

행정간행물 등록번호

11-1470000-002440-01

<의약품평가지침46>

# 항생제 임상시험평가지침 (개정판)

2010. 03.

 **식품의약품안전청**  
Korea Food & Drug Administration  
의 약 품 안 전 국

임상시험은 여러 상황에서 다른 자료가 얻어지는 복잡한 시험이므로, 각 시험을 위한 구체적인 사항을 본 지침에서 모두 규정할 수는 없습니다. 본 지침은 임상시험수행의 일반적인 원칙을 제시한 것입니다.

이 원칙은 현재까지의 경험과 과학적 사실에 근거한 것이므로 새로운 과학적 근거가 있을 경우 언제든지 개정될 수 있으며 이러한 사항이 있을 경우 식품의약품안전청에 의견을 제시하여 주시기 바랍니다.

또한, 본 지침은 국내외 임상시험지침, 외국 가이드라인 등을 근거로 작성된 것으로 법적인 구속력을 가지지 않으며 단지 항생제에 대한 임상시험에 관하여 식품의약품안전청의 최근 입장을 기술하고 있습니다.

※ 본 지침에 대한 의견이 있을 경우 식품의약품안전청 의약품안전국 의약품심사부 중앙약품과로 연락 주시기 바랍니다.

전화번호 : 02-380-1713, 1714

팩스 : 02-359-6962

# - 목 차 -

I. 서론	1
II. 항생제 임상시험자료 심사시 고려사항	1
III. 일반적 고려사항	2
1. 임상약리시험 및 치료적 탐색 임상시험	2
1.1 목적 및 배경	2
1.2 피험자	2
1.3 임상시험의 설계 및 분석	3
2. 치료적 확증 임상시험	4
2.1 목적 및 배경	4
2.2 피험자	4
2.3 임상시험의 설계 및 분석	4
IV. 미생물학적 고려사항	6
1. 미생물 검사실의 전문적 기술	6
2. 임상 검체와 관련된 표준 지침	6
3. 항생제 감수성 검사	7
4. 내성 발생	7
V. 결과 평가	8
1. 방문 일정	8
2. 유효성 평가	9
3. 안전성 평가	9
4. 결과 분석시 통계적 고려사항	9
VI. 그 밖의 고려사항	11
1. 외국 임상시험	11
2. 다기관 임상시험	11
VII. [부록] 감염증별 임상시험지침	12
[1] 원내 감염 폐렴 치료를 위한 항생제 임상시험지침	13
[2] 지역사회 획득성 폐렴 치료를 위한 항생제 임상시험지침	20
[3] 복합성·비복합성 피부 및 피부 구조 감염 치료를 위한 항생제 임상시험지침	26
[4] 요로감염 치료를 위한 항생제 임상시험지침	32

본 지침은 미국, 유럽연합, 일본의 항미생물 의약품(항생제)관련 평가지침을 근거로 마련한 것으로서 항생제의 임상시험 수행시 고려해야 할 사항에 대하여 필요한 정보를 제공함과 더불어 국내 항생제 개발 촉진과 임상시험의 질적 향상 기여에 그 목적이 있다.

## I. 서론

감염성 질환의 치료 및 예방을 목적으로 개발하는 항생제 초기연구 단계에 1차적인 검토사항은 미생물(세균, 바이러스, 진균, 혹은 기타의 기생충)에 대한 약물의 효과를 확인하는 것으로 시험관내(in vitro) 시험, 동물을 대상으로 하는 일반 독성 및 특수 독성 시험, 흡수, 분포, 대사, 배설 등에 관한 시험 및 다양한 미생물 감염 모델 동물을 이용한 항생제의 효력 시험 결과를 근거로 비임상시험에서의 유효성과 안전성 자료를 검토하여 임상시험을 계획한다.

항생제는 다른 약효군과는 달리 "항균 스펙트럼(항균 범위)" 이라고 하는 특수한 요소가 있기 때문에 유효군종과 적응증의 두 가지 측면에서 그 효능이 평가되어야 한다. 개개의 증례시험에 있어서는 가능한 한 원인 미생물의 검출에 노력하고, 피험자 및 시험군의 특성에 따라 약물동태의 변화를 검토함으로써 개발하려고 하는 항생제의 특성(항균 스펙트럼, 내성 여부 및 빈도, 안전성, 약물 동태, 약물 경제학적인 측면)을 최대한 정확히 파악하는 것이 중요하다.

## II. 항생제 임상시험자료 심사시 고려사항

치료적 확증 임상시험은 특정 감염증을 치료 목표로 하여 시험약의 유효성 및 안전성이 기존의 항생제와 동등하거나 비열등함 또는 우월함을 확인하는 것을 목적으로 한다. 특정 적응증을 목표로 하는 대규모의 비교 임상시험을 각 적응증을 대표할 수 있는 환자를 대상으로 시행해야 한다. 비교 임상시험시 주축이 되어야 할 질환을 호흡기 감염증과 복합성 요로감염증으로 국한하지 않는다. 원칙적으로 비비교, 공개연구는 신약 허가에 대한 제출 자료로서는 적합하지 않다.

다만, 다음과 같은 경우는 예외로 할 수 있다;

1. 해부학적 위치가 근접하고 흔히 발견되는 원인 균주가 동일하면서 항생제의 조직 침투와 활성이 유사하여 약물의 유효성도 서로 적용가능하다고 판단되는 경우

(1) 주 적응증을 포함하여 적절한 비교임상시험을 실시하여 유효성, 안전성을 증명하는 경우 각 적응증에 대하여 효능을 인정할 수 있다.

(예) · 급성 중이염과 부비동염

- 지역사회획득성폐렴과 기관지염
- 자궁내 감염과 골반복막염

(2) 비교임상시험을 수행 후 관련 적응증에 대하여 별도의 비비교 임상시험을 수행하는 경우 각 적응증에 대하여 효능을 인정할 수 있다.

(예) · 단순요로감염과 전립선염

2. 시판 의약품 중 적절한 활성 대조군을 찾을 수 없는 경우는 비비교 치료적 확증 임상시험자료를 검토하여 각 적응증에 대하여 효능을 인정할 수 있다.

3. 적응증에 해당하는 대상 환자 수가 적어 치료적 확증 임상시험을 시행할 수 없는 경우 및 질환 자체가 생명을 위협하는 심각한 질환의 경우는 치료적 탐색 임상시험자료로서 치료적 확증 임상시험자료를 갈음하여 효능을 인정할 수 있다.

### Ⅲ. 일반적 고려사항

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 시기, 목적에 따라 분류할 수도 있으며 의약품의 특성을 고려하여 다양한 형태의 임상시험으로 분류할 수 있다. 순차적으로 실시된 임상시험에서 이전에 실시된 임상시험의 결과는 추후에 실시될 임상시험의 계획에 영향을 미치며, 새로이 얻어진 임상시험의 결과에 따라 의약품등의 개발 전략을 수정할 수도 있다.

#### 1. 임상약리시험 및 치료적 탐색 임상시험

##### 1.1 목적 및 배경

환자 치료의 최적화를 위하여 비임상시험 성적을 토대로 하여 건강한 사람을 대상으로 시험약의 약동학 및 약력학 연구를 시행한다. 사람의 장내세균총에 미치는 영향에 대한 정보 수집도 포함된다. 식사 효과, 약물-약물 상호작용 및 특정집단(예, 노인, 신장장애 환자, 간장애 환자 등) 등에 대한 임상시험도 임상시험 초기 및 후기에 실시가능하다.

##### 1.2 피험자

임상시험의 목적에 따라 건강한 성인 또는 소수의 감염환자(시험관내 시험을 통해서 감수성이 있다고 밝혀진 대상 미생물에 의한 감염증)를 대상으로 하여 실시한다.

### 1.3 임상시험의 설계 및 분석

사람에서의 최초투여량 결정은 동물에서의 비임상시험 자료 혹은 유사한 구조나 효능을 가진 기허가 항생제의 자료와 비교하여 인체 투여시 충분히 안전하다고 판단되는 용량으로 한다. 일반적으로 저용량에서부터 비교적 고용량에 이르는 단회투여시험을 실시하고, 안전성을 확인한 후 반복투여량 및 간격을 설정하여 반복투여시험을 실시한다. 반복 투여기간은 시험약의 향후 임상적용 상황에 합당한 기간이거나, 적어도 항정 상태에 도달했음을 입증할 수 있는 기간이어야 한다.

시험약의 용량, 제형, 투여경로 등에 따라 각기 적절한 시간 간격으로 체액내 약물 또는 대사물농도 측정으로 혈중반감기, 분포용적, 혈중농도-시간곡선하 면적, 전신청소율, 신배설출, 용량-혈장농도의 상관관계 등의 약물동태학적 특성을 반영하는 자료를 얻어야 한다. 이러한 자료는 시험약의 투여 방법을 결정하는데에 뿐 아니라 서로 다른 감염질환에서의 유효성 및 안전성 변화를 예측하는 데에도 도움이 된다. 이러한 약동학적 변수들은 특정 감염질환 상태에 따라 또는 생리학적 기능의 변화에 따라 달라질 수 있다.

감염 치료에 있어서 개발 항생제가 나타내는 약동·약력학적 특성은 시험약의 투여량과 항균활성 사이의 관계를 확립하는데 중요하다. 항생제의 약동·약력학적 평가는 혈장 중의 약물 농도와 표적 미생물의 체외 감수성 및/또는 임상적 결과와 연관되어 평가될 수 있으며, 이 때, 혈장 약물 농도는 MIC(Minimum Inhibitory Concentrations)와 관계가 있다. 또한 약동학적 파라미터 비율(예, AUC/MIC, Cmax/MIC, Time>MIC) 등에 근거한 미생물학적/임상적 결과가 시험약의 최적의 투여 방법을 결정하는데 참고 될 수 있다. 이와 같은 약동·약력학적 평가는 항생제 개발시 필수적이며, 새로 개발되는 항생제의 유효성 및 안전성 데이터베이스를 더욱 유용하게 만들 수 있다. 임상시험 시에 시험약의 약동학, 약력학, 생물약제학적 특징과 이러한 특징에 영향을 줄 수 있는 질병 상태 또는 다른 환자 특성을 감안하여, 용량 선정, 투여 방법, 치료 기간을 정해야 한다.

감염 환자를 대상으로 유효용량 및 용법의 탐색과 탐색용량의 안전성 및 임상적 유효성을 평가하기 위한 치료적 탐색 목적의 임상시험의 경우, 임상시험과정에서 나타난 시험약의 임상적 특성을 확인할 수 있도록 그 평가 항목을 설정한다.

감염 신체 부위에 시험약이 확산되어 적정 시기 동안 해당 병원균에 대한 MIC90 이상 수준의 농도를 유지한다는 점을 증명하는 조직 분포 실험 결과는 임상적 유효성을 뒷받침하는 근거로 이용될 수 있으나 모든 감염 질환에서의 임상적 유효성과의 연관성이 확립된 것은 아니므로, 이러한 조직 분포에 대한 실험은 적절하게 수행된 대조 임상시험 결과를 뒷받침하는데 도움이 되는 자료가 될 수 있다. 약물의 조직 침투력 등을 확인하기 위하여 가검물(예, 뇌수막염 환자

의 경우 뇌척수액)중의 농도 측정이 필요할 수 있다.

시험약의 비임상자료 또는 유사약물의 자료로부터 충분한 자각 및 타각증상에 관한 관찰항목, 검사항목을 설정하고, 예측되지 않은 반응 및 증상에 대해서도 충분히 고려하여 안전성 측면에서도 주의깊게 관찰하여야 한다. 임상검사에는 보통 일반혈액검사, 혈청생화학검사, 혈액응고검사, 전해질 측정검사, 신기능 검사 및 뇨분석 검사 등이 포함되며, 기타 유사한 구조의 약제에서 습득한 지식을 토대로 필요한 검사를 추가한다.

## 2. 치료적 확증 임상시험

### 2.1 목적 및 배경

특정 감염증을 치료 목표로 하여 시험약의 유효성 및 안전성이 기존의 항생제와 동등하거나 비열등함 또는 우월함을 확인하는 것을 목적으로 한다. 특정 적응증을 목표로 하는 대규모의 비교 임상시험은 각 적응증을 대표할 수 있는 환자를 대상으로 시행해야 한다.

### 2.2 피험자

다수의 환자를 대상으로 하며, 다양한 질환을 동반한 환자들도 포함하여 실제 임상에서 통상적으로 경험할 수 있는 환자 집단을 대표할 수 있어야 한다. 각 감염증 별 대상 피험자의 구체적 선정/제외 기준은 [부록]의 감염증별 임상시험지침을 따른다.

### 2.3 임상시험의 설계 및 분석

#### (1) 맹검 및 무작위 배정

일반적으로 치료적 확증임상시험은 어떠한 편향성도 배제하기 위하여 무작위 이중눈가림으로 시행하는 것을 원칙으로 한다. 이중 눈가림이 가능하지 않으면, 이에 대한 합리적인 타당성을 제시해야 하도록 하며, 진행 및 평가의 객관성을 보장하기 위한 방법을 시험계획서에 규정해야 한다. 피험자의 무작위 배정에 대한 절차를 기술해야 한다. 특히 층화배정시 이에 대한 방법을 기술한다.

#### (2) 선정기준 및 제외기준

피험자 선정기준은 객관적이어야 하며, 각 시험단계, 해당시험의 목적 및 평가하고자 하는 적응 감염증에 따라 대상질환 감염 중증도, 연령, 성별 등 합당한 기준을 정해야 한다. 또한 시험약에 의한 부작용의 위험성이 크거나 결과해석에 부적절한 영향을 미치는 것을 방지하기 위하여 타당한 제외기준을 정해야 한다. 따라서, (1) 시험약과 동일 약효군의 다른 약제나 시험에 사용되는 대조약 투여로 심각한 부작용의 기왕력이 있는 환자 (2) 시험약 또는 대조약의 대사나 배설이 현저하게 저해될 것으로 예측할 수 있는 질환을 동반한 환자, 또는 시험약 또는 대

조약의 약물동태학적 특성에 중대한 영향을 미치거나 독성의 위험성을 증가시킬 수 있는 병용 요법을 필요로 하는 환자 (3) 시험약에 비감수성인 균종에 의한 감염증인 것이 명백하여 효과를 기대하기 어려운 환자, (4) 예후불량으로 상정된 환자 및 중독 또는 진행성 기초질환, 합병 질환을 수반하고 있어 시험의 안전성과 유효성에 대하여 타당한 관정이 어려운 환자, (5) 다른 항생제 요법으로 증상이 개선되고 있는 환자 또는 임상경과가 불분명한 환자, (6) 임신부 또는 가임기 여성, 수유 중인 여성 등을 검토하여 제외기준을 선정하고 적용하도록 한다.

### (3) 대조약의 선택

대조약의 선택은 시험약의 유효성, 안전성을 비교 평가하는데 중요하다. 대조약은 유효성 및 안전성이 입증되어 이미 시판되고 있고, 효과나 위험성 평가 면에서 현재 가장 좋은 치료법 중의 하나라고 여기는 약물을 선택한다. 즉, 시험약의 표적 병원체 모두에 대하여 유효성이 인정되며, 목표 적응증의 치료를 목적으로 허가받은 의약품을 선택한다. 대조약으로 선택한 의약품이 국내에 허가받지 아니한 의약품이나 허가받지 아니한 치료법일 경우, 시험약의 국내 허가 신청시 대조약(대조치료법)이 안전하고 유효한 치료법임을 함께 입증하여야 한다. 시험약이 다양한 내성균에 대하여 항균력을 나타내어, 내성균에 대하여 동등한 항균력을 갖는 대조약을 선택할 수 없는 경우, 관련 부서에 문의하여 최적의 대조약 또는 대조 치료법을 결정하도록 한다. 또한 병원균의 내성 양식의 변화 등으로 대조약의 개발 당시의 효능에 비하여 시간이 지날수록 효과가 떨어져 시험약과 임상결과 비교시, 통계적/임상적으로 동등하지 못한 결과를 동등하다고 잘못 추정하게 되는 경우가 발생할 수 있으므로 대조약 선택시 고려해야 한다.

위약으로 대조약을 선택하는 것은 방법론적으로는 타당하나 피험자의 윤리적인 측면이 고려되어야 하므로 감염증 치료 실패가 생명을 위협하지 아니하는 경우(예, 만성 기관지염의 경미한 악화)에 한하여 실시가능하다.

비비교, 공개연구는 신약 허가에 대한 제출 자료로서는 적합하지 않으나, 피험자수가 대규모인 임상시험인 경우 약물의 순응도, 내성 빈도, 생체외 감수성, 세균학적 결과 등에 대한 정보를 추가 하는 데에 대한 근거로서 평가될 수 있다.

### (4) 피험자수 산출과 관련한 통계학적 고려사항

목표하는 임상시험 대상 감염질환에서의 피험자 집단은 실제 임상에서 통상적으로 경험할 수 있는 환자 집단을 대표할 수 있어야 한다. 즉, 임상시험에 참여한 전체 피험자가 시험약의 안전성 및 유효성을 입증할 수 있으며, 성별, 연령(예, 소아, 노년층), 인종, 기타 특수 집단 등 중요 그룹별 안전성과 유효성 문제를 조사하기에 충분한 피험자를 시험에 참여시켜야 한다. 표본 크기를 추정할 때는 그 계산 방법이 계획서에 명확히 규정되어야 한다. 최소한 제 1종 오류, 검정력, 치료차이( $\delta$ )의 지정 수준에 대한 설명이 계획서에 포함되어야 한다. 만약 1차 유효성

평가변수가 이분형(치료/실패)이라면 가정된 비율도 제시해야 하고, 연속형 결과 변수라면 표준 편차를 정해야 한다. 그리고 이러한 가정의 근거를 설명해야 한다. 1차 유효성 평가변수의 평가 방법이 신뢰구간에 의해 평가되는지, 검정(test)의 유의성에 의해 평가되는지를 반영해 표본 크기를 정한다. 계획서 위반에 따른 예상 환자 손실, 음성 배양 결과, 시험약 투약 시작 불능, 추적 관리 실패, 기타 결과 결측 등을 감안하여 표본 크기 계산을 위한 접근 방법을 선택한다. 그리고 다중비교분석을 필요한 경우에는 표본 크기 산정에 반영해야 한다.

비열등성 시험의 목적은 시험약의 효능이 최소한 유효성 결과의 타당한 차이인 “ $\delta$ ” 이상으로 대조약보다 나쁘지 않다는 것을 보여주는 것이고, 이러한 통계학적 분석에 대한 가설이 임상시험계획서에 언급되어야 한다. 분석을 위해 선택한 통계방법과 그 결과는 two-sided(유의수준 0.05) 신뢰구간으로 표현된다. 일반적으로, 피험자수의 표본 크기는 두 치료제가 실제로 동등하다면 치료율의 차이(시험약 - 대조약)에서 가장 낮은 신뢰한계가 “ $-\delta$ ” 아래로 떨어지지 않을 것이라는 높은 가능성(검정력 80% 이상)이 있는 크기여야 한다. 대개 흔한 심각하지 않은 감염증(예측 치유율 90% 이상인 감염질환)의 임상시험에서 “ $\delta$ ”는 때로 약 10%로 설정할 수 있지만, 낮은 예측 치유율에서는 보다 큰 차이를 입증하여야 하며, 매우 높은 치료율에 대해서는 보다 작은 차이를 입증할 수 있다.

#### IV. 항생제 임상시험에서의 미생물학적 고려사항

##### 1. 미생물 검사실의 전문적 기술

미생물 전문가는 일반적인 미생물학적 검사방법과 호기성 및 배양이 까다로운 미생물의 분리 배양, 종 수준까지의 동정, 감수성 검사, 균주 보관, 균주 회복에 경험이 있어야 한다. 공식적으로 인정된 실태조사 및 질 관리 또는 숙련도 교육에 참여한 경험이 있어야 한다.

##### 2. 임상 검체와 관련된 표준 지침

임상시험계획서 상에 대상 감염증에 대한 기준 뿐만 아니라 진단 및 추적 관리를 위한 특이적인 임상적 및 미생물학적 방법들에 대하여 기술되어야 한다. 임상시험 과정 중에 필요한 모든 사항(검체 채취, 운반, 일차 분리, 동정, 감수성 검사, 품질 관리)을 최대한 자세하게 기술하여야 한다.

- 검체 채취 시기

시험 약 투여 전후에 검체를 채취할 시점을 임상시험계획서에 명기해야 한다. 이전 치료에 따라 임상적 유효성 평가가 왜곡되고 유효 병원체가 검출되지 않을 수도 있기 때문에, 이런 부분도 명확히 정해 놓아야 한다.

- 검체 채취 및 운반

검체 채취 기법을 연구 대상 감염 유형별로 규정한다. 용이하게 접근할 수 없는 감염 부위나 검체에 정상 균총이 포함되어 있을 수 있는 상황에 대하여 구체적이고 통일된 기준을 정해 놓는 것이 매우 중요하다. 문제가 될 수 있는 감염의 예로는 골수염(배액, 흡인액, 또는 외과적 검체 채취), 자궁내막염(생검이나 흡인, 또는 보호 브러시를 사용하여 검체 채취), 요도 감염(정착균 또는 오염균을 구분할 수 있는 균일한 해석 가이드와 지정 청정 채취 절차 및 배양 방법을 활용해야 함)이 있다. 검체는 가능한 신속하게 검사실로 보내야 하며, 검체 보관 조건 및 운반 방법을 지정해야 한다. 채취부터 검사실의 처리까지 소요되는 최대 허용 기간도 모든 검체 유형별로 규정해야 한다.

· 검체의 품질 관리

검체의 직접 도말 및 그람 염색법 등 검체의 종을 구분하기 위한 평가법은 정기적으로 검체의 품질 및 증식을 평가하기 위한 방법으로 사용되어야 한다. 호흡기 검체, 특히 객담 검체의 평가 시에는 엄격한 임상적 기준과 통일된 임상 미생물학 검사 절차의 준수가 매우 중요하다. 배양시 잠재적인 병원균의 증식정도를 평가하기 위하여 도말 중의 세균의 형태를 설명하고, 백혈구, 상피세포의 수를 확인한다.

### 3. 항생제 감수성 검사

항생제 감수성 검사 방법을 표준화해야 하며, 감수성 검사의 재현성과 정확성을 모니터 하기 위하여 표준균주의 품질관리를 표준화하는 것이 중요하다. 병원성이 있는 것으로 생각되는 임상 균주(임상시험에서 분리한 균주)는 냉동(-70°C) 보관하고 시험 시설에서 보관해야 한다. 지정된 상황에서는(예, 환자가 치료에 대하여 임상적인 반응을 보이지 않거나 추정 병원균이 없어지지 않는 경우), 이들 미생물을 임상시험의뢰자 또는 참고 시설로 보내 확인 검사를 실시하고 항생제 감수성 검사를 반복하며, 필요시 내성 기전의 특성을 분석할 수 있도록 한다.

### 4. 내성 발생

종 확인, 항생제 감수성 검사, 내성 기전 특성 분석을 통해 내성 발생을 모니터 해야 한다. 새로운 병원성 균(새로운 임상적 감염 징후)이 나타나면, 즉시 종 확인 및 항생제 감수성 검사, 그리고 내성 기전 특성 분석을 실시할 필요가 있다. 일반적으로 MIC가 4배 이상 증가하거나 zone 직경이 감소(예, 3-6 mm 이상)하면, 항생제 감수성이 유의하게 변화했다는 의미일 수 있다. 동일계열의 타 항생제를 대상으로 감수성 검사를 실시하여 zone 직경이나 MIC 변화에 대한 사항도 함께 확인한다. 내성 기전이나 새로운 병원균이 나타나면, 최초 균주 및 이후 균주의 생화학적 프로파일과 내성 메커니즘을 기록해야 한다. 이렇게 하면 최초 분리 균주의 내성 변종과 새로운 감염 균주를 구분하는데 도움이 될 수 있다.

## V. 결과 평가

시험 성적의 평가는 개발하고자 하는 항생제의 의약품으로서의 특성을 명확히 하고, 개발 의도에 따라 임상시험이 이루어졌는지, GCP를 준수하고 정해진 시험실시계획서에 따라 진행되었는지가 확인되어야 한다.

### 1. 방문일정

환자 평가 방문 일정을 임상시험계획서에 명기하고, 평가 방문 시점과 방문 시의 절차를 구체적으로 정해놓는다. 일반적으로 평가 방문은 다음과 같이 분류할 수 있다. 방문 시기와 횟수는 연구 대상 질병과 시험약의 약동학적 특징을 고려하여 결정하며, 자세한 사항은 [부록]의 감염 증별 임상시험지침을 참조한다.

#### (1) 치료 전 방문

시험약 투여를 시작하기 전에 하는 방문이다. 환자의 기본 질병 징후 및 증상을 평가하고 병력을 조사하며 건강 검진을 실시하고 혈액 및 소변을 채취해 검사한다. 그리고 검체를 채취하여 미생물 배양 또는 기타 적절한 진단 검사를 실시한다. 조사 대상 적응증에 따라 다른 검사(X-선, 진단 검사 등)를 실시할 수 있다.

#### (2) 치료 중 방문

환자가 치료에 반응을 보이며 시험약에 내약성을 보이는지 평가한다. 또한 이 시기에 기준 미생물 배양 및 감수성 검사 결과를 검토하여, 치료 방법 변경 필요성을 결정한다.

#### (3) 치료 종료 시점 방문

이때는 치료에 대한 환자의 반응을 평가한다. 또한 시험약에 대한 이상 반응 발생 여부를 환자에게 묻고, 안전성 평가를 위한 검사를 실시한다. 치료 종료 방문으로 치료 종료 후 방문을 대체할 수 없다.

#### (4) 치료 종료 후 방문 및 추적 조사 방문

모든 환자가 치료 종료 후 방문을 해야 한다. 치료 종료 후 방문에서 유효성에 대한 환자의 반응을 평가한다. 연구 대상 질병과 시험약의 약동학적 특징을 고려하여 방문 시기를 정한다. 반감기가 짧은 시험약의 경우, 치료 종료 이후 며칠 또는 몇 주 이내에 치료 종료 후 방문을 하도록 계획할 수 있으나, 반감기가 긴 경우에는 치료 종료 이후 1-2주 이상 시점에 치료 종료 후 방문을 하도록 정한다. 장기 후유증 평가 또는 후기 재발에 대한 평가가 중요한 감염증(예, 심내막염, 골수염, 수막염 등)인 경우, 치료 종료 이후 적절한 시점에 추적 조사를 위한 방문을

하도록 일정을 잡는다. 이와 같은 적응증에서는 치료 종료 후 방문을 1회 이상 설정하여 시험자가 환자의 상태를 완벽하게 파악하도록 한다. 구체적인 권고 사항은 [부록]의 감염증별 임상시험지침을 참조한다.

## 2. 유효성 평가

치료반응은 가능하면 항상 임상 및 미생물학적 기준을 근거로 해야 하며, 평가 방법과 기준이 명확하게 정의되어 있어야 한다. 임상시험계획서에는 시험약 또는 대조약 투여시 예상되는 임상반응을 명시하여야 하며 임상반응은 통상 객관적인 기준으로 정의된 치유, 실패 또는 평가불능으로 분류하고 필요시 다른 분류방법을 사용할 수 있으나 반응분류에 사용되는 용어는 명확히 정의되어야 한다. 미생물학적 반응은 최초 원인미생물의 박멸, 중복감염의 출현여부, 재발 혹은 재감염, 집락형성이 주요평가항목이 되어야 한다. 구체적인 평가항목은 [부록]의 감염증별 임상시험지침을 참조한다.

## 3. 안전성 평가

시험약의 안전성 평가를 위하여, 임상시험의 각 단계마다 이상반응을 검색할 수 있는 임상적 및 실험실적 평가 기준 혹은 절차가 자세히 규정되어 있어야 하며, 이상반응의 중증도 판정기준 및 시험약과의 관련성 여부의 검토가 이루어져야 한다. 치료 이후의 검사 수치 가운데 비정상적인 것이 있으면, 그 환자에 대하여 추적 조사를 실시하고 검사를 반복하여 정상회복 여부를 확인하고, 검사 결과를 기록해야 한다. 시험책임자는 예기치 못한 이상반응에 충분히 대비해야 한다. 안전성 평가에서는 이상 반응이 시험약에 의한 것인지, 또는 이상 반응이 내재 질병에 의한 것인지 정하는 부분이 어렵다. 그러므로 환자가 보고한 임상 징후 및 증상 또는 시험자가 관찰한 징후 및 증상과 일반혈액검사, 혈청생화학검사, 혈액응고검사, 소변 분석 또는 기타 검사 결과를 포함하여, 치료 전후를 비교 평가한다. 시험약의 안전성 프로파일을 충분히 파악하기 위해서는 다양한 분석이 필요할 수 있다. 일반적인 분석을 통해 투여량, 치료 기간, 연령(소아, 성인, 노인), 성별 연관성을 결정할 수 있어야 한다. 보고된 이상 반응을 정리하고, 장기 또는 이상 반응 증상별로 분류한다. 관찰되거나 보고된 이상 반응과 시험약과의 인과관계를 밝히기 위해 표준 분류를 사용하여 적합하게 분석하는 것도 중요하다.

## 4. 결과 분석에서의 통계적 고려사항

### (1) 중간 결과 분석

1차 유효성평가변수가 사망률 및 비가역적 병적 상태와 관련되며 통계적 유효성보다는 조기 중단이 윤리적으로 합당한 경우에 중간 데이터 분석을 실시한다. 대부분의 임상시험에서, 안전성 및 유효성 결과 분석에 필요한 전체 표본 크기가 유지되어야 한다. 중간 분석을 계획하고 있다면, 적절한 통계 절차(예, O'Brien-Fleming)를 임상시험계획서에 명기해야 한다.

## (2) 비열등성 또는 동등성 시험 디자인 관련 사항

임상시험은 시험약이 안전하고 유효한지 결정하기 위한 것이다. 피험자의 윤리적인 측면을 고려하여 시험약이 대조약과 유사 또는 동등함을 보여주어 유효성을 증명하도록 활성 대조 시험을 설계한다. 비열등성 또는 동등성의 평가는 일반적으로 양측 신뢰구간 95%에 근거해야 한다. 임상시험 의뢰자는 대조군의 유효성을 과거의 결과와 비교함으로써, 검토 대상 적응증에서 대조약이 유효함을 보여 주어야 한다. 단순히 시험약과 대조약의 유효성 결과가 통계적으로 유의한 차이가 없다는 것이 두 약제의 비열등성의 증거가 될 수 없다. 시험약의 대조약에 대한 비열등성을 보이는 임상시험에서 분석의 목표는, 위에서 설명한 신뢰구간 접근 방식을 활용하여 시험약이 대조약과 적절하게 유사함을 증명할 수 있어야 한다.

## (3) 자료의 분석 방법

통계분석은 ITT(Intent-to-Treat)분석을 원칙으로 하고 이외 정의된 소그룹(subset) 분석 집단들을 분석한다. 또한 임상시험 디자인을 적절하게 반영한 분석 방법을 선택해야 하며, 기본 가정에서 벗어나는 분석법은 피해야 한다. 일차 분석 방법에 설정한 가정을 검증할 검정력이 떨어지는 경우에는 특히 그렇다.

무작위 배정된 피험자를 상대로 무작위배정 이후에 발생한 치료의 변경과 관계없이, 원래의 치료군에 근거해 결과를 평가해야 한다는 것이 ITT분석의 원칙이다. 전체 임상시험 집단내의 다양한 소그룹으로 정의된 집단의 분석결과에 대해서도 충분한 검토를 해야 하며, 그 결과가 내부적으로 일치하는지 확인한다. ITT 분석, modified ITT 분석 및 PP(Per Protocol) 분석은 임상시험 연구 결과에 단계적으로 접근할 수 있는 방법이다. 타당한 소그룹 집단 결과 분석에 관한 사항을 임상시험계획서에 명확히 규정하고 시행하도록 한다.

ITT 분석과 소그룹 분석 모두에 대하여, 결측 데이터를 처리하는 방법이 계획서에 규정되어야 한다. 결측 데이터를 처리하는 모든 방법이 약점을 갖고 있으므로, 임상시험을 통해 도출한 결론은 결측 데이터를 통합시키기 위해 활용한 특정 통계 전략과는 상관없음을 적절하게 증명하는 추가 분석에 관한 사항이 제출 서류에 포함되어야 한다(즉, 민감성 분석을 실시해야 한다). 즉 이들 분석은 계획서 지정 방법의 결과가 예상치 못한 결측 데이터 때문에 시험군에게 더 유리한 영향을 미치게 하지 않았음을 보여 주어야 한다. 예를 들어 독성으로 인한 치료 중지로 발생된 데이터 결측은 치료 실패로 간주하고 대조군에 그와 같은 치료 중단 사례가 많이 있다면, 유효성 확립이 결측 데이터를 치료 실패로 포함함으로써 도출된 것이 아니라는 점을 증명하는 다른 분석이 있어야 한다. 층화요인이 있을 경우, 일차 분석에 적용할 공변량을 이용한 분석시 공변량을 계획서에 미리 규정해야 하며, 디자인에 층화요인이 있으면 통합 방법을 명확히 기술해야 한다. 계획서에 규정되어 있지 않은 즉흥적인 사후 공변량 조정 분석은 탐색적 데이터 분석으로 해석될 것이다.

임상시험에서 유의성 검정을 위한 다중 검정들이 포함된다면(예, 3개 이상의 치료군, 다중 1차 유효성 평가변수, 중간 데이터 분석, 모델 적합성, 세부 그룹 분석), 제1종 오류를 피하기 위한 조정에 관한 사항이 분석 계획에 포함되어야 한다. 데이터 점검에 앞서 특별한 조정 방식이 계획서에 규정되어야 한다. 해석의 용이성과 동시적 신뢰 구간의 가용성을 감안하면, 보다 단순한 절차(예, Bonferroni)가 선호된다. 계획서에 아무런 계획도 지정되어 있지 않거나 예정 계획에 따라 실행하지 않으면, 그 임상시험의 전체 I형 오류 수준을 평가하기 어렵거나 불가능할 수도 있다. 임상시험 계획서 표본 크기 계산에는 중복 조정 부분을 감안해야 한다.

## VI. 그 밖의 고려사항

### 1. 외국 임상시험

지역에 따라 시험약에 대한 미생물의 감수성, 감염증의 병인학적 차이가 나타날 수 있으므로 국외의 감염성 질환 자료와 내국인 사이의 관련성에 대한 특별한 사항을 인식하고 있어야 한다. 따라서 신약 신청 승인을 위해 국외 임상 자료 또는 비임상시험 자료를 제출하고자 한다면 이들 자료가 임상적, 미생물학적으로 내국인에게 의미가 있음을 증명하여야 한다.

### 2. 다기관 임상시험

필요한 임상자료를 보다 신속하게 확보하기 위하여 다기관 임상시험 방법을 활용하기도 한다. 다기관 임상시험을 적절하게 수행하면, 지역적/임상적 상황에서 서로 다른 시험자로부터 유사한 결과가 나온다는 점을 증명하여 데이터의 신뢰성을 강화할 수 있으나 임상시험 기관간의 임상적 치료 환경이 상이하여 데이터 재현성 및 일관성에 문제가 있을 수 있음을 고려하여 데이터 확보에 주의하여야 한다. 임상시험이 유효하다고 간주하는데 필요한 임상시험기관별 최소 평가 피험자 수를 정해 놓고 있지는 않으나 임상시험 실시기관별 치료 차이 등에 의한 오류 부분을 평가하고 적절하게 대처하여 임상시험 데이터가 훼손되지 않도록 주의해야 한다.

## VII. [부록] 감염증별 임상시험지침

[1] 원내 감염 폐렴 치료를 위한 항생제 임상시험지침

[2] 지역사회 획득성 폐렴 치료를 위한 항생제 임상시험지침

[3] 복합성·비복합성 피부 및 피부 구조 감염 치료를 위한 항생제 임상시험  
지침

[4] 요로감염 치료를 위한 항생제 임상시험지침

## [부록1] 원내 감염 폐렴 치료를 위한 항생제 임상시험지침

본 지침은 원내감염 폐렴 치료를 위한 항생제의 개발을 대상으로 한다. 세균성 폐렴만을 대상으로 하며, 진균성 또는 바이러스성 폐렴은 대상에서 제외한다. 이는 감염증 치료용 항생제를 개발하는 제약업체를 지원하기 위한 지침의 하나로 여기에 제시된 정보는 임상시험 계획, 임상시험 디자인, 임상시험 수행 및 수행 과정의 적절한 모니터, 분석에 필요한 관련 데이터의 수집, 그리고 임상시험 데이터의 적절한 분석 방법을 설계하는데 도움이 될 것이다. 이 지침에 제시된 바에 따라 임상시험을 계획하고 수행하면, 해당 항생제가 특정 감염증의 치료에 안전하고 유효한지 판단하는데 유용할 것이다.

### 1. 시험 시의 고려 사항

#### 1.1 임상시험 특성

원내감염 폐렴을 적응증으로 하는 임상시험에서 안전성 및 유효성 확립을 위해(즉, 이미 승인 받은 제품이나 사전에 합의한 대조 치료 방법의 유효성과 비교해 비열등성 또는 우월성) 적절한 다기관 비교 임상시험이 권장된다. 관련부서와 사전 협의하여 적절한 통계적 시험에 대해 협의하고 치료군 별로 적정 피험자수를 산출하는 것이 바람직하다. 이 감염증의 임상시험에 참여하는 피험자는 방사선 검사 및 미생물학적 기준에 부합해야 한다. 임상시험 디자인시 특이적인 객담 현미경 검사 및 방사선 검사 결과를 포함하며 명확한 증례 정의가 포함되어야 한다. 원내감염 폐렴만을 대상으로 의약품을 개발한다면, 안전성 및 유효성 확립을 위한 추가 임상시험이 권고된다.

#### 1.2 질병 정의

급성 원내감염 폐렴은 기침, 폐렴과 일치하는 청진 결과, 흉부 방사선 검사 시의 새로운 침윤 또는 진행성 침윤, 그리고 적어도 다음 임상 징후 가운데 일부를 수반하는 것을 특징으로 하는 폐렴으로 정의된다. 또한 적절하게 채취된 검체에서 호흡기 병원균과 일치하는 미생물이 분리되어야 한다.

- 열 또는 저체온증
- 백혈구증가증
- 전문 영양 시설이나 재활 기관 등 장기 영양 시설이나 병원에 48시간을 초과하여 입원한 환자에서 나온 객담의 특성 변화 또는 객담 생성
- 3일 이상의 일차 입원 후 퇴원하여 7일 이내에 증상이 발현하는 경우

원내감염 세균성 폐렴은 일반적으로 여러 미생물이 관여하며, *Klebsiella pneumoniae*와

*Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* 등을 포함하여 장내 그람 음성 간균이 대부분이다. 최근에는 *Staphylococcus aureus*(특히 메티실린 내성 균주)와 기타 그람 양성 구균(*Streptococcus pneumoniae* 포함)이 주요 균주로 대두되었다. 이 외에도 삽관 이후 48-96시간 이내에 폐렴이 발생하는 기계적 인공호흡 상태의 환자에서 *Haemophilus influenzae*가 분리된다면, 이 균이 병원균에 해당된다. 혐기성균은 전체의 5%에 불과하다. *Legionella pneumophila*와 기타 균주도 산발적 집단발생의 원인균으로 보고된 바가 있다.

원내감염 세균성 폐렴의 위험 요소를 아래와 같이 분류할 수 있다.

- 숙주 요소(예, 면역 억제를 포함한 심각한 기저 질환 상태 및 영유아나 노인 등).
- 그람 음성 미생물의 위장관 집락 형성을 촉진하는 요소(예, 항생제 투여, 중환자실 입원, 만성 폐질환, 혼수 상태)
- 흡인 또는 역류를 유발하는 상태(예, 기관내 삽관, 비위관 삽입, 또는 앙와위)
- 오염된 호흡 장치에 노출될 가능성이거나 의료진의 오염된 손에 접촉할 가능성이 있는, 인공호흡기에 장기간 의존해야 하는 상태
- 적절한 호흡기 배출을 방해하는 요소

## 2. 선정 기준

임상적, 방사선학적, 미생물학적 기준에 근거하여 원내감염 세균성 폐렴을 진단하기 위한 기준은 아래와 같다.

### 2.1 임상적 상태와 방사선 검사 결과

장기 요양 시설 또는 병원에 48시간 이상 입원한 환자에서 흉부 방사선 검사시 새로운 또는 진행성 침윤(다른 질환에 의하지 않은)이 관찰되고 원내감염 세균성 폐렴의 임상 증상이 나타나야 한다. 무작위 배정 시점에 24시간 이내에 발생한 열 또는 백혈구 증가증이 있어야 한다. 또한 다음 가운데 최소 2개의 증상이 있어야 한다.

- 새로 발생된 기침 또는 증가된 기침
- 화농성 객담 또는 호흡기 분비물의 새로운 발생 또는 객담 특성 변화
- 폐경변 증거(타진 시의 둔탁함), 기관지 호흡음, 또는 양명음) 및/또는 청진 시 수포음
- 호흡곤란, 빈호흡, 특히 이들 증상 전부 또는 일부가 진행되는 양상인 경우
- 실내 공기 호흡 시에  $PO_2 < 60$  mmHg인 저산소증(맥박 산소 측정 또는 동맥혈 가스 측정) 또는 기계적 호흡이 요구되는 호흡 기능 부전

다음의 임상적 기준 중 하나에도 부합해야 한다.

- 열: 구강체온  $>38^{\circ}C$ , 고막 체온  $>38.5^{\circ}C$  ; 또는 직장 체온  $>39^{\circ}C$ , 또는 심부 체온이

<35°C인 저체온

- 말초 백혈구 수치 증가(WBC > 10,000/mm<sup>3</sup>), 또는 전체 말초 백혈구 수치와 관계없이 미성숙 호중구 > 15%(밴드), 또는 총 WBC < 4500/mm<sup>3</sup>인 백혈구감소증

소아 환자의 세균성 폐렴 진단을 위해 동일한 진단 기준을 적용할 수 있지만, 다음 사항은 예외로 한다.

- 소아 환자인 경우에는 객담이 없을 수 있으므로 원내감염 세균 확인을 위해 혈액 배양이나 혈청 검사로 대체할 수 있다.
- 3-24개월 미만의 영아는 기준 체온이 높기 때문에, 직장 체온이  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ 일 때 열이 있다고 한다. 2세 이상의 소아인 경우에는 직장 체온이  $>38^{\circ}\text{C}$ 일 때 열이 있다고 본다.
- 소아 환자인 경우에는 WBC > 15,000/mm<sup>3</sup>으로 빈번하게 증가하지만 세균성 폐렴 환자에서는 변화가 다양할 수 있다. WBC < 5000/mm<sup>3</sup>인 백혈구 감소증은 일반적으로 중증 감염과 관련이 있다.

## 2.2 미생물학적 기준

시험 등록 시점에 모든 환자에 대하여 호흡기 분비물을 취하여 그람 염색 및 준정량적 배양을 실시한다. 호흡기 분비물 검체는 다음 방법으로 취할 수 있다.

- 심부 가래 배출
- 비(鼻)기관흡인법
- 기관지경 검사와 기관지내 세척 또는 보호 브러시 샘플링
- 기관경유흡인법
- 기관내흡인법

호흡기 검체 배양에서 분리된 모든 병원균에 대하여 시험약에 대한 항생제 감수성 검사를 실시해야 한다. *Legionella* 종에 의한 폐렴 진단을 위해서는 배양에 의한 동정이 바람직하다. 이 미생물에 의한 감염을 확인하기 위하여 다른 진단 검사를 실시할 수 있는데, 임상시험 개시에 앞서 미리 해당 부서와 협의해야 한다. 일반적으로 연구 대상 병원체에 대한 단일 IgM 진단 항체 역가를 확보하거나 연구 대상 병원체에 대한 연속 혈청 검사에서 IgG 역가가 4배 이상 증가하면, 혈청학적 결과를 양성으로 보고 미생물학적 진단을 할 수 있다.

원내감염 폐렴 평가에 있어서 인공호흡기를 착용하고 있는 환자에서 채취한 검체의 배양 결과 해석을 위한 기준과 관련하여 참고문헌마다 차이를 보이고 있으므로, 배양 데이터의 평가 계획을 규정하고 사전에 해당 심사 부서에 제출해야 한다.

## 3. 제외 기준

항생제 임상시험에 적용되는 일반적인 제외 기준 이외에도, 원내 감염 폐렴 시험에 참여하는 환자에 대하여 다음의 기준을 적용한다.

- 기관지 폐색 환자 또는 폐쇄후 폐렴 병력이 있는 환자(만성 폐쇄성 폐질환 환자는 제외되지 않는다.)
- 원발성 폐암 또는 기타 악성 폐 전이 환자
- 낭포성 섬유증 환자, AIDS 환자, *Pneumocystis jirovecii* 폐렴으로 진단되거나 의심되는 환자, 또는 활성 결핵으로 진단되거나 의심되는 환자는 임상시험에서 특별히 시험 대상으로 하는 경우가 아니라면 제외한다
- 지속적 속 상태의 환자(적절한 체액 소생에도 불구하고 >2시간 동안 수축기 혈압이 <90 mmHg이면서, 저관류 증거가 있거나, 혈압 유지를 위하여 교감신경자극제가 필요한 경우)
- APACHE II 점수가 <8 또는 >30인 환자
- 추가적인 전신 치료를 요구하는 세균성 감염이 동시에 있거나 예견되는 환자
- 면역 억제 치료 중인 환자(면역 억제제로 장기 치료 중인 환자, 전신성 프레드니손 >10 mg/day 또는 이에 상응하는 의약품을 투약하며 치료 중인 경우)
- 호중구감소증 환자(절대 호중구 수치가 <1000/mm<sup>3</sup>인 경우)
- 간질 또는 발작 병력이 있는 환자
- 최근에 알코올 또는 약물 남용 또는 의존성을 보인 증거가 있는 환자

#### 4. 투여 방법

“임상적 실패”를 평가하기 위해서는 최소 48-72시간 동안 치료를 받아야 하며(이상반응이나 의약품 중단을 필요로 하는 기타 상황이 없을 때), “임상적 유효”를 평가하기 위해서는 최소 5일 투여기간 동안 80% 이상 순응도를 준수하며 치료해야 한다. 항생제에 따라 예정 치료 기간이 다양할 수 있다. 특정 투약 방법과 투약 기간을 계획서에 명시한다. 주사제로 치료를 시작하여 중간에 경구 항생제로 전환하는 경우, 이 사항을 계획서에 명시해야 한다. 주사제에서 경구제로 전환할 때의 적용 기준과 이러한 전환을 타당하게 입증할 환자 상태 변화를 기록하는 임상 절차 및 기타 절차를 제시해야 한다.

#### 5. 평가를 위한 방문

다음의 징후, 증상, 검사실 검사 결과를 각 방문시점에 평가한다.

- 체온
- 말초 백혈구(WBC) 수치
- 호흡수(환자가 인공호흡기로 호흡하고 있으면 유효 변수가 아님)
- 객담의 질
- 객담의 양
- 기침 정도
- 늑막 흉부 통증

- 오한(초기 또는 치료 개시 이후에 나타나는 경우)
- 산소압 또는 산소포화도(맥박 산소 측정 또는 동맥혈 가스 측정)
- 흉부 방사선 검사
- 그람 염색
- 세균 배양 및 감수성

#### ① 치료 전 방문

병력 및 건강 검진 결과를 포함한 치료 전 평가 결과와 상기의 징후 및 증상을 기록한다. 계획서에 따라, 동맥혈 가스 또는 맥박산소계측기의 기준 산소 포화값을 활용하기도 한다.

#### ② 치료 중 방문

일일 임상 평가 결과를 증례보고서에 기록한다. 시험 과정에서 실시할 임상 평가는 연구 대상 약물과 원인 병원균별로 다를 수 있다. 하지만 이때 지켜야 할 일반 원칙은 다음과 같다.

- 모든 환자에서 또는 치료에 임상적으로 반응을 보이지 않는 환자에서 치료 개시 이후 48-72시간 시점에, 호흡기 분비물을 확보하여(채취할 수 있다면) 세균 배양 및 감수성 검사를 반복한다.
- 시험 초기에 양성이거나 환자가 치료에 반응을 보이지 않는 경우에는, 혈액 배양 및 감수성 검사를 치료 개시 이후 48-72시간 시점에 반복한다.(입원 환자와 소아 환자에 대해서만 혈액 배양을 실시한다.)
- 임상 반응이 최적 수준 이하라서 필요한 경우가 아니라면, 반침습성 기법(예, 흉막액 채취, 기관경유흡인, 기관지경 검사)에 의한 검체 채취를 하지 않는다.

시험자가 판단하기에 치료를 지속함으로써 환자의 건강이나 안전성을 위협할 수 있다면, 치료 중에 언제라도 시험을 중단할 수 있다. 그러나 조기 투약 중단/탈락 기준과 그런 환자의 처리 방법을 미리 정해 놓아야 한다.

#### ③ 치료 종료 시점 방문

치료 종료 시점의 평가를 위한 방문은 선택 사항이다. 치료 종료 시점 방문으로 치료 후 종료 방문을 대체해서는 안 된다.

#### ④ 치료 후 조기 평가

치료 종료 이후 72시간 이내에 추가 배양 및 검사실 검사를 실시한다. 이 시기의 시험은 치료 종료 시점에 해당되는 것으로 간주하거나 단기 추적 방문의 목적을 이행하기 위한 것으로 볼 수 있지만, 시험약의 임상적 유효성을 평가하기 위해 요구된다. 환자가 시험약 투약 방법을 준수했지만 이 시점까지도 치료에 반응을 보이지 않으면, 임상 실패로 간주할 수 있다.

임상적 유효성 평가를 위한 단기 및 장기 추적 방문 시기는 시험약의 반감기와 연구 대상 질병의 임상적 경향을 바탕으로 정한다.

#### ⑤ 치료 종료 후 방문

이전 방문에서 얻은 정보와 함께, 치료 종료 후 방문 결과를 토대로 연구 대상 항생제의 임상

적/미생물학적(활용 가능한 경우) 유효성을 판단한다. 임상시험 시험약의 반감기가 짧다면, 치료 종료 이후 최소 7일 시점에 치료 종료 후 방문을 실시한다. 또한 시험약의 반감기가 특별히 길지 않다면, 치료 종료 이후 3주 안에 치료 종료 후 방문을 해야 한다.

위에 정리한 바와 같이 계획서에 따라 이때 신체 검진 결과, 흉부 방사선 결과, 검사실 검사 결과를 기록한다. 치료 종료 후 방문 시에 객담이 계속 나오는 환자에서 객담 및/또는 호흡기 분비물을 채취하여 반정량 배양 및 감수성 검사를 반복하여 내성 발생 여부를 모니터 한다.

## 6. 결과

### 6.1 임상적 결과

피험자는 선정 및 제외 기준에 부합해야 하며, 전체 치료 과정을 완료해야 하고, 추가적인 항균 치료를 받지 않아야 하며, 지정 시점에 방문해야 한다. 일차 유효성 평가변수는 임상적 유효율이다. 환자의 기준 징후, 증상 및 기타 실험 검사 결과와 치료 후 방문 또는 치료 종료 후 방문 시의 환자 평가 결과의 비교를 바탕으로 치료에 대한 환자의 반응을 판단한다. 시험도중 실패 판정이 되면 치료 종료 후 방문 시에도 실패로 판정한다. 임상 결과는 다음과 같이 정의한다.

- a. 임상적 치유: 7-21일 치료 종료 후 방문 평가 시, 폐렴 징후 및 증상이 모두 완전하게 해결되고 흉부 방사선 검사에서 모든 비정상적 상태가 진행되지 않거나 개선된 경우.
- b. 임상적 실패: 다음에 해당되면, 치료 실패로 간주한다.
  - 치료 이후 3-5일에 급성 징후 또는 증상의 지속 또는 악화
  - 3일 치료 이후 최소 3개 임상적 양상에서 개선을 보이지 못하는 경우
  - 임상적 징후 및 증상 가운데 최소 3개 항목이 처음에 개선되었다가, 3-5일 치료 이후에 이들 임상 양상 가운데 하나 이상이 임상적으로 유의하게 악화되는 경우
  - 시험약 이외에 또는 이에 추가하여 항균 치료가 요구되는 새로운 폐 감염증 또는 폐외 감염증 발생
  - 흉부 방사선 검사에서 비정상 상태가 지속 또는 진행되는 경우
  - 폐렴으로 인한 사망

### 6.2 미생물학적 결과

피험자는 위에서 제시한 임상적 평가 기준을 충족해야 하며, 또한 호흡기 검체 배양에서 병원균이 확인되어야 한다. 위에서도 지적한 바와 같이, 기계적 인공호흡기에 의존하고 있으면서 원내감염 폐렴으로 진단된 환자는 원내감염 폐렴으로 진단된 다른 환자와 별도로 평가해야 한다. 미생물학적 반응은 다음과 같이 정의한다.

- a. 박멸: 치료 종료 후 방문에서 최초 감염 부위로부터 검체를 취하여 배양했을 때, 최초 병원

균이 나오지 않은 경우

- b. 박멸로 추정 : 징후 및 증상의 완전한 소실과 관련하여 배양 가능한 검체(예, 객담)를 채취할 수 없는 경우
- c. 지속 : 치료 종료 후 방문 시에 최초 감염 부위로부터 검체를 취하여 배양했을 때, 최초 병원균이 나오는 경우
- d. 지속으로 추정 : 임상적 실패로 판정되고 검체 배양이 가능하지 않거나 시행하지 않은 경우, 병원균이 지속되는 것으로 추정한다.
- e. 균교대 감염: 감염 징후 및 증상이 있는 환자에서, 치료 중에 취한 검체로부터 최초 병원균 이외의 다른 병원균이 분리되는 경우
- f. 재발: 치료 종료 후 방문 이후에 취한 검체의 배양에서 최초 병원균이 분리되는 경우
- g. 새로운 감염: 감염 징후 및 증상이 있는 환자에서, 치료 이후 검체를 취해 배양했을 때, 새로운 병원균이 분리되는 경우
- h. 집락형성: 감염 징후나 증상이 없는 환자에서 미생물이 분리되는 경우

## [부록2] 지역사회 획득성 폐렴 치료를 위한 항생제 임상시험지침

본 지침은 지역사회 획득성 폐렴 치료를 위한 항생제의 개발을 대상으로 한다. 세균성 폐렴만을 대상으로 하며, 진균성 또는 바이러스성 폐렴은 대상에서 제외한다. 이는 감염증 치료용 항생제를 개발하는 제약업체를 지원하기 위한 지침의 하나로 여기에 제시된 정보는 임상시험 계획, 임상시험 디자인, 임상시험 수행 및 수행 과정의 적절한 모니터, 분석에 필요한 관련 데이터의 수집, 그리고 임상시험 데이터의 적절한 분석 방법을 설계하는데 도움이 될 것이다. 이 지침에 제시된 바에 따라 임상시험을 계획하고 수행하면 해당 항생제가 특정 감염증의 치료에 안전하고 유효한지 판단하는데 유용할 것이다.

### 1. 시험 시의 고려 사항

#### 1.1 임상시험 특성

지역사회 획득성 폐렴을 적응증으로 하는 임상시험에서 안전성 및 유효성 확립을 위해(즉, 이미 승인 받은 제품의 유효성과 비교해 비열등성 또는 우월성) 적절한 대기관 비교 임상시험이 권장된다. 일차 유효성 평가변수는 임상적/방사선학적 평가변수로 하여야 한다. 또한 환자별로 방사선학적 및 미생물학적 평가(배양 및 그람 염색)를 실시한다. 평가 기준을 충족하기 위해 객담 배양에서 병원균이 분리되어야 하는 것은 아니다. 하지만, 특정한 지역 사회 획득성 폐렴 유형 또는 특정한 객담 현미경 검사 및 방사선 검사 결과와 같은 엄격한 증례 정의가 필요한 경우는 임상시험 디자인에 이 내용을 포함시켜야 한다.

폐렴의 미생물학적 병인을 환자별로 확인해야 한다. 지역사회 획득성 폐렴을 유발하는 비정형적 미생물을 평가하거나, 집단에 따라 특정 미생물의 감수성 패턴이 다를 것으로 기대되는 경우, 이 감염증 치료에 있어서 유효성을 입증할 때 서로 다른 대조약 및/또는 서로 다른 피험자 집단을 선정할 수 있다.

#### 1.2 질병 정의

정상 면역 성인 환자에서 지역사회 획득성 폐렴은 최소한 급성 감염증 증상 일부와 관련이 있고 폐렴과 일치하는 청진 결과(예, 호흡음 변화) 또는 흉부 방사선 검사 시의 급성 침윤 확인이 수반되는, 급성 폐실질 조직 감염으로 정의된다. 증상 발생 이전에 14 일 이상 동안 입원하거나 장기 요양 시설에서 치료를 받지 않아야 한다. 임상 의사와 연구자들은 임상증상, 방사선학, 실험 검사 기준을 다양하게 사용하여 폐렴을 진단한다. 임상시험 평가를 위해서는 이들 카테고리 각각에 대한 근거 증거가 있어야 한다. 환자의 상태와 미생물 종류에 따라, 다양한 방식으로 임상 증상을 나타낼 수 있다. 일반적으로 비정형적 폐렴과 바이러스성 폐렴 사례는 여

전히 지역사회 획득성이며, 흡인성 폐렴 및 인공호흡기 관련 폐렴은 원내 감염이라 할 수 있다.

## 2. 선정 기준

임상 증상, 방사선학, 미생물학 기준에 근거하여 성인의 지역사회 획득성 폐렴을 진단하기 위한 기준은 아래와 같다.

### 2.1 임상적 상태

지역사회 획득성 세균성 폐렴의 임상적 상태로, 다음의 징후 및 증상 가운데 최소 2개를 보여야 한다.

- 기침
- 객담 발생 또는 담의 특성 변화
- 폐경변 증거 및/또는 청진 폐 검사 결과(타진 시의 둔탁함, 기관지 호흡음, 또는 양명음)
- 호흡곤란 또는 빈호흡, 특히 이들 증상 전부 또는 일부가 자연적으로 진행되는 경우
- 열(구강체온 $>38^{\circ}\text{C}$ , 고막체온 $>38.5^{\circ}\text{C}$  또는 직장체온 $>39^{\circ}\text{C}$ )이 나거나 또는 심부 체온이  $<35^{\circ}\text{C}$ 인 저체온 증상. (일부 환자, 특히 노인층과 알코올중독, 영양실조, 기타 동반 질환 등의 위험 요소를 갖고 있는 환자는 감염 징후로 저체온증을 보이기도 한다.)
- 전체 말초 혈액 백혈구 수 증가( $\text{WBC} > 10,000/\text{mm}^3$ ), 또는 말초 혈액 백혈구 수와 관계없이 미성숙 호중구  $> 15\%$ (밴드), 또는 전체 백혈구 수가  $< 4500/\text{mm}^3$ 인 백혈구감소증.
- 실내 공기 호흡 시에  $\text{PO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ 인 저산소증

소아 환자의 세균성 폐렴 진단을 위해 동일한 진단 기준을 적용할 수 있지만, 다음 사항은 예외로 한다.

- 소아 환자인 경우에는 담이 없을 수 있으므로 병원성 세균 확인을 위해 혈액 배양이나 혈청 검사로 대체할 수 있다.
- 3-24개월의 영아는 기준 체온이 높기 때문에, 직장체온이  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ 일 때 열이 있다고 한다. 2세 이상의 소아인 경우에는 직장온도가  $>38^{\circ}\text{C}$ 일 때 열이 있다고 한다.
- 소아 환자인 경우에는  $\text{WBC} > 15,000/\text{mm}^3$  상승은 빈번하지만,  $\text{WBC} < 5000/\text{mm}^3$ 인 백혈구 감소증 또는 세균성 폐렴 환자에서는 다양하게 나타날 수 있으며, 일반적으로 중증 감염과 관련이 있다.

### 2.2 방사선 검사 결과

임상적/미생물학적 결과와 연계하여 치료 시작전 48시간 이내에 흉부 방사선 촬영을 실시하여 새로운 침윤의 관찰이 있어야 한다. 최초 방사선 촬영 시점에 환자의 수화(hydration) 상태를

감안하여 수화 또는 이노 이후에 촬영 할 수도 있다. 치료 전의 흉부 방사선 검사에 관한 방사선 전문가의 최종 보고서를 증례기록서에 포함시킨다.

### 2.3 미생물학적 기준

등록 시점에 모든 환자에 대하여 호흡기 분비물을 취하여 그람 염색 및 준정량적 배양을 실시한다. 호흡기 분비물 검체는 다음 방법으로 취할 수 있다.

- 심부 가래 배출
- 비기관 흡인법
- 기관지경 검사와 기관지내 세척 또는 보호 브러시 샘플링
- 기관경유흡인법

호흡기 검체 배양에서 분리된 모든 병원균에 대하여 시험약에 대한 항미생물 감수성 검사를 실시해야 한다. *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, 또는 *Chlamydia pneumoniae*에 의한 폐렴 진단을 위해서는 배양에 의한 동정이 바람직하다. 이들 병원균 가운데 하나에 의한 감염을 확인하기 위하여 다른 진단 검사를 실시할 수 있다. 하지만 급격한 기술 발달을 감안하면, 이런 부분은 임상시험 개시에 앞서 미리 해당 부서와 협의해야 한다. 전반적으로 단일 IgM 진단 항체 역가를 확보하거나 연구 대상 병원체에 대한 연속 혈청 검체에서 IgG 역가의 4배 증가가 확보되면, 혈청학적 결과를 양성으로 보고 미생물학적 진단을 할 수 있다. 미생물학적 평가가 이루어지기 위해서는, 호흡기 병원체와 일치하는 세균이 호흡기 분비물에서 분리되어야 한다.

### 3. 제외 기준

항생제 임상시험에 적용되는 일반적인 제외 기준 이외에도, 지역사회 획득성 폐렴 시험에 참여하는 환자에 대하여 다음의 기준을 적용한다.

- 기관지 폐쇄 환자 또는 폐쇄후 폐렴의 기왕력이 있는 환자.(만성 폐쇄성 폐질환 환자는 제외하지 않는다.)
- 원발성 폐암 또는 기타 악성 폐 전이 환자.
- 낭포성 섬유증 환자, AIDS 환자, *Pneumocystis jirovecii* 폐렴환자 또는 의심되는 환자, 활동성 결핵 또는 의심되는 환자 집단(특히 상기 환자 집단을 대상으로 하는 연구인 경우 제외)

### 4. 투여 방법

“임상적 실패”라고 평가하기 위해서는 최소 48-72시간 동안 치료를 받아야 하며(이상반응이나 투여 중단을 필요로 하는 기타 상황이 없을 때), “임상적 유효”라고 평가하기 위해서는 최소 5일 투여기간 동안 80% 이상 순응도를 준수하며 치료해야 한다. 시험약에 따라, 치료 기간이 다양할 수 있으나, 구체적인 투여 방법과 기간이 계획서에 명시되어야 한다. 일반적인 세균성

폐렴인 경우 외래를 통해 5-10일 정도의 치료가 바람직하지만, 예외적인 경우도 있다. *Mycoplasma pneumoniae* 또는 *Chlamydia pneumoniae*에 의한 폐렴은 외래를 통해 10-14일간 치료한다. *Legionella pneumophila*에 의한 폐렴환자는 입원하여 14-21일간 치료하기도 한다. 주사제로 치료를 시작하여 치료 중 어느 시점에 경구 항생제로 전환하는 경우, 이 사항을 계획서에 명시해야 한다. 주사제에서 경구제로 전환할 때의 적용 기준과 이러한 전환을 타당하게 입증할 환자 상태 변화를 기록하는 임상 및 기타 절차를 제시해야 한다.

## 5. 평가를 위한 방문

다음의 징후, 증상, 실험실 검사를 방문할 때마다 평가한다.

- 체온
- 말초 백혈구(WBC) 수치
- 호흡율(환자가 인공호흡기로 호흡하고 있으면 유효 변수가 아님)
- 객담의 질
- 객담의 양
- 기침의 강도
- 늑막 흉부 통증
- 오한(초기 또는 치료 개시 이후에 나타나는 경우)
- 산소포화도(맥박 산소포화도 측정기 또는 동맥혈 가스 측정기)
- 흉부 방사선 검사 상태
- 그람 염색
- 배양 및 감수성

### ① 치료 전 방문

병력 및 이학적 검사 결과를 포함한 치료 전 평가 결과와 상기의 징후 및 증상을 기록한다. 임상시험계획서에 따라, 기저 산소 포화도 검사를 위해 산소동맥혈 가스 측정기 또는 맥박 산소 포화도 측정기를 사용한다.

### ② 치료 중 방문

외래 및 입원 환자를 상대로 실험실 평가를 실시하고, 그 결과를 증례보고서에 기록한다. 임상 상태를 감안하여 매일 평가할 필요가 있으면, 그 결과를 증례보고서에 기록한다.

시험 과정에서 실시할 임상 평가는 시험약과 원인 병원균별로 다를 수 있지만 다음과 같은 몇 가지 일반적인 원칙이 있다.

- 만일 검체가 얻어진다면, 치료에 임상적으로 반응을 보이지 않는 환자와 모든 환자에 대해, 치료 개시 이후 48-72시간 시점에 호흡기 분비물을 확보하여 배양 및 감수성 검사를 반복한다.
- 초기에 양성이거나 환자가 치료에 반응을 보이지 않는 경우에는 혈액 배양 및 감수성

검사를 치료 개시 이후 48-72시간 시점에 반복한다.(입원 환자와 소아 환자에 대해서만 혈액 배양을 실시한다.)

- 임상 반응이 최적 수준 이하라서 필요한 경우가 아니라면, 검체 채취 시 반침투성 기법(예, 흉수 흡입, 기관경유흡입, 기관지경 검사)을 사용하지 않는다.
- 시험자가 판단하기에 치료를 계속하면 환자의 건강이나 안전성을 위협할 수 있다면, 치료 중에 언제라도 시험을 중단할 수 있다. 그러나 조기 투약 중단/탈락 기준과 해당 환자의 처리 방법을 미리 정해 놓아야 한다.

### ③ 치료 종료 시점 방문

치료 종료 평가를 위한 방문은 선택 사항이다. 치료 종료 방문으로 치료 종료 후 방문을 대체해서는 안 된다.

### ④ 치료 종료 후 조기 평가

치료 종료 이후 72시간 이내에 추가 배양 및 실험 검사를 실시한다.(단, 이전의 혈액배양이 양성이거나 임상적으로 필요한 경우) 이 시기의 시험은 치료 종료에 해당되는 것으로 간주하거나 단기 관찰을 목적으로 볼 수 있지만, 시험약의 임상적 유효성을 평가하기 위한 치료 과정에서 완전히 배제될 수 없다. 환자가 시험약 투약 일정을 준수했지만 이 시점까지도 치료에 반응을 보이지 않으면, 임상 실패로 간주할 수 있다. 임상적 유효성 평가를 위한 단기 및 장기 추가 방문 시기는 시험약의 반감기와 연구 대상 질병의 임상적 경험을 바탕으로 정한다.

### ⑤ 치료 종료 후 방문

이전의 방문에서 확보한 정보와 함께, 치료 종료 후 방문 결과를 토대로 시험약의 임상적/미생물학적(가능한 경우) 유효성을 결정한다. 시험약의 반감기가 짧다면, 치료 종료 이후 최소 7일 시점에 치료 종료 후 방문을 실시한다. 또한 시험약의 반감기가 특별히 길지 않다면, 치료 종료 이후 3주 안에 치료 종료 후 방문을 해야 한다. 임상시험계획서 따라 이학적 검사 결과, 흉부 X-선 결과, 실험 검사 결과를 기록한다. 치료 종료 후 방문 시에 객담이 계속 나오는 환자에서 객담 및/또는 호흡기 분비물을 확보하여 반정량 배양 및 감수성 검사를 반복하여 내성 발생 여부를 모니터 한다.

## 6. 결과

### 6.1 임상적 결과

일차 유효성 평가변수는 임상적 유효율이다. 환자의 기저 징후 및 증상 및 기타 실험 검사 결과와 치료 종료 후 방문 또는 치료 종료 후 방문 시의 환자 평가 결과의 비교를 바탕으로 치료에 대한 환자의 반응을 결정한다. 임상적 실패로 판단되었거나 시험 도중 탈락한 사람은 치료 종료 후 방문을 실시한다. 피험자는 선정 및 제외 기준에 부합해야 하며, 전체 치료 과정을 완료해야 하고, 다른 항미생물 치료를 받지 않아야 하며, 지정 일에 방문해야 한다. 적절한 임상 데이터가 있지만 미생물학 데이터가 불완전하거나 부적절한 환자는 임상적 평가만 있는 것

으로 간주한다. 임상 결과는 다음과 같이 정의한다.

- a. 임상적 치유 : 7-21일 치료 종료 후 방문 시에 평가했을 때, 폐렴 징후 및 증상이 모두 완전하게 해결되고 흉부 방사선 검사에서 모든 비정상적 상태가 개선되거나 없는 경우
- b. 임상적 실패 : 다음에 해당되면, 치료 실패로 간주한다
  - 치료 3-5일 후에 급성 징후 또는 증상의 지속 또는 악화
  - 치료 3일 후에, 최소 3가지 임상 소견의 개선을 보이지 못하는 경우
  - 임상적 소견 중 최소 3가지 항목이 초기에 개선되었다가, 치료 3-5일 후에 이들 임상 결과 가운데 하나 이상이 임상적으로 유의하게 악화되는 경우
  - 시험약 이외에 또는 이에 추가하여 항미생물 치료가 요구되는 새로운 폐 감염증 또는 폐외 감염증 발생
  - 흉부 방사선 검사에서 비정상 상태가 지속 또는 진행되는 경우
  - 폐렴으로 인한 사망

## 6.2 미생물학적 결과

미생물학적 평가가 이루어지기 위해서는 피험자의 임상적인 평가 기준이 충족되어야 하며, 또한 호흡기 검체 배양에서 병원균이 확인되어야 한다. 이 적응증의 특정 미생물에 대한 승인을 확보하려면, 다양한 병원균에 대한 충분한 데이터가 있어야 한다. 미생물학적 반응은 다음과 같이 정의한다.

- a. 박멸 : 치료 종료 후 방문에서 최초 감염 부위로부터 검체를 취하여 배양했을 때, 초기 병원균이 나오지 않은 경우
- b. 박멸로 추정 : 징후 및 증상의 완전한 해결이 배양 가능한 검체(예, 객담)의 중단과 관련 있는 경우
  - 임상적 성공으로 판단된 환자에서
    - 담이나 호흡기 분비물 검체가 없고 혈액배양에서 초기 병원균이 소실된 경우
    - 혈액배양이 시행되지 않았으나 담이나 호흡기 분비물 검체에서 초기 병원균이 소실된 경우
- c. 지속 : 치료 종료 후 방문 시에 최초 감염 부위로부터 검체를 취하여 배양했을 때, 초기 병원균이 나오는 경우
- d. 지속으로 추정 : 임상적 실패로 판정되고 검체 배양이 가능하지 않거나 하지 않은 경우, 병원균이 지속되는 것으로 추정한다
- e. 균교대 감염 : 감염 징후 및 증상이 있는 환자에서, 치료 중에 취한 검체로부터 초기 병원균 이외의 다른 병원균이 분리되는 경우
- f. 재발 : 치료 종료 후 방문에 취한 검체의 배양에서 초기 병원균이 분리되는 경우
- g. 새로운 감염 : 감염 징후 및 증상이 있는 환자에서, 치료 이후 검체를 취해 배양했을 때, 새로운 병원균이 분리되는 경우

h. 집락형성 : 감염 징후 또는 증상이 없는 환자에서 미생물이 분리되는 경우

## [부록3] 복합성·비복합성 피부 및 피부 구조 감염 치료를 위한 항생제 임상시험지침

본 지침은 복합성·비복합성 피부 및 피부 구조 감염 치료를 위한 항생제의 개발을 대상으로 한다. 이는 감염증 치료용 항생제를 개발하는 제약업체를 지원하기 위한 지침의 하나로 여기에 제시된 정보는 임상시험계획, 임상시험 디자인, 임상시험 수행 및 수행 과정의 적절한 모니터, 분석에 필요한 관련 데이터의 수집, 그리고 임상시험 데이터의 적절한 분석 방법을 설계하는데 도움이 될 것이다. 이 지침에 제시된 바에 따라 임상시험을 계획하고 수행하면 해당 항생제가 특정 감염증의 치료에 안전하고 유효한지 판단하는데 유용할 것이다.

### 1. 시험 시의 고려 사항

#### 1.1 임상시험 특성

복합성·비복합성 피부 및 피부 구조 감염을 적응증으로 하는 임상시험에서 안전성 및 유효성 확립을 위해(즉, 이미 승인 받은 제품의 유효성과 비교해 비열등성 또는 우월성) 적절한 대기 관 비교 임상시험이 권장된다.

복합성·비복합성 피부 및 피부 구조 감염질환에 포함되는 개개별 적응증에 대해서는 “1.2 질병 정의”항을 참고하며, 적응증의 유효성을 확보하는데 충분하도록 적응증 유형별로 그 피험자 수를 확보해야 한다. 이들 감염증 치료를 위한 제품의 임상시험계획서에는 선정 및 제외 기준, 결과 정의를 매우 정확하게 규정해야 한다. 복합성·비복합성 피부 및 피부 구조 감염질환내의 한두 가지 적응증만을 상대로 임상시험을 실시하였을 경우, 신약 허가 시, 임상시험을 실시한 그 감염증에 대해서만 적응증이 인정된다. 이 감염증의 일차 유효성 변수는 임상적 유효성이다. 또한 특정 병원균에 대한 전반적인 유효성 평가를 위한 적절한 수의 특정 병원균의 평가 가능한 증례를 확보하려면, 임상적 평가 가능한 피험자의 최소 50%(비복합성), 70%(복합성)는 미생물학적으로 평가 가능하여야 한다. 이 감염증의 치료 결과를 분석할 때는 외과적 개입의 유무에 따라 분류한다. 감염증을 성공적으로 치료하지 못해 부가적 또는 추적 관리 치료로 외과적 치료가 필요하다고 판단되는 상황에서는 그 환자를 치료 실패로 평가해야 한다. 임상적 평가대상 및 임상적/미생물학적 평가대상 피험자 소그룹에 대한 성공율이 데이터 분석에 의해 뒷받침되어야 한다(독립 95% 신뢰구간 검정의 추세 비교에 의하여). 마찬가지로 임상적/미생물학적 평가대상 피험자 소그룹에서의 임상적 치유와 미생물학적 박멸 사이의 상관관계가 분석을 통해 확립되어야 한다.

#### 1.2 질병 정의

다양한 피부 및 피부 구조 감염이 공통적인 병원균에 의한 것일 수 있으며(예, 표재성 피부 감

염, 농가진, 단독, 봉와직염, 단순 농양 모두 *Streptococcus pyogenes* 또는 *Staphylococcus aureus*에 의해 주로 유발됨) 유사한 항생제에 유사한 반응을 보이므로, 이들 질병들을 피부 및 연조직 감염으로 통칭하여 연구해왔으며, 최근에는 “비복합성 피부 및 표재성 피부 구조 감염”과 “복합성 피부 및 연조직 감염”이라는 두 가지 카테고리 나누어 연구하고 있다.

비복합성 피부 및 피부 구조 감염인 경우, 가장 대표적인 병원균은 *Staphylococcus aureus*와 *Streptococcus pyogenes*이며, 단순 농양, 농가진성 병소, 대종, 봉와직염 같은 임상적 질병이 포함된다. 외과적 절개술만으로 치료되는 감염(예, 고립적(하나의 고립된 감염 부위를 의미) 절종증 또는 모포염)은 임상시험에 포함하지 않는다.

복합성 피부 및 피부 구조 감염에는 보다 깊은 연조직과 관련된 감염이나 뚜렷한 외과적 개입이 요구되는 감염(예, 감염성 궤양, 화상, 주요 농양 심부 연조직 감염)이 포함된다. 혐기성 또는 그람 음성 병원균이 관련되었을 가능성이 있는 직장 부위 같은 해부학적 부위의 표재성 감염이나 농양은 합병성 감염으로 간주한다. 복합성 피부 및 피부 구조 감염인 경우, 가능성이 있는 병원균은 무수히 많으며 임상적 상황과 병소/감염 위치, 환자의 과거 병력에 따라 다르고 또한 임상적 상황에 따라 동일한 세균이 병원균이 될 수도 있고 일시 정착균이 될 수도 있기 때문에 미생물학적 검체를 적절하게 확보하고 임상시험계획서와 결과보고서에 적용 방법을 상세하게 기술하는 것이 매우 중요하다.

이 두 가지 카테고리 가운데 하나로 분류하기가 어려운 임상 상황도 있다. 또한 이 카테고리를 벗어나는 임상 상황도 있다. 드물게 나타나는 감염(예, 괴사성 근막염)이나, 항생제의 영향에 대한 적절한 평가를 저해할 수 있는 내재 조건(예, 아토피성 피부염 또는 습진의 이차 감염) 또는 환자의 면역 결핍 상황(예, 호중구감소증 환자에서의 괴저성 농창 발생)에 의해 악화되는 감염이나 인공삽입물의 감염(예, 카테터 감염)과 관련된 감염은 신약의 허가를 위한 기본 임상 시험에 포함시키지 않는다. 표재성 병소는 항생제 치료가 필요할 정도의 충분한 감염 정도 등의 임상적 특성을 갖추어야 한다.

## 2. 선정 기준

피부 및 피부 구조 감염 평가 시험에 등록하고자 하는 환자는 상기의 2개 카테고리(비복합성 피부 및 표재성 피부 구조 감염 또는 복합성 피부 및 피부 구조 감염) 가운데 하나에 부합하는 감염증을 갖고 있어야 한다. 남자와 여자 환자 모두를 피험자로 등록한다. 치료개시에 앞서 모든 환자를 대상으로 미생물학적 검사 검체를 채취한다. 구체적 기준은 아래와 같다.

- 해부학적 감염 부위
- 감염 정도(길이, 넓이 등)
- 표재성 또는 심부 관련성
- 실제 감염 부위에 대한 설명(홍반, 종창, 유연성, 적열 정도, 흉조 등)
- 감염 원인(외상, 자연발생, 물림 등)
- 내재 의학적 조건(예, 당뇨병 등)

- 조사 대상 감염에 대한 예전의 의학적/외과적 치료
- 감염 부위 그림 또는 사진(선택 사항)

### 3. 제외 기준

- 외과적 절개(예, 고립적 절종증)에 의해서 치유가 되는 감염 또는 가벼운 피부 감염인 경우는 환자로 등록하지 않는다.
- 환자 등록일까지 항생제 치료를 한 경우에는, 병원균의 지속성이 배양에서 확인되지 않으면, 그 환자는 시험에서 제외한다. 많은 피부 및 피부 구조 감염에서 염증의 소실이 더디기 때문에(예, 봉와직염), 배양 양성 결과 없이 임상적인 상황에만 근거하여 항감염제 치료를 받고 있는 환자를 등록하는 것은 적절하지 않다.
- 복합성 피부 감염인 경우, 반응의 해석을 어렵게 하는 의학적 조건(미생물학적 박멸이 성공적으로 이루어진 뒤에도 상당 기간 동안 염증이 뚜렷하게 나타날 수 있는 중복 감염 습진의 경우)이나 반응 변형 가능성이 있는 경우(예, 면역 기능 저하 환자)를 감안해야 하며, 해당 환자는 가능한 시험에서 제외한다.
- 피부 및 피부 구조 감염이 임상적/미생물학적 적응증이므로 시험 시작 시 미생물 배양을 실시하지 않은 환자는 시험에서 제외한다. 하지만 배양 결과가 음성이라도 중단하지 않고 그 환자에 대하여 임상적 유효성을 조사할 수 있다.

### 4. 투여 방법

항생제의 활성이 환경 요소에 의해 영향을 받을 수 있는 경우 이를 고려하여 투여량을 결정한다. 예를 들어 산성 환경에서 활성이 떨어지는 제품(예, 아미노글리코사이드)인 경우, 농양 치료 시에 고용량으로 투여할 필요가 있다. 또한 대조약을 서로 다른 투여 경로를 통해 투여되는 의약품으로 선택하여 비교하는 것도 적절하다. 예를 들어 국소 치료용 시험약을 승인 받은 일차 치료용 경구 제품과 비교하거나, 경구 제제 시험약을 승인 받은 일차 치료용 정맥 투여 제품과 비교할 수 있다.

비복합성 및 복합성 피부 및 피부 구조 감염에 대하여 보조 치료가 일반적으로 활용된다. 일일 붕대 교환, 베타딘을 포함하여 국소 소독용액, 일일 병변절제 등이 이에 포함된다. 보조 치료를 받는 환자까지 배제하면 피험자 등록에 문제가 발생할 수 있으므로 임상시험의뢰자는 허용되는 보조 치료와 허용되지 않는 보조 치료를 명확히 규정하여 임상시험을 수행하며, 적절한 맹검 및 무작위화를 통해 시험군과 대조군 모두가 이런 보조 치료에서 동등한 조건을 갖도록 해야 한다. 단, 시험약만의 유효성을 높일 목적의 보조 치료는 허용되지 아니한다.

필요한 치료 기간은 상태에 따라 다를 수 있으며, 복합성 피부 구조 감염인 경우 비복합성에 비하여 오랜 치료 기간이 필요할 수 있다. 또한 정맥투여 제품에서 경구투여 제품으로의 전환할 때 기준을 정해야 한다. 일반적으로 전환에 앞서 나타난 무발열 기간(예, 환자가 24 또는 48시간 동안 무발열 상태이면 전환 가능)과 특정 임상 기준(예, 홍반 정도, 과립 조직 형성 등)

에 근거하여 정한다. 전환에 앞서 해당 환자에 대하여(배양 결과 포함) 모든 사항을 평가한다.

## 5. 평가 방문

### ① 치료 전 방문

미생물학적 검사 : 등록 시점에 모든 환자(질병 유형에 관계없이)에 대해 적절하게 배양을 실시한다. 환자의 미생물학적 평가 가능성을 결정할 때, 병원균으로 인정된 미생물만을 유효한 것으로 고려해야 한다. 치료 전 배양에서 일시적 또는 정상 피부 균총을 보인 환자는 미생물학적 평가 가능한 환자로 보지 않는다. 임상시험의뢰자는 시험 개시에 앞서 대상 감염 원인 병원균 목록을 정한다. 잠재적인 병원균이 많은 복합성 피부 및 피부 구조 감염인 경우 특히 중요하다. 모든 경우에 그람 염색이 도움이 되며 그람 염색을 실시한다.

### ② 치료 중 방문

치료 중의 평가 횟수 및 시기는 시험약과 진단(비복합성 또는 복합성)에 따라 다를 수 있다. 외과적 수술을 임상적 실패의 징후로 간주해야 하는 상황이 있으며, 사전에 임상시험계획서에 명시한다. 정맥투여 제품을 경구투여 제품으로 전환하는 경우, 일반적으로 적용되는 기준은 무발열 기간과 피부 감염 외양이다. 전환에 앞서 충분한 평가를 실시해야 한다(미생물 검체의 배양 및 그람 염색 포함).

### ③ 치료 종료 시점 방문

치료 종료 평가를 위한 방문은 선택 사항이다. 치료 종료 방문으로 치료 종료 후 방문을 대체해서는 안 된다. 전체 예정 투여 기간의 80-120% 사이에서 환자에게 투여해야 한다. 계획했던 투여기간 보다 더 오랫동안 치료를 계속해야 하는 상황이 있을 수 있으나, 일반적으로 계획서 지정 기간의 120% 이상을 투여하는 환자는 평가성이 없다고 간주한다. 하지만 치료 기간 연장(예정 기간의 120% 이상)이 일반적이라면, 보다 긴 기간의 임상시험(또는 추가 시험)을 하도록 임상시험의뢰자에게 권고할 수 있다.

### ④ 치료 종료 후 방문

일반적으로 조직에서의 시험약 농도가 예상 병원체의 MIC보다 더 낮게 측정되는 시점부터 최소 7일 뒤로 정한다. 그러므로 대다수 항생제 경우에 치료 완료 이후 적절한 치료 종료 후 방문 시기는 7-14일이라 할 수 있다. 치료 완료 이후에도 며칠 동안 조직의 농도가 높은 상태를 유지하는 경우, 14-21일 기간을 두는 것이 보다 적절할 수 있다. 치료 전 및 치료 중 방문 시에 실시한 모든 임상적 평가를 치료 종료 후 방문 시에도 실시해야 한다. 치료 종료 후 방문 시에 모든 환자에서 적절한 미생물학적 검체를 확보한다. 피부 감염이 치유되어 미생물학적 검체를 확보할 수 없는 경우, 그 환자는 추정 박멸로 간주한다. 확보한 검체는 치료 전 방문 시와 마찬가지로 방식으로 배양한다. 이때 시험약에 대한 내성 발생 여부가 중요하다. 그러므로 사후 배양에서 병원체가 분리되면 항생제 감수성 검사를 실시해야 한다.

## 6. 결과

복합성 또는 비복합성 피부 및 피부 구조 감염의 치료용으로 승인을 받는데 필요한 임상적/미생물학적 유효성을 모두 증명하기 위해서는 모든 피험자에 대하여 치료 전 배양을 실시해야 한다. 하지만 치료 전 배양에서 불가피하게 병원균 증식을 보이지 않는 피험자는, 아래에 기술된 상황에 따라서 임상적 및 미생물학적으로 평가하거나 임상적으로만 평가할 수 있다. 환자별로 임상적/미생물학적 평가를 실시한다. 치유(또는 미생물학적 반응인 경우에는 박멸) 또는 미치유(또는 미박멸)로 판단하고, 비평가성 환자는 비평가성으로 본다.

### a. 임상적 결과 분석 기준

- 선정/제외 기준에 위배되지 않음
- 치료 전 배양 확보
- 환자의 감염 부위/병소에 대해 적절하게 기술(앞서 설명한 바와 같음)
- 적절한 치료 기간, 즉 프로토콜에 지정된 기간의 80-120%(일반적으로 용량 단위가 아니라 일수 기준) 또는 치료에 실패한 것으로 간주되는 환자인 경우에는 최소 2일의 치료.
- 병용 항미생물 치료제 사용 없음
- 적절한 치료종료 후 방문(Time Of Curancy 방문을 위한 시점 또는 이후)과 감염 부위에 대한 자세한 사항을 환자 기록에 기술, 배양 확보(적절한 배양 부위가 있는 경우).

### b. 임상적/미생물학적 결과 분석 기준

- 상기 임상적 기준 충족
- 적절한 치료 전 배양에서 병원균 증식, 항미생물 감수성 검사
- 적절한 치료 종료 후 방문, 배양 및 항생제 감수성 검사 반복(적절한 배양 부위가 있는 경우)

## 6.1 임상적 결과

치료 종료 후 방문 시에 다음에 해당되는 환자는 치유되었다고 간주한다. 감염의 모든 징후와 증상이 완전히 해결되거나 추가적인 항생제 치료가 필요하지 않을 정도로 개선된 경우가 해당한다.

## 6.2 미생물학적 결과

환자 상태와 병원균 상태 모두를 대상으로 평가해야 한다. 치료 종료 후 방문 시에 다음 가운데 하나에 해당되는 환자는 병원균이 박멸되었다고 간주한다.

- 치료 종료 후 배양에서 치료 전 분리된 병원균 또는 새로운 잠재 병원균이 증식되지 않은 경우
- 임상적 반응이 적절하고, 배양 가능한 검체의 결여 때문에 치료 후 배양을 하지 못한 경우

임상 실패 사례에 대해서는 특히 내성 발생이 나타날 수 있는 연령인 경우, 배양 및 항생제 감수성 검사를 반복해야 한다.

### 6.3 치료 반응

전체 유효성 반응을 종합한 것으로, 임상적으로 치유되고 미생물학적으로 퇴치된 환자는 전반적 치유(overall cure)로 부른다. 그 이외의 다른 모든 결과 조합은 실패로 본다. 과반수 이상이 임상적/미생물학적으로 동일한 반응율을 보여야 하며, 만약 두 반응율에 차이가 있다면, 그 차이에 대해서는 설명이 있어야 한다.

## [부록4] 요로감염 치료를 위한 항생제 임상시험지침

### I. 요로감염질환에서의 항생제 임상시험지침

#### : 복합요로감염 및 신우신염

본 지침은 요로감염을 위한 항생제의 개발을 대상으로 한다. 복합요로감염 및 신우신염을 대상으로 하며, 단순요로감염은 제외한다. 이는 감염증 치료용 항생제를 개발하는 제약업체를 지원하기 위한 지침의 하나로 여기에 제시된 정보는 임상시험계획, 임상시험 디자인, 임상시험수행 및 수행과정의 적절한 모니터, 분석에 필요한 관련 데이터의 수집, 그리고 임상시험 데이터의 적절한 분석 방법을 설계하는데 도움이 될 것이다. 이 지침에 제시된 바에 따라 임상시험을 계획하고 수행하면, 해당 항생제가 특정 감염증의 치료에 안전하고 유효한지 판단하는데 유용할 것이다.

#### 1. 시험 시의 고려 사항

##### 1.1 임상시험 특성

요로감염을 적응증으로 하는 임상시험에서 안전성 및 유효성 확립을 위해(즉, 이미 승인 받은 제품이나 사전에 합의한 대조 치료 방법의 유효성과 비교해 비열등성 또는 우월성) 적절한 다기관 비교 임상시험이 권장된다. 관련부서와 사전 협의하여 적절한 통계적 시험에 대해 협의하고 치료군 별로 적정 피험자수를 산출하는 것이 바람직하다. 이 감염증의 임상시험에 참여하는 피험자는 미생물학적 기준에 부합해야 한다. 일차 유효성 평가변수는 제품에 표시되어있는 효능효과 및 용법용량에 기재된 특정 병원균에 대한 미생물학적 유효성으로 해야 한다. 임상시험 디자인시 미생물학적 검사 기준 및 명확한 증례 정의를 포함해야 한다. 요로감염만을 대상으로 의약품을 개발한다면, 안전성 및 유효성 확립을 위한 추가 임상시험이 권장된다. 신우신염은 복합요로감염과 유사한 항생제에 유사한 용법을 가지므로 함께 연구되는 것이 권장된다. 불충분한 신우신염 환자군을 대상으로 임상시험을 진행하였다면 성공적으로 치료 결과가 나온 경우에도 그 환자군을 제외하여 평가하고 적응증에 포함시키지 않아야 한다. 그러므로 적응증을 허가하는 데에 충분하도록 그 피험자 수를 확보하도록 한다.

##### 1.2 질병 정의

정상면역 성인 환자에서 복합요로감염은 요로의 기능적, 해부학적 이상시 또는 도뇨관 삽입 시에 발생하는 열, 오한, 권태감, 옆구리 통증, 요통, 척추늑골각압통 등 임상적 증후가 국소 및 전신에 나타나는 감염으로 정의된다.

일반적으로, 복합요로감염의 위험 요소를 아래와 같이 분류할 수 있다;

- 인공삽입물(예: 카테터) 장착(삽입) 상태
- 배뇨 후 100 mL 이상의 잔뇨(신경성 방광)
- 폐쇄성 요로질환(신결석 또는 요석증, 섬유증 등)
- 기저 신장 질환으로 인한 질소혈증
- 남성의 경우 전립선 비대증으로 인한 요로폐쇄

신우신염은 침투성, 상행성 요로감염으로 정의되는데, 환자의 요에서 분리한 병원균에 의해 유발되는 균혈증과 그와 연관되는 열, 오한, 옆구리통증 등 복합요로감염의 징후 등 다양한 방식으로 임상증상을 나타낼 수 있다. 복합요로감염 및 신우신염의 경우, 가장 대표적인 병원균은 장내세균과(*Enterobacteriaceae*)이며 장구균 및 슈도모나스균(*Enterococci, Pseudomonas*) 종을 포함한다. *Coagulase-negative Staphylococci* 또는 *non-Group D Streptococci*의 경우 오염으로 간주하고, 감염증과 관련되었을 가능성을 배제한다.

## 2. 선정기준

임상증상, 미생물학적 기준에 근거하여 성인의 복합요로감염 임상시험에 참여하기 위한 선정기준은 아래와 같다.

### 2.1 임상적 상태

복합요로감염의 임상적 징후로는 열, 옆구리 통증 또는 척추늑골각압통을 보이며 추가로 오한, 구역 및 구토가 있을 수 있다.

복합요로감염 평가 시험에 등록하고자 하는 환자의 경우는 아래와 같은 기저상태에 따라 분류할 수 있다;

- 열기준 : 액와 측정시 38°C 이상
- 인공삽입물(예: 카테터) 장착(삽입) 상태
- 배뇨 후 100 mL 이상의 잔뇨(신경성 방광)
- 폐쇄성 요로질환(신결석 또는 요석증, 섬유증 등)
- 기저 신장 질환으로 인한 질소혈증
- 남성의 경우 전립선 비대증으로 인한 요로폐쇄

### 2.2 미생물학적 기준

임상시험 개시에 앞서 요로감염을 유발하는 병원균에 대하여 시험약 및 대조약에 대한 항생제 감수성 검사를 실시해야 한다.

치료 전 시험 등록 48시간 이내 무균적으로 채취한 중간뇨 또는 도뇨관으로 채취한 요 배양 결과가 양성이어야 한다(요로감염 병원체와 일치하는 세균이 환자의 요 검체에서 분리되며, 각 병원균은  $\geq 10^5$  CFU/mL으로 존재하여야 함). Foley bag에서 얻은 요 검체를 사용해서는 안 된다.

### 3. 제외 기준

항생제 임상시험에 적용되는 일반적인 제외 기준 이외에도, 복합요로감염 시험에 참여하는 환자에 대하여 다음의 제외 기준을 적용한다;

- 전립선염
- 14일 이상의 치료가 요구되는 난치성 감염
- 치료 전 시험 등록 48시간 이내에 24시간을 초과하여 다른 항생제로 투약하며 치료를 받은 환자
- 단순 요로감염
- 회장루프(ileal loops) 또는 방광요관역류(vesico-ureteral reflux)
- 신장 이식

### 4. 투여 방법

시험약 투여 방법에 따라 최소 7-14일 동안 치료기간을 가져야 하며, 특정 투약 방법과 투약 기간을 계획서에 명시하고, 적절한 대조약의 선정과 용법은 관련 부서와 협의하여야 한다. 주사제로 치료를 시작하여 중간에 경구 항생제로 전환하는 경우, 이 사항을 계획서에 명시해야 한다. 주사제에서 경구제로 전환할 때의 적용 기준과 이러한 전환을 타당하게 입증할 환자 상태 변화를 기록하는 임상 절차 및 기타 절차를 사전에 제시해야 한다.

### 5. 평가를 위한 방문

#### ① 치료 전 방문

피험자는 선정 및 제외 기준에 부합되어야 하며, 요로감염 검체 배양 전 피험자의 사전 동의가 있어야 한다. 피험자병력, 신체검사, 활력징후, 임신 테스트(필요시), 요 정량배양 및 감수성, 요 검사, 혈청생화학, 일반혈액검사 등을 포함한 치료 전 평가는 시험 개시 전 48시간 내에 수행되어야 한다. 배양결과 확인 전 무작위배정이 허용된다.

조기 투약 중단·탈락 기준과 해당 환자의 처리방법을 미리 정해놓아야 하고, 내성균주 때문이거나 배양결과 음성임에도 치료에 임상적으로 반응을 보이지 않는 환자의 경우, 시험자가 판단하여 치료의 지속여부를 결정하고 이러한 이유로 연구에서 제외되면 임상적 실패로 간주 할 수 있다.

#### ② 치료 중 방문

치료 중 방문 일정은 선택적이며 연구대상 약물과 원인은 병원균에 따라 다를 수 있지만 통상

적으로 3-7일째 방문하여 실시한다.

환자가 48시간 동안 열이 없는 경우 주사제로 치료를 시작하여 중간에 경구 항생제로 전환하거나 활력징후, 요 검사 및 배양, 임상적 유효성·부작용에 대한 분석 평가 등을 실시한다.

### ③ 치료 종료 시점 방문

치료 종료 시점의 평가를 위한 방문은 선택 사항이다. 치료 종료 시점 방문으로 치료 종료 후 방문을 대체해서는 안 된다.

### ④ 치료 종료 후 방문

치료 종료 이후 5-9일 이내에 방문하여 요 배양, 요 검사 및 신체검사를 실시하여 임상적 효능을 평가하고 혈청생화학, 일반혈액검사와 이상반응을 평가한다. 이 시기의 시험은 치료 종료 시점에 해당되는 것으로 간주한다. 임상적 유효성 평가를 위한 단기 및 장기 추적 방문 시기는 시험약의 반감기와 연구 대상 질병의 임상적 경험을 바탕으로 정한다.

### ⑤ 후기 치료 종료 후 방문

이전 방문에서 얻은 정보와 함께, 치료 종료 후 4-6주후 방문 결과를 토대로 연구 대상 항생제의 임상적/미생물학적(활용 가능한 경우) 유효성을 결정하고 내성 발생 여부를 판단한다. 임상 시험 계획서에 따라 이학적 검사결과, 실험 검사 결과를 기록한다. 환자가 시험약 투약일정을 준수했지만 이 시점까지도 치료에 반응을 보이지 않거나, 부작용을 보일 경우 임상 실패로 간주할 수 있다.

## 6. 결과

### 6.1. 임상적 결과

피험자는 선정 및 제외기준에 부합해야 하며, 전체 치료과정을 완료해야 하고, 추가적인 항균 치료를 받지 않아야 하며, 지정 시점에 방문해야 한다. 일차 유효성 평가변수는 임상적 유효율이다. 환자의 기준 징후, 증상 및 기타 실험 검사 결과와 치료 후 방문 또는 치료 종료 후 방문 시의 환자 평가 결과의 비교를 바탕으로 치료에 대한 환자의 반응을 판단한다. 시험도중 실패 판정이 되면 치료 종료 후 방문 시에도 실패로 판정한다. 임상적 반응 평가는 다음과 같이 정의한다.

a. 임상적 치유 : 5-9일 치료 종료 후 방문 시에 평가했을 때에 요로 감염 징후 및 증상이 모두 완전하게 해결되고, 추가적인 항균치료가 사용되지 않은 경우

b. 임상적 실패

- 치료에 대한 임상적 반응을 보이지 않거나 요로감염의 징후 또는 증상의 지속
- 치료 종료 후 방문 시 또는 그 이전 요로감염의 징후 및 증상이 재발한 경우
- 해당 감염증에 대하여 시험 항생제 이외에 또는 이에 추가하여 항균 치료 사용

## 6.2. 미생물학적 결과

피험자는 위에서 제시한 임상적 선정·제외 기준을 충족해야 하며, 또한 요 검체 배양에서 병원균이 확인( $\geq 10^5$  CFU/mL)되어야 한다. 미생물학적 반응은 다음과 같이 정의 한다.

- a. 검체 : 무균적으로 채취한 중간뇨 또는 도뇨관으로 채취한 요
- b. 박멸 : 치료 종료 후 방문 시에 요 검체를 취하여 배양했을 때, 최초  $\geq 10^5$  CFU/mL이었던 모든 병원균이  $< 10^4$  CFU/mL으로 감소된 것을 보인 경우
- c. 지속 : 치료 종료 후 어느 시점에서라도 요 검체를 취하여 배양했을 때, 최초 병원균이  $\geq 10^4$  CFU/mL인 경우
- d. 균교대 감염 : 감염 징후 및 증상이 있는 환자에서 치료 중에 취한 검체로부터 최초 병원균 이외의 다른 병원균이  $\geq 10^5$  CFU/mL로 자란 경우
- e. 신규 감염 : 치료 종료 이후 검체를 취해 배양했을 때, 최초 병원균 이외의 새로운 병원균이  $\geq 10^5$  CFU/mL로 자란 경우

## 6.3. 치료 후 4-6주에서의 추적 검사 평가

각 치료군의 재발률을 평가하는 추적 검사로, 임상적·미생물학적 반응은 다음과 같이 정의 한다.

- a. 임상적 결과
  - 지속적 치유 : 치료 시작전의 모든 징후 및 증상이 치료 종료 후 4-6주의 추적 검사에서 완전하게 해결
  - 실패 : 결과가 치료 종료 후 방문시 실패
  - 재발 : 치료 종료 후 조기평가에서 발견되지 않던 징후 및 증상이 4-6주의 추적검사에서 발생하는 경우
- b. 미생물학적
  - 장기간, 지속적 박멸 : 치료 종료 후 4-6주의 추적 검사에서 최초  $\geq 10^5$  CFU/mL이었던 모든 병원균이  $< 10^4$  CFU/mL으로 감소한 경우
  - 지속 : 치료 종료 후 어느 시점에서라도 요 배양 결과, 최초 병원균이  $> 10^4$  CFU/mL인 경우. 치료 종료 후 방문 자료가 최종결과로 이월됨
  - 균교대 감염 : 치료 중 요 검체로부터 최초 병원균 이외의 다른 병원균이  $\geq 10^5$  CFU/mL 로 분리되는 경우
  - 재발 : 치료 종료 후 방문에서 최초 병원균이 박멸되었으며 그 이후 4-6주의 추적검사를 포함한 어느 시점에서라도 동일 균주 요 배양 결과가  $\geq 10^4$  CFU/mL인 경우
  - 신규 감염 : 치료 시작전  $\geq 10^5$  CFU/mL 수준으로 발견된 최초 병원균 이외에 다른 병원균이 치료 완료 후  $\geq 10^5$  CFU/mL으로 발생하는 경우

## 7. 통계학적 고려사항

임상시험 통계지침 및 ICH-E9 통계적 원리에 기초하여, 시험약 또는 위약·대조군의 확립된 용량 투여기간(고정용량 또는 가변용량 투여기간)을 고려하여 분석을 수행해야 한다.

## II. 요로감염질환에서의 항생제 임상시험평가지침 : 단순요로감염

본 지침은 요로감염을 위한 항생제의 개발을 대상으로 한다. 단순요로감염을 대상으로하며, 복합요로감염 및 신우신염은 제외한다. 이는 감염증 치료용 항생제를 개발하는 제약업계를 지원하기 위한 지침의 하나로 여기에 제시된 정보는 임상시험 계획, 임상시험 디자인, 임상시험수행 및 수행과정의 적절한 모니터, 분석에 필요한 관련 데이터의 수집, 그리고 임상시험 데이터의 적절한 분석 방법을 설계하는데 도움이 될 것이다. 이 지침에 제시된 바에 따라 임상시험을 계획하고 수행하면, 해당 항생제가 특정 감염증의 치료에 안전하고 유효한지 판단하는데 유용할 것이다.

### 1. 시험 시의 고려 사항

#### 1.1. 임상시험 특성

요로감염을 적응증으로 하는 임상시험에서 안전성 및 유효성 확립을 위해(즉, 이미 승인 받은 제품이나 사전에 합의한 대조 치료 방법의 유효성과 비교해 비열등성 또는 우월성) 적절한 다기관 비교 임상시험이 권장된다. 관련부서와 사전 협의하여 적절한 통계적 시험에 대해 협의하고 치료군 별로 적정 피험자수를 산출하는 것이 바람직하다. 이 감염증의 임상시험에 참여하는 피험자는 미생물학적 기준에 부합해야 한다. 일차 유효성 평가변수는 치료요법 중지 후 5-9일에서의 요 배양 검사 결과이다. 임상시험 디자인시 미생물학적 검사 기준 및 명확한 증례 정의를 포함하여야 하고, 단순 요로감염에서의 임상적 유효성 확립 및 PK/PD 자료를 제출하여야 한다. 감염 신체 부위에 시험약이 확산되어 적정 시기 동안 해당 병원균에 대한 MIC90 이상 수준의 농도를 유지한다는 점을 증명하는 조직 분포 실험 결과는 임상적 유효성을 뒷받침하는 근거로 이용될 수 있고, 이러한 조직 분포에 대한 실험은 적절하게 수행된 대조 임상시험 결과를 뒷받침하는데 도움이 되는 자료가 될 수 있다.

해당 환자의 각 증상에 대하여 가장 효과적이면서 부작용이 적은 투여량을 결정하여야 한다.

### 2. 선정 기준

임상시험 개시에 앞서 요로감염을 유발하는 병원균에 대하여 시험약 및 대조약에 대한 항생제 감수성 검사를 실시해야 한다.

- 임신하지 않은 성인 여성
- 요로감염의 임상적 징후 및 증상이 시험 시작 72시간 이내에 나타나는 경우(예: 배뇨 장애, 빈뇨, 절박뇨, 상부 치골 통증)
- 치료 전 시험 등록 48시간 이내에 무균적으로 채취한 중간뇨 또는 도뇨관으로 채취한 요

배양 결과가 양성(요로감염 병원체와 일치하는 세균이 환자의 요 검체에서 분리되고 각 병원균이  $10^5$  CFU/mL 이상)

### 3. 제외 기준

항생제 임상시험에 적용되는 일반적인 제외 기준 이외에도, 단순요로감염 시험에 참여하는 환자에 대하여 다음의 제외 기준을 적용한다.

- 남성
- 임산부, 수유부, 또는 의학적으로 인정되는 유효한 피임법을 사용하지 않는 여성(임산부의 요로감염 치료를 위한 항생제 임상시험의 경우 해당 심사부서와 사전 합의 요망)
- 치료 전 12개월 이내에 급성 단순 요로감염에 해당하는 증상이 3회 이상 발현한 경우
- 요로감염의 위험요소를 가진 환자 [결석, 협착, 원발성 신장 질환(예: 다낭성 신장 질환), 신경성 방광]
- 치료 전 96시간 보다 이전에 증상이 시작된 환자의 경우
- 38 °C 이상의 체온, 옆구리 통증, 오한 등 상부요로감염의 증상이 발현한 경우
- 시험약 및 대조약에 대한 항생제 과민반응 환자
- 24시간 초과하여 추가치료 받은 환자

### 4. 투여방법

필요한 치료 기간은 시험약의 투여방법에 따라 단회 또는 3-10일 정도의 치료가 바람직하다. 적절한 대조약의 선정을 위해 안전성 및 유효성이 인정되고, 맹검 연구 및 임상연구평가가 용이한 의약품을 선택해야 한다.

### 5. 평가를 위한 방문

#### ① 치료 전 방문

요로감염 검체 배양전 피험자의 사전 동의가 있어야 한다. 피험자 병력 및 이학적 검사(환자 이력 분석평가, 신체검사, 활력징후, 임신테스트, 요 정량배양 및 감수성, 요 검사, 혈청생화학 검사, 일반혈액검사 등)를 포함한 치료 전 평가 항목 및 결과는 환자 개인의 증례기록서에 기록되어야 한다.

#### ② 치료 중 방문

치료 중 평가를 위한 방문은 선택사항이다.

#### ③ 치료 종료 시점 방문

치료 종료 시점 방문으로 치료 후 종료 방문을 대체해서는 안 된다.

#### ④ 치료 종료 후 방문(치료평가 방문)

치료 종료 이후 5-9일 이내에 방문이 필요하며 표에 기재되어있는 검사가 수행되어야 하며, 증례기록서에 각 검사결과가 기록되어야 한다.

⑤ 후기 치료 종료 후 방문

이 방문은 환자의 치료 후 증상의 재발에 대해 분석 평가하는데 유용하다. 그러나 이 검사가 누락된 환자가 주요 효능 평가에서 제외되는 것은 아니다. 환자의 최소 50 %를 대상으로 재발에 대해 분석 평가할 것이 권고된다.

평가·관찰	방문			
	1 기준일 0*일	1A <sup>a</sup> 치료중	2 치료 후 5-9일	3 치료 후 4-6주
선정·제외	✓			
피험자 사전동의	✓			
과거 병력	✓			
신체검사	✓		✓	✓
활력징후	✓	✓	✓	✓
임상적 평가	✓	✓	✓	✓
임신 테스트 <sup>b</sup>	✓			
미생물학 (요배양 및 항생제감수성)	✓	✓	✓	✓
요 검사	✓	✓	✓	✓
혈액학	✓		✓	
화학	✓		✓	
이상반응	✓	✓	✓	✓

\* 위와 같이 방문일을 보고서에 기록한다. 0 일= 최초 복용일

a 방문 1A는 선택적 방문이다. 이때에는 전화로 연락하거나 직접 방문한다.

b 가임기 여성 전체에 대하여 혈청 임신검사를 실시해야 한다.

## 6. 결과

### 6.1. 임상적 결과

피험자는 선정 및 제외기준에 부합하는 단순 요로감염의 징후 및 증상의 여성이어야 하며, 전체 치료과정을 완료해야 하고, 치료 종료 후 방문(치료평가 방문)을 해야 한다. 임상적 반응 평

가는 다음과 같이 정의한다;

- a. 임상적 치유 : 5-9일 치료 종료 후 방문 시에 평가했을 때, 요로 감염 징후 및 증상이 모두 완전하게 해결되고, 추가적인 항균치료가 사용되지 않은 경우
- b. 임상적 실패
  - 치료에 대한 임상적 반응을 보이지 않거나 요로감염의 징후 또는 증상의 지속
  - 치료 종료 후 방문 시 또는 그 이전 요로감염의 징후 및 증상이 재발한 경우
  - 해당 감염증에 대하여 시험 항생제 이외 또는 이에 추가하여 항균 치료 사용

## 6.2. 미생물학적 결과

피험자는 위에서 제시한 임상적 선정·제외 기준을 충족해야 하며, 또한 요 검체 배양에서 병원균이 확인( $\geq 10^5$  CFU/mL)되어야 한다. 미생물학적 반응은 다음과 같이 정의 한다;

- a. 박멸 : 치료 종료 후 방문 시에 요 검체를 취하여 배양했을 때, 최초  $\geq 10^5$  CFU/mL이었던 모든 병원균이  $< 10^4$  CFU/mL으로 감소된 것을 보인 경우
- b. 지속 : 치료 종료 후 어느 시점에서라도 요 검체를 취하여 배양했을 때, 최초 병원균이  $\geq 10^4$  CFU/mL 인 경우
- c. 균교대 감염 : 감염 징후 및 증상이 있는 환자에서 치료 중에 취한 검체로부터 최초 병원균 이외의 다른 병원균이  $\geq 10^5$  CFU/mL로 자란 경우
- d. 신규 감염 : 치료 종료 이후 검체를 취해 배양했을 때, 최초 병원균 이외의 새로운 병원균이  $\geq 10^5$  CFU/mL로 자란 경우

## 6.3. 치료 후 4-6주에서의 추적 검사 평가

적응증의 재발률을 평가하는 추적 방문 검사로, 임상적 · 미생물학적 반응은 다음과 같이 정의 한다.

- a. 임상적 결과
  - 지속적 치유 : 치료 시작전의 모든 징후 및 증상이 치료 종료 후 4-6주의 추적 검사에서 완전하게 해결
  - 실패 : 결과가 치료 종료 후 방문시 실패
  - 재발 : 치료 종료 후 조기평가에서 발견되지 않던 징후 및 증상이 4-6주의 추적검사에서 발생하는 경우
- b. 미생물학적 결과
  - 장기간, 지속적 박멸 : 치료 종료 후 4-6주의 추적 검사에서 최초  $\geq 10^5$  CFU/mL이었던

던 모든 병원균이  $< 10^4$  CFU/mL으로 감소한 경우

- 지속 : 치료 종료 후 어느 시점에서라도 요 배양 결과, 최초 병원균이  $> 10^4$  CFU/mL 인 경우. 치료 종료 후 방문 자료가 최종결과로 이월됨
- 균교대 감염 : 치료 중 요 검체로부터 최초 병원균 이외의 다른 병원균이  $\geq 10^5$  CFU/mL 로 분리되는 경우
- 재발 : 치료 종료 후 방문에서 최초 병원균이 박멸되었으며 그 이후 4-6주의 추적검사를 포함한 어느 시점에서라도 동일 균주 요배양 결과가  $\geq 10^4$  CFU/mL인 경우
- 신규 감염 : 치료 시작전  $\geq 10^5$  CFU/mL 수준으로 발견된 최초 병원균 이외에 다른 병원균이 치료 완료 후  $\geq 10^5$  CFU/mL으로 발생하는 경우

## 7. 통계학적 고려사항

임상시험 통계지침 및 ICH-E9 통계적 원리에 기초하여, 시험약물 또는 위약·대조군의 확립된 용량 투여기간(고정용량 또는 가변용량 투여기간)을 고려하여 분석을 수행해야 한다.

# 항생제 임상시험평가지침

## (개정판)

---

발행일 2010년 03월 23일

발행인 윤여표

발행기관 식품의약품안전청

발행위원 장병원, 이선희, 한순영, 정혜주, 정면우,  
김영림, 박창원, 나한성, 이재숙, 승호선, 오우용,  
윤경은, 정명아, 김지영, 황혜령, 허윤주, 박현주

발행부서 의약품심사부 중앙약품과, 독성평가연구부 임상연구과

---

식품의약품안전청 의약품안전국 의약품심사부  
중앙약품과

Tel : ( 02-380-1713 ), Fax : ( 02-359-6962 )