일본의 연구자주도 시험(治驗)

¹동국대학교 대학원 의학과 ²식품의약품안전청 의약품안전정책과 ³식품의약품안전청 첨단바이오제제과
⁴대구가톨릭대학교 간호대학 ⁵가톨릭대학교 서울성모병원 임상약리학과 ⁶가톨릭대학교 예방의학교실,
⁷가톨릭대학교 서울성모병원 신경외과

안병진¹, 임지연¹, 나가타 류지², 최민정³, 김희정⁴, 이종태⁵, 임현우⁶, 김성목⁷, 전신수⁷

=Abstract=

The Investigator Initiated Clinical Trial in Japan

Byung-Jin Ahn¹, Chi-Yeon Lim¹, Ryuji Nagata², Min-Joung Choi³, Hee-Jung Kim⁴, Jongtae Lee⁵,
Hyeon Woo Yim⁶, Seong Muk Kim⁷, Sin-Soo Jeun⁷

¹Department of Medicine, Graduate School, Dongguk University, Seoul, Korea ²Pharmaceutical Safety Policy Division, Korea Food and Drug Administration; ³Advanced Therapy Products Research Division, Korea Food and Drug Administration; ⁴College of Nursing, Catholic University of Daegu ⁵Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea ⁶Department of Preventive Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea ⁷Department of Neurosurgery, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Non-commercial investigator-initiated clinical trials are different from commercial trials sponsored by company according to trial purpose. Irrespective of Korean government's efforts there are no definite guidelines for investigator-initiated clinical trials using unapproved drugs such as gene materials except clinical research using cell products and market-approved drugs. In USA and EU, the clinical trial results from non-commercial process could be used for marketing approval, if it is proven that the clinical trial has been done according to ICH-GCP guideline. However, In Japan, "chiken (clinical trial)" and "clinical research" are separated. In the clinical research except stem cell and gene therapy, the scientific and ethical aspects of new technology or therapeutics are reviewed only by the institutional review board (IRB), not by the regulatory agency. In the case of "chiken", the applicant has to submit a clinical trial application to the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). To reduce administrative burdens and encourage the investigator-initiated trials, investigator-initiated chicken process was developed in Japan. Therefore, to improve and promote the clinical trials initiated by investigator in Korea, it is time to focus on Japan's investigator-initiated chicken process..

Key words: Investigator- initiated, Clinical trial, Clinical research, Chiken, Japan

본 연구는 2009년도 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비 지원(09122첨단평387)에 의해 수행 되었으며 이에 감사 드립니다.

교신저자: 전신수

소 속: 가톨릭대학교 서울성모병원 신경외과

주 소: 서울시 서초구 반포동 505번지

전화번호: 822-2258-7535, 팩스: 822-3482-1853, E-mail: ssjeun@catholic.ac.kr

접수일자: 10. 12. 02 수정일자: 10. 12. 10 게재확정일자: 10. 12. 15

서 론

의학기술 및 과학지식의 빠른 변화와 더불어 이러한 변화를 적절히 반영하기 위한 임상시험 역시 양적으로 빠르게 증가하고 있다. 이에 대해 국가적으로도 국가임상사업단을 설립하여 이러한 세계적인 추세와 요구에 대응하고 있다. 하지만 임상시험의 양적인 팽창과 더불어 임상시험이 본질적으로 그 대상을 사람으로 하고 있는 바 임상시험 피험자의 보호라는 사회적 책무 또한 커지고 있다. 이러한 “과학적이고 윤리적인 임상시험의 수행”이라는 명제는 과학성과 윤리성의 균형이 적절할 때 가능하며 과학성에 치우치게 되면 피험자의 권익 보호에 소홀함이 있을 수 있고 윤리성이 너무 강조되면 임상 연구자체가 불가능하게 된다. 따라서 이에 대한 균형추로서의 역할을 임상시험을 관장하는 정부(식품의약품안전청: 식약청)에서 담당하고 있고 임상시험 규정의 형태로 표면화되어 있다.

임상시험 중 의약품의 허가 및 시판을 목적으로 하는 연구에 있어서는 그 사회적 파급효과가 상당히 크다고 할 수 있고 따라서 엄격한 관리가 요구되며 이에 대한 규정의 통일성 및 사회적 합의가 상당 부분 이루어져 있다고 할 수 있다. 하지만 허가 및 시판을 목적으로 하지 않는 연구 즉 연구자 임상시험에 대한 지침 및 관리에 대해서는 구체적인 규정이 부족하여 허가 및 시판을 위한 임상시험의 규정을 준용하게 되었다. 의료기관에서 생명공학 관련 임상 및 진단연구가 시도되고 있으나 구체적인 절차가 없어 결과적으로 연구목적의 임상을 할 수 없고 또한 엄격한 규정으로 인해 임상자체를 포기하는 경우도 있다는 임상전문가들의 지적이 있어 왔다.

식약청에서 임상시험 전략산업화를 위한 규제혁파의 일환으로 시판 중인 의약품의 연구자 임상

시험 승인신청 시 제출 자료를 간소화하는 등 규정 개선을 하고 있으나, 허가되지 않은 의약품의 연구자 임상시험에 대한 승인규정 제도개선 요구가 있어 선진국의 관련 제도 및 관리현황 파악이 필요한 실정이다. 이에 본 연구에서는 일본의 임상시험 과정 및 특징을 조사하였고 국내와 비교하여 특기할 만하다고 여겨지는 연구자주도 치험 제도에 관하여 소개하고자 한다.

본 론

1. 연구자주도 임상시험

연구자주도 임상시험의 정의는 국내의 정의와 기타 선진국의 정의와 거의 동일 하다. 국내의 “의약품임상시험계획승인지침”에 의하면 임상시험자가 외부의 의뢰 없이 안전성, 유효성이 검증되지 않은 의약품 또는 허가(신고)되어 시판중인 의약품으로 허가(신고)되지 아니한 새로운 효능, 효과, 새로운 용법, 용량에 대해 독자적으로 수행하는 임상시험을 말한다. 즉 연구자 자신이 의뢰자인 연구로 정의하고 있다.¹⁾

세계적으로 연구자주도 임상시험은 다양한 용어로 표현되고 있다. 연구자주도 임상시험은 상기 정의와 같이 연구자 자신이 의뢰자(sponsor)로서의 역할을 함께 수행하게 되고 연구자에 의해 연구가 시작(initiation)되며 연구자주도 임상시험의 특성상 환자의 진료 및 치료가 주된 관심사로서 비상업적 임상시험의 형태를 가진다. 따라서 같은 의미 혹은 같은 종류의 임상시험의 형태를 지칭하더라도 sponsor-investigator trials(ICH-GCP 및 의약품임상시험계획승인지침), investigator-sponsored trials, investigator-initiated trials, investigator-driven trials, non-commercial trials 등으로 국

가마다 연구자들 마다 달리 표현하고 있다.^{2,3)}

임상시험에서 의뢰자의 종류는 크게 commercial company와 non-commercial sponsor로 나눌 수 있으며 의뢰자의 종류에 따라 임상시험의 목적이 달라지는데 의뢰자가 pharmaceutical company인 경우는 제품의 시판 승인을 목적으로 하며 의뢰자가 정부, 대학, 학회 및 개인 연구자인 경우는 논문출판 및 공공보건 증진이 주된 목적이 된다. 하지만 이러한 구분 외에도 연구자는 자신의 연구를 상업화하거나 공적인 효능·효과 등에 반영시키고자 하는 의도가 충분히 존재하게 되므로 임상시험의 목적은 의뢰자의 속성에 따라 단순히 이분화할 수 없다. 미국 및 유럽연합의 연구자주도의 임상시험의 경우 임상시험이 ICH-GCP 가이드라인 따라 수행되었다는 것을 증명할 수 있다면 그 결과를 제품의 시판 승인을 위한 자료로서 사용할 수 있도록 하고 있다. 하지만 국내의 연구자주도 임상시험의 결과는 다음 단계의 의뢰자주도 임상시험을 위한 하나의 실마리 정도로 사용되고 있으며 이는 연구자주도 임상시험을 위한 fund의 규모가 매우 작아 의뢰자주도 임상시험과 같은 질(quality)을 보증하기가 매우 어렵고 또한 이를 위한 규정이 적립되어 있지 않기 때문일 것이다.

일본의 경우는 일본 약사법(PAL: Pharmaceutical Affairs Law)이 2002년 개정된 이후 연구자주도 치험(임상시험)의 수행이 CTN(Clinical Trial Notification)하에서 가능하게 되었으며 2007년부터 치험 활성화 5개년 계획 중 임상시험센터 네트워크 및 연구자(의사)주도 치험에 대한 지원을 그 핵심으로 하고 있음을 알 수 있다. 일본의사회 소속 JMA CCT(the Japan Medical Association, Center for Clinical Trial)을 통해 후생노동성(MHLW: Ministry of Health, Labor and Welfare)의 지원을 받아 이루어지는 신약관련 연구 중 치험에

대한 지원을 하고 있으며 이 웹사이트에서 “의사 주도치험”에 관련된 내용을 소개하고 있으며 간략한 흐름도를 확인할 수 있다.⁴⁾

2. 일본의 임상연구와 치험(治驗)

일반적으로 국내에서는 임상시험과 임상연구라는 용어는 서로 구분하지 않고 사용되며 이에 상응하는 clinical trial 및 clinical research라는 용어 또한 혼용되어 사용 되고 있다. 하지만 일본에서는 인간을 대상으로 하는 연구를 그 목적 등에 따라 임상연구(clinical research) 및 치험(chiken, clinical trial)으로 구분하고 있다. 즉 학술목적의 인간대상 개입연구를 임상연구로 제품의 시판 승인을 위한 경우는 치험으로 칭하고 있다. 이는 단지 용어의 구별뿐 만이 아니고 관계되는 제반 규정 자체가 달리 적용됨을 의미한다. 다음으로 이러한 일본의 임상연구와 치험의 범위, 관련규정 및 수행과정 등에 대해 설명하고 표 1과 그림 1 및 2에서 도식화 하여 나타내었다.

1) 임상연구 (clinical research)

후생노동성[厚生労働省 한국 보건복지부에 상당하는 일본정부 행정기관] 고시 “임상연구에 관한 윤리지침”(2003년 7월 30일, 2004년 12월 28일·2008년 7월 31일 전부개정) 에 있어서의 “임상연구”의 정의는 “의료에 있어서의 질병의 예방방법, 진단방법 및 치료방법의 개선, 질병원인과 병 상태의 이해 및 환자의 삶의 질의 향상을 목적으로 실시되는 다음에 내세운 의학적 연구이며 사람을 대상으로 되는 것을 말한다.”⁵⁾

(1) 개입[介入 intervention]이 따르는 연구이며 의약품 또는 의료기기를 사용한 예방, 진단 또는 치료방법에 관한 것

Figure 1. 일본의 임상연구 및 치험의 범위

Figure 2. 일본의 임상연구 및 치험의 전반적 과정 (MHLW, Ministry of Health, Labor and Welfare; PMDA, Pharmaceuticals and Medical Device Agency; CTN, Clinical Trial Notification; IRB, Institutional Review Board; GT, Gene Therapy; CT, Cell Therapy)

(2) 개입이 따르는 연구((1)에 해당하는 것을 제외한다)

(3) 개입이 따르지 않고 시료 등을 이용한 연구이며 역학[疫學]연구(명확하게 특정된 인간 집단 중에서 출현하는 "건강에 관한 여러 사상"의 빈도와 분포 및 그들에 영향을 주는 요인을 밝히는 과학연구를 말한다)를 포함하지 않는 것(이하 "관찰연구")"으로 되어 있다. 또한 세칙을 보면 의학계 연구와 관찰연구를 다음과 같이 분류하고 있다.

① "의학계 연구"에는 의학에 관한 연구와 같이 치학, 약학, 간호학, 재활[rehabilitation]학, 예방의학, 건강과학에 관한 연구가 포함된다.

② "관찰연구"에는 통상 진료의 범위내이며 소위 "랜덤화[randomization]", "할당[allocation]" 등을 실시하지 않는 의료행위에 있어서의 기록, 결과 및 해당 의료행위에서 사용한 검체 등을 이용하는 연구를 포함한다.

여기서 상기한 "개입이 따르지 않고 시료 등을 이용한" 역학연구는 문부과학성[文部科學省 한국 교육과학기술부에 상당하는 일본정부 행정기관·후생노동성 고시 "역학연구에 관한 윤리지침"(2002년 6월 17일, 2004년 12월 28일 전부개정, 2005년 6월 29일 일부개정, 2007년 8월 16일 전부개정)에 따른다.⁶⁾

"임상연구에 관한 윤리지침"은 사회의 이해와 협력을 얻으면서 의료의 진보를 위하여 실시되는 임상연구를 대상으로 하고 이에 종사하는 모든 관계자에게 준수를 요청하는 것이나 다음 어느 하나에 해당하는 것은 이 지침의 대상으로 하지 않는다. 즉

- (1) 진단 및 치료만을 목적으로 한 의료행위
- (2) 기타 법령 및 지침의 적용범위에 포함되는 연구
- (3) 시료 등의 중 연결불가능 익명화된 진료정

보(사망자에 관한 것을 포함한다)만을 이용하는 연구 또한 일본 국내에서 실시되는 임상연구뿐 만 아니라 일본 국외에서 실시되는 임상연구도 대상으로 하는데 국외에서 실시되는 임상연구에 종사하는 모든 관계자는 해당 실시국의 법령, 지침 등을 준수하면서 동시에 원칙적으로 이 지침의 기준에 따르도록 하고 있다. 다만, 이 지침과 비교해서 해당 실시국의 법령, 지침 등의 기준이 더 엄격한 경우에는 해당 기준에 따라 임상연구를 실시하도록 하고 있다.

기타 임상연구와 관련한 지침으로는

- 문부과학성·후생노동성·경제산업성[經濟産業省 한국 지식경제부에 상당하는 일본정부 행정기관] 고시 "인 게놈[genome]·유전자 해석 연구에 관한 윤리지침"(2001년 3월 29일, 2004년 12월 28일 전부개정, 2005년 6월 29일 일부개정)⁷⁾

- 문부과학성·후생노동성 고시 "유전자치료 임상연구에 관한 지침"(2002년 3월 27일, 2004년 12월 28일 전부개정)⁸⁾

- 후생노동성 고시 "인 줄기세포를 사용하는 임상연구에 관한 지침"(2006년 7월 3일, 2010년 11월 1일 전부개정. 이 개정에 따라 인 ES세포나 인 iPS세포(타가 유래 iPS세포를 포함) 등의 임상연구가 지침 적용대상에 세롭게 포함되었음(단, 인 ES세포 임상연구는 당분간 실시금지)⁹⁾ 등이 있다.

"임상연구에 관한 윤리지침"에 있어서의 "개입"의 정의는 예방, 진단, 치료, 간호 케어 및 재활 등에 대하여 다음 행위를 실시하는 것을 말하는 것으로 하고 있다. 즉

- (1) 통상 진료를 넘는 의료행위이며 연구목적으로 실시하는 것
- (2) 통상 진료와 동등한 의료행위이어도 피험자 집단을 원칙적으로 2군 이상으로 나누어 각각에

Table 1 일본에서의 임상연구 (clinical research)와 치험 (clinical trial)의 비교

	임상연구		치험[治驗]	
		<ul style="list-style-type: none"> 유전자치료 인 줄기세포치료의 경우 		<ul style="list-style-type: none"> 유전자치료 인·동물 세포·조직 가공 의약품의 경우
규정	<ul style="list-style-type: none"> Helsinki 선언¹¹⁾ 임상연구에 관한 윤리 지침 [법령상 위반 시 벌칙은 없음] 	<ul style="list-style-type: none"> Helsinki 선언 치험약[治驗藥] GMP 기준¹²⁾ [유전자치료] 유전자치료 임상연구에 관한 지침 [인 줄기세포치료] 인 줄기세포를 사용하는 임상연구에 관한 지침(제조작업구역은 무균 제조작업시 안전 확보는 "세포·조직 이용 의약품 통지"¹⁶⁾ 및 "생물유래 원료기준"¹⁹⁾에 따름) [법령상 위반 시 벌칙 없음] 	<ul style="list-style-type: none"> Helsinki 선언 GCP 성령¹³⁾ 치험약[治驗藥] GMP 기준 [약사법→ 위반 시 벌칙] 	<ul style="list-style-type: none"> Helsinki 선언 GCP 성령¹³⁾ 치험약[治驗藥] GMP 기준 [약사법 → 위반 시 벌칙] [유전자치료] 유전자치료용 의약품 지침¹⁴⁾ [인·동물 세포·조직 가공 의약품] 세포·조직 이용 의약품 통지¹⁵⁾ [인·동물 세포·조직 이용 의약품] 세포·조직 이용 의약품 통지 별첨¹⁶⁾ [인(자기) 유래 세포·조직 가공 의약품] 인(자기) 유래 의약품 지침¹⁷⁾ [인(동종(자기 이외)) 유래 세포·조직 가공 의약품] 인(동종) 유래 의약품 지침¹⁸⁾ [약사법 → 위반 시 벌칙]
실시계획서 제출처 및 규제기관	<p>원칙적으로 실시시설 내에 기관장이 설치한 윤리심사위원회[Institutional Review Board, IRB]*가 실시허가 → 임상연구기관장이 실시허가</p>	<p>실시시설 내에 실시시설장(연구기관장)이 설치한 (윤리)심사위원회[IRB] → 실시시설장이 후생노동성 장관에게 지침 적합성 확인을 신청[창구: 후생노동성 대신관방[大臣官房] 후생과학과(유전자치료), 후생노동성 의정국[醫政局] 연구개발진흥과(세포치료)] → 후생노동성 후생과학심의회에서 지침 적합성에 대하여 심의 → 후생노동성 장관이 지침 적합성을 확인 → IRB에서 실시허가 → 실시시설장이 실시허가</p>	<p>치험의뢰자(기업 등)/치험실시자(의사, 치과 의사)가 치험실시계획서(내용: 임상 protocol 등) 및 치험약 개요서(내용: 품질, 비임상시험자료 등)를 작성(일반적으로는, 예정되는 치험책임의사 대표자와 제약기업 담당자를 포함한 위원회를 조직함) → 후생노동성 장관에게 품질·안전성 지침^{14, 15, 17, 18)} 적합성 확인 신청[창구: PMDA] → PMDA(심사관과 전문가) 및 후생노동성 약사·식품위생심의회(한국 중앙약사심의회에 상당하는 자문조직) 생물유래기술부회에서 적합성 심사 → PMDA 이사장에게 치험계획신고(신고대상[†]: 신유효성분 함유 약물, 신투여경로 약물, 신효능 약물, 신제형 약물, 신용량 약물, 신 전문배합제, 유사처방 배합제, 생물학적제제, 유전자재조합 약물)[창구: PMDA] → 각 치험심사위원회[IRB]에서 심사[‡] → 치험 시작</p>	<p>치험의뢰자/치험실시자가 치험실시계획서 및 치험약 개요서를 작성(일반적으로는, 예정되는 치험책임의사 대표자와 제약기업 담당자를 포함한 위원회를 조직함) → 후생노동성 장관에게 품질·안전성 지침^{14, 15, 17, 18)} 적합성 확인 신청[창구: PMDA] → PMDA(심사관과 전문가) 및 후생노동성 약사·식품위생심의회(한국 중앙약사심의회에 상당하는 자문조직) 생물유래기술부회에서 적합성 심사 → PMDA 이사장에게 치험계획신고(신고대상[†]: 신유효성분 함유 약물, 신투여경로 약물, 신효능 약물, 신제형 약물, 신용량 약물, 신 전문배합제, 유사처방 배합제, 생물학적제제, 유전자재조합 약물)[창구: PMDA] → 각 치험심사위원회[IRB]에서 심사[‡] → 치험 시작</p>
부작용 등의 보고의무 및 보고처	<p>임상연구기관장</p> <p>다만, (1) 피험자에 대한 침습성[invasive] 개입연구에서 (2) 해당 임상연구에 관련한 (3) 예상하지 못한(4) 중대한 유해사례가 발생할 경우 임상연구기관장은 IRB에 상황·결과를 통보 동시에 후생노동성 장관에게 신속 보고해야 함</p>	<p>실시시설장 (연구기관장)</p> <p>다만, 중대한 사태에 대해서는 후생노동성 장관에게 신속히 보고해야 함(기타 유해사례에 관해서는 연구 종료 후의 총괄 보고서로서 후생노동성 장관에게 보고)</p>	<p>[치험책임의사] 실시의료기관장</p> <p>다만, 중대한 유해사례의 경우에는 치험의뢰자/치험약 제공자에게도 신속히 통지</p> <p>[치험의뢰자 (기업 등)/ 치험실시자 (의사, 치과 의사)] 각 치험책임의사, 각 실시의료기관장 및 후생노동성 장관[창구: PMDA]</p>	

건 강 피 해 발 생 시의 보 상	(1) 개입연구이며 (2) 의약품 등을 사용한 예방, 진단 또는 치료 방법에 관한 것 (체외진단이 주목적인 경우 제외)의 경우 보험 및 기타 필요한 조치(예: 건강피해에 대한 의료제공 등)를 해야 함	건강피해에 대한 보상의 유무 및 내용을 이미 피험자에게 설명(인 줄기세포치료)	보험 및 기타 필요한 조치(예: 유해사례에 대한 적절한 의료의 제공)를 강구해야 함
실시계획 정보공개	임상연구기관장은 연구 계획 및 연구성과의 공개가 확보되도록 도모함 피험자에 대한 침습성이 있는 개입연구의 경우 연구책임자는 "임상연구/치험 정보공개 데이터베이스" ²⁰⁻²³⁾ 에 해당 임상연구의 계획을 등록해야 함(다만, 지적재산 등의 이유로 IRB 및 임상연구기관장이 비공개를 허가할 경우는 제외)	실시시설장 (연구기관장)은 계획 또는 실시 중의 임상연구에 관한 정보를 적절히 및 정확하게 공개하도록 도모함	시설 치험심사위원회[IRB] 설치자 [=실시의료기관장 등]는 IRB의 회의기록 개요를 공표해야 함 IRB 정보는 PMDA 홈페이지에서 공개됨 ²⁴⁾ (다만, 정보등록은 법적 의무가 아님) "임상연구/치험 정보공개 데이터베이스" ²⁰⁻²³⁾ 에도 치험 정보를 공개 (다만, 정보등록은 법적 의무가 아님)

+ IRB는 ①임상연구기관장, ②일반사단법인 또는 일반재단법인, ③특정 비영리 활동 법인, ④의료관계자로 구성된 학술단체, ⑤의료기관을 가지는 사립 학교법인, ⑥의료 제공 등을 주된 업무로 하는 독립행정법인, ⑦ 의료기관을 가지는 국립 대학법인, ⑧의료기관을 가지는 지방독립행정법인이 설치할 수 있다.

+ 신유효성분 함유 약물, 신투여경로 약물 또는 신 전문배합제의 치험을 처음에 신고할 경우에는 신고일부터 30일 이내, PMDA가 실시를 허가하지 않으면 치험을 시작할 수 없다[PMDA의 "30일 조사"]. 신유효성분 함유 약물 이외의 약물에 대한 생물학적 동등성 시험(임상)의 경우에는 신고 불필요.

+ 의사·치과이사가 스스로 치험을 실시할 경우 IRB 심사는 PMDA 신고 전에 실시된다.

다른 치료방법, 진단방법, 예방방법 기타 건강에 영향을 준다고 생각되는 요인에 관한 작위적 또는 무작위적인 할당을 실시하여 그 효과 등을 군 간으로 비교하는 것

(2) 치험(治驗, chicken, clinical trial)

일본 약사법 제2조 제16항에 "치험"이란 제14조 제3항(동조 제9항 및 제19조의 2 제5항에 준용할 경우를 포함한다)의 규정에 따라 제출해야 할 자료 중 임상시험의 시험성적에 관한 자료의 수집을 목적으로 하는 시험의 실시를 말하는 것으로 되어 있는데 상기 약사법 "제14조 제3항(동조 제9항 및 제19조의 2 제5항에 준용할 경우를 포함한다)"란

의약품 등(외국제조 의약품 등을 포함한다)의 제조판매승인[한국에 있어서의 제조판매품목허가] 신청(제조판매승인사항 일부변경승인신청을 포함한다)을 의미한다. 또한 일본약사법상 시판 후 안전관리를 위하여 실시되는, 허가사항에 대한 "시판 후 임상시험"은 "치험"에 포함되지 않는다.¹⁰⁾

즉 제품의 시판승인을 그 목적으로 하는 인간을 대상으로 하는 연구를 치험 으로 정의하며 연구목적의 경우는 임상연구로 따로 구분하여 각기 다른 규제를 받는 것을 특징으로 하는데 임상연구인 경우는 IRB 승인 후 연구진행이 가능하도록 하고 있어 학술목적의 연구가 비교적 용이하도록 하고 있고 IRB의 권한이 강화되어 있다고 판단된다. 그

러나 유전자치료제나 세포치료제를 사용하는 임상 연구인 경우는 후생노동성의 심사를 받도록 함으로써 피험자보호를 위한 노력을 하고 있는 것으로 파악된다.

3) 연구자주도 치험(治驗)

제품의 시판승인 목적의 치험은 연구자가 주도 하기에는 부담스러운 부분이 있어 치험은 주로 제약기업 등에 의해 행해지는 것이 일반적이지만 일본의 경우는 2002년 7월 약사법 개정에 의하여 2003년 7월부터 연구자(의사·치과 의사)가 주도하는 치험이 가능하도록 하였고 이를 보조해 주는 정책을 취하고 있다. 제약기업이 특히 경제적 이유로 임상개발을 하고자 하지 않는 분야(예: 허가 사항 초과로 사용되어 있는 효능의 추가(시판약), 소아 용량의 설정(주로 시판약), 희귀질환용 의약품)에 대하여 기업 대신에 의사(개인, 연구소, 학회)가 스스로 임상시험을 실시한다. 시험이 끝나면 그 자료를 해당 제약기업에 주고 후생노동성에 허가 신청해 준다. 이때임상시험에서 지켜야 하는 치험약 GMP 및 GCP 수준은 제약기업 주도 치험과 동등 하다. 종래의 기업 주도 임상시험에서는 기업이 실시하는 굉장히 많은 사무적 작업이나 감사·모니터링 작업 등도 의료기관이 다 담당해야 하고 인건비도 포함한 비용도 의료기관이 부담해야 한다. 따라서 필요한 서류 양식의 공통화 작업이나 정부에 의한 비용조성제도 마련(예: JMA CCT를 통해서 보조)이 진행 중이다. 이를 근거로 2007년 8월에 연구자 주도 치험 자료를 이용한 신청이 처음 허가를 받았다(Fentanyl Citrate 주사제의 소아 적용 확대 그 때까지는 "2세 이하"는 금기). 지금까지 연구자주도 치험을 통해 허가 받은 예를 표 2에 나열하였다.

4. 고도의료 평가제도

일본에서 미허가 의약품을 사용하여 진료하는 유형으로 "고도의료"라는 부분이 있다. 이는 연구라기 보다는 진료의 영역으로서 혼동의 여지가 있어 함께 소개하고자 한다. 일본의 고도의료 평가 제도는 미허가(미승인) 의약품 등을 사용하는 "혼합진료[混合診療]" 실시제도로써 2008년 4월 1일부터 새롭게 도입되었으며 이는 의사가 주도하는 임상연구와 비슷하지만 미허가 의약품 등에 직접 관련(예: 미허가 의약품 약제료) 하지 않는 부분(예: 입원 기본료)에는 의료보험을 적용할 수 있고(미허가 의약품 등에 직접 관련하는 부분의 비용은 환자가 전액 부담, 실시 전에 후생노동성 의약품국이나 독립행정법인 의약품의료기기총합기구(PMDA)의 심사/확인도 불필요 하다.

여기서 혼합진료[混合診療]란 일본에서는 공적 의료보험이 적용되는 치료를 "보험진료", 보험이 적용되지 않는 치료를 "자유진료"라고 하며, 이 두 가지 진료를 동시에 받아 "보험진료"분은 환자가 일부 부담하고 "자유진료"분은 환자가 전액 부담하는 진료를 "혼합진료"라고 한다. 일본에서는 특별적으로 후생노동성이 인정한 것("보험 외 병용요법")을 제외하면 "혼합진료"는 금지되어 있고 이 경우 "보험진료"분에도 보험이 적용되지 않게 되어 전액 환자부담으로 치료하게 된다. 또한 미허가 의약품 등을 사용하는 임상연구(약사법상의 치험[治驗]이 아닌 학술연구목적으로 실시되는 의사 주도 임상연구)의 경우에도 "보험진료" 및 "혼합진료"는 적용되지 않는다. 따라서 비용은 원칙적으로 연구비로 부담해야 한다.

미허가 의약품 등을 사용할 경우 "고도의료" 제도를 이용하면 자유진료에 비하여 환자 부담을 줄일 수 있으며 의사 주도 치험/임상연구에 비하여

Table 2 일본에서 연구자주도 시험을 통해 시판 승인된 의약품의 예

시험약 명칭	대상질환	비고
Imatinib Mesilate	c-kit 또는 PDGFR 양성 육종	시판약
Fentanyl Citrate	전신 마취 보조 (신생아 및 소아)	시판약, 허가취득 (2007년)
Argatroban Hydrate	Heparin 기인성 혈소판감소증	시판약, 허가취득 (2008년)
Phenobarbital Sodium	신생아 경련	시판약, 허가취득 (2008년)
Irinotecan Hydrochloride	소아 악성종양	시판약
Tacrolimus Hydrate	다발성 근염·피부근염에 합병하는 간질성 폐염	시판약
Bepidil Hydrochloride	지속성 심방세동	시판약, 허가취득 (2008년)
Leuprorelin Acetate	구척수성 근위축증	시판약
Tegafur/Gimeracil/Oteracil Potassium 배합제	식도암	시판약
Arginine	MELAS 증후군	시판약
침강 불활성화 인플루엔자 백신	신형 인플루엔자 (H5N1형) (성인 대상)	신개발품, 허가취득 (2007년)
Imatinib Mesilate + Hydroxycarbamide	성인 교모세포종	시판약, 개발중지
Rituximab(유전자 재조합)	소아 신증후군	시판약
Talaporfin Sodium	악성 뇌종양	시판약, PDT 반도체레이저와 병용
침강 불활성화 인플루엔자 백신	신형 인플루엔자 (H5N1형) (소아 대상)	시판약, 허가취득 (2009년)
탈크	악성 흉수	시판약
Thalidomide	Crow-Fukase 증후군	시판약
Lapatinib-Trastuzumab	유방암	시판약
Glucarpidase	대량 methotrexate 요법 시행 시의 methotrexate 배설 지연	신개발품
Rituximab	특발성 혈소판 감소성 자반증	시판약
인 간세포 증식인자(HGF) (유전자 재조합)	전격성 간염	신개발품
ONO-4819CD (Prostaglandin E2 수용체 EP4 agonist)	궤양성 대장염	신개발품
Trastuzumab	유방암 (수술 전)	시판약

Table 3 일본에서 의사가 미허가 의약품 등을 사용하여 진료할 경우의 4 유형

유형	비용 부담		후생노동성/ PMDA에 의한 사전 심사 및 확인
	보험진료 부분	고도의료(자유진료)부분	
연구자주도 치험 (임상성적 자료를 약사법상의 품목허가 신청 자료로서 이용할 목적)	원칙적으로 전액 연구자 부담		필요
연구자주도 임상연구(학술연구 목적)	원칙적으로 전액 연구자 부담		불필요 (단, 유전자치료 및 인 줄기세포 치료의 경우에만 필요)
자유진료(단순한 의료행위로서)	원칙적으로 전액 환자 부담		불필요
고도의료	의료보험 적용	전액 환자 부담	필요

의사 부담도 줄일 수 있다(다른 관점에서 보면 정부 연구보조금 등이 아니고 공적 의료보험 재원으로 의사 주도 치험을 보조한다고 할 수 있다).

고도의료 평가제도에 대한 근거법령으로는 다음과 같은 것이 있다.

- 후생노동성 의정[醫政]국장 통지 "고도의료에 관한 신청 등의 취급 및 실시상의 유의사항에 대하여"(2008년 3월 31일 의정발[醫政發] 제0331022호 2009년 3월 31일 의정발 제0331021호 전부개정²⁵⁾)

- 후생노동성 보험국 의료과장·치과의료관리관 통지 "후생노동대신[후생노동성 장관]이 정하는 선진의료와 시설기준 제정 등에 따른 실시상의 유의사항 및 선진의료에 관한 신고 등의 취급에 대하여" (2008년 3월 31일 보의발[保醫發] 제0331003호 2009년 3월 31일 보의발 제0331003호 일부개정, 등²⁶⁾)

고도의료 평가제도의 목적은 의료 고도화와 이들 의료기술에 대한 환자의 수요 등에 대응하기 위하여 약사법상의 품목허가 등을 아직 받지 않는 의약품·의료기기를 사용한 의료기술을 일정한 요건하에 "고도의료"라고 인정하여 보험진료와 병용할 수 있게 하고 약사법상의 품목허가신청 등에 연결할 과학적 평가가 가능한 임상 데이터의 신속한 수집을 도모하는 것이며 대상으로 하는 의료기

술은 다음과 같다.

- 약사법상의 품목허가 또는 인증을 아직 받지 않는 의약품·의료기기의 사용이 따르는 의료기술
 - 약사법상의 품목허가 또는 인증을 받은 의약품·의료기기를 허가사항을 초과한 목적으로 사용(소위 "off-label use") 하는 의료기술
- 표 3에서는 일본에서 미허가 의약품을 사용하여 진료 혹은 연구하는 유형에 대하여 비교하였다.

결론

지금까지 일본의 임상연구와 치험제도에 관하여 살펴보았으며 일본의 연구자주도 치험제도에 대하여 소개하였다. 국내의 연구자주도 임상시험은 양적인 성장을 이루었으나 이 임상시험의 결과를 활용하고 또한 신약개발 관련 과정에서의 비용과 시간을 효과적으로 줄이기 위해서는 이제는 연구자주도 임상임상의 질적인 측면을 살펴보고 이를 지원할 수 있는 국가적인 지원책이 시급하리라 판단된다. 이러한 맥락에서 일본의 연구자주도 치험과 같은 제도를 좀 더 면밀히 검토하여 수정 보완하거나 미국이나 유럽과 같은 단일 시스템으로의 전환 등도 고려해 보아야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. 식품의약품안전청, 의약품 임상시험계획 승인 지침, 2009.
2. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1996.
3. European Science Foundation, Investigator-driven clinical trials, www.esf.org/fileadmin/links/EMRC/FL_IDCT.pdf [online] (last visited on 15 Nov 2010).
4. 일본의사회[日本醫師會 The Japan Medical Association]. Center for Clinical Trials (JMA CCT), <http://www.jmacct.med.or.jp/share/images/english.pdf>, [online] (last visited on 15 Nov 2010).
5. 후생노동성[厚生労働省]. 임상연구에 관한 윤리지침, 2008.
6. 문부과학성[文部科學省]·후생노동성[厚生労働省]. 의학연구에 관한 윤리지침, 2007.
7. 문부과학성[文部科學省] · 후생노동성[厚生労働省]·경제산업성[經濟産業省]. 인 게놈[genome]·유전자 해석 연구에 관한 윤리지침, 2005.
8. 문부과학성[文部科學省]·후생노동성[厚生労働省]. 유전자치료 임상연구에 관한 지침, 2004, <http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/guideline/04122802.pdf>, [online] (last visited on 15 Nov 2010).
9. 후생노동성[厚生労働省]. 인 줄기세포를 사용하는 임상연구에 관한 지침, 2006.
10. 일본약사법[藥事法], 2006.
11. The World Medical Association. Declaration of Helsinki (6th ed.). 2008.
12. 후생성 약무국장[厚生省藥務局長] 통지. 치험약의 제조관리 및 품질관리 기준 및 치험약 제조시설의 구조설비 기준(치험약 GMP)에 대하여, 2007.
13. 후생성령. 의약품의 임상시험 실시의 기준에 관한 성령, 2009.
14. 후생노동성 의약식품국장[厚生労働省醫藥食品局長] 통지. 유전자치료용 의약품의 품질 및 안전성의 확보에 관한 지침에 대하여, 2004.
15. 후생성 의약안전국장[厚生労働省醫藥安全局長] 통지. 세포·조직을 이용한 의료용구 또는 의약품의 품질 및 안전성의 확보에 대하여, 1999, <http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/guideline/99073001.pdf>, [online] (last visited on 15 Nov 2010).
16. 후생성 의약안전국장[厚生労働省醫藥安全局長] 통지. 인간 또는 동물 유래 성분을 원료로서 제조되는 의약품 등의 품질 및 안전성의 확보에 대하여, 2000, <http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/cgtp/guideline/00122601.pdf>, [online] (last visited on 15 Nov 2010).
17. 후생성 의약안전국장[厚生労働省醫藥安全局長] 통지. 인(자기) 유래 세포나 조직을 가공한 의약품 또는 의료기기의 품질 및 안전성의 확보에 대하여, 2008, <http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/guideline/0208003-200912-b2.pdf>, [online] (last visited on 15 Nov 2010).
18. 후생노동성 의약식품국장[厚生労働省醫藥食品局長] 통지. 인(동종) 유래 세포나 조직을 가공한 의약품 또는 의료기기의 품질 및 안전성의 확보에 대하여, 2008, <http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/guideline/0912006-2002I200912006.pdf>, [online] (last visited on 15 Nov 2010).
19. 후생노동성[厚生労働省]. 생물유래 원료기준, 2009.
20. 대학병원 의료정보 network[UMIN] 임상시험등록 시스템[UMIN-CTR], <http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm>, [online] (last visited on 15 Nov 2010).
21. JAPIC 임상시험 정보[JAPIC CTI], http://www.clinicaltrials.jp/user/cte_main_e.jsp, [online] (last visited on 15 Nov 2010).
21. JAPIC 임상시험 정보[JAPIC CTI], www.clinicaltrials.jp/user/cte_main_e.jsp, [online] (last visited on 15 Nov 2010).
22. 일본의사회 치험축진센터[JMA CCT] 임상시험정보 등록 시스템, http://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmacctr/Default_Eng.aspx, [online] (last visited on 15 Nov 2010).
23. 국립보건의료과학원[國立保健醫料科學院], 임상연구(시험) 정보검색, <http://rctportal.niph.go.jp/> [online] (last visited on 15 Nov 2010).
24. 후생노동성 의약식품국 심사관리과장[厚生労働省醫藥食品局審査管理課長] 통지. 치험심사위원

- 회에 관한 정보의 등록에 대하여, 2008, <http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/chikenkanren/file/irb.pdf>, [online] (last visited on 15 Nov 2010).
25. 후생노동성 의정국장[厚生労働省醫政局長] 통지. 고도의료에 관한 신청 등의 취급 및 실시상의 유의사항에 대하여, 2009.
26. 후생노동성 보험국 의료과장·치과의료관리관[厚生労働省保險局醫療課長·齒科醫料管理官] 통지. 후생노동대신[후생노동성 장관]이 정하는 선진 의료와 시설기준 제정 등에 따른 실시상의 유의사항 및 선진의료에 관한 신고 등의 취급에 대하여, 2009.