

등록번호

안내서-1429-01

청렴<sup>한</sup>세상

# 항암제 임상시험의 시험대상자 선정 시 고려사항 [민원인 안내서]

2025. 5.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 종양항생약품과

## 지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

항암제 임상시험의 시험대상자 선정 시 고려사항

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

<b>등록대상 여부</b>	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·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"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
<b>지침서·안내서 구분</b>	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞ <b>지침서</b> ) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞ <b>안내서</b> ) <input type="checkbox"/> 아니오
<b>기타 확인 사항</b>	<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 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.  2025 년    5 월    30 일  <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;">                         담당자  <b>확 인(부서장)</b> </div> <div style="text-align: center;">                         안 미 령                     </div> </div>		

이 안내서는 항암제 임상시험의 시험대상자 선정 시 고려사항에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2025년 5월 30일 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 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

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

전화번호: 043-719-3078

팩스번호: 043-719-3000

# 목 차

1. 서론 .....	1
2. 휴약기 및 병용하는 약물에 관한 기준 .....	1
3. 환자의 수행 상태에 관한 기준 .....	3
4. 실험실적 검사 결과에 관한 기준 .....	5
5. B형/C형 간염 및 HIV 감염에 관한 기준 .....	7
6. 장기 기능 장애, 과거 또는 현재 악성 종양 환자에 관한 기준 .....	10
7. 뇌 전이가 있는 환자에 관한 기준 .....	13
8. 참고 자료 .....	16

## 제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-1429-01	2025. 5. 30.	제정

# 항암제 임상시험의 시험대상자 선정 시 고려사항

## 1. 서론

임상시험의 시험대상자 선정 기준은 의도된 환자 집단을 모집하고, 발생 가능한 잠재적 위험을 줄일 수 있어야 한다. 따라서 시험대상자를 선정할 때에는 임상시험용 의약품의 작용기전과 안전성 프로파일, 임상시험의 목표와 시험하고자 하는 대상 환자군의 특성 등을 종합적으로 고려해야 한다. 그러나 선정 기준이 필요 이상으로 제한적일 경우 환자 집단의 다양성을 확보할 수 없으며, 궁극적으로 임상시험의 결과가 해당 의약품이 목적하는 실제 환자 집단에서의 치료 효과를 충분히 반영하지 못할 수 있다는 점에 유의해야 한다.

본 가이드라인은 항암제의 임상시험에서 시험대상자 선정 시 고려사항을 구체적으로 안내함으로써 항암제 개발에 도움을 주고자 마련하였다.

## 2. 휴약기 및 병용하는 약물에 관한 기준

### 2.1. 휴약기

휴약기(washout period)는 시험대상자가 가장 최근에 투여받은 치료와 임상시험용 의약품의 투여 시작 사이에 대상 암에 대해 치료받지 않은 기간을 의미한다. 이와 같은 기간은 이전 치료에 대한 영향을 제거하거나 허용 가능한 수준으로 감소시킴으로써, 이전 치료로 인해 발생할 수 있는 영향이 임상시험용 의약품의 안전성 또는 유효성 결과에 가중되지 않도록 한다. 임상시험용 의약품의 대사, 청소율, 약물 상호작용 등 활용할 수 있는 정보가 추가로 확보될 경우, 특정 약물의 휴약기를 최소화하는 것을 검토할 수 있다.

- 임상시험의 목적이 임상시험용의약품의 항종양 효과를 관찰하기 위함이고 이전 치료에서 지연된 항종양 효과가 예상되는 경우, 시간에 기반한 휴약기를 설정하는 것이 적절하다. 시간에 기반하여 설정된 휴약기는 이전 치료의 약동학/약력학적 정보를 고려하여 설정해야 하며(예: 이전 항암 치료의 종료 후 최소 14일이 경과한

경우, 시험대상자로 등록 가능), 해당 정보를 임상시험 계획서에 명확히 기술해야 한다.

- 안전성의 측면에서 이전 치료에 대한 휴약기를 설정할 경우에는 시간에 기반하는 휴약기보다 이전 치료의 특성을 반영하는 임상적 및/또는 실험실적 검사 결과를 활용하는 것이 권장된다(예: 특정 항목의 실험실적 검사 결과가 정상 범위 또는 허용 가능한 베이스라인 시점 수준으로 회복된 경우, 시험대상자로 등록 가능). 이전 치료로 인해 발생한 독성이 임상시험용 의약품의 투여로 인한 독성과 중복될 수 있으므로, 시험대상자는 임상적으로 유의적인 이상반응에서 모두 회복된 상태여야 한다.

## 2.2. 병용 약물

병용 약물(concomitant medications)은 시험대상자가 임상시험 중 임상시험용 의약품 외에 복용할 수 있는 모든 약물(예: 일반의약품 및 건강 보조식품 포함)을 의미한다. 항암제 임상시험에 참여하는 환자는 약물 치료가 필요한 동반 질환이 있거나, 암과 관련한 지지 요법(예: 예방적 항생제 또는 암과 관련된 증상 치료제)이 필요한 경우가 빈번하다. 따라서 병용 약물을 과도하게 제한하는 것은 임상시험의 등록에 영향을 미칠 수 있다. 만약 특정 약물을 투여받고 있거나 투여가 예정된 환자를 제외하고자 할 경우, 임상시험용 의약품의 안전성 프로파일 등 근거자료로서 제외의 타당성을 충분히 설명해야 한다. 또한 임상시험용 의약품의 대사, 청소율, 약물 상호작용 등 활용할 수 있는 정보가 추가로 확보될 경우, 특정 병용 약물에 대한 제외기준을 삭제하는 것을 검토할 수 있다. 아울러, 임상시험 계획서에서 병용이 금지된 약물을 투여하고 있거나 투여가 예정된 환자의 경우 대체할 수 있는 약물에 대해 구체적인 정보를 추가로 제공할 수 있다.

- 임상시험용 의약품과의 약물 상호작용 또는 독성 프로파일의 중복 가능성 등으로 시험대상자의 안전성에 문제가 발생할 수 있다고 판단되는 경우, 해당 약물을 투여받고 있거나 투여가 예정된 환자를 임상시험에서 제외해야 한다.
- 만약 특정 약물과의 병용이 허용되나 해당 병용 약물 또는 임상시험용 의약품의 용량 및/또는 용법을 조절할 필요가 경우는 개별 약물의 약동학/약력학적 정보를 고려하여 설정해야 하며, 해당 정보를 임상시험 계획서에 명확히 기술해야 한다. 또한 해당 용량 및/또는 용법의 변경 사항에 대하여 환자 및/또는 보호자에게

충분히 설명해야 한다.

### 3. 환자의 수행 상태에 관한 기준

수행 상태(performance status)는 환자의 일상적인 생활 능력을 측정하는 것으로 항암제의 임상시험에서 가장 기본적인 선정 기준이다. 시험대상자의 수행 상태를 평가하는 대표적인 방법으로 동부 협력 종양학 그룹(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)과 카르노프스키(Karnofsky, KPS) 기준이 있다.

일반적으로 환자의 수행 상태가 낮은 경우(예: ECOG PS  $\geq 2$ 점 또는 KPS  $\leq 70$ 점) 생존율이 저하될 수 있으며, 임상시험용 의약품에 대한 내약성이 불량할 수 있다. 그러나 임상시험에 양호한 수행 상태인 시험대상자만을 선정하는 것은 바람직하지 않으며, 수행 상태의 근본적인 원인을 먼저 파악하는 것이 중요하다. 만약 암 질환의 부담으로 인해 수행 상태가 낮은 환자의 경우, 임상시험 의약품에 의한 종양 억제 및 증상 완화로 인해 수행 상태가 개선될 수 있기 때문이다. 또한 수행 상태의 측정은 주관적인 평가로서 평가자의 편향이 반영될 수 있으므로 절대적인 평가 기준으로 판단하기에는 본질적으로 한계가 있음을 유의해야 한다.

수행 상태가 낮은 시험대상자를 항암제 임상시험에 포함시킬 경우 시험대상자의 등록이 원활할 수 있으며, 임상시험용 의약품이 목적하는 실제 환자 집단에서의 결과를 적절하게 예측할 수 있다는 잠재적인 이점이 있다. 그러나 수행 상태가 양호한 환자에 비해 이상반응의 발생 빈도가 증가할 수 있으며, 불량한 내약성으로 인해 임상시험에서 계획된 치료 과정을 완료하지 못함으로써 임상시험의 전체 결과에 영향을 줄 수 있다. 따라서 필요한 경우 임상시험 설계 시 베이스라인 시점의 수행 상태 점수에 따른 층화 배정을 고려할 수도 있으며, 수행 상태가 낮은 시험대상자를 하위 집단으로 등록하여 하위 집단 간에 비교하여 분석하는 방법도 가능하다.

#### 3.1. 수행 상태에 대한 일반적인 고려사항

일반적으로 적절한 수행 상태(예: ECOG PS 2점 또는 KPS 60~70점)에 해당하는 환자는 임상시험에 포함하는 것이 바람직하다. 만약 이미 확립된 과학적, 임상적 근거에 따라 안전성의 문제가 있는 경우에는 제외할 수 있다.



- 수행 상태에 대한 선정 기준은 임상시험용 의약품이 목적하는 실제 환자 집단의 예상 범위를 고려하여 설정해야 한다.
- 수행 상태에 대한 선정 기준은 임상시험의 진행에 따라 축적된 안전성 정보를 반영할 수 있도록 의약품의 개발 과정 동안 지속적으로 재평가하고 필요시 수정해야 한다. 해당 의약품의 초기 단계 임상시험에서 확보된 안전성 및 유효성 결과, 또는 유사한 작용기전을 가진 동일 계열 약물에서 확인된 정보 등을 근거로 활용할 수 있다. 후기 단계 임상시험(예: 2/3상)의 경우 의약품이 목적하는 실제 환자 집단의 수행 상태를 반영해야 하며, 만약 수행 상태에 대한 별도의 제외 근거가 있는 경우 해당 정보를 임상시험 계획서에 명확히 기술해야 한다.
- 필요시 수행 상태가 낮은 시험대상자를 소규모 하위 집단으로 설정하고, 해당 하위 집단에서 관찰되는 안전성 결과에 따라 해당 하위 집단에 별도의 조기 종료 규칙을 적용할 수도 있다. 이와 같은 설계는 수행 상태가 낮은 하위 집단에서의 안전성 및 유효성 자료를 탐색적인 목적으로 수집할 수 있다는 이점이 있다.

### 3.2. 수행 상태 평가에 대한 추가 고려사항

임상시험에 참여한 시험대상자의 특성을 파악하기 위해 수행 상태에 대한 추가적인 평가를 고려할 수 있다.

- 환자-자기 평가 결과(Patient-Reported Outcome, PRO)를 통해 시험대상자의 신체적 기능 및 임상 증상, 삶의 질 등을 포함하는 건강 상태를 종합적으로 확인할 수 있다. 이는 수행 상태의 측정이 평가자의 주관적인 평가라는 잠재적 한계를 보완할 수 있으며, 시험대상자의 상태를 시간의 흐름에 따라 확인할 수 있다는 이점이 있다.
- 고령자의 경우 시험대상자의 수행 상태를 보다 명확히 특성화하기 위하여 별도의 도구를 적용하는 것을 고려할 수 있다(예: 종합적인 고령자 평가(Comprehensive Geriatric Assessment, CGA)).

## 4. 실험실적 검사 결과에 관한 기준

실험실적 검사 결과(laboratory values)에 따른 선정 기준은 임상시험용 의약품의 투여로 인해 발생할 수 있는 위해성으로부터 시험대상자를 보호하기 위해 반드시 필요하나, 만약 해당 기준이 과도하게 제한적인 경우 의도하지 않은 결과가 발생할 수도 있다. 항암제 임상시험의 대다수는 고령자를 포함하여 수행되고, 고령자는 장기 기능 장애가 비교적 흔한 집단이며, 실험실적 검사 결과의 이상이 언제나 임상적인 결과를 초래하는 것도 아니다. 또한 건강한 개인 간에도 실험실적 검사 결과는 매우 다양할 수 있으므로, 고령자가 포함된 환자 집단의 실험실적 검사 결과는 그 해석에 유의할 필요가 있다. 아울러 실험실적 검사 결과의 이상은 관련 장기의 기능 상태에 의한 것만이 아니라 대상 질환인 악성 종양에 인한 결과일 수도 있다.

개별 의약품은 대사, 배설 및 독성 프로파일 등이 모두 상이하므로 실험실적 검사 결과에 대해 일반적인 권고사항을 제안하는 것은 한계가 있다. 신장, 간, 골수 등 특정 장기의 기능을 기반으로 하는 선정 기준은 해당 임상시험용 의약품에 대해 확인 가능한 자료(예: 비임상시험 자료, 유사 작용기전 약물들의 안전성 프로파일 등)를 근거로 임상시험 중 발생 가능한 장기 독성을 구체적으로 반영해야 한다. 임상시험용 의약품이 특정 장기에 독성 위험을 초래하거나 특정 장기를 통해 대사 또는 배설되는 경우, 해당 장기가 최소 허용 수준 이상으로 기능하고 있음을 확인하기 위하여 실험실적 검사 결과에 대한 선정 기준을 설정한다.

아울러 개발의 후기 단계로 진입하는 임상시험의 경우, 초기 임상시험에서 축적된 결과를 고려하여 실험실적 검사 결과 항목에 대한 선정 기준을 조정해야 한다(예: 신장애 또는 간장애 환자에 대한 약동학 시험, 약물 상호작용 시험 등). 후기 임상시험에서는 안전성을 확보하면서 목적하는 실제 환자 집단의 예상 범위를 고려하여 시험대상자 선정 기준을 확대하려는 노력이 필요하다.

#### 4.1. 실험실적 검사 결과의 기준에 대한 과학적 타당성

- 실험실적 검사 결과에 따른 시험대상자 선정 기준은 개별 의약품의 특성에 따라 설정되어야 한다. 만약 임상시험용 의약품이 간 대사를 거치지 않으면서 간 독성이 예상되지 않는 경우, 간과 관련된 실험실적 검사 결과는 비교적 넓게 설정할 수도 있다(예: 알라닌 아미노전이효소 또는 빌리루빈 수치가 정상 상한치의 수배를 초과하는 환자만 제외). 만약 약리학적 특성 및 독성 프로파일이 유사한 동일 계열의 약물에 대한 정보가 있는 경우, 해당 자료를 참고로 활용할 수도 있다.

- 실험실적 검사 결과에 따른 선정 기준은 임상시험용 의약품의 투여로 예상되는 임상적 위해성을 완화하는데 필요한 수준에 한하여 설정해야 한다. 예를 들어 QT 간격을 연장시킬 수 있는 의약품의 임상시험에서 전해질 수치(예: 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 등)가 낮은 시험대상자의 경우 부정맥 발생 위험이 증가할 수 있다. 이와 같은 경우 해당 전해질의 수치를 정상 범위 내로 유지하도록 하는 것은 적절하나 전해질 수치가 정상 범위보다 약간 높다는 이유만으로 과도하게 제외할 필요는 없다. 따라서 설정하고자 하는 실험실적 검사 기준의 목표와 시험대상자 간의 정상 수치의 다양성을 고려하여 적절하게 설정해야 한다(예: 실험실적 검사 결과를 '정상 범위 내'가 아닌 '정상 하한 이상'으로 요구).
- 실험실적 검사 결과에서 발생할 수 있는 실험실 간 편차를 고려해야 한다. 따라서 필요시 해당 편차를 반영하여 검사 결과의 기준 허용 범위를 확장하여 설정할 수 있다.

## 4.2. 실험실적 검사 결과의 예상 가능한 편차에 대한 고려사항

- 실험실적 검사 결과에 따른 선정 기준은 임상시험이 목적하는 대상 환자 집단을 고려하여 설정해야 한다. 예를 들어 신장암 또는 요로상피암에 대한 안전성 및 유효성 평가 임상시험의 경우에는 베이스라인 시점에 신장 기능이 낮은 환자를 선정할 수 있으며, 간 전이를 포함한 고도 진행성 악성 종양 환자에 대한 안전성 및 유효성 평가 임상시험의 경우에는 간기능 장애가 있는 환자를 선정할 수 있다.
- 인구통계학적 차이 및 그 영향을 반영하여 실험실적 검사 결과에서 발생할 수 있는 자연적인 편차를 포함하는 기준을 설정해야 한다.
- 암 환자의 경우 건강한 성인의 정상 기준 범위를 벗어나는 실험실적 검사 결과가 빈번하게 발생할 수 있으며, 특히 그 결과가 임상시험용 의약품의 투여에 대해 임상적인 의미가 없는 이상소견일 수도 있다. 따라서 임상시험 계획서에 일정 기간 내에 재검사를 허용하는 방법을 고려할 수도 있다.

## 4.3. 실험실적 검사 결과에 대한 정기적인 재평가

- 시험대상자 선정 기준은 임상시험용 의약품의 임상 투여 경험이 축적됨에 따라 조정되어야 한다. 새로운 계열의 약물(first-in-class drugs) 또는 신규 플랫폼에 대한

인체 최초 투여 임상시험(first-in-human trials)의 경우, 해당 약물의 독성 프로파일 및 임상 약리 등이 알려지지 않았기 때문에 예방적인 조치로서 일반적인 실험실적 검사 기준을 설정할 수 있다. 후속 약물의 경우 앞선 유사 계열의 약물에서 관찰된 임상약리 및 독성 자료의 통합을 통해 실험실적 검사 기준을 조기에 수정할 수도 있다. 후기 개발 단계 임상시험에서는 조기 단계의 임상시험에서 과학적인 근거가 부족하나 시험대상자의 등록을 불필요하게 제한할 수 있는 선정 기준에 대해 완화하거나 제거할 수 있는지 여부를 신중히 평가해야 한다.

## 5. B형/C형 간염 및 HIV 감염에 관한 기준

항암제의 임상시험에 바이러스 감염을 동반하는 환자를 포함하는 것은 신중하게 고려해야 한다. HBV(Hepatitis B Virus), HCV(Hepatitis C Virus) 또는 HIV(Human immunodeficiency virus)의 감염 시 투여가 필요한 항바이러스제나 기타 요법(예: 예방 목적의 항생제), 개별 환자의 면역 기능 상태와 함께 임상시험용 의약품의 투여로 발생할 수 있는 면역 억제 가능성을 종합적으로 고려해야 한다. 만약 제외에 대한 타당한 근거가 있는 경우, 해당 정보를 임상시험 계획서에 명확히 기술해야 한다.

HIV 감염을 동반하는 환자에 대한 선정 기준은 환자의 면역 기능 상태와 HIV의 치료를 고려해야 한다. 만성 HBV/HCV 감염의 증거가 있거나, HBV/HCV 감염에 대한 치료로서 바이러스 억제가 달성된 환자에 대한 선정 기준은 간 기능과 관련된 실험실적 검사 결과와 HBV/HCV의 치료를 고려해야 한다.

### 5.1 HIV 감염 환자에 대한 고려사항

#### 5.1.1. 면역 기능

- CD4+ T세포 수에 따른 선정 기준
  - 일반적으로 CD4+ T세포 수가  $\geq 350$  cells/ $\mu$ L인 환자의 경우 선정이 적절하다.
  - 대상 질환에서 임상시험용 의약품의 치료적 효과가 입증된 개발 후기 단계에서는 CD4+ T세포 수가 낮은 환자(<350 cells/ $\mu$ L)에 대한 선정을 고려할 수 있다.
- 후천적 면역 결핍증(Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS) 관련 기회감염

## 병력에 따른 선정 기준

- 일반적으로 AIDS와 관련된 기회감염 병력이 없는 환자의 경우 선정이 적절하다.
- AIDS와 관련된 기회감염 병력이 있는 경우에는 대상 암종 및 기회감염의 시점을 함께 고려해야 한다. 일반적으로 최근 12개월 이내에 기회감염이 발생하지 않은 환자의 경우 선정을 고려할 수 있다. 치료 가능성이 있는 AIDS 관련 암종(예: 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 공격성 B세포 림프종, 침습성 자궁경부암)의 병력이 있는 환자를 대상으로 하는 임상시험의 경우, 조절되지 않는 기회감염 환자를 제외하는 것이 적절하다. 예방 목적의 항생제를 복용하고 있는 환자의 경우에도 임상시험에 포함할 수 있으나, 해당 항생제와 임상시험용 의약품 간의 약물 상호작용 또는 독성의 중복 가능성이 있는 경우 대체 항생제로의 변경을 검토해야 하고, 그렇지 않은 경우는 제외하는 것이 적절하다.

### 5.1.2. HIV의 치료

- 항레트로바이러스 치료(Anti-Retroviral Therapy, ART)의 시작 시점
  - 임상시험의 목적에 따라 ART의 시작 시점을 명시한 선정 기준을 설정할 수 있다.
  - 진행성 암 환자 대상 임상시험의 경우, 환자가 효과적인 ART에 대한 내약성이 있고 ART로 인한 독성이 임상시험용 의약품의 독성과 중복되지 않도록 임상시험 등록 전 최소 4주 이상 확립된 ART를 투여받고 있으면서 HIV 바이러스 수치가 400 copies/mL 미만인 환자에 대해 선정을 고려할 수 있다. 여기서 효과적인 ART란 바이러스 수치의 감소 및 조절과 관련하여 투여되는 약물, 용량 및 일정을 의미한다.
  - 잠재적으로 완치의 가능성이 있는 치료 환경에서 수행되는 임상시험의 경우, 다제내성에 대한 증거를 고려하여 임상시험 계획서에서 정의된 치료 지침에 따라 ART를 준수하는 것에 동의하는 환자에 대해 선정을 고려할 수 있다.
- 특정 ART의 제외
  - 임상시험용 의약품 및/또는 ART의 흡수·분포·대사·배설에 영향이 확인되었거나 그 영향으로 예측되는 약물 상호작용 또는 잠재적인 독성 중복의 근거가 있는 경우, 특정 ART를 복용하는 환자를 제외하는 것이 적절하다.

- 약물 상호작용은 다양한 작용기전을 통해 발생하며, 가장 일반적인 것은 CYP3A4 매개 상호작용이다. 임상시험 계획서에는 임상시험의 기간 동안 시험대상자에게 투여가 금지된 ART 약물을 명확히 기술해야 한다. 만약 임상시험용 의약품이 CYP3A4의 기질인 경우, 강력한 CYP3A4 억제제(예: 리토나비르, 코비시스타트) 또는 강력한 CYP3A4 유도제를 투여하고 있거나 투여가 예정된 환자를 임상시험의 참여 전에 약물 상호작용이 최소화된 다른 효과적인 ART 요법으로 대체해야 하며, 대체가 불가능한 경우에는 임상시험에서 제외해야 한다.
- 특정 ART를 투여하고 있는 환자에서 해당 ART의 독성(예: 신장 기능 장애, PR 간격 연장과 방실차단, 우울감)을 기준으로 선정 기준을 설정할 수도 있다. 만약 이와 같은 독성이 임상시험용 의약품의 독성과 중복되고 다른 효과적인 ART 요법으로 대체가 불가능한 경우는 임상시험에서 제외해야 한다.
- 병용하는 ART에 대한 예외사항
  - 일반적으로 HIV 감염 환자는 효과적인 ART가 권장되나, 일부의 경우 예외사항을 고려한다.
  - 완치의 가능성이 있는 악성 종양 환자는 해당 암 치료가 우선 고려되고, ART가 임상시험용 의약품에 의한 암 치료를 저해할 가능성이 있는 경우 ART의 중단 또는 지연 후 해당 환자의 등록을 허용하는 것이 가능하다.
  - ART가 독성의 관리 목적이거나 임상시험에서 다른 과학적 목적을 달성하기 위한 투여인 경우, ART의 투여 중단을 고려한다.

## 5.2 만성 HBV/HCV 감염의 증거가 있거나, HBV/HCV 감염 환자에 대한 고려사항

### 5.2.1. 간 기능 관련 실험실적 검사 결과

- 일반적인 항암제 임상시험의 선정 기준과 동일하게 적용한다. 다만 Child-Pugh 점수에 따라 간기능을 평가하는 간세포암이나 담관암 환자의 경우, 아미노전이효소 또는 빌리루빈 등의 기준을 완화하여 설정할 수 있다.

### 5.2.2. HBV/HCV의 치료

- HBV

- 활동성 상태의 만성 HBV 감염자를 임상시험에 포함하기 위해서는 임상시험에 참여하기 전에 억제성 항바이러스 치료를 안정적으로 받고 있어야 한다.
- HBV 감염 치료를 받고 있지 않은 만성 HBV 감염자(HBsAg 양성, 검출되지 않거나 낮은 HBV DNA, 정상 ALT) 또는 과거에 HBV 감염이 해소된 혈청학적 증거가 있는 환자(HBsAg 음성 및 항-HBc양성)의 경우, HBV의 재활성화가 발생할 수 있다. 임상시험 중 발생할 수 있는 HBV의 재활성화 위험을 고려해야 하며, 임상시험용 의약품에 의한 항암 치료 시작 전에 항-HBV 예방의 필요성 여부를 신중하게 평가해야 한다.

- HCV

- 일반적으로 HCV 감염 치료를 받고 있는 환자를 임상시험에 포함하기 위해서는 HCV 바이러스의 실험실적 검사 결과가 정량한계 미만임을 확인해야 한다.
- HCV의 감염 병력이 있는 환자를 임상시험에 포함하기 위해서는 일반적으로 완치 목적의 항바이러스 치료 과정을 완료하고 HCV 바이러스의 실험실적 검사 결과가 정량한계 미만임을 확인해야 한다. HCV 항체는 양성이나 이전 치료 또는 자연적 치유로 인해 HCV RNA가 음성인 경우에도 임상시험에 포함될 수 있다.
- 진행성 암 환자 대상 임상시험의 경우, 환자의 HCV 수치가 안정적이고 간 기능 부전의 위험이 없으면서 임상시험용 의약품이 HCV 감염을 악화시킬 것으로 예상되지 않는 경우 선정을 고려할 수 있다.

## 6. 장기 기능 장애, 과거 또는 현재 악성 종양 환자에 관한 기준

일반적으로 장기 기능 장애가 있거나 과거 또는 현재 악성 종양이 있는 환자의 경우 임상시험에서 제외된다. 그러나 관련 선정 기준이 필요 이상으로 제한적일 경우 임상시험용 의약품이 목적하는 실제 환자 집단을 대표하지 못하는 시험대상자를 선정할 가능성이 있으므로 신중하게 고려해야 한다.

### 6.1 장기 기능 장애 환자에 대한 고려사항

인체 약동학 파라미터와 배설 경로가 규명되지 않은 단계의 초기 단계 임상시험의

경우 비교적 장기 기능이 보존된 환자(주로 신장 및 간)를 선정하는 것이 바람직하다. 후기 단계 임상시험의 경우 비임상시험 및 임상시험에서 관찰된 독성, 약동학 및/또는 약력학을 포함하는 정보가 확립되므로 용량 조절에 대한 기준을 추가로 설정하여 장기 기능이 저하된 환자를 포함할 수 있도록 관련 기준을 완화하거나 제거할 수 있는지 여부를 신중히 평가해야 한다.

#### 6.1.1. 신기능

- 일반적으로 널리 사용되고 임상적으로 적용이 가능한 공식을 기반으로 선정 기준을 설정하며, 절대 혈청 크레아티닌 농도보다는 사구체 여과율 또는 사구체 여과율을 추정하는 방법이 권장된다. 선정 기준에 신기능 평가를 위해 적용된 공식은 임상시험용 의약품의 개발 과정 전체에 일관되게 유지되어야 한다.
- 임상시험용 의약품의 개발 단계, 안전성 프로파일, 약물 배설에 대한 신기능 장애의 영향 및 신기능 장애 환자에 대한 임상시험 설계 방법의 안전성을 기반으로 다양한 정도의 신기능 장애 환자를 선정하고 적절한 근거를 제시해야 한다.
- 약동학 및 약력학 자료를 포함하는 비임상시험 및 임상시험 자료에 따라 신기능 장애 환자를 임상시험에 포함하는 것이 과도한 위험을 초래하지 않거나 잠재적 위험을 완화하기 위한 적절한 조치가 가능한 경우, 신기능 장애 환자의 선정이 가능하다. 만약 신기능 환자에서 전신 노출이 증가할 것으로 예상되는 경우, 비교적 신기능이 보존된 환자와 유사한 전신 노출을 유도하기 위해 전향적인 용량 조절이 필요할 수 있다.
- 투석이 임상시험용 의약품의 청소율에 미치는 영향을 평가하는 별도의 임상시험이 필요할 수 있다.
- 2상 또는 3상 임상시험에서 다양한 정도의 신기능 장애 환자가 대표성 있게 포함된 경우, 해당 결과를 포함하는 집단 약동학 분석을 통해 신기능 장애가 임상시험용 의약품의 약동학에 미치는 영향을 평가할 수도 있다.

#### 6.1.2. 심기능

- 약동학 및 약력학 자료를 포함하는 비임상시험 및 임상시험 자료에 따라 심혈관 기능 장애 환자를 포함하는 것이 과도한 위험을 초래하지 않거나 잠재적 위험을 완화하기 위한 적절한 조치가 가능한 경우, 심기능 장애 환자의 선정이 가능하다.



- 초기 단계 임상시험에서는 중증의 임상적 심장 이상(예: 임상 증상이 있는 심부전, 불안전형 협심증)이 있는 환자는 제외하는 것이 적절하다.
- 선정 기준은 유효성이 입증된 임상 분류 체계(예: 뉴욕 심장 학회 분류 기준)를 사용하여 시험대상자의 심부전 위험을 평가해야 한다.
- 심장 박출률의 평가는 심초음파(Echocardiography, ECG) 또는 다중 게이트 획득 스캔(Multigated acquisition scan, MUGA)을 통해 측정하는 것이 적절하다.
- 초기 단계 임상시험에서 임상시험용 의약품이 QT 간격에 미치는 영향을 평가하는 것이 바람직하다. 비임상시험(예: hERG, telemetry) 및 임상시험 자료에 따라 임상시험용 의약품이 QT 간격 연장에 미치는 영향이 관찰되는 경우, 선정 기준 중 허용 가능한 최대 QT 간격의 기준을 설정하는 것이 바람직하다.

### 6.1.3. 간기능

다른 장기와 달리 간은 생화학적 검사 결과만으로 간의 약물 대사 기능이 적절한지 여부를 충분히 판단할 수 없다. 따라서 Child-Pugh나 말기 간질환 점수 체계 모델처럼 임상적 변수와 기능적, 실험실적 검사 항목 수치를 포함하는 종합적인 간 기능 평가가 필요하며, 시험대상자의 기존 간질환 여부와 함께 역학적, 유전적, 환경적, 그리고 위험 요인(예: 만성 음주, 과거 약물 이상 반응 병력)도 함께 고려해야 한다.

- 약동학 및 약력학 자료를 포함하는 비임상 및 임상시험 자료에 따라 간기능 장애 환자를 포함하는 것이 과도한 위험을 초래하지 않거나 잠재적 위험을 완화하기 위한 적절한 조치가 가능한 경우, 간기능 장애 환자의 선정이 가능하다.
- 일반적으로 경증 및 중등증의 간기능 장애 환자의 경우, 정상 간기능 환자와 동일한 용량으로 임상시험에 선정하는 것을 고려할 수 있다.
- 중증 간기능 장애 환자에 대한 임상시험의 선정 여부는 신중하게 고려해야 한다.

## 6.2 과거 또는 현재 악성 종양 환자에 대한 고려사항

과거 같은 종류 또는 다른 종류의 악성 종양 병력이 있거나, 현재 동시적 암이 있는 환자의 경우, 해당 암 질환의 자연 경과나 치료가 임상시험용 의약품의 안전성 및 유효성 평가에 미칠 수 있는 영향을 고려해야 한다.

초기 용량 설정이나 예비 약물 유효성 평가 단계, 개념 증명 연구 등에서 과거 또는 현재 악성 종양 환자를 무조건 제외하는 것은 바람직하지 않다.

## 7. 뇌 전이가 있는 환자에 관한 기준

일반적으로 뇌 전이가 있는 환자는 임상시험에서 제외된다. 그러나 암 환자에서 뇌 전이의 유병률을 고려할 때, 항암제의 임상시험에서 뇌 전이가 있는 암 환자를 모두 제외하는 것은 대상 환자 집단을 완전히 대표하지 못한 모집단에서 임상시험용 의약품의 안전성 및 유효성을 평가할 우려가 있다.

뇌 전이가 있는 환자를 항암제 임상시험에 포함하는 것은 신중하게 고려해야 한다. 뇌 전이가 있는 환자의 안전성을 확보하면서 시험약의 안전성 및 유효성 프로파일을 더욱 잘 이해할 수 있도록 설계해야 한다. 또한 대상 질환의 상태(예: 새롭게 진단된, 전이성, 불응성), 임상시험용 의약품의 작용기전, 중추신경계에 대한 효력 가능성, 안전성 프로파일, 현재 가용할 수 있는 치료법과 이를 포기할 경우에 대한 위해성, 임상시험용 의약품의 유익성 및 위해성 프로파일을 변경할 수 있는 질병의 요인 등을 전반적으로 고려해야 한다. 만약 뇌 전이 환자를 항암제 임상시험에서 제외해야 하는 명확한 근거가 있는 경우, 해당 정보를 임상시험 계획서에 명확히 기술해야 한다.

뇌 전이가 있는 환자를 임상시험에 포함하는 것에 대한 불확실성을 완화하기 위하여 해당 환자를 임상시험의 하위 집단으로 등록하고, 하위 집단 간에 비교하여 분석하는 방법을 고려할 수 있다. 이와 같은 설계 전략을 통해 해당 하위 집단에서의 안전성 및 유효성 자료를 탐색적인 목적으로 수집할 수 있으며, 해당 집단에서 무용성을 확인할 수도 있다. 다른 불확실성 완화 전략으로 활동성 뇌 전이 환자의 등록을 특정 수로 제한하고, 뇌 전이 여부를 층화 요인으로 설정하고, 해당 집단에서 적절한 용량 제한 독성(dose-limiting toxicity, DLT) 정의를 설정하고, 과도한 독성에 대한 별도의 조기 중단 규칙을 적용할 수도 있다.

임상시험용 의약품으로 인한 중추신경계 독성과 뇌 전이 관련 증상을 구별하는 것이 중요하다. 따라서 뇌 전이가 있는 환자를 임상시험에 포함할 경우 베이스라인 시점을 포함하여 정기적인 중추신경계 영상 검사가 필요하다. 뇌 전이에 대한 평가는 임상시험 중 예정된 종양 평가 시점과 동일한 시점에 수행해야 하며, 예정되지 않은 평가 시점(예: 임상적 악화로 인한 평가 추가)에도 중추신경계와 전신 질환을 동시에

평가해야 한다.

## 7.1. 치료된/안정된 뇌 전이 상태

환자가 이전에 뇌 전이에 대해 중추신경계를 중심으로 하는 치료를 받았고 안정적인 상태를 의미한다.

- 일반적으로 제외해야 하는 명확한 근거가 없는 한, 항암제의 임상시험에 선정하는 것이 바람직하다.
- 임상시험용 의약품이 혈액-뇌 장벽(Blood-Brain Barrier, BBB)을 통과하는지 여부는 선정 기준에 영향을 주지 않는다.
- 임상시험용 의약품으로 인한 중추신경계 독성과 뇌 전이 관련 증상을 구별하기 위해 시험대상자는 신경학적으로 안정적이어야 한다. 따라서 임상시험 등록 시점에 투여받고 있는 코르티코스테로이드의 용량이 안정적이거나 감량 중인 환자만으로 선정을 제한하는 방법을 고려할 수 있다.

## 7.2. 활동성 뇌 전이 상태

환자가 새로운 뇌 전이가 있거나 진행성 뇌 전이가 있고, 뇌 전이가 확인된 이후 중추신경계를 중심으로 하는 치료를 받지 않은 상태를 의미한다.

- 임상시험용 의약품이 중추신경계에 효력이 있다는 강력한 증거가 있거나 대상 질환에서 중추신경계 전이가 빈번하게 발생하는 경우, 임상이가 중추신경계를 중심으로 하는 치료를 즉각적으로 받을 필요가 없다고 판단한 활동성 뇌 전이 환자는 항암제 임상시험에 선정을 고려할 수 있다.
- 만약 중추신경계에 대한 독성이 이미 알려진 임상시험용 의약품의 경우, 특히 초기 단계의 임상시험에서는 활동성 뇌 전이 환자를 제외하는 것이 바람직하다.

## 7.3. 연수막 전이 상태

환자의 연수막 공간에 전이가 있는 경우로서 뇌척수액 세포 검사 결과에서 양성의 반응이거나, 연수막 침범에 대해 명확한 방사선학적 또는 임상적 증거가 있는 상태를

의미한다.

- 연수막 전이 상태의 환자는 아래와 같은 경우 선정을 고려할 수 있다.
  - 임상이가 중추신경계를 중심으로 하는 치료를 즉각적으로 받을 필요가 없다고 판단한 경우
  - 임상시험용 의약품이 중추신경계에 대한 효력이 예상되고 원발 종양과 관련이 있는 경우
  - 유익성에 대한 강력한 과학적인 근거가 있는 경우

#### 7.4. 뇌 전이 환자에 대한 제외 시 고려사항

- 출혈 위험을 증가시킬 수 있는 임상시험용 의약품에 대한 초기 단계 임상시험에서 뇌 영상 검사 결과 임상적으로 증상을 동반하는 뇌출혈이 있거나, 치료 목적의 항응고제를 투여받고 있는 뇌 전이 환자는 안전성에 대한 예비 증거가 확보될 때까지 제외하는 것이 바람직하다.
- 발작의 역치를 낮출 수 있는 임상시험용 의약품에 대한 임상시험에서 발작 병력이 있는 환자는 잠재적인 유익성과 위해성을 평가하고 항간질제 요법을 최적화해야 한다. 안전성에 대한 예비 증거가 확보될 때까지 제외를 고려하는 것도 가능하다.
- 임상시험용 의약품이 시토크롬P450(CYP)와 약물 상호작용 가능성이 있는 경우, 특정 CYP를 유도하는 항간질제를 투여받고 있는 뇌 전이 환자는 안전성에 대한 예비 증거가 확보될 때까지 제외하는 것이 바람직하다.
- 투여받고 있는 코르티코스테로이드로 인해 임상시험용 의약품의 효과가 저하될 수 있는 경우, 미리 지정된 역치를 초과하는 코르티코스테로이드의 사용이 필요한 뇌 전이 환자는 제외를 고려한다.

## 8. 참고 자료

- 1) Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Washout Periods and Concomitant Medications, Guidance for Industry, IRBs, and Clinical Investigators, FDA, 2024
- 2) Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Performance Status, Guidance for Industry, IRBs, and Clinical Investigators, FDA, 2024
- 3) Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Laboratory Values, Guidance for Industry, IRBs, and Clinical Investigators, FDA, 2024
- 4) Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with HIV, Hepatitis B Virus, or Hepatitis C Virus Infections, Guidance for Industry, FDA, 2020
- 5) Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with Organ Dysfunction or Prior or Concurrent Malignancies, Guidance for Industry, FDA, 2020
- 6) Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Brain Metastases, Guidance for Industry, FDA, 2020

## 항암제 임상시험의 시험대상자 선정 시 고려사항

발행일	2025년 5월 30일
발행인	강 석 연
편집위원장	강 주 혜
편집위원	식품의약품안전평가원, 의약품심사부 종양항생약품과 안미령, 송현, 박소라, 구민지, 김송이, 이소라, 권준엽, 박지원
발행처	식품의약품안전평가원 의약품심사부 종양항생약품과



"청명한 식약처  
국민 안심의 시작"

### 공익신고자 보호제도란?

- 공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익보호조치, 신변보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

#### ◆ 보호조치 요구 방법

우편(30102) 세종특별자치시 도움5로 20 정부세종청사 7동, 국민권익위원회 공익보호지원과 / 전화 044-200-7773 / 팩스 044-200-7949

### 【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