임상시험 활성화의 필요성과 그 방안

Development of Clinical Trials

- `Why It is Necessary and How It can be Achieved?` -

김 철 준

한국 MSD 부사장
前 서울아산병원 가정의학과장

우리나라 임상시험의 현황

우리나라 의학계는 전통적으로 비임상시험에 비중을 두어 왔으며 특히, 대학병원의 임상교수들도 임상연구보다는 실험실 연구나 동물실험을 선호하여 왔다. 그 결과로 임상시험 분야는 그 발전이 더디었음을 부인할 수 없다. 우리나라 임상시험의 체계는 의학계보다는 정부의 주도로 자리를 잡아가게 되었는데, 그 대표적인 동인이 된 것은 1995년의 GCP(Good Clinical Practice)의 도입이다. GCP는 임상시험에서 피험자를 보호하고 자료의 타당성과 정확성을 보장하기 위하여 국제적으로 제정된 윤리적, 과학적 기준이 되는 지침으로서 아직 효능이나 안전성이 확증되지 않은 연구약으로 임상시험을 수행코자 할 때 꼭 지켜야 하는 지침이다. 그 이후 이 GCP에 의거하여 다수의 병원에 임상연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)가 활성화되고 윤리적으로나 과학적으로 조건을 갖춘 임상연구들이 이루어지게 되었다.

그러나 우리나라의 임상연구 실태는 특히 양적인 면에서 아직 세계 최하위의 수준을 벗어나지 못하고 있다. 임상시험의 선진국인 미국, EU 및 일본은 물론 캐나다, 오스트레일리아, 그리고 동남아의 대부분의 국가들, 특히 싱가폴, 태국, 타이완, 홍콩, 말레이지아 등도 정부와 의학계, 제약업계 등이 합심하여 다국가 임상시험의 자국유치에 열심을 내고 있다. 일본을 제외한 아시아 태평양 제국은 전 세계 제약시장에서 약 7%의 점유율을 차지하고 있으나, 전 세계 임상시험 시장에서는 2% 이하의 점유율 밖에는 차지하지 못하고 있다고 한다. 이 중 임상시험의 선진국인 오스트레일리아, 뉴질랜드 등에서 차지하는 부분을 뺀다면 여타 아시아 국가의 점유율은 매우 미미하다. 우리나라는 세계 12위의 제약시장 규모와 세계수준의 의료기반을 갖추고 있으면서도 임상시험에 관한한 아시아 국가들 가운데서도 최하위의 수준에 머물러 있는 것이 현실이다.

우리나라는 오래동안 임상시험을 규제하여 왔으며, 신약의 허가를 위해서만 제한적으로 허가하여 왔다. 이 또한 외국에서 이미 허가가 난 신약에 대하여 우리나라에서 형식적인 임상시험을 하게 함으로써 실질적인 임상시험의 발전을 이끌어내지 못하였다. 우리나라에서 그나마 다

국가 임상시험을 할 수 있게 된 것은 2000년 이후부터이다. 식약청의 자료에 의하면 그 간 시행된 총 임상시험 건수는 2000년에 32건, 2001년에 45건, 2002년에 55건이고, 이 중 다국가 임상시험의 건수는 각각 5건, 18건, 17건이다(그림 1). 반면, 오스트레일리아의 경우 1998~2001년 사이에 연간 약 800~900건에 1,800~2000개의 기관에서 임상시험을 실시하였으며 2002년 이후 그 숫자는 더욱 증가하고 있다고 한다(그림 2).

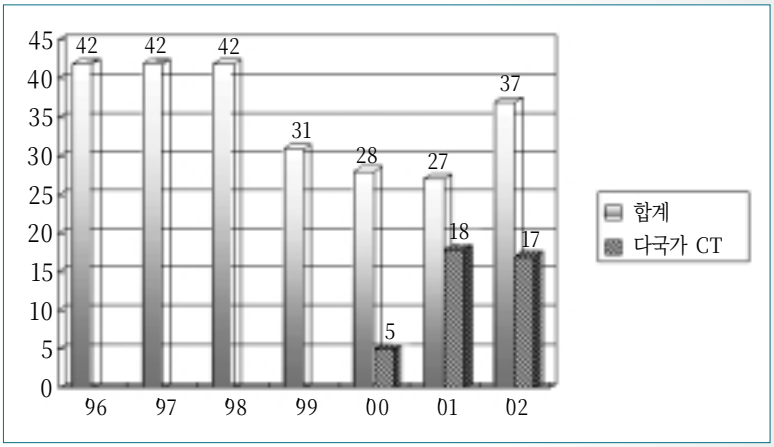

그림 1. 우리나라의 임상시험 허가건수

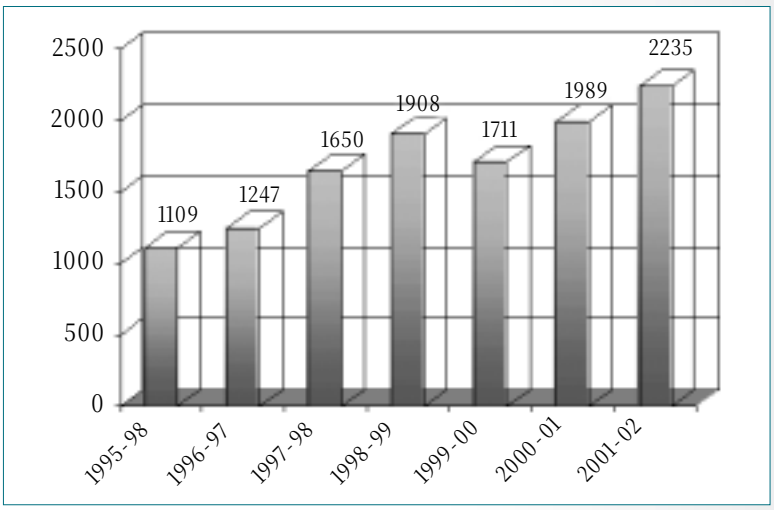

그림 2. 호주의 임상시험 허가건수

임상시험의 가치와 필요성

그러면 임상시험의 활성화는 왜 필요하며, 어떤 이득이 있는가? 그 필요성과 이득을 고찰해 보면 다음과 같다.

1. 임상시험 참여자에게 질병 치료의 기회를 신속히 제공해 줄 수 있다. AIDS의 지도부딘이나 백혈병의 글리벡같은 것이 대표적인 예이다.

2. 임상시험에 대한 교육 및 훈련의 기회를 제공하여 우리나라 임상시험 수행능력을 향상시킨다.

3. 임상시험은 고도의 지식 및 기술 집약적인 산업으로서 커다란 경제적 가치를 창출해 낼 수 있다.

1) 임상시험의 연구비는 임상시험의 복잡성, 난이도, 기간 등에 따라 다르지만 그 간 우리나라에서 시행된 임상시험을 대상으로 조사한 통계에 의하면 1건당 1~4억원 정도 된다. 만일 우리나라가 오스트레일리아처럼 연간 800건 내외의 임상시험을 수행할 수 있다면 연간 약 1,600~3,200억원의 연구비를 외화로 벌어들일 수 있게 된다. 우리나라에서 조사된 건당 연구비가 다국가 임상시험 건당 연구비에 절반에도 못 미친다는 점과 우리나라의 의료시장이 오스트레일리아보다 2배 이상 크다는 것을 감안한다면 유치 가능한 임상시험 연구비의 규모는 이보다

몇 배 크다는 것을 기대할 수 있다.

2) 임상시험은 노동 집약적인 산업으로 효과적 고용증대 효과를 가져온다. 한 명의 임상시험 모니터가 동시에 관리할 수 있는 임상시험이 3~5건, 5~10개 sites라고 하면, 예를 들어 800건, 혹은 2,000 sites의 임상시험을 수행하기 위해서는 제약회사 및 CRO(Clinical Research Organization)에서 약 300명 내외의 추가적인 임상시험모니터(CRA)의 고용효과를 기대할 수 있다. 이 밖에도 research coordinator나 관리약사 등 많은 전문직의 고용효과를 가져올 수 있다.

3) 일반적으로 한 임상시험 실시기관의 임상연구소를 운영하는 데는 적지 않은 경상 경비가 필요하다. 현재 병원의 열악한 재정상태에서 이 비용을 부담하면서 임상연구소를 운영할 수 있는 곳은 몇몇 대형병원에 불과하며, 이것이 우리나라 임상연구의 기반이 취약한 중요한 이유중 하나이다. 만일 연간 3,000억원의 연구비를 확보할 수 있다면 그 연구비의 overhead를 10%로 계산하더라도 300억원을 그 경비로 확보할 수 있으며 이는 약 50~60개 병원의 임상연구소를 운영할 수 있는 금액이 된다.

4. 의료인들이 임상시험의 경험을 하게 되면 자연스럽게 근거중심의료(Evidence-based Medicine Practice)를 하게 되고 이는 자연스레 임상의학의 발전과, 환자 건강의 증진과, 의료자원의 효율성을 제고하는 데 도움을 준다.

5. 새로운 패러다임의 신약개발의 기반을 구축할 수 있다. 지금까지 우리나라의 신약개발 전략은 새로운 물질의 발견과 이에 대한 비임상시험에 역점을 두어 왔다. 그 결과 운좋게 임상시험단계에 도달하게 된다고 하더라도 임상개발 능력이 부족하여 외국의 전문회사에 이를 의존할 수 밖에 없는 것이 현실이다. 일반적으로 신약개발의 부가가치는 신물질의 발견보다는 비임상시험의 성공, 비임상시험의 성공보다는 임상시험에서 성공했을 때 보다 더 크다는 사실을 안다면 임상시험 능력의 향상을 통하여 신약개발 능력을 향상시키는 것의 중요성을 인정하는 데 주저하지 않을 것이다. 실제로 이는 스코틀랜드, 아일랜드, 핀랜드, 스웨덴 등 북유럽 국가들과 오스트레일리아 등이 국가적 정책으로 채택하고 있는 전략이다.

임상시험 활성화의 장애요인과 활성화를 위한 제언

이렇듯 우리나라의 임상시험이 저조한 이유는 임상시험에 대한 경험있는 연구자의 부족, 연구 보조인력의 부족, 제약업계의 전문성 부족, IRB의 경험 부족, 의학계의 인식 부족, 시민들의 왜곡된 인식, 신약개발 능력의 낙후 등 여러 요인이 있으며 이를 정리하면 다음과 같다.

1. 효율적인 임상시험 신청 및 허가과정(법규의 개선)
   - 제출자료
   - 검토기간
2. IRB의 전문성과 효율성
   - 임상시험 자료검토 능력 : 과학성, 윤리성
   - 신속성
3. 임상시험 관련 전문인력의 능력
   - 연구자
   - Research coordinator
   - Trial pharmacists
   - 모니터(Monitor)
4. 국제적 명성 : 임상시험의 country of choice
   - 규제기관(식약청)
   - 의료수준

이 중에서 가장 중요한 것은 임상시험을 허가하고 관리하는 법규 체계의 경직성이라 하지 않을 수 없다. 우리나라는 전통적으로 임상시험의 허가를 신약의 시판 허가과정의 일부로 인식하여 왔으며, 최근 법적으로는 임상시험 허가를 시판 허가로부터 분리하였음에도 불구하고 실제적으로는 이를 혼동하여 운용하는 경향이 있다. 그 결과 과도한 전 임상자료를 요구하거나 검토기간의 지연 등이 발생하고 있어 다국가 임상시험 참여의 걸림돌로 지적되고 있다.

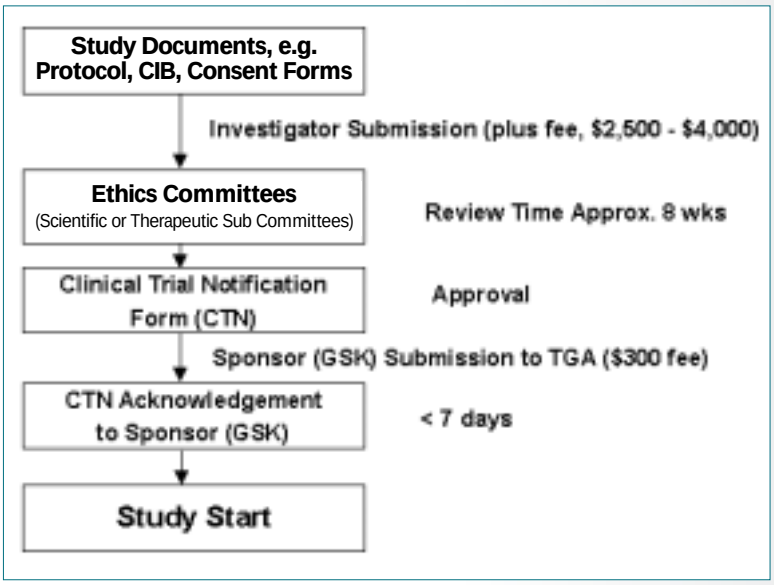

그림 3. 호주의 임상시험 허가과정(CTN)

다음으로는 임상시험의 허가 및 관리과정이 너무 관 주도형이라는 점이다. 물론 임상시험 실시기관마다 IRB가 있어 임상시험의 허가 및 관리를 담당하고 있지만, 시판 허가를 궁극적 목표로 하는 신약개발의 경우 식약청의 검토와 허가가 결정적인 역할을 하게 된다. 우리나라 식약청의 인적 자원이 부족한 현실을 고려할 때 임상시험 허가 건수를 획기적으로 증가시키는 것이 불가능하다는 것은 자명하다.

임상시험 활성화를 위한 법규체계 개선의 핵심은 임상시험 허가과정을 품목 허가과정에서 법규상으로 뿐만 아니라 실제적으로도 완전히 분리하고 임상시험을 위한 신청과정과 허가과정의 효율성을 제고하는 데 있다. 이를 위한 구체적인 방안으로서 오스트레일리아의 임상시험 허가제도를 benchmarking할 필요가 있다. 오스트레일리아의 임상시험 허가제도는 Clinical Trial Notification (CTN)과 Clinical Trial Exemption(CTX)가 있다. CTX는 임상시험을 활성화시키기 위한 목적으로 1987년 도입된 것으로 모든 개발중인 신약의 임상시험을 대상으로 65 working day 안에 검토하여 허가해 주는 제도이다. 그러나 이 제도는 영국 CTX가 35 calendar day 내에 허가해 주는 것과 비교하여 그 검토기간이 긴 데다가 오스트레일리아만의 특이한 규정 때문에 비효율적인 제도로 많은 도전에 직면하기도 하였다. 이에 따라 1991년 새로 도입된 약사법(Therapeutic Goods Act)에 의해 CTN 제도가 도입되었으며, 오늘날에는 거의 모든 임상시험이 CTN에 의하여 이루어지고 있다. 오스트레일리아의 CTN process를 도식화하면 그림 3과 같다.

오스트레일리아의 임상시험 허가제도의 핵심은 정부, 즉 TGA(Therapeutic Goods Administration)의 역할이 축소되고 임상시험윤리위원회(Research Ethics committee, REC), 즉 IRB의 기능이 확대된 것에 있다. 이는 TGA가 임상시험의 과학성과 윤리성을 심사할 만한 충분한 전문적 인력을 가지고 있지 않다는 현실적인 인식의 결과이다. 실제로 전 세계적으로 정부 당국 내에 이를 위한 전문인력을 확보하고 있는 허가당국은 미국의 FDA

밖에는 없다는 것이 그들의 인식이다. 따라서 이러한 전문성을 IRB에 위임하고 책임을 공유토록 하는 것은 그 전문성이나 효율성 면에서 매우 타당한 조치이다. 임상시험 허가과정에서 제약회사 등 의뢰자는 연구자를 통하여 임상시험 허가신청자료, 즉 연구자 자료집(CIB), 임상시험 계획서(protocol), 환자 동의서(informed consent form) 등을 REC, 즉 IRB에 제출한다. 임상시험에서의 TGA의 역할은 필요한 정보의 공유 및 획득, 임상시험 실시기관에 대한 점검, 임상시험이 공익에 위배될 때 이를 중단시킬 수 있는 권한 등이다. 우리나라의 경우에도 식약청의 인적 자원의 한계 등을 고려해 볼 때 이를 IRB에 위임하는 것은 매우 타당하다고 생각된다. 현재 식약청의 인력구조가 그 양적인 면에서나 질적인 면에서 획기적으로 증가하지 않는 한 연간 100건 이상의 임상시험을 허가할 수는 없을 것이다.

이러한 오스트레일리아의 임상시험 허가제도를 기본으로 하여 향후 우리나라의 임상시험 허가제도를 다음과 같이 제안한다.

1. 임상시험 신청자료의 검토를 IRB에게 위임하며 IRB는 6주 이내에 임상시험 신청자료를 검토하여 임상시험이 타당한 경우 식약청에 이를 회부한다. 초기에는 3상 임상시험의 경우 IRB에 위임하고 점차 이를 확대해 나간다.

2. IRB의 심사를 거쳐 허가된 임상시험에 대하여 의뢰자는 IRB의 허가서를 식약청에 제출한다. 식약청은 IRB 심사의 적절성을 검토하여 하자가 없는 경우 2주 이내에 이를 승인한다.

3. 식약청은 IRB가 윤리적, 과학적 타당성 위에서 효과적, 효율적으로 임상시험 신청자료를 검토하고 허가하고 관리하는 것을 보장하기 위하여 IRB를 감독하고 관리한다.

임상시험 승인과 관련된 주 업무가 기관의 IRB에 이관된 만큼, IRB의 임상시험 신청자료에 대한 검토 능력과 효율성은 이 제도 성공의 중요한 관건이 된다. 이를 위하여 다양한 형태의 IRB, 예를 들면 현재의 기관별 IRB 이외에도 지역 IRB나 중앙 IRB 등의 설치를 고려할 필요가 있다. 특히 이 제도의 초기에는 임상 영역별로 전문과목별 전문가들과 식약청 reviewer들로 중앙 IRB를 설치하며 심의토록 한다. 그리고 IRB 인증제도를 도입하여 국내 법규와 GCP에 부합하는 곳만을 인증하고, 이 기준에 미치지 못하는 경우 인증을 취소할 수 있도록 한다. 이와 동시에 IRB 및 그 위원들의 교육 훈련에도 정부의 지원과 지도가 필요하다. 정부는 IRB의 관리, 감독, 인증, 교육 및 훈련을 수행함에 있어 대한IRB협의회 등과 같은 전문단체와 긴밀한 공조체계를 구축하여 이 제도를 발전시키고 정착시키는 방안이 바람직하다. 아울러 정부는 IRB와 임상시험 실시기관과 의뢰자를 GCP와 관련하여 점검(inspection)하는 권한을 갖고 그 결과를 언제든지 임상시험 허가과정에 반영할 수 있도록 한다.

결 론

임상시험은 신약개발의 가장 핵심적인 과정이며 임상의학 발전에도 필수적인 과정이다. 잘 수행된 임상시험은 인류의 질병 치료와 삶의 질 향상에 기여하게 된다. 아울러 임상시험은 중요한 지식산업의 하나이다. 임상시험 활성화를 통하여 우리나라 신약개발의 기반을 개발하고 임상시험 관련기관 및 인력의 운영 및 고용확대는 물론 교육, 훈련을 통한 임상의학의 발전을 도모할 수 있다.

그러나 우리나라는 임상시험에 관한 한 제약산업의 규모나 의학의 수준에 걸맞지 않게 낙후되어 있다. 그 이유는 여러가지이나 가장 중요한 것은 임상시험을 허가하는

제도와 절차의 경직성에 있다. 우리나라 임상시험을 획기적으로 발전시키기 위해서는 임상허가 과정을 신약허가 과정과 실질적으로 분리하여 임상시험의 윤리성 과학성을 담보할 수 있는 수준의 자료를 제출토록 하고, 그 허가 과정에서 IRB의 역할과 책임을 대폭 확대하여 효율성을 제고하며, IRB가 이 중요한 업무를 제대로 수행할 수 있도록 필요한 교육 훈련과 감시 감독 절차를 마련하여야 한다. 그리고 이러한 모든 과정들은 국제적인 경쟁력을 담보할 수 있도록 이루어져야 한다. 즉, 모든 임상시험이 윤리성과 과학성이 보장, 수행되도록 하고, GCP에 의거하여 수행되도록 하며, 수집된 자료는 정직하고 정확하게 보장함과 동시에 모든 심의 및 허가 과정은 신속하게 이루지도록 하여야 비로서 우리나라의 임상시험 활성화가 이루어 질 것이다.

참 고 문 헌

1. Griffin JP, O'Grady J. The Regulation of Medical Products. BMJ 2003
2. Spilker B. Guide to Clinical trials. Lippincott—Raven, 1996
3. Fletcher AJ, Edwards LD, Fox AW, Stoner P. Principle and Practice of Pharmaceutical Medicine. Wiley, 2002
5. Woolley K, Woolley M. Clinical Trials in Australia : Findings out the FACTS(First Australian Clinical Trial Survey). 13 - 16, GCPI, 2003
6. Baume PE. A Question of Balance : Report on the Future of Drug Evaluation in Australia. Canberra : AGPS, 1991

E - mail : charles_kim@merck.com