

# 임상시험 관련자를 위한 기본교육

- Clinical Research Associate(CRA)



# 차 례

<b>제1장 임상시험 및 신약개발 과정</b> .....	<b>14</b>
1.1 서론 .....	14
1.2 임상개발 단계의 과학적 측면의 변화 .....	15
1.2.1 임상시험(제 1상 임상시험) 진입을 위한 선행조건 .....	15
1.2.2 전임상 자료의 임상단계의 예측력 .....	16
1.2.3 신약 임상개발의 단계적 개념 .....	17
1.2.3.1 각 단계의 정의 .....	18
1.2.3.2 1980년대 중반 이후의 임상 평가 개념의 변화 .....	19
1.2.3.3 ICH(International Conference on Harmonization)에 따른 임상개발 단계(임상 시험상)에 대한 개념의 변화 .....	20
1.3 임상시험 과정의 윤리적 고려와 정부차원의 관리 .....	21
1.4 국내 신약개발 임상평가 현황과 문제점 .....	22
1.4.1 국내 신약개발의 여건의 변화 .....	22
1.4.2 국내 신약 임상평가 진행 현황 .....	23
1.4.3 국내 신약 개발연구와 관련한 문제점 .....	24
1.4.4 국내 신약 임상개발 여건 개선을 위한 노력 .....	25
<b>제2장 CRA(Clinical Research Associate)의 역할</b> .....	<b>27</b>
2.1 CRA의 정의 및 역할 .....	27
2.2 CRA 자질 및 경력개발 .....	28
2.3 미래 전망 .....	29
<b>제3장 ICH GCP, KGCP의 배경 및 기타 관련 규정</b> .....	<b>32</b>
3.1 서론 .....	32
3.2 임상시험 관련 규정의 발전과 피험자 보호에 관한 중대 사건 .....	33

3.2.1 1848년: 의약품 수입법(Drug Importation Act) .....	33
3.2.2 1862년: 화학국(Bureau of Chemistry) .....	33
3.2.3 1906년: 식품의약품법(Food and Drugs Act) .....	33
3.2.4 1938년: 식품의약품화장품법(Food, Drug and Cosmetic Act) .....	34
3.2.5 1947년: 뉘른베르그 강령(Nuremberg Code) .....	34
3.2.6 1962년: 케파우버-해리스 수정안(Kefauver-Harris Amendments(Drug Amendments of 1962)) .....	35
3.2.7 1964년: 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki) .....	35
3.2.8 1979년: 벨몬트 보고서(The Belmont Report) .....	35
3.2.9 1987년: IND 정정 규정(IND Rewrite Regulation) .....	36
3.2.9.1 터스키지 매독 연구(Tuskegee Syphilis Study) .....	36
3.2.9.2 유대인 만성질환병원 연구(Jewish Chronic Disease Hospital Study) .....	36
3.2.9.3 Acres of Skin .....	36
3.2.10 1988년: 생명을 위협하는 질병에 대한 NDA 신속 승인 절차 .....	37
3.2.11 1992년: 전문의약품허가신청자 비용부담법(Prescription Drug User Fee Act, PDUFA) .....	37
3.2.12 1997년: FDA 현대화법(FDA Modernization Act, FDAMA) .....	38
3.3 GCP(Good Clinical Practice) .....	38
3.4 ICH-GCP .....	39
3.5 FDA 지침과 정보지(Information Sheets) .....	39
<b>제4장 임상시험심사위원회(IRB) .....</b>	<b>42</b>
4.1 서론 .....	42
4.2 IRB의 종류 .....	43
4.3 IRB의 운영 원칙 .....	43
4.4 IRB의 의무 .....	44
4.4.1 시험이 정말로 실시되어야 하는가? (이득 대 위험 평가) .....	44

4.4.2 적절한 피험자 동의의 구성요소는 무엇인가? .....	45
4.4.3 취약한 환경에 있는 피험자 .....	45
4.4.4 각 국의 규정 .....	46
4.5 제출된 연구에 대한 IRB 심사 .....	46
4.5.1 연구자가 IRB에 제출하는 서류 .....	47
4.5.2 IRB 심의 .....	48
4.5.3 연구자 보고 의무 .....	48
4.5.4 임상시험에 대한 지속 심사(continuing review) .....	49
4.5.5 신속 심사 .....	50
4.6 IRB 위원 .....	50
4.7 IRB 운영 .....	51
4.8 이해관계의 대립 .....	51

## **제5장 시험자(Investigator)의 역할 ..... 53**

5.1 시험자 책임 및 역할 .....	53
5.1.1 시험자란? .....	53
5.1.2 시험책임자의 기술서 양식(The Statement of Investigator Form-FDA Form 1572) .....	53
5.1.3 시험자의 책임 .....	54
5.1.4 임상시험에 사용되는 의약품의 관리 .....	54
5.1.5 임상시험 자료의 기록 및 보존 .....	55
5.1.6 임상시험의 보고 .....	56
5.1.7 임상시험심사위원회의 검토 .....	56
5.1.8 시험책임자의 자격 박탈 .....	56
5.2 시험자 평가 및 선정 .....	56
5.2.1 시험기관의 종류 .....	57
5.2.1.1 일반진료와 병행하여 임상시험을 진행하는 시험기관(Part-Time Sites) .....	57

5.2.1.2 임상시험 전문 시험기관(Dedicated Sites) .....	57
5.2.1.3 교육 기관(Academic Sites) .....	57
5.2.1.4 임상시험실시기관 관리 수탁 기관(Site Management Organization - SMOs) .....	58
5.3 시험자/시험기관 평가 및 선정 시 고려 사항 및 과정 .....	59
5.3.1 잠재적 시험자 선정(Locating Potential Investigators) .....	59
5.3.2 최초 연락(Initial Contact) .....	60
5.3.3 평가 방문(Site Evaluation Visits) .....	60
5.3.4 평가 시 주요 고려 사항 .....	60
5.3.4.1 시험자의 경험, 전문성, 관심도 .....	60
5.3.4.2 시험진 및 시설장비(Staff and Facility) .....	61
5.3.4.3 잠재적 피험자군(Patient/Subject Population) .....	62
5.3.5 기타 요소 .....	63
5.4 임상시험 시작 전 방문(Pre-Study Visit) .....	63

## **제6장 임상시험계획서 및 증례기록서의 개발 .....**

6.1 임상시험 설계(디자인) .....	71
6.1.1 피험자수 결정 .....	71
6.1.1.1 위약반응대위약효과(Placebo response versus placebo effect) .....	73
6.1.2 통계학적 유의성(Statistical significance) .....	73
6.1.3 임상시험에서 대조군의 사용(Control group used in clinical trials) .....	74
6.1.3.1 위약대조군(Placebo control) .....	74
6.1.3.2 활성 대조군(Active comparator control) .....	74
6.1.3.3 과거 대조군(Historical control) .....	75
6.1.4 비뚤림(bias)의 최소화 .....	75
6.1.4.1 맹검(Blinding) .....	75
6.1.4.2 무작위배정(Randomization) .....	76
6.1.5 흔히 사용되는 임상시험 설계 .....	77

6.1.5.1	평행(Parallel)	77
6.1.5.2	교차(Crossover)	77
6.2	임상시험 계획서 작성(Developing a Protocol)	78
6.2.1	임상시험계획서의 내용(Contents of a Protocol)	79
6.2.2	임상시험계획서의 일반적인 사항	81
6.2.2.1	표지(Title Page)	81
6.2.2.2	임상시험 계획서 요약	81
6.2.2.3	개요(Abstract)	82
6.2.2.4	목차	82
6.2.2.5	서론	82
6.2.2.6	임상시험의 목적	83
6.2.2.7	임상시험 설계	83
6.2.2.8	무작위배정 또는 맹검	83
6.2.2.9	피험자 선정	83
6.2.2.10	피험자 모집	84
6.2.2.11	동의	84
6.2.2.12	스크리닝 방법	85
6.2.2.13	피험자 대체	85
6.2.2.14	치료	85
6.2.2.15	병용약물	86
6.2.2.16	임상시험 검사 및 관찰	86
6.2.2.17	이상반응	88
6.2.2.18	자료 기록	88
6.2.2.19	자료의 질 보증	88
6.2.2.20	통계분석 계획	88
6.2.2.21	위험과 이익(Risks and Benefits)	88
6.2.2.22	참고문헌	89
6.2.2.23	부록	89

6.2.3 요약 .....	89
6.3 증례기록서(Case Report Forms, CRF) .....	89
6.3.1 증례기록서 개발 .....	90
6.3.1.1 증례기록서의 표준화 .....	90
6.3.1.2 증례기록서에 사용되는 용어 .....	90
6.3.1.3 증례기록서의 형태 .....	91
6.3.1.4 수집할 자료의 결정 .....	91
6.3.1.5 증례기록서의 layout 결정 .....	91
6.3.2 증례기록서의 제본 .....	93
6.3.3 증례기록서 주문, 보관, 배송 .....	94
6.3.4 기타 .....	94
<b>제7장 피험자 동의서(Informed Consent) .....</b>	<b>97</b>
7.1 동의 과정에 대한 모니터링(Monitoring Informed Consent) .....	98
7.1.1 시험관련 절차와 참여 .....	99
7.1.2 읽기 쉽고 이해하기 쉬운 문장(Readability and comprehension) .....	99
7.1.3 동의서에 포함되어야 하는 사항 .....	99
7.2 동의 취득(Obtaining Informed Consent) .....	100
7.2.1 약식 동의서(The Short Form Consent) .....	101
7.2.2 The Long Form Consent .....	101
7.3 동의 과정(The Consent Process) .....	101
7.3.1 동의를 취득하지 않아도 되는 경우(Exceptions from consent) .....	102
7.3.1.1 개인별 동의 취득 면제 .....	102
7.3.1.2 응급환자를 대상으로 하는 연구에서의 동의 면제 .....	103
<b>제8장 임상시험개시 전 준비 및 시험개시 .....</b>	<b>106</b>
8.1 시험 개시를 위한 기본문서의 종류 및 계획 .....	106
8.2 연구자 모임(Investigator's Meeting) .....	107

8.2.1 연구자 모임의 시기 및 장소 .....	108
8.2.2 계획 및 절차(logistics) .....	108
8.2.3 연구자 모임 발표 준비 .....	110
8.2.4 연구자 모임 일정표 .....	111
8.2.5 참석자 .....	111
8.2.6 평가 및 반성 .....	112
8.2.7 연구자 모임에 대한 기록 .....	112
8.3 시험 개시 미팅 .....	112
8.3.1 개시 미팅 준비 .....	114
8.3.2 개시 미팅의 진행 .....	114
8.4 시험자 파일 .....	115
8.5 연구비와 계약 .....	117
8.5.1 연구비 .....	117
8.5.2 계약서 .....	119
<b>제9장 모니터링(Monitoring) .....</b>	<b>134</b>
9.1 모니터링의 정의 및 목적 .....	134
9.2 모니터링 기본전략/방문계획 .....	135
9.2.1 어떻게 모니터링 할 것인가 .....	135
9.2.2 모니터링 방문빈도 .....	135
9.2.3 모니터링 활동 .....	136
9.3 모니터링 방문 준비 .....	137
9.4 모니터링 방문 .....	138
9.4.1 전문직업의식 .....	138
9.4.2 시험자와 연구간호사 등과의 업무협조 .....	139
9.4.3 실시기관 관리(Site Management) .....	140
9.5 모니터링 방문시 검토해야 할 사항 .....	140
9.5.1 중대한 이상반응 검토 .....	141

9.5.2	피험자 동의서 검토 .....	141
9.5.3	시험계획서 준수 확인 .....	142
9.5.4	증례기록서 검토 및 근거문서(Source Document) 검토 .....	142
9.5.4.1	증례기록서 검토 .....	142
9.5.4.2	근거문서 검토 .....	143
9.5.5	오류, 의문 및 수정 .....	145
9.5.5.1	EDC(Electronic Data Capture) .....	146
9.5.5.2	우수하고 신뢰성이 높은 자료 .....	147
9.5.6	임상시험에 사용되는 의약품(약, 생물학적 제제, 기구) .....	148
9.5.7	검체수거 .....	148
9.5.8	임상시험관련서류 검토 .....	148
9.5.8.1	비밀보장 .....	149
9.6	모니터링 방문 종료 시 고려사항 .....	149
9.7	모니터링 방문 보고서 .....	149
<b>제10장</b>	<b>피험자 모집 및 유지 .....</b>	<b>167</b>
10.1	피험자 모집 .....	167
10.1.1	Lasagna's law .....	167
10.1.2	피험자모집 예측 .....	168
10.1.3	피험자모집에 영향을 주는 요인 .....	169
10.1.4	피험자 모집 방법 .....	170
10.1.4.1	임상시험 피험자 모집 광고 .....	170
10.1.4.2	기타의 모집 방법들 .....	172
10.1.5	피험자 사례금(Payment to Subject) .....	173
10.1.6	인센티브 지급(Incentive Payments to Health Professionals) .....	174
10.2	피험자 유지 .....	174
10.2.1	시험자 또는 의뢰자가 피험자를 중도탈락 시키는 사유들 .....	175
10.2.2	피험자 중도탈락 사유 .....	175

10.2.3	피험자 유지를 최대화하는 방법	176
10.3	피험자 순응도(Subject Compliance)	177
10.3.1	정의/종류	177
10.3.2	순응도가 낮은 사유	178
10.3.3	순응도 관리	179
<b>제11장</b>	<b>임상시험 종료(Study Close-out)</b>	<b>184</b>
11.1	시험 종료에 영향을 주는 요인	184
11.2	시험 종료 준비	185
11.3	시험 종료 방문 실시	185
11.3.1	증례기록서	186
11.3.2	시험약	186
11.3.3	시험자 파일	186
11.3.4	IRB로의 종료보고	187
11.3.5	근거자료 및 문서보관	187
11.3.6	기타 행정적 사항	187
11.4	시험 종료 방문 후 조치	189
<b>제12장</b>	<b>이상반응 보고 및 안전성 모니터링</b>	<b>197</b>
12.1	관련 규정	198
12.2	정 의	198
12.2.1	이상반응(Adverse Event, AE)	198
12.2.2	이상약물반응(Adverse Drug Reaction, ADR)	199
12.2.3	중대한 이상반응/이상약물반응(Serious AE/ADR)	199
12.2.4	예상하지 못한 이상약물반응(Unexpected Adverse Drug Reaction)	200
12.3	시험자의 보고의무	200
12.4	의뢰자의 보고의무	201

12.5 임상시험 이외의 이상반응 신속보고 .....	203
12.5.1 재심사를 위한 시판후조사에서의 이상반응 보고 .....	203
12.5.2 시판약에 대한 이상반응 보고 .....	203
12.5.3 이상반응 신속보고 요건 비교 .....	204
12.6 임상시험계획서에서의 안전성 보고에 대한 항목 .....	204
12.6.1 이상반응/중대한 이상반응의 정의 .....	205
12.6.2 이상반응의 출처 .....	205
12.6.3 이상반응 수집기간 .....	206
12.6.4 환자일기 및 기타 자료수집 도구 .....	206
12.6.5 시험종료시 해결되지 않은 이상반응의 추적조사 .....	207
12.6.6 임신에 대한 보고 .....	207
12.6.7 신속보고 시기 .....	208
12.6.8 응급시의 맹검 해제 .....	208
12.7 시험약과의 인과관계 평가 .....	208
12.8 임상시험과 실제 임상처방 하에서의 이상반응 보고의 차이 .....	210
12.9 이상반응 보고시의 흔한 오류 .....	211
12.9.1 진단명이나 증후를 보고하지 않고, 소견이나 증상을 보고하는 경우 .....	211
12.9.2 수술을 하게 만든 질병/건강상태를 보고하지 않고, 수술명을 보고하는 경우 .....	211
12.9.3 증상의 정도가 변화된 경우를 빈번하게 보고하는 경우 .....	211
12.9.4 처음 관찰된 이상반응에 대해 이차적으로 발생한 이상반응을 보고하는 경우 .....	211
12.10 이상반응 보고와 관련된 질문과 답변 .....	212

## **제13장 임상시험약 관리 .....** 215

13.1 임상시험약의 제조 .....	215
13.1.1 임상시험 계획서 디자인 .....	215

13.1.2 시험약 제조 요청 .....	215
13.1.3 대조약 준비 .....	216
13.1.4 이중맹검법에서 고려되는 사항들 .....	217
13.1.4.1 위약 비교 임상시험 .....	217
13.1.4.2 대조약을 이용한 비교 임상시험 .....	217
13.2 임상시험약의 포장 .....	218
13.2.1 포장 요청 .....	218
13.2.2 포장 절차 .....	218
13.2.3 포장 증명서(Certificate) .....	219
13.2.4 포장의 결정 .....	220
13.2.4.1 개별 포장 .....	220
13.2.4.2 복합 포장 .....	220
13.2.4.3 정보를 제공하는 포장 .....	220
13.2.5 포장과 순응도 .....	220
13.3 임상시험약의 라벨링 .....	220
13.3.1 무작위배정 리스트의 사용 .....	221
13.3.2 라벨링 .....	221
13.3.2.1 라벨 요청 .....	221
13.3.2.2 라벨 인쇄 .....	221
13.3.2.3 라벨 부착 .....	221
13.3.2.4 증명서 .....	221
13.3.2.5 라벨 선정 .....	222
13.3.3 코드 해제(decoding)를 위한 봉투 .....	222
13.3.4 임상시험약의 출고 .....	222
13.4 임상시험약의 사용 및 관리 .....	222
13.4.1 임상시험약의 운송 .....	222
13.4.2 임상시험약의 보관 .....	223
13.4.3 임상시험약의 배부 .....	223

13.4.4 사용되지 않은 시험약의 폐기 .....	225
13.4.5 관련 문서의 수집 및 보관 .....	225
13.4.5.1 임상시험약 관련 문서 .....	225
13.4.5.2 시험자의 임상시험약 관련 문서 수집 및 보관 .....	226
<b>제14장 점검(Audit)과 실태조사 .....</b>	<b>228</b>
14.1 점검의 정의 .....	228
14.2 임상시험의뢰자에 의한 점검(Sponsor Audit) .....	229
14.2.1 Routine Audit .....	230
14.2.2 For-Cause Audit .....	230
14.2.3 점검 과정 .....	231
14.2.3.1 점검 대상 결정 및 준비 .....	232
14.2.3.2 사내 점검(in-house audit) .....	232
14.2.3.3 임상시험실시기관에 대한 현장 점검(onsite audit) .....	233
14.2.3.4 모든 정보의 분석 .....	233
14.2.3.5 점검 결과의 보고 .....	233
14.2.4 점검의 역할 .....	234
14.3 KFDA Inspection .....	234
14.3.1 실태조사 절차 .....	236
14.3.2 행정조치 .....	237
14.3.3 실태조사 결과에 따르는 결과의 중요성 .....	237
14.4 점검/실태조사 시 혼란 관찰사항 .....	237
14.4.1 임상시험책임자 .....	237
14.4.2 임상시험심사위원회 .....	239
14.4.3 모니터요원, 임상시험수탁기관을 포함한 의뢰자 .....	239
<b>별    첨 .....</b>	<b>240</b>

## 제1장 임상시험 및 신약개발 과정

### 학습목표

신약개발의 전체 과정과 이중 임상시험 과정을 이해하고, 임상시험에 관련된 법적 규제를 이해함으로써, 신약 개발과정에서 임상시험에서 얻어진 정보의 중요성을 파악할 수 있어야 한다.

- 신약개발 과정에서 전임상시험의 종류와 그 의의를 설명할 수 있어야 한다.
- 신약의 시판 승인을 위한 임상시험 단계를 정의하고 각 단계 임상시험의 목적과 의의를 설명할 수 있어야 한다.
- 의약품의 시판 후 안전성 조사를 설명할 수 있어야 하고, 필요성도 설명할 수 있어야 한다.
- 국내 신약 개발 및 국내 임상시험의 현황에 대해 설명할 수 있어야 한다.

### 1.1 서론

신약의 유효성과 안전성의 확립 및 질병 치료제로서 공헌 가능성은 인체에 대한 시험 즉 임상시험에 의해서만 입증될 수 있기 때문에, 신약 개발과정 중에서 임상시험 단계는 가장 중요한 단계이다. 현재와 같은 임상시험 단계는 아이러니컬하지만, 구미의 몇몇 비극적 약화사고에 따라 관련 법규의 제정과 함께 발전되어 왔다.

1938년 미국의 소아용 실패 시럽제 사고에 의한 109명의 사망사건 이후 미국의 FDA(Food and Drug Administration)는 처음으로 신약의 시판 승인 때 제조업계에 인체에서의 안전성 데이터를 요구하게 되었다. 그러나 1962년까지도 신약의 유효성에 관한 규정이나, 임상시험의 구체적인 가이드라인이 없었다. 1960년경 유럽에서 만 명의 기형아(phocomelia)의 출산 비극을 초래한 thalidomide 사건은 전세계에 큰 쇼크를 주었고, 미국에서도 시판 허가되지 않는 상태에서 9명의 phocomelia 출산은 1962년의 대대적인 의약품 관련 규정의 변화를 가져왔다(The Kefauver-Harris Amendments). K-H Amendments의 골자는 신약의 허가는 반드시 인체에서의 안전성, 유효성이 증명되어야 한다는 것이었고, 윤리적인 임상시험의 진행의 요구였다.

이후 미국에서 1963년부터 IND(Investigational New Drug: 조건부 임상시험 허가) 과정과 NDA(New Drug Application: 신약허가 심사) 제도를 시작함으로써 신약 개발의 임상시험의 단계별 연구과정과 임상시험 시 제반 고려 사항 등이 자리를 잡아가게 되었다.

이후, FDA는 1964년 Helsinki 선언을 토대로 임상시험 피험자의 권익보호 차원에서 윤리

적인 발전과 과학화를 추진하였고, 임상시험에 대한 각종 가이드라인을 지속적으로 발간하고 있으며, 임상시험관리기준(GCPs)을 1981년 의무화하기에 이르렀다. 그러나 최근 신약개발 과정에 대한 국제적 표준화 작업이 미국, EU, 일본을 중심으로 소위 ICH(International Conference on Harmonization) 라는 과정이 1992년부터 시작되면서 신약개발 단계에서 요구되는 전임상 및 임상시험자료와 임상개발 과정의 개념적 변화가 시작되었다.

우리나라의 실정을 살펴보면 1980년대 중반이후 신약개발 연구의 활성화, 1995년의 KGCP(Korea Good Clinical Practice : 의약품 임상시험 관리기준)의 시행 등으로 신약개발 및 임상시험 여건의 변화가 현저하였으나 아직도 신약 임상개발 및 임상시험에 대한 이해가 낮은 상황이며, 관계 규정과 신약검토제도 등이 선진국 형태로 정립 단계인 상황이다.

## 1.2 임상개발 단계의 과학적 측면의 변화

1963년 이후 신약의 임상평가는 윤리적 측면을 고려한 과학적 평가 방법이 급진적으로 발전되기 시작하였으며(그림 1.1), 최근에 의학의 발전으로 기본적인 임상시험 단계에 수정이 이루어지고 있다. 우선 신약 임상평가전의 전임상 시험에 대해 간단히 소개하고자 한다.

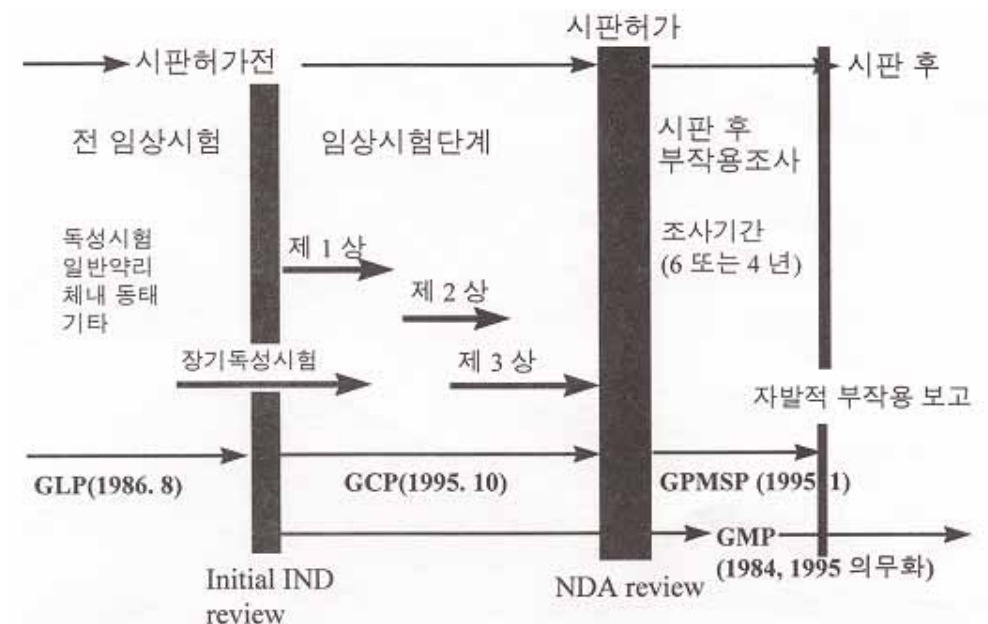


그림 1.1 국내 신약 개발 단계 및 관련 규정

### 1.2.1 임상시험(제 1상 임상시험) 진입을 위한 선행조건

일반적으로 전임상시험은 약물의 제제학적 시험, 독성시험 및 약리시험으로 대별되고 현재 국내에서는 임상시험 진입을 위한 전임상시험의 요구조건이 약효군에 따라 자세히 명시된 것이 없으나, 일본 등을 위시한 서구의 일반지침은 아래와 같다.

- 제제학적 시험 : 안정성, 흡수성, 용해도, 제제의 형태
- 독성시험 : 혈중농도와 독성의 관련성(급성독성, 아급성독성, 만성독성, 생식독성, 의존성, 항원성 변이원성, 발암성, 국소 자극성, 독성약동학자료)
- 약력학적 시험 : 주요 약리작용의 profile
- 일반약리 시험 : 여러 장기의 기능 미치는 효과에 대한 profile
- 약동학적 시험 : 흡수, 분포, 대사, 배설

독성시험은 급성, 아급성, 만성독성시험 등의 일반독성시험과 생식독성시험 등의 특수독성시험으로 구분되며 급성 및 아급성 독성시험은 제1상 임상시험 시작 전에 반드시 시행된다. 그러나 아급성 독성의 시험기간에 대해서는 임상 제1상 시험의 디자인, 투약기간에 따라 통상 28일 부터 약 3개월까지 차이가 있을 수 있다. 임상시험을 단회 투여 시험만을 진행할 경우 아급성시험의 기간은 더 단축될 수도 있다. 가임여성이 1상 시험의 대상으로 포함될 경우에는 segment 2 및 3의 생식 독성시험이 선행되어야 하며, 국소자극성 시험은 약물의 투여경로에 따라 그 필요성 여부가 결정되며, 주사제 등은 항원성시험이 제1상 시험 전에 종료되어야 한다. 또한 생물학적 제제인 경우에는 일반화학적 성분의 신약후보물질과는 전임상시험 내용에서 약간의 차이를 보일 수 있으며 최근 ICH에서 발간한 관련 가이드라인들이 좋은 참고 자료이다. 전임상시험의 단계에서는 시험약물의 안정성 등을 검토하는 제제학적 시험과 약리시험으로서 약력학/약동학적 약리시험, 일반약리시험 등도 선행되어야 한다.

### 1.2.2 전임상 자료의 임상단계의 예측력

동물실험 자료로부터, 인간에 적용할 초기 투여 용량, 부작용의 spectrum 및 독성용량 등을 예측하려는 노력이 과거부터 꾸준히 진행되고 있다.

동물실험에서 인체의 부작용을 예측하려는 시도에 과학적 근거를 제시한 최초의 대표적인 논문은 1962년 Litchfield의 보고이다. 그는 6개 약물의 rat, dog 및 사람에서 출현한 89가지 부작용 자료로부터 동물에서 나타난 86가지의 독작용의 인체 독작용 예측력을 검정하였다. 즉, 두 동물에서 다 나타나는 부작용은 인체에서도 나타날 것이라는 가설(positive prediction)과 둘 중 한 종에서만 보이는 부작용은 인체에서는 나타나지 않을 것이라는 가설(negative prediction)을 검정해 본 결과 positive prediction의 경우, 26/38, negative prediction의 경우 38/48의 약 74%의 예측율을 보고 전임상 동물실험의 타당성을 제시하였다. 그러나 위의 Litchfield의 보고와 같이 많은 시험약에서 전임상실험 결과로부터 인체에서의 특정 부작용 출현의 예측력은 동전 뒤집기의 확률이 50%인 것을 감

안한다면 매우 낮은 편이며 독성이 흔한 항암제의 경우에도 예측력이 과히 높지 않은 실정이다.

동물 자료를 통한 인체에서의 시험약의 체내동태 예측은 어떠한가? 일반적으로 mammals들은 해부, 조직학적으로 인간과 같은 형태를 가지고 있고, oxygen consumption, creatinine, PAH clearance 등의 생리적 기능이 체중의 0.7~0.8 승에 비례하는 양상을 갖고 있어, 즉 체중이 증가하는 종에서는 단위 체중 당 생리기능이 떨어지는 양상을 보인다. 따라서 이러한 상관관계에서 동물 자료로부터 인체에서의 약동학적 성상을 예측하는 allometry방법에 대한 보고가 많이 있고 이를 토대로 인체에서의 유효용량 또는 최대 내약량(MTD)을 예측하는 방법이 보고되고 있다. 그러나 이들 자료는 비교적 한정된 결과에 거하고 있으며 일반적으로 적용하기는 어렵다.

전임상동물 실험 자료로부터 인체에서 부작용 spectrum, 유효용량, 독성용량 등의 예측이 왜 어려운가? 이의 주 요인으로는

- 종에 따른 약동학적 특성, 특히 약물대사과정의 양적, 질적 차이
- 동물에서 주관적인 부작용(특히, 중추신경계) 검색의 문제점
- 호르몬 분비와 관련한 circadian rhythm의 차이
- 전임상실험의 투여용량 문제(독성실험에서 고용량 투여에 따른 non-linear kinetics)
- 면역독성(skin rash 또는 hemolytic anemia)의 종차이 또는 설명하기 힘든 idiosyncratic reaction

등 때문이며, 이중 가장 중요한 인자는 약물대사과정의 종에 따른 차이이다.

그렇다면, 현실적으로 전임상 시험 종료 후 임상 제1상 시험을 계획하는 단계에서 전임상 동물 자료를 어떻게 다루어야 하는가? 상기 논의한 내용과는 역설적으로 들릴 수 있으나, 일단 동물실험에서 나타난 독성에는 그 가능성에 대해 면밀히 검토해야 하며 특히, 유사 구조 또는 기전의 의약품이 존재 시는 기존의약품의 전임상 및 임상자료를 토대로 그 가능성을 예측함이 중요하고, 독성을 인지할 수 있는 임상검사 또는 실험실 검사항목을 통상의 일반적인 screening 항목에 포함시켜 주의 깊게 임상시험을 진행하여야 한다. 또는 약동학적 개념을 토대로 동물 자료로부터 인체에서의 약동학적 성상, 효과 및 독작용 예측 용량을 추정해보는 것이 바람직하나 이는 약력학적 성상(receptor sensitivity)의 종차이를 고려하여 아직도 불충분한 예측력을 보인다. 그러나 최근 전임상 단계에서 toxicokinetics 자료의 요구 등은 임상시험단계로의 외삽(extrapolation) 능력을 크게 향상시키고 있다고 본다.

### 1.2.3 신약 임상개발의 단계적 개념

1960년대 후반부터 임상시험 단계는 시판허가전 과정에서 3단계 임상시험의 형태로 진행되었으며, 시판 후의 임상시험까지 포함하는 경우에는 4단계로 구분되었다. 시판전 임상시험은 윤리적 측면에서 우선 소수의 정상 건강인을 대상으로 안전성에 대한 정보를 주목적으로 하는 제1상 시험으로 시작하고 이후 환자를 대상으로 하는 시험이 이어지며 약물의 인체에 대한 효과정보를 확립해가며 그 수를 점차 늘려 시행하게 된다. 즉 윤리적 측면을 고려해가며 단계적으로 신약의 정보를 확립해가는 형태를 취하며, 각 상(phase)의 주목적과 일반적 대상피험자 수 등은 표 1.1과 같다.

### 1.2.3.1 각 단계의 정의

#### 1) 제1상, 임상약리상(Clinical Pharmacology)

제1상시험은 의약품 후보 물질의 전임상 동물실험에 의해 얻은 독성, 흡수, 대사, 배설 및 약리작용 데이터를 토대로 비교적 한정된(통상 20~80명)인원의 건강인에게 신약을 투여하고 그 약물의 체내동태(pharmacokinetics), 인체에서의 약리작용, 부작용 및 안전하게 투여할 수 있는 투여량(내약량)의 폭 등을 결정과 가능한 경우 인체에서의 약리효과를 탐색하는 것을 목적으로 하는 임상시험이다. 그러나 항암제등과 같이 cytotoxicity를 나타내는 의약품의 경우에는 환자를 대상으로 제1상 시험을 진행하여 최대 내약량 및 유효성의 가능성을 타진한다.

#### 2) 제2상, 임상연구상(Clinical Investigation)

제2상은 신약의 유효성과 안전성을 증명하기 위한 잘 통제(controlled)된 디자인으로 시행하는 임상시험 단계로, 약리효과의 확인, 적정용량, 용법 결정을 위한 초기 pilot study와 후기의 중추적(pivotal) 시험 단계로 흔히 나눈다. 통상 면밀히 평가될 수 있는 환자에 대해 한정된 인원수의 범위에서 행해지며 대상 환자 수는 100~200명에서 수백명이 되며 항생제와 같이 다양한 적응증을 갖는 약물의 경우에는 훨씬 많은 환자 수에서 진행되기도 한다.

#### 3) 제3상, 임상시험상(Clinical Trials)

제3상은 대상피험자를 확대한 통제(controlled) 또는 비통제(uncontrolled) 시험으로, 제3상 시험은 신약의 유효성이 어느 정도까지는 확립된 후에 행해지며, 적응 대상질환에 대한 유효성의 추가 정보 또는 확고한 증거 수집을 위해 행해진다. 시험의 종류에 따라 장기간 다기관연구(multicenter study)가 흔히 진행되며 대상 환자 수는 약물의 특성에 따라 달라지고 일반적으로 1/1000의 확률로 나타나는 중요 부작용을 확인할 수 있는 수가 바람직하다.

#### 4) 제4상, 시판후 안전성 조사 및 임상시험(Postmarketing Surveillance & Post-marketing Clinical Trials)

시판 허가 후 진행되는 제4상 임상시험은 크게 두 종류로 나누며, 하나는 약물의 유해 반응빈도에 대한 확실한 추가 정보를 얻기 위한 시판 후 안전성 조사(Postmarketing

표 1.1 신약 임상평가의 단계 개념

단계	피험자수	실시이유	주 목적
제 1 상(임상약리상)	20~100	안전성 및 약효의 가능성 검토	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 안전 용량 범위 확인</li> <li>• 부작용 및 임상검사 변화</li> <li>• 체내 약물 동태 검토</li> <li>• 약효의 가능성 검토</li> </ul>
제 2 상(임상연구상)	수백명	단기 유효성/안전성 검토	<p>전기 2상 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 약효 확인</li> <li>• 작용시간, 유효용량 검토</li> </ul> <p>후기 2상 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 약효 입증</li> <li>• 유효용량 확인/용량-반응 양상</li> <li>• 유효성/안전성의 균형적 검토</li> </ul>
제 3 상(임상시험상)	수백~수천명	안전성 유효성 확립 재확인	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 충분한 환자에서 유효성/안전성 확립</li> <li>• 장기투여시 안전성 검토</li> <li>• 약물상호작용 및 특수 환자군 용량 정립</li> </ul>
제 4 상(시판후 안전성 조사 및 추가 임상 시험)			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 장기 투여시 희귀부작용 검토</li> <li>• 안전성 재확립</li> <li>• 새로운 적응증 등 탐색연구</li> </ul>

Surveillance)와 1) 특수 약리작용 검색(약리기전 연구), 2) 약물사용이 이환율, 사망률 등에 미치는 효과 검토를 위한 장기간의 대규모 추적 연구, 3) 제3상에서 얻은 자료의 보완을 위한 추가 연구, 4) 시판전 임상시험에서 검토되지 못한 특수 환자군에 대한 임상시험, 5) 새로운 적응증 탐색 등의 시판 후 임상연구로 구분한다. 일반적으로 신약의 시판허가 단계에서 통상 임상에서 다양한 환자를 적절히 치료할 수 있는 많은 정보를 갖지는 못하며, 선진국의 경우에도 허가당국은 시판허가 시 향후 임상시험에 따른 정보 수집을 요구하는 여러 형태의 조건 또는 추천사항을 명기한다.

### 1.2.3.2 1980년대 중반 이후의 임상 평가 개념의 변화

1980년대에 들어서면서 신약의 임상평가의 개념은 신약을 허가 후 임상에서 사용할 때에 보다 다양한 특성을 갖는 환자에게 적정 약물요법을 시행하기 위해서 임상시험단계에서 보다 많은 정보를 필요로 한다는 측면에서 변화가 오기 시작하였다. 즉 80년대 이전에는

신약허가 전에 실제 임상에서 많이 쓰이는 노인, 신장 및 간 기능장애 환자에 대한 적정 용량의 평가가 미흡하였고, 병용약물 투여 시 문제가 될 가능성 검토와 인종에 따른 적정 용량의 검토가 충분치 않다는 지적이 크게 대두되었다 따라서 80년대 중반부터 통상의 제 1, 2, 3 상 임상시험과 같은 단계적 임상시험이 외에 그림 1.2와 같이 특수질환자 및 보충시험(임상 제 1c상)이 시판허가 전에 점차 의무화되기 시작하였으며 최근에는 소아에 사용가능성이 큰 약물의 소아에 대한 임상시험과 임상부에서의 임상약리학적 정보취득을 서구에서 의무화 하고 있다.

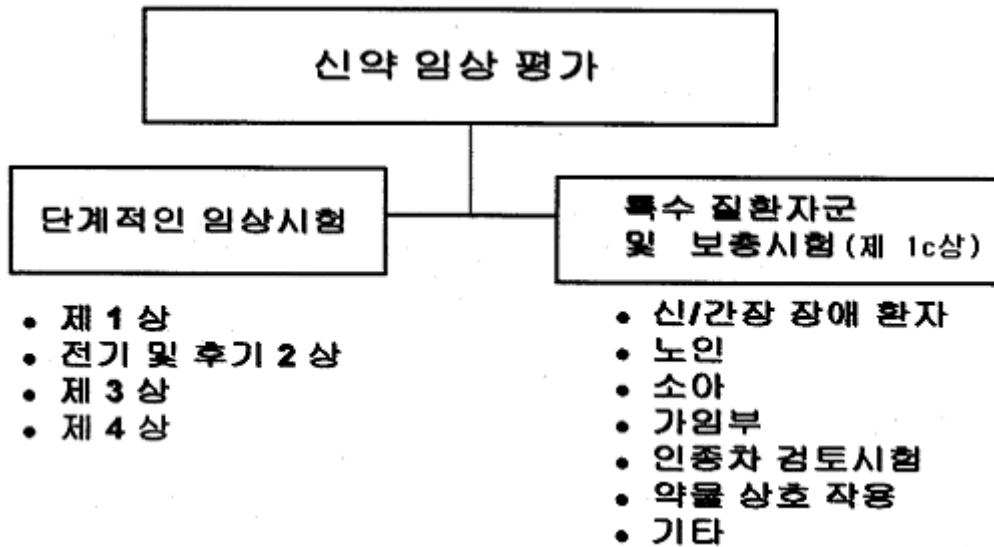


그림 1.2 신약임상평가 개발의 변화

또 다른 측면의 임상시험과정의 변화는 기존의 임상시험에 따른 시판 허가가 제 1상에서 제 3상까지의 연구결과를 얻은 후에 이루어짐에 비해서, AIDS, 암 등과 같이 기존에 유효치료법 또는 약물이 개발되어 있지 않은 경우, 이들 질환자를 위한 신약 개발에 있어서는 제 2상 시험 완료 또는 제 3상 시험 중간단계에서 조건부 시판허가 승인을 함으로써 현재 그 질환을 앓고 있는 환자에게 신약이 빨리 이용될 수 있도록 하는 방안이다. 이러한 “신속(fast-tracking)” 허가 시스템을 도입함으로써 유효한 약물의 개발 기간을 단축시킨다는 것이다. fast-tracking에 해당하는 제도는 treatment IND등 여러 형태가 있다. 이러한 시판허가의 방향은 일본과 최근 국내에서도 채택하고 있다.

### 1.2.3.3 ICH(International Conference on Harmonization)에 따른 임상개발 단계(임상 시험 상)에 대한 개념의 변화

1992년부터 지속되고 있는 ICH process는 임상개발 단계에서 시행되는 임상시험을 기존의 각상의 단계적 개념에서 임상시험의 형태에 따라 1)Human Pharmacology 2)Therapeutic Exploratory Trial 3)Therapeutic Confirmatory Trial 4)Therapeutic Use Trial 로 분류를 추천하고 있으며, 해외에서 개발된(주로 외국인을 대상으로 임상 평가가 진행된) 약물의 자료평가 및 추가시험의 요구에 관해서 ethnicity의 개념에 따른 가교시

험(bridging study)의 개념을 도입하였으며, 국내에서도 2001년부터 해외개발 의약품의 국내 시판허가를 위한 임상시험의 필요성 여부와 임상시험의 필요시 요구하는 임상시험의 종류를 이러한 ICH의 가교시험(bridging study) 개념을 적용하고 있다.

### 1.3 임상시험 과정의 윤리적 고려와 정부차원의 관리

1960년대 이후 신약의 임상평가 방법 및 단계가 과학적 평가 전략으로의 변화와 더불어, 신약후보물질을 동물이 아닌 인간에서 안전성과 유효성을 확인해야한다는 측면에서 윤리적인 측면이 문제되기 시작하였다.

임상시험에 있어 피험자의 권익보호차원에서 세계의사회는 1964년 Helsinki에서 임상연구를 시행함에 있어서는 1) 피험자의 동의 취득 과 2) 전문가 위원회(윤리위원회 또는 임상시험심사위원회(IRB))의 계획서의 검토의 중요성을 강조하였다.

또한, 이후 미국의 국회에는 인간을 대상으로 하는 임상연구의 윤리기본 강령을 제정키 위해 “National Committee on Biomedical Research” 라는 특별위원회를 조직하였고 이 위원회는 1978년 “Belmont Report” 라는 보고서에서 인간을 대상으로 하는 임상연구에서 가장 중요한 윤리적 고려사항은 1) 동의의 취득 2) 전문가 위원회의 계획서 검토 3) 임상연구 참여의 사회적 균등한 배분임을 강조하게 되었다.

이와 같은 임상연구의 윤리적 변화는 1977년부터 1979년에 이르기까지 미국의 FDA로 하여금 표 1.2와 같이 임상시험을 윤리적이고 신뢰성 높게 시행키 위한 가이드라인을 펴내게 하였다.

표 1.2 미국 FDA의 임상시험 가이드라인

내 용	년 도
임상시험심사위원회(IRB)의 역할과 의무	1978. 8
피험자 동의의 취득	1979. 8
임상연구자의 의무	1977 .9
개발기업과 모니터의 의무	1977. 9

이후 FDA는 1981년 표 1.2와 같은 4개의 임상시험가이드라인을 통합하여 “임상시험관리기준(GCP)’이라는 명칭으로 법제화 하여 신약의 모든 임상시험을 정부가(FDA)가 관리하기에 이르렀으며 의약품 임상시험의 질적 보증을 위해 정부가 임상시험 내용을 실사(Inspection)하고 있고, GCP에 적합한 임상시험 진행을 유도하기 위한 세부 가이드라인을

펴내고 있다. 이러한 임상시험의 윤리적 차원의 제도적 관리는 1980년대 말 유럽 각국에서도 미국과 같이 GCP를 도입하기에 이르렀다.

일본의 경우 일찍이 1960년대 초부터 신약을 개발하기 시작하여 현재는 제약산업의 주요 종주국으로 자리를 굳히고 있다. 그러나 일본의 경우 신약의 임상평가과정에서의 윤리적 문제는 서구와 다른 문화적배경 등으로 특히 피험자 동의의 취득에는 많은 문제점을 안고 왔으며, 일본은 1985년 피험자의 구두동의를 허용하는 GCP(안)을 공포하고 1990년에 이를 실시하였다. 그러나 전세계적으로 의약품개발과 관련한 사안에 대해 통일화하는 작업인 ICH(International Conference on Harmonization)의 일환으로 ICH-GCP 가이드라인이 발표된 이후 1997년 4월부터 일본은 ICH-GCP에 적합한 임상시험관리기준을 채택하기에 이르렀다. 즉, 임상시험 과정에서 문서동의를 의무화하고 임상시험내용을 심사하며 관련 자료를 검토하는 일본 후생성의 체계 정비 작업이 진행되어 신약허가와 관련한 모든 자료의 검토와 자문을 시행하는 새로운 기구(OPS)를 탄생시켜 미국 FDA의 CDER(Center for Drug Evaluation and Research)과 유사한 형태로 전환 하였다.

우리나라에서도 동양권에서는 비교적 일찍 임상시험의 윤리적 문제가 사회문제화 되기 시작했고 1987년 KGCP(안)을 공고했으나, 일본과 같이 동의취득의 어려움과 임상시험여건의 미성숙 등으로 GCP시행을 미루어왔으나, 1995년 10월 문서동의를 의무화하는 KGCP를 시행했다. 이후 ICH-GCP 가이드라인 공포에 따라 2001년 1월부터 ICH-GCP에 상응하는 개정 KGCP제도를 정착시켰다.

## 1.4 국내 신약개발 임상평가 현황과 문제점

### 1.4.1 국내 신약개발의 여건의 변화

국내에서는 80년대 후반부터 신약개발투자 만이 의약산업의 선진 예측화에서 벗어날 수 있다는 기업 및 사회적 신념으로 국가지원이 시작되었고, 90년대 들어오면서 관련여건의 많은 변화가 시작되었다. 기업 연구소와 대학의 관련 연구자 등의 신약창출 연구 인력구조의 개선이 되었고, 전임상과정의 선진기술 획득의 여건도 최근 들어 화학연구소, KFDA의 독성연구소와 주요 기업연구소를 주축으로 급성장하여 과거의 여건보다는 현저히 개선되고 시험자료의 신뢰성이 매우 높아졌다.

신약의 허가와 개발과정을 관리하는 정부차원에서도 GLP 제도의 개선과 1995년 10월 GCP 제도의 도입 등으로 신약개발 과정의 선진 외국 형태로의 전환이 시도하고 있고, 궁극적으로 가장 중요한 임상평가 단계의 기술적 측면과 국내 임상시험 진행 여건의 개선도 주요 대학병원에 IRB운영의 보편화 및 개선과 많은 제약기업내에 메디칼부서의 신설과 메디칼 디렉터의 영입 및 제약의학회의 탄생 등 외국에 비해 많은 부분에서 단기적인 변화를 가져왔다.

국내 신약개발 과정의 병목현상을 야기할 수 있을 것으로 걱정되고 있었던 초기 임상시험 과정의 국내 여건의 변화(서울대병원등의 임상시험센터의 설립 등)는 국내 신약개발의 우려를 그나마 불식시킬 수 있었던 것으로 본다. 그러나 최근의 국내 신약개발 여건의 개선을 이제는 신약 창출의 과정에서부터 임상 제 3 상까지를 자력으로 일구어나갈 수 있는 정도가 된 것 뿐이며 이러한 기본 여건을 여하히 성숙시키는가가 중요하리라 생각한다.

#### 1.4.2 국내 신약 임상평가 진행 현황

80년대 후반부터 신약 창출과제에 대한 국가지원책에 힘입어 신약후보 물질이 개발단계의 전임상평가에 진입하기 시작하였으며 국내 개발 화학물질 신약으로 임상에 최초 진입한 것은 '93년의 신경인더스티리의 항암제 SK12053R 이었고, 이어 동아제약의 DA-125, 유한양행의 간장보호제인 YH-439가 임상개발단계에 진입하였다.

표 1.3 국내개발 신약 리스트

구 분	제품명	회사명	적응증	허가일
합성 신약	선플라	SK 케미칼	위암치료제	1999. 7. 14
	밀리칸	동화약품공업	간암치료제	2001. 7. 6
	큐록신	중외제약	퀴놀론계 항생제	2001. 12. 17
	팩티브	LG생명과학	퀴놀론계 항생제	2002. 12. 27(한국) 2003. 4. 4(미국)
	캄토벨	종근당	난소암, 소세포폐암	2003. 10. 6
Bio 신약	EGF	대웅제약	당뇨성 족부궤양	2001. 5. 30
	콘드론	셀론텍	연골결손치료제	2001. 1. 30
천연물 신약	조인스	SK 케미칼	관절염치료제	2001. 7. 5
	스티렌	동아제약	급성/만성위염	2002. 6. 12

현재 국내 자력 개발의 약품은 1999년에 시판허가를 받은 것은 선플라(SK-2053R)이후 현재 9개 품목이 시판허가를 받았다(표 1.3). 근자의 국내 개발 신약은 표 1.4에서 보는 바와 같이 현재 약 50여개 후보의약품이 임상단계 또는 진입단계에 있으며, 일부 미국에서 IND를 통하여 미국에서의 임상시험이 시도되고 있다. 최근 들어 국내 제약기업의 신약개발 양상은 초기의 항균제, 항암제 등의 화학요법에 국한된 특성을 탈피하고 있으며 항궤양제 등 다양한 의약품을 개발하고 있으며, 국내 신약 개발연구의 국제화 가능성을 보이고 있다.

표 1.4 국내 및 국외에서 임상진행 중인 국내 개발 신약(출처-신약개발연구조합)

국내 신약 개발 현황 ('05년 1월 현재)

개발단계	품목수	기업수	계
제품 출시	9*	8	
임상	3상	8	36개 기업 115개 품목
	2상	11	
	1상	7	
	소계	20	
전임상	50	25	
Discovery	23	13	

\* 3개 품목은 출시 후, 조건부 임상3상시험 중

미국 FDA(IND, NDA) 현황('05년 6월 현재)

제품명	약효명/용도	기업명	개발단계
팩티브	퀴놀론계 항생제	LG 생명과학	NDA 제품출시
서방출형 인간성장호르몬	저신장증	LG 생명과학	임상3상
B형간염치료제	B형간염	LG 생명과학	임상2상
DA-8159(자이테나)	발기부전	동아제약	임상2상
YKP 509	간질	SK	임상2상
YKP 10A	우울증	SK	임상2상
골다공증 치료제	골생성 촉진	녹십자	임상1상

### 1.4.3 국내 신약 개발연구와 관련한 문제점

전기한 바와 같이 약 15년 이상의 국내 신약 개발연구의 기간 산업화 노력은 투자 및 여건에 비해 괄목할만한 성장을 보인 것은 사실이다. 그러나 최근의 전세계적인 제약산업의 변화 추세와 신약개발 관련 테크놀로지 및 규정의 세계적인 획일화(ICH : International Conference on Harmonization)를 볼 때 우리의 신약개발 노력은 또 하나의 큰 벽을 넘어야 한다는 것을 명백히 인정해야 한다. 즉, 신약의 개발은 개발 신약의 시장이 국내에 국한되어서는 그 부가가치가 매우 제한되는 것이며 국내에서 개발되는 신약이 해외에서 개발되고 있는 신약 후보 물질들과의 경쟁력을 갖추어야 하며, 국내에서 개발되는 신약을 해외에서도 시판허가를 득할 수 있도록 해외 임상평가연구를 진행할 것이냐 등의 전략적 접근이 필요한 시기라 여겨진다. 즉, 다국적시장을 목표로 한 전략에서 국내개발 신약의 임상개발단계에서는 적어도 조기 임상시험에 따른 인체에 대한 자료를 확보한 다음에는

global company와의 전략적 개발 제휴도 필요할 것이다.

또 하나의 문제점은 신약(해외개발도입의약품 포함)의 국내임상평가과정에서 나타나는 문제점으로, 국내 제약 기업과 임상연구자들은 선진국에 비해 GCP개념에 적합한 임상시험의 경험이 일천한 상황이며 식품의약품안전처의 임상시험 실사과정에서도 아직 미흡한 문제가 도출되고 있으며, 특히 문화적배경으로 피험자의 동의 취득 등에서 사회적 문제로 대두되는 경우가 흔하다. 그러나 이러한 문제는 물론 동·서양의 문화적배경의 차이가 선진국과 같은 형태로 단시일 내 전환되는 데는 어려움이 많아 이는 연구자들 뿐 아니라 모든 사회 일원들의 공동노력이 필요한 부분이라 생각된다. 연구자들은 현 여건에서는 어렵지만 임상시험 과정에서 피험자의 권익을 존중하는데 더 많은 시간의 할애와 노력을 경주해야 함은 당연하며, 사회의 임상시험에 대한 시각 변화 또한 매우 중요한 사안이라 할 수 있다. 즉, 서구와 같이 임상시험이 과학적/윤리적 측면에서 진행된다는 긍정적 시각을 갖고, 신약의 개발이 사회에서 해당질환을 앓고 있는 많은 환자에게 보다 양질의 의약품이 빨리 적용 될 수 있도록 하는 것이기 때문에 마땅히 공동의 노력(적극적인 사회일원의 임상시험에 참여)을 경주해야함이 사회의 중요한 의무라는 사실을 명백히 인식하여야 할 것으로 본다.

마지막으로 국내의 독자적 신약 임상개발 뿐만 아니라 해외에서 개발된 신약의 국내 도입 가교 임상시험 등과 관련하여 신약의 시판허가과정까지 국내의 현실적 문제가 있다. 현재 국내의 임상개발(시험)과정은 식품의약품안전처(독성연구소포함)과 중앙 약사심의위원회가 개발과정에서 얻는 임상자료의 평가와 다음단계의 임상계획서를 검토 승인하는 철저한 관 지도적인 형태의 관리가 이루어지고 있다. 국내의 짧은 신약개발 역사 때문도 있겠으나, 정부 부서에 신약 임상계획서, 결과보고서를 효율적으로 검토하고 기업의 임상 연구를 주도할 전문가가 매우 부족한 현실이다. 따라서 국내에서도 식품의약품안전처의 신약검토/허가와 관련되는 일련의 과정들에 대한 제도적 보안과 부처에 전문가 양성/영입으로 전문성을 조속히 확보하는 것이 선진국 형태의 전문화에 중요하리라 본다. 또한 관련자료 검토과정 등에서도 관/산/학의 수평적 토론과정으로 국내 신약임상을 효율화하는 열린 행정과 체계를 갖추는 일 또한 시급한 과제라 본다.

#### 1.4.4 국내 신약 임상개발 여건 개선을 위한 노력

최근(2002년도) 과학기술부에서는 국가과학기술 및 국가기반산업의 종합발전을 위한 청사진을 그리기 위한 대대적인 작업이 진행되었다. 즉 21세기에 한국과학기술의 국제적 경쟁력을 제고하기위해서 전 과학기술분야의 국내기술현황 및 능력을 분석하고 이들을 국제경쟁력을 갖추기 위해 핵심기술의 도출과 이의 발전방향을 국가적 차원에서 과학기술 종합 청사진 작업(국가 기술지도)을 진행 되었다.이 과정에서 BT분야의 경쟁력을 갖추기 위해서 “임상시험기술”의 국내 기술 진작은 필수불가결한 핵심기술로 인식되었고 임상시험 핵심기술에 대한 국내현황과 발전 방향 로드맵 작업이 진행되었다. 또한 과학기술부는 일단계 작업으로 National Research Lab으로서 임상시험핵심기술을 발전시킬 3개 소부문

의 임상시험기술을 2003년 전반기에 선정하고 이를 지원을 진행하고 있다.

또한 보건복지부는 국내 신약 임상개발 여건에서 볼 때 국내 임상시험 인프라 구축 및 수준 향상이 매우 중요하며 관련 BT산업의 국가 기간산업으로 성장에도 마찬가지로 인식을 하고, 2004년 12월부터 2008년까지 국내에 국제적 환경을 갖는 지역임상시험센터를 15개 설립함을 목표로 하는 임상인프라 지원 프로그램을 시작하였다. 이러한 임상시험의 인프라 지원은 국내 신약개발을 원활히 할 뿐 아니라, 신약개발이 ICH이후 글로벌화 됨에 따라 해외 개발 신약의 임상시험을 국내에 유치할 활성화 하는 것이 새로운 의료 서비스 산업으로써 21세기에서는 매우 중요한 전략산업임을 인식하였기 때문이다. 임상시험 인프라 구축의 일환으로 임상시험 관련 전문 인력의 체계적인 교육프로그램도 2006년부터는 시작될 것으로 전망된다.

## 제2장 CRA(Clinical Research Associate)의 역할

### 학습목표

CRA의 정의와 역할을 이해하고 필요한 자질을 파악함으로써 임상시험 진행에서의 CRA의 업무 내용을 이해할 수 있어야 한다.

- CRA의 정의를 이해하고 설명할 수 있어야 한다.
- CRA의 역할 및 필요한 자격요건을 이해하고 설명할 수 있어야 한다.
- CRA로서 가능한 미래의 직무 개발 형태를 이해하고 설명할 수 있어야 한다.

### 2.1 CRA의 정의 및 역할

Clinical Research Associate(CRA 이하 “CRA”)는 임상시험의 진행과 수행을 관리하는 자로서 의뢰사에 따라 CRA, Clinical Research Scientist, Monitor, Clinical Monitor 등의 용어로 사용되기도 하는데, CRA가 가장 널리 사용되는 용어이다.

식품의약품안전청 고시(제2999-67호) ”의약품임상시험관리기준(Korea Good Clinical Practice, 이하 “KGCP”)은 ”임상시험모니터요원(Monitor)“을 임상시험의 모니터링을 담당하기 위해 의뢰자가 지정한 자로 정의하고 있는데, 통상 CRA의 역할에는 모니터링을 비롯하여 임상시험의 계획부터 결과보고까지의 과정에 관련된 다양한 업무가 포함되어 있다.

우리보다 신약개발 및 임상시험 환경이 앞선 서구에서는 1970~80년대부터 CRA라는 직능이 도입되었으며, 국내에서 CRA가 본격적인 전문 직능으로서 여겨지게 된 시기는 KGCP가 도입된 90년대에 들어서라고 할 수 있다.

임상시험은 보통 실시기관에서 의사에 의해 실시되고, CRA는 의뢰사를 대신하여 임상시험 기간동안 피험자의 안전과 권리가 보호되면서 과학적인 자료가 생성될 수 있도록 전체적으로 관리하는 일을 한다.

CRA의 기본적인 업무내용을 임상시험의 진행단계별로 보면 표 2.1과 같다. 표 2.1에서 보는 바와 같이 CRA들은 임상시험의 준비부터 종료까지, 사내의 관련부서(허가담당 부서, 마케팅부서, 제조담당 부서 등), 식품의약품안전청, 병원의 자, 약사 그리고 행정담당 부서까지 다양한 업무 파트너들과 함께 일을 하면서 “기획자”, “조정자”, “관리자” 그리고 때로는 “코치”나 “치어리더”의 역할까지도 하게 된다.

표 2.1 CRA의 업무 영역

시험준비 단계	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 임상시험계획서 /증례기록서 작성 및 검토</li> <li>• 피험자 동의서 작성 및 검토</li> <li>• 시험자 자료집 개발 또는 배포</li> <li>• 임상시험수탁기관(CRO) 선정</li> <li>• Central Lab 선정</li> <li>• IND 신청 서류 준비</li> <li>• GCP 나 관련 규정에서 요구하는 서류 준비</li> <li>• 시험약물 준비</li> <li>• 시험자 선정</li> <li>• 시험자 회의 주선</li> <li>• 연구계약서 검토</li> <li>• 시험기관과의 예산 및 지급조건 검토</li> </ul>
시험실시 단계	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험 개시 방문 실시</li> <li>• 모니터링 방문 실시</li> <li>• 임상시험수탁기관(CRO) 업무 관리</li> <li>• 시험 데이터 유지 및 관리</li> <li>• 데이터 수정 및 검토</li> <li>• 이상반응 모니터링 및 보고</li> <li>• 기본 문서 검토</li> </ul>
시험종료 단계	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 종료방문실시</li> <li>• 시험종료 후 처리</li> </ul>
시험종료 후 단계	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험보고서 작성 및 검토</li> <li>• 시험파일 보관</li> <li>• NDA 신청 서류 작성 지원</li> </ul>

## 2.2 CRA 자질 및 경력개발

임상시험이라는 업무의 특성상 대부분의 CRA는 자연과학 또는 보건관련 전공을 이수한 자들이다. 전공별로는 약학, 간호학 전공자가 가장 많고, 동유럽이나 중국, 중동지역에는 의학을 전공한 이들도 다수 있다.

CRA는 임상시험의 진행 단계 별, 여러 사내/외의 관련자들과 업무를 진행해야 하므로, 대인관계가 좋고, 꼼꼼하며 노트정리 및 원활한 화술이 필요하다. 또한 자신감과 유연성, 환경

변화에 대한 적응력과, 시간관리 및 어떠한 이슈나 목표에 대한 지속적인 관리 능력도 성공적인 업무 수행을 위해 매우 중요하다. 이러한 역량을 가진 지원자를 선호하다 보니 영업사원의 경력이 도움이 되는 경우도 있다.

임상시험 수행과 모니터링에 대한 모든 지식을 교육을 통해 얻는다 하더라도 이를 연구진들에게 제대로 전달하지 못하고 협력을 얻지 못한다면 성공적인 임상시험을 수행하기 어렵기 때문에 이와 같은 개인적 역량은 매우 중요한 요건이라고 볼 수 있다.

CRA가 되기 위해서 특별한 전공을 이수해야 하거나 시험을 거쳐야 하는 것은 아니나 대부분의 CRA들이 약학이나 간호학과 같은 보건의료 전공자이고 업무의 성격상 보건관련 학과가 다소 유리하다.

미국이나 유럽의 경우에는 국내와 마찬가지로 특별히 CRA 양성을 위한 학부 과정이 개설된 곳은 없으나, postgraduate 이나 master degree 과정을 통해 CRA 기본 교육을 제공하고 있으며, ACRP(Association of Clinical Research Professional) 나 DIA(Drug information Association) 와 같은 임상시험 전문가 협회 등에서도 CRA 대상의 교육 프로그램을 제공하고 있어 CRA들의 경력 개발을 위해 비교적 다양한 교육 프로그램을 제공하고 있다.

대부분의 제약회사에는 경력에 따라 CRA직을 대체로 두 세 단계로 구분하고 있는데, 이 분야의 전문성은 시간이 지날수록 개발이 되기 때문에, 숙련된 CRA는 제약회사에게는 귀중한 자산이다. 초보 CRA와 경력 CRA의 업무내용을 비교한 표를 참고로 첨부한다(부록 1).

CRA로서 경력 개발을 위해 사내외의 임상시험관련 교육 및 역량개발을 위한 교육 등에 열의를 보이고, 동료 CRA 그룹이나 임상시험 관련 단체 내에서의 네트워킹을 최대한 활용하여 최근의 임상시험 경향을 파악하도록 한다.

CRA로서 충분한 경험을 쌓은 이들은 Project leader나 임상시험 관리자(Clinical Research Manager), 점검담당자(Auditor) 나 Clinical Operation Manager과 같은 관리자로서 그 업무 영역을 확대해 나가고 있으며 다국적 회사의 경우에는 본사의 연구개발부서로 이동하여 활동 무대를 넓혀 나가고 있다.

## 2.3 미래 전망

어떤 이들은 eClinical Trial 의 발전에 따라, CRA의 업무영역에 컴퓨터 관련 업무가 포함되면서 그 역할이 다소 변화할 것으로 전망하기도 한다. 시간이 흐름에 따라 환경적 변

화는 일어나기 마련이므로 다가올 변화에 대비해야 할 것이다.

최근 미국이나 유럽에서는 CRA 인증제가 늘어나고 있는 추세이다. ACRP 와 Society of Clinical Research(SoCRA)와 같은 단체에서 인증 프로그램을 제공하고 있는데, 이를 위해서는 일정 경력이 필요하며 해당 기관에서 주관하는 시험을 통과해야 한다. 비록, 회사 등에 채용 시 인증서가 필수사항은 아니나, 개인의 지식이나 능력에 어느 정도 신뢰감을 줄 수도 있다.

임상시험에서 CRA 역할의 중요성은 아무리 강조해도 지나치지 않는다. CRA들은 임상시험 과정의 최전방에서 여러 주요 역할을 수행한다. 보통 임상시험이 실패한 경우는 연구진의 잘못 보다는 허술한 계획 및 시험디자인, 부적절한 시험자 선정, 교육 부족 등에 기인하는 경우가 많다. CRA들이 항상 시험디자인 계획 과정에는 참여하는 것은 아니나 그 밖의 모든 과정은 언제나 그들의 관리 하에 진행되기 때문에, 성공적인 임상시험 수행에 지대한 기여를 한다고 할 수 있다.

현재 판매되고 있는 약물의 일평균 매출액을 고려하면 신약허가가 하루 지연될 경우 백만불 이상의 손해를 본다고 한다. 이점을 고려할 때, CRA들의 임상시험 관리 능력이 신약개발과정에 얼마나 중요한 지 알 수 있을 것이다.

### 요점 정리

- CRA 는 의뢰사를 대신하여 임상시험의 진행과 수행을 관리하는 자임.
- 대인관계, 의사소통 기술, 자신감, 유연성, 환경변화에 대한 적응력과, 시간관리 및 어떠한 이슈나 목표에 대한 지속적인 관리 능력이 필요함.
- Project leader 나 임상시험 관리자(Clinical Research Manager), 점검담당자(Auditor) 나 Clinical Operation Manager 과 같은 관리자로서 그 업무 영역을 이어나감

### 참고문헌

1. The CRA's Guide to Monitoring Clinical Research, Centerwatch, Karen E. Woodlin, Ph.d. & John C. Schneider
2. Clinical Research Monitor HandBook - GCP Tools and Techniques, Deborah Rosenbaum, Fred Smith

### 부록

1. 경력별 CRA 업무내용

## 부록 1. 경력별 CRA 업무 내용

CRA의 경력별 업무내용은 회사에 따라 다를 수 있다.

Junior CRA	Senior CRA
<b>시험자 선정</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 대개 시험자 선정 과정에 참여 하지 못하고, 회사에서 선정한 시험자/CRO 와 일을 하게 됨</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 담당 시험에 적합한 시험자나 CRO 선정 절차를 수행하거나 참여</li> </ul>
<b>시험 준비</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• IRB에 제출해야 할 서류제작 및 지원</li> <li>• 시험개시를 위한 기본 서류 준비</li> <li>• 시험개시를 위한 물품 준비</li> <li>• 개시방문 실시</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험기관 등을 평가하기 위한 방문 수행</li> <li>• 시험자와 연구비 등에 대해 설명하고 필요한 경우 조율</li> <li>• 시험자 회의 계획 및 주관</li> <li>• 시험책임자 및 연구진들에게 시험디자인, 시험계획서, 주요 일정 등 설명</li> <li>• IRB 승인을 위한 신청 절차 진행</li> <li>• 계약절차 진행</li> <li>• 개시방문 실시</li> </ul>
<b>시험 진행 중</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 정기 모니터링 방문 실시               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 계획서 준수 여부 확인</li> <li>- 증례보고서/근거문서 검토</li> <li>- 연구진들의 문의사항 해결</li> <li>- 시험약물의 재고, 관리 상황 확인</li> <li>- IRB 관련 업무 처리</li> </ul> </li> <li>• 동의현황 확인</li> <li>• 완결된 증례보고서 수거 및 보고서 작성</li> <li>• 시험진행 현황 관리</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 정기 모니터링 방문 실시               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 계획서 준수 여부 확인</li> <li>- 증례보고서/근거문서 검토</li> <li>- 연구진들의 문의사항 해결</li> <li>- 시험약물의 재고, 관리 상황 확인</li> <li>- IRB 관련 업무 처리</li> </ul> </li> <li>• 동의현황 확인</li> <li>• 완결된 증례보고서 수거 및 보고서 작성</li> <li>• 시험진행 현황 관리</li> <li>• 프로젝트 관리자 역할 수행</li> <li>• 전체 프로젝트 예산 대비 경비 관리</li> </ul>
<b>시험 종료</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 담당 기관의 잔여 증례보고서 확인, 수거</li> <li>• 시험약 수량 확인 및 잔여 약물 반납</li> <li>• 시험자 파일 확인</li> <li>• 문서 보관 계획 확인</li> <li>• 잔여 연구비 지급</li> <li>• 시험결과 발표 계획 논의</li> <li>• IRB 관련 보고 사항 점검</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 담당 기관의 잔여 증례보고서 확인, 수거</li> <li>• 시험약 수량 확인 및 잔여 약물 반납</li> <li>• 시험자 파일 확인</li> <li>• 문서 보관 계획 확인</li> <li>• 잔여 연구비 지급</li> <li>• 시험결과 발표 계획 논의</li> <li>• IRB 관련 보고 사항 점검</li> </ul>

## 제3장 ICH GCP, KGCP의 배경 및 기타 관련 규정

### 학습목표

임상시험에 필요한 해당 규정을 이해함으로써 임상시험을 규정에 따라 실시할 수 있어야 한다.

- 임상시험과 관련된 규정들이 생기게 된 역사적 배경을 이해하고 설명할 수 있어야 한다.
- 임상시험관리기준(GCP)의 배경을 설명할 수 있어야 한다.
- 임상시험에 참여하는 피험자를 보호하기 위한 수단이 무엇인지 알아야 한다.

### 3.1 서론

의약품 임상시험 관리기준(GCP: Good Clinical Practice)은 임상시험의 실시를 위해 따라야 할 지침이다. GCP는 인간 피험자가 참여하는 임상시험을 디자인하고 수행하며 기록하고 보고하는데 있어 윤리적이고 과학적으로 수행되도록 국제적 기준으로 정한 기준이다. 따라서 이 기준을 준수하여야만 피험자의 권리와 안전 및 복지의 보호, 헬싱키 선언에 기초한 원칙과의 일관성 그리고 임상시험 결과 자료가 공식적으로 신뢰받게 된다<sup>1)</sup>.

GCP는 ICH-GCP 지침, 각 국가의 규정, 윤리적 규범 그리고 공식적인 지침서를 바탕으로 한다. GCP는 세계적으로 인간 피험자에 대한 대우와 시험 데이터 및 결과의 신뢰도에 대한 관심에 따라 서서히 발전해 왔다. 임상시험의 결과 자료에 대한 관심은 임상시험에서 피험자의 보호에 대한 필요성을 넘어서 의약품을 사용하게 되는 모든 환자들을 보호하는데 더 큰 목적을 두고 있다. GCP를 준수하지 않았을 경우, 신약을 개발하는 제약회사에 영향을 주는 것 외에도 심각한 결과가 나타나게 되며, 의뢰자, 연구자와 시험기관은 법적 처벌을 받을 수 있다.

임상시험 관련 규정들이 왜 이렇게 발전하였는가에 대한 이해는 임상시험의 모니터링을 담당하는 CRA에게 꼭 필요한 사항이다. 몇 년 전 미국에서 몇몇 큰 임상시험심사위원회(IRB)가 실태조사에서 발견된 심각한 문제들과 결합 때문에 미국 식약청(US FDA)과 임상연구안전국(Office for Human Research Protection, OHRP)에 의해 임상시험 활동을 제한 받았고, 이로 인해 해당 시험기관 중 몇 곳은 피험자 모집이 중지되거나 완전히 종결되었다. 또한 의뢰자인 회사는 NDA(new drug application)를 뒤받침 해 줄 자료에 문제가 생기

1) 인간의 사용을 목적으로 하는 의약품 허가에 필요한 기술적인 요구사항의 합의를 위한 국제회의(the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 지침에 따름(1997년 5월 9일 연방 등기관에서 출판).

게 되어 손해를 입게 되었다. 그리고 해당 시험기관들은 그들의 명성에 누를 입히게 되었고, 임상시험으로 인한 수입이 적어지게 되는 손해를 입었다. 이러한 문제들로 인하여 해당 정부는 임상시험에 대한 감시를 증가시키게 되어, IRB 실태 조사 횟수가 증가하였으며 감독을 잘 하기 위해 미국 보건복지부(U.S. Department of Health and Human Services, HHS)의 조직도 개편되었다. 또한 윤리적 관점과 새롭게 시도되는 연구기술을 사용한다는 점 때문에, 유전학적 연구에서 일어날 가능성이 있는 문제들에 대한 관심도 증가하고 있다. 이런 추세들을 볼 때 앞으로 보건당국에서는 임상시험에 대한 규정을 좀더 강화할 것으로 예측된다. 임상시험에 참여하는 CRA는 이러한 환경과 변화를 인지하고 있어야 하고, 시험기관과의 임상시험 방법에 대한 적절한 준비를 해야 한다.

## 3.2 임상시험 관련 규정의 발전과 피험자 보호에 관한 중대 사건

사건 없이 규정이 만들어지면 좋지만, 현실은 사건이 벌어진 후 또는 어떤 위해가 있는 경우에 규정을 정비하는 순서로 되는 경우가 흔하다. 임상시험 관련 규정도 예외는 아니었다. 이러한 과정을 밟았던 미국의 예를 살펴보면 다음과 같다.

### 3.2.1 1848년: 의약품 수입법(Drug Importation Act)

약품과 관련한 첫 번째 규제는 1848년에 생겼는데, 이때 미 의회는 세관이 해외로부터 불량 의약품을 수입하는 것을 금지하도록 하는 법을 제정하였다. 그 후 관련법이 제정되는데 50년이 소요되었다.

### 3.2.2 1862년: 화학국(Bureau of Chemistry)

1862년 링컨 대통령은 화학자인 Charles M. Wetherill 박사를 농업부에 임명하였다. 이것이 화학국의 시작이며, 1927년에 식품의약품안전청(the Food, Drug and Insecticide Administration)으로 되었고, 그 후 1930년 미국 식약청(Food and Drug Administration, FDA)으로 이름이 바뀌었다.

### 3.2.3 1906년: 식품의약품법(Food and Drugs Act)

1906년 식품 의약품 법에 루즈벨트 대통령이 서명을 할 때 까지, 의약품을 규제하는 포괄적인 법이 없었다. 그 이전에는 표준 의약 치료로는 변을 잘 통하게 하는 하거나 피를 나게 하는 등의 방법 만 있었다. 시장에도 아편이나 코카인 같은 효과가 있는 약은 극소수였다. 모든 의약품의 광고와 판매는 자유로웠으며 처방전 없이도 손쉽게 구할 수 있었다. 그때 Wiley 박사가 등장하였다. Harvey W. Wiley 박사는 화학자로서 1883년부터 1912년 까지 농업부(Department of Agriculture) 장관을 역임했다. 그는 식품 및 의약품의 불량품에 대해 관심이 많았으며 식품 방부제를 조사하는 계획을 추진했다.

1902년, Wiley 박사는 해로운 방부제나 색소가 함유되어 있다고 생각되는 식품 테스트를

위해 자발적으로 참여한 젊은 미혼 남성으로 구성된 “독약 구조대(poison squad)”를 조직하였다. 구조대원은 같이 점심을 먹고 Wiley 박사가 테스트를 원하는 다양한 첨가물을 시험해 보았다. 첨가물이 일으키는 해로움의 정도는 시식 후 어떻게 아팠는가로 판단하였다. 5년 동안의 실험을 통해 많은 방부제가 건강에 해롭다는 것이 최종적으로 증명되었다. Wiley 박사의 연구 때문에 미 의회는 1906년 각 주간에 불량이나 부정표시 식품, 음료 그리고 의약품의 수송을 금지하는 순정식품의약품법(Pure Food and Drug Act)을 통과시켰다. 제품을 생산하는 것은 제한하지 않았으나 주 경계선을 넘어갈 수 없게 하여 널리 판매될 가능성은 감소시켰다.

### 3.2.4 1938년: 식품의약품화장품법(Food, Drug and Cosmetic Act)

다음으로 중대한 사건은 설파닐아미드(Sulfanilamide) 엘릭서의 사용이었다. 설파닐아미드는 감염 치료에 사용되는 상당히 큰 정제였다. 제조업자는 소아에게도 사용하고 싶었으나 어린이가 삼키기에는 정제의 크기가 너무 컸다. 그래서 제조사는 부동액의 주요 성분인 디에틸렌 글리콜(Diethylene glycol)을 용매로 이용하여 엘릭서를 만들었으며, 그 엘릭서는 맛은 그런대로 괜찮았으나 불행히도 독성이 강하여 시판 후 100명 이상의 사람이 사망하였으며, 그 중 대다수는 어린이였다. 미국 FDA는 안전에 관한 규정이 없었기 때문에, 안전상의 이유로 이 의약품의 판매를 금지시킬 권력이 없었다. 그러나 부정 표시로 금지시킬 수 있었다. 엘릭서제는 알콜을 함유하고 있어야 하는데 설파닐아미드 엘릭서는 알콜을 함유하고 있지 않았다. 이것 때문에 FDA는 이 의약품의 판매를 중지할 수 있었다.

이와 같은 비극 후 미 의회는 1938년 식품의약품화장품법(Food, Drug and Cosmetic Act)을 통과시켰고, 최초로 안전성을 위해 “신약(new drug)”에 대한 판매 전 승인이 요구되었다. 이 법에는 안전에 대한 정의가 없었다. 그러나 보편적인 합의는 이득이 위험보다 중요시 되어야 한다는 것이다. 또한 이 법은 FDA에 의한 실질적인 사전 승인이 필요하지 않았고, NDA(New Drug Application)가 제출된 후 60일 이내에 FDA가 이의를 제기하지 않으면 제조업자는 자동적으로 판매를 시작할 수 있었다. 그리고 유효성에 대한 입증도 요구되지 않았다.

### 3.2.5 1947년: 뉘른베르그 강령(Nuremberg Code)

나치 지도자들에 대한 뉘른베르그 재판 이후, 추가적인 재판이 계속적으로 열렸다. “나치 의사들에 대한 재판”으로 널리 알려진 재판은 1946년 12월 9일부터 1947년 7월 19일 까지 열렸다. 20명의 의사를 포함한 23명의 피고인들(모두 나치당의 일원임)은 살인, 고문 그리고 그 외 의료인으로서의 잔학 행위로 기소되었다. 최종 판결은 1947년 7월 19일에 있었으며 23명의 피고인 중 15명이 유죄로 판결되었는데, 7명에게는 사형이 선고되었다. 의장인 4명의 미국 재판관은 인체 실험을 실시하는데 있어 윤리적 행동에 대한 기본 원칙에 대해 10가지 강령을 발표하였다. 이것이 뉘른베르그 강령이다. 비록 이 강령은 비치료적 실험(어떤 상태에 대한 치료를 목적으로 하지 않는 실험)에서 인간에 대한 윤리적 대우에 초점을 맞췄으나 그 요소들은 오늘날 지침과 규정의 근본이념을 형성하게 되었다.

- 강압 없이 자발적으로 동의서를 받아야 한다.
- 연구는 유용성과 필요성을 가지고 있어야 한다.
- 인체 실험은 사전에 동물 실험을 기초로 해야 한다.
- 신체적 정신적으로 고통이 없어야 한다.
- 실험의 결과로 사망이나 불구가 초래되어서는 안된다.
- 감수해야 하는 위험의 정도가 해결하려는 문제의 인도주의적 중요성보다 커서는 안 된다.
- 피험자는 가능성이 희박한 손상에서도 보호되어야 한다.
- 자질을 갖춘 과학자만이 의학 연구를 수행해야 한다.
- 피험자는 언제든지 자유롭게 실험을 종료할 수 있다.
- 실험을 주관하는 과학자는 어떤 단계든지 실험을 종료할 준비가 되어 있어야 한다.

### 3.2.6 1962년: 케파우버-해리스 수정안(Kefauver-Harris Amendments(Drug Amendments of 1962))

1950년대 후반, 탈리도마이드(thalidomide)가 유럽 전역과 미국의 몇 곳에서 시험 중이었다. 이것은 수면제로서 실험군에는 임신부도 있었다. 불행히도 이 약은 임신 초기 삼개월 동안에 복용할 경우 태아에게 심각한 부작용을 야기했다. 태어난 대다수의 어린이들은 사지가 짧아져 팔이 지느러미처럼 보이는 해표지증(phocomelia)으로 고통을 받았다. 탈리도마이드 비극으로, 의약품의 더 강력한 규제에 대한 대중의 지지 덕분에 케파우버-해리스 수정안이 통과되었으며 이것은 현재의 IND(Investigational New Drug) 신청 규정의 기초가 되었다. 최초로 의약품에 대해 안전성 뿐 아니라 유효성에 대한 입증이 요구되었다. 또한 처음으로 단지 검토와 60일간 기다린 후 실시하는 것이 아닌 실질적인 사전 FDA 승인이 요구되었다. 게다가 이상반응에 대한 의무적인 보고와 고지를 통해 위험성에 대한 발표를 요구하였다.

### 3.2.7 1964년: 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki)

세계보건기구(World Health Organization)는 10년 이상 동안 헬싱키 선언으로 알려진 윤리적 원칙에 대한 선언을 준비하였다. 이 선언문은 “치료적”과 “비치료적” 연구에 대한 원칙을 정의하였다. 뉘른베르그 강령은 비치료적 연구에서의 동의서에 대한 요구사항만을 언급하였으나, 헬싱키 선언은 치료적과 비치료적 연구 모두에서 법적 보호자가 피험자 모집에 대해 승낙할 수 있도록 하였고 서면 동의서를 받도록 권고하였다. 그리고 헬싱키 선언은 IRB가 임상시험 계획서를 검토하고 사전 승인하도록 요구하였다. 본 선언문은 설명(Clarification) 부분을 포함하여 여러 차례 개정되었다.

### 3.2.8 1979년: 벨몬트 보고서(The Belmont Report)

1974년 미 의회에서 통과된 국가연구법(National Research Act)은 생명의료와 행동 연구의 인간 피험자 보호를 위한 국가위원회(National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research)를 설립하였다. 이 위원회는 인간피험자 보호를 위한 윤리적 원칙과 지침(Ethical Principles and Guidelines for the Protection of

Human subject of Research)이라는 제목의 문서를 작성하였다. 이것은 1979년 출판 시 벨몬트 보고서로 알려졌다. 벨몬트 보고서의 세가지 기본 원칙은 인간 존중, 이익 그리고 정의이다.

1. 인간 존중은 어린이, 임산부, 정신적으로 무능력한 어른 그리고 죄수와 같은 취약한 환경에 있는 피험자에 대한 보호수단 뿐 아니라 동의서 획득 과정에서 이루어 져야 한다. 그 외 인간 존중에 대한 중요한 관점은 사생활 보호와 비밀유지이다.
2. 이익은 해를 입히지 말 것과 가능한 이익을 극대화하고 해는 극소화 할 것이라는 두 개의 기본적인 특성을 가지고 있다. 이익은 좋은 연구 디자인의 사용과 유능한 시험자 그리고 적절한 위험/이득 비율을 통해서 이루어진다.
3. 정의는 공정성을 의미하며, 연구와 관련이 없는 요건에 기초하여 부당하게 피험자를 선정하거나 제외한 그룹이 없도록 피험자를 공정하게 선정하는 것을 말한다. 이것은 적절한 선정/제외 기준이 있어야 하며 피험자 모집에 공정한 체계가 있어야 함을 뜻한다.

벨몬트 보고서는 인간 피험자에 대한 윤리적 보호의 기초가 되었다.

### 3.2.9 1987년: IND 정정 규정(IND Rewrite Regulation)

인간 피험자에 대한 더 강한 보호의 필요성을 설명하고 있는 세가지 극단적인 남용의 사례 이후 추가적인 규정이 제정되었다.

#### 3.2.9.1 터스키지 매독 연구(Tuskegee Syphilis Study)<sup>1</sup>

1932년에 시작하여 40년 이상 지속된 이 연구에는 매독을 앓고 있는 수백 명의 흑인 남성이 참여하였다. 그들은 연구의 목적에 대해 알지 못했으며 정부소속 의사들이 “나쁜 피(bad blood)”에 대해 연구하는 것으로 알았다. 페니실린이 사용가능해지고 매독에 효과가 있음이 알려진 후에도(1943) 이 연구에 참여한 남성에게 페니실린을 투여하지 않았다. 1973년에서야 연구가 중지되었으며 필요에 따라 치료를 실시했다. 1997년 클린턴 대통령은 연구에 참여한 피험자와 가족에게 공식적으로 사과를 하였다.

#### 3.2.9.2 유대인 만성질환병원 연구(Jewish Chronic Disease Hospital Study)<sup>2</sup>

1963년 이 병원의 의사들은 인간의 이식 거부에 대한 특성 연구에 관심을 가졌다. 연구의 수행을 위해 이들은 동의 없이 다양한 만성쇠약질환에 걸린 가난한 노인 환자들에게 살아 있는 암세포를 주사하였다. 의사들은 세포들이 어쨌든 거부될 것으로 생각하였고 피험자들을 놀라게 하고 싶지 않았기 때문에 피험자들에게 살아있는 암세포에 관해 설명하지 않았다.

#### 3.2.9.3 Acres of Skin<sup>3</sup>

Allen M. Hornblum은 이 책에서 필라델피아의 Holmesburg 감옥에서 일어난 몇 가지 연구

의 악용에 대해 밝혔다. 이곳에서 피험자들은 수많은 화학물질의 피부 반응에 대한 광범위하고 고통스러운 연구에 참여하였다. 연구에 참여하는 죄수에게는 \$100가 지급되었는데 감옥에서의 일당이 10센트인 것에 비교하면 의심할 여지없이 연구 참여가 자발적이라고 할 수 없다. 이 연구는 1950년 중반부터 1970년 중반까지 실시되었다.

1987년 IND 정정 규정에는 세 가지 주된 목적이 있다. 그것은 임상연구에서 피험자의 안전을 보호하고, 판매 허가를 위한 임상시험 디자인의 타당성을 확보하며 FDA의 승인 결정에 기초가 되는 결과 자료의 질과 완전성 그리고 유효성을 보증하는 것이다. 이 규정에 의해 환자와 피험자의 안전성이 보호될 뿐 아니라, 임상연구계획서에서 상대적으로 짧고 기본적으로 서술되었던 통계 분석 부분이 완전하고 자세한 계획으로 확대되었다. 최초로 FDA는 적절한 임상시험 디자인 및 엄격한 실태조사의 기본이 되는 결과 자료 생성의 보증에서 실질적인 파트너가 되었다.

### 3.2.10 1988년: 생명을 위협하는 질병에 대한 NDA 신속 승인 절차

AIDS 재앙이 주된 원인이 되어 1988년 미 의회는 NDA 신속 규정을 제정하였다. 이 규정의 목적은 생명을 위협하는 질병이나 심각한 질환(특히 만족할 만한 대체 치료법이 없는 경우)의 치료를 위해 신약의 개발, 평가 그리고 판매의 과정을 신속하게 처리하는 과정을 확립하는 것이다. 이 규정에서는 비임상시험과 임상시험의 디자인을 검토하고 동의하기 위해 개발 초기에 FDA와 협의를 하도록 했다. 또한 임상개발과정과 검토 기간 동안 환자에게 시판전에 시험약이 제공될 수 있도록 치료적 임상시험계획서를 제공했다(이 연구는 연장 참여 시험(expanded access trial) 또는 지정된 환자 시험(named patient trial)으로 불린다). 이런 질병은 다른 가능한 치료법이 없고 환자들이 질병으로 죽음에 이를 수 있기 때문에 위험 대 이득의 평가가 다른 임상 시험약에 비해 더 관대하다. FDA와의 협의를 통해 회사는 2상과 3상 시험을 한 단계로 합칠 수 있다. 그러나 이 경우 대개 phase IV인 시판 후 조사(post marketing study)가 승인의 조건이 된다. 시판 후 조사가 요구되는 경우, 회사는 보통 2년에서 3년 내에 조사를 마쳐야 하며 결과를 제출하고 검토를 받은 후 승인을 얻어야 한다. 그렇지 않으면 판매 허가가 취소될 수 있다.

### 3.2.11 1992년: 전문의약품허가신청자 비용부담법(Prescription Drug User Fee Act, PDUFA)

PDUFA가 실시되기 전 수년 간, FDA는 유럽에 비해 의약품의 검토와 승인에 더 많은 시간이 걸렸기 때문에 비난을 받아왔다. 미 의회는 그 이유를 물었고 FDA는 더 빨리 일을 처리하기에는 인력이 충분하지 않음을 설명하였다. 이에 미 의회는 전문의약품허가신청자 비용부담법(Prescription Drug User Fee Act, PDUFA)을 1992년 제정하였다. 이 법에 의해 FDA는 인간을 대상으로 하는 의약품 신청을 검토할 더 많은 인력을 충원할 수 있었다. 충원된 인력에 필요한 자금은 의약품과 생물학 제제를 개발한 회사가 부담한 비용에서 충당하였다. 목적은 검토의 질을 떨어뜨리지 않고서 의약품 신청서를 검토하고 평가하는데 필요한 시간을 감소하는 것이다. 제약업계는 기꺼이 비용을 부담했으며, 이 프로그램과 관련된

비용은 NDA 검토시간을 단축시켜왔다. 2002년 기준으로 NDA를 신청하는 의뢰자가 부담하는 비용은 약\$313,000이었다. 의뢰자는 또한 시판 중인 각각의 의약품 마다 설립 비용 (establishment fee) 약 \$140,109(2002년)와 연간 비용(annual fee) 약 \$21,630(2002년)을 지불해야 한다. 이와 같은 비용은 실제로 NDA 승인 기간을 단축했을 때 날마다 단축되는 비용의 가치가 약 \$1,400,000(연간 \$500,000,000의 매출을 올리는 의약품 기준<sup>4</sup>)인 것을 고려하면 적은 것이다.

### 3.2.12 1997년: FDA 현대화법(FDA Modernization Act, FDAMA)

PDUFA는 성공적이었다. 그러나 이것의 문제점은 비용 부담의 기간이 5년으로 한정되었던 점이다. 1997년 미 의회는 FDA 현대화법을 제정함으로써 PDUFA를 5년 더 연장하였다. 이법은 PDUFA를 5년 연장한 것 뿐 아니라 임상시험약에 대한 환자의 이용을 증가시켰으며 환자가 이용 가능하도록 임상시험에 대한 결과자료 공개를 요구하였다. 또한 특정 상황의 경우, 중추적 연구를 두개에서 한개만 실시하는 것을 허용함으로써 중요한 신약(치료법이 없으며 이환율과 사망률이 높은 질병 치료에 사용되는 약)에 대한 검토를 신속하게 하였다. FDAMA는 소아의 사용이 예상되는 경우, 특정 분류의 의약품에 대해 소아임상시험을 요구하였다. FDA 현대화법은 위에서 언급한 규정뿐 아니라 의료용 기구에 대한 검토를 신속하게 하고 승인된 의약품과 의료용 기구의 광고 중 비승인된 내용을 규제하며 식품에 대한 건강상의 보상요구를 조정하기 위한 규정을 포함하여, 1938년부터 가장 광범위한 정무기관의 개혁을 요구하였다<sup>5</sup>. PDUFA는 2002년에 5년 연장이 재승인 되었다.

## 3.3 GCP(Good Clinical Practice)

GCP는 FDA 규정과 지침, GCP에 대한 ICH 지침, 헬싱키 선언문이나 벨몬트 보고서와 같은 윤리적 규범을 포함한다. 이것은 임상시험을 수행하는데 있어 총체적인 표준작업지침서 (standard operating procedures)로 인정받고 있으며 동의서 획득 절차, 데이터의 정확한 수집, 점검기록 유지, 이상반응 보고 그리고 기록 유지를 포함하고 있다. 이 모든 항목은 본 책에서 다루고 있다. GCP의 준수는 피험자의 권리와 안전이 손상되지 않게 보호할 뿐 아니라, 수집된 데이터의 무결성이 유지되도록 한다. CRA는 위에서 언급한 임상시험 관련 규정들의 역사적 배경을 이해하여야 하고, 또한 임상시험과 관련된 규정에 대한 실제적인 지식을 가지고 있어야 한다. CRA의 일이 임상시험을 모니터 하는 것이기 때문에, CRA는 반드시 이 규정들에 대해 실제적이고 충분한 지식을 가지고 있어야 한다. 규정은 임상연구를 실시할 때 보건당국이 실질적으로 무엇을 요구하는지를 알려준다. 여기에는 인간 피험자에 대한 연구를 수행하는데 있어 의뢰자, 시험자 그리고 IRB의 의무를 포함되어 있다. 또한 GCP의 목적은 임상시험에서 인간 피험자를 보호하는 것 뿐 아니라 판매가 가능해 졌을 때 일반적인 사용자를 보호하는 것이다.

### 3.4 ICH-GCP

CRA는 GCP에 대한 ICH 지침도 잘 알고 있어야 한다. 국내 GCP 규정도 ICH-GCP 규정에 근거하여 작성되었고, 다른 나라들의 GCP도 이 규정을 준수할 것을 요구하고 있다. ICH는 인간의 사용을 목적으로 하는 의약품 허가에 필요한 기술적인 요구사항의 합의를 위한 국제회의(the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)의 약자이다. ICH는 정부와 제약업계 대표 모두의 의견에서 발전한 규격화된 규제를 구상할 수 있는 기회 제공을 위해 개최되었다. ICH에는 유럽 연합과 일본 그리고 미국, 세 개 지역이 참여하였다. ICH 지침은 “의약품 임상시험관리기준(Good clinical Practice)”의 정의를 내리고 인간 피험자가 참여하는 임상시험의 디자인, 수행, 기록 그리고 보고에 대한 단일화된 기준을 제공한다. GCP 준수는 인간 피험자의 권리, 복지 그리고 비밀보장을 보호하고 임상시험 자료가 신뢰할 수 있음을 보증한다<sup>6</sup>. 이 지침은 별첨 7에 수록되었다.

### 3.5 FDA 지침과 정보지(Information Sheets)

국내 규정 이외에 미국의 FDA는 또한 임상시험 수행에 있어 유용한 다수의 지침과 정보지를 발행하였는데, 여기에는 자세한 설명이 포함되어 있고, 중요한 항목에 대해서는 자주하게 되는 질문과 답변이 첨가되어 있어 이해를 돕는데 유익하다. 비록 이러한 지침이 국내에서 꼭 따라야 하는 것은 아니지만 국내 임상시험 지료가 미국 FDA에 제출되는 경우도 있을 수 있으니 가능한 준수하는 것이 좋을 것 같다. FDA 웹사이트에는 각각의 지침이 연결되어 있다. 특히 유용한 지침은 아래와 같다.

- IRB와 시험자에 대한 FDA 정보지 - 1998년 갱신(FDA Information Sheet for IRBs and Investigators - 1998 update); [www.fda.gov/oc/ohrt/irbs](http://www.fda.gov/oc/ohrt/irbs)
- FDA에서의 GCP - 규제되고 있는 임상시험(Good Clinical Practice in FDA-Regulated Clinical Trials); [www.fda.gov/oc/gcp/default.htm](http://www.fda.gov/oc/gcp/default.htm)
- 안내: 임상시험에 대한 일반적인 고찰(Guidance: General Considerations for Clinical Trials); [www.ich.org/ich5e.html](http://www.ich.org/ich5e.html), 'E8, 9, 10: CT Design 선택
- 임상 시험에 대한 모니터링(Monitoring of Clinical Investigations); [www.fda.gov/cder/guidance/index.htm](http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm), “Compliance”선택 후 ”Monitoring of Clinical Investigations”선택
- 위급한 연구에 대한 동의서 획득의 예외(Exception from Informed consent Requirements for Emergency Research); [www.fda.gov/ora/compliance\\_ref/bimo/err\\_guide.htm](http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/bimo/err_guide.htm)
- 피험자 모집(Recruiting Study Subjects); [www.fda.gov/oc/ohrt/irbs](http://www.fda.gov/oc/ohrt/irbs)
- 시험자에 대한 결격/제한/보증 목록(Disqualified/restricted/Assurance List of

Clinical Investigators); [www.fda.gov/ora/compliance\\_ref/bimo/dis\\_res\\_assur.htm](http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/bimo/dis_res_assur.htm)

또한 다수의 FDA Compliance Program Guidance Manuals(CPGMs) 역시 CRA에게 도움이 될 것이다. 이것은 FDA가 임상시험 시험자, 의뢰자 또는 IRB에 대해 실태조사를 할 때 개인적으로 사용하는 안내서로 이를 통해 FDA가 실태조사 동안 무엇을 주목하는지 정확히 알 수 있다. 모든 안내서는 [www.fda.gov/oc/gcp/compliance.html](http://www.fda.gov/oc/gcp/compliance.html)에서 찾아볼 수 있으며, 주요 항목은 CPGM for Clinical Investigators, CPGM for Sponsors, Monitors and Contract Research Organizations, CPGM for IRBs이다.

결론으로, CRA가 시험 기관에서 임상시험 관련 일을 할 때 규정을 잘 지키도록 도와줄 유용한 정보는 많다. CRA는 자신의 일을 할 때 이런 정보들을 이용해야 한다.

임상시험과 관계되는 규정은 주로 인간 피험자와 임상시험 결과 자료를 악용한 결과로 인해 생긴 것이다. 이러한 과정을 통해 임상시험 관련 규정들이 발전되었으며, 임상시험에 대한 문제점들이 증가함에 따라 관련된 규정도 더 증가할 것이다. 이러한 규정의 근간에는 임상시험에 참여하는 피험자의 안전과 복리를 위한 것이며, 이는 IRB와 동의서를 통해서 보호되고 있다. 정부는 피험자 보호가 적절히 이루어지고, 안전한 의약품이 상품화 되도록 노력하여야 한다. 또한 보건당국은 신약을 필요로 하는 환자들을 위해 신약을 사용가능하도록 하는 과정을 신속하게 하여야 한다. 임상시험이 오늘날과 같이 규제되는 이유에 대한 역사와 배경은 CRA로 일하는 사람은 잘 알고 있어야 할 사항이다.

### 요점정리

- 규정은 주로 인간 피험자와 임상시험 데이터 및 결론의 타당성에 대한 관심을 악용한 결과로 인해 생긴다.
- 인간 피험자 보호의 주요 수단은 IRB와 동의서이다.
- 헬싱키 선언과 벨몬트 보고서는 연구에서 인간 피험자 보호를 위한 중대한 문서이다.
- PDUFA와 FDAMA를 통해, FDA는 신약을 필요로 하는 환자들을 위해 신약을 사용가능하도록 하는 과정을 신속하게 할 수 있었다.
- 임상시험에 대한 현재의 문제점과 착오들로 인해 규정은 증가할 것이다.
- GCP에 대한 ICH 지침은 임상 시험에서 반드시 따라야 한다.
- GCP는 임상시험의 디자인, 수행, 분석, 모니터링 그리고 보고에 대한 윤리적인 기준이고 임상 기준이다.
- CRA는 임상시험과 관련한 규정과 ICH 지침을 읽고 잘 이해하고 있어야 한다.

### 참고문헌

1. Bad Blood–The Tuskegee Syphilis Experiment, James H. Jones, Free Press, 1981.
2. [www.stanford.edu/dept/DOR/hs/History/his06.html](http://www.stanford.edu/dept/DOR/hs/History/his06.html).
3. Acres of Skin: Human Experiments at Holmesburg Prison–A True Story of Abuse and Exploitation in the Name of Medical Science, Allen M. Hornblum, Routledge, 1998.
4. [www.fda.gov/oc/pdufa](http://www.fda.gov/oc/pdufa).
5. [www.fda.gov/opacom/backgrounders/miles.html](http://www.fda.gov/opacom/backgrounders/miles.html).
6. ICH guideline for Good Clinical Practice as Published in the Federal Register May 9, 1997.

## 제4장 임상시험심사위원회(IRB)

### 학습목표

IRB(임상시험심사위원회)에 해당되는 규정을 이해함으로써 IRB의 역할을 이해하고 그 목적이 무엇인지 설명할 수 있어야 한다.

- 임상시험에서 IRB의 주된 목적이 무엇인지 설명할 수 있어야 한다.
- IRB의 종류를 구분하고 그 차이를 설명할 수 있어야 한다.
- 임상시험 실시 전에 IRB에서 승인하는 항목이 무엇인지 알아야 한다.
- IRB 구성에 대한 규정을 알고 있어야 한다.
- IRB의 지속심사가 무엇인지 알고 있어야 한다.

### 4.1 서론

임상시험을 실시 할 때는 인간 피험자의 안전이 최우선이다. 인간 피험자에 대한 두개의 중요한 보호 수단은 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)와 피험자 동의 절차이다. 본 장에서는 IRB란 무엇이며, 목적은 무엇이고, 어떻게 활동하는지 알아보겠다.

규정에 따른 정의에 의하면, “IRB란 인간 피험자가 참여하는 생물의학 연구에 대해 검토하고 시작을 승인하고 주기적으로 확인하기 위해 시험기관이 공식적으로 지정한 심사위원회나 단체를 말한다. 이와 같은 검토와 확인의 주요 목적은 피험자의 권리와 복지 보호를 보증하기 위해서이다.”<sup>1</sup> 라고 되어 있다. 연구를 시작하도록 하기 위해서는 IRB가 승인을 해야 함을 반드시 알고 있어야 한다. 미국에서 인간에게 실시되는 모든 연구는 IRB의 승인을 받아야만 하며(21 CFR Part 56에 IRB 관련 규정이 있다), 국내에서도 임상시험관리기준에 따라 임상시험 실시 전에 IRB의 승인을 받도록 되어 있다. 많은 회사들이 임상시험을 전세계적으로 실시하기 때문에 CRA는 임상시험계획서의 윤리적 검토가 여러 나라에서 실시되고 있음을 알고 있어야 한다. 유럽의 경우에는 독립윤리위원회(Independent Ethics Committee, IEC)라는 명칭을 사용하는데, 역할은 IRB와 같다. IEC는 독립적인 조직으로 IEC의 의무는 임상시험계획서와 동의서에 대해 검토하고 승인/찬성하는 의견을 제공함으로써 시험에 참가한 인간 피험자의 권리, 안전 그리고 복지에 대한 보호를 보증하는 것이다. IRB와 IEC은 한 가지 근본적인 목적을 가지고 있다. 이것은 연구에 있어 인간 피험자의 권리, 안전 그리고 복지를 보호하는 것이다. 일반적으로 IEC는 실제적인 승인 대신에 찬성하는 의견을 준다. 두 조직의 용어에 대한 차이가 주요 차이점이다. 모든 실질적인 목표를 위해 IEC의 찬성 의견은 IRB의 승인과 같은 중요성을 가지고 있으며 구속력이 있다. 특히 신약의 시판허가를 목적으로 보건당국에 제출될 시험에 대해서는 세심한 검토가 이루어진다. 우리나라도 IRB라는 명칭을 사용하므로 본 장에서는 IRB와 연구자와 IRB에 대한 규정

에 중점을 두어 설명될 것이다.

임상시험을 실시할 예정인 연구자는 IRB와 접촉하여 임상시험계획서와 동의서를 포함한 적절한 서류를 제출해야 하고 시작하기 전에 IRB의 공식적인 승인을 기다려야 한다(자세한 절차는 뒷부분에 있다). 승인에 관해 IRB와 의견을 교환하고 문의를 하는 것은 시험의 의뢰자인 회사가 아니라 연구자의 의무이다(가끔 의뢰자가 연구자 대신 IRB에 서류를 제출하기도 한다). 그러나 CRA는 의뢰자를 위해 시험자의 IRB 승인을 확인하게 된다.

## 4.2 IRB의 종류

IRB의 종류는 시험기관에 속해 있는 것과 아닌 것 두 가지가 있다. 속해 있지 않은 IRB를 독립 IRB, 중앙 IRB 또는 국립 IRB라고 부르며, 특정 IRB 사용에 대한 시험기관의 정책에 제제를 받지 않는 어떠한 시험자라도 이용이 가능하다.

만약 연구자가 IRB를 가지고 있는 시험기관(병원이나 대학 등)에 소속되어 있고 그 시험기관에서 임상시험이나 시험의 일부를 수행하고자 한다면 그 시험기관의 IRB를 항상 이용해야만 한다. 만약 임상시험이 연구자의 개인적인 연구실에서 실시될 예정이며 시험기관에 전혀 속해 있지 않다면 일반적으로 시험기관의 IRB를 이용할 필요는 없다. 그러나 몇 곳의 시험기관에서는 연구가 시험기관 밖에서 실시되더라도 시험기관에 속한 사람은 누구나 시험기관의 IRB를 이용하도록 하고 있다. 연구자가 한 곳 이상의 시험기관(예를 들면 두 곳의 병원)에서 임상시험을 실시하고자 한다면 시험이 실시될 각각의 시험기관에서 IRB의 승인을 받아야 한다. 시험기관에 속해 있지 않는 연구자, 시험기관에서 임상시험을 실시하지 않는 연구자 또는 속해 있는 시험기관에 IRB가 없는 연구자는 누구나 특정 시험기관에 속해 있지 않은 독립 IRB의 이용이 가능하다. 독립 IRB는 주로 비 입원 환자를 대상으로 하는 다기관 시험에서 많이 이용된다. 의뢰자는 가능하다면 독립 IRB를 이용하는 것을 선호한다. 왜냐하면 일반적으로 검토하는 데 걸리는 기간(처리기간)이 더 짧기 때문이다. 예를 들면, 어떤 의과대학 부속병원 IRB에서는 임상시험계획서를 검토하는데 3~6개월이 걸리지만 대부분의 독립 IRB에서는 검토기간이 한달 이내이다. 그러나 아직 국내에는 독립 IRB가 구성되어 있지 않다. 때때로 IRB 검토를 받는 연구가 작은 규모(local)가 아니고 시험기관이나 연구자 또는 일반사회에 친숙한 것이 아니라면 의뢰자나 연구자는 연구 수행에 관한 의견을 설명할 수도 있다. 이와 같은 견해를 완화하기 위하여, 독립 IRB는 연구에 대한 적절한 승인이나 비승인을 결정하기 위해 시험기관을 방문하고 일반사회의 의견 및 다른 국지적인 문제를 결정하는 방법을 가지고 있는 것이 좋다.

## 4.3 IRB의 운영 원칙

생명의학 연구를 심의함에 있어서 위원회 활동의 목표는 실재적이고 잠재적인 모든 연구 참여자의 존엄성, 권리, 안전 및 안녕을 보호 하는데 기여하는 것이다. 이를 위해서 IRB는 그 운영 등에 있어 다음의 원칙을 가져야 한다.

1. 독립성(Independence) : IRB는 위원회의 구성, 절차 및 의사 결정에 있어서 정치적, 제도적 영향과 관련전문단체 및 업계의 영향으로부터 독립성을 유지해야 한다.
2. 역량(Competency) : IRB는 자신의 분야에서 역량과 능력이 증명된 사람들로 구성되어져야 한다.
3. 정의(Justice) : IRB는 정의의 원칙을 고려해야 한다. ‘정의’라 함은 연령, 성별, 경제상태, 문화 및 인종 등을 고려하여, 연구의 이익과 책임을 사회의 모든 계층과 분야에 균형있게 분배하는 것을 말한다.
4. 지속적 노력(Continuing effort) : IRB 위원으로 연구심의를 참여하는 모든 사람들은 각자의 업무수행을 위해 필요한 교육, 훈련 등을 지속적으로 받아야 한다. 또한 IRB는 국가, 연구기관 및 지역사회와 함께 잠재적 피험자를 최대한 광범위하게 보호하고, 의학연구가 최고수준의 과학성과 윤리성을 확보할 수 있도록 윤리성 심의체계를 지속적으로 개발하는 데 노력해야 한다.
5. 질 관리의 투명성(Transparency) : IRB의 연구심의는 신뢰성을 보증하고 확인할 수 있는 체계 하에서 실시되어야 한다.

#### 4.4 IRB의 의무

IRB가 특정 시험기관에 속해 있는지 여부와 관계없이 IRB의 주요 의무는 임상시험에 참여하는 인간 피험자의 권리와 복지를 보호하는 것이다. 이 의무를 이행하기 위해 IRB는 반드시 다음 두 가지 기본적인 질문에 답을 해야만 한다.

1. 시험이 정말로 실시되어야 하는가(이득이 위험보다 중요한가)?  
만약 그렇다면,
2. 적절한 피험자 동의의 구성요소는 무엇인가?

##### 4.4.1 시험이 정말로 실시되어야 하는가? (이득 대 위험 평가)

시험의 실시 여부를 결정하기 위해 IRB는 몇 가지 항목을 고려해야 한다. IRB 위원들은 시험이 과학적으로 유효한지 다시 말하면, 정확히 디자인된 임상시험계획서가 있는지에 대해 확신을 가지고 있어야 한다. 그러나 과학적 이득이나 임상시험의 가치에 대해서 판단할 의무는 없다. 예를 들면, 다른 고혈압 치료제가 필요한지 여부를 결정하는 것이 IRB의 역할이 아니라 가능성 있는 항고혈압제에 대한 연구 방법이 유효한지를 결정하는 것이 IRB의 역할이다. 피험자에 대한 위험은 최소화 되어야 한다. 따라서 IRB는 인간 피험자가 불필요한 위험에 노출되지 않도록 하는 완전한 연구 디자인을 기대할 것이다. 또한 임상시험계획서에

피험자에게 실시될 절차를, 비록 연구 내에 속하지 않더라도, 진단학적으로 그리고 치료에 적절히 사용하는지 확인할 것이다. IRB는 피험자에게 예상되는 이득과 연구로부터 얻을 수 있는 전반적인 지식이 위험과 비교하여 더 중요한지 여부를 반드시 결정해야 한다. 이 평가에서 IRB는 연구에 참여하지 않더라도(질병에 대한 표준 치료만 받을 경우) 겪을 수 있는 위험과 이득은 배제하고 연구에 직접적인 결과로 올 수 있는 위험과 이득만 고려한다. 연구를 실시하는데 있어서는 항상 위험이 따른다는 점을 명심해야 한다. IRB는 또한 피험자 선정이 공정한지 확인하고 어떠한 잠재적 피험자 그룹도 시험과 관련 없는 특성으로 인해 관례적으로 제외되거나 선정되지 않았음을 확인하기 위해 피험자 선정 과정에 대해 알고자 할 것이다. 각각의 시험에 따라, 이와 같은 특성에는 성, 인종, 민족적 배경, 몸무게, 흡연, 학력 등이 포함될 수 있다. 이 점을 평가할 때 IRB는 연구가 수행될 특정 환경 뿐 아니라 연구의 목적도 고려할 것이다.

#### 4.4.2 적절한 피험자 동의의 구성요소는 무엇인가?

만약 IRB가 첫 번째 질문(이득이 위험보다 중요한가?)에 대한 답을 ‘그렇다’라고 결정한 경우, 다음으로 연구자가 제출한 피험자 동의서를 검토하게 된다. 규정의 요구사항에 따라 피험자 동의는 연구에 참여하기 전에 각각의 피험자 또는 법적 대리인으로부터 받는다. 규정에 따르면<sup>2</sup>, 피험자 동의는 반드시 문서화 되어야 하며 항상 피험자가 서면으로 된 동의서에 서명을 함으로써 이루어진다. 피험자 동의에 관한 내용은 7장에서 자세히 다룬다. 서면 동의서와 함께, 연구기간 중 피험자의 안전을 보호하기 위해 연구계획에 지속적인 데이터의 안전성 모니터링에 대한 조항이 있어야 한다. 예를 들어, 모든 이상반응 데이터를 임상 연구가 종료된 후 검토하는 것은 충분하지 않다. 데이터는 임상시험 전 기간에 걸쳐 정기적으로 검토되어야 한다. 문제가 더 많이 발생하는 경우, 임상시험기간 중에 의약품, 기구 또는 절차에 대해 잘 알 수 있다. IRB는 또한 피험자의 사생활을 보호할 뿐 아니라 데이터의 비밀 보장을 유지하기 위한 적절한 항목이 있는지 여부를 판단한다.

피험자에 대한 보상과 광고는 피험자의 시험 참가를 조장할 수 있기 때문에, 동의 절차의 일부로서 보건당국과 IRB에 검토를 받는다. 만약 피험자가 연구에 참여하고 보상을 받는다면, IRB는 피험자의 참가 여부에 대한 판단에 영향을 줄 수 있는 부당한 위압이나 강압을 만들지 않았는지 확인하기 위해 보상 계획에 대해 검토할 것이다. 이상적으로는 피험자가 단순히 보상 때문에 시험 참가 시 받을 수 있는 위험을 감수하지는 않을 것이다. IRB는 시험 참가 조건으로 피험자가 받는 보상의 양 뿐만 아니라 연구가 실시되는 주변 환경도 감안하여 결정을 하게 된다. 주변 환경에 따라 보상의 양이 강압적일 수도 있고 아닐 수도 있다. IRB는 또한 오도되거나 거짓된 선전문구가 있거나 부당한 위압을 조장하지 않는지 확인하기 위해, 제출된 어떠한 광고도 검토할 것이다. 예를 들어 새로운 치료법의 성공에 대한 선전문구의 과장은, 그렇지 않다면 참여를 원하지 않았을 연구에 피험자가 참여하도록 영향을 줄 수 있다(광고에 대한 좀 더 자세한 사항은 다른 장을 참조).

#### 4.4.3 취약한 환경에 있는 피험자

특별한 경우, 취약한 환경에 위치한 사람들이 임상연구에 참여한다. 취약한 환경에 있는 피험자에는 어린이, 임산부, 죄수, 신체적이나 정신적 무능력자, 급성 혹은 중증의 정신병이 있는 사람 그리고 경제적이거나 교육적으로 불리한 사람 등이 속한다. 만약 여기에 속하는 어떤 사람이 연구에 참여할 예정이라면, IRB는 부당한 위압이나 강압으로부터 보호할 수 있는 충분한 추가적인 보호 수단이 있는지 여부를 결정할 필요가 있다. 취약한 환경에 있는 피험자에 대한 연구와 관련한 다양한 외국의 규정이 많이 있다. IRB 위원과 시험자 그리고 CRA를 포함하여 연구에 관여하는 다른 사람들은 이 정보를 잘 알고 있어야 한다.

#### 4.4.4 각 국의 규정

IRB는 반드시 연구가 국가의 법이나 규정 또는 적용되는 시험기관의 정책이나 관례를 위반하지 않는지 확인해야 한다. 미국의 경우에는 각 주마다 각각의 규정을 가지고 있는데, 예를 들어, 캘리포니아는 환자 권리 장전 (표 4.1)을 임상시험에 참가하는 모든 피험자들에게 제공하도록 하고 있다.

표 4.1 피험자를 위한 캘리포니아 환자 권리 장전의 예문

<p>의학적 실험이 관련된 연구에 피험자로서 참여하도록 동의를 부탁받은 모든 사람 또는 다른 사람을 대신해 동의를 부탁받은 모든 사람은 다음과 같은 권리가 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 실험의 본질과 목적에 대한 정보를 제공받을 권리</li> <li>▪ 의학 실험의 절차나 사용하는 모든 약물이나 기구에 대해 설명을 받을 권리</li> <li>▪ 해당된다면, 실험에서 합리적으로 예측되는 부수적인 불편이나 위험에 대해 설명을 받을 권리</li> <li>▪ 해당된다면, 실험에서 합리적으로 예측되는 피험자의 모든 이득에 대해 설명을 받을 권리</li> <li>▪ 피험자에게 유리할 수 있는 모든 적절한 대체 가능한 절차, 의약품 또는 기구에 대한 정보와 상대적인 위험과 이득에 대한 정보를 제공받을 권리</li> <li>▪ 실험이 끝난 후 또는 합병증이 일어났을 때 피험자가 받을 수 있는 의학적 치료 방법이 만약에 있다면 이에 대한 정보를 제공받을 권리</li> <li>▪ 실험이나 이와 관련된 절차에 대한 어떠한 질문도 할 권리</li> <li>▪ 의학 실험 참여에 대한 동의는 언제든지 취소가 가능하고 피험자는 불이익 없이 의학 실험을 그만 둘 수 있다는 것을 알 권리</li> <li>▪ 원하면 서명과 날짜가 적힌 서면으로 된 피험자 동의서 사본을 제공받을 권리</li> <li>▪ 피험자 결정에 대한 완력, 부정수단, 책략, 강요, 강압, 부당한 위압 요소의 간섭 없이 의학 실험에 대한 동의 여부를 결정할 권리</li> </ul>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### 4.5 제출된 연구에 대한 IRB 심사

IRB는 검토를 위해 제출된 각각의 연구 계획서를 개별적으로 심사한다. 연구가 위에서 언급한 모든 기준에 적합한지를 판단하기 위해 IRB는 다음의 사항을 검토한다.

- 연구자의 자격
- 임상시험계획서와 보충 자료
- 피험자 동의서
- 피험자 보상(해당되는 경우)
- 광고(해당되는 경우)

#### 4.5.1 연구자가 IRB에 제출하는 서류

연구의 윤리성에 대해 철저하고 완벽한 심의를 위해 요구되는 모든 서류는 연구자(신청자)가 IRB에 제출하여야 한다. 일반적으로 최소한의 구비서류는 다음과 같으며, 각 위원회는 연구의 특성에 따라 제출 구비서류에 대한 구체적인 요건을 제정하는 것이 바람직하다.

- 서명과 날짜를 기입한 지원 양식
- 첨부자료 및 부록과 함께 제출된 연구계획서(임상시험계획서) : 작성자와 작성일자가 명확히 기입되어야 함
  - 임상시험의 제목
  - 모든 예상되는 이득을 포함한 시험의 목적
  - 시험의 의뢰자
  - 관련된 이전 연구의 결과
  - 피험자 선정/제외 기준
  - 연구 방법의 적절함에 대한 설명을 포함한 시험 디자인
  - 임상시험 절차에 대한 설명과 일정
  - 이상반응 관리에 대한 조항
  - 참여에 대한 피험자 보상
  - 피험자에 대한 손해 보상
  - 피험자 사생활 보호에 대한 조항
  - 시험 참여를 위해 피험자에 대한 추가 지급(해당되는 경우)
  - 피험자 참여에 의한 제 3자 지불인에 대한 추가 지급(해당되는 경우)
- 연구계획서의 요약, 개요 및 계획서를 도표화한 설명(‘연구흐름도’)
- 연구에 관계되는 윤리적 고려사항에 대한 설명
- 증례기록표 양식(Case Report Form; CRF), 일기기록 카드 및 피험자들에게 배포할 설문지
- 의약품이나 의료기기 등의 연구는 해당 의약품 등의 제제학적, 약리학적, 약물학적, 독성학적 자료를 포함하는 안전성 자료요약 및 현재까지 알려진 임상경험의 요약 등 연구계획서의 심의에 필요한 참고자료.
- 연구자들의 약력(CV) : 가장 최근의 내용과 날짜를 기입하고 서명을 해야 함

- 연구에 참여할 피험자들을 모집할 때 사용할 방법(광고 포함)
- 피험자 동의 취득의 절차(기술)
- 피험자들이 쉽게 이해할 수 있는 언어로 작성된 설명문
- 동의서 양식
- 피험자에게 줄 연구참여에 대한 보상에 대한 내용 : 소요비용과 의료혜택을 포함하는 보상 방법 및 액수 등
- 적용 가능한 경우 배상에 대한 협의 설명
- 만일 보험을 적용할 경우 참여자들을 보호하는 보험계약에 대한 협의 설명
- 제출된 연구계획이 이미 타 위원회나 기타 정부관련부처에서 심의되었을 경우 이들 기구가 취한 과거의 중요한 결정(부결 및 수정 보완된 연구계획서)과 이에 대한 원안 수정내용 표시, 과거 부정적인 결정의 이유
- 연구자 선언문(1572 form)(해당되는 경우). 이 문서는 미국 IND하에서 수행 중이고 미국 FDA가 규제하는 모든 임상시험에 요구된다(요구하지 않는 IRB도 있으나 대다수는 요구함).
  - 연방의 지원을 받기 위한 보조금 신청서(해당되는 경우)
  - 신청서 양식 같은 IRB에서 요구하는 그 외 특정 양식이나 서류

#### 4.5.2 IRB 심의

서류가 접수된 뒤, IRB는 임상시험계획서 검토 일정을 잡는다. 최초 심사에서 심사위원회는 제안된 연구의 승인 여부를 결정한다. 결정을 위해 위원들은 제출된 모든 서류를 검토하고 연구에 관해 토의를 한다. 그 후 투표를 실시한다. IRB는 승인을 하거나 변경 또는 승인 여부 결정을 위한 추가 자료를 요청하게 된다. 연구자는 IRB에 참석이 가능하지만 투표와 관련된 토의에는 참여할 수 없으며 투표에도 참여할 수 없음을 명심해야 한다. 이것은 이해관계의 대립을 야기할 수 있다. IRB는 반드시 연구자에게 임상시험의 승인을 서면으로 통지해야 한다. 만약 승인되지 않았다면, IRB는 취할 행동에 대해 연구자에게 역시 서면으로 통지를 하게 되고 연구자가 서면이나 또는 직접 결정에 관해 IRB에게 의견을 발표할 수 있도록 해야 한다. 어떠한 예정된 광고라도 사용 전에 반드시 승인을 받아야 하지만 시험 시작 전에 받아야 하는 것은 아니다. 광고는 보통 시험 시작 후, 특히 피험자 모집이 예상보다 저조할 때 개시된다. 가장 중요한 사항은 IRB의 임상시험과 동의서에 대한 승인은 피험자 등록 전에 받아야 한다는 것이다.

#### 4.5.3 연구자 보고 의무

시험 기간을 걸쳐, 연구자는 반드시 임상시험계획서 변경이나 개정에 관해 IRB에 보고를 해야 한다. 피험자의 위험을 증가시킬 수 있는 어떠한 변경사항이라도 반드시 실행 전에 IRB로부터 승인을 받아야 한다. 예외가 되는 경우는 오직 변경이 피험자의 안전과 복지에 대해 명백하고 직접적인 위험을 제거하기 위해 필요할 경우이다. 이런 경우 변경은 즉각적으로 실행되어야 하며 그 후 시간에 알맞게 IRB에 이 사실을 알리고 제출해야 한다. 예를 들어 시험기간 중 특정 병용약물의 복용이 안전하지 않다고 밝혀지면, 의뢰자는 즉시 시험

기관에 이 특정 약을 피험자에게 처방하지 않도록 알려야 한다. 시험기관은 처방 중지를 먼저 한 후, IRB에 이 사실을 알리게 된다. 이와 같은 예는 극히 드물다.

연구자는 또한 “즉각 보고해야 하는(immediately reportable)” 이상반응에 대해 신속히 보고해야 한다. 여기에는 주로 사망과 그 외 시험기간 중 예상하지 못한 중대한 이상반응이 포함된다. 가끔 사망이 시험에서 예상되는 결과일 수 있다. 이런 경우에는 보고 규정이 변경되어 사망이 즉각 보고해야 하는 이상반응으로 보고되지 않을 수 있다. 이와 같은 예외역시 극히 드물다(이상반응 보고에 대해서는 다음 장에서 다룬다).

연구자는 시험 기간 중 발생한 피험자나 그 외 다른 사람에 대한 위험이 연관된 예상하지 못한 문제에 대해 신속히 IRB에 보고해야 한다. 연구자는 시험의 진행 사항에 대해 자세히 다룬 정기적인 보고서를 IRB에 제출해야 한다. 이것은 적어도 일년에 한번 제출하게 되며 더 자주 제출하도록 할 수도 있다.

#### 4.5.4 임상시험에 대한 지속 심사(continuing review)

- 위원회는 연구가 피험자에게 미칠 수 있는 위험에 따라 주기를 정하여 적어도 1년에 1회 이상 지속적으로 심의를 해야 한다. 대부분 연구계획서의 위원회 승인은 1년간 유효하다. 지속 심사에서 IRB는 위험과 이득간의 관계가 여전히 용인할 수 있으며 시험에 사용되는 동의서와 문서가 여전히 적절하고 그동안의 피험자 선정이 적합했는지 확인하게 된다.
- 위원회는 동의서를 받는 과정이나 연구 진행을 관찰하거나, 제 3자를 지정하여 관찰하도록 할 권한이 있다.
- 신속심의를 해당하지 않는 지속심의를 할 경우에 모든 위원회 위원은 계획서의 변경 여부 및 연구진행보고서를 받고 심의해야 한다.
- 지속심의를 위한 연구진행보고서에는 다음 자료들이 포함되어야 한다.
  - 가) 모집된 피험자 수
  - 나) 이상반응 및 피험자나 다른 사람들을 위험하게 하는 예기치 않은 문제, 최종 위원회 심의 이래 피험자의 연구 참여중단 또는 연구에 대한 불만
  - 다) 최근 심의 이래 이루어진 연구의 수정, 관련된 최신 문헌의 요약, 중간연구 요약
  - 라) 관련된 다기관 공동연구의 중간보고서
  - 마) 연구와 연관된 위험에 대한 기타 관련된 정보
  - 바) 최근 동의서 사본 및 새로 변경된 동의서 사본. 적어도 한 명의 위원은 이전 심의 이후 행해진 수정을 포함한 모든 계획서 전체를 받아야 한다.
- 모든 위원은 과거 심의자료와 회의록을 회의 전 또는 회의 중간에 요청하여 볼 수 있다.
- 신속심의를 형태로 지속심의를 할 경우 위원회 위원장 또는 해당 위원이 전체 계획서를 포함해서 위에서 언급한 모든 문서를 심의해야 한다.

- 만약 연구자가 IRB에 검토를 위해 요구되는 서류를 제출하지 않았다면 IRB는 다음의 몇 가지 행동을 취한다. IRB는 연구자에게 관련 자료를 제출해야 함과 마감일을 알려줄 수 있다. 만약 여전히 제출하지 않으면, IRB는 서류가 제출되고 검토될 때 까지 피험자 등록을 중지시킬 수 있다. 최악의 경우에는 시험의 승인을 취소할 수 있다. 각각의 승인은 특정 기간 내에만 유효함을 명심해야 한다. 재승인을 전 승인의 유효 기간 내에 받지 못하면 시험은 규정을 어긴 것이다.

#### 4.5.5 신속 심사

- 신속심사의 대상
  - 가) 신속 보고된 이상반응에 대한 조치
  - 나) 피험자에 대한 최소위험 연구계획
  - 다) 기 승인된 계획서의 사소한 변경 사항에 대한 처리(예: 모니터요원의 변경/연구 담당자의 변경/응급 연락 전화번호의 변경 등과 같은 행정 절차 관련 사항에 대한 변경, 유효성 및 안전성에 영향을 미치지 않는 검사의 추가 및 삭제 등)
  - 라) 연구종료 보고에 대한 처리
  - 마) 계획서(변경계획서 포함)의 시정 사항에 대한 처리
  - 바) 위원회의 심의 결과에 따라 보완되어 제출된 계획서의 심의
  - 사) 기타 연구 실시와 관련하여 신속심사가 필요하다고 위원회의 표준운영지침서에 서 정한 사항의 처리
  - 아) 기타 정부 관련부처의 법규 및 지침 등을 준수해야 하는 연구의 경우 해당 규정이 정하는 신속심사 대상을 참조해야 한다.
- 신속심사를 위한 필요 정족수 : 신속심사는 복수 위원에 의해 이루어져야 하며, 위원회 위원장 또는 전문간사 등 경험이 풍부한 위원에 의해 이루어져야 한다.
- 결정 권한 : 신속심의 위원회는 심의 대상에 대한 위원회의 모든 권한을 가진다. 단 신속심사를 통해 승인은 할 수 있지만 계획서의 부결은 신속심의가 아닌 정규 위원회 회의에서만 내릴 수 있다. 따라서 신속심사에서 승인할 수 없다고 판단되면 이 사항은 정규 심사에 올려져야 한다. 이는 신속심사 후 첫 번째 정식 회의에서 보고된다.
- 신속심사 제도를 갖는 각 위원회는 신속심사의 결정에 대해 모든 위원으로부터 조언을 받을 수 있어야 한다.
- 신속 심사는 인간 피험자에 대한 위험이 증가되는 상황에서는 절대로 이루어 질 수 없다. 또한 일반적으로 연구의 최초 심사에 사용될 수 없다. 시험의 최초 심사에 신속 심사를 사용할 수 있는 몇 가지 예외가 있으나 이러한 시험에는 CRA가 일반적으로 참여하지 않는다. IRB의 신속심사 절차에 의해 검토 받을 수 있는 연구 종류는 <http://ohrp.osophs.dhhs.gov/humansubjects/guidance/expedited98.htm> 에서 찾아볼 수 있다.

#### 4.6 IRB 위원

- 각 위원회는 그 기관에서 많이 수행되는 연구 활동을 적절하게 심의할 수 있도록 다양한 배경을 가진(최소) 5인 이상의 위원으로 구성한다.
- 위원은 해당 위원회의 주 심의대상이 되는 연구분야 계획서의 윤리적/과학적 심의 경험과 전문성에 있어서 충분한 자격이 있어야 하며, 성별, 문화적배경에서 다양성을 확보하고 지역사회의 현황 등에 민감하여 피험자의 권리와 복지를 지킬 수 있도록 조언하는 다양한 배경을 가진 사람들로 구성한다.
- 위원회는 특정 연구활동 심의에 필수적인 전문적 역량뿐만 아니라, 해당 기관의 책임, 규제, 적용법률, 전문가 규범과 지침 등에 비추어 신청된 연구의 수용가능성을 확인할 수 있어야 한다.
- 아동, 수감자, 임신여성, 장애인, 정신장애인 등과 같이 취약한 피험자들을 포함하는 연구는 이러한 피험자들과 함께 한 경험이 있거나 지식이 있는 개인들을 위원으로 임명할 수 있다.
- 위원 모두 남자 또는 여자로만 이루어지지 않도록 위원회 구성에 있어 차별이 생기지 않도록 노력해야 한다. 또한 한 가지 전문분야로만 이루어져서는 안 된다.
- 각 위원회는 적어도 생명의학분야 전문가 한 사람 이상과 비전문가가 한 사람이 있어야 한다.
- 각 위원회는 기관과 연관되지 않으며 기관과 연관된 사람의 가족이 아닌 사람 중 적어도 한 명을 위원으로 포함시켜야 한다.

#### 4.7 IRB 운영

IRB는 규정에 의해 서면으로 된 절차를 따라야 한다. IRB는 규제 당국에 의해 점검을 받고 서면으로 된 절차를 가지고 있으며 이것을 따를 의무가 있다. 또한 결정사항에 대해 신중히 기록하고 이 문서를 적절히 보관해야 한다.

#### 4.8 이해관계의 대립

어떤 IRB 위원도 상반되는 이해관계를 가지고 있는 어떠한 연구의 최초 심사나 지속 심사에도 참여할 수 없다. 자신의 연구가 검토 대상인 사람은 연구에 대한 질문에 답을 하고 정보를 주기 위해 IRB 회의에 참석할 수는 있다. 그러나 투표와 연관되는 토론과 실제 투표에는 참여할 수 없다. 회의록에는 이해관계의 대립에 대한 주장을 완화하기 위해 참여하지 않았음을 기록할 필요가 있다.

#### 요점정리

- IRB는 연구에 참여하는 인간 피험자 보호를 위한 주요 보호 수단의 하나이다.
- 반드시 시험과 피험자 동의서에 대해 IRB의 승인을 받아야 시험을 시작할 수 있다.
- IRB는 시험기관에 소속된 것과 독립적인 것(예를 들어 시험기관에 소속되지 않은 것)의 두가지 형태가 있다.
- IRB는 반드시 각각의 제출된 연구에 대해 위험 대 이득 평가를 해야 한다.
- 취약한 환경에 있는 피험자(어린이, 임산부, 죄수 등)를 대상으로 하는 연구에 대해 특별한 규정이 있다.
- IRB는 광고와 피험자 보상에 대해 승인을 해야 한다.
- 시험자는 적어도 일년에 한번 이상반응과 시험 진행과정에 대해 IRB에 보고해야 한다.
- 시험에 대한 지속 심사는 적어도 일년에 한번 실시된다.
- 신속 심사는 연구의 최초 심사에는 실시되지 않지만 연방 등기관에서 발행한 특별한 경우에는 예외이다.
- IRB 위원이 이해관계의 대립을 가지고 있는 경우에는 투표를 할 수 없다.

#### 참고문헌

1. 의약품 임상시험 관리기준(식약청 고시 제 1999-67호)
2. ICH guideline for Good Clinical Practice as Published in the Federal Register May 9, 1997.
3. 미국 규정 (21 CFR 56.102(g), 21 CFR 50.27).

## 제5장 시험자(Investigator)의 역할

### 학습목표

- 시험자 책임 및 역할에 대해 숙지한다.
- 적절한 시험자와 시험기관의 자질을 이해한다.
- 시험자/시험기관 평가 및 선정 시 고려해야 할 사항을 숙지하고 임상시험 수행에 적절한 시험자와 시험기관을 선정하는 방법을 학습한다.
- 임상시험에서 시험자가 책임과 역할을 완수 할 수 있도록 돕기 위한 CRA의 역할을 학습한다.

### 5.1 시험자 책임 및 역할

#### 5.1.1 시험자란?

KGCP 제 2조에 따르면 “시험자” 라 함은 시험책임자, 시험담당자, 임상시험 조정자를 의미한다. 각각의 정의는 다음과 같다.

- **시험책임자 (Principal investigator, Primary investigator, PI)** : 시험기관에서 임상시험의 수행에 대한 책임을 갖고 있는 사람.
- **시험담당자(Subinvestigator)** : 시험책임자의 위임 및 감독 하에 임상시험과 관련된 업무를 담당하거나 필요한 사항을 결정하는 의사/치과의사/한의사 및 기타 임상시험에 관여하는 사람
- **임상시험조정자(Coordinating Investigator)** 각 시험기관의 시험책임자 중에서 다 기관 임상시험에 참여하는 시험자 사이의 의견을 조정할 책임을 부여받은 자

항상 그렇지는 않지만 대부분 시험책임자는 의사가 역할을 담당하게 된다. 가끔은 Pharm.D 나 Ph.D가 시험책임자가 되는 경우도 있는데, 이때 의사가 시험담당자로 포함되어야 한다 (적어도 FDA-controlled 임상시험의 경우엔 반드시 필요하다).

#### 5.1.2 시험책임자의 기술서 양식(The Statement of Investigator Form-FDA Form 1572)

미국에서는 임상시험 시작 전에 시험책임자가 시험책임자의 기술서 양식(FDA Form 1572)을 반드시 작성하여 의뢰자에게 제출하고 의뢰자는 이를 FDA에 제출해야 한다. 1572 양식에는 다음의 내용이 포함되어야 한다.

- 시험책임자의 성명 및 주소

- IND 번호를 포함한 임상시험계획서 제목(가능하면 계획서 번호)
- 임상시험이 수행될 기관 및 시설의 명칭 및 주소
- 임상시험 시 임상실험실검사에 이용할 실험실(laboratories)의 명칭 및 주소
- 임상시험을 승인한 임상시험심사위원회의 명칭 및 주소
- 시험담당자의 성명
- 시험책임자의 책임공약부분

1572 양식 에 포함되는 시험책임자의 공약부분은 다음을 포함한다.

- 임상시험계획서에 따라 시험을 수행한다.
- 법규를 준수한다.
- 본인이 직접 임상시험을 수행하거나 임상시험을 지휘 감독한다.
- 이상반응을 적절하게 보고한다.
- 임상시험을 시작하기 전에 임상시험자자료집을 읽고 이해한다.
- 임상시험을 보조하는 사람들이 그들의 책임을 인지하고 있는지 확인한다.

시험책임자가 1572 양식에 서명하면 법규와 1572의 강제에 따라 임상시험을 수행하겠다는 법적 구속력이 있는 책임에 대한 약속이 이루어진다. CRA는 1572 양식을 숙지하여 잠재적 시험책임자와 심도있게 시험책임자의 책임에 대해 논의할 수 있도록 준비하여야 한다. CRA는 또한 이 양식이 적절하고 완벽하게 작성되었으며, 임상시험 시작 전에 시험책임자가 서명하고 날짜를 기재하였는지 확인해야 한다.

### 5.1.3 시험자의 책임

시험자는 임상시험에 참여한 피험자의 안전에 대한 궁극적인 책임을 갖는다. 피험자는 시험자의 주의깊은 보호 하에 있고 시험자의 판단 및 전문적인 능력에 따른다. 이것이 시험자의 의약품이나 의료기기 임상시험 시작 전에 교육을 받고 충분한 경험을 통해 자질을 갖추어야 하는 이유이다. 임상시험 진행 중 시험자의 일반적 책임은 임상시험계획서, 관련법규에 따라 수행됨을 확인하고, 피험자의 권리, 안전과 복지를 보호하는 것이다.

### 5.1.4 임상시험에 사용되는 의약품의 관리

시험책임자의 중요한 의무 중 한 가지는 임상시험 진행 중 항상 임상시험에 사용되는 의약품을 관리하는 것이다. KGCP 는 제 15조에서 임상시험에 사용하는 의약품 관리에 대한 책임을 해당 시험기관의 시험책임자와 관리약사에게 있다고 밝히고 있다. 또한 제6조 7항에서 시험기관장의 임무 로서 임상시험용 의약품의 적절한 관리를 위해 관리약사를 지정하도록 하고 있으며, 시험책임자의 요청이 있는 경우에 한해 심사위원회의 의견을 들어 시험책임자 또는 시험담당자로 하여금 의약품을 관리하게 할 수 있게 하였다.

임상시험에 사용되는 의약품은 접근이 제한된 잠금장치가 있는 별도의 장소에서 보관, 관리

되어야 한다. 이와 같은 보관 및 관리는 잠재적으로 발생가능성 있는 문제를 미연에 방지할 수 있다. 적절하게 관리되지 못했을 때는 임상시험에 사용되는 의약품이 임상시험 피험자가 아닌 일반 환자들에게 사용되거나 임상시험에 참여하지 않은 다른 의사에 의해 임상시험 목적이 아닌 다른 용도로 사용되는 위험에 빠질 수 있다. 임상시험에 사용되는 의약품의 수불에 대한 추적이 불가능하게 될 경우, 심각한 문제가 야기될 수 있으며 임상시험에 부정적인 영향을 미치게 된다.

따라서, CRA는 임상시험이 진행되는 도중이나 임상시험이 종료된 후에 임상시험에 사용되는 의약품이 시험기관에서 적절하게 보관, 투약되고 있으며 수불이 정확한지 여부를 확인해야 한다.

### 5.1.5 임상시험 자료의 기록 및 보존

시험책임자는 모든 피험자들의 증례 기록과 임상시험 중에 수집한 모든 자료를 유지해야 한다. 이러한 증례 기록에는 증례기록서와 병원기록, 의무기록, 피험자 기록, 메모, 병리검사 결과, 심전도 결과, 피험자 일기 또는 평가점검표, 약국의 의약품 불출 기록, 자동화 검사기에 기록된 자료, 검사인증서 및 공식 사본, 마이크로피시, 마이크로필름, 방사선학적 검사 자료, 자기테이프, 약국기록자료, 병리검사실기록자료 등 피험자와 관련된 모든 자료와 임상시험에 참여하기 전에 서명과 날짜가 기록된 동의서가 포함된다.

시험책임자는 또한 시험약의 투여일자, 투여수량, 제조번호 또는 일련번호, 사용(유효)기간 또는 재검사 일자(필요한 경우에 한함), 의약품식별코드 및 피험자식별코드 등이 기재된 완전한 기록을 유지해야 한다. 서명된 1572 사본(미국의 경우), 임상시험계획서, 동의서, 임상시험심사위원회 승인서, 시험책임자와 시험담당자의 이력서(CVs), 실험실 정상범위, 임상시험심사위원회 및 의뢰자와의 모든 연락 사항 등을 포함하는 임상시험과 관련된 모든 자료들을 유지 보존해야 한다. 이와 같은 모든 기록들에 대한 보관 기간은 KGCP 와 ICH-GCP 가 각각 다르게 정의하고 있다.

- KGCP 제 29조 : ① 의뢰자는 임상시험과 관련하여 별표에서 정한 기본문서 및 기타 자료를 국내 품목허가일(허가조건이 있는 경우 허가조건 삭제일)로부터 5년간 보존하여야 한다. 다만, 식품의약품안전청장이 지시하거나 의뢰자가 그 필요성이 있다고 판단한 경우에는 보존기간을 연장하여야 한다. ②임상시험용의약품의 임상개발이 중단된 경우, 의뢰자는 시험자, 시험기관 및 식품의약품안전청장에게 이를 보고하고, 의뢰자가 보관하여야 하는 기본문서 및 기타 자료를 공식적인 중단일 부터 5년간 보존하여야 한다. (약사법에 의하면 임상시험 종료 후부터 10년간 모든 기록을 보존하여야 한다).
- ICH-GCP 4.9.5 /5.5.8 : 최종 국가 시판 허가를 받은 후 2년 간 또는 임상시험을 종료하고 기업이 더 이상 시험약의 개발을 하지 않을 것임을 통보한 후 2년 동안 보존해야 한다

그러나 실제로는 대부분의 의뢰자는 문서보관책임자 또는 시험책임자가 더 오랜 기간 동안 기록을 보존하기를 원한다. 대부분 의뢰자와 시험기관 또는 시험책임자간의 계약서에는 의뢰자가 기록을 폐기해도 좋다는 문서를 통해 문서보관책임자 또는 시험책임자에게 알릴 때까지 문서보관책임자 또는 시험책임자가 기록을 보존할 것을 요구한다.

CRA는 문서보관책임자 또는 시험책임자가 의뢰자로부터 기록을 폐기해도 좋다는 문서를 수령할 때까지 모든 기록을 잘 보존할 수 있도록 해야 한다.

### 5.1.6 임상시험의 보고

시험책임자는 임상시험을 진행하는 동안 의뢰자에게 임상시험과 관련된 보고서를 제출하여야 한다. 이러한 보고서는 완전하게 기록된 증례기록서를 포함한 정기적인 진행 보고서와 피험자 등재 및 임상시험 현황에 대한 기간별 추적 보고서 등이 있다. 시험약과 인과관계가 있다고 추정되는 모든 이상반응에 대한 보고서를 포함한 안전성 관련 보고서는 반드시 의뢰자에게 보고되어야 한다. 즉각적으로 생명을 위협하거나 사망과 같은 중대한 이상반응은 즉시 의뢰자에게 보고되어야 한다. 최종 보고서는 임상시험 종료 후 가급적 빠른 시간 내에 의뢰자에게 보고되어야 한다. 이와 같은 보고서는 의뢰자가 임상시험 진행에 대해 관련정부기관(FDA, KFDA 등)에 보고하기 위해 필수적인 보고서들이다.

### 5.1.7 임상시험심사위원회의 검토

시험책임자는 KGCP에 명시되어 있는 임상시험심사위원회에 대한 요구사항을 충족시키기 위해 임상시험심사위원회가 임상시험에 대해 적절히 관여하고 있음을 확인할 책임이 있다. 시험책임자는 임상시험 전에 임상시험심사위원회에 임상시험계획서를 제출하고 승인을 받아야 하며, 임상시험계획서 변경이 있거나 피험자들에게 위험한, 예기치 못한 문제가 발생한 경우 이를 임상시험심사위원회에 즉각적으로 보고해야 한다.

### 5.1.8 시험책임자의 자격 박탈

관련 법규를 준수하지 않고 임상시험을 진행하거나 임상시험 자료에 거짓이 있다거나 의뢰자나 FDA에 거짓 보고를 한 시험책임자는 FDA에 의해 향후 임상시험을 수행할 수 없도록 자격이 박탈된다. 미국 FDA는 일명 블랙리스트로 알려진 자격 제한이나 자격 박탈을 당한 시험자의 명단을 유지하고 있다. 이 리스트는 [www.fda.gov](http://www.fda.gov) 에서 확인할 수 있다. 일단 이 리스트에 이름이 올라가면 다시 임상시험을 할 수 있도록 자격이 회복된다 하더라도 그 이름은 영원히 리스트에 남아있다. 대부분 의뢰자는 비록 임상시험을 할 수 있도록 자격이 회복되었다 하더라도 이 블랙리스트에 게재된 시험자들과는 임상시험을 하지 않으며, 미국에선 CRA들이 잠재적 시험자를 접촉하기 전에 반드시 블랙리스트를 점검해야 한다.

## 5.2 시험자 평가 및 선정

CRA의 중요한 역할 중 한 가지는 시험자를 평가하고 선정하는 것이다. 임상시험의 성공은 시험자의 경험, 전문성, 책임과 의무 이행, 시험담당자 및 시설 등의 자원에 크게 좌우된다.

### 5.2.1 시험기관의 종류

임상시험을 수행하는 기관에는 다양한 형태가 있다. CRA가 다음과 같은 다양한 임상시험실시기관에 대해 이해하고 있다면 임상시험 실시를 의뢰할 잠재적인 시험기관을 평가할 때 도움이 된다.

#### 5.2.1.1 일반진료와 병행하여 임상시험을 진행하는 시험기관(Part-Time Sites)

part-time site의 시험자는 임상시험에 참여하면서 동시에 일반 환자들에 대한 진료도 한다. 이 경우, 1~2개 정도의 임상시험을 동시에 수행하는 시험자도 있고, 때로는 그들의 관심도와 현재 진행하고 있는 임상시험에 투입할 자원에 따라 보다 많은 임상시험에 참여하는 시험자도 있다. 일반적으로 의뢰자는 이와 같은 part-time 기관들을 선호하는 경향이 있는데, 이는 이런 기관에는 임상시험에 등재 가능한 잠재적 피험자가 많고, 시험자가 환자를 진료하는 의사의 측면에서 시험약에 정통하게 되므로 시험약이 시판되게 되면 보다 많은 처방이 가능할 것이기 때문이다.

CRA 입장에서는 이런 기관을 선정할 경우 다음과 같은 장단점이 있다. 이런 기관들은 임상시험 경험이 많지 않을 수 있으므로 CRA는 의뢰자가 원하는 방법으로 시험자가 임상시험을 진행하도록 교육할 수 있고, 그 기관이 임상시험을 수행하던 방법을 변경하도록 할 수 있다. 반면, 임상시험 경험이 적기 때문에 이 기관들은 더 많은 교육이 필요하고 전 시험 기간을 통해 계속 주의를 기울여야 한다.

#### 5.2.1.2 임상시험 전문 시험기관(Dedicated Sites)

이 기관은 일반 환자 진료는 하지 않고 임상시험 수행에만 전념한다. 물론 임상시험마다 각각의 특이 사항이 있으므로 각 임상시험별로 진행에 대한 지도가 필요하지만, 이런 기관은 일반적으로 경험이 많기 때문에 임상시험 수행에 있어 CRA의 손길이 많이 요구되지 않는다. 이와 같은 기관은 매우 생산적이며 임상시험 수행에 일관성을 유지할 수 있다는 장점이 있다. 또한 그들이 성공적으로 수행할 수 있는 임상시험에 대해 잘 파악하고 있으므로, 정해진 기간 내에 충분한 피험자를 모집할 수 없다고 생각되는 임상시험은 수용하지 않는 경향이 있다. 종종 이런 기관에게 지급되는 연구비나 시험에 정통한 전문적 피험자에 대한 우려가 있기는 하지만, 임상시험계획서에 위반되지 않는다면 문제가 되지 않는다. 이런 기관에서는 임상시험 수행이 사업적 측면으로 간주되어 순응도가 좋고 조정이 용이하므로 CRA가 관리하기 쉽다.

#### 5.2.1.3 교육 기관(Academic Sites)

교육 기관은 대학이나 교육을 실시하는 병원에 있다. 이런 기관에서는 기업이 의뢰한 임

상시험 뿐만 아니라 자체적으로 계획한 임상시험 및 정부기관에서 의뢰한 임상시험을 수행한다. 교육 기관은 과거에는 의뢰자가 가장 우선 시 여기는 시험기관이 아니었으나 각 분야에서 최고의 전문성을 갖춘 리더로 간주되어 점차적으로 이런 기관을 이용하는 빈도가 증가하고 있다. 또한 기업에서 의뢰하는 임상시험은 추가적인 연구비를 지급함으로써 기관 내 자체 연구를 수행할 수 있게 하기도 한다.

의뢰자가 그들의 개발 프로그램에 이와 같은 기관을 이용하는 것은 바람직하다. 이는 리더들이 신개발 의약품에 정통하게 되므로 그 의약품이 시장에 출시되었을 때 이런 리더들이 대변인이 될 수도 있기 때문이다.

그러나 안타깝게도, 교육 기관의 시험자는 매우 바빠서 CRA가 이들을 만나기가 용이하지 않으므로 CRA가 교육 기관을 관리하는 데에는 어려운 점이 있다. 이처럼 임상시험이 진행되는 동안 결코 만날 수 없는 시험자에게 “유령 시험자”라는 별칭이 붙어있다. 또한 기업에서 의뢰한 임상시험이 시험자의 주된 관심사가 아니라면 피험자 등재는 저조할 것이고 시험에 대한 적절한 관심을 유지시키는데 어려움이 있을 것이다. 교육 기관에서는 시험자의 연구에 대한 호기심으로 인해 임상시험계획서를 위반하지 않도록 주의시키는 것이 중요하다. 또한, 이런 기관에서는 임상시험 결과의 출판이 아주 중요하기 때문에 의뢰자는 임상시험을 시작하기 전에 출판에 대한 의뢰자의 정책을 명확하게 기술해야 한다. 즉, 의뢰자의 임상개발 프로그램을 벗어나는 부분에 몰두하는 뛰어난 교육 기관이 많다는 것이다.

#### 5.2.1.4 임상시험실시기관 관리 수탁 기관(Site Management Organization - SMOs)

SMOs는 일련의 임상시험실시기관들을 모아서 임상시험을 수행하도록 하기 위해 중앙에서 그 기관들을 그룹화 한다. SMOs는 시험기관에서의 임상시험 수행 과정을 표준화하고 종종 표준화된 임상시험 관련 자료(표준업무지침서(SOPs), study file procedures 등)를 그룹 내의 각 기관에 제공한다. 많은 SMOs는 그들의 기관들을 교육하고 정부기관에서 요구하는 문서들을 작성하고 제출하도록 지원한다. 그들은 대부분 임상시험실시기관 홍보와 피험자 모집에 대해 중앙화된 서비스를 제공한다. 그룹 내에 임상시험실시기관을 가지고 있는 SMOs도 있고 파트너십 계약을 맺고 있는 SMOs도 있다.

SMO를 이용하는 경우 CRA 입장에서 다른 형태의 기관을 이용하는 것과 가장 다른 점은 임상시험 과정을 각각의 기관이 아닌 중앙에서 조정할 수 있고, 시험 수행에 대한 일관성을 유지할 수 있다는 것이다.

SMO는 경험이 많은 임상시험 코디네이터 그룹이다. 임상시험을 수행할 시험자를 모집하고, 시험 수행을 돕기 위해 시험자의 사무실에 경험이 많은 코디네이터들을 파견한다. 이 코디네이터들은 임상시험의 운영과 의뢰자/CRO와의 커뮤니케이션을 담당하고, 시험자는 환자를 중심으로 의학적 전문가로서의 역할을 담당한다. 이런 경우 CRA는 연구비 지

급을 포함해서 임상시험의 중요 커뮤니케이션을 코디네이터와 하게 된다(시험자는 보통 SMO로부터 연구비를 지급받는다).

국내의 시험기관의 유형은 1)과 3)이 가장 보편적이며, 4)에서 언급한 SMO는 아직 설립 되어 있지 않다.

### 5.3 시험자/시험기관 평가 및 선정 시 고려 사항 및 과정

#### 5.3.1 잠재적 시험자 선정(Locating Potential Investigators)

잠재적 시험자를 선정하는 데에는 여러 방법이 있다. 한 가지는 회사 내 다른 동료들로부터 추천을 받는 것이다. 임상시험이 많은 회사에서는 시험자에 대한 자체 데이터베이스를 보유하기도 하는데, 이런 데이터베이스에 피험자 등재, 데이터 제출 기간, 증례기록서의 오류율 등의 통계자료가 있다면 매우 유용할 것이다. 이런 데이터베이스나 자료가 없다면 영업/마케팅 부서나 또는 유사한 시험을 실시한 다른 회사의 임상업무 담당자에게 추천을 의뢰할 수도 있다.

또 다른 방법으로는 현재 진행하고 있는 시험자나 관계가 좋은 이전의 시험자에게 추천을 받는 방법인데, 이 경우 시험자가 추천할 의사에게 미리 전화나 멜로 소개를 해 줄 경우 매우 효과적일 수 있다.

시험자와 그들의 전문 분야에 대한 리스트가 있는 웹사이트를 활용할 수도 있다. 이러한 사이트를 통해서 이름과 지역, 전문 분야들의 정보를 확보함으로써 최초 접촉을 쉽게 할 수 있게 해준다.

그리고, 다른 회사 사람들의 네트워킹을 이용하는 것도 훌륭한 방법이 될 수 있다. 당신이 관심을 가지고 있는 분야에서 과거에 성공적으로 임상시험을 수행했던 시험자를 알고 있는지의 여부를 다른 회사 동료에게 물어보는 것이다. 이 방법은 종종 유용한 방법이긴 하지만 추후에 보답을 할 일이 생길 수 있다.

그 외 다음과 같은 방법이 있다.

- 관심있는 분야를 다룬 논문이 게재된 의학 저널을 검색하고 관련 논문의 저자를 접촉한다.
- 계획하고 있는 치료영역과 동일 분야에서 수행하여 정부기관에 제출한 결과를 검색하고 그 임상시험을 수행했던 시험자를 접촉한다.
- 의사들의 명단을 보유하고 있는 전문 기관을 접촉한다.
- 시험자들의 명단을 보유하고 있는 환자권익옹호 단체를 접촉한다.

### 5.3.2 최초 연락(Initial Contact)

만약 잠재적 시험자와 일해 본 경험이 없다면 전화를 통해 최초 연락을 하게 된다. 다른 스태프에게 연락을 남기는 것보다 의사에게 직접 연락하도록 노력하되, 메시지를 남겨할 경우엔, 회사와 소속, 이름을 정확히 얘기하고 향후 계획하고 있는 임상시험에 대한 건으로 통화를 위해 통화가 가능한 시간을 알려달라고 하는 것이 효과적이다. 만약 계속 의사와 전화연락을 하기가 어렵다면 명단에 있는 다른 의사에게 연락을 시도하는 것이 나올 수 있다. 왜냐하면 최초 연락이 어려운 의사와는 항상 연락을 하는데 문제가 많을 수 있기 때문이다.

일단 의사와 직접 통화가 되어 의사가 관심을 나타내면 개발 프로그램과 그동안 진행되어 온 임상시험에 대해 간단히 브리핑을 한다. 국내의 대부분의 의사들은 전화로 듣는 것보다는 직접 방문 또는 메일 등으로 정보를 얻기를 선호한다.

잠재적 시험자가 해당 임상시험에 관심을 보이고 임상시험을 잘 할 수 있는 시험기관이라고 판단된다면 방문 약속을 한다. 방문하기 전에 미리 임상시험계획서나 요약본 등 개발하고 있는 의약품이나 프로젝트에 관한 정보를 보내주는 것이 방문 시 보다 효과적인 논의를 할 수 있다. 회사의 정책에 따라 비밀보장 동의서를 함께 보내어 방문 시 서명된 동의서를 받아온다.

### 5.3.3 평가 방문(Site Evaluation Visits)

CRA가 잠재적 시험자를 평가하기 위해 시험자를 방문 시, 시험자의 경험, 전문성, 임상 시험에 대한 관심도, 스태프, 시설 및 잠재적 환자군에 대해 평가해야 한다. 의뢰 회사는 CRA가 시험자를 평가할 수 있는 구체적인 체크 리스트를 가지고 있어 가이드를 제공해 줄 것이다. 이런 체크 리스트를 이용하는 것은 CRA가 중요한 평가 항목을 누락할 오류를 범하지 않도록 도와줄 것이다(부록 1).

### 5.3.4 평가 시 주요 고려 사항

#### 5.3.4.1 시험자의 경험, 전문성, 관심도

이력서는 시험자의 경험과 전문성을 일반적으로 평가하는데 도움이 된다. 격의 없는 솔직한 대화는 시험자의 연구 능력과 특정 분야에 대한 관심도를 평가하는데 중요하며 유사한 임상시험 경험 유무를 파악할 수 있는 좋은 방법이다. 질문에 대한 대답을 듣는 동안, 프로젝트에 대한 시험자의 관심의 정도를 판단할 수 있는 여러 단서를 파악해야 한다. 즉, 시험자가 CRA가 설명하는 내용을 적극적으로 듣는지, 질문은 적절한지, 대화나 제공된 자료에 관심을 보이는지 등이다. 만약 시험자가 제안한 임상시험에 관심이 많다고 하더라도 도중에 e-mail을 확인하거나 답장을 보낸다면 그의 관심도는 높지 않은 것이다. 임상시험 성공의 중요한 요소 중 하나는 시험자의 관심도이다. 만약 관심도가 높지 않다면 시험자는 임상시험을 자신의 일 중 중요한 것으로 생각하지 않을 것이고 이로 인해 임상시험은 많은 문제가 야기될 수 있다.

CRA는 임상시험계획서에 대한 시험자의 반응을 평가해야 한다. 계획서에 시험자가 수행하기 꺼려하는 부분이 있는지, 시험자가 계획서에 명시되어 있는 대로 기꺼이 임상시험을 진행하고자 하는지, 필요한 경우 위약 사용 등의 임상시험 디자인에 시험자가 만족해하는지, 임상시험과 관련된 특정 파라미터를 제외하고는 임상시험 계획이 의사가 수행하는 일반적인 진료 행위와 일치하는지, 임상시험을 수행하는데 위험한 사항이 없이 모든 항목이 수용 가능한 지를 확인해야 한다. 이러한 평가로부터 임상시험을 잠재적 시험자에게 의뢰하기 전에 내재된 문제를 발견하는 것이 바람직하다.

일반적인 진료 행위와 임상시험을 수행하는데 있어서의 차이점을 시험자와 검토할 수 있는 좋은 시간이 될 수 있다. 만약 시험자가 임상시험 경험이 전무 하거나 적은 경우엔 더욱 중요하다. 차이점을 명확히 이해하지 못한다면 계획서를 위반할 수 있고 이것은 임상시험의 질을 보장하는데 심각한 영향을 초래하거나 임상시험을 조기 종료 시킬 수도 있다.

일반적 진료와 임상시험의 몇 가지 차이점을 살펴보면 다음과 같다.

- 임상시험 중에 발생하는 이상반응의 정의는 일반적인 임상적 발견에 근거하지 않고 법규의 정의를 따른다.
- 계획서에서 금지하지 않은 약물만 병용 처방 할 수 있으며 그 용량과 용법은 표준 방법과 다를 수 있다.
- 질환의 치료 기간도 일반적인 진료 시와 다를 수 있다. 더 길 수도 짧을 수도 있고 피험자의 병원 방문 횟수가 많을 수 있다.
- 위약을 사용하는 경우, 시험자는 임상시험에 참여한 피험자의 상태가 위약을 사용하는데 문제가 없음을 확신해야 한다.

#### 5.3.4.2 시험진 및 시설장비(Staff and Facility)

임상시험을 시험자 혼자서 수행할 수는 없다. 충분한 스태프와 적당한 시설이 필수적이다. 연구 코디네이터는 임상시험을 수행하는데 필수적이므로, 연구 코디네이터가 없는 시험기관에서 임상시험을 수행하는 것은 바람직하지 않다. 코디네이터는 피험자의 등재 및 방문 일정을 조정하고 임상시험의 기록을 관리, 증례기록서를 기록하는 자로서 CRA가 1차적으로 연락하는 사람이다. 평가 방문 시 CRA는 연구 코디네이터를 만나서 충분히 인터뷰를 해야 한다. 만약 임상시험에서 특별한 전문가(영양사 등)를 필요로 한다면 CRA는 평가 방문 시 이러한 사람들과의 인터뷰도 요청해야 한다. 스태프가 임상시험 수행 경험이 있는지, 그들의 이동율은 얼마나 되는지를 알아보아야 한다.

임상시험을 진행하기 위해서는 임상시험을 수행할 적당한 사람들이 있는가도 중요하고 그들이 임상시험에 얼마나 시간을 할애할 수 있는지도 매우 중요하다. 종종 시험자는 CRA에게 임상시험을 수행할 충분한 사람들을 갖추고 있다고 확신을 주지만, CRA가 연

구 코디네이터와의 인터뷰에서 이미 너무 많은 시험이 진행 중이라 추가적인 임상시험은 코디네이터가 일을 수행하는데 심각한 문제를 일으킬 수 있음이 밝혀지기도 한다. 시험자의 사무실에서 일하는 사람들은 친절한지, 당신이 피험자라면 이 사람들의 태도를 어떻게 느낄 것인가를 평가해야 한다. 대부분의 시험자들은 평가 방문 시 CRA에게 자신이 확보하고 있는 시설을 보여주고자 하므로, CRA는 이를 받아들여 면밀히 살펴보아야 한다. 즉, 시험약과 다른 공급 물품들을 보관할 공간은 충분한지, 시험약 보관을 위한 장소가 있는지, 임상시험에 필요한 실험장비가 있는지 등이다. CRA가 모니터링을 할 수 있는 공간 유무도 확인해야 하는데 이는 모니터링 시 증례기록서에 기재된 내용이 근거문서와 일치하는지 여부를 확인하는 작업을 무릎에 올려놓고 하거나 검사용 테이블에 놓고 하는 것은 매우 힘든 일이기 때문이다. 시설은 깨끗하며 잘 유지되고 있는지, CRA가 근거문서를 보거나 피험자의 병원 및 의무 기록 등을 보지 못하게 하는 병원 정책이 있는지도 알아보아야 한다.

#### 5.3.4.3 잠재적 피험자군(Patient/Subject Population)

원활한 임상시험 진행에 있어 가장 중요한 문제는 정해진 기간 내에 적합한 환자를 등재시키는 것이다. 결과적으로, 잠재적 시험자와 인터뷰할 때 CRA는 등재 가능성이 있는 잠재적 피험자가 어느 정도 되는 지를 철저히 평가해야 한다. 또한, 피험자를 시험자가 보유하고 있는 현재 환자들 중에서 등재시킬 것인지 아니면 다른 곳에서 데려올 것인지 확인해야 한다. 또한, 시험자가 환자를 같은 병원의 다른 의사로부터 데려올 수 있을지, 환자 모집 광고가 필요한 기관인지에 대해서도 파악하여야 한다.

만성질환 임상시험의 경우는 급성질환 임상시험보다 등재 가능성을 평가하기가 쉽다. 예를 들어, 당뇨병이나 류마티스 질환의 경우엔 시험자가 현재 진료하고 있는 환자들 중에 적절한 환자를 등재시킬 수 있을 것이다. 그러나 급성질환 임상시험의 경우는 과거 통계 자료에 근거할 수밖에 없다. 폐렴의 경우, CRA는 시험자가 지난 1년 동안 진료한 환자가 얼마나 되는지를 확인해야 하는 것이다. 따라서, 만성질환 및 급성질환 임상시험 모두 환자군에 대한 기록을 철저히 조사하는 것이 추후 시험에서의 피험자 등재율을 추정하는데 유리하다.

그러나 안타깝게도, 피험자 등재에 대한 추정은 항상 너무 높다. 따라서 일부 CRA는 "Having" 방법을 사용하기도 한다. 임상시험계획서의 주요 제외기준 각 항목에 대해 등재 가능한 환자 수를 반으로 추정한다. 이 방법으로 추정한 최종 환자 수가 실제로 달성할 수 있는 등재 피험자 수에 근접할 것이다.

- The "Having" Technique

시험자가 "난 시험의 대상 질환을 가진 환자를 500명 보유하고 있다"고 하고 계획서에 주요 제외기준이 5항목이 있다면 각각에 대해 환자 수를 50%씩 감소시킨 결과가 등재시킬 수 있는 예상 피험자 수이다.

### 5.3.5 기타 요소

그 외에 평가 방문 시 CRA 가 검토해야 할 몇가지 항목이 있다. 우선, 시험기관에서 지금 진행하고 있는 임상시험이 있는지, 의뢰하고자 하는 임상시험과 같은 기간에 계획하고 있는 임상시험이 있는지, 경쟁 임상시험이 있는지를 파악해야 한다. 경쟁 임상시험은 등재하여야 할 피험자가 유사하므로, 등재 목표를 달성하려면 다른 의뢰자에 의한 경쟁 임상시험이 없어야 하며, 이는 매우 중요하다. 경쟁 임상시험을 평가하는데 있어서 동일한 시험 기관에서 진행되고 있는지 뿐만 아니라 동일한 지역에서 이루어지고 있는지의 여부를 평가하는 것도 중요하다. 그런 임상시험들은 피험자 등재에 경쟁을 하게 되고 따라서 피험자 등재 목표에 영향을 미치게 된다. 확인하여야 할 다른 요소는 임상시험 기간이다. 너무 많은 임상시험이 동시에 진행된다면 시험자는 임상시험에 많은 주의를 기울일 수 없게 된다. CRA는 임상시험에 이용하게 될 실험실과 약국도 점검해야 한다. 최근 인증 유무 및 시험을 진행할 만한 시설인지의 여부를 평가하여야 하며, 시험약의 투약을 담당할 관리 약사와도 논의를 해야 한다. CRA는 시험자가 임상시험심사위원회의 심의 및 승인 과정을 숙지하고 있는지의 여부와 심의를 할 임상시험심사위원회에 대해서도 점검을 해야 한다. 임상시험심사위원회의 정기적 심의 여부 및 심의 빈도를 확인하고, 임상시험 및 관련 문서를 심의하고 승인 하는데 소요되는 기간에 대해서도 확인하여야 한다.

연구비 예산안에 대해서도 평가 방문 시 협의될 수 있다. CRA는 의뢰자가 본 임상시험을 위해 책정한 예산 정도와 지급 방법 등에 대해서 시험자와 논의할 수 있다. 또한, CRA는 예산의 내역에 대한 시험자의 의견을 확인하여야 한다. 시험기관이 수용할 수 있는 범위 내에서 쌍방이 최소한 같은 대체적 예산을 세울 수 있도록 하기 위해 의뢰자가 지급하고자 하는 연구비의 범위가 어느 정도인지에 대해 논의하는 것이 적절할 것이다. 연구비에 대해서는 CRA가 그 시험기관에 임상시험 의뢰를 결정한 후에 구체적으로 논의한다.

CRA는 시험기관을 떠나기 전에 철저하게 평가를 해야 하고 추후 참고하기 위해 그 내용을 기록해야 한다. 방문 후에는 며칠 내로 편지 등을 통해 감사를 표하여야 한다. 만약 시험자로 선정된다면 전화로 다시 한번 그 시험기관이 임상시험을 수행할 의지가 있는지를 확인한 후 그 내용을 통보하여야 한다.

## 5.4 임상시험 시작 전 방문(Pre-Study Visit)

시험자 선정을 위한 평가 방문 직후 임상시험이 시작된다면 그 내용은 현 시점에서 매우 가치 있는 정보가 된다. 그러나 때때로 평가 방문 후 임상시험 시작까지 수개월의 기간이 소요되는 경우가 있는데 이때는 임상시험 수행 능력을 재평가하기 위한 임상시험 시작

전 방문을 실시하는 것이 매우 가치가 있다. 이 방문의 경우, 임상시험을 수행하겠다는 시험자의 약속을 확인하는 것을 제외하고는 평가 방문처럼 내용이 다양하지는 않다. 이 방문의 목적은 의뢰자가 그 시험기관이 임상시험을 수행하기에 적합한지를 재확인하는 것이다. 이 방문에서 CRA는 시험자와 계획서에 대해 아주 세부적으로 논의하는 시간을 충분히 가져야 한다. 임상시험 방법 및 피험자의 적합성 여부 등을 판단하는 것 등에 대해 시험자가 숙지하고 있는지, 시험약이나 임상적 측면에 대해 시험자의 생각이 변경되지는 않았는지, 위약 및 대조약 사용에 어떤 문제는 없는지 등에 대해 논의하여야 한다. 때때로 계획서가 작성되는 시점과 임상시험이 시작되는 시점에 시간적 차이가 많아 그 사이에 대상 질환을 치료하는 새로운 표준 요법이 시행되는 경우, 시험자가 이전의 대조약을 사용하기를 원하지 않을 경우도 있기 때문이다.

시험자의 태도, 관심도, 논의 시 반응 등에 대해 세심한 주의를 기울여야 한다. 시험자가 무언가를 말하는 것과 커뮤니케이션과는 차이가 있다. 말이 아닌(non-verbal) 힌트로부터 시험자의 경험과 사람들 간의 관계에 대한 기술 등을 해석할 수 있어야 한다. 시간이 경과하여 경험이 많아질수록 CRA의 사람을 파악할 수 있는 능력은 증가한다.

임상시험이 시작되기 전에 시험자가 개발 프로그램을 다시 한번 검토해보는 것이 나중에 실패하는 것보다 낫다. 경험이 많은 CRA는 계획한 임상시험의 수행에 있어 잠재적 시험자가 소속되어 있는 기관이 적합하지 않다고 말하는 것이 부정적이지 않음을, 즉, 이로 인해 의뢰자가 추후 좀처럼 시험을 의뢰하지 않는 것은 아니라는 점을 시험자로 하여금 알도록 하게 해주어야 한다.

임상시험 시작 전 방문에서는 스태프와 그들의 능력을 재평가해야 한다. 시험자와 스태프에게 계속 기관에 근무할 것인지, 주요 스태프의 이동은 없는지, 임상시험이 진행되는 중에 이직 계획이 있는지의 여부를 확인하여야 한다.

경쟁 임상시험도 다시 확인해보아야 한다. 마지막 평가 방문 이후 수개월이 소요되었기 때문에 그간에 시험기관에서 다른 임상시험을 시작했을 수 있다. 만일 그 임상시험이 경쟁 임상시험이라면 피험자, 코디네이터가 시험을 위해 할애할 시간 및 자원에 있어서 계획한 임상시험과 경쟁하게 될 것이기 때문이다.

시험약 및 공급 물품을 저장할 공간을 비롯하여 여러 시설들이 여전히 적당한지 확인해야 한다. 약국과 실험실에 대한 책임과 의무를 숙지하고 있으며, 이를 수행할 준비가 되어 있는지 확증해야 한다. 만약 약국이 다른 시험에서 이미 사용되고 있다면 당신의 임상시험에 할애할 저장 공간이 있는지 확인해야 한다. 만약 공간이 부족하다면 시험약을 한번에 약국에 보내지 못하고 여러 번에 나누어 보내야 할 필요가 있기 때문이다(약국의 공간이 항상 최우선이다). 시험약에 대해 명확히 이해하고 그에 맞는 보관 장소를 갖추고 있는지 확인해야 한다. 예를 들어 당신의 약이 냉장 보관을 필요로 한다면 시험약 보관을

위한 적절한 공간이 남아 있는지 확인해야 한다.

CRA는 시험자와 피험자 군에 대해 협의해야 한다. 이때 계획서의 선정 및 제외 기준에 대해 심도있게 논의하는 것이 좋다. 마지막 평가 방문 이후 의사의 진료 방법에 변화가 있을 수 있는데 이는 임상시험의 피험자 등재에 나쁜 영향을 미칠 수 있기 때문이다.

이 시점까지 임상시험 시작을 위해 보관해야 하는 문서들을 모두 갖추고 있기를 바라지만 그렇지 못하다면 이번 방문에 미진한 부분을 갖추도록 하여야 한다(부록 2). 만약 임상시험심사위원회가 승인을 했다면, 시험자는 승인서 사본을 보유하고 있어야 한다. 아직 승인서 사본을 가지고 있지 않다면 시작 전 방문 시 회사에서 보관할 사본을 준비한다. 만약 임상시험심사위원회의 승인 이전이라면 임상시험심사위원회의 개최 시기 및 승인 가능 시점을 확인한다. 그리고 시험팀 구성원에 변화가 있다면 그 내용이 1572 양식에 정확하게 반영되어 있는지 확인한다. 만약 변경 내용이 반영되지 않았다면 1572 양식을 개정하고 사본을 수령하도록 한다(미국의 경우).

일반적으로 임상시험 연구비는 임상시험 시작 전 방문 이전에 합의되지만 만약 합의되지 못했다면 이번 방문에서 합의되어야 한다. 연구비 협의 때문에 임상시험 시작이 지연되어서는 안 된다.

가장 기본이 되는 것은 임상시험을 위해 이 시험기관을 이용하는 것이 타당한지 여부에 대한 CRA 의 판단이다. 만약, 조금이라도 개운하지 않은 무엇이 있다면 그 점을 주의깊게 확인하여야 한다. 무엇인가 적절하지 않다고 느낀다면 그것은 실제 적절하지 않을 가능성이 많다. 항상 임상시험이 시작되기 전에 문제를 해결하는 것이 시험이 시작된 후에 해결하는 것보다 낫다.

평가 방문과 시작 전 방문이 잘 진행되었다면, 그리고 임상시험을 수행하기 위한 시험 기관의 능력을 철저히하고 정확하게 평가했다면 성공적인 임상시험 시작을 위해 최선을 다한 것이다.

### 요점정리

- 시험책임자는 실제로 임상시험을 수행하고 책임을 지는 사람이다.
- 시험자 기술서 양식(FDA 1572 양식)에는 시험자의 책임뿐만 아니라 적절한 시험자와 시험 기관에 대한 정보가 기재되어 있다.
- 시험자는 임상시험에 참여한 피험자들의 안전에 대한 궁극적인 책임을 갖는다.
- 시험자는 의약품 및 의료기기 임상시험을 수행하기 위해 필요한 교육을 받고 충분한 경험을 갖고 있어야 한다.

- 시험자는 임상시험 수행에 있어 법규를 준수하지 않거나 임상시험 자료나 보고에 거짓이 있다면 자격을 박탈당할 것이다.
- 잠재적 시험자를 선정하는 방법들
  - 회사 내 추천
  - 현재 진행 중인 시험자로부터의 추천
  - 다른 회사의 사람으로부터의 추천
- 시험기관 평가 방문은 시험기관의 임상시험 수행 능력을 평가하기 위한 가장 좋은 방법이다.
- 평가 방문 이후 임상시험 시작까지 긴 시간이 지났다면 임상시작 전 방문을 실시하여 시험기관을 재평가해야 한다.

### 참고문헌

1. The CRA's Guide to Monitoring Clinical Research, Centerwatch, Karen E. Woodlin, Ph.d. & John C. Schneider
2. Clinical Research Monitor HandBook - GCP Tools and Techniques, Deborah Rosenbaum, Fred Smith
3. ICH guideline for Good Clinical Practice as Published in the Federal Register May 9, 1997.
4. 의약품 임상시험 관리기준(식약청 고시 제 1999-67호)

### 부록

1. 시험기관 평가 점검표
2. 임상시험문서(시험 전)

## 부록 1. 시험기관 평가 점검표

시험기관 명:	임상시험계획서:	날짜:
---------	----------	-----

모든 항목에 대해 서술하십시오.

<p><b>1. 시험자</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 전공, 관련 학회 등을 포함한 의학적 자질과 연구에 대한 관심</li> <li>• 임상/회사의 연구에 대한 경험</li> <li>• 과거 피험자 등록에 대한 실적</li> <li>• 환자 관리에 대한 참여 정도</li> <li>• CRA 방문시 참석 가능성</li> <li>• 최근의 CV</li> </ul>	
<p><b>2. 환자 집단</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 환자의 종류(진단명)</li> <li>• 주요 전공 분야</li> <li>• 매월 관련 진료소 회전 수</li> <li>• 매월 진단을 필요로 하는 새로운 환자 수</li> <li>• 임상시험계획서의 특정 피험자 모집 기준에 대한 설명(해당되는 경우)</li> </ul>	
<p><b>3. 시간</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 해당 연구에 영향을 주는 연구가 있는가?</li> <li>• 시험 참여자, 경력 / 표준 작업량</li> <li>• 그 외 다른 상충되는 책임(구체적으로)</li> </ul>	

<p><b>4. IRB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 중앙 IRB나 지역 IRB를 사용하는가?</li> <li>• IRB 회의 횟수</li> <li>• 제출 기한</li> <li>• 특별히 고려해야 하는 사항</li> </ul>	
<p><b>5. 증례기록서와 근거 문서</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 기재(지시, 작업계획표 등)</li> <li>• 환자 기록에 대한 열람 가능성</li> <li>• 증례기록서 완료 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 누가 증례기록서를 완료할 것인가?</li> <li>- CRF 작성자의 표준 작업량은(강/중/약)?</li> </ul> </li> <li>• 증례기록서를 적절히 제 시간에 완료할 수 있는 시험기관의 능력에 대한 CRA의 평가</li> </ul>	
<p><b>6. 시설</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 추가 메일 주소</li> <li>• 환경의 형태(예, 개인 병원, 클리닉, 병원)</li> <li>• 설명(예, 사무실 공간, 검토 공간)</li> <li>• 모니터링에 대한 적절성</li> <li>• 실험실과 의학 장비의 사용가능성(예, 원심분리기, 냉장고, EKG)</li> <li>• 임상시험약 보관</li> <li>• 임상시험약국 사용 여부</li> <li>• 사용하는 경우, 시험기관의 지침</li> </ul>	

<b>7. 임상실험실</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 지역 임상실험실의 사용가능성</li> <li>• 인증서</li> <li>• 스케줄</li> <li>• 중앙 임상실험실 사용 경험</li> <li>• 장비가 적절성</li> </ul>	
<b>8. 그 외 관련된 발견 사항</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> </ul>	
해당 시험자를 추천하는가? 설명(필요시)	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오

CRA 서명:	날짜:
검토자 서명:	날짜:

## 부록 2. 임상시험문서(시험 전)

임상시험계획서 : \_\_\_\_\_

시험자 : \_\_\_\_\_

### 시험 전

- 임상시험자자료집
- 서명된 임상시험계획서와 개정(해당되는 경우)
- 동의서 양식
  - 피험자에게 전달해야 하는 모든 정보
  - 환자 모집을 위한 모든 광고 자료들
- 각 항목에 해당되는 날짜가 적힌 서면으로 된 IRB 승인서
  - 임상시험계획서 [날짜: \_\_\_\_\_]
  - 개정(해당되는 경우) [날짜: \_\_\_\_\_]
  - 피험자에게 전달할 동의서와 그 외 다른 물품들 [날짜: \_\_\_\_\_]
  - 광고(해당되는 경우) [날짜: \_\_\_\_\_]
  - 피험자 보상(해당되는 경우) [날짜: \_\_\_\_\_]
- 시험자와 시험 담당자의 이력서
- 임상실험실 정도관리증과 정상 수치
- 시험관련 설명서(해당되는 경우)
- 배송 기록
- 맹검 시험의 경우, 맹검 해제 절차
- Financial disclosure 용지(해당되는 경우)
- 계약서
- 의뢰자마다 해당되는 특정 문서

비고

---

---

---

## 제6장 임상시험계획서 및 증례기록서의 개발

### 학습목표

임상시험을 시작하기 위해서는 반드시 결정하고 준비해야 하는 임상시험 설계, 임상시험 계획서와 증례기록서의 중요성과 기본 개념을 이해하고, 실제 임상시험 수행에 있어 이를 적용할 수 있어야 한다.

- 임상시험 설계에 대한 일반적인 사항을 이해하고 이를 설명할 수 있어야 한다.
- 임상시험 계획서 작성에 필요한 사항을 이해하고 의학적 지식을 가진 전문가, 통계학자와 함께 임상시험 계획서를 작성할 수 있어야 한다.
- 증례기록서 작성에 대한 사항을 이해하고 잘 작성된 증례기록서는 어떤 것인가를 설명할 수 있어야 한다.

본 장에서는 임상시험을 시작하기 전에 반드시 선행되어야 하는 임상시험 설계(디자인), 임상시험 계획서 및 증례기록서 작성에 대해 소개한다. 임상시험 계획서와 증례기록서는 CRA 업무에 있어서 가장 중요한 문서 중 하나이므로 CRA가 이러한 자료를 작성하는 과정에 직접 참여하지 않더라도 각각의 문서에 대해 정확하게 이해하고 있어야 한다. 본 장의 설명은 임상시험 설계(디자인), 임상시험 계획서, 증례기록서의 순서대로 이루어지는데, 이는 실제 임상시험을 준비할 때 진행되는 순서이기도 하다.

### 6.1 임상시험 설계(디자인)

CRA는 임상시험 설계의 핵심적인 내용에 관해 기본적인 이해를 하고 있어야 한다. 본 장에서는 일반적으로 많이 사용되는 임상시험 설계와 용어에 대해 살펴볼 것이다. 대부분의 경우 통계학자와 의학적 지식을 가지고 있는 전문가(예를 들어 medical monitor 등)가 상의하여 적절한 임상시험 설계를 결정하게 된다.

#### 6.1.1 피험자수 결정

임상시험에 얼마나 많은 피험자를 모집할지 결정하기 위해서는 여러가지 요소를 동시에 고려해야 한다. 피험자수는 일반적으로 통계학자가 산출하는데, 이는 다음의 3가지 변수에 기초한다:

- 치료군간 예상되는 효과의 차이(크기)
- 분석될 최종 평가변수의 다양성(variability)

- 통계학적으로 유의한 효과를 관찰할 수 있는 희망 확률(이를 통계학적으로는 검정력이라고 하며, 일반적으로 최소 80%로 설정한다).

“치료군간 예상되는 효과의 차이”는 시험약과 대조약(위약 또는 활성 대조약) 사이에 예상되는 차이라고 할 수 있다. 예를 들어, 시험약이 피험자의 70%에서 효과가 있을 것으로 기대되는 반면 대조약을 투여받은 피험자의 50% 정도에서만 효과를 기대한다면 효과의 차이는 20%이다. 효과의 차이를 결정하는 데는(특히 신약의 2상 임상시험의 경우) 항상 약간의 추측이 사용된다. 이는 다양한 임상시험을 통해 충분한 데이터를 수집하기 전까지는 효과의 차이(크기)에 대한 많은 정보를 가지고 있지 않기 때문이다.

피험자수를 산출하기 위해서는 효과의 크기를 알아야 하고, 효과의 크기에 대한 정보 없이는 피험자수를 계산할 수 없다. 실제 업무를 진행할 때, 초기 2상 임상시험에서 많은 추측을 바탕으로 연구를 진행하고, 이러한 임상시험에서 수집된 정보들을 후기 임상시험의 피험자수를 결정하는데 사용한다. 개발이 진행되고 시험약에 대해 보다 잘 알게 되면서 효과의 크기를 정확하게 예측할 수 있게 되며 이는 결국 좀 더 쉽게 피험자수를 산출할 수 있도록 해 준다. 3상 임상시험을 할 때쯤이 되면 효과의 크기 예측은 비교적 정확해진다.

효과의 크기가 크면 필요한 피험자수는 적어진다: 즉, 두 가지 치료법의 효과 차이가 크면 더 적은 수의 피험자라도 두 치료군 간의 차이를 통계학적으로 유의하게 증명할 수 있다는 것이다.

효과의 크기를 결정함에 있어 1상 및 초기 2상에서는 주로 추측(educated guess)에 의존하게 되지만 3상 임상시험 단계 정도가 되면 상당히 정확해진다. 효과의 다양성(variability) 역시 통계학적으로 필요한 항목(statistical parameter)이며 과거의 비임상시험 및 임상시험에서 수집된 정보, 임상시험에 참여하는 시험자들로부터 얻는 지식에 기초하여 통계학자가 결정한다. 효과의 크기와 variability가 결정되면 통계학자는 검정력 곡선(power curve)을 만들 수 있는데 이는 다양한 검정력에 따른 피험자수를 보여주는 것이다. 이러한 방법으로 치료효과를 증명하기 위한 임상시험에 충분한 수의 피험자들을 산출한다.

이렇게 계산한 피험자수는 임상시험이 최종적으로 종료되는 시점에서 분석을 위해 필요한 피험자수를 의미한다. 그러나 연구를 시작하는 모든 피험자가 임상시험을 끝까지 마치는 경우는 거의 없다. 피험자는 여러 가지 이유로 인해 도중에서 탈락하기도 한다. 결국 임상시험을 끝까지 완료하지 못하는 피험자를 감안하면 원래 필요한 수 보다 많은 피험자가 연구를 시작해야 한다. 만약 피험자의 25% 정도가 중도에 탈락한다고 예상한다면 계산된 피험자수보다 적어도 25%의 피험자를 더 모집해야 한다.

필요한 수보다 약간 많은 수의 피험자수를 모집하는 것이 여러 가지 위험성을 낮추기 때문에 의뢰자에게는 유리하지만 피험자수가 증가할수록 비용이나 시간적 측면에서 관리하기가 더욱 어려워지므로 적절한 피험자수를 결정하는 것이 매우 중요하다.

#### 6.1.1.1 위약반응대위약효과(Placebo response versus placebo effect)

위약을 투여받는 피험자가 위약에 치료 효과를 전혀 보이지 않는다고 가정할 수 있으면 좋겠지만 현실에서는 꼭 그렇지만은 않다. 때로는 위약에 명확하게 반응을 나타내는 경우도 있다. 예를 들면, 우울증나 불안 같은 임상시험에서 위약반응이 25~40% 정도 되는 것은 일반적인 일이다.

임상시험에서 피험자는 좀 더 자주 병원을 방문하여 많은 의학적 검사를 받으며 시험자 및 임상시험 코디네이터의 집중적인 관심과 치료를 받는다 - 이러한 모든 부가적인 관심은 피험자들이 위약만 투여받는 경우에도 증상이 호전되는 것처럼 느끼기에 충분하다.

또한 위약 투여만으로도 실제 증상이 상당히 호전됨을 보고한 연구들도 많이 있다(예를 들어, 혈압이 낮아지거나<sup>1</sup>, 수술 후의 통증이 완화되거나<sup>2</sup>, 우울증, 불안, 정신분열증 같은 심리상태가 안정<sup>3</sup>된다는 결론).

위약 효과에 대하여 보고한 연구 결과들이 많이 있지만 이는 본장에서 다루고자 하는 주제에서 벗어나기 때문에 더 이상 논하지는 않을 것이다. 그러나 위약효과가 실제 임상시험을 진행할 때 여러 가지 면에 상당한 영향을 미친다는 것을 반드시 이해해야 한다.

#### 6.1.2 통계학적 유의성(Statistical significance)

통계학적 유의성은 어떤 사건(예를 들어 두 치료군 간의 차이)이 단지 확률에 의해서만 일어날 가능성과 관련이 있다. 의뢰자가 시험약을 위약 또는 활성 대조약과 비교하는 임상시험을 한다면 의뢰자는 개발 중인 시험약에 유리한 쪽으로 통계학적 차이가 있기를 기대할 것이다. 일반적으로 유의수준은 5% 또는  $p=0.05$ 로 한다( $p$ =probability).

시험약이 유의수준 0.05에서 위약보다 효과가 있다는 것이 의미하는 바는 반드시 그 시험약이 실제 위약보다 우수하다는 것은 아니며 단지 두 치료군 간에 분명한 차이가 있다고 확신할 수 있는 근거를 제공하는 것이다.

통계학적으로 유의한 차이가 있다는 것이 두 군간 차이의 크기(magnitude of difference)나 차이에 대한 임상적 의미를 말하는 것은 아니다. 두 군간 차이가 실제 임상적으로는 무엇을 의미하는가에 대한 논의는 연구에 사용된 평가변수의 실제 값들을 근거로 이루어져야 한다.

예를 들어, 우울증 평가에 사용되는 Hamilton Depression Rating Scale(HAM-D)의 총점

에 대한 최종 평균이 시험약 군에서는 10.6, 위약군에서는 13.2이라면 차이(2.6)는 통계적으로  $p=0.05$ 에서 유의하다. 이것은 이러한 차이가 우연히 일어날 가능성이 5% 정도밖에 되지 않음을 의미하는 것이다. 두 군간에 생긴 2.6이라는 차이가 임상적으로 유의한지에 대한 판단은 임상적 경험과 지식을 가지고 있는 임상 의들이 판단할 문제이다.

### 6.1.3 임상시험에서 대조군의 사용(Control group used in clinical trials)

대조시험에서 피험자는 치료군과 대조군의 2개(또는 그 이상)의 군으로 나누어진다. 대조군이 위약이나 이미 시판중인 활성 치료제를 제공받는 반면, 치료군의 피험자는 시험약을 제공받는다. 대조군은 임상시험에서 새로운 치료법의 안정성과 유효성을 비교하기 위한 baseline으로 이용된다.

다음은 대조군의 3가지 주요 유형이다.

#### 6.1.3.1 위약대조군(Placebo control)

위약 대조군을 사용한다는 것은 하나의 군에는 시험약을, 다른 군에는 위약을 투여한 후 결과를 비교한다는 것을 의미한다. 위약을 사용함으로써 임상시험에 참여하기 때문에 생길 수 있는 심리적 영향을 어느 정도 통제할 수 있고 단순히 질병 자체의 변화 또는 다른 외부적인 요인으로 인해 발생하는 시험약의 이상반응을 보다 객관적으로 평가할 수 있다.

미국에서, 위약 대조 임상시험은 매우 일반적이고 모든 경우에 FDA에게 가장 선호하는 연구 설계이다. 단, 위약의 사용이 비윤리적인 경우(예를 들면 치료에 효과를 보이는 것으로 알려진 감염질환)에는 이에 해당하지 않는다. 이에 비해 다른 많은 나라에서는 위약의 사용을 억제하기도 한다. 그러나 위약 대조군을 사용하지 않으면 활성 치료약이 실제 효과가 있는지를 판단하기 어려운데 이는 관찰된 치료 결과가 시험약의 치료 효과가 아닌 위약의 효과 때문에 나타났을 가능성도 있기 때문이다.

#### 6.1.3.2 활성 대조군(Active comparator control)

위약이 윤리적으로 사용될 수 없는 경우에 시험약을 다른 활성 대조약과 비교한다. 많은 경우 대조약은 이미 시판되고 있는 제품일 가능성이 많다: 대조약은 해당 질병에 오랫동안 사용되어 온 표준 치료제인 경우가 많으나, 최근에 개발되었거나 많은 관심을 불러일으키고 있는 치료제 또는 시장을 선도하고 있는 치료제일 수도 있다. 대부분 의뢰자는 시험약이 대조군에 비해 통계학적으로 우수한 효과를 보이기를 원한다. 그러나 시험약, 대조약 투여군에서 일정 효과가 관찰되었다고 해도 그 결과는 위약 효과로 인한 것일 수 있으므로 활성 대조군 임상시험에서는 이러한 위약효과를 구분할 방법이 없다.

때때로 위약과 활성 대조약이 모두 임상시험에 사용되어 3 종류의 치료군이 생길 수도 있다. 이러한 디자인은 위에서 논한 잠재적인 위약효과를 제거할 수 있기 때문에 우수하

다고 여겨진다. 이런 경우 위약보다 활성약에 더 많은 피험자가 모집된다. 만약 전체 피험자수의 1/3이 각각 3개의 군(시험약, 위약, 활성 대조약)에 무작위 배정된다면 2/3은 치료약을 받게 되고 1/3만이 위약을 투여받게 된다. 많은 피험자가 실제 치료효과가 있는 약물을 받기 원하기 때문에, 이러한 대조군 설계가 많은 경우 설득력을 가진다.

### 6.1.3.3 과거 대조군(Historical control)

상황에 따라서 과거 대조군이 임상시험에 사용되기도 한다. 여기에는 두가지 종류가 있는데 그 중 하나는 같은 피험자에게서 데이터를 얻는 경우이다(치료를 받지 않는 경우, 같은 치료를 받는 경우, 다른 치료를 받는 경우). 이러한 과거 대조군은 뒷부분에서 논의 될 교차 임상시험(crossover)에서 주로 사용된다.

과거 대조군의 또 다른 종류는 다른 환자들에게서 얻은 데이터와의 비교하는 것이다(치료를 받지 않는 경우, 같은 치료를 받는 경우, 다른 치료를 받는 경우). 이러한 방법은 더 이상 새로운 치료법이 없는 경우, 새로운 항암 치료제를 연구하는데 많이 사용된다. 임상 시험 결과는 치료하지 않은 유사한 암 환자의 치료율이나 사망률과 비교된다. 예를 들어, 만약 특정 암을 가진, 치료받지 않은 환자의 사망률이 특정 기간동안 35%이고 같은 암의 임상시험 피험자(치료를 받은) 사망률이 25%라고 하면, 이는 시험약의 사용으로 유의한 차이를 이끌어냈다고 할 수 있다.

### 6.1.4 비뒤림(bias)의 최소화

Webster' Dictionary의 정의에 따르면“Bias”는 “한 가지만을 표출되거나 답하도록 하는 선택으로 sampling이나 testing 에 나타나는 전반적인 오류(systematic error)”이다<sup>4</sup>. 임상 시험에서 이러한 전반적인 오류는 데이터를 왜곡시키고 잘못된 결론으로 이끌 수 있다.

비뒤림(bias)은 임상시험에 관련된 모든 사람(의뢰자, 시험자, CRA, 임상시험 피험자)에서 생길 수 있다. 시험자는 각 환자가 치료 후 보일 반응을 미리 예상해 치료군을 배정하는 식의 비뒤림(bias)을 보일 수 있다. 또한 bias는 평가자(시험자, 코디네이터)가 시험약의 치료 효과를 미리 예측하고 피험자에게 결과를 평가하는 경우에도 나타날 수 있다. 평가자가 특정한 시각(예를 들어 결과를 미리 기대, 예측하는 경우) 편견 없이 판단을 내리는 것은 어려운 일이다.

비뒤림을 없애기 위해 임상시험에서 사용되는 두 가지의 주요 기법은 맹검(blinding)과 무작위배정(randomization)이다.

#### 6.1.4.1 맹검(Blinding)

맹검은 임상시험에서 피험자에게 어떠한 치료법이 사용되는지에 대한 정보를 공개하지 않는 것을 말한다. 임상시험에서 주로 맹검되는 사람들은 피험자와 시험자, CRA, 통계학자이다. 맹검은 각 치료군의 치료법이 동일하게 보이도록 하는 것이다. 만약 치료법을 같

게 보이도록 하는 것이 불가능하다면 맹검은 시험자가 맹검된 상태로 피험자를 평가하는 반면, 임상시험과 관련이 없는 다른 사람이 시험약을 관리하는 방법으로 행해질 수 있다. 가장 일반적인 맹검 방법으로는 다음과 같은 것들이 있다.

- 삼중맹검(triple blind): 피험자, 시험자, 의뢰자의 CRA, 통계학자 모두 특정 피험자에게 어떤 치료법이 행해지는지 알지 못한다.
- 이중맹검(double blind): 피험자와 시험자 양쪽 모두 특정 피험자에게 어떤 치료법이 행해지는지 알지 못한다.
- 단일맹검(single blind): 피험자는 어떤 치료법이 행해지는지 모르지만 시험자는 아는 경우.
- 공개(open label): 맹검되지 않는다. 피험자와 시험자 모두 어떤 치료법이 행해지는지 아는 경우.

#### 6.1.4.2 무작위배정(Randomization)

무작위배정은 피험자가 무작위로 치료군에 배정되는 방법이다. 무작위배정 코드는 보통 시판된 computer program에 의해 생성되는 randomization code scheme을 사용해 만든다. 무작위배정은 피험자가 치료군에 배정되는데 있어 일정한 원칙(패턴)이 없게 함으로써 임상시험에서의 bias를 줄이는데 도움이 된다. 이는 또한 어떤 피험자의 맹검을 해제한다고 해도 나머지 피험자들에서는 맹검이 유지되면서 임상시험이 진행될 수 있게 한다. 만약 피험자가 모집되는 순서에 따라 치료군 A, B에 배정된다면 비록 시험약 자체는 맹검되었다고 해도 시험자가 다음 배정될 치료군에 대해 알게 되므로 진정한 맹검을 할 수 없게 된다(표 6.1 참조).

표 6.1 Assignment Scheme

피험자	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
시험약	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B

무작위배정은 말 그대로 무작위로 진행되기 때문에 시험자는 패턴에 대해 알지 못한다. 맹검된 시험약이 실시기관으로 보내질 때 각 시험약에는 피험자 번호(Subject #101, Subject #102... 등)가 인쇄된다. 시험자와 다른 임상시험 관련자는 피험자에게 주어지는 치료법이나 무작위배정 scheme이 아닌 피험자 번호만을 보게 된다. 무작위 배정은 아래와 같은 방법으로 이루어진다.

표 6.2 Random Treatment Pattern

피험자	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
시험약	B	B	A	A	A	B	B	B	A	B	A	A

위의 두 가지 예시 모두 12명의 피험자가 있고 6명의 피험자가 각 치료군에 배정되었다. 그러나 무작위 배정에서는 배정에 대한 특정 순서가 정해져 있지 않기 때문에 다음 치료법에 대해서 예상하기가 쉽지 않다. 때때로 무작위배정은 각 치료법에 대해 같은 수로 이루어진 피험자 집단(block)을 단위로 이루어진다. 위의 무작위배정 방법에서 6명 피험자를 하나의 block으로 보면 각 치료군에 세 사람씩을 포함하는 것을 알 수 있다. 이를 블록 무작위배정(block randomisation)이라고 한다. 무작위배정에서는 피험자와 시험자, CRA가 이러한 배정 패턴을 모르는 것이 매우 중요하다. 만약 그들이 알게 된다면, 이는 결국 치료에 대해 맹검이 해제될 수 있다. 이는 bias를 가져오고 무작위배정과 맹검에서 얻어지는 이점을 기대할 수 없게 된다.

무작위배정과 맹검은 보통 함께 사용되고 임상시험에서의 bias를 막는 최선의 방법이 된다.

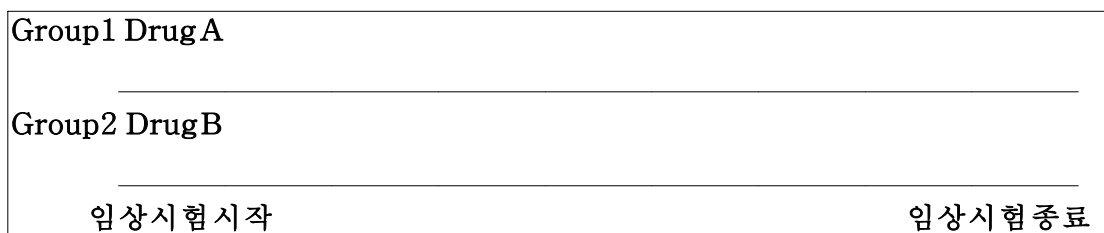
### 6.1.5 흔히 사용되는 임상시험 설계

임상시험을 위한 많은 종류의 통계학적 설계가 있지만 CRA가 접하게 되는 임상시험의 대부분은 오직 2가지 종류이거나 그들의 변형들이다. 임상시험 설계에 대해 좀 더 알고 싶다면 Guide to Clinical Trials(Bert Spilker)<sup>5</sup>가 좋은 참고서적이 될 수 있을 것이다.

#### 6.1.5.1 평행(Parallel)

임상시험에서 사용되는 가장 일반적이고 간단한 설계방법이다. 각 피험자는 하나의 치료군에 배정되어 끝까지 동일한 치료를 받는다. 여기에는 2개 이상의 치료군이 있을 수 있다(표 6.3 참조).

표 6.3 Parallel 임상시험

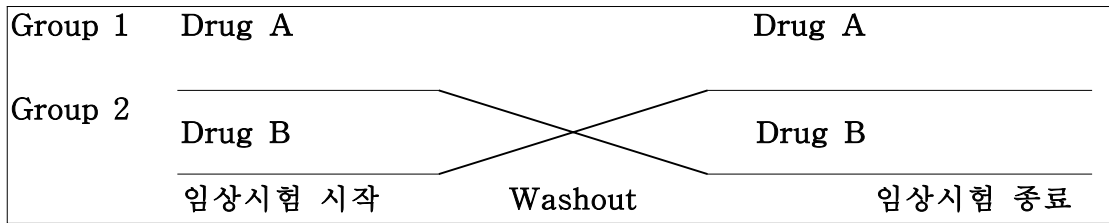


결과분석에서는 각각의 치료군을 비교하게 된다.

#### 6.1.5.2 교차(Crossover)

교차설계에서는 각 그룹이 2개의 치료를 모두 받게 되므로 다소 복잡해진다. 교차설계는 평행 임상시험처럼 시작하여, 중간지점을 지나 서로 다른 치료군으로 바꾸게 된다. 대부분의 경우 치료군을 바꾸는 경우 washout period를 가지게 된다. 가장 단순한 형태의 교차 임상시험이 표 6.4에 도식화되어 있다.

표 6.4 교차 임상시험



이 설계에서 각 투여군은 다른 투여군 뿐 아니라 그 자신과도 비교할 수 있다. 교차설계는 평행설계에 비해 variability가 적다. 그러나 많은 약물이 투약 중단 후에도 carryover, residual effect를 가지고 있으며 이를 정확히 측정하기는 쉽지 않다. 이러한 설계는 bioavailability 연구에서 많이 사용되는데 carryover effect를 없애기 위해 반감기의 10배 이상에 해당하는 기간을 washout period로 설정한다. 교차설계에는 다양한 변형이 있지만 일반적인 조건은 동일하다.

임상시험은 복잡하고 그들만의 규칙과 용어들이 있다. CRA는 임상시험 설계와 빈번히 사용되는 용어에 대해 잘 알고 있어야 한다. 임상시험에서 기본적인 설계가 결정되면 임상시험 계획서를 작성해야 한다.

## 6.2 임상시험 계획서 작성(Developing a Protocol)

임상시험 계획서는 임상시험의 청사진이며 임상시험이 어떻게 수행되어야 하는지를 설명하는 문서이다. 임상시험 계획서가 잘 작성되고 임상시험 설계가 제대로 이루어져야 양질의 자료를 얻을 수 있음은 매우 자명한 일이다.

CRA 한 사람이 임상시험 계획서를 처음부터 끝까지 모두 작성해야 하는 경우는 거의 없지만, 임상시험 계획서의 일부분에 대해 작성을 요청 받을 수도 있다. CRA가 임상시험 계획서 작성에 직접 관여하지 않는다고 하더라도, 임상시험 계획서 작성에 대한 기본적인 내용을 이해하는 것은 중요하다. 임상시험 계획서는 임상시험의 기본적인 문서이며 모든 CRA가 모니터링을 할 때 이용된다. 따라서 임상시험 계획서 작성에 대한 기본적인 사항을 이해하는 것은 CRA가 보다 효율적이고 쉽게 업무를 진행할 수 있도록 해 줄 것이다.

CRA는 임상시험 계획서 내용을 이해하고 중요한 의학적 정보 뿐 아니라 해당 임상시험에 중요한 사항들이 누락되지는 않았는지 판단할 수 있어야 한다. CRA는 적어도 각종 행정적인 측면에서 임상시험 계획서가 실제로 실행가능한지를 판단할 수 있어야 한다. CRA가 알아야 할 문서 중에서 이보다 더 중요한 것은 없다. 실제 시험자들이 CRA에게 가지는 불만 중에는 CRA가 임상시험 계획서를 제대로 이해하지 못하고 업무를 진행하기 때문에 생기는 사항들도 많이 있다.

임상시험 설계와 임상시험 계획서 작성은 과학적인 방법과 지식, 관련 규정에 대한 이해가 요구된다. 임상시험 계획서 작성에 대한 좀 더 자세한 내용을 공부하기 원한다면 Bert Spilker<sup>6</sup>의 교재를 참고하길 바란다.

### 6.2.1 임상시험계획서의 내용(Contents of a Protocol)

회사마다, 혹은 같은 회사라고 해도 작성자에 따라 다양한 형태의 임상시험 계획서가 만들어질 수 있다. 그 내용은 연구하고자 하는 치료 분야에 따라 매우 다양할 것이다. 그러나 대부분의 의뢰자들은 표준작업지침서(Standard Operating Procedures, SOP)에 계획서의 양식을 규정해 놓고 있다.

시험약의 개발 단계에 따라서도 임상시험 계획서에 차이가 있을 수 있다. 1상 임상시험 계획서는 2상, 3상보다 비교적 flexible하고 덜 상세하다. 왜냐하면 1상 임상시험은 개발의 초기단계이므로 시험약이 인체에 어떤 영향을 미치는지 잘 알려지지 않았기 때문이다. 1상 임상시험 계획서는 주로 중요한 원칙과 계획을 포함하는데 다음 사항에 대한 설명이 포함되어야 한다:<sup>7</sup>

- 모집할 피험자 수
- 안전성에 관련된 제외기준
- 투약기간, 투여량, 이를 결정하기 위한 방법 등의 투약 계획
- 생체징후나 실험실 검사와 같은 안전성 관련 검사 항목에 대한 상세한 설명

2상, 3상 임상시험 계획서는 연구의 모든 측면에서 매우 상세하게 설명되어야 한다. 약사법 시행규칙 제 28조에는 임상시험 계획서에 포함되어야 할 내용에 대해 다음과 같이 규정하고 있다.

- ◆ 임상시험의 명칭 및 단계
- ◆ 임상시험의 실시기관명 및 주소
- ◆ 임상시험의 책임자, 담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명
- ◆ 임상시험용 의약품등을 관리하는 약사의 성명 및 직명
- ◆ 임상시험의 의뢰자명 및 주소
- ◆ 임상시험의 목적 및 배경
- ◆ 임상시험용 의약품등의 코드명이나 주성분의 일반명, 원료약품 및 그 분량, 제형 등
- ◆ 대상질환
- ◆ 피험자의 선정기준, 제외기준, 목표한 피험자의 수 및 그 근거
- ◆ 임상시험의 기간
- ◆ 임상시험의 방법(투여·사용량, 투여·사용방법, 투여·사용기간, 병용요법 등)
- ◆ 관찰항목·임상검사항목 및 관찰검사방법

- ◆ 예측 부작용 및 사용상의 주의사항
- ◆ 중지·탈락 기준
- ◆ 효과 평가기준, 평가방법 및 해석방법(통계분석방법)
- ◆ 부작용을 포함한 안전성의 평가기준, 평가방법 및 보고방법
- ◆ 피험자동의서 양식
- ◆ 피해자 보상에 대한 규약
- ◆ 임상시험후 피험자의 진료 및 치료기준
- ◆ 피험자의 안전보호에 관한 대책
- ◆ 그 밖에 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항

위의 사항은 최소한의 요구사항이며 거의 모든 임상시험 계획서는 추가적인 요소가 포함된다. 대부분 사용하는 임상시험 계획서의 목차는 다음과 같다.

- 표지(Title page)
- 요약(Summery)
- 개요(Abstract)(선택사항)
- 목차(Table of contents)
- 서론(Introduction)
- 목적(Objectives)
- 임상시험 설계(design)
- 무작위 배정 및 맹검(Randomization and blinding)
- 피험자 선정 기준(Subject selection)
- 피험자 모집(Subject enrollment)
- 동의서 취득(Informed consent)
- 스크리닝 절차(Screening procedure)
- 피험자의 대체(Replacement of subject)
- 치료방법(Treatment)
- 병용약물(Concomitant medication)
- 검사, 처치 및 관찰 항목(activities and observations)
- 이상반응(Adverse event)
- 자료 기록 방법(Data recording instruction)
- 자료의 질 보증(Data quality assurance)
- 분석 계획(Analysis plan)
- 이익과 위험(Risks and benefits)
- 참고문헌(References)
- 부록(Appendices)

각각의 항목에 대한 간략한 설명이 아래 소개될 것이다.

## 6.2.2 임상시험계획서의 일반적인 사항

### 6.2.2.1 표지(Title Page)

모든 임상시험 계획서에는 표지가 있어야 한다. 표지에 기록될 필수 정보는 다음과 같다:

- 임상시험 제목 : 제목은 유사한 임상시험의 계획서와 구별될 수 있도록 특정 정보를 담고 있어야 한다. 시험약, 질환, 설계, 임상단계에 대한 내용을 포함하는 동시에 간결해야 한다.
  - 예: 불안장애 환자를 대상으로 하는 무작위배정, 이중맹검, 3상 임상시험. 위약 대조, 고정 용량, 평행 투여군의 12주간의 다기관 임상시험).
- 임상시험 계획서 번호 : 임상시험 계획서를 식별할 수 있는 독특한 숫자 또는 문자이어야 한다. 대부분의 의뢰자는 임상시험뿐 아니라 시험약을 식별하기 위해 계획서 번호를 결정하는 일정 원칙이 있다
  - 예: 12AB345/0021, 신약 개발 프로그램에서 12AB345는 시험약을, 0021은 임상시험 계획서를 의미한다.
- IND Number: IND하에 진행된 임상시험을 위한 시험약의 IND number.
- 날짜: 모든 임상시험 계획서는 식별법의 하나로서 날짜를 기록한다. 날짜를 기록함으로써 다양한 버전의 문서를 보다 쉽게 식별할 수 있다.
- 의뢰자 회사에서 의학적 지식을 가진 책임자 : 의학적 판단이 필요할 때 결정할 수 있는 사람의 성명과 연락처
- 책임시험자 : 책임시험자의 성명과 주소
- 어떤 임상시험 계획서 표지는 통계학자, CRA, 공동시험자, 임상시험 코디네이터, 시험기관 연락처를 포함하는 경우도 있지만 이는 선택적이다.

### 6.2.2.2 임상시험 계획서 요약

임상시험 계획서 요약은 임상시험을 전반적으로 간결하게 조망할 수 있어야 하며 가능한 작성하도록 권장되는 사항이다. CRA는 시험자와의 초기 만남에서 전체 임상시험 계획서가 완성되지 않았더라도 이 요약본을 사용할 수 있다. 요약본은 시험자가 임상시험 참여 여부를 결정하는데 필요한 기본적인 정보를 제공할 수 있을 것이다. 이러한 요약본은 1~2장의 분량이고 아래의 내용을 포함한다:

- 임상시험 계획서 제목 : 표지 페이지와 동일
- 임상시험의 목적 : 임상시험의 주요 목적에 대한 기술. 예: 1 차 목적은 불안장애의 단기치료(12주)에서 시험약이 위약보다 우수한 효과를 나타냄을 증명하기 위한 것이다. 2차 목적은 시험약의 단기간 내의 안전성 정보를 수집하는 것이다.
- 임상시험 대상 피험자 : 피험자에 대한 간략한 설명이 포함되어야 한다. 예: 불안장애로 진단 받은 18세 이상의 여성 또는 남성으로서 Co-morbid psychiatric condition과 임상적으로 관련이 없는 환자.
- 임상시험 설계: 설계에 관한 간략한 설명(단회투여, 반복투여, pilot, 안전성, 효과,

무작위 배정 여부, 단일맹검이나 이중맹검, 개방, 평행군, 교차 등등). 예: 무작위 배정, 이중맹검, 고정용량, 위약대조 3상 다기관 임상시험.

- 임상시험 시험약 항목에는 다음과 같은 내용이 포함된다:
  - 화합물의 일반명 또는 상품명. 예: alprazolam(Xanax)
  - 제형. 예: 0.25 mg 정제
  - 투여 경로. 예: 경구투여
  - 투여와 처방계획. 예: 1일 3회, 0.25mg
- 치료기간: 시험약을 피험자에 투여하는 기간. 만일 치료가 연속적으로 이루어지지 않는다면 이에 대해 기록되어야 한다.
  - 예: 피험자는 10주 치료 후 2주간의 단일맹검 시험약 감량기간을 가질 것이다.
- 시험방법 : 일반적인 처치, 검사 항목 등의 설명이 요구된다.
- 피험자의 참여기간: 스크리닝, 추적관찰을 포함한 피험자 총 참여기간
  - 예: 피험자는 총 12주 동안 임상시험에 참여하게 될 것이다.
- 예상되는 최대 피험자 수: 모든 치료군의 총 수
  - 예: 각 치료군에 440명의 피험자가 모집되어 총 피험자는 880명이다.
  - 시험기관 수 : 아는 경우에 한해서

#### 6.2.2.3 개요(Abstract)

Abstract 사용은 선택사항이다. 1~2개 문단의 분량으로 임상시험 목적, 설계, 대상질환, 피험자수와 임상시험의 주요 검사, 치료 등에 대해 설명한다.

#### 6.2.2.4 목차

자세한 목차가 포함되어야 한다.

#### 6.2.2.5 서론

서론에서는 임상시험을 계획하게 된 이유가 이전의 연구들과 전반적인 개발계획을 근거로 설명되어야 한다. 서론이 길어지면 소재물들을 사용해야 한다. 약어나 두문자어는 가능하면 피해야 한다. 약어, 두문자어는 첫번째 사용시 전체 이름을 표시해 주어야 한다 (예: Hamilton Rating Scale for Anxiety(HAM-A)). 서론에는 아래와 같은 사항이 포함된다:

- 의학적 필요성과 이론적 근거를 포함한 시험약에 대한 내용
- 임상시험 설계, 주요 평가변수 및 이에 대한 근거
- 같은 시험약을 사용하는 유사한 다른 계획서와 본 연구가 다른 점
- 어떠한 피험자가 모집될 것인지(out-patient, hospital 등)
- 시험약 투여량 및 투여방법 및 이에 대한 근거 자료
- 대조약과 선정기준
- 임상시험의 진행과 기간에 대한 일반적 설명

#### 6.2.2.6 임상시험의 목적

1차, 2차 목적에 대해서 명확히 기술한다. 1차 평가변수는 대부분 연구하고자 하는 주요 효과 변수이다. 2차 평가변수는 상대적으로 덜 중요한 효과판정 변수 및 안전성 관련 평가변수를 포함한다. 치료군간의 차이점을 규명할 것인지 유사성을 연구할 것인지를 지를 명확히 한다(이는 또한 임상시험 설계에도 포함된다).

#### 6.2.2.7 임상시험 설계

- 임상시험 종류(방법, pilot, tolerance, efficacy, pharmacokinetics)
- 대조군 유무
- 단회투여, 반복 투여(고정 용량, 변동 용량)
- 단일 기관, 다기관
- 개방, 맹검
- 무작위배정 계획
- 설계(평행, 교차, matched pair, block, sequential)

#### 6.2.2.8 무작위배정 또는 맹검

이 부분에서는 통계를 포함한 무작위 배정과 맹검 방법에 대해 설명해야 한다. 필요한 경우 맹검을 해제하는 방법에 대해서도 기술해야 한다.

#### 6.2.2.9 피험자 선정

등록될 피험자 군과 피험자수에 대한 설명. 필요하다면, 모집될 최대 피험자수와 임상시험 계획서의 목적을 달성하기 위해 필요한 최소의 피험자수에 대한 설명을 추가한다. 피험자 선정기준(선택, 제외기준)은 다음사항을 포함한다:

- 피험자 선정기준에 대한 설명. 만약 조건에 예외가 있으면 반드시 명시되어야 한다.
- 질환에 특이적인 선정기준
- 선정기준에 “피험자 동의서에 서명할 의사가 있는 자”는 거의 대부분 기본으로 포함된다.
- 허용되거나 허용되지 않는 병용약물
- 피험자를 배제하는 조건
  - 다른 시험약 치료를 받거나 최근 특정 기간 동안(예를 들어 30일) 시험약 치료를 받은 사람은 거의 항상 제외된다.

이 부분에는 선정기준이 언제 만족되어야 하는가에 대한 설명도 구체적으로 포함되어야 한다. 예를 들면, 스크리닝 검사 이전, 진행 중, washout 기간 후 등이다.

어떤 임상시험에서는 기본적인 선정기준을 충족시키는 피험자를 스크리닝 기간 동안 등

록하고, 이 기간동안 본 임상시험에 참여할 조건이 되는지 결정하기 위해 다양한 검사를 실시하기도 한다(예를 들면, 이학적 검사, 실험실 검사). Washout 기간은 피험자가 현재 복용중인 비시험용 약물의 투여를 중단하는 시기이다. 이전에 투여하던 약물의 carryover effect가 더 이상 없다고 판단될 때 피험자는 임상시험에 본격적으로 참여할 수 있다.

#### 6.2.2.10 피험자 모집

피험자가 등록되는 시점을 명확히 정의해야 한다. 무작위배정 임상시험에서 피험자 모집은 대부분 무작위 배정 시점으로 정의한다. 다른 연구에서는 피험자가 동의서에 서명한 시점 또는 스크리닝 기간을 성공적으로 종료한 시점을 피험자 모집으로 간주하기도 한다.

#### 6.2.2.11 동의

피험자동의에 관한 내용은 때때로 임상시험 계획서의 본문 또는 부록에 기록하기도 한다. 일반적으로 시험자에게 참고할 수 있는 동의서 초안을 제공한 후 시험자가 적절히 수정하고 IRB 승인을 받은 뒤 사용할 것을 권고한다. 동의서에 대한 내용은 다른 장에서 보다 자세히 다룰 것이다. 임상시험 계획서의 동의서 부분에는 다음의 내용이 포함된다:

- 피험자 동의 과정에서 지켜야 할 모든 사항. 특히 동의는 반드시 피험자가 임상시험 관련한 어떤 검사, 처치 등을 시작하기 전에 얻어야 한다는 사실이 강조되어야 한다.
- 동의서에 IRB의 승인을 받아야 하는 시험자의 책임
- 소수 인종 등과 같은 취약한 위치에 있는 피험자가 임상시험에 포함되는 경우의 특정 기준

한편, 임상시험관리기준 제 17조 피험자 동의 항목은 다음과 같은 내용이 피험자 동의서 및 설명서에 명시되어야 함을 규정하고 있다.

- 임상시험은 연구 목적으로 수행된다는 사실
- 임상시험의 목적
- 임상시험에 사용되는 의약품에 관한 정보 및 시험군 또는 대조군에 무작위배정될 확률
- 관혈적 시술(invasive procedure)을 포함하여 임상시험에서 피험자가 받게 될 각종 검사나 절차
- 피험자가 준수하여 할 사항
- 검증되지 않은 임상시험의 실험적인 측면
- 피험자(임부를 대상으로 한 경우에는 태아, 수유부를 대상으로 한 경우에는 영유아를 포함한다)에게 미칠 것으로 예견되는 위험이나 불편
- 기대되는 이익 또는 피험자에게 기대되는 이익이 없을 경우 해당 사실
- 피험자가 선택할 수 있는 다른 치료방법이나 종류 및 이러한 치료의 잠재적 위험

과 이익

- 임상시험과 관련된 손상이 발생하였을 경우 피험자에게 주어질 보상이나 치료방법
- 피험자가 임상시험에 참여함으로써 받게 될 금전적 보상이 있는 경우 예상 금액 및 이 금액이 임상시험 참여의 정도나 기간에 따라 조정될 것이라고 하는 것
- 임상시험에 참여함으로써 피험자에게 발생이 예상되는 비용
- 피험자의 임상시험 참여 여부 결정은 자발적인 것이며, 피험자가 원래 받을 수 있는 이익에 대한 손실이 없이도 임상시험에의 참여를 거부하거나 임상시험 도중 언제든지라도 중도에 참여를 포기할 수 있다는 사실
- 모니터요원, 점검을 실시하는 자, 심사위원회 및 식품의약품안전청장은 피험자의 비밀보장을 침해하지 않고 관련규정이 정하는 범위 안에서 임상시험의 실시 절차와 자료의 신뢰성을 검증하기 위해 피험자의 의무기록을 직접 열람할 수 있다는 사실과 동의서 서식에 서명함으로써 피험자 또는 대리인이 이러한 자료의 직접열람을 허용함을 의미한다는 사실
- 피험자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며, 임상시험의 결과가 출판될 경우 피험자의 신원은 비밀 상태로 유지될 것이라는 사실
- 피험자의 임상시험 지속 참여 의지에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보가 수집되면 적시에 피험자 또는 대리인에게 알려질 것이라는 사실
- 임상시험과 피험자의 권익에 관해 추가적인 정보를 얻고자 하거나 임상시험과 관련이 있는 손상이 발생한 경우에 접촉해야 하는 사람
- 임상시험 도중 피험자의 임상시험 참여가 중지되는 경우 및 해당 사유
- 피험자의 임상시험 예상 참여 기간
- 임상시험에 참여하는 대략의 피험자 수

#### 6.2.2.12 스크리닝 방법

- 임상시험 등록을 위한 피험자 스크리닝과 관련된 모든 검사, 처치 등에 대한 설명
- 검사, 식사, 치료 시작에 관한 특정 시간 규정
- 만약 어떠한 스크리닝 검사 결과가 군내 비교(within-group comparison)에 baseline으로 사용된다면 이는 반드시 언급되어야 한다.
- 필요한 경우 병용약물의 투약중단에 대해 설명

#### 6.2.2.13 피험자 대체

탈락되는 피험자가 새로운 피험자로 대체되는지 여부와 어떠한 조건에 의해 대체되는지를 기록. 만약 대체가 가능하면, 대체된 피험자를 어떤 방법으로 치료군에 배정되는지 설명.

#### 6.2.2.14 치료

시험약과 위약을 포함한 대조약에 대한 정보를 기술한다.

- 일반명, 상품명(있는 경우)
- 위약의 제조법
- 제형 및 제조법. 만약 시험약 및 대조약에 lactose와 같이 피험자가 민감하게 반응할 만한 첨가제가 함유되어 있다면 반드시 명시해야 한다.
- 포장방법(예를 들면, bottle, blister packs)
- 저장방법과 안정성 관련 사항. 시험약을 제조하여 사용하는 경우 이에 대한 안정성 정보도 기록한다.
- 투여 경로; 시험약을 제조 또는 소분하여 사용하는 경우 주의사항. 정맥주사의 경우에는 주입속도를 명시해야 한다.
- 각 투약에 따른 투여량과 시간표. Medication-free period나 washout period를 포함한 투약 기간을 명확히 명시. 필요하다면 식사와 관련된 투약시간도 명시한다.
- 투여량에 관한 이론적 근거
- 필요한 경우 투여량 조절의 방법
- 순응도 평가 방법.

#### 6.2.2.15 병용약물

병용약물(over-the counter/OTC, 한약 or 비타민 제제 포함)의 사용에 대한 원칙을 기록해야 한다. 모든 병용약물은 반드시 기록되어야 한다. 허용되는 병용약물이 있는 경우 어떻게 사용되고 왜 치료효과를 혼동시키지 않는다고 판단하는지에 대한 정보가 있어야 한다. Interaction data는 적절하게 언급되어야 한다.

만약 병용약에 따라 계층화(stratification) 된다면 이에 대해서 언급해야 하며 분석계획이 첨부되어야 한다. 흡연, 알코올, 카페인, 환각제 등이 금지되면, 이 부분에 반드시 언급되어야 한다.

#### 6.2.2.16 임상시험 검사 및 관찰

각 임상시험 방문에서 실시되는 모든 검사 및 관찰을 기록한다. 각 방문별로 실시할 검사, 평가, 관찰 등을 한눈에 보여주는 flowchart를 포함한다. 임상시험 계획서 schedule은 아래 표 6.5를 참고한다.

- 각 기간은 명확하게 정의되어야 한다.
- 많은 사람들이 혼동하는 "Day 0"사용은 피한다.
- 임상시험의 모든 검사, 처치 등의 항목을 빠짐없이 목록화한다
- 임상시험 기간(특히 screening period)동안 시험약 이외의 약물투여가 중단될 경우, 그 과정을 설명한다.
- 피험자의 각 방문마다 허용할 수 있는 시간적 여유나 "치료기간"을 지정한다. 즉, 각 방문일로 정해진 날짜로부터  $\pm 2$ 일 등과 같이 정해진 날짜에 피험자가 반드시 시험기관을 방문하지 않더라도 어느 정도 시간 내에 방문하면 계획서 위반으로 처

표 6.5 임상시험 계획서 flowchart의 예시

Study activity	Baseline	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Final (W8)
동의서 작성	x					
과거력 조사	x					
이학적 검사	x			x		x
실험실 검사	x	x	x	x	x	x
심전도	x			x		x
Treadmill stress test	x			x		x
외래 방문 - 일반적 검사	x			x		x
안전성 평가	x	x	x	x	x	x
시험약 처방	x	x	x	x	x	
최종 평가						x

리되지 않는지에 대한 시간을 미리 정의해 놓아야 한다. 허용된 날짜 이외에 피험자가 시험기관을 방문하는 경우 어떻게 처리할 것인지에 대해서도 기술해 놓는다.

- 시험약을 점진적으로 중단(tapering)하는 경우에는 정확한 절차에 대해 기술한다. 여기에는 용량 조절, time schedule 등이 포함된다. 중단 schedule을 도식화 할 수 있는 표의 작성도 고려해 본다.

임상적 평가 또한 이 부분에서 설명해야 한다. 임상적 평가를 논할 때 염두에 두어야 할 것은:

- 임상시험 동안 실시될 다양한 관찰과 평가 항목에 대해 자세한 사항을 제시하고 설명한다. 혼동을 피하기 위해 증례기록서(CRFs)에도 같은 용어와 기준이 사용되었는지 다시 한 번 확인한다. 다양한 임상 평가 항목이 결과 평가 변수들과 어떤 연관이 있는지를 설명한다.
- 만약 특정 검사 또는 평가 도구가 사용된다면 이 부분에는 일반적인 내용을 설명하고, 자세한 내용은 첨부문서의 형태로 자세히 명시한다.
- 다른 곳에 논의되지 않았다면, 특정 평가변수나 평가방법 선정에 대한 이론적 근거를 제시한다.
- 일반적으로 사용되지 않는 평가 도구 또는 항목이 사용되는 경우 평가도구의 정확도, 정밀도에 대해 설명하고 필요하면 참고문헌을 제시한다.
- 특별한 조건 하에 수행되는 검사 또는 평가가 있는 경우 그 내용을 기록한다. 가능하다면 정량화해서 기술하는 것이 좋다(예를 들어, “안정”을 취한 상태의 혈압을 측

정한다면 “안정”이라는 단어 대신 “15분 동안 휴식”을 취한 후 혈압을 측정할 것을 명시).

- 필요한 경우 누가 임상적 평가를 내릴 것인지, 임상시험 기간 도중 같은 사람이 평가해야 한다면 이를 명시한다. 피험자가 직접 작성해야 할 양식이 있으면 이를 명시한다.
- 현저하게 증상이 개선되거나 악화되는 경우, 피험자의 치료방법을 변경할 것인지에 대한 원칙이나 조건을 기술한다.

#### 6.2.2.17 이상반응

이상반응의 정의와 보고 체계를 명확하게 기술한다. 이상반응에 대해서는 다른 장에서 보다 상세히 논의할 것이다.

#### 6.2.2.18 자료 기록

- Data가 어떻게 수집될 것인지를 명시한다. 이를 위한 별도의 문서가 있다면 이를 명시한다(예를 들면, 임상시험 매뉴얼, 부록 등)
- 근원자료(Source documents)의 관리와 사용 방법을 명시한다.
- 오류를 수정하는 방법에 대해 기록한다.

#### 6.2.2.19 자료의 질 보증

- 피험자 순응도 평가에 대한 내용을 설명한다.
- 자료의 질을 보증하기 위해 시험자를 위해 별도로 계획된 교육 등이 있으면 명시한다.
- Source document review에 대해 명시한다.
- 임상시험관리기준(Good Clinical Practice, GCP)에서 참고한 내용을 기록한다.

#### 6.2.2.20 통계분석 계획

일반적으로 분석계획은 통계학자에 의하여 준비된다. 포함되어야 할 사항은 다음과 같다.

- 일반적인 임상시험 설계에 관련된 사항
- 계획된 피험자수와 산출근거 검정력
- 임상시험 평가변수의 분류(예를 들면 1차, 2차 평가변수)
- 사용될 통계모델
- Subgroup 분석을 포함한 특정 분석에 대한 설명
- 계획된 중간분석의 시기와 목적에 대한 정보
- Missing 또는 non-evaluable 데이터의 관리

#### 6.2.2.21 위험과 이익(Risks and Benefits)

시험약이나 검사방법과 연관해서 예상되는 이익 및 위험을 간략히 요약한다. 만약 방사선

노출이 있다면 이 부분에서 논의되어야 한다. 이 장은 피험자 동의서와 내용이 일치해야 한다.

#### 6.2.2.22 참고문헌

임상시험 계획서 작성에 사용된 모든 참고문헌을 기록한다.

#### 6.2.2.23 부록

부록은 임상시험 계획서 본문에 기술하면 혼란을 야기할 소지가 있다고 판단되는 사항에 대해 자세한 내용을 기록하기 위해 사용될 수 있다.

- 임상시험관리기준(GCP)과 의뢰자 표준작업지침서 준수 등과 같은 시험자의 책임과 의무를 설명하기 위해 부록을 이용할 수 있다(시험자의 책임에 대해서는 다른 장에서 자세히 논의할 것이다).

### 6.2.3 요약

훌륭한 임상시험 계획서는 연구 과정의 주축을 형성하고 높은 수준의 임상시험을 수행하는데 필수적이다. CRA는 어떤 요소들이 훌륭한 임상시험 계획서를 만드는지, 그리고 연구에서 임상시험 계획서가 얼마나 중요한 문서인지를 이해해야 한다. CRA가 모니터링을 실시하는 모든 연구에서 대해 시험계획서를 정확히 이해하는 것은 무엇보다 중요한 일이다.

## 6.3 증례기록서(Case Report Forms, CRF)

증례기록서(CRFs)는 임상시험에서 피험자들로부터 수집되는 자료를 기록하기 위해 사용하는 도구이다. 증례기록서는 임상시험에서 자료 수집 과정을 표준화하고 의학, 통계, 관련 규정 및 데이터 관리 측면에서 요구하는 다양한 요구사항들을 만족시킬 수 있어야 한다.

증례기록서를 말할 때 우선은 서류몽치나 끝없는 교정작업 같은 영상이 떠오르기 마련이다. 그러나 증례기록서를 다루는 것은 CRA 업무 중 매우 큰 부분을 차지하며 임상시험 수행에 매우 중요한 사항이다. CRA가 모니터링을 할 때 관여하게 되는 증례기록서 관련 사항들은 다른 장에서 자세히 언급될 것이다.

의뢰자들은 증례기록서 개발을 전담하는 담당자나 부서를 가지고 있기도 하고 전문적으로 증례기록서를 개발하는 회사와 계약해서 증례기록서를 작성하기도 한다. 결론적으로 CRA가 개입하는 정도와 증례기록서 개발 과정은 회사마다 다양하다. 그러나, 데이터의 품질이라는 측면에서 증례기록서 디자인은 매우 중요하기 때문에 CRA는 증례기록서 디

자인과 개발에 관련된 사항에 대하여 잘 이해하고 있어야 한다. 잘못 제작된 증례기록서로 인해 발생하는 문제점을 아는 것은 CRA가 실시기관에서 증례기록서를 검토할 때도 도움이 된다.

### 6.3.1 증례기록서 개발

증례기록서의 디자인과 개발에 충분한 주의를 기울이지 않아 중대한 문제가 야기되는 경우를 많이 볼 수 있다. 임상시험 계획서 개발에는 많은 시간과 노력을 쏟아 붓지만 증례기록서는 추가적인 사항으로 간주되기도 한다. 그러나 시간을 투자해서 잘 작성된 양식을 디자인 한다면 차후 발생할 수 있는 많은 문제를 사전에 예방할 수 있다.

과거의 경험은 매우 귀중하다. 다른 회사의 증례기록서 작성 경험을 이용하면 상대적으로 짧은 시간 내에 훌륭한 증례기록서를 만들 수 있다. 다른 임상시험에서 효율적으로 사용되었던 것들을 사용하는 것도 좋은 방법이다. 증례기록서에 경험이 많은 실시기관에게 자문을 구하고 증례기록서를 많이 작성하는 사람들과 경험을 공유한다면 생각보다 좋은 결과를 얻을 수 있을 것이다.

증례기록서는 지속적으로 개선해야 한다. CRA는 모니터링 방문 동안 증례기록서의 질을 관찰하기 유리한 위치에 있으므로 증례기록서의 어떠한 부분이 가장 많은 문제를 일으키고 상대적으로 문제가 적은지 기록해서 이 정보를 증례기록서 개발 관계자와 공유하는 것을 권장하고 싶다. 우수한 품질의 증례기록서를 제작하는데 필요한 사항은 아래와 같다.

#### 6.3.1.1 증례기록서의 표준화

바쁜 현대사회에서 효율적으로 시간을 활용할 수 있는 방법 중 하나가 표준화(standardization)이다. 많은 회사에서 성공적으로 사용되어 왔던 증례기록서 디자인 방법은 표준화의 장점을 취합한 “모듈화(modularization)”이다.

모듈화는 비교적 간단하다. 머리글 정보(Header information), 시험약, 대상질환 등과 같은 특정 정보 이외에 일반적으로 피험자에게 항상 수집하는 정보가 있다. 인구학적 정보(demographics), 실험실 검사(laboratory work), 이학적 검사(physical exam)와 같은 것들이 여기에 포함된다. 또한 다양한 질환에서 공통적으로 실시하는 검사(ECGs, stress test 등)들도 있다. 이러한 기본 정보들을 항목별로 묶어 놓아서 일종의 카달로그를 만들어 둔다. 새로운 임상시험이 계획되면 이 카달로그에서 필요한 모듈이 있는지 확인하고 사용한다. 이는 증례기록서 작성 시간을 줄일 뿐 아니라 이전에 암호화 되어 있는 모듈을 사용하는 것이므로 여러 가지 면에서 훨씬 효율적이다.

#### 6.3.1.2 증례기록서에 사용되는 용어

항상 임상의를들에게 익숙한 표준용어를 사용하는 것이 중요하다. 제약업계에서 사용하는

특수한 용어들을 너무 많이 사용한다면 이를 작성하는 시험자, 코디네이터는 증례기록서를 정확히 작성할 수 없을 것이다.

### 6.3.1.3 증례기록서의 형태

종이를 사용할 것인지 전자문서 형태(electronic form)을 사용할 것인지는 사전에 반드시 결정해야 한다. "Electronic"을 사용한다면, electronic data capture(EDC)에 사용되는 소프트웨어가 보통 증례기록서의 형태를 결정할 것이다. EDC를 이용하면 의뢰자가 시험기관에 공급한 laptop computer에 자료를 입력하거나, 인터넷을 통해 입력된다. 이런 경우 CRA가 전자 증례기록서의 디자인에 관여하게 되는 경우는 거의 없다.

아직 대부분의 임상시험에서는 종이로 된 증례기록서를 사용한다. 미국에서 수집되는 데이터의 88%가 아직도 종이 양식을 사용한다<sup>9</sup>. 종이 양식에 대해 논한 많은 개념과 이론은 electronics form에도 동시에 적용할 수 있다. 이는 앞으로 더 많은 시험기관에서 web-enabled system을 사용할 것으로 예상되기 때문에 더욱 중요하다.

### 6.3.1.4 수집할 자료의 결정

첫번 째로 해야 할 것은 증례기록서에서 어떤 자료를 수집하고 어떻게 코드화할 것인지를 결정하는 것이다. 이를 위한 최선의 방법은 임상시험 계획서를 근거로 필요한 모든 데이터를 목록화 한 후 적절한 분석을 위해 허가된 방법으로 데이터를 수집하는 것이다. 이러한 사항이 결정된 후에 비로소 증례기록서 작성 작업이 시작된다. 예를 들어, 증례기록서의 여러 페이지에서 같은 데이터를 반복해서 작성하게 하는 것은 좋지 않은 방법이다. 왜냐하면 이런 경우 데이터가 항상 일치하는 것은 아니기 때문이다, 예를 들어, 때때로 증례기록서는 출생연월일과 나이라는 두 개의 데이터를 요청하기도 한다. 차후 자동으로 컴퓨터가 이를 계산할 때 두 자료가 일치하지 않는 일이 빈번하게 발생하기 때문에 하나의 질문만 요청하는 것이 더 현명한 방법이다.

### 6.3.1.5 증례기록서의 layout 결정

만약 모듈 카달로그가 이용 가능하다면, 다음 단계는 어떠한 모듈이 임상시험에 적절한지 결정하는 것이다. 만약 모듈이 모든 필요한 정보를 제공하지 못하면, 추가해야 할 부분을 미리 고려해서 전체적인 데이터 영역을 배치한다. 이 과정에서 고려해야 할 사항은:

머리글, 바닥글 정보(header & footer information): 모든 양식에는 표준화된 머리글 정보가 있어야 한다. 의뢰자명이나 ID, 의학적 모니터, 임상시험 계획서 번호, 페이지 제목과 피험자 신원 정보 입력부분은 모든 양식에 공통적으로 인쇄되어야 한다. 모든 양식에는 CONFIDENTIAL(기밀사항)이라 주석을 달아야 하고 서명과 날인 부분이 있어야 하는데 이는 대부분 페이지 아래 부분에 들어간다.

페이지에 할당되는 필드수: 비용을 절감하기 위해 한 페이지에 가능한 한 많은 정보를

배치하는 경우도 있을 수 있다. 그러나 이러한 디자인은 실수를 범할 경우가 증가하여 “호미로 막을 것을 가래로 막는 것”과 같다. 페이지에 할당되는 필드수를 정량화하는 쉬운 방법은 없다 이는 각자의 판단에 달려 있다. 하나의 예를 들면 한 페이지에 가장 적당하다고 생각되는 정보량과 필드수를 스스로 터득하고 각 페이지 필드수의 차이를 10% 내외에서 유지하려고 노력한다면 보기에 편하고 실수를 줄일 수 있는 증례기록서의 디자인이 가능할 것이다.

글자 크기: 읽기 쉬운 글자 크기와 글씨체를 사용한다.

필드나 데이터 간의 특정 연관성: 같은 페이지의 필드, 특히 check box는 가능한 보기 좋게 정렬해야 한다. 잘 정렬이 되어있는 곳은 입력이 누락된 데이터를 확인하고 입력하는데 매우 편리하다.

페이지에서 필드의 위치: 대부분의 경우 증례기록서 디자인을 하는 동안 전혀 고려하지 않는 것 중 하나가 특정 필드를 페이지의 어느 부분에 배치할 것인가에 대한 것이다. 어떤 회사에서 증례기록서 자료 수집 도중 발생하는 어려움과 그 원인에 대해 연구한 결과, 발생하는 대부분의 예러는 양식의 아래에서 세 번째 필드에서 발생한다는 것을 발견했다. 그 이후부터 이 회사에서는 1차 평가 변수를 포함한 중요한 자료 필드는 양식의 위쪽 세 번째 필드에 배치하고 있다. 왜 이런 현상이 일어나는지는 확실치 않으나 증례기록서가의 눈의 피로감을 고려하지 않았을 가능성도 있을 수 있다. 양식내의 위치선정에 관련된 또 다른 고려사항은 logical layout이다. 양식내의 내용은 의학적 관례대로, 상식에 기초해 정리해야 한다. 예를 들어 동시에 이루어지는 검사들은 한꺼번에 묶어서 배치하는 것이 좋다. 즉, 눈에 대한 검사 결과를 수집하는 모듈은 이학적 검사 또는 생체징후를 기록하는 페이지의 한가운데 배치해서는 안된다. 또한 생체징후(맥박, 심박수, 호흡수)는 같이 묶어서 배치하고 각각 다른 곳에 나누어 적게 해서는 안된다. 증례기록서를 실제 작성할 사람들은 병원에서 근무하는 사람들인 점을 기억하고 그들이 사용하기 편리하도록 만드는 데 많은 노력을 기울여야 한다.

문장형 작성 필드: 가능한 한 많은 데이터를 숫자나 check box를 이용하여 수집하게 하고 문장형 작성 필드는 가능한 한 자제하는 것이 바람직하다. 그러나 필요한 경우 “기타”에 해당하는 check box와 문장형 작성 필드를 만들어야 한다. 항상 예외가 있기 때문이다.

증례기록서에 서술식으로 기록된 자료는 컴퓨터화하고 분석하기 어렵기 때문에 문제가 된다. 증례기록서에 있는 모든 내용은 컴퓨터 입력과 분석을 위해 코드화해야 한다. 결국, 추가 주석 및 주해들은 code로 해석, 전환되어야 한다. 주석(comment)의 본성은 이러한 과정에서 변질되기 쉽다. 증례기록서에는 주석(comment)을 위한 공간이 있어야 한다. 그렇지만 정말로 필요하고 가치있는 경우에만 사용하는 것이 좋다. 시험자에게 증례기록서

상의 주석(comment)의 사용에 대한 원칙을 교육하는 것은 CRA가 해야 할 일이다.

음영: 음영 사용의 가치에 대해 많은 의견이 있다. 경험상 양식에 음영을 주는 것은 다른 어떤 방법보다 error rate를 줄일 수 있다. 만약 데이터가 기록되어야 하는 필드를 제외하고 나머지에 모두 음영 처리를 한다면 필드를 부각시켜 error나 누락된 자료를 쉽게 알아볼 수 있다. 그러나 음영 처리된 양식을 제대로 인쇄하기 위해서는 상당한 인쇄비를 부담해야 한다.

여러 번 방문에서 얻어지는 자료를 같이 수집하는 양식(Cross-visit forms). 디자인하기 가장 어려운 양식은 이상반응, 병용약물과 같이 여러 번의 방문에서 얻어지는 자료를 한 페이지에 수집하는 부분이다 이러한 양식을 디자인할 때는 많은 주의가 요구된다. 경험상 error의 거의 75% 는 15%의 증례기록서(이상반응, 병용약물 포함)에서 발생했다.

### 6.3.2 증례기록서의 제본

양식이 디자인 된 후에는 어떻게 "제본" 하는가의 주요 결정이 남아있다. 그 중 하나는 "No carbon required"(NCR) paper의 사용 여부이다. 한 페이지 당 최적의 copy 수는 3장인데, 하나는 시험기관에서, 다른 하나는 의뢰자가, 또 다른 하나는 data management에서 나누어 보관한다. 각 copy는 다른 색이어야 하며, 무슨 색 copy를 어디서 보관할 것인지 명확히 표시되어 있어야 한다.

다른 고려사항은 장정(binding)의 여부이다. 여기에는 스테플로 마감하는 것, 폴로 붙여 바인딩 하는 법, 타공 후 2공 또는 3공 바인더에 철하는 법 등 다양한 선택이 가능하다. 각각은 장점과 단점을 가지고 있고, 피험자의 수가 바인딩의 형태를 결정하기도 한다. 주요 바인딩 방법은:

- 스테플로 마감. 쉬우면서 저렴하다. 그러나 증례기록서의 분량이 많지 않은 때에만 사용 가능하다. 이는 한 나라에서만 진행되는 소규모의 연구일 때 적당하다.
- 폴로 붙여 책처럼 제본하는 방법. 특정장비가 필요하고 1인치 두께 이하에만 사용 가능하다. 이 방법은 책을 편평하게 펼치기 어렵고 폴로 붙인 부분이 쉽게 떨어질 수 있다는 단점이 있다.
- 플라스틱 제제의 용수철 바인딩. 사용이 간편하다(편평하게 펼쳐짐). 그러나 책자의 크기가 1/2인치를 초과하지 않아야 옆부분 용수철이 손상되는 것을 막을 수 있다.
- 철로된 용수철 바인딩. 1인치 크기까지 허용된다는 점을 제외하고 플라스틱 용수철 바인딩과 같다. 플라스틱 용수철 바인딩보다 비싸다.
- 3공 바인더. 큰 바인더는 보관 및 관리가 힘들기는 하지만 사용하기 쉽고 3인치 두께까지 가능하다. 페이지를 끼우고 빼기가 용이하여 data entry에 좋다. 중간에 분실되거나 페이지가 뒤바뀔 가능성도 있다. 부피가 크고 비싸다. 표지에 주머니가 있는 바인더를 사용하는 경우, 데이터를 옮겨 적기 전까지 source document note

를 보관할 수 있어서 편리하다. 삼공 바인더는 증례기록서 바인딩에 가장 일반적인 형태이다.

일단 바인딩 방법이 결정되면, 다음으로 고려해야 할 사항은 양식의 배치이다. 방문별, 양식별 배치가 가능한데 대부분의 시험자들은 방문별로 배치하는 것을 선호한다. 각 방문에는 별도의 표지를 만들어서 기억해야 할 특이사항이나 해당 방문에서 요구되는 모든 양식을 기록해 두는 것이 좋다. 이 방법의 장점은 임상시험 계획서를 찾아보지 않더라도 각 방문에서 요구되는 모든 데이터를 한눈에 볼 수 있다는 것이다. NCR page를 사용하는 경우 다음 페이지에 이전 페이지의 내용이 불필요하게 배겨나지 않도록 주의해야 한다. 표지(또는 다른 페이지)를 조금 두껍게 만들어서 각 페이지 뒤에 책받침처럼 사용할 수 있도록 해서 다음 장에 배겨나는 것을 방지할 수 있다. 증례기록서에는 임상시험 계획서에서 있는 flowchart와 달력을 포함시켜서, 필요한 검사 항목을 상기할 수 있도록 하고 피험자의 다음 방문을 정할 때 다른 달력을 찾아보지 않아도 되도록 한다. 증례기록서 작성 및 준비에서 꼭 기억해야 할 것은 실제 증례기록서를 작성할 사람의 입장에서 디자인 하고 바인딩 하는 것이 결국 error와 의뢰자의 업무를 줄이는 방법이라는 점이다.

### 6.3.3 증례기록서 주문, 보관, 배송

임상시험을 위해 얼마나 많은 증례기록서 책자를 주문하느냐를 결정할 때 도움이 될 만한 힌트는 사용하지 않고 남은 몇 권을 버리는 것이 임상시험 도중 증례기록서를 추가 인쇄하는 것 보다 비용면에서 유리하다는 것이다. 대부분의 경우 등록할 피험자수의 20~25% 정도 더 증례기록서를 인쇄하는 것이 좋다.

만약 별도의 스크리닝 증례기록서가 있다면 스크리닝 실패를 대비하여 등록하고자 하는 피험자수의 두배 정도를 주문하는 것이 적절하다. 스크리닝 증례기록서는 전체 증례기록서와는 별도로 보관하는 것이 좋다.

많은 실시기관이 충분한 자료 보관 장소를 가지고 있지 못하고 각 실시기관에서 몇 명의 피험자를 모집할지 사전에 알 수 없는 경우가 많기 때문에 증례기록서는 필요한 만큼 조금씩 실시기관으로 보내는 것이 일반적이다. 임상시험의 규모가 크면 클수록 이러한 배송 관련 비용을 어떻게 적절히 통제할 것인지도 생각해 보아야 한다.

CRA는 시험자와 코디네이터에게 추가 증례기록서가 필요한 경우 언제, 어떻게 누구에게 주문해야 하는지를 정확히 알려 주어야 한다. 주문이 처리되고 배송되는데 걸리는 시간을 염두에 두고 충분히 사전에 주문하도록 한다. 증례기록서 안쪽에 재주문할 수 있는 담당자와 연락처를 기록해 두는 것도 좋은 방법이다.

### 6.3.4 기타

증례기록서 디자인과 제작은 복잡하고 시간이 많이 걸리는 일이다. 회사 내부적으로 증례

기록서를 제작할 수 있는 전문 인력과 장비가 충분하지 않다면 많은 경우 증례기록서 제작 전문 회사에 의뢰하는 것이 비용을 줄이는 방법일 것이다. 직접 증례기록서를 제작해야 한다면 양식 디자인에 사용하는 software package를 구입해서 사용할 수도 있을 것이다. 여기에는 Page Maker, Delrina Form Flow, Interleaf, Frame Maker, Claris Draw 등의 software가 있다.

임상시험의 설계 및 평가변수의 결정, 양질의 임상시험 계획서 제작과 적절한 증례기록서 개발은 임상시험 준비의 중추가 된다. 이러한 사전 준비 작업이 철저하게 이루어진다면 임상시험의 성공은 보장받은 것이나 다름없다.

## 요점정리

### <임상시험 설계>

- 임상시험을 위한 피험자수를 결정하기 위해서는 예상되는 효과의 크기, variability, 검정력을 결정하고 이를 근거로 통계적으로 계산한다.
- 위약 반응과 위약 효과(placebo response, placebo effect) 모두 임상시험에 영향을 주며 임상시험을 설계할 때 반드시 고려해야 한다.
- 위약 대조군과 활성 대조군이 임상시험에 빈번히 사용된다. 과거대조군(Historical control)도 사용될 수 있으나 이는 위약대조군 및 활성대조군에 비해 훨씬 덜 사용된다.
- 무작위배정과 맹검은 임상시험에서 편견(bias)을 줄이는 주요 방법이다.
- 맹검 임상시험에서는 피험자와 시험자(그리고 보통 CRA)가 어떤 치료법이 행해지는지 모르게 하는 것이 중요하다.
- 임상시험에서 가장 일반적으로 사용되는 통계적 설계방법은 평행군 설계이다. 교차 설계(crossover design)도 사용될 수 있다(특히 bioavailability trial에서는).
- CRA는 임상시험의 이러한 방법론적 지식에 대한 기본적인 사항과 사용되는 용어들을 이해하고 있어야 한다.

### <임상시험 계획서>

- 임상시험 계획서는 임상시험의 청사진이다. 여기에는 임상시험이 올바르게 진행될 수 있는 모든 정보가 포함되어 있다.
- CRA는 담당하는 임상시험의 계획서를 완전히 이해해야 한다.
- 임상시험 계획서를 제대로 작성하기 위해서는 의학적 지식을 가진 전문가와 통계학자 등을 포함해 다양한 분야의 전문가들이 팀을 이루어야 한다.
- 1상 시험의 임상시험 계획서는 2, 3상 시험이 엄격하고 자세한데 비해서 비교적 flexible하다.
- 임상시험 계획서는 각국의 규정에 따라 반드시 포함되어야 하는 사항들이 있을 수 있

다.

#### <증례기록서>

- 증례기록서는 양질의 데이터를 수집하는데 결정적인 역할을 한다.
- 가능한 많이 표준화하고 모듈화하는 것이 좋다.
- 음영(shading), 줄맞춤, 페이지 당 필드수의 적절한 제한은 오류를 현저하게 줄일 수 있다.
- 증례기록서를 디자인할 때는 시험자와 코디네이터의 입장에서 생각하는 것이 중요하다. 사용자의 편의를 고려해 디자인한다.
- 남은 증례기록서 몇 권을 버리는 것이 중간에 추가 주문하는 것 보다 비용면에서 유리하다. 등록할 피험자수의 20~25% 정도 더 주문하라.
- CRA로서 경험한 좋은 디자인과 나쁜 디자인을 증례기록서 제작자에게 적극적으로 알려주는 것이 증례기록서 개선에 많은 도움이 된다.
- 실시기관에 추가적으로 증례기록서를 주문하는 명확한 절차를 제시해야 한다.

#### 참고문헌

1. Benson, H.,&Epstein, M.D.(1975) The placebo effect. Journal of American Medical Association, 232, 1225-1227.
2. Lasagna,L., Mosteller, F., von Felsinger, J.M,&Beecher, H.K.(1954). A 임상시험 ofplacebo response. American Journal of medicine, 16, 770-779.
3. Klerman,G.L.,&Cole,J.O.(1965). Clinical pharmacology of imipramine and antidepressant compounds. Pharmacology Review, 17, 101-104.
4. Webster's Ninth New Collegiate Dictionary. Merriam-Webster. Springfield, MA. 1990.
5. Guide to Clinical Trials. Bert Spilker, Lippincott-Raven. 1996
6. Guide to Clinical Studies and Developing 임상시험 계획서s, Bert Spilker, Raven Press, 1984
7. 21CFR 312.23(6)
8. 21CFR 312.23(6)
9. Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2000 (Parexel, Rose Tree Corporate Center, 1400 N. Providence Rd., Ste, 2000, Media,PA.

## 제7장 피험자 동의서(Informed Consent)

### 학습목표

임상시험에서 피험자 동의의 중요성과 이에 사용되는 피험자 동의서의 내용을 구체적으로 이해하고 실제 임상시험 수행에 있어 이를 적용할 수 있어야 한다.

- 동의서에 관한 관련 규정에 대한 이해하고 설명할 수 있어야 한다.
- 동의서에 포함되어야 할 기본 항목에 대한 이해하고 적용할 수 있어야 한다.
- 적절한 동의 절차에 대해 이해하고 이를 설명할 수 있어야 한다.

임상시험에서 피험자의 권리를 보호하는 중요한 방법 중 하나가 피험자 동의(informed consent)라는 과정이다. 본 장에서는 피험자 동의, 동의서에 관련된 규정, 동의서 작성, 동의서 관련 행정 업무 등에 관하여 살펴볼 것이다.

피험자가 임상시험에 참여할 것인지를 결정하는 것은 쉬운 일이 아니다. 여기에는 미지의 것에 대한 두려움과 걱정 뿐 아니라 남들을 돕고자 하는 희생정신, 시험자를 만족시키고자 하는 바램 등이 함께 작용한다. 피험자가 이러한 두려움과 희망 같은 감정에 의해 좌우되지 않고 보다 객관적이고 이성적으로 임상시험 참여 결정을 내릴 수 있도록 가능한 모든 방법을 동원해서 피험자에게 동의 여부를 결정할 수 있는 충분한 시간을 제공해야 하고, 읽기 쉽고 다양하고 충분한 정보를 제공해야 한다.

ICH Good Clinical Practice에는 피험자 동의에 대해 다음과 같이 정의하고 있다.

“피험자가 자발적으로 특정 임상시험에 참여하겠다는 의지를 확인하는 절차. 이는 피험자가 임상시험 참여를 결정하는데 영향을 미칠 수 있는 임상시험의 모든 측면에 대해 설명들은 후에 이루어져야 한다. 동의는 문서로 된 피험자 동의서에 서명하고 날짜를 기록함으로써 문서화되어야 한다<sup>1</sup>.

한편, 의약품의 임상시험관리기준 제 1조 정의 항에는 피험자 동의를 아래와 같이 정의하고 있다.

“피험자동의(Informed Consent, 이하 “동의”라 한다)”라 함은 피험자가 임상시험 참여 유무를 결정하기 전에 피험자를 위한 설명서(이하 “피험자설명서”라 한다)를 통해 해당 임상시험과 관련된 모든 정보를 제공받고, 서명과 서명 날짜가 포함된 문서(이하 “동의서”라 한다)를 통해 본인이 자발적으로 임상시험에 참여함을 확인하는 절차를 말한다.“

위의 정의에서 중요한 부분은 "자발적(Voluntarily)"과 "설명(informed)"이다. 이것은 임상 시험을 윤리적으로 진행하기 위한 기본적인 요소이며 연구에 참여하는 피험자의 권리와 안전을 보장하는 역할을 한다. 피험자는 자신이 어떤 사항에 관여하게 되는지 확실히 이해해야 하고 자유롭게 참여를 거절할 수 있어야 한다.

동의의 과정에서 피험자가 스스로의 의지로 분명하게 "아니오"라고 말할 수 있는 자유가 보장되어야 하고 그 결과에 대한 두려움을 가지지 않도록 충분한 조치들이 취해져야 한다. 많은 사람들은 그들의 주치의에 대한 존경심을 가지고 있고 그들이 지시하는 대로 따른다. 이런 사실들이 동의 과정에까지 영향을 미치게 된다는 것을 시험자들은 이해해야 하고, CRA는 시험자들에게 이러한 경향에 대해 조언해야 한다. 시험자들은 피험자들이 연구에 참여하지 않기를 원하는 경우도 이를 사심이나 편견없이 받아들일 수 있어야 한다.

## 7.1 동의 과정에 대한 모니터링(Monitoring Informed Consent)

동의 과정 및 동의서는 CRA가 모니터링 방문에서 집중적으로 검토해야 할 주요 부분 중 하나이다. 이는 동의가 윤리적으로도 매우 중요한 사항이기도 하고 허가 당국에서 행하는 실태조사(inspection)에서 자주 지적되는 내용이기 때문이기도 하다. 실제 많은 경우 동의서 취득 여부 보다는 그 과정이 제대로 수행되지 않는다는데 문제점이 발생한다. 주로 나타나는 문제점은:

- 동의서를 취득한 시간이 정확하지 않은 경우- 동의가 항상 임상시험과 관련된 행위를 시작하기 전에 얻어지는 것은 아님.
- 서명이 적절하지 않은 경우
- 동의서가 적절하지 않게 작성되지 않은 경우
- 요구 사항 중 누락된 부분이 있는 경우
- 개정된 피험자 동의서에 서명하지 않는 경우

피험자 동의서를 제대로 모니터링하기 위해서는 동의서 그 자체와 동의를 받는 과정 모두에 대해 숙지하고 있어야 한다. 동의서가 갖추어야 할 3가지 기본 원칙은 다음과 같다.

- 임상시험 계획서 규정된 모든 검사 및 처치, 피험자가 관여하게 되는 모든 부분에 대해 정확하고 자세하게 설명해야 한다.
- 피험자가 쉽게 읽고 이해할 수 있어야 한다.
- 관련 규정 및 법규에서 요구하는 모든 사항이 포함되어 있어야 한다(임상시험관리기준 제 17조 피험자 동의)

즉, 동의서는 이해하기 쉬워야 하고 관련 법규 및 규정에 적합해야 한다. 아래에서는 이러한 관련 법규 및 규정에 대해 설명할 것이다.

### 7.1.1 시험관련 절차와 참여

임상시험 피험자는 그들의 참여여부 결정을 위해 임상시험에 관해 알아야 하고 자신이 연관되는 부분에 대해 정확하게 이해해야 한다. 피험자는 자신들이 연구에 참여하면 해야 할 일들과 앞으로 나타날 수 있는 잠재적 이익(benefit)과 위험(risk)에 대해서도 알아야 한다. 임상시험 계획서의 모든 요구사항(검사, 처치 등)에 대해 이러한 활동이 피험자에 어떤 개인적 불편함과 일상생활의 변화를 초래하는지 설명되어야 한다. 피험자는 또한 각 요구사항(검사, 처치 등)이 언제, 얼마동안 행해지는지 알 필요가 있다.

### 7.1.2 읽기 쉽고 이해하기 쉬운 문장(Readability and comprehension)

피험자를 당황하게 하지 않으면서 임상시험에 관해 충분히 알리는 것은 매우 어려운 일이다. 동의서는 임상시험 계획서에 규정된 여러 가지 항목들과 결과에 대해 매우 자세하게 설명해야 한다. 그러나 문서가 너무 방대하면 단지 내용이 너무 길고 정보가 너무 많다는 이유로 피험자는 임상시험을 이해하는데 어려움을 느끼고 앞으로 일어날 일에 불쾌감을 느낄 수도 있다. 편안한 마음으로 적절히 동의서를 작성하는 것은 대부분 상식과 경험의 결과이다. 이러한 점은 동의서를 작성하거나 검토할 때 유념해야 할 부분이다.

이해하기 쉬운 동의서를 작성하는 것은 너무 길지 않으면서 충분한 정보를 담은 동의서를 만드는 것만큼 어려운 것이다. 동의서는 기술적으로 올바른 내용을 포함해야 하며 비 의료인들에게도 명료한 내용이어야 한다. 동의서는 대략 중학생 수준으로 작성되어야 한다. 이는 각종 약어, 의학용어가 빈번하게 사용되는, 전문가로 가득한 의약, 제약 업계에서는 쉽지 않은 작업이다.

문장이 짧을수록, 단어에 음절이 적을수록 이해하기 쉬워진다. 의식적으로 "제공 센티미터"대신 "찰순가락"같은 용어를 쓰도록 노력해야 한다. 동의서를 실제 몇 번 작성해 보면 점차 수월해짐을 스스로 느낄 수 있을 것이다.

### 7.1.3 동의서에 포함되어야 하는 사항

적절한 동의서를 작성하기 위해서 임상시험관리기준 제 17조(피험자동의)를 참고하도록 권고한다. 이 규정에 따라 동의서에 포함되어야 하는 사항은 다음과 같다.

1. 임상시험은 연구 목적으로 수행된다는 사실
2. 임상시험의 목적
3. 임상시험에 사용되는 의약품에 관한 정보 및 시험군 또는 대조군에 무작위배정될 확률
4. 관혈적 시술(invasive procedure)을 포함하여 임상시험에서 피험자가 받게 될 각종

검사나 절차

5. 피험자가 준수하여 할 사항
6. 검증되지 않은 임상시험의 실험적인 측면
7. 피험자(임부를 대상으로 한 경우에는 태아, 수유부를 대상으로 한 경우에는 영유아를 포함한다)에게 미칠 것으로 예견되는 위험이나 불편
8. 기대되는 이익 또는 피험자에게 기대되는 이익이 없을 경우 해당 사실
9. 피험자가 선택할 수 있는 다른 치료방법이나 종류 및 이러한 치료의 잠재적 위험과 이익
10. 임상시험과 관련된 손상이 발생하였을 경우 피험자에게 주어질 보상이나 치료방법
11. 피험자가 임상시험에 참여함으로써 받게 될 금전적 보상이 있는 경우 예상 금액 및 이 금액이 임상시험 참여의 정도나 기간에 따라 조정될 것이라고 하는 것
12. 임상시험에 참여함으로써 피험자에게 발생이 예상되는 비용
13. 피험자의 임상시험 참여 여부 결정은 자발적인 것이며, 피험자가 원래 받을 수 있는 이익에 대한 손실이 없이도 임상시험에의 참여를 거부하거나 임상시험 도중 언제라도 중도에 참여를 포기할 수 있다는 사실
14. 모니터요원, 점검을 실시하는 자, 심사위원회 및 식품의약품안전청장은 피험자의 비밀보장을 침해하지 않고 관련규정이 정하는 범위 안에서 임상시험의 실시 절차와 자료의 신뢰성을 검증하기 위해 피험자의 의무기록을 직접 열람할 수 있다는 사실과 동의서 서식에 서명함으로써 피험자 또는 대리인이 이러한 자료의 직접열람을 허용함을 의미한다는 사실
15. 피험자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며, 임상시험의 결과가 출판될 경우 피험자의 신원은 비밀 상태로 유지될 것이라는 사실
16. 피험자의 임상시험 지속 참여 의지에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보가 수집되면 적시에 피험자 또는 대리인에게 알려질 것이라는 사실
17. 임상시험과 피험자의 권익에 관해 추가적인 정보를 얻고자 하거나 임상시험과 관련이 있는 손상이 발생한 경우에 접촉해야 하는 사람
18. 임상시험 도중 피험자의 임상시험 참여가 중지되는 경우 및 해당 사유
19. 피험자의 임상시험 예상 참여 기간
20. 임상시험에 참여하는 대략의 피험자 수

동의서에는 위의 주제에 대해 설명하기 전에 각각 별도의 제목을 달고 눈에 띄게 표시(굵은 글씨체 등)함으로써 피험자가 쉽게 이해할 수 있도록 한다.

## 7.2 동의 취득(Obtaining Informed Consent)

피험자 동의서는 적절한 시간에 적절한 방법으로 피험자로부터 얻어야 한다. 본인 자신 또는 법적 대리인이 동의서에 서명하기 전에는 어떠한 경우에도 임상시험과 관련된 행위

를 해서는 안된다.

피험자의 동의는 반드시 피험자가 임상시험에 관련된 검사, 처치를 시작하기 전에 얻어져야 한다는 것이다. CRA는 동의서가 어느 시점에서 서명되었는지 항상 확인해야 한다. 동의서와 피험자가 임상시험을 시작한 시점은 허가 당국의 실태조사에서 항상 검토되는 사항이다.

동의서 양식에는 약식(short form)과 자세한 문서(long form) 두 가지 타입이 있다. 두 가지 모두 사용하기 전에 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 허가를 받아야 한다.

### 7.2.1 약식 동의서(The Short Form Consent)

약식 동의서는 시험자가 판단할 때 이 방법이 피험자가 연구에 대해 가장 잘 이해하고 동의를 표현할 수 있다고 판단되는 경우에 사용된다. 이 방법은 구두로 연구 관련 내용을 설명하고 이에 대한 요약서가 동의서에 첨부된다. 이 방법이 사용되면:

- 관련 법규 및 규정에서 요구되는 동의 관련 모든 사항을 피험자나 법적대리인에게 구두로 설명했다는 내용이 동의서에 명시되어야 한다.
- 구두로 설명하는 경우에 증인이 배석해야 한다.
- IRB는 어떤 사항을 피험자나 법적대리인에게 알릴 것인지에 대한 서면 요약서를 사전에 승인해야 한다.
- 피험자나 법적 대리인은 약식 동의서에만 서명한다.
- 증인은 약식 동의서와 서면 요약서 사본 모두에 서명한다.
- 동의를 취득한 사람(시험자)은 서면 요약서 사본에 서명한다.
- 약식 동의서와 서면 요약서 사본을 피험자나 법적 대리인에게 제공한다.

### 7.2.2 The Long Form Consent

일반적으로 사용하는 동의서 형식이다. 약식 동의서와의 주요한 차이점은 구두로 설명한 내용을 모두 서면으로 작성한다는 것이다. 별도의 요약본은 필요하지 않으며 피험자는 2부에 서명하고 한 부는 피험자가 다른 한 부는 시험자가 보관한다.

## 7.3 동의 과정(The Consent Process)

CRA가 실제 동의 과정에 관여할 경우는 많지 않다. 그러나 실시기관 및 시험자가 임상시험관리기준에 따라 제대로 연구를 진행하고 있는지 관리, 감독하는 것이 CRA의 책임이므로 CRA는 시험자들에게 동의 관련 절차 및 과정에 대해 조언할 수 있어야 한다. 아래의 사항을 설명하는 것이 경험이 부족한 시험자들에게는 도움이 될 것이다.

- 누군가가 피험자에게 동의서를 읽어준다. 이것은 피험자가 동의서의 내용을 좀 더 자세히 이해하는데 도움을 줄 수 있다.
- 설명하는 사람은 읽은 내용을 요약하고 동의서의 중요한 부분, 피험자가 관여하게 될 사항들을 다시 한 번 강조한다.
- 항상 피험자에게 질문사항이 있는지 물어본다. 정확하고 진실되게 대답한다.
- 피험자가 임상시험에 참여하도록 설득하려 하지 않는다.
- 피험자에게 설명한 내용을 얼마나 잘 이해하고 있는지 알아보기 위해 동의서 내용에 대한 몇 가지 질문을 한다. 이는 종종 피험자가 추가적인 질문을 할 수 있도록 분위기를 만드는 역할을 한다.
- 동의서 내용을 설명한 비디오 테이프를 사용한다. 캡코더는 상대적으로 적은 비용으로 훌륭한 테이프를 만들 수 있다. 또한 모든 피험자에게 비디오 테이프를 이용해 동일한 내용을 설명할 수 있다는 장점도 있다. 그러나 이 방법이 피험자에게 직접 설명하고 응답하는 시험자의 역할을 대신할 수는 없다.
- 동의는 충분한 시간을 가지고 진행되어야 한다. 피험자는 결정을 내리기 위해 그 내용을 평가하고 논의할 만한 충분한 시간을 가져야 한다. 피험자는 결정을 내리기 전에 가족과 함께 논의하기 위해 동의서 양식을 집으로 가져가고 싶어할 수도 있는데 이는 권장될 만한 사항이다.
- 시험자는 다음 사항을 자세히 문서로 기록해 놓아야 한다: 피험자가 동의했고 동의서 서명 전에 임상시험 관련 검사나 처치를 실시하지 않았으며 동의서 사본을 피험자에게 제공했고 동의서는 서명하고 날짜를 기록했다.

### 7.3.1 동의를 취득하지 않아도 되는 경우(Exceptions from consent)

임상시험에서 동의서 취득이 면제될 수 있는 경우는 2가지가 있다. 첫 번째는 응급상황에서의 임상시험의약품의 사용이고 두 번째는 환자의 의학적 상태가 임상시험 전에 동의를 취득하는 것이 실제 불가능한 경우이다. 이 경우는 실제 임상시험에서 종종 발생한다.

#### 7.3.1.1 개인별 동의 취득 면제

때때로 시험자가 판단하기에 시험약 사용이 임상시험에 참여하고 있지 않은 환자에게 이로우 것이라 생각하는 경우가 있을 수 있다. 예를 들어 심각한 감염으로 즉각적인 사망의 위험에 놓인 환자가 있는 경우, 시판중인 항생제를 모두 사용해 보았으나 효과가 없다면 이 환자는 진행되는 어떠한 임상시험에도 자격요건이 되지 않을 가능성이 높다. 이러한 예외적인 경우 시험자가 판단하기에 최선이라고 생각되는 시험약을 피험자에게 투여할 수 있으나 아래와 같은 원칙을 준수해야 한다.

시험자 및 임상시험과 관련없는 다른 의사(예, 주치의)가 다음의 사항을 확인하고 이를 문서화해야 한다.

- 피험자가 즉각적인 사망의 위험에 놓여 있으며 시험약을 투여할 필요가 있음

- 피험자의 의학적 건강상태가 매우 심각하고 의사소통이 가능하지 않아서 동의서를 받을 수 없음.
- 피험자의 법적 대리인에게 동의를 받을 만한 시간적 여유가 없음.
- 지금까지 알려진 어떠한 치료법으로도 피험자의 생명을 구할 수 없다고 판단됨.

### 7.3.1.2 응급환자를 대상으로 하는 연구에서의 동의 면제(Exception from Informed Consent Requirements for Emergency Research Studies6)

어떤 임상시험에서는 피험자가 임상시험에 참여하기 전에 동의를 얻는 것이 불가능할 수도 있다. 예를 들어, 뇌 손상이나 심장 손상 같은 생명이 위태로운 피험자를 대상으로 하는 임상시험이 그러한 경우이다. 이러한 임상시험에서는 피험자 본인이 치료 전에 동의서를 작성할 수 없을 뿐 아니라 치료 시작 전에 피험자의 법적 대리인이 누구인지 확인하고 동의를 받을 시간이 없는 경우도 있다. 종종 이러한 임상시험은 상대적으로 짧은 기간 내에 치료가 이루어져야 한다. 예를 들면 상해 후 2시간 이내 치료를 행해야 하는 경우이다.

동의 취득 면제 또는 예외의 경우에는 사전에 IRB로부터 승인을 받아야 한다. 예외가 적용될지 여부를 시험자나 의뢰자가 결정해서는 안된다.

IRB에서 동의 취득 면제 또는 예외를 결정하기 위해서는 다음 사항이 문서화되어야 한다:

- 피험자가 생명에 위협을 받는 상황에 놓여있고, 사용 가능한 치료법은 증명되지 않거나 효과가 없다는 사실. 특정 치료, 시술 등의 안정성과 유효성을 결정하기 위해 유효한 과학적 증거를 수집할 필요가 있다는 사실.
- 동의서 취득이 다음 사항 때문에 가능하지 않다는 사실:
  - 피험자가 동의서를 작성할 만한 건강 상태에 있지 않음
  - 연구 중인 치료, 시술 등이 피험자의 법적 대리인으로부터 동의를 얻기 전에 반드시 실시되어야 함
  - 피험자가 임상시험에 적합할 것인지를 판단할 기회가 있을지를 예상할 수 있는 방법이 없음.
- 다음과 같은 이유로 임상시험 참여가 피험자에게 즉각적인 이익을 줄 것이라는 확인.
  - 피험자는 치료 또는 시술을 필요로 하는 생명이 위험한 상태에 있음.
  - 이전의 비임상시험, 임상시험 결과를 근거로 판단할 때 치료 또는 시술이 피험자에게 즉각적인 이익을 제공할 가능성이 있음.
  - 피험자의 의학적 상태에 관해 현재 알려져 있는 지식, 표준 치료의 위험 및 이익, 실험적인 치료 또는 시술에 관해 알려져 있는 사항을 기초로 판단해 볼 때 치료 또는 시술에 연관되는 위험을 감수하고도 사용해 볼 만한 가치가 있음.

- 임상시험이 예외 조항 없이 실제 수행될 수 없음.
- 임상시험 계획서는 과학적 근거에 기초해서 치료기간을 정하고 가능하면 피험자의 동의없이 진행하기 보다는 피험자의 법적 대리인이나 가족을 만나서 동의를 요청하기 위한 최선의 노력을 경주해야 함. 시험자는 법적 대리인에게 동의를 구하려고 한 사실을 문서화하고 이러한 노력을 IRB에 제출하는 연차보고서를 통해 보고해야 함.
- 피험자 또는 법적 대리인, 가족에게 동의를 구하는 과정과 이에 사용되는 동의서를 IRB가 검토, 승인했음.

IRB는 피험자가 동의를 할 수 있을 만큼 의학적 상태가 호전되었을 때 피험자 자신이 임상시험의 내용을 이해하고 있고 스스로 어떤 과정에 어떻게 참여하게 되는지에 대해 명확히 알고 있는지에 대해 확인할 필요가 있다. 피험자가 지속적으로 동의 과정에 참여할 수 없는 건강 상태에 있다면 시험자는 피험자의 법적대리인에게 어떠한 불이익도 받지 않고 피험자를 임상시험에서 제외해 줄 것을 요청할 수 있다는 사실을 알려주어야 한다.

동의서는 임상시험에서 피험자의 권리와 안전, 복지를 보장하기 위한 장치이며 동의를 취득하는 과정은 임상시험을 진행하는데 복잡하고도 중요한 부분이다. CRA는 잘못된 부분을 가려내고 즉시 바로잡을 수 있도록 동의서와 그 절차에 관한 충분한 지식과 경험을 가지고 있어야 한다. 이를 위해 CRA는 관련 규정 및 법규를 숙지해야 한다.

## 요점정리

- 동의(서)는 임상시험을 윤리적으로 실시하기 위한 기본적인 사항이다.
- 동의서는 사용 전에 반드시 IRB승인을 받아야 한다.
- 동의서는 반드시 피험자가 임상시험에 참여하기 이전에 얻어야 한다.
- 동의는 반드시 문서로 기록되어야 한다.
- 적절하게 작성된 동의서 양식을 사용하고 제대로 된 절차에 의해 동의를 받는 것은 진정한 의미의 동의 취득에 필수적이다.
- 동의는 일반적인 모든 임상시험에 관련된 피험자에게 거의 대부분 요구된다.
- 특정 상황에서 동의가 면제되는 경우도 있다.

## 참고문헌

1. ICH Guideline for Good Clinical Practice, as published in the Federal Register May 9, 1997. Part I. Glossary.
2. 21 CFR 50.25

3. 21 CFR 50.25
4. 21 CFR 50.27
5. 21 CFR 50.23
6. 21 CFR 50.24
7. 의약품 임상시험 관리기준(식약청 고시 제 1999-67호)

## 제8장 임상시험개시 전 준비 및 시험개시

### 학습목표

시험자 모집이 시작되기 전에 이루어져야 하는 모든 절차를 시행할 수 있어야 하고, 이 단계에서 준비해야 할 기본문서를 수집할 수 있어야 한다.

- 시험 개시를 위한 기본문서에 대해서 이해하고 이를 수집할 수 있어야 한다.
- 연구자 모임의 필요성을 이해하고 이에 대한 계획을 하여 실제로 실시할 수 있어야 한다.
- 시험 개시 미팅 이전에 준비해야 할 사항을 이해하고 적절한 진행 절차에 의하여 이를 실시할 수 있어야 한다.
- 시험자 파일에 보관되어야 하는 기본문서를 이해하고 설명할 수 있어야 한다.
- 임상시험에 대한 연구비 산정 근거 및 계약서에 대해서 이해하고 설명할 수 있어야 한다.

### 8.1 시험 개시를 위한 기본문서의 종류 및 계획

시험이 시작되기 이전에 각 기관으로부터 많은 문서들을 수집하게 되는데 기본적으로는 의약품 임상시험 관리기준(KGCP)에서 규정하고 있는 것들이고 의뢰 회사에서 추가적인 문서들을 요구하기도 한다. 일반적으로 시험자가 각 문서의 원본을 보관하고 의뢰자는 사본을 받는 경우가 많다. CRA 역시 이러한 문서들의 사본을 보관하고 있는 것이 좋겠는데, 이는 시험 도중 분실되는 경우를 대비하기 위함이다. 의뢰자가 시험 시작 전에 구비하여야 하는 중요한 문서들은 아래와 같다.

- 승인된 계획서(변경계획서)
- 승인된 시험자 동의서
- 다음 사항에 대하여 날짜가 기재된 심사위원회의 승인 통보서 또는 의견서 : 계획서(변경계획서), 시험자 동의서 서식 및 시험자 설명서, 시험자에게 제공되는 문서화된 기타 정보, 시험자 보상에 관련된 사항
- 시험자의 자격을 증명하는 이력서와 기타 관련 문서
- 계획서에 포함된 실험실적 검사 및 관련 검사의 정상 범위, 증명서 또는 인증서

주로 해당 실시기관을 담당하는 CRA가 이러한 문서들을 수집하고 보관하는 일을 하게 된

다. 일반적으로 수령에 가장 오랜 시간이 소요되는 문서는 심사위원회의 승인 통보서이며, 이는 시험자가 일정을 조절하기 어려운 유일한 문서이다. 심사위원회가 해당 시험을 승인했다더라도 이에 대해서 시험자가 문서로서 통보받지 못했다면 공식적인 승인은 아니라고 간주된다. 승인 통보문이 지연될 경우 CRA가 시험자로 하여금 심사위원회에 요청하도록 할 수도 있다.

대부분의 의뢰 회사에서는 모든 중요한 문서들의 수집이 완료되기 전까지는 임상시험약을 실시기관에 보내지 않는 것을 원칙으로 한다. 일부 회사는 시험을 빨리 진행시키기 위해서 중요한 문서 수집이 완료되기 전이라도 임상시험약을 제외한 증례기록서와 다른 물품들은 미리 제공하기도 한다.

## 8.2 연구자 모임(Investigator's Meeting)

다기관 임상시험의 경우 의뢰자는 연구자 모임을 개최하게 된다. 연구자 모임이 규정상 꼭 필요하진 않으나 임상시험을 잘 수행하기 위한 중요한 절차라고 할 수 있겠다. 연구자 모임에는 시험자, 연구 간호사, 의뢰 회사 측 시험 담당자들이 참석하게 된다. 시험자, 연구 간호사가 연구자 모임에서 의뢰 회사를 처음으로 접하게 될 수도 있는데, 이 때 의뢰 회사의 첫 인상이 결정되고 이는 남은 시험 기간 동안의 전체적인 시험진행에 영향을 미칠 수 있다.

대규모 임상시험이라면 연구자 모임의 참석자가 2~3백명 정도까지도 될 수 있다. 모임의 규모가 너무 클 경우(참석자가 150명 이상) 2~3회의 소규모 미팅을 대신 개최할 수도 있다. 소규모 미팅에서는 참석자 상호간의 질문도 활발할 수 있고 상호 적극적인 참여를 끌어낼 수 있는 장점이 있고, 이러한 소규모 미팅은 주로 지역별로 개최된다.

연구자 모임은 의뢰회사가 사전에 계획하여 개최하게 된다. 이 모임을 통해 참석자들은 서로 알게 되며, 이후 시험 기간 동안 서로간의 의사소통이 원활하게 될 수 있다. 또한, 이 모임에서 시험 전체에 대한 검토를 할 수 있다. 연구자 모임의 가장 큰 장점은 모든 사람들이 같은 시간에 같은 정보를 듣게 된다는 것과 서로 알게 된다는 점이다. 그리고, 가장 강력한 동기 부여 및 교육의 기회가 되기도 한다.

연구자 모임은 시험의 성공적인 수행을 위해서 매우 중요하고 CRA들이 이 모임의 준비에 많이 관여하게 되므로 연구자 모임의 계획 및 참석 대상자에 대해서 좀 더 자세히 논의될 필요가 있을 것으로 보인다.

연구자 모임에 관해서 중요하게 고려하고 계획되어야 하는 것들로는 개최 시기, 장소, 참석자, 일정 등이 있다.

### 8.2.1 연구자 모임의 시기 및 장소

연구자 모임에 대해서 가장 처음 결정해야 할 것이 바로 개최 시기다. 이 모임에는 대개 많은 비용이 소요되는 만큼 효과적인 시기에 개최되도록 해야 하는데, 모든 시험 실시 기관이 시작 준비가 되어 있을 때가 가장 좋을 것이다.

실제로 다기관 임상시험에서 많은 기관들이 동시에 준비되도록 한다는 것은 거의 불가능하다. 하지만, 의뢰자는 가급적 최대한 많은 기관들이 준비가 되어 시작할 수 있는 시점에 모임을 열도록 하고, 나머지 기관들도 연구자 모임 이후 한 달 이내에 준비가 될 수 있도록 하는 것이 좋겠다. 다만 연구자 모임에 대해서 시험 시작 시기보다 훨씬 이전에 계획되므로 각 실시 기관이 준비되는 시점을 정확히 예측하기 어렵다는 것도 실제 겪고 있는 어려움이다.

모임 장소는 업무적인 목적도 달성할 수 있어야 하지만 참석자가 관심을 가질 만한 곳으로 선정하는 것이 좋다. 모든 사람들은 모임 장소로 볼거리가 많은 좋은 곳을 선호한다. 그러나, 업무적인 목적만을 고려한다면 우선 의뢰회사가 위치한 지역에서 하는 것이 좋겠다.

연구자 모임이 의뢰 회사가 위치한 지역에서 열릴 경우 의뢰 회사 직원들의 참석 비용이 최소화될 수 있다. 결과적으로 미팅이 순조롭게 잘 진행될 수 있도록 관련된 모든 직원들이 참석할 수도 있을 것이다. 예를 들면 출장이 필요한 경우 참석하기 어려웠을 수도 있는 임상시험의 신뢰성 보증(Quality Assurance) 부서, 약사(Regulatory) 업무 담당 부서 및 안전성(Pharmacovigilance) 관리부서의 담당자들도 참석하여 연구자 모임에서 발표를 하고 관련 업무에 대한 설명 및 답변을 해 줄 수 있게 되는 것이다. 또한, 의뢰자 입장에서 보면 해당 시험에 직접적인 관련이 없는 CRA나 다른 관련 직원들도 교육 목적으로 참관할 수도 있다.

어디에서 미팅이 열리더라도 그 곳은 가기 편리하면서도 좋은 장소여야 한다. 지역적으로 참가하는 실시 기관들의 중간쯤에 위치한 곳이면 좋겠다. 장소 선정 시 예산 또한 고려되어야 하는데, 교통비 및 숙박비가 너무 비싸지 않은 곳을 택해야 할 것이다.

### 8.2.2 계획 및 절차(logistics)

장소 및 날짜가 결정되었으면 구체적으로 준비를 해야 한다. 몇몇 회사들은 전문 미팅 플래너를 이용하기도 하므로 CRA들이 이러한 측면에 있어서 관여하지 않을 수도 있다.

모임 일정 및 일반적인 교통, 호텔 정보와 비용 지급 절차에 대해서 실시 기관의 참석자들에게 최소한 연구자 모임 한 달 이전에는 알리도록 한다. 장소에 따라 다르겠지만, 의뢰자가 항공권을 제공하는 경우 연구자 모임 날짜 이전에 꼭 드리도록 하고, 미팅 이전에 연구자 모임 일정표, 임상시험 계획서, 증례기록서 양식, 임상시험자 자료집(Investigator's Brochure)등의 자료는 전해 드리도록 하며, 초청장을 발송할 수도 있다.

연구자 모임에 소요되는 시간을 결정하는 것도 매우 중요하다. 일반적으로 아주 복잡한 대규모 시험을 제외하고는 하루 정도면 충분하다. 의사들이 대개 많이 바쁘다는 것을 감안할 때 하루 이상의 시간을 할애하는 것은 거의 불가능하다. 하루를 계획하는 경우에 오후 만나절과 그 다음날 오전 만나절을 계획할 수도 있고 하루에 모두 계획할 수도 있다. 모두 장단점이 있는데, 만약 이틀 동안 나누어서 계획한다면 참석자들이 오전에 도착하게 되고 오후 미팅 이후 연구자들이 떠날 수도 있는데, 이러한 경우 미팅 시작 전에 휴식할 수 있는 시간이 줄어들고 모든 연구자들이 같은 날 떠날 수 없다는 단점이 있다. 어쨌거나 항공 스케줄도 함께 고려되어야 한다.

저녁 식사 등의 이벤트를 마련해서 실시 기관과 의뢰자 측 담당자들이 서로 알게 하고 좋은 분위기를 만드는 것도 시험 시작에 앞서서 필요할 수 있다.

표 8.1에서는 연구자 모임 준비에 필요한 주요 사항들을 요약하고 있다. 연구자 모임은 실제 예정 날짜보다 2~4개월 정도 앞서서 계획하여야 하는데, 대규모 연구자 모임일수록 계획하고 사전에 준비하는데 더 많은 시간이 소요된다는 것을 고려하여야 한다.

표 8.1 연구자 모임 준비 목록(예시)

항목	4개월 전	3개월 전	2개월 전	1개월 전
예산 확인	X			
장소 결정	X			
호텔 확인(필요시)	X			
초청장		X		
숙박 리스트(필요시) 및 기타 사항 확인			X	
최종 일정표 완료				X
일정표 최종 발송				X
리허설				X
식사 결정				X
호텔로 미팅 자료 송 부				X
최종 교통편 예약 완 료				X

### 8.2.3 연구자 모임 발표 준비

연구자 모임에서 발표되는 내용에 실제로 임상시험을 수행할 시험자들이 관심을 가질 수 없다면 연구자 모임의 의미가 없을 것이다. 따라서 연구자 모임에서 발표할 내용과 발표자 선정이 매우 중요하다. 해당 시험에서 중요한 역할을 하는 사람이 발표를 하는 것이 좋겠으나, 당사자가 발표를 잘 하지 못하거나 대중 앞에 서기를 꺼려한다면 누군가가 대신해 주어야 한다. 그럴 경우라 하더라도 시험에서 중요한 역할을 하는 사람이라면 연구자 모임에는 물론 참석하여야 하고, 그 자리에서 참석자들에게 그 역할에 대하여 소개되어야 할 것이다.

CRA는 의사소통 능력이 뛰어나야 한다고 강조되어 오는데, 특히 연구자 모임의 준비 및 진행 과정에서 이러한 능력이 발휘되어야 한다. CRA는 미팅 중 몇 가지 주제를 발표하기도 한다. 만약 그러한 요청을 받았다면 CRA는 미리 준비해서 기본적인 원칙에 맞추어 발표해야 한다(명확하게 전달하고, 청중을 참여시키며 시각자료를 효과적으로 활용해야 한다). 리허설이 준비 과정에 있어서 꼭 필요한 것임에도 불구하고, 리허설을 제대로 하는 회사는 별로 많지 않은 것 같다. 최소한 의뢰자 측에서 연구자 모임에 참석할 사람들 앞에서 발표를 해 보고, 실제 미팅 이전에 다른 사람들의 피드백을 받을 수 있도록 하면 좋겠다.

연구자 모임에서 가장 당황스러운 일은 같은 의뢰자 측 사람이 발표 내용과 상반되는 내용을 언급하는 것이다. 이것은 발표자를 당황하게 할 뿐 아니라 의뢰자 측에서 볼 때 신뢰성을 잃는 결과를 초래한다.

리허설을 하면 이러한 일을 예방할 수 있다. 의뢰자 측에서 참석한 사람들은 발표자가 설혹 틀리게 발표했다 하더라도 휴식 시간까지 기다려서 다시 논의하고 필요하다면 발표자가 정정할 수 있도록 리허설에서 미리 약속을 할 수도 있다. 리허설의 또 하나의 장점은 발표자가 청중 앞에서 모든 발표를 해 보게 함으로써 소요 시간을 미리 체크해 볼 수 있다는 것이다. 이는 전체 발표 시간을 조정하는 데도 도움이 된다. 리허설 때 연구자 모임 참석 예정자 이외의 사람들도 참여하게 하여 경험이 부족한 사람들이 교육의 기회로 삼을 수 있게 하면 나중에 그 사람들이 실제로 발표를 하게 될 때 도움이 될 것이다.

CRA를 포함하여 모든 사람들이 직접 연구자 모임을 계획하고 연구자 모임에 참가하게 되기 이전에 이러한 리허설에 먼저 참여할 기회를 가진다면 좋을 것이다. 타부서 사람들조차 참여하여 조언을 줄 수 있다면 더욱 좋을 것이다. 다른 시각으로 검토해 주는 것도 매우 유용하기 때문이다.

때로는 연구자 모임을 진행하는 사람을 따로 지정하기도 하는데, 이렇게 함으로써 연구자 모임을 좀 더 순조롭게 진행할 수 있기 때문이다. 진행자는 연구자 모임을 시작할 때 회사에 대한 소개말을 하고 연구자 모임의 전체 일정을 간단히 발표하며 여러 가지 안내의 말, 연자 소개를 하게 되는데, 때로는 유머를 사용하여 모임 분위기를 주도한다. 또한, 진행자는 미팅을 순조롭게 진행하고 계획된 시간에 마칠 수 있도록 하는 역할을 한다.

### 8.2.4 연구자 모임 일정표

모든 연구자 모임에 한 개의 표준 일정표를 적용할 수는 없을 것이다. 하지만, 대부분은 표 8.2에 있는 항목들을 포함하고 있다. 이러한 것들을 기반으로 항목을 추가하거나 뺄 수 있을 것이다.

표 8.2 연구자 모임 일정표

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 참석자 소개</li> <li>• 임상시험의 배경 설명</li> <li>• 시험자, 의뢰자의 책임</li> <li>• 의뢰자 측의 시험 관련 절차             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 모니터링</li> <li>- 자료 수거</li> <li>- 이상반응 보고</li> <li>- 기타 사항들</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 회사에 대한 일반적인 소개</li> <li>• 임상시험 계획서 논의             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 임상시험비 관련 내용</li> <li>▪ 기타</li> </ul> </li> </ul>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### 8.2.5 참석자

의뢰 회사와 실시 기관에서 주된 역할을 하는 사람들이 참석해야 한다. 다른 참석자들은 예산을 고려하여 결정될 수 있을 것이다. 표 8.3에서는 의뢰자 및 기관에서 꼭 참석해야 하는 사람과 선택적으로 참석이 고려될 수 있는 사람들을 나열하고 있다.

표 8.3 참석자 명단

시험자 측 참석자	의뢰자 측 참석자
<p>필수 참석자 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 시험 책임자</li> <li>▪ 연구 간호사</li> </ul> <p>선택 참석자 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 시험 담당자</li> <li>▪ 관리 약사</li> <li>▪ 영양 관리자</li> <li>▪ 기타 필요시</li> </ul>	<p>필수 참석자 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CRA</li> <li>▪ 통계학자</li> <li>▪ 프로젝트 책임자</li> <li>▪ 데이터 관리자</li> <li>▪ 진행자 및 발표자</li> </ul> <p>선택 참석자 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 회사 임원(특히 해당 부서)</li> <li>▪ 해당 시험을 담당하지 않는 CRA</li> <li>▪ 약사팀 담당자(Regulatory)</li> <li>▪ 임상시험의 신뢰성 보증 담당자</li> <li>▪ 자문위원</li> </ul>

연구자 모임의 주된 목적이 의뢰자 측 시험 담당자들과 시험 실시 기관의 담당자를 서로 알게 하는 것이라는 것을 염두에 두어야 한다. 연구자 모임 이전에 두 그룹 사람들을 모두 아

는 사람은 CRA일 것이다. CRA들은 담당 기관에서 참석한 사람들에 대하여 책임을 갖고 챙겨야 한다. 즉 CRA들은 담당 기관의 시험자와 연구간호사를 의뢰자 측에 소개하고 이들이 연구자 모임 자료를 잘 챙기고 이 모임에 활발하게 참여할 수 있도록 해 주어야 한다. 연구자 모임 중 담당 기관의 참석자들이 질문한 것에 대해서 즉시 답변이 완전히 되지 않았다면 CRA는 이에 대해서 수일 이내에 이들에게 답변을 줄 수 있어야만 한다.

CRA은 담당 기관에 대해서는 특히나 미팅의 주체자가 된다. 따라서 참여한 시험자와 연구간호사들이 시험의 성공에 아주 중요하다는 것을 스스로 인식할 수 있도록 최선을 다해야겠다. 연구자 모임은 실시 기관의 연구자 모임 참여자들과 좋은 관계를 맺을 수 있는 기회가 되며 이는 앞으로 시험을 순조롭게 이끌어 가는데 있어서 큰 도움이 될 것이다.

### 8.2.6 평가 및 반성

연구자 모임의 진행 및 결과에 대해서 평가하는 것은 중요하다. 이를 위해서 참석자들이 평가표를 작성하도록 하는 방법이 유용하다. 이 평가표가 복잡할 필요는 없으며 샘플 평가서는 표 8.4와 같다. 각 발표 시간에 대한 개별 평가도 필요시 시행할 수 있다.

연구자 모임 이후 의뢰자 측은 모임 평가에 대한 논의를 해야 한다. 그렇게 함으로써 앞으로도 지속되어야 할만한 것, 변경되거나 하지 말아야 할 것들을 결정할 수 있다. 과거의 연구자 모임에 대해서 반성하고 비판해 보는 것은 앞으로의 개선에 있어서 꼭 필요하다.

### 8.2.7 연구자 모임에 대한 기록

연구자 모임에 대한 기록을 남길 사람을 의뢰자 측에서 미리 지정하고, 연구자 모임 당일에는 참석자 명단에 실제로 참석한 사람들의 서명을 받아 기록으로 남긴다.

연구자 모임 보고서에는 아래와 같은 내용이 포함될 수 있다.

- 참석자 명단(참석자 서명록 포함)
- 일정표(연구자 모임 날짜 및 장소 명시)
- 발표 자료 및 발표 내용 요약
- 제기된 문제점, 해결책 등

이 보고서는 시험자들에게도 전달하고, 기본문서들과 함께 보관되도록 해야 한다.

## 8.3 시험 개시 미팅

시험 개시 미팅은 시험 시작 직전에 각 실시 기관에서 열리게 된다. CRA는 이 미팅에서 시험책임자, 시험 담당자 및 시험에 관여하는 모든 사람들을 만나게 된다. 개시 미팅의 목적은 임상시험계획서, 임상시험 진행 절차를 검토하여 모든 기관의 시험 참여자들로 하여금

표 8.4 연구자 모임 평가서

임상시험 제목 :	날짜 :				
연구자 모임의 개선을 위하여 평가서를 꼭 작성해 주시기 바랍니다.					
연구자 모임 장소에 대한 만족도	만족		불만족		
• 숙박 시설	5	4	3	2	1
• 음식	5	4	3	2	1
• 미팅 룸	5	4	3	2	1
• 위치	5	4	3	2	1
연구자 모임 계획에 대한 만족도	만족		불만족		
• 연구자 모임 이전의 communication	5	4	3	2	1
• 연구자 모임의 구성	5	4	3	2	1
• 연구자 모임의 일정	5	4	3	2	1
<input type="checkbox"/> 너무 길다					
<input type="checkbox"/> 너무 짧다					
<input type="checkbox"/> 특정 주제에 대한 시간 배분이 너무 짧다(_____)					
가장 불만족스러웠던 session :					
가장 만족스러웠던 session :					
연구자 모임 개선을 위해 제안하신다면 어떤 것이 있을까요 ?					

시험 수행에 필요한 것들을 이해하도록 함에 있다.

임상 시험은 해당 실시 기관으로부터 중요한 기본 문서들을 모두 수집하고, 실시 기관에 시험약 및 필요한 물품들이 공급된 경우에 시작될 수 있으며 사전에 피험자를 모집할 수 없다. 많은 의뢰 회사들은 개시 미팅 이전에 피험자 등록이 진행되지 못하게 하고 있다.

CRA는 미팅 일정을 계획할 때 가능한 한 많은 사람이 참석할 수 있는 시간을 고려하여야 한다. 실시 기관의 사정도 고려되어야 하겠으나, 개시미팅이 알차게 진행되려면 만나질, 복잡한 시험의 경우 하루 종일 걸릴 수도 있다.

개시 미팅에 대한 책임은 담당 CRA에 있다. 시험에 관여하는 모든 사람들이 이 미팅에 참석하도록 하는 것이 중요하다(시험 책임자, 시험 담당자, 관리약사, 연구간호사 등).

만약 시험자와 연구간호사가 연구자 모임에 참석했었다면 개시 방문은 미팅 때 다루어졌던 주제들에 대한 간단한 검토 등으로 이루어질 수 있다. 연구자 모임이 없었거나 시험 개시 한 달 이전에 있었다면 전체 임상시험 계획서, 시험 절차가 자세히 논의되어야 한다. 시험자와 연구간호사가 주로 연구자 모임에 참석하므로 다른 사람들은 시험에 아직 익숙하지 않을 것이다. 개시 미팅을 통해 실시 기관 내의 모든 사람들이 시험에 익숙해지고 각자의 역할을 이해하게 된다.

### 8.3.1 개시 미팅 준비

개시 미팅도 물론 잘 준비하도록 해야 한다. CRA는 미팅을 어떻게 진행하고 어떤 내용을 다룰 것인지 미리 생각해 보아야 한다.

CRA가 일정표를 준비해야 하는데, 연구자 모임에서 다루어졌던 것과 같은 내용들이 개시 모임에서 똑같이 다루어져야 할 것이다. 개시미팅에서 다룰 내용 및 정도는 때에 따라서 다를 수 있는데 다음과 같은 것이 고려되어야 한다 : 연구자 모임이 열렸었는지, 누가 참석했는지, 연구자 모임 이후 어느 정도 시간이 경과했는지, 실시기관에서 시험자 이외의 사람들의 참여 정도(관리약사 등), 시험의 복잡성, 개시미팅 예상 소요 시간 등

#### <개시 미팅 주제들>

- 임상시험계획서에 대한 자세한 논의 - 선정, 제외 기준, 시험진행 절차, 시험약 투여, 무작위 배정 및 맹검법, 일차 평가 변수, 기타 자세한 사항들
- 임상 시험약의 수불 관리
- 이상반응 보고
- 증례기록서(각 양식에 대해 자세히 검토)
- 모니터링 방문 - 방문 간격, 준비사항 등
- 법적인 요건 - 시험자의 책임, 시험자의 임상시험심사위원회와의 의사소통
- 시험 특이적인 또는 의뢰자가 중요시하는 사항들 - 피험자 등재 상황에 대한 정기적 보고 등

CRA가 미팅 이전에 사전 연습을 하여 소요 시간을 체크하고 발표 자료가 명확하게 이해될 수 있는지도 확인하여야 한다. CRA가 시험 절차를 정확하게 이해하지 못하고 있다면 미팅 전에 이에 대한 명확한 이해가 필요하다. 시험에 대한 매뉴얼이 있는 경우 CRA는 이에 대한 사용 방법 및 내용에 대해서도 숙지하고 있어야 하며 이에 대한 내용을 개시 미팅에서 전달하고 한다.

### 8.3.2 개시 미팅의 진행

CRA는 미팅 시간보다 조금 일찍 도착하는 것이 좋다. 아침 일찍 미팅이 있다면 지방의 경우 전날 미리 도착해야 할 수도 있다. 실시기관의 장소 및 도착까지의 소요시간을 예측하여야 할 것이다. 미팅 시간을 고려해서 커피, 간단한 스낵 등을 적절히 준비하는 것도 좋다.

미팅 시작 시 간단한 인사말을 하고, 참석자들이 서로 모른다면 소개하는 시간을 갖고 미팅을 시작한다.

진행 중에 참석자들이 질문을 할 수 있도록 한다. 이 미팅의 목적은 시험에 관련된 것들을 분명히 이해하도록 하는 것이다. 이후에 일이 맞지 않게 진행되는 것보다는 미팅 중에 질문을 많이 하고 이에 대한 바른 대답을 주는 편이 훨씬 낫다. 미팅 중에는 여유를 가지고 때때로 질문을 유도한다. 참석자들의 반응을 살피는 것도 역시 중요하다. 이 미팅에서도 CRA의 대인 관계 능력이 발휘되어야 한다.

몇몇 참석자들은 미팅 시간 내내 참석하지 못하기도 하는데, 이럴 경우 그 사람들이 있는 동안 다루어져야 할 것에도 신경을 쓰도록 한다. 예를 들어 증례기록서의 작성 방법은 연구 간호사 등으로 구성된 소규모 그룹에서 논의될 수도 있는 것이다.

미팅에서 공식적으로 발표하는 시간이 끝나면 CRA가 해야 할 추가적인 일들이 있다. 그 중 한 가지는 시험약과 시험 관련 물품들이 적절한 수량만큼 손상없이 잘 도착했는지를 확인하는 일이다. 컴퓨터 장비를 공급한 경우 제대로 작동되는지 확인되어야겠다. 관리약사가 시험약을 조제할 경우 방법을 정확히 이해하고 있는지도 확인한다. 또한 시험자 파일을 확인하여 모든 필요한 문서들이 정확히 보관되도록 한다. 파일이 잘 보관되어 있지 않다면 CRA가 도움을 줄 수도 있다.

모든 사항들을 확인한 후 CRA는 실시 기관 측의 시험 관련자들에게 감사의 표시를 한다. 이 미팅을 통해서 시험 관련자들과 좋은 관계를 정립하는 것이 매우 중요하다. 이들이 담당 CRA, 해당 시험, 의뢰 회사에 대해서 좋은 감정을 가질 수 있도록 최선을 다해야 한다. 이는 시험을 진행하면서 좋은 영향을 줄 수 있다.

미팅이 종료되면 CRA는 방문 중 논의된 사항 및 결정 사항에 대해서 개시 미팅 보고서를 작성해야 한다. 많은 회사들이 이 개시 미팅에 대한 보고서 서식을 가지고 있다. ICH 지침에서는 시험자 및 시험 관련자들과 논의된 시험 절차들을 문서화한 개시 미팅 보고서가 필요하다고 되어 있다. 이 보고서는 의뢰자 파일과 시험자 파일에 모두 보관되어야 한다. 미팅 동안 논의된 내용들을 정리하여 시험자에게 편지 혹은 이메일로 보낼 수도 있다.

미팅 중에 나온 질문들 중 더 알아보아야 하는 것들은 CRA가 반드시 확인해서 정확한 관련 정보를 실시기관에 전달하여야 한다. CRA가 감사 편지를 보내는 것도 좋은 것 같다. 이 개시 미팅을 잘 함으로써 시험을 성공적으로 이끌 수 있을 것이며, CRA는 이를 위해 최선을 다해야 한다.

## 8.4 시험자 파일

개시 미팅 이전이나 개시 미팅 도중에 CRA는 시험자와 연구간호사가 시험자 파일을 어떻게 정리해서 보관할 것인지 꼭 논의해야 한다. 이 파일은 임상시험의 신뢰성 보증 및 자료의 가치와 유용성에 중대한 영향을 미치기 때문이다.

실시기관이 임상시험 경험이 많다면 이는 일상적인 일에 불과하다. 하지만, 실시기관의 경험이 적다면 CRA는 시험자 파일의 구성 방법 및 시험자 파일에 보관되어야 하는 문서들에 대해서 교육을 할 수 있도록 준비해야 할 것이다.

시험자는 최소한 시험약 처방(피험자별 사용 수량, 처방 날짜) 과 관련된 기록, 증례기록서를 포함한 모든 피험자 기록, 기타 필요한 문서(날짜, 및 서명이 되어 있는 피험자 동의서, 의료 기록, progress note, 병원 차트, 간호 기록, 기타 근거문서들 포함)들을 보관하여야 한다. 또한 피험자 동의서가 피험자의 시험 참여 이전에 얻어졌다는 것이 기록되어야 한다.

실제로 시험자 파일이 훨씬 더 많은 정보를 포함하기도 한다. 시험자 파일을 크게 세 부분으로 나눌 수 있겠다. : 법적인 부분, 행정적인 부분, 임상적인 부분. 이러한 시스템에 따라 구성된 시험자 파일은 아래와 같다.

#### <법적인 부분>

- 시험자 이력서
- 임상시험 심사 위원회에서 승인한 피험자 동의서
- 다음 사항에 대하여 날짜가 기재된 심사위원회의 승인 통보서 또는 의견서 : 계획서 (변경계획서), 피험자 동의서 서식 및 피험자 설명서, 피험자에게 제공되는 문서화된 기타 정보, 피험자 보상에 관련된 사항
- 서명된 임상시험 계획서 및 변경 계획서
- 실험실적 검사에 대한 증명서(또는 인증서)와 정상범위
- 임상시험자 자료집

#### <행정적인 부분>

- 의뢰자, CRO, 임상시험심사위원회와의 의사소통 기록, 전화기록
- 시험 관련 지침 자료 : 증례기록서 작성/수정, 이상반응 보고 지침, 검사용 샘플에 대한 처리, 보관 절차, 시험약 정보(보관, 조제, 수불확인 방법)
- 시험약 운송, 처방, 반납 기록
- 의뢰자/CRO 연락처
- 피험자 로그
- 의뢰자/CRO와의 미팅 기록
- 모니터링 로그
- 기타

#### <임상적인 부분>

- 각 피험자별 증례기록서
- 서명된 피험자 동의서

시험자 파일은 실시기관, 의뢰회사, 시험의 성격에 따라 차이가 있을 수도 있다. 위의 리스트에 포함되지 않은 것들로 임상시험비용 관련 문서 및 의뢰자 측의 임상시험 점검 보고서 등이 있을 수 있으나 이러한 정보는 식약청 실태조사자가 일반적으로 요청하는 사항은 아니어야 하며, 시험자 파일에 보관하지 않아야 한다.

또한 시험자는 시험 시작 시점부터 모든 시험 관련 문서들이 시험이 종료된 후 오랜 기간 동안 보관되어야 한다는 것을 이해하여야 한다. CRA가 파일을 구성하고 보관하는 것에 대해서 전적으로 도움을 줄 수 있을 것이다. CRA는 시험 도중에 정기적으로 시험자 파일을 확인하고 시험 종료 시에도 또 한 번 확인하도록 한다. 시험 도중에 정기적으로 파일을 확인한다면 실시기관에 대한 점검이 있더라도 별 문제가 없을 것이다. 몇몇 회사들은 시험 종료 후에도 분실되는 일이 없도록 시험자 파일 보관철 등을 제공하기도 한다.

## 8.5 연구비와 계약

연구비 협상 및 시험자와의 계약에 있어서 CRA의 관여 정도는 의뢰 회사마다 차이가 있다. 일반적으로 큰 회사일수록 CRA가 덜 관여하게 되는데, 큰 회사에서는 시험의 재정 담당 부서가 따로 있기 때문이다. 그럴 지라도 CRA가 연구비와 계약 절차에 대해서 이해하고 있을 필요는 있다.

### 8.5.1 연구비

CRA는 의뢰자와 시험자가 어떻게 연구비를 결정하는지 이해할 수 있어야 한다. CRA가 모든 사람들이 만족할 수 있도록 협상에 도움을 줄 수도 있다.

대부분의 의뢰자는 실제로 수행된 업무에 근거하여 연구비를 지불하고자 한다(등재된 피험자수, 피험자 방문 등을 근거로). 대부분의 연구비는 피험자 당 산정되며 피험자가 실제로 방문한 것에 대한 비율이 계산될 수 있다. 방문 당 연구비는 각 방문의 성격(시간이 소요되는지, 해당 방문에서 할 일이 많은지 등 고려)에 따라 차이가 있을 수 있다. 의뢰자는 실제로 수행되지 않은 일(피험자 혹은 데이터 측면에서)에 대해서는 연구비를 지불하지 않으려 할 것이다.

연구비를 산정하는 방법에는 몇 가지가 있는데, 많은 대규모 회사들은 PICAS 서비스를 이용한다. PICAS는 연구비 계산에 사용되는 컴퓨터 프로그램이다. 모든 PICAS 서비스 구독자들은 연구비 정보를 시스템에 입력하고 이러한 데이터는 큰 데이터베이스 구축이 가능하

게 한다. 새로운 시험을 시작할 때 PICAS에 시험 절차들을 입력하면 피험자별 연구비를 구할 수 있다. 따라서 의뢰자는 꽤 현실적인 연구비를 예측할 수 있게 된다. PICAS가 아마도 실제 데이터에 근거하여 가장 현실적인 연구비를 산정할 수 있도록 돕는 것으로 보인다.

의뢰자에 따라 연구비를 고정시켜서 시험자가 이를 받아들이게 하거나, 이를 받아들이지 못한다면 시험에 참여할 수 없게 하는 경우도 있다. 또 다른 경우 의뢰회사가 융통성을 가지고 시험자의 경험이나 지역적인 요소 등에 따라 조정하기도 한다. 각 국가별 연구비는 차이가 있으므로 이에 대해서는 융통성을 갖는 것이 좋겠다.

어떤 회사들은 CRA가 연구비에 대해서 시험자와 협상하기를 기대하기도 한다. 이런 경우라도 협상을 위한 기본적인 연구비 범위는 주어질 수 있을 것이다. 해당 실시 기관의 시험 경험이 부족하다면 CRA는 적절한 연구비 산정법을 충분히 이해하여 실시 기관에 도움을 주어야 한다.

연구비 산정의 좋은 방법은 시험에 필요한 일들을 검토하여 시험자로 하여금 각각의 비용을 매기게 하고, 간접비 및 다른 필요한 비용을 추가하여 계산하는 것이다. 가상의 시험에 대한 연구비가 표 8.5에 나와 있다.

이 가상의 시험에는 8번의 방문이 있다. 각 방문별 비용을 정하기 위해서는 각 방문에 필요한 업무량을 예상해 보아야 한다. 특정 방문 중에 많은 일이 필요하다면 이 방문을 두 번 정도의 방문에 준하여 비용을 계산하여야 하는데, 일반적으로 스크리닝 또는 무작위 배정시의 방문과 최종 방문이 가장 힘들기 마련이다.

연구비가 합의되고 시험이 진행되기 시작하면 연구비와 관련된 CRA의 책임은 다양하다. 어떤 회사에서는 연구비 지급 시기를 결정하는데 CRA의 도움을 받기도 하고 또 다른 회사들은 CRA가 전혀 관여하지 않고 연구비의 지급 절차를 진행하기도 한다. 이런 회사들의 경우 분기별 또는 수거된 증례기록서에 근거해서 계획대로 지급하는 경우이다. 어떤 절차를 따르더라도 CRA는 그 절차를 이해하고 이에 대해 시험자와 논의할 수 있어야 한다.

많은 회사들이 연구비를 초반에 어느 정도 미리 지급하지만, 이 비용은 앞으로 진행될 업무에 상응할 것이다. 이는 시험자가 시험 절차를 확립하고 초기 검사를 시행하는데 쓰여질 수 있다. CRA가 연구비 지급 정보를 주는 경우 CRA는 실제로 진행된 업무 및 그에 대한 비용 지급을 체크해야 한다. 시험 초기를 제외하고는 미리 연구비를 지급하지 않아야 한다. 이는 시험자가 한 명도 등재되지 않는 경우를 대비하기 위함이다. 만약 시험자가 연구비만 받고 시험이 진행되지 않는 경우 그 연구비를 돌려받는 일은 매끄럽게 진행되기 어렵다. 이는 의뢰자 및 시험자에게 별로 좋은 일이 아니며 그 사이에 있는 CRA에게도 마찬가지이다.

CRA들이 연구비에 대한 협상, 연구비 지급에 대하여 어려워 할 수도 있지만, 이렇게 함으

표 8.5 XXX 임상시험 예산

항목	방문 수	1회 비용	전체 비용
전화 스크린	1	20,000	20,000
신체 검진	3	50,000	150,000
실험실적 검사	8	30,000	240,000
심전도	3	20,000	60,000
방문 평가	8	30,000	240,000
전화 평가	2	20,000	40,000
총 검사비			<b>750,000</b>
연구 간호사비	8	30,000	240,000
관리약사 비용	8	20,000	160,000
계			<b>400,000</b>
총합			1,150,000
간접비 - 10%			115,000
완료된 피험자에 대한 총 연구비			<b>1,265,000</b>

로써 실시 기관에 대한 영향력을 가질 수도 있다. CRA가 이 부분에 있어서 관여하는 정도와 관계없이 CRA는 그 절차와 실시기관의 특수성을 모두 이해하여 시험자와 연구비에 대해서 논의하고 질문에 대답해 줄 수 있어야 한다.

### 8.5.2 계약서

의뢰자와 시험자 간의 계약은 시험 시작 전에 성립되어야 한다. 이 계약서에는 시험자의 책임, 연구비, 시험에 대한 법적 요건 등이 포함되어 있다. 또한 의뢰자가 연구비를 언제, 어떤 방법으로 지급할 것인지, 시험에 대한 모니터링 등 의뢰자의 책임과 의뢰자 측면의 법적 요건들이 기술될 것이다. 이 계약서는 회사 대표 및 실시 기관장(시험자 포함하기도 함)이 서명을 하게 된다.

계약서를 CRA가 서명하게 되진 않지만, 대개는 계약 과정을 진행한다. CRA는 계약서 사본을 통해서 피험자 등재, 시험 일정 및 연구비 지급 일정들을 알 수 있다.

### 요점정리

<임상시험 기본 문서>

- 임상시험의 시작 전에 많은 문서들이 필요하다
- 일반적으로 의뢰자는 모든 필요한 문서의 수집을 확인한 후 임상시험약을 각 실시기관에 운송한다.
- 모든 기본문서의 원본, 사본에 대한 보관은 KGCP [별표] “임상시험기본문서의 종류, 목적 및 문서별 보존 장소”를 참고한다.

- CRA는 IRB 승인 과정 및 승인서 발행에 대하여 추적하여 시험이 불필요하게 지연되지 않도록 노력해야 한다.

#### <연구자 모임>

- 임상시험책임자, 시험담당자, 연구간호사 및 의뢰자 측 시험 관련자들이 연구자 모임에 참석한다.
- 대부분의 실시기관이 시험을 시작할 수 있는 시점에서 연구자 모임을 하는 것이 가장 바람직하다.
- 연구자 모임의 목적은 모든 실시기관에 임상시험계획서 및 시험진행 절차 등에 대하여 정확히 이해하도록 하는 것이다.
- 의뢰자는 연구자 모임 이전에 꼭 리허설을 하도록 한다.
- CRA들은 담당하고 있는 실시기관의 참석자들을 의뢰자 측 시험 관련자(CRM, Medical Director, 통계담당자 등)에게 소개시켜 주도록 한다.

#### <시험 개시 미팅>

- 개시 미팅의 목적은 실시기관의 모든 사람들이 해당 시험을 어떻게 실시해야 하는지에 대하여 명확하게 이해하도록 하는 것이다.
- 개시 미팅은 실시기관에서 임상시험약을 포함한 모든 시험 관련 물품 수령한 후에 열리게 되며 개시 미팅 이후에 피험자를 모집, 등재하도록 하여야 한다.
- 시험에 관련된 모든 사람들이 이 미팅에 참석할 수 있도록 해야 한다.
- CRA가 개시 미팅을 주도적으로 준비하며 개최하게 된다.
- 개시 미팅은 문서로써 기록을 남기며, 이는 시험자 파일 및 의뢰자 측 기본 문서 파일에 보관하도록 한다.

#### <시험자 파일>

- 시험자는 시험 관련 기록 및 문서를 시험 기간과 시험 종료 후 보관하여야 한다.
- CRA는 시험자가 시험자 파일을 세팅하고 구성할 때 도움을 줄 수 있으며 시험 기간 동안 이 파일을 정기적으로 확인해야 한다.
- 파일을 잘 보관하고 있으면 이후의 점검이나 실태조사에 도움이 될 수 있을 것이다.
- 파일에 대한 문제가 있을 경우 시험 진행하면서 그 때 바로 해결하는 것이 좋다. 시험 종료 후에 한꺼번에 해결하는 것은 거의 불가능할 수도 있다.

#### <연구비와 계약>

- CRA는 연구비 산정 근거에 대하여 알고 있어야 한다.
- 연구비 지급에 관여할 경우 시험진행 상황을 파악하고 있어서 연구비 지급 시기에 문제가 발생하지 않도록 해야 한다.
- 시험 시작 이전에 의뢰자와 실시기관과의 계약이 이루어져야 한다.

## 참고문헌

1. The CRA's Guide to Monitoring Clinical Research, Centerwatch, Karen E. Woodlin, Ph.d. & John C. Schneider
2. Clinical Research Monitor HandBook - GCP Tools and Techniques, Deborah Rosenbaurn, Fred Smith
3. ICH guideline for Good Clinical Practice as Published in the Federal Register May 9, 1997.
4. 의약품 임상시험 관리기준(식약청 고시 제 1999-67호)

## 부록

1. 연구자 모임 상세 일정표(예시)
2. 시험 전 기본문서 점검표(예시)
3. 개시 미팅 보고서(예시)
4. 시험자 파일 목록(예시)

부록 1. 연구자 모임 상세일정표(예시)

시험 코드 : \_\_\_\_\_

장소 : \_\_\_\_\_

날짜 : \_\_\_\_\_

시 간	주제 및 발표자
오전 8:00 - 8:10	환영 인사, 세부 계획 정보를 포함한 소개말 [발표자]
오전 8:10 - 8:45	임상시험에 사용되는 의약품에 관한 내용 : 전임상시험과 임상시험에서의 안전성, 유효성 결과 포함 [발표자]
오전 8:45 - 9:45	임상시험 계획서 개요 : 피험자 등록과 시험 스케줄 포함 [발표자]
오전 9:45 - 10:15	일차 평가변수 - 측정/평가, 기록 및 보고 방법 [발표자]
오전 10:15 - 10:30	휴식
오전 10:30 - 11:15	약물 안전성 평가: 이상반응과 중대한 이상반응 보고 절차 [발표자]
오전 11:15 - 11:30	통계 분석 계획 [발표자]
오전 11:30 - 12:00	무작위 배정 과정(예, IVRS), 맹검 해제 과정 [발표자]
오후 12:00 - 1:00	점심
오후 1:00 - 1:30	임상시험에 사용되는 의약품의 포장, 조제, 투여 및 수불 관리 [발표자]
오후 1:30 - 2:00	실험실적 검사 절차 [발표자]
오후 2:00 - 2:15	임상시험의 근거 문서에 대한 정의 [발표자]
오후 2:15 - 3:15	증례기록서(CRF), 데이터 전달과 그 외 기술적인 정보, 해당 임상시험에 필요한 특정 절차에 대한 교육 [발표자]
오후 3:15 - 3:30	휴식
오후 3:30 - 4:30	의약품임상시험관리기준 및 규정 [발표자]
오후 4:30 - 4:45	임상시험결과보고서/출판 계획 [발표자]
오후 4:45 - 5:00	질의응답 및 맺음말 [발표자]

## 부록 2. 시험 전 기본문서 점검표(예시)

시험코드: \_\_\_\_\_

시험자: \_\_\_\_\_ 시험자 번호: \_\_\_\_\_

시험 실시 기관: \_\_\_\_\_

굵은 글씨로 나타낸 문서는 임상시험에 사용되는 의약품이 시험기관에 전달되기 전에 **반드시** 수집되거나 완료되어야 한다.

아래 문서들은 시험기관에 반드시 전달해야 한다.	전달한 날짜 (년/월/일)	해당사항 없음
1. 기밀유지 동의서	/ /	<input type="checkbox"/>
2. 임상시험자 자료집	/ /	
3. 내부적으로 승인된 임상시험계획서	/ /	
4. 변경된 임상시험계획서(해당될 경우)	/ /	<input type="checkbox"/>
5. 피험자 동의서	/ /	<input type="checkbox"/>
6. 유전자 검사 및 연구용 피험자 동의서	/ /	<input type="checkbox"/>
7. 샘플용 빈 증례기록서	/ /	
8. 임상시험심사위원회 제출을 위한 그 외 문서들(예, 광고문)	/ /	<input type="checkbox"/>
9. 법률적/규제 정보(예, 각 지역 의약품임상시험관리기준 지침)	/ /	<input type="checkbox"/>
10. 헬싱키 선언문	/ /	<input type="checkbox"/>
11. 시험자/시험기관 그리고 규제당국 간 동의서(예, FDA 1572)	/ /	<input type="checkbox"/>
12. 시험이나 시험기관 개시를 위한 규제 당국 고시문, 신청서 또는 승인서	/ /	<input type="checkbox"/>
13. 임상시험 예산안과 제안된 재정 동의서/계약서/동시에 관한 서한	/ /	
14. 시험자를 위한 Financial Disclosure 양식(해당될 경우)	/ /	<input type="checkbox"/>

아래 문서들은 시험기관에 반드시 전달해야 한다 (계속).	전달한 날짜 (년/월/일)	해당사항 없음
15. 보험 증서	/ /	<input type="checkbox"/>
16. 임상시험 관련 안내서	/ /	<input type="checkbox"/>
17. 데이터 관리 수정 지침	/ /	<input type="checkbox"/>
18. 임상시험용 물품 배치와 수불을 위한 일지	/ /	<input type="checkbox"/>
19. 중대한 이상반응 양식(빈 양식), 설명서	/ /	<input type="checkbox"/>
20. 시험기관 참여자 목록(빈 양식)	/ /	<input type="checkbox"/>
21. 근거 자료 위치 목록(빈 양식)	/ /	<input type="checkbox"/>
22. 기밀 피험자 스크리닝/등록 일지(빈 양식)	/ /	<input type="checkbox"/>
23. 시험기관 방문 일지(빈 양식)	/ /	<input type="checkbox"/>
24. 보유하고 있는 체액 기록표(빈 양식)	/ /	<input type="checkbox"/>
25. 무작위 배정 추적 양식(빈 양식)	/ /	<input type="checkbox"/>
26. 시험 기관 평가/개시에 대한 문서	/ /	<input type="checkbox"/>
그 외: _____	/ /	<input type="checkbox"/>
_____	/ /	<input type="checkbox"/>
아래 문서들은 시험기관으로부터 받아야 한다.	받은 날짜(년/월/일)	해당사항 없음
27. 서명된 기밀 유지 동의서	/ /	<input type="checkbox"/>
28. 시험자의 이력서	/ /	<input type="checkbox"/>
29. 시험담당자와 그 외 다른 시험 참가자의 이력서	/ /	<input type="checkbox"/>
30. 서명된 임상시험계획서 또는 서명된 페이지	/ /	<input type="checkbox"/>
31. 서명된 임상시험계획서 개정 또는 서명된 페이지	/ /	<input type="checkbox"/>
32. 시험자/시험기관 그리고 규제당국 간 서명된 동의서(예, FDA 1572)	/ /	<input type="checkbox"/>
33. 임상시험계획서에 대한 서명된 임상시험심사위원회 서면 승인서	/ /	<input type="checkbox"/>

아래 문서들은 시험기관으로부터 받아야 한다 (계속).	받은 날짜 (년/월/일)	해당사항 없음
34. 임상시험계획서 개정에 대한 서명된 임상시험심사위원회 서면 승인서(해당되는 경우)	/ /	<input type="checkbox"/>
35. 피험자 동의서에 대한 서명된 임상시험심사위원회 서면 승인서	/ /	
36. 유전자 검사 및 연구 관련 피험자 동의서에 대한 서명된 임상시험심사위원회 서면 승인서	/ /	<input type="checkbox"/>
37. 임상시험심사위원회 승인을 받은 광고문	/ /	<input type="checkbox"/>
38. 임상시험심사위원회 승인을 받은 피험자 동의서	/ /	
39. 임상시험자 자료집과 안전성 개정안(해당되는 경우)이 검토를 위해 임상시험심사위원회에 전달되었음을 확인하는 문서	/ /	
40. 임상시험심사위원회 위원 명단(이름과 자격)	/ /	
41. 임상시험심사위원회가 의약품임상시험관리기준과 관련 법규 및 규정에 따라 운영되고 있다는 문서	/ /	<input type="checkbox"/>
42. Disclaimer letter	/ /	<input type="checkbox"/>
43. 실험실 정상 범위와 단위의 현재 목록(ICH 8.2.11에 따라)	/ /	<input type="checkbox"/>
44. 실험실 정도관리증 또는 이에 대등하는 문서(ICH 8.2.12에 따라)	/ /	<input type="checkbox"/>
45. 서명된 재정 동의서/시험 계약서	/ /	<input type="checkbox"/>
46. 시험자를 위한 Financial Disclosure 양식	/ /	
그 외: _____	/ /	<input type="checkbox"/>
_____	/ /	<input type="checkbox"/>

모니터 요원의 이름과 서명	년 / 월 / 일
시험 관리자의 이름과 서명	년 / 월 / 일
사본을 전달받은 사람: <input type="checkbox"/> 시험 관리자 _____ <input type="checkbox"/> 연구 간호사 _____ <input type="checkbox"/> 그 외 _____	

### 부록 3. 개시미팅 보고서(예시)

시험 코드: \_\_\_\_\_

시험자: \_\_\_\_\_

시험자 번호: \_\_\_\_\_

시험기관: \_\_\_\_\_

방문일: \_\_\_\_\_

방문시 만난 사람의 이름과 직무:					
_____		_____			
_____		_____			
시험자와 논의한 문제:	예	아니오	해당사항 없음	비고	
1. 시험자와 시험에 참여하는 사람들의 능력/자격 이 회사 기준에 계속 부합하는가?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
2. 의뢰사의 시험에 대한 책임 검토	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
3. 다른 부서 직원을 포함하여 시험의 활동에 참여 하는 사람이 늘었는지 검토	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
4. 임상시험자 자료집 / 데이터 시트 / 제품설명서	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
5. 임상시험계획서와 요구사항 이행에 대해 설명	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
6. 특정 법규/관련 규정에 대한 의무	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
7. 시험 동의, 예산 그리고 지불 방법	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
8. 임상시험에 사용되는 의약품의 조제 책임 검토	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
9. 임상시험에 사용되는 의약품 저장의 요구조건 검토	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
10. 생물학적 샘플 취급/저장/운반에 대한 요구조건 검토	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
11. 약제유전체학 샘플 수거/저장에 대한 요구조건 검토	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
12. 시험자의 시험관련 파일의 유지	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>

아래 요구사항의 준수 여부에 대한 시험자의 지속적인 확인:		예	아니오	해당사항 없음	비고
13.	임상시험결과보고서 검토와 종료 절차	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
14.	시험결과에 대한 적절한 출판	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.	임상시험계획서, 개정안, 동의서 그리고 피험자 모집물품(예, 광고문)의 임상시험심사위원회에 대한 제출과 승인/재승인	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
16.	수취한 모든 시험자 통지서에 대한 임상시험심사위원회 제출	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
17.	임상시험계획서 준수	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
18.	시험기관에서 근거 문서 보관의 유용성, 범위 그리고 질적 수준	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
19.	근거 문서의 직접 열람	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
20.	관련 의약품임상시험관리기준 지침에 대한 준수	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
21.	각각의 피험자로부터 피험자 동의와 지역 요구 사항인 모든 추가적인 동의/비밀 권한부여 문서 (예, 미국 HIPAA 권한부여) 획득	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22.	의뢰자에게 이상반응 보고 요건	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
23.	증례기록서/시험 관련 서류 완성과 전달	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
24.	임상시험계획서에 따른 위급시 임상시험에 사용되는 의약품의 맹검해제 절차(해당되는 경우), 수불 절차와 배치	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
25.	모니터링 방문시 시험자 방문 여부	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
26.	시험자/데이터 수정 책임자 방문 여부	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
27.	근거 문서와 시험자 파일의 유지/보관	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
28.	의뢰자의 가능성 있는 점검에 대한 참여	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
29.	규제 당국의 가능성 있는 실사에 대한 참여	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

시험자의 상태:	예	아니오	해당사항 없음	비고
30. 모든 시험 전 임상시험 기본문서가 전달되고 수 거되었는가?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
31. 모든 시험 전 활동이 검토되었으며 모든 요구 절차가 이행되었는가?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 임상시험관련 물품이 처음 전달될 때 시험자에게 통보하였는가?				

비고는 비고/결과 항목을 참조하십시오.

<b>시험기관의 개시미팅보고서 작성자:</b>	
_____	년 / 월 / 일
모니터 요원의 이름과 서명	
<b>개시미팅보고서의 검토 :</b>	
_____	년 / 월 / 일
시험 관리자 또는 책임자(예, 모니터 소속 부서의 관리자, 임상시험수탁기관의 책임자)의 이름과 서명	
사본을 전달받은 사람: <input type="checkbox"/> 시험 관리자 _____	
<input type="checkbox"/> 연구 간호사 _____	
<input type="checkbox"/> 그 외 _____	

시험 코드: \_\_\_\_\_

시험자: \_\_\_\_\_

시험자 번호: \_\_\_\_\_

방문일: \_\_\_\_\_

**내부용**

비고/결과:

## 부록 4. 시험자 파일 목록(예시)

### 1. 임상시험자 자료집

임상시험자 자료집(시험에 사용되는 모든 버전과 개정 또는 현재 버전과 지난 버전을 받았다는 수령증)

### 2. 임상시험계획서, 증례기록서 그리고 그 외 시험 관련 문서

- 임상시험계획서의 최종 버전과 모든 부록
- 변경된 임상시험계획서 버전
- 행정상 변경(각 변경별 견본)
- 증례기록서(견본)
- 증례기록서 개정
- 피험자 정보와 동의서 양식
- 광고문(해당되는 경우)

### 3. 서명된 임상시험계획서, 변경된 임상시험 계획서 및 기타 선언문

- 서명된 임상시험계획서, 변경된 임상시험 계획서
- 행정상 변경 내용
- 기밀유지 동의서, FDA 1572 양식, 시험자 선언문 등
- 헬싱키 선언문 등

### 4. 행정과 재정 관련 문서

- 행정 관련 문서  
병원 관리자에게 보낸 공고문, 기록 유지
- 재정 계약서, 지급과 관련된 서신  
서명된 계약서와 시험자나 그 외 다른 직원에게 보낸 지급 관련 서신
- 보험 증서와 개정
- 기밀유지 동의서

### 5. 임상실험실 / 기술적인 절차 / 평가

- 정상 수치/범위와 단위
- 정도관리증, 인증서, 확립된 품질관리 그리고/또는 외부 품질평가 또는 그 외 다른 인증
- 생물학적 샘플
- 시험 관련 특정 기술적인 절차

### 6. 임상시험에 사용되는 의약품과 그 외 시험 관련 물품

- 시험 기관으로 운반 및 관련 서신

- 무작위 배정 봉투와 맹검해제 절차
- 임상시험에 사용되는 의약품의 수불장부
- 임상시험에 사용되는 의약품의 반환 양식
- 추가 라벨링 설명서
- 그 외 시험 관련 물품 설명서

## 7. 약물안전성평가 파일

- 시험자가 의뢰자에게 보고한 중대한 이상반응과 추적 조사 보고서
- 의뢰자가 모든 시험자에게 통보한 중대한 이상반응

## 8. 그 외 시험과 관련있는 문서

- 시험기관의 시험 참가자 목록
- 시험 책임자와 시험 담당자의 이력서
- 피험자 스크리닝과 피험자 등록 일지
- 피험자 식별 코드 목록
- 서명된 피험자 동의서
- 연구자 모임 회의록

## 9. 임상시험심사위원회 관련 / 규제 당국 관련

- 임상시험심사위원회
- 임상시험심사위원회 승인서
- 임상시험심사위원회 위원 명단
- 필요한 경우, 임상시험심사위원회에 제출한 개정 공고문(지속 심사)과 중간, 연간 또는 최종 보고서
- 서신
  - 임상시험심사위원회에 보낸 신청 서류 공고문
- 임상시험계획서의 공고문 또는 신청서
  - 규제 당국에 제출한 서류의 시험 관련 특정 부분의 사본
- 규제 당국 승인서/허가증
  - 또는 공고문을 받았다는 수령증
- 규제 당국 또는 기타 관청과의 그 외 다른 서신
  - 시험진행보고서, 수입 수출 허가증, 중간 또는 연간 보고서(요구되는 경우) 등

## 10. 모니터링

- 시험기관 방문 일지
- 시험기관 평가 및 개시미팅 보고서
- 근거 자료 위치 목록표

## 11. 의사소통 기록

- 시험자와의 관련 서신
- Financial disclosure 관련 문서  
해당되는 경우이며 “Financial disclosure” 표준작업지침서에 따라 분리해서 보관

## 제9장 모니터링(Monitoring)

### 학습목표

임상시험 모니터링의 목적 및 중요성을 이해하고, 실제 모니터링 절차 및 업무내용을 숙지하여 점검(Audit)과 실태조사(Inspection)를 통과할 수 있는 모니터링을 실시할 수 있어야 한다.

- 모니터링의 목적 및 중요성을 이해하고 설명할 수 있어야 한다.
- 모니터링 방문 전 준비사항을 숙지하고 실행할 수 있어야 한다.
- 모니터링 방문 시 수행해야 하는 구체적인 업무내용을 이해하고 효율적으로 수행할 수 있어야 한다.
- 근거문서의 종류를 이해하고 증례기록서와 대조하여 일관성을 확인할 수 있어야 한다.
- 모니터링 보고서의 의미를 이해하고 작성할 수 있어야 한다.

### 9.1 모니터링의 정의 및 목적

의약품임상시험관리기준(KGCP, 식품의약품 안전청 고시 제 1999-67호)에서 정의하고 있는 모니터링의 정의를 살펴보면,

모니터링이란,

임상시험의 진행 과정을 감독하고 해당 임상시험이 시험계획서, 표준작업지침서(Standard Operating Procedures, SOPs), 의약품 임상시험관리기준(Korea Good Clinical Practice, KGCP) 및 관련규정에 따라 실시되고 기록되는지의 여부를 검토하고 확인하는 활동이다.

이러한 업무를 수행하는 사람을 임상시험모니터요원(monitor, 이하 모니터)이라 하고 모니터의 자격은 문서로서 입증되어야 한다. 모니터링은 임상시험과 관련된 데이터의 신뢰성을 보증하기 위한 필수적인 활동으로 그 책임은 의뢰자에게 있으며 모니터링의 범위와 강도는 임상시험의 목적, 디자인, 규모 등을 기준으로 결정된다. 예를 들면, 의약품의 개발 단계에서 실시하는 임상시험은 판매허가 후 실시하는 4상 임상시험에 비해 보다 엄격한 모니터링을 실시하게 된다.

KGCP에 근거한 모니터링의 목적은

첫째, 피험자의 권리와 복지 보호

둘째, 보고된 임상시험 관련 자료의 정확성 및 완전성 확인, 근거문서와의 대조 확인이며 셋째, 시험계획서, KGCP 및 관련규정 준수를 확인하기 위함이다.

따라서 모니터는 모니터링을 제대로 수행할 수 있는 과학적, 임상적 지식(대상질환에 대한 routine clinical practice 등)이 있어야 하며 시험약, 시험계획서, 피험자동의서 양식, 피험자에게 제공되는 서면정보, 의뢰자의 SOPs, KGCP 및 관련규정 등에 대해서도 충분한 지식을 가져야 한다.

## 9.2 모니터링 기본전략/방문계획

임상시험 수행에 있어 잘 짜여진 시험계획서, 증례기록서, 시험자, 시험자모임, 시험개시 모임은 매우 중요한 요소들이다. 그러나 모니터링이 제대로 실시되지 않으면 아무리 준비가 잘 된 임상시험도 그 신뢰성은 보장될 수 없다. 잘 훈련된 우수한 모니터에 의한 실시기관 모니터링은 신뢰성 있는 임상시험에 필수적이다.

운동경기에서의 작전은 매 시합전 코치와 선수가 만들어 내는 전략으로 승부의 기회를 극대화시킬 수 있는 요소로 구성된다. 매 시합 때마다 조건, 상황 및 상대선수가 다르기 때문에 매 게임마다 전략은 바뀌게 된다. 모니터링도 마찬가지다. 동일한 시험계획서로 임상시험을 실시할 경우도 각 실시기관에 대한 상황을 각각 고려해서 모니터링 계획을 짜야 한다. 이러한 계획에는 어떻게 모니터링 할 것인가, 얼마나 자주 모니터링 할 것인가 및 수행해야 할 구체적 활동들이 포함되어야 한다. 다기관 임상시험인 경우 일관성 있는 모니터링을 위해 모니터링 지침서(monitoring guideline)를 작성해서 사용하면 유용하다.

### 9.2.1 어떻게 모니터링 할 것인가

시험기간 동안 모니터는 의뢰자의 SOP등에 따라 각 실시기관을 정기적으로 방문해야 하며 경우에 따라 전화, e-mail, 팩스 및 우편물도 활용할 수 있다. 누가 모니터링 할 것인가는 모니터링에 대한 의뢰자의 SOP, 시험계획서의 복잡성, 시험의 조건, 시험자 등의 경험, 모니터의 훈련 및 경험정도에 따라 결정된다.

### 9.2.2 모니터링 방문빈도

모니터링 계획에 있어 또 하나의 중요한 결정사항은 각 실시기관에 대한 방문 빈도이다. 이러한 결정을 하기 위해서는 다음 사항을 고려해야 한다.

- 시험계획서의 복잡성
- 평가하고자 하는 질환
- 시험자 등의 경험
- 등록해야 하는 피험자수

- 피험자 등록속도
- 실시기관의 행정업무 처리 능력
- 의뢰자의 모니터링에 관한 SOPs
- 모니터의 경험 및 능력

시험계획서에는 피험자가 따라야 하는 시험과정과 그 빈도가 정해져 있다. 피험자 방문시 요구하는 사항이 많으면 모니터링은 많아지게 된다.

연구질환 또한 방문간격을 좌우한다. 예를 들어 치료기간이 10일 정도인 감염질환에 대한 모니터링 빈도는 1~2년의 치료기간을 요하는 시험의 모니터링 빈도보다 낮아야 한다.

첫 1~2명의 피험자가 등록 된 후 모든 실시기관을 방문해서 시험에 대한 전반적인 이해 정도 및 시험계획서를 정확하게 따르고 있는지를 확인해야 한다. 초기에 문제점을 확인해서 해결하면 시험이 진행되면서 이 문제로 인해 생기게 될 추가적인 일들을 미연에 방지할 수 있다.

피험자 등록속도도 모니터링 빈도에 영향을 준다. 일반적으로 피험자수가 많을수록 모니터링도 자주 가게 되며 피험자 등록속도가 빨라 많은 자료가 산출될수록 더 자주 모니터링을 가야 한다. 피험자 등록속도가 느리거나 등록된 피험자가 없더라도 정기적으로 실시기관을 방문해서 시험자등의 관심을 끌거나 유지하는 것이 중요하다. 실제로, 모니터링 방문은 시험자에게 중요성의 척도로 비쳐져 본 시험의 우선순위를 높일 수 있게 한다.

모니터링 방문 빈도와 소요시간은 시험자등의 경험에 따라 다르다. 경험이 많지 않은 경우, 특히 시험 초기에 방문 빈도를 높이고 시간도 충분히 할애해야 하며 이후 원활한 진행이 확인되면 모니터링 빈도를 낮출 수 있다.

의뢰자의 SOP에 모니터링 방문빈도가 정해져 있는 경우 이를 따라야 한다. 피험자 방문이 장기간에 걸쳐 있는 경우 초기에는 1주에 한번 정도로 방문빈도를 높이고 이후 시험이 진행됨에 따라 매월 또는 분기별로 방문할 수 있다.

모니터링 방문시 실시기관의 지리적인 위치를 고려한 사전계획은 효율적인 모니터링에 도움이 된다. 모니터의 경험정도 및 실시기관의 위치에 따라 달라지겠지만 일반적으로 한 명의 모니터는 15개 정도의 실시기관을 효율적으로 모니터링 할 수 있어야 한다.

### 9.2.3 모니터링 활동

모니터는 각 모니터링 방문 시 무엇을 모니터링 할 것인가에 대한 전반적인 계획을 세워야 한다. 대부분의 의뢰자는 모니터링 시 작성해야 하는 실시기관 방문 보고서 또는 모니터링 보고서 양식을 가지고 있다. 이 보고서는 모든 모니터링 방문시 모니터가 사용하게

될 표준양식으로 checklist 및 방문보고서로 이용할 수 있다. 그러나 모니터는 표준양식의 내용이 모니터링 시 해야 하는 일의 전부로 생각해서는 안된다. 능력을 인정받는 모니터가 되기 위해서는 각 실시기관에서 무엇을 모니터링 해야 하는가와 각 활동에 어느 정도 집중해야 하는가에 대한 감각을 키우는 것이 중요하다. 임상시험 중 어디에서 문제가 발생할 것인가를 미리 알고 예측하는 것이 도움이 된다. 발생가능한 문제점에 대한 지표로서 FDA inspection시 가장 부족하다고 지적받은 활동에 대해 CDER(Center for Drug Evaluation and Research)이 2001년 발표한 내용을 소개하면 다음과 같다.

- 시험계획서 미준수
- 적절하고 정확한 기록 유지
- 피험자 동의서
- 이상반응 보고
- 시험약 지급

모니터는 모니터링 방문중 의뢰자가 강조하는 것들에 추가하여 위의 사항들에 대해서 특별한 주의를 기울여야 한다. 성공적인 모니터링을 수행하는 모니터들은 그들이 오랜 시간을 두고 개발한 checklist를 항상 활용한다. 기본적인 checklist는 시험계획서, 의뢰자 또는 실시기관에 관계없이 항상 검토해야 하는 것들이 포함되어 있고 필요시 수정해서 사용할 수 있다(부록 2 참조).오랜 경험이 checklist를 대신할 수 있다고 생각할 때 실수 또는 오류의 가능성은 높아진다.

### 9.3 모니터링 방문 준비

모니터링 방법, 모니터링 할 사항, 모니터링 빈도에 대한 생각이 정리되면 모니터링 방문을 준비하게 되는데 실제로 각각의 방문은 방문 전에 상당한 시간을 들여 준비해야 한다. KGCP, 각 실시기관에서의 활동, 시험계획서, 시험약 및 의뢰자의 모니터링에 대한 SOP 등 시험과 관련된 모든 사항을 숙지하여야 한다. 모니터의 사전 준비부족은 신뢰성의 손상을 초래한다. 모니터가 신뢰성을 잃게 되면 실시기관의 관리가 어렵게 되며 신뢰성 있는 결과를 얻을 수 없게 된다. 잃어버린 신뢰를 다시 찾기 위해서는 엄청난 노력을 기울여야 하므로 처음부터 좋은 인상을 줄 수 있는 철저한 사전준비의 중요성에 대해 명심해야 하며 항상 높은 신뢰를 쌓고 유지하는 것이 모니터의 가장 중요한 목표의 하나가 되어야 한다. 모니터링 시 지참해야 하는 것들은 실시기관별 파일로 정리하면 편리하다.

준비한 파일은 항상 최신의 것이어야 하며 모니터링 방문시 바로 뽑아갈 수 있도록 준비되어야 한다. Checklist 및 규정 등을 포함하는 파일 또한 도움이 된다. 이렇게 준비하면 모니터링 방문을 갈 때 규정파일, 실시기관 관련 파일 및 기타 필요한 물건 등을 쉽게 찾아갈 수 있다. 실시기관 방문 전 지난 방문 이후 혹시 있었을지도 모르는 실시기관과 의뢰자 사이의 교신내용, 추가등록, 또는 시험관련활동뿐만 아니라 시험계획서에 대한 이탈

## 표 9.1 실시기관별 모니터링 파일

- 이전 모니터링 방문 보고서 사본
- 임상시험 진행상황 및 피험자 등록표
- 시험계획서
- 의약품집(KIMS)
- 관련 서신 등
- Labels, 클립, 펜, 연필, Post-It, 칼렌다, 노트 등

(deviation) 또는 기타의 변동사항등에 대해 확인 점검해야 한다.

모니터링 방문을 떠나기 전에 모니터는 실시기관에 전화로 방문을 확인해야 한다. 이같은 확인에는 여러 가지 목적이 있는데 첫째는 방문한다는 사실을 기억시켜 주며, 둘째는 꼭 만나야 할 사람을 만날 수 있는지 확인할 수 있다. 만일 꼭 만나야 할 사람인데 모니터링 방문중 만날 수 없다면 모니터링 일정을 다시 잡아야 한다. 또한 만나야 할 사람들에게 방문시 예상되는 일을 기억시켜 주며 필요한 준비를 하게하고 소요시간을 알려줄 수 있다. 마지막으로 실시기관이 모니터링에 대한 준비가 되어 있지 않은 경우, 일정변화가 있었던 경우 또는 날짜를 잘못 알고 있었던 경우 헛된 방문을 피할 수 있게 해 준다.

끝으로 방문해야 할 장소를 정확히 확인해서 알고 있어야 한다. 여러 실시기관을 모니터링 하는 경우, 특히 처음 방문하는 실시기관일 경우, 모니터링 파일에 방문할 곳의 위치 및 찾아가는 방법 등을 상세히 메모해 두면 편리하다.

## 9.4 모니터링 방문

### 9.4.1 전문직업의식

모니터링방문에 대한 상세한 내용에 들어가기에 앞서 행동과 외양에 대해 간단하게 언급하고자 한다. 간편함을 추구하는 오늘날의 문화환경하에서도 전문가처럼 보이거나 행동하는 것은 매우 중요하다. 일하는 태도 및 방법, 옷 입는 방식 때문에 좋지 않은 인상을 줄 수도 있으므로 주의해야 한다. 모니터는 적절한 업무용 복장을 갖추야 하며 항상 제시간 또는 약속시간 보다 조금 빨리 방문장소에 도착해야 한다. 항상 자신이 업무적으로 회사를 대표한다는 사실을 기억해야 하며 언제나 적절한 태도를 취하면서 행동해야 한다. 모니터링 업무를 하게 되면 종종 여유시간이 생길 수 있으므로 모니터는 이러한 경우에 대해 충분한 자기 훈련을 해야 한다. 쇼핑, 영화, 또는 최신의 베스트셀러로 눈을 돌리게 하는 많은 유혹들이 있지만 여유시간이 생길 경우 이 시간을 보고서 작성, 시험계획서 검토 등 업무와 관련된 일을 하는데 활용해야 한다.

#### 9.4.2 시험자와 연구간호사 등과의 업무협조

실시기관을 방문하면 모니터는 가능한 경우 먼저 시험자와 CRC를 만나야 한다. 이렇게 함으로써 시험자와 CRC는 모니터가 방문했다는 것과 방문중 어떤 일을 할 것이라는 것을 알게 되며 등록률, 일정 및 의뢰자의 어떤 변경사항 또는 새로운 소식을 포함한 시험의 전반적인 진행상황에 대해서도 알게 된다. 모니터가 모니터링 하는 동안 CRC가 계속 함께 있을 필요는 없지만 질문이 있거나 찾아야 할 정보가 있을 경우에는 쉽게 연락할 수 있어야 한다. 모니터링 후에는 시험자를 만나는 것이 일상화 되어야 한다. 시험자는 임상시험에 대해 궁극적인 책임을 지는 사람이므로 모니터는 방문중에 발견된 새로운 사실 뿐만 아니라 전반적으로 시험이 어떻게 진행되고 있는가를 시험자에게 알려주어야 한다. 또 발견된 문제점 및 취해져야 할 조치, 이상반응, 시험에 대한 전반적인 인상, 연구비 또는 기타 시험자와 상의할 사항에 대해 논의해야 하며, 필요한 경우 감사의 표시 또는 격려를 해야 한다.

시험자들은 대체로 매우 바쁘며 시험이 일정대로 진행되지 않는 경우 만날 수 있는 가능성은 더 적어지게 된다. 모니터는 모니터링 방문 때마다 간단한 미팅이 있을 것이라는 것을 처음부터 시험자가 확실하게 알도록 해야 한다. 시험자와의 원활한 의사소통은 신뢰성 있는 임상시험에 있어 필수적이다. 시험자를 만나는 데 문제가 있는 경우 모니터는 관리자와 상의해야 한다. 관리자가 개인적으로 시험자에게 전화를 하는 것이 경우에 따라서 놀라운 성과를 가져올 수도 있다. 어려운 시험자를 다루는 또 하나 도움되는 방법은 시험자의 책임에 대해 때때로 시험자와 함께 검토하는 것이다. 이는 신뢰성 있는 임상시험 수행에 시험자가 서면 동의했음을 상기시키며 이 내용에는 모니터와 시험자 사이의 원활한 의사소통도 포함 된다는 것을 알려주어야 한다. 이같은 문제가 있는 경우 모니터링 보고서에 그 내용을 기록 해서 이후의 실시기관선정, 또는 시험중단에 대한 결정에 활용할 수 있도록 해야 한다.

임상시험수행에 있어 Study Coordinator(SC) 또는 Clinical Research Coordinator(CRC)는 실시기관에서 가장 중요한 사람이다. CRC는 모니터링에 있어 매우 중요한 역할을 하므로 모니터는 CRC와 좋은 관계를 확립해야 한다. CRC는 모니터링을 상대적으로 쉽고도 즐겁게 또는 악몽으로 만들 수도 있는데 이는 통상 모니터에게 달려 있다. 모니터는 CRC와의 관계형성에 시간을 할애할 필요가 있으며 서로를 위해서 모니터링이 일상적인 업무처럼 잘 진행되도록 해야 한다. 모니터는 CRC와 의사소통 할 수 있는 방법 및 가장 적절한 시간대를 상의해서 결정해야 하며 CRC의 업무 및 책임에 대해 명확하게 알려주어야 한다. 실제로 CRC와 좋은 관계를 유지하면 CRC는 모니터가 방문했을 때 검토할 모든 자료를 준비해 놓는다. 그러나 관계형성이 되어 있지 않은 경우, 준비는 미흡하게 되고 원활한 모니터링을 할 수 없게 된다. 미소 및 호의적인 태도는 놀라운 효과를 나타내며 가끔 CRC와 점심을 함께 하는 것은 권장할 만하나 항상 직업적인 관계를 유지해야 함을 기억해야 한다. 오랜 연구기간에 걸쳐 우정을 쌓기 쉬우나 모니터는 임상시험이 선을 이탈할 경우 CRC에게 이를 지켜줄 것을 요구할 수 있어야 한다. 관계가 너무 우호적으로 형성될 경우 각자의 위치를 유지하기 어려울 수도 있다는 것을 명심해야 한다.

### 9.4.3 실시기관 관리(Site Management)

실시기관의 전반적인 분위기는 임상시험 수행에 영향을 주게 되므로 사람간 관계, 시험자등의 안정성, 조직, 시험자등의 시간관리방법, 실시기관에 대한 전반적인 인상 및 느낌 등은 모니터링 방문 시 모니터가 관심있게 관찰해야 하는 사항들이다. 분위기가 좋을수록 일들이 순조롭게 진행되어 연구가 잘 진행될 것이기 때문이다. 실시기관 방문 시 눈여겨 볼 필요가 있는 것은 사람들이 서로 잘 지내는가? 함께 일하는 분위기인가? 배타적으로 남보다 한수 앞서려고 하는 분위기인가? 바쁠 때 서로 도와주는가? 문제가 있다면 모니터는 모니터링 목적을 달성하기 위해서 주의해야 하며 나쁜 상황을 더 악화시키지 않도록 해야 하며 실시기관내의 정치적인 분위기에는 가담하지 않는다.

실시기관의 조직체계는 어떠한가? 일들은 순조롭게 진행되는가? 아니면 항상 산만한가? 산만하다면 보다 순조로운 운영을 위해 모니터가 추가적인 시간을 투입하지 않으면 연구는 조직체계와 같은 식으로 운영될 것이다.

사람들이 일상적인 업무를 하면서 임상시험을 수행할 만한 시간을 충분히 가지고 있는가? 일들이 항상 늦거나 서둘러 진행되는가? 모니터링 방문에 준비되어 있는가? 이 또한 모니터가 시험자등이 연구를 효율적으로 진행하는데 도움이 되도록 추가적인 노력을 쏟을 필요가 있다. 그렇지 않다면 연구는 계획대로 진행되지 않을 수도 있다.

모니터의 또 다른 책임은 문제 해결이다. 일들이 계획대로 정확하게 진행되지 않으면 임상시험이라고 예외는 아닐 것이다. 모니터는 등록의 어려움, turnover, 시험에 대한 관심도 저하, 임상시험의 서투른 수행 및 시험계획서 위반과 같은 여러 가지 잠재적인 문제점에 대해 해결할 준비가 되어 있어야 한다. 경험, 지식, 및 사려분별력(common sense)이 문제 해결의 가장 훌륭한 수단이다. 시험자등과 멀어지지 않게 하면서 문제점을 해결하는 방법을 아는 것이 중요하다. 시험자 등이 모니터를 불쾌해 하면 연구는 순조롭게 진행되지 않을 것이다. 모니터는 문제 해결에 불편함을 느끼거나 해결하는 방법을 모를 경우 관리자와 상의해야 한다. 문제는 절대로 저절로 해결되지 않으므로 무시해서는 안된다. 실시기관 관리에 문제가 있는 경우, 모니터링 빈도를 높여 시험이 적절하게 진행되고 일들이 제때에 이루어지도록 해야 한다(부록 1 참조)

### 9.5 모니터링 방문시 검토해야 할 사항

모니터는 모니터링 방문을 위해 전반적이고 실제적인 모니터링 전략을 세워야 한다. 일반적으로 가장 중요한 일부터 시작하거나 각 방문시마다 반드시 해야 하는 일부터 처리하는 것이 바람직하다. 시간이 없어 모든 일을 다 끝낼 수 없는 경우 적어도 가장 중요한 일을 우선적으로 검토 할 수 있어야 한다.

모니터링 방문시 해야 하는 일의 목록을 중요한 것부터 나열하면 다음과 같다.

- 중대한 이상반응 검토
- 피험자 동의서 검토
- 시험계획서 준수 확인
- 증례기록서 검토 및 근거문서(Source Document) 검토
- 질문 및 오류 수정
- 시험약 점검 및 불출 수량 확인
- 검사 시료 검토
- 관련 파일 점검

### 9.5.1 중대한 이상반응 검토

모니터링 방문시 모니터가 제일 먼저 해야 하는 일중의 하나가 시험자 및 CRC에게 지난 방문이후 중대한 이상반응이 있었는지를 질문하는 것이며 만일 있었다면 의뢰자 및 임상시험심사위원회(IRB)에 보고했는지 확인하는 것이다(의뢰자에게 어떤 보고가 있었던 경우 모니터가 알고 있어야 하겠지만 간혹 의사소통의 gap이 있기 때문이다). 시험자의 중대한 이상반응 보고여부에 관계없이 모니터는 피험자 차트를 포함해서 발생한 이상반응에 대한 정보에 대해 검토해야 한다. 의뢰자에게 보고되지 않은 추가적인 정보가 있는 경우 모니터는 그 정보를 수집해서 정해진 시간 내에 의뢰자의 담당자에게 보내야 한다. 또한 보고를 완결하기 위해 추가적인 정보가 필요한 경우 모니터는 시험자등과 상의해서 해결해야 한다.

### 9.5.2 피험자 동의서 검토

매 방문시 모니터는 지난 방문 이후 등록된 새로운 피험자의 동의서를 확인해야 한다. 피험자 동의서는 피험자 또는 피험자의 법적 대리인에 의해 서명되고 날짜가 기재 되어야 한다. 동의서상의 날짜(시간)와 피험자가 시험을 시작한 날짜(시간)와 대조해야 한다. 동의서상의 날짜는 시험 시작 날짜와 같거나 앞서야 한다.

시험자 또는 입회인(witness)등 다른 사람의 서명이 있어야 하는 경우 함께 있는지 확인해야 한다. 동의서에 서명하는 사람이 날짜도 기재해야 한다. 피험자가 서명한 동의서에 시험자 등이 날짜를 기재해서는 안된다.

시험계획서 변경으로 동의서 내용이 바뀌게 되면 모니터는 새롭게 등록되는 피험자가 변경된 동의서에 서명했는지를 확인해야 한다. 이전 동의서 양식은 사용하지 못하도록 폐기해야 한다. 이전 동의서에 서명하고 계속 진행중인 피험자는 그 이후의 시험을 진행하기 전에 새로운 동의서에 서명해야 한다.

동의서가 잘 보관되고 있음을 확인하기 위해 현재까지 받은 피험자 동의서를 주기적으로 한꺼번에 검토할 필요가 있다. 또한 모든 서명을 한번에 훑어보아 서명이 모두 다르고 각기

다른 사람에 의해 서명되었음을 확인해야 한다.

### 9.5.3 시험계획서 준수 확인

모니터는 각 피험자의 자료를 모니터링 할 때 시험계획서 준수 여부를 확인해야 한다. 증례 기록서와 근거문서를 대조하는데 너무 몰두하다 보면 나무만 보고 숲을 보지 못하는 것처럼 전반적인 시험계획서 위반을 놓칠 수도 있다. 시험계획서 준수를 보증하기 위해서 모니터는 다음 사항을 확인해야 한다.

- 피험자의 등록 적합성(eligibility): 모든 선정기준과 제외기준을 만족시키는가?
- 무작위배정(randomization): 피험자가 올바른 피험자 번호에 배정되었으며 적절하게 포장된 시험약을 받았는가?
- 시험계획서상 검사/관찰항목: 매 방문시 정확한 시험계획서 항목이 실시되었는가?
- 방문날짜 및 방문허용기간(windows): 매 방문시 피험자가 방문허용 기간 내에 방문했는가? 피험자가 5월 6일에 방문하기로 되어 있는 경우 window가 + 또는 - 2일 이라면 피험자는 5월 4일에서 5월 8일 사이에 방문해야 한다.
- 시험약 지급: 매 방문시 피험자에게 올바른 약을 정확하게 지급했는가? 피험자가 사용 후 남은 약을 반납했는가? 피험자가 약 복용을 준수했는가?

### 9.5.4 증례기록서 검토 및 근거문서(Source Document) 검토

모니터는 증례기록서 검토 및 근거문서 검토에 대부분의 시간을 할애하게 되는데 다음과 같은 방법을 제안한다.

- 지난 모니터링 방문 이후 새롭게 등록된 피험자부터 시작한다.
- 그 다음 최근에 등록된 다른 피험자를 검토한다.
- 한 피험자의 증례기록서를 검토한 후 해당 환자의 근거문서를 검토한다.
- 한번에 한 피험자씩 검토한다.

새로 등록된 피험자부터 시작하는 이유는 이들이 시험에 적합한지를 검토해야 하기 때문이다. 만일 등록된 피험자가 적절하지 않거나 다른 오류가 있는 경우 피험자가 등록된 바로 직후 문제점을 잡아내는 것이 최선이다. 근거문서를 보기 전에 증례기록서를 검토하는 것이 보다 용이하며 한번에 한 피험자씩 끝내는 것이 좋다. 검토가 끝난 피험자의 서류는 치워 놓는다. 동시에 여러 피험자들에 관한 서류를 검토할 경우 서류들이 섞일 염려가 있다.

#### 9.5.4.1 증례기록서 검토

한 피험자의 증례기록서를 검토할 때 첫번째로 해야 하는 일은 각각의 페이지를 검토하는 것이다. 모든 항목이 완결되고 빈칸이 모두 채워졌는지를 확인하면서 완전성을 확인해야 한다.

읽을 수 있는가? 모니터가 기재된 것을 해석하는데 어려움이 있다면 자료를 입력하는 사람도 알지 못할 것이다. 기재내용이 범위 이내인가? 모든 장의 표제(header)가 완결되고 정확한가? 각 양식이 적절하게 서명되었는가?

다음으로 각 방문에 대한 모든 페이지를 검토한다. 완전성, 날짜의 정확성을 확인한다. 방문일이 허용된 기간 내에 이루어졌는가?

진행과정의 순서가 적절한지 확인한다. 예를 들어 혈액을 채취한 후 다른 검사를 해야 한다면 혈액채취가 먼저 실시되었어야 하고 기록된 시간들이 이를 반영해야 한다. 시간 순서적으로 이루어져야 하는 경우 그 순서는 반드시 지켜져야 한다.

증례기록서의 일관성을 확인한다. 여러 가지 자료를 볼 때 피험자의 상태가 점점 좋아지고 있다면 전반적인 평가에서도 개선된 것으로 나타나야 한다. 이상반응 때문에 투여된 약물이 있다면 투여된 약물이 증례기록서의 해당 페이지에 기재되어야 하고 이상반응도 증례기록서에 기재되어야 한다. 또 피험자의 상태 및 시험계획서의 내용에 비추어 앞뒤가 맞는지 생각해 보아야 한다. 만일 앞뒤가 맞지 않는 부분이 있으면 CRC 또는 시험자와 상의해야 한다.

다음으로 방문과 방문 간에도 확인을 해야 한다. 방문 간에 일관성이 있는가? 자료들이 조화가 되는가? 시험기간 동안 visit window는 정확한가? 통상 각 방문시 visit window는 이전 방문일이 아니고 시작 또는 baseline date로부터 계산되어야 한다. 이유는 만일 방문 예정일보다 항상 2일 늦게 방문하는 피험자의 경우 window를 지난 방문일을 기준으로 계산한다면 계속 2일씩 더해 나가야 할 것이다. 결국 피험자는 시험약이 부족해서 시험계획서상의 방문을 완결하지 못하게 된다.

마지막으로 매 방문마다 동일한 이니셜, 번호, 기타 다른 identifier로 동일한 피험자인지를 확인해야 한다. 증례기록서가 수거된 후 수정하는 것 보다는 실시기관에서 증례기록서를 검토하는 동안 문제를 바로잡는 것이 효율적이다.

증례기록서 검토를 완결한 후 근거문서를 검토한다.

#### 9.5.4.2 근거문서 검토

근거문서 검토는 근거문서 검증(SD verification)이라고도 하며 증례기록서에 기록된 내용을 근거문서(피험자 차트, 검사지 내용 등)의 기재내용과 대조 확인하는 것이다. 근거문서란 내용이 처음으로 기록된 모든 문서를 말하며 clinic notes, medical records, nurses' note, lab reports 등이 있으며 appointment book, hospital census등도 SD로 간주된다.

Source documentation의 목적은

첫째 피험자의 존재를 증명하기 위한 것이며

둘째, 증례기록서의 기록이 근거문서의 정보와 일치하는지를 증명하여 증례기록서의 완전성(integrity)을 보증하기 위함이다.

피험자의 이름, 주소, 주민등록번호, 전화번호 등 피험자의 차트에 있는 기본적인 인구학적 정보를 보고 피험자의 존재 유무를 확인한다. 차트에는 실험실 검사결과 또는 다른 검사결과가 들어 있다. 이름과 실물을 확인하는 다른 정보는 차트에 있는 다른 정보와 일치하여야 한다. 이러한 정보는 임상시험에 참여한 사람이 실제로 존재함을 확인해 준다.

증례기록서의 자료가 근거문서의 기재내용과 일치함은 임상시험에서 얻어진 정보의 신뢰성과 정확성의 지표가 된다. 증례기록서의 모든 기재 내용이 근거문서에 다 있어야 하는 것은 아니지만 두 곳에 있는 경우는 반드시 일치해야 한다. KGCP, ICH GCP나 FDA 규정 모두 증례기록서의 모든 내용이 근거문서에 있어야 한다고 요구하고 있지는 않다.

다음은 종종 발견되는 증례기록서와 SD가 불일치하는 예들이다.

- Incomplete case history

증례기록서에 기재된 내용은 모두 SD에 있어야 한다.

- 선정/제외기준

각각의 항목에 대해 SD에서 확인할 수 있어야 한다.

- 병용투여약물(Concurrent Medications)

사용한 약물과 이유를 SD에 기재해 놓으면 CRC가 증례기록서의 동시투여 약물 페이지를 손쉽게 기재할 수 있다.

- 이상반응

경미하고 일시적인 이상반응의 경우 SD에 기재하지 않는 경우가 있으나 증례기록서는 SD를 반영해야 하고 증례기록서에 기재된 이상반응과 동시투여 약물은 모두 SD에 기재되어야 한다.

- Illegible Data

알아볼 수 없게 기록하는 경우 오류가 발생할 수 있으므로 읽을 수 있게 기재하도록 처음부터 주지시켜야 한다.

## KGCP

제 18조 제 2항: 근거문서에서 유래된 것으로 증례기록서에 기재된 자료는 근거문서와 일치해야 하며 일치하지 않는 내용에 대해서는 설명이 첨부되어야 한다.

## ICH GCP

모니터는 “시험계획서에서 요구하는 자료가 증례기록서에 정확하게 기재되고 근거자료/문서와 일치함을 증명할 수 있어야 한다.

규정에는 없지만 많은 회사들이 모든 증례기록서의 기재사항이 근거문서에 있어야 한다고 요구하고 있다. 모니터는 근거문서에 기재 내용이 있는 경우 이것이 증례기록서와 일치하는가를 확인해야 한다. 경우에 따라서 증례기록서에 직접 정보를 기재할 수 있다. 이 경우는 증례기록서가 근거문서가 된다. 평가척도를 사용하는 경우 흔히 볼 수 있는데 이는 나중에 증례기록서에 옮겨 쓰는 것 보다 증례기록서에 바로 기록하는 것이 편하기 때문이다. 이 경우 시험자는 이 사실을 chart등에 기록해 두어야 한다.

증례기록서와 근거문서의 기재내용이 일치하지 않는 경우 어떻게 할 것인가?

통상 근거문서가 우선하나 모니터는 항상 어떤 것이 옳은지를 시험자 또는 CRC에게 물어 보고 적절하게 수정해야 한다. 근거문서를 수정할 경우 수정자는 수정이유에 대한 설명과 함께 서명하고 날짜를 기재해야 한다. 근거문서 또는 증례기록서의 기재 또는 수정은 시험자 등의 책임으로서 모니터는 근거문서 또는 증례기록서를 기재 또는 수정해서는 안된다.

증례기록서상의 한 가지 변경이라도 다른 자료에 영향을 줄 수 있다는 것을 항상 기억해야 한다. 동일한 방문 및 방문 간에 어떠한 변경이 있어야 하는지를 반드시 확인해야 한다. 모니터가 검토해야 하는 근거문서에 대해서는 의뢰자 사이에 많은 차이가 있는데 이에 대한 규정은 없다. 100% 검토를 요구하는 의뢰자도 있는데 100%에 대한 정의도 매우 다양하다. 즉 모든 피험자의 모든 자료에 대해 근거문서 검토를 요구하는 경우부터 존재하는 근거문서와 증례기록서를 대조하는 경우이다. 표본추출을 하는 의뢰자도 있는데 이 방법 또한 상당히 다르다. 방법이 어떻든 간에 중요한 정보에 대해서는 모든 피험자의 근거문서를 검토하게 된다. 중요한 정보는 선정/제외기준, 서명한 피험자 동의서, 이상반응 및 중요한 변수들이다. 표본추출방법으로 근거문서를 검토하는 예를 들어보면

- 피험자의 10%
- 첫 피험자 그리고 이후부터는 두 피험자중 하나
- 처음 두 피험자를 검토해서 문제가 없으면 이후는 4 피험자마다 1명을 검토.  
만일 문제가 발견되면 다시 두 피험자를 검토.....
- 모든 피험자를 검토하되 특정한 변수에 대한 것만 검토
- 새로운 연구진이 관여하는 경우: 신뢰성이 쌓일 때 까지 100% 검토

모니터는 증례기록서와 근거문서에 기재된 내용에 대해서 숙고해야 하며 임상시험과 good medical practice의 관점에서 앞뒤가 맞고 의미가 있는지를 판단해야 한다.

#### 9.5.5 오류, 의문 및 수정

모니터가 발견하는 가장 중요한 오류는 시험계획서 위반에 관한 것들이다. 예를 들어 선정/제외기준 위반, 잘못된 진단, 허락되지 않은 약물의 복용, 방문일 위반 등이며 이들은 근거문서 검토시 발견된다. 증례기록서에서 오류가 발견되는 경우 Error Query/정정 양식을 사용하면 도움이 된다(부록 3 참조). Post It은 reminder로서는 편리하나 떨어져서 잃어버리기

쉽고 audit trail을 할 수 없는 단점이 있다. 서면으로 작성하는 수정양식이나 표(log)를 사용하는 것이 보다 효과적이다.

오류가 발견된 경우 모니터는 수정양식이나 표에 기록하여 CRC와 상의해야 하며 필요한 경우 CRC는 증례기록서에 필요한 수정을 해야 한다. 수정시에는 수정해야 할 부분을 알아볼 수 있도록 한줄로 긋고 윗줄 또는 아래줄에 수정내용을 기록한 후 수정한 사람이 수정날짜를 쓰고 서명해야 한다. 변경의 이유가 분명하지 않은 경우 수정 이유를 기재해야 한다. 수정액을 사용해서는 안되며 잘못 기재된 사항을 지워서도 안된다. 증례기록서를 검토하는 사람이 무슨 내용을 언제, 누가, 왜 수정했는지 확인할 수 있어야 한다. 위에 겹쳐 쓰는 것도 인정되지 않는다.

Date 01/Sep/2005

04/Oct HYP Oct 4, 2005

모니터는 증례기록서를 수거하기 전에 모니터링 방문시 오류를 발견해서 수정하도록 해야 한다. 이러한 노력에도 불구하고 자료 입력할 때 추가적으로 오류가 발견된다. 컴퓨터가 발견한 잘못은 실시기관 및/또는 모니터에게 보내지는데 이를 query라고 한다.

Query를 처리하는 방법은 의뢰자마다 다르나 통상 query form이 실시기관으로 보내지게 된다. 이 양식에는 오류가 나열되고, 증례기록서상의 위치가 표시되는데 수정 또는 설명을 한 후 다시 의뢰자 측으로 보내지게 된다. 간혹 이 과정에 모니터가 관여하는 경우도 있으나 의뢰자 측의 자료처리부서와 실시기관이 직접 처리하는 경우도 있다.

모니터링 과정 중 모니터가 오류를 발견하던 query로 받던 모니터는 이러한 내용을 training tool로 활용해야 한다. 시험자 등에게 오류에 대한 이유를 설명하고 향후 어떻게 하면 이같은 오류를 피할 수 있는지에 대해 설명해야 한다.

향후 유사한 오류를 방지하기 위한 목적으로 실시기관에 제때에 이를 알려주기 위해서는 처음 몇 피험자의 증례기록서는 가능한 빨리 검토하여 입력해 보는 것이 중요하다. 오류의 발생건수는 시험이 진행됨에 따라 감소되어야 한다. 실시기관의 부주의로 인해 오류 발생률이 지속적으로 높게 나타난다면 모니터는 시험자 및 CRC와 상의해야 한다. 오류를 수정하는데는 금전적, 시간적으로 매우 비싼 비용이 요구된다.

#### 9.5.5.1 EDC(Electronic Data Capture)

각종 전자문서 방법이 몇 년에 걸쳐 시험적으로 사용되어 온 이후 많은 연구에서 이같은 방법을 이용하기 시작했다. 이용되는 프로그램이 다르기 때문에 상세한 내용은 논하지 않을 것이다. 그러나 2002년 Center Watch에서 발표한 “Drivers of Change and Response”에서 “EDC는 의약품개발의 필요 요소로서 널리 인정되고 있다. 업계의 연구전문가들은 향후 몇

년 내에 EDC가 일상적인 방법이 될 것이라고 했다.” 또한 “모니터와 실시기관 측에서 임상 시험자료를 얻는데 관여하는 사람들의 역할이 재정립 될 것이다”라고 했다.

모니터는 업계의 이같은 변화에 방심하지 말고 새로운 기술이 도입될 때를 대비해 적절한 준비를 해야 한다.

#### 9.5.5.2 우수하고 신뢰성이 높은 자료

우리는 “good, high quality data”에 대해서 많이 이야기해 왔지만 이 뜻에 대해서는 정의하지 않았다. 일반적인 정의를 살펴보면

<Good data에 대한 일반적인 특징>

- 평가와 분석이 가능해야 한다.
- 타당성 있는 결론을 끌어낼 수 있어야 한다.
- 완전하고 정확해야 한다
- 의문의 여지가 없어야 한다
- 피험자 및 실시기관 사이에 일관성이 있어야 한다.

<보다 구체적인 특징>

- 피험자가 기준에 적합해야 한다.
- 모든 영역(fields)이 완전해야 한다
- 기재사항을 읽을 수 있고 이해 할 수 있어야 한다.
- 수치는 범위이내여야 한다.
- 기재사항이 논리적인 의미가 있어야 한다.
- 단위가 정확해야 한다.
- 관련성 없는(extraneous)설명이 없어야 한다.

이러한 특징들을 만족시킨다면 자료는 타당성 있는 결론과 재현할 수 있는 결과를 가져올 수 있다. 이것이 임상연구의 목표(goal)이다. 오류를 제거하고 신뢰성 있고 이용가능한 자료를 위해 의뢰자가 할 수 있는 일은 상당히 많다.

우선 의뢰자는 읽을 수 있고 사용이 편리하며 지침이 분명한 우수한 증례기록서를 개발해야 한다.

둘째, 증례기록서에서 동일한 정보를 한번 이상 물어서는 안된다. 이같은 경우, 자료가 일치하지 않는 일이 생긴다. 분명하고 상세한 지침과 교육 또한 오류를 최소화 할 수 있는 방법이다. 대부분의 오류는 잘못된 이해에 기인하며 이러한 잘못된 이해는 교육으로 해결할 수 있다. 처음 몇 피험자가 등록되었을 때 바로 모니터링을 실시하게 되면 이러한 오해를 없애는데 큰 도움이 된다. 신속한 검토와 입력은 오류의 반복을 없앨 수 있다. 이 모든 것들이

오류 발생을 낮추는데 도움이 되며 이는 실시기관과 의뢰자의 시간과 돈을 크게 절약시켜 주게 된다.

#### 9.5.6 임상시험에 사용되는 의약품(약, 생물학적 제제, 기구)

모니터는 매 방문시 시험계획서와 무작위배정법에 따라 피험자가 시험약을 올바르게 지급 받고 있는지, 올바르게 보관되고, 유효기간이 경과된 약이 있는지 확인해야 한다. 시험약이 추가로 필요한지 여부도 확인해서 추가 요청을 해야 하며 어디서, 누가 수령하고 수령할 곳에 언제 사람이 있게 되는지도 확인해야 한다. 수령장소에 약이 도착한 채 일주일이상 또는 휴일기간동안 약이 방치되지 않도록 해야 한다. 주문 후 실시기관에 도착하기까지의 소요시간도 알아야 한다. 시험약이 배달되면 수령자는 인수증에 서명을 해야 한다. 이렇게 하면 시험약의 분실 또는 부적절한 취급을 줄일 수 있으며 시험약 수령에 대한 audit trail도 가능하다. 모니터는 정기적으로 남아 있어야 하는 양과 실제로 남아 있는 양을 비교해 보아야 한다. 실시기관에 보낸 수량에서 피험자에게 지급한 수량을 뺀 것이 연구종료 후 남아 있는 수량과 일치해야 한다(부록 4 참조).

사용 후 남은 약은 의뢰자에게 반송해야 하며 모니터는 정기적으로 수량 확인을 해서 사용하지 않은 약과 피험자가 반납한 약을 의뢰자에게 전달한다.

#### 9.5.7 검체수거

임상시험중 혈액 또는 다른 검체를 수거해야 할 경우 모니터는 검체의 채취여부 및 채취가 올바르게 진행되는지를 확인해야 한다. 시험계획서대로 제때에 채취되는지를 확인해야 한다. 운송하기 위해 검체가 보관되어 일괄처리 되는 경우 모니터는 보관조건이 적절한지도 확인해야 한다. 운송은 적절하게 이루어져야 하며 관련법 및 규정에 따라야 한다.

적절한 포장 및 운송규정을 지키지 않는 경우 많은 벌금이 부과된다. 위험물질의 운송규정을 따르면 운송업자는 위험물질의 노출에 대해 보호받을 수 있다. 가능성 있는 위험물질에 대한 노출에 대해서는 국내/외 항공화물 위험물 관련 규정을 참조한다(미국 지역의 경우 49 CFR.107.301).

검체에 대한 관련 서류는 보고해야 하며 지시에 따라 보관해야 한다.

#### 9.5.8 임상시험관련서류 검토

또 다른 모니터링 업무는 시험자 연구 서류파일을 검토하는 것이다. 모든 관련서류가 제대로 보관되어 있는지를 확실하게 하기 위해 시험이 시작된 후 첫 모니터링 방문시 이 파일을 점검하여 모든 서류가 갖춰져 있는지를 확인해야 하며 변경사항이 있거나 새로운 서류가 추가된 경우에는 특별히 정기적인 검토가 필요하다. 시험종료 후 장기보관에 들어가기 전의 검토는 특히 중요하므로 Checklist를 이용해 확인한다.

### 9.5.8.1 비밀보장

전 모니터링 기간동안 모니터는 피험자의 비밀보장에 주의를 기울여야 한다. 피험자 동의를 제외하고 모든 시험관련 기록에서 피험자의 신원이 확인되어서는 안된다. 모니터는 모든 피험자의 비밀보장을 도울 책임이 있으며 시험관련 서류는 기밀로 유지되어야 한다. 모니터는 시험자와 CRC에게 이러한 서류들의 비밀보장에 대해 정기적으로 상기시켜야 하며 이들 서류가 안전한 장소에 보관되도록 해야 한다.

## 9.6 모니터링 방문 종료 시 고려사항

모니터링 방문을 종료하기 전에 신경써야 할 몇가지 일들이 있다. 이전 방문보고서에 기록된 문제점 또는 해결되지 않은 일들을 점검하여 해결될 때까지 follow-up 해야 하며 방문보고서에는 follow-up 시 취한 조치가 기록되어야 한다. 이러한 기록은 inspection을 받을 때 필요한 문서이며, 이렇게 하는 것이 우수한 모니터링의 예라고 할 수 있다.

시험약, 증례기록서, lab kits등 시험에 추가적으로 필요한 물품이 있는지 확인하고 모니터가 연구비 문제에 관여된 경우 이를 시험자와 상의하여 필요한 경우 연구비 요청서를 제출해야 한다.

실시기관을 나오기 전에 다음 모니터링 방문을 미리 계획하고 모니터링 날짜를 정하여 방문시 준비되어야 하는 것들에 대해 설명한다. 가능하다면 모니터링 후 실시기관에서 모니터링 보고서를 작성하는 것이 좋다. 실시기관에서의 작성이 가능하지 않은 경우, 상세한 기억이 살아있을 때 가능한 빨리 작성하는 것이 좋다.

증례기록서를 수거했다면 이에 대한 목록을 순서대로 작성한다.

시험자와 모니터는 모니터링 결과와 시험진행 상황에 대해 요약하는 시간을 가져야 한다. 실시기관을 떠나기 전 모니터는 모니터링에 할애한 시간과 노력에 대해 감사인사를 해야 한다. 모니터가 시험자 등에게 어떤 정보를 제공하기로 약속했다면 반드시 확인해서 알려주어야 한다. 관련있는 정보를 제목으로 하고 방문 시 도와준 사람들에 대한 감사의 뜻을 전달하면서 다음 방문일을 알려주는 내용의 편지로서 모니터링 방문을 follow-up하는 것도 바람직하다.

## 9.7 모니터링 방문 보고서

대부분의 의뢰자는 실시기관에 대한 방문을 문서화하기 위한 표준화된 모니터링 보고서 양식을 가지고 있다. 가지고 있지 않다면 모니터는 이러한 목적에 맞는 양식을 만들어야 한다

(부록 5 참조).

모니터링 방문보고서의 목적은 모니터링 방문에서 얻은 결과를 문서화하기 위함이다. 모니터는 수거한 증례기록서를 포함해서 실시기관에서 했던 일을 이 양식에 모두 기록해야 한다. 발생한 문제점도 기록해야 하는데 문제점 해결을 위해 행한 일 또는 다음방문을 위해 취해진 조치등도 기록해야 한다.

방문보고서는 업무용 서류로서 의뢰자 실시시 FDA가 볼 수 있는 업무용 문서라는 것을 기억해야 한다. 사용하는 용어는 사무적(business-like)이어야 하고 사실에 기인(factual)해야 하며 실시기관에 대한 감정적인 표현을 해서는 안된다. 모니터링 방문이 기대했던 것보다 성공적이지 못한 경우 이러한 황당함이 보고서 내용에 포함될 수 있는데 이것은 합당하지 않다.

다음은 모니터링 보고서의 예이다.

- Unacceptable:

CRC가 일을 대충대충 처리하며 연구가 엉망이어서 어떻게 진행되는지 알 수가 없음. 시험자가 연구에 대한 관심이 없고 만날 수도 없음. 연구를 중단해야 하며 다시는 이 연구자와 연구를 하지 않겠음. 한마디로 형편없는 실시기관임.

- Acceptable:

증례기록서가 완전하지 않고 많은 수정이 필요했음. CRC에게 증례기록서 기록에 대한 올바른 방법을 설명했음. 이번 방문 때는 시험자를 만나지 못했음. 다음 방문 때 시험자와의 약속이 계획되었고 약속시간 확인을 위해 편지를 보낼 예정임.

Compliance department가 2주 이내에 실시기관을 방문해서 본 연구가 GCP를 준수하면서 진행되도록 하기 위해 필요한 사항이 무엇인지를 결정해야 할 것임. 이 방문 후 필요한 추가적 조치를 요구할 것임.

모니터링 방문 보고서는 모니터링 방문에 대한 공식적인 기록으로서 수년간 의뢰자가 보관하게 된다. 보고서에는 방문 시 무엇을 했는지 무엇을 의뢰자에게 송부했는지, 발견된 문제점과 해결책등이 반영되어야 한다. KGCP에 근거한 모니터링 보고서 내용은 다음과 같다.

- 모니터는 시험기관을 방문하거나 전화, 팩스, e-mail 등을 통해 임상시험 관련자와 접촉한 후 해당 사실과 내용을 문서로 의뢰자에게 보고하여야 한다.
- 모니터링보고서에는 모니터링을 실시한 날짜, 실시기관명, 모니터성명, 시험자 또는 만난 사람의 이름을 기재해야 한다.
- 모니터링 보고서는 모니터가 검토한 내용의 요약 및 중요한 발견 또는 사실, 계획서 등으로부터의 이탈 또는 문제점, 결론, 계획서등의 준수상태를 유지하기 위하여 조치한 사항 또는 조치할 사항 등에 관한 내용이 포함되어야 한다.
- 의뢰자는 모니터링 보고서를 검토하고 그 결과에 대한 사후 처리과정 등을 문서화

여야 한다.

### 요점정리

- 모니터는 각 실시기관에 대한 모니터링 계획을 세워야 한다.
- 모니터링 방문빈도와 시기는 임상시험의 복잡성, 피험자 등록속도, 실시기관의 경험 및 업무수행능력에 따라 결정해야 한다.
- 처음 한두 피험자가 등록된 후 모니터링 방문을 실시해야 한다.
- 모니터는 모니터링시 checklist를 이용해야 한다.
- 모니터는 각 실시기관에 대한 파일을 만들고 보관해야 한다.
- 모니터는 모니터링 방문 전에 각 실시기관에 방문일정을 확인해야 한다.
- 모니터는 모니터링 방문시마다 시험자 및 CRC를 만나야 한다.
- 중대한 이상반응은 매 방문시마다 점검해야 한다.
- 피험자 동의서는 모든 피험자의 것을 확인해야 한다.
- 모니터링 시간의 대부분은 증례기록서와 근거문서 검토를 위해 할애된다.
- 근거문서 검토의 목적은 피험자의 존재를 확인하고 자료의 확실성을 보증하기 위함이다.
- 오류 및 질문에 대한 신속한 대답 및 설명은 이후의 오류를 줄이는데 도움이 된다.
- 모니터는 근거문서 또는 증례기록서를 기재하거나 수정해서는 안되며 이는 시험책임자 또는 시험책임자가 지정한 시험자, CRC만이 가능하다.
- 시험약의 수량 확인은 전 시험기간에 걸쳐 이루어져야 한다.
- 연구관련 문서는 임상시험 시작 및 종료시 그리고 시험기간 중에 정기적으로 검토되어야 한다.
- 모니터링 방문 보고서에는 모니터링 방문중 발생한 일들을 요약해야 하며 검토한 사항, 의뢰자에게 보내진 것 및 발견된 문제점 및 해결책등이 포함되어야 한다.

### 참고문헌

1. The CRA's Guide to Monitoring Clinical Research, Centerwatch, Karen E. Woodlin, Ph.d. & John C. Schneider
2. Clinical Research Monitor HandBook - GCP Tools and Techniques, Deborah Rosenbaurn, Fred Smith
3. ICH guideline for Good Clinical Practice as Published in the Federal Register May 9, 1997.
4. 의약품 임상시험 관리기준(식약청 고시 제 1999-67호)

## 부록

1. 실시기관의 수행능력을 평가하는 요소들
2. 모니터링 점검표
3. Error Query/정정
4. 임상시험용 의약품 지급 기록
5. 모니터링 방문 보고서
6. 시험 모니터 방문 일지
7. 시험 참여직원 기록
8. 피험자 방문 추적 일지
9. 반납된 시험용 물품 목록
10. 시험문서파일 확인 일지

## 부록 1. 실시기관의 수행능력을 평가하는 요소들

피험자수의 갑작스런 증가	갑작스런 피험자 유입이 어디서 왔는가? 모두 적합한 피험자인가? 시험기관에서 이와 같은 일이 일어나게 된 이유는 무엇인가?
피험자수의 갑작스런 감소	영향을 주는 다른 시험이 있는가? 더 이상의 피험자가 없는가? 앞으로 등록될 피험자가 있는가?
높은 중도 탈락 수	이상반응의 가능성은? 시험에서 피험자에 대한 요구사항이 너무 많은가? 임상시험계획서의 변경이 필요한가?
완료 예정일의 변경	이유는? 합의한 날짜는 언제인가? 시험자가 다른 새로운 시험에 참여할 예정인가?
스크리닝한 피 험자의 등록 실패	피험자가 등록이 되지 못한 이유 확인. 선정 기준을 재평가해야 하는가?
기존의 같은 문제에 대한 해결	시험기관이 수정된 문제점을 이해하였는가?
CRF 완료	조잡하거나 너무 꼼꼼한가(어떤 경우라도 모니터는 계속 불일치한 사항을 찾아야 한다)?
피험자의 부적절한 무작 위배정/배정	이유를 확인한다. 올바른 배정 방법을 확인시킨다.
IRB와의 서신 교환	시험기관을 재촉할 필요가 있는가? 또는 잘하는가? 사용될 동의서를 검토한다 - 빈 양식 사본의 위치를 확인한다. 앞으로 피험자들이 사용할 동의서 버전이 올바른지 확인한다. 각각 등록된 피험자의 동의서 버전을 확인한다.
시험자의 참여 와 가능성	시험자 또는 지정된 시험담당자는 시험 참여자나 모니터가 항상 만나기 쉬어야 한다. 만약 그렇지 않다면, 문제가 될 수 있다.
시험의 맹검 해제	맹검 해제 이유를 확인하고 기록하여 보관한다. 의학적으로 위급한 경우를 제외하고 맹검을 해제하지 않도록 조치한다.

## 부록 2. 모니터링 점검표

### 사내

- 모든 개정 또는 변경이 승인되었으며 regulatory affair와 시험자 그리고 내부 시험관련 파일에 보관되었는지 확인
- 변경/개정에 대해 IRB 승인을 받았는지 확인
- 모니터 보조금 지불/조정
- 연간 IRB 승인 문서와 파일
- 시험이 시작된 후 새로 들어온 시험자/시험 담당자의 CV를 받아서 보관했는지 확인
- 필요시 1572 양식이 갱신되었는지 확인
- 연간 IND 갱신이 완료되었는지 확인
- 임상시험자자료집이 해마다 개정되었는지 또는 개정이 필요한지 그리고 개정판을 모든 시험자에게 보냈는지 확인
- 어떤 필요한 조치가 있는지 모니터 방문보고서 확인
- 회사의 SOP에 따라 현재 시험 등록과 진행 관련 자료 보관
- 규정과 회사 내 방침에 따라 모든 이상반응이 보고되었는지 확인
- 현재 시험상황을 시험기관 방문 전 시험기관에 나가는 모니터에게 전달

### 시험기관

- 사내에 있는 동료에게 방문전 시험기관 상황을 점검
- 일정에 따라 또는 필요시 시험기관 방문
- 임상시험계획서 준수, 특히 선정/제외 기준을 확인
- 필요한 곳에 수정이 되었는지 확인
- 증례기록서를 근거 문서와 대조하여 검토
- 시험약 수불, 보관, 지급 검토
- 새로 발생한 이상반응 확인
- 전에 보고된 이상반응의 모든 미해결 자료 수거
- 시험기관에 보내진 모든 안전성 개정 서신이 IRB에 보내졌는지 확인
- 외부 문서에 대해 시험관련 파일 검토 및 필요한 서류가 있는지 확인
- 시험 상황 검토, 질문/답변 등을 위해 시험자와 연구간호사 방문
- 시험기관 방문을 서면으로 기록
- 다음 방문을 시험기관과 논의해서 결정
- 조사 보고를 위해 방문시 발견된 사항에 대해 보고서 작성(필요시)





부록 5. 모니터링 방문 보고서

임상시험용 의약품명/번호	시험 식별 코드	시험자 이름/번호	시험기관 번호	센터 번호	방문일

시험기관 명	
--------	--

참석자	
의뢰자	시험기관

실시한 모니터링 활동 (아래의 각각의 활동에 대해 한가지를 체크하십시오.)	예	아니오	N/A
<b>1. 시험 진행상황</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 목표한 피험자가 등록되었는가? <input type="checkbox"/></li> <li>• 시험참여자와 피험자 모집관련 문제에 대해 검토하였는가? <input type="checkbox"/></li> <li>• 피험자 스크리닝/등록 일지는 현재 날짜로 기록되었는가? <input type="checkbox"/></li> <li>• eDM 시험의 경우, 데이터 기록과 query에 대한 해결 기한이 검토되었는가? <input type="checkbox"/></li> </ul>			
<b>2. 시험 참여자와 설비</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험 참여자와 설비는 계속 적절한가? <input type="checkbox"/></li> <li>• 시험에 사용하는 장비는 적절히 유지되고 있는가? <input type="checkbox"/></li> <li>• 시험 참여자가 변경되었는가?               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 새로운 참여자의 현재 이력서 그리고/또는 Financial Disclosure를 받았는가? <input type="checkbox"/></li> <li>- 서명록에 기록하였는가? <input type="checkbox"/></li> <li>- 새로운 참여자는 임상시험실시에 관해 교육/훈련을 받았는가? <input type="checkbox"/></li> </ul> </li> </ul>			





설명:

1. 모집 상황

동의서 획득 수	무작위 배정 수	등록 실패 수	중도 탈락 수	진행자 수

2. 검토한 CRF/양식

3. 근거문서 확인

피험자 번호	검토한 방문	상태	CRF 페이지/제 목	불일치한 것	해결/비고

4. 이상반응과 중대한 이상반응(해당되는 경우)

피험자/치료군 번호	이상반응	중대성

5. 철회/중도탈락

피험자/치료군 번호	철회	사유

6. 중대한 발견사항(문제점/불일치/논쟁/계획서 이탈)

7. 그 외 미해결된 발견사항/Query

8. 시험약(공급, 처리, 수불, 정정, 지급, 보관)

9. 그 외 시험용 공급

10. 시험기관의 직원/설비(변경, 평가)

11. 그 외 토의 사항/제공된 정보

12. 취한 조치

조치	누가	상태
지난번		
다음번		









부록 10. 시험문서파일 확인 일지

시험문서파일 검토	최초 / /	재검토 / /	재검토 / /	최종 / /
IRB승인을 받은 서명된 임상 시험계획서나 표지				
IRB승인을 받은 서명된 개정 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 개정 번호, 날짜</li> <li>• 개정 번호, 날짜</li> <li>• 개정 번호, 날짜</li> </ul>				
IRB승인을 받은 피험자동의서				
서명되고 완료된 FDA1572양식(시험자 선언문)				
임상시험계획서와 동의서 승인을 모두 확인할 수 있는 IRB 승인서				
모든 피험자 보상을 포함하여 광고와 피험자 모집 물품에 대한 IRB 승인				
임상시험자 자료집(또는 판매되는 의약품의 경우 제품 설명서)				
임상실험실 정도관리증과 정상수치				
시험 설명서(해당되는 경우)				
임상시험에 사용되는 의약품의 배송 기록				
맹검시험의 경우 맹검해제절차				
Financial disclosure 양식				
의뢰자마다 해당되는 특정 서류와 서신				
검토자 이니셜				

문제점이 발견되는 경우 새로운 페이지를 추가하여 기록하시오

## 제10장 피험자 모집 및 유지

### 학습목표

- 피험자 모집에 영향을 미치는 요소 대해 이해한다.
- 피험자 모집 방법에 대해 학습하고 실제 상황에 적용 할 수 있도록 한다.
- 피험자가 임상시험을 조기 중단하게 되는 원인을 숙지한다.
- 피험자가 임상시험을 완료 할 수 있도록 유지 방안에 대해 학습하고 실제 상황에 적용할 수 있도록 한다.
- 피험자의 순응도에 영향을 주는 원인을 파악하고 숙지한다.
- 피험자의 순응도를 높이는 방안에 대해 학습하고 실제 상황에 적용할 수 있도록 한다.

### 10.1 피험자 모집

피험자를 찾고 등재 시키는 일은 현재나 미래에 임상시험을 진행하는데 있어 가장 중요하고도 경비가 많이 드는 문제이다. 미국의 경우 일 년에 정부, 기업 및 20,000개 이상의 임상시험 기관이 5,000~6,000개 이상 계획서에 따른 임상시험을 진행하고 1,000,000명이 넘는 피험자가 임상시험에 참여하여 임상시험을 완료한다.

2002년에 제약기업과 생물학적 제제 회사는 임상시험에 10억 달러 이상의 연구비를 사용하였고, 이 중 4억 달러는 시험자의 연구비로 지급되었다. 신약 개발비용은 10여년 사이에 2억3천만 달러에서 8억 달러까지 증가하였고, 개발 기간은 전 임상부터 FDA 승인까지 평균 10년이 소요된다. 막대한 개발비용을 지불하게 되므로 기업은 가능한 한 개발 과정을 빨리 진행하길 바라며 제품의 특허가 만료되기 전 마케팅 기간을 연장하고 싶어 한다. 빠른 피험자 등재는 신약 개발에 있어 개발 시간을 조절 하는데 아주 중요한 요소이다.

#### 10.1.1 Lasagna's law

환자군을 파악하고 정확하게 등재 가능한 피험자를 예측하는 것은 주어진 기간 안에 임상시험을 완료하는데 아주 중요하다. 임상시험이 시작되기 전에는 등재 가능한 잠재적 피험자가 풍부한 것으로 보여 진다. 그러나 몇 가지 이유로 빈번하게 임상시험이 시작되자마자 잠재적 피험자가 사라져버린다. 이러한 현상을 Lasagna's 법칙이라고 한다. Lasagna's 법칙은 Murphy's 법칙과도 유사하다. Lasagna's 법칙 하에선 임상시험이 종료되면 다시 임상시험에 적절한 환자가 나타나게 된다.

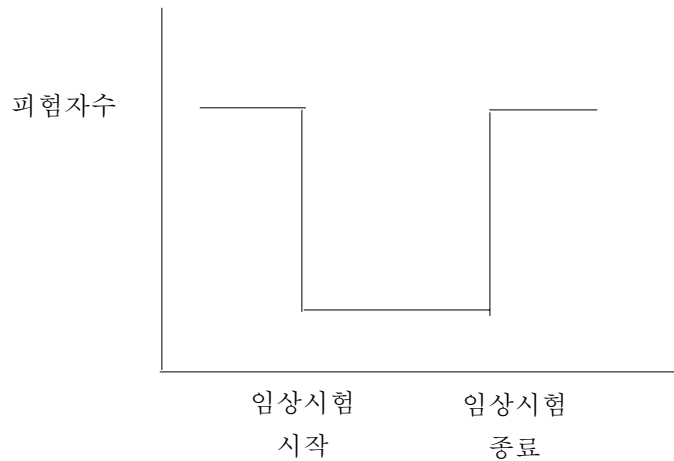


그림 10.1 Lasagna's law

### 10.1.2 피험자모집 예측

시험시작 전 방문에서 CRA 의 가장 중요한 역할은 시험기관에서 정확하게 그들이 등재 시킬 수 있는 피험자수를 예측하도록 도와주는 것이다. 시험자들은 자주 그들의 잠재적 피험자를 과도하게 예측하곤 한다. 이것은 대략적인 진단에만 맞추어 예측하기 때문이다. 그러나 계획서의 선정/제외기준과 환자 자체의 문제로 인해 비중을 두고 고려해야 하는 다른 많은 요소들이 있다. 임상시험 계획서는 선정/제외기준, 임상시험 진행 방법 및 시험약과 관련 물품들의 불출에 대한 내용 등으로 구성된다. 이 요소들 중 피험자 등재에서 가장 중요한 것은 선정/제외 기준이다. 이 기준은 등재되는 피험자의 특성에 대해 아주 상세하게 기술하고 있다. 선정/제외 기준은 나이, 성별, 질병과 같은 인구학적 정보와 진단 기준과 시험과 관련된 구체적인 요구 사항으로 구성된다. 우울증 임상시험의 경우 예를 들면,

- 18세 이상 65세 이하
- 남성, 폐경 또는 불임이거나 피임을 하고 있는 여성
- 6개월 이상, 1년 미만 동안 우울증이 지속된 경우
- 현재 우울증 에피소드가 있고 과거에는 없었던 경우
- 항우울제를 복용한 적이 없는 경우
- 시험약과 상호 작용을 할 수 있는 약을 복용해야 하는 경우
- 동의서를 읽고 이해 할 수 있는 경우
- 자발적으로 문서 동의 한 경우
- 알약을 삼킬 수 있는 경우
- 3개월 동안 임상시험 기관을 매주 방문 할 수 있는 경우

이러한 기준들이 피험자 등재에 어떻게 영향을 미치는지 알아보자.

65세 이하라는 제한은 노인들을 등재 시키는데 제한을 한다. 우울증은 만성적인 질환으로 과거에 우울증 에피소드가 없어야 한다는 것은 중요한 문제가 된다. 항우울증 약을 복용한 적이 없어야 한다는 기준은 아주 큰 문제를 야기하는데 이는 시험자가 치료하던 기존의 환

자들이라면 대부분 항우울제 치료를 받았기 때문이다. 병원에 매주 방문한다는 것은 잠재적 피험자들의 일상생활, 특히 직업 활동을 방해 할 수 있다. 이러한 문제들 중 가장 중요한 것은 많은 사람들은 자발적으로 기꺼이 임상시험에 참여하고 싶어 하지 않는다는 것이다. 특히, 계획서의 요구 사항이 매우 부담스럽거나 임상시험에 참여하는 것이 피험자들에게 별로 가치있는 일로 여겨지지 않을 때 더욱 문제가 된다.

의사가 보유한 임상시험의 대상질환을 가진 환자 수를 안다면, 주요 선정/제외 기준에 따라 "having technique"를 사용하여 실제 임상시험에서 등재시킬 피험자수에 유사하게 등재 피험자수를 예측 할 수 있다. 위의 우울증 임상시험 예제에서 노인 환자가 별로 없다고 가정한다면 주요 등재 기준은 이전에 우울증 에피소드가 없을 것, 항우울증 약 복용력이 없을 것, 현재 항우울증 약을 복용하지 않을 것, 자발적으로 동의할 것, 이 4가지이다. 만약 시험자가 400명의 우울증 환자를 진료하고 있다면 위의 4가지 기준에 "having technique"을 적용하면 CRA는 등재 예측 피험자수를 25명으로 예측 할 수 있다.

400 → 200 → 100 → 50 → 25

등재 수는 받아드릴 만하지만 등재속도는 다른 요소들의 영향을 받을 것이다(만약 시험 기관에서 비슷한 임상시험을 한 경험이 있다면 더욱 정확한 예측이 가능하다. 이 경우 예측을 뒷받침하기 위해서는 과거 임상시험에서의 선정/제외 기준, 등재된 피험자 수, 등재 속도 등의 데이터가 필요하다).

CRA는 시험자가 등재 속도를 분석하도록 협조해야 한다. 예를 들어, 의뢰자는 25명을 등재 시키기 위해 매주 두 명씩 등재되는 것을 예측 할 수 있다. 일주일에 두 명 등재는 힘든 문제가 아니다. 그러나 3개월을 치료하고 각 피험자들을 매주 follow-up해야 하는 임상시험이라면, 첫 주에는 2명, 2주째에는 4명, 6주째는 12명, 10주째는 20명을 follow-up 해야 한다. 중도 탈락이 없다고 가정하면 13주에는 25명을 follow-up해야 한다. 이런 경우, 시험 기관은 CRA의 도움을 요청 할 것인지 결정해야 한다. 피험자의 방문 일정 조정, 방문 확인 전화 및 임상시험의 책임에 대해 필요한 보조 인력 뿐 아니라 시험자의 가능한 스태프와 공간 등에 대해 평가해야 한다. 불행히도 의뢰자나 시험자는 임상시험을 진행하면서 누적되는 업무량을 고려하지 않는다. 유능한 CRA라면 정확하게 피험자 등재와 업무량을 예측할 수 있어야 한다. 임상시험이 시작되기 전에 시험자는 피험자 등재 수와 등재 속도를 적당하게 관리 할 수 있다는 확신을 가져야 한다. 특히, 임상시험의 경험이 거의 없고 피험자 등재에 대한 예측을 해본 적이 없는 시험기관인 경우 CRA의 역할은 더욱 중요하다. 임상시험 전반에 대한 시간, 공간, 스태프 등에 대한 필요 사항을 잘 파악하는 것이 임상시험을 성공으로 이끄는 방법이다.

### 10.1.3 피험자모집에 영향을 주는 요인(other factors that influence enrollment)

등재에 영향을 주는 주요 요소로는 경쟁 임상시험이 있다. CRA는 피험자 등재에 문제가 발

생했을 때 그 원인이 시험 기관에 경쟁 임상시험이 진행되고 있기 때문인지 파악해야 한다. 경쟁 임상시험은 자동적으로 등재 가능한 피험자를 포함하여 당신의 임상시험에 이용될 수 있는 자원을 감소시킨다. 같은 환자군을 대상으로 하지 않더라도 시험 기관에서 너무 많은 임상시험이 진행되면 코디네이터와 시험자의 시간, 공간 등의 문제를 발생시킨다. 같은 지역사회 안에서 실시되는 다른 임상시험들도 중대한 영향을 준다. 같은 환자군을 대상으로 한다면 각 임상시험에 피험자를 등재시키기 위해 같은 지역 사회에서 잠재적 피험자를 끌어 올 것이기 때문이다. 예로, 1990년대 초 샌프란시스코의 150개가 넘는 시험기관에서 서로 다른 AIDS 임상시험을 실시했다. AIDS 행동주의자들은 임상시험에 참여한 환자들의 명단, 각각 임상시험의 주요 선정/제외 기준, 연락처 및 연락 번호를 보유한 웹사이트와 무료 장거리전화를 가지고 있었다. 임상시험에 관심을 가지고 있는 환자들은 많은 정보를 가지고 어느 임상시험이 그들에게 가장 큰 이익을 줄지 판단하였다. 가장 새롭고 가장 잠재적으로 좋은 약일 것으로 생각되어진 임상시험은 등재 목표를 달성하였다. 반면 다른 임상시험들은 등재가 늦어졌다. 만약 의뢰자가 흥미로운 약물을 가지고 있지 못했다면 충분한 피험자를 모집하는 것은 불가능했다.

일반적으로 임상시험에 대한 시험자와 스태프 그리고 피험자의 관심도는 피험자 등재에 중요한 영향을 미친다. CRA는 시험자와 피험자는 좀 더 흥미로운 임상시험과 물질에 많은 관심을 가지고 참가 여부를 결정할 수 있는 선택권을 가지고 있음을 기억해야 한다. CRA가 시험자와 코디네이터의 임상시험에 관심을 유지할 수 있다면 그들은 일반 진료 시 잠재적 피험자를 찾으려고 노력할 것이다. CRA의 정기적인 전화와 방문은 등재를 가속화하는데 도움이 된다.

경쟁 임상시험이 없다하더라도 CRA는 가용한 스태프와 공간 등을 고려하는 일은 중요하다. 만약, 코디네이터나 다른 스태프들이 임상시험을 수행할 충분한 시간이 없고 시험약이나 관련 물품을 보관할 충분한 장소가 없거나 임상시험을 진행할 장소가 없다면 그들은 피험자를 등재하고 싶어하지 않을 것이다. 때때로 시험기관들은 임상시험에 필요한 스태프, 장소, 시간 등을 부족하게 예측하곤 한다. CRA는 시험기관이 임상시험을 성공적으로 완료하기 위해 포함되어야 하고 필요한 것들을 현실적으로 인식할 수 있도록 협조해야 한다. CRA가 이러한 면들을 평가하는 좋은 방법은 주위를 둘러보는 것이다. 조직을 점검하고 스태프들이 안정화된 태도를 보이고 행복해하는지를 점검한다. 당신이 본 것에 대해 생각해보고 추가적인 임상시험이 업무 부담의 문제를 일으킬 수 있을지를 평가한다.

#### 10.1.4 피험자 모집 방법

##### 10.1.4.1 임상시험 피험자 모집 광고

종종 임상시험 시작 후 바로 피험자 모집 광고가 계획된다. 이런 경우는 일반적으로 피험자 모집 및 등재가 매우 어려울 것으로 예상되거나 등재 기간이 매우 짧거나 시험 기관이 통상 임상시험에 대한 광고를 하는 경우이다. 다른 경우는 임상시험이 진행됨에 따라 등재 목표를 이루지 못하는 경우에 광고를 하는 것이다. 광고를 언제 시작하든지 그 목적은 적절한

피험자를 등재시키는 것이다. 대부분의 보건 당국은 피험자 모집 광고에 반대하지 않지만, 관련 규정은 나라마다 다르다. 일반적으로 피험자 모집 광고는 잠재적 피험자를 임상시험에 등재시키기 위해 라디오, 텔레비전, 신문, 게시판 포스터, 전단지 광고 등의 형태로 잠재적 피험자가 직접 광고를 볼 수 있게 한다. 예로, 환자 대기실에 노트북 여러 대를 놓고 임상시험에 대한 기본적인 설명과 더 많은 정보를 얻을 수 있는 연락처가 적힌 설명서를 올려놓는다. 이러한 노트북이 광고의 역할을 하는 것이다.

모든 광고는 사전에 IRB의 심의를 받아 승인을 얻어야 한다. 임상시험 광고는 등재 목표를 이루지 못했을 때만 필요하므로, 광고 내용은 처음에 임상시험에 대한 IRB 검토를 받을 때 제출하지 않았어도 문제가 되지 않는다. 필요 시 사용하기 전에 승인을 받으면 된다.

미국 FDA가 광고라고 생각하지 않는 몇 가지가 있다.

“(1)의사에게 보내는 서신이나 의사가 의사에게 보내는 편지(환자가 필요할 때조차도)와 같이 보건 전문가가 보고 들을 수 있게 하는 것, (2) 뉴스 스토리, (3) 기업의 투자자들에게 알리는 경제면에 실린 광고와 같이 잠재적 피험자가 아닌 다른 사람들에게 알리는 홍보”

뉴스처럼 씌어진 광고는 단순한 뉴스가 아니라 뉴스의 느낌과 요소를 갖춘 정보 광고나 기사형식의 광고에 가깝기 때문에 광고로 간주된다. 따라서 IRB의 승인을 받아야 한다.

사전 IRB 승인이 필요하지 않은 인터넷 광고의 어떤 분류가 있다. 가이드스를 인용해 보면, “IRB 검토 결과와 임상시험 승인 리스트가 인터넷에 있는 경우엔 추가적인 보호가 필요 없고, 임상시험의 기본적인 정보를 제공하는 정보를 시스템 형식으로 제한하는 경우는 IRB 승인이 필요하지 않다. 기본적인 정보란 임상시험의 제목, 목적, 계획서 요약, 기본적인 선정/제외 기준, 시험기관, 연락 방법 등이다. 추가적인 IRB 승인을 받지 않아도 되는 임상시험 리스트는 주로 병원이나 연구기관 등의 임상시험센터 등에서 제공하고 있다. 그러나 데이터베이스에 검색이 불가능한 새로운 정보를 추가할 때는 IRB의 검토와 승인을 받아야 한다. 이것은 계획서나 동의서에 기술되어있는 내용을 넘어서 치유에 대한 확실성이나 다른 이익을 약속하거나 포함하지 못하게 하기 위함이다.

모든 광고는 IRB에 제출해서 검토를 받는 것이 가장 좋은 방법이다. 일반 대중에게 광고를 하는데 있어 의심스러운 부분을 제거하고 적절한 것과 부적절한 것을 결정하는데 IRB 검토는 필요하다. IRB에서 검토하는 광고 내용은 계획서나 동의서에 씌어진 내용 이상으로 다른 사항을 약속하거나 치유와 좋은 결과에 대해 약속하거나 너무 공격적이지 않은가 등이다. 이는 특히 임상시험이 어린이, 죄수 자나 경제적으로 교육적으로 부족한 사람들을 피험자로 포함하고 있는 경우에 더욱 중요하다.

신문 광고와 같이 글로 씌어진 광고의 경우, IRB는 최종 본을 검토하고 타입, 사이즈, 시각적 효과 등도 평가한다. 청각적, 시각적 광고(라디오, 텔레비전 등)의 경우 IRB는 문자화된

텍스트와 오디오 버전을 모두 검토한다. 실제 오디오, 비디오테이프가 완료되기 전에 시험자는 IRB에 텍스트를 먼저 제출해서 검토 받아야 한다.

광고는 시험 약물이나 의료기기가 매우 안전하고 효과적이라거나 다른 제품보다 뛰어나다거나 동등하다는 등의 내용을 명확하게 나타내거나 암시적으로라도 나타내서는 안 된다. 임상시험을 하는 이유는 이러한 것들을 밝히기 위한 것임을 기억해야 한다. 아직까진 알려진 사실이 아니다. 광고는 시험 물질이 연구단계이거나 시험단계임을 설명해야 한다. “새로운 치료법”이란 용어는 이미 승인되고 증명되었음을 내포하기 때문에 적절하지 않다.

광고에서 피험자의 임상시험 참가비에 대해 언급하게 되는데, 사례비를 크고 굵은 글씨로 강조해서는 안 된다.

일반적으로 광고에 들어가는 정보는 잠재적 피험자가 임상시험에 관심을 갖거나 적합한지를 판단하게만 하는 내용에 제한되어야 한다. 다음의 내용들이 포함될 수 있다.

- 시험자나 시험기관의 이름과 주소
- 임상시험의 조건, 연구 목적
- 선정/제외 기준
- 간략한 편익에 대한 설명(예: 무료 진료 및 검사 등)
- 시간 또는 피험자의 준수 사항
- 연락처

CRA는 시험자가 적절한 광고 내용을 만들 수 있도록 협조하기 위해 광고 가이드에 익숙해야 한다. CRA는 모든 광고를 검토하고 사용하기 전 IRB 승인을 받았는지 확인해야 한다.

#### 10.1.4.2 기타의 모집 방법들

시험기관에 있는 임상 의무 기록을 이용하는 것이다. 많은 병원들은 데이터베이스에 환자 정보를 가지고 있으며 진단명으로 검색 할 수 있다. 적당한 진단명으로 환자들을 찾아내고 환자들이 임상시험에 참여하도록 연락한다. 고혈압이나 당뇨와 같은 만성 질환의 경우엔 이 방법을 이용할 수 있으나 감염증 같은 급성 질환의 경우엔 이 방법을 사용할 수 없다.

많은 잠재적 피험자들은 임상시험에 참여하고 있는 친구나 지인들로부터 구전으로 임상시험에 대해 듣게 된다. 시험 기관에서 실시되고 있는 많은 임상시험은 그 시험기관에서 현재 또는 과거의 임상시험에 참여 한 피험자들의 얘기를 통해 공짜로 광고를 하게 된다. 피험자들은 사람들과 얘기를 통해서 또는 질병 관련 모임, 제약기업 등에 연락을 하거나 웹 검색을 통해 임상시험을 찾아낸다.

미국의 경우에는 진행 중이거나 곧 시작 할 임상시험을 리스트한 웹사이트가 많다. 예로,

CenterWatch([www.centerwatch.com](http://www.centerwatch.com)), NIH, [www.cancer.gov/clinical\\_trials](http://www.cancer.gov/clinical_trials) 등이 있다. AIDS 와 같은 다양한 질병 치료를 위한 모임 등도 좋은 소스가 된다.

다른 의사나 의료 전문가들이 잠재적 피험자를 임상시험에 보내주는 경우가 빈번하다. 시험자는 지역 내의 다른 의사나 의료 전문가에게 전화나 편지로 임상시험에 대한 정보를 알리고 잠재적 피험자를 보내 줄 것을 요청한다.

보통 피험자 모집 방법은 여러 가지를 병용해서 사용한다. 피험자 등재가 더 어려울수록 더 다양한 방법들을 이용하여 잠재적 피험자를 유인한다. CRA의 중요한 업무는 등재율과 등재 속도를 모니터링하고 문제가 발생하기 전에 다양한 등재 방안을 모색하는 것이다. 피험자 등재의 문제는 다양한 작은 아이디어와 제안들을 실행함으로써 해결이 되곤 한다.

#### 10.1.5 피험자 사례금(Payment to Subject)

임상시험 피험자에게 사례금을 지급하는 것은 일반적이다. 특히 개발 초기 단계일수록 흔한 일이다. FDA 관점은 피험자 사례는 임상시험의 혜택이 아니라 등재에 대한 인센티브로 보는 것이다. 임상시험 시작 전에 모든 사례금 지급의 계획은 IRB의 승인을 받아야 한다. IRB는 사례금액과 지급 시기를 검토하고 사례금으로 인해 피험자가 강제적으로 임상시험을 완료하게 하지 않는다고 피험자들이 임상시험과 관련하여 결정을 내릴 때 나쁜 영향을 미치지 않음을 확인한다. 사례금액은 동의서에 명시 되어야 한다. 피험자 사례금은 보통 전 임상시험 기간을 통해 각 방문을 완료 했을 때 지급된다. 임상시험을 완전히 끝까지 완료한 후에 지급하는 것은 피험자가 임상시험을 부작용 등으로 인해 중도에 하지 못할 상황에서 끝까지 임상시험을 지속하게 할 수 있기 때문에 바람직하지 않다. FDA는 임상시험 종료에 대해 강제적이지 않다면 적은 금액의 인센티브를 지급하는 것을 인정한다. 그러나 IRB는 이 보너스 인센티브가 너무 큰 금액이어서 그 인센티브가 아니면 임상시험 참여를 철회 할 지도 모르는데 계속 임상시험에 참여 하도록 영향을 미칠 수 있는지를 검토해야 한다.

사례금액은 임상시험의 복잡성과 피험자의 참여 정도에 따라 다양하다. 사례금액은 보통 피험자가 임상시험에 참여함으로써 발생하는 교통비, 주차비, 점심 식사비, 택아 비용 등을 을 보상하는 범위에서 결정된다. 사례금액은 보상 때문에 임상시험에 참여하도록 강제 할 만큼 큰 금액이어선 안 된다. IRB는 사례금을 검토하기 전에 임상시험 기관과 환자군을 살펴봐야 한다. 매 방문 마다 25 \$를 지급하는 것은 피험자 주변 사람들에게 큰 유혹이 아니지만 엄청나게 큰 금액은 다른 지역의 피험자들에게 유혹이 된다.

건강한 자원자를 대상으로 하는 1상 임상시험의 경우엔 피험자들에게 건강상의 이익이 없기 때문에 사례금을 많이 준다. 너무 터무니없이 많은 금액은 아니지만 다른 임상에 비해 많은 금액이다.

미국 FDA에서 IRB를 위해 발행한 지침“Guidance for IRB”에는 “피험자에게 사례금을 지급하는 것은 특별한 것이 아니다. 특히 초기 개발 단계 임상시험인 경우 더욱 그렇다. 임상시험 참여에 대해 사례금을 지급은 시험의 이익이 아니라 모집에 대한 인센티브다. 건강상의 혜택이 없는 피험자에게 종종 재정적 인센티브를 지급한다.”라고 기술되어 있다.

시험 기관에 따라 피험자 사례금을 지급하기도 하고 안하기도 한다. 두 가지 다 가능한 일이다. 중요한 것은 사례금은 강제적이거나 임상시험에 계속 참여하도록 유도해서는 안 되며 사전에 IRB 승인을 받아야 한다는 것이다.

#### 10.1.6 인센티브 지급(Incentive Payments to Health Professionals)

인센티브 지급에는 두 가지 방법이 있다. 한 가지는 시험책임자가 다른 의료 전문가들에게 피험자를 찾아주는 대가로 지급하는 것(소개비, referral fees, finder's fees)이 있고, 다른 가지는 의뢰자가 피험자 등재를 독려하기 위해서 시험책임자와 그의 스태프에게 지급하는 것이다.

Referral fees는 코디네이터, 간호사, 레지던트, 인턴, 의원 의사 등에게서 환자를 소개 받고 임상시험에 참여하게 하고 시험책임자가 지급하는 것인데 이것은 임상시험의 정직성을 훼손할 수 있기 때문에 바람직하지 않다. 이는 법규나 시험기관의 정책을 어기는 것이다. 미국의 몇몇 주에서는 법으로 referral fees를 금지하고 있다. 많은 IRB도 referral fees를 불허하는 확고한 기준을 가지고 있다.

의뢰자가 피험자 등재를 독려하기 위해서 시험책임자와 그의 스태프에게 지급하는 것 즉 보너스 지급은 시험자가 등재기준의 경계(borderline)에 있는 환자를 등재시키거나 다른 이유에 의해 등재시키지 않았던 환자를 등재시킬 수 있기 때문에 바람직하지 않다.

그러나 등재 과정에서 발생하는 잠재적 피험자를 스크리닝 하는데 보조자를 둔다거나 광고비나 시험기관에서 발생한 다른 직접비 등 추가 비용에 대해 보상을 해주는 것은 문제가 되지 않는다. 이것은 임상시험 시작 전에 미리 결정해 두지만 등재율이 저조하다던가 하는 필요할 경우에만 실행한다. 예로, 등재 후보자를 사전 스크리닝 하는 비용을 지급하는 것이 있을 수 있는데 실제 임상시험에 등재되는 숫자와는 차이가 있다는 한계점이 있다. 만약, 시험 기관 사람이 지급계획이 적절 한 것인지 확신하지 못한다면 그들은 실행 전에 IRB 의견을 구해야한다.

## 10.2 피험자 유지

피험자가 등재되면 가능한 피험자가 임상시험을 완료하는 것이 중요하다. CRA는 피험자의 중도탈락의 원인을 파악하고 피험자 유지 방안을 찾아야 한다. CRA는 시험기관의 피험자

유지를 도울 수 있는 전문가가 되어야한다.

### 10.2.1 시험자 또는 의뢰자가 피험자를 중도탈락 시키는 사유들

시험자 또는 의뢰자가 피험자를 중도탈락 시키는 이유들에는 의학적인 이유, 피험자 순응도와 관련된 이유, 임상시험 자체와 관련된 이유들이 있다.

#### <의학적인 이유들>

- 시험약이 효과가 없음.
- 심각한 이상반응
- 환자 상태의 악화
- 환자 상태가 더 이상 약을 먹을 필요가 없을 만큼 좋아짐.
- 피험자에게 임상시험 도중 새로운 질환 발생
- 임신
- 비정상적인 실험실 검사 결과
- 등재기준에 맞지 않음이 등재 후 발견됨.

#### <피험자 순응도와 협조 관련>

- 계획서 위반
- 시험약 복용의 낮은 순응도
- 방문 일정을 어김
- 시험자나 임상시험 과정에 비협조
- 병용금지 약물 복용
- 이주
- 사망

#### <임상시험 자체 관련>

- 안전성 문제로 의뢰자가 임상시험을 종료함
- 효과의 우수성으로 더 이상 임상시험 진행이 비윤리적
- 사업상 이유
- 시험자가 임상시험 진행을 못하게 됨(은퇴, 사망, 이주)
- 시험자가 등재목표를 못 맞추거나 계획서 위반
- 시험자의 다른 문제들 또는 FDA의 시험자 임상시험 실시 금지

### 10.2.2 피험자 중도탈락 사유

피험자의 중도탈락 사유에는 심각한 이상반응 또는 질병의 악화 등 의학적 원인들이 있다. 이 경우 시험자와 충분히 논의를 해야 한다. 그러나 강제적이지는 않지만 충분히 중도탈락을 막을 수 있는 원인들이 있다. 이런 경우가 CRA가 시험자가 중도탈락 문제의 원인을 파악하고 중도탈락을 막을 수 있게 도와 줄 수 있는 부분이다. CRA는 문제점들을 파악하고

초기에 문제를 해결해야 한다. 중도탈락을 막을 수 있는 중도탈락의 원인들은 다음과 같다.

- 피험자가 질병이 좋아지는 경우에도 임상시험을 계속해야 한다는 중요성을 이해하지 못함
- 임상시험이 큰 부담을 줌
- 피험자가 임상시험에 대한 흥미를 잃음
- 시험기관에서 소요되는 시간이 너무 김
- 교통, 탁아, 업무 시간 등의 문제
- 임상시험의 어떤 측면이 피험자를 화나게 함
- 피험자의 친구나 가족의 임상시험 참여를 반대함
- 피험자의 일상생활의 변화

### 10.2.3 피험자 유지를 최대화하는 방법

피험자 유지를 위한 최선의 방법은 시험자들이 피험자와 많은 시간을 보내고 그들의 말에 귀 기울이며, 마음을 열고 친절하게 의사소통하는 것이다. 시험자들과 코디네이터는 매우 바쁜 사람들이다. 그러나 임상시험이 잘되려면 그들은 자신의 문제를 제쳐두고 피험자가 방문했을 때 피험자들의 걱정과 문제들에 집중해야 한다. 피험자들은 그들이 매우 중요한 역할을 하고 있다고 느끼길 원하고 시험자/코디네이터와 만났을 때 많은 관심을 받기를 원한다. 피험자가 시험기관을 방문했을 때 그들은 지난 방문이후 어떤 일들이 있었는지, 임상시험에 대한 두려움을 없애주기를, 모든 게 잘되고 있다는 얘기를 듣기를, 그들의 질문에 답을 얻기를, 그들이 임상시험의 중요한 파트너로 대접 받기를 원한다. 즉, 피험자들은 그들의 시간과 몸에 대해 감사 받기를 원한다. 임상시험에 참여하는데 있어 위험이 있고, 결과를 보장 받을 수 없고, 자발적이고.....이러면 누구도 임상시험에 참여하지 않는다. 피험자들이 원하는 대로 대접 받더라도 다음과 같은 일들이 자주 발생하게 되면 피험자는 임상시험에 참여하는 자신들의 노력이 가치 없는 일이라고 생각할 것이다.

- 약속 시간에 왔을 때 오래 기다림
- 친절함과 존경이 없이 취급됨
- 시험자나 코디네이터를 만나지 못하고 모르는 다른 사람만 만나야 할 때
- 매 방문마다 다른 시험자나 코디네이터와 일하게 될 때
- 방문 시 바쁘고 정신없이 일이 진행 될 때
- 시험자/코디네이터가 진심으로 자신들을 대하지 않는다고 느낄 때
- 임상시험이 어떻게 진행되고 있는지 알려주지 않을 때
- 질문할 기회가 없을 때
- 임상과 관련된 질문을 하는 것을 두려워 할 때
- 잘못된 일에 대해 호되게 야단을 맞을 때
- 시험자/코디네이터가 임상시험에 대해 신용을 잃었을 때

피험자가 임상시험을 중단하거나 추적이 불가능한 상황에서 그 이유를 알 수 없는 상황들도 있다. 이런 경우는 시험자들이 문제점을 파악 할 수가 없다. 그러나 이런 경우가 시험기관에서 자주 발생하게 되면 시험자들은 정신을 똑바로 차리고 문제를 빨리 파악해야 한다. 만약, 이동의 문제... 예를 들어 시험 기관 방문 교통비의 문제라면 택시비를 지급할 수 있다. 만약 택아의 문제라면 방문 시간을 저녁이나 주말로 해서 배우자가 아이를 돌볼 수 있는 시간에 방문 일정을 잡을 수 있다.

피험자의 문제가 무엇인지 물어보고 어떻게 도와줄 것인지 방법을 찾는 것은 피험자가 계속 임상시험에 참여 하도록 하는 방법이다. 피험자 사례(현금, 물품, 서비스)는 IRB의 검토를 받아야 한다. 사례는 피험자가 원하는 것으로 다양하게 하는 것이 좋으며, 예를 들면 보통 “교통비”로 지급한다. 이런 사례금은 피험자의 실제 경비이기 때문에 피험자가 임상시험에 등재되게 하는 목적 이외에 강제성은 없어야 한다.

성공적인 시험기관들은 피험자들을 즐겁게하는 좋은 방법을 갖고 있다.

- 특별한 T 셔츠 제공
- 운동 테스트를 하는 임상시험인 경우 머그컵, 짐 가방, 운동 가방 제공
- 방문 전 확인 전화
- 교통 문제가 있는 경우 택시를 보냄
- 임상시험 시작 몇 주 후 감사 편지 보내기
- 임상시험 종료 후 감사 편지 보내기
- 생일카드

특히 새로운 임상시험 기관인 경우, CRA가 임상시험 시작단계에 피험자 유지 방안에 대해 시험자와 코디네이터와 충분히 논의하는 것이 도움이 된다.

예상보다 중도 탈락이 많다면 CRA는 시험자/코디네이터와 이 상황에 대해 논의해야 한다. 각 증례를 분석해야 한다. 원인이 분명한 경우도 있고 그렇지 않은 경우도 있다. 시험기관의 환경과 피험자들이 어떻게 취급되고 있는지 점검해 볼 시기이다. 시험자/코디네이터가 피험자와 임상시험 진행에 대한 그들의 생각, 방문 시 피험자들의 느낌 등을 물어보는 것은 임상시험 과정의 질을 향상시키는데 도움이 된다. 당신이 피험자라고 가정하거나 당신의 사랑하는 사람이 피험자라고 가정했을 때 당신은 어떻게 느낄 것인가에 대해 생각해보는 것도 도움이 될 것이다.

## 10.3 피험자 순응도(Subject Compliance)

### 10.3.1 정의/종류

임상시험은 시험약물의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 것인데 그러기 위해서는 피험자

가 처방 받은 대로 약물을 복용해야 한다. 피험자들의 순응도가 항상 좋은 것은 아니다. 낮은 순응도를 발견하지 못하면 임상시험 결과가 유용하지 않을 수 있다. 많은 피험자가 순응도가 저조하다면 전체적인 임상시험의 결과가 무의미해 질 수 있다.

낮은 순응도가 초래 할 수 있는 결과들은 다음과 같다.

- 효과적인 약이 무효한 것으로 결론지어질 수 있다. 이것은 시험약이 효과적이고 환자들에게 이익을 줄 수도 있으나 시장에 출시되지 못함을 의미한다. 이런 결과는 새로운 약을 개발하는 의뢰기업에게 매우 불행한 결과이며, 이 약의 혜택을 받을 수 있는 환자들에게는 더욱 불행한 결과이다.
- 효과가 없는 약이 효과가 있는 것으로 결론이 지어질 수 있다. 이 결과는 더 나쁜 결과로 이는 시장에 발매 후에 효과가 나타나지 않을 것이기 때문이다.
- 심각한 이상반응을 발견 할 수 없다.
- 레이블에 부적절한 의약품 정보를 담게 된다. 낮은 순응도에 의해 너무 높거나 너무 낮은 용량이 추천되어 환자들이 효과를 보지 못하거나 과도한 이상반응을 경험 할 수 있다.

### 10.3.2 순응도가 낮은 사유

질병과 관련되어 순응도가 낮아지기도 한다. 증상이 없어지면 약을 복용하지 않는 것, 일명 "Antibiotic effect" 가 있다. 사람들은 증상이 좋아지거나 사라지면 약물을 복용하는 것을 잇는다. 예로, 많은 항생제 시험에서 약물을 10일 치료하는데 일반적으로 5~6일 정도 복용 후 증상이 사라지고 질병이 나아지면 약을 복용하지 않는 것이 일반적으로 나타나는 양상이다. 이는 일반 진료 때나 임상시험에서 모두 발생한다.

말기 질환 환자의 경우 곧 죽을 것이라는 걸 알기 때문에 약을 복용하는 것이 이점이 없다고 생각해서 순응도 저하가 나타난다.

또, 종종 약을 먹어야한다는 사실을 단순히 잊거나 치료에 대한 믿음의 부족으로 낮은 순응도가 나타나기도 한다. 또한 약물 복용 방법이 어렵거나, 맛이 나쁘거나, 알약이 너무 커서 삼키기 어렵다면 순응도는 떨어진다. 어린이보호 뚜껑과 같은 약물의 안전용기의 경우, 피험자가 용기를 열 때마다 다른 사람의 도움이 필요하다면 분명히 순응도는 떨어진다. 복용 날짜별로 표시가 되어있는 큰 블리스터 포장의 경우, 각각 복용 날짜가 적혀 있으므로 순응도를 높일 수도 있겠지만, 반대로 포장이 너무 커서 직장에 나갈 때의 경우 가지고 다니기가 매우 불편 할 수도 있다. 이렇게 되면 날짜를 무시하고 매일 복용 할 것만 잘라서 가지고 다니게 되고 결국 순응도는 떨어지게 된다.

종종 복용법이 복잡한 경우 피험자는 복용법을 잘 이해하지 못한다. 예를 들면, 하루에 흰 알약 두 알과 핑크색 알약 1개를 먹어야 하는데 피험자가 잘못 이해하고 핑크색 알약을 2개씩 먹었다면 마지막 주엔 핑크색 약이 부족하게 될 것이다. 보통 약의 양이나 종류가 너무

많거나 복용하는 시간이 서로 다른 경우 피험자들은 복용법을 헷갈려하고 결국 임상시험에 대한 흥미를 잃게 된다.

이상반응 때문에 순응도가 낮아지기도 한다. 만약 약을 먹은 후 구토를 한다거나 두통이 생긴다면 피험자들은 약을 복용하지 않을 것이다. 또, 약물과 의사에 대한 불신 때문에 약을 적절히 복용하지 않기도 한다. 친구들이나 가족이 순응도에 영향을 주기도 한다. 피험자에게 아주 중요한 사람이 피험자가 약을 먹지 않기를 원하거나 임상시험에 참여하지 않기를 원한다면 이것은 순응도에 영향을 준다. 약을 일찍 끊고 먹지 않거나 다른 사람과 약을 나누어 복용하기도 한다.

순응도를 낮추는 다른 이유들로는

- 동시에 병용금지 약물을 복용
- 술을 마시거나 마리화나를 피우는 경우
- 생활 패턴의 변화로 시험약을 복용하는 시간이나 방법에 영향을 주는 경우
- 계획서에서 지시하는 대로 따르지 않는 비호감적인 정신상태

약과 관련된 것 이외에도 피험자가 방문일을 지키지 못하거나 방문을 빼먹거나 검사를 빼먹는다든지 식이요법 및 다이어리 작성 등을 따르지 않는 경우엔 순응도가 낮아진다.

방문일 약속 잡기가 어렵다든지 방문 시 대기 시간이 길다든지 스태프가 약속을 지키지 않는 경우에도 순응도는 낮아진다. 가장 나쁜 것은 의사와 환자간의 관계가 나쁜 경우이다. 보통 환자들은 의사를 기쁘게 하고 지시대로 임상시험에 참여하고 싶어 하지만 의사와 관계가 나쁘면 임상시험에서 요구하는 사항들에 신경을 쓰지 않게 된다. 의도적이든 실수이든 순응도가 나빠지는 경우는 많다. 중요한 것은 임상시험에 나쁜 영향을 주기 전에 문제를 발견하고 해결하는 것이다.

### 10.3.3 순응도 관리

계획서는 가능한 한 순응도를 높이고 순응도를 모니터링 할 수 있도록 디자인되어야 한다. CRA는 순응도가 왜 중요 한가 뿐 아니라 어떻게 시험자/코디네이터가 시험 기간 동안 순응도를 높이기 위해 어떻게 할 것인가를 시험자/코디네이터에게 이해 시켜야한다. 먼저 CRA는 시험자와 코디네이터가 시험 전이나 시험 기간 동안 환자와 함께 임상시험을 진행해야 한다는 것을 이해 시켜야 한다. 확실한 것은 환자들이 임상시험에 대해 잘 알아야하고 잘 해야 한다는 것이다. 임상시험은 시험자에게 일반 진료와 다른 것처럼 환자들에게도 다르다. 시험자와 코디네이터는 잠재적 피험자가 임상시험에 참여하게 되면 알아야 하는 것들을 확인 시켜야 한다.

- 시험기간 중 방문은 예정된 날에 이루어져야하며 최소 window day안에 이루어져

야 한다.

- 피험자들의 병력이나 치료력 등에 대해 질문에 진심으로 거짓 없이 대답해야 한다.
- 임상시험 과정에 협조해야 한다.
- 검사는 적절하게 예약된 날에 받아야 한다.
- 처방된 대로 약을 복용해야 한다.
- 임상시험 지시사항 대로 시행해야 한다.
- 불분명한 것은 질문하고 어떤 문제가 발생하면 시험 기관에 알려야 한다.
- 일반약이든 처방약이든 시험약 이외의 약을 복용하기 전이나 복용했다면 가능한 빨리 보고해야 한다.

CRA는 피험자들이 순응도 등에 대해 거짓 없이 말하는 것이 얼마나 중요한 일인지 피험자에게 설명할 것을 강조해야 한다. 환자들은 그들이 잘못된 부분에 대해 시험자/코디네이터에게 알리는 것이 알리지 않는 것보다 훨씬 좋은 일이며 말하지 않으면 임상시험 결과가 잘못 나올 수 있음을 알 필요가 있다. CRA는 시험자/코디네이터는 피험자가 방문할 때마다 순응도에 대해 질문해야 함을 상기 시켜야 한다. 시험자/코디네이터는 피험자들이 임상시험 순응도와 관련해서 어떤 문제가 발생하거나 무슨 조치가 필요한지 잘 모를 때는 시험자/코디네이터에게 전화해야 한다는 것을 주지 시켜야 한다.

순응도를 시험하는 여러 방법이 있다. 모든 임상시험은 약의 개수에 대해 물어보고 시험약 개수에 대한 수불 기록을 유지하려고 노력한다. 피험자별로 투약된 약의 수량, 날짜, 반납한 수량과 날짜의 기록을 한다. 피험자들은 매 방문 시 미사용약을 반납하도록 교육 받아야 한다. 반납된 약은 그 개수를 세어 코디네이터가 기록한다. 이 방법은 순응도를 체크하는데 좋은 방법이지만 피험자가 문제를 말하지 않는다면 약을 하수구에 빠뜨렸는지 개가 삼켰는지 알 방법이 없다. 시험자는 피험자가 약을 모두 복용했는지에 대한 질문을 해야 한다.

피험자가 약을 복용하는 것을 지켜보는 것은 순응도를 높이는데 좋지만 단지 약을 1회만 복용한다든지 주사를 맞는다든지 하는 경우를 제외하고는 임상시험은 피험자가 약을 복용할 시간 마다 시험 기관에 있게 할 수는 없다.

때때로 피험자는 약을 복용 할 때마다 다이어리에 기록해야 한다. 이는 순응도를 높이는 좋은 방법이지만 약을 복용하는 것 자체를 잊는 경우가 있는 것처럼 다이어리를 기록해야 한다는 것을 잊기 쉽다. 순응도를 검사하는 가장 좋은 방법은 혈중농도를 검사하는 것이다. 그러나 이 방법은 매우 비싸고 시간이 여의치 않은 경우가 많다.

시험기관에서 순응도를 높이기 위해 무엇을 할 수 있는가?

첫째, 등재된 피험자의 특성을 알아야 한다. 만약, 시험자와 코디네이터가 전에 그 피험자

와 임상시험을 해본 경험이 있다면 그 피험자의 순응도가 좋았는지 나빴는지 알 수 있다. 시험자는 피험자들이 시험에 참여하기 전에 시험 방법에 순응 할 것인지에 대해 물어 보아야 한다. 시험자와 코디네이터는 잠재적으로 순응도가 낮을 것 같은 증후에 주의해야 한다. 피험자가 방문 약속에 정확히 오는가? 피험자가 임상시험 시작 전에 해야 하는 모든 행위를 완료 했는가? 잠재적 피험자가 임상시험에 진정 관심이 있고 필요 사항을 잘 알고 있는가? 코디네이터는 피험자에게 임상시험을 완료하는데 방해가 될 만한 모든 것에 대해 질문해야 한다. 피험자가 임상시험 기간 내에 휴가 계획이 있는가? 피험자가 임상시험 참여에 포함된 내용을 모두 이해하고 있는가? 피험자의 생활 방식이 시험의 규칙과 활동에 순응 할 수 있는가? 시험자/코디네이터는 잠재적 피험자의 순응도가 떨어질 것 같다면 등재하지 말아야 한다. 만약, 시험기관은 약 복용이나 임상 과정에 지속적으로 순응도가 낮은 피험자가 있다면 의뢰자에게 상황을 알리고 이 문제를 논의해야 한다.

순응도가 낮은 경우는 상세한 내용을 증례기록서에 기록하고 시험자 파일에 그 내용을 문서로 남겨야 한다. 코디네이터는 피험자와 이 상황에 대해 의논하고 다시 임상시험 과정에 대해 재교육을 해야 한다. 만약 피험자가 계속 순응도가 낮다면 중도 탈락을 시킬 필요가 있다. 순응도가 낮은 피험자를 계속 임상시험에 남겨두면 피험자나 시험 결과에 나쁜 영향을 초래한다. 피험자가 낮은 순응도 때문에 중도 탈락 하는 경우 관련된 정보를 증례기록서에 기록하고 시험자 파일에 그 내용을 문서로 남겨야 한다.

잠재적 피험자와 시험자가 밀접하게 임상시험을 진행 시키는 것이 순응도를 최대화하는 방법이고 순응도가 좋아야 임상시험 결과에 대한 신뢰가 생긴다.

좋은 임상시험 계획서와 디자인은 순응도가 낮은 경우를 예견하고 낮은 순응도를 최소화하고 그 대처 방법에 대한 지침을 준다. CRA와 시험자가 낮은 순응도를 최소화하고 순응도가 나쁜 경우를 찾아내고 보고 한다면 임상시험 결과는 매우 유용할 것이다.

## 요점정리

### <피험자 모집>

- 계획한 시간 내에 피험자를 모집하는 것은 의약품이나 생물약제 및 의료기기를 개발 하는데 아주 중요하다.
- CRA는 시험기관에서 임상시험에 등재 할 수 있을 것으로 예상하는 피험자수를 정확하게 예측하도록 도와야한다.
- 시험기관은 임상시험에 필요한 피험자 등재를 관리할 수 있는 사람들, 시간 및 장소를 구비할 필요가 있다.
- 임상시험계획서의 요구 사항, 특히 선정/제외 기준은 피험자 등재에 가장 중요한 제한점이다.

- 피험자 등재 속도를 평가하는 것은 시험기관에서 임상시험을 관리하는데 중요하다.
- 같은 시험기관 및 지역에서 실시되는 경쟁 임상시험은 피험자 등재에 중요한 영향을 준다.
- FDA는 피험자 모집광고를 인정하지만 광고가 잠재적 피험자에게 강제적이거나 부당한 영향력을 주어진 안 된다.
- 모든 광고는 사전에 IRB 승인을 받아야 한다.
- 모든 피험자는 자발적으로 임상시험에 참여해야 한다.
- 피험자 사례는 IRB 승인을 받아야하고 피험자에게 강제적이거나 부당한 영향력을 주어진 안 된다.
- 피험자를 찾거나 소개하는 비용을 주는 것은 부적절하고 어떤 경우엔 불법이다.
- 의뢰자는 보통 피험자 등재에 추가로 발생하는 비용을 기꺼이 지불한다.
- CRA는 피험자 등재를 모니터링 해야 하고 예상보다 피험자 등재가 늦어지는 경우엔 등재 속도를 높일 수 있는 여러 방법을 제시해야 한다.

#### <피험자 유지>

- 시험자는 의학적인 문제, 순응도, 피험자의 협조나 의뢰자의 임상시험 중단 등의 이유로 피험자를 시험에서 중도탈락 시킬 수 있다.
- 피험자는 의학적 이유, 이동의 문제 등 여러 가지 문제로 임상시험에서 중도 탈락 할 수 있다.
- 가능한 한 문제들은 초기에 발견하는 것이 임상시험에서 피험자를 유지하는 첫 단계이다.
- 존경하고 솔직한 대화가 임상시험에서 피험자를 유지하는데 가장 중요한 요소이다.
- CRA는 시험기관에서 피험자 유지를 잘하도록 도와야 한다.

#### <피험자 순응도>

- 높은 순응도는 임상시험 결과의 유용성에 매우 중요하다.
- 피험자는 순응도의 중요성을 알고 있어야한다.
- 시험기관은 잠재적 피험자가 순응도가 높을 것인지 아닌지를 결정해야하고 순응도가 좋지 않을 것으로 예상되는 잠재적 피험자는 등재시키지 말아야 한다.
- 피험자가 임상시험 과정에 순응도가 낮아지게 되는 데는 여러 가지 이유가 있다.
- 시험 전은 전 임상시험을 통해 순응도 문제에 항상 주의를 기울여야 한다.
- 만약 순응도가 나쁜 경우가 발생하면 시험 기관은 의뢰자에게 이 사실을 알려야 한다.

#### 참고문헌

1. The CRA's Guide to Monitoring Clinical Research, CenterWatch, Karen E. Woodlin, Ph.d. & John C. Schneider
2. Clinical Research Monitor HandBook - GCP Tools and Techniques, Deborah

Rosenbaum, Fred Smith

3. "Sponsors Take On Patient Recruitment", Centerwatch, March 2002, Vol. 9, Issue 3, Deborah Borfitz
4. Ibid.
5. Tufts Center for the Study for Drug Development, 2002
6. Guide to Clinical Trials, Bert Spliker, Lippincott-Raven, 1996
7. Guidance for IRBs and Clinical Investigators. FDA. Sept. 1998, p.29.
8. 21 CFR 56. 111 (a)(3) and 21 CFR 56. 111 (b)
9. Informed Consent, Kenneth A. Getz and Deborah Borfitz, CenterWatch, 2002, p.157.
10. ICH guideline for Good Clinical Practice as Published in the Federal Register May 9, 1997.
11. 의약품 임상시험 관리기준(식약청 고시 제 1999-67호)

## 제11장 임상시험 종료(Study Close-out)

### 학습목표

임상시험의 종료 절차를 이해하고 필요한 모든 절차를 실시할 수 있어야 한다.

- 시험 종료에 영향을 주는 요소를 이해하고 설명할 수 있어야 한다.
- 시험 종료 방문을 위한 준비절차를 이해하고 실시할 수 있어야 한다.
- 시험 종료 방문을 실시할 수 있어야 한다.
- 종료 방문 후 절차를 이해하고 실시할 수 있어야 한다.

### 11.1 시험 종료에 영향을 주는 요인

임상시험에서 목표한 피험자를 모집하여 계획된 검사를 모두 실시하고 계획한 모든 자료를 확보하였으면 연구기관에서의 임상시험 절차를 종료하게 된다. 그러나, 의뢰사, 연구기관 또는 환경적 요인에 의해 시험 중도에 시험이 중단될 수도 있다.

#### <긍정적 요인에 의한 시험 중지 >

- 시험약물의 효과가 명백히 탁월한 경우, 위약 임상시험 등에서 위약을 배정받을 확률을 줄이기 위해 중도에 시험을 종결.
- 시험전체의 목표 피험자수를 완결하였을 경우, 기관별 목표수를 모집하지 못하였다 하더라도 종결할 수 있음.
- 드물기는 하나 계획서 등에 시험약물의 긍정적인 또는 부정적인 효과로 인한 통계적 종료 수치를 설정하고 이에 도달할 경우.

#### <부정적 요인에 의한 시험 중지>

- 시험약물이 안전하지 않은 것으로 밝혀진 경우
- 시험약물이 효과 없음으로 밝혀진 경우
- 충분한 피험자 모집을 모집할 수 없을 경우
- 의뢰사에서 시험약에 대한 판매가치가 없다고 결정할 때
- 연구기금 부족(소규모 회사나 벤처회사에서 종종 발생)
- 시험계획서의 복잡성
- 시험자의 관심 결여
- 시험자의 사망, 은퇴, 전직 시 대체할 시험자가 없을 경우
- 시험약물의 제조결함 또는 안정성 결여
- 시험기관의 신뢰도에 중대한 문제가 있을 경우

상기에 나열한 바와 같이 긍정적인 사유보다는 부정적인 사유로 인하여 종료되는 경우가 더 많다. 모든 기관에서 동시에 종료되는 경우도 있고, 몇몇 기관만 다른 시기에 종료되는 경우도 있다. 종료시기야 어떻든, 본 장에서 언급하고자 하는 시험 종료 절차는 다른 기관의 진행 현황에 관계없이 해당 기관에서 완결되어야 할 절차들에 대해 설명하고자 한다.

단, 중도에 종료하는 경우 고려해야 할 사항은, 시험약을 복용하는 피험자에 대한 적절한 조치 계획이 마련되어 있는 가 이다. 이 경우, 의뢰사에서는 각 환자의 약물 복용 중단 등에 대한 순차적인 계획을 마련하여 시험자들에게 전달해야 한다. CRA는 시험자의 이해와 준수여부를 시험자는 피험자들의 이해와 준수 여부를 각각 확인할 책임이 있다.

시험이 정상적으로 진행되어 종료되는 것이 가장 일반적인 경우이며, 이 경우 시험기관의 연구진들은 복잡하고 힘든 시험절차가 종료된 것을 매우 반가워하면서 결과가 좋기를 기대하거나 또 다른 시험참여에 대한 은근한 기대를 표시하기도 한다.

만일 시험이 그다지 즐겁지 않은 이유로 중도에 종결된 경우에는 해당 기관 또는 심지어 모든 기관에 영향을 줄 수 있다. 이런 경우, 연구진들의 불평은 통상 담당 CRA가 먼저 회사를 대표하여 받게 되는데, 이런 상황에 처한 경우에는 즉각적으로 회사와 상의하여 여러 방법을 통해 연구진을 이해시키고 불편한 관계를 해소해야 한다.

## 11.2 시험 종료 준비

시험 종료 사유는 달라도 시험 종료 단계에서 실시해야 할 절차는 대부분 유사하다. 담당 CRA는 시험을 종료할 기관을 방문하여 “종료방문(close-out visit)”을 실시하게 되는데 종료절차를 진행하면서 종료 방문을 실시하기 전에 담당 CRA는 표 11.1의 항목별로 다음 사항을 준비해야 한다.

종료방문을 나가기 전에 최소 1~2 주 전에 연구진과 방문 일정을 조정하고, 일정이 확정되면, 종료 방문 시 확인해야 할 사항들에 대해 알려주어, 필요한 사항들이 모두 완결될 수 있도록 미리 준비를 해야 한다.

## 11.3 시험 종료 방문 실시

종료 방문 중에 CRA가 확인해야 할 사항은 주로 다음과 같다.

표 11.1 종료 방문 전 준비 사항

항목	준비사항
의뢰자 문서 파일	<ul style="list-style-type: none"> <li>종료 방문 시 시험자 파일과 비교할 항목 파악</li> <li>확인할 사항을 체크리스트로 준비</li> </ul>
증례보고서	<ul style="list-style-type: none"> <li>데이터 수정, 시험자 서명 등이 필요한 항목 파악</li> </ul>
시험약 관련	<ul style="list-style-type: none"> <li>반납 또는 파기할 시험약이 있는 경우 필요한 양식 준비</li> </ul>
시험물품 및 샘플	<ul style="list-style-type: none"> <li>배송해야 할 잔여 샘플 유무 확인하고, 필요한 경우 최종 배송 예약</li> <li>시험기관에 대여/제공한 물품 및 기기 및 수거 절차 파악</li> </ul>
이전 방문 보고서	<ul style="list-style-type: none"> <li>미해결된 사항 파악</li> </ul>
시험자 진행 현황	<ul style="list-style-type: none"> <li>모든 환자 방문이 완료되었으며 평가가 완결되었는지 확인</li> </ul>
이상반응	<ul style="list-style-type: none"> <li>진행 중인 이상반응 파악</li> <li>중대한 이상 반응 및 안전성 정보 보고서 보관 여부 확인</li> </ul>
연구비	<ul style="list-style-type: none"> <li>잔여 연구비 파악, 지급 준비</li> </ul>

### 11.3.1 증례기록서

만약 정상적인 진행에 따른 시험 종료라면 증례기록서는 미리 검토/수정 되어 수거되었을 것이나, 갑자기 종료된 경우에는 작성이나 검토 등이 완료되지 않은 증례기록서가 있을 것이다. 이 경우 수정을 해야 할 수도 있으므로 증례기록서 작성/검토를 종료방문을 계획하기 전에 완료하는 것이 좋다.

CRA는 문서 보관을 위해 모든 증례기록서, 질의확인서(Query form) 등이 완결여부를 확인해야 한다. 최근에는 e증례기록서의 사용으로 인해 증례기록서를 수거할 필요는 없어졌지만 완결여부 확인은 동일하게 진행되어야 한다(추가로 주의할 사항).

### 11.3.2 시험약

시험기관에 남아있는 시험약이 있는 경우에는, 종료방문 시 반드시 시험약물 재고 수량과 처방 수량을 확인해야 한다. 그리고 회사 SOP에 따라 반납 절차를 진행한다. 시험약물 입고/관리 기록 사본은 “시험자 파일(Investigator File)”에 한부 보관하고 원본은 사내 보관을 위해 수거해 온다. 가급적이면 약물 수량 파악은 시험기간 중에 종료하는 것이 좋다. 그렇지 않으면 종료방문의 대부분의 시간을 약물 수량 파악에 보낼 수 있다.

### 11.3.3 시험자 파일

CRA는 종료 방문 시 체크리스트 등을 활용하여 시험자의 파일에 누락된 문서가 없는지 철저히 확인하여야 한다. IRB 승인서 등을 포함하여 모든 필수 문서들은 적절히 기록, 보관

되어야 하며 시험계획서나 임상시험자자료집(Investigator Brochure) 개정이 있는 경우라면 모든 개정본과 관련 문서들이 보관되어야 한다. 피험자 동의서는 모니터링 방문시 확인을 하였겠지만 최종적으로 서명자, 일자 등을 다시 한 번 확인한다. 계획서 위반사항이 있는 경우에는 해당 위반사항이 사전 승인을 받은 것인지 등을 확인할 수 있는 기록이 있어야 한다. 시험자 파일에 누락된 서류가 있으면 시험자를 도와 해당 서류가 확보될 수 있도록 한다.

#### 11.3.4 IRB로의 종료보고

시험자들은 IRB에 시험 종료 보고서를 제출해야 하는데 대부분의 경우, 의뢰사에서 해당 내용을 작성하고, 시험자의 확인을 거쳐 종료보고가 이루어지게 된다. 종료보고서에는 간략한 피험자 모집 현황, 완결 피험자 수, 중도탈락자수 및 탈락 사유 등을 정리하고, 시험기간 중 발생한 중대한 이상반응 및 기타 수행 사항이 포함된다. IRB에 제출된 종료보고서는 시험자 파일과 의뢰사 파일에 각각 보관되어야 한다.

#### 11.3.5 근거자료 및 문서보관

CRA는 시험자와 문서보관에 대해 상의하고, 보관되어야 할 문서의 종류와 보관기간, 보관 장소에 대해 반드시 확인하여야 하며, 이를 기록으로 남겨야 한다. 문서의 보관기간은 국내 규정 과 사내규정이 상이할 때 더 긴 기간을 따라야 한다.

- 문서보관과 관련한 국내 규정 : KGCP 제 6조 8항  
약사법 시행규칙 29조 1항 13호

국내규정보다 더 긴 보관기간을 따라야 하는 경우에는 해당 조건과 배경에 대해 시험자가 이해할 수 있도록 잘 설명을 해야 하며, 이러한 보관조건에 대해서는 시험 시작부터 계약서에 포함이 되는 것이 좋다.

보관중인 문서는 세월이 지나면서, 사무실 이동이나, 장소 부족 등의 이유로 기관에서는 골칫거리가 되기 쉽고, 혹시의 의뢰사에게 통보 없이 파기해 버리는 경우도 있다. 만약 이 경우, 의뢰사가 허가사항변경 신청 시 과거 임상시험자료를 활용하여, 보건당국에서 실태조사를 나오게 된다면, 증빙할 수 있는 근거자료가 남겨져 있지 않으므로, 허가에 치명적인 영향을 줄 수도 있다.

따라서, CRA들은 시험자나 시험기관에 문서보관의 중요성을 충분히 설명하고 의뢰사가 파기요청을 할 때까지 문서가 보관될 수 있도록 조정해야 한다. 문서 보관 상자에 의뢰사와 시험자의 이름과 연락처를 적어놓는 것도 한 방법이다.

#### 11.3.6 기타 행정적 사항

종료 방문은 해당 시험과 관련하여 실시하는 마지막 방문이므로, 시험과 관련한 모든 논의

사항이 마무리되고 해결되어야 한다. 계약서에 따른 잔여 연구비가 모두 지급되었는지 또는 지급예정인지도 확인해야 하며, 시험결과에 대한 발표계획에 대해서도 논의가 이루어져야 한다. 마지막으로 연구에 참여한 모든 연구진들에게 감사인사를 전하고 방문 후 감사편지를 보내는 것도 좋은 방법이다.

종료방문 시 확인해야 할 사항을 항목별로 정리하면 표 11.2와 같다.

표 11.2 종료 방문 시 검토사항

항목	검토사항
시험 준수	<ul style="list-style-type: none"> <li>시험계획서 및 관련 규정 준수</li> </ul>
증례보고서	<ul style="list-style-type: none"> <li>이전 방문 후 증례보고서 수정 내용 파악</li> <li>미해결 데이터 정정 완결 확인</li> <li>시험자가 모든 증례기록서를 각기 최종적으로 확인하였는지 확인</li> <li>증례보고서 원본은 수거하고, 사본은 시험기관에 보관</li> </ul>
시험자 파일	<ul style="list-style-type: none"> <li>동의서 : 서명이 된 원본 동의서는 시험자 파일에 보관되어야 함. 간혹 기관의 규정에 따라 원본 동의서를 병원차트와 같이 보관하는 경우가 있음. 이 경우, 사본을 시험자 파일에 보관하고 원본동의서의 보관위치를 기록해 놓을 것</li> <li>의뢰사 파일과의 동일하게 보관되는 문서 체크리스트로 대조 확인</li> <li>시험계획서/시험자 자료집 : 시험기간 중에 사용된 모든 버전의 계획서와 자료집이 파일에 보관되어야 함.</li> <li>실험실 인증서 : 시험종료시까지 유효한 지 확인</li> <li>방문 기록지 사본 수거</li> </ul>
시험약물	<ul style="list-style-type: none"> <li>재고 수량 최종 파악</li> <li>잔여 약물 수거</li> <li>빈병 수거 또는 관련 절차에 따라 폐기 조치</li> <li>입출고 관련 서류 확인</li> <li>처방전 대비 투약기록 확인</li> <li>무작위 배정 봉투를 사용한 경우, 맹검 유지 여부 확인 후 수거</li> <li>(종료방문 보고서에 맹검 유지 확인 기록할 것)</li> <li>시험약관관련서류 시험자파일에 보관, 의뢰자파일보관을 위한 사본수거</li> </ul>

표 11.2 종료 방문 시 검토사항(계속)

항목	검토사항
시험 물품 및 샘플	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험기관에 대여/제공한 물품 및 기기 및 수거 절차 파악</li> <li>• 임상시험용으로 인쇄된 검사용지/라벨 등 파악</li> <li>• 임상시험용 검사 코드 취소하도록 고지</li> <li>• 잔여 증례기록서 수거 또는 폐기</li> <li>• 시험기관에 보관된 검체의 보관 또는 폐기 절차 고지</li> </ul>
시험종료보고 서	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험 종료 보고서를 IRB 에 제출</li> <li>• 제출된 보고서 사본은 시험자 파일에 보관되어야 함.</li> </ul>
연구비 정산	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 지급된 연구비 내역에 대해 설명하고 잔여 연구비 지급 또는 지급 계획에 대해 논의</li> </ul>
시험자와의 면담	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 종료방문을 수행하면서 발견된 미해결 사항에 대해서 해결 방안 및 시한에 대해 논의 할 것</li> <li>• 문서보관에 대한 시험자의 의무에 대해 논의.</li> <li>• 시험종료 후 의뢰사/시험자 연락처 확보</li> <li>• 시험결과 발표 절차 및 계획 논의</li> <li>• 점검 또는 보건당국의 실태조사 가능성에 대해 논의</li> <li>• 시험결과 또는 향후 임상시험 계획에 대해 논의(있는 경우)</li> </ul>
이상반응	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 진행 중인 이상반응 파악</li> <li>• 중대한 이상 반응 및 안전성 정보 보고서 보관 여부 확인</li> </ul>
연구비	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 잔여 연구비 파악, 지급 준비</li> </ul>

#### 11.4 시험 종료 방문 후 조치

종료 방문 후에는 다른 방문과 마찬가지로 종료 방문 보고서를 작성한다. 대부분 회사에서는 별도의 종료 방문 보고서 양식을 가지고 있는데, 종료 방문 보고서에는 최종적으로 확인했던 모든 사항들을 열거하고 이전 방문까지 문제가 된 사항을 종료 방문 시 해결한 경우에는 해결 내용을 포함해서 기록해야 한다. 작성된 보고서는 결재 단계에 따라 적절한 검토/승인 절차를 거쳐 보관한다.

### 요점 정리

- 임상시험은 여러 가지 원인에 의해 중도에 종료될 수도 있다.
- 증례보고서, 동의서, 시험약 관련 문서, 허가에 관한 문서 등을 포함한 모든 주요 문서의 작성을 완결하여 보관되어야 한다.
- 잔여 시험약 및 물품 들은 의뢰사에 반납하거나 폐기되어야 한다.
- 시험자는 시험 종료 보고서를 작성하여 IRB 에 제출해야 한다.
- CRA 는 적절한 종료 절차에 의거 시험이 종료되었음을 문서로서 남겨야 한다.

### 참고문헌

1. The CRA's Guide to Monitoring Clinical Research, Centerwatch, Karen E. Woodlin, Ph.d. & John C. Schneider
2. Clinical Research Monitor HandBook - GCP Tools and Techniques, Deborah Rosenbaum, Fred Smith

### 부록

1. 시험종료 점검표/보고서(sample)
2. 시험종료 서신(sample)

부록 1. 시험 종료 점검표 / 보고서

임상시험계획서 번호:	변	임상시험기관 번호:	변	CRA:	날짜:
----------------	---	---------------	---	------	-----

시험자 : \_\_\_\_\_

참석자 : \_\_\_\_\_

예상 피험자	스크리닝	등록	유효 피험자	완료	AE/SAE	탈락
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
						다른 사유 <input type="text"/>

예 아니오 N/A

**피험자**

1. 피험자의 시험 중지 사유가 기록되어 있는가?
2. 마지막 방문 이후 중대한 이상반응/임신/과량복용이 있는가?
3. 미해결된 중대한 이상반응, 임신 또는 과량복용 보고서에 대한 최종 조정이 완료되었는가?
4. 임상시험계획서 준수 또는 위반 : 중대한 문제가 마지막 방문 이후 발견되었는가? 만약에 그렇다면, 상술 항목의 B항에 자세히 기술하십시오.

**데이터**

5. 증례기록서(전자 증례기록서)는 읽기 쉽고 정확하며 완성되었는가?
- 모든 미해결된 증례기록서는 수거되었는가?

(RDE 시험의 경우)

	예	아니오	N/A
모든 미해결된 질문들은 해결되었는가?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. 증례기록서(전자 증례기록서)는 근거문서로 확인하였는가?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. 증례기록서/다이어리 그리고 시험관련 파일은 바르게 보관되는가?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b><u>시험용 의약품</u></b>			
8. 임상시험에 사용되는 의약품 공급은 만족스러웠는가? (예, 바르게 보관되었는가, 현재 유효기간)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. 백신 수불장부는 완성되었으며 일치하는지 확인하였는가?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. 사용하지 않은 모든 시험용 물품과 임상시험에 사용되는 의약품을 시험기관에서 수거하였는가?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. 임상시험에 사용되는 의약품이 시험기관에서 폐기되었는가?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. 사용하지 않은 임상시험에 사용되는 의약품이 다른 시험기관으로 운송되었는가?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b><u>생물학적 샘플</u></b>			
13. 실험실용 샘플은 올바르게 보관되었는가?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. 모든 혈청은 수거되었는가? 시험자가 보관하는가? 만약 실험실용 샘플을 시험자가 보관한다면, 이러한 사항을 시험관련 파일에 기록해야 한다.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b><u>IRB</u></b>			
15. 모든 임상시험계획서 개정에 대한 서면으로 된 IRB 승인서를 의뢰자가 받았는가?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. IND 시험의 경우, IRB로부터 시험지속에 대한 승인을 모두 받았는가?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. 시험자가 IRB에게 시험의 결론에 대해 알리도록 했는가?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

예 아니오 N/A

시험자 파일

18. 실험실 정상 수치는 현재 사용되는 것이며 최근 것인가?
19. 실험실 정상 수치의 현재 개정판을 요구하였는가?
20. 피험자 스크리닝 기록과 피험자등록 기록은 최근 것이며 완성되었는가?
21. 공인된 서명 양식에 모든 변경사항이 기록되었는가?
22. 개인 치료 코드와 맹검이 해제된 치료 코드가 서로 일치하는지 확인하였는가?
23. 점검에서 발견된 모든 문제점이 해결되었는가?
24. 연구자의 컴퓨터 시스템으로 보고서가 출력되는가?
25. 출판/시험자 동의 의무가 검토되었는가?
26. 시험기관 방문 기록의 원본이 수거되었는가?
27. 시험자에 대한 미해결된 지불 건이 있는가(예, US 시험)?

기록 보관

28. 시험자는 모든 시험관련 문서를 적어도 \_\_\_\_년간 보관해야 함을 재강조하였는가?
29. 그 외 보고할 중요한 사항이 있었는가?

---

임상시험 모니터요원 서명 : \_\_\_\_\_ 날짜 : \_\_\_\_\_

검토자 서명 : \_\_\_\_\_ 날짜 : \_\_\_\_\_

**방문 보고서 - 상술**

모든 적당한 항목에 대해 상술하십시오. 항목의 번호, 필요한 조치와 조치를 취할 사람 그리고 해결방법을 포함하십시오.

....		
필요한 조치	누가?	언제?

임상시험 모니터요원 서명 : \_\_\_\_\_ 날짜 : \_\_\_\_\_

검토자 서명 : \_\_\_\_\_ 날짜 : \_\_\_\_\_

## 부록 2. 시험 종료 서신(Sample)

이름 \_\_\_\_\_ 날짜 \_\_\_\_\_  
주소 \_\_\_\_\_

참조: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 선생님께

아시다시피, 귀하의 \_\_\_\_\_ 시험(제목 \_\_\_\_\_), 임상 시험계획서 \_\_\_\_\_)을 \_\_\_\_\_ 년 \_\_\_\_\_ 월 \_\_\_\_\_ 일에 종료하였습니다. 모든 증례 기록서는 수거되었으며 남은 시험용 물품 전부는 재고 조사를 하고 \_\_\_\_\_ 회사로 반납되었습니다.

당 시험기관에서의 최종 등록 현황은 아래와 같습니다.

### 피험자 수:

스크리닝	등록	유효 피험자	탈락	완료

위 등록 현황에 기초하여 시험자 동의서의 지불 계획과 일치된 최종 예산 집행 조정이 곧 이루어 질 것입니다.

이제 귀하의 시험에 대한 결론을 IRB에 알려야 합니다. 또한, IRB의 모든 종결보고서 요구사항을 준수하여 주십시오.

최종 시험약물치료후 \_\_\_\_\_달(\_\_\_\_일) 이내에 발생하거나 악화가 되어 귀하에게 알려진 모든 중대한 이상반응은 중대한 이상반응 페이지에 반드시 기록해야 하며 즉시 \_\_\_\_\_ 회사에 보고해야 합니다. 시험이 중지된 후에도 지속되는 중대한 이상반응은 반드시 추적 조사를 해야 하며 최종 결과를 보고해야 합니다. 여기에는 아래 사항이 포함됩니다.

<u>피험자 번호:</u>	<u>피험자 이니셜:</u>	<u>이상반응:</u>
001	JRME	뇌졸중
009	ALTR	급성신우신염

현재 임신인 경우 또한 조산의 경우는 없는지 추적조사를 해야 하며 출산 후, 산모와 아기(성별과 체중을 포함하여)의 건강 상태를 임신 보고 양식에 따라 회사에 보고해야 합니다.

귀하의 연구 결과에 따라 나올 수 있는 추가된 증례기록서 질문 사항이나 빠진 데이터에 대한 요구사항을 숙지하여 주십시오. 귀하의 시험 데이터를 쉽게 접할 수 있도록 보관할 것을 권합니다.

시험 기록의 보관을 폐기하거나 이동할 때는 먼저 회사에 연락하여 서면으로 회사 승인을 받으십시오.

마지막으로 \_\_\_\_\_선생님께 감사의 말씀을 전하며 시험에 대한 귀하의 귀중한 공헌에 대해 \_\_\_\_\_합니다. 이번 성공적인 임상시험에 귀하와 같이 일하게 되어 즐거웠습니다.

\_\_\_\_\_ 올림

임상시험기관 모니터 요원 이름

회사 명

주소

전화번호

팩스번호

## 제12장 이상반응 보고 및 안전성 모니터링

### 학습목표

임상시험중 발생할 수 있는 이상반응에 대한 모니터링의 중요성을 이해하고, 이상반응을 수집, 평가, 및 보고하기 위하여 필요한 개념을 이해하며, 실제 임상시험 수행에 있어 이를 적용할 수 있어야 한다.

- 이상반응과 관련된 용어의 정의를 정확히 설명할 수 있어야 한다.
- 의뢰자와 시험자의 안전성 보고 의무를 설명할 수 있어야 한다.
- 식약청에의 신속보고 요건 및 절차를 이해하고 적용할 수 있어야 한다.
- 이상반응 보고와 관련하여 실제 임상과 임상시험 간의 차이를 이해하고 시험자에게 설명할 수 있어야 한다.
- 이상반응을 수집, 평가 및 보고하는 지침이 임상시험계획서에 명확히 기술되어야 함을 이해하고 실무에 적용할 수 있어야 한다.

임상시험 중 이상반응을 모니터링 하는 것은 임상시험에 참여한 피험자들을 보호하기 위해서 뿐만 아니라, 시판된 후에 환자를 보호하고 약물사용에 적정을 기하기 위해서도 매우 중요하다. 임상시험 과정에서의 안전성 모니터링은 CRA가 수행하는 중요한 업무 중 하나이며, 동시에 시험기관에서 정확하게 수행하기에 어려운 업무 중 하나이다.

임상시험과 실제 임상과의 차이로 인해, 임상시험에서 안전성 보고의 필요성 여부를 판단하는 데 있어 가끔 오해가 발생하기도 한다. 또한 피험자의 권리, 안전 및 안녕을 도모하기 위해 법적으로 시험자에게 책임이 주어지고 있지만, 안전성 보고의 실제적인 부분에 대한 구체적인 규정은 많지 않다.

GCP에 의하면, 일반적으로 임상시험에 참여하는 시험자는 임상시험에 사용되는 의약품(이하 “시험약”)과의 인과관계와 상관없이 모든 중대한 이상반응을 신속하게 의뢰자에게 보고하도록 하고 있다. 또한 임상시험계획서(이하 “시험계획서”)에 안전성 평가에 중요하다고 명시되어 있는 이상반응 그리고/또는 실험실적 검사치의 이상도 시험계획서에 기술된 절차대로 의뢰자에게 보고하도록 하고 있다.

의뢰자는 시험약에 대한 안전성에 대해 지속적으로 평가할 책임이 있으며, 적절한 의학적 판단에 근거할 때 시험약의 이익-위험성 평가에 영향을 줄 수 있거나, 임상시험 중 약물의 투여방법이나 전반적인 시험수행에 있어 변경을 고려하여야 할 새로운 정보에 대해서는 시험자와 식약청에 보고할 책임이 있다. 여기에는 변이원성, 최기형성, 또는 발암성과

같은 피험자에게 유의한 위험성을 시사하는 비임상시험 결과도 포함된다.

시험약에 대한 안전성 평가는 대부분의 임상시험에서 주요한 연구목적이 된다. 안전성 평가는 피험자의 이상반응 보고에 의해 이루어지며, 실험실적 검사치의 변화, ECG 패턴의 변화, 이학적 검사의 변화 및 활력징후의 변화에 대한 평가도 포함된다. 중대하고 시험약과 관련이 있으며 예상하지 못한 이상반응은 식약청에 대한 신속보고의 요건이 된다.

## 12.1 관련 규정

임상시험 중 이상반응 보고와 관련된 ICH 가이드라인으로는 E6 “Good Clinical Practice” 및 E2A “Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting”이 있다.

국내 규정으로는 ICH GCP를 근간으로 한 의약품 임상시험관리기준(이하 “KGCP”)과 ICH E2A를 반영하여 작성된 “임상시험 이상반응 보고지침(식약청, 의안 65625-13553호, 2000. 12. 29)”이 있으며, 임상시험 중 이상반응 보고에 대한 기준에 있어서 전반적으로 ICH 기준과 큰 차이는 없다.

## 12.2 정 의

임상시험 중의 이상반응 보고에 있어, 기본적인 법적 정의들을 명확히 이해하는 것이 매우 중요하다. 실제적으로 ICH 가이드라인과 미국, EU 등 다른 나라의 규정, 국내 규정, 그리고 각 시험계획서에 따라 여러 정의들이 사용되기도 하지만, ICH 및 국내 규정에 명시된 기본적인 정의를 기준으로 설명하고자 한다.

### 12.2.1 이상반응(Adverse Event, AE)

임상시험에 사용되는 의약품을 투여받은 피험자에서 발생한, 바람직하지 않고 의도되지 않은 증후(*sign*, 예 실험실적 검사치의 이상), 증상(*symptom*), 질병을 말하며, 해당 임상 시험에 사용된 의약품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.

전세계적으로 인정되고 있는 위의 정의를 보면, 안전성보고 목적에 맞는 이상반응으로 간주되기 위해서는 바람직하지 않거나 의도되지 않은 사례로서 의약품에 “노출된 후”에 일어나야 한다는 것이다. 어떤 시험계획서에서는 “임상시험과 관련된” 바람직하지 않거나 의도되지 않은 사례로 좀 더 광범위하게 정의하기도 하는데, 이 경우에는 시험약에 노출되기 이전에 발생한 의도되지 않은 사례도 포함될 수 있다. 최근의 시험계획서에서는 보통 “baseline으로부터의 변화”로 이상반응을 정의하는 경우가 많다.

### 12.2.2 이상약물반응(Adverse Drug Reaction, ADR)

임상시험에 사용되는 의약품의 임의의 용량에서 발생한, 모든 유해하고 의도되지 않은 반응을 말한다. 여기서 "반응"이라 함은 적어도 의약품과 이상반응과의 관련성이 있을 수 있다는 합리적인 가능성, 즉 관련성을 완전히 배제할 수 없음을 의미한다.

임상시험에서 시험자 또는 의뢰자가 시험약과의 타당한 인과관계가 있다고 판단한 이상 반응을 식약청에의 보고목적상 모두 이상약물반응으로 간주할 수 있다. 여기서 "타당한 관련성"이라 함은 일반적으로 원인적인 또는 결과에 기여하는 관계를 시사하는 증거나 그럴듯한 논거가 있는 경우를 의미한다.

### 12.2.3 중대한 이상반응/이상약물반응(Serious AE/ADR)

임상시험에 사용되는 의약품의 임의의 용량에서 발생한 이상반응 또는 이상약물반응 중에서 다음 중 하나에 해당하는 경우를 말한다:

- 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우
- 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우
- 지속적 또는 의미있는 불구나 기능 저하를 초래하는 경우
- 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우
- 기타 의학적으로 중요한 상황

즉각적으로 생명을 위협하거나 사망의 초래 또는 입원을 필요로 하는 경우가 아니더라도 환자를 위태롭게 하거나 위에서 열거한 증상이 발생되지 못하도록 조치가 필요한 중대한 의학적 사건의 경우에는 보통 중대한 이상반응으로 간주되어야 한다. 이에 대한 예로서는 알레르기성 기관지 수축으로 인한 집이나 병원 응급실에서의 집중 치료, 혈액 질환이나 입원을 초래하지 않는 발작, 약물 의존성 또는 약물 남용으로 발전되는 경우에 해당된다.

여기서, "생명을 위협(life-threatening)"한다는 의미는 시험자 판단에 환자가 그 사건의 발생시점에서 죽음의 위협에 놓여 있다는 의미이며, 만약 더 심각해지면 죽을 수도 있다는 가정적인 것이 아니다. 또한 "불구(Disability)"의 의미는 환자가 일상생활의 기능을 수행하는 능력을 실제적으로 할 수 없게 만드는 심각한 경우를 말하며, 불구의 정도가 영구적일 필요는 없다.

"심함(severe)"과 "중대함(serious)"은 동의어가 아니며 그 의미의 혼동이나 오해를 방지하기 위하여 다음과 같이 설명된다.

"심함(severe)"이라 함은 특정한 반응의 강도를 설명하기 위하여 종종 사용되며(예: 경증, 중등증, 또는 중증의 심근경색증), 그 반응 자체는 의학적 중요도가 비교적 경미할 수 있다(예: 심한 두통). 이에 반해 "중대함(serious)"은 이상반응의 결과 또는 취해진 조치가

보통 환자의 생명이나 기능을 위협하는 사건과 관련이 있으며, 중대성(seriousness) 여부는 식약청에의 안전성 보고 의무를 규정하는 기준이 된다.

#### 12.2.4 예상하지 못한 이상약물반응(Unexpected Adverse Drug Reaction)

이용가능한 의약품 관련 정보(예: 임상시험자료집 또는 의약품의 첨부문서)에 비추어 그 성질(nature) 또는 심한 정도(severity)가 일치하지 않는 이상약물반응을 말한다.

신속보고의 목적은 식약청과 시험자 및 기타 관계자로 하여금 중대한 이상반응에 대한 새롭고 중요한 정보를 알게 하기 위함이다. 그러므로 신속보고는 일반적으로 이전에 관찰되지 않았거나 보고되지 않은 이상반응을 포함하며, 예상된 것과 예상되지 않았던 이상반응을 어떻게 정의할 것인지에 대한 기준이 필요하다(의약품의 약리학적 특성으로부터 예견되는 것에 기초한 것이 아니라, 이미 관찰된 사실로부터 예상된 것과 예상되지 않은 것을 구분한다).

이상반응이 예상된 것인지 아닌지를 결정하게 되는 기준이 되는 근거는 다음과 같으며, 이러한 관련문서가 수정될 때까지는 추가적인 이상반응의 발생에 대해서는 신속보고가 필요하다.

- 그 나라에서 아직 시판허가를 받지 않은 의약품에 대하여는 그 회사의 임상시험자료집(Investigator's Brochure)이 그 나라의 근거문서가 된다.
- 이미 보고되고 알려진 중대한 이상약물반응 중 그의 특이성(specificity)이나 심한 정도(severity)에 관하여 추가되는 중요한 정보는 예상되지 않았던 사실로 볼 수 있다. 예를 들어 임상시험자료집에서 기록한 사실보다 더 특이적이고 더 심한 사건들은 예상되지 않았던 것으로 간주된다. 그 예로는 (1) 급성신부전증이 이상약물반응으로 알려진 경우 간질성 신장염이라는 새로운 보고가 있는 경우 (2) 처음 돌발성 간염 보고이후 간염이 보고된 경우를 말한다.

### 12.3 시험자의 보고의무

KGCP 제20조 “안전성 관련 사항의 보고”에 의하면, 시험책임자는 시험계획서나 임상시험자료집 등에서 즉시 보고하지 않아도 된다고 명기한 것을 제외한 “모든 중대한 이상반응”을 즉시 의뢰자에게 알려야 하고, 시험계획서에 기술한 기일 내에 문서로 상세한 내용이 포함된 추가 보고를 하여야 한다. 또한 안전성 평가에 매우 중요하다고 시험계획서에서 명시된 “이상반응이나 실험실검사치의 이상 등”에 대하여 시험계획서에서 정한 기간 및 보고 방법에 따라 의뢰자에게 보고하여야 한다.

일반적으로 의뢰자는 시험자에게 시험계획서에서 정의된 이상반응 및 중대한 이상반응의

발생에 대해 모든 환자평가 시점에서 평가하도록 요구한다. 모든 이상반응 및 중대한 이상반응은 환자가 자발적으로 보고했든, 질문을 통해 알게 되었든, 또는 이학적 검사나 실험실적 검사 또는 다른 방법으로 확인이 되었든, 환자의 진료기록과 증례기록서(Case Report Form, 이하 “CRF”)에 기록되어야 한다.

시험자는 각 이상반응에 대해 일반적으로 다음과 같은 내용을 기록하여야 한다: 이상반응의 정확한 특성/기술, 발현일, 소실일, 심한 정도/강도, 치료가 필요한 지의 여부, 그런 경우 치료나 조치의 내용, 그 결과(환자가 이상반응으로부터 회복되었는지 여부), 시험약과의 인과관계, 중대한 이상반응에 해당하는지 여부.

중대한 이상반응에 해당하는 경우에는 시험자는 매우 신속하게(보통 24시간이내) 의뢰자에게 보고해야 한다. 이는 1) 임상시험에서 환자의 안전을 지속적으로 확보하기 위해서이고, 2) 식약청의 보고요건을 충족하기 위해서이다.

시험자는 이상반응을 의뢰자에게 보고할 뿐만 아니라, 해당 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, 이하 “IRB”)의 요건에 따라 이를 IRB에도 보고해야 한다. 의뢰자와 마찬가지로, IRB에 따라 모든 중대한 이상반응을 보고할 것을 요구하는 경우도 있고, 중대하고 시험약과 관련성이 있고 예상하지 못한 이상반응만을 보고하도록 하는 경우도 있다. IRB는 어떤 것을 언제까지 보고하여야 하며, 보고 메커니즘이 어떠한 지에 대해 시험자에게 알려주어야 한다. 무엇보다도 시험자가 해당 IRB의 규정을 잘 알고 이에 따라 IRB에 보고하는 것이 중요하다.

시험자는 또한 의뢰자로부터 해당 시험약에 대한 “안전성 관련 사항에 대한 정보”(4. 의뢰자의 보고의무 참조)를 전달받을 수 있다. 이러한 안전성 정보를 받는 경우에는 이를 IRB에 제출해야 한다.

## 12.4 의뢰자의 보고의무

KGCP 제39조 “안전성 관련 사항에 대한 정보”에 의하면, 의뢰자는 임상시험에 사용되는 의약품의 안전성에 대한 평가를 지속적으로 실시하여야 하며, 피험자의 안전, 임상시험의 실시, 또는 IRB의 결정사항을 변경할 만한 안전성 관련 사항에 대한 정보를 입수한 경우, 관련된 시험자 및 식약청장에게 이를 신속히 보고하여야 한다.

또한 KGCP 제40조 “이상약물반응의 보고”에 의하면, 의뢰자는 다른 관련된 시험자, IRB 및 식약청장에게 중대하고 예상하지 못한 모든 이상약물반응을 의뢰자가 보고받거나 처음 알게 된 날로부터 15일 이내(역일)에 가능한 한 빨리 보고하여야 한다. 특히, 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우에는 보다 신속히 알려야 하며, 의뢰자가 처음 알게 된

날로부터 7일 이내(역일)에 가능한 한 빨리 보고하여야 하고, 상세한 정보를 최초 보고일로부터 8일 이내(역일 기준)에 추가로 보고하여야 한다. 또한 의뢰자는 위의 보고와 관련하여 추가적인 안전성 정보를 해당 이상약물반응이 종결(해당 이상약물반응의 소실 또는 추적조사의 불가 등)될 때까지 주기적으로 보고하여야 한다. 식약청에 이상약물반응을 보고할 때는 식약청 서식에 의한 “이상약물반응보고서”(별첨 1)에 시험자로부터 보고받은 내용을 첨부하여 제출하여야 한다.

비교 대조약물에 의한 이상반응이 발생한 경우에는 해당 비교약물 제조회사나 식약청에 보고해야 하며, 둘 중 어느 곳으로 보고할 것인지에 대한 결정은 의뢰자의 책임이다. 위약과 관련된 반응은 일반적으로 보고해야 할 이상약물반응의 범주에 들지 않으며, 따라서 신속보고의 대상도 아니다.

이상반응의 보고를 위한 최종 기술 및 평가에 대한 정보는 위의 보고기한 내에 얻지 못할 수 있다. 그러나 정해진 보고기한 내에 아래와 같은 최소한의 정보를 포함하여 최초 보고를 해야 한다.

- 이상약물반응이 발생한 환자(Identifiable patient)
- 의심이 가는 약물(Suspect medicinal product)
- 정보 제공자(Identifiable reporting source)
- 중대하고 예상되지 않은 이상약물반응(Event or outcome identified as serious, unexpected, and reasonably suspected)

추적조사 정보는 적극적으로 조사하고, 얻어지는 대로 제출되어야 한다.

의뢰자는 시험전반에 걸쳐서 안전성 자료를 검토할 필요가 있다. 만약 타당한 안전성 문제가 있는 경우에는 적절히 보완을 해야 한다. 예를 들면, 시험계획서를 수정하거나 중대한 안전성 문제가 있는 경우 시험을 중단할 수도 있다. 약물에 대한 모든 안전성 자료에의 접근은 의뢰자만이 가능하다는 점을 명심해야 한다. 시험자와 IRB는 해당 시험기관 또는 관련되어 있는 다른 시험기관으로부터 보고된 안전성 자료에 대해서만 알 수 있다. 따라서 안전성보고가 생성되었을 때 이를 신속하고 완전하게 검토하는 것은 의뢰자의 몫이다.

의뢰자는 추가적으로 여러 임상시험에서 발생한 이상반응을 보고할 책임도 있는데, 동일한 약물에 대해 임상시험을 진행하고 있는 모든 시험자들에게 모든 중대하고 시험약과 관련성이 있으며 예상하지 못한 이상반응을 알려주어야 한다. 식약청에 보고한 동일한 정보를 15일 이내의 동일한 기한 내에 시험자에게 보고해야 한다. 이러한 “안전성 관련 사항에 대한 정보”는 동일한 시험계획서로 시험을 수행중인 모든 시험자가 아니라, 해당 화합물에 대한 시험을 수행하는 모든 시험자에게 보내져야 한다는 것에 유의해야 한다.

드문 경우, 발견된 이상조건이나 일련의 이상반응들로부터 중대한 안전성 문제가 확인되어 해당 시험약에 대한 임상시험을 계속 진행할 수 없게 되는 경우도 있다. 안전성 문제로 인해 임상시험을 중단하는 경우, 의뢰자는 식약청 및 해당 약물로 시험을 수행하는 모든 시험자들에게 이러한 결정을 즉시 통보해야 한다. 여기에는 현재 시험을 진행중인 시험자뿐 아니라 이전에 시험에 참여했던 모든 시험자가 포함된다. 이후 시험자는 안전성 문제로 시험이 중단되었음을 해당 IRB에 즉시 알려야 한다.

## 12.5 임상시험 이외의 이상반응 신속보고

### 12.5.1 재심사를 위한 시판후조사에서의 이상반응 보고

시판허가 전의 임상시험과 별도로, 식약청의 “신약등의 재심사 기준”에 의하면 신약등에 대해서는 시판후 안전성을 모니터링하기 위하여 시판후조사(Post-Marketing Surveillance; 이하 “PMS”)를 실시해야 하며, 여기에 종종 CRA가 관여하는 경우가 있다.

PMS에서의 이상반응 보고 기준은 임상시험에서와 약간의 차이가 있다. 신약등의 재심사 기준 제5조 “제조업자의 임무” 제4항에 의하면, 제조업자는 시판후조사중 중대한 유해사례·약물유해반응이 발생한 경우 그 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 15일 이내에 식약청 서식에 의한 “유해사례보고서”(별첨 5)에 조치결과 및 해당 기초자료 등을 첨부하여 전화·팩스·우편 또는 전자문서 등의 방법으로 식약청장에게 보고해야 한다.

### 12.5.2 시판약에 대한 이상반응 보고

식약청의 “의약품등 안전성정보관리규정”의 제7조 “안전성 정보의 보고”에 의하면, 의약품등의 제조업자등은 중대한 유해사례·약물유해반응, 예상하지 못한 약물유해반응, 및 판매중지나 회수에 준하는 외국정부의 조치에 관한 문헌정보에 대해서는 이를 알게 된 날부터 15일 이내에 식약청 서식에 의한 “유해사례보고서”(별첨 6)를 참조하여 전화·우편·팩스·전자문서 또는 식약청 인터넷홈페이지 등을 통하여 식약청장에게 보고하여야 한다.

회사측에서는 개발 제품의 전체 라이프사이클에 걸쳐, 즉 임상시험에서 최초로 사람에게 사용된 때부터 시판된 마지막 약이 판매되어 사용될 때까지 제품의 안전성 정보를 수집해야 한다.

시판후 수집되는 안전성정보를 “자발적인 이상반응(Spontaneous Adverse Event)”이라고 하는데, 그 이유는 체계적으로 이상반응이 수집되는 임상시험에서와 달리 의약전문인, 환자 또는 기타 정보원으로부터 의뢰자에게 자발적으로 보고되기 때문이다. 시판후 이상반응은 자발적으로 보고되는 것이기 때문에 식약청에의 보고목적으로는 모두 “관련있음”으로 분류된다. 그 근거는 어떤 사람이 이상반응으로 보고할 만큼 충분한 관련이 있다고 판

단하는 것이면 어느 정도는 관련성이 있다고 가정하는 것이 이치에 맞다는 것이다. 그러나 식약청에의 신속보고 요건은 중대한 이상반응/이상약물반응 및 예상하지 못한 이상반응이다.

대부분의 자발적인 이상반응은 의약전문인으로부터 보고된다. 보통 의약전문인이 약물을 투여받은 환자에서 나타난 일반적이지 않은 사항에 대해 얘기하고 이에 대한 추가적인 정보를 문의하기 위하여 회사에 연락함으로써 보고가 이루어지는 경우가 많다. 또한 이러한 자발보고는 환자 및 소비자, 또는 다른 회사, 정부 등 여러 출처로부터 이루어질 수 있다.

시판약에 대한 이상반응 보고를 규정하는 것은 임상시험만으로는 약물의 완전한 이상반응 profile을 얻기에는 불충분하다는데 있다. 예를 들어 50,000명중 1건의 빈도로 발생하는 이상반응이라고 할 때 20,000명이 참여하는 임상시험에서는 전혀 나타나지 않을 수 있으나, 시판되면 수백만 명의 환자들이 약물을 사용할 수 있으므로 이러한 이상반응이 나타나게 될 것이다. 식약청의 안전성 감시프로그램의 목적은 이러한 이상반응을 보고하고 알게 되는 메카니즘이 있어야 한다는 것이다.

### 12.5.3 이상반응 신속보고 요건 비교

임상시험, 시판후조사(PMS), 및 시판약에 대한 이상반응의 신속보고 기준에 있어서 다소 차이가 있으며, 이를 표 12.1에 요약하였다.

## 12.6 임상시험계획서에서의 안전성 보고에 대한 항목

모든 시험계획서에는 중대한 이상반응 및 중대하지 않은 이상반응을 모두 수집하고 보고하는 구체적인 계획이 포함되어야 한다. 시험계획서에 포함되어야 할 중요한 항목들은 다음과 같다;

- 이상반응의 정의 및 출처
- 이상반응 수집기간
- 이상반응 CRF 페이지 작성방법(심한 정도, 인과관계, 조치 등에 대한 정의)
- 중대한 이상반응의 정의
- 중대한 이상반응으로 간주되지 않는 입원
- 중대한 이상반응 신속보고에 대한 보고책임, 보고절차, 접촉할 의뢰자의 연락처
- 응급시의 멍검해제 절차
- 임신 보고절차

표 12.1 임상시험, PMS, 시판약에 대한 식약청에의 신속보고 요건 및 보고기한

	임상시험	PMS	시판약
보고요건	중대하고 예상하지 못한 이상약물반응 (Serious, Unexpected, Related AE)	중대한 이상반응/ 이상약물반응 (Serious AE/ADR)	1. 중대한 이상반응/ 이상약물반응 (Serious AE/ADR), 2. 예상하지 못한 이상반응 (Unexpected AE)
보고기한	1. 사망이나 생명을 위협하는 경우: 7일 이내 2. 이외의 경우: 15일 이내	15일 이내	15일 이내
관련 규정	1. 의약품 임상시험관리기준 2. 임상시험 이상반응 보고지침	신약등의 재심사기준	의약품등 안전성정보 관리규정

### 12.6.1 이상반응/중대한 이상반응의 정의

시험계획서에는 이상반응, 중대한 이상반응 등 식약청에의 보고를 위한 정의와 심한 정도, 시험약과의 인과관계, 조치 등에 대한 시험계획서내의 정의가 포함되어야 한다.

또한 중대한 이상반응으로 간주되지 않는 입원에 대해서도 정의가 되어야 한다. 일반적으로 증상의 악화와 관련이 없는 다음과 같은 사유로 인한 입원에 대해서는 중대한 이상반응으로 간주되지 않는다.

- 진단 또는 기존에 갖고 있던 질환에 대해 선택적인 수술을 받기 위한 입원 또는 입원기간의 연장
- 임상시험의 효과 측정을 위해 필요한 입원이나 입원기간의 연장
- 임상시험 대상질환에 대해 예정된 치료를 위한 입원이나 입원기간의 연장
- 응급실을 외래로만 방문한 경우는 입원에 해당하지 않는다.

### 12.6.2 이상반응의 출처

일반적으로 모든 이상반응의 대표적인 출처는 시험자의 보고이다.

- 직접 관찰된 모든 이상반응 [예: 팔에 발진이 있군요...]
- 피험자에게 일반적이고 직접적이지 않은 질문을 하여 얻어낸 이상반응 [예: 지난번 방문하신 이후로 건강상에 어떤 문제가 있었나요?] 특정한 질문을 사용하면 의뢰자

가 전 연구기관에 걸쳐 표준화된 절차를 가질 수 있다. 직접적이지 않은 질문을 사용하면 환자가 특정한 방법으로 답변하도록 유도하지 않는다. 환자에게 특정한 이상반응에 대해 질문하는 것은[예: 두통이 나타난 적이 있었나요?], 적절한 경우도 있겠지만 직접적이지 않은 질문을 사용할 때보다 해당 이상반응에 대한 보고율을 증가시킬 수 있다.

- 피험자에 의해 자발적으로 보고되는 이상반응 [예: 선생님, 이 약을 먹기 시작한 이후로 속이 불편합니다.]
- 실험실적 검사치, ECG, 또는 기타 시험계획서상 이상반응으로 분류되는 테스트 결과 [예: 정상치를 10%이상 벗어난 실험실적 검사치]

### 12.6.3 이상반응 수집기간

시험계획서에는 이상반응을 수집할 시험기간을 명시해야 한다. 모든 이상반응 및 중대한 이상반응을 보고해야 하는 기간은 보통 환자동의서를 받은 이후부터 시작하여 실제 시험약(active or blinded)을 투여받는 시험기간과 시험계획서에 명시된 투여후 추적조사기간까지 계속된다.

정의에 따라 시험약(active or blinded)을 투여받지 않은 환자의 이상반응은 안전성 분석 시 제외된다. 일반적으로 “안전성 평가대상 환자군”은 시험약을 1회 이상 투여받은 환자를 의미한다. 여기에는 어떤 이유에서든 유효성 평가대상 환자군에서 제외된 환자군을 포함하나, 그 중에서도 1회 이상 시험약을 투여받은 환자를 포함하게 된다.

어떤 시험계획서에서는 투여후의 이상반응과 비교하기 위해, 시험계획서에 의해 강제된 시험약 투여가 없는 기간(예: medication washout, no treatment run-in 등)이 피험자에게 어떤 해를 끼치는지 확인하기 위해 기초적인 자료로서 시험약 투여 전에 발생한 이상반응 그리고/또는 중대한 이상반응을 수집하도록 하는 경우도 있다.

임상시험 완료후의 추적조사 기간 설정에 대한 엄격한 기준은 없다. 시험계획서에는 각 피험자에 대해 투여가 완료된 후 어느 정도까지 이상반응을 모니터할 것인지 기간을 명시해야 한다. 시험후 추적조사 기간은 해당 임상시험약의 약동학적, 약력학적 특성을 근거로 결정해야 하며, 약물의 반감기 및 이전의 시험약에 대한 경험에 의해 영향을 받을 수 있다.

특히 독성이 지연되어 나타나거나 안전성 가설에 우려가 없는 경우에는 시험후 추적조사 기간은 최소한 5회의 반감기가 지날 때까지로 설정하는 것이 권고된다. 이러한 시험후 안전성 추적조사 기간은 30일로 정하는 것이 흔하다.

### 12.6.4 환자일기 및 기타 자료수집 도구

이상반응에 대한 정보가 도출될 수 있는 자료수집 도구(예: 삶의 질에 관한 설문지, 환자

일기)가 사용되는 경우에는 여기서 얻은 이상반응을 처리하는 방법에 대해 시험계획서에 명시해야 한다. 피험자들이 환자일기에 이상반응일 가능성이 있는 내용을 아무 곳이나 기록할 수도 있고, 관련된 정보를 정식으로 수집하는 것이 어려울 수도 있다. 예를 들어 환자가 시험약을 복용한 시간을 기록하면서 추가적으로 두통이라고 기록한 경우, 이상반응을 기록하도록 만들어 놓은 공간은 아니지만, 시험코디네이터는 이것을 CRF의 이상반응 기록 페이지에 기록하여야 한다.

#### 12.6.5 시험종료시 해결되지 않은 이상반응의 추적조사

임상시험 중 발생한 이상반응이 피험자가 시험을 종료할 때까지 해결되지 않는 경우가 있다. 시험계획서에는 이런 경우 어떻게 할 것인지를 명시해 놓아야 한다. 일반적으로, 시험계획서에서 설정한 투여후 추적조사 기간이 지난 후에도 이상반응이 지속되는 경우에는 시험약과 관련성이 의심되는 중대한 이상반응만을 보고하도록 한다. 어떤 시험계획서에서는 시험후 생존정보 추적조사가 요구되거나 유효성 분석을 위해 시험후 임상적 결과(질병경과로 인한 사망 등)에 대해 평가하도록 요구되는 경우가 있다. 이런 경우는 이상반응/중대한 이상반응으로 간주되지 않는다.

#### 12.6.6 임신에 대한 보고

임신할 가능성이 있는 여성이 임상시험에 참여할 수 있도록 허용하는 경우에는 시험계획서에 임신 사실과 임신의 결과를 보고하는 지침이 포함되어야 한다. 일반적으로 임상시험 중 임신이 된 경우에는 시험자로 하여금 출산할 때까지 또는 임신이 종결될 때까지 추적조사를 하도록 요구한다. 보통 임신기간 동안 중간방문을 하도록 할 필요는 없으나, 피험자를 주기적으로 접촉하여 결과를 파악하여야 한다.

임신이 제외기준에 해당된다고 할 때 시험중 임신이 발생한 경우, 임신 자체는 이상반응이나 중대한 이상반응으로 간주되지 않는다. 그러나 사고로든, 치료를 위해서든, 또는 자발적으로든 유산이 된 경우에는 항상 중대한 이상반응으로 고려되어야 하고 의뢰자에게 신속히 보고해야 한다. 유사하게, 시험약에 노출된 여성 피험자가 출산한 아이가 선천적 기형/출생결함인 경우에는 중대한 이상반응으로 기록하고 보고하여야 한다. 의뢰자에 따라 모든 임신을 SAE처럼 신속보고를 요구하는 경우도 있다.

여성 피험자가 시험약을 투여받는 동안 임신이 되었거나, 시험약을 마지막으로 복용한 시점부터 특정한 기간 내에 임신에 된 경우에는, 대부분의 시험계획서에서는 결과를 추적조사하기 쉽도록 의뢰자에게 신속히 보고하도록 요구한다. 임신보고용으로 중대한 이상반응 보고서 양식을 그대로 사용하는 회사도 있고, 특별한 임신 보고서 양식을 사용하는 회사도 있다.

중요한 것은 임상시험 중 발생한 임신을 의뢰자에게 보고하고 이를 추적해야 한다는 것이다. 궁극적으로 의뢰자는 임신을 추적 조사할 책임이 있고, 시험자의 책임은 시험계획

서에서 사전에 정의되어야 한다.

임상시험 중 시험에 등록된 남자환자의 여성배우자가 임신하게 된 경우 추적조사를 해야 하는 경우가 있다. 임신에 대한 추적조사는 전임상시험 그리고/또는 제1상 임상시험자료에서 돌연변이나 기타 정자에 영향을 주는 경우 또는 약물자체가 정액으로 전달되는 경우에 제2상이나 제3상 임상시험의 시험계획서에 더 많이 포함되는 요건이다. 이러한 종류의 위험성은 시험계획서상에서 확인되어야 하고 환자동의서에 충분히 설명되어 있어야 한다. 이러한 경우가 발생한 경우에는 의뢰자는 임신에 대해 알게 된 때부터 가능한 한 빨리 임신한 여성을 모니터하고, 전체 임신기간과 분만할 때까지 추적조사를 해야 한다. 출생결함이 있는 경우에는 아이에 대해서도 명확한 진단이 내려질 때까지 추적조사를 해야 한다. 발생과정의 이상에 대한 정보를 수집하기 위해 어떤 회사들은 분만 후 6개월까지 추적조사하기도 한다.

### 12.6.7 신속보고 시기

의뢰자는 시험자가 중대한 이상반응을 시기적절하게, 보통 24시간 이내에 보고해 주기를 요구한다. 상세정보를 모두 얻지 못하더라도 중대한 이상반응 사례를 가능한 한 신속하게 의뢰자에게 보고하는 것이 가장 중요하다. 추가적인 상세정보는 이후 가능해지면 보고할 수 있으며, 추가적인 정보를 얻기 위해 최초보고를 지연시켜서는 안 된다.

시험자는 보통 이상반응이 발생하고 얼마의 시간이 지난 후에야 그 사실을 알게 된다. 시험자가 피험자의 주치의가 아닌 경우에는 특히 그렇다. 시험기관은 피험자가 다음번 방문을 하거나 이상반응 때문에 약속된 방문을 하지 않은 경우에야 비로소 발생사실을 알게 되는 경우가 많다. 그러나 시험자는 이상반응을 알게 된 때로부터 가능한 한 빨리 의뢰자에게 알려야 한다.

### 12.6.8 응급시의 멍검 해제

일반적으로 멍검을 해제해야 할 의학적 사유나 안전성과 관련된 사유(예: 중대한 이상반응을 치료하기 위해 멍검정보가 필요한 경우)가 없는 한, 임상시험 중에 멍검을 해제하는 것은 허용되지 않으며, 멍검을 해제해야 할 상황과 그 절차에 대해 시험계획서에 명확히 기술해야 한다.

가능하면 시험자는 멍검을 해제하기 전에 의뢰자(의학모니터)를 접촉하는 것이 권고된다. 이렇게 함으로써 시험자와 의뢰자가 해당 상황에 대해 함께 협의하고 결정을 내릴 수 있다.

## 12.7 시험약과의 인과관계 평가

임상시험 중 발생한 이상반응은 그 인과관계를 분석하여야 한다. 개별 증례의 인과관계 평가에 대해 국제적으로 표준화된 정의는 아직 없다. 인과관계의 평가는 궁극적으로는 집합적인 데이터에 대한 의뢰자의 분석에 근거한다. 그러나 시험자들도 얻어진 정보와 최선의 판단을 근거로 인과관계를 평가하여 CRF에 기록하도록 요구하고 있다. 시험자 또는 의뢰자에 의해 시험약과의 인과관계가 의심되는 모든 경우를 이상약물반응으로 간주한다.

시험계획서에 따라 "관련성이 명백함", "관련성이 많음", "관련성이 의심됨", "관련성이 적음" 또는 "관련성이 없음"과 같이 많은 용어와 단계가 사용된다. "그럴듯한 관계(plausible relationship)", "의심되는 인과관계(suspected relationship)" 또는 "인과관계가 배제될 수 없다(causal relationship cannot be rule out)" 등도 사용되나, 현재 표준화된 국제 명명법은 없다.

CIOMS VI Working Group에서 임상시험 안전성정보 관리에 대한 지침을 마련 중이며, 중대한 이상반응에 대한 인과관계를 타당한 가능성이 있는지 여부만을 근거로 간단히 "관련있음" 또는 "관련없음"으로 이분화하여 판단하도록 권고할 예정이다.

시험자가 인과관계를 평가할 때는 여러 가지 요인들을 근거로 해야 하는데, 시험약의 사용과 이상반응과의 그럴듯한 인과관계를 뒷받침하는 것으로 일반적으로 인식되는 것들은 다음과 같다;

- 기대한 시간에 이상반응이 나타난 경우(예: 1형 알러지 반응이 투여 몇 일후 나타난 경우, 투여 몇 년 후 암이 발생한 경우)
- 노출되기 전에는 이상반응과 관련된 증상이 없었던 경우
- 투여중지시 사라지거나(positive dechallenge), 재투여시 다시 나타난다(positive rechallenge)는 증거가 있는 경우
- 이상반응과 이미 정립된 약물의 약리학적/독성학적 효과가 일치하는 경우, 또는 백신의 경우 이미 정립된 감염이나 손상의 면역학적 메카니즘이 일치하는 경우
- 이상반응이 이미 알려진 동일 계열의 다른 약물의 효과와 일치하는 경우
- 전임상연구, 임상시험, 그리고/또는 약물역학적 연구에서 이를 뒷받침할만한 다른 증거가 있는 경우, 그리고
- 이상반응에 대해 다른 대체할 만한 설명이 없는 경우(예: 이상반응을 유발할 수 있는 다른 병용약제가 없는 경우; 병행하는 질환이나 이전에 갖고 있던 질환이 없는 경우)

여기서 투여중지(dechallenge) 및 재투여(rechallenge)는 매우 명확한 테스트이긴 하지만, 시험계획서에서 허용하지 않으면 그렇게 해서는 안 된다. 시험자가 시험약을 중지하는 것(dechallenge)은 적절하다고 판단되면 어느 때라도 가능하지만, 시험계획서상 허용하지 않는 한, 또는 의뢰자가 동의하지 않는 한, 다시 투여를 시작(rechallenge)해서는 안 된다.

개별 이상반응 증례의 인과관계 평가와 관계없이, 축적된 약물에 대한 경험에 비추어 모든 이상반응 보고 내용을 평가하고, 새로운 안전성 정보임을 확인하여 시험자와 해당 정부와 신속하게 의사소통하는 것은 의뢰자의 책임이다.

## 12.8 임상시험과 실제 임상처방 하에서의 이상반응 보고의 차이

이상반응 보고에 있어서 문제점이 많이 발생하게 되는 사유중 하나는 실제 임상에서와 임상시험은 같은 것이 아니라는 데 있고, 안전성 보고가 이루어질 때 이 두 가지가 혼동되기 쉽다는 것이다. 이상반응 보고에 사용되는 정의가 임상적인 정의가 아닌 식약청 규정에 의한 정의라는 것을 시험자들이 이해하기 어려워하는 경우가 많다. CRA는 이러한 정의와 보고요건을 잘 이해하고, 피험자가 시험에 등록되기 전에 이러한 요건에 대해 각 시험기관을 완전하게 교육하는 데 시간을 할애해야 한다. 여기서는 이상반응이 적절히 보고될 수 있도록 CRA가 어떻게 시험기관을 도울 수 있는지 그 방법에 대해 논의하고자 한다.

우선, CRA는 실제 임상에서와 임상시험의 차이점에 대해 시험기관과 논의하도록 한다. 임상시험에서는 시험자가 임상 의와 시험자의 2가지 역할을 한다. 환자의 최선의 이익을 위해 행동하는 것은 임상 의의 의무이며, 훌륭한 연구를 수행하는 것은 시험자의 의무이다. 이러한 의무가 반드시 상충하는 것은 아니며, 이러한 의무에 차이점이 있다는 것을 이해하여야 한다.

CRA가 시험기관과 논의할 수 있는 사례를 소개하면 다음과 같다:

- 정상적으로는 환자에게 처방될 수 있는 병용약제가 시험계획서 하에서는 허용되지 않을 수 있다는 것
- 치료기간이 시험계획서 하에서는 일반적인 경우보다 더 길거나 짧을 수 있다는 것
- 해당 질환에 있어서는 정상적인 것으로 생각되는 이상반응을 임상시험 규칙 하에서는 일반적으로 보고해야 한다는 것

질병의 악화나 진행은 이상반응으로 보고될 수도 있고 아닐 수도 있다. 예를 들어, 불안증에 대한 임상시험에서 불안증의 악화는 보통 이상반응으로 보고되어야 하나, 알츠하이머 임상시험에서 알츠하이머의 진행은 질환의 특성상 진행성 질환이므로 이상반응으로 보고할 필요가 없다.

이상반응이 임상시험 또는 시험약과 관련이 없는 것으로 보일 때, 또는 임상시험 대상질환에서 흔히 관찰되는 이상반응인 경우에는, 시험자들이 이상반응 보고의 중요성을 이해하지 못하는 경우가 종종 있다. 이는 모두 실제 임상에서의 상황과 임상시험과의 차이를

잘못 이해했기 때문이다. CRA는 이러한 오해를 바로잡기 위해 추가적인 설명과 교육을 실시해야 할 필요가 있다.

경우에 따라, 임상시험을 실시하는 것은 시험약에 대한 효과뿐 아니라 안전성에 대해서도 조사하기 위한 것임을 시험자와 시험 관련자에게 상기시키는 것이 도움이 될 수 있다. 사실은 이것이 임상시험을 수행하는 이유이다. 시험을 진행하고 있는 동안에는 약물에 대해 어떤 것을 알게 될지 아무도 모르기 때문이다.

또한 임상시험 수행과 관련된 법적인 보고책임에 대해 시험자에게 상기시킬 필요가 있다. 시험자는 의뢰자와의 계약에 의해 법적의무가 부여되며, 대부분의 계약서에는 시험자가 법적으로 요구되는 바에 따라 이상반응을 보고할 것을 요구한다.

## 12.9 이상반응 보고시의 흔한 오류

### 12.9.1 진단명이나 증후를 보고하지 않고, 소견이나 증상을 보고하는 경우

보고시점에서 알 수 있는 경우에는 보통 각각의 증상/소견을 보고하지 말고 진단명이나 증후로 보고해야 한다. 예를 들면 기침, 콧물, 및 인후통으로 각각 보고하기보다 독감으로 기록해야 한다. 그러나 보고시점에서 명확치 않은 경우에는 일단 각각을 이상반응으로 보고하고 이후 진단이 확정되면 추적정보로서 보고할 수 있다.

### 12.9.2 수술을 하게 만든 질병/건강상태를 보고하지 않고, 수술명을 보고하는 경우

예를 들면 관상동맥 우회술의 경우 우회술을 요하는 심장상태를 보고하기보다 관상동맥 우회술을 이상반응으로 보고하는 것이다.

### 12.9.3 증상의 정도가 변화된 경우를 빈번하게 보고하는 경우

특히 중증의 환자에 대한 임상시험에서 질병과 관련된 많은 이상반응이 예견되는 경우, 일반적인 관례는 이상반응의 심한 정도가 악화된 경우에는 시험전에 이미 갖고 있던 것이라 할지라도 새로운 이상반응으로 보고하는 것이다. 어떤 시험계획서에서는 이러한 변화가 개선 쪽인 경우에도 이상반응의 변화를 보고하도록 하는 경우도 있다.

### 12.9.4 처음 관찰된 이상반응에 대해 이차적으로 발생한 이상반응을 보고하는 경우

일반적으로 다른 이상반응에 의해 이차적으로 발생하는 이상반응에 대해서는 1차적인 원인을 확인해야 한다. 예를 들어 심한 설사로 인해 탈수가 발생한 경우에는 이상반응/중대한 이상반응을 설사로만 기록하면 된다. 한 환자에게 시간적으로 관련이 없어 보이고 병태생리학적으로 연관되기 어려운 여러 이상반응이 나타난 경우에는 별도의 이상반응으로 보고해야 한다.

시험기관에서 이상반응 보고가 적절하게 이루어지지 않는 경우, CRA가 할 수 있는 첫 번째 조치는 시험기관의 관련자들과 이러한 상황에 대해 논의를 하고, 시험계획서와 관련 규정에 대해 추가적인 교육을 실시하고 이를 문서화하는 것이다. 만약 교육과 재교육에 의해서도 상황이 변화되지 않으면, CRA는 의뢰자 회사 내의 상위자와 이러한 상황에 대해 논의해야 한다.

경우에 따라, 의뢰자는 품질보증/감사팀의 사람을 보내어 이러한 문제를 점검하게 할 수도 있으며, 이것은 시험자가 관심을 가지고 문제를 해결하도록 하는데 도움이 될 수 있다. 그럼에도 문제가 해결되지 않는 경우에는 의뢰자는 좀 더 강한 조치를 취할 수 있으며, 문제가 되는 시험기관에서의 임상시험을 실제로 중단할 수 있다. 이러한 미준수로 인한 시험 중단은 흔치 않은 일이며, 시험자가 이러한 일련의 조치 과정 중에 보다 일찍 규정을 준수하게 되는 것이 보통이다. 대부분의 사람들은 시험을 잘 수행하기를 원하고, 순조롭게 시험이 진행될 수 있도록 모든 것을 잘 알고 있는 CRA의 도움을 필요로 할 뿐이다.

임상시험과 관련된 모든 사람들은 임상시험이 실제의 임상과 다르고 피험자의 안전이 무엇보다도 중요하다는 것을 잘 인식하고 있어야 한다. CRA는 시험기관이 규정을 준수하도록 돕기 위해 이상반응 관련 규정들에 대한 전문적인 지식을 가지고 있어야 한다. 이상반응을 적절히 보고하도록 시험기관을 돕는 것이 가장 어렵고도 중요한 CRA의 업무 중 하나이다.

## 12.10 이상반응 보고와 관련된 질문과 답변

**Q: 임상시험대상질환의 기대되는 임상적 결과(예: 질병경과로 인한 사망)가 유효성 평가변수인 경우 이상반응/중대한 이상반응으로 보고되어야 하는가?**

A: 전통적으로 시험기간 동안 관찰된 모든 예상되는 임상적 결과는 이상반응/중대한 이상반응으로 보고되어야 한다. 이러한 접근방법의 장점은 치료군 및 대조군에서 예상하지 못한 이상반응의 증가를 직접 관찰할 수 있다는 것이고, 주요 단점은 시험약이 아니라 대상질환과 관련이 있는 것으로 충분히 예상되는 빈번한 임상적 결과를 신속보고 하는데 대한 부담이다.

이상반응/중대한 이상반응과 유효성 결과변수로 정의된 임상적 결과를 구분하는 것이 허용되기도 한다. 이러한 접근의 가설은 시험약은 관찰되는 임상적 결과의 빈도를 감소시키기만 하거나 영향을 주지 않을 것이라는 데 있다. 전향적으로 정의된 임상적 결과 그리고/또는 질병-증상 결과변수가 유효성 결과변수로만 평가되고, 이상반응/중대한 이상반응으로 간주되지 않는 경우에는 이러한 자료를 기록하고 분석하는 방법이 시험계획서에 명확하게 기술되어 있어야 한다.

사망률이 높은 임상시험에서는 잠재적인 안전성 문제를 탐지하기 위하여 일반적으로 독립적인 자료모니터링 위원회(Independent Data Monitoring Committee; IDMC)를 설정하여 모든 얻어진 이상반응/중대한 이상반응 및 임상적 결과를 모니터링하게 된다.

**Q: 피험자가 선택적 수술을 받기 위해 입원했다가 수술 중 과다출혈로 많은 양의 수혈을 받게 되었다면, 이것을 중대한 이상반응으로 보고해야 하는가?**

A: 시험계획서에서 명시하지 않는 한 선택적인 수술 자체나 기존에 갖고 있던 질환에 대해 미리 수술이 계획되어 있는 경우는 이상반응이 아니며 보고할 필요가 없다. 그러나 선택적인 수술을 받는 동안 발생한 예상하지 않은 과다출혈은 이상반응으로 보고되어야 한다. 본 이상반응이 생명을 위협하거나 입원기간이 원래 계획된 것보다 연장되거나 기타 중대한 이상반응의 기준에 맞으면(“의학적으로 중요한 상황”), 중대한 이상반응으로 간주되어야 한다.

**Q: 임상시험에 등록된 피험자가 흉통으로 인해 응급실을 방문하였고, 관찰을 위해 하룻밤을 응급실에서 보낸 경우 중대한 이상반응으로 보고해야 하는가?**

A: 중대함의 정의에서 “입원(inpatient hospitalization)”이라 함은 병원에서 하룻밤을 머문 경우에 적용된다. 따라서 응급실에 들어와 하룻밤을 머물지 않은 경우는 입원에 해당하지 않으나, 중대한 것으로 분류될 수 있는 다른 사유가 있을 수 있다. 예를 들면 흉통이 시험계획서상 “의학적으로 중요한 상황”으로 간주될 수 있다.

**Q: 피험자에게 울혈성심부전(CHF)이 월요일에 나타났고 금요일에 입원한 경우는 중대한 이상반응의 발현일을 어떤 것으로 기록해야 하는가?**

A: 알 수 있으면 가장 최근의 CHF 에피소드에 대해 소견/증상이 처음 나타난 날을 발현일로 기록해야 한다. 이 경우에는 발현일은 월요일이 된다. 최초 소견/증상의 발현일을 알 수 없는 경우에는 입원이나 진단일을 기록해야 한다.

**Q: 피험자가 사고로 시험약을 과량복용 했다면 어떻게 보고되어야 하는가?**

A: 사고로 인한 과량복용 자체는 이상반응이 아니다. 그러나 이로 인해 발생한 의도하지 않은 의학적 상황은 이상반응에 해당하며, 이상반응으로 보고해야 한다. 시험약을 사고로 과량복용한 경우 임상적으로 중대한 상황을 초래할 수 있고, 시험약 복용에 대해 혼동하고 있음을 시사하는 것일 수도 있기 때문에, 이러한 과량복용은 의뢰자에게 보고하여 평가되도록 해야 한다. 시험기관은 환자 진료차트의 경과기록에 내용을 기록하고 환자를 모니터링해야 한다. 시험책임자는 투여를 계속할지 판단하고 이에 대해 환자와 상의해야 한다.

다.

마지막으로 시험 관련자들은 향후 과량복용을 방지하기 위한 방법에 대해 논의해야 한다. 용량계산에 문제가 있지는 않았는지, 환자가 복약지침을 잘못 이해하고 있지는 않은지, 그 근본원인을 확인하고 반복되지 않도록 조치를 취해야 하며 이를 문서화해야 한다. 어떤 회사는 임상적인 소견/증상이 나타나는 경우가 아닐 지라도 모든 과량복용에 대한 정보를 수집하기도 한다.

### 요점 정리

- 피험자의 안전이 임상시험에서는 가장 중요하다.
- 이상반응 보고에 있어서 실제 임상과 임상시험 간에 차이가 있다.
- 이상반응 보고에 있어 사용되는 정의들은 법적인 것이며 임상적인 정의가 아니다.
- 중대하고 시험약과 관련이 있으며 예상하지 못한 이상반응은 식약청에의 신속보고가 요구된다.
- 시험약에 대한 모든 임상시험 시험자들은 중대하고 시험약과 관련성이 있으며 예상하지 못한 모든 이상반응에 대한 정보를 받아야 한다. 의뢰자는 이러한 요건에 해당되는 모든 이상반응에 대해 "안전성 관련 사항에 대한 정보"를 각 시험자에게 보내야 한다.
- 시험자는 이러한 "안전성 관련 사항에 대한 정보"를 의뢰자로부터 받으면 해당 IRB에 통보해야 한다.
- 중대한 이상반응은 의뢰자에게 즉시(보통 24시간 이내) 보고해야 한다.
- 시험계획서에는 이상반응을 수집, 평가, 및 보고하는 명확한 지침이 포함되어야 한다.
- CRA는 이상반응 보고가 적절히 이루어질 수 있도록 시험기관을 교육해야 한다.

### 참고문헌

1. ICH Guideline "Good Clinical Practice" (E6)
2. ICH Guideline "Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting" (E2A)
3. 식약청 의약품 임상시험 관리기준
4. 식약청 임상시험 이상반응 보고지침
5. 식약청 신약등의 재심사기준
6. 식약청 의약품등 안전성정보관리규정
7. FDA Guidance for Industry "Good Pharmacovigilance Practice and Pharmaco-epidemiologic Assessment" (Mar. 2005)
8. The CRA's Guide to Monitoring Clinical Research
9. Good Clinical Practice: A Question & Answer Reference Guide

## 제13장 임상시험약 관리

### 학습목표

임상시험약의 제조부터 폐기까지의 모든 절차에 대하여 이해하고, 특히 이와 관련된 CRA 업무를 잘 실시할 수 있어야 한다.

- 임상시험약의 제조, 포장 및 라벨링 과정에 대하여 이해한다.
- 임상시험약의 운송, 수불확인, 폐기의 절차에 대하여 이해하고 관련 업무를 잘 실시할 수 있어야 한다.
- 임상시험약과 관련된 문서에 대하여 알고, 이에 대한 수집 및 보관을 할 수 있어야 한다.

### 13.1 임상시험약의 제조

임상시험약은 GMP 규정에 따라서 제조되어야 한다. 여기서는 시험약을 생산할 때 GMP가 어떻게 적용되는지 알아보고, 소량 제조 및 이중 맹검법의 사용에 따라 발생하는 어려움에 대해서도 함께 알아보도록 한다.

#### 13.1.1 임상시험 계획서 디자인

임상시험 계획서를 디자인 할 때 임상시험에 사용되는 시험약을 공급하게 될 부서와 미리 논의하는 것이 꼭 필요하다. 특히 시험약이 제조 가능한지 대조약 공급은 가능한지와 원하는 포장이 기술적으로 가능한지 미리 확인해야 할 것이다.

따라서 임상시험 계획서 승인 과정에 시험약 공급 부서를 넣는 것이 바람직하다. 가능하다면 임상시험 실시 기관의 관리약사에게도 임상시험 계획서를 미리 보여 주는 것이 좋겠고, 특히 시험약 조제, 투여 방법이 복잡하여 표준화가 필요한 경우에는 더욱 그러하다.

#### 13.1.2 시험약 제조 요청

CRA 또는 임상시험 책임자는 시험 계획 단계에서 시험에 필요한 시험약 수량을 미리 계산해 보고, 필요한 수량이 원하는 날짜에 충분히 공급 가능한지 또는 새로 제조해야 하는지 확인해야 한다. 만약 벌크 상태의 시험약이 충분히 있다면, 미리 필요한 수량을 요청해 두어야 한다. 새로 제조해야 하는 경우는 시험 시작일 이전에 수개월 소요될 수 있는데, 이 때 제조 요청서를 준비하여야 한다. 시험약 제조 요청서는 대개 임상시험 책임자(또는 시험약 개발 책임자)가 제조 요청 날짜를 쓰고, 서명하며, 포함되는 내용은 아래와 같다.

- 임상시험 기간 중 투여되는 시험약 및 대조약

- 임상시험 디자인
- 시험약의 제형
- 시험약의 용법, 용량
- 피험자 수
- 치료 기간(총수량 예측하기 위해 필요)
- 임상시험 기간(유효기간 고려를 위해 필요)
- 임상시험 계획서 첨부

두 부서 간에 충분한 논의가 있는 후 이러한 제조 요청이 되어야 한다. 시험약 요청시 대개는 포장 요청도 함께 하기 마련이다.

신약 초기 개발 과정에서의 제형 및 물리화학적인 사항들을 확인함에 있어서 정보가 불완전할 수 있는데, 이는 아무래도 소규모 생산함에 따라 시험약 제조에 사용되는 기계들이 성능이나 여러 가지 측면에서 일관성이 없어서인 것으로 보인다. 따라서, 임상시험약을 제조할 때 많은 위험과 애러가 발생할 수 있는 것이다. 이러한 점들을 보완하기 위해서는 임상시험용 배치를 생산하기 위한 여러 가지 장치를 미리 갖추어야 할 것이다.

### 13.1.3 대조약 준비

시판되고 있는 약물에 대하여 해당 회사와 상호 협조하기로 결정했다면, 이러한 절차는 명확해야 하는데, 즉 대조약을 누가 요청하고 누가 받게 되는지가 구체적으로 기술되어 있어야 할 것이다.

요청서 양식에는 해당 약물명과 필요한 정보가 기록되어야 하는데, 공개할 수 있는 정보의 범위는 매우 다양할 수 있다(임상시험에 대한 요약서 또는 임상시험 계획서 전문, 시험약과 대조약에 대한 비교 시험 결과 등).

임상시험 계획서나 요약본을 제공하는 것은 몇몇 회사들에서는 허용되기도 하는데, 해당 회사에서 제조되는 약, 또는 그에 상응하는 위약을 경쟁회사에 제공하기 위한 최소한의 정보가 무엇인지에 대해서는 문서로서 규정되어 있어야 한다.

실제로 업계에서 불량한 약들이 유통되는 것을 막기 위해서는 회사간 최대한 협조하는 것이 좋을 것으로 보인다. 대조약을 공급하기로 한 회사는 이에 대한 협조를 잘 하여 시험의 시작이 지연되지 않도록 해야 한다. 대조약을 공급하지 못한다고 할 때는 이에 대한 이유를 알아야 하는데, 그 이유는 아래와 같은 이유 등의 납득할 수 있는 것이어야 하겠다.

- 요청받은 위약 재고가 없음
- 대조약이 허가받은 적응증과 다르게 사용될 예정인 경우
- 시판 취소를 고려 중인 경우

### 13.1.4 이중맹검법에서 고려되는 사항들

#### 13.1.4.1 위약 비교 임상시험

위약은 시험약과 같은 과정에 따라서 만들어지며, 유효 성분을 제외하고는 같은 성분으로 제조된다. 따라서 위약의 분석 요건에는 유효성분이 없는 것에 대한 확인이 포함될 것이다.

그러나, 색, 모양, 외형 및 크기 면에서 시험약과 동일하게 제조하는 것 자체가 아주 어려운 일이며, 맛까지 동일하기는 더더욱 어려울 수 있다. 향료로 위장할 수도 있으나 이 때 첨가되는 물질은 약물학적으로 불활성이어야 한다. 이는 착색제를 사용할 때도 마찬가지이다.

#### 13.1.4.2 대조약을 이용한 비교 임상시험

시험약과 대조약은 서로 구분되지 않아야 한다.

##### 1) 외형이 유사한 경우

시험약과 대조약이 같은 외형을 가진 경우인데, 과거에 백색 정제인 경우에 한해서 가능하기도 했지만 매우 예외적인 경우라고 할 수 있겠다. 주사제인 경우 포장을 같게 해서 외형적으로 구분할 수 없게 할 수도 있다(동일 크기의 앰플, 같은 모양의 라벨).

##### 2) 이중 맹검 이중 위약(double dummy)

이는 시험약 A와 시험약 B에 대한 위약을 복용하거나 시험약 A에 대한 위약과 시험약 B를 복용하게 되는 것으로, 겉으로 볼 때는 A형태의 시험약과 B형태의 시험약을 모두 복용하게 된다. 이는 시험약 A와 B의 모양이 다를 때 주로 사용하는 방법이다.

시험약 A가 임상시험 의뢰 회사의 시험약인 경우 이에 대한 위약을 제조하여야 하고, 경쟁사에서 시험약 B 뿐만 아니라 이에 대한 위약도 공급받아야 하는 어려움이 있다. 또한, 복용 약물의 개수가 증가된다.

##### 3) 시험약을 차폐하는 방법

투여 방법이 동일한 경우 두 약을 모두 차폐하는 방법이 있다. 만약 시험약 A와 대조약 B가 모두 작은 정제일 경우 이를 캡슐에 넣을 수 있다. 이 경우 같은 배치의 캡슐을 사용하면 같은 형태, 크기, 색을 유지할 수 있을 것이다(encapsulation).

작은 정제를 단순히 캡슐에 넣을 경우 작은 공처럼 캡슐 안에서 돌아다니며 소리가 날 수 있는데, 이를 막기 위해 락토즈 같은 충전제를 넣는다. 또한, 캡슐이 환자의 입 안에서 쉽게 열리지 않도록 캡슐이 잘 봉해지도록 해야 할 것이다.

정제의 크기가 큰 경우 캡슐 모양이 변형될 수 있다. 또한 너무 큰 캡슐을 사용한다면 노인이나 입안이 건조한 환자가 삼키기 어려울 수도 있다. 일반적으로 직경이 7mm보다 큰 캡슐이나 12mm보다 큰 정제는 사용하기 어렵다. 단순한 정제인 경우는 정제를 쪼개서

캡슐에 넣을 수도 있지만, 다층 정제(multi-layered tablet)등과 같은 경우는 불가능하다. 정제를 갈아서 캡슐에 넣는다면 용출 양상이나 안정성, 생체 이용률 등이 변화될 수 있으므로 이는 피해야 한다. 하지만, 이러한 방법을 꼭 써야 한다면 위에서 언급된 파라미터에 큰 변화가 없다는 것을 용출시험, 안정성 시험 결과로써 입증해야 할 것이다.

## 13.2 임상시험약의 포장

시험약의 제조와 마찬가지로 포장도 GMP 규정을 따라야 한다. 포장은 크게 포장 요청, 포장 절차의 진행, 포장 증명서 발급의 세 단계로 이루어지며, 각각 문서화가 필요하다.

### 13.2.1 포장 요청

포장 요청서는 요청한 사람의 날짜, 서명이 있어야 하며 아래와 같은 정보를 포함하여야 한다.

- 시험약명
- 임상시험계획서 번호
- 시험약의 제형
- 실시기관 개수
- 피험자 수
- 실시기관별 피험자 수
- 용법, 용량 : 용량, 투여스케줄, 치료기간
- 피험자에게 주어야 할 정보
- 원하는 포장 형태(일차, 이차 포장 용기 등)
- 신청자 성명 및 서명
- 신청 날짜

일반적으로 이러한 포장 요청은 시험약 제조 요청과 비슷한 시기에 이루어진다. 시험약 포장재 선정은 기존의 카탈로그를 참고하게 되며 임상시험팀 및 포장 부서 간에 논의를 거쳐 결정된다. 이 때 가능한 포장재 및 포장재를 얻는데 소요되는 시간 및 가격 등도 고려되어야 한다. 안정성 시험 결과도 최종 결정에 반영된다. 포장 디자인은 시험약의 필요 시기보다 3개월 이전쯤 논의되어야 하며, CRA는 시험별 포장을 완료하는데 6~8주 가량 소요될 것으로 예상하는 것이 좋겠다.

### 13.2.2 포장 절차

포장 절차는 GMP 규정에 따라야 하는데, 비교 시험약 두 가지를 포장하는 경우 다음의 사항들이 고려되어야 한다.

- 각각 다른 시기에 포장 : 예를 들어 시험약은 오전, 대조약은 오후에 포장
- 별도의 분리된 방에서 포장이 되어야 하고, 출입이 제한되어야 한다 : 포장 작업 중 다른 사람들의 접근을 막아 다른 포장재나 제품과 섞이게 되는 등의 위험성을 예방해야 하며, 방의 온도와 습도는 적절하게 유지되고 이에 대한 기록이 있어야 한다.
- 별도의 기계를 이용하여 포장하며, 사용법도 잘 준수되어야 한다.
- 작업 장소를 깨끗이 하여 이전에 사용했던 포장재들이 기계 안에 섞이는 일이 없도록 한다. 이전 작업에서 남은 먼지나 유효 성분 가루 등을 적절한 방법으로 깨끗이 청소한 후 포장 작업이 이루어져야 한다.
- 시험약 및 포장재를 명확히 잘 구분해서 보관하고 필요한 관리를 철저히 하도록 한다.

시험약과 위약을 같은 포장재에 넣는 방법으로는 두 가지가 있을 수 있다. 우선 블리스터 포장을 다른 시기에 채우는 것이다. 우선 시험약으로 채우는데, 위약에 대한 공간은 이 때 비워 둔다. 두 번째 방법은 시험약과 위약에 대한 블리스터 포장을 별도로 하는 방법이다.

포장 과정이 종료되면 포장된 시험약은 샘플링하여 안정성 시험을 해야 하고 일부는 시험약 샘플 보관장소에 보관해야 한다. 모든 검사 결과가 적합한 경우, 시험약은 출고되어 라벨링이 가능하게 된다.

### 13.2.3 포장 증명서(Certificate)

포장 절차의 마지막 과정은 증명서 작성이다. 이는 시험약 파일에 모든 과정이 잘 수행되었음을 증명하기 위하여 포장 요청서와 함께 보관하게 된다. 포장 증명서에 포함되는 정보는 아래와 같다.

- 이전에 점검받은 설비에 대한 평가
- 임상시험 번호
- 해당될 경우 포장 이후의 보관 조건
- 기타 정보 : 배치번호, 용량별 수량(포장 전 수량, 일차 포장별 수량, 임상시험 필요량, 포장 도중에 손실된 량, 포장 후 최종 수량), 포장 전 수량은 포장 도중 손실된 량과 포장 후의 최종 수량을 더한 것과 일치해야 한다.
- 포장 자재에 대한 정보 : 배치번호, 포장 자재 수량(포장 시작 수량, 시험에 필요한 포장재 수량, 포장 중 사용된 수량, 폐기된 수량, 포장 후 남아 있는 수량), 사용된 기계 정보, 임의의 포장 번호

증명서에는 포장한 사람의 성명, 날짜, 서명이 있어야 하며, 이 증명서는 제품 파일에 보관된다. 품질 보증 부서에서는 일반적으로 각 시험약, 포장재, 기계가 정확히 잘 사용되었는지, 포장 과정이 잘 지켜졌는지를 확인한다.

#### 13.2.4 포장의 결정

어떤 형태의 포장을 만드는 것이 좋을까? 임상시험에서 가장 기본적인 포장의 목적은 시험약물을 외부로부터 보호하고, 깨지거나 손상되지 않게 하며, 빛에 민감한 시험약의 경우 빛을 차단하는 것 등이다(이 경우 유색 병이나 유색 블리스터 사용).

포장 형태는 실제로 환자가 시험약을 복용하기 편리한 것으로 임상시험 계획서에 따라 복용할 수 있는 것으로 선택하는 것이 좋다.

##### 13.2.4.1 개별 포장

각 시험약을 개별로 포장할 경우 어린이가 한꺼번에 다량 복용할 위험성을 배제할 수 있으나, 이러한 개별 포장의 경우 포장재를 뜯는데 섬세한 손동작이 필요할 수 있는데, 관절염 환자나 노인 환자가 복용하는 데는 어려움이 있을 수도 있다. 이러한 개별 포장의 경우 1차 포장재가 많이 필요하고 시험약 수불 체크가 복잡한 단점이 있다.

##### 13.2.4.2 복합 포장

1차 포장된 시험약을 모아서 필름으로 봉하는 방법이 사용될 수 있다. 필름 개봉이 되지 않으면 전체 수량을 알 수 있다. 이렇게 하면 시험자가 순서대로 약 복용을 지시하기가 용이해진다.

##### 13.2.4.3 정보를 제공하는 포장

법규에서 정하고 있는 정보 이외에 다음 사항들이 포함될 수도 있겠다.

- 치료 방법(therapeutic regimen)
- 환자가 알아야 하는 이상반응 정보
- 시험자 방문 스케줄

#### 13.2.5 포장과 순응도

포장이 시험약의 순응도에 미치는 영향은 매우 크다. 일반적으로 복약 순응도를 좋게 하는 방법으로 피험자에게 질문하거나, 복용된 약물 및 남은 수량 개수를 확인하기도 한다. 포장 형태를 잘 고안할 경우 복용된 약물 및 남은 수량 개수 확인이 용이해지고, 이로 인한 순응도 개선이 가능할 것이다. 포장재에 “다음 방문 시 남은 시험약을 가져오시오” 라는 문구를 넣거나, 투여 순서를 포장재에 기록하여 피험자들에게 제공할 수도 있다.

### 13.3 임상시험약의 라벨링

임상시험약의 라벨링은 매우 중요한 과정이며, 라벨링 역시 앞의 두 공정과 마찬가지로 GMP 규정을 따라야 한다.

### 13.3.1 무작위배정 리스트의 사용

무작위 배정 요청에 필요한 정보는 시험약명, 임상시험계획서 번호, 실시기관 수, 피험자 수, 사용될 블록 크기, 임상시험 계획서 등이다. 무작위배정 요청서는 문서화되고, 날짜, 서명이 있어야 한다. 이에 대한 과정도 해당 SOP를 따라야 할 것이다.

무작위 배정 이후 라벨을 제작하고 코드로 시험약 구분을 할 수 있다. 피험자별로 시험약 코드가 표시된 무작위 배정 봉투를 제작하게 된다. 시험 도중에는 심각한 상황(이상반응 발생 등)을 제외하고는 무작위 배정 코드가 공개되지 않도록 해야 한다.

### 13.3.2 라벨링

#### 13.3.2.1 라벨 요청

라벨을 요청하면 이에 대한 디자인이 시작된다. 라벨 요청서에는 다음의 정보들이 포함되어야 한다 : 임상시험 의뢰자명, 시험약의 코드명, 실시기관 및 시험자명, 시험자 수, 피험자 수, 방문 횟수(라벨링이 방문과 연관 있는 경우), 배치 번호 추적에 필요한 라벨 공정 번호 (특히 이 중 맹검 시험의 경우).

라벨지의 디자인이 완성되면 이에 대한 승인이 필요한데, 이 때 법적인 측면과 기술적인 측면이 모두 고려되어야 한다. 각 의뢰 회사들은 라벨 검토 및 승인에 관한 SOP를 가지고 있어야 한다. 완성된 최종 라벨은 시험 파일에 보관된다.

#### 13.3.2.2 라벨 인쇄

라벨에 대한 승인이 완료된 후 인쇄 작업이 이루어진다. 인쇄가 완료되면 독립된 두 사람이 수량 확인을 한다. 라벨을 사전에 준비하여 보관하는 일은 거의 없어야 하며 불가피할 경우 시건 장치가 있는 곳에 보관해야 할 것이다.

#### 13.3.2.3 라벨 부착

라벨 제작 후 포장된 시험약에 라벨을 부착하게 되는데, 시험약 포장과 유사한 주의사항이 요구된다 : 각기 다른 시기에 다른 장소에서 라벨 부착, 출입이 제한된 별도의 방에서 라벨링 작업. 라벨링 과정이 진행되는 동안 다른 사람이 들어오지 않도록 해야 함(이는 실수로 다른 시험약의 라벨과 섞이는 일을 막기 위해서이다).

라벨링 과정 중 품질 관리를 위하여 샘플링이 필요하다. 라벨링이 종료되면 라벨 부착 모양에 대한 확인을 해야 하는데, 두 가지 시험약에 대해 따로 라벨링 작업이 이루어진 경우 라벨 부착 위치가 다르다면 이는 맹검이 해제되는 요인을 제공한다. 라벨 부착 위치조차도 사전에 조율이 되어야 한다.

#### 13.3.2.4 증명서

마지막으로 시험약을 피험자 번호 순으로 정렬하여 무작위 배정대로 준비하였고, 실수가 없었는지 확인하는 것이 필요하다. 다른 공정과 마찬가지로 날짜 및 서명이 되어 있는 증명서

가 발급되어야 한다. 이 증명서는 포장 공정에서 필요했던 정보들 이외에 사용된 라벨 및 남아 있는 라벨 수량과 라벨 자체에 대한 정보를 추가로 포함해야 한다.

#### 13.3.2.5 라벨 선정

시험약 포장 용기에 주로 사용되는 라벨은 "tear-off" 라벨이다. 이 라벨은 일부가 시험약 용기에 그대로 남아 있고, 다른 한 부분은 시험약 처방, 배부 시 시험약 기록을 위하여 떼어지게 되어 있다. 떼어진 라벨은 시험약 수량 기록을 위해 매우 중요하고, 순서대로 잘 보관되어야 한다.

### 13.3.3 코드 해제(decoding)를 위한 봉투

이중 맹검 시험의 경우 라벨링 작업과 동시에 응급 시 코드 해제를 위한 봉투도 준비되어야 한다. 이는 시험이 시작될 때 시험자에게 제공된다.

### 13.3.4 임상시험약의 출고

라벨링 작업이 완료되면 임상시험약의 출고를 담당하는 부서로 시험약을 옮기게 된다. 출고 부서로 운송되기 전에 출고를 위한 점검표를 작성하게 되는데, 이 문서는 날짜, 서명되어 적절한 파일에 보관되어야 한다.

시험약에 대한 품질 보증도 되어야 한다. 이는 시험약 제조, 포장, 라벨링에 모두 해당된다. 품질 보증 서류 역시 날짜, 서명되어야 한다. 이러한 모든 요건들이 충족되어야만 시험약이 출고 담당 부서로 운송되어 사용되어 질 수 있게 되는 것이다.

## 13.4 임상시험약의 사용 및 관리

시험약이 준비되면, 임상시험 시작 전에 각 실시 기관으로 공급되며, 문서화된 SOP에 따라 운송 단계별로 확인절차를 거치게 된다. 사용되지 않은 시험약의 반납, 폐기 등의 처리를 위하여 CRA는 시험약의 유효 기간을 모니터하고 있어야 한다. 또한 CRA는 운송 중의 시험약 수량을 확인해야 하고, 시험자 또는 관리약사가 시험약을 수령한 후에도 운송된 수량을 확인해야 한다. 시험약을 피험자에게 배부할 때도 사용 수량 등이 항상 확인되어야 한다. 시험약과 관련된 모든 문서는 시험 파일에 법적으로 필요한 기간 동안 보관되어야 하고, 미사용된 시험약은 폐기해야 한다.

### 13.4.1 임상시험약의 운송

임상시험실시기관이 임상시험 개시에 필요한 법적 문서들을 모두 갖추어진 후, 임상시험약이 해당 기관에 운송되어질 수 있다. 대부분의 의뢰 회사들은 시험약 인수증 및 관련 SOP를 가지고 있다. 시험약 인수증은 수불 관리의 첫 단계라고 할 수 있다.

시험약이 실시기관에 전달되면, 실시기관에서는 운송 중 파손이 없었는지 포장된 상자를 검사하고, 조심스럽게 상자를 열어 내용물에 대한 확인을 한다. 시험약 운송 문서와 실제 수량이 일치하는지 확인하고, 불일치한 경우 의뢰 회사 또는 담당 CRA에 바로 연락을 취하도록 한다. 시험약이 제대로 도착되었다면, 시험 책임자나 위임받은 관리약사가 시험약 인수증에 서명하고, 의뢰 회사에게 돌려준다. 인수증 사본은 시험자 파일에 보관하도록 한다.

#### 13.4.2 임상시험약의 보관

임상시험 계획서를 자세히 검토하여 시험약 보관 조건 및 운송해야 하는 수량을 확인해야 한다. 만약 한 환자가 2주에 한 명씩 시험약을 받게 되는데, 3년간 치료받게 되고 총 100명이 시험에 참여한다면 시험약을 한꺼번에 보관하기 위한 장소를 확보하기란 매우 어려울 것이다. 실시기관의 관리약사 등과 긴밀히 협조하여 시험 시작에 꼭 필요한 시험약 수량을 확인하고, 운송 스케줄을 계획해야 할 것이다. 피험자에게 배분되어야 할 시험약을 충분히 확보해야 하는 것이 실시기관(시험 책임자 또는 관리약사)의 책임일 것이다. 하지만, 경험이 충분한 CRA라면 언제 시험약의 추가 운송이 필요한지 예측할 수 있을 것이다. 실시기관에서 시험약이 부족한 상황이 발생해서는 안 된다. 시험약이 정확한 시기에 운송되기 위해서는 시험약 요청 후 시험약의 포장과 운송까지 소요되는 시간을 미리 감안하여 계획하여야 한다.

임상시험약은 시건장치가 있는 별도의 장소에 보관되어야 한다. CRA는 시험 전에 실시 기관이 임상시험약을 보관할 수 있는 적절한 장소를 확보하고 있는지 확인해야 한다. 즉 시험약 보관 장소는 시험약의 보관 조건(온도 등)에 맞아야 하고, 시건 장치가 있는 곳으로서 다른 사람들의 출입이 통제된 곳이어야 하며, 충분한 공간을 확보하고 있어야 한다.

#### 13.4.3 임상시험약의 배부

CRA는 시험약의 정확한 배부 방법을 실시기관 관련자들에게 자세하게 알려 주어야 한다. 이중 맹검 시험의 경우 시험자와 피험자 모두 어떤 시험약을 받게 되는지 알지 못해야 하고, 단일 맹검 시험의 경우 피험자가 시험약에 대해서 알지 못하게 해야 한다.

임상시험 계획서의 통계부분에는 대개 시험약의 무작위배정 과정이 기술되어 있다. 컴퓨터를 이용한 무작위 배정 방법의 경우 피험자 번호별로 시험약이 배정된다. 블록을 이용한 무작위 배정법의 경우 각 치료군별로 동일한 수의 피험자가 배정될 수 있도록 한다. 시험에 사용된 무작위 배정법에 대한 이해를 하는 것이 중요한데, 그렇게 함으로써 피험자의 시험 번호를 정확히 줄 수 있는 것이다. 만약 연구간호사가 첫 번째 피험자에게 “1”번을, 두 번째 피험자에게 “2”번을, 그런데, 세 번째 피험자에게는 “5”번을 부여했다면 무작위 배정 순서가 깨지게 되고, 시험을 망칠 수도 있다. 중요한 것은 시험 계획에 따라 시험약 배분 및 피험자 번호 부여가 이루어져야 한다는 것이다.

CRA는 담당 실시기관이 다음과 같이 시험약 배부 절차를 잘 따르도록 하여야 한다.

- 시험자가 피험자 차트에 시험약 투여 순서를 기록하게 한다.
- 피험자에게 투여될 용량을 확인한다.
- 시험자가 시험약을 지시대로 피험자에게 투여하도록 한다.
- 의료 기록, 피험자 차트와 증례기록서에 시험약 투여시간, 용량, 투여경로, 투여횟수, 처방된 수량 및 시험약 번호를 기재하도록 한다.
- 피험자가 집에서 투여해야 할 경우 이에 대한 필요한 교육을 하고, 이해를 잘 했는지 확인하도록 한다.

CRA는 실시기관에서 시험약에 대한 사항(투여 날짜 및 시간, 용량, 투여 경로, 투여 횟수, 처방 수량, 시험약병 번호 등)을 증례기록서와 피험자 차트에 기록하도록 교육해야 한다. 피험자 의료 기록에 시험약에 대한 정보가 포함되어 있어야만 피험자가 다른 치료를 필요로 할 때 시험과 관련없는 다른 담당 의사들이 피험자의 시험 참여에 대해서 알 수 있을 것이다. 또한, 시험약 처방 및 배부는 시험약 수불 관리 대장에 정확히 기록되어야 한다.

의뢰자는 종종 각 실시기관에서 시험약을 처방, 배부할 때 피험자에게 제공될 시험약 복약 관련 지시 사항을 준비하기도 한다. 이럴 경우 피험자가 문서화된 지시 사항을 받음으로써 순응도가 개선될 수 있다. 또한 모든 실시기관의 피험자들이 동일한 지시 사항을 받을 수 있다. 이러한 지시사항들은 지갑 크기의 카드, 냉장 보관약인 경우 냉장고 자석, 시험약 상자, 또는 피험자 일기에 기록되어 있을 수 있다.

연구간호사는 피험자가 이러한 지시 사항들을 잘 이해하였는지 확인하기 위하여 피험자에게 다시 읽어보라고 하거나 각 단계를 다시 설명해 보라고 하기도 한다. 연구간호사가 이후에 피험자에게 전화를 할 경우 피험자의 이해도를 돕고 순응도도 개선되는 효과가 있다.

그림 13.1 카드 형태의 복약 지시사항

<주의사항>

1. 매일 아침, 저녁 식사시 한 티스푼씩 복용하십시오.
2. 냉장 보관하십시오.
3. 다음 방문시 시험약병을 가져오십시오

시험약 보관, 용량 및 복약과 관련된 모든 문의 사항은 아래 연락처로 해 주십시오.

성명 : \_\_\_\_\_ 전화번호 : \_\_\_\_\_

-----

임상시험약 수불 관리 대장의 예시는 부록 1을 참고로 한다. 몇몇 의뢰 회사들은 시험당 한 개의 로그보다는 피험자별 수불 관리대장을 선호한다(특히 방문 횟수가 많은 장기 시험의 경우). 의뢰 회사들은 대개 수불 관리에 필요한 모든 양식을 제공하는데, 몇몇 실시 기관에

서는 병원 자체 양식을 사용하고 싶어 하기도 한다. 시험약 수불 대장은 바로바로 기록이 되어야 한다.

CRA는 시험 진행 중 모니터링 방문 시 시험약이 잘 처방, 배부되고 기록되었는지 꼭 확인해야 한다. 또한, 시험이 종료되면 의뢰자는 시험약이 잘 사용되었는지 미사용 시험약이 모두 반납되었는지 이에 대한 기록이 잘 되었는지 확인할 의무가 있다.

#### 13.4.4 사용되지 않은 시험약의 폐기

시험이 종료되면 모든 미사용 시험약은 반납되어야 한다. 이는 피험자에게 배분되지 않은 미사용 시험약과 피험자가 반납해온 시험약을 의미한다. 임상시험에 등재된 피험자 이외의 다른 환자들에게 시험약이 사용되는 것을 막기 위해서이다. 반납된 수량은 확인되어야 한다.

시험약의 반납은 최종 모니터링 방문 시 CRA가 할 수도 있고, 시험이 종료되면 시험자 또는 관리약사가 미리 제공받은 용기에 넣어 운송 업체 등을 이용하여 의뢰자에게 보내는 방법을 이용할 수도 있다. 이 때 반납증에 서명이 필요하며, 원본은 실시 기관에서 사본은 의뢰 회사에서 보관하게 된다.

시험약 폐기 SOP에 따라 남은 시험약은 의뢰자가 폐기하게 되며 폐기 증명서(날짜, 서명 포함)가 발급되게 된다. 일반적으로 임상시험에 사용되고 남은 시험약은 모두 폐기되어야 한다. 특히 고가의 시험약을 사용하는 경우는 각 실시 기관에 많은 수량의 시험약을 미리 공급하지 않는 것이 바람직하다.

#### 13.4.5 관련 문서의 수집 및 보관

##### 13.4.5.1 임상시험약 관련 문서

- 시험약 요청서
- 포장 요청서
- 무작위 배정 요청서
- 라벨링 요청서
- 라벨 승인서
- 라벨링 확인서
- 완성된 시험약에 대한 출고 확인서
- 운송장 / 인수증(의뢰 회사 내의 다른 부서, 운송 업체, 시험자로의 모든 운송에 해당됨)
- 시험약을 수입할 경우 수입 관련 문서
- 시험약 수불 관리 대장(의뢰 회사 내에서 사용되는 양식-시험약 제조부터 실시기관으로의 운송까지, 실시 기관에서 사용되는 양식 - 피험자에게 시험약을 배분하는 것부터 미사용된 시험약을 반납하기까지)

- 시험 종료 후 반납 받은 코드 해제용 무작위 배정 봉투

#### 13.4.5.2 시험자의 임상시험약 관련 문서 수집 및 보관

시험자 역시 의뢰자와 마찬가지로 시험약 관리 양식(시험약 수불 관리 대장 포함)들을 보관해야 하는데, 감사나 실태 조사 시 확인할 수 있도록 근거 문서도 모두 잘 보관해 두어야 한다.

#### 참고문헌

1. ICH guideline for Good Clinical Practice as Published in the Federal Register May 9, 1997.
2. 의약품 임상시험 관리기준(식약청 고시 제 1999-67호)
3. Clinical Research Monitor HandBook - GCP Tools and Techniques, Deborah Rosenbaurn, Fred Smith
4. Good Practice of Clinical Drug Trials

#### 부록

1. 임상시험약 수불 관리 대장



## 제14장 점검(Audit)과 실태조사

### 학습목표

- 점검(Audit)의 종류 및 중요성에 대해 이해한다.
- 의뢰자에 의한 점검(sponsor audit)과 실태조사(Inspection)의 차이를 이해한다.
- 점검 및 실태조사에 대한 가장 올바른 준비는 임상시험을 정확하게 하는 것임을 이해한다.

점검은 해당 임상시험에서 수집된 자료의 신뢰성을 확보하기 위해 실시되는 조사로 의약품 임상시험관리기준(GCP)에서는 의뢰자로 하여금 임상시험의 신뢰성보증 및 임상시험자료의 품질관리 체계를 확립하고 유지하도록 명시하고 있다. 국내 임상시험에서 점검은 2000년 의약품 임상시험관리기준이 ICH GCP 가이드라인 수준으로 개정되면서 그 개념 및 역할이 도입되기 시작하였고, 최근 다국가 임상시험에의 참여도가 높아지면서 임상개발 프로그램에서의 그 중요성이 점차 부각되고 있는 실정이다. 이에 본 장에서는 점검의 형태 및 절차와 함께 실태조사에 대해서 논의하고자 한다.

### 14.1 점검의 정의

임상시험은 임상시험계획서, 임상시험관리기준 및 기타 관련 규정에 따라 실시되어야 하며, 임상시험과 관련된 자료의 수집·기록·문서·보고 등에 관한 제반 사항이 임상시험관리기준과 관련규정을 준수하였음을 확인하기 위해 “임상시험의 신뢰성 보증(Quality Assurance, QA)”을 실시하여야 하며, 임상시험의 신뢰성 보증 체계에 따라 구체적으로 “임상시험자료의 품질관리(Quality Control, QC)”를 실시하여야 한다.

점검(audit)은 해당 임상시험에서 수집된 자료의 신뢰성을 확보하기 위하여 해당 임상시험이 계획서, 의뢰자의 표준작업지침서, 임상시험관리기준, 관련규정 등에 따라 수행되고 있는지를 의뢰자 등이 체계적·독립적으로 실시하는 조사로 정의되며(ICH GCP 1.6, KGCP 제1장제2조50호), 임상시험 중 일상적으로 실시되는 모니터링이나 품질관리의 수행과는 구분하여 독립적으로 실시되어야 한다. 이와 같은 점검은 점검 절차를 재현할 수 있도록 반드시 문서화 하여야 하며, 이를 점검기록(Audit Trail)이라고 한다.

점검은 임상시험을 관리하는 수단으로 활용될 수도 있는데, 점검을 통하여 임상시험이 적절한 윤리적 기준, 관련 규정, 법규 및 표준작업지침서에 따라 계획, 분석, 보고되고 있는지 평가할 수 있으며, 해당 임상시험에서 신뢰성 있는 자료를 제공하는지도 또한 판정할 수 있다. 또한 GCP 위반, 오류 등의 문제점 등이 발견될 경우 이에 대한 적절한 조치를

취하게 함으로써 추후 이와 같은 문제점이 재발되지 않도록 방지할 수도 있다. 즉, 일련의 점검 과정을 통해 신약개발과정의 시스템 및 절차의 개선, 궁극적으로는 질 높은 임상 자료를 얻을 수 있는 것이다. 또한 점검과 실태조사는 그 결과에 따라 해당 임상시험의 용인여부 및 신약 승인여부가 판가름되는 중요한 단계이므로, 의뢰자는 임상시험에 관련된 사람이나 기능으로부터 독립된 자를 점검을 실시하는 자로 지정하여야 하며, 점검을 실시하는 자는 해당 임상시험을 점검하기에 적합한 지식을 가져야 하며, 적절한 훈련을 받고 이러한 내용을 문서로써 입증할 수 있어야 한다. 일반적으로 의뢰자의 점검은 의뢰자의 신뢰성보증(QA) 부서에서 실시하며, 이와 같이 의뢰자 내부 직원이 점검을 실시하는 경우 이 사람을 내부 점검자(internal auditor)라고 한다. 만일 의뢰자 내부에 신뢰성보증을 전담하는 부서가 없다면, 의뢰자는 임상시험수탁기관(CRO)에 의뢰하거나 전문가에게 의뢰하여 점검을 실시할 수 있는데, 이 경우 점검을 실시하는 자는 임상시험수탁기관 점검자(CRO auditor) 또는 독립적인 자문 점검자(consultant auditor)라고 한다.

점검은 점검을 실시하는 주체에 따라 임상시험의뢰자에 의한 점검, 임상시험심사위원회에 의한 점검, 식품의약품안전청에 의한 점검 즉 실태조사 등이 있으나 여기에서는 많이 접할 수 있는 임상시험의뢰자에 의한 점검과 실태조사에 대해서 알아보도록 한다.

## 14.2 임상시험의뢰자에 의한 점검(Sponsor Audit)

의뢰자에 의한 점검은 수직적(vertical) 점검과 수평적(horizontal) 점검으로 구분할 수 있다. 특정 임상시험에 대해 모든 절차를 평가하고 검토, 확인하는 것을 수직적 점검이라고 부르는데, 임상시험계획서, 임상시험실시기관, 임상시험결과보고서, 데이터베이스 등에 대한 점검이 이에 해당된다. 수평적 점검은 특정 임상시험보다는 시스템이나 절차에 대한 점검으로 정해진 기간 동안 임상시험관리기준, 표준작업지침서, 시스템과 절차 등이 해당 임상시험에 어떻게 적용되고 있는지를 평가하는 것이다. 의약품 안전성 보고체계, 모니터링, 자료관리, 임상시험담당 수행부서에 대한 점검이 시스템 점검에 해당된다. 시스템 점검은 시스템과 절차 등의 평가를 통해 각 영역에서 추가로 요구되는 사항을 확인하고 이를 개선시킬 수 있도록 하기 위한 방법을 결정하기 위해 실시하게 되지만 실질적으로 자주 시행되기는 어려운 점이 있다.

여러 형태의 점검 중 가장 많이 접할 수 있는 임상시험실시기관에 대한 의뢰자의 점검의 경우, 그 목적에 따라 2가지로 구분된다. 첫째, 임상시험실시기관에서 임상시험계획서 및 관련 규정에 따라 임상시험을 수행하고, 식품의약품안전청의 실태조사에 대비하여 시험과 관련된 모든 내용이 정리, 보관되어 있는지를 확인하기 위한 목적으로 실시하는 점검으로 이러한 점검을 “routine audit”이라고 한다. 둘째, 임상시험실시기관에서 임상시험의 준수(compliance)가 이뤄지지 않고 있음이 확인된 경우, 이를 입증하거나 문제가 없음을 재차 보증하기 위하여 임상시험실시기관에 대해 점검을 실시하게 되는데 이와 같은 점검을

“for-cause audit”이라고 한다.

의뢰자가 임상시험실시기관을 점검할 수 있는 권한은 시험자와 의뢰자 간의 계약 및 관련 규정에 근거한다. 계약서에는 의뢰자가 임상시험실시기관에 대한 점검을 실시할 수 있다는 사항에 대해 시험자가 동의한다는 내용이 일반적으로 기재되어 있으며, 관련 규정에는 다음과 같이 기재되어 있다.

- 21CFR312.56(a)(b)

(a) 의뢰자는 IND 하에서 진행되고 있는 모든 임상연구에 대해서 모니터해야 한다.

(b) 의뢰자는 시험자가 합의, 서명한 사항(FDA-1572), 임상계획 등을 준수하지 않음을 확인한 경우, 즉시 확실한 이행을 요구하거나 시험자에게 시험약의 배송을 중단하고 임상시험의 참여를 중단시킬 수 있다.

- KGCP 제43조(미준수)2항

모니터링이나 점검을 통하여 중대하고 지속적인 시험자의 미준수 사항이 확인된 경우, 의뢰자는 해당 시험기관의 임상시험 참여를 중지시키고, 이 사실을 식품의약품안전청에게 보고하여야 한다.

#### 14.2.1 Routine Audit

임상시험이 진행 중이거나 시험이 종료되었을 때 의뢰자는 routine audit을 실시할 수 있다. Routine audit의 실시 시점은 특정 피험자수가 등록된 후, 특정 피험자 등록율(%)에 도달했을 때, 특정 시점(예. 시험시작 3개월 후)에 도달했을 때 등으로 다양하게 설정할 수 있다. Routine audit은 신뢰성보증 부서에서 계획 하에 주기적으로 실시하게 되며, 시험이 진행되는 중에 드러나지 않았던 문제들이 이와 같은 routine audit을 통해 확인되고 수정될 수 있다.

#### 14.2.2 For-Cause Audit

이 점검은 임상시험의 준수(compliance)가 이뤄지지 않고 있음이 확인된 경우, 이를 입증하거나 문제가 없음을 재차 보증하기 위하여 실시하는 점검이다. 따라서 이 경우, 특별히 위반한 것으로 예측되는 부분에 초점을 맞추어 점검이 실시될 것이며, for-cause audit 결과에 따라 다음과 같은 조치가 행해져야 한다.

- 위반 사항 없이 잘 준수되고 있는 것으로 확인된 경우, routine audit과 동일한 방식으로 처리될 것이다.
- 위반 사항은 발견되지 않았으나 미준수가 여전히 의심될 경우, 다른 팀이 점검을 위해 파견되거나, 식품의약품안전청에 이와 같은 내용을 보고하여 실태조사가 실시될 수 있도록 요청할 수 있다.
- 위반 사항이 발견된 경우, 이를 교정하거나 피험자의 등록을 보류 또는 시험이 중지

될 수 있다. 이 경우, 신뢰정보증부서는 모니터요원, 허가담당부서와 협력 하에 식품 의약품안전청에 이와 같은 사실을 보고할 수 있다.

### 14.2.3 점검 과정

임상시험을 점검하는 과정은 4단계 즉, (1) 모든 임상시험자료, 정보 및 관련 서류의 사내 평가(in-house audit), (2) 임상시험실시기관에 대한 현장 점검(onsite audit) 및 면담, (3) 모든 정보의 분석, (4) 점검 결과의 보고 로 분류할 수 있다. 일반적으로 내부 문서에 대한 점검은 임상시험실시기관에 대한 점검과 함께 실시되며, 이때 기본 문서들에 대한 확인을 하게 된다. 내부 문서의 점검은 실시기관에 대한 점검과 별도로 시행될 수 있다.

점검을 실시하는 자가 확인하는 사항은 다음과 같으므로 임상시험 모니터요원은 임상시험 실시기관(on site) 뿐만 아니라 사내(in-house)에서 임상시험기본문서파일(TMF ; Trial Master File)이 적절하게 정리·보존되어 있는지를 확인해야 한다.

#### <임상시험 자체에 대한 측면>

- 임상시험계획서를 준수하고 있는가?
- 임상시험관리기준 및 관련 규정에 따라 실시되고 있는가?
- 표준작업지침서에 따라 실시되고 있는가?
- 기본 문서가 적절하게 정리, 보존되고 있는가?
- 임상시험에 사용되는 의약품은 인수, 재고관리, 피험자별 투약 및 반납 등 관련 기록이 유지되며, 계획서에 따라 투여되고 관리되고 있는가?
- 맹검 코드가 적절하게 유지되고 개봉 시 절차를 준수하였는가?
- 중요한 계획서 위반사항이 있는가?
- 근거문서의 확인(SDV : source document verification)
- 임상시험모니터링은 적절하게 수행되었으며, 그 내용이 문서화 되었는가?
- 해당 임상시험에 대해 임상시험심사위원회의 관리 및 심의가 적절히 행해지고 있는가?
- 의뢰자 및 시험자 간에 의사소통이 원활하게 이루어지고 있는가?

#### <피험자에 대한 측면>

- 피험자의 권리, 안전, 복지는 보호되고 있는가?
- 모든 피험자에서 임상시험 시작 전에 동의를 받고 이를 문서화 하였는가?
- 모든 피험자의 근거문서가 존재하는가?
- 중대한 이상반응/이상약물반응은 적절히 보고되었는가?

#### <임상시험실시기관에 대한 측면>

- 시험자는 임상시험을 적정하게 실시할 수 있기 위해 필요한 교육·훈련을 받고 충분한 경험을 갖고 있는가?

- 시험책임자가 중요한 임상시험 관련 업무를 시험담당자들에게 위임한 경우, 그 내용을 확보·유지하고 있는가?
- 임상시험 실시에 필요한 임상시험실 등의 설비와 전문인력을 확보하고 있는가?

#### 14.2.3.1 점검 대상 결정 및 준비

점검은 임상시험의 중요도, 예정된 실태조사의 대비, 임상시험의 단계, 모니터링요원이나 시험자의 임상시험 경력 등을 고려하여 점검을 실시할 임상시험이 선정될 수 있으며, 가장 많은 피험자를 모집하거나 모집 속도가 빠른 시험기관 또는 임상시험계획서에 대한 순응도가 낮은 시험기관 등이 선정될 수 있다.

점검 실시에 앞서 신뢰성보증 부서는 대상 시험기관을 선정하여 임상시험담당 수행부서에 점검 절차에 대해 통보하여야 한다. 또한 적절한 사람을 점검을 실시하는 자로 지정하여 점검 날짜를 정하고 시험자와의 일정을 조정하도록 해야 한다. 또한, 점검을 실시하는 자는 사내 점검(in-house audit) 시 임상시험계획서 및 관련 자료 등을 검토하여 점검 목록(audit checklist)을 준비한다. 점검을 실시하는 자는 임상시험실시기관에서 자료를 확인할 대상 피험자를 미리 선정하게 되는데 이는 사내 점검 시 미리 점검한 증례기록서 및 모니터링보고서를 근거로 할 수 있다. 점검을 실시하는 자는 점검 일자, 범위 및 절차, 점검 시 준비사항 등을 문서로 작성하여 이를 시험책임자에게 미리 서면으로 통보하여야 한다.

#### 14.2.3.2 사내 점검(in-house audit)

점검 과정 중 가장 많은 시간이 소요되는 단계이며, 점검을 실시하는 자는 시험 관련 문서들이 보관되고 있는 장소를 확인하고 점검 날짜를 결정한다. 사내 점검(in-house audit) 시 점검 목록을 사용하여 모든 기본 문서들이 표준작업지침서에 따라 잘 보관되고 있는 지 확인하게 된다. 이때 기본 문서의 확인은 임상시험의 시간적 흐름에 따라 실시하게 되며, 다음의 내용을 확인하게 되는데 일반적으로 현장 점검(onsite audit) 이전에 시행한다.

- 시험시작 전에 적절한 절차를 거쳐 임상시험계획서가 검토되고 승인되었는가?
- 관련 규정에 따라 서류들이 관리·보존되고 있는가?
- 임상시험실시기관의 임상시험심사위원회의 승인을 얻었는가?
- 위반사항이 있는 지를 확인하기 위해 모니터링보고서를 평가하고, 시험이 자세히 모니터링 되었는지의 여부
- 증례기록서에서 가장 중점적으로 분석되어야 하는 평가변수를 확인하기 위한 임상시험계획서의 검토
- 자료를 수집하고 평가변수를 분석하기 위한 데이터베이스 양식의 구축 여부
- 임상시험에 사용되는 의약품 및 기타 공급품
- 점검기록의 확립
- 증례기록서 양식의 검토
- 이상반응 보고 기록

- 임상시험실시기관에 대한 현장 점검 시 보다 세심히 확인되어야 하는 점을 결정하기 위해 수집된 자료를 검토하여 주의깊은 점검이 필요한 특정 증례 선정

#### 14.2.3.3 임상시험실시기관에 대한 현장 점검(onsite audit)

점검 당일, 점검을 실시하는 자는 시험기관에 도착하여 점검 개시 회의를 통해 시험자 및 시험 관련자들에게 점검팀을 소개하고 점검의 목적과 범위를 확인하며, 일정을 설명한다. 임상시험실시기관 내 약국, 임상 병리실 및 초음파실 등 현장시설 방문과 시험자와의 면담 후 임상시험관련 문서 및 근거자료 확인, 근거문서와 증례기록서 대조 확인, 시험약 확인 등을 실시한다. 모든 확인이 끝나면 점검 평가 회의에서 점검 결과 발견된 위반사항 등에 대해 시험자와 토의하고 이에 대한 수정과 수정완료 시점 등에 대해 협의하게 된다.

#### 14.2.3.4 모든 정보의 분석

임상시험과 관련하여 주요한 사건이 발생한 날짜를 시간 순으로 정리하는 것이 유용할 경우가 있다. 임상시험에서의 주요한 사건은 임상시험계획서의 변경, 임상시험심사위원회의 심의 및 결과, 환자등록 과정(최초피험자 등록일, 시험 50% 종료일, 마지막 피험자 종료일 등), 용량 변경, 임상시험에 사용되는 의약품의 인수 및 반납 등을 포함한다.

시험에서 관찰된 추이뿐만 아니라, 미준수가 의심되는 서류들이 점검을 통해 확인되어야 하며, 오류나 문제점이 발생한 원인이 확인되고 평가되어야 한다. 이와 같이 자료 관리, 샘플 측정 및 시험자의 시험 수행에 대한 오류가 수용가능한 지를 고려하여 임상시험의 질적 보증이 이루어지게 된다.

#### 14.2.3.5 점검 결과의 보고

신뢰성보증 부서에서는 점검 결과 발견된 문제점들을 표준화된 보고서 양식에 따라 보고하고(점검보고서, audit report), 이에 대한 적절한 권고 조치(corrective action)도 함께 제시한다. 즉, 점검보고서 양식 및 점검 시 발견된 문제점들을 보고하는 방법은 회사마다 별도의 체계를 갖고 있겠지만 이를 표준화하여 각각의 지적 사항들의 중요도 및 심각성 등을 정확히 구분할 수 있게 하여야 한다. 그리고 발견된 문제점들에 대해서 누가 조치를 취할지 그 책임을 명확히 하여 실질적으로 적절한 조치가 취해질 수 있도록 하여야 한다.

점검 결과에 대한 임상시험담당 수행부서의 응답을 받은 후 최종 점검보고서가 작성되며, 이는 신뢰성보증 부서에서 보관한다. 점검보고서는 요청이 있을 경우, 관련 당국에 제출될 수 있으므로 임상시험에 사용된 의뢰자의 고유한 정책이나 방법에 대한 내용은 기재해서는 안된다. 또한 의뢰자는 점검보고서가 임상시험실시기관 또는 의뢰자 내부에서조차 자유롭게 열람되기를 원하지 않기 때문에 신뢰성보증 부서 보관본 외에는 사본을 포함하여 모두 파괴되거나 점검을 실시하는 자에게 반환되어야 한다. 점검은 점검을 실시하는 자가 점검확인서를 발행하여 이를 임상시험 기본문서파일로 보존함으로써 종료되게 된다.

#### 14.2.4 점검의 역할

점검은 신약개발 프로그램에 있어서의 문제점들을 조기에 파악해 내고 개선시킬 수 있으며, 결과적으로는 자료 수집 및 분석의 신뢰성을 높이는 영향을 준다. 제품을 개발하는 회사로서는 임상시험에서 수집된 자료가 궁극적인 목적 즉, 개발한 제품이 효과가 있을 뿐만 아니라, 안전하고 효율적임을 증명할 수 있어야 하므로 임상시험 자체가 관련 규정 등을 준수하여 실시되었음을 확증할 필요성이 있고, 또한 신뢰성 있는 자료를 허가 당국에 제출하고자 할 것이다. 그러므로 점검은 자료의 신뢰성을 부여할 수 있다는 측면에서 큰 도움이 될 것이다.

이외에 점검은 임상업무 절차의 경향을 파악할 수 있는 기회를 제공한다. 임상시험실시기관에서 또는 임상시험을 실시하는 중에 자료를 검토함으로써 각각의 시험 절차가 어떻게 진행되고 있는지 해당 임상시험의 quality 경향을 파악해낼 수 있다. 이러한 경향을 분석하게 되면 회사 내부의 절차상의 취약점이나 내재된 문제점들이 나타나게 되고, 개선의 여지가 있는 부분을 파악하여 실제로 업무 절차를 개선해나갈 수 있는 것이다. 또한 이러한 문제점들의 재발을 방지하기 위해 관련 업무를 수행하고 있는 직원들을 교육시킬 수 있다. 이러한 점검의 반복은 100% compliance, 100% quality 라는 목적에 점점 더 근접할 수 있게 해 줄 것이다.

임상시험에서 점검의 가치를 극대화시키기 위해서는 점검의 절차를 확립하는 것뿐만 아니라 임상시험관련자 모두에게 작용할 수 있는 피드백 시스템이 진정한 점검의 기능임을 인지하여야 한다. 특정 시험에 대해서 1회성으로 실시되는 점검은 바람직하지 않으며 발견된 문제점들에 대한 후속 조치가 제대로 취해지지 않는다면 임상시험관리기준의 준수는 결코 개선될 수 없다. 점검 자체가 충분히 수행되지 않았거나 발견된 문제점들이 제대로 수용되지 않거나 또는 후속 조치가 취해지지 않으면 점검은 비효율적이 될 수밖에 없을 것이다. 따라서 점검을 실시한 후 후속 조치가 가능할 수 있도록 점검 절차를 잘 정립해 놓는 것이 매우 중요하다. 따라서 임상시험의뢰자는 정치적, 근시안적인 회사의 기대를 충족시키기 위한 일환으로 점검을 실시하는 것이 아니라 임상시험관리기준의 준수에 대한 욕구를 가지고 지속적인 개선 프로그램의 일환으로서 잘 정립되어 있는 신뢰성보증 부서를 두어 점검을 실시하여야 할 것이다.

### 14.3 KFDA Inspection

실태조사(inspection)는 식품의약품안전청장이 임상시험관리기준 및 관련규정에 따라 임상시험이 실시되었는지를 확인할 목적으로 시험기관, 의뢰자 또는 임상시험수탁기관 등의 모든 시설·문서·기록 등을 현장에서 공식적으로 조사하는 행위를 말한다. 이와 같은 실태조사의 실시는 여러 임상시험 관련규정 중 의약품등의 안전성유효성심사규정 제18조(임상시험계획승인 후속조치)4항 “식품의약품안전청장은 식품의약품안전청장이 정한 의약품임상시

험관리기준에 따라 임상시험에 대한 실태조사를 실시한다”에 직접적으로 의거하며, 신약심사승인신청 시 제출된 임상시험자료가 KGCP와 임상시험계획서에 적합하게 실시되었는지를 점검함으로써 피험자의 권익과 안전을 보호하고, 임상시험자료의 신뢰성을 확인하며, 임상시험의 수준을 제고하는데 그 목적이 있다. 즉, 실태조사는 자료의 사실 여부와 정당성을 확인하고 관련 규정을 충실히 준수하였으며 피험자의 권리·안전·복지가 보호되었는지를 확인하는 것이다.

앞서 언급한 바와 같이 실태조사는 임상시험수탁기관을 포함한 의뢰자, 임상시험책임자 및 임상시험심사위원회를 대상으로 하며, 그 목적에 근거하여 대상 별로 중점 점검되는 사항은 다음과 같다.

#### <임상시험의뢰자>

- 임상시험의 관리 및 임상시험자료 처리방법 등을 위해 문서화된 표준작업지침서를 보유하고 유지하고 있는가?
- 임상시험실시기관장과의 계약을 체결하고 임상시험을 실시하였는가?
- 임상시험심사위원회 심의에 대해 확인을 하고 관련 서류를 확보하였는가?
- 임상시험에 사용되는 의약품에 대한 제조, 공급 및 취급 등에 있어 적절히 관리되고 있는가?
- 중대하고 예상하지 못한 이상약물반응이 발생하였을 경우, 이에 대한 적절한 보고체계가 확립되어 있는가?
- 모니터링이 적절하게 수행되고 있으며, 이에 대한 보고가 이루어지고 있는가?
- 의뢰자가 보관하여야 하는 기본문서 및 기타 자료가 적절히 관리·보존되고 있는가?

#### <임상시험책임자>

- 임상시험 실시에 필요한 자원을 확보하였는가?
  - 시험담당자 측면 : 역할의 분담과 권한의 위임 설정
  - 장비 및 시설 측면 : 자료의 기록 장소 및 모니터링 시설의 확보
- 시험에 참여하는 피험자가 임상시험책임자에 의해 적극적으로 보호되었는가?
- 임상시험계획서를 준수하여 시험을 실시하였는가?
  - 피험자 진단 및 그 정당성
  - 선정 및 제외기준의 적합성 여부
  - 병용금지약물 투여 여부
- 임상시험에 사용되는 의약품이 계획서에 따라 투여되고 관리되고 있는가?
- 임상시험 시작 전에 피험자로부터 서면 동의를 받았는가?
- 증례기록서의 자료는 근거문서와 일치하고 관련 문서를 보존하고 있는가?
- 안전성 관련 사항 및 임상시험 진행상황을 적절히 보고하였는가?
  - 이상반응에 대한 적절한 추적 조사

<임상시험심사위원회>

- 임상시험심사위원회 운영에 관한 문서화된 표준작업지침서를 마련하고 이를 준수하고 있는가?
- 임상시험의 관리 및 심의를 위한 문서를 확보하고 있는가?
- 심사위원회의 위원명단, 심사기록 및 기타 관련 자료나 문서를 보존하고 있는가?

### 14.3.1 실태조사 절차

임상시험에 대한 실태조사는 신약심사승인을 신청하였거나 시험에 대한 결과보고서를 제출하였을 때 대상 임상시험실시기관과 시기를 결정하게 된다. 일반적으로 신약심사승인 시 제출한 임상성적자료에 가장 많이 참여한 임상시험실시기관이 실태조사 대상으로 선정될 수 있고, 미국 FDA의 경우는 신약심사승인신청에 따른 자료 검토기간의 6개월 ~ 1년 이내에 실시한 임상시험에 대해 실태조사를 실시하게 되므로 의뢰자는 실태조사의 대상이 될 임상시험 및 임상시험실시기관의 예측이 가능하다.

실태조사의 대상 및 시점이 결정되면 실태조사자는 의뢰자 및 임상시험실시기관에 연락을 취하여 실태조사 날짜와 시간을 조정하게 되는데 일반적으로는 약 2주 후로 결정이 된다. 시험자는 실태조사에 필요한 공간, 임상시험실시기관 및 시험자가 보관하도록 되어 있는 기본 문서, 임상시험용 의약품 수불현황 및 투약기록지를 준비하여야 하며, 관련 담당자가 참석할 수 있도록 미리 조처해야 한다. 임상시험실시기관에 대한 실태조사가 실시되면 시험자는 실태조사자의 질의에 친절히 답변을 하여야 하며, 실태조사자와의 대화 및 행동은 협조적이고 합리적이어야 한다. 임상시험실시기관에 대한 실태조사가 종료되면 실태조사자는 시험자와 함께 그 결과를 검토한다. 이때 시험자는 실태조사자의 오해나 부정적 발견에 대해 충분히 설명할 수 있다. 만약 중요한 사항이 발견되었다면 확인서 등이 작성될 수 있다. 임상시험의뢰자에 대한 실태조사는 임상시험실시기관의 실태조사와 병행하여 실시되므로 의뢰자는 중점 점검사항을 참조하여 실태조사 준비를 하여야 한다. 실태조사는 점검할 자료의 분량과 시간에 따라 다르지만 대략 1~2주 소요된다.

실태조사가 완료되면 실태조사자는 실태조사서를 작성한다(FDA의 경우 EIR : Establishment Inspection Report). 실태조사의 결과는 준수, 시정 및 행정조치의 3단계로 등급이 분류되며, 미국 FDA의 경우는 다음의 단계로 분류되고 실태조사 실시 6개월 이내에 이를 발행한다.

<EIR 분류>

- **NAI**(no action indicated) : 가장 바람직한 결과이며, 위반사항이 발견되지 않았음을 의미한다. 시험자는 이에 대해 별다른 조치를 취할 필요가 없다.
- **VAI**(voluntary action indicated) : 임상시험관리기준 및 관련규정에 대한 위반사항이 발견되었음을 의미한다. 시험자는 이에 대해 답변을 해야 하며, 문서로 보고하여야 한다.

- **NAF**(Notice of adverse findings) : 임상시험관리기준 및 관련규정에 대한 중대한 위반사항이 발견되었음을 의미한다. 시험자는 이에 대해 시정 후 답변을 해야 하며, 문서로 보고하여야 한다. 그리고, 시정 사항 등에 대해서는 별도의 점검이 필요하다.
- **OAI**(official action indicated) : 이는 최악의 결과이며, 경고로 간주될 수 있다. 즉, 시험자의 신속한 시정을 요구하는 중대한 위반사항이 발견된 것이다. 이 경우, FDA는 의뢰자와 임상시험심사위원회에 그 내용을 통보할 것이며, 아울러 시험자에 대해 제재 또는 행정 처분 등의 조치가 취해질 수 있다.

### 14.3.2 행정조치

실태조사 결과, 중대한 위반사항이 발견된 경우 그 심각성에 따라 표 14.1과 같은 행정조치가 취해질 수 있다(근거법령 : 법 제26조제6항, 법제34조, 시행규칙 제28조, 제29조).

### 14.3.3 실태조사 결과에 따르는 결과의 중요성

실태조사에서 발견된 문제점이 심각하다면 특정 임상시험실시기관에서의 임상시험은 무효가 될 지도 모른다. 만약 해당 임상시험실시기관이 등록 예수가 많거나 상당히 중요한 자료를 제공하여 의뢰자의 NDA에 영향을 준다면 NDA가 지연되거나 반려될 수 있다. 이로 인하여 의뢰자는 임상시험을 반복하여 시행해야 하고 신약개발기간이 더 길어질 수 있다. 의뢰자뿐만 아니라, 시험자에게 있어서도 이는 심각한 문제를 야기할 수 있다. 즉, 임상시험에의 참여가 제한되거나 자격을 상실할 수도 있으며, 자격상실 및 제한된 시험자 명단인 소위 “black list”에 기재되는 불명예를 얻게 될 수 있는 것이다.

## 14.4 점검/실태조사 시 흔한 관찰사항

의뢰자에 의한 점검이나 실태조사 결과, 주로 발견되는 문제점은 크게 다르지 않으므로 여기에서는 실태조사에서 주로 발견되는 사항에 대해서 알아보기로 한다.

### 14.4.1 임상시험책임자

임상시험책임자에 대한 실태조사 결과, 임상시험계획서, 임상시험용의약품, 피험자 동의서, 이상반응 보고 및 임상시험 기록 관리 등에서 주로 문제점이 발견되는 것으로 보고되고 있다. 최근(2005. 5) 보고 자료에 따르면, 임상시험계획서에 대한 시험자의 숙지 부족 및 임상시험 기록 오류가 발견되는 문제점의 약 80%를 차지할 정도로 많이 발견되고 있다고 한다. 세부사항을 살펴보면 다음과 같다.

- 피험자의 선정 및 제외기준 위반
- 병용금지약물의 복용
- 승인된 시험자의 임상시험 참여
- 피험자 동의 절차 및 작성 오류

- 근거자료의 누락 또는 불일치
- 이상반응의 평가 기준, 기록 및 보고 오류
- 정해진 기간 내에 중대한 이상반응의 보고 오류
- 증례기록서 작성 및 관리 소홀
- 임상시험에 사용되는 의약품의 관리 소홀

표 14.1 위반사항과 행정조치

위반사항	행 정 처 분			
	1차	2차	3차	4차
20.임상시험계획승인을 얻은 자 또는 임상시험실시기관이 다음 각목의 임상시험실시기준을 준수하지 아니하고 임상시험을 실시한 때				
가. 식품의약품안전청장이 지정하지 아니한 기관에서 임상시험을 실시한 때	당해품목 임상시험 업무정지 6월	당해품목 회수, 폐기		
나. 식품의약품안전청장이 정한 피험자 등의 규정을 준수하지 아니한 때	당해품목 임상시험 업무정지 3월과 임상시험 책임자변경	당해품목 임상시험 업무정지 6월과 임상시험 책임자변경	당해품목 임상시험 업무정지 9월과 임상시험 책임자변경	당해품목 회수, 폐기와 임상시험 실시기관 지정취소 (임상시험 중인 다른품목의 임상완료후 지정취소)
다. 삭제<2002. 11. 5>				
라. 식품의약품안전청장이 정한 피보험자규정을 준수하지 아니한 때	임상시험 책임자변경	임상시험 책임자 변경		
마. 기타 식품의약품안전청장이 정한 임상시험관리기준을 준수하지 아니한 때	경고	당해품목 임상시험 업무정지 1월	당해품목 임상시험 업무정지 3월	당해품목 임상시험 업무정지 6월
바. 시행규칙 제28조의2제1항제 10호의 규정에 위반된 때	임상시험 업무정지 3월	임상시험 업무정지 6월	당해품목 회수, 폐기	
20의2. 임상시험책임자가 임상시험실시기준을 준수하지 아니하고 임상시험을 실시한 때	경고	임상시험 배제 3월	임상시험 배제 6월	임상시험 배제 9월

#### 14.4.2 임상시험심사위원회

임상시험심사위원회에 대한 실태조사에서는 표준작업지침서의 미비 또는 이해부족에 따른 미준수, 임상시험심사위원회의 부적절한 구성 및 관련 문서의 관리 소홀 등이 주로 발견되는 것으로 보고되고 있다.

#### 14.4.3 모니터요원, 임상시험수탁기관을 포함한 의뢰자

의뢰자에 대한 실태조사에서 주로 발견되는 문제점은 임상시험용의약품의 관리 부실, 모니터링의 실시 소홀 및 보고 미흡, 부적절한 중대한 이상약물반응 보고 시점, 임상시험의 신뢰성보증(QA) 및 임상시험자료의 품질관리(QC)에 대한 표준작업지침서 미비 등이다. 이중 임상시험용의약품의 관리 부실은 전체 문제점의 85%에 해당할 정도로 가장 많이 발견되는 오류로 보고된 바 있다.

#### 요점정리

- 의뢰자는 신약개발에 참여율이 높은 기관 및 규정 준수에 문제가 있는 기관에 대해 점검을 실시한다.
- IRB 도 윤리적인 측면의 위반사항이 있는 기관에 대해 점검을 실시할 수 있다.
- 점검을 준비하기 위한 최선의 방법은 시험을 정확히 수행하는 것이다.
- CRA 는 점검절차를 정확히 이해하고 준비할 수 있도록 도와야 할 것이다.

#### 참고문헌

1. The CRA's Guide to Monitoring Clinical Research, Centerwatch, Karen E. Woodlin, Ph.d. & John C. Schneider
2. 의약품 임상시험 관리기준(식약청 고시 제 1999-67호)

## 별 첨

1. 의약품임상시험관리기준(KGCP)
2. 임상시험이상반응보고규칙
3. 약사법 시행규칙 중 임상시험관련 규정(임상시험 관련 부분)
4. 의약품등의 안전성 유효성 심사에 관한 규정(임상시험 관련 부분)
5. 신약등의 재심사 기준
6. 의약품등 안전성정보관리규정
7. ICH-GCP