

발 간 등 록 번 호

안내서-1230-01

코로나19 치료제 개발 시 고려사항

2022. 9.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

지침·안내서 제·개정 점검표

명칭

코로나19 치료제 개발 시 고려사항

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.

2022 년 9 월 30 일

담당자
확 인(부서장)

서 정 원
김 영 림

이 안내서는 코로나19 치료제 개발 시 고려해야 할 사항에 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 2022년 9월 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 가이드라인에 대해 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의약품심사부(중양항생약품과)로 문의하시기 바랍니다.

전화 : 043-719-3056

팩스 : 043-719-3050

제·개정 이력

연번	제·개정번호	발행일자	주요내용
1	-	2020.4.14.	제정
2	개정1	2020.5.27.	• 임상시험 설계시 고려사항 추가 (코로나19 바이러스 감염 예방 목적 임상시험 추가, 유효성 평가, 통계적 고려사항 등)
3	개정2	2022.9.30.	• 효력시험 및 임상시험 설계시 고려사항 개정 (유효성 평가 등)

목 차

1. 서론	1
2. 일반사항	2
3. 임상시험계획 승인을 위한 비임상시험 자료	3
3.1 효력시험	3
3.2 안전성약리시험	5
3.3 독성동태 및 약동학 시험	5
3.4 독성시험	5
4. 임상시험 설계 시 고려사항	6
4.1 눈가림과 무작위배정	6
4.2 시험대상자	7
4.3 평가항목	8
4.4 통계적 고려사항	11
4.5 독립적 자료 모니터링 위원회	12
5. 참고문헌	13
[부록 1] 코로나19 환자에서의 중증도 분류 예시	14
[부록 2] 조기경고점수(EWS; early warning score)	15
[부록 3] 코로나19 임상 징후에 대한 순위척도(WHO)	17

코로나19 치료제 개발 시 고려사항

1. 서론

1.1 배경 및 목적

코로나바이러스감염증-19(이하 코로나 19)는 신종 바이러스로 인한 급성 호흡기 질환으로, 치료제가 없어 국민 건강에 큰 위협을 주고 있다. 식품의약품안전처는 이를 고려하여 코로나 19 치료제 임상시험계획서를 신속하게 심사하고, 코로나 19 치료제 후보물질이 임상시험 진입에 소요되는 시간을 최소화할 수 있는 방안을 모색해왔다.

본 가이드라인은 그 동안 진행된 논의를 바탕으로 도출한 식품의약품안전처의 현재 입장을 제시하여, 개발자의 시행착오를 최소화함으로써 임상시험 진입 속도를 높이하고자 마련하였다. 임상시험 진입을 통하여 환자들에게 새로운 약물의 적용 기회를 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

본문에서는 신속한 임상시험 진입을 위한 최소한의 자료 범위에 더하여, 기허가 의약품을 코로나 19 치료제로 개발하고자 하는 경우의 고려사항에 대해서도 제시하였다. 이는 의약품 개발에 소요되는 시간을 최소화하기 위하여 이미 허가된 의약품에 대한 스크리닝이 우선적으로 이루어지고 있는 개발 현황을 반영한 것이다.

1.2 적용범위

본 가이드라인은 합성의약품 및 유전자재조합의약품에 적용한다.

2. 일반사항

이 가이드라인에서는 코로나19에 대한 특수한 상황과 치료제 개발 양상을 반영하여 제출자료 범위와 임상시험 설계 시 고려사항을 설명하였다. 현재 코로나19에 대한 정보가 제한적이므로 이 가이드라인은 관련 정보 및 상황의 변화에 따라 지속적으로 업데이트될 예정이다. 본 가이드라인은 감염병 위기단계 ‘심각’ 상황에서 코로나19 치료제 개발을 촉진하기 위한 것으로 코로나19 치료제 이외의 의약품 개발에는 적용하지 않는다.

임상시험계획 승인을 위하여 제출해야 하는 자료의 종류는 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시) 제4조 및 [별표 1]에서 정하고 있으며, 본 가이드라인에 기술되지 않은 사항은 식품의약품안전평가원에서 운영 중인 다른 가이드라인을 참조한다. 참조할 대표적인 가이드라인은 다음과 같으나, 이에 한정되지는 않는다.

- 임상시험의 전반적인 고려사항(2016)
- 의약품 임상시험 대조군 설정 가이드라인(2018)
- 의약품 개발 시 집단 약동학 활용을 위한 가이드라인(2015)
- 소아 대상 임상시험 가이드라인(2018)
- 의약품 임상시험 통계 가이드라인(2016)
- 의약품 비임상시험 가이드라인(2015)
- 의약품 비임상시험 가이드라인 질의응답집(2018)
- 소아용의약품 비임상 안전성 가이드라인(2018)
- 임상시험용의약품의 품질 가이드라인(2019)
- 생물의약품 비임상시험 가이드라인(2018)

본 가이드라인에서는 주로 항바이러스제와 항염증제(면역조절제)에 대하여 다루고 있으나, 코로나19 치료제가 이 두 가지 분류로 국한되지는 않는다. 다른 작용기전의 코로나19 치료제 개발 시에도 이 가이드라인을 참조할 수 있으나, 개발 제품의 작용기전이 임상시험 설계요인에 영향을 줄 수 있음을 고려한다.

3. 임상시험계획 승인을 위한 비임상시험 자료

의약품의 임상시험 수행을 위해 권장되는 비임상시험에 대한 일반적인 사항은 ‘의약품 비임상시험 가이드라인(2015)’, ‘의약품 비임상시험 가이드라인 질의응답집(2018)’, ‘생물의약품 비임상시험 가이드라인(2018)’을 참고한다.

3.1 효력시험¹⁾

효력시험은 의약품 개발 가능성을 탐색하는 시험으로, 치료 표적이나 작용기전에 대한 연구만으로 인체 내에서의 작용을 설명하기에는 한계가 있으므로 임상시험 진입 전에 시험관 내 시험과 생체 내 시험이 모두 수행되는 것이 원칙이다. 생체 내 시험의 동물모델 및 효력시험 사례는 ‘코로나19 감염 동물모델 사례집(2021)’을 참고한다.

3.1.1 항바이러스제

직접 작용형 바이러스제(Direct Acting Antiviral; DAA) 또는 숙주 표적 항바이러스제(Host Targeting Antivirals; HTA)와 같이 바이러스의 생활사에 관여하는 약물이 1차적으로 개발되고 있는 코로나19 치료제이다.

항바이러스제의 경우 1차적으로 코로나19 바이러스(SARS-CoV-2)에 대한 억제 정도를 확인하기 위하여 시험관 내 시험을 실시하게 된다. 이 시험관 내 시험에서 산출한 EC₅₀와 CC₅₀ 등을 바탕으로 개발 가능성을 검토한다.

* EC₅₀: 50% effective concentration(50% 유효 농도), CC₅₀: 50% cytotoxic concentration(50% 세포 독성 농도)

생체 내 시험은 코로나19 바이러스 감염 동물 모델에서 수행한 자료를 포함한 효력을 뒷받침하는 자료가 제출되어야 한다. 범바이러스 억제제와 같이 개발 약물의 작용기전이 다양한 바이러스에 적용 가능한 경우 코로나19 바이러스 이외의 바이러스 감염 동물 모델을 이용한 생체 내 시험자료를 추가 근거자료로 제출하여 종합적으로 검토할 수 있다.

이미 허가되어 사용 중인 약물을 항바이러스제로 개발하고자 하는 경우에는 허가 시 제출된 생체 내 시험자료, 임상시험자료 및 시판 후 사용 경험 등을 토대로 코로나19

임상시험에 진입할 수 있다. 다만, 코로나19 바이러스 활성화에 대한 입증이 이루어지지 않은 약물의 경우에는 코로나19 바이러스(SARS-CoV-2)에 대한 억제 정도를 확인하기 위한 시험관 내 시험 및 코로나19 동물모델을 이용한 생체 내 시험자료가 확보되어야 한다.

3.1.2 항염증제(면역조절제)

급성호흡곤란증후군(ARDS; acute respiratory distress syndrome)으로 인한 호흡부전이 코로나19 환자에서 사망의 주된 원인으로 알려지면서 면역조절 작용을 통한 염증 억제를 목표로 하는 의약품도 활발히 개발 중에 있다. 실제로 코로나19로 인한 중증 폐렴 환자에서 TNF- α , IL-1, IL-6, IL-18이 증가한다는 보고가 있으나, 대부분은 동정적 사용이나 증례보고 등에 의한 것으로 근거 수준이 낮아 추가적인 확인이 필요하다.²⁾ 또한, 이십여 년의 사용 경험에 비추어 볼 때 면역조절제의 유익성이 명확히 드러나지 않고 일부에서는 오히려 위해성이 더 큰 경우가 있으므로³⁾ 임상시험 진입 전에 개발 중인 의약품의 안전성 및 개발 가능성에 대한 면밀한 평가가 요구된다.

면역조절제는 면역 인자를 조절하여 항염증 작용기전의 다양한 단계에 영향을 주게 되므로 질환의 종류와 환자의 상태에 따라 약물로 인하여 나타나는 효과에 큰 차이를 보일 수 있다. 따라서 약리기전에 따른 염증 억제 정도를 평가한 시험관 내 시험자료와 함께 코로나19 바이러스 감염 동물 모델에서의 임상적, 병리학적 유효성을 평가한 생체 내 시험자료가 필수적이다.

3.2 안전성약리시험

개발 중인 약물이 신물질인 경우, 심혈관계, 중추신경계, 호흡기계에 대한 안전성 약리시험의 필수시험을 ICH 가이드라인 S7A 및 S7B, S6에 따라 수행한다. 안전성 약리시험의 필수시험은 생명에 직접적인 영향을 줄 수 있는 기관계에 미치는 영향을 평가하는 시험이므로, 다른 의약품과 마찬가지로 임상시험 수행 전에 완료하여야 한다.

3.3 독성동태 및 약동학 시험

시험관 내 대사 및 혈장단백 결합자료와 반복투여 독성시험에 사용된 동물 종에서의

2) Informal consultation on the potential inclusion of immunomodulators in a clinical trial(WHO R&D Blueprint, 2020.5.6.)

전신 노출도는 임상시험 전에 평가되어야 한다.

이미 개발되어 시판 중인 약물 또는 임상시험을 진행 중인 약물을 기존의 투여경로를 이용하여 임상시험을 계획하는 경우에는 일반적으로 별도의 약동학 시험은 필요하지 않으나, 이전에 수행한 시험결과(투여 용량에 따른 노출도의 변화, 축적률 등)를 고려하여 임상시험 계획을 수립할 필요가 있다.

기허가된 의약품의 투여경로가 변경되는 경우에는, 투여경로 변경으로 인한 노출도 평가 결과가 추가적인 독성시험 필요 여부를 판단하거나 임상 용량을 설정할 때 중요한 역할을 하게 된다.

3.4 독성시험

반복투여 독성시험의 권장 기간은 제안된 임상시험의 기간과 관련이 있다. 원칙적으로 2종의 포유류(비설치류 1종)에서 수행되는 독성시험 기간은 최대 임상시험 기간과 동일하거나 그 이상으로 설정되어야 한다. 다만, 유전자재조합의약품의 경우 정당한 이유가 제시되어 있으면 1종의 적절한 동물만으로 충분할 수 있다.

일반적으로 2종(비설치류 1종)에서 수행한 2주 반복투여 독성시험은 최대 2주까지의 임상시험을 뒷받침하므로, 2주 이내로 투여를 계획하는 약물의 경우에는 2주 독성시험자료로서 임상시험 진입이 가능하다.

독성시험은 임상 사용 현장에서 나타날 수 있는 이상반응에 대한 예측을 위하여 실시하므로 임상 사용 제형으로 수행하는 것이 원칙이다. 따라서 기허가된 의약품의 투여경로를 변경하는 경우에는 전신 노출도의 변화와 투여 부위 독성에 대한 검토가 이루어져야 한다. 투여경로 변경으로 인하여 기존에 수행한 독성시험의 최대 노출 범위를 벗어나는 경우에는 변경된 제형으로 수행하는 추가적인 독성시험을 고려한다. 제형을 주사제로 변경하는 경우에는 국소내성시험을 실시하여야 하는데, 국소내성시험은 임상시험용 제형으로 수행된 반복투여 독성시험에서 주사부위 변화를 평가하는 것으로 갈음할 수 있다.³⁾

3) 「의약품 등의 독성시험기준」(식품의약품안전처 고시) [별표 9]

4. 임상시험 설계 시 고려사항

코로나19에 대한 약물의 효과 및 내약성을 평가하기 위해서는 이중눈가림, 무작위배정, 위약 대조, 평행군 시험을 우선 고려한다. 현재 사용가능한 코로나19 치료제가 있으며, 표준 치료로 간주되는 약물과 작용기전이 유사하고 임상시험용의약품의 비임상 및 초기 임상자료로서 유효성의 증거가 충분히 마련된 경우에는 활성 대조 시험을 고려할 수도 있다. 임상 단계, 대상 약물의 작용기전, 대상 환자의 중증도 등을 고려하여 유효성 평가변수를 설정하도록 한다. 코로나19 치료제의 신속한 도입을 위해 적응적 임상 설계(adaptive design)도 고려할 수 있다.

구체적인 임상시험설계 등에 대해서는 ‘경증·중등증 대상 코로나19 항바이러스 치료제 임상시험 평가지침’을 참고한다.

4.1 눈가림과 무작위배정

임상시험에서 비뚤림(bias)을 최소화하기 위한 가장 중요한 설계 방법이 눈가림과 무작위배정이다. 눈가림이 되지 않은 경우에는 치료군에 대한 정보가 시험대상자의 선정, 배정, 시험에 대한 태도, 안전성 및 유효성 평가, 결과 분석 등 임상시험 전반에 영향을 미칠 수 있다. 특히 임상적 평가를 1차 유효성 평가변수로 설정하는 경우에는 비뚤림을 제거하기 위하여 이중눈가림을 유지하는 것이 권장된다.

눈가림 유지를 위하여 임상시험 수행 시점에서의 코로나19 약물 투여 지침⁴⁾을 표준 치료로 간주하고 위약 또는 시험약을 추가하는 방법을 우선 고려한다(위약 대조 시험). 추가 정보의 발생에 따라 표준 치료는 변경될 수 있으며, 표준 치료에 포함된 약물과 시험약물과의 약력학적 및 약동학적 상호작용, 독성 표적기관 등을 고려하여 병용약물을 설정한다.

실질적 또는 윤리적 이유로 이중눈가림을 적용하지 않는 경우에는 연구자가 다음 치료에 대한 정보를 미리 알게 되어 임상시험 대상자의 선정에 영향을 받지 않도록 하는 것이 중요하다. 임상시험 대상자의 선정은 무작위배정 된 치료를 알기 전에 이루어져야 하며, 임상적 평가는 임상시험 대상자 치료에 관여하지 않고 치료군의 배정을 모르는 의료진이 하는 것이 바람직하다. 또한 이중눈가림을 적용하지 않는

4) 코로나19(COVID-19) 약물 치료에 관한 전문가 권고안(대한감염학회, 대한항균요법학회, 대한소아감염학회, 2020.3.13.)

경우에는 1차 유효성 평가변수가 가능한 객관적인 지표여야 한다.

4.2 시험대상자

4.2.1 코로나19 치료 효과를 확인하기 위한 임상시험

코로나19 치료제의 임상시험은 PCR 검사 등을 통한 코로나19 확진자를 대상으로 하며, 약물의 특성에 따라 환자의 중증도, 다른 항바이러스제 사용 여부, 시험대상자의 증상 발현 시점, 백신접종 여부 등을 고려하여 구체적인 선정·제외기준을 설정한다. 병용약물, 시험대상자의 증상 발현 시점 등이 임상시험 결과에 영향을 줄 수 있으므로, 시험대상자를 가능한 균질하게 유지할 수 있는 방안(층화 무작위배정 등)이 마련되어야 한다.

시험대상자 선정의 적절성은 코로나19의 역학 및 임상적 특징에 대한 추가정보에 따라 달라질 수 있으나, 다음의 기준을 고려할 수 있다.

- (1) 선정기준: PCR 검사 등으로 코로나19 양성인 입원 또는 비입원 환자
- (2) 제외기준
 - 임상시험용의약품의 적응증을 기저질환으로 가진 환자(예: 항레트로바이러스제의 임상시험에서 HIV 환자)
 - 임상시험용의약품 성분의 금기 환자 또는 과민증 환자
 - 여명이 24시간 미만인 환자

시험대상자의 중증도는 환자의 증상, 산소포화도, 폐렴, 산소 투여 및 기계환기 여부 등을 바탕으로 판단하며, 중증도 분류는 [부록 1]을 참고한다.⁵⁾

4.2.2 코로나19 바이러스 감염 예방 효과를 확인하기 위한 임상시험

코로나19 바이러스 감염 예방 효과를 확인하기 위한 임상시험 대상자는 다음을 고려할 수 있다.

- (1) 노출 후 예방
 - 충분한 보호 장비 없이 환자에게 노출된 의료진으로서 증상 발현이 없는 사람
 - 격리기간 동안 함께 생활한 가정 및 시설 내 접촉자로서 증상 발현이 없는 사람
- (2) 노출 전 예방

5) [부록 1] 코로나19 환자에서의 중증도 분류 예시

- 증상 발현이 없고 보호 장비 없이 코로나19 환자에게 노출될 가능성이 높은 사람

또한 코로나19에 확진된 경험이 있는 사람은 예방 효과를 확인하는 임상시험 대상자에서 제외한다.

4.2.3 특수환자군

임상시험에 소아, 임부 및 수유부, 면역 저하자 등 특수환자군 및 중증으로 진행할 위험이 높은 환자(고령자, 만성 기저질환자 등)를 포함시킬지 여부는 해당 임상시험용의약품의 유익성과 위해성 평가에 따라 결정한다.

4.3 평가항목

4.3.1 유효성 평가

유효성 평가변수는 시험대상자, 시험약물, 질환의 진행 정도를 고려하여 설정하며, 최적의 평가시점 및 평가변수 탐색을 위한 예비임상시험(pilot study)을 수행하는 것도 가능하다.

산소치료(보조산소 치료, 기계적 환기 유무 등), 순위척도에 따른 임상 평가, 조기경고점수(EWS; early warning score)⁶⁾, 구강인두 도말 또는 채혈을 통한 PCR 검사 등을 시험 기간 중 일정한 주기로 수행하면, 해당 약물의 치료효과 뿐만 아니라 코로나19의 질환 양상에 대한 정보도 함께 수집할 수 있다.

4.3.1.1 코로나19 치료 효과를 확인하기 위한 임상시험

시험대상자(중증도 등) 및 시험약의 특성(약리기전 등)을 고려하여 1차 유효성 평가항목 및 평가시점을 설정한다.

1차 유효성 평가변수로는 특정 시점(14일, 28일 등)의 임상적 개선과 생존률의 복합적 평가가 권장되며, 이를 위하여 WHO에서 제시한 사망을 포함하는 순위척도⁷⁾를 이용할 수 있다. 코로나19 변이주 및 약물의 특성을 고려하여 경증 및 중등증 환자 등 외래 환자 대상의 임상시험에서는 증상평가를 1차 평가변수로 고려할 수 있다.

6) [부록 2] 조기경고점수(EWS) 예시 참조

7) COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis(WHO R&D Blueprint, 2020.2.18.), [부록 3] 코로나19 임상 징후에 대한 순위척도(WHO) 참조

특정 시점에 순위척도로 평가한 임상적 상태, EWS 점수, 산소치료 기간, 입원기간, 사망률 등을 2차 유효성 평가변수로 고려한다. 고려할 수 있는 임상적 평가항목을 다음과 같이 제시하나, 이에 국한되지는 않는다. 또한 객관적 지표가 아닌 경우(중환자실 입실 기준 또는 입/퇴원 기준 등)를 유효성 평가항목으로 활용하기 위해서는 시험계획서에 해당 평가항목에 대한 구체적이고 명확한 정의를 제시해야 한다. 임상적 회복 또는 호전은 일정 기간 동안 해당 상태가 지속되어야 함을 명확히 한다.

- 모든 원인에 의한 사망
- 호흡부전
- 침습적 기계환기
- 명확한 정의와 상세한 임상적 기준에 근거한 중환자실 수준의 치료
- 명확한 정의와 상세한 임상적 기준에 근거한 입원
- 호전의 객관적 평가(예: 산소요법 중단 혹은 기저 산소요법 상태로 복귀)
- 임상적 회복(증상 호전 등)

바이러스학적 평가(CT값, viral titer, 바이러스 음전까지의 소요시간 등)는 바이러스 감염증의 치료제 개발에 중요한 요소이나, 시험대상자의 중증도나 약물의 특성에 따라 바이러스학적 평가와 임상적 치료효과가 직접적으로 관련되지 않을 수 있다. 따라서 바이러스학적 평가지표를 평가변수로 설정할 수 있으나, 1차 유효성 평가변수로 설정할 때에는 계획하는 임상시험의 목적, 목표 시험대상자 및 임상시험용의약품의 특성 등을 충분히 고려하여야 한다.

4.3.1.2 코로나19 바이러스 감염 예방 효과를 확인하기 위한 임상시험

1차 유효성 평가변수는 미리 정해진 기간 동안 코로나19의 확진(증상 발현과 무관) 또는 증상 발현으로 한다. 가능하면 1차 유효성 평가변수와 관계없이 코로나19의 확진과 증상 발현에 대해 모두 평가할 것을 권장한다.

또한 예방적 투여의 경우에는 예방적 투여를 받지 않은 군에 비하여 예방적 투여를 받은 군에서 증상이 더 경미하게 발생하는지 여부도 주요 관심 대상이므로, 이를 평가할 수 있는 임상적 평가항목(순위척도, 중증도 평가, 입원 등)을 2차 유효성 평가변수로 설정하고, 증상 관련 항목을 일정에 따라 수집한다.

4.3.2 안전성 평가

임상시험용의약품의 특성을 고려하여 안전성 모니터링 계획을 수립한다. 코로나19의 병리기전에 대한 정보가 매우 제한적이므로 임상시험에서 어떠한 비의도적 결과가 나타날 수 있을지 예측이 어려운 실정이다. 임상시험에서 수립된 계획에 따라 수집되는 안전성 자료가 질병을 이해하는 데에도 도움이 될 수 있을 것이다.

해당 의약품에서 확인된 독성 양상, 약리기전과 관련된 독성 발현 가능성, 표준 치료로 제공될 약물과의 상호작용 등을 평가하고, 기존에 확인되지 않았던 이상반응 발생 가능성을 고려하여 모니터링 방법을 마련한다.

입원 환자의 경우와 달리, 비입원 환자를 대상으로 임상시험을 수행하는 경우에는 병원 방문이 어려움을 고려하여 실험실적 검사 횟수를 최소화하고 전화방문을 활용하는 등 안전성 평가 방법을 조정할 수 있다. 다만, 이러한 방법은 의료인이 능동적으로 얻을 수 있는 정보가 제한되고, 수집되는 안전성 정보의 양과 질이 전문적인 교육을 받지 않은 시험대상자의 영향을 크게 받게 되므로 환자의 이상증상이나 징후를 모니터링하기에 최적의 방법은 아니다. 경증환자를 대상으로 하는 임상시험의 경우에도 시험 종료 전 일정 시점에 한 번 이상의 실험실적 검사를 실시하여 시험대상자에 대한 추적검사의 필요성 여부를 종합적으로 판단하여야 한다.

4.4 통계적 고려사항

임상시험의 가설 및 분석방법은 임상시험계획서 및 통계분석 계획서에 기술되어야 하며, 임상시험 시작 전에 수립한다. 임상시험의 계획, 수행 및 통계학적 분석에 관한 세부사항이 임상시험계획서에 얼마나 명확하고 구체적으로 기술되어있는지, 결과 변수 분석에 대한 사항이 얼마나 잘 기술되었는지에 따라 임상시험의 최종 결론에 대한 신뢰성이 영향을 받는다.

시험대상자 수는 임상시험의 목적에 따라 신뢰성 있는 결과를 도출할 수 있는 충분한 수로 설정하는데, 이는 1차 유효성 평가변수, 귀무가설, 옳은 귀무가설을 기각할 확률(제1종 오류), 틀린 귀무가설을 채택할 확률(제2종 오류), 중도탈락과 계획서 위반을 처리하는 방법 등을 바탕으로 한다. 목표 시험대상자 수 산출에 사용된 계산은

계산에 사용된 추정량과 함께 임상시험계획서에 제시하며, 자료가 제한적이기는 하나 추정량의 근거가 함께 제시되어야 한다.

주 분석에 포함될 임상시험 대상자 집단은 임상시험계획서의 통계 부분에서 정의한다. 1차 유효성 평가변수에 대한 분석은 배정된 대로 무작위배정 된 모든 시험대상자(ITT; intent-to-treat) 집단을 대상으로 수행하는 것이 원칙이다.

임상시험 결과에 영향을 줄 수 있는 항목(연령, 중증도, 동반질환 등)들이 시험대상자 선정 시점에 관리되지 못할 경우에는 이를 공변량으로 고려하거나 하위분석 계획을 제시한다. 모든 원인에 의한 사망은 1차 유효성 평가변수와 관계없이 중요한 의미를 갖는다. 따라서 사망 정보는 누락된 자료(missing data)나 불완전 관찰(censoring)로 간주하지 않는다.

임상시험용의약품 투여 중단과 임상시험 참여 중단을 구분한다. 임상시험 의뢰자는 치료를 중단한 임상시험 대상자가 시험에 계속 참여하여 추적 관찰을 수행하도록 장려한다.

4.5 독립적 자료 모니터링 위원회

코로나19 치료제 임상시험의 경우 제한적 정보로 인하여 임상시험의 진행, 안전성 자료, 주요 유효성 평가변수를 평가하고, 임상시험의 지속, 변경 또는 종료에 대하여 자문이 필요할 수 있으며, 이를 위하여 독립적 자료 모니터링 위원회를 구성할 수 있다.

독립적 자료 모니터링 위원회에서는 임상 진행 중 추가 안전성 검토가 필요하다고 판단되는 경우에는 독립적 자료 모니터링 위원회에서 임상시험을 일시 중단할 수 있고, 유익성 또는 무용성 분석을 통하여 조기종료를 권고할 수 있다.

5. 참고문헌

- 1) 의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정(식품의약품안전처 고시)
- 2) 의약품 등의 독성시험기준(식품의약품안전처 고시)
- 3) 임상시험의 전반적인 고려사항(식품의약품안전평가원, 2016)
- 4) 의약품 비임상시험 가이드라인(식품의약품안전평가원, 2015)
- 5) 생물의약품 비임상시험 가이드라인(식품의약품안전평가원, 2018)
- 6) 코로나19 치료제 감염 동물모델 사례집(식품의약품안전평가원, 2021)
- 7) 경증·중등증 대상 코로나19 항바이러스 치료제 임상시험 평가지침(식품의약품안전평가원, 2022)
- 8) 코로나19 경구 항바이러스제 투여 우선순위 권고안(대한감염학회 코로나19 진료지침위원회, 2022.1.14.)
- 9) COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis(WHO R&D Blueprint, 2020.2.18.)
- 10) 코로나19 환자 치료를 위한 임상진료지침(한국보건의료연구원, 대한의학회, 대한감염학회, 대한결핵 및 호흡기학회, 대한소아감염학회, 대한영상의학학회, 대한응급의학회, 대한중환자의학회, 대한진단검사의학회, 2022.1.)
- 11) 코로나바이러스감염증-19 대응 지침(중앙방역대책본부·중앙사고수습본부, 2022.8.12.)
- 12) Informal consultation on the potential inclusion of immunomodulators in a clinical trial(WHO R&D Blueprint, 2020.5.6.)
- 13) Informal consultation on the role of therapeutics in COVID-19 prophylaxis and post-exposure prophylaxis(WHO R&D Blueprint, 2020.3.18.)
- 14) COVID-19: Developing drugs and biological products for treatment or prevention(FDA, 2020.5.)

[부록 1] 코로나19 환자에서의 중증도 분류 예시

○ WHO Clinical syndromes associated with 2019-nCoV infection⁸⁾

구분	분류 기준
합병증이 없는 상태	<ul style="list-style-type: none"> • 단순 상기도 호흡기 바이러스 감염 환자 • 발열이나 피로, 기침, 식욕부진, 권태감, 근육통, 인후통, 호흡곤란, 코막힘, 두통 같은 비특이적인 증상을 보이며, 드물게 설사, 오심 및 구토가 동반됨 • 고령이나 면역저하자인 경우 비정형 증상으로 나타날 수 있음 • 임신부는 임신 생리적 적응 또는 임신 이상반응(예: 호흡곤란, 발열, 소화기 증상, 피로) 등이 코로나19 증상과 겹쳐져 나타날 수 있음
폐렴	<ul style="list-style-type: none"> • 성인: 중증 폐렴의 징후가 없고, 산소 투여가 필요하지 않는 폐렴 • 어린이: 중증 폐렴의 징후가 없고, 기침이나 호흡곤란 및 빈호흡이 동반된 폐렴 (2개월 미만은 60회/분 이상, 2~11개월은 50회/분 이상, 1~5세는 40회/분 이상)
중증 폐렴	<ul style="list-style-type: none"> • 성인과 청소년: 발열 또는 의심되는 호흡기 감염이 있으면서, 다음 중 하나를 동반 <ul style="list-style-type: none"> - 호흡수 30회/분 초과, 심한 호흡곤란, 산소 투여 없이 산소 포화도 93% 이하 • 어린이 <ul style="list-style-type: none"> 가) 기침 또는 호흡곤란이 있으면서 다음 중 하나를 동반 <ul style="list-style-type: none"> - 중심 청색증 또는 산소포화도 90% 미만 - 중증의 호흡곤란(그렇거림, 매우 심한 함몰호흡) - 일반적인 위험 징후(수유나 음료수 마시지 못함, 기면이나 의식 없음 또는 경련)를 보이는 폐렴 나) 흉부함몰, 빈호흡(2개월 미만은 60회/분 이상, 2~11개월은 50회/분 이상, 1~5세는 40회/분 이상)과 같은 폐렴의 징후를 보일 수 있음 다) 임상적 기반으로 진단하며, 흉부 영상 검사로 호흡기 합병증을 확인하거나 배제할 수 있음

8) Clinical management of severe acute respiratory infection(SARI) when COVID-19 disease is suspected(WHO interim guidance, 2020.3.13.)

○ Report of the WHO-China Joint Mission on COVID-19⁹⁾¹⁰⁾

구분	분류 기준
경증	가벼운 임상증상 및 영상에서 폐렴 징후 없음
중등증	발열, 호흡기 증상 및 폐렴의 영상 소견
중증	성인: 호흡곤란(호흡수 ≥ 30 회/분) 또는 $SpO_2 \leq 93\%$ 또는 $PaO_2/FiO_2 < 300$ 또는 24~48시간 이내에 흉부영상에서 뚜렷한 병변 진행 $> 50\%$
위중	호흡부전으로 기계적 환기요법 필요 또는 쇼크 또는 중환자 관리를 필요로 하는 다발성 장기부전

○ FDA에서 제시한 중증도 분류¹¹⁾

구분	분류 기준
무증상	증상 없음
경증	<ul style="list-style-type: none"> 숨가쁨 또는 호흡곤란이 없고 발열, 기침, 인후통, 무력감, 두통, 근육통, 소화기 증상 등 코로나19의 경미한 증상 중등증, 중증 또는 심각 중증도를 의미하는 임상 징후 없음
중등증	<ul style="list-style-type: none"> 경증 증상이나 운동 시 호흡곤란을 포함하는 중등도 증상 호흡수 ≥ 20회/분, 산소 투여 없이 산소포화도(SpO_2) $> 93\%$, 심박수 ≥ 90회/분 등 중등도 임상 징후 중증 또는 위중을 의미하는 임상 징후 없음
중증	<ul style="list-style-type: none"> 중등도 증상 또는 휴식 시 숨가쁨 또는 호흡곤란 등 중증 전신 증상 호흡수 ≥ 30회/분, 심박수 ≥ 125회/분, 산소 투여 없이 산소포화도(SpO_2) $\leq 93\%$ 또는 $PaO_2/FiO_2 < 300$ 등 중증 임상 징후
위중	<p>다음 중 최소 한 가지 조건에 따른 심각한 질환의 증거</p> <ul style="list-style-type: none"> 다음 중 하나 이상의 장치가 필요한 호흡부전: 기관내 삽관, 기계환기, 고유량 비강 캐놀라로 산소 투여(흡입 산소 농도 ≥ 0.5, 산소유량 > 20 L/분에서 강화된 비강 캐놀라를 통해 투여되는 가열 및 가습 산소), 비침습적 양압환기, 체외막산소요법(ECMO) 또는 호흡부전의 임상진단(즉, 선행 치료 중 1가지가 임상적으로 필요하나 자원 부족으로 선행 치료들을 적용할 수 없는 경우) 쇼크(수축기 혈압 < 90mmHg 또는 이완기 혈압 < 60mmHg 또는 승압제 필요) 다발성 장기부전

9) Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019(COVID-19)(2020.2.16.~24.)

10) Management and Treatment of COVID-19: The Chinese Experience(The Lancet, 2020.4.13.)

11) COVID-19: Developing drugs and biological products for treatment or prevention(FDA, 2020.5.)

[부록 2] 조기경고점수(EWS; early warning score)

1. MEWS(modified EWS)

[illegible]

2. NEWS(national EWS)

[illegible]

[부록 3] 코로나19 임상 징후에 대한 순위척도(WHO)

Patient State	Descriptor	Score
<i>Uninfected</i>	No clinical or virological evidence of infection	0
<i>Ambulatory</i>	No limitation of activities	1
	Limitation of activities	2
<i>Hospitalized Mild disease</i>	Hospitalized, no oxygen therapy	3
	Oxygen by mask or nasal prongs	4
<i>Hospitalized Severe Disease</i>	Non-invasive ventilation or high-flow oxygen	5
	Intubation and mechanical ventilation	6
	Ventilation + additional organ support – pressors, RRT, ECMO	7
<i>Dead</i>	Death	8

코로나19 치료제 개발 시 고려사항

발행일	2022년 9월
발행인	서경원
편집위원장	박윤주
편집위원	(의약품심사부 종양항생약품과) 김영림, 정주연, 백주현, 김지명, 서정원, 구민지, 정혜선, 윤호엽, 이소라 (제품화전략지원단 임상심사팀) 왕소영, 장정인, 박재홍, 김미지, 신효숙, 이용선, 오명주, 주혜진, 하병석, 조민경
도움주신분	(바이오생약심사부 유전자재조합의약품과) 도희정, 최민정 대한감염학회, 대한항균요법학회
발행처	식품의약품안전평가원 의약품심사부 종양항생약품과 제품화전략지원단 임상심사팀



【공직자 부조리 및 공익신고안내】

** 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

- ▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 "국민신문고 > 공직자 부조리 신고" 코너
- ▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 "국민소통 > 신고센터 > 부패·공익신고 상담" 코너