

[별표 5]

개발단계별 임상시험의 형태 및 종류(제7조제6호가목 관련)

임상시험은 원하는 목적을 달성하기 위해 임상시험관리기준과 과학적 원칙에 따라 설계, 실시 및 분석되어야 하며, 각각의 임상시험계획서 및 결과보고서에는 그 목적을 명확하게 기술하여야 한다.

임상시험의 종류는 시험이 실시되는 시기에 따라 분류할 수도 있고, 임상시험의 목적에 따라 분류할 수도 있으며 의약품의 특성을 고려하여 다양한 형태의 임상시험으로 분류할 수 있다(표 1). 순차적으로 실시된 임상시험에서 이전에 실시된 임상시험의 결과는 추후에 실시될 임상시험의 계획에 영향을 미치며, 새로이 얻어진 임상시험의 결과에 따라 의약품의 개발 전략을 수정할 수도 있다.(예, 치료적 확증시험의 결과로 부가적인 임상약리시험을 실시)

표1. 임상시험의 목적에 따른 임상시험의 종류

임상시험의 종류	임상시험의 목적	예
임상 약리 시험	·내약성 평가 ·약동학과 약력학 정의/서술 ·약물대사와 상호작용 조사 ·치료효과 추정	·용량-내약성 임상시험 ·단독과 반복 투여에 따른 약동학/약력학 임상시험 ·약물 상호작용 임상시험
치료적 탐색 임상시험	·목표 적응증에 대한 탐구 ·후속 시험을 위한 용량 추정 ·치료확증 시험을 위한 시험설계, 평가 항목, 평가 방법에 대한 근거 제공	·대리 약리학적 평가 또는 임상적 평가 방법을 사용하여 잘 정의된 소수의 환자에서의 비교적 단기간에 걸친 초기 임상 시험 ·용량-반응 탐색 임상시험
치료적 확증 임상시험	·유효성 입증/확증 ·안전성 자료 확립 ·임상적용을 위한 이익과 위험의 상대 평가 근거 제공 ·용량과 반응에 대한 관계 확립	·유효성 확립을 위한 적절하고 잘 통제된 임상시험 ·무작위 배정에 의한 용량-반응 임상시험 ·안전성 임상시험 ·이환율/사망률을 위한 임상시험 ·비교적 간단한 대규모 임상시험 ·대조군을 이용한 비교 임상시험
치료적 사용 임상시험	·일반 또는 특정 대상군/환경에서 이익과 위험에 대한 이해 ·흔하지 않은 이상반응 확인 ·추천되는 용량을 확인	·대조군을 이용한 유효성 임상시험 ·이환율/사망률에 대한 임상시험 ·부가적인 평가 항목에 대한 임상시험 ·비교적 간단한 대규모 임상시험 ·약물경제학적 측면의 임상시험

임상시험에서 사용되는 제형은 의약품 개발 단계동안 사용가능 하도록 생체이용율을 포함한 자료가 적절히 갖추어져야 하며, 용량 범위를 평가하는 일련의 시험에 사용되는 데 충분해야 할 것이다. 의약품 개발 중 다른 제형이 사용된다면 생물학적 동등성 시험이나 다른 방법을 통한 제형 간의 상관성은 임상시험의 결과를 해석하는데 중요하다.

단계별 임상시험

임상시험의 단계는 흔히 4개의 단계로 분류되는데(제1상 ~ 제4상), 동일분류의 임상시험이 몇 단계에 걸쳐서 수행될 수 있기 때문에 단계별 임상시험은 임상시험 분류에 부적절할 수도 있다(그림 1). 따라서 앞에서 언급한 임상시험의 목적에 따른 분류가 바람직하며, 각 단계별 임상시험 모두가 요구되는 것이 아니라 그 내용이 중요하다는 점을 인식하여야 한다. 또한 일부 약물의 개발 계획에서 전형적인 단계별 임상시험의 순서가 적절하지 않거나 필수적이지 않기 때문에 단계별 임상시험의 고정된 순서를 꼭 밟아야 하는 것도 아니다.(예, 임상약리시험은 전형적으로 제1상 임상시험 단계에서 실시되지만 많은 임상약리시험이 다른 세 임상시험 단계에서도 실시될 수 있으며, 이러한 시험들도 제1상 임상시험으로 명명됨) 그림 1에서 두 분류 체계가 서로 밀접하나 다양한 관계를 가지고 있음을 보여주고 있다. 도표상의 원으로 표시되는 개개 임상시험의 분포는 임상시험의 종류가 임상시험의 단계(상)와 같은 의미가 아님을 나타내고 있다.

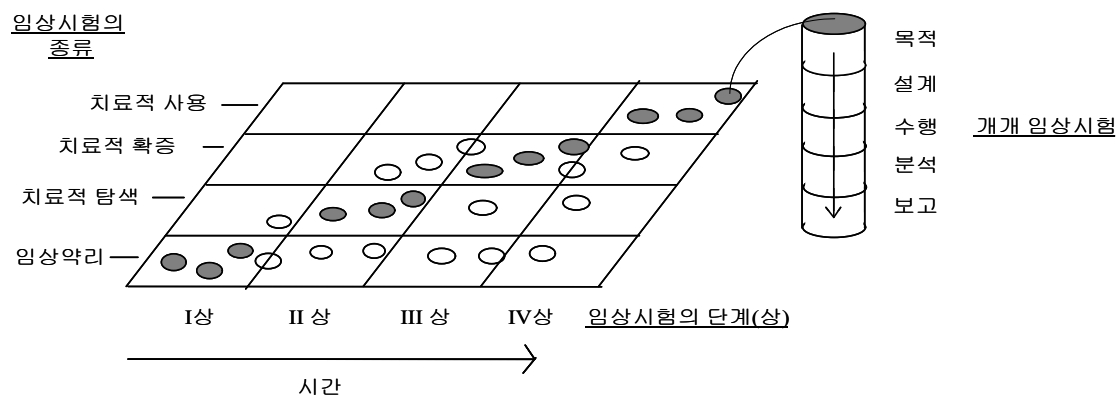


그림 1 신약개발과정에서 임상시험의 단계(상)와 임상시험의 종류와의 관계
(신약개발과정중 수행될 수 있는 원으로 표시되는 임상시험중에서 검은색 원으로 표시된 임상시험은 단계별 임상시험의 대표적인 형태이며, 각 단계별로 복수의 임상시험이 반드시 필요하다는 의미는 아니다.)

의약품 개발과정의 이상적인 형태는 소규모의 초기 임상시험으로부터 얻은 정보가 추후에 실시되는 대규모 치료적 확증적 임상시험을 계획하고 지원하는데 사용되는 것이 합리적이다. 신약을 효과적으로 개발하기 위해서는 개발 초기 단계에 임상시험용 의약품의 특성을 파악하고, 이에 근거하여 적절한 개발계획을 수립하여야 한다.

초기의 임상시험은 단기간의 안전성과 내약성에 대한 평가가 가능하게 하며, 약동학 및 약력학 정보를 제공하여, 초기 치료적 탐색 임상시험의 적절한 용량 범위와 투여 일정을 정하는데 필요한 정보를 제공하게 된다. 추후 치료적 확증임상시험은 일반적으로 대규모 환자를 대상으로 장기간에 걸쳐 실시하며 개발하고자 하는 적응증에 따라 다양한 환자군이 포함될 수 있다. 용량-반응 정보는 모든 개발단계에서 얻어져야 하며 이는 초기 내약성 실험, 단기간의 약력학적 효과 및 대규모 유효성 임상시험등을 포함한다.

개발 중 새로이 얻어진 정보에 따라 초기 단계와 같은 형태의 임상시험이 부가적으로 필요할 수도 있다. 예를 들어 나중에 실시되는 혈중농도에 대한 자료로부터 약물상호작용에 대한 추가 실험이 필요하거나, 나중에 실시되는 이상약물반응의 발생으로 인하

여 새로운 용량설정을 위한 시험이나 비임상시험등 추가연구가 필요하게 될 수도 있다. 또한 새로운 적응증이나 약동학 또는 치료적 탐색 임상시험이 1상 또는 2상단계의 시기에서 이루어 질 수 있다.

가. 제1상 임상시험 단계(임상약리시험 등)

제1상 임상시험은 임상시험용 의약품을 최초로 사람에게 투여하는 것으로 시작된다. 비록 임상약리 시험이 전형적인 제1상 임상시험으로 간주되지만, 다른 개발 단계에서도 추가적인 정보를 얻기 위하여 실시될 수 있다. 본 개발 단계에서의 임상시험은 일반적으로 치료를 목적으로 하지 않으며, 건강한 피험자나 특정 환자 군에서 실시된다. 심각한 잠재적 독성을 갖고 있는 약물의 경우, 예를 들면, 항암제등 세포독성약물은 일반적으로 환자를 대상으로 임상시험을 하게 된다. 이 단계의 임상시험은 단일군, 공개임상시험이거나 또는 관찰의 타당성을 위해 무작위 배정과 눈가림법 등을 사용할 수 있다. 제1상 임상시험에서 실시되는 연구는 다음 사항중 1개 또는 몇 개가 복합적으로 실시된다.

- ① 초기 안전성, 내약성 평가
- ② 약동학적 평가
- ③ 약력학적 평가
- ④ 초기 잠재적 치료효과 평가

나. 제2상 임상시험 단계(치료적 탐색 임상시험 등)

제2상 임상시험은 환자군에서 치료적 유효성을 탐색하여 가능한 용량과 투여기간 설정을 위한 다양한 정보수집을 목적으로 하는 임상시험으로 간주된다. 최초의 치료적 탐색 임상시험은 다양한 연구 설계를 이용할 수 있는데 다른 약물 대조군 또는 위약 대조군을 통한 비교임상시험등이 포함될 수 있다. 그 이후의 임상시험들은 일반적으로 특정 치료 적응증에 대한 의약품의 안전성·유효성을 평가하기 위해 무작위 배정되고 잘 통제된 임상시험이다. 제2상 임상시험은 비교적 철저한 선정기준에 의해 모집된 환자군에서 실시되므로 그 대상군이 비교적 균일하고 엄격한 모니터링이 적용된다.

이 단계의 주된 목적은 제3상 임상시험에서 의약품의 용량 및 용법을 결정하는 것이다. 전기 제2상 임상시험은 용량 반응을 추정하기 위해서 용량의 단계적 증량 디자인을 자주 이용하고, 후기 제2상 임상시험은 용량-반응 설계를 사용하여 적응증에 대한 용량-반응 관계를 확정한다. 경우에 따라 용량반응관계를 확증하는 임상시험은 제2상 단계에서 실시되거나 제3상 단계에서 실시할 수도 있다.

제2상 임상시험의 또 다른 목적은 추가적인 제2상 임상시험이나 제3상임상시험을 수행하기 위한 결과변수 평가와 치료요법(병용약물 포함), 적응증과 관련된 대상환자군(예. 경증/중증 질환)에 대한 정보를 얻는 것이다.

다. 제3상 임상시험 단계(치료적 확증 임상시험 등)

제3상 임상시험은 일반적으로 주 목적이 의약품의 안전성과 유효성을 확증하기 위

한 임상시험으로 간주된다. 제3상 임상시험은 품목허가를 위하여 예상적응증과 대상 환자군에서 제2상임상시험을 통하여 얻어진 의약품의 안전성과 유효성 정보를 확증하기 위해 설계된다. 장기간 투여하고자 하는 의약품의 경우, 장기 임상시험이 제2상 단계에서 시작될 수도 있으나, 대개는 제3상 단계에서 실시된다. 제3상 임상시험을 통하여 의약품의 품목허가사항에 필요한 정보를 완성하게 된다.

제3상 임상시험 단계에서는 용량-반응 관계를 추가적으로 평가하거나 더 넓은 대상이나 중증의 질환에 사용할 수 있는지의 여부, 또는 다른 의약품과 병용 가능성 여부에 대한 추가적인 연구를 실시할 수 있다.

라. 제4상 임상시험 단계(다양한 형태의 치료적 이용 임상시험 등)

제4상 임상시험은 품목허가 후에 시작한다. 제4상 임상시험은 품목허가 후 실시되는 모든 임상시험을 말하며 허가사항의 범위 이내에서 수행된다. 제4상 단계에서 수행되는 임상시험은 품목허가사항변경을 위한 연구는 아니나, 사용경험을 통한 약물 최적용량 등의 과학적 입증을 위해서 중요하며 객관성을 제시할 수 있어야 한다. 일반적으로 실시되는 임상시험은 부가적인 약물간 상호작용, 용량-반응 또는 이상반응 추적관찰을 위한 임상시험, 허가사항 범위 이내의 적응증에서 의약품 사용을 뒷받침하기 위해 설계된 연구들(예, 이환율/사망률 연구, 역학 연구 등)이 있다.