여러 가지가 있다. 그런데 우리의 관심은 일단 투약

된 성분이 체내의 장기와 조직 내에 얼마만큼 도달하는가에 있다. 그러나 그것을 측정하기에는 어려움이 있으며, 혹시 방법이 있다 하더라도 조직이나 기관을 적출 해야 하는 문제가 생기게 된다. 일반적으로 이용하는 방법은 혈액을 표본으로 취하여 그 속에 포함되어 있는 약 성분의 양, 즉 혈중농도를 측정하여 그만큼이 조직이나 장기 속에 분포되어 있다고 가정하게 되는 것이다. 이와 같이 조직 내에 도달한 약의 성분은 결국 대사과정을 통해 변화되고 신장이나 장을 통해 배설되므로 소변을 통해 배설되는 약 성분의 양을 측정한다고 해도 실제로 얼마만큼의 약 성분이 해당 조직을 통과했는지는 알 수 없다.

혈청농도(serum concentration)를 측정하기 위해서는 일정 용량을 몇 사람에게 각각 투여하고 시간에 따라 혈액을 채취하게 되는데, 그 채취시간의 결정이 매우 중요하다. 투약 후 혈중농도가 상승하는 초기에는 자주 채취하고, 최고에 달했다가 차차 하강하는 때는 시간간격을 좀 늘려 주며, 약 성분이 거의 없어질 때까지 관측이 계속되어야 한다. 이 혈중농도 관측을 통해 약의 유효용량, 투약시점(식전, 식후 등), 투약횟수(하루에 1회, 2회 등)등을 설정할 수 있게 된다. 한편, 혈중농도를 가지고 그 약의 bioavailability를 표시하게 되면 정맥주사로 투약했을 때는 이는 absolute availability가 될 것이므로 이것과 기타 투약방법(정제, 캡슐 등)에 의한 혈중농도를 비교하여 그 bioavailability의 수준을 표시할 수 있게 된다.

한편, bioavailability를 나타내 주는 지표로서는 주로 다음 세 가지를 쓰고 있다.

- ① AUC(area under curve):시간별 혈중농도 곡선 밑의 면적(혈청 잔류량의 면적)
- ② Cmax :최고 혈중농도
- ③ Tmax :최고 혈청농도에 달하는 시간

2)Bioequivalence 시험

이것은 약의 형태, 투약시의 신체나 환경조건 등의 변화에 따라 bioavailability가 어떻게 변동하는가를 알아보기 위한 것이다. 따라서 bioequivalence 시험을 통해 얻고자 하는 정보는 다음과 같다.

①약의 형태(분말, 정제, 캡슐, 수액)나 첨가물질 등에 따른 영향

- ②투약시간, 식사 전후, 투약속도 등의 영향
- ③투약경로, 즉 경구, 주사(혈관, 근육, 피하 등) 등에 따른 영향
- ④단일투약, 반복투약에 따른 영향
- ⑤환자의 상태(연령, 질병의 종류의 경중 정도 등)에 따른 영향
- ⑥상표명(commercial name)에 따른 약의 효과 영향

미국 FDA(Food and Drug Administration)에서는 AUC와 Cmax (maximum concentration)의 값에 20% 이내의 차이가 있을 때는 bioavailability가 동등하다고 보아주고 있다. 그러나 이 '20% 이내의 차이'라는 기준은 절대적인 것이라고는 볼 수 없으며, 경우에 따라서는 이것이 더 낮아야 할 때가 있을 것이고, 그 반대로 혈청농도의 차이가 약효에 별로 큰 변화를 초래하지 않는 경우에는 그것을 좀 높게(예:25%, 30% 등) 설정할 수도 있을 것이다.

3)통계분석상의 특수성

bioavailability 분석은 건강한 자원자를 시험대상으로 단일용량을 투약하여 그 반응을 관측하는 것이므로 투약을 전후해서 시간의 경과에 따른 혈청과 소변 내 약 함유량의 변화를 통계 분석하게 된다. 통계적 모델로서는 주고 교차투약법(cross-over design), 즉 비교하려는 여러 종류 또는 형태의 약을 피검자에게 차례로 모두 투여해보는 방법을 택하게 된다. 이때 피검자는 두 가지 이상의 약을 투여 받게 되는데, 먼저 투약한 약의 잔류효과(carry-over effect)가 없어지기 전에 다른 약을 투여하면 안 되므로 반드시 충분한 약효소실(washout)기간을 두고 다음 약을 투약해야 한다.

한편, bioequivalence시험에서의 피검자 수(표본의 크기)는 다음과 같은 통계학적 조건하에서 산출하면 될 것이다. 즉, 예를 들어 a-error=5%, B-error=10%로 설정하고 두 평균치의 차이가 평균치의 20% 이상이 될 때 그것을 규명해 낼 수 있는 정도의 표본의 크기가 곧 피검자 수가된다. 표본의 크기 산출공식은 다음의 것을 이용할 수 있다.

$$n = \frac{(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} - Z_{\beta})^2}{\frac{(\mu \cdot \delta)^2}{S^2}}$$

단, Z: 표준화 정규분포표로부터 얻어지는 특정 면적(1- $\alpha/2$,B)에 해당하는 표준화 정규변수의 값

μ : 표준 약의 혈청내 함유량의 평균치

δ : 규명하려는 차이를 표시한 표준 평균치의 비율

S: 표준 약의 혈청내 함유량의 표준편차

예를 들어. $\alpha=0.05$ B=0.1로 설정했다면,

$$Z_{0.975} = 1.96$$

$$Z_{0.1} = -1.28$$

그리고 표준약 투약 1시간 후의 혈청내 함유량의 평균치(μ)가 0.1mg/dl이고 표준편차(S)가 0.02mg이라 한다면 앞의 조건이 $\delta=0.2(20\%)$ 였으므로 표본의 크기는 다음과 같이 산출된다.

$$n = \frac{(1.96 + 1.28)^2}{\frac{(0.1 \cdot 0.2)^2}{(0.02)^2}} = 10.49 \approx 11(\text{명})$$

한편, 이 시험에서는 얻는 관측치 들은 주로 AUC, Cmax, Tmax, half-life(반감기) 등이 되는데, 이와 같은 변수들을 가지고 통계분석(모수의 추정 및 비교 등)을 할 때는 관측치의 변환조작을 해야 할 경우가 자주 발생한다.

예를 들면, AUC값은 대수변환(long-transform)을, 반감기 값은 그 역수(reciprocal)를 취하여 통계분석을 하는 것이 적합할 때가 있다. bioequivalence를 검증하기 위해서는 두 관측결과의 평균치(AUC, Cmax, Tmax, 배설량 등)를 비교하거나 이를 평균치의 비(ratio)를 내고 그것의 95% 신뢰구간을 구해 보는 일들을 하게 될 것이다. 이때 사용되는 평균치들은 관측치들의 변환된 자료로부터 산출된 것들이다.

(3) Pharmacodynamic 시험

이것은 약에 의하여 나타나는 생체반응을 측량

하는 시험으로서, 혈압 약의 경우는 혈압의 변동, 해열제인 경우는 체온의 변화, 위산조절제인 경우는 위액의 산도 등을 측정하게 된다. 이 시험을 통해 얻게 되는 주요내용은 다음과 같다.

① 투약 후 경과시간과 혈청내 약의 농도에 따른 생체반응의 변동양상

② 임상적으로 유의한 반응을

· 일으키는 환자의 비율

· 일으키는데 소요되는 시간

· 계속 유지하는 기간

· 일으키는데 필요한 최소 혈청 내 농도

이때의 시험대상은 역시 건강한 지원자가 되겠지만 성별, 연령, 영양 및 건강상태 등에 따라 반응이 달리 나타날 수 있으므로 시험계획은 플라시보를 동반한 교차투약(cross-over)모델을 쓰는 것이 좋을 것이다. 그러나 반응이 해열성(antipyretic) 또는 진통성(analgesic) 등과 같이 장기간 계속되는 경우에는 병행비교법(parallel design)을 이용하는 것이 좋을 것이다. 표본의 크기는 대략적으로 볼 때 교차투약법에서는 10-20명 정도가 적당할 것이고, 병행비교법에서와 같이 평균치나 비율을 비교하게 되는 경우는 비교집단 별로 20-40명 정도는 되어야 할 것이다.

(4) Pharmacokinetic 시험

이것은 투약된 약제가 인체 내에서 흡수, 배설되는 과정과 각 장기에 도달하여 일으키는 약리작용 및 대사과정 등을 알아보는 시험이라 할 수 있다.

1) 약의 투약 량에 따른 Kinetics

용량과 경과시간에 따른 AUC, Cmax, Tmax, 배설 및 혈청 내 농도의 반감기(half-life) 등을 측정한다. 여기서는 주로 용량을 달리하여 적정한 시간간격을 두고 같은 사람에게 반복 투약해 보는 소위 교차투약법에 따른 시험을 하게 된다.

2) 일정농도에서의 Kinetics

투약을 일정간격으로 반복함으로써 혈청 내의 농도가 일정한 수준으로 유지되는 상태를 일정농도 상태라 한다. 첫 번째 투약 후 2-4일만에 걸쳐 혈액과 소변검사를 일정한 간격을 두고 시행하

여 약의 흡수 및 배설 상태를 파악한 후에 비로소 투약을 반복하게 된다. 이 시험을 통해 우리가 알고자 하는 것은 첫 번째 투약 때와 마지막 투약 때의 관측결과(AUC, Cmax, Tmax 등)의 차이에 관한 것이라 할 수 있다.

예를 들면, (마지막 투약 후의 AUC)/(첫 번째 투약 후의 AUC)를 누적비(accumulation ratio)라고 부르고 있다.

3) 두 약의 교호작용(interaction)시험

이는 두 가지 약 A와 B를 각각 단독으로 투약했을 때와 동시에 투약했을 때 약의 흡수와 배설 양상이 어떻게 달라지는가를 비교하여 두 약 사이에 교호작용이 있는지 알아보는 시험이다. 이 시험을 위하여 3개의 기간, 즉 Period I, II, III를 정해 놓고 A와 B의 단독투약과 A, B 혼합투약을 표 9와 같은 요령으로 실시해 보는 계획을 생각해 볼 수 있다. 이 표에서 투약형태 1,2,3은 A약을 단독으로 투약했을 때와 A, B를 동시에 투약했을 때 A약의 혈청 내 수준이 어떻게 달라지는지를 알고자 하는 시험계획이고, 투약형태 4,5,6은 이와 같은 내용을 B약에 관하여 알고자 하는 것이다.

표9 두 약의 교호작용 시험예

투약형태	대상수	Period I*	Period II	Period III
1	2명	A	AB	
	2명	AB	A	
2	2명		A	AB
	2명		AB	A
3	2명	A		AB
	2명	AB		A
4	2명	B	AB	
	2명	AB	B	
5	2명		B	AB
	2명		AB	B
6	2명	B		AB
	2명	AB		B

*Period의 간격은 서로 다르게 짤 수 있다. 예를 들면, period II는 I의 2배, 그리고 period III는 II의 2배가 되도록 해줄 수 있을 것이다.

(5) Does-Ranging/ Dose-Response 시험

1) Does-Ranging 시험

이것은 부작용이 나타나지 않는 범위 내에서 약효를 내는 최소용량과 최대용량을 구하는 시험이다. 이 최소용량과 최대용량의 차이를 'effective dose range' 또는 'therapeutic window'라고 부르는데, 이것이 클수록 그 약의 안전성이 높다고 보게 된다.

2) Does-Response 시험

이 시험은 용량의 변화에 따라 반응효과가 어떻게 달라지는가를 알아보기 위한 것으로서, 최소와 최대 유효용량이 투약되었을 때 효과 차이, 용량-반응(dose-response) 곡선의 모양 등에 관한 분석을 하게 된다. 여기서 시간과 효과와 관계도 분석해 볼 수 있다. 즉, 효과가 나타나기 시작하는 데 소요되는 시간과 최고수준의 효과가 나타날 때까지의 시간, 그리고 효과의 지속시간 등도 알아낼수 있을 것이다.

3) 시험계획

does-ranging 시험계획으로 적합한 것은 'up and down design' 과 'rising dose design' 이다. 전자는 반응이 일어나느냐 일어나지 않느냐에 따라 용량을 한 단계씩 낮추거나 높여 주는 과정을 되풀이해 가면서 유효용량의 범위를 찾아내는 방법이다. 후자에는 두 가지 방법이 있는데, 하나는 최소용량에서부터 시작하여 증량해 나가다가 반응이 처음 나타날 때의 용량을 찾아내는 titration법이고, 다른 하나는 같은 대상에게 여러 가지 크기의 용량을 차례로 투약하여 그 결과를 관찰하면서 유효용량을 찾아내는 방법이다. 물론 앞서의 투약잔류효과가 완전히 없어진 후에 다음 번 투약을 해야 한다. 어느 쪽 시험계획이든간에 용량-반응 관계는 투약 후의 경과시간에 의해서도 크게 영향을 받는다는 점에 유의하면서 관측 자료를 분석해야 할 것이다.

통계분석을 위한 시험계획으로서는 병행비교법(parallel design)과 교차투약법(cross-over design)을 모두 이용할 수 있으며, 경우에 따라서는 Latin square나 balanced incomplete block design등을 쓸 수도 있다. 관측변수들의 분포에 관해서 정규분포를 적용시키기 곤란할 때나 분산의 크기를 비슷하게 하기 위해서는 제곱(square), 대수(log), 평방근(square root)등의 변환을 시도

해 볼 수도 있을 것이다.

4. 제 3상 임상시험(Phase III clinical Trial)

이 단계의 임상시험은 임상적인 유효성이 어느 정도 확인된 후 시행되는, 안전성과 유효성을 확립하고 용량-반응 관계와 부작용의 질적, 양적인 평가를 위한 시험이다. 따라서 이 단계의 임상시험에서는 제 2상에서의 엄격한 피험자 선정기준과는 달리 실제 환자의 치료형태와 유사히 선정 기준을 완화하여 시행한다. 즉 환자 질환의 경중을 크게 따지지 않고 병용약물의 허용 범위도 넓히며 합병증을 갖는 환자들에서도 광범위한 조건에서 그 효과를 판정하는 연구들이 진행된다. 또한, 이 단계에서는 가능한 많은 피험자를 대상으로한 부작용의 종류와 빈도의 평가가 중요하므로 통상 시판전 부작용의 평가를 위해서 1/1000이상의 확률로 나타나는 부작용을 확인할 수 있는 수의 피험자를 대상으로 하며 이보다 드문 부작용은 시판한 제4상 임상시험을 통해 파악하게 된다. 제 3상 임상시험은 많은 경우 multicenter study의 형태로 이루어지며 주로 임상전문의가 각 센터의 연구자 역할을 하게 된다. 이 단계에서는 임상시험설계 및 통계전문가들이 연구계획의 수립과 결과분석에 참여하게 되며 일본의 경우에는 임상약리학자가 흔히 연구조정자로 참여한다. 제 3상 임상시험 시기에는 통상 plane C 제 1상시험으로 분류되는 특수임상연구들이 진행되어, 특수환자군(노인, 소아, 심부전, 간기능 및 신기능저하 환자등)을 대상으로 한 약동학/약력학 시험, 약리작용기전 시험, 약물병용 시험 등이 이루어지며 이러한 plane C 제1 상 시험에는 임상약리학 전문가의 역할이 추가 된다.

표10 제3상 임상시험

목적	1. 임상시험 대상을 보다 확대하여 시험약이 실제 임상에 사용될 때의 효과 및 부작용을 검토, 유효성, 안전성을 감안하여 승인신청시 기재할 효능, 효과(적응증), 용법, 용량, 사용상의 주의사항을 최종적으로 설정함 2. 이미 허가된 약보다 우위성 입증
실시기관, 책임자 (담당자)	1. 원칙적으로 고도의 숙련된 의학, 약학의 수준을 갖추고 시험에 필요한 임상검사등이 가능하며 긴급시 필요한 처치를 할 수 있는 의료기관 2. 시험대상질환의 전문영역에 충분한 학식과 경험을 갖춘 의사

피험자	1. 시험약의 약효가 기대되는 질환을 갖고 있다고 진단 받은 자 2. 다수의 환자 3. 고령자를 제외한 성인환자 4. 임신한(또는 가능성이 있는)환자 또는 수유중인 환자는 제외한다.
시험방법	1. 객관적이고 공정하며 정밀한 평가가 이루어질 수 있도록 이중맹검비교시험(대조약 또는 Placebo)을 실시하고 이를 통해 시험약의 임상적 유효성을 평가 2. 다수의 의료기관이 공동연구하는 형태로 실시되는 경우가 많은데, 특히 비교임상시험의 경우 공정한 관리를 위해 외부에 조정자(Controller)를 둔다.

5. 제 3상 임상시험의 특징

(1)시험대상

임상의사가 주축이 되는 임상시험은 주로 제 2상과 제 3상인데, 특히 제 3상이 그러하다. 그렇다고 이 제 3상 시험에 다른 분야의 전문가들이 전혀 참여하지 않는다는 뜻은 아니며, 신약의 효과와 부작용을 중심으로 환자 진료의 입장에서 평가를 하고 신약으로서 인정받을 수 있는지를 결정짓는 단계의 시험이란 뜻이다.

시험대상은 제 2상때와는 달리 특정질환을 가진 환자가 되며, 여러 유형(성별, 연령, 환자의 상태 등)의 사람들 수백 또는 수천 명을 대상으로 광범위한 시험을 하게된다. 경우에 따라서는 광범위한 시험대상을 모두 참여시킬 수 없을 때가 있는데, 예를 들면 임신부, 영유아, 신장기능 장애아 등을 제외하였을 때는 비록 신약의 효과가 인정되었다 하더라도 이와 같은 특수집단에 대한 투약은 권장할 수 없게 된다.

한편, 시험대상으로 뽑힌 표본이 시험목표인 모집단을 대표할 수 있다면 가장 이상적이겠으나 실제로 그런 자격을 갖춘 random sample을 얻는다는 것은 불가능하다. 뽑힌 환자들 중에는 시험을 거부하는 경우도 있고, 환자의 상태로 보아 대상으로 삼을 수 없는 경우도 있을 것이다. 따라서 random sampling의 원리에 따라 유도된 여러 계통적 방법론(구간추정, 표본오차의 산출, 가설의

검정 등)을 그대로 적용시킬 때는 이런 점에 유의하면서 어느 정도의 선에서 타협하는 수밖에 없다.

(2)기본계획

앞서 지적한 바와 같이 제 3상의 시험결과는 그 약이 신약으로 채택되느냐 안 되느냐의 결정적 판단기준이 된다. 따라서 신약의 허가업무를 담당하는 기관에서는 그 시험계획과 방법, 그리고 통계자료의 분석법에 이르기까지 엄격한 심사를 하게 된다. 나라에 따라서 다르지만, 일반적으로 다음과 같은 기본조건들이 구비되어 있어야 비로소 신약 허가심사의 대상으로 채택될 수 있다.

① 특수 사정이 없는 한 2개 이상의 서로 다른 시험팀들(multicenters)이 독립적으로 시행한 시험 결과가 구비되어 있어야 한다.

② 시험계획은 원칙적으로 'prospective randomized controlled doubleblind experiment'라야 하며, 다음과 같은 내용이 제시되어야 한다.

- 치료약의 배정, 특히 random allocation의 방법
- 사용된 대조군의 종류
- 특히 불리한 조건을 가진 환자(노인, 유아, 신장기능 장애자 등)집단에 대한 시험자료와 그 결과
- 경우에 따라서는 1년 이상 장기투약 후의 소견자료

③ 통계분석(예: 병행 비교법, 교차투약법 등)을 제시하고 해석상의 오해가 없도록 상세한 설명이 요구된다. 통계적 가정 점정에 있어서 그 판결기준은 α -error=5%, β -error=20%수준 이하로 설정해 주어야 한다.

(3)다기관 공동연구(multicenter study)의 특징

다수 시험 팀의 공동연구 결과는 신약 인정을 받는데 강력한 뒷받침을 해주는 것은 사실이나 세밀한 계획과 철저한 통제관리를 하지 못하면 오히려 혼란과 재원의 낭비만 초래할 우려도 있다. 표11은 이와 같은 공동연구의 장점과 단점을 나열한 것이다.

표11 공동시험의 장단점

장 점	단 점
1. 다수의 연구팀, 특히 여러 지역에 흩어져 있는 병원들이 공동 참여하는 경우에는 많은 수와 여러 형태의 환자들을 시험대상으로 선택할 수 있다.	1.연구팀의 수가 많아질수록 원래의 계획대로 시험이 진행되도록 감시 및 관리하기가 어려워진다.
2.여러 연구팀으로부터 얻은 시험결과간에 일치성(consistency)이 있으면 결론 내리는데 더 자신이 생기게 된다.	2.연구팀이 많아지면 그 구성원 중에는 투약이나 효과 판정 등에 있어서 자기 고집을 부리는 사람들이 생기게 마련이며, 본부의 지시를 따르지 않는 경우가 있을 수 있다.
3.여건이 다른 상황에서 발생할 수 있는 사건에 관한 정보를 얻을 수 있다.	3.연구팀마다 서로 상반된 결과가 나왔을 때는 결론 내리기가 어려워지며, 신약 개발의 기회를 놓치게 되는 경우도 있을 수 있다.
4.여러 팀의 자료를 종합하여 분석하게 됨으로써 좀더 일반화된 결론을 얻을 수 있다.	4.여러 연구팀들의 자료를 통합 처리할 수 없을 정도의 상태에 이르게 되면 이는 곧 공동연구의 실패를 뜻하게 된다.

(4)대조군의 규모

규모가 작은 예비단계의 제 3상 임상시험(또는 후기 제2상)에서는 대조군으로서 ①historical control, ②placebo control, ③lower does control 등이 이용되지만 본격적인 단계에서는 주로 ④active control (예: 기존의 약)을 사용하게 된다. 그 이유는 시험기간이 길어지므로 대조군의 환자에게도 어떤 내용이든 간에 치료제를 투약해 주어야 하기 때문이다. 이때 대조군에게 투약될 치료제는 두 가지 이상을 택할 수 있으며, 그렇게 되면 새로운 약뿐만 아니라 기존의 다른 여러 약들간의 비교도 동시에 할 수 있는 이점이 있다. 기존의 약들 중에서 active control로 선택되는 약은 현재 시판되고 있는 것들 중 효과와 가격 면에서 적절한 것이 될 것이다. 한편, lower does control은 이미 그 신약의 효력이 인정되었을 때 용량-반응 (does-response) 관계를 보기 위하여 사용된다. 경우에 따라서는 두 개의 대조군을 설정하여 한쪽에는 기존의 약을, 그리고 다른 한쪽에게는 플라시보를 투여하는 방법도 추천할 만하다.

(5) 시험 도중 탈락의 문제

임상시험 기간이 길어지면 반드시 시험대상자 중에서 도중 탈락자가 생기게 마련이다. 탈락의 이유로서는 환자의 ① 성의 부족, ② 주거지 이동, ③ 진료상의 문제, ④ 부작용 발생, ⑤ 약효에 대한 부정 등을 들 수 있다.

관측의 내용이 어떤 사건, 예를 들면 사망, 회복, 발작 등의 발생양상이 투약 후 시간의 경과에 따라 어떻게 변하는가를 알아보려고 하는 경우는 일반적으로 잘 알려져 있는 생명표(life table) 분석기법을 이용하여 탈락자의 수적인 문제를 다룰 수 있을 것이다. 그러나 약효를 비교하고자 하는 시험에서는 단순히 탈락자의 수와 탈락시점만이 아니라 그 탈락의 이유가 더 큰 문제가 될 수 있다.

표 12 투약 20주 후의 효과 판정 내용

치료약	좋아졌다	별차도가 없다	악화됐다	소계	탈락자	총계
A	20	30	5	55	12	67
	(0.36)	(0.55)	(0.09)	(1.00)	-	-
	[0.30]	[0.45]	[0.07]	-	[0.18]	[1.00]
B	22	25	1	48	22	70
	(0.46)	(0.52)	(0.02)	(1.00)	-	-
	[0.31]	[0.36]	[0.01]	-	[0.31]	[1.00]

예를 들어, 표 12와 같은 관측자료가 제시되었다고 하자. 이 통계표로부터 알 수 있듯이 탈락자를 제외시킨 경우와 포함시킨 경우에 있어서 '좋아졌다'의 비율이 다르게 나타나고 있다. 결국 탈락자의 수가 많을 때는 탈락자를 제외하고 자료 분석을 하면 곤란하다는 것을 보여 주고 있다. 이런 때는 탈락 당시의 상태 또는 탈락이유를 알아보고 여기에 평점을 매겨 주어 자료 분석에 이용하는 방법을 생각해 볼 수 있다. 즉, 예를 들어 표 13과 같이 시험 후 환자들의 반응과 탈락자들의 탈락이유에 평점을 매겨 주고 비교분석을 하는 것이다. 이때 평점의 크기는 바람직한 상태, 즉 '완치 또는 효과 좋음' 에는 작게 배정하고, 불리한 상태일수록 크게 잡아주면 되는데, 구

체적인 수의 표시는 아무래도 관계없다. 즉, 표 13에서 10, 15, 20 대신에 50, 70, 90으로 해도 될 것이다. 그 평점의 간격도 사실은 꼭 같아야 할 이유가 없다. 이와 같이 관측내용을 순위로 나타내 주는 평점으로 표시하고 자료분석을 하게 될 때는 순위를 이용한 통계적 방법론, 예를 들면 Mann-Whitney Wilcoxon-rank test를 사용할 수 있다.

표 13 환자 상태 또는 탈락이유별 평점 배정의 예

환자 상태 또는 탈락이유	평점
1. 완치 또는 효과 좋음	10
2. 부작용 발생	15
3. 효과 없음	20
4. 진료와 관계없는 이유	-

(6) 등가시험(equivalence trials)

등가시험(等價試驗)이란, 어떤 신약과 기존의 다른 약을 비교했을 때 그 효과가 같은가를 알아 보기 위한 시험이다. 이와 같은 시험을 하게 되는 이유는, 만일 두 약의 효과가 비슷하다면 비용, 안전성 및 편의성 등을 고려하여 유리한 쪽을 선택하고자 하는 데 있다. 그러면 두 약의 효과 차이가 어느 정도 이하이면 비슷한 것으로 받아들여졌는가라는 기준을 사전에 정해 놓아야 하는데, 이것은 효과의 내용과 약의 선택으로 인한 손익의 정도에 따라 달라진다. 예를 들어, 효과 평가를 사망률의 감소로 하게 되는 경우, 한쪽 약이 30%의 사망률을 보였고 다른 쪽이 35%로 나타났다면 이는 같은 수준이라고 보아줄 수 없다. 그러나 사망이 아니고 정신 진정작용이 나타나는 비율이 각각 30%와 35%였다면 이는 비슷한 수준이라고 보아줄 수 있을 것이다.

(7) 질병의 종류에 따른 시험계획의 차이

질병의 성격에 따라 신약 개발을 위한 임상시험의 설계와 자료 분석에 차이가 생기게 되는데, 예를 들면 표 14와 같이 정리해 볼 수 있다.

표14 질병의 종류별 시험계획

질병의 분류	주요 평가내용	플라시보 사용여부	기 타
감염성 질환	세균학적 검사결과 임상 증상	사용 못함	눈가림 실험은 곤란
심혈계 질환	발작빈도 계측 값의 변동	사용가능하나 도의적인면의 고려가 요구됨	관정결과가 다양
진통, 진정을 요하는 경우	환자의 주관적인 판단에 의한 경우가 많으므로 평가가 어려움	반드시 사용해야 함	사람에 따라 반응이 다양

(8)부작용 발생률의 측정법

투약 후 발생하는 부작용의 내용과 그 빈도에 관한 분석은 임상시험에서 빼놓을 수 없는 매우 중요한 문제로서, 아무리 약이 효과가 있다 하더라도 부작용 때문에 포기해야 하는 경우가 흔히 있다. 여기서는 부작용의 발생빈도를 측정하는 방법에 관하여 생각해 보기로 한다.

1)부작용 일반 발생률(crude incidence rate)

이는 투약 후 2주 정도 이내의 짧은 기간 동안에 발생하는 부작용인 경우에 적용할 수 있는 발생률 측정법이다.

부작용 일반 발생률(Q) = I/N

단, N: 투약된 환자 중 부작용에 노출된 평균 환자 수

I: 일정기간 내에 부작용이 발생한 환자 수

2)노출기간당 평균 발생률

이는 투약 후 일정기간 동안, 또는 반복 투약했을 때 매 투약 시마다 부작용 발생 가능성이 일정하다고 볼 수 있는 경우에 적용할 수 있는 발생률 계산법이다. 따라서 부작용 발생가능성이 투약 직후에 낮았다가 시간이 경과함에 따라 높아지는 경우는 해당되지 않는다.

3)Hazard rate

이것은 투약 후 부작용의 발생 없이 어떤 시점까지 도달한 환자가 그 시점 이후의 어떤 짧은 기간내(예: 1주일, 1개월등)에 부작용이 발생할 확

률을 나타내고자 한 것이다. 실제 계산은 다음과 같이 하게 된다.

hazard rate(H)=D/(E-D/2)

단, D: 해당기간 내의 부작용 발생건수

E: 해당기간의 부작용 노출 평균 환자의 수

5. 제 4상 임상시험(Phase IV Clinical trial)

시판허가후 진행되는 제 4상 임상시험은 크게 두 종류로 나눈다. 그 중 하나는 부작용 빈도에 대한 확실한 추가 정보를 얻기 위한 PMS (postmarketing surveillance)와 기타 특수약리 작용 검색, 약물 사용이 이환률 및 사망률에 미치는 효과검토 등이 포함되며 이러한 장기간 추적 연구가 포함되는 중요한 연구의 효과적인 계획, 수행과 분석을 위해서는 광의의 임상약리학 전문분야중 하나인 약물역학(pharmacoepidemiology)의 전문가가 필요하게 된다. 또한 제 4상 시험에서는 적정약물요법을 위한 well-conerolled study와 risk/benefit를 검정하는 중요 연구들이 많이 수행됨으로써 개발 약물의 적정사용에 대한 정보를 더해 가는 단계이기 때문에 시판 허가만을 득하였다고 의약품의 임상연구가 종료되는 것이 아니며, 제 4상 단계 연구의 중요성은 개발단계의 연구에 비해 결코 적지 않다.

6. 특정피험자군의 NDA전 임상시험

임신가능성이 있는 가임 여성은 일반적으로 신약개발 임상시험단계의 초기 용량검색에서 제외되며 후기 2상 시험이후에 대상에 포함되어 왔다. 그러나 이러한 통상의 연구자세는 최근 성에 따른 약물동태나 반응의 차이 등이 부각되어 변화되고 있으며 FDA는 여성 피험자를 가능한 한 조기 임상시험 단계부터 포함시킬 것을 권장하고 있다. 소아 및 신생아에게 사용되는 신약은 NDA 전에 반드시 소아를 대상으로 평가되어야 하며 통상 성인에게서 어느 정도 경험이 얻어진 후 수행된다. 최근 소아 영역의 임상 약리학에 대한 관심이 높아지고 있으나 현재 전세계적으로 소아 임상약리학 전문가가 수적으로 부족하여 많은 의약품의 소아에서의 임상평가가 문제되고 있으며 일반적으로 현재 사용되고 있는 의약품의 경우에

도 소아의 적정약물요법에 대한 정보가 상대적으로 부족한 상태이다.

7. 임상시험계획서의 작성

임상시험계획서는 임상시험의 목적, 대상 및 방법에 관하여 기술한 임상 시험실시계획서를 말한다.(의약품임상시험관리기준, 1995) 시험계획서는 시험디자인, 보고 및 통계학적 분석에 대해 자세하게 기술할 것을 요구하고 있는데(약사법시행규칙), 여기에는 피험자수, 무작위배정, 결과의 질 관리 및 계획된 통계학적 분석 등이 포함되어야 한다. 조기종료, 중도탈락, 계획서위반 및 공동시험에 관한 문제에 대해 언급하여야하고 또한 다기관 공동시험, 중간분석 및 조기시험종료와 관련된 통계학적 문제가 자세히 논의되어야 한다. 이러한 사항들은 임상시험의 과학적 타당성과 관련된 사항들이나 우리 나라의 규정에서 언급한 항목을 보면 항목자체는 선진국에서 요구하는 것과는 크게 다르지 않으나 내용에 있어서 구체적인 언급이 부족한 실정이다.

*.임상시험계획서에 포함되어야 할 내용

- 약사법 시행규칙 제 29조 제 2항
- .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 코드명(또는 주성분의 일반명), 원료약품 및 그 분량, 제형등
- .대상질환
- .피험자의 선정기준, 제외기준, 목표한 피험자의 수 및 그 근거
- .임상시험기간
- .임상시험방법(투여량, 투여방법, 투여기간, 병용요법등)
- .관찰항목, 임상검사항목 및 관찰검사방법
- .예측 부작용 및 사용상의 주의사항
- .중지, 탈락기준
- .효과 평가기준, 평가방법 및 해석방법(통계 분석방법)

- .부작용을 포함한 안정성의 평가기준, 평가 방법 및 보고방법
- .피험자동의서 양식
- .피해자 보상에 대한 규약
- .임상증상에 대한 기록용지 양식
- .임상시험후 피험자의 진료 및 치료기준
- .피험자의 안전보호에 관한 대책
- .기타 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항

III. 고 찰

임상시험은 제 1상의 사람에 대한 안전성과 약물동태 검토, 전기 제2상의 한정된 환자에 대한 안전성, 유효성 및 약물동태 검토, 후기 제 2상의 적응질환과 용법, 용량의 타당성 검토, 제 3상의 비교 공개 시험을 통해 보다 많은 임상시험성적을 모으며 적용중에 대한 시험약의 안전성, 유효성을 정밀하고 객관적으로 검증하여 시험약의 임상적 유용성을 평가, 제 4상의 시판후 보다 광범위한 환자를 대상으로한 안전성, 유효성조사로 진행되어 진다.

그리고 이러한 임상시험은 GCP의 규정을 준수해야 하는데 GCP(Good Clinical Practice)는 임상시험단계를 윤리적이고 과학적으로 이루어 나가기 위해, 임상시험과 관련되는 개인(연구자) 또는 기관(의료기관 및 윤리위원회, 제약기업)등의 역할과 책무를 법적으로 규제하는 제도로서 1981년 미국에서 시작하여 현재는 유럽, 일본 등의 선진 각국에서 이를 시행하고 있고 국내에서도 1995년부터 시행되고 있다.

특히, 임상시험은 인간을 대상으로 그 시험을 행함에 있어서 윤리적인 측면과 과학적인 방법을 고려하여 신중히 행해져야 하며 헬싱키 선언의 그 순고한 뜻을 저버리지 말아야 하겠다. 그 동안 국내에서 신약을 개발하고 시판하는데 있어 그 규정이나 기준이 미흡하여 제대로 검증을 하지 못한 실정이고, 이러한 미비한 검증은 약화사고의 원인을 제공할 수 있을뿐더러 인간의 생명을 다루는 의사의 입장에서 본다면 안타까운 일이 아닐 수 없다.

한약은 오랜 세월동안 민간이나 한의사들에 의해 사용되어지고 그 효과를 인정받은 것이지만

국제적인 관례나 기준을 보면 어떠한 의약품이든지 인간에게 적용되는 것이라면 그 안전성과 유효성에 있어서 객관적인 평가가 이루어져야만 신뢰를 받을 수 있는 상황이고 보면 한약약침제제 또한 이러한 국내외적인 변화에 면밀히 대처해나가야 한다고 본다. 즉, 한약약침제제는 일종의 주사제로서 앞으로 전임상시험뿐만 아니라 임상시험도 단계별로 과학적으로 이뤄져서 약효의 유효성과 안전성에 관한 검증을 해야한다고 생각된다. 임상 의 각 단계별 시험을 통한다면 좀더 효율적인 진단과 치료를 할 수 있을뿐더러 대외적으로도 한약제제의 신뢰성을 한 단계 높일 수 있으리라고 생각된다.

즉, 인간과 동물은 생리, 생화, 병리 등의 방면에서 일정한 공통점이 있으므로 동물을 이용하여 일종의 새로운 약침제의 독성과 약리작용을 알 수 있다. 그러나 각종 동물들간에, 사람과 동물간에는 생리기능과 대사기능에 많은 차이가 있어서 동종약물이 각종 동물과 사람에게 대하여 일으키는 반응에 많은 차이가 있다. 그러므로 매우 주도 면밀한 동물실험을 진행하여야 동물실험의 자료가 임상시험의 근거가 될 수 있다. 그러나 세밀하게 동물실험을 행했다 하더라도 임상시험을 대체할 수 없으며 하나의 약물이 인체에 가지는 치료효과, 부작용, 독성을 판단하고 적당한 사용제량을 확정하는 데는 필수적으로 임상시험을 거쳐야 한다. 특히 한약약침제제는 한약의 특성을 가지면서도 주입방법에 있어서 주사제와 유사하므로 최소한의 임상시험으로 최대내수량과 독부작용, 치료효과 등에 관한 시험을 실시해야 한다고 본다.

예를 들어 임상시험시에는 반드시 한의 임상용약 특성과 약물 스스로의 성질에 근거하여 주도 면밀한 사용방안을 만들어 내야 하는데

1. 제량의 경우는 이하의 몇 개의 방면을 고찰하여야 한다.

1)약침제는 이미 알려진 약을 새로운 형태로 사용하여 약물의 효능을 높이는 방법에 해당되는데 원래 경구복용약이었던 것을 제형을 개선시켜 약침제로 만들었거나 혹은 동과동속식물을 이용한 것이다 그러므로 인체에서 이미 사용되어진 것들이어서 제량과 毒副反應에 대하여 간접적인 참고경험이 있으므로 동물실험관찰과 약물의 제법, 용

법전후의 차이를 결합하고 전임상용용을 참조하여 시험제량을 확정한다. 근육주사로 투여되는 제량은 일반적으로 경구 복용되는 제량의 1/2혹은 1/3이며, 정맥주사의 경우는 독성의 크기를 근거하여 신중하게 결정되어야 한다.

2)약물의 기원과 구조가 이미 알려진 약물과 비슷한 경우 동물실험에 근거하여 신약과 이미 알려진 약물의 효과 치를 비교하여 신약의 임상제량을 추산할 수 있다.

3)동물실험결과에 근거하여 동물체내에 주입한 후 致死를 지표로 삼아 독성시험을 판단하고 동물의 最大耐受量을 알아낸다. 그런 후 동물의 最大耐受量을 바탕으로 인체용량의 몇 배에 해당하는지를 알아서 임상시험용량을 결정한다.

$$\begin{aligned} \text{배수} &= \frac{\text{쥐의最大耐受量} / \text{쥐의체중}(g)}{\text{人用藥量} / \text{人체중}(g)} \\ &= \frac{\text{쥐의최대내수량} \times \text{人체중}(g)}{\text{人用藥量} \times \text{쥐의체중}(g)} \end{aligned}$$

4)다른 자료에 의하면 약물이 종이 같지 않은 동물의 체내에서 혈중농도와 작용, 체표면적사이에 평행관계가 있다는 것을 증명하고 있다. 그러므로 체표면적의 비율로써 사람과 동물의 제량을 추산할 수 있다.

표 상용동물과 인간의 체표면적비교치

	20g 생쥐	200g 흰쥐	400g ginea pig
20g 생쥐	1.0	7.0	12.25
200g 흰쥐	0.14	1.0	1.74
400g ginea pig	0.08	0.57	1.0
1.5Kg토끼	0.04	0.25	0.44
2.0Kg고양이	0.03	0.23	0.41
12Kg 개	0.008	0.06	0.10
50Kg 사람	0.003	0.021	0.036

	1.5Kg토끼	2.0Kg고양이	12Kg개	50Kg사람
20g 생쥐	27.8	29.7	124.2	332.4
200g 흰쥐	3.9	4.2	17.8	4.08
400g ginea pig	2.25	2.4	10.02	27.0
1.5Kg토끼	1.0	1.08	4.5	12.2
2.0Kg고양이	0.92	1.0	4.1	11.1
12Kg 개	0.22	0.24	1.0	2.7
50Kg 사람	0.08	0.09	0.37	1.0

2.독성의 경우는 신약이 신경계통, 호흡기계통, 위장계통에 대하여 영향이 있는가에 주의하여야 하는데 정기적으로 혈액, 요, 간기능검사를 행하여야 하며 정기적으로 심전도를 측정하여야 할 것이다.

1)기본검사:혈압,체온,심박동수,맥박수등의 Vital sign.

2)혈액검사항목: CBC, ESR등

3)간기능검사항목: 빌리루빈, 혈장단백질, GOT, GPT, Cholesterol등

4)신기능검사항목:BUN, Creatine, Uric acid등

5)소변검사항목:소변색, 냄새, 양, 혼탁도, PH, protein, bile, blood등

6)심장상태:EKG

3.한약약침제제는 일종의 주사제이므로 국소반응의 평가로 그 약침부위의 주입후 피부반응을 평가해보는 것도 좋을 것이다. 아래와 같은 기준을 가지고 정도를 평가해 볼 수도 있을 것이다.

1)홍반과 가피형성

평가 기준	등급
홍반이 전혀 없음	0
아주가벼운홍반(육안으로 겨우 식별할 정도)	1
분명한 홍반	2
약간 심한 홍반	3
심한 홍반(홍당무 색의 발적)과 가벼운 정도의 가피	4
총가능한 점수	4

2)부종형성

평가 기준	등급
부종이 전혀 없음	0
아주 가벼운 부종(육안으로 겨우 식별할 정도)	1
가벼운 부종(뚜렷하게 부어 올라서 변연부가 분명히 구별될 경우)	2
보통의 부종(약 1cm정도 부어 올랐을 경우)	3
심한 부종(1cm이상 부어 오르고 노출부위밖에 까지 확장된 상태)	4
총가능한 부종 점수	4

3.치료효과의 판정은 객관적 진단과 판정방법이 기존에 많이 발표되어 있으니 이를 참고로 하면 좋을 것이다.

대개 위와 같이 임상시험에 응용하여 한약제의 신뢰성과 우수성을 객관적으로 알릴 수 있으리라 생각되며, 앞에서도 언급했듯이 기존의 약물이라 해도 새로운 투약경로(한약약침)를 거친다면 한번쯤 그 유효성과 안전성의 항목에 위배됨이 없는지 검증을 해야 한다고 생각된다.

IV. 결론

□임상시험은 다음의 네단계로 나뉘어진다.

1.제 1상...건강인을 대상으로 안전용량의 범위와 최대 안전용량을 추정하고 약물동태 즉, 그 약물의 흡수, 대사, 분포, 배설, 투여경로에 따른 생체 이용률 등을 검토

2.제 2상 전기...한정된 환자에 대한 안전성, 유효성 및 약물동태의 검사와 투여방법 및 투여기간의 검토

제 2상 후기...시험약의 적용대상을 명확히 하고 최적 임상용량 및 용법결정

3.제 3상...다양한 비교 임상 시험을 통하여 최종적 적응질환 및 부작용을 검토

4.제 4상...시판후 보다 광범위한 환자를 대상으로 안전성, 유효성 조사

②약침제제의 경우 안전성과 유효성의 객관적인 평가를 위해 다음의 부분을 검토해 보아야 한다.

1.제량의 경우...경구복용의 1/2 혹은 1/3, 또는 동물의 최대 내수량을 바탕으로 하거나 사람과 동물의 체표면적의 비율로써 정한다.

2.독성의 경우...혈액, 소변, 간 기능 검사, 심전도 등을 약물투여후 일정 기간동안 검사한다.

3.국소반응의 경우...부종, 홍반, 소양 등의 반응을 살펴본다.

4.치료효과의 판정...정확한 진단아래 객관적인 지표를 가지고 효과를 판정하여야 한다.

이상의 결과로 한약약침제제를 임상에 안전하게 활용하기 위해서는 기존의 임상시험관리기준 외에 한약약침제제를 위한 관리기준과 시험방법이 필요하다고 생각된다.

참고문헌

1. 고응린. 신약평가를 위한 임상시험과 자료분석, 신광출판사, 1994
2. 장인진. 신약개발과 임상약리학, 대한의학협회지 제37권 제2호
3. 노형근. 임상약리학의 해외동향, 대한의학협회지 제37권 제2호
4. 신상구. 신약 임상시험의 과정 및 관련저침, 대한화학교법학회지 제12권 제1호 1994
5. 보건복지부. 의약품임상시험관리기준(GCP), 1995
6. 김성윤외10인. 국내 임상시험을 위한 가이드라인에 관한 고찰, 국립보건안전연구원보 제4권
7. 허순임. 국내에서 승인된 임상시험계획서의 과학적 타당성에 관한 고찰, 석사학위논문 1997
8. 박미라. 이재원. 임상시험연구를 위한 통계적 방법,
9. 이의경. 의약품 임상시험 관리기준 도입방법 연구
10. 대한약침학회. 약침제제와 임상응용
11. 대한약침학회. 외국의 한약제형에 관한 조사 자료집. 1997