

등록번호
안내서-



항암제 임상시험 가이드라인 [민원인 안내서]

2024. 11.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 종양약품과

지침 · 안내서 제·개정 점검표

명칭	항암제 임상시험 가이드라인
----	----------------

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 정보제공 등 직원 교육용 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 법령, 고시·훈령·예규와 같은 규정 또는 식약처장이 정한 특정한 사안에 대하여 그 절차 등의 내용을 알기 쉽게 풀어 설명하거나 식약처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2024 년 11 월 30 일

담당자
확 인(부서장)

안 미 령

이 안내서는 '항암제 임상시험'에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2024년 11월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 종양항생약품과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3067, -3078

팩스번호: 043-719-3050

목 차

I. 서론	1
II. 약동학	1
III. 바이오마커	2
IV. 탐색임상시험	3
1. 세포독성 물질	3
1.1. 1상 단독요법 용량 및 용법 결정 시험	4
1.1.1. 주요 목적	4
1.1.2. 시험대상자 선정	4
1.1.3. 투여 경로 및 용법	5
1.1.4. 용량 증가	5
1.1.5. 안전성 평가	5
1.2. 2상 단독요법 치료적 탐색임상시험	5
1.2.1. 목적과 설계	6
1.2.2. 시험대상자 선정	6
1.2.3. 용량 및 용법	6
1.2.4. 항암 활성 평가	7
2. 비세포독성 물질	7
2.1. 1상 단독요법 용량 및 용법 결정 시험	8
2.1.1. 주요 목적	9
2.1.2. 시험대상자 선정	9
2.1.3. 용량 증가	9
2.1.4. 안전성 평가	10
2.2. 2상 단독요법 치료적 탐색임상시험	10
2.2.1. 시험 설계 및 항암 활성 측정	10
2.2.2. 시간 관련 평가변수가 포함된 탐색시험	11
3. 면역조절 화합물 및 단클론항체	12
3.1. 단클론항체	12
3.2. 암백신을 포함한 면역조절 화합물	13

4. 병용요법	15
4.1. 전통적인 세포독성 물질의 병용	15
4.2. 비세포독성 물질을 포함한 병용	16
4.2.1. 병용요법에서 투여량 결정을 위한 독성 및 내약성 평가	17
V. 3상, 치료적 확증임상시험	18
1. 설계	19
1.1. 환자집단	19
1.2. 대조요법	20
1.2.1. 단독요법 및 병용요법	21
1.3. 교차	21
1.4. 무작위배정 및 맹검	22
1.5. 평가변수	22
1.5.1. 1차 평가변수	22
1.5.2. 이차평가변수 및 탐색적 분석	24
1.6. 완치목적으로 시행되는 치료	24
1.6.1. 독성 감소 또는 유사한 정도가 예상되는 경우	25
1.6.2. 독성 증가가 예상되는 경우	26
1.6.3. 독성 증가가 매우 클 것으로 예상되는 경우	26
1.7. 장기 질병조절 목적의 치료	26
1.7.1. 감소 또는 유사한 정도의 독성이 예상되는 경우	26
1.7.2. 독성 증가가 예상되는 경우	26
1.7.3. 독성 증가가 매우 클 것으로 예상되는 경우	27
1.8. 고식적 치료	27
2. 특별 고려사항	28
2.1. 수술 후 보조요법 및 선행요법	28
2.2. 약물 내성 조절제, 방사선/화학요법 감작제 및 화학요법보호제	28
2.3. 종양 예방	29

3. 방법론적 고려사항	29
3.1. 적응적 설계(adaptive design)	29
3.2. 중간분석	30
3.3. 사건까지의 시간 분석 및 반응과 진행 평가	30
3.4. 비열등시험	31
3.5. 치료 결과에 따른 환자군 간의 분석	31
3.6. 작은 인구집단 및 매우 드문 종양에 대한 시험	32
3.7. 외부 대조군의 사용	32
4. 특수 인구군	32
4.1. 고령자 및 허약 환자군	32
4.2. 성별	33
4.3. 장기 기능이 저하된 환자	33
5. 안전성	33
5.1. 종양학에서 안전성, 기본개념 및 평가원칙	33
5.1.1. 기본개념	34
5.1.2. 종양학에서 안전성	34
5.1.3. 기본 평가 원칙	35
5.2. 안전성 자료 수집, 분석 및 보고	35
VI. 용어 정의 및 약어	37
 부록 1. 무진행 생존(PFS) 또는 무질병 생존(DFS) 평가변수 고려사항	 40
부록 2. 항암제 마스터 프로토콜 임상시험	49
부록 3. 항암제 임상시험 중 환자-보고 결과	58

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	B1-2006-2-001	2006.01	제정
2	B1-2015-2-017	2015.12.	가이드라인 명칭변경, 법적효력 문구 통일, 양식표준화, 연락처 현행화
3	안내서-0235-02	2019.09.30.	항암제 임상시험 설계 고려사항 제공, 무진행 생존 또는 무질병 생존 평가변수 고려사항 부록 추가
4	안내서-0235-03	2023.11.30.	항암제 마스터 프로토콜 임상시험 부록 추가
5	안내서-	2024.11.30.	항암제 임상시험 중 환자-보고 결과 추가

부록 3. 항암제 임상시험 중 환자-보고 결과(Patient-Reported Outcomes)

1. 서론

최근 항암제의 임상시험 중 환자 관점에서 평가된 자료로서 ‘환자-보고 결과’(Patient-Reported Outcomes, 이하 PRO)의 개념이 도입되었다. 임상시험에서 PRO 측정의 일부는 다른 임상적 평가 결과(예: 임상의학이 보고한 결과 등)와 연관성이 있을 수 있다.

본 가이드라인은 항암제의 임상시험에서 환자가 보고한 핵심 PRO를 수집하기 위해 필요한 권장 사항, 적절한 평가 도구의 선택 및 시험 설계에 대한 고려사항을 포함하고 있다.

본 가이드라인에서 목적하는 임상시험은 시험대상자의 생존, 종양 반응 또는 악성종양 진행의 지연에 대한 항암제의 효과를 평가하기 위한 경우이며, 환자가 보고한 증상이나 기능적 영향에 한하여 임상적으로 의미있는 개선을 보인 경우(즉, 항종양 활성의 증거가 없는 경우)는 제외한다. 또한 본 가이드라인은 특정 PRO에 대한 권고사항, PRO의 종료점 및 분석 방법의 세부 사항 포함하지 않는다.

2. 배경

임상적 결과의 평가는 임상적, 환자, 임상의학이 아닌 다른 관찰자, 전신 수행 상태 기반의 평가 또는 기타 방법을 통해 수행할 수 있다. 그러나 PRO는 임상적 또는 다른 사람이 환자의 반응을 수정하거나 해석하지 않고 환자의 건강 상태에 대해 자신이 직접 보고한 결과만을 기반으로 한다.

일반적으로 항암제의 임상시험은 전반적 생존률 및 종양을 측정하는 표준화된 유효성 평가와 함께 임상의학이 보고한 이상반응을 통해 안전성을 평가한다. 자료 종류의 이질성으로 인해 PRO 결과를 해당 항암제의 유익성-위해성 평가에 통합하는 것은 몇 가지 제한점이 있으나, 적절하게 설계된 임상시험에서 목적에 적합한 PRO를 수집하고 핵심 PRO 정보를 체계적으로 평가한다면 환자의 증상 및 기능적 영향에 대해 의미 있는 정보를 얻을 수 있다.

질병의 증상, 증상을 동반하는 이상반응, 신체 기능을 포함하는 핵심 PRO 정보는 환자의 건강 관련 삶의 질(Health-related quality of life, HRQOL)에 중요한 요소가 될 수 있으며, 임상시험 대상 질환의 치료적 효과와의 연관성이 있을 수 있다. 그러나 이와 같은 정보는 항암제의 치료적 환경에서 환자의 투여 경험에 대한 최소한의 정보를 제공할 수는 있으나, 질병 전체의 치료적 맥락에서 중요한 모든 정보를 포함하지는 않는 한계가 있다.

3. 핵심 환자-보고 결과(PRO)

PRO 정보의 유용성을 극대화하기 위해 아래의 핵심 PRO는 별도로 분석하는 것이 권장된다.

- 질병과 관련된 증상
- 증상을 동반하는 이상반응
- 전반적인 부작용에 대한 영향을 요약한 평가
- 신체 기능
- 역할 기능

상기 항목 외에 환자에게 중요한 PRO는 개별 임상시험의 맥락에 따라 전향적으로 추가하여 수집할 수 있다(예를 들어, 진행성 식도암에서의 삼키기 기능, 신경 관련 종양에서의 인지 기능 등). 다만 추가적인 PRO의 선택은 환자의 부담은 최소화하면서 의미 있고 측정 가능한 결과에 한하여 신중하게 고려해야 한다.

4. 핵심 환자-보고 결과(PRO)를 측정하기 위한 도구 선택 시 고려사항

PRO 평가에 사용된 도구는 그 정의가 명확하고 신뢰할 수 있어야 한다. 활용 가능한 자료 및 /또는 문헌 등을 통해 PRO 도구 선택의 타당성을 설명해야 한다.

일반적으로 아래의 원칙에 따라 선택한 PRO 도구의 적절성을 평가한다.

- PRO 도구가 사용의 의도에 적절한지 여부(예: 임상시험의 설계, 환자 모집단)
- PRO 도구가 임상적으로 관련이 있고 환자에게 중요한 개념을 타당하고 신뢰성 있게 측정하는지 여부
- PRO 정보는 정확하게 해석이 가능하고 잘못된 해석의 여지가 없는지 여부

PRO 도구는 단일 항목의 증상(예: 통증 강도), 증상의 척도(예: 다양한 증상으로 구성된 질병 증상 척도), 기능 척도(예: 신체 기능) 및 다차원의 복합 개념(예: HRQOL)을 포함하여 활용할 수 있다. 분명하고 정확한 분석 및 해당 결과의 허가사항 내 반영을 위해서는 PRO 측정의 정의가 명확해야 한다. 잘 정의된 PRO로서 한 가지 중요한 점은 측정 도구에 포함된 질문들이 모두 관심 개념과 연관성이 있어야 한다는 것이다. 예를 들면, 잘 정의된 신체 기능 척도란 신체적 노력이 필요한 다양한 활동에 대한 질문이 포함되어야 하며, 부작용이나 증상과 같은 다른 개념이 연결되거나 그에 의존하는 질문은 배제되어야 한다.

PRO 도구 선택 시 고려사항 및 핵심 PRO의 예시는 아래와 같다.

- 질병과 관련된 증상 : 대상 질병에서 일반적으로 발생하는 주요 증상이 있는 경우, 질병과 관련된 증상 척도를 사용해야 한다. 질병 증상 척도로서 선택 가능한 예시로 비소세포폐암 증상 평가 설문지(NSCLC-SAQ)가 있다. 증상의 유형과 발생률이 일관되지는 않으나 진행성 암의 치료 환경에서 환자에게 중요한 증상(예: 통증, 식욕 부진, 피로)은 개별적으로 또는 별도의 주요 질병 관련 증상과 함께 측정할 수 있다. 환자가 보고하는 증상 중증도의 평가 방법으로는 숫자 평가 척도(예: 0~10점) 또는 언어 평가 척도(예: 없음, 경미함, 보통, 심각함) 모두 가능하며, 환자는 임상시험 중 사전에 지정된 일정 기간 동안 발생한 최악의 증상을 기준으로 보고하도록 한다. 대안으로서 증상의 발현 빈도에 대한 척도를 고려할 수도 있다 (예: 증상이 전혀 발생하지 않음~항상 발생함).
- 증상을 동반하는 이상반응 : 임상시험에서 발생이 예상되는 증상을 동반하는 이상반응을 치료군과 무관하게 모든 환자에서 평가한다. 예를 들어 활성 대조군에서만 말초성 신경병증이 예상되는 경우에도 신경병증을 평가하는 항목을 시험군과 대조군 모두에 포함한다. 임상시험 설계 시 항암제의 작용기전, 비임상시험 및 초기 임상 자료, 환자 및 임상주의 의견 등을 종합적으로 고려하여 PRO에서 평가할 수 있는 이상반응을 선택하고 그 근거자료를 제시할 수 있어야 한다. 환자의 PRO 평가에 대한 부담을 최소화하기 위해 가장 중요하거나 및/또는 빈도가 높은 이상반응을 선택하되, 중요한 증상 항목이 누락될 가능성은 줄이기 위해 자유로운 제출 양식의 답변 항목도 고려할 수 있다. 주의할 점은 증상을 동반하는 이상반응을 설명하는 PRO 정보는 안전성 정보를 대체하는 것이 아니라 보완하기 위함이라는 것이다.
- 전반적인 부작용에 대한 영향을 요약한 평가 : 동 항목은 시험약 치료의 내약성에 대한 정보를 제공할 수 있다. 개별 환자는 일부 부작용을 다른 부작용보다 더 중요하게 생각할 수 있다. 따라서 부작용의 중증도에 대한 단일 질문을 하는 것이다(예: 지난주 시험약의 치료로 인해 발생한 전반적인 부작용의 중증도를 가장 잘 설명하는 응답으로서 전혀 없음(0점)부터 매우 심각함(3점) 중 하나를 선택하시오). 전반적인 부작용의 중증도 평가 척도로서 선택 가능한 예시로 만성 질환 치료의 기능적 평가(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT) 중 GP5 질문과 유럽 암 연구 및 치료 기구(European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC)의 Q168 등이 있다.
- 신체 기능 : 사전에 정의된 개념을 측정하고 신체적 노력이 필요한 활동을 수행하는 다양한 수준의 능력을 평가할 수 있는 적절한 척도를 선택해야 한다. 신체 기능의 평가 척도로서 선택 가능한 예시는 환자-보고 결과 측정 정보 시스템(Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, PROMIS)의 신체 기능 항목과 EORTC 암 환자의 삶의 질(Quality of Life of Cancer Patients, QLQ-C30)의 신체 기능 척도가 있다.
- 역할 기능 : 항암제의 투여가 환자의 근로 및 일상 활동 수행 능력에 미치는 영향은 매우 중요하며, 인지 기능과 같은 다른 기능적 능력에 대한 정보를 제공할 수도 있다. 역할 기능의 평가 척도로서 선택 가능한 예시로 EORTC QLQ-C30의 역할 기능 척도가 있다.

5. 임상시험 설계 시 고려사항

5.1 평가 빈도

핵심 PRO에 대한 평가 빈도를 결정할 때 아래의 사항을 고려해야 한다.

- 변화량을 평가하기 위해 베이스라인 시점의 평가가 포함되어야 한다.
- 평가의 빈도는 초기 치료 주기에는 빈번하게 수행되어야 하며, 임상시험의 종류에 따라 후기 치료 주기에는 평가 빈도를 완화할 수 있다.
- 평가의 빈도는 시험 대상 약물의 투여 일정을 고려하여 설정한다.
- 시험의 목적 및 결과에 따라 각 핵심 개념에 대해 서로 다른 평가 빈도를 설정할 수 있다.

그림 1. 진행성 암 임상시험의 초기 12개월 동안 PRO 평가 빈도의 예시

	치료 기간 (6개월)												추적 관찰 기간		
	BL	W2	W3	W4	W5	W6	W7	W8	M3	M4	M5	M6	M9	M12	...
질병과 관련된 증상	x				x				x			x		x	
증상 동반 이상반응	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
전반적 부작용 요약	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
신체 기능	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
역할 기능	x		x		x		x		x	x	x	x	x	x	
기타 삶의 질 평가	x								x			x		x	

* BL(Baseline): 베이스라인, W(week): 주, M(month): 개월

시험 대상 약물의 투여 경로는 평가 빈도 또는 시기에 영향을 줄 수 있다. 예를 들어 간헐적으로 투여되는 정맥 주사용 세포독성 항암제는 일반적으로 각 투여 주기의 초기 시점에 증상을 동반하는 이상반응의 중증도가 가장 심각한 반면, 매일 지속적으로 투여하는 경구용 항암제는 그렇지 않다. 따라서 투여 일정을 고려하되 평가와 분석은 투여 경로를 고려하여 조절해야 하며, 정맥 주사용 세포독성 항암제의 경우 투여 일정에 대한 주기적 변동성을 추가로 고려한다.

5.2 설계 시 추가 고려사항

누락되는 PRO 정보는 줄이고 해당 결과의 해석을 견고하게 하기 위해 아래의 사항을 추가로 고려한다.

- 누락되는 PRO 정보를 최소화하기 위해 조사자 및 환자에 대한 교육, 모니터링 전략, 조기 중단 시 PRO 정보의 수집 계획 등을 포함한 절차를 사전에 설계해야 한다. 해당 내용은 임상시험계획서 내에 포함하여 작성한다.

- 시험기관 외부에서의 PRO 평가를 허용하는 것을 포함하여 환자의 PRO 평가에 대한 부담을 감소할 수 있는 방법을 고려해야 한다(예: 전자 PRO 화면 갈무리 등). 다만 이러한 경우 PRO 평가를 수행한 방법 및 장소(예: 가정, 사무실 등)를 문서화한다.
- PRO 자료가 누락된 경우 그 원인을 문서화하여 분석 데이터 세트에 포함한다.
- 가능한 경우, 임상적으로 의미있는 PRO 점수의 변화에 대한 기준과 그 해석을 포함하여 PRO 자료의 분석계획을 사전에 정의한다.
- 평가 방법의 세부 매뉴얼을 위반한 경우 그 내용을 기록하고 이유를 제공해야 한다.
- 평가하고자 하는 개념의 해석에 영향을 줄 수 있는 병용 약물이나 치료의 여부(용량의 변경 포함)를 기록한다(예: 통증에 대한 PRO 평가 시 진통제의 병용 또는 진통제 용량의 변경).

6. 허가사항 작성 시 고려사항

의약품의 허가사항 중 임상시험 중 평가된 PRO 결과를 포함할 수 있는지에 대한 여부는 해당 임상시험의 설계 및 수행의 적절성, 사용된 PRO 도구의 견고성 및 제한점, 제출된 PRO 자료의 품질 등에 따라 결정될 수 있다.

- 비열등성 또는 동등성에 대한 근거는 PRO 측정의 민감도가 적절해야 하고, 통계 분석 계획에서 설정된 비열등성 마진에 대한 타당성을 포함하여 시험이 전반적으로 적절하게 설계되었음이 확인되어야 한다.
- 특정 PRO 평가에서 우월성을 주장할 경우, PRO의 가설을 사전에 미리 정의하고 임상시험 내에서 해당 가설을 입증해야 한다. 여러 가설을 입증하는 경우 전체 1종 오류율을 제어한다. 통계 분석의 방법, 특히 결측치 처리 방법 및 중도 절단 규칙에 대한 계획은 사전에 정의한다. 의미 있는 변화를 포함하여 평가 변수의 정의에 대한 타당성 등도 통계 분석 계획에 포함되어야 한다.
- 탐색적 PRO 결과(예: 통계적 가설 검정에 포함되지 않음)는 추가적인 정보로 간주한다. 이와 같은 추가적 정보를 의약품의 허가사항에 포함할지 여부는 결과의 해석 및 신뢰성에 영향을 줄 수 있는 요소들을 고려하여 개별 사례별로 평가할 수 있다.

항암제 임상시험 가이드라인[민원인 안내서]

발행일 2024 월 11 월

발행인 강 석 연

편집위원장 김 영 립

편집위원 (의약품심사부 종양약품과)

안미령, 박소라, 김지명, 서정원, 구민지, 이소라

도움주신 분 식품의약품안전평가원 임상연구과

발행처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 종양약품과



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

공익신고자 보호제도 소개

공익신고자 보호법이 항상 당신의 양심을 지켜드립니다.

식약처의 공무원이나 관계자가 부조리한 행위를 하거나 부당하게 처리한 경우가 있을 때는 다음으로 신고하여 주시기 바랍니다. 신고자의 신원은 절대 보장하며 향후 민원 처리에 있어 추호의 불편함이 없도록 최선을 다하여 도와드릴 것을 약속 드립니다.

공익신고자 보호제도란?

공익신고자 등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고 등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익보호조치, 신변보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

※보호조치요구방법

식약처 홈페이지(www.mfds.go.kr) > 국민소통 > 국민신문고 > 공직자 부조리신고