



The No.1 & Global

Global Excellence Korea Expertise

No.1 and Global Platform CRO with One-stop Full Service

Roles of investigators for good practice of Clinical Trial and Key Considerations in Oncology Trials

DreamCIS
www.dreamcis.com

Kyeongsoon Kim., Ph.D.
COO, VP
DreamCIS

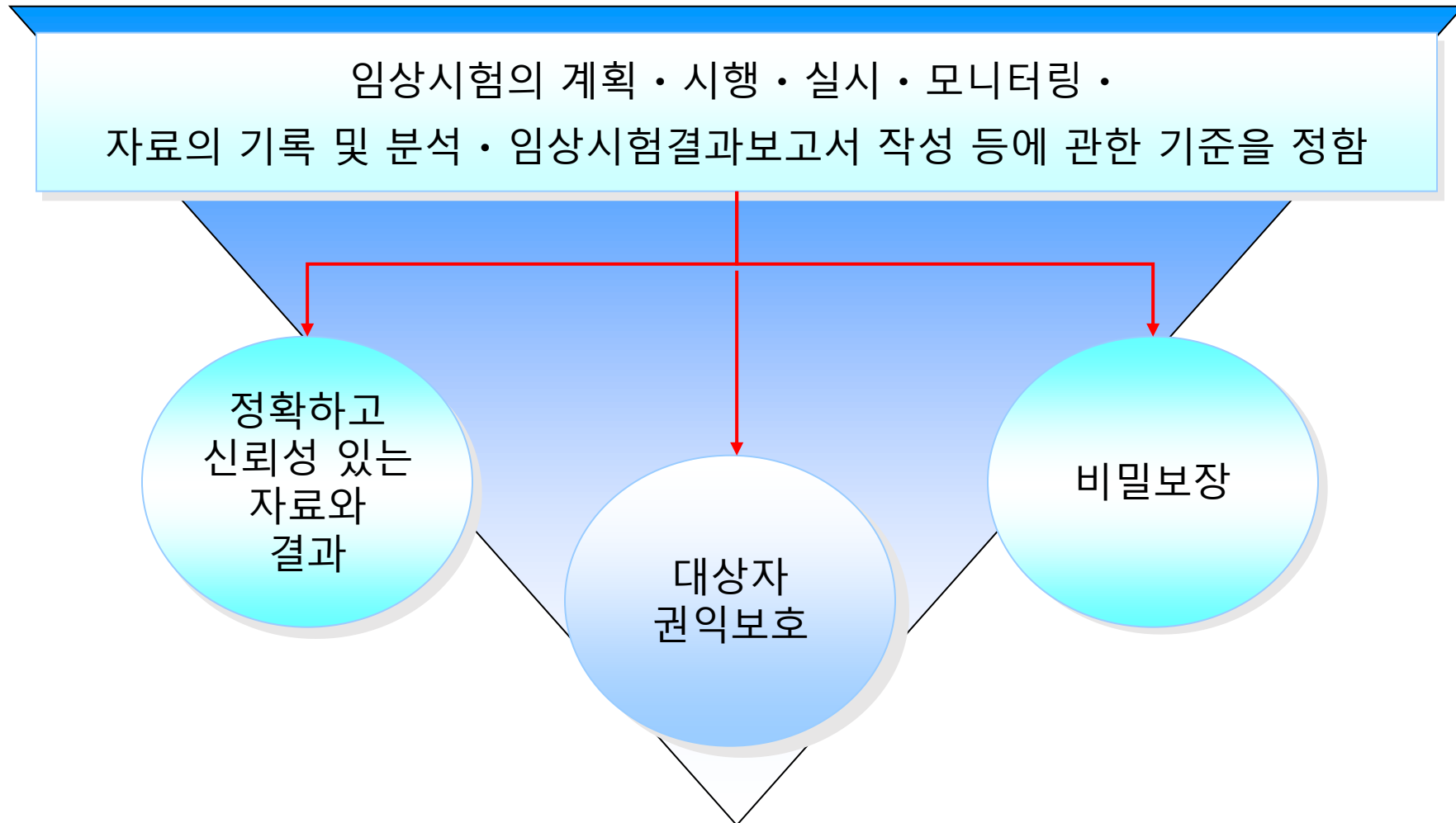
Contents

I. Organizational structure and role of participants for conducting clinical trials

II. Role and Responsibility of Investigators for Good Clinical Practice

III. Challenges in Oncology Clinical Trials

I. Organizational structure and role of participants for conducting clinical trials



인간 대상자를 포함하는 연구의 계획(설계), 실행, 기록, 분석이

◆ 윤리적이고, ◆ 과학적이, ◆ 신뢰성이 있어야 한다.

임상시험의 윤리성

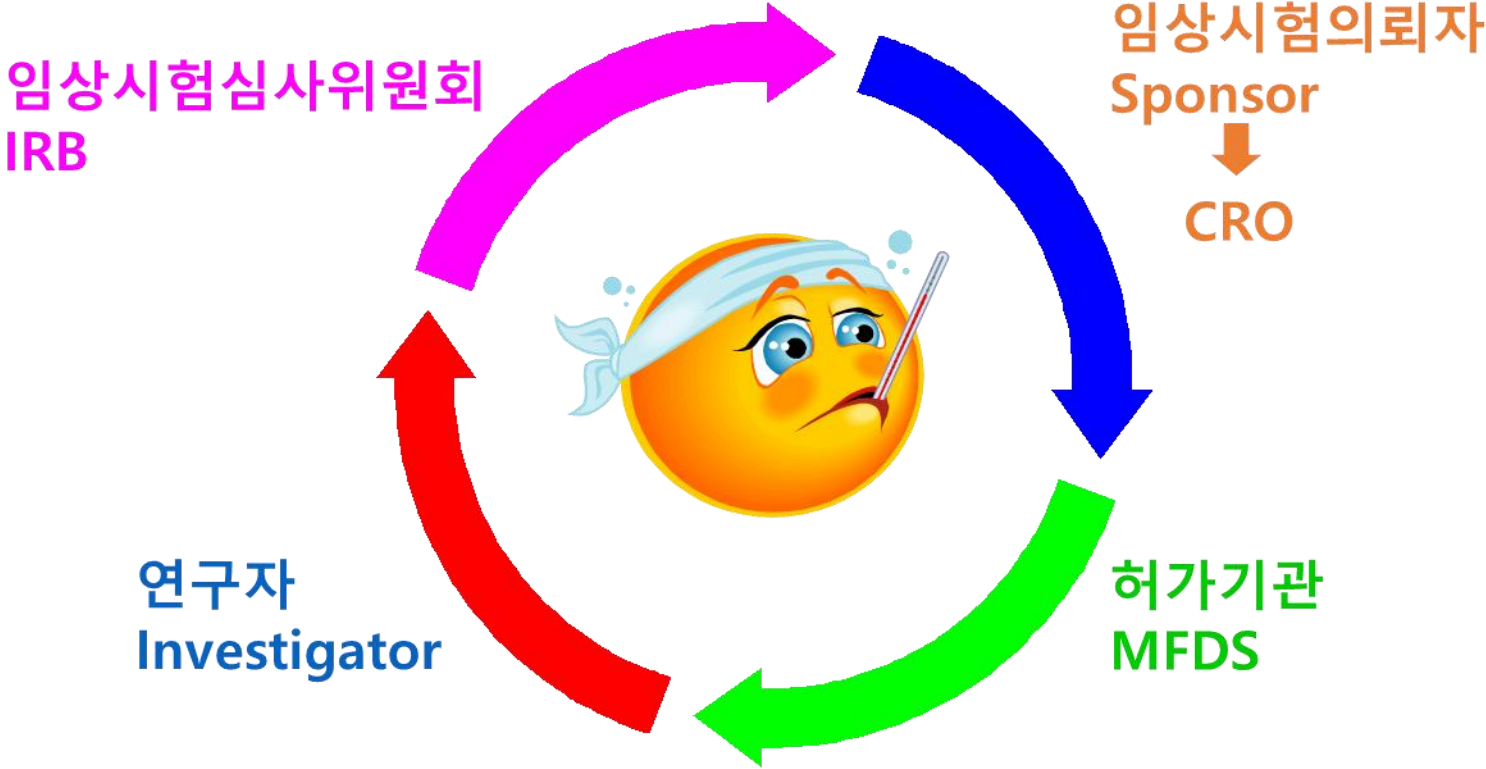
- 대상자의 인권, 안전, 복지가 보호 ⇒ 대상자 존중
- 대상자의 자발적 참여
- 적절한 동의서
- 공정한 대상자 선정
- 사회적 가치
- 독립 IRB 의 심의
- 과학적

임상시험의 과학성

- 목적의 필요성 : 목적이 과학적, 사회적으로 필요한 것인가?
- 방법의 타당성
 - 근거가 될 기초자료(전임상, 성능, 과학적 참고문헌 등)이 충분한가?
 - 치료군 간의 비교성 ⇒ 현재 시험설계로 목적을 달성할 수 있는가?
 - 결과의 일반화 가능성 ⇒ 시험결과를 잘못 일반화할 가능성은 적은가?
- 통계적 건전성
 - 통계분석 방법이 적절한가?
 - 표본크기는 적절한가?

임상시험의 신뢰성

- 임상시험관리기준(KGCP)의 준수
 - ⇒ KGCP(임상시험실시기준)의 준수는 대상자의 권리, 안전, 복지가 보호되며 임상시험의 연구결과가 신뢰할 만하다는 것을 보증해주는 의미를 지닌다
- 과학성, 윤리성에 기초한 계획서/ 증례 기록서(CRF)
- 질적 자료관리 (CDM)
- 시험용의약품의 품질보증 (QA)



- A person responsible for the conduct of the clinical trial **at a trial site.**
- If the trial is conducted by a team if individual at the trial site, the investigator is the leader of the team called as **principle investigator**

Role & Responsibilities

FDA regulations(21CFR312.52), ICH-GCP mandate that **sponsor only use trained and qualified investigators**

A. Initiating a clinical trial

- contracts and agreements
- Obtain EC/IRB approval to conduct the trial
- Constituting a study team
- Planning & ensuring resources a required for conduct of trial
- Attend the trial training meeting along with the study team

B. Conduct of the trial

- Recruitment of subjects
- Informed consent documents adminitrsation
- Medical care of trial subject
- Communication with EC/IRB
- Communication with sponsor
- Documenting errors, violation, non-compliance etc.,
- Financial tracking
- Ensuring confidentiality

C. Site closure

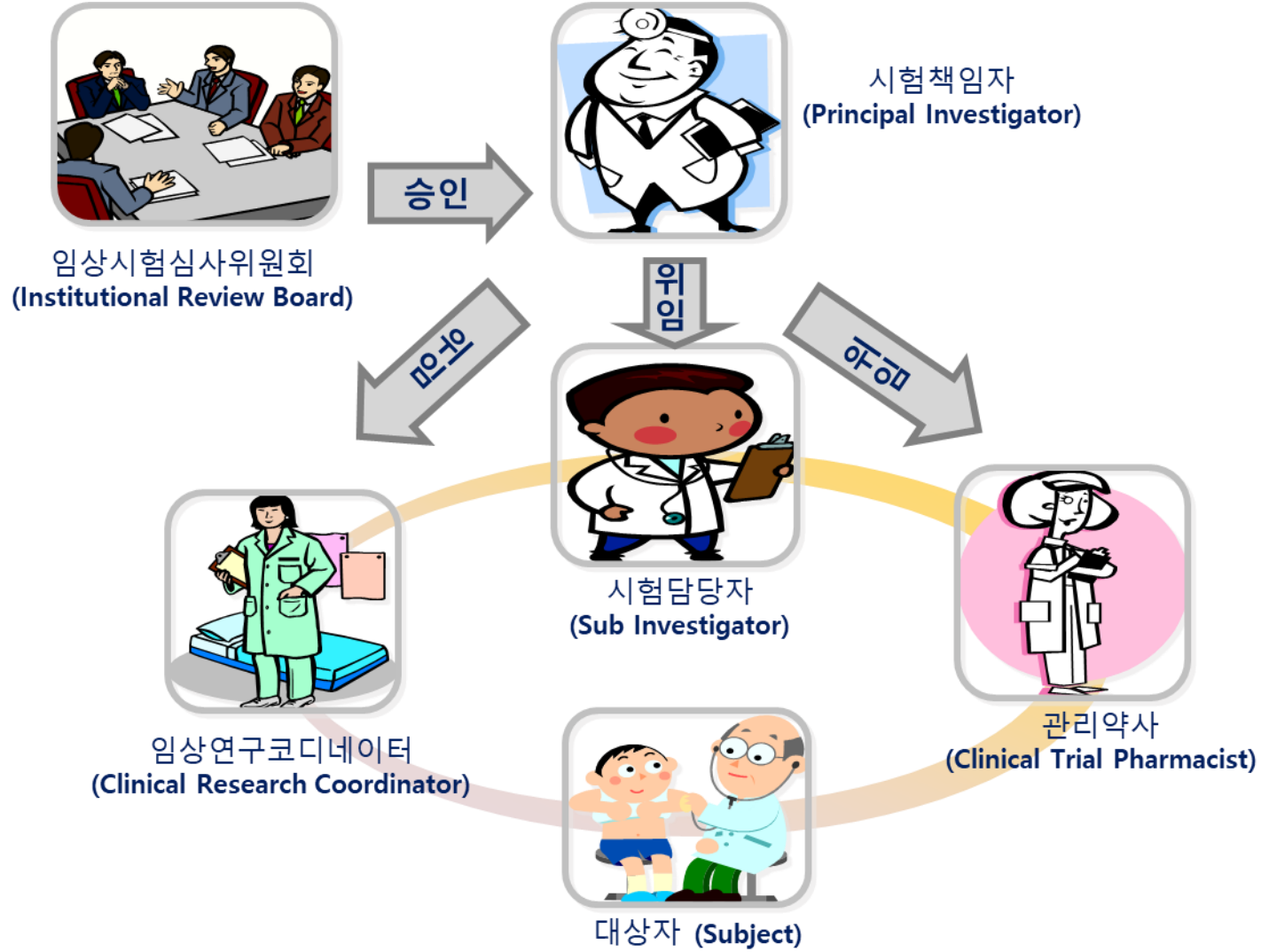
- Final report to IRB/EC
- Providing all data/documents required at site closure to sponsor
- Return of equipment, investigational product
- Achival of the trial data for duration as soon as a specified in the contract
- Premature termination or suspension of a trial



CRO : Contract Research Organization, **SMO** : Site Management Organization

- **가목(시험자의 자격요건 등)**
 - 교육, 훈련, 경험 갖고 있어야 하며, 최근 이력서로 입증 가능해야 함
 - 임상시험용 의약품, GCP, 관련규정 숙지 및 준수
 - 모니터링, 점검, 실태조사에 응해야 함
 - 임상시험 관련 업무 위임한 시험담당자 명단 확보, 유지
- **나목(임상시험 실시에 필요한 자원 확보)**
 - 의뢰자와 합의한 기간 내에 대상자 등재 및 임상시험에 대한 시간 할애
 - 자격요건을 갖춘 시험담당자, 시설, 장비 확보
- **다목(시험자의 대상자 보호의무)**
 - 대상자에 대한 모든 의학적 결정에 대한 책임
 - 대상자에게 발생한 모든 이상반응에 대한 의학적 처치
- **라목(심사위원회와 시험책임자의 정보 교환)**
- **마목 (임상시험 계획서 준수)**
 - 의뢰자와 합의되고 IRB/MFDS 승인을 득한 계획서 준수(연구자/의뢰자간 서명)
 - 계획서 위반 시 문서화

- **바목 (임상시험용 의약품의 관리)**
 - 시험책임자와 관리약사의 관리 책임
 - 의약품 인수, 재고, 대상자별 투약, 반납에 대한 기록
 - 계획서에 따라 투여되고 관리되는지 확인
- **사목 (무작위배정 및 눈가림해제)**
- **아목 (대상자의 동의)**
- **자목 (기록 및 보고)**
- **차목(진행상황 보고)**
 - 적어도 1년에 1회 이상 또는 IRB요청 시 임상시험 진행에 대한 서면 요약을 IRB에 보고
 - 대상자에 대한 위험을 증가 시키거나 임상시험의 실시에 중대한 영향을 미치는 변화 또는 변경에 대해 의뢰자 또는 IRB에 신속시 문서 보고
- **카목(안전성과 관련한 보고)**
- **타목(임상시험의 조기종료 또는 중지)**
- **파목(임상시험 완료보고)**



II. Role and Responsibility of Investigators for Good Clinical Practice

“시험자(Investigator)”란 시험책임자, 시험담당자 및 임상시험조정자 를 말한다.

- 시험책임자 (Principal Investigator) 라 함은 시험기관에서 임상시험의 수행에 대한 책임을 갖고 있는 사람을 말한다.
- 시험담당자 (Subinvestigator) 라 함은 시험책임자의 위임 및 감독 하에 임상시험과 관련된 업무를 담당하거나 필요한 사항을 결정하는 의사.치과의사.한의사 및 그 밖의 임상시험에 관여하는 사람을 말한다.

시험담당자(임상시험실시기관의 장이 지원기관과 계약을 통해 파견 받은 인력을 포함한다) : 지원기관 = SMO

<2016.10.28 추가 변경>

- “임상시험조정자(Coordinating Investigator)”란 각 임상시험실시 기관의 시험책임자 중에서 다기관임상시험에 참여하는 시험자 사이의 의견을 조정할 권한과 의무를 갖는 사람을 말한다.

의약품 임상시험 관리기준(제30조 제1항 관련)

추. "임상시험 코디네이터(Clinical Research Coordinator)"란 임상시험 수행 및 시험대상자 보호와 관련된 경험과 지식을 갖추고 시험책임자의 책임 하에 이 기준 및 관계 법령에 맞게 시험책임자가 위임한 업무를 수행하는 사람을 말한다.

- 시험기관에서 임상시험용의약품의 인수, 재고관리, 대상자별 투약, 반납 등의 업무를 수행하고, 관련 사항 기록에 대한 책임을 갖는 약사로서 시험기관의 장이 지정한 자.
- 임상시험용 의약품은 해당 **임상시험실시기관의 시험책임자와 관리약사가** 관리책임을 진다.
- 관리약사는 인수,재고관리 등 관련 업무에 대한 사항을 주기적으로 시험책임자에게 알린다.



- 임상시험의 계획, 관리, 재정 등에 관련된 책임을 갖고 있는 개인(individual), 회사(company), 실시 기관(institution), 단체(organization) 등
- 일반적으로 sponsor는 제약회사를 말하지만, 연구자주도 임상(IIT)에서는 sponsor가 연구자나 실시 기관, 단체 등이 될 수 있음

- 1) 임상시험의 품질보증 및 임상시험자료의 품질관리: 표준작업지침서 마련, 모니터링, 점검 실시
- 2) 임상시험수탁기관: 임상시험수탁기관에 위탁할 수 있으나, 의뢰자는 임상시험자료의 품질과 정확성에 대한 관리책임을 가짐
- 3) 의학적 자문: 의학적 지식과 경험을 갖춘 전문가를 지정
- 4) 관련 전문가의 자문: 임상시험의 모든 절차와 관련하여 생물통계 전문가, 임상약리 전문가 또는 의사 등 관련 전문가에게 자문
- 5) 임상시험의 관리: 임상시험에 대한 지식과 경험을 갖춘 사람이 임상시험 수행의 전반을 감독, 자료모니터링위원회를 설치
- 6) 자료의 처리: 전자기록, 전자서명, 시험대상자식별코드 사용
- 7) 기록 보관
- 8) 시험책임자 선정
- 9) 임무의 배정: 임상시험 실시 전에 임무 및 역할 배정
- 10) 대상자에 대한 보상 등: 임상시험과 관련하여 발생한 손상에 대한 보상절차 마련
- 11) 임상시험 계획서에 대한 식품의약안전처장의 승인
- 12) 심사위원회 심사사항의 확인

- 13) 임상시험용 의약품에 관한 정보 제공
- 14) 임상시험용 의약품의 제조, 포장, 표시기재 및 코드화
- 15) 임상시험용 의약품의 공급 및 취급
- 16) 임상시험 관련 자료의 열람: 임상시험 관련 자료의 열람에 관한 사항을 임상시험 계획서 또는 그 밖의 합의문서에 기재
- 17) 임상시험용 의약품의 안전성과 관련한 사항: 지속적인 안전성 평가, 신속 보고
- 18) 약물이상반응의 보고: 시험자, 식약처장, IRB에 보고 기한에 따라 보고
- 19) 모니터링 : 모니터 요원 선정, 모니터링의 범위와 유형을 정함.
- 20) 점검 : 모니터링이나 품질관리와는 별도로 실시
- 21) 위반사항에 대한 조치: 의뢰자는 즉시 이를 시정하고 재발방지 조치. 시험자의 지속적인 위반 또는 중대한 위반이 확인된 경우 해당 임상시험실시기관의 임상시험 참여를 중지 및 식약처장에게 보고
- 22) 임상시험의 조기종료 또는 중지의 보고 : 시험책임자 및 식약처장
- 23) 다기관임상시험 시 확인 사항

- **Medical Director**
- **Project Manager**
- **Clinical Research Associate:**
 - 의뢰자가 지정하여 임상시험 기간 동안 시험대상자의 안전과 권리가 보호되면서 과학적인 자료가 생성될 수 있도록 전체적으로 관리하는 일을 하는 사람
 - 의약품 임상시험 관리기준에서는 '임상시험모니터요원 (모니터요원, Monitor)라고 칭하고, 임상시험의 모니터링을 담당하기 위해 의뢰자가 지정한 자로 정의되어 있음
- **Clinical Data Manager**
- **Biostatistician**
- **Auditor**
- **PV(PharmacoVigilance) Manager**
- **RA Manager**

- ① 담당하고 있는 임상시험 기관을 관리한다.
- ② 임상시험을 성공적으로 수행될 수 있도록, 임상시험책임자/임상 시험자/관리약사, 연구간호사 등 에게 **임상시험 관리 규정 및 임상시험의 전반적인 업무에 대해 교육**한다
- ③ 기관의 연구 담당자가 해당 임상시험의 계획서(Protocol), CRF Completion guideline 에 따라 Case Report Form 입력 및 관련 guideline 과 규정에 따라 임상이 진행될 수 있도록 관리한다.
- ④ 시험약 관리, 연구비 관리 및 연구진행에 필요한 제반 사항에 대해 관리한다.
- ⑤ 임상시험의 일관성 및 신뢰성을 유지하기 위하여 임상시험의 전반적인 내용을 **모니터링** 한다.
- ⑥ 이상반응(Adverse event)등이 발생하였을 경우, 회사의 정책 및 임상시험 표준작업지침서에 기술한 이상반응 보고절차에 따라 보고한다.
- ⑦ 임상시험과 관련하여 다른 부서와 유기적 협조관계를 유지한다.
- ⑧ 시험자 파일 등 임상시험과 관련된 문서가 최신 버전으로 기관에서 작성/보관될 수 있도록 관리한다.

- 회사에서 수행하는 임상시험에서 파생되는 모든 임상자료(clinical data)를 설계, 관리하는 업무를 주도하고, 자료의 질(quality of data)에 대한 책임을 지며, 임상자료의 입력, 변경, 수정, 완료 및 승인과정을 관리, 책임지는 자를 말한다.
 - 1) 임상시험 시작 시 시험계획서 및 증례기록서(Case Report Form) 개발에 참여하여, 적절한 data 가 수집될 수 있도록 한다.
 - 2) 자료의 점검/수정/확인 작업의 진행

- 임상시험계획서
 1. 적정 대상자 수의 산출
 2. 결과분석방법 결정 및 서술
 3. 무작위 배정표 작성 및 과정 서술
 4. 그 외 통계관련 용어의 정리, 검토 및 서술
- 증례기록서(CRF) 검토
- 수집된 자료의 점검/ 수정/ 확인
- 결과보고서의 통계적 측면 기술
- 시험의 계획부터 진행, 분석의 전 과정에 참여
- 자료를 시험의 목적에 맞추어 분석

- 임상시험과 관련된 의뢰자의 임무나 역할의 일부 또는 전부를 대행하기 위하여 의뢰자로부터 계약에 의해 위임 받은 개인이나 기관
 1. Product development and formulation
 2. Clinical trial management (preclinical ~ phase IV)
 3. Central laboratory services for processing trial samples
 4. Data management services for preparation of an FDA New Drug application (NDA) or an Abbreviated New Drug Application(ANDA)
 5. Many other complementary services

<p>의약품 임상시험 관리기준(제30조 제1항 관련) </p>	<p>의약품 임상시험 관리기준(제30조 제1항 관련, 2022.12.7)</p>
<p>쿠. "임상시험실시 지원기관"(Site Management Organization, SMO)(이하 "지원기관"이라 한다)이란 <u>임상시험실시기관의 장과 계약에</u> 따라 경험과 지식을 갖춘 임상시험 코디네이터를 임상시험실시기관에 파견하여 시험책임자의 책임 하에 위임 받은 업무를 수행할 수 있도록 지원하는 기관을 말한다.</p>	<p>쿠. "임상시험실시 지원기관"(Site Management Organization, SMO)(이하 " 지원기관"이라 한다)이란 경험과 지식을 갖춘 임상시험 코디네이터를 임상 시험실시기관에 배치하여 시험책임자의 책임 하에 위임받은 업무를 수행할 수 있도록 지원하는 기관을 말한다.</p>

- ✓ 시험책임자는 임상시험실시기관의 장이 직접 고용한 임상시험 코디네이터가 부족한 경우 지원기관에서 파견한 인력에게 업무를 위임할 수 있다.
- ✓ 시험책임자는 지원기관에서 파견한 인력이 위임 받아 수행한 업무에 대해서도 감독하여야 한다.
- ✓ 시험책임자는 파견인력에게 업무를 위임하는 경우 해당 업무를 수행할 능력, 관련 교육 이수 여부 등을 확인하고 필요한 경우 직접 교육을 실시하여야 한다.

8의 2 지원기관
 지원기관은 소속 인력에 대해 교육, 훈련 전문 프로그램 등을 운영하여 위임 받는 업무를 적절히 수행할 수 있도록 관리해야 한다.

□ 국내 SMO 관련 규정

▪ 의약품 임상시험 관리기준 '2. 용어의 정의'

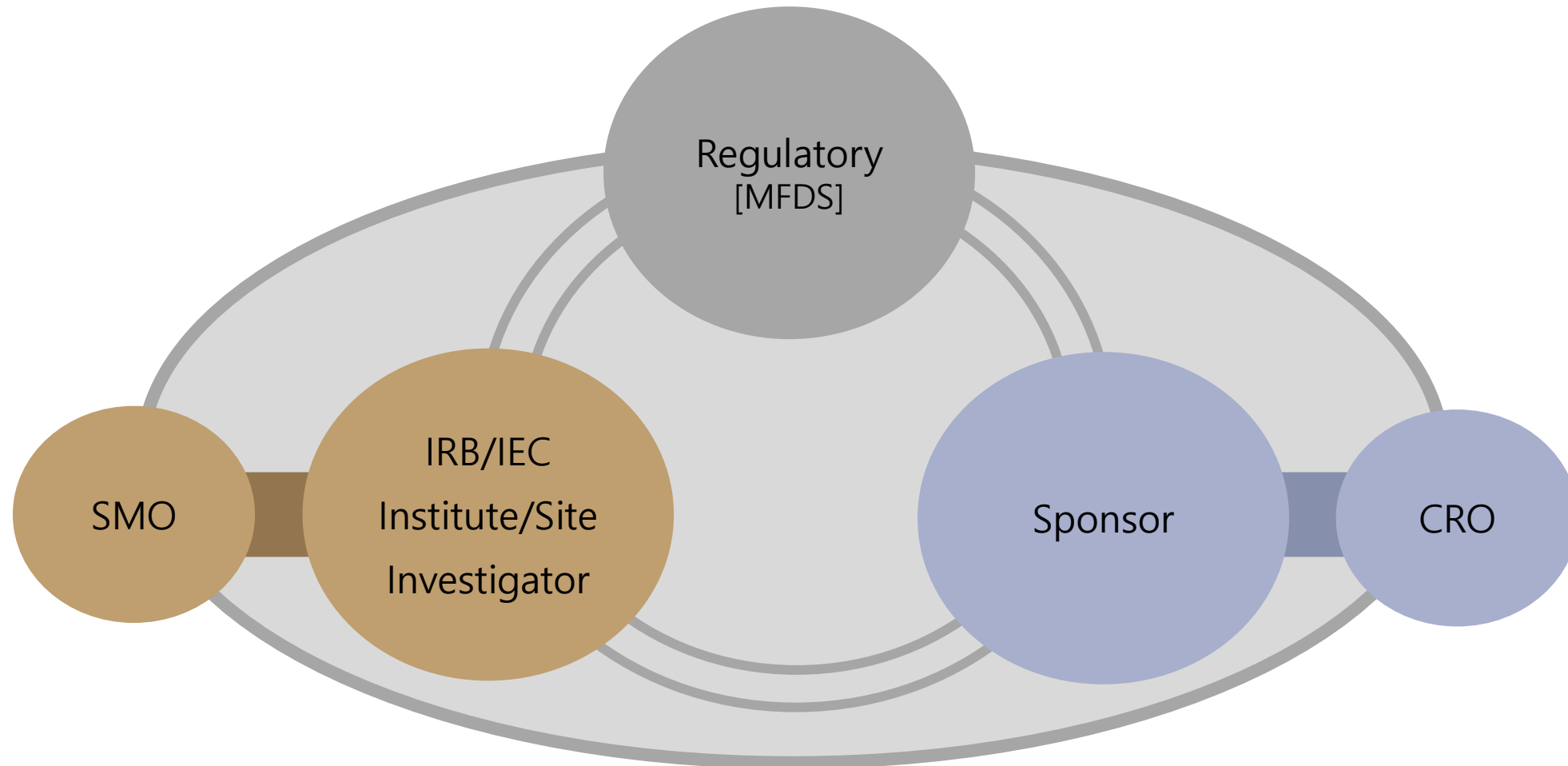
쿠. 임상시험실시 지원기관(Site Management Organization, SMO)

- 경험과 지식을 갖춘 **임상시험 코디네이터를 임상시험실시기관에 배치하여 시험책임자의 책임 하에 위임 받은 업무를 수행할 수 있도록 지원**하는 기관을 말함.

추. 임상시험 코디네이터(Clinical Research Coordinator)

- 임상시험 수행 및 시험대상자 보호와 관련된 경험과 지식을 갖추고 시험 책임자의 책임 하에 이 기준 및 관계 법령에 맞게 **시험책임자가 위임한 업무를 수행하는 사람**임.
- ※ 의료법 제2조제1항에 따른 의료인이 아닌 경우에는 시험책임자로 부터 의료법 제2조제1항 **면허범위 내의 업무를 위임 받아 수행**할 수 없음.

□ Functional Organization



□CRO vs. SMO

Item	CRO	SMO
수행 업무	Sponsor의 업무 대행	Investigator의 업무 대행 IRB 업무 대행
업무 주체	CRA	CRC/SMA
주요 업무	Monitoring, 계획서 및 보고서 작성 등	시험대상자 관리, 근거자료, CRF 작성 등
시험대상자 관리	불가	가능
임상시험 data 생성 및 수정	불가	가능

01

Study Support

- 실시기관의 환자 등록 지원
- 실시기관 교육진행 및 관리
- 실태조사 및 점검 준비 및 진행 후 f/u
- 임상시험 관련 물품 관리
- IRB 업무
초기심의, 변경심의, 지속심의, 종료 보고, 결과보고, SAE 보고, 위반보고 등
- 콜센터 운영
- 광고, 홍보 대행(지하철, 신문 등)
- 콜센터 접수 환자의 병원 연계 서비스
- 안전성 정보 보고 업무



02

Site Management

- 실시기관 담당자 Training
- 임상시험 관련 일정 및 진행 관리
- 시험대상자 등록 및 관리
- 시험대상자 등록 사전업무
- 시험대상자 교육
- 실시기관의 근거 문서 작성 및 관리
- 증례기록서 작성 및 관리
- 검체 채취 및 관리, 운송
- AE/SAE 기록, IRB 보고 및 관리
- 임상시험의약품 투여 및 관리
- Rater 업무



03

Data Management

- CRF development
- Data verification (Query Management)
- Medical coding
- SAE reconciliation



“ 임상시험에서 CRC 업무가 점점 더 중요해지기 때문”

CRC는 임상시험 수행에 필수적인 인력이며, 임상시험 데이터의 퀄리티에 직접적으로 영향을 주는 중요한 역할

책임연구자에 비해 권한은 적지만 임상시험의 전반적인 관리를 진행하고 있으므로, 실질적으로 책임은 더 크며, 효율적인 임상시험 진행을 위하여 CRC의 체계적인 역할수행과 관리가 필요함

임상시험의 성공적인 수행을 위하여 우수한 자질을 갖춘 전문인력의 확보가 중요하며, 이러한 전문인력 중 책임연구자를 도와 임상시험의 전반적인 수행 및 지원을 하는 인력이 바로 CRC

임상시험 규정을 준수하여 이끌어 갈 수 있는 전문적인 임상시험 담당자의 필요성이 점점 커지고 있으며 CRC의 역할은 더욱 중요해지고 있음



임상시험의 퀄리티에 직접적인 영향을 주는 중요한 역할

효율적인 임상시험 진행을 위해 CRC 역할 필요

임상시험의 성공적인 수행을 위하여 우수한 자질을 갖춘 전문인력 확보가 중요

임상시험의 고도화로 CRC의 필요성이 확대

III. Challenges in Oncology Clinical Trials

5.1% of new cancer drugs tested in Phase I : FDA approval

The success rate from Phase I to Phase II : 63%, only to drop to 25% from Phase II to Phase III

the LOA (likelihood of approval) for solid tumor programs is only 4.1%, versus 8.1% for hematologic programs.

1. Absence of Scientific Knowledge

: lack of preclinical data and post-marketing reports, effectiveness and toxicity → impact on recruitment

2. Hurried Process

: time-sensitive - insufficiently staffed programs → fail → Need network of professionals

3. Missteps in Study Design

"Traditional clinical trials are straightforward and purposely simple [...] The problem is that cancer is many, many diseases. Our erstwhile taxonomy by organ of origin may have hindered progress as much as it helped." ([*The Brave New World of clinical cancer research: Adaptive biomarker driven trials integrating clinical practice with clinical research*](#), Dr. Donald Barry)

4. Recruitment Obstacles

- Trial availability (sufficiently staffed and equipped)
- Site access
- Oncologist's willingness to propose enrollment
- Clinical staff commitment(on-site sufficiently trained)
- Patient's concerns

5. (Mis)use of Statistics and Data

Common statistical concerns in clinical trials (Epidemiology and Biostatistics Dr. Scott R.)

- Poor p-value interpretation
- Need for confidence intervals
- The intent-to-treat principle
- Missing data
- Multiplicity
- Subgroup analyses
- Association vs. causation
- Reporting
- Probability and Bayesian statistics
- Clinician-statistician interaction and communication

6. Surrogate Endpoints vs Event Endpoints

Of 55 regulatory approvals made by the FDA on the basis of improvements in surrogates between 2009 and 2014, 65% (36) had no trial-level validation studies. (Kim & Prasad, 2017)



T h a n k Y o u

dreamcis
A TIGERMED COMPANY