

임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 긴급 사용: 윤리적 고려사항

**임상시험 이외의
입증되지 않은 임상 개입의 긴급 사용:
윤리적 고려사항**

©[국가생명윤리정책원] [2025]. 본 번역물은 세계보건기구(WHO)에 의해 작성된 것이 아닙니다. WHO는 이 번역물의 내용이나 정확성에 대해 책임을 지지 않습니다. 원본 영어판 「임상시험 외에서 입증되지 않은 임상적 개입의 긴급 사용: 윤리적 고려사항」(제네바: 세계보건기구; [2022]), 「Emergency use of unproven clinical interventions outside clinical trials: ethical considerations」(Geneva: WHO; [2022])이 공식적이고 구속력 있는 판본입니다. 해당 원본은 CC BY-NC-SA 3.0 IGO 라이선스에 따라 제공됩니다. 이 번역물은 CC BY-NC-SA 3.0 라이선스 하에 제공됩니다.

목차

감사의 글	iv
약어	v
용어해설	vi
요약	xi
1. 서론	1
1.1 공중보건 위기상황 동안 연구를 수행해야 할 윤리적 의무	2
1.2 공중보건 위기상황 동안 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입의 예외적 사용	2
1.3 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입의 긴급사용에 대한 공중보건 윤리적 정당성	4
1.4 프레임워크의 범위 및 입증되지 않은 개입	5
2. 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용을 위한 윤리 프레임워크	8
2.1 서론	9
2.2 MEURI 윤리 프레임워크의 개요	9
2.3 근거	9
2.4 윤리적, 규제적 감독	13
2.5 동의 과정	16
2.6 근거에 대한 기여	17
3. MEURI 윤리 프레임워크 실행: 권장사항	20
3.1 서론	21
3.2 일반 권장사항	21
3.3 운영 권장사항	22
4. 질의 및 응답	24
참고문헌	32
부록 1. 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용을 위한 MEURI 윤리 프레임워크의 개발의 간략한 연혁(2014–2020년)	39
참고문헌	45
부록 2. 뉴스레터 또는 기타 커뮤니케이션에 사용하기 위한 MEURI 윤리 프레임워크에 대한 간략한 설명	47

감사의 글

본 지침은 WHO MEURI 실무그룹과 WHO 임상관리실무그룹 구성원들 협업의 결과입니다.

본 문서는 보건연구부의 보건윤리 및 거버넌스 부서의 리더십 아래 국가준비강화부서, 규제 및 사전적격심사 부서와 긴밀히 협력하여 개발되었습니다.

주필: Ignacio Mastroleo, 국가과학기술연구위원회 및 Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales, 아르헨티나.

WHO 실무그룹의장: Ross Upshur, 토론토 대학교, 캐나다.

WHO 실무 그룹:

Neill Adhikari(캐나다 서니브룩 헬스 사이언스 센터 및 토론토 대학교); Aasim Ahmad(파키스탄 카라치 아가칸 대학교); Dereck Angus(미국 피츠버그 대학교(PA)); Yaseen Arabi(사우디 아라비아 리야드 킹 사우드 대학교 빈 압둘아지즈 의과대학); Arthur Caplan(미국 뉴욕 대학교 의과대학, 뉴욕시(NY)); Stéphanie Dagrón(스위스 제네바 대학교); John Marshall(미국 뉴욕 대학교 마이모니데스 의료센터); Roli Mathur(인도 의학 연구 생명윤리위원회, 인도 방갈로); Keymanthri Moodley(남아프리카 공화국 스텔렌보스 대학교); Srinivas Murthy(캐나다 브리티시 콜롬비아 대학교); Tina Garani-Papadatos(그리스 아테네 국립공중보건학교); Virginie Pirard(벨기에 브뤼셀 리브르 대학교); Lembit Rago(국제 의학 기구 위원회, 스위스 제네바); Maxwell Smith(웨스턴 대학교, 런던, 캐나다); Le Van Tan(옥스퍼드 대학교, 영국 및 북아일랜드 연합); Voo Teck Chuan(싱가포르 국립 대학교); Béatriz Thomé(브라질 상파울루 대학교)

WHO 사무국:

Janet Diaz(국가 준비 강화부); Katherine Littler, Lee-Anne Pascoe 및 Andreas Reis(보건 윤리 및 거버넌스 부서, 보건 연구부); Carla Saenz(범미보건기구, WHO 아메리카 지역 사무소); Marie Valentin(규제 및 안전, 규제 및 사전 자격 심사부)

외부 검토자:

Nikola Biller-Andorno(스위스 취리히 생명윤리 및 의학사 연구소); Philippe Calain(스위스 제네바의 국경없는의사회 (Médecins Sans Frontières)); Sarah Carracedo(페루 리마 교황청 가톨릭 대학교); Florencia Luna(아르헨티나 국립 과학 기술 연구 위원회 및 Latinoamericana de Ciencias Sociales); José Miola(영국 리즈 대학교); Farhat Moazam(파키스탄, 카라치, 생명윤리 및 문화 센터); Sabue Mulangu(킨샤사 대학병원, 콩고민주공화국); Ana Palmero(아르헨티나 부에노스아이레스 보건부); Srinath Reddy(공중보건재단, 인도); Jonathan Kimmelman(캐나다 몬트리올 맥길 대학교)

약어

BCG	칼메트-게랭 간균(bacilli Calmette-Guérin)
EUL	긴급사용 목록(emergency use listing)
EVD	에볼라 바이러스병(Ebola virus disease)
MEURI	미등록 및 실험적 개입의 긴급사용 (monitored emergency use of unregistered and experimental interventions)
PAHO	범미국보건기구(Pan American Health Organization)
PHEIC	국제공중보건위기상황(public health emergency of international concern)
RCT	무작위 대조시험(randomized controlled trial)
REC	연구윤리위원회(research ethics committee)

용어해설

아래는 “임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용”이라는 명칭의 개념 분석 순서에 따라 나열한 용어집입니다.

긴급사용(공중보건 위기상황 동안 사용): “긴급사용”은 “공중보건 위기상황 동안 사용”의 약어입니다. *공중보건 위기상황*을 공중보건 위기상황 도중 또는 이외에서 *응급 진료*¹와 구별하여야 하며, WHO가 국제적공중보건 위기상황(PHEIC) 또는 관할지방자치단체가 국가 또는 지역 공중보건 위기상황으로 선포한 위기상황과 구별해야 합니다.

개입(일반적 정의): “개입” 및 “개입 사용”이라는 용어는 임상 진료, 연구 및 공중보건을 포함한 생물의학적 환경에서의 특정 조치를 의미합니다. “개입 양상불”로 정의하는 것이 더 좋습니다.

개입 양상불(기술적 정의): 개입의 경우 생물의학적 환경에서의 특정 조치로 정의하지만, 일반적으로 자료로 식별합니다. 여기에는 약물, 생물학적 제제(예: 항체, 백신), 의료기기, 시술 및 행동 등이 포함됩니다. 하지만 실제로 구별하는 것은 재료를 사용하는 방법입니다. 예를 들면, 두통으로 아스피린을 복용하는 것과 심장마비 예방용으로 아스피린을 복용하는 것은 사용하는 재료는 같지만 서로 다른 두 가지 개입 목적으로 사용됩니다. 결과적으로 개입은 일련의 *재료*, *규모*(예: 복용량, 일정, 투여경로, 위험 완화, 평가변수, 기간, 공동 개입) 및 *제약조건*(예: 대상 인구, 금기사항, 가능한 부작용)으로 정의될 수 있습니다(2). “개입 양상불”이라는 용어(배위물질, 규모 및 제약조건)는 개입에는 자료 이외에도 여러 가지가 포함된다는 것을 알려줍니다(2). 이러한 정의는 규제적인 관점에서도 유용합니다(3,4).

임상 개입(사용 및 규제): “임상 개입”은 의료종사자 및/또는 관련국가보건당국이 임상적 유익성을 위해 개입을 사용하거나 규제하는 것을 말합니다. “임상적 유익성”이라는 용어는 일반적으로 개입 수혜자의 웰빙 또는 최상의 이익과 같은 뜻으로 사용됩니다(5). 그럼에도 임상 개입은 공중보건과 사회에 유익할 수도 위해할 수도 있습니다. 따라서 임상 개입을 사용하고 규제하는 적절한 윤리적 평가와 정당성은 임상적 유익성보다 더 넓어야 합니다(4,6). 본 문서는 임상 개입에 대한 보다 넓은 범위의 공중보건 윤리 평가를 바탕으로 합니다.

연구 개입: 임상 개입은 공공이익을 위하여 근거를 확보하는 연구 개입과 구별되어야 합니다(7). 임상 개입과 연구 개입의 근본적인 윤리적 차이점은 주요 목적, 목표, 때로는 “의도”이며 개입의 물질적 측면이나 유리한 위험-이익비(risk-benefit ratio)에 기반한 과학적 근거에 대한 예비 지원이 아닙니다. 모든 의료 활동의 목적, 의도는 이러한 활동에 대한 계획 또는 프로토콜에서 평가될 수 있습니다.

입증되지 않은 개입, 완전히 입증되지 않은 개입, “오프라벨” 사용(유익성-위해성 포괄적 용어): “입증되지 않은 개입”이라는 용어는 정기적으로 사용하기에 안전성, 유효성에 대한 근거가 충분하지 않은 개입으로 정의됩니다. 또한 입증되지 않은 개입의 하위 그룹인 “오프라벨” 사용, 즉 입증된 개입의 입증되지 않은 사용 방식과 “완전히 입증되지 않은 개입”, 즉 입증된 사용 방식이 없는 개입을 구분합니다.²

¹ WHO는 비상 진료를 “생애 전반에 걸쳐 급성 질환과 부상에 대한 시급한 의료를 제공하는 통합 플랫폼”(1)으로 정의합니다.

² Aronson 및 Ferner에 영감을 받음(8).

“오프라벨”은 “국가의약품규제기관에서 승인하지 않은 적응증에 대한 허가된 의약품 사용”(9)과 “승인되지 않은 적응증, 연령대, 다른 용량, 기간 또는 투여경로에 대한 약제 사용”(10)입니다. “입증되지 않은 개입”, “오프라벨 개입” 및 “완전히 입증되지 않은 개입”이라는 용어는 다양한 입증되지 않은 개입을 서로 다른 근거와 유익성-위해성 프로파일로 나눈 포괄적인 용어입니다.

입증되지 않은 개입에 대한 다른 용어: 윤리 및 규제 문서에서 입증되지 않은 개입 또는 입증되지 않은 개입의 하위 그룹을 지칭할 때 자주 사용되는 다른 용어는 다음과 같습니다.

- **충분한 근거의 부족.** 첫 번째 용어군은 개입을 정기적으로 사용하는데 근거가 충분하게 없다는 것을 의미하거나 암시하며 “입증되지 않음”, “실험적”, “임상시험용”, “경험적”, “테스트되지 않음”, “검증되지 않음” 및 “미검증됨”이라는 용어를 포함합니다.
- **완전한 허가 부족.** 두 번째 용어군은 “등록되지 않음”, “면허 없음”, “허가되지 않음” 및 “승인되지 않음”과 같이 보건 시스템에서 정기적으로 사용하기 위해 관련규제기관의 완전한 허가가 없는 것을 나타냅니다.
 - **사전허가.** 중요한 하위군은 사전허가된 개입이며, 일부는 허가되었지만 완전히 허가되지는 않았습니다.
 - **허가되지 않은 사용 방식.** 다른 하위군은 허가된 개입의 허가되지 않은 사용 방식으로, 예를 들어 “오프라벨”, “승인되지 않은 방식으로 사용”, “재배치” 및 “재목적화”(또한 “재배치”, “재프로파일링”, “재유도” 또는 “재발견”이라고도 함)가 있습니다(11).
- **참신성.** 세 번째 용어군은 입증되지 않은 임상 개입을 참신성과 연관시키는데, 예를 들어 “혁신”, “혁신적”, “새로운”, “새로 검증되지 않은”, “떠오르는” 등이 있습니다.
- **절박한 상황.** 네 번째 용어군은 입증되지 않은 임상 개입이 종종 사용되는 절박한 상황을 말하는데, 예를 들어 “동정적 사용”, “마지막 기회”, “최후의 시도”, “구출” 등이 있습니다.

근거, 허가, 참신성 및 절박한 상황은 동일하지 않습니다. 즉, 입증되지 않은 개입 모두가 허가되지 않았거나 참신하거나 절박한 상황에서 사용되는 것은 아닙니다. 다른 조합도 마찬가지입니다.

미등록 및 실험적 개입의 긴급사용(MEURI), 긴급사용, 임상시험 이외의 긴급사용(명칭): 본 문서에서 동의어로 사용됩니다. 이 용어들은 MEURI 프레임워크의 윤리적 기준에 따라 입증되지 않은 개입에 적합한 특수한 목적을 나타냅니다. 표 1은 긴급사용 명칭과 관련된 연도별 WHO 긴급사용 명칭 목록입니다. 아래에서는 MEURI라는 용어의 유래와 사용, 그리고 “동정적 사용”이라는 명칭을 피하는 이유에 대해서도 논의합니다.

표 1. MEURI의 대체 명칭

용어	참고문헌	공중보건 위기상황
동정적 사용(임상시험 이외의 미승인 약물에 대한 접근)	12	서아프리카에서 에볼라 바이러스 (EVD) 발병
실험실과 동물 모델에서 유망한 결과를 나타냈으나 아직 인체에서의 안전성과 유효성이 평가되지 않은 입증되지 않은 개입의 사용	12	
실험실과 동물 모델에서 유망한 결과를 나타냈으나 아직 인체에서의 안전성과 유효성이 평가되지 않은 입증되지 않은 개입의 사용	12	
실험실과 동물 모델에서 유망한 결과를 나타냈으나 아직 인체에서의 부작용이 알려지지 않은 입증되지 않은 개입의 사용	12	
등록되지 않은 개입의 사용	12, 13	
MEURI	14	
동정적 사용	15	
긴급 사용	15	
입증되지 않은 처치의 긴급 혹은 동정적 사용	15	
잠재적 치료법 및 백신	15	
임상시험 이외의 약물의 사용	15	
연구 이외의 입증되지 않은 개입의 긴급사용	16	
임상시험 이외의 긴급시 사용되는 실험적 개입	16	
감염성 질환 발병동안 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입	16	
임상시험 이외의 긴급사용	17	
MEURI	16	
확장된 접근 또는 동정적 사용 프레임워크	18	콩고민주공화국에서 에볼라 바이러스 (EVD) 발병
확장된 접근 프레임워크(사전동의 포함 및 임상시험관리기준 준수)	19	
MEURI	21, 21	
임상시험 이외의 위기상황 시 실험적 개입	9	COVID-19 팬데믹
연구 이외의 입증되지 않은 개입의 긴급사용	22	
MEURI	22	

MEURI라는 용어의 유래와 사용: 2014년 서아프리카에서 EVD가 발병했을 때 WHO는 오해의 소지가 있는 “동정적 사용”이라는 명칭을 피하기 위해 MEURI(14)라는 윤리적 용어를 만들었습니다. 이는 특정 관할권에서는 MEURI 윤리 프레임워크에서 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입을 사용하는 데 적절한 윤리적 기준을 모두 준수하지 않을 수 있습니다. 특히 안전성 모니터링과 근거 확보에 기여(23)가 있습니다. 기존 WHO 문서에서 “MEURI”라는 용어는 윤리 프레임워크, 즉 WHO가 발표한 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입을 허용하는 데 대한 일련의 윤리적 기준, 윤리 프레임워크의 기준 준수 여부와는 무관한 비임상시험 활동, 이러한 활동의 프로토콜을 의미하기도 했습니다. 본 문서에서는 주로 첫 번째 용도(MEURI 윤리 프레임워크)를 유지하고 MEURI를 활동(임상시험 이외의 긴급사용) 및 프로토콜(긴급 프로토콜)로 표현하는 것을 피합니다.

“동정적 사용” 명칭을 피하는 이유: “동정적 사용”이라는 용어는 여러 의미를 가지고 있으며, 확립된 정의나 윤리적 기준이 없습니다. 가능한 정의로는 “심각하거나 치명적인 질병이나 상태에서 합리적인 다른 대안이 없는 개인의 임상적 유익성을 위해

임상시험 이외의 입증되지 않은 치료법을 사용하는 것”입니다.³ 또 다른 정의는 “진행 중인 임상시험 이외의 환자를 대상으로 한 조사 개입의 사용”입니다(14).

서아프리카에서 EVD가 유행하는 동안 사용된 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입에 사용하기 위한 사전 MEURI 윤리 프레임워크에는 “동정적 사용”이라는 용어가 포함되어 있었습니다(부록 1 참조). 이 용어는 향후 MEURI로 변경되었는데, 여기에는 몇 가지 이유가 있습니다(24). 첫째, “동정적 사용”은 절박한 상황에 처한 개인에 대한 치료적 사용, 일반적으로 임상시험에서 평가되고 인체에 대한 안전성에 일부 근거가 있는 좁은 범위의 입증되지 않은 임상 개입과 관련이 있습니다. “MEURI”, “긴급사용” 또는 “임상시험 이외의 긴급사용”은 더 넓은 범위이며, 인체 또는 비인체 데이터가 뒷받침하는 개인 또는 집단에 대한 다양한 심각한 질병 또는 상태에서 치료적, 예방적 개입을 사용하는 것을 포함합니다. 둘째, “동정적 사용”이라는 명칭은 규제적 및 비규제적 맥락에서 사용되지만 보편적인 합의나 기준의 조화는 없습니다. 임상시험 이외의 MEURI 또는 긴급사용은 공중보건 위기상황에서 입증되지 않은 임상 개입의 사용을 의미하며, MEURI 윤리 프레임워크는 이에 대한 윤리적 기준을 제시합니다. 셋째, “동정적 사용”이라는 용어는 긍정적, 부정적 감정의 연관성을 모두 가지고 있어 특정 사례에서 윤리적 정당성과 허용 가능성에 영향을 미칠 수 있습니다. “MEURI”, “긴급사용”, “임상시험 이외의 긴급사용” 및 “비임상 사전승인 접근”과 같은 용어는 더 중립적입니다(25).

임상시험 이외의 (또는 인과적 효과를 평가하기 위한 다른 연구): 본 문서에서 “임상시험 이외의”는 무작위 대조시험(RCT) 또는 이러한 개입의 인과적 효과를 평가하기 위해 입증되지 않은 개입을 사용하는 것을 약어로 표현한 것입니다. 정의에서 “임상시험”이라는 용어는 인과적 효과를 평가하기 위한 연구 설계로 제한합니다. 이는 국가 규제기관은 일반적으로 이러한 유형의 연구를 다른 관련 생물학적 근거와 함께 입증되지 않은 개입의 안전성과 유효성에 대한 근거가 충분한 것으로 간주하여 정기적으로 사용하도록 승인하기 때문입니다.

기타 용어

윤리적 치료 의무: 본 문서에서 “치료 의무”는 의료종사자가 아파서 도움을 청하는 개인을 진료해야 하는 윤리적, 전문적 의무를 말합니다. 이는 의료종사자가 환자의 이익, 최선의 이익을 위해 지식과 기술을 사용해야 하며 입증되지 않은 개입의 위해성과 잠재적 유익성이 불확실하다는 것을 분명하게 인정해야 합니다.

연구 수행에 대한 윤리적 의무: 발병과 같은 공중보건비상상태의 경우 종종 엄격한 연구를 신속하게 수행하는 등 윤리적 의무를 유발합니다. 이러한 연구의 목적은 “오프라벨” 사용을 포함한 입증되지 않은 개입이 공중보건 위기상황과 관련된 질병이나 상태를 치료하거나 예방하는 데 있어서 안전하고 효과적인지 평가하고, 그렇지 않은 개입이 확산되는 것을 방지하는 것입니다.⁴ “연구 수행 의무”는 RCT 또는 기타 연구에서 과학적 근거를 충분히 확보하여 결정을 내릴 수 있는

³ 이 정의는 Upshur(24)에서 영감을 받았습니다.

⁴ 그 대신 부정적인 부분을 먼저 사용하고, 그 다음에 긍정적인 부분을 공식화할 수 있습니다: “이처럼 윤리적으로 의무적인 연구의 주요 목적은 안전하지 않거나/또는 효과가 없는 입증되지 않은 임상 개입이 확대되는 것을 방지하는 것입니다. 여기에는 입증된 개입의 “오프라벨” 사용, 공중보건 위기상황과 관련된 질병이나 상태의 치료 또는 예방, 그리고 입증되지 않은 임상 개입 중 안전하고 효과적인 것을 평가하는 것이 포함됩니다.”

역량있는 회원국 및 기타 사람들의 윤리적 의무를 말합니다. 과학적 근거를 찾아서 확보하는 것은 우연하게 확보하거나 확보하지 못하는 것과 논리적으로 대조됩니다. 의학 문헌은 공중보건 위기상황 동안 치료 의무와 연구 수행 의무를 수행하고 통합하는 다양한 방법을 제안합니다(26).

우수약품제조관리기준, “최신우수약품제조관리기준”이라고도 함: 의약품이 의도된 용도와 제품 사양 요구 기준에 따라 일관되게 생산되고 관리되도록 보장하는 품질 보증 기준입니다. 우수약품제조관리기준은 생산 품질과 품질관리를 모두 보장하고, 생산 및 시험에 필요한 절차가 명확하게 정의, 검증, 검토 및 문서화되어 있으며, 작업원, 시설 및 원자재가 백신을 포함한 의약품 및 생물학적 제제의 생산에 적합한지 여부를 확인하기 위한 조치를 정의합니다. 우수약품제조관리기준에는 유통, 위탁 생산 및 시험에 대한 책임과 제품 불량 및 불만 대응 등 법적 구성 요소도 포함합니다(27).

국가규제기관: 공공 유통을 위해 출하된 제품(일반적으로 백신과 같은 의약품, 생물학적 제제)이 적절하게 평가되고 품질, 유효성 및 안전성에 대한 국제 표준을 충족하는지 확인하는 책임이 있는 국가 규제기관(28).

국가재난관리기관: 대부분의 국가에는 대규모 위기상황 및 재해에 대한 비상, 재해위험관리 및 조정을 감독하기 위해 설립된 국가재난관리기관 또는 이와 동등한 기관이 있습니다. 다른 기관의 경우 발병이나 화학, 방사선해과 같은 특정 유형의 위험 사건을 할당 받을 수 있습니다. 국가재난관리기관은 보건이 모든 관련 정책 및 계획에 통합되고, 보건 결과가 우선시되며, 보건당국이 모든 관련 활동에 참여하도록 해야 합니다(28).

사전승인 접근: 국가 규제기관에서 보건의료 분야에서 정기적으로 사용할 수 있도록 허가되지 않은 입증되지 않은 개입에 대한 사전허가 접근에 대한 대체 용어.⁵ 이 용어는 중립적이고 일반적인 방식으로 규제 경로를 설명하고 가치 내재적 용어를 피하는 데 유용합니다(25). 예를 들어, “동정적 사용”, “확장된 접근 프로그램”, “긴급사용 프로그램” 또는 “긴급사용 허가”는 일반적으로 관할권의 규정에 따라 다른 개인이나 그룹의 이익을 위한 입증되지 않은 개입에 대한 비임상 사전승인 접근을 말합니다.

R&D 청사진: WHO R&D 청사진(30)은 2016년 5월 세계보건총회에서 승인된 글로벌 전략 및 대비 계획으로, 전염병이 발생하였을 때 연구 개발을 신속하게 활성화할 수 있도록 합니다. 목적은 생명을 구하고 방대한 위기를 피할 수 있는 효과적인 시험, 백신 및 의약품을 신속하게 추적하는 것입니다. 청사진에 기여한 광범위한 글로벌 전문가 연합은 의학적, 과학적, 규제적 배경을 가지고 있습니다.

⁵ 이는 동정적 사용 및 사전허가 접근에 관한 작업그룹의 정의와 약간 다릅니다(29).

요약

공중보건 위기상황을 예방하고 관리하기 위해서는 종종 엄격한 연구를 신속하게 수행해야 하는 경우가 발생합니다. 이러한 연구의 주요 목적은 한편으로는 입증되지 않은 임상 개입 — 오프라벨 개입 포함 — 이 공중보건 위기상황과 관련된 질병이나 상태를 치료하거나 예방하는 데 안전하고 효과적인지 여부를 평가하고, 다른 한편으로는 그렇지 않은 개입이 확산되는 것을 방지하는 것입니다.

예외적으로 보건 시스템에서 안전성이나 유효성에 대한 근거가 충분하지 않은 개입을 긴급하게 사용하는 것은 임상시험이나 기타 연구 이외에서 윤리적으로 허용되며, 주된 목적이 개인이나 그룹, 집단에 대한 임상적 유익성이고, 공중보건 위기상황 동안 사용하면서 적절한 근거, 윤리적 및 규제적 감독, 동의 절차 및 근거 확보에 기여를 보장하는 건전한 윤리 프레임워크를 준수하는 경우입니다.

2014년 서아프리카에서 에볼라 바이러스(EBV)가 발병했을 때 WHO는 공중보건 위기상황 동안 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입을 사용하는 것에 대하여 윤리적 허용 가능성 프레임워크를 발표했습니다. “미등록 실험적 개입의 긴급사용”(MEURI)은 “MEURI 윤리 프레임워크”로 알려져 있으며, 입증되지 않은 임상 개입의 범위가 너무 좁고 윤리 및 규제 기준에 기반하지 않는 “동정적 사용”이라는 흔하지만 오해의 소지가 있는 명칭을 피합니다(용어집, “동정적 사용” 명칭을 피하는 이유 참조).

임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용(“오프라벨” 개입 포함)이 COVID-19 팬데믹 동안 급증했으며, 이를 근거 없이 무분별하게 사용하는 심각한 윤리적 문제를 유발했습니다. 본 문서는 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입의 긴급사용에 대한 MEURI 윤리 프레임워크에 대한 알림과 업데이트된 버전을 제공하고자 합니다. MEURI 윤리 프레임워크는 WHO의 협력 프로젝트로 2014년에 시작되었으며 WHO 회원국을 위한 규범적 산물입니다.

문서 개요

본 문서는 4개의 섹션과 2개의 부록으로 이루어집니다. **섹션 1**에서는 공중보건 위기상황 동안 연구를 수행할 의무와 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입의 예외적 사용에 대한 간략한 소개를 제공합니다. 또한 연구 이외의 긴급사용에 대하여 공중보건 윤리에 기반한 정당성도 제공합니다. 마지막으로 공중보건 위기상황 동안 치료 또는 예방 목적으로 입증되지 않은 약물과 생물학적 제제의 사용(“오프라벨” 사용 포함)과 임상시험 이외의 백신의 긴급사용, 약물 및 생물학적 제제가 아닌 입증되지 않은 예방적, 치료적 개입, 그리고 입증되지 않은 진단적 개입에 대해 설명합니다.

섹션 2에서는 표 2에 요약된 MEURI 윤리 프레임워크의 개정된 버전을 소개하며, 임상시험 이외의 허용되는 긴급사용 기본 요구사항을 설명합니다: 적절한 정당성, 윤리적 및 규제적 감독, 동의 절차 및 근거 확보에 기여(“4가지 윤리적 범주”, 원래 PAHO가 COVID-19 팬데믹 동안 고안)는 WHO가 고안하고 기존 윤리 지침을 바탕으로 재구성한 12가지 윤리 기준으로 나뉩니다.

표 2. 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용을 위한 WHO의 업데이트된 윤리 프레임워크 개요 (MEURI 윤리 프레임워크)

I. 정당성	II. 윤리적 및 규제적 감독
1. 공중보건 위기상황	6. 당국 및 윤리위원회의 검토 및 승인
2. 입증된 개입의 부재	7. 위험의 최소화
3. 즉각적인 연구 개시의 불가능성	8. 책임있는 이행
4. 유리한 유익성-위해성 분석을 바탕으로 한 과학적 지원	9. 최소한 입증되지 않은 개입에 대한 공정한 접근
5. 자원의 효과적인 활용	
III. 동의 과정	IV. 근거 확보에 기여
10. 개별 사전동의	12. 관련 데이터 모니터링, 수집 및 공유
11. 지역사회 참여	

섹션 3에서는 정책 입안자, 국가 규제기관, 의료종사자, 윤리위원회 및 기타 사람들이 프레임워크를 실행할 수 있도록 COVID-19 팬데믹 동안 PAHO가 처음 개발한 일반 및 운영 권고사항을 제공합니다. 섹션 4에서는 독자의 질문에 대한 “Q&A”입니다. 마지막으로, 부록 1에서는 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입의 긴급사용을 위한 WHO의 윤리 프레임워크(2014-2020)의 간략한 연혁을 소개하고, 부록 2에서는 뉴스레터 또는 기타 커뮤니케이션에서 사용할 수 있는 MEURI 윤리 프레임워크에 대하여 간략하게 설명합니다.

문서의 목적

본 문서는 정책 입안자, 보건부, 국가 규제기관 및 국가재난관리기관과 같은 공중보건 위기상황의 예방 및 관리를 담당하는 기관, 의료종사자, 윤리위원회 등에 다음을 제공하기 위한 것입니다.

- 공중보건 위기상황 동안 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입을 사용하기 위한 윤리 프레임워크의 업데이트된 버전(MEURI 윤리 프레임워크)
- 프레임워크를 실행하기 위한 일반 및 운영 권고사항
- 이해관계자가 제기할 수 있는 질문에 대한 답변

1

서론

1.1 공중보건 위기상황 동안 연구를 수행해야 하는 윤리적 의무

공중보건 위기상황이 될 수 있는 발병 및 사건은 병원체나 상태에 대한 특정 약물과 같은 안전하고 효과적인 치료적 개입 또는 예방적 개입이 충분하지 못한 경우가 많습니다. 따라서 WHO와 파트너는 전염병으로 인해 공중보건 위험을 초래할 수 있거나 대책이 없거나 질병이나 상태에 대한 연구를 장려하기 위해 2016년에 “WHO R&D 청사진”을 수립했습니다(31).

공중보건 위기상황 동안 연구를 수행해야 하는 윤리적 의무(17)에 대하여 신속하고 엄격하며 간단한 임상시험 또는 기타 연구(32,33)는 입증되지 않은 개입 — “오프라벨” 개입 포함(9) — 의 안전성과 유효성을 확립하고 그렇지 않은 개입을 폐기하여 사용하지 않도록 하는 것이 필수적입니다. PHEIC가 선포되면 “글로벌 연구 활동이 신속하고 강력하며 규모에 맞게 수행되고 여러 국가에서 조정되는 것이 중요합니다.”(33)

1.2 공중보건 위기상황 동안 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입의 예외적 사용

일부 공중보건 위기상황에서는 필요한 연구를 즉시 수행하는 것이 불가능할 수 있습니다. 즉, 피해지역이 위기상황으로 쑥대밭이 되거나 안전하지 않거나 연구 역량과 인프라가 충분하지 않을 수 있습니다. 공중보건 위기상황 관련 질병이나 상태에 대해 안전하고 효과적이라는 것이 충분히 입증되지 않은 예방 및 치료적 개입을 개인, 그룹 또는 집단에게 제공하는 것의 윤리적 허용 가능성에 대하여 종종 논의됩니다. 여기에는 “오프라벨” 개입도 포함되며 주된 목적은 그들을 이롭게 하는 것입니다.

임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용은 여러 이유로 윤리적으로 어렵습니다. 첫 번째 이유는 충분한 보호장치가 없다는 것입니다. 입증되지 않은 개입은 일반적으로 임상시험 참가자와 제3자를 위한 다양한 보호장치를 보장하는 환경에서 제공되는데, 이는 연구 이외의 개입이 제공되는 경우 반드시 제공되는 것은 아닙니다. 두 번째 이유는 위기상황 관련 질병 및 상태에 대한 안전하고 효과적인 개입을 찾는 것이 시급하기 때문에 공중보건 위기상황 동안 근거자료를 수집해야 한다는 것입니다. 입증되지 않은 개입의 경우 임상시험을 수행하지 않았다는 이유만으로 근거자료를 확보할 수 있는 기회를 놓치는 것은 무책임하다고 할 수 있습니다. 세 번째 이유는 과학적 평가에 대한 잠재적 간섭입니다. 일부 위기상황에서는 잠재적인 임상적 유익성을 위해 개인이나 그룹에 입증되지 않은 개입을 제공하는 것이 시급해 보일 수 있지만, 그러한 개입이 안전하고 효과적인지 여부를 확인하기 위해 관련 연구를 수행해야 합니다. 그러나 입증되지 않은 개입이 널리 사용되면 과학적 평가를 충분히 시작, 수행 또는 완료하는 것이 더 어렵거나 불가능할 수도 있습니다.

네 번째 이유는 공중보건 위기상황에 대응하기 위한 자원의 비효율적인 사용입니다. 공중보건 위기상황 동안 안전하지 않거나 효과적이지 않은 입증되지 않은 개입을 사용하면 의료 전문성과 자원이 효과적인 임상 개입과 공중보건조치에서 벗어나게 됩니다.

2014년 높은 사망률과 입증된 개입이 없었던 EVD가 발병했을 때 이러한 과제에 대응하여 WHO는 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용에 대한 윤리 기준 목록을 고안했습니다. MEURI는 흔하지만, 오해의 소지가 있는 “동정적 사용”이라는 용어를 대신하기 위하여 만들어졌습니다. 이는 동정적 사용, 확대된 접근 및 긴급사용 허가과 같은 비임상 사전승인 접근의 다양한 규제 명칭 또는 프로그램에 해당할 수 있으며, 국가 규제기관이나 동등한 기타 관련기관이 승인을 하는데 충분한 근거를 확보하기 전에 예방 및 치료를 위한 입증되지 않은 임상 개입에 대한 접근을 허용하는 다른 메커니즘과 일치할 수 있습니다. MEURI 윤리 프레임워크는 2014~2016년과 2018년 EVD가 발병했을 때 사용되었습니다(12,14,16,20,21). 또한 COVID-19 팬데믹이 시작된 이후 적용되었습니다. 2020년 3월 말, WHO는 다른 질환에 승인되는 개입과 “오프라벨” 개입은 MEURI 윤리 프레임워크를 준수해야 한다고 강조했습니다(9). 그러나 COVID-19처럼 입증된 예방적 또는 치료적 개입이 없는 상황에서 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입을 사용하는 것(예: Box 1-3 참조)이 급속히 확산되면서 종종 MEURI 윤리 프레임워크를 준수하지 못했습니다. WHO 미주지역 사무소인 범미보건기구(PAHO)는 2020년 6월에 COVID-19에 대한 MEURI 프레임워크를 명확히 하고 팬데믹 기간 동안 엄격하게 실행하기 위한 지침을 발표했습니다(22).

Box 1. COVID-19 회복기 혈장: 임상시험 및 긴급사용에서 허용됨.

WHO가 임상시험 및 긴급사용에 윤리적으로 허용된다고 간주한 입증되지 않은 치료적 개입의 예(34)⁶

WHO는 COVID-19 회복기 혈장을 임상 연구 평가에 적합한 실험적 치료법 또는 실험적 고면역 면역글로불린 제조를 위한 원료로 인정합니다. 이는 SARS-CoV-2의 감염성을 중화할 수 있는 항체를 제공할 때 잠재적 유익성이 이러한 혈장 제품을 투여하는 위험보다 크다는 평가에 바탕을 둡니다. RCT 보고서와 COVID-19 회복기 혈장 사용에 대한 여러 개의 비대조 사례 연구는 유리한 결과를 시사했습니다. [...] 임상적 사용에 대한 지침을 제공하기 전에 추가적인 임상적 근거가 필요합니다. WHO는 COVID-19 회복기 혈장이 실험적 치료법의 유효성과 안전성을 확인하기 위해 [1] 가장 효과적이고 효율적인 전략으로 RCT에서 사용되어야 한다고 권고합니다. [2] 환자 무작위 배정이 불가능한 환경에서는 RCT와 연계된 구조화된 관찰 연구를 고려할 수 있으며, 이 연구에서는 확립된 RCT의 활성군과 일치하는 표준화된 프로토콜을 사용하여 COVID-19 회복기 혈장의 특성, 치료 환자의 특성 및 사전 정의된 환자 결과에 대한 데이터를 확보합니다. [3] 구조화된 임상 연구가 불가능한 경우에도 환자 결과를 문서화하고 향후 과학적 연구를 위해 기증자와 수혜자의 혈액 샘플을 수집하여 보관해야 합니다. 의사와 혈액 기관 사이의 긴밀한 협력을 통해 수집하여 중앙 국가 기관에 보고한 제품 준비 및 사용에 대한 데이터는 RCT 소견을 보완하는 정보를 제공할 수 있습니다. [4] COVID-19 회복기 혈장은 기증자와 수혜자 모두에게 의학적, 법적 및 윤리적 보호조치가 마련되어 있는 경우 현지 생산을 통해 실험적 기준으로 제공할 수 있습니다. 혈액 서비스가 확립된 표준 및 수혈용 혈장 요구사항을 준수하여 이러한 특정 혈액 성분을 품질이 보장된 방식으로 안전하게 수집, 처리 및 보관할 수 있는 충분한 역량을 갖추고 있는지 확인하기 위해 항상 자세한 위험 평가를 실시해야 합니다. WHO는 이전에 에볼라 바이러스에서 회복된 환자로부터 수집한 회복기 혈장 사용에 대한 중간 지침을 발표했습니다(MEURI 윤리 프레임워크(35) 참조). 또한 WHO 혈액규제당국자협의체는 신종 바이러스의 전염병에서 회복기 혈장 사용에 대한 유용한 고려사항을 제공하는 입장문을 발표했습니다.

Box 2. COVID-19에 대한 BCG 백신: 긴급사용에는 허용되지 않음.WHO가 긴급사용에 윤리적으로 허용되지 않는다고 간주한 입증되지 않은 예방적 “오프라벨” 개입의 예(36)⁶

BCG(칼메트-게랭 간균) 백신이 COVID-19 바이러스 감염으로부터 사람들을 보호한다는 근거는 없습니다. 이 문제를 다루는 두 가지 임상시험이 진행 중이며, WHO는 이를 평가할 것입니다. 근거가 없는 상황에서 WHO는 COVID-19 예방을 위해 BCG 백신을 권장하지 않습니다. WHO는 결핵 발병률이 높은 국가나 환경에서 신생아 BCG 백신을 계속 권장합니다. 동물과 인간 연구 모두에서 BCG 백신이 면역 체계에 비특이적 효과가 있다는 실험적 근거가 있습니다. 이러한 효과는 아직 특성화 되지 않았으며 임상적 관련성은 알려져 있지 않습니다. WHO는 2020년 4월 11일에 주요 과학 데이터베이스와 임상시험 레지스트리에 대한 진행 중인 근거 검토를 “COVID-19”, “코로나 바이러스”, “SARS-CoV-2” 및 “BCG”에 대한 중국어, 영어, 프랑스어 검색어를 사용하여 업데이트했습니다. 이 검토에서 세 가지 사전 인쇄본(동료 검토 전에 온라인에 게시된 원고)이 나왔는데, 저자는 BCG 백신을 사용하는 국가와 사용하지 않는 국가의 COVID-19 발생률을 비교했고, 신생아에게 정기적으로 백신을 접종한 국가에서 지금까지 COVID-19 사례가 더 적다는 것을 관찰했습니다. 이러한 생태학적 연구는 국가 인구 통계 및 질병 부담, COVID-19 바이러스 감염 검사율 및 팬데믹 단계의 차이를 포함한 많은 교란 요인으로 인해 편향이 발생하기 쉽습니다. 이 검토에서는 또한 두 가지 등록된 임상시험 프로토콜에서 둘 다 COVID-19 환자 치료에 직접 관여하는 의료종사자에게 투여된 BCG 백신의 효과를 연구하도록 디자인되었습니다. BCG 백신은 소아에서 중증 결핵을 예방하며, 현지 공급이 이행되면 신생아가 백신을 접종하지 않아 결핵으로 인한 질병과 사망자가 증가할 수 있습니다. 근거가 없으므로 WHO는 COVID-19 예방을 위해 BCG 예방 접종을 권장하지 않습니다. WHO는 결핵 발병률이 높은 국가 또는 환경에서 신생아 BCG 예방 접종을 계속 권장합니다.

Box 3. COVID-19에 대한 이산화염소: 긴급사용에는 허용되지 않음.WHO가 예방적 또는 치료적 긴급사용에 윤리적으로 허용되지 않는다고 간주한 입증되지 않은 임상 개입의 예(37)⁶

- PAHO는 COVID-19가 의심되거나 진단된 환자 또는 기타 사람에게 이산화염소 또는 아염소산나트륨 기반 제품의 경구 또는 비경구 사용을 권장하지 않습니다. 이러한 제품의 효과에 대한 근거는 없으며 이러한 제품을 섭취하거나 흡입하면 심각한 부작용이 발생할 수 있습니다.
- 사람들의 안전은 모든 건강 결정 또는 개입의 주요 목표여야 합니다.
- PAHO는 이러한 제품 사용과 관련된 부작용이 발생할 경우 국가약품규제기관 또는 약물 규제를 담당하는 보건부 사무실에 보고를 강화할 것을 권장합니다. PAHO는 또한 이산화염소, 염소 유도체 또는 COVID-19 치료제로 제시된 기타 물질이 포함된 제품을 보고할 것을 권장합니다.
- 보건당국은 적절한 조치를 취하기 위해 COVID-19 치료제라고 주장하는 제품의 미디어 마케팅을 모니터링해야 합니다.

1.3 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입의 긴급사용에 대한 공중보건 윤리적 정당성

이전 MEURI 윤리 지침에서 “오프라벨 개입”을 포함하여 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입의 긴급사용에 대한 공중보건 윤리 고려사항에 기반한 명시적 정당성은 없습니다. 환자의 자율성과 선행에 대한 존중이라는 윤리적 고려사항을 근거로 하려고 하지만, 이는 그 자체로 불완전합니다.⁷ 결국 이러한 단점은 COVID-19 팬데믹 동안 윤리적 고려사항에 대한 너무 좁은 해석으로 인하여 더욱 악화되었습니다(4,6).

⁶ 이는 이 주제에 대한 WHO의 최종 지침은 아닙니다. 본문은 PAHO, WHO 아메리카 지역 사무소의 권장 사항에서 발췌한 것이며, 약간의 편집과 메타가 제거되었습니다

⁷ “MEURI의 윤리적 근거 - MEURI는 환자 자율성에 대한 존중의 윤리적 원칙에 의해 정당화됩니다. 즉, 개인이 자신의 개인적 가치, 목표 및 건강 상태에 따라 유익성-위해성 평가를 스스로 내릴 수 있는 권리입니다. 또한, 환자에게 고통을 완화하고 생존을 향상시킬 수 있는 조치를 포함하여 상태를 개선할 수 있는 가용하고 합리적인 기회를 제공하는 선행의 원칙에 의해 뒷받침됩니다.”(16)

공중보건 윤리에 기반한 정당성은 인류 또는 대규모 집단의 존재에 위협이 발생하는 경우, 개인의 건강 요구, 개인의 자율성 및 선행을 고려합니다. 이는 집단 행동(조정, 협력, 협업 등)과 정의, 무해성, 형평성, 취약계층 보호 및 착취 방지(재정적 및 희망적)와 같은 다른 기본적인 윤리적 고려사항에 의해서만 효과적으로 예방, 관리할 수 있습니다(38). 이러한 모든 공중보건 윤리 고려사항은 임상시험 이외의 긴급사용을 정당화합니다. 여기에는 MEURI 윤리 프레임워크(섹션 2 참조)에 있는 제한적 사항과 허용 조건이 충족되지 않는 경우 긴급사용의 전면적인 금지(상단 Box 2-3 참조)가 포함됩니다.

임상시험 이외의 긴급사용에 대한 윤리적, 규제적 감독의 경우 공공 보건에 예측 가능한 피해를 피하기 위하여 집단적 행동이 중요합니다. 따라서 개인이 그러한 개입에 접근할 수 있는 가능성을 높이는 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 규제가 없거나 부족하면 공중보건 위기상황과 관련된 심각하거나 치명적인 질병에 대한 입증되지 않은 임상 개입의 안전성 및/또는 유효성을 충분히 검증하는 데 필요한 연구의 시작, 수행 또는 완료를 방해합니다. 이는 연구의 공익을 달성하지 못하게 하는 동시에 위기상황의 효과적인 관리 및 해결을 위협합니다. 게다가 안전하지 않거나 효과가 없는 입증되지 않은 임상 개입의 확산, 불필요한 비축, 다른 질병을 치료하기 위한 승인된 의약품의 부족 및 착취를 포함한 다른 위해성을 유발할 수도 있습니다. 따라서 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용의 경우 적절한 윤리적 및 규제적 감독은 예외적인 사용을 보장하는 동시에 공공보건에 대한 피해를 피하기 위해 필요합니다.

WHO는 회원국과 국제 사회가 국가공중보건법이 보건부, 국가 규제기관, 국가재난관리기관과 같은 관련 보건당국에 공중보건 위기상황의 예방 및 관리를 위하여 책임과 권한을 충분하게 부여해야 할 윤리적 의무가 있음을 인식하고 있습니다(16,28). 공중보건 위기상황 동안 연구와 임상시험 이외의 긴급사용에 대한 규제가 부족하거나 부적절하면 이러한 윤리적 의무를 위반하게 됩니다.

임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용에 대한 윤리적, 규제적 감독은 의료종사자와 관계 당국이 공중보건에 해를 끼치지 않기 위한 공중보건 개입으로서 고려해야 하며, 이를 위해서는 정부 조치에 대한 충분히 명확한 법적 근거와 감독 및 검토를 위한 시스템이 필요합니다(섹션 3 참조).⁸

1.4 프레임워크의 범위와 입증되지 않은 개입

본 문서에서 긴급사용의 명칭 및 프로토콜은 관할 기관에서 선포한 위기상황과 관련하는 경우에만 윤리적으로 정당화되며 위기상황 관련 입증되지 않은 개입에 대해서만 가능합니다(프레임워크의 일반적인 범위). 해당 범위에서 윤리 지침이 가장 잘 적용되는 입증되지 않은 개입의 범위는 공중보건 위기상황 동안 치료 또는 예방 목적으로 사용될 수 있는 입증되지 않은 약물 및 생물학적 제제의 하위 그룹입니다. 최근 WHO 윤리 지침(9,22)에 따르면 완전히 입증되지 않은 개입(입증된

8 국가 공중보건법의 충분성 보장 - 본 문서의 후반부에서 논의하는 것처럼, 전염병이 발병하는 동안 특정공중보건개입(예: 이동의 자유 제한)은 정부 조치에 대한 명확한 법적 근거와 감독 및 검토를 제공하는 시스템이 있어야 합니다. 모든 국가는 공중보건법을 검토하여 정부가 전염병에 효과적으로 대응할 수 있는 충분한 권한을 부여하는 동시에 개인에게 적절한 인권 보호를 제공해야 합니다.”(16)

사용 방식이 없는 개입)과 “오프라벨” 사용(입증된 개입의 입증되지 않은 사용 방식)을 모두 포함하며⁹ 위한 입증되지 않은 개입, 즉 안전하지 않거나 효과가 없으며 적응증에 부정적인 유익성-위해성을 가지는 입증되지 않은 개입의 사용을 명확하게 금지합니다. 이러한 개입의 하나의 예로 최근의 COVID-19 팬데믹 동안 이를 예방하거나 개입하기 위해 메탄올이나 이산화염소(산업용 표백제)를 섭취하는 것이 있습니다(39,40). 입증되지 않은 개입이 범위를 벗어난다는 점을 감안하여, 가장 중요한 개입에 대한 몇 가지 설명을 했습니다.

임상시험 이외의 백신의 긴급사용 참고사항: 긴급 대량 예방접종의 윤리를 임상시험 이외의 입증되지 않은 예방적 개입의 다른 비대량적 긴급사용[예: 예방 전후 예방 전략, 포위접종(Ring vaccination)]과 구별하는 것이 중요한데, 이는 공중보건과 복지에 미치는 영향이 다르기 때문입니다(18). 작업그룹은 공중보건 위기상황과 관련한 질병이나 상태에 대한 새로운 백신의 대량 긴급사용(예: COVID-19에 대한 새로운 백신) 윤리 지침은 공중보건과 복지에 미치는 영향이 다르기 때문에 별도의 문서에서 다루어야 한다고 생각했습니다. MEURI 윤리 프레임워크는 이러한 개입의 긴급사용에 유용할 수 있지만 관련 윤리 및 규제 고려사항에 맞게 조정해야 합니다(41-45).

약물 및 생물학적 제제를 제외한 입증되지 않은 예방적, 치료적 개입에 대한 참고사항: 유사한 윤리적 문제가 의료가, 임상 절차 및 기타 개입의 긴급사용과 관련될 수 있습니다. MEURI 프레임워크의 유용성은 이러한 개입에 특별한 윤리적 및 규제적 고려사항이 필요한지 여부에 따라 달라질 수 있습니다. 예를 들어, 우수약품제조관리기준은 복와위와 같은 시술에는 적용되지 않지만 임상 시술 또는 다른 입증되지 않은 임상 개입에서는 유사한 품질 표준을 고려해야 합니다.

입증되지 않은 진단적 개입에 대한 참고사항: WHO 긴급사용 목록(EUL)과 공중보건 위기상황에 대한 의료 대책에 대한 국가 규정에는 입증되지 않은 진단적 개입이 포함됩니다(43,46). MEURI 윤리 프레임워크에는 지금까지 이러한 개입이 포함되어 있지 않았으며, 이 경우 특별한 윤리적 및 규제적 고려사항이 필요할 수 있습니다.

프레임워크 범위 개요: 아래에서 COVID-19 팬데믹 동안 입증되지 않은 임상 개입의 단순화된 예를 통해 프레임워크의 범위와 개입의 범위를 설명합니다. 이러한 예는 시간, 질병의 단계(경증, 중등증, 중증, 심각), 대상 인구 및 기타 변수에 민감합니다. 전염병이 초기에 최소 한 단계 이상의 질병, 하나 이상의 관련 대상 인구 집단에 대해 입증되지 않은 COVID-19 임상 개입의 사례를 제시합니다. 완전히 교차된 셀은 프레임워크의 범위를 벗어나는 개입을 나타냅니다. 점선으로 교차된 셀은 특별한 윤리적 고려사항이 필요할 수 있는 개입을 나타냅니다(위의 참고사항 참조). 윤리 프레임워크의 한계를 감안할 때 특정 사례 또는 개입에 대한 모든 적용에는 추가적인 윤리적 고려사항이 필요할 수 있습니다.

⁹ 이 구분은 Aronson & Ferner(8)의 유사한 구분인 “완전히 허가되지 않음”과 “허가되지 않은 사용 방식”에서 영감을 받았습니다.

긴급사용 유형	
관할 기관(주로 PHEIC이지만 국가 또는 지역 공중보건 위기상황에도 적용될 수 있음)이 선포함으로써 공중보건 위기상황 동안 사용	공중보건 위기상황이 아닌 개인 또는 그룹에 대한 긴급 치료

입증되지 않은 COVID-19 개입을 위한 자료의 예시				
약물	생물의약품	의료기기	시술	기타
하이드록시클로로퀸	BCG 백신	산소 헬멧	복와위	산소화 대상
이버멕틴	회복기 혈장	캐놀라	수액전략	줄기세포 치료

COVID-19에 대한 입증되지 않은 COVID-19 개입의 목적 및 유형에 대한 예시				
치료적 개입		예방적 개입		진단적 개입
“오프라벨” 사용 (입증된 개입의 입증되지 않은 사용 방식)	완전히 입증되지 않은 처치	“오프라벨” 사용 (입증된 개입의 입증되지 않은 사용 방식)	완전히 입증되지 않은 임상 개입	
하이드록시클로로퀸 (입증된 사용: 말라리아)	렘데시비르	하이드록시클로로퀸 (입증된 사용: 말라리아)	사전 및 사후 예방 전략	
이버멕틴 (입증된 사용 : 기생충에 의한 장 질환)	새로운 단일클론 항체	BCG 백신(입증된 사용: 결핵 발병률이 높은 환경에서 신생아 예방 접종)(36)	대량백신	

입증되지 않은 위해한 COVID-19 개입의 예시(MEURI 윤리 프레임워크에서 금지됨)
이산화염소(치료 및 예방적 사용)
메탄올(치료 및 예방적 사용)

2

임상시험 이외의
입증되지 않은 임상 개입의
긴급사용을 위한
윤리 프레임워크

2.1 서론

MEURI 윤리 프레임워크의 주요 목적은 공중보건 위기상황에서 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입을 사용하는 것이 윤리적으로 허용되는 경우, 그 시기에 대한 근본적인 질문에 답하는 것입니다. 예외적인 경우, 긴급사용이 MEURI 윤리 프레임워크 기준을 충족하는 경우 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입을 사용하는 것이 윤리적으로 허용될 수 있습니다.

WHO의 개정된 MEURI 프레임워크는 PAHO가 고안한 4가지 범주의 윤리 기준, 즉 정당성, 윤리적 및 규제적 감독, 동의 절차, 근거 확보에 기여(22)를 바탕으로 합니다. 이는 기존 버전의 MEURI 프레임워크에서 명시한 12가지 윤리 기준으로 세분화되며 각각에 대한 설명은 일반적인 의견으로 보완됩니다. 이 프레임워크를 실행하기 위한 일반 및 운영 권고사항은 섹션 3에 제시되어 있습니다.

2.2 MEURI 윤리 프레임워크 개요

임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용을 위한 WHO의 윤리 프레임워크(MEURI 윤리 프레임워크)	
I. 정당성	II. 윤리적 및 규제적 감독
1. 공중보건 위기상황	6. 당국 및 윤리위원회의 검토 및 승인
2. 입증된 개입 부재	7. 위험의 최소화
3. 연구의 즉각적 개시의 어려움	8. 책임 있는 이행
4. 유리한 유익성-위해성 분석을 기반으로 한 과학적 지원	9. 입증되지 않은 희소 개입에 대한 공정한 접근
5. 자원의 효과적인 활용	
III. 동의 절차	IV. 근거 확보에 기여
10. 개별 동의서	12. 관련 데이터 모니터링, 수집 및 공유
11. 지역사회 참여	

2.3 근거

윤리적 기준 요약

1. 공중보건 위기상황	윤리 프레임워크는 WHO가 선언한 PHEIC를 위해 개발되었습니다. 회원국이 국내 공중보건 위기상황을 관리하는 데 유용할 수 있으며 언제나 법적 프레임워크를 준수합니다.
2. 입증된 개입의 부재	국가 규제기관 또는 기타 관련기관은 입증된 효과적이고 안전한 임상 개입이 없거나 가용한 개입이 만족스럽지 않다는 것을 확인해야 합니다.
3. 연구의 즉각적 개시의 어려움	국가 규제기관 또는 기타 관련기관에서 공중보건 위기상황과 관련된 질병 또는 상태에 주어진 개입에 대한 연구를 즉각적으로 개시하는 것이 어렵다고 판단해야 합니다.
4. 유리한 유익성-위해성 분석을 기반으로 한 과학적 지원	보건부, 국가 규제기관 또는 기타 관련기관은 적절한 과학 자문 위원회를 통해(4.1.) 최소한 실험실 또는 동물 연구에서 입증되지 않은 임상 개입의 유효성과 안전성을 뒷받침하는 과학적 데이터를 사용할 수 있으며(4.2.) 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입을 사용하는 것이 유리한 유익성-위해성 분석이 가능한지를 확인해야 합니다.
5. 자원의 효과적인 활용	공중보건 위기상황의 예방 또는 관리를 담당하는 보건부나 기타 관련기관은 긴급사용으로 인한 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입에 필요한 연구가 방해되거나 지연되지 않고, 효과적인 임상진료 및/또는 중요할 수 있는 공중보건조치로부터 주의나 자원을 돌리지 않도록 해야 합니다.

해설

1. 공중보건 위기상황	윤리 프레임워크는 WHO가 선언한 PHEIC를 위해 개발되었습니다. 회원국이 국내 공중보건 위기상황을 관리하는 데 유용할 수 있으며 언제나 법적 프레임워크를 준수합니다.
--------------	--

관할 당국이 확인한 공중보건 위기상황(프레임워크의 일반적인 범위). 프레임워크에서, 긴급사용 지정 및 프로토콜은 관할 당국이 선언한 공중보건 위기상황과 입증되지 않은 관련 개입에 대해서만 정당화될 수 있습니다. PHEIC의 경우 WHO는 사무총장을 통해 위기상황을 확인할 책임이 있습니다(48). 프레임워크는 회원국이 항상 법적 프레임워크를 준수하여 국가 공중보건 위기상황을 관리하는 데 사용될 수도 있습니다. 이 경우 국가보건기관 또는 기타 관련기관은 특정 병리학적 요인 또는 요인과 이에 기인할 수 있는 심각하거나 치명적인 특정 질병 또는 상태를 포함하여 공중보건에 영향을 미치거나 미칠 가능성이 있는 위기상황이 있는지 확인해야 합니다.¹⁰

명목 요구사항 없음. 관련 당국과 의료종사자는 긴급사용 지정 또는 프로토콜을 다른 목적을 감추기 위한 명목으로 사용해서는 안 됩니다(50). 예를 들어, 연구에서 입증되지 않은 개입에 대한 윤리적 감독을 피하거나, 번거롭거나 적합하지 않다고 여겨지는 연구의 규제 제한을 우회하거나, 임상시험을 실시하지 않는 수단으로 사용해서는 안 됩니다(22,51). 또한 긴급사용 프로토콜을 개입을 더 신속하게 제공하는 수단으로 생각해서는 안 됩니다. 연구를 전 세계 다발적으로 신속하게 시작할 수 없을 가능성을 고려해야 하지만, 연구를 전혀 수행할 수 없다고 하는 것은 공감을 얻기가 어렵습니다(22). WHO는 공중보건 위기상황에서 연구에 대한 윤리 지침에서 위에서 언급한 문제를 다루었으며 여기에는 긴급 연구의 정당성, 공중보건 위기상황에서 연구에 대한 윤리 기준 적용, 시급한 윤리 검토를 용이하게 하기 위한 연구의 신속한 검토가 포함됩니다(52-54).

예외적인 상황에서의 윤리적 허용성. 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용은 공중보건 위기상황과 같은 예외적인 상황에서 윤리적으로 허용될 수 있습니다. 서아프리카 EVD 전염병 및 COVID-19 팬데믹과 같은 사례는 다른 발병과 비교하여 규모, 치명성, 전염성, 보건 시스템에 대한 부담을 포함하여 여러 가지 이유로 예외적이라 할 수 있습니다(51); 그러나 예외적인 상황에 대해서는 체계적인 분석을 수행해야 합니다.

2. 입증된 개입의 부재	국가 규제기관 또는 기타 관련기관은 입증된 효과적이고 안전한 임상 개입이 없거나 가용한 개입이 만족스럽지 않다는 것을 확인해야 합니다.
---------------	---

입증된 개입의 부재. 위해성의 가능성이 있기 때문에 임상시험 이외의 긴급사용은 다른 합리적인 대안이 없거나 실행이 가능하지 않을 때 “최후의 수단”에 해당합니다(50). 따라서 더 안전하고 효과적이거나 덜 불확실한 임상 개입이 성공 가능성이 비슷하게라도 있는 경우 입증되지 않은 임상 개입을 사용하는 것은 정당화될 수 없습니다.

불만족스러운 입증된 개입. 공중보건 위기상황 관련 질병이나 상태에 대한 입증된 개입(예: 중증 및 심각한 COVID-19 환자 치료를 위한 코르티코스테로이드)이 있다고 해서 반드시 긴급사용의 정당성이 없어지는 것은 아닙니다. 목적(예: 예방), 질병이나 상태의 단계(예: 경증, 중등증), 입증된 개입이 질병을 근절하거나 발병을 예방하는 데 불만족스럽거나

¹⁰ 프로젝트 바이오실드법(49)에서 영감을 받았습니다.

성공적이지 못한 경우 입증된 개입이 여전히 없을 수 있습니다.

3. 연구의 즉각적 개시의 어려움	국가 규제기관 또는 기타 관련기관에서 공중보건 위기상황과 관련된 질병 또는 상태에 주어진 개입에 대한 연구를 즉각적으로 개시하는 것이 어렵다고 판단해야 합니다.
--------------------	---

연구의 즉각적 개시의 어려움. 임상시험 이외의 긴급사용은 연구를 대체하려는 것이 아니라 연구를 수행하고(예: WHO 연대 임상시험), 강한 불확실성에 직면하여 임상적 사용을 허용하고, 잠재적인 유익성과 위해성을 이해하기 위해 관련 데이터를 수집할 수 있는 다리 역할을 합니다. 또한 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 부당하고 제약 없는 사용을 방지하도록 고안되었습니다(23). 공중보건 위기상황 피해 지역은 위기상황, 보안, 자원, 연구 역량 또는 연구 인프라의 부족으로 박차서 즉각적으로 필요한 연구를 긴급하게 수행하는 것이 불가능할 수 있습니다. 위에서 설명한 대로 연구를 즉각적으로 개시할 수 없다는 것은 이러한 윤리 프레임워크에서 임상시험 이외의 긴급사용을 정당화하는 주요 이유이지만 다른 이유 역시 배제하지는 않습니다.

임상시험 이외에서 긴급 사용에 대한 가능한 이유. 즉각적으로 연구를 시작할 수 없다는 것 외의 다른 이유로 임상시험 이외의 긴급사용을 정당화할 수 있습니다. 첫째, 임상시험이나 다른 연구에 참여하는 것은 건강 연구 센터에서 멀리 떨어져 사는 사람들에게는 불가능할 수 있습니다. 둘째, 선정 기준을 충족하지 못하는 사람은 등록할 수 없습니다(55,56). 셋째, 임상시험이나 다른 연구에서 유효성이나 안전성 수준이 상당한 입증되지 않은 임상 개입은 연구가 완료되기 전에 긴급사용을 위해 제안될 수 있습니다(42,43). 넷째, 사람들이 임상시험이나 다른 연구에 등록하기를 꺼릴 수 있지만, 이는 논란의 여지가 있습니다(57,58). 또한 정당성, 동의 절차, 감독 및 근거 확보의 기여에 대한 핵심적인 윤리적 고려사항을 준수해야 합니다. 공중보건 위기상황의 예방 및 대응을 담당하는 보건부 또는 기타 관련 당국은 임상시험 이외의 긴급사용에 대한 이러한 이유 및 기타 이유와 그러한 사용을 금지, 제한 또는 수용하는 이유를 균형 있게 조정해야 합니다(기준 5, 자원의 효과적인 사용 참조).(16)

4. 유리한 유익성-위해성 분석을 기반으로 한 과학적 지원	보건부, 국가 규제기관 또는 기타 관련기관은 적절한 과학 자문 위원회를 통해(4.1.) 최소한 실험실 또는 동물 연구에서 입증되지 않은 개입의 유효성과 안전성을 뒷받침하는 과학적 데이터를 사용할 수 있으며 4.2.) 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입을 사용하는 것이 유리한 유익성-위해성 분석이 가능한지를 확인해야 합니다.
----------------------------------	--

적격한 과학위원회의 요구사항. 보건부, 국가 규제기관 또는 공중보건 위기상황의 예방 및 관리를 담당하는 기타 기관은 임상시험 이외의 긴급사용을 위해 제안된 입증되지 않은 개입에 대해 적격한 과학위원회의 근거에 대한 과학적 평가를 수행하거나 채택해야 합니다(섹션 3.3 참조). 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입은 그러한 과학적 평가 없이 임상 커뮤니티 또는 회원국의 국가 또는 지역 정부에서 사용되어서는 안 됩니다. 가용한 근거에 대한 과학적 평가는 지속적이어야 하며 긴급사용에 대한 결정은 관련 근거에 따라 수정되어야 합니다.

과학적 역량의 비례성 요구 사항. 평가를 위한 과학적 역량은 입증되지 않은 개입에 대한 불확실성, 위험 및 기존 경험의 정도에 비례해야 합니다(59). 불확실성과 위해성이 커지고 입증되지 않은 임상 개입 경험이 적을수록 과학적 검토자는 생물의학 연구와 같이 전임상 및 과학적 데이터를 평가하고 유익성-위해성 분석을 수행하는 데 더 많고 섬세한 역량을 갖추어야 합니다(60,61). 평가를 위한 과학적 역량과 자원은 공중보건 위기상황이 발생하기 전에 지속적이고 사전예방적으로 개선되어야 합니다. WHO는 회원국과 협력하여 특히 저소득 및 중소득 국가와 환경에서 독립적인

과학위원회에 재정적, 기술적, 과학적 자원을 제공해야 합니다.¹¹

투명성과 과학적 평가의 공개에 대한 요구사항. 긴급사용을 위한 입증되지 않은 개입은 적절한 과학위원회에서 단계적, 공개적, 투명한 방식으로 선택해야 합니다. 임상시험 이외의 긴급사용을 위한 입증되지 않은 개입의 선택에 대한 과학적 평가와 근거는 대중과 과학 및 임상 커뮤니티에서 이용할 수 있어야 합니다. 긴급사용을 위한 과학적 평가의 투명성과 공개는 대중의 신뢰를 보장하기 위한 전략의 일부입니다.

유리한 유익성-위해성 분석에 기반한 과학적 지원에 대한 요구 사항. “입증되지 않은 개입”, “오프라벨 개입” 및 “완전히 입증되지 않은 개입”이라는 용어는 다양한 수준의 근거와 유익성-위해성 프로필을 가진 입증되지 않은 개입을 포괄하는 용어로, 임상시험 이외의 긴급사용의 정당성을 위해 추가로 평가해야 합니다. *유리한 유익성-위해성 분석에 기반한 과학적 지원*의 기준은 입증되지 않은 개입 후보가 적어도 실험실 또는 동물 연구에서 안전성과 유효성에 대한 과학적 지원과 사용 방식에 대한 유리한 위험-이익비(risk-benefit ratio)와 함께 임상시험 이외의 긴급사용에 대한 충분한 근거를 충족해야 합니다. 이 기준에 따라 임상시험 이외의 긴급사용을 위한 입증되지 않은 개입은 두 가지 넓은 범위의 하위 그룹으로 분류할 수 있습니다. 그러나 이러한 사례에 대한 추가 연구는 후향적으로 다른 평가로 이어질 수 있습니다(예: COVID-19에 대한 하이드록시클로로퀸은 두 번째 그룹이 아닌 첫 번째 그룹에 속할 수 있음):

- 첫 번째 하위 그룹은 **충분한 근거 및/또는 부정적인 유익성-위해성 분석이 없는 입증되지 않은 개입**입니다. 본 프레임워크는 입증되지 않은 위해한 개입, 즉 충분한 과학적 근거가 없고, 안전하지 않거나 효과가 없거나, 임상적 또는 공중보건상의 적응증에 대한 부정적인 유익성-위해성 분석이 있는 입증되지 않은 개입의 사용을 금지합니다. COVID-19 팬데믹 동안 이러한 개입의 예로는 질병을 예방하거나 치료하기 위해 메탄올이나 이산화염소(산업용 표백제)를 섭취하는 것이 있습니다(39,40). 관찰 연구, 시판 후 감시 및 사례 보고는 입증되지 않은 개입의 위해성에 대한 근거를 충분하게 제공하며, 독성학 및 동물 연구와 다른 기전적 연구의 근거는 잠재적 독성의 근거를 제공할 수도 있습니다. 입증되지 않은 개입을 위해하다고 간주하는 데 임상시험의 근거는 필요하지 않습니다. 잘 설계된 RCT에서는 임상적 또는 공중보건적 피해가 감지되지 않을 수 있기 때문입니다. 회원국은 개인, 그룹 또는 집단에 입증되지 않은 위해한 개입을 모든 가능한 수단을 동원하여 자제하고 중단하고 예방할 의무가 있음을 상기해야 합니다. 의료종사자도 자신의 역량 내에서 이 의무를 다해야 합니다.
- 두 번째 하위 그룹은 **충분한 근거와 유리한 유익성-위해성 분석이 있는 입증되지 않은 개입**입니다. 이 그룹은 “오프라벨” 개입(입증된 개입의 입증되지 않은 사용 방식) 또는 다양한 수준의 불확실성과 과학적 근거와 관련된 완전히 입증되지 않은 개입으로 구성되지만 적절한 윤리위원회에서 체계적인 접근 방식으로 유익성-위해성 분석이 유리한 것으로 평가되었습니다. 예를 들어, 이 하위 그룹에는 임상시험 이외의 긴급사용으로 처음 인체에 사용된 완전히 입증되지 않은 개입이 포함되며 실험실 또는 동물 근거만 있습니다(예: 2014년 에볼라(EVD) 발생 초기의 ZMapp 치료제). 임상시험 또는 비임상 사전 승인 접근 프로그램에서 인체에 사용되었지만 임상 현장에서 정기적으로 사용하기에는 근거가 충분하지 않은 완전히 입증되지 않은 개입(예: 2020년 팬데믹 초기의 COVID-19 치료를 위한 렘데시비르), 입증된

¹¹ “다음은 정부와 국제 사회 의무의 핵심 요소입니다 [...] **재정, 기술 및 과학적 지원 제공** - 외국 지원을 제공할 수 있는 자원이 있는 국가는 전염병 가능성이 있는 병원균에 대한 진단, 치료법 및 백신에 대한 연구 개발을 포함하여 글로벌 전염병 대비 및 대응 노력을 지원해야 합니다. 이 지원은 지역 공중보건 역량을 구축하고 전염병 발병으로 인한 피해 위험이 가장 큰 국가의 1차 의료 시스템을 강화하기 위한 지속적인 노력을 보완해야 합니다”(16).

개입의 입증되지 않은 사용 방식(예: 팬데믹이 시작될 때 COVID-19 치료를 위한 하이드록시클로로퀸, 에볼라(EVD) 또는 COVID-19 발생 초기의 회복기 혈장 치료)도 있습니다.

입증되지 않은 개입의 위해성-유익성을 평가하기 위한 체계적인 접근 방식. 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용을 정당화하는 최소한의 충분한 근거와 유리한 유익성-위해성 분석은 주어진 맥락에서 해석과 합리적인 의견 불일치에 따라 달라질 수 있습니다. 위해성-유익성 분석과 입증되지 않은 임상 개입의 선택에 대한 체계적인 접근 방식은 비체계적인 접근 방식보다 더 나은 접근 방식으로 간주되며 가용한 문헌에 따라 추가로 개발되어야 합니다. 예를 들어, 긴급 및 비긴급 연구에서 입증되지 않은 개입에 대한 체계적인 위해성-유익성 평가에서 얻은 교훈은 임상시험 이외의 긴급사용에 적용될 수 있습니다(51,62). 전임상 및 임상 데이터(사용 가능한 경우)의 평가는 복잡하며 평가자를 선택할 때 높은 수준의 과학적 전문성, 다양한 의견 및 투명성이 필요합니다(61,62). 유리한 위해성-유익성 분석의 요구사항은 기술적 또는 임상적 관점에서만 결정되어서는 안 되며 본 문서에서 뒷받침하는 보다 넓은 공중보건 윤리를 통합해야 합니다.

5. 자원의 효과적인 활용	공중보건 위기상황의 예방 또는 관리를 담당하는 보건부나 기타 관련기관은 긴급사용으로 인한 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입에 필요한 연구가 방해되거나 지연되지 않고, 효과적인 임상진료 및/또는 중요할 수 있는 공중보건조치로부터 주의나 자원을 돌리지 않도록 해야 합니다.
----------------	---

자원의 효과적인 사용을 위한 요건(16,22). 공중보건 위기상황에 대응하기 위한 자원은 항상 제한이 있습니다. 공중보건 위기상황의 예방 또는 관리를 담당하는 보건부 또는 기타 관련 당국은 연구, 임상진료, 입증된 유효성 및 기타 공중보건조치에 가용한 제한된 자원이 임상시험 이외의 긴급사용으로 전용되지 않도록 해야 하며, 긴급사용이 공중보건 위기상황에 대한 효과적인 대응에 중요할 수 있는 활동을 위협하거나 지연시키지 않도록 해야 합니다. 공중보건 위기상황에 대응하는 동안 정책, 규정 및 결정에 대한 지속적인 모니터링과 적응이 필요합니다.

2.4 윤리적, 규제적 감독

윤리적 기준 요약

6. 당국 및 윤리 위원회의 검토 및 승인	국가 규제 기관이나 기타 관련기관은 적절한 윤리위원회를 통해 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용을 검토하고 승인해야 합니다.
7. 위험의 최소화	국가 규제기관 또는 기타 관련기관은 긴급사용 수혜자와 제3자에게 가해지는 위험을 최소화하기 위해 적절한 자원과 보호조치를 사용할 수 있도록 해야 합니다. 여기에는 개입에 따른 위험 최소화 계획 및 전략을 만드는 것이 포함됩니다. 윤리위원회는 이러한 계획과 전략이 실행되었는지 또는 다른 기관이 적절한 보호를 보장했는지 평가해야 합니다.
8. 책임 있는 이행	국가 보건당국, 의료종사자, 긴급사용 프로토콜을 담당하는 사람들은 개인, 그룹 또는 집단을 연구 또는 정기적인 건강 관리로 책임감 있게 이행할 계획을 세워야 합니다. 예비 계획은 적절한 당국에 제시하고 윤리위원회에서 평가하고 국제 레지스트리에 전달해야 합니다. 공중보건 위기상황에 대한 대응을 담당하는 보건부 또는 관련 당국은 긴급사용을 담당하는 자원과 의료팀이 공중보건 위기상황의 예방 및 관리를 위한 다른 유용한 활동으로 이전되도록 계획하고 보장해야 합니다.
9. 입증되지 않은 최소한 개입에 대한 공정한 접근	국가 규제기관이나 기타 관련기관은 과학 및 윤리위원회의 평가를 고려하여 입증되지 않은 최소한 개입의 할당을 결정하기 위한 메커니즘을 구축해야 합니다.

해설

6. 당국 및 윤리위원회의 검토 및 승인	국가 규제 기관이나 기타 관련기관은 적절한 윤리위원회를 통해 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용을 검토하고 승인해야 합니다.
------------------------	--

국가기관 및 윤리위원회의 검토 및 승인. 임상시험 이외의 긴급사용에는 적절한 윤리위원회와 국가 규제기관 또는 기타 관련기관의 승인된 사용에 대한 검토, 승인 및 모니터링이 필요합니다(22).

적격한 윤리위원회에 대한 요구사항. 지역 규범을 충족하고 입증되지 않은 개입에 대한 평가 능력이 있는 연구윤리위원회(REC) 또는 기타 위원회는 긴급사용 프로토콜을 검토해야 합니다. 긴급사용은 연구가 아니라 수혜자 또는 집단의 이익을 위해 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입 접근을 구성하지만 입증되지 않은 개입의 사용을 규제하는 윤리 원칙에 따라야 합니다. 연구와의 유사성과 관련성은 연구 규제 및 검토 시스템(16,22,63)의 사용을 정당화합니다.(섹션 3.3 참조)

7. 위험의 최소화	국가 규제기관 또는 기타 관련기관은 긴급사용 수혜자와 제3자에게 가해지는 위험을 최소화하기 위해 적절한 자원과 보호조치를 마련해야 합니다. 여기에는 개입에 따른 위험 최소화 계획 및 전략을 만드는 것이 포함됩니다. 윤리위원회는 이러한 계획과 전략이 실행되었는지 또는 다른 기관이 적절한 보호를 보장했는지 평가해야 합니다.
------------	---

위험 최소화 및 최소화 계획. 입증되지 않은 임상 개입에는 필연적으로 위험이 수반되며, 그 중 일부는 연구 없이는 완전히 이해되지 않을 것입니다(16). 위험은 입증되지 않은 임상 개입의 수혜자와 제3자 모두에게 영향을 미칠 수 있습니다. 이를 적절히 보호하기 위해 국가 당국은 적절한 과학위원회가 설계한 각 개입에 대한 위험관리계획을 사용할 수 있도록 해야 합니다. 계획은 간결해야 하며 잠재적 위험과 수혜자 하위 그룹, 치료를 받지 않아야 하거나 주의해서 치료해야 하는 대상, 독성 모니터링 대상, 안전상의 이유로 개입을 중단해야 하는 시점 및 기타 측면을 표시해야 합니다.

우수의약품제조관리기준 또는 유사한 품질 기준. 우수의약품제조관리기준에 따라 제조된 입증되지 않은 임상 개입만 임상시험 이외의 긴급사용에 사용해야 합니다(16). WHO는 회원국, 제조업체 및 기타 사람들이 공중보건 위기상황시에 우수의약품제조관리기준 평가를 운영할 수 있는 보완적 수단으로 EUL을 고안했습니다(섹션 4 참조)(43,64). 우수의약품제조관리기준에 포함되지 않은 입증되지 않은 개입에는 유사한 품질 기준을 적용해야 합니다.

긴급사용 수혜자에 대한 위험. 수혜자에게 알려진 위험은 가능한 한 최소화해야 합니다(예: 위생적인 조건에서 투여, 연구시와 유사한 안전 예방 조치, 모니터링 및 응급 약물 및 장비 접근, 필요한 지지 치료 제공)(16).

제3자에 대한 긴급 사용의 위험. 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입의 긴급사용은 안전하지 않거나 효과가 없는 개입의 무분별한 확산(65), 연구에 대한 부당한 간섭, 불필요한 비축 및 다른 질병이나 상태에 대한 입증된 개입의 부족(9)과 같은 제3자에게 위험을 초래할 수도 있습니다. 국가 규제기관 또는 기타 관련기관은 제3자에 대한 위험을 최소화하기 위한 적절한 정책, 위험 완화 계획 및 기타 메커니즘이 마련되어 있는지 확인해야 하며, 윤리위원회는 이러한 계획과 전략이

실행되었는지 평가하거나 다른 기관이 적절하게 보호했는지 확인해야 합니다(66). 예를 들어, 무분별한 “오프라벨” 사용의 위험을 제한하는 메커니즘을 실행할 수 있습니다.

무분별한 “오프라벨” 사용의 위험을 제한하는 메커니즘. 관련 보건기관은 입증 여부를 불문하고 개입의 처방을 제한하기 위해 행정 또는 긴급 규정을 발행할 수 있습니다(예: 오피오이드 처방 제한)(67). 이러한 규제는 처방을 제한하고, 의료종사자의 특정 하위 집단에 한해 처방을 허용하고, 의료종사자의 처방 패턴을 모니터링하거나, 임상시험 이외의 입증되지 않은 “오프라벨” 개입의 제약 없는, 부당한 사용으로 인한 피해를 피하기 위해 다른 행정적 제한 메커니즘을 부여할 수 있습니다. 이러한 제한은 공중보건 위기상황에 대한 보다 넓은 범위의 대응 일부가 되어야 하며 잠재적인 부정적 결과에 대한 고려를 포함해야 합니다(67).

8. 책임 있는 이행	국가보건당국, 의료종사자 또는 긴급사용 프로토콜을 담당하는 사람들은 개인, 그룹 또는 집단을 연구 또는 정기적인 건강 관리로 책임감 있게 이행할 계획을 세워야 합니다. 예비 계획은 적절한 당국에 제시하고 윤리위원회에서 평가하고 국제 레지스트리에 전달해야 합니다. 공중보건 위기상황에 대한 대응을 담당하는 보건부 또는 관련 당국은 긴급사용을 담당하는 자원과 의료팀이 공중보건 위기상황의 예방 및 관리를 위한 다른 유용한 활동으로 이전되도록 계획하고 보장해야 합니다.
-------------	---

긴급사용 수혜자를 위한 책임 있는 이행 계획. “오프라벨” 개입을 포함한 입증되지 않은 임상 개입은 의료 현장에서 안전하지 않거나 효과적이지 못한 개입이 확산되는 것을 방지하기 위해 제한된 기간 동안 긴급사용 프로토콜에 따라 제공되어야 합니다(섹션 3.3 참조)(22). 임상시험 이외의 긴급사용 수혜자의 책임 있는 이행을 계획하고 평가해야 하며 여기에는 다음 사항이 포함되어야 합니다(68):

- 사후 관리(예: 진료의뢰) 또는 연구 등록을 위한 준비
- 안전 보장
- 사용을 종료하는 이유에 대한 수신자 정보 제공
- 가족 또는 다른 간병인과의 소통
- 오인이나 오해 해소

비상 사용 프로토콜(MEURI 이후 단계) 이후 적어도 두 단계가 있습니다. 효과적인 임상진료(사후 치료) 제공 및 공중보건 위기상황이 시작될 때 즉시 시작할 수 없는 임상시험 또는 기타 연구에 개인을 등록하는 단계입니다. 급성 질환이나 상태 또는 중증이나 심각한 단계의 경우 개인에 대한 책임 있는 이행이 제한되거나 필요하지 않을 수 있습니다.

긴급 사용을 담당하는 자원 및 의료 팀의 책임 있는 이행 계획. 가용한 근거에 대한 지속적인 과학적 평가에는 PHEIC 또는 공중보건 위기상황이 종료되기 전에 긴급사용을 중단해야 할 수 있습니다. 공중보건 자원의 효과적인 사용 기준(16)에 따르면 공중보건 위기상황에 대한 대응을 담당하는 보건부 또는 기타 관련 당국은 긴급사용을 담당하는 자원과 의료 팀이 공중보건 위기상황의 예방 및 관리를 위한 다른 활동으로 이전되도록 해야 합니다.

9. 입증되지 않은 회소 개입에 대한 공정한 접근	보건부 또는 기타 관련 당국은 과학 및 윤리위원회의 평가를 고려하여 입증되지 않은 회소 개입의 할당을 결정하기 위한 메커니즘을 수립해야 합니다.
-----------------------------	--

입증되지 않은 희소 개입에 대한 공정한 접근. 임상시험 이외의 긴급사용에 적합한 임상적으로 입증되지 않은 개입은 수요를 충족하지 못할 수 있으며, 각 개입을 어떤 개인, 그룹 또는 집단이 언제, 어떤 목적으로 받을 것인지에 대하여 선택을 해야 합니다. 보건부 또는 기타 관련 당국은 과학자문위원회와 윤리위원회의 평가와 희소 자원에 대한 공정한 접근 원칙을 고려하여 이러한 결정을 내리기 위한 메커니즘을 수립해야 합니다(16). 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입을 우선으로 할 때는 기존 자문위원회의 경험과 할당 모델에 대한 자료를 고려해야 합니다(69-71).

차별 금지. 긴급사용을 위한 입증되지 않은 개입에 접근할 때 어떤 개인이나 그룹에 대한 불공정한 차별이나 편견이 있어서는 안 됩니다. 당국과 의료종사자는 잠재적 손해자에 대한 동등한 관심과 존중(72,73), 의학적 필요성 및 의학적 적합성을 기준으로 접근을 결정해야 하며, 유명인, 부, 이민 상태, SNS 압력, 사회에 대한 과거 기여 또는 인종, 성별, 언어 또는 종교와 같은 국제 윤리 지침 및 법률에서 인정하는 기타 차별적 특성은 고려하면 안 됩니다. 차별금지의무는 관련 윤리 지침(16)과 일치하는 우선 순위를 고려하였습니다.

2.5 동의 과정

윤리적 기준 요약

10. 개별 사전동의	적격한 윤리위원회는 개인 또는 적절한 공인 대리인의 정보 제공 동의가 적절하게 얻어졌는지 결정해야 합니다.
11. 지역사회 참여	보건부나 기타 관련기관은 근거 및 잠재적 이익의 과장, 위험 및 불확실성의 과소평가, 입증되지 않은 임상 개입의 부당한 홍보, 대중과 의료계에 대한 부당한 영향 또는 취약성 악용 등 적절한 동의의 유효성을 위협할 수 있는 사회적 관행을 방지하기 위해 지역 사회 참여에 대한 적절한 정책을 수립해야 합니다.

해설

10. 개별 사전동의	적격한 윤리위원회는 개인 또는 적절한 공인 대리인의 정보 제공 동의가 적절하게 얻어졌는지 결정해야 합니다.
-------------	---

사전동의 절차. 사전동의를 확보하는 절차입니다. 이는 절차에 대한 문서나 대체 문서에 서명하는 것에 국한되지 않습니다. 동의 절차는 동의서를 작성함으로써 피험자가 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입을 받기로 한 손해자의 결정이 임상시험 참여에 따른 결과를 충분히 이해하여 자발적으로 이루어졌다는 것을 나타냅니다. 사전동의 절차의 요구사항은 관련 윤리 지침에 부합하는 공중보건 개입을 의무적으로 사용하는 것을 고려하였습니다.

개별 사전동의. 임상시험 이외의 긴급사용 개입의 잠재적 손해자는 자신의 상황의 위해성과 유익성을 평가한 후 입증되지 않은 임상 개입을 받을지 여부를 자발적으로 결정해야 하며, 필요한 경우 위임 동의를 얻어야 합니다(16). 예를 들어, 일선 의료종사자는 덜 위험한 그룹에 속한 사람과 다르게 위해성과 유익성을 평가할 수 있습니다. 따라서 그들은 공중보건 위기상황에서 위해성과 잠재적 유익성, 대안(예: 입증된 의료, 연구)과 개입이 충분히 입증되지 않은 상태라는 것과 긴급 상황에 대한 정보를 제공받아야 하며, 여기에는 “오프라벨” 사용도 포함됩니다(9, 16, 22).

사전동의 적용. 필요한 경우 당국과 의료종사자는 동의 절차 문서를 공중보건 위기상황의 현실에 맞게 적용해야 합니다(예: 서면동의에 대한 대안 제공).

사전동의 포기. 의료종사자가 입증되지 않은 임상 개입의 임상시험 이외의 긴급사용에 대한 개별 또는 대리인의 사전동의를 포기하는 것은 윤리적으로 허용되지 않습니다.

과학 커뮤니티의 불확실성 인정. 의료종사자는 입증되지 않은 임상 개입이 유익성과 위해성 중 어느 쪽이 더 큰지에 대한 자신의 의견을 가질 수 있지만, 입증되지 않은 임상 개입의 위험-이익 프로필에 대한 과학계의 불확실성을 명시적으로 인정하지 않는 상태에서 그 사용(임상 개입의 사용)에 대한 동의 절차는 윤리적으로 적절하지 않습니다.

11. 지역사회 참여	보건부나 기타 관련기관은 적절한 동의 절차의 유효성을 위협하는 사회적 관행(근거 및 잠재적 이익의 과장, 위험 및 불확실성의 과소평가, 입증되지 않은 임상 개입의 부당한 홍보, 대중 및 의료계에 대한 부당한 영향 또는 취약성 악용 등)을 방지하기 위해 지역 사회 참여에 대한 적절한 정책을 수립해야 합니다.
-------------	---

지역사회 참여. 완전히 입증되지 않았거나 “오프라벨” 개입의 임상시험 이외의 긴급사용에 대한 커뮤니케이션에서 국가보건당국, 의료종사자 및 기타 사람들은 정치적 또는 경제적 이득을 포함한 어떤 이유로든 근거와 잠재적 이점을 과장하고, 위험과 불확실성을 과소평가하고, 사람들의 희망을 이용하는 것을 삼가야 합니다(74). 국가 보건당국과 의료종사자는 안전성 및 유효성이 입증되지 않은 개입의 불확실성, 위해성 및 잠재적 유익성에 대한 정보를 제공하고 임상시험 이외의 긴급사용에 위해성-유익성 프로필에 대한 오인식과 입증되지 않은 개입의 과장된 근거를 피해야 합니다. 지역사회 참여는 의미 있는 동의를 얻기 위해 필수적이며, 특히 공중보건 위기상황에서 필수적입니다(22). 공중보건 위기상황 대응의 모든 측면은 영향을 받는 지역사회와의 지속적인 조기 참여를 통해 뒷받침되어야 합니다. 지역사회 참여는 윤리적으로 중요할 뿐만 아니라 신뢰를 구축하고 유지하고 사회 질서를 보존하기 위해서도 필수적입니다.¹²

착취 방지. 발병 및 기타 공중보건 위기상황에서 절박한 개인이나 집단은 예상되는 위해성과 유익성에 관계없이 제공되거나 홍보되는 모든 개입을 시도할 의향이 있을 수 있습니다. 당국과 의료종사자는 잠재적 유익성이 불확실성과 위해성을 상회한다고 믿을 만한 합리적인 근거가 없는 치료적 또는 예방적 개입을 제공하거나 홍보함으로써 개인의 취약성¹³을 악용하지 않을 의무가 있습니다. 이 의무는 현재의 윤리 프레임워크를 준수하는 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용을 고려하였습니다(16).

2.6 근거에 대한 기여

윤리적 기준 요약

¹² 특히, 지침 2. 지역 사회 참여(16).

¹³ 특히, 지침 3. 특히 취약한 상황(16).

12. 관련 데이터 모니터링, 수집, 공유	국가 규제기관 또는 기타 관련기관은 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입의 긴급사용을 모니터링하여 안전성과 유효성을 확인하고, 결과를 수집하여 더 넓은 범위의 의료 및 과학 커뮤니티와 적절한 당사자와 시기 적절하게 공유하기 위한 계획을 수립해야 합니다. 윤리위원회는 데이터 모니터링, 수집 및 공유 계획이 마련되어 있고 적절한 당사자가 이를 이행하고 있는지 평가해야 합니다.
-------------------------	--

해설

근거 확보에 기여하는 윤리적 의무. 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입의 긴급사용의 주요 목적은 개인이나 그룹 또는 집단에 대한 임상적 유익성이지만, 입증되지 않은 개입의 위해성-유익성 프로필에 대한 근거 확보에도 기여해야 합니다. 여기에는 “오프라벨” 사용이 포함되며, 이는 공중보건 위기상황에서 시급히 필요합니다(22). WHO와 기타 국제기관은 다른 지침 및 관련 문서에서 이를 윤리적 의무로 인정했습니다(섹션 4, 표 3 참조)(7,9,12,16,17,20,22).

관련 데이터를 수집하기 위한 계획에 대한 책임. 국가 규제기관 및 기타 기관은 관련 데이터를 모니터링, 수집 및 공유하고 책임 당사자를 결정하기 위한 계획을 수립할 책임이 있습니다. 예를 들어, 입증되지 않은 약물에 대한 연구의 민간 후원자(예: 제약회사, 자금 지원 연구자)는 임상시험 이외의 이러한 개입의 긴급사용을 위해 의미 있고 관련성 있는 데이터를 모니터링, 수집 및 공유할 책임이 있으며, 이는 일반적으로 사전승인 접근 프로그램을 통해 이루어집니다. 그러나 다른 독점권(예: 회복기 인간 혈장)의 적용을 받는 일부 입증되지 않은 개입에는 공공 후원자(예: 국가 규제기관 또는 국가 혈액은행 및 수혈기관)와 의료팀이 이러한 책임을 져야 할 수 있습니다. 국가 규제 및 기타 관련기관은 입증된 개입의 “오프라벨” 사용에 대한 관련 데이터 수집 및 공유를 계획해야 합니다. 당국은 적절한 과학적, 윤리적 또는 조직적 역량이 없는 당사자에게 책임을 지우는 것을 피해야 합니다.

긴급사용에 대한 명확한 등록 및 오분류(mischaracterization) 방지. 적절한 데이터 수집 및 공유에는 결과 공유뿐만 아니라 국가 및 국제 레지스트리와 과학 및 의료 커뮤니티에 사전동의 및 기타 관련 자료를 포함한 긴급사용 프로토콜을 등록하는 것도 포함됩니다(섹션 3.2 및 3.3 참조). 보건당국, 의료종사자, 윤리위원회 및 기타 이해관계자는 임상시험 이외의 긴급사용에 대한 오분류를 방지해야 합니다. 여기에는 “오프라벨” 사용, 정당성, 윤리적 및 규제적 감독, 동의 절차 및 MEURI 윤리 프레임워크(22,24)에 명시된 근거 확보에 기여 요구사항을 회피하기 위한 활동(예: “관찰 연구”, “동정적 사용”, “품질 개선”)이 포함됩니다.

안전성 및 유효성 징후 모니터링. 국가 규제기관, 기타 관련기관, 윤리위원회는 책임 있는 의료종사자로부터 주기적으로 안전성, 유효성 징후 재평가 긴급사용 프로토콜에 대한 후속 정보를 받아야 하며, 이는 관련 데이터 계획에 명시된 시간과 방식으로 제공되어야 합니다(22).

관련 데이터 수집 및 공유 조정. 임상시험 이외의 긴급사용에 관련된 모든 개인 및 단체는 공중보건 위기상황시에 데이터를 확보하는 활동 네트워크의 일부로 시기 적절하게 관련되고 정확한 데이터를 공유하기 위해 각자의 역할을 해야 합니다(16). 국가 당국과의 조정은 관련 데이터를 식별하여 정확하고 투명하게 관련 국가 및 글로벌 이해관계자와 공유하는데 필수적입니다(22). 임상시험 이외의 긴급사용에 대한 데이터를 적절하고 신속하게 공유하면 공중보건

위기상황시 예방 및 관리를 담당하는 사람들이 입증되지 않은 개입의 안전하지 않거나 효과가 부족한 조기 징후를 식별하고 제한된 자원을 효과적으로 사용할 수 있습니다(16). WHO는 이전 지침¹⁴에서 공중보건 위기상황 중 데이터 수집 및 공유의 일부 윤리적 문제를 다루었습니다.

긴급사용 프로토콜과 통합된 근거. 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용에 대한 근거를 통합하는 것은 필수적이며, 여기에는 “오프라벨” 사용이 포함됩니다. 긴급사용 프로토콜 또는 대규모 환자 그룹(단일 환자 대신)에 대한 사전승인 접근을 제공하는 프로그램은 효율적이고 체계적인 데이터 수집이 가능하며, 공중보건 위기상황시에 과도하게 확장된 국가 당국, 윤리위원회에 과도한 부담을 주지 않습니다(섹션 3.3 참조)(22).

근거 확보에 기여를 위한 메커니즘으로서의 비상업적 사용. 국가 규제기관 또는 기타 관련기관은 상업화 및 홍보에 대한 적절한 제한을 포함하여 완전히 입증되지 않은 개입의 완전한 상업적 사용을 방지하기 위한 보호조치를 충분히 준수하거나 수립하여 공중보건 위기상황시에 연구에 대한 충분한 인센티브와 근거 확보에 기여해야 합니다(75, 76). 윤리위원회는 긴급사용 프로토콜을 검토할 때 비상업적 보호조치가 마련되어 있는지 확인해야 합니다.

14 특히 지침 5. 공중보건 감시, 10. 신속한 데이터 공유, 11. 감염병 발병 동안 수집된 생물학적 표본의 장기 보관(16).

3

MEURI 윤리 프레임워크
실행: 권장 사항

3.1 서론

아래에 제시된 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입의 긴급사용에 대한 감독, 모니터링 및 검토를 실행하기 위한 권고사항은 두 가지 이유로 연구 윤리 시스템을 기반으로 합니다. 첫째, 일반화할 수 있는 지식을 확보하기 위해 입증되지 않은 개입을 사용하는 것에 대한 보호조치(입증되지 않은 연구 개입)와 유사하지만 동일하지는 않으며, 둘째, 여러 경우 긴급사용에 대한 책임이 국가 규제기관(예: 사전승인 접근 프로그램)과 같은 특정 보건기관에 위임되기 때문입니다.

현재 많은 저소득 및 중소득 국가는 연구 윤리 시스템도 없고 사전승인 접근 규정도 없으며 일상적인 비긴급 연구조차 규제할 역량과 전문성이 부족합니다. 따라서 연구 윤리 시스템이 필요하며 WHO의 지원을 받아 정부가 사전에 개발해야 합니다.

그럼에도 불구하고 모든 관할권이 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용을 관리하기 위해 연구 윤리 감독, 모니터링 및 검토에 부분적으로 또는 완전히 의존하는 것은 아닙니다. 대신, 연구와 의료 시스템이 적절하게 혼합된 의료 윤리 감독 시스템, 심지어 수이 제네리스(sui-generis) 시스템(예: 의료 혁신에 대한 규정)에 의존합니다. 이를 통해 적절한 조정과 WHO와의 협력을 통해 관할 당국이 MEURI 프레임워크의 네 가지 주요 윤리 범주를 적용하고 실행하게 합니다. 즉, 운영 권고사항에서 우리는 REC를 기본 옵션으로 사용하지만 윤리 기준과 권고사항은 다른 적절한 윤리위원회와 검토 시스템에서 실행할 수 있습니다.

입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용에 대한 다음 권고사항은 PAHO, WHO 미주 지역 사무소에서 고안한 “연구 이외의 입증되지 않은 개입의 긴급사용: COVID-19 팬데믹에 대한 윤리 지침”에서 약간의 수정과 조정을 거친 것입니다(22).

3.2 일반 권장사항

임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용에 대한 예외 상황: 입증되지 않은 개입은 RCT 또는 안전성과 유효성을 평가할 수 있는 기타 관련 연구활동의 맥락에서 사용해야 합니다. 입증되지 않은 개입을 연구로 제공할 수 없는 예외적인 상황에서만 MEURI 윤리 프레임워크에 따라 긴급사용에 사용할 수 있습니다. 프레임워크에 따른 사용에는 정당성, 윤리적 및 규제적 감독, 동의 절차 및 근거 확보에 기여의 네 가지 범주를 준수해야 합니다(섹션 2 참조). 임상시험 이외의 긴급사용을 위한 개입은 효과적인 임상진료, 공중보건조치 및 임상시험 또는 국가의 기타 연구에서 주의 또는 자원을 돌려서는 안 됩니다. 개입은 제한된 기간 동안 임상시험 이외의 긴급사용에 따라 제공되어야 하며 가능한 빨리 연구 또는 입증된 의료로 이행되어야 합니다.

윤리적 및 규제적 감독 강화: 보건당국(국가 규제기관 또는 기타 관련 보건당국)과 윤리위원회는 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입을 사용하기 위한 MEURI 윤리 프레임워크 권한을 강화하고 숙지해야 하며, 공중보건 위기상황에서 시기적절한 감독을 위한 조정을 보장해야 합니다.

지역사회 참여: 관련 보건당국은 과학적 근거에 의해 뒷받침되는 개입을 사용하고 적절한 보호조치(예: WHO 연대 시험)를

통해 연구에서 개입을 평가하는 것의 중요성과 입증되지 않은 개입의 위험성에 대해 일반 대중에게 적극적으로 알려야 합니다. 이러한 개입이 긴급사용 프로토콜에서 예외적으로 사용되는 경우, 해당 개입이 완전히 입증되지 않았으며 입증되지 않은 다른 개입에 대해 그것이 무엇을 의미하는지 구체적으로 설명해야 하며, 위험성과 잠재적 유익성에 대한 공개적인 의사소통을 촉진하고 감독에 대한 정보를 제공해야 합니다.

긴급사용에 따라 제공되는 개입의 명확한 등록: 공중보건 위기상황에서 연구로 제공되는 입증되지 않은 개입과 긴급사용으로 제공되는 개입을 이해하기 위해 후자도 등록해야 합니다. 모든 임상시험 레지스트리(WHO의 국제 임상시험 레지스트리 플랫폼(International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP), 플랫폼에 대한 데이터를 제공하는 레지스트리, 제공하지 않는 국가 레지스트리)는 임상시험(또는 기타 연구)과 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용 프로토콜(예: MEURI)을 구분해야 합니다.

3.3 운영 권장사항

과학적 근거와 적절한 과학위원회: 과학위원회는 최신 근거에 기반하여 긴급사용 개입을 권장해야 합니다. 위원회는 지역적이거나 국제적일 수 있으며, 예를 들어 공중보건 위기상황시에 조언을 제공하는 과학학회 위원회가 있습니다. PHEIC의 경우 WHO가 발행한 권고사항도 이 목적으로 사용할 수 있습니다.

긴급사용 프로토콜 개발: 개입은 최소한 다음을 포함하는 프로토콜로 제안되어야 합니다:

- a) 배경
- b) 과학위원회의 권고에 바탕을 둔 과학적 정당성
- c) 임상시험 이외에서 긴급 사용의 목적 및 범위
- d) 개입을 제공받을 인구집단
- e) 위험 및 잠재적 유익성
- f) 개입의 안전성 및 유효성에 대한 과학적 데이터
- g) 환자 또는 다른 수혜자에게 개입을 제공하기 위한 계획
- h) 동의서 및 과정 세부 정보
- i) 긴급사용 프로토콜을 종료하고 책임감 있는 이행을 위한 계획
- j) 데이터 공유 계획
- k) 기밀을 보호하고 다른 위험을 최소화하기 위한 조치

책임 있는 이행 계획: 프로토콜에는 또한 모니터링된 긴급 사용 프로토콜을 종료할 예정인 시점이나 주요 단계, 그리고 검증되지 않은 개입을 연구 프로토콜(이상적으로는 RCT)에서 평가를 위해 제시하거나 환자들을 검증된 일반 의료로 전환할 예정인 시점을 명시해야 합니다.

윤리 검토 및 감독: 긴급사용이 연구를 수반하지 않더라도 REC(또는 유사한 지역 기관)는 연구 활동과 유사한 방식으로 제시되고 정당화되고 필요한 평가를 통해 입증되지 않은 임상 개입 수혜자의 웰빙과 안전을 평가하는 데 적합할 수 있습니다. 일부 관할권에서는 적절한 임상윤리위원회가 이 역할을 수행할 수 있습니다. REC를 기본 옵션으로 사용하지만 입증되지 않은 임상 개입에 대한 윤리 기준과 권고사항은 다른 적절한 윤리위원회 및 검토 시스템에서 실행할 수 있습니다.

보건당국의 참여: 국가 규제기관 또는 기타 관련기관은 임상시험 또는 기타 연구 이외의 입증되지 않은 개입을 알고 있어야 하며 긴급사용 프로토콜을 시작하기 전에 이를 평가하고 승인해야 합니다. 보건당국은 수집되는 데이터의 품질과

유용성을 보장하기 위해 긴급 프로토콜 개발에 협력하는 것이 좋습니다. 또한 다음을 수행해야 합니다:

- 임상시험 이외의 제공된 입증되지 않은 개입에 대한 공개적으로 접근 가능한 기록 유지
- 개입을 제공하기 위한 과학적 정당성을 재평가하는 데 필요한 시간 결정
- 긴급 프로토콜에서 수집된 데이터를 제시하기 위한 메커니즘과 절차 수립
- 연구 또는 정기 건강 관리로의 수정, 중단, 종료 또는 이행 요청을 포함하여 개입을 감독하기 위한 메커니즘과 절차 수립

긴급 프로토콜의 등록: 임상시험 이외의 승인된 입증되지 않은 임상 개입에 대한 접근의 투명성을 보장하기 위해 해당 개입은 국제임상시험 레지스트리 플랫폼의 데이터를 제공하는 레지스트리 및 현지에서 요구될 수 있는 기타 레지스트리에 등록되어야 합니다. 프로토콜의 제목은 개입이 긴급 프로토콜(예: MEURI)로 제공된다는 것을 명확하게 나타내야 합니다.

효율성 및 조정: 긴급사용에 대한 적절한 윤리적, 규제적 감독을 위해 보건당국과 REC는 신속하고 효율적인 커뮤니케이션 및 조정을 위한 메커니즘을 갖추어야 합니다. 연구의 경우 보건당국과 REC가 동시에 행동하고 중복된 노력(예: 많은 REC가 동일한 프로토콜을 검토하는 것)을 피하는 것이 좋습니다. 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입에 대한 접근을 담당하는 보건당국, REC 및 의료 전문가는 처음부터 긴밀히 협력해야 합니다.

개입 모니터링: REC와 국가 규제기관 또는 기타 관련 보건당국은 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입에 대한 접근을 모니터링해야 합니다. 긴급사용 프로토콜을 담당하는 의료전문가 또는 팀은 새로운 근거에 따라 주기적으로 개입을 재평가하고 이전에 설정한 시기와 방식으로 REC 및 국가 규제기관에 보고해야 합니다.

REC는 무엇을 검토합니까?

REC는 다음 사항을 검토합니다:

- a) 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입에 대한 제안된 접근이 위에 나열된 MEURI 윤리 프레임워크의 기준을 준수하는지 여부
- b) 다음 사항을 포함한 프로토콜의 윤리적 및 과학적 근거:
 - 위해성-유익성 균형에 기반한 가용한 과학적 근거가 개입을 정당화합니다
 - 개입은 적절한 인구집단에게 제공됩니다
 - 사전동의 절차는 공중보건 위기상황에 적절합니다. 동의서에는 개입에 대한 세부 정보와 수집될 데이터, 입증되지 않은 개입의 위험과 잠재적 유익성이 포함됩니다
 - 데이터의 기밀성이 보장됩니다
 - 수집될 데이터는 입증되지 않은 개입의 안전성 및 유효성에 대한 정보 제공과 관련이 있습니다. 보건당국, 국내외 과학 커뮤니티와 데이터를 신속하게 공유하기 위한 절차가 마련되어 있습니다
 - 긴급 프로토콜을 종료하고 일상적인 치료로 책임감 있게 이행하기 위한 계획
 - 비상 프로토콜을 주로 담당하는 당사자, 제품 후원자, 비정부 기구, 대학, 보건의료센터 또는 병원 등 다양한 당사자의 역할과 책임이 정의되며 이해상충이 발생할 가능성이 예상됩니다

REC는 무엇을 감독합니까?

REC는 개입을 담당하는 의료 전문가의 보고서에서 제공된 새로운 근거에 비추어 개입이 여전히 정당화되는지 확인합니다. REC는 개입 또는 제공 방법의 수정, 중단 또는 종료를 요구할 수 있습니다.

4

질의 및 응답

공중보건 위기상황 동안 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입을 사용하는 것이 윤리적으로 허용됩니까?

공중보건 위기상황 동안 당국과 의료종사자는 각자의 역량에 따라 현재 또는 예측 가능한 재난에 대한 체계적으로 대응하기 위한 근거를 개선하고, 안전하지 않거나 효과적이지 않은 개입을 폐기하고, 안전하고 효과적인 개입을 식별하기 위하여 RCT를 포함한 간단하고 잘 설계된 윤리적 연구를 수행, 촉진 또는 기여할 의무가 있습니다(17). 이는 WHO 회원국이 과학적 발전과 이로 인한 혜택을 공유할 권리를 보장하기 위한 법적 인권 의무가 되었습니다. 특히 건강과 과학에 대한 인권에는 국가가 의학 연구를 촉진해야 할 의무가 포함됩니다. 이는 모든 인간의 기본적 권리이며, 세계인권선언 제25조와 제27조, 경제적, 사회적, 문화적 권리에 관한 국제규약의 제12조와 제15조에 각각 명시되어 있습니다(77,78). 그러나 예외적으로, 긴급사용이 엄격한 윤리적 기준을 충족하는 경우 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입을 개인이나 그룹의 임상적 이익을 위해 사용하거나 집단에게 이익을 주는 것이 윤리적으로 허용될 수 있습니다(위의 표 2 참조).

입증되지 않은 개입을 사용하는 것이 MEURI 윤리 프레임워크의 기준을 충족하지 못하는 경우, 무책임한 사용으로 간주될 가능성이 높으므로 진행해서는 안 됩니다(윤리 프레임워크에 대한 전체 논의는 섹션 2 참조).

회원국 관련 당국이 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입의 긴급사용을 허용할 때 고려해야 할 사항은 무엇입니까?

PAHO(22)에서 인정한 바와 같이, COVID-19 팬데믹 동안 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입을 사용하는 데 있어 주요 과제는 여러 가지 이유로 MEURI 윤리 프레임워크를 준수하지 않거나 제한적으로 준수하는 것입니다. 첫째, 2014년 EVD 발병을 위해 고안된 MEURI 윤리 프레임워크에 익숙하지 않았고, 둘째, MEURI 윤리 프레임워크와 다양한 규제 프레임워크 및 사전승인 접근 지정(예: “오프라벨” 사용, 확장된 접근, 동정적 사용, 긴급사용 허가)과의 복잡한 상관관계가 있는데, 이는 전 세계적으로 조화되지 않았으며 일부 관할권에서는 존재하지 않을 수 있습니다.

MEURI 윤리 프레임워크 또는 적절한 실행에 충실하지 못한 것은 심각한 윤리적 문제를 야기했으며, 이는 다음과 같은 MEURI 윤리 범주에 따라 분류될 수 있습니다:

정당성의 부족:

- 독성이 있는 것으로 알려진 것(예: 이산화염소, 메탄올)과 같이 입증되지 않은 임상 개입의 사용은 가용한 근거와 유익성-위해성에 의해 정당화되지 않으며 이로 인해 유익성보다 위해성이 더 클 것으로 예상됩니다(37,39,40).
- 제한된 자원을 입증되지 않은 임상 개입에 과도하게 할당하고 유익성-위해성 프로필이 알려지지 않은 경우(22).

부적절한 윤리 및 규제 감독:

- 임상시험 또는 기타 필요한 연구 활동에 대한 부당한 간섭(58)

- 의료종사자, 보건당국, 윤리위원회 및 기타 이해관계자가 임상시험 이외의 긴급사용에 대해 과실 또는 고의로 잘못 설명. 여기에는 “오프라벨” 사용이 포함되며, MEURI 윤리 프레임워크(22,24)¹⁵에 명시된 정당성, 감독, 동의 및 모니터링을 회피하거나 충족하지 못하는 활동(예: “관찰 연구”, “동정적 사용”, “품질 개선”)으로 간주됩니다.
- 임상시험 내외부에서 입증되지 않은 희소 개입의 불공정한 분배 및 접근을 포함하여 입증되지 않은 개입의 사용에 대한 적절한 조정의 부족(58)
- 회원국 당국, 처방자 및 제조업체의 공개되지 않은 이해상충(79)
- 상업적 이익을 위한 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입의 오용(80)
- 예상되는 위험이나 이익에 관계 없이 제공되는 모든 개입을 시도하려는 절박한 개인을 착취(16)
- 검증되지 않은 개입의 사용으로 인한 제3자에 대한 기타 피해, 여기에는 “허가 외” 사용(예: 안전하지 않거나 효과가 없는 검증되지 않은 개입의 확산, 불필요한 비축, 다른 질병에 대한 승인된 약물의 부족 초래 등)이 포함(9)

부적절한 동의 절차:

- 유효하지 않거나 개별 동의 절차가 없음(22)
- 적절한 동의를 방해하는 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 부당한 홍보(22)
- 국가 당국, 의료종사자 및 동의 과정을 방해하는 미디어가 입증되지 않은 임상 개입의 유익성을 무책임하게 과장하고 위험성과 불확실성을 과소평가함(81)

근거 확보에 대한 부적절한 기여:

- 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입을 근거 확보에 기여하는 방식으로 사용하지 않음(22).

임상시험 이외의 예방적인 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용을 평가할 때 어떤 사항을 고려해야 합니까?

예방적 개입은 일반적으로 건강하거나 위험군에게 제공되므로 예방적 개입을 사용할 때는 특별한 주의가 필요합니다. 따라서 치료적 개입보다 안전성과 유익성에 대한 근거의 수준이 더 중요합니다. 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입을 예방적 개입에 널리 사용하는 것은 권장하지 않아야 합니다. 개입과 관련된 모든 위험성은 의인성이기 때문입니다.

가능한 예외로는 감염원에 노출된 것과 같이 위해 가능성이 매우 높은 상황에서 화학적 예방법을 사용하는 것이 있습니다. 그러나 신뢰할 수 있는 정보를 확보하기 위해서는 이러한 상황에서 임상시험을 실행하는 것이 바람직합니다. 작업그룹은 공중보건 위기상황과 관련된 질병이나 상태에 대한 새로운 백신(예: COVID-19에 대한 새로운 백신)의 대량 긴급사용에 대한 윤리 지침이 공중보건과 복지에 미치는 뚜렷한 영향을 감안하여 별도의 문서에서 다루어야 한다고 생각했습니다.

¹⁵ García-Melendez Z. 연구 환경 이외에서 입증되지 않은 개입의 긴급사용: MEURI 윤리 프레임워크 분석 및 COVID-19 팬데믹 기간 동안 엘살바도르에서 실행하기 위한 과제(미발행). 아르헨티나 부에노스아이레스, Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales.

MEURI 윤리 프레임워크는 이러한 개입의 긴급사용에 유용할 수 있지만, 관련 윤리적 및 규제적 고려사항에 맞게 조정해야 합니다(41-45).

의료종사자의 치료 의무는 공중보건 위기상황 동안 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입을 사용해야 하는 윤리적 의무를 의미합니까?

그렇지 않습니다. 반대로, 국가법에 따라 “오프라벨” 개입을 처방할 수는 있지만, 일반적인 책임의 원칙은 개입의 안전성이나 유효성에 대한 근거가 적을수록 의료종사자와 국가 보건당국의 환자에 대한 윤리적 및 법적 책임이 커진다는 것입니다(8). “치료 의무(Duty to Care)”란 의료종사자가 아파서 도움을 요청하는 개인에게 치료를 제공해야 하는 의무를 의미합니다. 치료 의무는 보건의료의 윤리적 기초입니다.

“치료 의무”를 이행하기 위해 의료전문가는 모든 의료 행위나 개입이 환자에게 유익하거나 위해할 수 있다는 것을 이해하고 의료의 사회적 제도의 한계 내에서 환자의 유익성을 위해 지식과 기술을 적용해야 합니다. 모든 의료 행위나 개입에서 유익성과 위해성이 균형을 이루어야 합니다. 의료종사자는 환자의 희망(예: 환자 자율성 존중)과 지지 치료와 같은 허용 가능한 실무 기준에 부합하는 환자에게 최상의 치료를 제공하기 위해 판단을 내려야 합니다. 치료 의무를 정이나 위해성에 대한 윤리적 고려사항과 관계가 없다고 생각하는 것은 심각한 오해입니다. 타인에 대한 잠재적 유익성이나 위해성을 고려하지 않고 입증되지 않은 개입을 적용해 자신에 대한 잠재적인 유익성을 판단하는 것은 명백히 비윤리적이며 치료 의무에 대한 합리적인 해석으로는 정당화될 수 없습니다(4).

치료 제공과 의학적 개입 처방은 동일하지 않습니다. 치료 의무는 모든 개입을 넓고 무분별하게 사용할 의무를 수반하지 않습니다. 치료 의무는 의료종사자가 부정적인 위험-이익비(risk-benefit ratio)로 확립된 개입을 사용하지 않도록 요구합니다. 의료종사자는 환자나 그 가족의 요구에 따라 입증 여부와 상관없이 개입을 처방할 의무가 없으며, 어떤 개입이든 실행할 자유도 없습니다.

연구를 즉시 수행할 수 없더라도 공중보건 위기상황 동안 근거 확보에 기여할 윤리적 의무가 있습니까?

공중보건 위기상황 동안의 보건의료는 향후 환자에게 이로운 “오프라벨” 사용을 포함하여 입증되지 않은 임상 개입의 사용을 통해 배우는 윤리적 의무와 양립되어야 하며 안전하지 않거나 효과가 없는 개입으로 환자 또는 제3자에게 피해를 입히지 않도록 해야 합니다(17,26). 이는 근거 확보에 기여해야 할 의무이며, 다른 WHO 윤리 지침 및 관련 핵심 윤리 문서(표 3)에서도 확인됩니다.

표 3. 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입에 대한 근거 확보 및 접근에 기여할 의무(긴급, 비긴급, 오프라벨 및 동정적 사용 포함)

출처	설명	유형
WHO, PAHO (MEURI, EVD, COVID-19)	근거 확보에 대한 기여(MEURI 윤리 프레임워크, 조건 7): “[입증되지 않은] 처치의 긴급 사용은 모니터링되고 결과는 문서화되어 넓은 범위의 의료 및 과학 커뮤니티와 적시에 공유됩니다.”(16,20,22)	긴급
CIOMS, WHO	임상시험 이외에서 임상시험용 처치 및 긴급 사용의 잠재적인 개별적 유익성 및 위해성. “일반적인 상황에서도 많은 유망한 실험적 제제는 안전하고 효과적이지 않을 수 있으며, 실험적 처치는 임상시험에서 체계적으로 평가되어야 합니다. [...] 따라서 환자 결과에 대한 부적절한 데이터 수집을 통한 넓은 범위의 긴급 사용은 피해야 합니다.”(17)	긴급
WHO	COVID-19에 대한 의약품의 오프라벨 사용. “임상시험 이외의 긴급 시 개별 환자에게 실험적 개입을 제공하는 것은 윤리적으로 적절할 수 있습니다. 다만 [...] 개입의 긴급사용을 모니터링하고 결과를 기록하여 시기 적절하게 넓은 범위의 의료 및 과학 커뮤니티와 공유해야 합니다. [...] [오프라벨 개입] 치료를 임상시험의 일부로 제공하는 것이 가능하고 실행 가능한 경우, 환자가 시험 참여를 거부하지 않는 한 그렇게 해야 합니다. 임상시험 일부로 치료하는 것이 불가능한 경우, 국가법을 준수하여 의약품 사용에 대한 적절한 기록을 보관해야 하며 환자의 결과를 모니터링하고 기록해야 합니다.”(9)	긴급
WHO	“동정적 사용”에서 근거 확보에 기여. “서아프리카에서 현재 에볼라 바이러스가 창궐하는 특정 맥락에서 [...] 아직 인간에 대한 안전성과 유효성이 평가되지 않았지만 실험실과 동물 모델에서 유망한 결과를 보인 입증되지 않은 임상 개입이 환자 치료에 사용되는 경우, 관련자는 ‘동정적 사용’을 위해 제공된 치료를 포함하여 확보된 모든 과학적으로 관련성 있는 데이터를 수집하고 공유할 도덕적 의무가 있습니다.”(12)	긴급
WMA	임상 진료에서의 입증되지 않은 개입. “[...] 이 [입증되지 않은] 개입은 이후 연구 대상이 되어야 하며, 안전성과 유효성을 평가하도록 설계되어야 합니다. 모든 경우에 새로운 정보를 기록해야 하며, 적절한 경우 대중에게 공개되어야 합니다.”(82)	긴급 비긴급

임상시험 이외의 입증되지 않은 개입에 대한 의미 있는 데이터를 적절하게 수집하고 공유하는 것은 무엇이며, 이에 대한 책임은 누구에게 있습니까?

임상시험에서 임상시험의뢰자(Sponsor)는 일반적으로 과학 및 임상 커뮤니티와 데이터를 적절하게 수집하고 공유할 책임이 있습니다. 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입을 긴급사용하는 경우 회원국은 국가규제 및 기타 과학기관을 통해 데이터를 수집하고 공유하는 적절한 수단과 책임자를 결정할 책임이 있습니다.

민간 후원자(예: 제약회사)가 임상시험을 수행하고 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입에 대한 접근을 담당하는 경우 일반적으로 데이터를 적절하게 수집하고 공유할 책임이 있습니다. 그러나 일부 입증되지 않은 개입은 서로 다른 독점권(예: 회복기 인간 혈장) 또는 기타 특수 상황으로 인해 민간 후원자가 없고 정부 또는 비정부 후원자(예: 국가 혈액 은행 및 수혈 기관)가 필요합니다.

일부 국가기관 및 적격한 윤리위원회(예: REC)는 데이터와 안전성을 모니터링할 수 있습니다. 그러나 대부분 윤리위원회는, 특히 저소득 및 중소득 국가에서는 적절한 자원, 권한 부여 및 MEURI 윤리 프레임워크에 대한 숙지 없이는

그러한 역량을 갖추기 어려울 가능성이 높습니다. 회원국은 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입의 사용을 모니터링하는 책임 당사자를 맡거나 결정해야 하며, 적절한 과학적, 윤리적 또는 조직적 역량이 없는 당사자에게 책임을 미루어서는 안 됩니다. 데이터를 수집하고 공유하는 적절한 수단에는 긴급사용 프로토콜(동의서 및 기타 관련 자료 포함)을 국내외 레지스트리에 등록하고 이를 과학 및 의료 커뮤니티와 공유하는 것도 포함됩니다(22).

임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입을 받을 수 있는 사람의 수에 제한이 있습니까?

그렇지 않습니다. 그러나 윤리적 관점에서 볼 때, 특히 긴급사용 프로토콜과 같이 입증되지 않은 개입의 안전성과 유효성을 확립하지 못하는 사용의 경우 시간과 수혜자 수 측면에서 사용을 최대한 제한해야 합니다. 이는 공중보건 위기상황 동안 보건시스템에서 입증되지 않은 안전하지 않거나 효과적이지 않은 개입의 통제되지 않은 확산이나 연구의 시작, 수행 또는 완료를 방해하는 것과 같이 공중보건에 해를 끼치는 것을 피하기 위해 필요합니다(5,65).

일부 회원국, 국가 규제기관 또는 보건 기관은 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입을 사용하는 환자의 수를 예를 들어 3명, 10명 또는 100명으로 제한하여 의사와 기타 의료종사자가 임상시험에서 테스트하도록 결정할 수 있습니다(65). 이러한 규제 접근 방식의 한 가지 단점은 유익한 개입의 개발을 허용하면서 위해하거나 유익하지 않은 입증되지 않은 개입만 제거하는 데 제한이 없다는 것입니다(65). 모든 제한은 다른 상황(예: 다른 회원국)에서 너무 높거나 너무 낮을 수 있습니다. 다른 사람들은 제한 시스템이 전혀 제한이 없는 보다 관대한 시스템보다 더 나은 “차선”의 해결책이라고 주장할 수 있습니다. 윤리적 관점에서 이러한 제한은 유연해서는 안 됩니다. 그러나 규제의 유연성은 다른 윤리적 의무를 피하기 위해 부당하게 이용되어서는 안 됩니다. 더 구체적인 규제 설계는 이 윤리 지침의 범위를 벗어납니다.

공중보건 위기상황 동안 의료종사자가 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입을 사용하기 위한 사전동의 절차를 포기할 수 있습니까?

그렇지 않습니다. 의료종사자가 입증되지 않은 개입을 사용하는 경우, 해당 개입이 환자에게 유익하지 않을 수 있으며 심지어 위해를 끼칠 수도 있다는 사실을 환자에게 알려야 합니다(22). 임상진료 또는 연구에서 동의는 절차이며 문서화(예: 서면 문서에 서명)와 동일하지 않다는 점을 주의해야 합니다. 모든 동의 절차는 환자가 이해하고, 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용 프로토콜에 등록하기로 한 결정이 자발적으로 이루어지며 참여 결과에 대해 충분히 이해한 것을 확인하고 나서 사전동의를 이루어집니다.

필요한 경우, 의료종사자는 동의 절차의 문서화를 공중보건 위기상황의 현실에 맞게 조정해야 합니다(예: 서면 동의의 대안 사용). 사전동의를 제공할 수 없는 환자의 경우, 다른 의학적 상황에서와 마찬가지로 위임 동의를 받아야 합니다(22).

의사와 다른 의료종사자는 입증되지 않은 특정 임상 개입이 유익할 가능성이 더 높은지 위해할 가능성이 더 높은지에 대해 각자의 의견을 가질 수 있습니다. 그러나 과학 커뮤니티의 위험-이익비(risk-benefit ratio)에 대한 불확실성을 명백하게 인정하지 않는 입증되지 않은 임상 개입 사용에 대한 동의 절차는 윤리적으로 적절하지 않습니다.

개별 의료종사자와 국가 보건당국은 입증되지 않은 개입에 대한 근거를 과장하는 것을 피해야 합니다. 자기 이익을 위한 것이든 환자에게 추정 이익을 제공하기 위한 것이든 근거를 과장하는 것은 입증되지 않은 임상 개입에 대한 적절한 동의 절차에 위배됩니다. 따라서 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입을 부당하게 홍보하고 여론과 의료계의 균형에 부당한 영향을 미치는 것을 방지하기 위해 커뮤니티 참여가 필요합니다.

MEURI 윤리 프레임워크는 WHO EUL 절차와 어떻게 관련이 있습니까?

WHO의 EUL은 추가 데이터를 수집하고 평가하는 동안 허가되지 않은 개입(백신, 치료제 및 체외 진단)의 긴급사용을 평가하는 절차입니다. 따라서 MEURI 윤리 프레임워크의 고려사항을 보완합니다. WHO는 2015년 서아프리카에서 EVD가 발생한 것에 대응하여 허가되지 않은 의료 제품을 체계적으로 평가하고 목록을 작성하여 해당 제품의 가용성을 촉진하기 위한 “긴급사용 평가 및 목록 작성” 절차를 수립했습니다(83). 이 절차는 2020년에 업데이트되어 EUL 절차로 이름이 변경되어 유엔 조달기관과 회원국의 국가 규제기관이 특정 무허가 의료 제품의 허용 가능성을 판단하는 데 도움이 되었습니다(64).

EUL에 개입을 포함하려면 다음 기준을 충족해야 합니다(43):

- 제품의 대상 질병이 심각하거나 치명적이며 발병, 전염병 또는 팬데믹을 일으킬 가능성이 있으며, EUL 평가를 위해 제품을 고려하는 것이 합리적입니다. 예를 들어, 해당 적응증이나 중요한 하위 집단(예: 어린이)에 허가된 제품이 없습니다.
- 기존 제품은 질병을 근절하거나 발병을 예방하는 데 성공하지 못했습니다(백신 및 의약품의 경우).
- 제품은 의약품 및 백신의 경우 현재 우수의약품제조관리기준에 따라 제조되며, 체외 진단용 제품의 경우 기능적 품질관리시스템에 따라 제조됩니다.
- 신청자는 제품 개발(체외진단의 경우 검증 및 확인)을 완료하고 데이터가 수집되면 WHO 사전 적격성평가 심사를 신청해야 합니다.

EUL 절차 문서(43)에 명시된 대로,

EUL은 WHO 사전 적격성 평가와 동등하거나 대체할 수 없으며, 그렇게 생각해서는 안 됩니다. EUL은 PHE[국제적 우려를 불러일으키는 공중보건 위기상황 또는 사무총장이 승인한 기타 공중보건 위기상황] 발생 시 비허가백신, 의약품 및 체외 진단을 위한 특별 절차로, 지역사회/공중보건당국이 질병의 이환율 및/또는 사망률과 치료, 진단/탐지 또는 예방 옵션의 부족 또는 부족을 감안할 때 제품의 유효성과 안전성에 대한 확실성이 낮아도 용납할 수 있습니다. 데이터가 제한되고 제품이 아직 사전 적격성 평가 심사를 신청할 준비가 되지 않은 긴급 상황에서 비허가제품에 대한 시간 제한 목록을 제공하기 위한 것입니다. EUL의 일부로 제조업체가 제품 개발을 완료하고 허가 및 WHO 사전 적격성 평가를 신청할 것으로 예상됩니다.

본 문서에도 아래와 같이 명시되어 있습니다.

WHO가 공중보건 위기상황에서 필요한 비허가 의료 제품의 가용성을 신속히 처리하고, 관심 있는 UN 조달기관과

회원국이 필수적인 품질, 안전성, 유효성/면역원성/성능 데이터를 기반으로 공중보건 위기상황에서 특정 제품을 사용하는 것이 허용되는지 여부를 판단하도록 돕기 위해 EUL 과정을 개발했다고 명시되어 있습니다. EUL은 진행 중인 임상시험을 방해하기 위한 것이 아닙니다. 즉, 임상 개발은 초기 제출 및 후속 업데이트 후 계획대로 진행되어야 합니다. WHO 회원국은 국가 차원에서 비허가 백신/의약품/체외 진단의 사용을 허가하는 근거로 EUL을 사용할 수 있는 유일한 특권이 있습니다. [원문 강조]

회원국들은 연구를 어떻게 보아야 할까요?

회원국은 인간의 보건 연구 역량에 대한 지출을 단순한 비용이 아닌 인구 복지, 공중보건 및 개발에 대한 필수적인 투자로 간주해야 합니다. 이는 연구가 사회적 공공재이며 추가 지식은 연대에 대한 호소를 통해 지원될 수 있는 공공재라는 생각과 일치합니다(72). 공중보건 위기상황 동안의 연구는 모든 회원국의 윤리적 의무이자 인권 의무입니다(질문 1 참조).

참고문헌

1. World Health Assembly, 72 Emergency care systems for universal health coverage: Ensuring timely care for the acutely ill and injured. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/329363>).
2. Kimmelman J. A theoretical framework for early human studies: Uncertainty, intervention ensembles, and boundaries. *Trials*. 2012;13(1):173 (<https://doi.org/10.1186/1745-6215-13-173>).
3. Kimmelman J, London AJ. The structure of clinical translation: Efficiency, information, and ethics. *Hastings Center Rep*. 2015;45(2):27–39 (<https://doi.org/10.1002/hast.433>).
4. London AJ. Self-defeating codes of medical ethics and how to fix them: Failures in COVID-19 response and beyond. *Am J Bioethics*. 2021;21(1):4–13 (<https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1845854>).
5. Mastroleo I, Holzer F. New non-validated practice: An enhanced definition of innovative practice for medicine. *Law Innovation Technol*. 2020;12(2):318–46 (<https://doi.org/10.20944/preprints201905.0070.v2>).
6. Saenz C. Broadening the scope of moral responsibility of clinicians: What medical ethics can learn from public health ethics. *Am J Bioethics*. 2021;21(1):17–9 (<https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1845871>).
7. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Article 6. Ferney-Voltaire: World Medical Association; 1964 (last revision 2013) (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>).
8. Aronson JK, Ferner RE. Unlicensed and off-label uses of medicines: Definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(12):2615–25 (<https://doi.org/10.1111/bcp.13394>).
9. Off-label use of medicines for COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19>).
10. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: Consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust*. 2016;185(10):544–8 (<https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2006.tb00689.x>).
11. Baker NC, Ekins S, Williams AJ, Tropsha A. A bibliometric review of drug repurposing. *Drug Discovery Today*. 2018;23(3):661–72 (<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.01.018>).
12. Ethical considerations for use of unregistered interventions for Ebola viral disease: Report of an advisory panel to WHO. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/130997>).

13. Panel discussion on ethical considerations for use of unregistered interventions for Ebola virus disease (Background). Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://www.who.int/csr/disease/ebola/ethicspanel-discussion/en/>).
14. Ethical issues related to study design for trials on therapeutics for Ebola virus disease. Report of the WHO Ethics Working Group meeting, 20–21 October 2014. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137509/1/WHO_HIS_KER_GHE_14.2_eng.pdf).
15. Potential Ebola therapies and vaccines: Interim guidance. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/137590?locale-attribute=fr&>).
16. Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/250580>).
17. Council for International Organizations of Medical Sciences, World Health Organization. Guideline 20. International ethical guidelines for health-related research involving humans. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences; 2016 (<https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>).
18. Workshop on expanded access to experimental Ebola vaccines. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://www.who.int/blueprint/expanded-access-ebola-vaccines.pdf>).
19. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, April 2017 – conclusions and recommendations. *Rel Epidemiol Hebdomadaire*. 2017;92(22):301–20 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255612>).
20. Notes for the records: Consultation on monitored emergency use of unregistered and investigational interventions for Ebola virus disease (EVD). Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://www.who.int/emergencies/ebola/MEURI-Ebola.pdf>).
21. Notes for the records: Consultation on monitored emergency use of unregistered and investigational interventions (MEURI) for Ebola virus disease. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://www.who.int/ebola/drc-2018/notes-for-the-record-meuri-ebola.pdf>).
22. Emergency use of unproven interventions outside of research: Ethics guidance for the COVID-19 pandemic. Washington DC: Pan American Health Organization; 2020 (<https://covid19-evidence.paho.org/handle/20.500.12663/1189>).
23. Caplan AL, Upshur R. Panic prescribing has become omnipresent during the COVID-19 pandemic. *J Clin Invest*. 2020;130(6):2752–3 (<https://doi.org/10.1172/JCI139562>).
24. Upshur REG. Ebola virus in West Africa: Waiting for the owl of Minerva. *J Bioethical Inquiry*. 2014;11(4): 421–3 (<https://doi.org/10.1007/s11673-014-9580-x>).
25. Kimberly LL, Beuttler MM, Shen M, Caplan AL, Bateman-House A. Pre-approval access terminology:

- A cause for confusion and a danger to patients. *Ther Innov Regul Sci*. 2017;51(4):494–500 (<https://doi.org/10.1177/2168479017696267>).
26. Angus DC. Optimizing the trade-off between learning and doing in a pandemic. *JAMA*. 2020;323(19):1895–6 (<https://doi.org/10.1001/jama.2020.4984>).
 27. Good manufacturing practices. Geneva: World Health Organization, Health Product and Policy Standards Team; 2018 (<https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/about/health-product-and-policy-standards>).
 28. Health emergency and disaster risk management framework. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/326106>).
 29. Working Group on Compassionate Use and Preapproval Access. Frequently asked questions. “What is preapproval access?”. New York City (NY): New York University Grossman School of Ethics; 2021 (<https://med.nyu.edu/departments-institutes/population-health/divisions-sections-centers/medical-ethics/research/working-group-compassionate-use-preapproval-access/frequently-asked-questions#what-is-preapproval-access>).
 30. About WHO R&D Blueprint. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/about/blueprint>).
 31. Kieny MP, Rottingen JA, Farrar J. The need for global R&D coordination for infectious diseases with epidemic potential. *Lancet*. 2016;388(10043):460–1 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31152-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31152-7)).
 32. Hunt A, Saenz C, Littler K. The global forum on bioethics in research meeting, “ethics of alternative clinical trial designs and methods in low- and middle-income country research”: Emerging themes and outputs. *Trials*. 2019;20(2):701 (<https://doi.org/10.1186/s13063-019-3840-3>).
 33. Tikkinen KAO, Malekzadeh R, Schlegel M, Rutanen J, Glasziou P. COVID-19 clinical trials: Learning from exceptions in the research chaos. *Nature Med*. 2020;26:1671–2 (<https://doi.org/10.1038/s41591-0201077-z>).
 34. Guidance on maintaining a safe and adequate blood supply during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and on the collection of COVID-19 convalescent plasma: Interim guidance, 10 July 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/333182>).
 35. Ethics of using convalescent whole blood and convalescent plasma during the Ebola epidemic: Interim guidance for ethics review committees, researchers, national health authorities and blood transfusion services. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/161912>).
 36. Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2020 ([https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-guérin-\(bcg\)-vaccina-](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-guérin-(bcg)-vaccina-)

tion-andcovid-19).

37. PAHO does not recommend taking products that contain chlorine dioxide, sodium chlorite, sodium hypochlorite, or derivatives, 16 July 2020. Washington DC: Pan American Health Organization; 2020 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/52515>).
38. Dawson A. Resetting the parameters: Public health as the foundation for public health ethics. In: Dawson A, editor. Public health ethics. Cambridge: Cambridge University Press; 2011:1–19 (<https://doi.org/10.1017/CBO9780511862670.002>).
39. Mehrpour O, Sadeghi M. Toll of acute methanol poisoning for preventing COVID-19. Arch Toxicol. 2020;94(6):2259–60 (<https://doi.org/10.1007/s00204-020-02795-2>).
40. Spencer SH. Fake coronavirus cures, Part 1: MMS is industrial bleach. FactCheck.Org, 11 February 2020 (<https://www.factcheck.org/2020/02/fake-coronavirus-cures-part-1-mms-is-industrial-bleach/>).
41. Singh JA, Upshur REG. The granting of emergency use designation to COVID-19 candidate vaccines: Implications for COVID-19 vaccine trials. Lancet Infect Dis. 2021;21(4):e103–9 ([https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30923-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30923-3)).
42. Smith MJ, Ujewe S, Katz R, Upshur REG. Emergency use authorisation for COVID-19 vaccines: Lessons from Ebola. Lancet. 2020;396(10264):1707–9 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32337-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32337-0)).
43. Emergency use listing procedure. Version 13 December 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/docs/default-source/medicines/eulprocedure.pdf?sfvrsn=55fe3ab8_7).
44. Emergency use designation of COVID-19 candidate vaccines: Ethical considerations for current and future COVID-19 placebo-controlled vaccine trials and trial unblinding: Policy brief, 18 December 2020. Geneva: World Health Organization, Health Ethics and Governance Team; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/337940?locale-attribute=es&>).
45. Wolff J, Atuire C, Bhan A, Emanuel E, Faden R, Ghimire P et al. Ethical and policy considerations for COVID-19 vaccination modalities: Delayed second dose, fractional dose, mixed vaccines. BMJ Glob Health. 2021;6(5):e005912 (<https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-005912>).
46. What are medical countermeasures? Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; 2021 (<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/about-mcmi/what-are-medical-countermeasures>).
47. Why you should not use ivermectin to treat or prevent COVID-19. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; 2021 (<https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-useivermectin-treat-or-prevent-covid-19>).
48. International health regulations (IHR) (2005), third edition. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1031116/retrieve>).

49. US Congress. Project Bioshield Act of 2004. Public Law. 2004;108(276):501-5 (<https://www.congress.gov/bill/108th-congress/senate-bill/15/text>).
50. McMahan J. Just war. In: Goodin RE, Pettit P, Pogge T, editors. A companion to contemporary political philosophy. Oxford: Wiley-Blackwell; 2017:669-77 (<https://doi.org/10.1002/9781405177245.ch37>).
51. Calain P. The Ebola clinical trials: A precedent for research ethics in disasters. J Med Ethics. 2018;44(1):3-8 (<https://doi.org/10.1136/medethics-2016-103474>).
52. Guideline 8. Research during infectious disease outbreaks. In: Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/250580>).
53. Ethical standards for research during public health emergencies: Distilling existing guidance to support COVID-19 R&D. Geneva: World Health Organization, Health Ethics and Governance Team; 2020 (<https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-RFH-20.1>).
54. Guidance for research ethics committees for rapid review of research during public health emergencies. Geneva: World Health Organization, Health Ethics and Governance Team; 2020 (<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240006218>).
55. Caluwaerts S. Nubia's mother: Being pregnant in the time of experimental vaccines and therapeutics for Ebola. Reprod Health. 2017;14(3):157 (<https://doi.org/10.1186/s12978-017-0429-8>).
56. Schopper D, Ravinetto R, Schwartz L, Kamaara E, Sheel S, Segelid MJ et al. Research ethics governance in times of Ebola. Public Health Ethics. 2017;10(1):49-61 (<https://doi.org/10.1093/phe/phw039>).
57. Veatch RM. Clinical trials vs. right to try: Ethical use of chloroquine for Covid-19 (The Hastings Center Bioethics Forum Essay). Garrison (NY): Hastings Center; 2020 (<https://www.thehastingscenter.org/clinicaltrials-vs-right-to-try-ethical-use-of-chloroquine-for-covid-19/>).
58. Webb J, Shah LD, Lynch HF. Ethically allocating COVID-19 drugs via pre-approval access and emergency use authorization. Am J Bioethics. 2020;20(9):4-17 (<https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1795529>).
59. Larcher V, Turnham H, Brierley J. Medical innovation in a children's hospital: "Diseases desperate grown by desperate appliance are relieved, or not at all." Bioethics. 2018;32(1):36-42 (<https://doi.org/10.1111/bioe.12381>).
60. Daly T, Mastroleo I, Gorski D, Epelbaum S. The ethics of innovation for Alzheimer's disease: The risk of overstating evidence for metabolic enhancement protocols. Theor Med Bioethics. 2021;41:222-37 (<https://doi.org/10.1007/s11017-020-09536-7>).
61. Kimmelman J, Federico C. Consider drug efficacy before first-in-human trials. Nature News.

- 2017;542(7639):25 (<https://doi.org/10.1038/542025a>).
62. Juhaeri J. Benefit-risk evaluation: The past, present and future. *Ther Adv Drug Saf.* 2019;10:1–10 (<https://doi.org/10.1177/2042098619871180>).
 63. Borysowski J, Ehni HJ, Górski A. Ethics review in compassionate use. *BMC Med.* 2017;15(1):136 (<https://doi.org/10.1186/s12916-017-0910-9>).
 64. WHO publishes emergency use listing procedure and roadmap to make new medical products more readily available during health emergencies. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/news-room/detail/09-01-2020-emergency-use-listing-procedure-and-roadmap-health-emergencies>).
 65. Earl J. Innovative practice, clinical research, and the ethical advancement of medicine. *Am J Bioethics.* 2019;19(6):7–18 (<https://doi.org/10.1080/15265161.2019.1602175>).
 66. Kimmelman J. Why IRBs should protect bystanders in human research. *Bioethics.* 2020;34(9):933–6 (<https://doi.org/10.1111/bioe.12812>).
 67. Fischer B, Pang M, Tyndall M. The opioid death crisis in Canada: Crucial lessons for public health. *Lancet Public Health.* 2019;4(2):e8–2 ([https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30232-9](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30232-9)).
 68. Care after research: A framework for NHS research ethics committees. London: Health Research Authority; 2015 (<https://www.hra.nhs.uk/documents/321/hra-care-after-research.pdf>).
 69. Division of Medical Ethics compassionate use advisory committees. New York City (NY): New York University Grossman School of Ethics; 2019 (<https://med.nyu.edu/departments-institutes/populationhealth/divisions-sections-centers/medical-ethics/research/compassionate-use-advisory-committees>).
 70. Mastroleo I, Smith M, Ahmad A, Dagron S, Mathur R, Moodley K et al. Allocating scarce unproven interventions during public health emergencies: Insights from the WHO MEURI framework. *Am J Bioethics.* 2020;20(9):41–4 (<https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1795539>).
 71. Webb J, Shah L, Lynch HF. No easy answers in allocating unapproved COVID-19 drugs outside clinical trials. *Am J Bioethics.* 2020;20(9):W1–4 (<https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1805525>).
 72. Dawson A, Emanuel EJ, Parker M, Smith MJ, Voo TC. Key ethical concepts and their application to COVID-19 research. *Public Health Ethics.* 2020;13(2):127–32 (<https://doi.org/10.1093/phe/phaa017>).
 73. Dworkin R. Justice for hedgehogs. Cambridge (MA): Belknap Press; 2011 (<https://www.hup.harvard.edu/catalog.php?isbn=9780674072251>).
 74. Snyder J. Exploiting hope: How the promise of new medical interventions sustains us – and makes us vulnerable. Oxford: Oxford University Press; 2020 (<https://doi.org/10.1093/med/9780197501252.001.0001>).
 75. Young FE, Norris JA, Levitt JA, Nightingale SL. The FDA's new procedures for the use of investi-

- gational drugs in treatment. *JAMA*. 1988;259(15):2267–70 (<https://doi.org/doi:10.1001/jama.1988.03720150043034>).
76. Robertson CT, Laurion V. Tip of the iceberg II: How the intended-uses principle produces medical knowledge and protects liberty (SSRN Scholarly Paper ID 2992668). Social Science Research Network; 2018 (<https://papers.ssrn.com/abstract=2992668>).
 77. General comment No. 25 (2020) on science and economic, social and cultural rights (article 15 (1) (b), (2), (3) and (4) of the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights. New York City (NY): United Nations; Committee on Economic, Social and Cultural Rights; 2020 (<https://undocs.org/E/C.12/GC/25>).
 78. Dagron S, Chakhaia T, González-Angulo L, Hermanns S, Skrahina A, Wallace AEM. Access to experimental medicines for TB: Ethical and human rights considerations. *Int J Tuberculosis Lung Dis*. 2020;24(5):38–43 (<https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0885>).
 79. Godlee F. Covid-19: The lost lessons of Tamiflu. *BMJ*. 2020;371:m4701 (<https://doi.org/10.1136/bmj.m4701>).
 80. Goyal PK, Mathur R, Medhi B. Understanding the challenges and ethical aspects of compassionate use of drugs in emergency situations. *Indian J Pharmacol*. 2020;52(3):163–71 (https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_665_20).
 81. Gould S, Norris SL. Contested effects and chaotic policies: The 2020 story of (hydroxy) chloroquine for treating COVID-19. *Cochrane Database Systemat Rev*. 2021;2021(3):Article 3 (<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.ED000151/full>).
 82. WMA resolution on unproven therapy and the Ebola virus. Ferney-Voltaire: World Medical Association; 2014 (<https://www.wma.net/policies-post/wma-resolution-on-unproven-therapy-and-the-ebola-virus/>).
 83. Emergency use assessment and listing procedure (EUAL) for candidate vaccines for use in the context of a public health emergency. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://www.who.int/medicines/news/EUALvaccines_7July2015_MS.pdf).

부록 1. 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용을 위한 MEURI 윤리 프레임워크 개발의 간략한 연혁(2014-2020년)

이 부록은 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용을 위한 WHO 윤리 프레임워크 개발에 대한 간략하고 대략적인 연혁을 재구성하여 제공합니다.¹ WHO MEURI 윤리 프레임워크의 역사적 및 윤리적 배경에 대한 추가 연구가 수행되어야 합니다.

1. 서아프리카 에볼라 바이러스(EVD) 발병(2014년): 임상시험 이외의 긴급 사용에 대한 WHO의 윤리 프레임워크 배경

2014-2016년 서아프리카 EVD 발병은 1976년 바이러스가 처음 발견된 이래 가장 크고 복잡한 발병이었으며, 다른 모든 전염병을 합친 것보다 더 많은 환자와 사망자가 발생했습니다. 또한 기니(2013년 12월)에서 시작하여 국경을 넘어 시에라리온과 라이베리아로 이동하는 등 여러 국가로 확산되었습니다. 2014년 8월 8일, WHO는 온라인 보도자료(2) 발표를 통해 바이러스에 감염된 일부 의료종사자는 임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입을 받은 사례인 EVD 미등록 개입 사용과 관련하여 윤리적 고려사항에 대한 첫 번째 패널 토론의 배경을 설명했습니다.

최근 에볼라 바이러스에 감염된 2명의 의료종사자를 실험 약물로 치료한 사례는 인체 안전성이 입증되지 않은 약을 이번 발병에 사용해야 하는지에 대한 의문을 제기했으며, 양이 제한되어 있으므로 누구에게 사용을 해야 하는지에 대한 의문이 제기되었습니다. 여러 가지 개입이 개발되면서 실험실 및 동물 연구 단계를 거쳤습니다. 향후 2~4개월 동안 '최초 인간 대상' 연구가 수행될 가능성이 높습니다. 또한 2014년 말부터 추가 연구 및/또는 배포에 사용할 수 있는 용량은 수요를 충족시키기에 여전히 부족할 가능성이 높습니다. WHO는 8월 11일 월요일에 의료윤리학자, 과학전문가 및 피해 국가의 일반인들로 구성된 패널 토론을 소집하여 에볼라 발병 대응에서 실험적 치료법의 역할을 평가합니다. 고려해야 할 문제는 다음과 같습니다.

- [1] 치료 또는 예방을 위해 알려지지 않은 부작용이 있는 미등록 개입을 사용하는 것이 윤리적입니까? 윤리적이라면, 사용하기 전에 어떤 기준과 조건을 충족해야 합니까?
- [2] 위 상황에서 미등록 개입을 사용하는 것이 윤리적이라면, 어떤 기준을 적용해야 하며, 누가 치료 또는 예방적 개입을 우선적으로 받아야 합니까?

공식적인 배경은 첫 번째 작업그룹(3)의 구성원 중 1명이 작성한 보다 자세한 설명으로 보완됩니다.

2014년 8월 초, EV[에볼라 바이러스] 발병에 대한 국제적 관심과 우려가 심화되었습니다. 2명의 미국 의료선교사가 실험용 단일 클론 항체를 투여 받았습니다. 비정부 기구인 사마리아의 지갑이 실험 약제에 접근할 수 있었던 수단은 여전히 불분명합니다.

¹ 이 부록의 주요 부분은 참고문헌(1)에서 발췌한 것입니다.

얼마 지나지 않아 스페인 선교사와 라이베리아 의사 2명도 이 약제를 투여 받았습니다. 두 경우 모두 동정적 사용이라는 말이 정당화되었습니다. 그 결과, 검증되지 않은 소량의 약제를 누구에게 사용할지 결정하는데 윤리적 기준, 프로토콜 또는 어떤 종류의 이유도 사용되지 않았습니다. 윤리가 사라진 것 같았습니다. 또한, 검증되지 않은 약제의 영향을 평가하기 위한 표준화된 데이터 세트도 없었습니다. 접근에 대한 투명성 부족과 “새로운 치료법”의 신속한 배포는 즉각적인 언론의 향의를 유발했습니다. 세계보건기구는 임상시험용 약제 사용과 관련된 문제를 해결하기 위해 윤리학자 패널을 소집할 것이라고 발표했습니다. 패널은 5가지 질문에 답해야 했지만, 질문은 본질적으로 안전성이나 유효성을 뒷받침할 인체 데이터가 없는 미등록 개입을 사용하는 것이 허용되는지 여부로 귀결되었습니다.

2. 서아프리카 EVD 발병(2014): “동정적 사용” 및 사전 MEURI 윤리 프레임워크

2014년 8월 11일, 서아프리카 EVD 발병에서 WHO는 여러 질문에 응답하기 위해 전문가 패널(4)을 소집했고, 이를 두 번째 작업그룹이 요약했습니다. 한 가지 질문은 “과학적으로 유망하지만 입증되지 않은 임상 개입(임상시험 이외의)을 치료 및 예방에 사용하는 것이 윤리적으로 허용되니까? 그렇다면 사용 조건과 기준은 무엇입니까?”였습니다(5). 첫 번째 전문가 패널은 개입이 8가지 윤리적 기준(2,6)을 준수하는 경우 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입을 제공하는 것이 윤리적이라는 데 합의했습니다.

- 치료의 모든 측면에 대한 투명성
- 사전동의
- 선택의 자유
- 비밀 유지
- 개인에 대한 존중
- 존엄성 유지
- 지역사회 참여

임상시험 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용의 안전성 및 유효성을 모니터링하기 위해 패널(2)은 다음과 같이 조언했습니다:

- 환자 치료에 사용되는 경우, “동정적 사용”(임상시험 이외의 승인되지 않은 약물에 대한 접근) 치료를 포함하여 확보된 모든 데이터를 수집하고 공유할 도덕적 의무가 있습니다.

8가지 기준 목록 중 마지막 기준(“데이터 수집 및 공유”, “근거 확보에 대한 기여 의무” 및 “모니터링”과 관련됨)은 아직 만들어지지 않은 용어인 “미등록 실험적 개입의 긴급사용”(MEURI)에 두드러진 특성을 부여했습니다.

3. 서아프리카 EVD 발병(2014-2016): MEURI 윤리 프레임워크의 기원 및 개발

2014년 10월 20~21일, 서아프리카에서 EVD가 발병하는 동안 두 번째 WHO 자문위원회는 입증되지 않은 임상 개입의 부당하고 과도한 사용을 억제하고 오해의 소지가 있는 “동정적 사용”이라는 명칭을 피하기 위해 임상시험으로 이어지는 다리 역할을 하는 새로운 메커니즘을 지칭하기 위해 MEURI(5)라는 용어를 만들었습니다(6). 두 번째 작업그룹이 첫 번째 작업그룹에 대한 비판에 대응하여 소집되었습니다(3).

[첫 번째] 패널은 서둘러 구성되었고 대표성이 부족하다는 이유로 비판을 받았지만 실질적인 결정에 대한 이견은 거의 없었습니다. 그 뒤를 이은 더 큰 패널은 서아프리카의 윤리학자와 사회과학자들을 잘 대변하고 있습니다.

2014년 11월 5일, 잠재적 EVD 치료법 및 백신에 대한 자세한 중간 지침이 발표되었으며, 7개의 부록이 포함되었습니다 (8). 이 지침에는 입증되지 않은 개입 사례의 자세한 목록, 연구 및 신속한 승인에 대한 섹션, 발병 중 커뮤니케이션에 대한 섹션이 포함되었습니다. “입증되지 않은 개입의 평가 및 긴급/동정적 사용”(7)에 대한 섹션에는 다음이 포함되었습니다.

3. 입증되지 않은 개입의 평가 및 긴급/동정적 사용
 - 3.1. 입증되지 않은 개입의 긴급사용 및 평가(해당되는 경우)에 대한 계획의 목표
 - 3.2. 선도적 실험적 치료법 및 백신의 동정적 사용/평가의 가능성 있는 가치를 평가하기 위한 제안된 기준
 - 3.3. 긴급/동정적 사용에 대한 주요 규제 고려사항
 - 3.4. 긴급/동정적 사용에 고려해야 할 주요 윤리적 문제
 - 3.5. RTC 이외에서 데이터 수집과 관련된 주요 문제
 - 3.6. 위험 평가 및 위험 완화 및 관리와 관련된 주요 문제
 - 3.7. 각 임상시험용 치료 및/또는 백신에 대한 주요 물류 고려사항
 - 3.8. 향후 공급 관리와 관련된 고려사항

임시 지침은 첫 번째 작업그룹의 작업을 언급했지만 두 번째 작업그룹은 언급하지 않았기 때문에 MEURI라는 용어는 포함되지 않았지만 “긴급사용”이라는 용어는 포함되었습니다.

WHO 감염병 발병시 윤리적 문제 관리 지침은 표지의 색상 때문에 “그린북”이라고도 불리며, 전염병 대비 및 대응의 윤리에 대한 가장 권위 있는 지침 중 하나입니다(8,9). 지침 9 “연구 이외의 입증되지 않은 임상 개입의 긴급사용”(및 지침 4 “희소 자원 할당”, 10 “신속한 데이터 공유” 및 13 “최선선 대응 근로자의 권리 및 의무”의 교차 참조)은 MEURI 윤리 프레임워크의 첫 번째 버전의 핵심으로 간주됩니다. 이 프레임워크는 7가지 윤리적 기준을 충족하는 경우 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입을 위기상황에서 사용하는 것이 윤리적으로 허용됨을 보여줍니다.:

- 입증된 효과적인 치료법이 존재하지 않습니다.
- 임상 연구를 즉시 시작할 수 없습니다.
- 개입의 유효성과 안전성을 지원하는 데이터가 최소한 실험실 또는 동물 연구에서 제공되며, 적격한 과학자문위원회가 유리한 위해성-유익성 분석을 기반으로 임상시험 이외의 개입을 사용할 것을 제안했습니다.
- 관련 국가 당국과 적격한 윤리위원회가 이러한 사용을 승인했습니다.
- 위험을 최소화할 수 있도록 충분한 자원이 제공됩니다.
- 환자의 사전동의를 취득합니다.
- 개입의 긴급사용은 모니터링되며 그 결과는 문서화되어 적절한 시기에 넓은 범위의 의료 및 과학 커뮤니티와 공유됩니다(10).

MEURI 프레임워크는 또한 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입의 긴급사용은 독립적인 감독, 효과적인 자원 할당, 위험 최소화, 의미 있는 데이터의 수집 및 공유, 사전동의, 커뮤니티 참여의 필요성 및 희소성에 직면한 공정한 분배라는 7가지 윤리 원칙에 따라야 한다고 명시합니다(10). 또한 MEURI에 대한 윤리적 정당성도 포함되었습니다:

MEURI의 윤리적 근거 - MEURI는 환자의 자율성을 존중한다는 원칙, 즉 개인이 자신의 개인적 가치, 목표 및 건강 상태에 따라 위해성-유익성 평가를 내릴 수 있는 권리에 의해 정당화됩니다. 또한 극심한 고통을 합리적으로 완화하고 생존을 향상시킬 수 있는 조치를 포함하여 상태를 개선할 수 있는 가용하고 합리적인 기회를 제공하는 유익성의 원칙에 의해 뒷받침됩니다.

정당화는 프레임워크의 7가지 조건과 7가지 원칙을 정당화하기 위한 윤리적 고려사항(예: 정의, 무해성, 제3자에 대한 피해, 기타 공중 보건 윤리 고려사항)을 제시하지 않기 때문에 불완전한 것으로 간주될 수 있다는 점에 유의해야 합니다. 이는 개인의 자율성과 선행에 대한 고려사항을 제한합니다.

4. 콩고민주공화국의 EVD 발병(2017-2020년): MEURI와 확대된 접근을 위한 윤리 프레임워크의 공존

2017년 4월 25-27일 개최된 회의에서 WHO 예방접종전문가 전략자문그룹(SAGE)은 EVD 후보 백신 개발 현황을 평가하고 다음과 같이 권고했습니다(11).

후보 백신이 허가되기 전에 에볼라 질병이 발병할 경우, SAGE는 rVSVΔG-ZEBOV-GP 백신을 확대된 접근 프레임워크에 따라 즉시 배포하고, 사전동의를 받고, 임상시험관리기준을 준수하도록 권고했습니다. 자이르 이외의 에볼라 바이러스 종에 의해 발병한 경우, 추정 바이러스 종을 표적으로 하는 다른 후보 백신의 사용을 고려해야 합니다.

그룹은 MEURI 프레임워크를 구체적으로 언급하지 않았지만, 이 연혁에 포함된 내용은 확장된 접근성과 MEURI 윤리 프레임워크는 모두 WHO 문서의 임상시험 이외의 긴급사용 윤리의 일부이기 때문에 실질적으로 관련된 차이가 없다는 점에서 정당화됩니다.

2017년 5월 11일 :

콩고민주공화국(DRC) 보건부는 세계보건기구(WHO)에 실험실에서 확인된 EVD 사례를 보고했습니다. 발병은 리카티 건강 구역에서 발생했습니다. 리카티 보건 구역은 교통 및 통신 인프라에 대한 접근성이 제한된 외딴 지역입니다. 발병은 2017년 7월 2일에 종식 선언되었으며, 총 5건의 확진 사례와 3건의 추정 사례가 발생했으며, 4명이 사망하고 4명이 생존하였습니다. 기존의 잘 정의된 EVD 대응 개입을 통해 통제되었습니다. [...] 또한 기니와 시에라리온 에볼라 바이러스 발병시와 마찬가지로 SAGE에서 권장한 대로 확장된 접근 프레임워크에 따라 후보 EVD 백신(rVSVΔG-ZEBOV-GP)이 제공되었습니다. DRC 정부는 국경없는 의사사회(Médecins Sans Frontières, MSF), WHO와 함께 백신 사용이 필요할 경우 배포할 준비가 되었습니다. 비록 백신은 배포되지 않았지만 모든 파트너가 수행한 준비 과정에서 중요한 교훈을 얻었습니다(11).

2017년 9월 18~19일, 실험용 EBV 백신에 대한 확대 접근성에 관한 워크숍이 개최되었습니다. 이 워크숍은 백신에 대한 확대 접근/동정적 사용 프레임워크, 대량 및 포위접종(Ring vaccination) 전략의 차이점,² 임상시험관리기준, 커뮤니케이션 전략

² 콩고민주공화국에서 EBV 발병 시 실험적 백신을 사용한 링 백신 접종 전략은 현재 팬데믹 중 COVID-19에 대한 실험적 백신을 사용한 대량 백신 접종과 구별되어야 합니다. 발병 시 링 백신 접종과 일반적인 대량 백신 접종의 차이점은 13을 참조하십시오.

및 기타 주제를 정의, 설명 및 정당화하기 위해 개최되었습니다(11). MEURI 프레임워크에 대한 명확한 언급은 없었지만 한 참가자는 2014년 첫 번째 WHO 작업그룹의 경우와 유사한 임상시험 이외의 긴급사용에 대한 윤리적 조건을 언급했습니다.³

2018년 5월 17일과 8월 27일, WHO는 독립적인 과학전문가 그룹을 소집하여 EVD에 대한 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입의 긴급사용의 윤리적 허용 가능성을 평가했습니다(13, 14). 두 문서 모두 윤리적 분석의 범위를 입증되지 않은 치료적 개입으로 제한하고 백신은 포함하지 않습니다. 이 그룹은 MEURI 윤리 프레임워크와 그린북에서 허용되는 긴급사용에 대한 7가지 윤리적 기준을 언급했습니다(11). 전문가 패널은 MEURI에 따라 “임상시험용 약제”를 제공하는 것이 적절하지만, EVD 환자를 치료하기 위한 임상시험용 치료제를 평가하는 RCT의 시작, 수행 또는 완료에 가능한 간섭을 최소화하기 위한 노력을 해야 한다고 언급했습니다(14). 그들은 RCT가 임상시험용 치료제를 평가하고 EVD 환자에게 도움이 될 수 있는 치료법을 식별하는 가장 좋은 수단이라고 강조했습니다(14). 그들은 또한 입증되지 않은 여러 치료적 개입[ZMapp, remdesivir(GS-5734), REGN-EB3(REGN3470-3471-3479), Mab114 및 Favipiravir]에 대한 과학적 평가를 제시했으며, 여기에는 단일클론 항체와 항바이러스 약물이 포함되었으며, MEURI 윤리 프레임워크 내에서 사용이 고려될 수 있는 것을 확인했습니다(14). 또한 패널은 가능한 한 빨리 적절한 임상시험을 실시하는 것의 중요성을 확인했습니다(14).

WHO 아프리카 지역 사무소(15)에 따르면 2018년 8월 콩고민주공화국에서 EVD 발병이 시작된 이후로 다음과 같은 현상이 나타났습니다:

환자들은 동정적 기준으로 우리의 임상시험용 치료 중 하나에 접근할 수 있었습니다. 이 약물들(mAb 114, remdesivir, Zmapp 및 REGN-EB3)은 세계보건기구가 개발한 미등록 개입의 긴급사용 프로토콜로 알려진 윤리 프레임워크에 따라 제공되었습니다. 1월 1일까지 248명의 환자가 이 4가지 약물 중 하나를 투여 받았습니다. 일부 환자는 호전된 것처럼 보였지만, 이 약물들의 유효성과 안전성에 대한 과학적 평가는 없었습니다.

위에서 언급한 입증되지 않은 개입의 안전성에 대한 “과학적 평가”의 부족은 PAHO가 MEURI 윤리 프레임워크에 대한 제한적 준수, 이 경우 안전성 모니터링의 윤리적 기준 또는 더 넓게는 근거 확보에 기여해야 하는 윤리적 의무에 대한 문제를 후속적으로 식별하는 데 큰 도움이 됩니다.

2018년 11월, 긴급사용 프로토콜이 종료되었고, MEURI 윤리 프레임워크에 따라 사용된 이 4가지 입증되지 않은 임상 개입은 RCT로 전환되었습니다. 아프리카 지역 사무소(15)에 따르면:

[...] 11월 24일, 콩고민주공화국 공중보건부는 무작위 대조시험의 시작을 발표했습니다. WHO는 국립연구소(Institut National

³ “확장된 접근 프레임워크에 따른 백신 사용에 대한 윤리적 고려사항 및 윤리위원회 참여 방법. 공중보건 비상상황에서 허가되지 않은 백신을 사용하는 프로토콜은 ‘치료’ 프로토콜 또는 연구 코호트 프로토콜로 명확하게 식별되어야 합니다. 안전성 및 유효성 데이터 수집이 윤리적 요구사항이기는 하지만, 이것이 확장된 접근 프레임워크에 따른 프로토콜의 주요 목적은 아닙니다. 이는 참가자에게 백신 접종에 대한 동의와 안전성 및 유효성 연구를 위한 데이터 제공에 대한 동의를 요청해야 하기 때문에 필요한 동의 절차에 중요한 영향을 미칩니다. 고려해야 할 윤리적 기준에는 투명성, 공정성, 사전동의, 선택의 자유, 비밀 유지, 개인에 대한 존중, 존엄성 유지, 커뮤니티 참여 및 위해성-유익성 평가가 포함됩니다. 프로토콜에는 명확한 메시지와 커뮤니티 참여가 수반되어야 합니다. 백신 접종량을 공정하고 공평하게 공유하기 위한 계획을 개발해야 하며, 공정성을 보장하기 위해 가능한 한 접근하기 어려운 취약 계층(임산부와 어린이 포함)을 포함해야 합니다. 윤리위원회는 관련 문제를 충분히 이해하고 조언하기 위해 일찍 참여해야 합니다.”

de Recherche Biomédicale, INRB)와 미국 보건복지부 산하 국립보건원이 주도하고 자금을 지원하는 시험을 조정하고 있습니다. 다른 파트너로는 국경없는의사회(Médecins Sans Frontières, MSF)와 ALIMA[보건 비정부 기구]가 있습니다.

이 이행은 귀중한 과학적 결과를 제공했습니다(예: 16). 콩고민주공화국의 EVD 발병에 대한 대응에서 MEURI(입증되지 않은 치료적, 예방적 개입) 및 확대 접근/동정적 사용(입증되지 않은 예방적 개입, 특히 백신)이라는 용어가 임상시험 이외의 긴급사용을 체계화하는 데 사용되었습니다.

5. COVID-19 발병(2020년~현재): MEURI 윤리 프레임워크

COVID-19 팬데믹에서 WHO는 MEURI 윤리 프레임워크와 관련된 2개 이상의 중요한 문서를 발표했습니다. 2020년 3월 31일, “COVID-19에 대한 의약품의 오프라벨 사용”이라는 보도자료가 발표되어 MEURI 윤리 프레임워크의 사용을 설명했지만 때로는 “동정적 사용”(17)이라고도 합니다. 이 짧은 보도자료는 WHO의 그린북(10)에서 약간 수정된 일련의 윤리적 기준과 권장 실행사항을 제시했으며 이는 COVID-19에 대한 입증된 개입의 “오프라벨” 사용이 급증하는 것과 일치했습니다. 예를 들어 미국 식품의약국(FDA)이 3월 28일에 클로로퀸과 하이드록시클로로퀸에 대한 긴급사용 승인을 내렸지만, 6월 15일에 근거 부족으로 취소되었습니다(18). 6월 25일, PAHO(19)는 “연구 이외에서 입증되지 않은 개입의 긴급사용: COVID-19 팬데믹에 대한 윤리 지침”이라는 문서를 발행했는데, 본 문서에서 MEURI 윤리 프레임워크를 더욱 발전시켜 7가지 윤리 기준을 정당화(기준 1~3), 윤리적 및 규제적 감독(기준 4 및 5), 동의 절차(기준 6), 근거 확보에 기여(기준 7)의 4가지 범주로 분류했습니다. PAHO는 완전히 입증되지 않은 개입(예: 렘데시비르)와 “오프라벨” 개입(예: 하이드록시클로로퀸)의 치료적 및 예방적 사용을 포함했습니다. 또한 MEURI 윤리 프레임워크 사용에 대한 추가 지침, MEURI 프레임워크를 준수하지 않아 발생할 수 있는 문제 식별, 프레임워크 범주에 대한 의견, 실행을 위한 일반적인 운영 권고사항을 제공했습니다. 아래는 PAHO가 7가지 MEURI 윤리 기준을 개정한 내용(11에서 발췌)의 요약 표입니다.

정당성
• 효과적인 입증된 치료법이 존재하지 않습니다. • 임상 연구를 즉각적으로 시작할 수 없습니다. • 개입의 유효성과 안전성을 지원하는 데이터가 최소한 실험실 또는 동물 연구에서 제공되며, 적절한 과학자문위원회가 유리한 위험성-유익성 분석을 기반으로 임상시험 이외의 개입을 사용하는 것이 제안되었습니다.
윤리적 및 규제적 감독
• 관련 국가 당국과 적절한 윤리위원회가 이러한 사용을 승인했습니다. • 위험을 최소화할 수 있도록 충분한 자원이 제공됩니다.
동의 절차
• 관련 국가 당국과 적절한 윤리위원회가 이러한 사용을 승인했습니다. • 위험을 최소화할 수 있도록 충분한 자원이 제공됩니다.
근거 확보에 기여
• 개입의 긴급사용은 모니터링되고 결과는 문서화되어 적절한 시기에 넓은 범위의 의료 및 과학 커뮤니티와 공유됩니다.

참고문헌

1. Mastroleo I. Ethics of emergency use of unproven intervention outside research (MEURI): literature review and a case study from Argentina (Rapid Research Report for COVID-19). Geneva: World Health Organization; 2021.
2. Ethical considerations for use of unregistered interventions for Ebola virus disease (EVD): Summary of the panel discussion. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/ebola-ethical-review-summary/en/>).
3. Upshur REG. Ebola virus in West Africa: Waiting for the owl of Minerva. *J Bioethical Inquiry*. 2014;11(4): 421–3 (<https://doi.org/10.1007/s11673-014-9580-x>).
4. Ethical considerations for use of unregistered interventions for Ebola viral disease: Report of an advisory panel to WHO. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/130997>).
5. Ethical issues related to study design for trials on therapeutics for Ebola virus disease. Report of the WHO Ethics Working Group meeting, 20–21 October 2014. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137509/1/WHO_HIS_KER_GHE_14.2_eng.pdf).
6. Caplan AL, Upshur R. Panic prescribing has become omnipresent during the COVID-19 pandemic. *J Clin Invest*. 2020;130(6):2752–3 (<https://doi.org/10.1172/JCI139562>).
7. Potential Ebola therapies and vaccines: Interim guidance. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/137590?locale-attribute=fr&>).
8. Smith MJ, Ujewe S, Katz R, Upshur REG. Emergency use authorisation for COVID-19 vaccines: Lessons from Ebola. *Lancet*. 2020;396(10264):1707–9 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32337-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32337-0)).
9. Saxena A, Bouvier PA, Shamsi-Gooshki E, Köhler J, Schwartz LJ. WHO guidance on ethics in outbreaks and the COVID-19 pandemic: A critical appraisal. *J Med Ethics*. 2021 (<https://doi.org/10.1136/medethics-2020-106959>).
10. Guideline 9. Emergency use of unproven interventions outside of research and others. In: Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/250580>).
11. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, April 2017 – conclusions and recommendations. *Résumé Epidemiol Hebdomadaire*. 2017;92(22):301–20 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255612>).
12. Workshop on expanded access to experimental Ebola vaccines. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://www.who.int/blueprint/expanded-access-ebola-vaccines.pdf>).

13. Notes for the records: Consultation on monitored emergency use of unregistered and investigational interventions for Ebola virus disease (EVD). Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://www.who.int/emergencies/ebola/MEURI-Ebola.pdf>).
14. Notes for the records: Consultation on monitored emergency use of unregistered and investigational interventions (MEURI) for Ebola virus disease. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://www.who.int/ebola/drc-2018/notes-for-the-record-meuri-ebola.pdf>).
15. New hope with Ebola drug trial. Brazzaville: World Health Organization Regional Office for Africa; 2019 (<https://www.afro.who.int/news/new-hope-ebola-drug-trial>).
16. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. NEJM. 2019;381(24):2293–303 (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993>).
17. Off-label use of medicines for COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19>).
18. Coronavirus (COVID-19) update: FDA revokes emergency use authorization for chloroquine and hydroxychloroquine (FDA news release). Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; 2020 (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>).
19. Emergency use of unproven interventions outside of research: Ethics guidance for the COVID-19 pandemic. Washington DC: Pan American Health Organization; 2020 (<https://covid19-evidence.paho.org/handle/20.500.12663/1189>).

부록 2. 뉴스레터 또는 기타 커뮤니케이션에 사용하기 위한 MEURI 윤리 프레임워크에 대한 간략한 설명

공중보건 위기상황 동안 정당화, 윤리적 및 규제적 감독, 동의 절차 및 근거 확보에 기여하는 네 가지 윤리적 범주를 충족하는 경우, 예외적으로 임상시험 이외의 입증되지 않은 개입을 제공하는 것은 윤리적으로 적절할 수 있습니다. MEURI 윤리 프레임워크는 이러한 네 가지 윤리적 범주 각각에 대한 자세한 분석과 실행에 대한 권고사항을 제공합니다.

