

신약개발과 임상시험

(Clinical Trials in New Drug Development)



여창우

인제의대 약리학교실
부산백병원 임상약리과
해운대백병원 임상약리학과
부산백병원 **Clinical Trial Center**

Introduction : 용어 정의



- 실험 (實驗, experiment), 시험 (試驗 test, trial,), 연구 (Research)

: 현상이나 결과를 설명하기 위한 증거/객관적 사실(evidence)을 찾는 과정

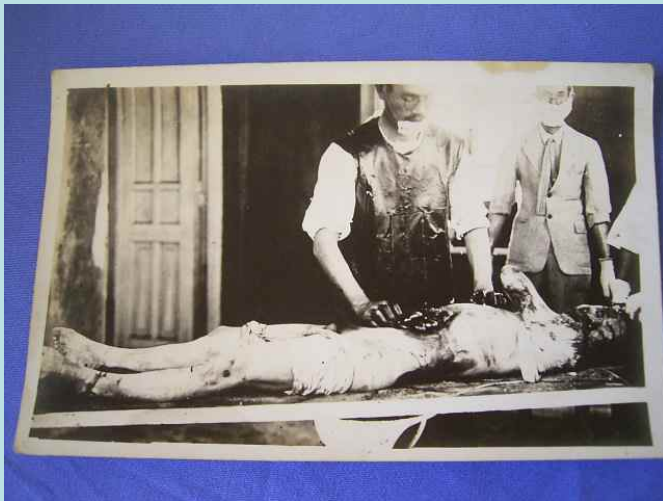
❖ Evidence-based Medicine 근거중심의학

- 새로운 치료약제, 새로운 진단법 개발, 질병에 대한 정확한 이해





임상실험 ?????



마루타 ?

임상시험 / 임상연구 !!!!



임상연구 vs 임상시험



연구 Research

기초
연구

중개
연구

임상
연구

관찰적,
Observational

후향적,
Retrospective

과거

현재

미래

전향적,
Prospective

임상
시험

임상연구의 종류?



- 환자사례보고연구
- 환자군연구 : “ 초음파로 진단된 지방간의 임상적 고찰 ”
- 단면적연구 : “ 20대 한국 여성에서 갑상선 질환 유병률 ”
- 환자-대조군 관찰연구 : 질환군 vs 비질환군
- 코호트연구 : 추적조사 연구 - 폭로군 vs 비폭로군
 - ▶ 관찰연구
- 임상시험연구 : 새로운 치료법/약물
 - ▶ 실험연구

(김영식 등, 가정의학학회지)



Introduction



❖ “ 임상시험 ” 이란?

- 인체 또는 인체의 적출물, 정보를 이용하여
- 새 치료/진단/예방법 : 약물, biologics, 수술, 기구, 행동의
- 특성(안전성, 유효성, 품질, 약동학)을
- 탐색(Exploratory) 또는 확증(Confirmatory)하고자
- 미리 정해진 프로토콜(계획서)에 따라 수행하는 임상연구의 일종



임상시험/연구의 필수 요건



사람을 대상으로.....

● 임상시험윤리

- ✓ **Ethically sound** : 과연 나의 가족이라면~~~
- ✓ 동의절차 및 동의서 서명
- ✓ 관련 규정

● 과학적인 임상시험 계획 및 진행 : **과학성/객관성**

- ✓ 오차를 최소화 하기 위한 사전 연구계획
- ✓ 재현성 있고 **객관적으로 규명된 시험방법** 채택
 - 객관적인 데이터 수집, 기록, 문서화
- ✓ 관련 규정



임상시험 주체에 따른 임상시험의 분류

Sponsor

- ✓ 개인, 제약회사, 기관, 조직
- ✓ Responsibility for initiation, management, and/or financing of a clinical trial

Investigator

- ✓ 임상시험 수행 책임 및 참여자
- ✓ A team of individual at a trial site
- ✓ Principle investigator / Sub-

“Sponsor–Investigator”

- ✓ An individual, alone or with others
: not including a corporation and an agency

▪ Sponsor-Initiated Trial (SIT)

VS

▪ Investigator-Initiated Trial (IIT)

▪ Investigator-Sponsored Trial (IST)

▪ Sponsor-Investigator Trial

“ 연구자주도임상시험 ”



Introduction



약(medicine)이 되려면 ?

신약 : 이미 허가된 의약품과 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운
신물질의약품 또는 유효성분을 포함한 복합제제 의약품

- 안전성(safety)
- 유효성(effectiveness)
- 품질(quality)
- 약동학적 성질(Pharmacokinetics)

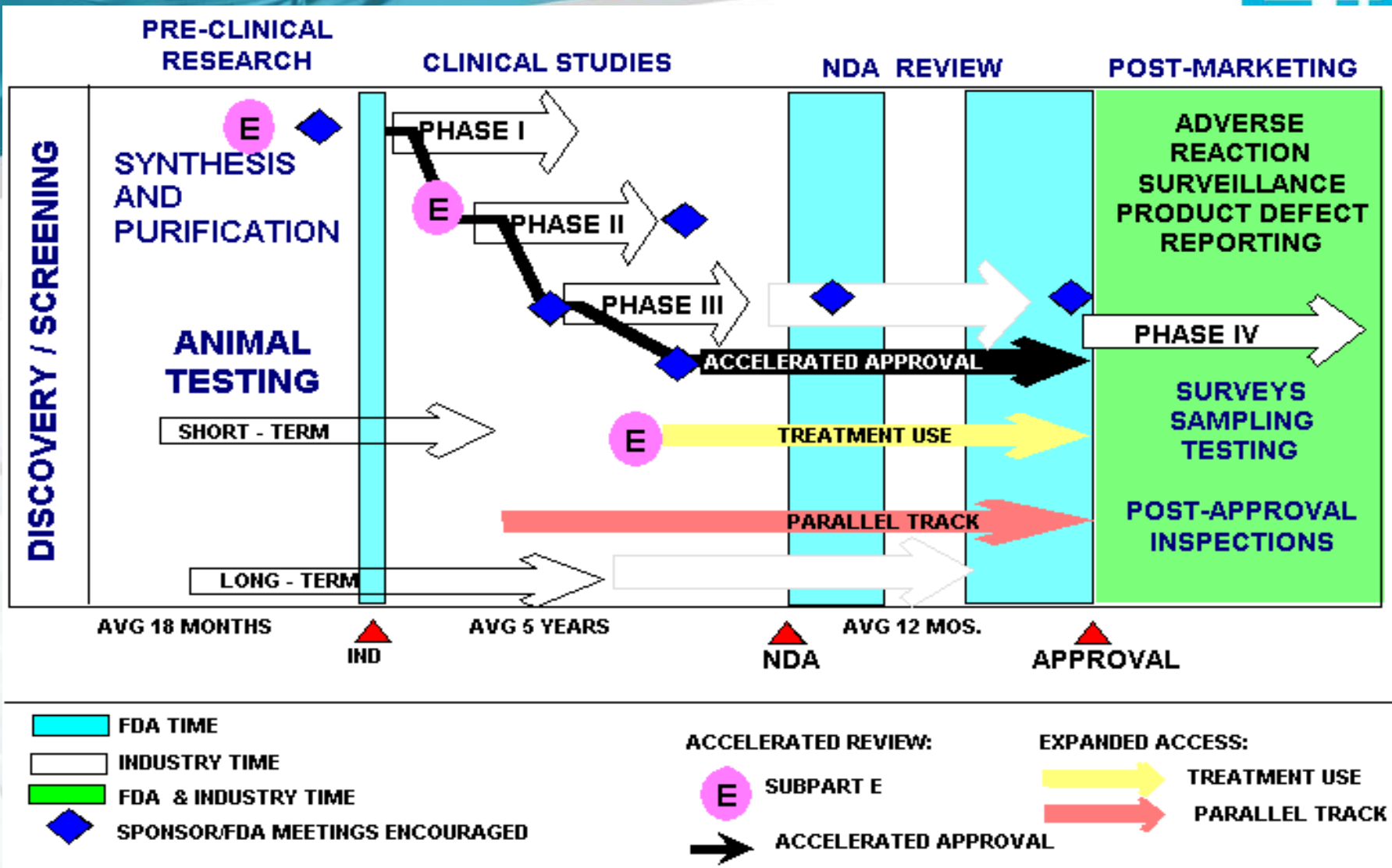
증거
(Evidence)



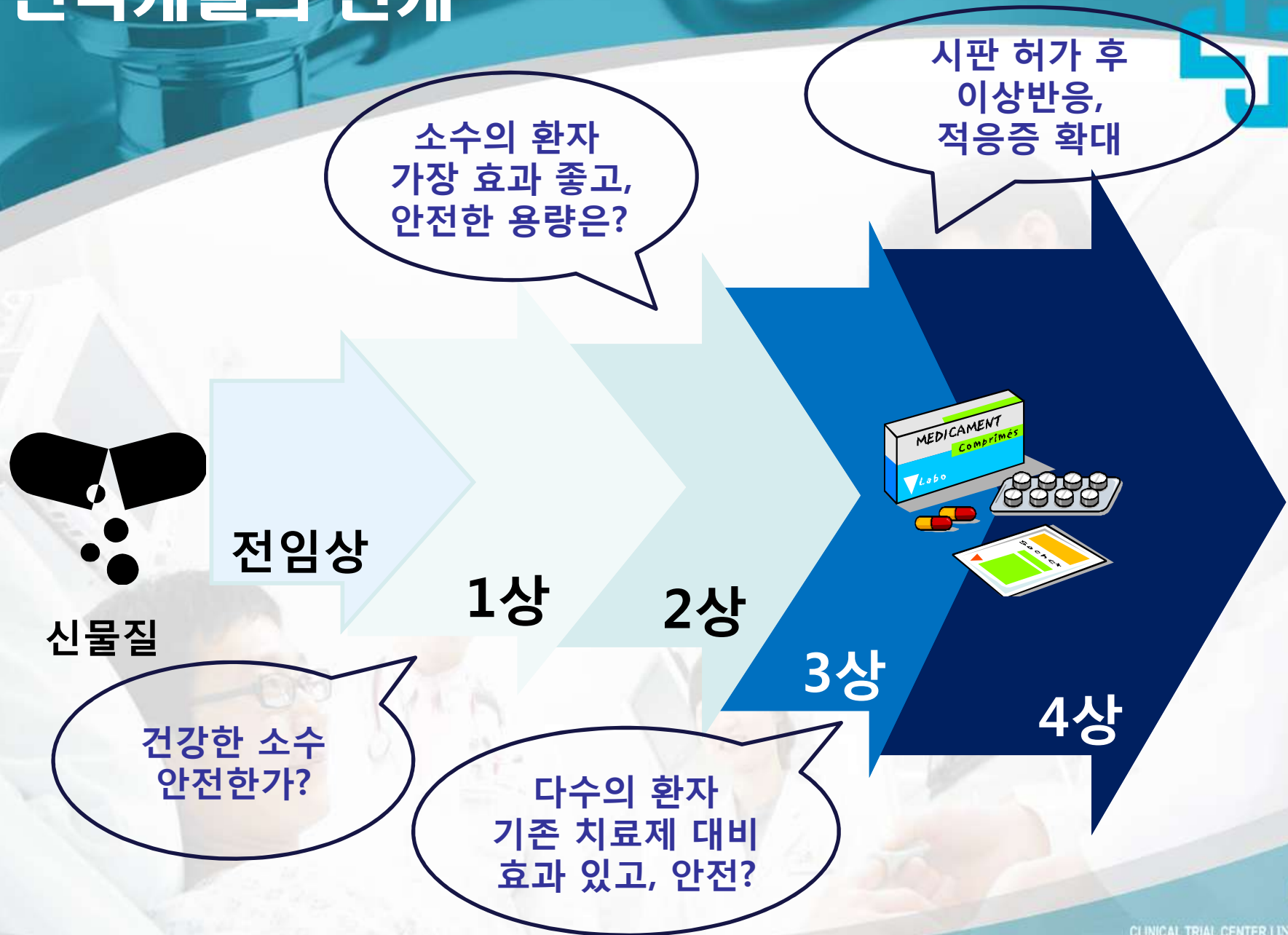
신약의 유효성 및 안정성 확립은 인체에 대한 시험 즉 임상시험을 통해 실현될 수 있기 때문에 신약개발 과정 중에서 임상시험이 가장 중요한 단계이다.



신약개발의 단계



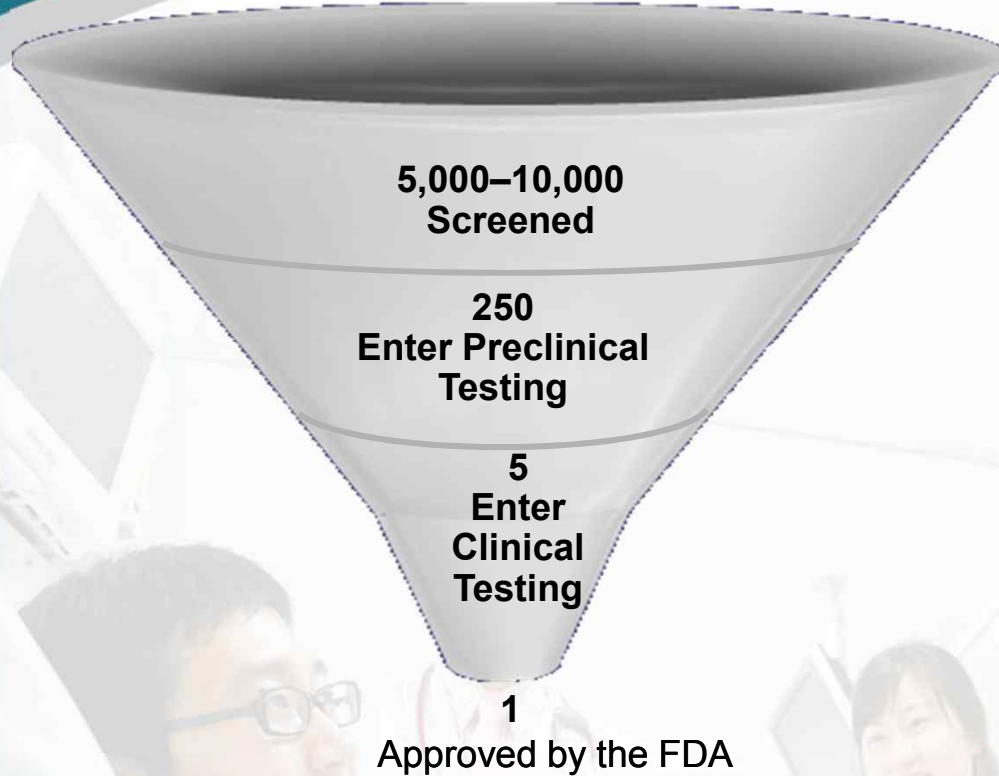
신약개발의 단계



신약개발: Risky and Expensive Proposition



Compound Success Rates by Stage



**Net Cost: \$802 Million
Invested Over 15 Years**

Source: Tufts Center for the Study of Drug Development

전임상시험



❖ 임상시험 진입을 위해 필요한 전임상시험 종류

- ✓ **제제학적 시험**: 안전성, 흡수성, 용해도, 제제의 형태
- ✓ **독성시험**: 혈중농도와 독성의 관련성
- ✓ **약력학적 시험**: 주요 약리작용의 profile
- ✓ **일반약리 시험**: 여러 장기의 기능에 미치는 효과에 대한 profile
- ✓ **약동학적 시험**: 흡수, 분포, 대사, 배설



전임상시험의 한계



- 해부학적 및 생리기능 상의 차이
- 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설의 차이
- 병리적인 특성의 차이
- 이상반응에 대한 커뮤니케이션의 문제



제 1상 임상시험



- 임상약리시험
- 의약품을 최초로 사람에게 투여하는 단계
- 안전성 평가가 주목적
- 피험자 수: 수십명
- 건강한 자원자에 대해 시행



제 2상 임상시험



- 치료적 탐색시험
- 유효성, 용량 탐색
- 수백 명의 환자군
- 치료적 유효성을 탐색하고 (2a, proof of concept)
- 가능한 용량을 결정 (2b, dose-response relationship)
- 맹검, 무작위배정, 약물 또는 위약 대조, 비교임상시험



제 3상 임상시험



- 치료적 확증 임상시험
- 안전성, 유효성, 이상반응, 용량 확증
- 수천 명의 다양한 환자군을 대상
- 다기관, 다국가 임상시험
- 장기 투여, 중증 질환, 병용약제 등등 허가사항에 필요한 대부분의 정보 수집



제4상 임상시험



- 시판 허가 후 진행되는 임상시험으로 2 종류가 있다.
 - 약물의 유해반응빈도에 대한 확실한 추가 정보를 얻기 위한 시판후 안전성 조사(PMS)
 - 1) 특수 약리작용 검색(약리기전 연구), 2) 약물사용이 이환율, 사망률 등에 미치는 효과 검토를 위한 장기간의 대규모 추적 연구, 3) 제3상에서 얻은 자료의 보완을 위한 추가 연구, 4) 시판 전 임상시험에서 검토되지 못한 특수 환자 군에 대한 임상시험, 5) 새로운 적응증 탐색 등의 시판 후 임상연구
 - 선진국의 경우에도 허가당국은 시판허가 시 향후 임상시험에 다른 정보수집을 요구하는 여러 형태의 조건 또는 추천사항을 명기한다.





❖ 신약개발 임상시험의 특징?

: 임상시험으로 부터 얻어진 정보의 신뢰성(Credit) 확보가 가장 중요
→ 수행 시 질관리(Qualification control) 매우 중요

- 규제 및 지침서 준수
- 참여 인력의 능력
- 임상시험 행위 대한 모든 기록 및 투명성
- 윤리적 수행





❖ 신약개발임상시험의 규제 및 지침

• 정부 및 시행기관의 규제

- : ICH-GCP (임상시험 국제표준지침)
- : KFDA - 약품임상시험관리기준 : KGCP
- : 임상시험심사위원회(IRB) 심사

• 정한 규약에 따라 수행 : 임상시험계획서, 표준작업지침서(SOP)

• 객관화된 양식 사용 : 관련 문서들



GCP



- Good Clinical Practice의 줄임말
- '임상시험 관리 기준'

- 임상시험을 받는 환자의 권리를 보호하고
- 시험 결과의 신뢰성을 확보하기 위한 법적 기준
- 1981년 미국이 처음으로 GCP를 만들었으며
- 우리나라에서는 95년 10월 법제화
- 97년 국제적 기준이 만들어져 각국의 임상시험 기준이 통일화되고 있다.



자격을 갖춘 시험자



- 임상시험에 필요한 교육, 훈련, 경험 – 이력서, certificates
- 임상시험용 의약품 숙지
- KGCP 및 관련 규정 숙지, 준수



시험자 준수 사항



- 임상시험에 요구되는 피험자 등록 가능 (기간, 수)
- 임상시험에 충분한 시간을 할애
- 필요한 시험담당자, 장비, 시설 확보
- 시험자들의 의무 및 업무 숙지 여부에 대한 확인
- 모니터링, 점검, 실태조사에 응해야 함
- **임상시험계획서 준수**



피험자 선정



- 모든 연구는 적합한 기준에 따라 진행
- 연구의 목적에 따라 질병의 종류, 병기, 상태 등을 제한
- 안전성 확인 - 시험약 투여 전 “스크리닝” 단계

: 선정/제외기준에 적합한 자?

- 동의서 취득 단계



시험 진행 시 윤리



동의서 취득

- 정보의 공개
- 정보의 이해
- 자발성
- 판단력
- 동의



정보의 공개



- 연구목적, 연구기간
- 연구대상, 연구방법
- 연구를 통해 얻을 수 있는 혜택, 부작용
- 연구책임자, 책임기관
- 연구비 제공 기관
- 문제 발생 시 대처방안
- 다른 치료방법의 유무 및 내용]
- 기밀유지
- 자율성, 불이익 없이 동의철회 가능

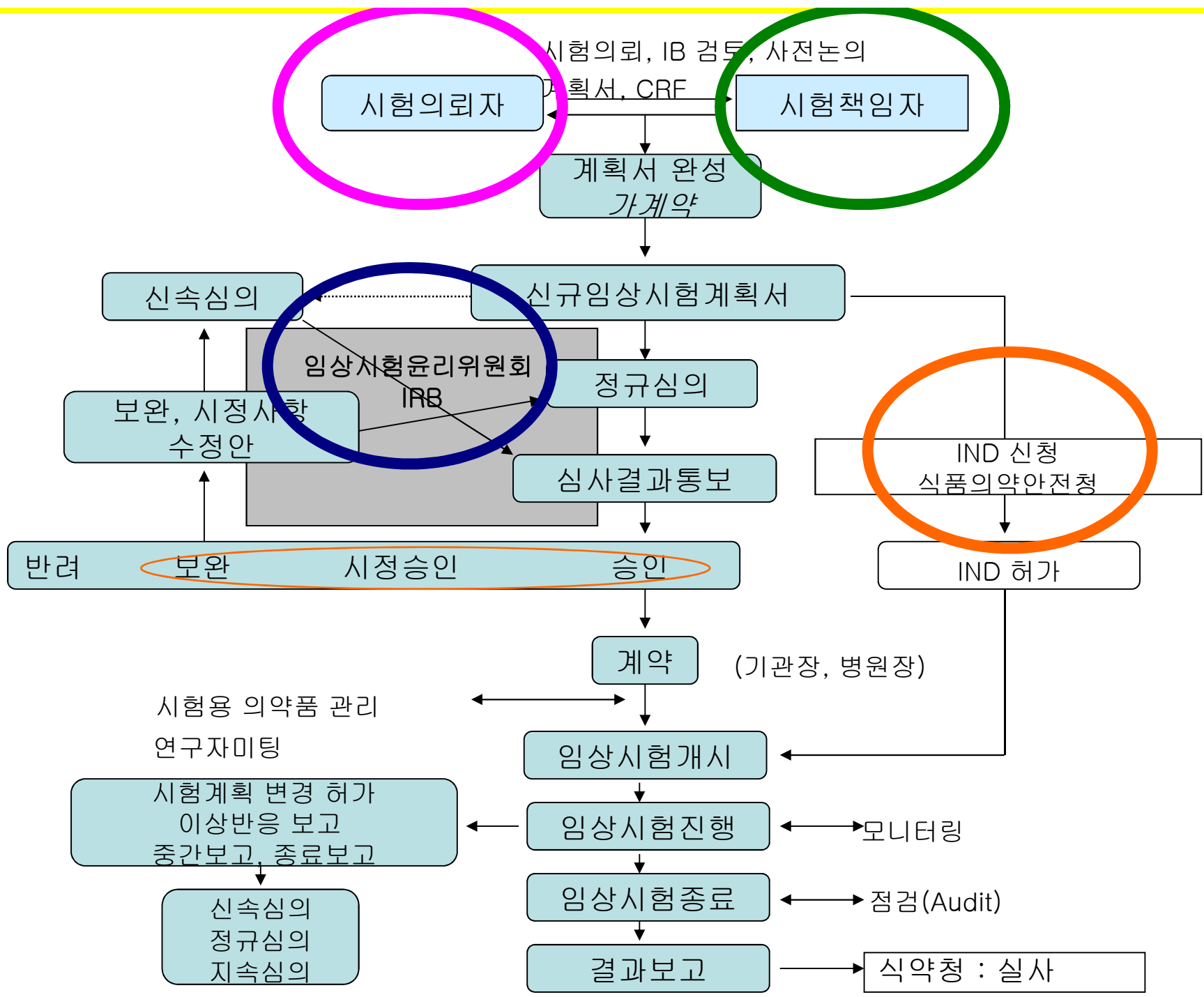


IRB, 임상연구심의위원회



- 연구계획서의 과학성, 윤리성 검토
- 연구 배경, 목적, 방법, 연구 진행과정
- 위험 / 편익 검토
- 동의서, 설명문 검토
- 과학성 검토
- 시험자의 자격 검토
- 연구진행상황 및 결과보고서 검토





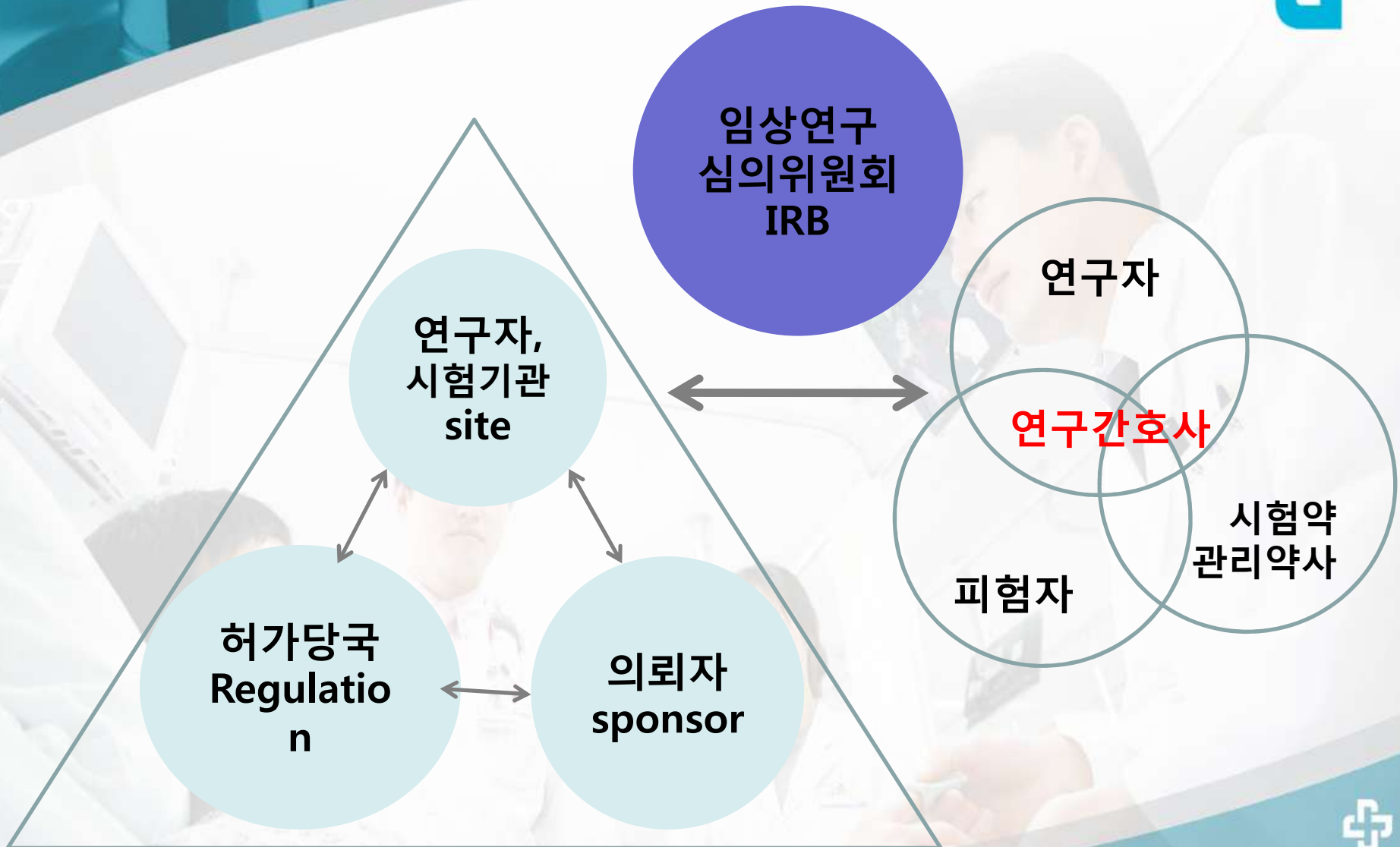
임상시험 진행과정 별 주요 사항



임상시험 실시 전	임상시험 실시 중	임상시험 종료 후
<ol style="list-style-type: none"> 1. 시험책임자 선정 2. 의뢰자 사전 방문 및 논의 3. 임상시험계획서 개발 및 검토 4. 증례기록서 개발 및 검토 5. 식품의약품안전청 승인 6. 임상시험심사위원회 승인 7. 예산산정(Budgeting) 8. 가계약, 계약 9. 장비, 제반시설 확인 10. 담당자 사전 교육 11. 문서 준비 12. 임상시험관련 시설 및 물품 수령 및 보관 13. 시험자, 담당자 모임 14. 개시 모임 15. 임상시험에 사용되는 의약품 수령 및 보관 확인 16. 시험자 모임, 개시모임 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 잠재 피험자 모집 2. 잠재 피험자 서면동의 취득 3. 잠재피험자 스크리닝 및 피험자 등록 4. 무작위 배정 5. 시험 처치(intervention) 7. 증례기록서(CRF)작성 8. 피험자 관찰 및 보고: 치료반응 및 이상반응 9. 피험자 유지 및 관리 10. 임상시험에 사용하는 의약품 관리 11. 시험문서 관리 12. 의뢰자 모니터링 13. 데이터베이스 관리 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 증례기록서(CRF) 및 근거문서 작성 완료 2. 임상시험관련 물품처리 3. 임상시험에 사용하는 의약품 처리 4. 연구비 정산 5. 종료보고 6. 의뢰자 점검(audit) 7. 실태조사(inspection) 준비 및 참여 8. 연구 결과 보고서 작성 9. 문서 보관 10. 데이터베이스 잠금 (locking)



임상시험



신약개발!



돈 먹는 하마인가 ? 황금알을 낳는 거위인가 ?

✓ *High & Long Term Investment*

- Costs : 300~700M U\$ /product (0.36~0.84조원)
- Time : 10~15 years

✓ *High Risk*

- Success Rate : 0.02%
(Discovery/Preclinical 5000 → Clinical 5 → Approval 1)

✓ *High Return*

- Peak Sale : 0.3~8.6B U\$ /year (0.36~10.3조원)
Lipitor (Pfizer) 10.3조원/year
- Patent Protection : **출원 후 20년까지**
(generally, 8~12 years after approval)



국내 신약개발 환경



❖ 최근 국내 동향

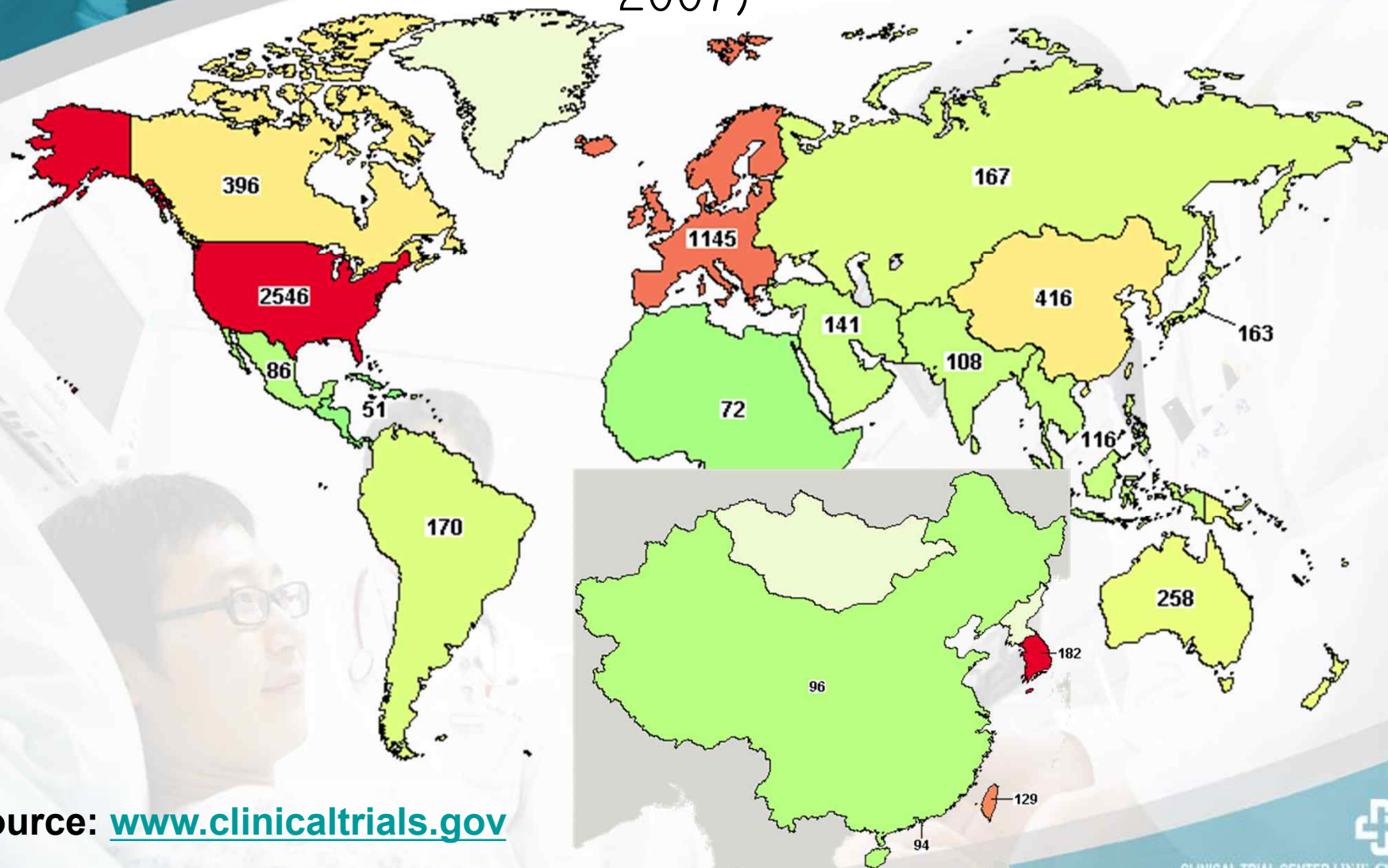
- 최근 신약개발 임상시험의 폭발적 수요 및 성장
- 다국적기업 주도의 신약개발 임상시험의 국내 의뢰 급증
- 국내 제약사에서 또한 신약개발 임상시험 활성화 추세
- 국내 규제적 선진화 및 임상시험 활성화를 위한 환경 조성

❖ 필요한 변화들

- 임상시험에 대한 사회적 시각의 변화가 있어야 함
- 관련 전문가의 양성과 각자의 전문성 확보가 중요



Registered Cancer Clinical Trials (Phase I-III) in World/Asia (recent 3 years since Jan 2007)



Source: www.clinicaltrials.gov

감사합니다!

