GCP의 개념과 역사적 배경

이 정 상

Good Clinical Practices

Jung Sang Lee,

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

GCP 규정의 정의 및 목적

GCP는 good clinical practices의 약어이며 임상 의들에게 다소 생소한 용어이다.

GCP란 용어는 미국에서 1970년 후반 FDA가 신의약품의 제조 및 판매허가와 관련된 일련의 안들 즉 피험자들의 동의, 시설내 임상시험위원회의 역할과 채무, 임상시험 의뢰자 및 모니터의 책무와 임상 연구자의 책무에 관한 규정안을 제안하면서 이들 관련 규정안들을 총칭하여 편의상 GCP라 칭한데서 유래되었으며 비공식적인 용어나 자주 사용하는 용어이다. 그러나 이 개념이 세계 각국에 널리 인식됨에 따라 현재 GCP 규정은 의약품의 임상시험시 관련기관들의 제규정들에 적합하도록 필요한 사항들을 규정한 일종의 지침 혹은 기준을 뜻하며 우리나라에서는 GCP 규정에 해당되는 것을 의약품 임상시험 관리기준이라 칭하고 있다. 의약품 임상시험 관리기준은 의약품의 제조 및 수입 허가와 관련하여 보사부에 제출하여야 하는 자료를 수집하기 위하여 시행되는, 사람을 대상으로 의약품의 임상시험시 준수하여야 할 사항들의 규정이다.

의약품의 임상시험은 의약품의 합성, 제조, 개발 과정에서 최종단계이기도 하며 의약품의 제조 혹은 수입 승인 신청시 제출하는 자료 중에서 임상결과에 관한 자료를 수집하는 목적으로 시행되며 의약품의 안전성과 효능을 증명하는 체계적인 연구과정이다.

서울대학교 의과대학 내과학교실

따라서, 이러한 임상시험의 결과는 의약품의 제조 판매 허가 심사 평가에 대단히 중요한 자료이다. 임상시험은 사람을 대상으로 하는 연구이기 때문에 윤리적인 배려와 과학적인 방법으로 적절하게 실시되어야 한다.

따라서 GCP 규정을 설정, 시행하는 목적은

- 1) 임상시험에 참여하는 피험자들의 권리와 안전을 보호하고
- 2) 임상시험과정과 임상시험 결과의 과학적인 타당성, 정확성과 신뢰성을 얻기 위함이다.

GCP 규정의 배경

GCP 규정의 개념은 미국에서 처음 제정 실시되고 각국에 영향을 주어 미국에서 현재의 GCP 규정이 성립되게 된 경과와 배경이 바로 전세계적인 GCP의 역사적 배경이라 할 수 있다.

현재의 미국의 GCP 규정이 만들어지게 된 배경은 주로 약물 사고와 이에 따른 사회적 물의가 크게 작용하였으며 GCP 규정의 성안과정 배경을 연대별로 살펴보면 표 1과 같다.

특히 1906년 식품 의약품법이 제정된 이후 1937년 소위 sulfa제의 용매로 diethylene glycol을 사용한 Elixir Sulfanilamide 복용으로 107명의 어린이가 사망하는 사고가 발생하여 1938 식품 의약품 화장법이 제정되고 New Drug Application(신약신청)의 개념이 도입되어 의약품의 판매전 FDA에 의약품의 안전성을 증명하는 신고제가 의무화되었고, 1961년

표 1. 미국 GCP 관련 규정의 역사적 변화

1813	Vaccine법 제정 배경(small pox 발생, 1822 동법 폐지)
1848	수입의약품법 제정(부정 의약품 및 저질품 수입)
1902	생물학적 제제법 제정(diphtheria antitoxin 투여로 사망)
1906	식품의약품법 성립
1931	FDA 설립(FDA의 소속부서변경)
	1931 농림부소속
	1940 Federal Security Agency
	1953 Health Education Welfare
	1980 Dept. of Health & Human service
1938	식품 의약품 화장품법 제정
1948	Nuremberg 법전(나치 인체 실험에 관한 군사재판 기준)
1951	Durham-Humphrey 수정안(OTC 약품과 처방약 규정)
1962	Kefauver-Harris 수정안(1961년 thalidomide 약화사건)
1964	세계의사회 헬싱키 선언 채택 (29차 Tokyo 1975, 35차 Venice 1983, 41차 Hong Kong 1989에서 수정)
1971	시설내 심사위원회(IRB)안 공포
1974	국가 연구법 제정
1976	의료용 기기 수정법 제정
1977	임상시험의뢰자 및 monitor의 의무안 공포
1978	임상연구자의 의무(안) 공포
1981	미연방법으로 GCP의 법제화(title 21 CFR)
1983	신약, 항생제 및 생물학적 제제에 관한 규정
1984	희귀 의약품법 제정(Orphan Drug Act)
1985	신약 허가 신청 규정
1987	재수정(신약 임상시험 신청규정 재수정(Revision of NDA))

수면제인 thalidomide를 임신부들에게 사용함으로써 기형아가 출산되어 문제가 된 약화사건은 1962년에 1938년도의 식품, 의약품, 화장품법의 수정안인 소위 Kefauver-Harris약품 수정법의 제정을 유도하여 의약품의 개발 시험 판매의 규정을 강화하였으며, 이 개정법의 주 내용은 임상시험 시작전 임상시험 의뢰자는 FDA에 전임상시험 연구결과를 제출하여야 하고 임상연구자가 피험자의 동의를 얻은 것을 확인하여야 하며, 시험약의 연구결과 자료를 의뢰자로 하여금 FDA에 보고하도록 하였다. 이 수정안은 판매전 신고제에서 일종의 허가제로 전환하는 내용으로 FDA의 권한을 높였고, IND(Investigational New Drug Application)의 개념을 도입하여 임상시험의 허가요건으로 의약품의 안전성은 물론 유효성의 증명을 요건으로 하였다.

1962년 수정안이 제정되었음에도 1970년대에 GAO(회계 감사원)와 FDA자체 감사로 실행과정에 문제점들이 발견되어 1970년대 말 FDA에 의해 의약품 개발 시험등에 관련된 규정안이 새로 제안되어 GCP에 관련된 안들이 제안되었고 각 관련기관들의 논의끝에 이들 안이 개정되어 1981년 연방법으로 법제화됨으로써 법적인 효력을 나타내게 되었다. 1980년대에는 AIDS의 만연으로 1987년에 FDA 규정이 재수정 되었다. 미국의 GCP 규정은 미국에 수입되는 다른 나라의 의약품에 대하여도 같은 규정을 적용하고 있으며, 제약계의 다국적화와 우루과이 라운드 등의 영향으로 세계 각국에서 GCP의 개념이 도입되었고 따라서 각국에서 GCP 규정에 준하는 기준 혹은 지침이 만들어져 실시되고 있다.

GCP 규정의 주요 내용

GCP의 주요내용은 의약품 임상시험 의뢰자, 임상연구자, 시설내 심사위원회 및 피험자에 관한 규정들을 포함하고 있다. 즉

- 1) 의약품 임상시험 의뢰자의 책무
- 2) 임상연구자의 의무
- 3) 시설내 심사위원회의 역할과 책무
- 4) 피험자의 보호와 동의에 관한 규정이다.

이들 주요 규정의 각 내용은 다음 저자들에 의해 자세히 기술되므로 여기서는 생략한다. 이들 GCP 규정에 관련된 각 주 규정들 간의 관계는 그림 1과 같다. 이들 각 규정들은 상호 독립적이지 않고 관련성이 있으며 이들의 관련 규정들은 연방법[Title 21 of Code of Federal Regulation(21 CFR)]으로 성문화되어 있다. 한편 미국 의약품의 개발에서 판매허가까지의 흐름도를 보면 그림 2와 같다.

그림 2와 표 2에서 보는 바와 같이 미국에서의 신의약품의 개발, 임상시험 및 제조판매 승인과정을 보면 신의약품으로 물질이 합성개발되면 신진물의 물리화학적 성질은 물론, 동물실험에서 일반 약리

작용, 독성 실험등의 비임상시험을 의약품 안전성 관리 기준(GLP : Good Laboratory Practices)에 따라 실시하여 신의약품의 안전성과 유효성이 증명되면 신의약품 임상시험 의뢰자(주로 제약회사)는 사람을 대상으로 하는 임상시험 실시에 관한 허가를

그림 1. GCP 규정의 주요 요소와 상호관계.

1) R & D : Research and Developments

2) IND : Notice of Investigational New Drug application

3) NDA : New Drug Application

그림 2. 신약 개발 과정의 흐름도.

표 2. Sequence of drug development & approval

Substrate synthesis

Pre-clinical studies(pharmacologic and toxicologic studies in animals according to GLP)

IND(Notice of claimed investigational exemption for a new drug) Review

Clinical trial : 3phases

phase I (임상약리상) 최초로 인체에 적용하는 단계로 주로 약물의 안전성에 관한 연구로 건강한
혹은 환자들(대개 20~100명)을 대상으로 내약성, 부작용, 약물의 체내 동태 및 대사에 관한
연구를 시행하는 단계

phase II (임상연구상) 적응질환의 환자를 대상으로(100~200명) 적응증에 효능을 검색하기 위한 시험
단계

phase III (임상시험상) 적응증의 다수환자(수백~수천명)들을 대상으로 유효성과 안전성을 검토하는
시험단계

New drug application(NDA)

NDA approval letter

Product launch

연구 위하여 신약품의 성분 제조자료, 동물실험
결과(전임상시험 결과), 임상연구자의 경력, 임상
시험 계획등을 포함한 의약품의 '안전성을 증명하는
서류를 FDA에 제출하여 심사를 받으며 FDA 접수
후 30일 이내에 FDA의 IND 심사에서 특별한 이
의가 없으면 임상시험이 실시되며 임상시험 전과
정에 IND의 관련 규정이 적용된다.

각 의약품 시험기관에서는 GCP 규정(의약품 임
상시험 관리기준)에 따라 임상시험을 실시하여야
한다. 임상시험은 개념상으로 3단계의 임상시험상
으로 나누어 실시되며 제 1상(임상약리상), 제 2상
(임상 연구상), 제 3상(임상 시험상)으로 실시되고
제 3상까지의 결과로 신의약품이 사람에서 안전성
과 적응증에 대한 효능이 증명되면 의약품의 제
조판매 허가원(NDA)을 FDA에 제출하여 심사후
승인되며 우수약품 제조 관리기준 GMP(Good
Manufacture Practices)에 따라 제조되어 의약품으
로서 판매 사용하게 된다.

각국의 GCP 규정의 실시 현황

미국에서 시작된 GCP 규정은 각국에 영향을 주어
미국에 수입되는 의약품에도 적용이 되고 제약회
사의 다국적 기업의 성격과 우루과이 라운드의
영향은 각국이 GCP 규정을 설정하도록 하였다.

독일(1986), 프랑스(1987), 영국(1989), 스칸디나
비아(1989) 등에서 실시되었고, 유럽 공동체의 형
성으로 EC의 GCP규정안이 1990년에 고시되어,
1992년부터 실시되고 있으며, 호주는 1991년에 실
시되었고, 일본도 1985년 의약품 임상시험 시행
기준안이 공포되고 임상시험 시행기준법이 1990년
부터 시행되고 있다. 그러나 각국에서 시행되고
있는 GCP 규정들은 세부 내용에서는 각 나라의
실정에 따라 차이가 있으며 특히 법적인 효력면에서
차이가 있다.

한편 우리나라는 1987년 12월 의약품 임상시험
관리기준(안)이 보사부고시로 공포되었으며, 이
안의 검토를 위해 1991년 KGCP소분과 위원회를
구성하였고, 위원회 안에 실무 소위원회를 두어
고시된 의약품 임상시험 관리기준(안)의 내용과
실시에 따른 문제점을 검토하였고 각국의 GCP
규정안들과 비교 검토하여 우리나라에 적합하다고
생각한 의약품 임상시험 관리기준 수정안을 보사
부에 제출하여 현재 보사부 약품안전과에서 개정
안을 검토중이다. 한편 관련학회인 임상약리학회
에서는 1992년 11월 GCP 규정에 관한 symposium을
개최하였다.

결 론

의약품의 안전과 효능의 증명은 필수적이며 이

들의 증명을 위한 임상시험은 의약품의 제조판매
허가 과정의 중요한 최종단계로, 사람을 대상으로
실시하는 의약품의 임상시험은 윤리적인 배려와
과학적인 방법으로 실시되어야 함은 물론 국내
제약계의 보호와 국제적 경쟁력 강화를 위하고
수입약품의 안전성과 효능성을 보충하기 위하여서
도 의약품 임상시험 관리기준의 법제화와 조기
시행이 필요하다.

그러나 현재 의약품 임상시험기준에 관한 임상
의나 관련자들의 이해와 필요성에 대한 인식이
부족하여 이에 관한 홍보가 필요하고 KGCP안에
관한 관련분야의 관련자들간의 폭 넓은 의견교환과
우리나라의 현실성과 국제적인 관계를 고려하여야
하며 관련기관들(제약계, 의료기관)의 이해, 시설,
인적자원의 육성 교육을 위한 관련기관과 정부의
투자가 필요하리라 생각한다.

References

- 1) FDA. *New drug development in the United States. From test tube to patient. FDA Consumer Special Report Jan. 1988*
- 2) *Japanese GCP Guidelines, 1990*
- 3) Mathieu MP. *New drug development. A regulatory overview. OMEC International, Inc. 1990*
- 4) FDA. *Code of federal regulations 21, Apr 1991*
- 5) Spilker B. *Guide to clinical trials. Raven Press 1991*
- 6) *Association of the British Pharmaceutical Industry. Guidelines on Good Clinical Research Practice, ABPI, London, 1988*
- 7) Wong E. *Challenges to clinical trials in less-developed countries. Managing clinical trials in Asia. Proc. Vth World Conference on Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1992. pp28*
- 8) Kessler DA. *The regulation of investigational drugs. New Eng J Med 1989 ; 320 : 281-288*
- 9) Kingham RF. *History of FDA regulation of clinical research. Drug Inf J 1988 ; 22 : 151-155*
- 10) Morice A. *Good clinical practice and the clinical pharmacologist. Br J Clin Pharmacol 1991 ; 32 : 529-530*
- 11) Nightingale SL. *Regulatory overview. Protection of human subjects-IRBS and informed consent. Drug Inf J 1987 ; 21 : 109-115*
- 12) Allen ME. *Good clinical practice. Rules, regulations and then impact on the investigator. Br J Clin Pharmacol 1991 ; 32 : 463-465*
- 13) Schuermans V, Raoult A, Moens M, Heykant J, Regntjens A, Saelens R, Cauteren HV. *International drug registration efforts. J Clin Pharmacol 1987 ; 27 : 253-259*