임상시험계획서의 작성방법과 임상시험의 수행시의 유의사항*

건국대학교 의과대학 약리학교실

배 진 우

= Abstract =

Guideline for Clinical Trial Protocol and Considerations for Its Performance

Jin-Woo Bae

*Department of Pharmacology, University of Kon-Kuk, College of Medicine
322 Danwol-Dong, Chungju, Korea*

The present study was intended to comprehensively review the guideline for the protocol and important considerations for the performance of clinical trial of drugs. In this review, German Drug Act (Arzneimittelgesetz), GCP Guideline of the European Union, various publications and my own experiences were referred.

The most important points are that clinical trials should be performed ethically as well as scientifically. Therefore, trial protocols should be prepared to fulfill this respects. Moreover, the protocols should be feasible. This means the protocol should be prepared in consideration of the manpowers and facilities. The protocol should be placed on the focus on primary parameters. The number of subjects should be enough to evaluate significant differences. Investigators should remember that people on the street are not suitable as volunteer for clinical trials.

Compliance, sex, age, pharmacogenetics, body mass index, medication, anamnesis and the results of biochemical screening test of volunteers should be considered to select subjects. Foods, physical and psychological stresses are also important factors during clinical trials. Informed consent should be written easily and lay, should inform to subjects the objectives of trial, information of trial drugs, risks and profits from participation of clinical trials.

*본 논문은 1997년 건국대학교 법인의 해외연수지원으로 작성되었음

교신저자 : 배진우

주소 : 건국대학교 의과대학 약리학교실

380-701 충북 충주시 단월동 322

전화 : 0441-840-3743 팩스 : 0441-851-9329

서 론

약물(drug)이란 질병의 치료, 예방, 진단 및 생리적 상태를 개선할 수 있는 물질을 의미한다. 약물의 개발이야말로 의학발전의 전제조건인 동시에 또한 그 결과라고 볼 수 있다. 약물로서의 개발 가능한 물질을 발견한 후 약물로서 판매되기까지 독일의 경우 약 10~12년의 시간과 2.5~5억마르크의 개발비가 소요된다고 하니¹⁾ 새로운 약물의 개발이 얼마나 힘든지를 미루어 짐작할 수 있다. 이미 알고 있는 바와 같이 신약의 개발을 전임상단계와 임상단계로 크게 구분하며 전임상단계는 시험관실험(in vitro study)과 동물실험(animal experiment)으로 구성되며 약물의 물리화학적 성질, 약물독성 및 기작방법에 대한 규명이 그 목적이다. 이를 기초로 임상시험을 실시하게 되며 시험목적에 따라 다시 네단계로 구분하고 있다. 임상시험의 궁극적인 목적은 인체에 대한 약물의 효능과 무해성을 증명하고자 함이다²⁾. 임상시험을 실시하기 위하여서는 인력, 시설, 방법 등을 고려하여 계획된 임상시험계획서(protocol of clinical trial)의 작성이 우선되어야 한다. 성공적인 임상시험을 실시하기 위하여서는 완벽한 임상시험계획에 의한 임상시험계획서를 작성하여야 하면 이를 위하여서는 임상연구자(clinical investigator, 이하 연구자, 연구원, 시험자라 함)의 의학은 물론, 통계학, 의료법규에 대한 지식과 인권을 존중하는 의식을 겸비하여야 한다. 본 논문에서는 독일약사법, 유럽연합의 임상시험지침서(EU-GCP guideline) 및 기타 임상시험과 관련된 책자와 본인의 경험을 토대로 하여 건강한 지원자를 중심으로 하여 임상시험계획서의 작성요령과 임상시험의 실시에 대한 유의사항을 간략함으로써 보다 합리적인 임상시험의 실시에 참고가 되고자한다. 환자를 대상으로 하는 임상실험은 질병의 종류에 따라 유의점이 서로 달라 포괄적인 점만 기록하였으며 임상시험계획서의 수립과 그의 실시는 서로 유기적인 관계에 있으므로 이를 분리하지 않고 각 해당분야에서 같이 언급하였다.

본 론

임상시험은 과학적이며 윤리적으로 실시되어야 한다. 따라서 임상시험계획서는 이 두가지 점을 충분히 고려하여 작성되어야 하며 그 구체적인 내용은 다음과 같다.

1. 표지

시험계획서의 표지에는 시험에 관한 개괄적인 정보를 포함하고 있어야 하며 그의 구체적인 내용은 다음과 같다.

- 1) 연구계획서의 제목
- 2) 시험주관처의 명칭
- 3) 시험계획서의 코드번호
- 4) 연구원의 인적사항

연구원의 성명, 직위, 소속, 연락처 등을 기록하는 것으로 반듯이 일인 이상의 의사가 연구원으로 참여하여야 하며 필요에 따라 타분야의 종사자도 동참할 수 있다. Dr. med. Herold등과 같이 이름에는 직업적 배경을 기입함으로 연구자의 역할을 짐작할 수 있도록 기록한다. 연구자가 다수일 경우는 책임연구자를 지정하여야 하며 책임연구자는 독일의 경우 약사법 40조 4항에 의하여 최소한 2년 이상의 경험자이어야 한다³⁾. 연구자가 여러명인 경우는 책임연구자의 인적사항만을 표지에 기록하고 나머지 공동연구자는 별지에 기록할 수 있다. 보다 정확한 자료의 통계처리를 위하여 통계학자가 연구자로서 참여하는 것이 일반적인 추세이다.

5) 의뢰자(sponser)의 인적사항

임상연구의 실제적 경비 즉 연구비를 제공하는 기관을 의뢰자(sponser)라고 하며 이는 대부분 약물을 시험하고자 하는 제약산업체이다. 의뢰자의 성명, 기관명, 주소, 연락처를 기록한다. 만약 연구기관의 자체 경비로 시험할 경우는 의뢰자를 별도로 기록할 필요가

없다.

6) 모니터(Monitor)의 인적사항

모니터란 의뢰자에 의하여 임명되어 연구자의 연구가 원활히 진행되도록 보좌하는 인력으로 자료의 점검, 의뢰자와 연구자 사이의 업무연락, 조직, 기획 및 충고의 임무 등을 담당한다. 모니터의 성명, 주소, 소속, 연락처를 기록한다. 대부분 시험약물의 생산회사의 직원이 모니터로 임명되므로 의뢰자의 주소와 동일하나 외부의 인사 즉 external monitor가 임명되는 경우도 있다. 모니터가 소속된 기관이 없을 경우는 개인의 주소와 연락처를 기록한다. 모니터는 항상 연구자 및 의뢰자와 연락이 가능한 상태이어야 한다.

7) 감사자(Auditor)의 인적사항

의뢰자는 연구자와 무관한 기관 및 개인을 감사자(auditor)로 임명하여 연구자의 연구(자료기입의 정확성, 시험계획서의 이행 여부, 시행표준절차의 이행 여부)를 확인하게 한다. 임상연구에서 모니터의 지정은 필수적이나 auditor의 지정은 자율적이다. 대부분 규모가 큰 임상시험, 다기관에 의한 임상시험이나 보다 정확히 임상시험을 실시하고자 하는 경우 이를 지정한다.

8) 계획서의 상태(status of protocol)와 작성일

기록된 임상시험계획서가 원판인지 개정판인지, 또 몇번째의 개정판인지를 표지 아래면에 기록하며 아울러 시험계획서가 작성된 날짜를 기록한다.

그 외에도 시험디자인(예 : monocentric, randomized, placebo controlled double blind study)을 기록할 수 있고 다기관에 의한 임상시험의 경우 각 기관의 명칭과 각 기관에 수행될 피험자의 수 및 임상시험의 예정기간을 기록할 수 있다.

2. 연구계획서의 목차

연구계획서에 포함된 모든 내용에 대한 목차를 기록한다.

3. 요약(synopsis)

시험의 내용을 요약한 것으로 이에 포함하여 할 구체적 내용은 다음과 같다.

- 연구의 배경 및 목적
- 연구의 디자인(study design)
- 평가항목(parameter for evaluation)과 평가기준(criteria for evaluation)
- 피험자의 선정방법, 조건(inclusion and exclusion criteria), 검사항목
- 약물의 투약량, 투약방법, 투약시간 및 투약기간
- 검진 및 시료의 채취 시간 및 방법
- 시료의 분석방법
- 예측되는 부작용 및 부작용 발생시의 대책
- 통계처리

4. 부호 및 약어에 대한 설명

임상시험계획서에 기호(symbol)와 축약된 용어가 많이 사용될 경우는 독자의 이해를 위하여 별도의 장을 두어 설명할 수 있다.

5. 서론

이미 발표된 여러 가지 연구결과를 기초로 하여 연구의 배경을 설명하고 목적을 기술한다. 여기에는 치료하고자 하는 질병에 대한 원인과 증상, 지금까지의 중요한 치료법과 그 문제점, 시험하고자 하는 약물에 대한 시험관실험, 동물실험, 이미 행하여진 임상시험에서 얻어진 약물의 효능, 부작용, 약동학에 관한 자료, 약물의 동질성들이 인용된다. 이미 허가된 유사약물이 존재할 경우 그에 대한 시험하고자 하는 약물의 장단점에 대하여 기록하고 임상시험을 실시해야 하는

합리적 이유를 설명하여야 한다. 자주 언급되는 임상 시험의 연구목적은 다음의 범주에 속한다.

- 1) 약물의 치료효과를 증명하고자 한다.
- 2) 약물의 부작용이나 상호작용에 대한 조사
- 3) 약물의 약동학에 관한 연구
- 4) 약동학적, 약력학적 동질성에 대한 연구

6. 평가항목(parameter for evaluation)

연구목적의 성취여부를 평가하기 위하여 측정하여야 할 대상으로 이는 연구주제와 목적에 따라 변한다. 일반적으로 임상시험을 통하여 여러가지 변화를 동시에 관찰하고자 함으로 시험목적의 중요성에 따라 일차적 평가항목(primary parameter)과 이차적 평가항목(secondary parameter)으로 구분한다. 일차적 평가항목은 연구목적의 성취여부를 판단할 수 있는 가장 중요한 평가항목으로 그 대상이 둘 이상을 넘지 않도록 하여야 한다. 그러나 이차적 평가항목은 임상시험을 통해 조사하고자 하는 일차적 평가항목외의 모든 항목이 될 수 있다. 모든 시험의 설계는 일차적 평가항목에 우선적으로 초점을 맞추어야 한다.

7. 연구 디자인

임상시험에 사용되는 중요한 연구디자인으로는 아래와 같은 것들이 있으며 시행할 임상시험에 해당되는 디자인을 기록한다. (예 : prospective, randomized, placebo-controlled double blind with four times cross-over monocentric pilot study)

- 아 래 -

prospective study, retrospective study
blinde, double blind, open study
non-randomized/randomized
non-controlled/placebo-controlled/controlled
parallell/cross-over study
monocentric/multicentric study
pilot-study/pivotal study

8. 피험자에 관한 사항

피험자(subject)는 건강한 자원자이거나 환자로 구분하며 임상시험과 관계되는 피험자에 관한 중요한 내용들은 다음과 같다.

8. 1. 피험자의 수

임상시험에서 피험자의 수의 결정은 매우 중요한 과제이다. 그러므로 이 분야에 대하여서는 통계학자의 도움을 필요로 하는 경우가 많다. 필요한 피험자의 수는 경비를 최소화하며 동시에 통계적 유의성을 보장할 수 있는 범위에서 결정한다. 피험자의 수를 산출하기 위하여 평가항목의 인체에 대한 평균값과 분산등이 필요하나 이런 자료가 없을 경우 적은 수의 피험자로 실시하는 pilot study를 통하여 필요한 통계적 지표를 산출하고 이를 기초로 하여 궁극적으로 필요한 피험자의 수를 계산한다. 피험자의 수를 계산하는데 요구되는 통계적 수치는 다음과 같다⁴⁾.

측정치의 평균값과 평균편차

오차허용한계(α) : 0.05

오차허용한계(β) : 0.2

탈락률 : 임상시험 중도에 탈락되리라고 예상되는 비율

측정치의 임상적 유의차(clinical relevant difference) : 임상적 의미를 갖을 수 있다고 가정되는 평가항목의 측정치의 크기

8. 2. 피험자의 기준

피험자에는 피험자가 될 수 있는 조건 즉 선정기준(inclusion criteria)과 될 수 없는 조건 즉 제거기준(exclusion criteria)이 있으며 이는 서로 반대의 의미를 갖는 경우가 많다. 피험자의 선택시 고려할 내용은 아래와 같다.

1) 피험자의 성(sex)

여성의 생리적인 변화와 기형아의 출산 위험으로 남성을 임상시험의 대상으로 선호하는 것이 현실이다.

그러나 약물의 소비대상의 약 50%가 여성인 것을 생각해 볼 때 임상시험에 대한 여성의 참가를 늘려 여성에 미치는 약물의 영향을 면밀히 검토하여야 할 것이다. 명확한 이유가 없이 여성들의 참여를 억제하는 것은 여성차별이란 문제가 됨으로 임상시험계획의 심사과정에서 윤리적인 문제로 대두될 수도 있다는 것을 염두에 두어야 한다. 따라서 남성만을 시험대상으로 하는 경우에 분명히 그 이유를 설명하여야 한다. 피임약에 대한 임상시험과 같이 때로는 여성만을 피험자로 하는 경우도 있다.

2) 연령

소아와 노년의 약동학, 약력학은 청장년에 비해 다른 경우가 많다. 따라서 성장이 완료되고 또한 법적으로 성년인 18세부터 (독일의 경우) 아직 노화현상이 시작되지 않았다고 보는 40세까지의 연령의 건강한 자원자를 선호하는 것이 일반적이다. 그러나 인구의 노령화와 노년기에 일어날 수 있는 여러 가지 합병증에 의하여 노인들이 약물의 최대소비층인 것을 생각해 본다면 노년에서 특히 많이 소비되는 약물 중 청장년과는 다른 약동학, 약력학적 특징을 갖는 약물의 경우는 노년층에 대한 별도의 임상시험이 이루어져야 하겠다. 물론 연구의 목적과 약물의 특징에 따라 결과의 분산을 줄이기 위하여 연령을 더욱 제한할 수도 있다. 기형아의 출산과 암의 유발에 의하여 방사선물질을 건강한 자원자에게 시험하고자 할 경우 50세 후반의 피험자에게만 사용되도록 독일의 방사선보호법 41조 3항에서 규정하고 있다⁵⁾.

3) 약물의 대사의 다형화(polymorphism)

인종과 개체에 따라서 약물의 대사속도가 다른 경우가 많으므로 시험하고자 하는 약물이 이런 특징을 가지고 있는지 염두에 두고 피험자를 선발한다.

4) 체중 및 신장

피험자의 체중 및 신장의 측정치인 body mass index(BMI) ($BMI = \text{체중(kg)} / \text{신장(m)}^2$)가 20~

25인 경우가 이상적이나 이런 피험자만을 구하기가 쉽지 않으므로 측정하고자 하는 항목이 BMI에 의하여 영향을 받지 않을 경우는 그 범위를 넓히므로 피험자를 모집하기가 보다 쉬워진다

5) 피험자의 건강상태

피험자로 건강한 사람을 선택하는 경우와, 환자를 선택하는 경우가 있다. 건강한 사람을 피험자로 선택할 경우 어떤 사람이 확실히 건강한지를 증명하기란 쉽지 않으나 일반적인 문진, 청진, 심전도, 혈압 및 체온 등의 측정과 아래의 생화학적 검사에 의하여 판단한다. 특히 간장과 신장의 기능에 이상이 있을 경우 약물의 대사와 배설에 크게 영향을 미칠 수 있으므로 피험자로 적당하지 않다. 또한 환자를 대상으로 하는 임상시험에서는 환자의 질병정도를 New York Heart Association에 의한 심부전환자의 분류와 같이 정확한 기준에 따라 구분하고 동일한 정도의 환자를 선택하여야 한다.

6) 생화학적 Screening test

피험자의 건강여부를 판단하기 위하여 사용되는 일반적인 생화학적 검사항목은 다음과 같으며 필요에 따라 검사항목을 확대할 수 있다.

- 소화기 : 간효소의 활성도(GOT, GPT, γ -GT, alcalic phosphatase), bilirubin, lipase, amylase 등
- 전해질 및 무기물 : 나트륨, 칼륨, 칼슘, 염소, 마그네슘, 철분
- 대사장해 : 혈당, 콜레스테린, 중성지방, 뇨산 및 뇨소
- 신장기능 : 크레아치닌의 혈중농도
- 염증, 감염 : c-reactive protein, 적혈구침전속도 (erythrocyte sedimentation rate)
- 내분비장해 : TSH
- 혈액응고 : Prothrombin time, Thrombin time, Partial thromboplastin time, 혈중 Fibrinogen농도.

- 특정바이러스 감염 : HIV1-, HIV2-antibody, HBs-antigen
- 기타 혈액검사 : Haemoglobin, Haematocrit, 혈구수(적혈구, 백혈구, 혈소판), 백혈구의 differential haemogram
- 알레르기 및 면역반응 : Immunglobuline E 농도 및 특정항체검사
- 소변검사 : 산도, protein, glucose, keton-body, nitrit, bilirubin, urobilirubinogen, blood and haemoglobin
- 약물남용 : 코카인, 대마초, amphetamine, 아편, barbiturate, benzodiazepine의 검출

7) 피험자의 순응도(compliance)

순응도가 부족한 피험자에서는 정확한 자료를 얻을 수 없으므로 임상시험에 있어 피험자의 순응도는 매우 중요한 의미가 있다. 시험전 피험자의 태도 등을 판단하여 피험자가 어떤 성격의 소유자인지를 미리 예견하여야 한다. 특히 측정하고자 하는 항목이 약물에 의하여 크게 변화하지 않을 경우 피험자의 순응도는 결과에 더욱 큰 영향을 미칠 수 있다.

8) 시험하고자 하는 약물에 대한 거부반응이 알려진 경우는 피험자가 될 수 없다. 신경성피부염, 천식 등 알레르기성 환자는 일반적으로 피험자로 적당하지 않다. 알레르기성 체질의 판단은 혈중 ImmunglobulineE의 농도에 의한다.

9) 편두통, 만성적 통증, 간질, 정신질환등의 복잡한 병력의 소유자인 경우 장기적으로 약물을 투여하는 경우가 많으므로 일반적으로 피험자로 적합하지 않다.

10) 지난 한달사이에 다른 임상시험의 피험자로 참가하였거나 지난 3개월동안 헌혈, 부상 등으로 500ml 이상의 출혈을 한 경우는 임상시험에 의한 과다한 혈액의 손실이 있을 수 있으므로 피험자가 될 수 없다.

11) 실시하고자 하는 임상시험에 이미 참가한 경험이 있거나 동시에 다른 시험에 참가하고 있는 경우는 피험자가 될 수 없다

12) 가임기의 여성, 임신여성, 수유기의 여성

임상시험에 의하여 투여되는 약물로 인한 피임효과와 의 저하와 기형아의 출산이 염려되므로 이에 대한 충분한 대책이 선행되지 않을 경우 피험자로 적당하지 않다. 모체가 섭취한 약물의 많은 부분은 모유를 통하여 유아에게 전달될 수 있으므로 이점을 충분히 고려하여야 한다.

13) 약물의 남용

알콜 및 마약중독자의 약동학과 약력학은 만성적인 약물의 남용으로 건강한 사람과 다른 경우가 많을 뿐만 아니라 이런 분류의 사람들은 순응도(Compliance)가 부족하고 AIDS, 간염 등의 감염자가 많으므로 임상시험의 대상으로 적당하지 않다. 약물의 남용은 소변검사를 통하여 판정한다.

14) 동의서를 제출하지 않는 경우

독일약사법 40조와 41조에 의하여 피험자는 임상시험에 참가하고자 할 경우 반드시 동의서를 제출하여야 한다⁶⁾. 질병이나 연령에 의하여 법적권한이 인정되지 않는 피험자는 보호자가 동의서를 제출하여야 한다. 아직 법적으로는 성년이 되지 않았지만 임상시험에 대하여 충분히 이해할 연령의 피험자는 피험자와 보호자가 동의서에 같이 서명하는 것이 바람직하다.

8. 3. 피험자를 모집하는 방법

피험자의 모집방법은 피험자의 자질과 관계되므로 이를 시험계획서에 언급하여야 한다. 피험자를 모집하는 방법에는 이미 시험기관에 작성된 자원자의 명단(volunteer pool)을 이용하거나 게시판이나 대중매체를 이용한다. 대중매체를 이용할 경우 대중매체의 독자가 사회적으로 어느층에 속하는지를 염두에 두

로 양질의 피험자를 선택할 수 있다. 공고의 내용은 객관적이면서도 독자로 하여금 참여에 대한 동기유발할 수 있어야 한다. 많은 참여자가 경제적 이익에 의하여 시험에 참여하는 것이 현실이지만 노골적으로 돈에 유혹되도록 공고하는 것은 비윤리적이므로 공고에는 보상금액을 밝히지 않고 구체적인 내용은 면담시 밝힌다. 거리에 있는 사람들 모두가 피험자가 될 수 없다는 것을 염두에 두어야 한다.

8. 4. 병용약물 (concomitant treatment)

임상시험 중 피험자 임의의 약물투여는 허락되지 않는 것이 일반적이다. 만약 불가피한 사정으로 피험자가 임의로 약물을 섭취하였을 경우는 반드시 연구자에게 약물의 이름과 용량, 투여시간을 정확히 통보하여야 한다. 시험약물의 부작용이나 질병이 발생하여 치료약물의 투여가 필요하다고 생각될 경우, 연구자는 지체없이 치료약물을 투여하고 이를 기록하여야 한다. 그 후 피험자를 임상시험에서 제외할 것인가는 투여한 약물이 시험결과에 미칠 정도를 보아서 결정한다.

8. 5. 무작위추출법 (randomization)과 이중맹검법

연구자의 편견을 방지하고자 무작위추출법과 이중맹검법에 의하여 피험자를 배정하는 경우가 많다. 무작위선출은 난수표를 이용하거나 전산프로그램에 의하여 행하여진다. 이로 인하여 연구자와 피험자가 모두 어떤 피험자가 어떤 약물을 섭취하는지를 알 수 없도록 임상시험을 실시하게 된다. 그러나 이중맹검법은 약물에 의한 부작용이 나타날 경우 피험자가 섭취한 약물의 종류나 그 양에 대하여 연구자가 알 수 없어 적절히 대처할 수 없게 된다. 이런 경우를 대비하여 의뢰자는 반듯이 피험자 개개에 대한 투여약물의 종류와 투여량, 부작용의 증상, 치료법 및 해독제를 미리 준비, 밀봉하여 연구자에게 전달하여 연구자로 하여금 비상시에 이를 개봉하여 사용할 수 있도록 준비하여야 한다. 주사제와 경구제의 비교시험과 같이 구조적으로

이중맹검법의 적용이 불가능할 경우 open study를 시행할 수 밖에 없으나 가능하면 이중맹검법을 적용하는 것이 바람직하다.

9. 시험약물 (trial drug)

9. 1. 시험약물에 대한 설명

의뢰자는 시험약물에 관한 모든 정보를 연구자에게 제공하여야 한다. 이에 는 시험약물에 대한 미발표된 결과까지도 포함된다. 만약 임상시험의 실시 중에 새로운 정보가 입수될 경우도 이를 연구자에게 통보하여야 한다. 통상적으로 시험약물에 관한 정보로는 제조회사와 상품명, 성분명과 그 용량, 보조제의 명칭과 함량, 허가번호, 약물의 효능과 사용범위, 부작용 등이 포함된다. 연구자는 의뢰자가 보내온 약물에 대한 정보를 기초로 하며 필요에 따라 보다 폭 넓게 약물에 대하여 조사한 후 약물에 관한 모든 정보를 시험계획서에 기록한다.

9. 2. 시험약물의 표기와 포장

독일약사법 10조 10항에 의거하여 의뢰자는 연구자에게 시험약물을 다음 <그림 1>과 같이 표기하여 연구자에게 제공하여야 한다⁷⁾. 만약 이중맹검법에 의하여 약물의 내용을 구체적으로 밝힐 수 없는 경우 코드번호를 기입하거나 시험하고자 하는 약물을 모두 기록하여 연구자와 피험자가 그 내용물에 대하여 구체적으로 알 수 없도록 하여야 한다.

9. 3. 약물의 복용량, 복용시기, 복용방법

약물의 복용량, 복용시기 및 복용방법에 대한 결정은 이미 시판되는 표준제제 (standard preparation)가 있는 경우는 이를 기초로하여 결정하고 그렇지 않은 경우는 이제까지 행하여진 동물실험, 타기관 의 시험 등을 기초로하여 결정한다. 시험계획서에는 약물의 투여량과 투여간격을 결정한 근거를 반듯이 기록하여야 한다.

임 상 시 험 약 물

Study Code :

Investigation Phase :

피험자 번호 :

약 물 명 :

약 물 용 량 :

복 용 방 법 :

복 용 시 각 :

Batch No :

Expire date :

제조회사의 상호 :

제조회사의 주소 및 연락처 :

그림. 1. 시험약물의 표기

9. 4. 약물의 인수 및 반환

연구자는 시험에 사용될 약물을 의뢰자로 부터 인수 받고 인수증에 날인하고 그 내용을 시험약물관리대장에 기록 보관한다. 중도에 탈락되는 피험자의 수를 예측하여 그 수만큼 더 인수하여야 한다. 그리고 시험이 끝난 후 잔여분은 다시 반환하여야 한다.

9. 5. 피험약물의 복용에 대한 피험자의 통제

연구자는 피험자가 지시대로 약물을 투여하는지를 통제하여야 한다. 연구자는 피험자에게 약물의 투여방법에 대하여 교육하여 정확히 투여할 수 있도록 하여야 한다. 때로는 피험자가 의도적으로 기만하는 경우가 있으므로 피험자가 약물을 복용하는 것을 직접 목격한 후 구강을 검사하여 실제로 약물을 섭취하였는지를 확인하여야 한다. 또한 피험자가 가정에서 약물을 복용하는 경우는 수시로 약물의 혈중농도 등을 측정하여 피험자가 약물을 복용하고 있는지를 조사하는 한편 약물의 복용계획표를 작성하여 피험자로 하여금 실제 복용한 시각과 그 양을 정확히 기록하도록 하는 방법

을 이용할 수도 있다.

10. 연구실시계획

10. 1. 연구기간

예상되는 전체 연구기간을 기록하며 이는 연구진행표(flow chart)와 일치하여야 한다. 여기에는 피험자로 적격한지를 판단하기 위하여 실시하는 선별검사 즉 prestudy과정과 시험약물을 투여하여 실제로 검사를 실시하는 본검사과정과 연구가 끝난 후 피험자의 건강상태를 재조사하는 종료검사 즉 poststudy과정을 포함한다.

선별검사 : 선별검사는 검사의 진단결과가 나오는 기간을 고려하여 결정하나 일반적으로 본검사의 2주 전후에 실시한다. 너무 일찍 피험자를 선별할 경우 시험실시까지 대기기간이 길어 질병의 발생 및 기타의 이유로 탈락하는 경우가 많고 본검사의 직전에 선별하면 탈락되는 피험자를 보충할 시간적 여유가 없으므로 시험이 연기되는 경우가 많아 바람직하지 않다. 시험

도중에 탈락되는 피험자가 생기므로 이를 예상하여 여분의 피험자를 미리 선별해 두면 탈락자가 발생할 경우 바로 대처할 수 있다.

본검사: 본검사는 실제 임상시험이 행하여지고 있는 과정 즉 run-in-phase와 각 run-in-phase간의 휴식기인 wash-out-phase로 이루어진다. 휴식기는 약물의 반감기 및 피험자의 수용 능력, 검사물의 분석 능력 등을 고려하여 결정한다.

종료검사: 각 피험자의 마지막 본검사가 끝난 후 14일내로 보통 실시하나 이는 약물의 특성 즉 반감기, 부작용이 나타나는 시간 등을 고려하여 정한다.

10. 2. 선별검사

선별검사가 시행되는 시기와 선별검사의 항목에 대하여 기술한다. 선별검사의 목적은 시험에 적합한 피험자를 선별하기 위한 것이므로 시험목표에 따라 피험자의 심사대상이 변화할 수 있으며 피험자가 갖추어야 될 조건과 갖추어서는 안될 조건을 고려하여 작성한다. 만약 건강한 인체에 대한 약물의 약동학적 지표를 산출하는 시험이라면 특히 약물의 흡수, 대사, 배설에 영향을 미칠 수 있는 요소 즉 간장질환, 신장질환 등에 대하여 보다 집중적으로 조사를 하여야 한다.

10. 3. 본검사

실제로 시험이 실시되는 기간이다. 일반적으로 건강한 자원자를 대상으로 하는 시험의 경우는 시험의 실시 하루전에 피험자를 입원시킨 후 식사와 운동량 등을 통제하여 피험자를 가능한 표준화한다. 시험목적에 따라 차이가 있을 수 있으나 일반적으로 커피, 홍차, 알콜뿐만 아니라 우유, 자몽등과 같이 약물의 흡수나 대사에 영향을 줄 수 있는 식품을 금지하고 비교적 지방의 함량이 적은 음식을 섭취한다. 약물을 섭취하기 직전에 채혈하여 이를 대조치로 하고 약물을 복용한 후 미리 마련된 진행도표에 따라 채혈하며 측정하고자 하는 여러 증상들을 관찰한다. 채혈시간과 검사시간은 약물의 종류와 시험목적에 따라 달라지며 이를 결정하기 위하여서는 약물에 대한 여러 가지 약동학적 지표

즉 약물의 곡선하면적(AUC), 약물의 최고혈중농도에 도달하는 시간인 Tmax와 그 때의 혈중농도(Cmax), 반감기 등이 참고가 된다. 만약 이미 행하여진 인체에 대한 약동학적 자료가 있으면 이를 참고하고 그러지 않을 경우는 실험동물에 대한 자료를 참고로 한다. 시험이 진행됨에 따라 각각 피험자에 대하여 미리 마련된 진행도표에 표기함으로써 예정된 계획에 따라 진행되고 있는지를 확인할 수 있으며 또한 일어날 수 있는 혼란에 대비할 수 있다. (예: Sample이 없어진 경우 채취 후 분실되었는지 아니면 채취를 하지 않았는지를 판단할 수 있다.) 피험자의 식사는 약물의 종류와 검사의 목적에 따라 변하며 모든 피험자는 같은 식사를 같은 시간에 하도록 하여야 한다. 식사의 종류에는 국가마다 다르겠으나 일일당 약 2400~2800Kcal를 섭취하도록 한다. 시험실시 전이나 중에는 신체적 활동에서 오는 오차를 줄이기 위하여 피험자의 신체적 활동을 제한하여 독서나 앉아서 할 수 있는 가벼운 오락, 텔레비전의 청취 등에 국한시키며 특히 무리한 운동, 사우나, 복잡한 컴퓨터게임 등을 금한다.

10. 4. 종료검사

시험약물의 투여로 피험자에게 유해하지 않았는지를 검사한다. 만약 시험전과 비교하여 심각한 이상이 있을 경우는 이를 관계기관에 보고하고 치료하며, 그렇지 않을 경우는 임상시험을 종료한다. 검사의 항목은 피험자를 선발하였을 때를 기준으로하며 약물의 투여와 채혈에 의하여 변화할 수 있는 측정치를 중점적으로 조사한다. 경비의 절감을 위하여 간염, AIDS 등의 감염과 약물남용을 위한 생화학적인 검사는 임상시험의 실시기간에 발생될 가능성이 매우 희박하므로 생략할 수 있다.

11. 임상시험의 부작용과 안전성 조사

11. 1. 이상반응(adverse event)과 약물의 부작용의 정의

EU-GCP guideline⁸⁾는 임상시험과 관련하여 직접, 간접으로 일어나는 모든 바람직하지 않는 경험 즉 undesirable experience를 이상반응 즉 adverse event(AE)라고 정의한다. 특히 투여된 약물이 직접적인 원인이 되어 일어나는 이상반응을 약물의 부작용 즉 adverse drug reaction이라고 정의하고 있다. 이는 다시 이미 예상된 것과 예상되지 않았던 것으로 구분한다. 또한 반응의 정도에 따라 구분하며 매우 중대한 반응이라고 함은 임상시험과 직접, 간접적으로 관련되어 일어나는 피험자의 사망, 기형아의 출산과 중양의 발생등을 의미한다.

11. 2. 이상반응의 발견과 기록

약물의 투여에 의하여 일어나는 부작용을 포함하여 전체 시험기간 동안에 일어나는 모든 사건과 사고에 대하여 그의 강도, 빈도, 발생시간과 지속시간 등에 대하여 정기적으로 피험자에게 직접 문의하여 기록하거나 경우에 따라 피험자 스스로 기록하게 한다. 이때 보다 객관적인 자료를 얻기 위하여 미리 정해진 기준치(예 : 통증의 정도를 구분할 수 있는 척도를 정함)에 의하여 판단하고 기록한다. 아울러 이상반응에 어떻게 대처하였는지를 기록하며 치료약물을 투여시 그 약물의 투여시간, 약물명, 투여용량을 기록하고 시험 약물의 투여를 중지하였는지 또는 용량을 줄였는지 등에 대하여 기록을 하여야 한다.

11. 3. 약물의 부작용의 통보

독일약사법 29조에 의하면 임상시험에서 일어나는 중대한 부작용 즉 피험자의 사망, 속크 등은 그 원인이 무엇이든 24시간내로 의뢰자에게 연락을 하고 의뢰자는 15일내로 정부의 관할 부처에 보고하여야 한다⁹⁾. 이의 기간은 국가에 따라 다르다. 현재 진행된 ICH에 의하면 사건발생 즉시 전화로 연락을 하고 8일내로 공문을 발송하도록 권장하고 있다¹⁰⁾.

11. 4. 피험자의 약물에 대한 안전성

약물의 피험자에 대한 안전성은 피험자의 선발시와

최종검사시 행하여진 임상병리학적인 검사의 결과와 혈압, 심전도 등을 중심으로 판단한다. 즉 선발검사와 최종검사에서 임상적으로 유의한 차이를 보이는 경우는 통계의 대상이 된다.

12. 자료의 정리 및 통계처리

12. 1. 자료의 정리

임상시험에서 얻어진 자료들은 미리 준비된 양식 즉 임상증례기록부(case report form, CRF)에 기록하고 시험이 끝나면 재검토를 거친 후 통계처리를 위하여 담당기관으로 보내어 진다. 경우에 따라 이런 자료들을 전산화하여 전송하기도 한다.

12. 2. 자료의 통계처리

자료의 정리가 끝나면 통계처리를 위하여 맹검법을 해체하게 되며 시험목적을 달성하기 위하여 무엇을 어떤 방법으로 통계처리할 것인지 명료하게 기록되어야 한다. 흔히들 통계프로그램을 이용하여 처리되므로 어떤 통계프로그램을 사용할 것인지를 기록하여야 하며 이때 반드시 신빙성 있는 프로그램을 사용하여야 한다. 통계처리는 임상시험통계전문학자에 의하여 행해지는 것이 바람직하나 그렇지 않는 경우 적절한 통계방법의 적합성을 통계전문가에게 자문을 구하는 것이 바람직하다. 중도에 탈락하는 피험자의 탈락전 자료 또한 통계처리시 반드시 고려되어야 하며 탈락된 원인을 명기하여야 한다.

13. 윤리적 요구사항

13. 1. 피험자 동의서

피험자의 동의는 임상시험의 실시에 반듯이 필요한 것으로 연구자는 모든 피험자를 대상으로 시험의 의의, 시험절차와 방법, 시험약물의 효능과 부작용 등에 관하여 구두와 서면으로 설명하여야 한다. 만약 피험자가 원할시는 언제든지 그 이유를 밝히지 않고도 임상시험의 참가를 거부할 수 있으며 그로 인하여 어떤

피해도 보지 않는다는 것을 언급하여야 한다. 아울러 이를 명문화한 피험자동의서(informed consent)에 연구자와 피험자가 서명날인하고 각각 한부씩 보유한다. 피험자로 하여금 임상시험의 참가에 대하여 고려할 수 있는 충분한 시간을 제공하여야 한다. 피험자보호에 관한 정보를 제공하고 연구자는 정부의 관련부처와 의뢰자의 요청이 있을 경우에 피험자에 관한 자료를 제공할 수 있도록 미리 피험자로부터 동의를 받아두어야 한다.

13. 2. 임상시험윤리위원회

임상시험을 시작하기 전에 반드시 소속기관의 임상시험윤리위원회(ethic committee, IRB)에 임상시험계획서를 제출하여 시험에 대한 윤리성과 과학성에 대하여 긍정적인 평가를 받아야 한다. 부정적인 판정을 받을 경우 임상시험을 실시할 수 없다.

13. 3. 피험자보험

독일의 경우 약사법 40조 1항 8번과 3항에 의거하여 임상시험을 실시하고자 하는 의뢰자는 반드시 피험자를 위한 최고 일인당 일백만 마르크를 보상할 수 있는 보험에 가입하여야 하고 그 증명서를 연구자에게 제출하며 연구자는 시험계획서를 임상시험윤리위원회에 제출할 때 이를 첨부하여야 한다¹¹⁾.

14. 일반규정

14. 1. 법적 규정

작성된 시험계획서는 독일의 경우 약사법 40~42조, 26조 64조, 67조 EC-Note for Guidance "Good Clinical Practice for Trials on Medical Products in the European Community" (1990. 11.07), 헬싱키선언과 그 개정안(홍콩, 1989)등을 근거로 하여 작성되었음을 표기한다. 이는 물론 국가에 따라 다른 법적 조항을 인용할 수 있다.

14. 2. 시험계획서의 수정 및 보완(amendment)

시험계획서를 수정, 보완하고자 할 경우 변경된 계획에 인하여 피험자의 건강에 영향을 미치는 경우는 변경된 계획서를 다시 윤리위원회에 제출하여 승인을 받아야 한다. 시험계획의 변경시마다 윤리위원회에 제출하여야 하는 번거로움을 피하기 위하여 시험계획의 변경시 시험계획서를 반드시 제출해야 되는 경우와 제출이 필요 없는 경우를 미리 시험계획서에 언급하여 승인을 받아두는 것이 편리하다. 예를 들면 임상시험 중에 윤리위원회에서 승인된 약물의 투여량보다 적은 양을 투여하게 될 경우는 수정안에 대한 심사를 생략할 수 있도록 미리 승인을 받아 두는 경우이다. 물론 수정된 임상시험계획서는 반드시 윤리위원회에 제출되어야 한다.

14. 3. 비밀의 보장

피험자 개인정보에 대하여 비밀을 지켜지도록 보장하여야 한다. 연구자는 모든 시험장부에 피험자의 성명대신에 고유번호와 피험자의 축약된 성명(Norbert Schmied의 경우 NS)으로 표기하여야 한다. 관찰관청이나 의뢰자의 요구가 있을시 기록된 시험장부를 전달하여야 함으로 시험실시전에 이에 대하여 피험자로부터 동의를 미리 받아 두어야 한다.

14. 4. 모니터링

책임연구자는 의뢰자가 지정한 모니터의 방문과 시험에 관한 모니터링을 허락하여야 한다.

14. 5. 감사

책임연구자는 의뢰자가 지정한 감사자(auditor)로 하여금 시험에 관한 감사를 자유로이 할 수 있도록 허락하여야 한다.

14. 6. 등록의 의무

시험의 의뢰자는 독일의 경우 약사법 67조 1항에 의하여 관찰부처에 임상시험계획을 등록하여야 하며 아울러 연구자에게 그 복사본을 전달하여야 한다¹²⁾.

14. 7. 논문발표

시험의 결과를 발표하고자 할 경우는 책임연구자와 의뢰자간에 상호동의가 있어야 한다.

14. 8. 서명날인과 책임성

연구자, 의뢰자, 모니터, 감사자 등 실험에 책임이 있는 모두가 시험계획을 충분히 인지하였으며 시험계획에 의거하여 성실히 임상시험을 실행할 것을 서약하며 그에 파생되는 법적책임을 이행할 것을 서명하여야 한다.

14. 9. 임상시험의 중단

모든 피험자는 자신이 필요하다고 생각할 경우 임상시험을 거부할 수 있다. 연구자는 순응도가 낮은 피험자, 시험약물에 대한 심한 부작용을 나타내는 피험자, 다른 약물의 투여가 필요한 피험자 등은 잔여 시험의 참가를 중단시킬 수 있다. 또한 연구자의 판단에 의하여 시험약물의 치료효과보다 부작용이 크다고 판단되거나 연구자와 의뢰자간의 계약이 지켜지지 않을 경우 임상시험의 전부를 중단할 수 있다.

15. 참고문헌

임상시험계획서의 작성에 인용된 참고물을 기록한다.

16. 첨부사항

시험계획서에 수반되는 부록으로 첨부될 사항은 시험에 따라 변할 수 있으나 대개 다음과 같다.

16. 1. 시험진행계획표 (flow chart)

시험계획서에서 이미 언급한 내용을 시간의 경과에 따라 진행되도록 작성된 도표이다. 피험자의 선발에서 시험의 종료까지 필요한 작업을 시간별로 작성하고 이에 따라 작업이 진행되도록 한다. 만약 작업의 진행순서가 복잡할 경우는 제목만 기록하고 그 작업에 수반

되는 별도의 진행표를 작성하여 사용하는 것이 편리하다.

16. 2. 피험자를 위한 설명서 및 동의서(informed consent)

이는 독일의 경우 약사법 40조, 41조, 헬싱키선언문, EG-GCP guideline 1.8에서 규정하고 있는 바와 같이 임상시험에서 피험자의 인권을 보호하기 위하여 절대적으로 필요한 사항이다. 따라서 임상윤리위원회에서 임상시험계획서를 심사하고자 할 경우 제일 비중을 두는 부분이므로 작성시 다음 사항에 유의하여야 한다.

1) 문장

피험자가 충분히 이해할 수 있는 용어를 사용하여야 한다. 흔히 전문용어를 많이 사용하므로 피험자의 이해가 어렵게 된다. 이는 임상윤리위원회의 심사과정에서 흔히 지적되는 사항이다.

2) 임상시험의 목적과 그 과정에 대하여 설명하여야 한다.

3) 피험약물의 섭취를 비롯한 임상시험에 의하여 예견되는 위험 즉 약물에 의한 부작용, 혈액의 채취 빈도와 채취량, 검사에 따른 위험부담, 자동차 등의 운전가능성 등에 대하여 설명되어야 한다. 한편 임상시험의 참가로 인한 장점에 대하여도 설명되어야 한다.

4) 피험약물에 대한 언급 (약물명, 대조약물에 대한 장단점, 사용목적 등) 및 기타의 치료방법

5) 임상시험의 참가를 피험자가 스스로 결정할 수 있어야 하며 피험자가 필요하다고 생각할 경우 언제든지 참가를 거부할 수 있으며 그로 인하여 어떤 피해도 받지 않는다는 것을 주지하여야 한다. 반대로 연구자의 판단에 의하여 임상시험을 중도에 취소하여야 할 경우 피험자의 동의 없이 취소할 수 있음을 밝혀 둔다.

6) 개인의 사생활을 보호하기 위하여 개인의 정보를 피험자의 동의 없이 유출하지 않음을 주지 하되 의뢰자와 임상시험의 관리감독을 위한 모니터, 감독자,

정부의 관찰부처에게는 익명으로 전달할 수 있음을 밝혀둔다.

7) 피험자를 위한 보험금과 보험사, 보험번호를 언급한다. 그러나 이는 피험자에 의하여 오용될 수 있으므로 문제가 발생시 피험자는 반드시 연구자를 통하여 보험사에 보고되도록 한다.

8) 가임기의 여성의 경우 임신여부에 대한 진단이 필요함을 언급하고 피험약물이 원인이 되어 임신이 될 경우 그에 대한 책임을 질 수 없음을 명기한다.

9) 피험자가 임상시험에 관하여 충분히 이해하고 결정할 수 있는 시간적 여유를 부여하여야 하며 동의서에는 반드시 피험자와 연구자의 서명날인을 하고 이를 각각 한부씩 보관한다.

16. 3. 임상증례기록부 Case report forms, CRFs)

임상증례기록부란 임상시험에 수반되는 검사의 모든 결과를 기록하는 장부를 의미하며 임상시험에서 가장 중요한 자료이다. 여기에는 피험자의 인적사항, 피험자가 갖추어야 될 조건, 갖추어서는 안될 조건, 예비검사, 본검사, 종료검사에 대한 문진, 청진, 생화학적 검사와 특수검사의 결과, 시험약물의 투여, 부작용의 관찰과 그 대책, 시험의 중단에 대한 내용을 기록할 수 있는 기록부로 시험진행에 따라 시간별로 기록할 수 있도록 정리되어야 한다. 임상증례기록부는 임상시험계획서에서 언급된 내용과 일치하여야 하며 명료하게 기록하여 오기가 발생되지 않도록 하여야 한다. 물론 임상증례기록부는 전산화가 될 수 있도록 만들어져야 한다.

16. 4. 생화학적 검사의 정상치에 관한 도표

흔히 체액에 의한 여러가지 생화학적 검사를 통하여 질병을 진단할 수 있다. 생화학적 검사의 표준치는 대개 비슷하나 검사기관의 분석기기, 측정방법 등에 따라 약간의 변화가 있을 수 있으므로 검사하고자 하는 분석실의 분석대상에 대한 정상치를 도표로 작성하여 첨부한다.

16. 5. 시험약물에 관한 사항

시험약물이 이미 허가된 경우 약물의 허가번호, 사용방법, 부작용 등에 관한 기록을 첨부하고 필요에 따라 약물에 대한 독성검사의 내용 등을 첨부하여 시험계획의 약물에 대한 설명에 대한 근거가 되도록 한다.

16. 6. 임상윤리위원회의 의견서

임상시험계획서에 대한 소속 윤리위원회의 긍정적인 의견서를 첨부하여야 한다.

16. 7. GMP, GLP 증명서

시험약물의 제조회사의 GMP 및 분석실의 GLP에 관한 증명서를 첨부시킨다.

16. 8. 별도의 실험 및 검진방법에 대한 설명

시험계획서에서 상세히 설명하기에 너무 복잡한 검사방법에 대하여 별지를 이용하여 보완할 수 있다.

16. 9. 헬싱키선언

헬싱키선언 중 최근 Hongkong회의에서 결정된 개정안을 첨부한다.

결 론

임상시험계획서의 작성에 필요한 내용과 작성시 고려할 사항들과 임상시험의 수행시에 중요한 점들을 독일과 유럽연합의 규정과 본인의 느낀바를 중심으로 구성하였다. 이에 관한 내용은 시험의 목적과 약물, 또는 국가나 연구자에 따라서 다소의 변화가 있을 수 있으나 본문에서 언급된 내용을 크게 벗어나지 않는다고 생각된다. 본문에서 언급된 내용에 대하여 이견이 있을 수도 있으며 또한 각각의 내용에 대하여 보다 깊이 토론할 여지도 있다. 그러나 제한된 지면을 이용하여 가능한 간단히 기록하고자 하였으며 독자로 하여금 임상시험계획서의 작성과 실시에 도움이 될 수 있기를 바란다. 아울러 본 논문에서 사용된 전문용어의 번역에 있어 대한의학협회에서 발간된 의학용어집에 수록

되지 않는 단어들이 많아 아직 변화될 가능성이 많으리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Lange L, Jaeger H, Seifert W, Klingmann I. *Good Clinical Practice I. Springer-Verlag, 8, 1992*
2. Riertbrock, Staib, Loew. *Klinische Pharmakologie 3th ed. Steinkopff Dramstadt, 9-13, 1996*
3. Sander A. *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln(AMG) Editio Candor Verlag Aulendorf, 58, 1997*
4. Hasford J, Staib AH. *Arzneimittelprüfungen und Good Clinical Practice. MMV Medizin Verlag München, 136-143, 1994*
5. Bundesgesetzblatt, *Jahrgang 1989, Teil 1, 1335 (1989년 독일법령집 제일부 1335쪽)*
6. Sander A. *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln(AMG) Editio Candor Verlag Aulendorf, 57-60, 1997*
7. Sander A. *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln(AMG) Editio Candor Verlag Aulendorf, 26, 1997*
8. Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community, *CPMP Working Party on Efficacy of Medicinal Products. Final Approval, July 11th, 1990*
9. Sander A. *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln(AMG) Editio Candor Verlag Aulendorf, 48, 1997*
10. ICH-Conference 27-29, Oct. 1993, *Orlando*
11. Sander A. *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln(AMG) Editio Candor Verlag Aulendorf, 58-59, 1997*
12. Sander A. *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln(AMG) Editio Candor Verlag Aulendorf, 82, 1997*