

임상시험 관련자를 위한 기본교재

- 임상시험책임자, 임상시험담당자, 임상시험조정자,
임상시험관리약사, 임상시험심사위원회(IRB)

KFDA 식품의약품안전청
Korea Food & Drug Administration

NiTR 국립독성연구원
National Institute of Toxicological Research

머 리 말

세계적으로 신약개발이 활성화되면서 선진국에서는 임상시험 활성화를 위하여 다방면으로 지원하고 인프라구축을 위해 노력하고 있다. 국내에서도 1990년대 이후 국내개발 신약 및 수입 신약의 증가로 임상시험의 수요가 증가하였고 이와 더불어 임상시험 수행 건수도 꾸준히 증가하고 있다. 이미 국제적 기준에 맞는 임상시험 수행을 위하여 의약품 임상시험관리기준 등 관련 규정이 마련되었다. 그러나, 임상시험 수행 관련자들에게 임상시험을 윤리적이고 과학적으로 수행하는데 필요한 개념과 연구방법론에 대한 교육을 적절히 수행하지 못해 온 것이 사실이다. 임상시험에는 의학, 역학, 약학, 간호학, 통계학 등 다양한 전공분야의 전문가들이 필요하며, 이들이 국제적인 수준의 임상시험을 수행할 수 있는 전문성을 갖추기 위해서는 각 분야 전문가들의 필요성과 수준을 고려한 수준별 임상시험 교육프로그램이 시급히 필요하다.

본 연구진은 식품의약품안전청 ‘선진 임상기반구축을 위한 임상시험 관련자 교육프로그램 개발’ 과제의 일부로 임상시험책임자, 임상시험담당자, 임상시험조정자, 임상시험관리약사, 임상시험심사위원회 위원을 대상으로 적용할 수 있는 교육프로그램을 개발하고 있다. 일차 년도 연구성과로 임상시험 관련인력 교육에 필요한 기본교재를 개발하였고, 이어서 전문과정 교육프로그램에 참여할 각 임상시험 관련인력의 분야 및 특성별로 특화된 내용을 담은 고급교재를 개발할 계획이다.

본 기본교재는 윤리적이고 과학적인 임상시험을 수행하기 위하여 관련인력 모두가 기본적으로 습득하여야 할 내용을 중심으로 구성하였다. 1장부터 4장은 임상시험의 역사적 발전과정과 윤리, 임상시험 참여자의 역할과 책임 등을 다루었다. 5장부터 16장은 임상시험계획서를 작성하는 단계부터 결과보고서를 작성하기까지 임상시험의 수행과정에 따라서 내용을 구성하였다. 임상시험계획서와 결과보고서 작성시 유의사항 및 관련규정, 연구설계, 무작위배정 및 눈가림법에 대한 개념과 종류를 소개하였다. 연구계획 단계에서 연구목적에 따른 연구대상수의 통계적 산출시 고려할 사항과 연구자료의 통계분석원칙에 대한 기본개념을 소개하였다. 또한 전반적인 진행과정에서 고려하여야 할 사항으로 피험

자 확보와 관리, 시험약 투약 및 관리, 안전성 관리, 임상시험 자료수집과 관리 방법에 대하여 개념과 일반적 고려사항, 관리절차와 전략 등을 다루었다. 임상시험의 신뢰성보증체계의 일환으로 이루어지는 모니터링 및 점검, 임상시험이 규정에 따라 실시되었는지 확인할 목적으로 식품의약품안전청에서 시행하는 실태조사에 대하여 개념과 확인내용, 관련 규정 등도 제시하였다. 17장에서는 다기관 공동임상시험에 대한 내용을 다루었고, 협연센터의 기능과 효율적인 임상시험 수행을 위하여 도입되고 있는 전자임상시험을 소개하였다.

본 기본교재는 임상시험에 참여한 경험이 없는 사람들을 대상으로 임상시험 전반에 관하여 소개하고자 하는 목적으로 개발하였다. 의학, 약학, 간호학, 통계학, 윤리학 등 다양한 배경을 가진 연구원들이 참여하여 본 교재의 내용을 검토하여 임상시험에 참여한 경험이 없는 사람들이 쉽게 이해할 수 있도록 표현을 가다듬었는데 제대로 작성된 것인지 확신이 서지 않으니 본 교재를 이용할 분들의 기탄없는 비평과 개선방안의 제시를 기대한다. 이어서 개발할 전문교재와 더불어 임상시험수행에 참여할 인력을 양성하고 관련 인력의 자질을 향상시키는데 조금이라도 기여하게 될 것을 기대한다.

2006년 1월

연구책임자 박 병 주

※ 본 교재는 식품의약품안전청 용역연구사업(임상시험 평가 효율화를 위한 교육프로그램 개발, 05132임상평181)의 일부로 개발되었음.

차 례

머리말	1
-----------	---

제1장 임상시험의 역사적 발전과정

1.1 임상시험의 정의와 전제요건	17
1.2 1950년 이전 임상시험	17
1.3 1950년 이후 임상시험	20
1.3.1 소아마비 백신 상용 임상시험 사례	20
1.3.2 당뇨병 공동 임상시험 사례	21
1.3.3 미국에서의 암 화학요법	22
1.3.4 급성심근경색증 치료	23
1.3.5 제약 산업	25
1.3.6 임상시험의 세계화 경향	25

제2장 임상시험의 윤리

2.1 임상시험에서 윤리적 고려의 필요성	27
2.2 임상시험 윤리의 역사적 배경과 임상시험의 전문 지침	27
2.2.1 뉘른베르그 강령 (The Nuremberg Code)	27
2.2.2 전문적 지침으로의 발전: 헬싱키 선언 (Declaration of Helsinki)	29
2.2.3 벨몬트 보고서 (The Belmont Report)	31
2.2.4 국제 표준화 임상시험지침 (ICH-GCP)	31
2.2.5 의약품임상시험관리기준 (KGCP)	32
2.3 임상시험의 윤리 원칙	32
2.3.1 인간존중의 원칙	33
2.3.2 선행의 원칙	33
2.3.3 정의의 원칙	34

2.4 임상시험에서 취약한 피험자의 보호	34
2.5 충분한 설명에 근거한 서면동의 (informed consent)	35
2.6 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의	36

제3장 임상시험심사위원회의 역할과 심의

3.1 임상시험심사위원회의 임무, 구성 및 운영	37
3.1.1 임상시험심사위원회의 임무	37
3.1.1.1 임상시험계획에 대한 임상시험심사위원회의 임무	37
3.1.1.2 중간보고서 요구 및 감독 임무	37
3.1.1.3 승인된 임상시험을 중지 또는 보류할 임무	37
3.1.1.4 임상시험을 제한할 임무	38
3.1.2 임상시험심사위원회의 구성	38
3.1.2.1 임상시험심사위원회 위원	38
3.1.2.2 임상시험심사위원회 위원장	38
3.1.2.3 전문간사	39
3.1.2.4 행정간사	39
3.1.2.5 자문인	39
3.1.2.6 임상시험심사위원회 위원 교육 및 보장	39
3.1.3 임상시험심사위원회의 운영	39
3.1.3.1 표준작업지침서	39
3.1.3.2 임상시험심사위원회 위원의 이해갈등관계	40
3.1.3.3 문서기록 및 보관	41
3.2 임상시험심사위원회의 심의	41
3.2.1 초기심의 수행	41
3.2.1.1 문서 확보	41
3.2.1.2 시험책임자	42
3.2.1.3 피험자의 임상시험 참여와 금전적 보상	42
3.2.1.4 초기심의 수행 시 점검사항	42

3.2.2 임상시험(변경)계획서 심의	42
3.2.2.1 임상시험계획서 심의	42
3.2.2.2 임상시험변경계획서 심의	42
3.2.3 피험자 동의의 심의	43
3.2.3.1 피험자 동의에 관한 일반 요건	43
3.2.3.2 피험자에게 제공되는 문서화된 정보사항	43
3.2.3.3 비치료적 임상시험	45
3.2.3.4 피험자 동의 변경 및 면제 조항	45
3.2.3.5 피험자 승낙(assent)의 문서화	45
3.2.3.6 피험자 또는 대리인의 사전동의를 불가능한 임상시험	45
3.2.4 취약한 피험자를 포함하는 임상시험 심의	46
3.2.5 지속심의	46
3.2.5.1 지속심의의 수행	46
3.2.5.2 지속심의의 절차	46
3.2.6 신속심의	47
3.2.6.1 신속심의	47
3.2.6.2 신속심의 해당 사항	47

제4장 임상시험 참여자의 역할과 책임

4.1 임상시험 참여자: 정의	48
4.2 시험자의 책임과 역할	49
4.2.1 시험책임자의 요건	49
4.2.2 시험책임자의 의무	49
4.2.2.1 임상시험 실시에 필요한 자원의 확보	50
4.2.2.2 시험자에 의한 피험자의 보호	50
4.2.2.3 심사위원회와 시험자의 정보교환	50
4.2.2.4 계획서의 준수	50
4.2.2.5 의약품의 관리	51

4.2.2.6 무작위배정 및 눈가림 해제	51
4.2.2.7 피험자 동의취득	51
4.2.2.8 기록 및 보고	52
4.2.2.9 진행상황의 심사위원회 보고	52
4.2.2.10 안전성 관련사항의 보고	52
4.3 관리약사의 책임과 역할	53
4.4 연구간호사(Clinical Study Coordinator, CRC)의 책임과 역할	53
4.5 의뢰자의 책임과 역할	54
4.5.1 임상시험의 관리	54
4.5.2 피험자에 대한 보상	55
4.5.3 계획서 및 임상시험진행에 관련한 식품의약품안전청장예의 승인과 보고	55
4.5.4 심사위원회에 대한 확인	55
4.5.5 임상시험약의 관리	56
4.5.6 안전성 관리	56
4.5.7 모니터링	57
4.5.8 점검	57
4.5.9 미준수에 대한 처치	57

제5장 임상시험계획서 작성

5.1 계획서 작성시 일반적 고려사항	58
5.1.1 윤리적 고려사항	58
5.1.2 과학적 고려사항	59
5.2 계획서의 요건 및 작성 방법	60
5.2.1 구성 요건	60
5.2.2 항목별 작성 방법	60
5.2.2.1 표지	60
5.2.2.2 임상시험의 목적 및 배경	60

5.2.2.3	피험자의 선정기준, 제외기준, 목표한 피험자의 수 및 그 근거	61
5.2.2.4	임상시험의 방법	62
5.2.2.5	관찰항목·임상검사항목 및 관찰검사방법	62
5.2.2.6	효과 평가기준, 평가방법 및 해석방법 (통계분석방법)	63
5.2.2.7	부작용을 포함한 안전성의 평가기준, 평가방법 및 보고방법	63
5.2.2.8	기타	63
5.2.3	추적관찰과 계획서 준수를 최대화하기 위한 전략	63

제6장 임상시험 설계

6.1	임상시험 설계의 중요성	66
6.2	임상시험 설계의 종류	66
6.2.1	단계별 설계	66
6.2.1.1	제 1상 임상시험 (phase I trial)	67
6.2.1.2	제 2상 임상시험 (phase II trial)	67
6.2.1.3	제 3상 임상시험 (phase III trial)	67
6.2.1.4	제 4상 임상시험 (phase IV trial)	67
6.2.2	형태별 설계	67
6.2.2.1	평행설계 (parallel design)	68
6.2.2.2	교차설계 (crossover design)	69
6.2.2.3	기타 설계 유형	71
6.2.3	비교유형별 설계	71
6.2.3.1	차이성 평가시험 (equality trial)	71
6.2.3.2	우위성 평가시험 (superiority trial)	71
6.2.3.3	동등성 평가시험 (equivalence trial)	72
6.2.3.4	비열등성 평가시험 (non-inferiority trial)	72

제7장 무작위배정 및 눈가림법

7.1	무작위배정 (randomization)	73
-----	-----------------------	----

7.1.1 무작위배정의 정의	73
7.1.2 무작위배정의 필요성	73
7.1.3 무작위배정 종류	74
7.1.3.1 단순 무작위배정 (simple randomization)	74
7.1.3.2 블록 무작위배정 (block randomization)	75
7.1.3.3 층화 무작위배정 (stratified randomization)	76
7.2 눈가림법 (blind method)	76
7.2.1 눈가림법의 개념 및 필요성	76
7.2.2 눈가림법 종류	78
7.2.2.1 단측 눈가림 (single blind)	78
7.2.2.2 양측 눈가림 (full double blind)	79
7.2.2.3 삼측 눈가림 (full triple blind)	79
7.2.2.4 전체 눈가림 (total clinical trial blind)	79

제8장 연구대상수 산출

8.1 연구대상수를 통계적으로 산출하여야 하는 이유	81
8.2 연구대상수 산출시 일반적 고려사항	81
8.2.1 추정	81
8.2.2 가설 검정	81
8.2.2.1 주 결과변수와 연구가설	82
8.2.2.2 오류와 검정력	82
8.2.2.3 배정비와 중도탈락률	84
8.3 연구대상수 산출예제	84
8.3.1 분율 추정 (항암제 시험의 반응률: 단일군)	84
8.3.2 분율 검정 (항암제 시험의 반응률: 두 군)	85
8.3.3 평균 추정 (혈압강하제 시험의 혈압강하 정도: 단일군)	86
8.3.4 평균 검정 (혈압강하제 시험의 혈압강하 정도: 두 군)	86

제9장 피험자 확보와 관리

9.1 피험자 선정 시 고려할 점	88
9.1.1 피험자에 대한 이해	89
9.1.2 연구자의 역할	89
9.1.3 피험자 선정·제외기준	90
9.1.4 피험자 순응도	90
9.2 피험자 확보방법	91
9.2.1 병원 내 홍보	91
9.2.2 특정질환자 모임에 협조 요청	92
9.2.3 다른 의료기관 및 보건소 협조	92
9.2.4 언론 홍보	92
9.3 피험자 확보와 보상	93
9.4 피험자 보호와 피해보상	94

제10장 임상시험의약품 관리

10.1 개요	96
10.2 임상약 관리의 중요성 및 담당자의 업무	96
10.2.1 임상약 관리의 중요성	96
10.2.2 임상약 담당자의 업무	97
10.3 임상연구의 이해 및 임상약 관리	97
10.3.1 프로토콜 검토	98
10.3.2 임상시험 사전준비모임을 통한 임상시험의 전반적인 검토	98
10.3.3 임상약 공급 및 취급방법	99
10.3.4 포장 및 라벨링 등 확인	100
10.3.5 임상약 인수 및 임상약 코드 등록	101
10.3.6 임상약 보관조건	101
10.3.7 임상시험도중 약물유해반응 발생시 유의사항	102
10.3.8 임상약 관리 모니터링에 협조	102

10.3.9 점검 및 실태조사에 협조	103
10.4 병용약품 이용에 관한 점검	103
10.5 임상약 관리에 대한 교육 및 정보제공	104

제11장 안전성 관리

11.1 안전성 관리의 필요성	105
11.2 안전성 보고	105
11.2.1 안전성 용어	105
11.2.1.1 부작용 (side effect)	105
11.2.1.2 유해사례 (adverse event, AE)	105
11.2.1.3 실마리정보 (signal)	105
11.2.1.4 약물유해반응 (adverse drug reaction, ADR)	106
11.2.1.5 예상하지 못한 약물유해반응 (unexpected adverse drug reaction)	106
11.2.1.6 중대한 유해사례 (serious adverse event)	106
11.2.1.7 안전성 정보	106
11.2.2 부작용 발생시 보고 절차	106
11.2.2.1 유해사례의 확인	106
11.2.2.2 유해사례의 인과성 평가	106
11.2.2.3 유해사례의 치료	107
11.2.2.4 유해사례의 기록	107
11.2.3 중대한 유해사례 보고	107
11.3 안전성 관련 자료의 처리	110

제12장 모니터링 및 점검

12.1 모니터링 (monitoring)	112
12.1.1 모니터링의 정의와 목적	112
12.1.2 모니터의 자격	112
12.1.3 모니터링의 시기 및 업무	113

12.1.4	모니터링시 점검사항	113
12.1.5	모니터링 보고	114
12.2.	점검 (auditing)	114
12.2.1	점검의 정의와 목적	114
12.2.2	점검자의 자격	115
12.2.3	점검의 수행	115
12.2.3.1	점검계획	115
12.2.3.2	의뢰자 자체 점검	116
12.2.3.3	시험기관 점검수행	116
12.2.4	점검보고	116

제13장 임상시험 자료수집과 관리

13.1	자료관리의 정의 및 필요성	119
13.2.	자료관리 과정	119
13.2.1	자료관리 계획	119
13.2.2	증례기록서 개발	120
13.2.2.1	증례기록서에 기록해야 할 자료	121
13.2.3	증례기록서 작성	122
13.2.4	자료입력 및 검토	123
13.2.4.1	자료입력 방법	123
13.2.4.2	자료검토 방법	123
13.2.4.3	질의문 발송	123
13.2.5	자료저장 및 관련기록 보관	124
13.2.5.1	자료저장	124
13.2.5.2	관련기록 보관	125

제14장 연구자료의 통계분석

14.1	연구계획서의 통계분석계획 작성시 일반적 고려사항	126
------	----------------------------	-----

14.1.1 사전에 구체화된 분석계획	126
14.1.2 통계분석방법의 적절성	126
14.1.3 다중검정	126
14.1.4 분석대상군	127
14.1.4.1 배정된 대로 원칙 (intention-to-treat principle)	127
14.1.4.2 계획서순응 원칙 (per protocol principle)	128
14.2 통계분석	128
14.2.1 연속변수의 분석	128
14.2.1.1 연속형 자료의 요약	128
14.2.1.2 연속형 자료의 분석	129
14.2.2 범주형 변수의 분석	129
14.2.2.1 범주형 자료의 요약	130
14.2.2.2 범주형 자료의 분석	130
14.2.3 생존자료의 분석	130
14.2.3.1 생존자료	130
14.2.3.2 생존자료의 요약	131
14.2.3.3 생존자료의 분석	131

제15장 실태조사

15.1 실태조사(inspection) 정의	132
15.2 실태조사 목적	132
15.3 실태조사 관련규정	132
15.4 실태조사 준비	133
15.5 실태조사 시 주요 점검사항	134
15.5.1 임상시험심사위원회	134
15.5.2 시험자	135
15.5.3 임상시험용 의약품	135
15.5.4 임상시험 수행과정	136

15.6 실태조사 실시 후 조치	136
-------------------------	-----

제16장 임상시험결과보고서 작성

16.1 결과보고서 작성시 일반적 고려사항	138
16.2 결과보고서의 요건 및 작성 방법	139
16.2.1 결과보고서 구성 요건	139
16.2.2 항목별 작성 방법	139
16.2.2.1 표지	140
16.2.2.2 요약	140
16.2.2.3 결과보고서 목차	140
16.2.2.4 약어나 용어의 정의	140
16.2.2.5 윤리적 고려에 대한 기술	140
16.2.2.6 연구자 및 연구지원조직	141
16.2.2.7 서론	141
16.2.2.8 연구 목적	141
16.2.2.9 임상시험계획	141
16.2.2.10 피험자	143
16.2.2.11 유효성 평가	144
16.2.2.12 안전성 평가	145
16.2.2.13 고찰 및 전반적인 결론	146
16.2.2.14 참고문헌	147
16.2.2.15 부록	147

제17장 다기관 공동임상시험

17.1 다기관 공동임상시험의 정의 및 특성	148
17.2 다기관 공동임상시험 수행시 고려사항	148
17.2.1 연구책임자와 공동연구진의 선정	148

17.2.2	공동 연구계획서의 작성	149
17.2.3	임상시험심사위원회 심의	149
17.2.4	연구수행조직의 구축	149
17.2.5	연구대상자의 확보	150
17.3	다기관 공동임상시험의 장단점	150
17.3.1	장점	150
17.3.2	단점	150
17.4	협연센터	151
17.4.1	협연센터의 필요성	151
17.4.2	협연센터의 기능	151
17.4.2.1	연구 설계 및 연구계획서 개발 단계	151
17.4.2.2	임상시험 수행 단계	152
17.4.2.3	종료 단계	152
17.4.2.4	임상시험 후 추적관찰 단계	153
17.5	전자임상시험(electronic clinical trial, eCT) 소개	153
17.5.1	전자임상시험을 활용할 수 있는 부분	153
참고문헌		156
용어정리		161
부록1 헬싱키 선언- 인간을 대상으로 하는 의학연구에 있어서의 윤리 원칙		166
부록2 의약품임상시험관리기준		170

표 차 례

표 2.1. 대표적인 의학연구 윤리 지침 및 강령	31
표 5.1. 신약 임상시험계획서에 수록되어야 할 내용	61
표 8.1. 가설검정과 통계적 오류	83
표 16.1. 결과보고서에 수록되어야 할 내용	139

그 립 차 례

그림 5.1. 임상시험 수행 과정.	59
그림 6.1. 평행설계의 전형적 형태.	68
그림 6.2. 두 단계 평행설계.	69
그림 6.3. 위약투여가 선행되는 평행설계.	69
그림 6.4. 휴약기간이 없는 단일 교차설계.	70
그림 6.5. 휴약기간이 있는 단일 교차설계.	70
그림 7.1. 무작위배정법의 전형적인 연구설계.	77
그림 7.2. 비교임상시험에서 눈가림법의 개념.	78
그림 9.1. 라자냐의 법칙.	88
그림 9.2. 임상시험 과정에서 피험자 모집을 위한 언론 홍보의 단계적 접근법.	93
그림 11.1. 의약품 등 안전성 정보관리 규정(식품의약품안전청)의 의약품등 안전성 정보관리체계.	107
그림 11.2. 유해사례의 중대성에 따른 보고체계 흐름.	109
그림 11.3. 임상시험 이상반응 보고지침(식품의약품안전청) 이상약물반응 신속보고 양식.	110
그림 12.1. 점검의 흐름도.	117
그림 13.1. 자료관리 흐름도.	119
그림 13.2. 자료확인(질의문) 양식.	124
그림 14.1. 생존자료 관측 예.	131
그림 15.1. 임상시험 관련 법적 체계.	132
그림 15.2. 실태조사 주요 점검 대상과 목적.	134
그림 17.1. 종이기반 임상시험의 일반적 진행단계와 특정부분에서 일어날 수 있는 지연사유.	154

제1장 임상시험의 역사적 발전과정

본 장에서는 임상시험(clinical trial)의 정의에 대하여 알아보고, 임상시험 역사에 대하여 1950년을 기준으로 하여 1950년 이전의 임상시험과 그 이후의 임상시험에 대해 기술한다. 1950년까지 과학적 논리를 바탕으로 임상시험 수행의 기본적인 틀이 형성되었으나, 전통적인 의사-환자와의 관계, 자료의 부족, 연구 지원 부족, 다약제 활성 치료법의 부재 등의 요인 때문에 1950년대 이전에는 임상시험의 발전에 한계가 있었다.

1.1 임상시험의 정의와 전제요건

인체를 직접 대상으로 하여 약물과 같은 특정 방법의 치료 또는 예방효능을 평가하는 실험적 연구를 임상시험이라 한다. 프리드만 등(Friedman 등, 1981)은 임상시험을 ‘사람을 대상으로 하여 각종 치료법의 효과와 임상적 가치를 대조군과 비교평가하는 전향적 연구’로 정의하였고, 포콕(Pocock, 1983)은 ‘특정 질병을 가지게 될 장래의 환자에게 가장 적절한 치료법을 가려내기 위하여 설계된 모든 형태의 실험적 연구’로 정의하였다. 마이너트 등(Meinert 등, 1986)은 ‘사람을 대상으로 동일한 기간 동안 연구대상으로 선정된 환자를 새로운 치료법과 대조 치료법으로 구분하여 치료한 다음 추적관찰하여 그 결과를 비교 평가함으로써 특정 치료법의 효과를 평가하기 위한 계획된 실험적 연구’로 정의한 바 있다. 보다 확장된 정의로 ‘특정 질병에 걸릴 위험이 큰 인구집단을 해당 질병으로부터 보호하고, 특정 질병에 걸릴 환자를 조기에 발견하여 적절히 치료할 수 있는, 가장 적절한 진단, 치료 및 예방법을 찾기 위하여 수행하는 사전에 잘 계획된 실험적 연구’ 등도 있다.

임상시험은 인체를 직접 대상으로 하는 실험적 연구이기 때문에 윤리성이 보장되어야 함이 가장 중요한 전제요건이다. 연구계획의 내용이 엄밀한 과학성을 견지해야 하는 이유도 이러한 윤리성을 보장하기 위한 필수적인 수단의 하나이기 때문이다. 임상시험을 설계함에 있어 가장 먼저 해야 할 일이 바로 윤리성의 고려이다.

1.2 1950년 이전 임상시험

임상시험의 역사에서 한 획을 그을 수 있는 연구는 1753년 린드(Lind)가 수행한 괴혈병 치료 방법에 관한 비교시험이다. 린드는 괴혈병 환자 12명을 각각 2명씩 6개조로 나누어, 각 조에 사이다, 황산 엘리실제(elixir vitriol), 식초, 바닷물, 오렌지와 레몬, 육두구 종자 등 6가지 음식 하나를 주었다. 이 비교 시험을 통해 린드는 오렌지와 레몬이 괴혈병 치료에 효과가 있다는 것을 입증하고 괴혈병 치료를 위해 과일과 채소를 추천하였다. 그

러나 피혈병 치료를 위해 영국 해군에게 레몬주스가 제공된 것은 50년 후였다. 임상시험 결과가 의학적으로 적용되기까지 약 50년의 기간이 필요하였던 것이다.

20세기 이전 대부분의 임상연구자들은 린드의 과학적 방법이 지닌 가치를 몰랐으며 임상 연구에서 이러한 과학적 방법을 적용하지 않았다. 예를 들어 1794년 러쉬(Rush)가 방혈(bleeding)을 통해 안전하고 또 효과적으로 황열병을 치료하였다는 보고는 린드와 같은 비교군을 설정한 연구가 아니었지만, 당시에는 이러한 근거없는 주장이 확실히 받아들여지던 시대였다. 그러나 몇몇의 연구자들은 객관적이며 통계적으로 타당한 연구가 필요하다는 것을 알고 있었다.

1834년 프랑스 파리 임상학과 루이(Louis)는 치료효과를 판정하는 데에 수학적 방법(numeric method)을 사용할 것을 주장하였다. 루이는 수많은 환자의 임상경과와 결과에 대하여 치밀한 기록과 자료수집을 바탕으로 한 수학적 방법으로 연구를 수행하였다. 치료 이전의 연구 대상이 되는 질병에 대하여 분명하게 정의를 내리고, 치료하지 않은 대조군의 자연사적인 질병 경과와 방혈 등의 치료를 한 환자군의 경과에 대하여 꼼꼼하게 기록하였다. 또한 처음 의도한 치료 후 기대하지 않은 부작용도 면밀하게 관찰하여 기록하였다. 이러한 많은 관찰연구를 통하여 환자에게서 피를 뽑아내는 방혈이 치료효과가 없다는 것을 증명하였다. 폐렴 78례, 단독(erysipelas) 33례, 목의 염증 23례의 환자를 대상으로 방혈한 사람과 그렇지 않은 사람에서 두드러지는 차이점이 없다는 것을 발견했다. 이 결과는 그 당시 프랑스에서 표준치료법인 방혈을 단호히 부정하게 되는 사건이었다. 환자들이 과도한 출혈로 사망하는 예가 적지 않았던 당시에 그의 연구는 방혈 등의 강력한 치료보다는 치료를 최소화하고 자연의 치유능력에 맡기자는 의견을 강화하는 계기가 되었다. 루이의 수학적 방법은 프랑스, 영국, 미국 등의 임상연구에 큰 영향을 미쳤으며, 임상시험과 역학의 과학적 기반을 갖추게 하였다. 그러나 각각의 여러 나라에서는 여전히 극적인 치료 효과를 기대하는 경험적 요법이 사용되고 있었다. 그 대표적인 예가 1865년 서튼(Sutton)의 류마티스 열 환자 대상으로 한 박하수 치료 효과 실험이다. 그는 박하수의 극적인 효과에 대해 발표하였지만 이는 박하수의 위약 효과로 인한 치료이다.

19세기에는 마취제의 발견으로 외과와 수술이 놀랍게 발전하였다. 그러나 이러한 발전은 환자의 실질적 수와 대조군의 필요성을 점점 둔감하게 하였다. 그러나 여러 과학적 방법이 수술과정과 관련된 임상시험에 도입되었다. 1870년 소독술을 발명한 리스터는 사지 절단수술에서 소독을 하지 않을 때에는 35명의 환자 중 43%가 사망하였으나, 소독 후에는 40명의 환자 중 15%만이 사망한 것을 밝혔다. 그는 대상자가 작아서 통계적으로 의미 있는 차이인지를 밝히기 위하여 카이제곱검정(현재 보고로는 $X^2=7.19$, $P<0.01$)을 하였다. 그의 자가 평가는 이러한 후향적 비교의 조작이나 다른 관련성 있는 특성이 변할 수 있는 과거 대조군 연구를 좀 더 올바른 방향으로 이끌었다. 1898년 피비거(Fibiger)는 디프테리아 혈청 실험에서 처치하지 않은 대조군을 사용하여 적절한 비교실험을 하였다.

20세기 들어서서 임상시험에 더욱 진보된 과학적 방법이 도입되었다. 그린우드(Greenwood)와 윌(Yule)은 1915년 콜레라, 장티푸스에 관한 연구에서 환자군과 대조군의 무작위배정을 처음으로 시도하였다. 또한 퍼거슨(Ferguson) 등에 의해 1927년 감기백신 연구에서 연구대상 환자에 대한 눈가림법이 처음 도입되었다. 이는 단독 눈가림법으로 환자만이 자신이 백신을 받는지 위약을 받는지 몰랐다. 1930년대 설펜아마이드(sulphonamide)와 항말라리아제에 대한 연구가 있었다. 1937년 콜브룩(Colebrook)과 퍼디(Purdie)는 산욕열에 설펜아마이드를 처지한 군에서 과거 같은 병원에서 치료를 받은 군과 비교할 때, 사망률이 22%에서 8%로 감소한 것을 보였다. 1938년 에반스(Evans)와 가이스포드(Gaisford) 역시 비슷한 방법으로 폐렴환자에 대한 설펜피리딘의 치료효과를 입증하였다.

20세기 치료법의 역사에서 가장 중요한 발전은 페니실린의 발견이라고 볼 수 있다. 그런데 이 페니실린의 치료 효과에 대한 초기 임상시험은 비뚤림(bias)이 있었다. 적은 수의 환자에 대해 대조군 없이 연구가 수행되었고, 대조군 비교시험에서는 페니실린 처치군에 좀 더 심각한 환자가 더 많이 배정되었다. 이러한 비뚤림에도 불구하고 페니실린의 치료효과는 매우 높아서 효과가 입증되었다. 페니실린 효과의 과학적 평가는 1949년 해리슨(Harrison) 등에 의해 이루어졌다. 이들은 페니실린에 대한 초기 임상시험과 달리 환자들을 다양한 처치군으로 무작위배정을 했는데, 처치군은 손가락 감염에서 페니실린의 치료효과를 극명하게 보여주었다.

임상시험에서 최초의 적절한 무작위 비교시험은 1948년 스트렙토마이신(streptomycin)의 폐결핵 치료효과에 대한 시험이다. 이 임상시험은 연구계획의 관리, 연구실행, 연구보고와 같은 측면에서 임상시험의 모범적인 사례이다. 몇 기관에서 발생하는 환자를 무작위 배정하여 스트렙토마이신을 투여받고 침대에서 휴식을 하거나, 침대에서 휴식만 취하도록 처치하였으며, 환자의 정보는 봉투에 봉해졌다. 환자의 평가는 X-ray 필름으로 서로 독립적인 방사선학자와 임상외과에 의해서 이루어졌으며, 각자 다른 사람의 평가 내용이나 환자의 처치상태를 알 수 없도록 하였다. 질병의 종료점 평가는 눈가림법과 반복측정의 평가와 함께 최종적으로 환자 평가 일치를 고려하여 결정하였다. 연구 결과 환자의 생존율과 방사선적인 호전은 스트렙토마이신 처치군에서 유의하게 높았다.

1950년, 감기 치료제로서의 항히스타민제에 대한 상반되는 또 다른 무작위배정 비교임상연구 보고가 있었다. 이 연구는 위약의 사용과 이중눈가림법의 사용이 주목할만하다. 환자나 연구자 모두 환자에게 주어지는 약물이 항히스타민제인지 위약인지 알 수 없도록 하였다. 이 연구에서 환자들은 자신이 스스로 질병의 향상정도를 평가하도록 되었고, 1550명 중 20%가 치료나 평가에 응하는데 실패하였기 때문에, 위약과 이중눈가림법이 중요했다. 연구 결과 항히스타민제 복용군의 40%, 비복용군의 39%가 일주일만에 치료되었다고 평가하고, 따라서 결과는 치료효과가 없는 것으로 판정되었다. 이와 같이 대규모 다

기관 이중 눈가림법 위약-처치 무작위배정 임상시험에서 효능이 없다고 명백하게 부정된 것은 보기 힘든 일이다.

지금까지 1950년 이전의 주요 임상시험 사례들에 대해 살펴면서 임상시험에서의 어떤 과학적 방법이 적용되어왔는지 살펴보았다. 19세기에는 비교 시험, 통계수치 반영 등 과학적 방법의 도입이 시작되었으나 극적인 효과를 통한 비효율적 임상시험의 사례가 과학적 방법이 도입된 임상시험 사례보다 상대적으로 많았다. 19세기 후반에는 더욱 진보한 과학적 방법이 임상시험에 도입되었다. 발전된 통계적 방법, 좀 더 정교화된 비교 시험, 처리군과 대조군 변경할당 등이 도입되었다. 20세기에 들어서자 과학적 방법의 임상시험을 향한 추구에 더욱 박차가 가해져 무작위배정, 양측 눈가림법, 반복측정 평가, 환자 평가 등이 도입되었다.

1.3 1950년 이후 임상시험

1950년대 이후에 비전염성 질병의 치료에 관한 관심이 증가 되며 임상시험의 틀이 더욱 발전하였다. 비전염성 질환은 전염병의 치료에 비하여 분명한 치료효과가 드러나며, 치료로 인한 향상을 오직 무작위 배정 비교 시험으로 알 수 있기 때문에 이를 통하여 임상시험에 많은 진보가 있었다. 그러나 1950년 이후의 임상시험은 일관되게 추적할 수 있는 질적 발전 과정을 찾아보기가 어렵다. 따라서 1950년대 이후에는 주요 임상시험 사례들을 분석하여 이들이 지닌 역사적 의의와 문제들을 살펴보기로 한다. 사례들은 1) 소아마비 백신 상용 임상시험, 2) 당뇨병 공동임상시험, 3) 미국의 화학적 항암치료제 임상시험, 4) 급성심근경색증 치료제 임상시험, 5) 제약 산업 등이다.

1.3.1 소아마비 백신 임상시험 사례

1954년 미국에서 약 백팔십 만 명의 어린이들을 대상으로 소크 백신(Salk vaccine)의 척수성 소아마비의 예방 효과에 대한 대규모 임상시험이 수행되었다. 임상시험을 위해 제안된 시험방식은 두 가지였다. 첫 번째 방식은 지역을 통한 비교시험이다. 특정지역 어린이들에게 백신을 접종하고 다른 지역에서는 접종하지 않은 가운데 소아마비 발생률을 추정하는 것이다. 두 번째 방식은 학년간 비교시험이다. 한 지역의 2학년 어린이들에게는 백신접종을 하고 1, 3학년 어린이들을 대조군으로 삼는 것이다. 소아마비의 전염성 때문에 첫 번째 방식보다는 두 번째 방식으로 임상시험이 이루어졌으며 100만명의 어린이가 참가하였다. 이러한 방식은 관찰 비교 방식(observed control approach)라고 한다. 그러나 이 방식에도 다음과 같은 문제점이 있었다. 1) 지원자들만을 대상으로 하는데 자원자들은 대개 부유하고 교육수준이 높다. 2) 특정 어린이의 접종 여부를 평가 의사(evaluating doctor)가 안다면, 어린이에 대한 진단에 영향이 있을 수 있다.

이러한 문제들을 해결하고 가능한 비뚤림(bias)을 최소화하기 위해 미국보건당국은 무작위 양측눈가림 위약대조군 비교시험(randomized double-blind placebo-controlled trial)을 80만 명 이상의 지원 어린이들을 대상으로 실시하였다. 어린이, 부모, 가족, 평가 의사(시험자) 모두 백신과 위약 중 어떤 것이 어린이에게 접종되었는지를 알 수 없게 시험이 수행되었으며 소아마비 발병 여부에 대한 최종 검사가 끝난 후에야 어린이들이 접종한 약의 종류를 알 수 있었다.

소아마비 임상시험의 결과는 매우 인상적으로 나왔다. 백신접종군의 소아마비 발생률은 위약접종군 발생률의 반절 정도였으며, 마비로 인한 사망은 모두 위약접종군에서만 보였다. 관찰 대조군 지역에서의 결과 역시 소아마비 백신의 효과를 지지하였다. 그러나 백신 접종 여부 문의에서 접종을 거부한 어린이들이 백신접종이 안 된 대조군의 어린이들보다 낮은 소아마비 발생률을 보였다. 이는 ‘지원자 효과(volunteer effect)’인데 이로써 임상시험의 비무작위 관찰 대조군은 그 자체만으로 백신의 치료효과에 대한 명백한 증거를 제공할 수 없다는 것을 알 수 있었다. 소크백신은 이 연구 이후에 널리 쓰이게 되었지만, 제조상의 문제로 몇몇 어린이에게 실제로 소아마비를 일으켜 사망에 이르는 경우가 밝혀져 생백신으로 대체하여 사용하게 되었다. 잘 설계되고 완수된 대규모 임상시험일지라도 현실적으로는 예방의학의 단 한 걸음에 지나지 않을 수 있다.

1.3.2 당뇨병 공동 임상시험 사례

1961년 미국에서는 약 1000 여명의 당뇨병 환자들을 대상으로 약 3년간의 당뇨병 치료 효과에 관한 임상시험이 수행되었다. 1961년에는 경구혈당강하제인 톨부타마이드(tolbutamide), 가변용량의 인슐린, 표준용량의 인슐린, 위약 등에 대해, 1962년과 1963년에는 펜포르민(phenformin)이 추가되어 임상시험이 수행되었다. 여러 기관들이 공동으로 추적관찰을 통해 이 임상시험에 참여하였는데 이중 여섯 기관은 톨부타마이드, 펜포르민, 가변용량의 인슐린, 표준용량의 인슐린, 위약 등에 대해, 네 기관은 톨부타마이드, 가변용량의 인슐린(insulin), 표준용량의 인슐린, 위약 등에 대해 임상시험을 실시하였다. 천 명 이상의 환자가 이 연구에 참여하였다.

1960년대에 지속적인 추적 관찰을 하는 도중 1969년에 톨부타마이드를, 1971년에 펜포르민을 임상시험 대상에서 제외하였다. 심혈관계질환에 의한 사망률이 두 약품이 투여된 군에서 증가하였기 때문이다. 심혈관계 사망률은 이 연구의 주된 종료점(endpoint)이 아니었다. 톨부타마이드는 일상적인 의료행위에서 널리 사용되어왔으므로 심혈관계 독성은 매우 놀라운 관찰이었다. 그럼에도 불구하고 시험 주관자는 이렇게 유의하게 높은 심혈관계 사망률(톨부타마이드 처치군에서는 12.7%, 비처치군에서는 4.9%)은 이 약물을 지속적으로 사용하는 것이 비윤리적이라고 느꼈다는 것을 의미한다. 이 결론은 이전의 의학적 의견에 반대되는 것이고, 연구 방법과 결론은 심사와 관찰자들의 철저한 비판을 받게 된

다. 후에 이 임상시험과 그 결과에 관한 보고서 등을 평가하기 위해 위원회가 구성되었다. 심혈관계질환으로 인한 초과된 사망률은 위원회의 자료의 재분석에 의하여 입증되었으며, 특별히 여성 노인에서 높게 나타났다.

이 위원회는 이 당뇨병 관련 공동 임상시험의 조직과 효율은 상당히 모범적이며 다른 여러 임상시험들보다 월등하다고 평하면서 몇몇 문제점들을 지적하였다. 첫째, 1969년 톨부타마이드의 사용을 중지한 것은 증거가 충분한 것은 아니었지만, 시험 주관자의 환자에 대한 윤리적 입장에서는 흠이 될 만한 것은 아니다. 둘째, 초기 질병 상태의 몇 환자들은 표준 의료행위에서 경구제가 필요하다고 보이나 것이 약물 독성에 비뚤림을 가져왔다고 하기는 힘들다. 셋째, 무작위배정 과정의 결과로 어떤 기관에서 처치군에서의 남성의 비율이 높아질 수 있지만, 이러한 우연한 성별의 차이는 설명이 불가능하다. 넷째, 톨부타마이드와 위약간의 사망률의 차이의 모든 원인이 통계적으로 유의하지는 않았지만, 그 근거가 약물에 비하여 다소 낮았다. 그리고 여러 환자들이 초기 처치를 유지하지 않았다. 그러나 재분석을 통해 결과에 변화가 없기에 프로토콜에 대한 이러한 약간의 비준수가 허용되었다. 마지막으로 임상시험에서는 고정된 량으로 톨부타마이드를 투여했지만 일상적인 의료행위에서는 가변적으로 투여된다. 이러한 문제점들을 지적하면서 위원회는 약물 유해성에 대한 증거가 어느 정도 타당하다고 여겼다. 이렇게 톨부타마이드 부작용에 대해 위원회가 결론을 내렸으나, 현재까지 톨부타마이드는 당뇨병 치료에 보편적으로 쓰이고 있다. 단일의 임상시험의 결과가 통계적으로 의미가 있을지라도, 의학적 견해가 쉽게 바뀌지 않는다. 그리고 이러한 발견은 다른 연구에 의해 반복될 수도 있기 때문이다. 이 연구의 결과는 후에 수행된 톨부타마이드에 관한 다른 무작위배정시험에 의한 결과와 일치하지 않았다. 이는 통계적으로 의미 있으며 기대하지 않은 결과를 보인, 한 번의 임상시험으로 확립된 의학적 견해를 흔들기는 어렵다는 점을 보여준다.

1.3.3 미국에서의 암 화학요법

1948년 처음으로 급성백혈병 어린이 환자에 대해 아미노프테린(aminopterin)의 치료효과에 대한 임상사례 보고들이 있었다. 그러나 이 사례들에는 대조군 시험이 수행되지 않았다. 치료되지 않은 질병은 일정한 치명적 결과를 초래하므로 처치되지 않은 대조군은 유용하지 않다고 여겨졌기 때문이었다. 이러한 초기 연구의 대부분은 10명 정도의 환자를 대상으로 하였으며, 30%의 환자만이 치료 효과의 평가에 응답하여 매우 적은 숫자만을 포함하였다. 이렇게 비교할 수 없는 적은 수의 대상자에서는 다양한 약물 투여나 투여 일정에 따른 치료효과의 차이는 쉽게 파악되지 않기 때문에 많은 어려움이 있었다.

그러므로 1954년 미국 국립암센터(National Cancer Institute)는 급성백혈병에 대한 6-메르카오토퓨린(6-mercaotopurine)과 메소트렉세이트(methotrexate)의 치료효과에 대해 무작위적 임상시험을 수행하였다. 이 임상시험에는 다섯 기관이 공동으로 참여하여 충분

한 수의 환자들(56명)에 대해 약물과 투여일정의 차이와 치료효과에 대한 비교시험을 실행하였다. 또한 1955년 nitrogen mustard의 성인 악성종양 치료효과 관련 임상시험을 국립암센터의 지원 가운데 미국 동부해안 5개 기관에서 공동으로 수행하였다. 이들은 nitrogen mustard와 티오 테파(thio-tepa, thio-tri ethylene phosphor amide)의 치료효과에 대해 연구하였다. 이러한 화학적 암치료제에 대한 초기 임상시험의 긍정적 결과와 암 연구를 위한 자금지원으로 여러 기관들이 공동으로 참여하여 다기관 항암치료제 임상시험들을 활발하게 실시하였다.

그러나 1970년대까지 수행된 이러한 임상시험들을 지금의 임상시험 기준에 견주어 보면 대부분 부적절하였다. 환자들은 암이 상당히 진행된 상태에서 임상시험에 참여하였는데 이는 단기단의 화학요법으로 종양크기를 일시적으로 줄이기 위해서였다. 실제로 이 임상시험 대부분의 최종 목표는 환자의 생존이 아니었으며 환자에 대한 추적 관찰은 매우 드물었다. 게다가 초기 약물평가는 질병 특이적이지 않았으며 모든 병변들에 대한 무작위적이지 않은 제 2상(phase II) 연구였기에 약물투여 효과에 대한 해석이 어려웠다. 이러한 문제들도 있었지만 초기 공동임상시험은 현대 종양 임상시험을 위한 기반을 마련하였다. 종양의 반응 평가, 환자 수행(patient performance), 약물 독성 등에 대한 평가 기준과 임상시험 프로토콜에 대한 상세한 정의와 임상시험결과에 대한 통계적 분석 기준을 제시하였다.

1970년대부터 미국의 ECOG(the Eastern Cooperative Oncology Group)은 유방암과 림프종에 대한 효과적인 병용 약물의 발전에 상당한 기여를 하고 있다. 이러한 공동임상시험 수행을 통해 임상시험의 긍정적 결론보다는 정확한 결론을 추구해야 한다는 점이 강조되었다. 이들 공동임상시험으로 비교군 없이 진행되는 단일군 임상시험 결과에 대하여 비판적 검토나 치료효과 타당성 확증이 가능하였다. 또한 ECOG는 유방암에 대한 외과적 수술과 병용할 수 있는 약물의 치료효과에 대한 임상시험을 수행하여, 폐경전 환자에 대한 CMF(사이클로포스파마이드, 메소트렉세이트, 5FU)의 놀라운 치료효과를 발표하였다. 이 결과 세계적으로 유방암에 대한 외과 수술 보조제에 관한 많은 무작위 시험들이 수행되었으며 의미 있는 결과가 발표되었고 임상시험은 효율과 조직 면에서 더욱 진척되었다.

현재 미국에서는 종양 관련 공동임상시험들은 과학적으로 통계적으로 잘 구성된 체계 안에서 일관성 있게 발전하고 있다. 또한 지역 병원의 종양치료 지식과 치료법을 더욱 증진시키기 위한 '종양 통제' 프로그램이 지난 수년간 진행되었다. 이 프로그램을 통해 지역 병원들이 ECOG나 다른 공동기관들의 임상시험에 적극 참여할 수 있게 되었다. 이러한 참여를 통해 종양관련 임상시험의 높은 기준들을 각각 지역 병원들도 공유하여 지역의 환자들에게 더 많은 이익을 줄 수 있었다.

1.3.4 급성심근경색증 치료

급성심근경색증 치료관련 임상시험에 대해서는 항응혈제(anticoagulant)와 혈소판활성제(platelet-active drug)에 대한 시험을 살펴보고자 한다. 심근 경색증 발병 후 항응혈제의 잠재적인 유효성을 처음으로 알게 된 것은 1940년대 중반이었고, 미국 심장학회에서는 1948년부터 항응혈제의 치료효과에 대해 지지하였다. 이러한 지지는 경색 후 항응혈제로 처치된 군에서 반 수 이상 치명률이 감소하였다는 결과에 의한 것이었다. 그런데 1977년 차머스(Chalmers)는 54% 사망률 감소를 보였던 항응혈제에 관한 1960년대 이전의 여러 임상시험에서는 위약이나 비처치에 대한 무작위적 대조군이 없었으며 18건의 임상시험에서 볼 수 있는 대조군은 초기 처치를 받지 않은 환자 등, 과거 대조군(historical control group)이었을 뿐이라고 주장하였다. 또한 이 임상시험들에서는 피험자 선택에 대한 비뚤림이 있었다. 피험자인 환자들은 대부분 회복 가능한 환자들로 제한되었으며 과거 대조군에서 병세가 심한 사람은 제외되지 않았다. 1963년에서부터 1973년까지 수행된 세 가지의 무작위 임상시험에서는 항응혈제를 통한 21%의 사망률 감소를 보고하였다. 결과적으로 항응혈제 치료효과에 대한 과도한 주장은 약화되었지만 여전히 급성심근경색증 환자 항응혈제 치료가 이익을 준다는 주장을 뒷받침한다. 이러한 항응혈제 사례를 통해 얻을 수 있는 교훈은 임상연구에 대한 더욱 개선된 기준의 필요성하다는 점이었다. 오늘날의 향상된 표준의 임상시험이 이와 같은 잘못된 시험의 반복을 막고, 더 나은 치료법을 찾아 낼 수 있게 할 것이다.

혈소판활성제는 지난 10년간 심장병 예방의 2차 약물로 쓰여 왔으며, 혈소판활성제가 가지는 심장관상동맥질환의 2차 예방효과에 대한 관심은 계속 증가되었다. 1980년 피토(Peto)는 아스피린의 치료효과에 대해 약 10,000 명의 환자를 대상으로 대규모의 임상시험을 수행하였다. 이 시험은 질적으로 높았으나 결과에 대한 해석이 어려웠다. 연구주제는 ‘아스피린을 투여하면 심장병 재발률이 낮아진다’는 간단한 것이었으나 사실상 임상시험에서는 용량과 복용 시간 등의 많은 문제가 나타났다. 한 시험에서는 심근경색 후 가급적 짧은 시간 안에 투여된 일회 복용량의 값에 대한 평가가 이루어져야 했으며 두 연구는 경색 후 몇 달 동안의 일일 복용량에 대한 평가가 같이 진행되어야 했다. 또 다른 문제는 각각의 연구에서 아스피린 처치 군에서 5-6명의 사망률 저하는 관찰되었지만, 통계적으로 유의하지 않았다. 전체적으로 치명적인 경우와 치명적이지 않은 경색 모두의 재발생률의 감소는 20%가량 위험도가 감소하였다. 이러한 허혈성 심장질환과 같은 만성 질병의 새로운 치료법을 평가하는 것은 상당한 정도의 시간과 노력이 필요하다는 것을 알 수 있다.

두 약물관련 사례에서 보았듯이 과거 임상시험들이 보여준 환자의 생존이 근본적으로 향상되었다는 결과에 대해서도 대규모의 임상시험을 통한 검증이 필요하다. 이 대규모 임상시험은 과거 임상시험의 결과보다는 대단하지 않을 수 있지만 치료에 있어서 중요한 발전을 염두에 두며 설계되어야 한다. 그러나, 미국에서 이러한 임상시험은 점점 비용이

증가하는 추세이다. 이러한 대규모 연구를 간소화하고 더욱 경제적인 연구를 수행하는 것이 요청된다.

1.3.5 제약 산업

이차세계대전 이전에는 약품 시장 판매 이전에 약품에 대해 공식적으로 임상시험이 요구되지는 않았다. 그러나 1960년대 초반의 재앙과 같은, 선천성 사지결손증을 유발한 탈리도마이드(thalidomide) 약화 사건으로 미국과 영국정부는 약품관련 규제를 강화하였다. 1968년 영국은 의약품 안전성 위원회(the Committee of Safety of Medicines)를 구성하여 임상시험과 시장판매 이전에 공식적인 허가를 의약품에 요구하였다. 미국은 1962년부터 의약품에 대해 적절하게 비교된 시험(adequated well controlled trial)을 요구하였으며 1969년 식약청(Food and Drug Administration, FDA)를 조직하여 의약품에 대한 무작위 비교시험을 강화하였으며 의약품 안전에 관한 여러 지침들을 개발하였다.

정부 규제 강화 이후에 미국과 영국 등에서 의약품에 대한 임상시험들이 이전보다 자주 수행되었다. 이런 임상시험의 최대 유익은 새로운 약품 처치에 대한 평가이며 이러한 임상시험에 제약 회사들은 막대한 연구비를 투자하였다. 특히 항생제, 신경안정제, 심혈관계 등의 분야에서 상당한 임상시험과 연구비가 투자되었다. 약제 실험실에서 개발된 약품에 대해 10,000여회의 임상시험이 수행되었으며 이러한 약품들 중 20%만이 시장에서 판매되었다. 이들 약품이 개발 후 임상시험부터 판매되기까지 7-10년이 걸리는데 이 시간의 반절이 임상시험에 할당된다.

1.3.6 임상시험의 세계화 경향

1990년도부터 임상시험의 세계화 경향이 두드러지게 되었다. 신약개발 과정에서 국가마다 임상연구의 과학적, 윤리적 기준과 의료 제도의 차이는 해당지역에서 행해진 임상연구 자료를 다른 국가에서 직접 적용하는 데에 장애로 작용하게 되자, 이를 표준화하려는 움직임이 시작되었다. 1989년 세계보건기구의 의약품위원회(Drug Committee)를 통하여 시작된 이 움직임은 이후 1991년부터 미국, 유럽공동체, 일본의 3개 지역 또는 국가를 한 단위로 하여 의약품의 개발과 관련한 연구방법론, 임상시험, 임상시험관련 윤리적 요구, IRB제도의 운영 등까지 폭넓은 통일화 작업으로서 ICH(의약품 국제조화회의, International Conference on Harmonization)라는 이름으로 2년에 한번씩 제도적 보안을 점검하게 되었고, ICH에서 결정된 사항은 3개 지역 또는 국가의 관련 법규, 지침 등의 개정으로 이어지게 되었다. 이러한 과정에서 세계보건기구는 ICH의 참관인 자격으로 참가하여 이러한 통일된 제도를 제3의 지역권(ICH 당사국이 아닌 국가들)으로의 전파 역할을 담당하게 되었다.

1996년 임상시험에 관한 지침이 ICH-GCP로 국제적으로 표준화된 이후에 임상시험의

세계화는 더욱 가속화되었다. 2001년도 미국 보건성 감찰국은 ‘임상시험의 세계화 - 피험자 보호에서 점증하는 도전’이라는 제목의 보고서에서 지난 10여년 동안 미국 식품의약품 안전청에 허가용으로 제출되는 임상시험에 외국에서 수행되는 임상시험이 급증하였음을 보고하였다. 미국, 유럽, 일본 등 선진국의 제약기업은 개발도상국의 시장 가능성과 피험자 모집의 용이, 비용절감 등의 이유로 세계 각 국에서 연구자 및 피험자를 모집하였고 이러한 경향은 당분간 계속될 것으로 보인다. 임상시험에 대한 교육 및 제도 정비가 제대로 이루어지지 않고 인프라가 갖추어지지 않은 개발도상국에서 급증하는 임상시험은 제3세계의 피험자 보호에 관한 윤리적인 문제를 제기하고 있다.

본 장에서는 역사적 발전과정을 통해 1950년 이전에 어떤 과학적 방법이 임상시험에 어떻게 적용되었는지 그 과정과 결과와, 1950년 이후 임상시험이 가지고 있는 문제점과 이를 극복하기 위한 과학적 방법 개선에 대하여 알아보았다. 임상시험에 관계하는 전문인력들이 임상시험의 역사적 흐름을 파악함으로써, 임상시험의 과학적 방법이 발전되어온 과정을 알고, 현재까지 질병의 치료법을 발전시키기 위하여 다종 다양한 임상시험을 수행하는 과정에서 발생하는 많은 문제점을 인식함으로써 앞으로의 임상시험에 대한 개선의 노력이 필요하다는 것을 역사적 교훈을 통해 알 수 있게 한다.

제2장 임상시험의 윤리

2.1 임상시험에서 윤리적 고려의 필요성

신약을 비롯한 새로운 치료법이 실제로 상용되어 사용되기 위해서는 유효성과 안전성이 입증되어야 한다. 이 과정은 실험실 연구와 동물 실험을 거쳐 궁극적으로는 인체에 직접적인 연구, 즉 임상시험을 통해서만 가능하다. 임상시험에서는 그 연구의 대상이 되는 사람, 즉 인간 피험자(human subject)가 유효성과 안전성이 확립되지 않은 시험약으로 시험대상이 되기 때문에 종종 위험에 처해질 수 있다. 또한 임상시험 과정에서 피험자는 목적이 아니라 수단이 될 수밖에 없다. 임상시험에서 피험자가 이득을 보는 경우도 있겠지만, 본질적으로 임상시험은 피험자 자신을 위한 것이 아니라 미래의 환자를 위해 임상적으로 유용한 지식을 창출하는 연구인 것이다. 일상적인 진료 상황에서는 환자의 치료와 건강증진이 목적이 되기 때문에 환자의 상태에 맞게 용량을 조절할 수도 있고 치료약물을 언제라도 바꿀 수 있으며, 시험약으로 바꾸기 위해 치료를 일정기간 중단한다든지 약물을 무작위로 배정한다든지 하는 일은 생기지 않는다. 반면 임상시험의 경우, 피험자가 해당 시험약물로부터 도움이 될 수 있는 환자라고 할지라도 연구 상황에서는 미리 계획된 연구계획서에 미리 기재된 약물과 용량을 투여받고 병용금지약물인 경우 표준치료제라도 사용하지 못하는 수가 있다. 현대임상시험의 표준연구방법인 위약대조 무작위 양측 눈가림 연구인 경우, 연구자인 의사와 피험자의 의지와 상관없이 일정한 수의 피험자는 약물 성분이 없는 위약을 배정받아 연구가 종료될 때까지 치료약 성분은 투여받지 못하게 되는 것이다.

임상시험 과정에서 피험자는 자신을 위한 것이 아니라 미래의 환자와 더 나아가서는 사회를 위하여 연구에서의 수단이 될 수밖에 없기 때문에 임상시험은 국제적으로 정해진 엄격한 임상시험의 윤리 지침에 따라서 수행되어야 한다. 임상시험의 과정 중에서 피험자의 인권이 침해되거나, 안전이나 복지가 위협받거나 착취되지 않도록 연구자와 연구기관, 윤리위원회, 정부 관계 기관 등의 공동의 노력이 있어야 한다. 특히 피험자에게 이득이 없는 비치료적 임상시험의 경우나 건강한 피험자를 대상으로 하는 연구, 스스로 연구참여에 동의할 수 없는 취약한 피험자의 경우 보다 엄격한 윤리적 기준에 따라 연구가 수행되어야 할 것이다.

2.2 임상시험 윤리의 역사적 배경과 임상시험의 전문 지침

2.2.1 뉘른베르크 강령 (The Nuremberg Code)

의학연구윤리는 과학 및 의학 발전의 미명 하에 의료인들이 살인, 고문, 잔학행위를 일삼아 전 세계인들에게 경종을 울렸던 뉘른베르그 재판을 기점으로 뉘른베르그 이전 시기(pre-Nuremberg era)와 뉘른베르그 이후 시기(post-Nuremberg era)로 나눌 수 있다. 뉘른베르그 강령은 전세계적 차원에서 인간대상실험과 관련된 윤리적, 법적 문제들을 제기하였다. 의학연구와 관련된 여러 현장과 규정 중에서 가장 오래된 것은 1947년에 만들어진 ‘뉘른베르그 강령’이다. 뉘른베르그에서 열린 전범재판에서 나치독일 정부의 지원 하에 유대인 및 다른 소수민족들을 대상으로 한 극악한 인체실험에 참여했던 과학자와 의학자들이 전범으로 사형을 포함한 처벌을 선고받았다. 이때 최종판결문의 일부로 10가지 조항의 ‘허용가능한 의학실험’에 대한 국제적 기준으로 발표된 것이 뉘른베르그 강령으로 불리게 되었다. 최초의 의학연구윤리 강령으로 이후 의학연구 윤리규정의 기초가 된 이 강령은 인체관련연구에서 ‘피험자의 자발적인 동의는 절대적으로 필수적’임을 명시하였다. 또한 과학적인 목적을 위해서만 연구를 수행하여야 하며, 피험자의 건강과 복지가 절대적으로 보호받아야 하고, 적절한 시설을 갖춘 곳에서 적합한 자격이 있는 연구자만이 연구를 할 수 있으며, 피험자는 언제라도 연구 참여를 그만둘 수 있다는 내용이 들어 있다.

1) 인간대상실험 대상자의 자발적 동의는 절대적으로 필수적이다.

이것은 실험대상자가 동의를 할 수 있는 법적 능력이 있어야 한다는 의미이며, 어떠한 폭력, 사기, 속임, 협박, 술책의 요소가 개입되지 않고, 배후의 압박이나 강제가 존재하지 않는 가운데 스스로 자유롭게 선택할 수 있는 권한이 주어진 상태이어야 하며, 이해와 분명한 지식에 근거한 결정을 할 수 있도록 충분한 지식과 주관적 요소들에 대한 이해를 제공하여야 한다는 의미이다. 후자를 충족시키기 위해서는 실험대상자가 내린 긍정적인 결정을 받아들이기 전, 그에게 실험의 성격, 기간, 목적, 실험 방법 및 수단, 예상되는 불편 및 위험, 실험에 참가함으로써 올 수 있는 건강 혹은 개인에게 올 영향에 대하여 알려야 한다.

동의를 질(quality)을 보장하기 위한 의무와 책임은 실험을 시작하고 지도하며 참여하는 개개인에게 있다. 이것은 타인에게 법적인 책임을 지지 않고서는 위임할 수 없는 개인적 의무이자 책임이다.

2) 연구는 사회의 선을 위하여 다른 방법이나 수단으로는 얻을 수 없는 가치 있는 결과를 낼만한 것이어야 하며, 무작위로 행해지거나 불필요한 연구이어서는 안된다.

3) 연구는 동물실험 결과와 질병의 자연경과 혹은 연구 중인 여러 가지 문제에 대한 지식에 근거를 두고 계획되어야 하며, 예상되는 실험 결과가 실험 수행을 정당화할 수 있어야 한다.

4) 연구는 불필요한 모든 신체적, 정신적 고통과 상해를 피하도록 수행되어야 한다.

- 5) 사망이나 불구를 초래할 것이라고 예견할 만한 이유가 있는 실험의 경우에는 의료진 자신도 피험자로 참여하는 경우를 제외하고는 시행되어서는 안된다.
- 6) 실험에서 무릅써야 할 위험의 정도가 그 실험으로 해결 될 수 있는 문제의 인도 주의적 중요성보다 커서는 안된다.
- 7) 손상과 장애, 사망 등 매우 적은 가능성까지를 대비해서 피험자를 보호하기 위한 적절한 준비와 적합한 설비를 갖추어야 한다.
- 8) 실험은 과학적으로 자격을 갖춘 사람만이 수행하여야 한다. 실험에 관련되어 있거나 직접 수행하는 사람은 실험의 모든 단계에 있어서 최고의 기술과 주의를 기울여야 한다.
- 9) 실험을 하는 도중에 피험자는 자기가 육체적, 정신적 한계에 도달했기 때문에 더 이상 실험을 못하겠다는 생각이 들면 실험을 끝낼 자유를 가진다.
- 10) 실험 과정에서, 실험을 주관하는 과학자는 자신에게 요청된 성실성, 우수한 기술과 주의 깊은 판단에 비추어, 실험을 계속하면 피험자에게 손상이나 불구, 또는 사망을 초래할 수 있다고 믿을 만한 이유가 있으면 어떤 단계에서든지 실험을 중단할 준비가 되어 있어야 한다.

이차세계대전 중의 나치독일의 인간대상실험은 세계인들에게 커다란 충격을 주었다. 전쟁 후 인간대상실험을 자행했던 의사들은 과학적 업적으로 저명한 의사들도 있었고, 보건 분야에 행정적인 기여를 많이 했기 때문에 잘 알려진 사람들도 있었다. 가장 충격적이었던 사실은 의료인의 역사상, 최대의 규모로 가장 잔인한 일을 의료인들이 자발적으로 과학의 이름 아래 자행했다는 점이었다. 전쟁 전 나치 독일의 의술과 보건의료정책은 매우 근대적이었고 선진적이었으며, 독일인들은 과학적으로 가장 재능 있는 민족이었기에 의학윤리에 더욱 큰 심각한 문제를 던지게 되었다. 이것이 준 교훈은 과학은 그 자체로 민주적이며, 비정치적이고, 선한 것이 아니며, 첨단 과학과 이데올로기가 결합되면 더 무서운 결과를 낳을 수 있다는 것이었다. 따라서 개별 의학자, 과학자 개개인의 양식에 의학연구를 다 맡기는 것이 아니라 전 세계적으로 ‘허용가능한 의학실험’의 원칙을 정하고 준수하는 일이 중요해진 것이다. 실험담당자의 자격이나 허용가능한 의학 연구 범위 등 준수사항이 정해져 있는데, 가장 본질적인 원칙은 피험자의 자발적 동의와 이를 위한 충분한 정보제공이다. 즉, 실험의 목적·성격·방법·수단 및 예기되는 위험 등에 대하여 충분히 알려 주고 난 다음의 자발적 동의가 인간대상 실험을 행하기 위한 절대적 전제라는 것이다.

2.2.2 전문적 지침으로의 발전: 헬싱키 선언 (Declaration of Helsinki)

뉘른베르그 강령이 법조인에 의한 지침이라면, 의사들에 의한 의학연구의 전문지침으

로서 오늘날 인체대상 연구의 가장 대표적인 윤리기준이 된 것은 1964년 세계의사회에 의해 제정된 ‘헬싱키 선언’이다. 헬싱키 선언은 세계시민이며 의학연구자라면 반드시 숙지하고 있어야 할 국제적인 의학연구윤리의 기준이다. 이 선언의 내용은 서문, 모든 의학 연구에 해당되는 기본원칙, 의학적 치료를 겸한 의학연구를 위한 추가원칙의 세 부분으로 되어 있다.

1953년 세계의사회(World Medical Association, WMA)는 인간대상실험의 문제를 전문적으로 다루기 시작했다. 법조인들이 재판을 위해 만든 뉘른베르그 강령보다 더 나아가, 의사들이 의사들을 위해서 전문적인 지침을 만들 필요가 있다는 점이 논의되기 시작했던 것이다. 또한 ‘새 진단 및 치료방법에 대한 실험’과 ‘비치료적 실험’을 구분할 필요가 생겼기 때문이었다. 뉘른베르그 강령이 가지는 한계와 문제점에 대한 검토도 이루어졌으며, 새롭게 추가되어야 할 원칙들도 논의되었다. 그 결과 1954년 8차 세계의사회 회의에서는 ‘인간대상실험에 관한 결의: 연구와 실험 종사자를 위한 원칙’이 채택되었다. 그 내용은 1) 실험은 언제나 개개인에 대한 일반적인 존중의 원칙을 지키는, 자격을 갖춘 과학자들에 의해서 수행되어야 하고, 2) 의학실험의 첫 번째 결과는 항상 사리분별과 조심성을 가지고 발표하여야 하며, 3) 인간대상실험의 일차적 책임은 연구자에 있고, 4) 건강한 피험자에 대한 실험에서 연구자는 충분히 정보를 제공한 뒤 자유의사에 의한 동의를 구하는 모든 절차를 취해야 하며, 5) 대담한 수술이나 치료법은 오직 절박한 상태의 환자에게만 행해질 수 있다는 것이다.

1954년부터 1960년 사이에 ‘의료윤리위원회’는 활동을 계속하여, 5개 조항을 수정하고 발전시켜서 ‘헬싱키 선언’을 제시하였다. 헬싱키선언은 사람을 대상으로 하는 생명의료 연구와 관련하여 의료진에게 지침이 되는 권고 사항을 담은 것으로서 1964년 핀란드 헬싱키에서 열린 세계의사회 제18차 총회에서 채택되었다. 헬싱키 선언의 어디에도 명시적으로 뉘른베르그 강령에 대한 직접적 언급은 없지만, 이 선언은 뉘른베르그 강령에 많은 영향을 받아 만들어진 것이었다. 둘 사이의 가장 큰 차이는 헬싱키 선언이 ‘치료적 실험’과 ‘비치료적’ 실험을 구분한 것이다. 즉 건강한 피험자에게 대한 실험에서 지켜야 할 윤리적 원칙은 환자를 대상으로 한 실험에도 지켜져야 한다는 것을 명시했다.

헬싱키 선언에 대한 주요 개정은 1983년부터 1989년 사이에 이루어졌는데, 주된 차이는 윤리성 심사를 위한 위원회에 대한 규정을 첨가한 것이다. 또한 동의불능자에 대해서는 법적 대리인의 동의만으로 가능하도록 했다. 헬싱키 선언의 채택 이후 의학연구자 및 생명과학연구자들은 구체적이고 현실적인 전문 지침으로서 헬싱키 선언을 준수하게 되었다. 특히 전문 학술지에 논문을 게재하기 위해서는 헬싱키 선언의 원칙을 준수해야 하기 때문에 헬싱키 선언은 각 나라와 연구 기관에서 연구윤리 및 심의 지침을 만드는 주요 원칙 및 가이드라인으로 수용되고 있다.

표 2.1. 대표적인 의학연구 윤리 지침 및 강령

명 칭	연도	발표국	내 용
뉘른베르그 강령	1947	연합군 재판부	인체를 대상으로 실험을 할 때 지켜야 할 10가지 원칙을 제시
헬싱키 선언	1964	세계 의사회	뉘른베르그 강령의 원칙에 1) 임상연구와 비임상연구의 구별 2) 대리인 동의 3) 원칙준수를 위한 제도적 절차가 추가됨
벨몬트 보고서	1979	미국	인간 피험자 대상 연구의 윤리적인 기본원칙을 제시하여 이후 연구관련 정책의 기틀을 마련함
ICH-GCP	1996	미국 유럽 일본	신약개발을 위한 임상시험의 지침을 표준화된 국제 지침을 마련함
미국보건성 인간피험자 보호 규정	1991	미국	미국 내에서 수행되는 인간대상 연구의 윤리적인 요구조건들, 특히 IRB의 구성, 피험자 동의, 기금지원 등에 대한 지침을 제공함
의약품임상시험관리기준 (KGCP)	2000	한국	한국 내에서 수행되는 신약개발을 위한 임상시험의 지침을 마련함
한국의사윤리지침	2001	한국	연구에 종사하는 의사들을 위한 기본적인 윤리지침을 제공함
생명윤리및안전에관한법률	2005	한국	국가생명윤리위원회, 기관생명윤리위원회, 배아생성 및 연구, 유전자 검사 연구에 대한 법 규정

2.2.3 벨몬트 보고서 (The Belmont Report)

세계의사회의 선언과 헌장들은 의학연구에서 국제적으로 통용되는 기본적인 기준들을 마련하였지만 각국의 실정에 맞는 보다 상세한 윤리기준을 만들 필요성이 있었다. 1974년 설립된 미국의 ‘생명의학 및 행동 연구 관련 인간 보호를 위한 국가위원회’에 의해 1979년 간행된 벨몬트 보고서는 연구윤리의 기본 원칙을 세 가지로 요약하고 있다. 첫째, ‘인간 존중의 원칙’은 개개인은 자율적인 행위자들로 존중받아야 하며, 자율성이 제한된 개인은 보호받아야 한다는 것이다. 둘째, ‘선행의 원칙’은 피험자의 복지와 안녕을 지켜야함을 명시한 것으로 피험자에게 해를 끼치지 말며, 가능한 이익을 최대한으로 하고 가능한 손실을 최소화하라는 것이다. 셋째, ‘정의의 원칙’은 피험자를 선택할 때에나 실험 결과를 누리는 데 있어서 공평해야 한다는 것이다. 1979년 제출된 벨몬트 보고서는 한 국가에서 보고서로 발표된 것임에도 불구하고, 연구윤리의 기본 원칙을 간결하고도 포괄적이며 분명하게 표현되어서 이후 국제지침, 및 각국의 국내 지침에 중요한 길잡이가 되는 문서이다.

2.2.4 국제 표준화 임상시험지침 (ICH-GCP)

1990년대 들어서 제약회사들의 세계적 연합체인 국제제약사협회(International

Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations, IFPMA)에 의해 국제 표준화 임상시험지침(International Conference on Harmonization-Good Clinical Practice Guidelines, ICH-GCP) 확립이 주도되었다. 미국, 유럽, 일본 등 선진국에서의 신약 개발 및 개발된 약품의 승인에 있어서 약품의 품질(quality), 안전성(safety), 효능(efficacy)을 시험하는 통일된 기준을 마련하는 일이 시급했기 때문이었다. 임상시험지침(Good Clinical Practice, GCP)이란 인간 피험자를 포함하는 연구의 계획, 실행, 기록, 보고 등을 위해 국제적으로 인정된 윤리적·과학적 기준을 말한다. 임상시험지침의 준수는 피험자의 권리, 안전, 복지가 보호되며 연구결과가 신뢰할 만 하다는 것을 보증해주는 의미를 지닌다. 1996년 만들어진 이 지침의 목적은 미국, 유럽연합, 일본 3개국의 임상시험 기준을 통일하여 이들 국가의 담당 정부부처에서 임상연구자료를 상호 승인할 수 있도록 하기 위함이었다. 이 지침의 정신은 헬싱키 선언에서 제시된 원칙과 그 맥을 같이하고 있다. ICH회의에서 통일화 된 여러 연구지침 중 ICH-E6 Guideline (ICH-GCP)의 채택으로 그간 미국, 유럽공동체, 일본, 3개 지역 또는 국가에서 독립적으로 발전되어온 IRB제도를 통합하게 하는 지침서로 발전되었다. 이 지침서가 완성되자 선진국의 제약회사들은 임상연구자들에게 임상시험을 의뢰할 때 이 지침서를 준수하여 줄 것을 요청하였고 따라서 이 지침서는 국제적으로 널리 사용되고 있다. 이 지침서의 준수여부는 서구의 다국적 제약회사가 외국 기관에 임상시험을 의뢰하거나 외국 기관의 임상시험 참가 요청을 거절할 때에도 그 기준으로 사용되고 있다.

2.2.5 의약품임상시험관리기준 (KGCP)

식품의약품안전청에서 개정고시한 2001년 의약품임상시험관리기준(Korean Good Clinical Practice, KGCP)은 위에서 언급한 임상시험의 윤리 지침과 그 맥을 같이 하고 있다. 기본원칙과 관련한 제3조에서 의약품임상시험관리기준은 임상시험은 헬싱키 선언에 근거한 윤리규정 등에 따라 수행되어야 함을 명시하고 있다. 국내에서 수행되는 의약품 임상시험은 이 관리기준을 준수하여야 한다. 이 지침은 헬싱키 선언에서 제시된 기준과 국제 표준화 임상시험지침에서 요구하는 윤리기준을 만족시키는 국제적 수준의 임상시험 지침이다. 국내에서는 인간을 대상으로 하는 연구와 관련하여 처음으로 제정된 체계적인 국제수준의 지침이므로 임상시험 연구자 뿐 아니라 의학연구자나 생명과학자연구자들도 숙지하고 따라야 할 주요한 연구지침이다.

2.3 임상시험의 윤리 원칙

인간 피험자에 관한 윤리적 원칙들 중 가장 근본적인 것은 위에서 언급한 ‘벨몬트 리포트’에서 명시되어 있다. 여기서 제시된 세 가지 윤리적 원칙들, 즉 인간존중의 원칙, 선

행의 원칙, 정의의 원칙은 의학연구에 관련된 역사적 교훈과 연구 윤리에 적용할 수 있는 인류의 윤리적 원칙들을 응집한 것으로 볼 수 있다. 이 세 가지 원칙은 임상시험 및 의학 연구 윤리 뿐 아니라 생명의료윤리의 원칙으로도 널리 받아들여지고 있다.

2.3.1 인간존중의 원칙

인간존중(respect for persons)의 원칙은 인간 존엄성의 존중과 개인 자율성(autonomy)의 존중, 그리고 자율성이 저하된 인간에 대한 특별한 보호를 내용으로 한다. 이 원칙이 지켜지기 위해서는 연구자가 피험자에게 시험의 내용을 충분히 설명하고 이에 근거한 자발적 동의를 얻는 것이 무엇보다 중요하다. ‘충분한 설명에 근거한 동의(informed consent)’란 세 가지 요소, 즉 정보, 의사결정능력, 자발성을 전제로 한다. 첫째, 피험자는 연구과정, 연구목적, 예상되는 위험과 이득, 시험에서 제시된 방법 이외에 선택할 수 있는 다른 치료법, 참여거부권과 중도탈퇴권 등에 관한 충분한 정보를 제공받아야 한다. 둘째, 피험자는 제공된 정보를 이해할 능력이 있어야 한다. 만일 피험자가 문맹이거나 어린아이라면 연구자는 문서동의서 대신 말이나 그림을 통해서 정보를 전달한 뒤 동의를 구해야 한다. 단, 피험자가 미성년자, 정신지체자, 말기환자, 혼수상태인 경우에는 피험자의 이익을 가장 잘 대변할 수 있는 대리인이 연구 참여 여부를 결정할 수 있다. 셋째, 승낙은 반드시 자발성에 근거해야 한다. 피험자는 연구 참여 여부를 결정하는 데 있어서 강압이나 부당한 강요를 받아서는 안 된다. 또 죄수나 군인 등 취약한 처지에 놓여 있는 사람들은 암묵적 압력 하에 있는 것으로 간주되어야 하고, 이들을 연구에 참여시킬 때에는 특별한 주의가 필요하다.

그러나 피험자가 동의 능력이 없거나 피험자의 동의를 얻는 것이 불가능 할 경우로서, 피험자의 적법한 대리인으로부터 동의를 얻을 시간이 불충분하며 응급상황의 경우에는 시험심사위원회의 계획서 승인하에 치료목적의 시험약을 사용하는 것이 용인된다.

또한 연구자는 피험자의 생명, 건강, 사생활, 존엄성을 보호해주어야 하며 피험자 개인정보 관련 비밀을 유지해야 하는 등 피험자의 인격에 미치는 영향을 최소화하기 위한 모든 예방조치를 강구해야 한다.

2.3.2 선행의 원칙

연구자는 위험-이득 평가(risk-benefit assessment)를 통해 예측 가능한 유해와 이득을 따져보아야 한다. 이때 단지 신체적·심리적 고통이나 상해만이 아니라 모든 가능한 위험성이 고려되어야 하며, 개인적 이득만이 아니라 연구를 통해 얻을 수 있는 사회적 이득도 고려되어야 한다. 위험·이득 평가를 수행할 때에는 다섯 가지 기본 규칙이 사용된다. 첫째, 피험자를 야만적, 비인간적으로 대우하는 일은 어떤 경우에도 정당화되지 않는다. 둘째, 위험은 최소화되어야 한다. 인간을 대상으로 하지 않고 과학적 성취가 가능하다면 인

간을 피험자로 사용하지 말아야 한다. 셋째, 상당히 심각한 정도의 위험성이 우려되는 연구에 피험자가 노출될 경우에는 그 연구가 피험자에게 직접적으로 이득이 된다거나 피험자가 자원의 의사를 명백히 밝혔다는 근거가 제시되어야 한다. 넷째, 사회적으로 취약한 사람들을 피험자로 동원할 때에는 그에 합당한 근거가 제시되어야 한다. 다섯째, 피험자로부터 동의를 구하는 과정에서 연구 참여에 따르는 위험과 이득이 상세하게 공개되어야 한다.

2.3.3 정의의 원칙

연구에 참여하는 피험자들은 공정하게 선정되어야 한다. 사회계층, 나이, 성별, 학력, 출신지역, 종교 등의 특성을 이유로 대상자 선정이 편파적이어서는 안 된다. 또한 연구자가 선호한다는 이유로 특정대상을 이득이 많은 연구에 참여시키거나, 연구자가 자의적인 이유로 특정대상을 위험한 연구에 참여시켜서는 안 된다. 그러나 아이보다는 어른을 피험자로 우선 선발하는 것, 수용시설에 있는 정신지체자나 죄수들은 특별한 경우를 제외하고는 피험자로 선발하지 않는 것 등은 정의의 원칙의 한 예일 수 있다.

질병이나 사회경제적 조건 때문에 이용당하기 쉬운 상태에 처해있는 피험자를 선발하는 것은 옳지 못하다. 마찬가지로 시설에 수용되어 이미 정신적으로 약해진 사람에게 과중한 부담을 지우는 것은 사회 윤리상 옳지 못하다. 비치료적인 연구일수록 사회적인 짐이 적은 사람들을 피험자로 채택해야 한다. 이러한 사회 정의의 예로서, 신약개발시 인간에서 처음 그 가능성을 검토하는 임상 제 1상 시험에서는 일반적으로 정상인이 환자에 앞서 피험자로 선정되는 것을 들 수 있다.

2.4 임상시험에서 취약한 피험자의 보호

임상시험에서 항상 유념하여야 할 사항은 취약한 입장에 있는 연구대상집단에 대한 특별한 주의와 보호이다. 제 1절에 언급하였듯이 피험자가 된다는 것은 지식을 위한 연구에 수단으로 취급되거나 착취될 가능성이 있으며, 임상연구의 역사에서 사회의 약자들이 피험자로서 희생을 당한 경우가 적지 않았기 때문에 취약한 피험자에 대한 윤리적 고려는 아무리 강조해도 지나치지 않다.

헬싱키 선언이 언급하는 취약한 피험자는 자율성이 제한되어 동의 절차에 온전하게 참여할 수 없는 사람들로서, 경제적 또는 의학적으로 불리한 입장에 있는 자, 스스로 동의할 수 있거나 거부할 수 없는 자, 강제에 의해 동의할 우려가 있는 자, 연구로부터 개인적으로 이익을 얻을 수 없는 자, 그 연구가 자신의 치료와 관계있는 자들인데, 헬싱키 선언은 이들에 대해 법적 무능력자, 육체적 또는 정신적으로 동의할 수 없는 자 또는 법적으로 자격이 없는 미성년자 등으로 좀 더 구체화하여 명기하고 있다.

이들 취약한 피험자에 대한 임상시험 시, 시험책임자는 적용되는 법에 의거하여 법적 자격이 있는 자로부터 서면동의를 얻어야 한다. 미성년자와 같이 법적 무능력자를 대상으로 한 임상시험에서는 피험자 서면동의나 승낙 이외에도 법적으로 자격 있는 대리인의 서면동의를 요구된다. 이들 취약한 피험자 대상의 임상시험은 해당 취약한 피험자나 그 집단 전체의 건강을 증진시키기 위해 반드시 필요하거나 피험자를 법적 능력이 있는 자로 대체하는 것이 불가능한 경우에 한하여 수행될 수 있다. 만일 대리인의 사전 동의를 포함한 동의를 얻을 수 없는 자를 피험자로 하는 임상시험은 동의를 얻을 수 없게 한 육체적·정신적 상태가 그 대상 집단에 필요한 특성일 경우에만 수행되어야 한다.

2.5 충분한 설명에 근거한 서면동의 (informed consent)

임상시험의 윤리에서 반드시 준수하여야 할 원칙은 피험자의 자율성 존중이다. 임상시험 등 인간대상연구에 있어서 피험자의 복지를 위해 무엇보다 전제되어야 할 것은 피험자 자신이 그 연구의 의도와 내재한 위험에 대해 충분히 자각하고 전적으로 자유의사에 의한 동의를 표명해야만 한다는 사실이다. 통상적인 경우라면 어떤 사람이라도 자신의 건강과 복지에 반하는 일을 스스로 원할 리 없으며 타인(연구자)이 그렇게 하도록 방치하지도 않을 것이다. 즉 충분한 정보를 받은 후 스스로 한 동의(informed consent)는 피험자 자신에게 그로 인한 예상되는 피해 가능성을 수락하도록 한 것이며 이는 연구자의 부담감을 일부 덜어주고 피험자에게는 자유의사에 의해 인류의 복지 증진을 위한 연구에 헌신한다는 만족감을 줄 수 있다. 아울러 이를 통해서 인간이 다른 인간을 수단으로 대우할 수 없으며 스스로의 신체에 대한 각자의 자기결정권을 존중해야 한다는 생명의료윤리

피험자는 임상시험에 자발적으로 참여해야 한다. 임상시험 참여에 있어서 피험자에게 강압이나 부당한 영향이 없어야 한다. 강압은 순응(compliance)을 위해 피험자에게 연구자 등을 비롯한 타인이 모든 가능한 위협을 가하는 것이다. 또한 부당한 영향은 응낙을 위해 연구자가 피험자에게 과도한, 부당한, 부적당한, 부도덕한 보상이나 이익 또는 제안 등을 제공하는 것이다. 또한 피험자는 자발적으로 임상시험 참여를 거부할 수 있으며 어느 때든지 임상시험을 철회할 수 있다. 치료적 임상시험에서 환자의 임상시험 참여 거부 가 환자와 의사와의 관계를 방해해서는 안 된다.

연구자는 피험자의 임상시험 참여에 대한 동의를 문서로 받아야 하며 문서에 의한 서면동의를 어려울 경우 동의 내용을 공식적으로 문서화하고 증인을 두어 증명해 놓아야 한다. 또한 피험자가 서면동의를 할 수 없는 특별한 이유가 있을 경우 그 이유는 임상시험계획서에 명시되어야 한다.

이와 같이 ‘충분한 설명에 근거한 동의(informed consent)’의 필요성과 가치는 매우 자명하나 문제는 현실적으로 얼마나 충분한 정보를 주어야 하며, 대상 피험자가 그 정보를

확실히 이해하였는지를 어떻게 평가하며, 다른 외부 요인(bias)이 개입하지 않았는지를 어떻게 보장할 수 있는가 하는 점은 책임연구자와 연구팀, 동의를 담당한 연구자들 모두 현장에서 깊이 고민하고 실천하여야 할 과제이다.

2.6 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의

인체를 대상으로 하는 임상시험에서 반드시 지켜야 할 두 가지는 위에서 언급한 1) 피험자로부터 자발적 동의를 구하는 것과 2) 임상시험심사위원회(IRB)의 사전 심의를 포함한 윤리적인 감독(ethical oversight)을 받는 것이다. IRB 심의제도는 윤리적인 연구수행의 의무를 연구자 단독의 책임으로부터 기관에서 공동으로 책임지고 피험자 보호 및 윤리적 연구수행을 보장하기 위한 제도로 1970년대에 미국에서 본격적으로 도입되었다. 연구자는 연구를 할 때 여러 가지 이해관계가 얽혀 있기 쉬우므로 독립성을 가진 제3의 기구에서 연구시작 전에 연구계획을 심의하고, 연구 중간에도 지속적으로 심의하여 연구의 윤리성을 확보하기 위한 제도적 장치이다. 상세한 내용은 3장에서 다루어질 것이다.

본 장에서는 임상시험을 실시하는 연구자들과 임상시험 계획을 심사하는 임상시험심사위원회들에게 임상시험에서 윤리적 고려가 필요한 이유와 임상시험을 수행할 때에 윤리 원칙을 준수해야 하는 이유에 대하여 알아보았다.

제3장 임상시험심사위원회의 역할과 심의

임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)는 계획서 또는 변경계획서, 피험자로부터 서면동의를 얻기 위해 사용하는 방법이나 제공되는 정보를 검토하고 지속적으로 이를 확인함으로써 임상시험에 참여하는 피험자의 권리·안전·복지를 보호하기 위해 시험기관 내에 독립적으로 설치한 상설위원회를 말한다(의약품임상시험관리기준 1장2조 22호). 임상시험심사위원회는 피험자의 권리·안전·복지를 보호해야 하며, 취약한 환경에 있는 피험자가 임상시험에 참여하는 경우에는 그 이유의 타당성을 면밀히 검토해야 한다. 또한 피험자가 포함되는 모든 연구활동을 승인, 부결 또는 수정 요구를 할 수 있다.

임상시험심사위원회 위원은 물론 임상시험에 참가하는 시험책임자, 연구간호사, 제약회사 등의 의뢰자, 그리고 임상시험을 관리하는 정부부처 모두 임상시험심사위원회와 관련된 제반 사항을 숙지하고 있어야 한다. 21세기에는 피험자 보호에 대한 사회적 관심과 우려가 더욱 높아지고 연구의 종류 및 내용도 까다로워졌기 때문에 국제적으로 표준화된 지침에 따라 임상시험심사위원회와 관련된 제반 요구사항에 대한 엄격한 준수가 요구되기 때문이다.

3.1 임상시험심사위원회의 임무, 구성 및 운영

3.1.1 임상시험심사위원회의 임무

임상시험심사위원회는 여러 임무를 지니게 되는데, 임상시험계획에 대한 임무, 중간보고서 요구 및 감독의 임무, 승인된 임상시험을 중지 또는 보류할 임무, 임상시험을 제한할 임무 등이다.

3.1.1.1 임상시험계획에 대한 임상시험심사위원회의 임무

임상시험심사위원회는 임상시험계획에 대하여 시험계획서와 시험자, 설비, 연구방법, 피험자동의서 등을 검토하여 승인, 시정승인, 보완, 반려 또는 승인된 연구를 중지/보류할 임무가 있다.

3.1.1.2 중간보고서 요구 및 감독 임무

임상시험심사위원회는 임상시험 내용이 피험자에게 미치는 위험의 정도에 따라 시험책임자에게 적절한 주기로 보고하도록 지시하고 제출된 임상시험 중간보고서를 검토할 의무를 가진다. 중간보고서는 적어도 1년에 1회 이상 제출하여야 한다.

3.1.1.3 승인된 임상시험을 중지 또는 보류할 임무

임상시험심사위원회는 임상시험 진행 도중 피험자에게 예기하지 않았던 중대한 위험이 발생했을 경우나, 관련 법률 및 규정, 또는 임상시험심사위원회의 요구나 결정 사항에 대하여 심각하게 위반했거나 반복적으로 준수하지 않을 경우에 승인된 임상시험을 중지 혹은 보류할 의무를 지닌다.

3.1.1.4 임상시험을 제한할 임무

임상시험의 일부분이라도 관련 법규나 임상시험심사위원회의 요구사항이나 결정사항에 위배될 경우, 임상시험심사위원회는 제반 미준수 사항들이 준수될 시점까지 임상시험을 제한할 수 있다.

3.1.2 임상시험심사위원회의 구성

3.1.2.1 임상시험심사위원회 위원

임상시험심사위원회는 임상시험의 윤리적·과학적·의학적 측면을 검토·평가할 수 있는 경험과 자격을 갖춘 5인 이상의 위원으로 구성하되, 의학·치의학·한의학·약학 또는 간호학을 전공하지 않은 자로서 변호사와 종교인과 같은 1인 이상과 해당 시험기관과 관련이 없는 자 1인 이상을 포함하여야 한다. 또한 임상시험심사위원회는 임상시험기관과 연관되지 않으며 해당 임상시험기관과 연관된 사람의 가족이 아닌 사람 중 적어도 한 명을 위원으로 포함시켜야 한다.

임상시험기관장이 위원 자격에 해당되는 자를 위원으로 임명 또는 위촉하며, 위원들은 임상시험심사위원회에 의해 지정된 모든 회의에 참석할 의무를 가진다. 위원들은 임상시험심사위원회 본 회의 이전에 제출된 임상시험계획서를 독자적으로 평가해야 한다. 회의 시작 시에 이해갈등의 소지여부를 밝혀야 하고, 해당 연구계획에 대한 사항에 대한 논의나 결정에 참여할 수 없다. 문서 및 임상시험심사위원회 심의내용에 대한 비밀을 유지하고, 재정적인 책임, 심의와 관계된 보수나 지출의 환급에 대해 문서화하여 요청이 있는 경우 공개하여야 한다. 또한 자신의 성명, 직업, 소속을 공개할 의사가 있어야 한다.

3.1.2.2 임상시험심사위원회 위원장

위원장은 임상시험심사위원회 위원 중에서 위원들이 지명하여 선출한다. 위원장은 모든 적용 가능한 규제조항의 준수를 확인할 책임을 가진다. 위원장은 임상시험심사위원회 운영 및 위원회의 회무를 통할하며 임상시험심사위원회를 대표한다. 또한 관계법규에 따라 피험자의 권리와 복지에 관한 문제들을 임상시험심사위원회에 상정하며 피험자의 권리보호 및 안전·복지를 보장하기 위해 추가적인 정보가 필요할 경우에는 연구자에게 추가적인 정보의 제공을 요구할 수 있다.

3.1.2.3 전문간사

또한 위원장은 위원 중에서 전문간사를 임명한다. 전문간사는 신속심의를 포함하여 위원장이 위임하는 임무를 수행한다. 또한 표준운영지침서와 가이드라인의 준비, 검토, 개정 및 배부를 총괄한다. 위원과 직원에 대한 교육을 담당하며 임상시험의 윤리와 연관된 최신의 쟁점 및 최신의 문헌에 대해 정보를 갱신하여 위원들에게 제공한다.

3.1.2.4 행정간사

임상시험기관장은 임상시험심사위원회 활동을 위해 행정적 지원 및 여러 자원들을 제공한다. 임상시험심사위원회 행정직의 활동은 지속적으로 평가받고 필요한 경우 추가 지원을 제공한다. 행정간사가 각 임상시험심사위원회에 지정된다. 행정간사는 위원장과 전문간사 관련 업무를 지원한다. 또한 회의소집일 이전에 회의 관련 문서의 사본을 각 위원들에게 배포하며 정기적 임상시험심사위원회의 개최를 준비한다. 그리고 여러 문서들의 기록 및 보관을 담당한다.

3.1.2.5 자문인

임상시험심사위원회는 임상시험심사위원회의 역량 밖의 문제나, 임상시험심사위원회 외의 전문 지식이 필요한 사항을 검토할 경우에는 특정 분야의 전문가를 자문인으로 초청할 수 있다. 이 때 초빙된 전문가는 심의 안전에 대해 심의 평가할 권리는 없다. 위원과 전문간사가 적절한 전문가를 섭외하여 임상시험심사위원회에 추천하여 승인을 받는다.

3.1.2.6 임상시험심사위원회 위원 교육 및 보장

위원장과 위원들은 임상시험심사위원회에서 활동하기 이전에 핵심 교육 과정을 이수하여야 한다. 핵심교육 과정을 통해 해당 법규와 임상시험심사위원회 표준운영지침서 등의 내용을 숙지한다. 임상시험심사위원회 교육 세미나는 최소한 정기적으로 년 1회 개최되며 지속교육 정보는 필요한 대로 위원들에게 배포되어야 한다. 위원들은 여건이 허락하는 대로 피험자 보호와 관련 주제 교육과 회의에 참가하도록 한다.

3.1.3 임상시험심사위원회의 운영

3.1.3.1 표준작업지침서

임상시험심사위원회는 운영 시 다음의 내용들이 포함된, 문서화된 표준작업지침서에 따라 모든 업무를 수행해야 한다.

표준작업지침서에는 제일 먼저 임상시험심사위원회의 전체적인 구조에 관한 내용이 포함된다. 위원의 자격 및 명단을 포함한 위원회의 구성에 관한 사항과 위원회의 역할과 권한에 대하여 명기하여야 한다. 그 다음으로는 위원회의 회의에 관한 사항으로, 회의 소집

방법과 일정, 회의 진행 방법 등에 대하여 서술되어야 한다.

그 다음으로는 임상시험심사위원회의 주요 임무인 임상시험의 심사에 관한 절차가 기술되어야 한다. 최초 심사 및 지속심의를 어떻게 수행할 것인가, 어떠한 방법으로 지속적 검토의 빈도를 결정할 것인가, 신속심사 및 현재 실시 중인 임상시험의 사소한 변경의 승인에 관한 사항을 어떻게 처리할 것인가가 명시되어야 한다.

표준작업지침서에는 위원회에서 계획서 등을 승인하기 이전에 피험자를 해당 임상시험에 참여시키지 않아야 한다는 사실이 분명하게 기술되어야 한다. 만일 중간에 연구자가 원 계획과 다르게 임상시험을 하고자 하는 경우에는 위원회에 변경계획서를 제출하고 반드시 위원회로부터 승인을 받고 난 이후에 변경된 계획대로 연구를 수행할 수 있다는 것을 명기하여야 한다. 즉 위원회의 승인이 내려지기 이전에는 원 계획서와 다르게 임상시험을 실시하는 것을 금지한다는 것이다. 이에 대하여 예외적인 상황이 두 가지 있다. 첫째는 임상시험 도중 피험자의 안전에 이상이 생겨, 피험자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요한 경우는 피험자의 안전이 우선이므로 먼저 위험을 제거하는 조치를 취한 이후 사후에 위원회에게 보고할 수 있다. 두번째 범주는 행정 절차 관련 사항에 대한 변경으로 모니터 요원의 변경·시험담당자의 변경·응급 연락 전화번호의 변경 등과 같은 사항은 위원회에 사후 보고하는 것이 허용된다.

표준작업지침서에는 시험책임자가 임상시험심사위원회에 신속히 보고해야 할 의무 사항에 대한 내용이 포함된다. 피험자의 안전에 관련된 것들로 1) 피험자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요하여 원 계획서와 다르게 임상시험 실시해야만 하는 사항 2) 피험자에게 발생하는 위험요소를 증가시키거나 임상시험의 실시예 중대한 영향을 미칠 수 있는 변경사항 3) 예상하지 못한 중대한 약물유해반응에 관한 사항 4) 피험자의 안전성이나 임상시험의 실시예 부정적인 영향을 미칠 수 있는 새로운 정보에 관한 사항 등에 대한 보고절차 및 조치 방법들이 명시되어야 한다. 또한 임상시험심사위원회가 시험책임자에게 문서로 신속히 알려야 하는 내용들도 명시되어야 하는데, 임상시험과 관련된 위원회의 결정이나 의견 및 그 근거와 이를 어떻게 통보할 것인지 절차에 관한 사항이 그것이다. 이 외에도 각 기관의 임상시험심사위원회의 운영에 관하여 필요한 기타 사항이 포함될 수 있다.

3.1.3.2 임상시험심사위원회 위원의 이해갈등관계

임상시험심사위원회의 모든 결정은 표준작업지침서에 규정한 의결정족수를 충족하는 사전 고지된 회의에서 이루어져야 한다. 임상시험에 대한 결정 과정에 참여하거나 의견을 제시하는 것은 임상시험심사위원회 심의에 참여한 위원에 한한다.

그런데 참석 위원들 중 시험자 및 의뢰자와 재정적, 사회적, 물질적 등으로 이해관계에 있는 위원은 해당 임상시험에 대한 결정 과정에 참여하거나 의견을 제시하여서는 안 된다.

다. 심의 중인 임상시험계획과 이해갈등관계가 있는 위원은 심의하기 전 이해갈등관계를 위원장에게 밝혀야 하며, 이 이해갈등관계는 회의록에 기록되어야 한다. 이해갈등관계에 있는 위원은 임상시험심사위원회의 요구에 의해 정보를 제공하는 일을 제외하고는 자신이 이해갈등관계에 있는 어떠한 임상시험계획에 대해서도 임상시험심사위원회의 초기심의 혹은 지속심의에 참여하지 않으며, 해당 임상시험계획의 심의에 참여할 자격을 스스로 포기해야 한다. 위원장은 심의 중인 임상시험계획의 연구자나 의뢰자 및 개인이 임상시험심사위원회의 위원에게 영향을 미치거나 해당 임상시험계획과 관련된 사항의 결정과정에 참여할 수 없도록 한다. 이해갈등관계에 있는 위원이 회의에 참석하지 않는 경우, 그 위원은 정족수에 포함되지 않으며, 만일 정족수가 충족되지 않으면 계획서 심의는 보류된다.

3.1.3.3 문서기록 및 보관

임상시험심사위원회 제반활동, 회의, 심의결과 및 위원명단 등을 기록하여 보관해야 하며, 이들 문서가 사고 등에 의해 파손 또는 분실되지 않도록 하여야 한다. 또한 임상시험심사위원회는 의뢰자 또는 해당정부부처장으로부터 임상시험심사위원회 운영에 관한 표준운영지침서의 직접열람 요청이나 임상시험심사위원회 위원명단과 자격에 관한 문서의 제공요청이 있는 경우 이에 응하여야 한다.

임상시험과 관련된 문서는 임상시험완료 후 적어도 3년 동안 보관해야 한다. 의약품 허가를 위한 임상시험의 경우 KGCP가 규정하는 ‘해당품목 허가일 또는 해당 의약품의 개발중단일’로부터 5년간 보존해야 한다. 의뢰자가 요청하는 경우 기간을 연장할 수 있다.

임상시험심사위원회의 기록은 적절한 법적인 판단이 있는 경우 합리적인 시기와 방법으로 해당 정부부처의 대표에게 실사를 받을 수 있도록 접근 가능하고 복사될 수 있어야 한다.

3.2 임상시험심사위원회의 심의

임상시험심사위원회는 연구의 초기심의 및 지속심의, 시험자 및 임상시험기관에 대한 심의 결과 보고 절차와 관련하여 관련 법규 및 표준운영지침서를 준수해야 한다.

3.2.1 초기심의 수행

3.2.1.1 문서 확보

임상시험심사위원회의 해당 임상시험에 대한 관리 및 심의 등을 위해 확보해야 하는 문서로는 임상시험(변경)계획서, 피험자 서면동의서 서식, 피험자에게 제공되는 서면정보(피험자설명서 포함), 임상시험자료집, 안전성 정보, 피험자에게 제공되는 보상에 대한 정

보, 시험책임자의 최근 이력 또는 기타 경력에 관한 문서, 표준작업지침서 등이 있다.

3.2.1.2 시험책임자

임상시험심사위원회는 시험책임자의 최근 이력 및 기타 경력에 관한 문서로부터 시험책임자가 해당 임상시험을 수행하기에 적합한지 여부를 검토하여야 한다.

3.2.1.3 피험자의 임상시험 참여와 금전적 보상

피험자가 임상시험에 참여하는 대가로 금전적 보상을 받는 경우 임상시험심사위원회는 그 보상액 및 보상 방법과 금전적 보상이 피험자의 임상시험 참여에 부당한 영향을 미치지 않는지 여부를 검토하여야 한다. 이 경우 금전적 보상은 피험자의 임상시험 참여 정도 및 기간에 따라 적절히 조정되어야 하며, 임상시험에 끝까지 참여할 것을 조건으로 피험자에 대한 보상이 이루어져서는 안 된다. 또한 임상시험심사위원회는 금전적 보상의 지급 방법·금액·지급시기 등 금전적 보상에 관한 정보가 피험자설명서 또는 기타 피험자에게 제공되는 문서에 사전 명기되어 있음을 확인해야 한다. 이 경우 임상시험심사위원회는 임상시험을 종료하지 못한 피험자에 대한 보상방안이 제시되어 있는지 여부도 확인하여야 한다.

3.2.1.4 초기심의 수행 시 점검사항

임상시험심사위원회는 임상시험계획을 승인하기 전에 피험자에 대한 위험을 최소화하기 위한 연구설계와 기술을 사용하였는지, 피험자 개인과 사회가 얻는 이익이 임상시험으로부터 예상되는 위험성을 상회하는지, 취약한 피험자의 권리와 복지를 보호하기 위해 적절한 안전장치가 포함되었는지, 그리고 피험자의 사적 정보 및 자료의 비밀을 보장하기 위한 조치가 포함되어있는지 등을 점검해야 한다.

3.2.2 임상시험(변경)계획서 심의

3.2.2.1 임상시험계획서 심의

임상시험심사위원회는 시험책임자가 제출한 임상시험과 관련된 사항을 표준운영지침서에 규정한 기간 내에 검토하고, 임상시험의 명칭, 검토한 문서, 날짜 등을 기록해야 한다. 또한 심의평가 결과에 대해 ‘승인’, ‘시정승인’, ‘보완’, ‘반려’, ‘승인된 임상시험의 중지 또는 보류’ 등의 판정을 내리고 이에 대한 의견을 기록하여 문서화하여야 한다.

3.2.2.2 임상시험변경계획서 심의

임상시험심사위원회는 이미 승인된 계획서가 이후에 변경되어 승인을 위해 임상시험심사위원회에 제출되는 경우에 임상시험심사위원회는 정해진 절차에 따라 계획서 변경을

심의한다. 계획서 변경 사항은 임상시험심사위원회에 의해 심의 후 승인될 때까지 시행되지 않아야 한다.

3.2.3 피험자 동의의 심의

3.2.3.1 피험자 동의에 관한 일반 요건

시험자는 피험자 또는 피험자 법정대리인으로부터 동의서를 받아야 하는데, 이 때 피험자 또는 대리인이 강제나 부당한 영향이 없이 임상시험에 참여할 것인가에 대해 충분히 생각할 기회를 가진 상황에서 동의를 구해야 한다. 어떠한 경우에도 피험자의 임상시험에 참여 또는 참여를 지속하도록 강요하거나 부당하게 영향을 미쳐서는 안되며, 임상시험의 모든 정보를 피험자 또는 대리인에게 충분히, 그들이 이해할 수 있는 용어 및 언어로 알려야 한다.

동의서 작성은 해당 법률 및 규정, 헬싱키선언에 근거한 윤리적 원칙 및 이 기준에 따라야 하며, 임상시험을 시작하기 전에 시험책임자는 피험자에게 주어지는 동의서 서식, 피험자설명서 및 기타 문서화된 정보에 대해 임상시험심사위원회로부터 서면 승인을 받아야 한다.

피험자가 임상시험에 참여하기 전에 피험자와 동의를 받은 시험책임자는 동의서 서식에 서명하고, 자필로 해당 날짜를 기재하여야 한다. 피험자 또는 대리인이 동의서 서식, 피험자설명서 및 기타 문서화된 정보를 읽을 수 없는 경우에는 공정한 입회자가 동의를 얻는 전 과정에 참석하여야 한다. 영유아나 심한 치매 환자를 대상으로 하는 임상시험과 같이 대리인의 동의를 통해서만 피험자의 임상시험 참여가 가능한 경우에도, 피험자는 피험자 자신이 이해할 수 있는 정도만큼 임상시험에 관한 정보를 제공받아야 하며 가능하다면 피험자는 동의서 서식에 서명하고 자필로 날짜를 기재하여야 한다.

피험자의 동의에 영향을 줄 수 있는 새로운 임상시험 관련 정보가 수집되면 동의서 서식, 피험자설명서 및 기타 문서화된 정보는 이에 따라 수정되어야 하며, 사용 전에 반드시 임상시험심사위원회의 승인을 받아야 한다. 또한 피험자의 지속적인 임상시험 참여 의지에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보가 수집되면, 책임시험자는 피험자 또는 대리인에게 이를 즉시 알리고, 문서화하여야 한다.

그 외에 임상시험심사위원회는 피험자의 권리·안전·복지를 보호하기 위하여 추가적 정보가 필요하다고 판단한 경우, 심사위원회는 정해진 동의를 위한 설명 내용 외의 정보를 제공하도록 의뢰자에게 요구할 수 있다.

3.2.3.2 피험자에게 제공되는 문서화된 정보사항

동의를 얻는 과정에서 피험자 또는 대리인에게 제공되는 정보와 문서화된 동의서 서식, 피험자설명서 및 기타 문서화된 정보에는 다음 각호의 사항이 반드시 포함되어야 한다.

- 1) 임상시험이라는 사실 및 임상시험의 목적
- 2) 예견되는 피험자의 참가기간, 절차, 실험적인 부분이 있는 경우 이에 대한 명시
- 3) 피험자에게 예견되는 위험 또는 불편에 관한 기술
- 4) 피험자에게 예견되는 이득에 관한 기술
- 5) 피험자에게 도움이 될 수 있을 가능성이 있는 적절한 다른 치료법에 대한 기술
- 6) 피험자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며, 임상시험의 결과가 출판될 경우 피험자의 신원은 비밀상태로 유지될 것이라는 사실
- 7) 최소한의 위험 이상의 연구에서 손상이 발생하였을 경우 피험자에게 보상이나 치료가 주어지는가의 여부, 치료가 주어질 경우 어떠한 치료가 가능하며 어디서 정보를 구할 수 있는지에 관한 기술
- 8) 임상시험과 피험자의 권익에 관해 추가적인정보를 얻고자 하거나 임상시험과 관련이 있는 손상이 발생한 경우에 접촉해야 하는 사람
- 9) 피험자의 임상시험 참여 여부 결정은 자발적인 것이며, 피험자가 원래 받을 수 있는 이익에 대한 손실 없이도 임상시험 참여를 거부하거나 연구 도중 언제라도 중도에 이익에 대한 손실 없이 참여를 포기할 수 있다는 사실

필요한 경우에는 다음의 사항들도 피험자에게 알려야 한다.

- 1) 모니터요원, 점검자, 임상시험심사위원회 및 정부관련부처장은 피험자의 비밀보장을 침해하지 않고 관련규정이 정하는 범위 안에서 연구의 실시 절차와 자료의 신뢰성을 검증하기 위해 피험자의 의무기록 등을 직접 열람할 수 있다는 사실 및 동의서 서식에 서명함으로써 피험자 또는 대리인이 이러한 자료의 직접 열람을 허용함을 의미한다는 사실
- 2) 피험자의 지속 참여 의지에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보가 수집되면 즉시 피험자 또는 대리인에게 알려질 것이라는 사실
- 3) 특정한 치료 또는 시술이 피험자(피험자가 임신했거나 임신할 가능성이 있을 때 배아, 또는 태아)에게 현재로서는 예견할 수 없는 위험을 포함할 수 있는 경우 이에 대한 사실
- 4) 임상시험 도중 피험자의 임상시험 참여가 피험자의 동의 없이도 중지되는 경우 및 해당 사유
- 5) 임상시험에 참여하는 대략의 피험자 수
- 6) 피험자가 임상시험에 참여함으로써 받게 될 금전적 보상이 있는 경우 받게 될 금액의 조건

7) 시험적인 치료와 위약 또는 각각의 치료에 무작위 배정될 수 있다는 사실

3.2.3.3 비치료적 임상시험

피험자에 대한 이득이 직접적으로 기대되지 않는 비치료적 연구는 피험자가 개인적으로 동의를 하고 동의서 서식에 서명 및 날짜를 기재한 경우에만 실시되어야 한다.

대리인의 동의에 의해 실시하고자 하는 비치료적 임상시험이 이루어질 경우 임상시험심사위원회는 제출된 계획서와 기타 관련 문서 등이 임상시험의 윤리적 측면을 충분히 고려하고 있는지와 개인적으로 동의를 할 수 있는 피험자를 대상으로 한 임상시험을 통해서는 임상시험의 목적을 달성할 수 없는 경우, 피험자에게 예상되는 위험이 낮고 피험자의 복지가 침해될 가능성이 미미하고 낮은 경우, 임상시험심사위원회가 개인적으로 동의를 할 수 없는 피험자를 포함시킨다는 사실을 명백히 고려하여 승인한 경우 등에 해당 하는지를 살펴야 한다.

3.2.3.4 피험자 동의 변경 및 면제 조항

임상시험심사위원회는 공공 이익 또는 공공 서비스프로그램을 위한 임상시험, 피험자에 대한 최소 위험 임상시험, 피험자 동의 변경 또는 면제가 피험자의 존엄, 권리 및 복지에 불리하게 영향을 주지 않는 시험, 동의 취득을 면제하거나 동의 내용을 변경하지 않으면 실제로 임상시험 수행이 불가능하다고 판단되는 임상시험 등에 대하여 동의에 필요한 항목을 포함하지 않거나 몇 가지 항목을 변화시켜 동의절차를 승인 할 수 있으며, 동의 취득을 면제할 수 있다.그러나 다른 법률에서 동의취득을 요구하는 경우, 해당법률에 따라야 하며 동의 면제조건이 적용되지 않는다.

3.2.3.5 피험자 승낙(assent)의 문서화

법정대리인이 피험자를 대신하여 동의한다면 임상시험심사위원회는 피험자의 승낙 여부를 고려하여야 한다. 위원회는 피험자의 승낙이 필요한지, 그리고 필요하다면 이를 문서화할 필요가 있는지 또는 어떻게 문서화할 것인지 결정해야 한다. 임상시험심사위원회는 승낙 면제, 문서화와 함께 한 구두 승낙, 피험자의 서명이 있는 문서화된 승낙, 동의서에 피험자 서명 병기 등을 고려할 수 있다.

3.2.3.6 피험자 또는 대리인의 사전동이가 불가능한 임상시험

응급환자를 대상으로 실시하는 임상시험과 같이 피험자 또는 대리인의 사전 동이가 불가능하다고 계획서에 명시되어 있는 임상시험의 경우, 임상시험심사위원회는 제출된 계획서와 기타 관련 문서 등이 임상시험의 윤리적 측면을 충분히 고려하고 있는지 여부를 검토하여야 한다.

3.2.4 취약한 피험자를 포함하는 임상시험 심의

취약한 피험자를 포함하는 임상시험을 심의하는 경우, 임상시험심사위원회는 관계법령과 국제지침을 준수하여 심의하여야 한다. 취약한 피험자라 함은 임상시험 참여와 연관된 이익에 대한 기대 또는 참여를 거부하는 경우 조직 위계의 상급자로부터 받게 될 불이익을 우려하여 자발적인 참여 결정에 영향을 받을 가능성이 있는 피험자(예: 의과대학·약학대학·치과대학·간호대학의 학생, 병원 또는 연구소 근무자, 제약회사 직원, 군인, 수감자), 불치병에 걸린 사람, 시행규칙에서 정한 집단시설에 수용 중인 자, 실업자, 빈곤자, 응급상황에 처한 환자, 소수 인종, 부랑자, 난민, 미성년자 등 자유로운 선택을 하기 어려운 상황에 처해있는 피험자를 말한다. 피험자가 자신의 판단 및 의지로 의사를 결정 또는 동의할 능력이 없는 동의불능자(incompetent)인 경우, 임상시험심사위원회가 심의하여야 한다.

3.2.5 지속심의

3.2.5.1 지속심의의 수행

임상시험심사위원회는 모든 허가된 임상시험 활동에 대해 1년 이하의 주기로, 정기적으로 지속심의를 수행한다.

임상시험심사위원회는 모든 허가된 임상시험 활동에 대해 지속심의를 수행한다.

- 1) 임상시험심사위원회는 피험자가 노출되는 위험의 정도에 따라 정해진 정기보고주기로 허가된 임상시험에 대해 지속심의를 수행한다. 그 주기는 1년을 초과할 수 없다.
- 2) 모든 임상시험의 승인유효기간은 1년을 초과할 수 없다. 진행 중인 임상시험을 재승인 받기 위해 시험책임자는 승인유효기간 만료 이전에 지속심의 신청양식을 제출하고, 임상시험심사위원회위원/심의자, 또는 임상시험심사위원회는 본회의에서 연차 심의를 수행하여 그 결과를 시험책임자에게 통보한다.
- 3) 임상시험심사위원회는 이전의 심의 이후 대상 임상시험에 있어서 실질적인 변경 여부를 확인하기 위해 시험자로부터 얻어진 자료 이외의 다른 자료를 검토할 필요성이 있는지를 결정할 수 있는 권한이 있다. 시험자로부터 얻어진 자료 이외의 자료는 식품의약품안전청 실태조사, 임상시험 현장방문점검, 내부고발자, 계획서에 의해 구성된 자료 모니터링위원회 등의 보고서 복사본 등을 포함한다.
- 4) 승인된 임상시험의 모든 계획 변경은 신속히 임상시험심사위원회에 보고되어야 하고 시험자는 변경 사항을 시행하기 전에 임상시험심사위원회의 승인을 받아야 한다. 그러나 명백하고도 곧 일어날 위험요소를 제거하기 위한 경우는 예외로 승인 없이 시행한다.

3.2.6 신속심의

3.2.6.1 신속심의

‘신속심의(expedited review)’라 함은 이 규정에서 정한 바에 따라 임상시험의 실시와 관련하여 정해진 회의일정에도 불구하고 임상시험심사위원회가 신속하게 심의하는 것을 말한다. 신속심의를 복수 위원에 의해 이루어져야 하며, 임상시험심사위원회 위원장 또는 전문간사 등 경험이 풍부한 위원에 의해 이루어져야 한다.

3.2.6.2 신속심의 해당 사항

임상시험심사위원회는 신속보고된 약물유해반응의 조치, 임상시험 종료 보고에 대한 처리, 식약청장이 승인한 계획서의 시정 사항에 대한 처리, 모니터 요원의 변경, 임상시험심사위원회의 심사 결과에 따라 보완되어 제출된 계획서의 심사등에 대하여 신속심의를 하여야 한다.

신속심의를 가능한 임상시험의 변경은 피험자의 위험을 증가시키지 않거나 위험-편익(risk-benefit)의 비를 증가시키지 않는 것이다. 이러한 심의대상은 피험자 모집에 관련된 자료, 계획서 수정과 변경, 동의서 수정, 시험자 관련 사항 변경, 점검(audit) 결과보고서 등을 포함한다. 임상시험 내용의 변경으로 추가된 의료기술의 경우에는 신속심의를 가능한 부류에 속한 것이어야 한다.

본 장에서는 임상시험심사위원회의 임무, 구성 및 운영에 대하여 알아보았다. 또한, 초기심의, 지속심의, 신속심의 특징과 심의수행 과정과, 피험자 동의에 관하여 알아보았다.

제4장 임상시험 참여자의 역할과 책임

임상시험을 성공적으로 시행하기 위해서는 다양한 직능의 전문가가 필요하다. 각 전문가가 자신의 역할과 책임을 제대로 이해하고 이행할 때 임상시험은 가장 효율적으로 진행될 수 있다. 본 장에서는 임상시험을 진행하는 데 핵심적인 역할을 담당하는 주요 전문 참여자의 역할과 책임을 살펴보고자 한다.

4.1 임상시험 참여자: 정의

국내 시행 임상시험의 법적 근간이 되는 의약품임상시험관리기준(KGCP)에서는 임상시험 수행의 전문 참여자로 시험자, 시험책임자, 시험담당자, 임상시험 조정자, 관리약사, 의뢰자, 임상시험수탁기관을 나열하고 있으며, 이들에 대해서는 다음과 같이 정의하고 있다.

- 시험자(investigator)라 함은 시험책임자, 시험담당자, 임상시험조정자를 말한다.
- 시험책임자(principle investigator)라 함은 시험기관에서 임상시험의 수행에 대한 책임을 갖고 있는 사람을 말한다.
- 시험담당자(subinvestigator)라 함은 시험책임자의 위임 및 감독하에 임상시험과 관련된 업무를 담당하거나 필요한 사항을 결정하는 의사, 치과의사, 한의사(이하 ‘의사 등’) 및 기타 임상시험에 관여하는 사람을 말한다.
- 임상시험조정자(coordinating investigator)라 함은 각 시험기관의 시험책임자 중에서 다기관 임상시험에 참여하는 시험자 사이의 의견을 조정할 책임을 부여받은 자를 말한다.
- 관리약사(clinical trial pharmacist)라 함은 시험기관에서 임상시험에 사용되는 의약품의 인수, 보관, 조제, 관리 및 반납에 대한 책임을 갖는 약사로서 시험기관의 장이 지정한 자를 말한다.
- 임상시험의뢰자(sponsor)라 함은 임상시험의 계획, 관리, 재정 등에 관련된 책임을 갖고 있는 의약품의 제조업자(수입업자를 포함)를 말한다.
- 임상시험수탁기관(Contact Research Organization, CRO)이라 함은 임상시험과 관련된 의뢰자의 임무나 역할의 일부 또는 전부를 대행하기 위하여 의뢰자로부터 계약에 의해 위임받은 개인이나 기관을 말한다.

실제에서 시험책임자는 임상연구의 성격상 주로 의사가 맡게 된다. 그러나 경우에 따라서는 의사가 아닐 수도 있으며, 이 경우 미국에서는 시험담당자에 의사가 있도록 정하고

있다.

시험책임자의 위임과 감독 하에서 임상시험의 실무를 광범위하게 담당하는 시험담당자가 어떠한 전문직이어야 하는가에 대해 특별히 제한된 것은 없다. 이에 많은 연구기관에서는 임상연구 프로젝트별로 진행의 실무를 수행관리하는 역할직을 특별히 두고 있으며 이들을 Clinical Research Coordinator(CRC)라고 칭한다. CRC는 연구전후 및 전기간을 통해 연구자와 환자뿐만 아니라 병원, 임상시험심사위원회, 의뢰자와 유기적인 관계를 유지하면서 프로젝트를 관리 진행한다. 임상실무에 밝은 전문인이 CRC에 적합하며, 국내에서는 많은 경우 간호사가 이 업무를 수행하고 있고 임상간호사의 새로운 전문분야로 개발되고 있다. 임상시험을 담당하는 이들을 특별히 임상시험간호사(clinical research nurse)라고 부르기도 한다.

의뢰자는 연구를 의뢰하는 주체로써 많은 경우 임상시험의 결과에 대한 소유권을 가진다. 주로 연구하고자 하는 신약을 소유하고 있는 제약회사가 되며 특정 연구단체 및 국가기관이 될 수도 있다. 의뢰자는 시험자가 수행하는 임상연구의 진행과 결과데이터의 품질을 관리한다.

임상시험수탁기관은 의뢰자로부터 위임받아 임상시험을 진행하는 법인 단체이다. 이들은 실무에 대한 전문성을 잘 갖추고 있으므로, 한시적으로 임상연구진행이 필요한 제약회사 등에서 많이 이용하고 있다. 최근 임상시험수탁기관의 효율성 및 전문성, 경제성이 인정되면서 전세계적으로 이들 기관의 이용이 점점 늘어나고 있다.

임상시험의 수행에는 이들 규정에서 정하고 있는 것 외에도 다양한 전문인의 협조와 역할이 요구된다. 그 구성이나 업무의 범위는 임상시험의 성격이나 종류에 따라 달라질 수도 있다. 성공적인 임상시험을 위해서는 참여하는 모든 전문인력들이 각자의 역할과 의무에 대한 정확한 이해를 가져야 할 것이며, 이는 사전에 연구당사자간 충분히 합의되고 이해되었을 때 그 진행이 가장 효율적일 것이다.

4.2 시험자의 책임과 역할

4.2.1 시험책임자의 요건

시험책임자는 임상시험을 적정하게 실시할 수 있기 위해 필요한 교육과 훈련을 받고 충분한 경험이 있는 사람이어야 한다. 이러한 자격의 증명을 위해 시험자의 이력서가 시험승인신청시 주요 제출문서이다.

4.2.2 시험책임자의 의무

기본적으로 시험책임자는 임상시험에 사용되는 의약품의 적절한 사용에 대해 숙지하고 있어야 하며, 임상시험 시행과 관련한 규정을 숙지하고 이를 준수하여야 한다. 의뢰자의

모니터링 및 점검, 식품의약품안전청장이 실시하는 실태조사에 응하여야 하며, 관련 업무를 위임한 시험담당자들의 명단을 확보, 유지하여야 한다.

KGCP에서 상세히 규정하고 있는 시험책임자의 의무와 책임은 다음과 같다.

4.2.2.1 임상시험 실시에 필요한 자원의 확보

시험책임자는 진료기록등의 객관적 자료에 근거하여 연구기간동안 요구되는 피험자를 등재시킬 수 있음을 증명할 수 있어야 한다. 또한 해당 임상시험을 적절히 수행하고 완료할 수 있도록 충분한 시간을 할애하여야 하며, 자격요건을 갖춘 적절한 수의 시험담당자와 적합한 장비나 시설을 확보하여야 한다. 또한 시험담당자들이 계획서, 임상시험 의약품, 관련된 의무 및 업무 등을 숙지하고 있음을 확인하여야 한다.

4.2.2.2 시험자에 의한 피험자의 보호

피험자의 보호는 시험자의 중요한 의무이다. 시험책임자 또는 시험담당자 중 의사, 치과 의사, 한의사는 피험자의 모든 의학적 결정에 대한 책임을 갖는다. 시험책임자는 임상시험 중 또는 임상시험 이후에도, 임상적으로 의미있는 실험실적 검사치 이상 등 임상시험에서 발생한 모든 유해반응에 대해 피험자가 적절한 의학적 처치를 받을 수 있도록 조치하여야 하고, 알게된 피험자의 병발질환에 대해 의학적 처치가 필요한 경우 이를 피험자에게 알려주어야 한다. 피험자의 주치의가 있는 경우 시험책임자는 피험자의 합의하에 해당 주치의에게 피험자의 임상시험 참여 사실을 알려주는 것이 권장된다. 피험자가 임상시험 완료 이전에 임상시험에의 참여를 그만 둘 경우 그 이유를 제시해야 할 의무는 없지만, 시험책임자는 피험자의 권리를 충분히 고려하면서 해당 사유를 확인하기 위한 노력을 하여야 한다.

4.2.2.3 심사위원회와 시험자의 정보교환

임상시험 실시 전에 시험책임자는 계획서, 동의서, 피험자 확보 방법 및 피험자설명서 등 기타 피험자에게 문서 형태로 제공되는 각종 정보에 대하여 심사위원회로부터 날짜와 결정사항이 명기된 심사통보서를 받아야 하며, 해당 임상시험의 실시가 승인된 경우(시정 승인 또는 보완 후 승인된 경우를 포함) 심사통보서의 내용을 시험기관의 장에게 보고하고, 시험기관의 장의 확인서를 받아 의뢰자에게 제공하여야 한다. 계획서 승인신청시 최신의 임상시험자자료집 사본을 위원회에 제출하여야 하며 연구중 개정될 경우 개정본의 사본을 심사위원회에 제출한다. 시험 중에도 검토 대상이 되는 모든 임상시험 관련 문서는 심사위원회에 제출하여야 한다.

4.2.2.4 계획서의 준수

시험자는 의뢰자와 합의되고 심사위원회 및 식품의약품안전청장의 승인을 득한 계획서를 준수하여 임상시험을 실시하여야 한다. 이 내용은 의뢰자와 계약서를 통해 상호확인하며, 의뢰자와의 사전 합의, 심사위원회 및 식품의약품안전청장의 변경승인 이전에는 계획서와 다르게 임상시험을 실시하여서는 안된다. 그러나 1) 피험자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요한 경우 2) 모니터요원의 변경, 시험담당자의 변경, 응급 연락 전화번호의 변경 등과 같은 행정 절차 관련 사항에 대한 변경의 경우 3) 명백히 피험자의 위험을 증가시키는 시술의 추가 또는 삭제가 아니거나 주요결과변수의 변경 등과 같이 해당 임상시험의 유효성과 안전성 평가에 심대한 영향을 미칠 것으로 판단되는 계획서 변경이 아닌 것으로서 해당 시험기관의 심사위원회로부터 변경 승인을 얻은 경우는 예외적인 사항으로 변경승인없이 임상연구를 진행할 수 있다. 시험책임자 또는 시험담당자는 승인된 계획서와 다르게 실시된 모든 사항에 대하여 타당한 사유와 함께 이를 문서화하여야 하며, 피험자에게 발생한 즉각적 위험 요소 제거가 필요하여 심사위원회의 사전 승인을 득하지 않고 시행한 변경 사항은 가능한 빨리 해당 사실 및 실시 사유가 기록된 문서와 변경계획서를 의뢰자, 시험기관의 심사위원회 및 식품의약품안전청장에게 제출하여 각각 합의 및 승인을 받아야 한다.

4.2.2.5 의약품의 관리

임상시험에 사용되는 의약품의 관리에 대한 책임은 해당 시험기관의 시험책임자와 관리약사에게 있다. 이에 대한 내용은 관리약사의 책임과 의무를 참조한다(10장). 시험책임자는 임상시험에 사용되는 의약품이 계획서에 따라 투여되고 관리되는지의 여부를 확인하여야 한다. 시험책임자, 시험담당자 또는 관리약사는 각각의 피험자에게 임상시험에 사용되는 의약품의 정확한 투여방법을 설명하여야 하고, 피험자가 해당 지시 사항을 적절히 이행하고 있는지를 일정한 간격으로 확인하여야 한다.

4.2.2.6 무작위배정 및 눈가림 해제

계획서에서 무작위배정 절차를 명시한 경우 시험책임자는 이를 따라야 하며, 계획서에 명시된 절차에 의해서만 눈가림을 해제하여야 한다. 눈가림법을 사용한 임상시험에서 우발적인 경우나 심각한 유해반응에 의해 임상시험 완료 이전에 눈가림이 해제된 경우, 시험책임자는 이 사실을 문서화하고 신속히 의뢰자에게 알려야 한다. 상세한 내용은 7장에 설명되어 있다.

4.2.2.7 피험자 동의취득

피험자 동의서의 취득은 임상시험의 윤리적 의무를 확인하는 가장 중요한 과정이다. 그러므로 시험책임자는 약사법규정(시행규칙 제28조 제4호)과 헬싱키선언에 근거한 윤리적

원칙에 따라 시행해야 한다. 동의관련 문서(동의서, 설명서 등)는 반드시 연구개시전 심사위원회로부터 서면승인을 받은 후 사용하며, 연구중 피험자 동의에 영향을 줄 수 있는 새로운 임상시험 관련 정보가 수집되면 이에 따라 수정하여 사용 전에 반드시 심사위원회의 승인을 받아야 한다. 동의서 취득은 환자가 자발적으로 연구참여를 결정할 수 있도록 시행되어야 한다. 그러므로 시험자는 연구와 관련한 충분한 정보를 제공하여야 하고, 상담 및 질의응답, 적절한 시간과 장소제공 등으로 환자의 결정이 자연스럽게 이루어지도록 하여야 한다. 연구중 새로운 정보가 수집될 때도 이를 적시에 시험자에게 알리고 참여여부를 확인하여야 한다. 동의는 환자가 자필로 동의서에 서명과 날짜를 기록하여 이루어진다. 동의서는 2부 작성하여야 하며 1부는 시험자가, 다른 1부는 시험자가 갖도록 한다. 영유아나 심한 치매 환자를 대상으로 하는 임상시험과 같이 대리인의 동의를 통해서만 피험자의 임상시험 참여가 가능한 경우에도, 피험자는 피험자 자신이 이해할 수 있는 정도까지 임상시험에 관한 정보를 제공받아야 하며 가능하다면 피험자는 동의서 서식에 서명하고 자필로 날짜를 기재하여야 한다. 동의서는 환자가 이해할 수 있는 수준의 언어로 작성되어야 하며 형식과 필수 내용등은 KGCP에서 규정하고 있다.

4.2.2.8 기록 및 보고

시험책임자는 의뢰자에게 보고하는 증례기록서나 다른 모든 보고서에 포함된 자료가 정확하고, 완결되며, 읽기 쉽고 시기적절한 것임을 보증해야 한다. 증례기록서에 기재된 자료는 근거문서와 일치해야 하며, 일치하지 않는 내용에 대해서는 설명이 첨부되어야 한다. 증례기록서 상에 기재된 내용을 변경하거나 정정하는 자는 의뢰자가 제공한 수정 지침에 따라 수정하고, 수정일과 서명 및 수정 이유를 기술함으로써 점검기록이 유지되도록 하여야 한다. 또한 시험책임자는 임상시험 관련문서를 규정에 정한 기간동안 보존하여야 하며 필요시 열람을 가능하도록 해야 한다.

4.2.2.9 진행상황의 심사위원회 보고

현 KGCP에서는 적어도 1년에 1회 이상 또는 심사위원회의 요청이 있는 경우 임상시험의 진행상황에 관한 서면 요약물 심사위원회에게 제출하도록 정하고 있다. 또한 시험책임자는 피험자에 대한 위험을 증가시키거나 임상시험의 실시예 중대한 영향을 미치는 변화 또는 변경에 대하여 의뢰자 또는 심사위원회에 신속히 문서로 보고하도록 정하고 있다. 임상시험의 완료와 조기종료도 반드시 보고하되, 완료의 경우 결과요약자료를 제출하고 조기종료는 사유서를 제출하여야 한다.

4.2.2.10 안전성 관련사항의 보고

시험책임자는 모든 중대한 유해반응을 즉시 의뢰자에게 알려야 하고, 계획서에 정한 기

일 내에 문서로 상세한 추가 보고를 하여야 한다. 이 때 피험자의 신원을 보호하기 위하여 피험자식별코드를 사용하여야 한다. 또한 안전성 평가에 매우 중요하다고 계획서에서 명시된 유해반응이나 실험실검사치의 이상 등에 대하여 계획서에서 정한 기간 및 보고 방법에 따라 의뢰자에게 보고하여야 한다. 상세한 내용은 11장에 설명되어 있다.

4.3 관리약사의 책임과 역할

현 KGCP에서는 임상시험에 사용되는 의약품의 관리에 대한 책임이 해당 시험기관의 시험책임자와 관리약사에게 있는 것으로 정하고 있다.

관리약사는 임상시험에 사용되는 의약품에 대해 인수, 재고 관리, 피험자별 투약, 반납 등의 업무를 수행하고 관련 기록을 유지하여야 하며 해당 사항을 주기적으로 시험책임자에게 알려야 할 책임과 의무를 가지고 있다. 또한 각 피험자가 계획서에 명시된 적정 용량을 투여 받았는지 확인할 수 있는 투약기록을 유지하고, 임상시험에 사용되는 의약품의 재고가 사용기록과 일치하는지의 여부를 확인하여야 한다. 관리약사는 임상시험 의약품이 의뢰자가 지정한 조건과 관련규정에 따라 보관되도록 한다. 기타 관리약사의 실제업무 및 주의점에 대해서는 10장에서 자세히 설명하고 있다.

4.4 연구간호사(Clinical Research Coordinator, CRC)의 책임과 역할

CRC 및 연구간호사는 임상시험을 실질적으로 지원하고 운영하는 역할로써 책임연구자의 지휘하에 KGCP의 원칙에 따라 임상시험의 조정과 수행에 책임을 가진다. 이들은 관련 지침에 따라 임상시험 전체 또는 일부를 수행하며, 연구의 전 과정에 걸쳐 피험자를 직접 관리하며 이들과 상호작용하는 데에 많은 시간을 할애하는 전문가이다.

CRC가 담당하게 되는 임상시험관련 업무의 범위는 시험책임자의 위임정도, 위임의 내용에 따라 달라질 수 있으며 대략 다음의 업무들을 포함한다.

- 임상시험을 위한 전체 연구비 산출 및 예산편성
- 연구계획서, 증례기록서 작성지원 및 검토
- 연구계획서에 근거하여 시설 및 장비의 활용가능성 검토
- 임상시험수행과 관련된 일정표, 안내문의 개발
- 연구관련 모임의 계획 및 참석, 교육수강
- 피험자에게 연구에 대한 설명 및 서면동의 취득
- 피험자 스크리닝 및 결과 통보
- 의뢰자 또는 협연센터(coordinating center)에 피험자등록 및 무작위배정

- 시험자 일정관리: 방문일정에 대한 안내 및 예약, 비내원환자 연락
- 연구진행일정에 따라 활력증후의 측정과 기록, 검체수집 및 처리
- 피험자의 안전성 확인 및 유해반응 보고
- 검사결과 확인 및 연구자에 통보
- 증례기록서 작성 및 자료입력, 입력된 자료에 대해 근원서류와 내용확인
- 모니터링 및 실태조사 준비 및 참여
- 의뢰자의 문의에 대한 확인과 회신
- 연구비 정산 및 처리
- 심사위원회 보고서 제출 및 관련문서관리

CRC는 많은 경우 의뢰자측의 모니터와 함께 임상시험 실무에 주축이 된다.

4.5 의뢰자의 책임과 역할

의뢰자는 시험자와 함께 임상시험을 이루는 주요한 축이다. 의뢰자의 책임은 기본적으로 임상시험의 신뢰성보증과 임상시험자료의 품질관리이다. KGCP와 ICH-GCP에서는 이 책임의 완수를 위해 의뢰자가 문서화된 표준작업지침서, 임상시험자료의 품질관리 체계를 확립 유지할 것을 정하고 있다. 또한 자료 처리 단계에서의 품질보증관리, 모니터링과 점검을 통한 품질관리를 시행하도록 의무화하고 있으며, 이러한 활동과 관청의 실태조사가 가능하도록 의뢰자가 시험자와 합의하도록 정하고 있다. 의뢰자가 임상시험과 관련된 의뢰자의 임무와 역할의 전부 또는 일부를 임상시험수탁기관에 위임할 수 있으나 이 경우에도 임상시험자료의 품질과 정확성에 대한 궁극적인 책임은 의뢰자가 진다.

4.5.1 임상시험의 관리

의뢰자는 적절한 자격을 갖춘 자로 하여금 임상시험 수행의 전반을 감독하고, 자료의 처리 및 검증, 통계적 분석, 결과보고서의 작성을 담당하게 하여야 한다. 의뢰자는 안전성 관련 자료와 중요한 유효성 결과변수를 포함한 임상시험의 진행 정도를 주기적으로 평가 하여, 해당 임상시험의 계속 진행, 변경 또는 중지에 대한 자문을 얻기 위해 독립적인 자료모니터링위원회를 설치할 수 있으며, 이러한 자료모니터링위원회는 문서화된 표준작업지침서를 보유하고, 회의록을 문서화하여 이를 유지하여야 한다.

의뢰자는 임상시험 기본문서 및 기타 자료를 품목허가일(허가조건이 있는 경우 허가조건 삭제일)부터 5년간 보존하여야 한다.

의뢰자는 시험자 및 시험담당자에게 증례기록서를 기록·정정하는 지침을 제공하여야 하고 모니터요원 등이 증례기록서 상의 내용을 변경·정정하는 경우의 상황과 과정, 문서

화 방법 및 사후에 시험책임자의 확인을 받는 절차 등의 지침서를 마련하여야 한다.

의뢰자는 충분한 교육을 받고 경험이 있으며 임상시험을 수행할 수 있는 적절한 자원을 보유한 자를 시험책임자로 선정하여야 하며, 다기관임상시험의 적절한 수행을 위하여 조정위원회를 설치하고 시험조정자를 선정할 수 있다.

시험기관의 장과 임상시험의 실시에 관한 계약을 체결하기 전에 의뢰자는 시험책임자에게 계획서와 최신의 임상시험자자료집을 제공하고, 시험책임자가 이를 검토할 수 있는 충분한 시간을 주어야 한다.

시험책임자 또는 시험기관과의 계약서에서는 1) 임상시험관리기준, 관련규정, 계획서 및 심사위원회의 승인 사항에 따라 임상시험을 실시할 것 2) 자료의 기록 및 보고에 관한 절차를 준수할 것 3) 모니터링, 점검 및 실태조사에 응할 것 4) 의뢰자가 더 이상 필요가 없다고 문서로 통지하기 전까지 해당 임상시험 관 기본문서 등을 보존하여야 한다는 것 등의 내용이 상호동의 및 확인되어야 한다.

의뢰자는 임상시험을 실시하기 전에 모든 임상시험과 관련된 임무 및 역할을 정의하고, 설정하며, 이를 적절히 할당하여야 한다.

4.5.2 피험자에 대한 보상

의뢰자는 임상시험과 관련하여 피험자 또는 대리인으로부터 시험책임자나 시험기관에 대한 법적 재정적 보상 요구가 있고 이것이 시험자의 명백한 과실이나 의무태만에 기인한 것이 아닐 경우 이를 보상하여야 한다. 의뢰자는 임상시험과 관련하여 발생한 손상에 대해 피험자에게 치료비를 제공하는 원칙과 절차를 수립하여야 한다.

4.5.3 계획서 및 임상시험진행에 관련한 식품의약품안전청장에게 승인과 보고

의뢰자는 임상시험을 실시하기 식품의약품안전청장으로부터 계획서에 대한 승인을 얻어야 한다. 임상시험이 조기종료되거나 일시중지된 경우 시험책임자 및 식품의약품안전청장에게 해당 사실과 사유를 신속히 문서로 보고하여야 하며, 다기관임상시험의 경우에는 다른 시험기관의 시험책임자에게도 해당 사실과 사유를 문서로 보고하여야 한다. 임상시험이 완료 또는 조기종료된 경우 의뢰자는 결과보고서를 작성하여 식품의약품안전청장에게 관련규정에 따라 제출하여야 한다.

4.5.4 심사위원회에 대한 확인

의뢰자는 심사위원회의 심의에 대한 확인을 하여 연구의 진행이 윤리적으로 승인됨을 확인하여야 한다. 이를 위해 시험책임자로부터 심사위원회 위원 명단 및 자격에 관한 문서, 위원회가 적합하게 조직운영되고 있음을 확인하는 문서(예: 회의록), 심사통보서 및 확인서를 요청하여야 한다.

4.5.5 임상시험약의 관리

임상시험약의 관리에 대한 의뢰자의 의무는 중요하다. 규정에서는 이를 상세하게 제시하고 있으며, 의뢰자는 이를 필히 준수하여야 한다.

의뢰자는 임상시험 계획시 비임상시험 또는 임상시험의 결과로부터 얻어진 정보가 계획하는 임상시험의 안전성과 유효성을 충분히 뒷받침할 수 있는 지를 확인하고, 시험자가 해당 임상시험을 실시하는데 필요한 발생 가능한 위험, 유해반응 및 특정검사, 관찰, 주의사항에 대한 명확한 정보를 제공하기 위하여 임상시험자자료집을 작성유지하여야 한다.

의뢰자는 임상시험에 사용되는 의약품의 이화학적 성질을 파악하고, 의약품제조및품질관리기준에 따라 제조하여야 하며, 눈가림을 유지할 수 있도록 표시기재 또는 코드화하여야 한다. 또한 약품의 적절한 저장방법, 용법 및 사용(유효)기간을 결정하여 임상시험에 관련된 모든 사람에게 알려야 한다. 임상시험에 사용되는 의약품이 운송이나 저장 과정에서 오염 또는 변질되지 않도록 포장하여야 하며, 눈가림법을 사용한 시험을 위해 임상시험에 사용되는 의약품을 코드화하는 경우, 응급상황에서 임상시험에 사용되는 의약품의 종류를 쉽게 식별할 수 있도록 하고 눈가림 해제 사실이 은닉되지 않도록 한다. 또한 임상시험 실시 중에 임상시험에 사용되는 의약품의 제형상 중대한 변경이 있을 경우 이러한 변경이 해당 의약품의 약동학적 양상에 중요한 변화를 가져올 것인지를 평가하기 위하여 안정성시험, 용출시험 또는 생체흡수율시험 등과 같은 추가적인 연구결과를 확보하여야 한다.

임상시험에 사용되는 의약품의 공급은 반드시 식약청과 심사위원회 승인후에 적절한 관리약사 또는 지정된 연구관련자에게 한다. 이때 담당 관리약사가 임상시험약품의 보관 및 취급방법에 대한 절차를 가지고 있도록 하며 이 절차에는 적절하고 안전한 인수, 취급, 보관, 조제, 미사용의약품의 피험자로부터의 반납 및 의뢰자에 대한 반납 등에 대한 방법이 포함되어야 한다. 임상시험에 사용되는 의약품을 적시에 공급하여야 하며, 시험기관으로의 공급, 시험기관의 인수, 시험기관으로부터의 반납 및 폐기에 관한 기록을 유지하여야 한다. 임상시험에 사용되는 의약품에 문제가 발생하거나 임상시험의 완료(조기종료를 포함) 또는 사용(유효)기간의 만료 등과 같이 의약품을 회수해야 하는 경우에 대한 체계를 확립하고 이를 문서화하여야 한다. 이외에도 미사용 의약품을 재포장하여 사용하고자 할 경우 이에 대한 문서화된 체계를 확립하고 의약품의 사용(유효)기간 동안의 안정성을 보장하고 관련 기록을 보존하여야 한다.

4.5.6 안전성 관리

의뢰자는 임상시험에 사용되는 의약품의 안전성에 대한 평가를 지속적으로 실시하여야 한다. 의뢰자는 피험자의 안전, 임상시험의 실시, 또는 심사위원회의 결정사항을 변경할 만한 안전성 관련 사항에 대한 정보를 입수한 경우 관련된 시험자 및 식품의약품안전청

장에게 이를 신속히 보고하여야 한다. 의뢰자는 기타 관련된 시험자, 심사위원회 및 식품 의약품안전청장에게 중대하고 예상하지 못한 모든 유해반응을 정한 기간내에 신속히 보고하여야 한다.

4.5.7 모니터링

모니터링은 피험자의 권리와 복지 보호, 보고된 임상시험 관련 자료가 근거문서와 대조하여 정확하고, 완전하며, 검증이 가능한지 여부 확인, 임상시험이 승인된 계획서, 관련규정(KGCP, 시행규칙 제28조)에 따라 수행되는지의 여부 확인을 위해 의뢰자가 시행해야 하는 과정이다. 의뢰자는 자격을 갖춘 모니터요원을 선정하여야 하며 임상시험이 적절히 모니터링 되었다는 사실을 확인하여야 한다. 모니터링의 자세한 업무에 대해서는 12장에서 다루고 있다.

4.5.8 점검

의뢰자가 신뢰성보증의 일환으로 실시하는 점검은 임상시험의 실시가 계획서, 표준작업지침서 및 관련규정에 따라 이루어졌는지를 확인하는 것으로 KGCP 및 ICH-GCP에서 의뢰자의 주요 의무로 정하고 있다. 점검은 일상적인 모니터링이나 품질관리의 수행과는 구분하여 독립적으로 실시되는데, 이에 대한 자세한 내용은 12장에서 다루고 있다.

4.5.9 미준수에 대한 처치

시험자 또는 의뢰자가 계획서, 표준작업지침서, KGCP를 준수하지 않은 사실이 발견된 경우, 의뢰자는 이를 해결하고 재발을 예방하기 위하여 신속하고 적절한 조치를 취하여야 한다. 모니터링이나 점검을 통하여 중대하고 지속적인 시험자의 미준수 사항이 확인된 경우, 의뢰자는 해당 시험기관의 임상시험 참여를 중지시키고, 이 사실을 식품의약품안전청에게 보고하여야 한다.

이상에서 살펴본 바와 같이 ICH-GCP와 KGCP에서는 임상시험의 윤리적이고 과학적인 진행을 위해 각 참가자에게 기본적인 책임과 의무를 정하고 있다. 또한 의무책임을 수행할 수 있도록 자세한 가이드라인을 제시하고 있다. 임상시험에 참여하게 되는 전문인들은 이들 기준을 바탕으로 각자의 주어진 책임과 의무를 성실히 이행하여 신약개발과 의학발전을 위한 임상연구가 윤리적이고 성공적으로 진행될 수 있도록 최선을 다하여야 할 것이다.

제5장 임상시험계획서 작성

5.1 계획서 작성시 일반적 고려사항

5.1.1 윤리적 고려사항

임상시험은 직접 사람을 대상으로 하는 실험적 연구이기 때문에 연구를 수행하고자 할 때에는 윤리적인 측면에서 문제가 없을 것인지 우선적으로 고려하여야 한다. 이를 위해 연구에 참여하는 연구대상자에게 불필요하게 피해를 입히지 않도록 배려하여야 하고, 인간으로서의 존엄성을 손상하지 않도록 최대한 노력하여야 한다. 환자를 인격적으로 존중하여야 하고, 연구대상자를 선정하기 전에 반드시 본인에게 어떤 내용의 연구를 어떤 목적으로 수행하는지, 연구대상이 되는 경우에 그 연구를 통하여 어떤 이익과 피해를 받을 수 있는지에 대하여 충분히 설명한 뒤 피험자동의(informed consent)를 받아야 한다. 특별한 경우가 아니면 약물의 유해반응에 취약한 어린이나 임신이 가능한 여성 및 노인을 연구대상으로 포함하여서는 안된다.

새로 개발된 치료법이 기존의 표준치료법에 비하여 그 치료효과가 우수한지 아닌지 해당 전문가 집단의 판단으로도 판정할 수 없는 경우, 즉 임상적 동등성(clinical equipoise)이 인정되는 경우에만 비교임상시험의 대상으로 삼을 수 있다. 특정 질병에 대하여 치료효과를 인정받고 있는 표준치료법이 존재하는 경우에 새로운 치료법의 치료효과를 입증하기 위하여 대조군의 환자에게 아무런 치료를 하지 않거나 위약을 투여하는 것은 비윤리적이다.

새로운 치료법이 주는 이득 또는 손실이 모든 연구참여 대상자들에게 가능한 동등한 기회로 주어져야 하는 것이 윤리적이기 때문에, 치료법의 배정을 의사의 주관에 의하지 않고 무작위로 배정하는 것이 바람직하다. 계획한 임상시험이 훌륭한 연구로 수행되어 그 결과가 환자의 진료에 직접적인 보탬이 되어야 한다. 시험과정에서 비록 사전에 계획한 만큼 충분한 수의 연구대상을 확보하기 전이라도, 새로운 치료법이 기존의 치료법에 비하여 우수하거나 또는 해롭다는 판정이 가능한 경우는 즉시 시험을 중지하고 어느 것이든간에 더 좋은 치료법을 향후의 모든 환자에게 즉각 사용하여야 한다. 또한 새로운 치료법이 뚜렷하게 더 좋은 결과가 나타나지 않을 때나, 오히려 더 나쁜 결과가 나타날 때는 즉시 연구를 중지하여야 한다.

의료기관마다 자체적인 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)를 구성하여 연구계획을 사전에 심사함으로써 연구에서의 비윤리적인 요소들을 사전에 제거할 수 있어야 하며, 또한 연구자들도 연구를 계획하는 단계에서 연구수행 중에 야기될 수 있는 비윤리적인 요소에 대해 의견을 나누고 자문을 구하는 등 위원회로부터 도움을 받도록 하여야 한다.

5.1.2 과학적 고려사항

임상시험을 설계할 때 타당한 연구결론을 얻을 수 있도록 과학적인 측면에서 고려하여야 할 사항들이 많다. 첫째, 연구대상 환자선정시의 고려사항으로 연구결과를 다른 환자들에게 일반화할 수 있도록 대표성있는 연구대상을 선정하는 것이 바람직하다. 약물 개발의 초기 단계에서 연구대상이 되는 임상 효과의 발견가능성을 극대화 하려는 목적에 따라 임상시험의 피험자 선정은 큰 영향을 받을 수 있다. 따라서 초기단계 임상시험의 피험자들은 약물이 궁극적으로 적용될 전체 환자집단 중에서 아주 좁은 범위의 세부 집단이 될 수 있다. 그러나 제3상 임상시험과 같은 후기단계 임상시험의 경우에 대상 피험자는 목표집단(target population)을 보다 더 잘 반영해야 한다. 따라서 치료 효과를 정확히 추정할 수 있을 정도로 충분한 동질성을 유지할 수 있으면, 그 목표집단 내에서 선정·제외 기준을 적절히 완화시키는 것이 임상시험의 유용성을 증가시킨다.

둘째, 연구 목적을 달성하는 데에 필요한 적절한 대조군을 설정하여야 한다. 위약군, 비치료군, 활성 대조군(유효한 약물을 복용하는 대조군), 동일 약물의 다른 용량을 복용하는 군 등과 비교할 수 있다. 경우에 따라서는 과거(외부) 대조군이 타당한 경우도 있으나 과거 대조군의 경우 잘못된 추론의 가능성을 최소화하기 위해 노력해야 한다.

셋째, 각 처치군에 환자를 무작위배정(randomization)함으로써 비교하고자 하는 집단간

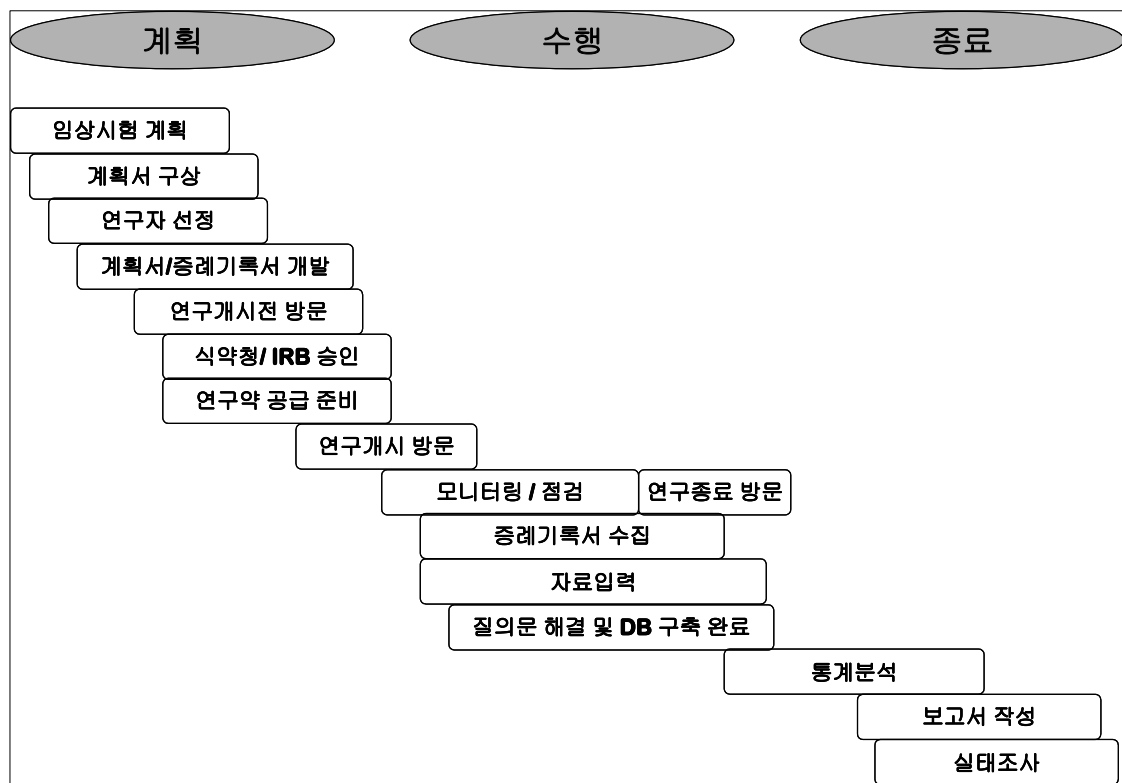


그림 5.1. 임상시험 수행 과정.

의 비교성을 최대한 보장하여야 한다. 무작위배정에 대한 자세한 설명은 7장에 있다.

넷째, 치료법의 적용 및 결과관찰과정을 환자뿐 아니라 의료진에게도 비밀로 함으로써 객관적이고 정확한 정보를 수집하여 연구의 타당도를 최대한 높이도록 한다. 즉 눈가림법(blind method)을 적용하여야 하는데 이에 대한 자세한 설명은 7장에 있다.

다섯 번째, 치료효과를 충분히 관찰할 수 있는 시기까지 추적 관찰하여 생존여부를 확인함으로써 치료효과를 가장 확실히 평가할 수 있지만, 경우에 따라서는 중간결과(intermediate outcome)로 평가할 수도 있는데, 이때 어떤 변수를 중간결과로 삼을 것인지를 신중히 고려하여야 하며, 그 결과를 해석할 때도 세심한 주의를 기울여야 한다.

임상시험의 계획, 수행, 종료단계별 전체적인 과정을 그림 5.1에 제시하였다.

5.2 계획서의 요건 및 작성 방법

5.2.1 구성 요건

‘임상시험계획서(protocol, 이하 ‘계획서’)’는 해당 임상시험의 배경이나 근거를 제공하기 위해 임상시험의 목적, 연구방법론, 통계학적 측면, 관련 조직 등이 기술된 문서를 말한다. 계획서의 작성은 단순한 연구내용의 기록문서가 아니고 연구의 처음부터 끝까지 모든 과정을 구체적으로 기록한 매뉴얼이 될 수 있도록 충분한 검토와 토의를 거쳐야 한다. 특히 약사법 시행규칙에서 신약허가를 위한 임상시험계획서에 수록하도록 지정한 주요 내용들이 표 5.1에 제시되어 있다.

5.2.2 항목별 작성 방법

5.2.2.1 표지

계획서의 표지 부분에는 임상시험 명칭 및 단계, 실시기관명 및 주소, 의뢰자명 및 주소를 제시하고, 연구책임자는 물론 담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명, 임상시험용 의약품 등을 관리하는 약사의 성명 및 직명을 명확히 기술하여야 한다.

5.2.2.2 임상시험의 목적 및 배경

연구의 목적은 명확하고 구체적으로 기술하여야 한다. 임상시험에서 수립하는 연구목적은 주된 가설이나 이차적인 가설들에 관하여 가능한 구체적으로 연구계획서에 기술되어 있어야 한다. 다시 말하면, 연구 목적을 명확하고, 완전하며, 구체적으로 표현하여야 한다는 것이다. 추상적인 연구목적과 구체적인 연구목적의 예를 들면 다음과 같다.

- 추상적 서술: ‘가’ 약물과 ‘나’ 약물의 항고혈압 효과 및 안전성, 내약성을 검토한다.
- 구체적 서술: 한국인의 경도 및 중등도 고혈압 피험자에 대한 ‘가’ 약물 50mg과 ‘나’

표 5.1. 신약 임상시험계획서에 수록되어야 할 내용

-
1. 임상시험의 명칭 및 단계
 2. 임상시험의 실시기관명 및 주소
 3. 임상시험의 책임자, 담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명
 4. 임상시험용 의약품등을 관리하는 약사의 성명 및 직명
 5. 임상시험의 의뢰자명 및 주소
 6. 임상시험의 목적 및 배경
 7. 임상시험용 의약품등의 코드명이나 주성분의 일반명, 원료약품 및 그 분량, 제형 등
 8. 대상질환
 9. 피험자의 선정기준, 제외기준, 목표한 피험자의 수 및 그 근거
 10. 임상시험의 기간
 11. 임상시험의 방법(투여·사용량, 투여·사용방법, 투여·사용기간, 병용요법 등)
 12. 관찰항목·임상검사항목 및 관찰검사방법
 13. 예측 부작용 및 사용상의 주의사항
 14. 중지·탈락 기준
 15. 효과 평가기준, 평가방법 및 해석방법(통계분석방법)
 16. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준, 평가방법 및 보고방법
 17. 피험자동의서 양식
 18. 피해자 보상에 대한 규약
 19. 임상시험후 피험자의 진료 및 치료기준
 20. 피험자의 안전보호에 관한 대책
 21. 그 밖에 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항
-

약물 100mg의 단기간(8주) 항고혈압 효과 및 안전성, 내약성을 검토한다.

또한, 임상시험의 목적은 가급적 단순하여야 한다. 한 번의 연구에 여러 가지 가설을 동시에 검정하려고 하면 그 만큼 연구설계가 복잡해지고 연구대상자의 수가 많아져야 하며 연구기간이 길어지게 된다.

5.2.2.3 피험자의 선정기준, 제외기준, 목표한 피험자의 수 및 그 근거

실제 연구대상으로 삼을 환자의 선정기준을 객관적이고 구체적으로 결정하여야 하며, 연구에 참여할 환자들을 어떻게 모집할 것이며, 연구에 참여하려고 하는 환자들을 등록하는 방법을 미리 정해 두어야 한다. 임상시험의 개발 단계 및 적응증을 고려하여 피험자를 선정해야 한다(예: 초기 단계에서 정상적인 건강한 피험자, 암 환자 또는 다른 특수 집

단). 초기시험의 피험자 대상군은 엄격한 선정기준에 따라 결정되며 의약품의 개발이 진행됨에 따라 목표 대상군을 반영할 수 있도록 연구 대상 집단이 넓어지게 된다.

개발 단계와 안전성 양상에 따라 철저하게 모니터링을 수행해야 한다. 일반적으로 피험자의 안전을 보장하고 이전 약물의 영향을 배제하기 위해 적절한 휴지기 없이 임상 시험에 반복적으로 등록되어서는 안 된다.

일반적으로 가임기 여성이 임상 시험에 참여하기 위해서는 효과적인 피임법을 사용해야만 한다. 남성 피험자의 경우에는 임상 시험 중 약물 노출로 인해 배우자나 자손에게 발생할 수 있는 위험에 대해 고려해야 한다. 잠재적으로 생식기에 변이를 일으키거나 독성이 있는 약물과 관계된 임상시험의 경우에는 적합한 피임에 대한 기준이 임상시험에 기술되어야 한다.

임상시험에서 연구대상수는 알아내고자 하는 의문에 신뢰성있는 답을 제공할 수 있도록 충분히 커야 한다. 연구대상수는 보통 임상시험의 주요 목적에 근거하여 결정된다. 적정 연구대상수를 결정하는 데에는 일차변수, 검정통계량, 귀무가설, 선택된 용량에서의 대립가설, 옳은 귀무가설을 기각할 확률(제1종 오류), 틀린 귀무가설을 채택할 확률(제2종 오류), 치료탈락과 계획서 위반을 처리하는 접근법 등과 같은 사항들이 자세히 기술되어야 한다. 연구대상수 산출에 관한 자세한 내용은 8장에 있다.

5.2.2.4 임상시험의 방법

연구대상이 되는 치료약물의 물리적, 화학적 성상과 약물의 제형이나 투여경로 등을 기술한다. 시험군과 대조군에게 어떻게 약물을 투여할 것인지에 관한 구체적인 치료계획과 연구수행과정에 수집하여야 할 임상 및 검사자료의 내용을 기술하고, 자료를 수집하고 수집된 자료를 컴퓨터에 입력하여 데이터베이스를 구축하는 방법을 정해둔다.

5.2.2.5 관찰항목·임상검사항목 및 관찰검사방법

결과관찰항목의 종류는 첫째, 직접적인 임상상의 변화를 파악하는 항목으로서, 사망, 심근경색증 발생, 질병 재발 여부 등을 들 수 있고, 둘째, 간접적인 내용을 파악하는 항목으로서, 혈압의 변동, 혈청 콜레스테롤을 비롯한 각종 혈액성분의 혈청농도의 변동, 종피축소 및 심리학적 검사상의 득점의 변화 등을 들 수 있다.

실제 연구수행시 결과관찰항목을 결정할 때 고려되어야 할 점은 먼저 관찰이 쉽고 객관적이어서 측정하는데 오차발생이 없어야 한다. 결과관찰항목으로 선정된 내용이 임상시험 대상환자들을 시험군과 비교군으로 배정하는 그 과정이나 결과에 영향을 주지 않아야 하며, 연구가 개시되어 구체적 자료가 수집되기 전에 미리 결과관찰항목의 관측방법, 측정기준, 평가기준 등에 대한 명확하고 구체적인 내용이 정해져 계획서에 기술하여야 한다.

5.2.2.6 효과 평가기준, 평가방법 및 해석방법 (통계분석방법)

종료점(endpoint)을 언제, 어떤 기준으로 할 것인지 신중하게 결정하여야 한다. 가장 객관적이고 궁극적인 치료효과는 환자의 생존율을 평가하는 것이기 때문에 환자들을 충분한 기간동안 추적관찰하여 생존여부를 확인함으로써 치료효과를 확실하게 평가할 수 있지만, 연구내용에 따라서는 연구기간이 너무 길어져 중간결과(intermediate outcome)로서 치료효과를 평가할 수도 있는데, 이때에는 중간결과가 궁극적인 치료효과를 직접 반영하는지를 신중히 평가하여 결론을 내려야 한다.

연구가설을 검정하기 위하여 수집된 자료의 특성을 감안하여 적절한 통계적 분석기법을 미리 결정해 두어야 한다. 또한 연구기간의 길이에 따라 어느 시기에 연구결과의 중간 분석을 할 것인지 사전에 정해두어야 한다.

통계적 분석에 관한 중요한 내용들은 모두 임상시험계획서에 명확하고 구체적으로 기술해두어야 한다. 임상시험계획서에 기술된 대로 임상시험을 진행하고, 주요 결과변수에 대한 분석계획을 사전에 얼마나 잘 수립해 두었느냐에 따라 임상시험의 최종 결론 및 결과에 대한 신뢰성이 결정된다. 특히, 연구대상수의 산출이나 통계분석 대상군의 결정 과정에서 객관적인 근거없이 임의적인 기준을 적용하면 결과를 신뢰할 수 없게 된다. 따라서 임상시험계획서를 작성하거나 연구 시작 후 연구계획서의 내용을 수정할 때 임상역학자와 임상시험 통계전문가를 포함한 관련 전문가들의 도움을 받을 필요가 있다.

5.2.2.7 부작용을 포함한 안전성의 평가기준, 평가방법 및 보고방법

연구자가 연구도중에 환자에서 부작용이 발생한 것을 관찰하였을 때 보고하고 조치하는 절차와 이에 따른 피해보상 등의 행정적인 책임 소재에 관하여 명확하게 기술하여야 한다.

5.2.2.8 기타

첨부할 자료로는 환자로부터 연구참여에 대한 동의를 받을 때 사용할 설명 후 동의서 양식, 증례기록서(case report form, CRF) 등과 필요한 경우에 관련되는 참고문헌이나 전 단계 임상시험의 결과를 첨부할 수 있다.

5.2.3 추적관찰과 계획서 준수를 최대화하기 위한 전략

연구 참여자의 많은 수가 연구 처치를 받지 않거나 계획서에 따르지 않거나 추적관찰이 이루어지지 않는다면, 시험 결과는 검정력이 낮아지거나 비뚤림이 발생할 수 있다.

치료법의 효과와 검정력은 참여자가 치료법을 순응하지 않음으로 인해 감소된다. 연구자는 적용하기 쉽거나 복용하기 쉽고 잘 견딜 수 있는 연구약이나 치료법을 택해야 한다. 예를 들어, 하루 3회 투약에 비하여 하루 1회 투약은 피험자가 기억하기 쉽다. 계획서

에는 피험자에게 동일한 시간에 복용하도록 지침을 주고 복용할 날짜가 적혀있는 투약용기를 주는 것과 같이 순응도(compliance)를 높이기 위한 방법이 포함되어야 한다.

또한 자가보고, 정제수 확인, 알약 자동 분배기, 혈청이나 뇨에서의 농도수치 등과 같은 접근법을 사용하여 어떻게 하면 치료에 대한 순응도 측정을 가장 잘 할 수 있을지 고려하는 것도 필요하다. 이 정보를 통해 계획서를 잘 따르지 않는 피험자들을 확인하여 시험 종료시 그룹 간에 차이가 없는지 비교할 수 있다.

동의서를 얻기 전에 연구에 관련하여 설명하고, 피험자의 편의를 고려하여 인력이 충분하고 기다리지 않아도 되는 시간에 방문일정을 잡고, 각 방문 전날 피험자에게 확인 전화를 하고, 교통비 및 다른 비용들을 보상함으로써 계획서를 보다 잘 준수하게 할 수 있다.

임상시험은 피험자들이 가능한 한 쉽게 치료법을 따르고, 모든 추적관찰 방문 및 측정을 완료할 수 있도록 설계되어야 한다. 예를 들어, 피험자들은 관상동맥조영술과 같은 침습적 검사보다 심장 CT처럼 비침습적 검사를 필요로 하는 방문을 실시하기가 더 쉬울 것이다. 어떤 피험자들은 장시간의 소요와 많은 부담으로 인하여 방문하지 못하기도 한다. 전화나 전자적으로 추적정보를 수집함으로써 방문이 어려운 피험자의 준수를 향상시킬 수 있다. 한편, 어떤 사회적, 대인관계상의 보상이 없다면 피험자들은 시험에의 흥미를 잃을 것이다. 피험자들은 달마다 계획된 방문에는 지치게 되고, 1년에 한번씩만 방문한다면 흥미를 잃게 될 것이다. 그러므로 피험자들에게 긍정적인 임상시험경험을 갖게 하고 즐길 수 있도록 함으로써 또한 추적관찰을 개선할 수 있다.

임상시험에서 두 가지 설계 측면, 즉 무작위배정 전 스크리닝 방문과 준비기간(run-in period)이 순응도 및 추적을 향상시킬 수 있다. 피험자에게 무작위배정 전 한 번 내지 두 번의 스크리닝 방문을 시행함으로써 이 방문을 완료할 수 없는 피험자들을 제외시킬 수 있다. 이 방법은 후에 연구를 순응하지 않게 될 피험자를 시작시에 제외시키기에는 충분한 역할을 하지만, 만족스런 순응도를 나타낼 피험자는 제외시키지 않게 된다. 준비기간은 치료법과 추적조사절차에 순응하는 시험 참여자를 증가시키는데 유용한 설계이다. 기초특성 평가기간동안 모든 피험자들에게 위약을 투여한다. 특정한 기간 이후에(보통 2-3주), 이에 순응한 피험자들은 눈가림에 의해 무작위배정되어 위약이나 시험약을 투여받기 시작한다. 이를 통해 무작위배정 전 순응하지 않는 피험자들을 제외시킴으로써, 연구의 검정력을 높이고 치료법의 전체적인 효과를 보다 잘 평가할 수 있게 한다. 변형된 위약기간설계는 준비기간동안 위약이 아닌 시험약을 사용하는 것이다. 이는 등록하는 피험자들의 순응도를 증가시킬 뿐만 아니라 내약성이 있고 치료법에 반응이 있는 피험자들을 선정할 수 있도록 설계된다.

연구에 참여하는 의사, 임상역학자, 통계학자, 간호사, 의료기사, 약사, 행정직원 등의 모든 연구원들은 확정된 연구계획서의 내용대로 연구를 수행하여야 하고, 계획서는 그러

한 과정에 아무런 지장을 초래하지 않을 정도로 완벽하게 작성되어야 한다. 이는 계획서를 완벽하게 만들수록 연구수행시의 시행착오를 줄이고 보다 타당성이 높은 연구결과를 얻을 수 있기 때문이다.

제6장 임상시험 설계

6.1 임상시험 설계의 중요성

의도하는 임상시험의 목적을 정하는 것이 적절한 설계를 고르는 첫 단계이다. 임상시험의 목적이 주의깊게 정의되었다면, 그 다음 단계로 연구과제에 대한 답과 가설을 검증하는 구체적인 방법을 결정하여야 한다. 연구자료를 수집하고 분석하는 방법론이 잘못되었다면 그 결과 역시 믿을 수 없기 때문에 이 단계에서 선택한 방법론에 따라 연구결과의 타당도와 신뢰도는 결정적인 영향을 받게 된다. 따라서 연구를 계획할 때 과학적인 연구설계(study design)를 선택하고 그 설계에 적합한 연구대상자와 변수측정방법을 정하는 것이 중요하다. 연구설계에서는 연구과제에 대한 답을 얻기 위한 다양한 형태의 접근 방법 중 어떤 방법을 선택할 것인지와 결과의 신뢰도를 높이기 위해서 어떤 통제방법을 사용할 것인지 등을 결정해야 한다.

6.2 임상시험 설계의 종류

6.2.1 단계별 설계

일반적으로 임상시험 단계는 시판허가전 과정에서 3단계로 나누며, 시판 후의 임상시험까지 포함하는 경우에는 4단계로 구분된다. 시판전 임상시험의 각 시험단계는 일반적으로 소수의 정상인을 대상으로 안전성에 대한 정보를 주목적으로 하는 제 1상 시험으로부터 시험약물의 적응대상 질환자에 대한 시험이 이어지며 그 수를 점차 늘려 시행하게 된다. 초기의 임상시험을 통해 단기간의 안전성 및 내약성을 평가할 수 있으며 약동학, 약력학 정보 및 초기 치료적 탐색 임상시험의 적절한 용량 범위와 투여 일정을 정하는데 필요한 정보를 얻게 된다. 추후 치료적 확증 임상시험은 일반적으로 대규모 환자를 대상으로 장기간에 걸쳐 수행하며 개발하고자 하는 적응증에 따라 다양한 환자군이 포함될 수 있다. 용량-반응 정보는 초기 내약성 연구, 단기간의 약력학적 효과 및 대규모 유효성 임상시험 등 모든 개발단계에서 얻어질 수 있다. 개발 중 새로이 얻어진 정보에 따라 초기단계와 같은 형태의 임상시험이 추가적으로 필요할 수 있다. 예를 들어 시판후 실시되는 치료적 확증 임상시험 결과에 따라 약물-약물 상호작용 연구가 필요하거나 약물유해반응의 발생으로 인한 새로운 용량설정을 위한 시험 또는 비임상시험 등의 추가연구가 필요할 수도 있다. 또한 동일 약물의 새로운 적응증을 추가하기 위해 약동학 또는 치료적 탐색 임상시험이 제 1상 또는 제 2상 단계의 시기에서 이루어 질 수 있다.

6.2.1.1 제 1상 임상시험 (phase I trial)

제 1상 시험은 의약품 후보 물질의 전임상 동물실험에 의해 얻은 독성, 흡수, 대사, 배설 및 약리작용 데이터를 토대로 비교적 한정된(통상 20-80명, 때로 20명 이하) 인원의 건강인에게 신약을 투여하고 그 약물의 체내동태(pharmacokinetics), 인체에서의 약리작용, 부작용 및 안전하게 투여할 수 있는 투여량(내약량)의 폭 등을 결정하는 것을 목적으로 하는 임상시험이다.

6.2.1.2 제 2상 임상시험 (phase II trial)

제 2상은 신약의 유효성과 안전성을 증명하기 위한 단계로, 약리효과의 확인, 적정용량 또는 용법을 결정하기 위한 시험이다. 통상 면밀히 평가될 수 있는 환자에 대해 한정된 인원수의 범위에서 행해지며 대상환자 수는 100-200명 내외이나, 항균제와 같이 다양한 적응증을 갖는 약물의 경우에는 훨씬 많은 환자 수에서 진행되기도 한다.

6.2.1.3 제 3상 임상시험 (phase III trial)

제 3상은 신약의 유효성이 어느 정도까지는 확립한 후에 행해지며, 시판허가를 얻기 위한 마지막 단계의 임상시험으로서 비교대조군과 시험처치군을 동시에 설정하여 용량, 효과, 효능과 안전성을 비교 평가하기 위한 시험이다. 대상환자 수는 약물의 특성에 따라 달라지고 일반적으로 1/1000의 확률로 나타나는 부작용을 확인할 수 있는 경우가 바람직하다.

6.2.1.4 제 4상 임상시험 (phase IV trial)

신약이 시판 사용된 후 장기간의 효능과 안전성에 관한 사항을 평가하기 위한 시험이다. 신약의 부작용 빈도에 대한 추가정보를 얻기 위한 시판후조사(post-marketing surveillance), 특수 약리작용 검색 연구, 약물사용이 이환률 또는 사망률 등에 미치는 효과 검토를 위한 대규모 추적연구, 시판전 임상시험에서 검토되지 못한 특수환자군에 대한 임상시험, 새로운 적응증 탐색을 위한 시판후 임상연구 등이 포함된다.

6.2.2 형태별 설계

임상시험의 설계 가운데 연구대상으로 선정된 환자를 치료군과 비교대조군에 무작위로 배정하여 치료효과를 비교하는데 흔히 이용되는 두 가지 연구설계는 평행설계(parallel design)와 교차설계(crossover design)이고, 비교적 최근에 개발되어 특히 제 2상 임상시험에서 그 활용도가 큰 설계형태인 집단축차설계(group sequential design)를 비롯하여 많은 변형들이 임상시험연구에서 활용되고 있다.

6.2.2.1 평행설계 (parallel design)

평행설계는 대부분의 실험적 연구에서 사용하기에 적합한 연구형태로서, 연구대상으로 선정된 환자는 치료군과 비교대조군 가운데 한 군으로 무작위배정되며, 전체 임상시험기간동안 한 가지 종류의 치료법만을 적용받게 된다.

평행설계는 임상시험의 구체적인 목적과 연구내용에 따라 여러 가지 형태로 구성할 수 있다. 첫 번째 형태는 연구대상으로 선정된 환자에 대한 기초자료를 얻은 뒤 치료효과를 비교하고자 하는 두 가지 또는 세 가지 약물치료군으로 환자를 무작위로 배정한 다음 연구가 종료될 때까지 동일한 치료군에 속하게 하여 치료효과를 평가하는 형태로서 가장 흔히 적용되고 있다. 연구대상으로 삼는 새로운 약물을 투여하는 군과 이에 대한 비교대조군으로 위약을 투여하거나 또는 기존의 표준치료제를 투여하는 군을 설정하는 설계가 가장 단순한 형태이다(그림 6.1 A). 만약 대조군으로 위약과 표준치료제를 투여하는 두 가지 군을 모두 설정하고자 하면 세 군을 사용하는 형태가 된다(그림 6.1 B). 두 번째 형태는 두 가지 약물의 효과를 비교하고, 각 약물에서의 용량을 증감하여 용량-반응관계까지 평가하고자 할 때 유용한 형태이다(그림 6.2). 세 번째는 위약(placebo)에 의한 효과를 평가한 뒤 신약투여군과 위약투여군, 표준치료제 투여군 또는 신약의 용량을 달리하여 투여하는 군을 설정하여 치료효과를 비교하는 형태이다. 이러한 형태는 임상시험에 참여하는 환자들의 순응도를 높이기 위하여, 연구에 참여하기로 동의한 환자들을 연구대상군에 무작위배정하기 전 일정한 준비기간동안(run-in period) 위약을 투여하면서 순응도를 평가하여 순응도가 일정 수준이상인 되는 환자들만을 최종 연구대상으로 선정하기 위한 용도로도 이용되고 있다(그림 6.3).



그림 6-1. 평행설계의 전형적 형태.

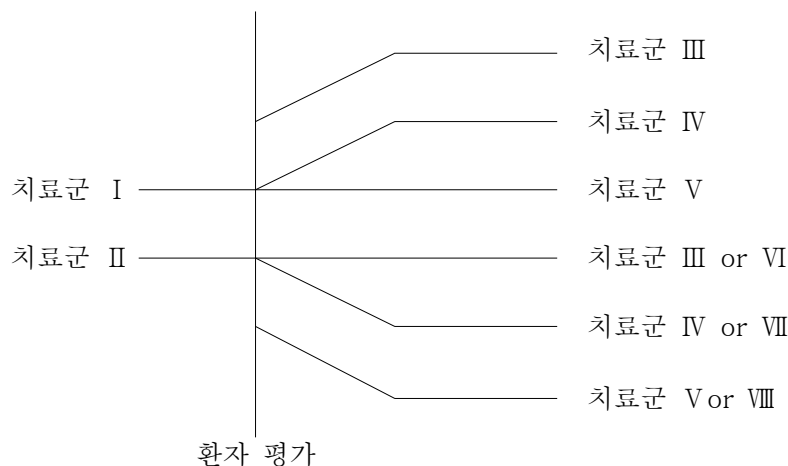


그림 6-2. 두 단계 평행설계.

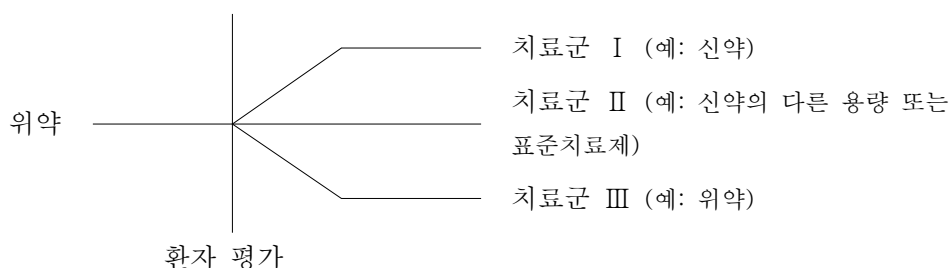


그림 6-3. 위약투여가 진행되는 평행설계.

이 외에도 임상시험을 수행하는 도중에 일정 기간동안 위약에 대한 효과를 평가하는 기간을 삽입시키거나, 비교하고자 하는 각 치료군에서의 약물 용량을 달리하여 일정 기간 동안 투여하면서 용량-반응관계를 파악할 수 있도록 고안할 수도 있다. 두 가지 약물을 함께 투여하는 경우의 치료효과를 평가하기 위하여 먼저 환자에게 치료내용을 비밀로 하면서 치료효과를 평가한 다음, 환자와 의사에게 비밀로 하는 양측 눈가림법을 적용하고, 치료군을 각각의 약물을 투여하는 군과 두 가지 약물을 동시에 투여하는 군 및 위약을 투여하는 군 등의 넷으로 나누어 임상시험을 수행하여 약물의 상호작용효과를 평가할 수 있게 설계할 수도 있다.

6.2.2.2 교차설계 (crossover design)

교차설계는 각 연구대상 환자가 자신의 대조군 역할을 하도록 하는 연구설계이다. 교차설계의 형태도 연구의 구체적인 목적과 연구내용에 따라 다양하게 결정될 수 있다. 첫 번째 설계는 두 기간 교차설계(two-period cross-over design)의 가장 단순한 형태로서 연구대상으로 선정된 환자의 절반을 무작위로 선정하여 치료법 A나 치료법 B를 적용하여

치료하다가 일정한 기간이 경과한 후에 각각 치료법 B와 치료법 A로 변경하여 배정하는 형태이다(그림 6.4). 두 번째 설계는 전형적인 두 기간 교차설계의 설계형태로서, 처음 연구대상 환자들에게 무작위로 치료법을 배정하여 일정한 기간동안 치료를 시행한 후, 치료방법을 바꾸기 전에 환자의 체내로부터 먼저 투여하였던 약물의 영향이 완전히 소실될 때까지 일정한 휴약기간(washout period)을 경과한 다음, 교차된 약물을 투여하는 형태이다(그림 6.5). 약물을 교차하기 전에 이와 같은 기간을 두는 것은 먼저 시행한 치료 약물에 의한 잔류효과(carryover effect)로 인하여 다음에 투여하게 될 약물의 효과에 영향을 미치는 것을 막기 위한 방법으로서 교차설계의 단점이 될 수 있는 약물의 체내잔류로 인한 상호작용효과의 발생을 막아주는 장치이다. 이러한 기본 형태를 응용하여 두 번의 약물군을 교차하는 네 기간 교차설계형태라든지, 네 기간 교차설계이면서 치료법을 교차하는 시점마다 일정기간의 휴약기간을 두는 형태를 설계할 수 있고, 두 기간 교차설계의 형태이면서 두 번째 치료기간을 두 배 이상 연장하여 관찰하는 형태를 설계할 수도 있다.

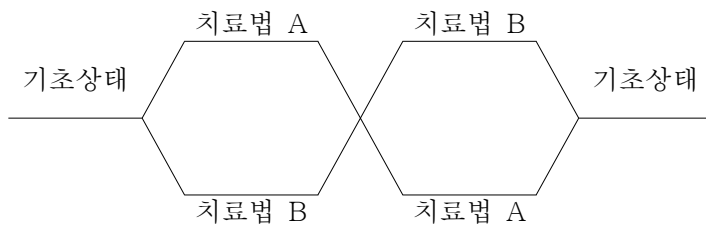


그림 6-4. 휴약기간이 없는 단일 교차설계.

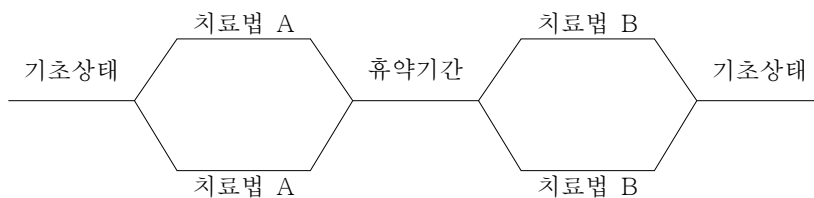


그림 6-5. 휴약기간이 있는 단일 교차설계.

이러한 교차설계는 동일한 환자에서 치료하기 전후의 상태를 비교하기 때문에, 완전히 다른 환자들로부터 관찰한 치료결과를 비교하는 연구설계인 평행설계에 비하여 관찰된 치료효과의 변동폭이 적어지는 효과를 나타낸다. 통계적인 용어로 표현하면, 치료결과를 평가할 때 분산의 크기가 감소하게 되므로 동일한 치료효과의 차이를 규명하기 위한 임상시험을 계획할 때 평행설계에 비하여 연구에 필요한 연구대상자의 수를 적게 해주는 장점이 있다. 그러나, 전반부의 치료효과가 후반부에 영향을 미치지 않아야 한다는 상당히 엄격한 가정이 전제되므로, 일반적으로 치료법을 교차적용하기 전에 첫 번째 치료약물

이 체내에서 완전히 소실될 때까지 일정한 휴약기간이 경과한 후에 두 번째 치료법을 적용하도록 하고 있다. 만약, 처음에 배정하였던 약물에 의한 치료효과가 두 번째 치료기간까지 지속되는 소위 잔류효과를 가지거나, 환자의 상태가 주기적으로 호전되었다가 악화되는 순환상태를 계속하는 질병에 대하여는 이러한 설계를 적용하기가 적절하지 못하다.

일반적으로 장기간에 걸쳐 변화가 거의 없는 우울증 등의 정신질환이나 만성적인 상태를 나타내는 피부질환에 대한 치료약물의 효과를 관정하는데 매우 유용하게 활용되고 있다. 그러나, 암환자의 경우에는 이런 가정을 만족시키기 어려운 경우가 많다. 즉, 전반부와 후반부에서의 병리적 병변의 변화, 처음에 배정하였던 약물에 의한 치료효과의 지속 및 치료효과와 반응수준간의 관련성 등으로 인하여 치료시기와 치료법간에 상호작용효과를 유발시키게 되면 이러한 설계는 적용하지 못하게 된다.

6.2.2.3 기타 설계 유형

이 밖에도 둘 이상의 치료를 동시에 비교하는 요인설계(factorial design), 시험약의 용량과 반응이 어떠한 연관성을 나타내는지 평가하는 용량-반응관계 평가 시험(trial to show dose-response relationship), 중간분석을 시행한 후 두 군의 치료효과가 통계적으로 유의한 차이를 보이면 연구가 종료되고, 두 군의 차이가 통계적으로 의미 없으면 두 번째 피험자군을 등재하여 이전 피험자군과 동일한 방법으로 무작위 배정하여 치료효과를 관찰하는 일을 반복하는 집단축차설계 등과 같은 설계방법이 있다. 이러한 설계에 대한 자세한 내용은 기본교재인 본 교재의 영역을 벗어나므로, 전문교재에서 다룰 것이다.

6.2.3 비교유형별 설계

6.2.3.1 차이성 평가시험 (equality trial)

시험약이 임상적으로 의미있는 차이나 효과를 나타내는지 감지하기 위한 평가시험이다. 어느 한 군이 좋은 효과를 나타낼지 확신할 수 없을 때 우선적으로 시도할 수 있는 시험이다.

6.2.3.2 우위성 평가시험 (superiority trial)

위약대조시험에서 위약에 대한 시험약의 우위성을 증명하거나, 대조치료약에 대한 우위성을 보이거나, 혹은 용량-반응관계를 증명하여 유효성을 과학적으로 입증하는 평가시험이다. 우위성 평가시험에서 유효성이 있는 것으로 나타난 치료약이 존재할 때 위중한 질환에서의 위약대조시험은 비윤리적일 수 있다. 이런 경우 대조약으로는 위약이 아닌 기존 치료약의 사용이 고려된다. 위약대조 혹은 치료약대조의 적합성은 임상시험에 따라 개별적으로 고려되어야 한다.

6.2.3.3 동등성 평가시험 (equivalence trial)

시험약의 유효성이 대조치료약과 동등하다는 것을 입증하는 평가시험이다. 어떤 상황에서는 임상적 동등성 평가시험이 규정상의 이유로 수행되기도 하는데, 예를 들면 생물학적 동등성 시험과 같이 화합물이 흡수되지 않아서 혈류에 존재하지 않을 때 유사개발품의 원제품에 대한 임상적 동등성을 입증하기 위한 경우이다. 동등성을 입증하기 위하여 설계된 임상시험 계획서에는 동등성의 경계가 연구계획서에 상세히 서술되어야 하며, 이 경계는 임상적으로 허용가능한 가장 큰 차이이면서 치료약 대조 우위성 평가시험에서 관찰된 차이보다 작아야 한다. 치료약 대조 동등성 평가시험에서는 동등성 경계의 상한치와 하한치가 모두 필요하며, 동등성 경계의 선택은 임상적으로 정당화되어야 한다.

6.2.3.4 비열등성 평가시험 (non-inferiority trial)

시험약의 유효성이 대조치료약보다 나쁘지 않다는 것을 입증하는 평가시험이다. 비열등성을 입증하기 위하여 동등성의 경계가 연구계획서에 상술되어야 하며, 이 경계는 임상적으로 허용가능한 가장 큰 차이이면서 치료약 대조 우위성 평가 시험에서 관찰된 차이보다 작아야 한다. 치료약 대조 비열등성 평가 시험에서는 경계의 하한치만이 필요하다.

본 장에서는 임상시험 설계의 중요성과 여러 설계의 형태를 알아보았다. 각 설계는 다른 상황에서 각각 장점과 제한점을 지니므로, 임상시험을 성공적으로 수행하기 위해서는 타당한 연구설계를 선택하는 것이 중요하다. 임상시험 설계 형태는 비교될 치료의 수, 치료의 특성, 연구목적, 연구 대상자, 환자간 환자내 변동, 연구기간, 탈락률 등을 고려하여 선택되어야 한다.

제7장 무작위배정 및 눈가림법

7.1 무작위배정 (randomization)

7.1.1 무작위배정의 정의

무작위배정 혹은 무작위할당(random allocation)은 피험자의 특성이 할당될 그룹에 영향을 미치지 않게 치료군과 대조군의 환자에게 치료방법을 연구자의 의지가 개입되지 않도록 무작위로 배정하는 기법이다. 임상시험에서 무작위배정은 피험자가 어떤 치료를 받게 될지를 결정하는데 사용될 수 있는데, 새로운 치료와 기존치료를 비교하는 시험에서 1:1 무작위배정을 하는 경우 각각의 피험자가 새로운 치료 혹은 기존치료를 받을 확률은 같다. 이는 각 피험자가 할당될 그룹이 우연에 의해 결정되고 따라서 그룹 간에 생기는 차이는 모두 우연에 의한 것으로 간주할 수 있다는 것이다. 무작위배정을 하지 않는 임상시험은 고의적이던 그렇지 않던 간에 특정 피험자들에게 특정 치료를 받게 함으로써 비뚤린 결과를 초래할 수 있다. 배정받는 치료법 외에 각 그룹에 속할 연구대상자들의 특성을 최대한 유사하게 유지한다면, 그룹간의 차이가 생기더라도, 그러한 차이는 우연에 의해서 발생한 것이라 할 수 있다.

7.1.2 무작위배정의 필요성

의학연구를 시행할 때 연구대상자들에 대한 치료 방법을 무작위로 배정하여야 하는 중요한 이유는 다음 세 가지로 요약할 수 있다.

첫째는 윤리적인 측면에서 연구대상으로 참여한 사람들에게 어느 편으로도 치우치지 않고 공정하고 중립적인 대우를 하기 위함이다. 새로 개발한 약물의 효과를 평가하고자 하는 경우에는 그 약의 효능과 안전성에 대한 정보가 충분하지 않기 때문에 그 약을 투여받게 되는 연구대상자가 혜택을 받게 될지 부작용으로 인한 피해를 입게 될지 예측하기 어려운 상황이다. 만약 연구자가 신약의 치료효과가 기존의 표준치료제보다 우수하다는 믿음이 있는 경우 연구자가 직접 치료법을 배정한다면 인지상정에 의하여 아는 환자를 신약 치료군에 배정하려 할 것이므로, 상대적으로 연구자가 잘 알지 못하는 사람에게서 피해를 줄 수 있는 확률이 높아진다. 또한 신약에 의한 부작용이 우려되는 경우에도 이러한 현상이 발생할 수 있다.

둘째, 연구결과에 내적 타당도를 극대화하기 위하여 배정받는 치료법 외에는 비교하고자 하는 치료군들에 속한 연구대상자들의 특성이 최대한 유사하도록 만들어 주기 위함이다. 특히 의학연구는 사람을 직접 연구대상으로 하는 연구이기 때문에 윤리적인 측면에서 연구자가 직접 연구대상자들의 실험조건을 통제할 수는 없다. 따라서 무작위배정에 의한 환자배정을 하지 않으면 비교하고자 하는 치료군들에 배정된 환자들의 특성 차이 때문에

연구결과가 심각한 영향을 받을 수 있어(선택비뚤림) 연구결과의 타당성을 인정받지 못하게 된다. 극단적인 예를 들면 신약의 치료효과를 드러내고 싶은 욕심에서 의식적으로 예후가 좋을 것으로 예상되는 환자를 신약치료군에 배정하고 예후가 불량할 것으로 예상되는 환자를 대조군에 배정하게 되면, 그 신약의 치료효과는 실제 이상으로 과대평가 될 것이다. 무작위배정법은 연구대상들의 측정가능한 특성들뿐 아니라 측정할 수 없는 특성들까지도 유사하게 만들어 주는 우수한 방법으로 인정되고 있다.

셋째, 통계적 분석은 확률론에 근거하여 개발되었으므로, 비교하고자 하는 치료군에 대한 연구대상자의 배정을 무작위확률(random probability)에 의하여 결정하는 무작위배정법은 연구자료의 분석에 통계적 기법을 적용하기 위한 전제조건을 만족시키게 된다. 이러한 이유로 임상시험에 있어서 무작위 배정과정은 윤리성과 과학성 보장을 위한 매우 중요한 요소이다.

7.1.3 무작위배정 종류

무작위 배정은 크게 고정성 무작위배정(fixed randomization)과 적응성 무작위배정(adaptive randomization)으로 나눌 수 있다. 고정성 무작위배정은 모든 피험자가 받게 되는 치료법의 배정 확률이 연구 과정동안 동일하게 되는 무작위배정법으로서 단순 무작위배정(simple randomization), 층화 무작위배정(stratified randomization), 블록 무작위배정(block randomization) 등이 있다. 적응성 무작위배정은 치료군에 대한 배정 확률이 이전의 배정 분포, 기초 특성, 치료 결과에 따라 변화 되는 무작위배정법으로서 에프론의 방법(biased coin method), 최소화법(minimization), 승자승모델(play-the-winner), 기관내 균형맞추기(balancing allocation within center) 등이 있다. 본 교재에서는 고정성 무작위배정에 대하여 설명하도록 하겠다.

7.1.3.1 단순 무작위배정 (simple randomization)

단순 무작위배정법은 주사위나 난수표를 이용하여 뽑혀진 숫자에 의하여 환자를 배정하는 방법이다. 이 방법은 매우 쉽고, 다음 환자에 대한 치료법이 어느 군으로 배정될지 그 배정을 예측하기가 불가능하고, 확률이론에 의하여 장기적으로는 비교대상 치료군에 배정되는 환자수가 비슷해질 것으로 기대할 수 있는 장점이 있다. 그러나, 연구대상자의 수가 많지 않은 실제 연구에서 단순 무작위배정법을 적용할 때는 연구가 진행됨에 따라 비교대상 치료군간의 환자 수에 불균형을 초래하는 경우가 생기는 단점이 있다. 또한 일반적으로 피험자가 등록될 때마다 동전을 던지는 방식과 같은 무작위배정은 점검기록(audit trail)을 남기지 못하기 때문에 무작위 할당이 제대로 이루어졌는지를 확인할 길이 없어서 거의 사용하지 않는다. 즉, 연구자들이 할당된 배정에 불만족하였더라도 동전을 다시 던지지 않았음을 보장할 수 있는 방법이 없다는 것이다. 따라서 피험자가 시험에 등

록되기 전에 미리 작성한 배정표를 토대로 무작위 할당이 결정되어야 한다. 무작위배정표는 연구에 참여하는 피험자를 볼 수 없는 제 3자에 의해 만들어져야 하고, 환자를 등록하는 사람들은 배정에 대해 눈가림이 되어야 한다.

대규모 연구에서의 무작위배정의 경우, 동전을 던지는 대신 수리적인 절차에 의해 만들어진 난수를 사용할 수 있고, 일련의 난수를 만들기 위해 컴퓨터 프로그램에 의해 만들어진 난수표(tables of random numbers)를 사용할 수 있다. 예를들어 주어진 난수표에서 주사위를 던지거나 다른 유사한 방법으로 임의의 시작점을 선택한 후, 다음 난수가 홀수이면 새로운 치료, 짝수이면 기존치료와 같이 배정표를 만들 수 있다. 하지만, 컴퓨터의 접근성이 좋아짐에 따라 이러한 절차 대신 컴퓨터만을 이용하여 무작위배정 수행을 위한 프로그램을 작성할 수 있으며, 무작위배정을 위한 통계패키지의 프로그램 혹은 무작위배정 사이트를 이용할 수도 있다. 의학연구협력센터 홈페이지(<http://mrcc.snu.ac.kr>, <http://mrcc.snuh.org>)에서도 실시간으로 운용할 수 있는 무작위배정 구현을 지원하고 있다. 이러한 프로그램들을 이용하는 경우, 첫 피험자 등록 전에 무작위배정표(randomization list)를 작성하여 출력하여 두거나 피험자가 한명씩 등록되면서 무작위배정표가 작성되게 된다.

7.1.3.2 블록 무작위배정 (block randomization)

블록 무작위배정은 미리 일정한 수의 블록을 만들어 각 블록내에서의 무작위배정표를 만들어 사용하여 치료군간 환자수의 불균형 문제를 보정하기 위한 방법으로 개발되었다.

예를 들어 A와 B, 2가지 치료가 있고, 피험자를 블록크기 4로 배정하고자 한다고 가정하면 치료 A에 2명, 치료 B에 2명씩을 할당하는 방법은 총 6가지가 있다.

1. AABB
2. BBAA
3. ABAB
4. BABA
5. ABBA
6. BAAB

배정순서는 난수표나 컴퓨터 프로그램을 이용하여 무작위로 블록을 선택하여 정할 수 있다. 위와 같은 방법으로 무작위배정하는 경우에 1은 AABB, 2는 BBAA와 같이 블록의 번호를 매기고, 1이상 6이하 이외의 난수는 무시하면 된다. 이러한 조합으로 블록 무작위 배정법을 사용하면 각 치료군 간의 피험자의 수는 어떤 등록시점에서도 2명 이상의 차이가 나지 않게 되므로 치료군과 환자군 간의 불균형을 최소화 할 수 있다.

임상시험에서 연구자들이 피험자가 어느 치료에 배정될지 미리 추론하는 것을 피하기 위한 최선의 방법은 연구자들이 무작위순서가 어떻게 만들어졌는지 모르게 하는 것이다. 이러한 이유로 연구대상수가 큰 규모의 임상시험에서는 컴퓨터를 이용하여 큰 블록크기를 사용하여 순열을 추측하기 힘들게 하기도 한다.

7.1.3.3 층화 무작위배정 (stratified randomization)

기존의 임상시험연구의 결과로 특정한 질병에 대한 유의한 예후요인이 알려져 있는 경우가 있다. 알려진 예후요인들은 나이와 관련되어 있는 경우가 많으므로 그룹 간에 배정된 대상자들의 연령이 유사하게 분포되는 것이 바람직하다. 그러나 연구대상수가 작은 규모의 연구에서는 무작위배정이 그룹 간 연령분포의 균형이 보장되지 않는다. 우연에 의해 차이가 발생할 수 있고, 이는 결과의 신뢰도와 관련하여 의구심을 야기할 수 있다. 이런 경우에는 유의성이 큰 예후요인을 선정하여 그 요인에서의 계층을 나눈 다음, 각 계층별로 블록 무작위배정법을 시행하는 층화 무작위배정법을 적용함으로써, 각 층 내에서 치료군의 피험자 수를 유사하게 하여 보다 적은 수의 환자로서 타당한 결론을 내릴 수 있다. 예로 유방암에 대한 두 가지 대체치료에 관한 연구에서 폐경상태를 층화요인으로 고려한다면, 폐경기 전의 여성군과 후의 여성군에 대해서 독립적인 2개의 무작위배정표를 작성하게 된다. 이때 각 층 안에서 치료간의 균형을 유지하기 위해 부가적으로 블록을 사용할 수도 있다. 층화 무작위배정은 2개 혹은 그 이상의 층화변수로 확장될 수 있다. 이 경우에 예후요인의 수는 3개 이내가 적당하며 그 수가 많아지게 되면 계층의 수가 급격히 늘게 되어 연구수행이 어렵게 되고, 오히려 더 심한 불균형을 초래할 수도 있다. 예를 들어, 4개의 예후요인을 선정하고, 각 요인별로 세 계층으로 나눈다면 모두 $3 \times 3 \times 3 \times 3 = 81$ 개의 계층이 생긴다. 하지만 층의 수가 많아지면 하부그룹의 규모가 너무 작아지므로 적은 수의 층을 이용하는 것이 좋다.

이 외에도 임상시험의 내용에 따라 적합한 많은 형태의 무작위배정법이 개발되어 활용되고 있다. 이러한 무작위배정법의 장점은 비교하고자 하는 집단들에 대한 치료법의 배정에 있어 예후에 영향을 미치는 인적 요소의 균형을 이루게 해줌으로써 비교성이 증대되고, 따라서 선택비뚤림(selection bias)등의 가능성이 최소화된다는 점과 결과측정에 대한 모든 통계적 처리가 무작위 확률(random probabilities)에 바탕을 두고 있기 때문에 논리적으로도 합당하다는 점이다. 무작위배정법에 의한 임상시험의 전형적인 설계모형은 그림 7.1과 같다.

7.2 눈가림법 (blind method)

7.2.1 눈가림법의 개념 및 필요성

임상시험은 특정 처치에 의해 기대되는 결과를 객관적으로 관측하는 것이다. 이 때 평가항목이 임상증상의 완화 또는 호전정도나 삶의 질의 개선 등 주관적인 요소가 강한 것일 때, 연구대상자나 치료효과 평가자가 치료내용을 알게 되면(open label) 치료효과 판정에 영향을 미쳐 정보비뚤림을 유발할 수 있다. 이러한 비뚤림 때문에 결과의 신뢰성이 낮

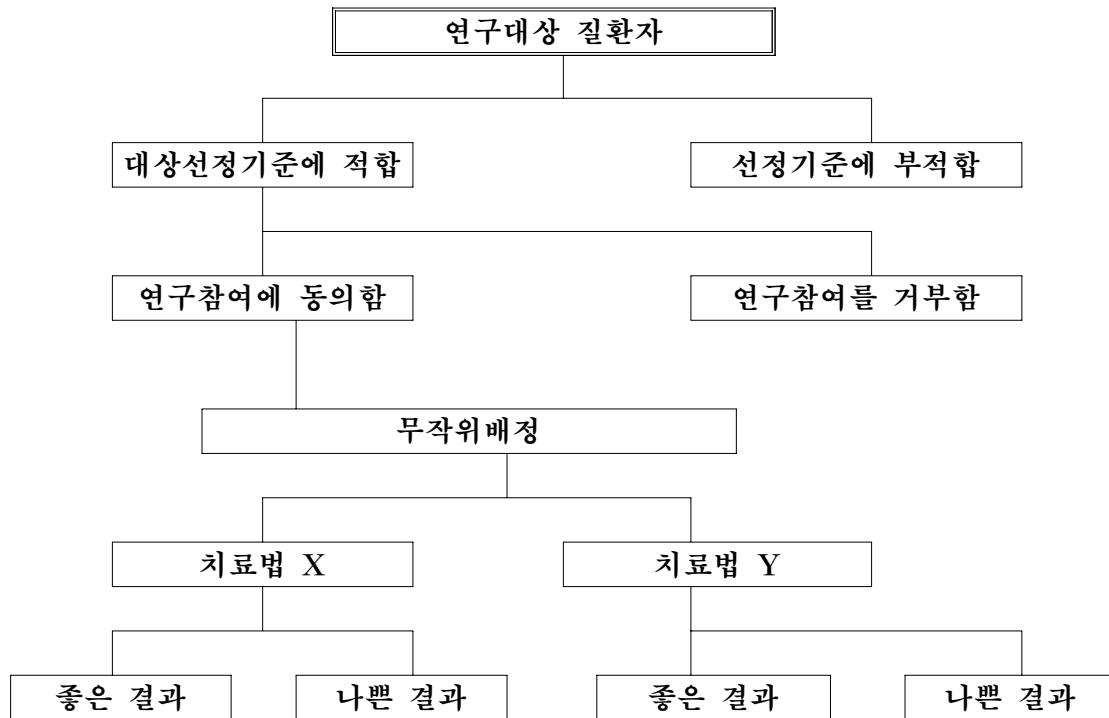


그림 7.1. 무작위배정법의 전형적인 연구설계.

아지는 것을 막기 위하여 눈가림법을 적용하여야 한다.

예를 들어, 새로 개발된 진통제의 효과를 평가하기 위하여 위약을 대조군으로 하는 비교임상시험을 수행한다고 하자. 진통제에 의한 진통효과 가운데 상당 부분은 자신이 진통제를 복용하였다는 사실을 자각함으로써 유발되는 위약효과(placebo effect)에 의한 것으로 알려져 있다. 만약 환자가 자신이 위약군에 배정되었다는 사실을 알게 되면, 이러한 위약효과가 나타나지 않게 될 것이고, 자신이 새로운 진통제군에 배정된 것을 알게 되면 신약에 대한 믿음으로 인하여 실제보다 과장된 약물효과가 나타날 수 있다. 만약 치료효과를 평가하는 의사가 환자에게 배정된 치료내용을 알게 되면 위약군보다 신약군에서의 진통효과를 보다 유의하게 판정하려는 경향을 보일 수 있다. 따라서 어떤 경우에도 신약의 약리작용으로 인한 순수한 진통효과를 평가할 수 없게 된다. 이는 특히 통증의 정도, 삶의 질(quality of life), 그리고 정신과적 질환의 경우에서처럼 평가할 결과 변수에 주관적인 요소가 많이 개입된 경우, 문제가 발생할 수 있다. 그러므로 시험대상 환자나 처치를 담당한 의사의 선입견 등에 의한 비뚤림으로 연구결과의 타당도가 떨어지는 것을 막기 위해서 눈가림법을 적용하는 것이다.

눈가림법을 적용하는 경우에 고려하여야 할 사항은 먼저 눈가림법을 적용하지 않고 연구를 수행하는 경우에 초래할 수 있는 비뚤림의 크기이다. 이는 치료효과를 평가하는 항목에 포함되는 주관적인 요소의 정도에 따라 결정된다. 즉, 결과평가 항목에 주관적인 요

소가 많이 포함될수록 눈가림법을 적용하여야 할 필요성은 커지는 것이다. 또한 대조치료법을 환자에게 적용하는 데 윤리적인 측면에서 문제가 없어야 한다. 특히 대조치료법은 새로운 치료법과 유사한 특징을 지니면서 명백한 부작용을 나타내지 않아야 한다. 따라서 연구의 목적과 연구수행방법에 따라 연구결과의 타당도를 최대한으로 높이면서 윤리적인 측면에서도 문제가 되지 않는 범위에서 눈가림법을 시행하도록 설계하여야 한다.

7.2.2 눈가림법 종류

고전적인 개념의 눈가림법은 연구대상이 되는 환자만 치료내용을 모르게 하는 단측 눈가림법이나, 환자와 연구자가 모르게 하는 양측 눈가림법 등으로 정의되었으나, 실제로는 환자와 연구자 외에도 연구에 참여하는 간호사, 임상병리사, 방사선기사, 약사 등의 의료인력에 의한 치료내용의 노출이 가능하다는 것이 밝혀져 보다 포괄적인 정의로 바뀌게 되었다(그림 7.2).

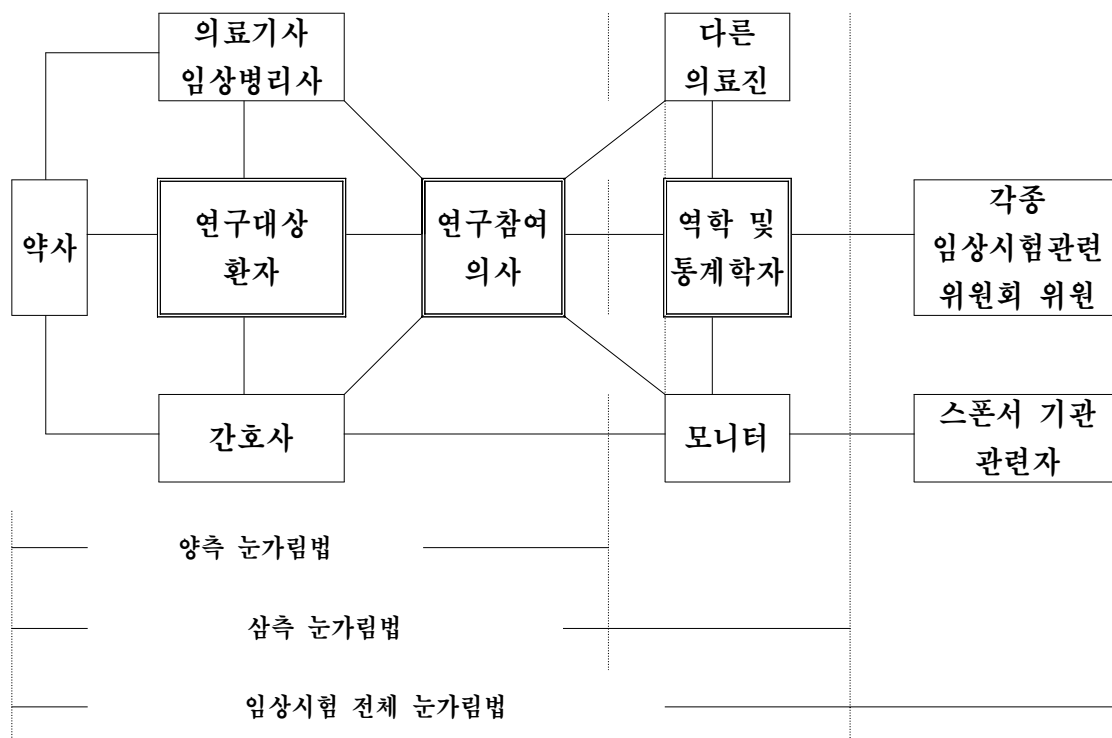


그림 7.2. 비교임상시험에서 눈가림법의 개념.

7.2.2.1 단측 눈가림 (single blind)

피험자 자신이 자기가 어떤 처치를 시험적으로 받고 있는지, 즉 비교대조군 또는 시험 처치군의 어디에 속하는지 모르게 하는 방법이다. 이는 주로 비교대조군에 속한 환자들이 자기가 위약이나 표준치료와 같은 대조군 처치를 받고 있다는 것을 알지 못하게 하는 것

이 필요하기 때문이다.

7.2.2.2 양측 눈가림 (full double blind)

전통적 개념의 양측 눈가림법에서는 환자와 의사에게 치료방법의 내용을 비밀로 함으로써 객관적인 치료효과의 판정이 보장될 수 있도록 하였다. 생화학적인 임상검사 소견이 그 측정에 있어서는 비교적 객관적일 수 있다 하더라도 병세의 호전 또는 악화와 같이 그 소견에 대한 해석이 주관적일 수 있기 때문에 의사에게도 눈가림법이 적용되어야 하는 것이다. 그러나 실제 병원 환경에서는 의사 외의 여러 직종의 병원 직원들, 예를 들면 간호사, 약사, 의료기사 등이 환자와 직접 접촉하게 되므로, 이러한 병원 직원들에 의하여도 환자나 의사에게 치료내용이 알려질 수 있다. 따라서 의사뿐 아니라 간호사를 포함한 환자와 직접 접촉하는 모든 병원 직원들에게 치료법의 배정내용을 비밀로 하여야 환자와 의사에게 완전한 비밀을 유지할 수 있게 될 것이고, 이러한 개념을 양측 눈가림법이라 한다.

7.2.2.3 삼측 눈가림 (full triple blind)

환자뿐 아니라 의사와 직접 접촉하는 모든 사람들, 예를 들면 연구수행과 자료분석을 맡고 있는 역학 및 통계학자, 임상시험을 모니터하는 요원, 병원의 다른 의료진 등에게 치료내용을 비밀로 유지하는 방법이다. 예를 들어 여러 기관이 협력하여 공동으로 이루어지는 임상시험의 경우 연구결과 자료의 질적 수준이 각 기관별로 차이가 있을 수 있다는 선입견을 가질 수 있다. 특히 자료분석을 담당하는 사람이 이러한 선입견으로 하여 결과 분석에 영향을 줄 수 있기 때문에 자료 분석자에게도 자료의 출처나 소속 처치군을 알지 못하게 하는 방법이다. 이러한 정의는 연구를 모니터하는 자나 통계분석자 등 특정인만을 국한하여 비밀을 유지한 기존의 삼자 눈가림법(triple blind)에 비하여 보다 발전한 개념이고, 동시에 임상시험에 참여하는 사람들간의 관계를 정립하는데도 매우 유용하다.

7.2.2.4 전체 눈가림 (total clinical trial blind)

환자와 연구자뿐 아니라, 연구자료를 접할 수 있는 모든 사람들에게 연구자료의 통계적 분석이 끝나서 임상시험이 완전히 종료할 때까지 치료법의 배정 내용을 비밀로 하는 방법이다. 이 경우에는 슬라이드를 판독하는 병리학자, X-ray 필름을 판독하는 방사선과 의사, 자료를 분석하는 통계학자뿐 아니라, 임상시험과 관련되는 각종 위원회의 위원들, 임상시험의 연구비를 지원하는 스폰서 기관의 관련자들까지도 치료법의 배정내용을 모르게 하며, 환자배정을 위한 치료법의 내용에 대한 코드는 해당 임상시험과 관련이 없는 제 3자가 가지고 있다가 결과분석이 끝나 결론이 내려진 다음에 공개하도록 하여 객관적이고 타당한 해석과 결론을 내릴 수 있도록 한다. 결과적으로 임상시험에 관여하는 모든 사

람에게 눈가림법을 적용하는 방법으로 배정 사항을 연구 최종단계인 연구보고서 작성시에 코드화되어 있는 정보를 공개하여 밝히는 방법이다.

본 장에서는 임상시험에서의 무작위배정과 눈가림법에 대하여 알아보았다. 무작위배정은 시험처치 방법의 효과나 효능을 타당하게 비교 평가하기 위해서 두 군의 비교성을 최대화하기 위한 방법이고, 눈가림법은 결과 해석의 주관적 요소로 인한 비뚤림을 방지하기 위한 방법으로 임상시험에서 중요하게 사용되는 방법이다.

제8장 연구대상수 산출

8.1 연구대상수를 통계적으로 산출하여야 하는 이유

연구대상수 산출은 연구계획 초기단계에서 반드시 고려되어야 하는 요소이다. 하지만 기존에 수행된 많은 연구는 연구대상수 산출을 시행하기 보다는 시험기간동안 연구자에게 진료를 받는 환자를 대상으로 연구를 시행되었다. 적은 피험자를 대상으로 시행된 연구에서는 치료군에서 효능이 관찰되었다 하더라도 통계적 검정력의 부족으로 이를 증명하지 못하는데, 이 때 시험된 치료는 향후 연구 혹은 임상에서 더 이상 적용되지 않을 수 있다. 반대로 너무 많은 피험자를 대상으로 한 연구에서는 많은 연구비용과 추적손실이나 순응도의 저하 등 연구대상자의 관리 문제가 발생할 수 있다.

그러므로 적절한 크기의 연구대상수를 산출하는 것은 통계적으로 유의한 연구결과를 도출하여 타당한 결론을 내리게 하는 것은 물론이고, 정확한 임상시험의 진행 기간과 효율적인 비용 산출을 위한 중요한 과정이라 할 것이다.

8.2 연구대상수 산출시 일반적 고려사항

연구대상수 산출은 연구목적에 따라 정해지게 되는데 통계적 관점에서 연구목적은 크게 '추정'과 '가설 검정'으로 나눌 수 있다.

8.2.1 추정

연구목적이 모집단의 유해사례 발생률과 같은 모수 추정에 있는 경우, 표본으로부터 얻은 모수에 대한 추정치가 정밀성 또는 신뢰성을 갖추는 것이 중요하다. 추정치에 대한 신뢰구간의 길이가 짧을수록 모수에 대한 정밀한 정보를 제공한다고 말할 수 있다. 예를 들어, 연구대상수 20명으로부터의 발생률 10%에 대한 95% 신뢰구간이 1-31%가 되는데, 이는 정밀한 정보를 제시하지 못한다. 반면에 연구대상수 400명으로부터의 발생률 10%는 95% 신뢰구간이 7-13%가 되어 이것은 충분히 정밀하다고 할 수 있다. 따라서 연구의 목적이 모수의 추정인 경우, 모수의 추정치가 연구에서 허용할 수 있는 정밀성을 갖도록 연구대상수를 산출하게 된다.

8.2.2 가설 검정

효과를 입증하는 연구(예: 두 치료법에서의 효과의 차이여부)에서는 임상적으로 중요하게 간주될 효과가 존재한다면 그것이 발견될 확률이 크다(예: 두 치료법에서 관찰된

차이가 통계적으로 유의함)는 것을 입증하는 것이 중요하다. 연구의 목적이 가설검정에 있는 경우 연구대상수 산출에서 고려되는 요소는 주 결과변수의 유형과 연구가설, 통계적 오류 등이 있다

8.2.2.1 주 결과변수와 연구가설

1) 주 결과변수

결과변수의 유형에 따라 적용되는 통계분석방법은 다르기 때문에, 연구를 계획할 때는 주 결과변수의 정의를 명확히 하는 것이 중요하다. 예를 들어, 혈압강하제 임상시험에서 이완기혈압 강하를 평가하고자 하는 경우, 혈압 강하에 대한 변수는 다음과 같이 기술될 수 있는데, 각각의 경우 변수의 유형은 다르게 분류됨을 알 수 있다.

□□ 기저치(baseline)와 최종방문(final visit)에서의 이완기혈압의 차이: 연속형 변수

□□ 기저치에 비하여 최종방문에서 이완기혈압이 10mmHg 이상 감소한 경우를 ‘강하’로 정의하였을 때 이완기혈압 강하율: 범주형 변수

□□ 이완기혈압이 90mmHg 이하로 강하하는 데 소요된 기간: 생존자료

따라서 연구에서 기대하는 효과를 가장 잘 반영할 것으로 고려되는 주 결과변수를 선정하여 가설을 설정하는 것이 중요하다.

2) 연구가설

모든 통계적 검정은 연구자가 설정한 대립가설에 반대되는 귀무가설을 검정하는 것이다. 대립가설(alternative hypothesis)은 연구자가 증명하고자 하는 연구가설로써 ‘두 치료법에서의 효과의 차이가 있다’와 같이 기술하는 가설을 말한다. 귀무가설(null hypothesis)은 이를 기각하여 대립가설을 받아들일게 할 것을 목적으로 세우는 가설이다. 예를 들어 귀무가설을 ‘두 치료법에서의 효과의 차이가 없다’와 같이 설정하면, 차이가 없다는 전제하에서 실제 연구에서 얻은 차이가 우연에 의해서 나타난 것인지를 귀무가설에 대한 통계적 검정을 통하여 판단하게 한다. 연구자는 수행된 연구로부터 관측된 결과에 대한 가설 검정을 통하여 귀무가설이 기각되면 연구자가 설정한 대립가설을 받아들일게 된다. 따라서 가설검정을 목적으로 하는 연구의 경우 명확하고 합리적인 귀무가설과 대립가설의 수립이 필수적이다.

8.2.2.2 오류와 검정력

연구의 수행이 종료되면 통계적 검정을 시행하고 결론을 내리게 된다. 이 때 통계적 검정결과를 바탕으로 이루어진 결과는 표 8.1과 같이 분류되어, 표본을 대상으로 시행한

검정 결과로 모집단에 대한 판단을 내릴 때에는 오류를 범할 가능성을 고려하여야 한다. 이러한 오류의 종류는 제1종 오류(type I error, α)와 제2종 오류(type II error, β)가 있고, 시험 시작에 앞서 발생가능한 오류를 최대한으로 고려하여 연구대상수를 산출하여야 한다.

표 8.1 가설검정과 통계적 오류

검정 결과(decision) \ 실제 결과 (true)	차이가 없음	차이가 있음
	차이가 유의하지 않음 (귀무가설 채택)	옳은 판단
유의한 차이가 있음 (귀무가설 기각)	제1종 오류 (α)	옳은 판단 (검정력= $1-\beta$)

1) 제1종 오류

제1종 오류(α)는 귀무가설이 옳음에도 불구하고 귀무가설을 기각하는 오류를 말한다. 즉, '원래는 치료법간에 차이가 없어 귀무가설을 받아들여야 하지만 잘못해서 귀무가설을 기각함으로써 두 치료법간에 차이가 있다'는 그릇된 판정을 내리는 경우이다.

만약 임상시험의 계획단계에서 제1종 오류를 5%로 정해놓고 연구를 시작했다면 이것은 '잘못해서 귀무가설을 기각할 확률 즉, 실제로 차이가 없는데 차이가 있다고 잘못 판정할 최대한의 가능성이 5%'라는 의미이다.

2) 제2종 오류

제2종 오류(β)는 귀무가설이 거짓임에도 불구하고 이를 기각하지 못하고 받아들이게 되는 오류를 말한다. 즉, '실제로는 두 치료법 사이에 차이가 있지만 잘못해서 귀무가설을 채택함으로써 차이가 없다'는 그릇된 판정을 내리게 되는 오류를 말한다.

만약 제2종 오류를 20%라고 정해두고 임상시험을 수행한다면 연구자는 '실제로 존재하는 차이를 잘못해서 받아들이지 못할 확률을 20% 정도는 인정하겠다'는 의미로 해석하면 된다.

3) 통계적 검정력

통계적 검정력은 '거짓인 귀무가설을 기각하여 올바른 판단을 할 수 있는 능력'을 말한다. 즉 '실제로 치료법 사이에 어느 정도이상의 차이가 존재할 때 귀무가설을 기각해서 차이가 있다고 판단할 확률'을 의미한다. 예를 들어, 80%의 검정력이라는 의미는 '실제로

치료군간의 차이가 존재할 때 차이가 있다고 판단을 내릴 수 있는 확률을 80%로 하겠다'는 연구자의 의지라고 할 수 있다.

이상적인 상황은 제1종 오류(α)와 제2종 오류(β)가 모두 0일 때이다. 그러나 실제 연구를 수행하는 경우에 오류는 필연적으로 발생하게 된다. 일반적으로 연구자는 α 와 β 가 모두 가능한 한 작게 되도록 연구를 계획하고자 하는데, 이것은 실제로는 연구대상수를 최대한으로 늘린다면 가능하다고 할 수 있다. 그러므로 연구수행에 차질을 주지 않는 범위 내에서 가능한 한 α 와 β 가 낮아지도록 충분한 수의 연구대상을 확보해야 할 것이다. 대부분의 연구에서는 $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$ 를 일반적인 기준으로 삼고 있다. 이는 연구의 목적과 상황에 따라 임의로 정할 수 있는 것이지만 일반적으로는 α 는 0.01-0.10사이, β 는 0.05-0.20 사이에서 결정한다. 연구의 목적상 제1종 오류를 피하는 것이 중요한 경우에는 α 를 낮게 정하게 되며, 반대로 제2종 오류를 피하는 것이 중요한 경우에는 β 를 낮게 하면 된다.

8.2.2.3 배정비와 중도탈락률

앞에서 기술한 가설의 설정, 오류의 크기 이외에 연구대상수 산출에 고려되는 요소로 각 군에 배정되는 피험자의 배정비와 중도탈락률 등이 있다. 많은 연구에서 연구대상수 산출은 연구종료시점까지 참여하는 피험자수와 관련이 있으므로 기대되는 중도탈락, 순응도에 따른 대상수 손실을 가져올 수 있는 상황을 고려하여 연구대상수를 산출하여야 한다.

8.3 연구대상수 산출예제

본 절에서는 앞 절에서 설명한 사항을 고려하여 연구대상수 산출이 어떻게 이루어지는지 단일군의 분율과 평균을 추정하는 연구와 두 군의 평균, 분율을 비교하는 연구의 예제를 살펴보도록 한다.

8.3.1 분율 추정 (항암제 시험의 반응률: 단일군)

위암 환자를 대상으로 한 항암제 단일군(single arm) 시험 A에서는 6주기의 치료 후 종양의 크기 변화를 이용하여 반응률(response rate)을 추정하고자 한다.

종양의 크기가 기저치에 비하여 25% 이상 감소한 경우를 '반응'으로 정의하였을 때 본 시험에서 기대되는 반응률은 약 30%이고, 반응률에 대한 95% 신뢰구간은 25%-35% (즉, 신뢰구간의 길이가 10%)가 되기를 기대한다. 본 연구의 반응률 추정(반응률 30% [95%

C.I.: 25-35])에 필요한 연구대상수 산출식은 다음과 같다.

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 \times p \times (1-p)}{(d/2)^2}, \quad \text{여기서 } p: \text{추정치, } d: \text{신뢰구간의 길이}$$

위 식을 이용하여 연구대상수를 산출하면 323명이고, 연구계획서 상에는 "반응률 30%의 95% 신뢰구간이 25%-35% 이기 위해서는 총 323명의 피험자가 필요하다. 10%의 중도탈락률을 고려하여 356명의 피험자를 등록할 것이다" 와 같이 기술할 수 있다.

8.3.2 분을 검정 (항암제 시험의 반응률: 두 군)

위암 환자를 대상으로 한 항암제 무작위배정 비교시험(comparative randomized trial) B에서는 피험자를 시험군과 대조군에 1:1의 비로 무작위 배정하여 6주기의 치료 후 두 군의 반응률을 비교하고자 한다. 기존의 연구결과를 통하여 대조군의 반응률은 약 34%로 알려져 있고, 시험군의 반응률은 대조군보다 우수한 50%를 보일 것으로 기대한다. 하지만 기존에 수행된 연구 중에는 무작위배정시험을 통하여 시험군과 대조군에 대한 직접적인 비교가 수행된 사례가 없었으므로, 본 연구에서는 두 군에서의 반응률이 차이가 있는지를 검정하고자 하여 다음과 같이 연구가설을 설정하였다.

□□ 귀무가설: 시험군과 대조군의 반응률은 동일하다(두 군 모두 34%일 것이다).

□□ 대립가설: 시험군과 대조군의 반응률은 다르다(대조군의 반응률 34%보다 우수한 50%일 것이다).

배정비가 1:1인 연구에서 제1종 오류 α 와 제2종 오류 β 를 고려하여 각 군당 필요한 연구대상수는 다음을 이용하여 산출할 수 있다.

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \times \{p_1 \times (1-p_1) + p_2 \times (1-p_2)\}}{(p_1 - p_2)^2},$$

여기서 p_1, p_2 : 두 군에서의 반응율

위 식을 이용하면 각 군당 필요한 연구대상수는 146명이며, 연구대상수 산출과정을 연구계획서 상에 기술하면 다음과 같다. "총 292명(각 군당 146명)은 유의수준 5%, 검정력 80% 에서 두 군간 16%의 반응률 차이(대조군 34%, 시험군 50%)를 입증하기 위해 충분

한 수이다. 본 연구에서는 10%의 중도탈락률을 고려하여 총 322명의 피험자를 등록할 것이다.”

8.3.3 평균 추정 (혈압강하제 시험의 혈압강하 정도: 단일군)

고혈압 환자를 대상으로 한 혈압강하제 단일군 시험 C에서는 8주의 치료 후 이완기혈압의 강하정도를 추정하고자 한다. 시험약의 기대되는 이완기혈압 강하정도에 대한 표준편차는 약 8mmHg이고, 이완기혈압 강하정도에 대한 95% 신뢰구간의 길이가 6mmHg이고자 한다. 이완기혈압의 평균 강하정도 추정(이완기혈압 강하정도에 대한 표준편차 8mmHg, 95% 신뢰구간의 길이 6mmHg)에 필요한 연구대상수 산출식은 다음과 같다.

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 \times s^2}{(d/2)^2}, \quad \text{여기서 } s: \text{표준편차, } d: \text{신뢰구간의 길이}$$

위 식을 이용하여 연구대상수를 산출하면 28명이고, 연구계획서 상에는 “혈압강하정도에 대한 표준편차 8mmHg를 가정할 때, 평균 혈압강하정도에 대한 95% 신뢰구간의 길이가 6mmHg이기 위해서는 총 28명의 피험자가 필요하다. 20%의 중도탈락률을 고려하여 34명의 피험자를 등록할 것이다” 와 같이 기술할 수 있다.

8.3.4 평균 검정 (혈압강하제 시험의 혈압강하 정도: 두 군)

고혈압 환자를 대상으로 한 혈압강하제 무작위배정 비교시험 D에서는 피험자를 시험군과 대조군에 1:1의 비로 무작위 배정하여 8주의 치료 후 두 군의 이완기혈압의 강하정도를 비교하고자 한다. 기존의 연구결과를 통하여 대조약의 이완기혈압의 강하정도에 대한 평균과 표준편차는 약 8mmHg ± 8mmHg 로 알려져 있고, 시험약의 강하정도는 대조약보다 우수한 12mmHg를 보일 것으로 기대한다. 하지만 기존에 수행된 연구 중에는 무작위배정시험을 통하여 시험군과 대조군에 대한 직접적인 비교가 수행된 사례가 없었으므로, 본 연구에서는 두 군에서의 이완기혈압의 강하정도에 차이가 있는지를 검정하고자 하여 다음과 같이 연구가설을 설정하였다.

귀무가설: 시험군과 대조군의 이완기혈압 강하정도는 동일하다(두 군 모두 8mmHg 일 것이다).

대립가설: 시험군과 대조군의 이완기혈압 강하정도는 다르다(대조군의 강하정도 8mmHg 보다 우수한 12mmHg 일 것이다).

배정비가 1:1인 연구에서 제1종 오류 α 와 제2종 오류 β 를 고려하여 각 군당 필요한

연구대상수는 다음을 이용하여 산출할 수 있다.

$$n = \frac{2 \times (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \times s^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2},$$

여기서 s :공통표준편차, μ_1, μ_2 : 두 군에서의 평균강하정도

위 식을 이용하면 각 군당 필요한 연구대상수는 50명이며, 연구대상수 산출과정을 연구 계획서 상에 기술하면 다음과 같다. “총 100명(각 군당 50명)은 유의수준 5%, 검정력 80% 에서 두 군간 4mmHg의 혈압강하차이(대조군 8mmHg \pm 8mmHg, 시험군 12mmHg \pm 8mmHg)를 입증하기 위해 충분한 수이다. 본 연구에서는 20%의 중도탈락률을 고려하여 총 120명의 피험자를 등록할 것이다.”

본 장에서는 연구대상수 산출시 고려하여야 할 사항과 기본적인 통계적 개념을 살펴보고, 단일군의 모수 추정과 차이성 시험에서의 연구대상수 산출 예제를 살펴보았다. 이외에 비열등성, 동등성 또는 우위성 시험에 대한 예제는 전문과정에서 다룰 것이다. 연구대상수 산출은 앞서 설명한 개념들 이외에 시험의 종류(차이성, 비열등성, 동등성, 우위성 시험 등), 처치군 사이에서 예상되는 효과차이, 연구설계, 분석방법 등에 따라 다르기 때문에 연구대상수 산출은 반드시 통계전문가와 논의를 거치는 것이 바람직하다.

제9장 피험자 확보와 관리

9.1 피험자 선정 시 고려할 점

임상시험을 진행하면서 연구자들이 흔히 접하는 어려움 중 하나는 연구대상자를 확보하는 문제이다. 연구를 시작하기 전에는 많아 보였던 대상 환자들이 막상 연구를 시작하면 그 많던 환자들이 어디로 갔는지 눈에 띄지 않아 연구대상자를 확보하기가 쉽지 않게 된다. 연구 진행 중에 적던 대상 환자들이 연구 종료 후엔 다시 많은 것처럼 보이게 되는데, 이런 현상을 처음 제기한 의사 루이스 라자냐(Dr. Louis Lasagna)의 이름을 따서 라자냐의 법칙(Lasagna's Law)이라고 한다(그림 9.1)

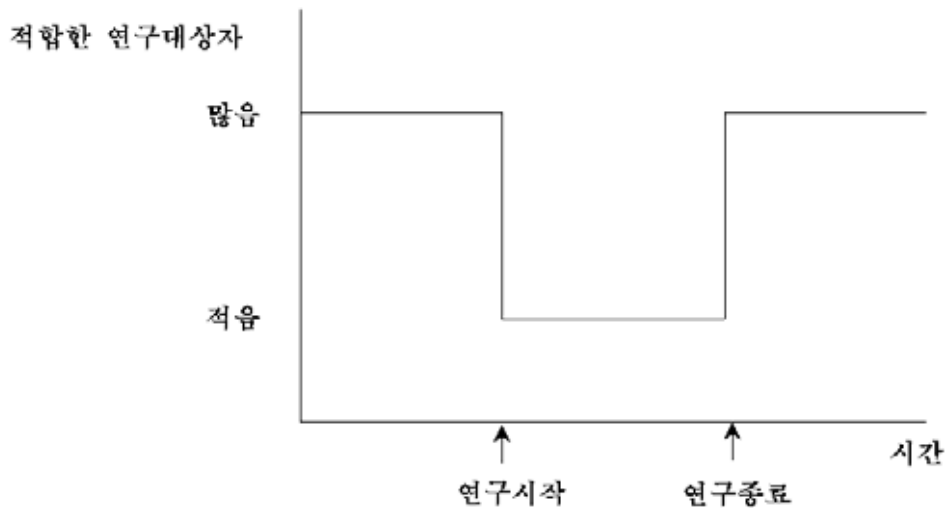


그림 9.1. 라자냐의 법칙.

라자냐의 법칙이 의미하는 것은 연구자들이 연구를 시작하기 전이나 후에는 대상 환자들이 많다고 과대평가하고 있다는 것이다. 이렇게 대상 환자군을 과대평가하는 이유로는 피험자 확보를 단순하게 생각하거나, 환자들이 연구에 어느 정도 적절한지 충분히 고려하지 않거나, 또는 대상 환자들의 진정한 관심을 이해하지 못하고 있음을 말해준다.

연구자는 피험자 확보에 전체적인 책임을 지게 된다. 연구자는 빠르고, 경제적이며, 정해진 기간 내에, 예산에 근거하여 피험자가 선정되도록 해야 하고, 선정과정 중 필요한 업무와 절차에 대해 연구팀 내에서 분담이 잘 이루어지도록 미리 조정해두어야 한다. 또 피험자가 된다는 것에 대한 이해를 바탕으로 참가하고자 하는 환자들을 동기화하여 참여시킬 수 있는 가장 질적인 방법을 고려하여야 한다. 피험자를 선정하는 것은 단순히 계획

서 상의 선정·제외기준에 부합하는지를 보는 것이 아니라, 여러 가지 측면에서 해당 연구에 적절한 피험자인지를 고려하는 것이다.

9.1.1 피험자에 대한 이해

연구자는 임상시험에 참여하려는 피험자의 동기를 이해하고 대상자인 피험자 입장에서 고려하는 것이 중요하다. 피험자가 임상시험에 지원하는 이유에는 현재 받고 있는 치료가 부작용이 많거나 효과가 적어서 새로운 치료에 대한 기대와 희망을 갖는 경우, 임상시험약이 무료거나 경제적 보상이 주어질 때 경제적인 이득을 고려하는 경우, 담당의사에 대한 신뢰가 두터워 임상시험에 대한 참여 권유를 그대로 받아들이는 경우, 임상시험 참여로 인해 병원 이용이 더욱 편리해지는 경우를 들 수 있다.

이와 같은 피험자의 여러 가지 시험참여 동기를 잘 살펴서, 실험동물처럼 취급되거나 불필요한 위험에 노출되지 않도록 피험자 입장을 충분히 배려한 방법을 모색하여야 한다. 이를 위해서는 대상자들이 특별대우를 받는다는 느낌을 가지도록 하는 것이 중요하다. 바쁜 외래 방이 아닌 방해받지 않는 조용한 방을 이용하고, 대기시간을 최소화한다. 환자와 처음 접촉하는 경우 시험에 대한 설명에 많은 시간을 할애하고, 환자들의 질문에 정확히 답변하도록 한다. 이러한 경우에 진솔한 태도로 시험에 대해 자세히 설명하되, 권위 있는 태도를 유지하는 것이 필요하다. 시험약의 장점과 잠재적인 위험성을 구체적으로 제시하고, 시험 진행 중 환자가 지켜야 할 사항을 잘 알 수 있도록 정확하게 전달해야 한다. 그리고 피험자에게 언제라도 아무 불이익 없이 시험참여를 그만둘 수 있음을 설명해야 하며, 참가자들에게 감사의 메시지가 전달되도록 해야 한다. 연구의 초기단계에 환자에게 용기를 주고 관심을 쏟는데 소요되는 시간은 중도 탈락률을 낮추는데 도움을 준다. 피험자에게 정기적으로 전화를 하여 연구자가 관심을 갖고 있음을 인지시키고, 대상 환자들이 접촉할 가능성이 있는 연구팀원과 환자를 소개하는 것이 좋다.

9.1.2 연구자의 역할

임상시험에서 연구자의 역할은 매우 중요하다. 의약품임상시험관리기준 제11조에서 밝히고 있듯이, 연구자에게는 선정기준에 적합한 환자를 예정된 등록기간에 맞추어 계획서에 따라 임상시험을 수행해야 하는 책임을 갖고 있다. 연구자는 연구목적을 달성하기 위한 최소한의 피험자수를 확인하여 피험자 확보에 대한 계획을 구체적으로 세우고, 동의 과정에 참여하고, 대상자 선별과정에서 생길 수 있는 의학적 문제나 병원 내부 절차상 문제들을 해결하고, 계획대로 진행되고 있는지 중간 점검을 하여 목표에 맞게 계획을 수정하며, 연구팀들과 적절히 업무를 분담하는 역할을 해야 한다.

연구팀내의 의료진 중에서도 임상시험 진행을 꺼려하며 소극적 자세를 보이는 연구자가 있을 수 있다. 그 이유는 매우 다양하지만, 예를 들면 의사-환자 관계가 깨질 것을 염

려하는 경우, 대상 환자에게 동의서를 받는 것을 어렵게 여기는 경우, 연구계획서대로 시험을 진행해야 하므로 그 이외의 치료방법을 적용할 수 없다는 점이 꺼려지는 경우, 대상자 선정기준이 너무 엄격한 경우, 시간과 인력이 많이 드는 경우, 피험자에 대한 경제적인 보상이 충분치 않은 경우, 임상시험의 전체적인 가치를 인식하지 못하는 경우에 그럴 수 있다. 이러한 경우에 연구책임자는 연구팀들과 충분한 의사소통을 통해 어렵거나 힘들게 느끼는 점들을 파악하고, 적극적으로 문제를 해결하고 개선하여야 한다.

9.1.3 피험자 선정·제외기준

임상시험에서 대상자를 정확하고 타당하게 선정하는 것은 임상시험을 계획할 단계에서 중요한 부분이다. 선정기준은 특정한 환자를 시험에 포함시키는 포함기준(inclusion criteria)과 특정환자를 시험에서 제외시키는 제외기준(exclusion criteria)으로 나누어지며, 연구자는 임상시험의 목적에 따라 신중하게 피험자를 검토, 선정하여야 한다.

연구계획서 상의 선정·제외기준을 완화하면 피험자 모집이 보다 쉽고, 연구 결과를 일반화하는데도 유리할 수 있지만, 다양한 특성의 피험자가 포함되어 연구결과를 의미있게 해석하는 것이 어려울 수도 있고, 경우에 따라서는 연구 목적이 불분명해질 수 있다. 반면 선정·제외기준을 너무 엄격하게 하면 연구결과 해석에는 유리하나 충분한 수의 환자모집이 어려워질 수 있고 결과를 일반화시키기 어렵게 된다. 이런 점들을 잘 고려하여 연구자가 신중하고 타당한 피험자 선택을 하여야 이후 질적인 연구를 수행할 수 있다.

9.1.4 피험자 순응도

순응도(compliance)란 임상시험계획서의 기재내용을 피험자가 잘 수행하는 정도를 의미한다. 연구자 입장에서는 연구계획서의 내용을 잘 이해하고, 잘 지킬 수 있는 피험자를 선정하는 것이 중요하다. 시험약을 장기간 투여하거나 하루에도 여러 번 복용해야 한다거나, 계획서에서 요구되는 병용금지 약물이 있는 경우, 그리고 위약군에 배정되는 경우더라도 환자가 계획된 대로 임상시험에 참여하도록 하는 것이 중요하다. 부작용이 발생하였을 때 사소하더라도 연구자에게 보고하도록 잘 설명하고, 방문일을 시험 일정에 맞게 지켜야 함을 주지시켜야 한다. 이와 같은 이유로 몇몇 임상시험에서는 시험 등록 전에 위약 투여기간을 두고 피험자의 순응도를 평가하여 순응도가 일정 기준 이상인 피험자들만 선정하기도 한다. 시험기관에서 지리적으로 너무 먼 거리에 거주하는 경우 순응도가 떨어질 수 있으므로 이는 피험자 선정 시 고려되어야 하고, 정신적 또는 심리적인 문제로 임상시험에 협조가 잘 안될 것 같은 경우도 역시 제외되어야 한다.

연구자는 환자들이 계획서를 잘 지키도록 하는 책임을 가진다. 순응도를 높이려면 시험 등록 전에 환자들이 연구를 잘 이해하고 있는지, 그리고 연구에서 요구되는 사항을 따를 수 있는지를 확인해야 한다. 연구 중에는 예정된 방문일의 서로 편리한 시간에 방문이 되

고 있는지를 확인하고 연구약물의 사용에 대한 체크를 하며 유해사례에 대하여 질문하도록 한다. 연구가 종료된 후에도 추후 관리를 위해 정확한 연락처 세부사항을 피험자에게 알려주어야 하고, 피험자가 추적 관찰의 중요성을 인지하도록 하여야 한다.

9.2 피험자 확보방법

성공적인 피험자 확보의 관건은 다양한 전략으로 계획을 수립하고, 진행은 유연하게 하며, 중간 목표를 설정하고 필요한 노력을 기울이는 데에 있다.

연구를 계획하는 단계에서 연구자는 정해진 기간 내에 원하는 피험자수를 모집할 수 있는지를 평가할 필요가 있다. 이용할 수 있는 자료가 충분하지는 않아도, 접근가능한 병원내의 통계자료나 병원의무기록을 검토하는 것이 필요하다. 이런 자료는 잠재적인 대상 환자에 대해 최근 복용약물이나 검사결과와 같은 구체적이고 정확한 정보를 제시할 수 있다. 마지막으로 기록한 후 이사를 갔거나 사망한 경우와 같이 기록이 오래되어 부정확한 정보일 수도 있고, 해당 기록이 환자들의 시험 참여 의지를 반드시 반영하는 것은 아니지만, 연구 시작 전에 참여대상원(participant sources)에 대한 조사는 가능하면 반드시 해 둘 필요가 있다. 연구 시작 전 피험자 확보 방침을 수립하기 위해 고려해야 할 요소들은 대상 환자 또는 자원자의 특징, 참여대상원의 선정, 확보 방법, 피험자 확보 기간, 피험자 확보의 재원, 장소, 인력, 시설 등이다. 피험자 확보를 위한 계획을 세울 때는 같이 참여할 공동연구자들과 경험 있는 연구간호사들을 참여시키는 것이 필요하다. 공동연구자들이나 다른 연구팀원들과 정기적인 모임을 갖고, 긴밀하게 업무를 협조할 수 있는 체계를 갖추는 것은 필수적인 과정이다.

피험자 확보를 위한 전략은 한 가지 방법이 아닌 다양한 방법을 동시에 이용하거나 단계적으로 접근하는 것이 효과적이다. 다양한 접근법을 활용하는 것은 피험자수를 대규모로 모집해야 하는 임상시험에서 그 가치가 더욱 빛난다. 대상 환자에게 편지나 직접 방문을 하는 개별적인 접근과 신문, 방송 같은 대중매체를 이용하는 접근법을 이용할 수 있다.

임상시험 수행 중간에 피험자 등록률을 점검할 시기를 계획하고, 피험자 등록이 지체되는 경우, 후속 조치가 필요할 수도 있음을 염두에 두어야 한다. 지체된다면 사유를 파악하여 연구대상을 증가시킬 방법을 모색하여야 한다.

9.2.1 병원 내 홍보

병원 내에서 피험자를 확보하는 방법에는 연구자 자신이 환자군에 직접 접근하여 확보하는 방법과 다른 의료진을 통해 환자군에 접근하는 간접 접근법이 있다. 필요에 따라 적절히 활용할 수 있겠지만, 연구자 자신의 환자군에서 선정하는 것이 가장 좋은 방법이 되

졌다. 자기 환자에 대해 연구자 자신이 가장 잘 알고 있으므로, 연구에 적합한지를 가장 잘 판단할 수 있기 때문이다. 대상 환자 모두에게 전화를 하거나, 편지를 보내는 방법, 외래 대기실에서 전단을 돌리는 방법을 이용할 수 있다. 입원환자를 대상으로 하는 경우엔 옆 병실 다른 환자의 임상시험 참여소식을 듣고 동기 부여가 되는 파급 효과도 생각해 볼 수도 있다.

대상 환자의 모집을 가속화하기 위해 병원 내 곳곳의 게시판을 활용하여 피험자 모집 광고를 낼 수도 있다. 기준에 맞는 환자들이 많이 다니는 장소에 선정기준을 세부적으로 명시한 안내문을 붙이는 것이 중요한데, 광고문에 포함될 내용은 임상시험명, 주관 및 후원기관, 대상자 선정·제외기준, 시험기간, 참가예상인원, 치료에 대한 설명, 임상시험 중 관찰사항과 내용, 피험자에게 돌아가는 이익, 실패시의 대책, 연구 담당자 연락처, 더 자세한 정보나 자료를 얻는 방법 등 광고를 읽는 대상 환자에게 필요한 정보가 포함되는 것이 중요하다.

9.2.2 특정질환자 모임에 협조 요청

당뇨나 유방암, 에이즈 등 특정 질환을 대상으로 하는 경우에는 해당 질환자 모임에 협조를 요청하여 관심을 갖고 있는 환자들의 자발적 참여를 유도할 수도 있다. 인터넷을 통한 만성질환자 자조 모임이나 지지 집단을 활용하는 것은 비용을 많이 들이지 않고도 대상 환자군에 쉽게 접근할 수 있는 방법 중 하나이다.

9.2.3 다른 의료기관 및 보건소 협조

해당 시험기관 만으로는 피험자 확보가 어렵다고 판단되는 경우 다른 의료기관에 있는 관련된 의료진에 잠재적인, 혹은 적합한 환자들의 의뢰에 대한 협조를 요청할 수 있다. 이러한 경우 공식적, 비공식적 학술 모임을 통해 해당 임상시험에 대해 알릴 수 있다. 또한 해당 임상시험에 관심 있는 연구자가 속한 기관을 추가하여 공동 연구를 시도할 수도 있다. 또한 대상자나 대상 질환에 따라서는 지역의 보건소에 적합한 피험자를 구할 수 있도록 협조를 요청할 수도 있다.

9.2.4 언론 홍보

좀 더 광범위한 피험자를 확보하기 위해 대중 매체를 이용하는 홍보방법을 선택하기도 한다. 일간지나 의료 관련 잡지, 라디오 방송, 지역방송, TV 홍보를 활용할 수도 있다. 연구를 시작하기 전부터 특정 신문과 잡지에 정기적으로 광고를 하다가, 연구가 시작된 후에 추가 광고를 하고, 이후 연구를 종료할 때까지 TV나 라디오 광고를 하는 단계적인 홍보 방법을 이용하는 것이 효과적이다.

방송인 경우 적절한 시간대에 방송이 이루어지는 것이 중요하고, 신문은 지역신문, 지

하철 무가지 등이 효과적이다. 언론을 통한 광고를 할 때는 비교적 자세한 정보를 제공하여 불필요한 문의 전화를 방지하는 것이 좋다.

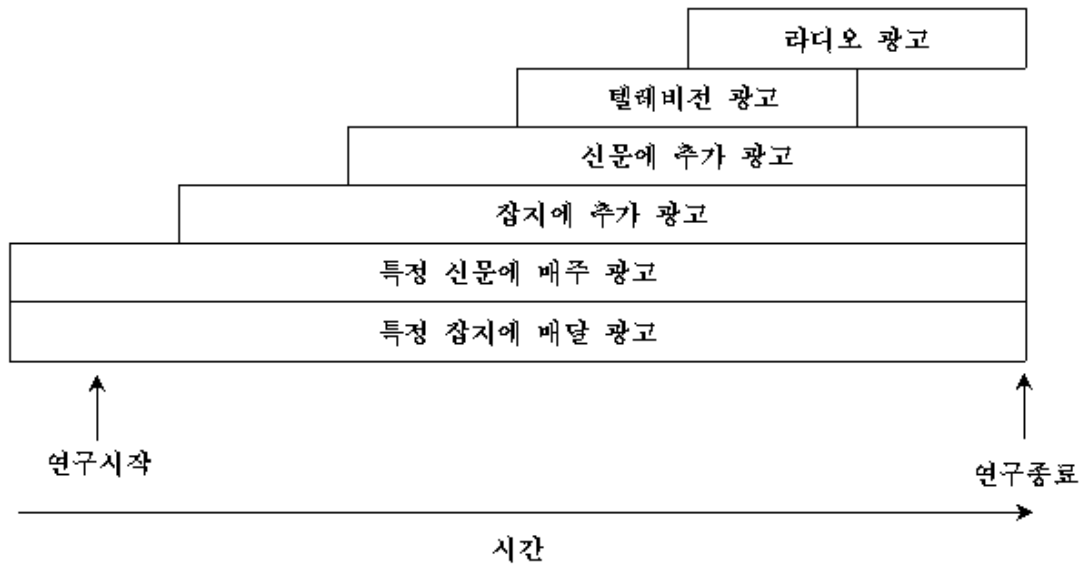


그림 9.2. 임상시험 과정에서 피험자 모집을 위한 언론 홍보의 단계적 접근법.

9.3 피험자 확보와 보상

피험자에 대한 보상은 윤리적 측면에 합당하도록 결정하여야 하며, 특히 부작용이 많을 수 있고 피험자에게 의학적으로 직접적인 큰 도움이 되지 않는 1상 내지 2상 임상시험에서 중요하다. 그 외 2상 혹은 3상이더라도 식대, 교통비 등 임상시험으로 인하여 실질적으로 피험자에 부담이 되는 비용과 검사료 등은 보상하여야 한다. 피험자는 참가한 연구에 의해 야기된 불편함 및 소요된 시간에 대해 보상을 받을 수 있고 연구 참가로 인해 지출된 경비를 환급받을 수 있으며 또한 무상으로 진료를 받을 수 있다. 그러나 피험자에게 지급되는 보상금액이나 진료 서비스가 과도하게 많다면 피험자가 임상시험에서 탈락되지 않기 위해 유해사태가 발생하거나 병용금지약물을 복용했다라도 연구자에게 말하지 않을 수도 있기 때문에 자료 수집이나 연구결과 해석에 영향을 줄 수 있다. 보상은 과도한 위험을 감수하도록 하거나 피험자가 올바른 판단을 하지 못 할 정도로 커서는 안된다. 시험 참여에 대한 피험자의 자유로운 의사결정을 방해하는 보상은 피험자의 동의를 무효화시키는 기준이 될 수 있다.

의약품임상시험관리기준 제7조 9항에 의하면 피험자가 임상시험에 참여하는 대가로 금전적 보상을 받는 경우, 그 보상액 및 보상방법과 금전적 보상이 피험자의 임상시험 참여

에 부당한 영향을 미치지 않는지 여부를 임상시험심사위원회에서 검토하여야 한다고 규정하고 있다. 이 경우 금전적 보상은 피험자의 임상시험 참여 정도와 기간에 따라 적절히 조정되어야 하며, 임상시험에 끝까지 참여할 것을 조건으로 피험자에 대한 보상이 이루어져서는 안된다. 즉, 피험자에게 제공되는 모든 보상에 대해 액수와 보상 방법, 지급 시기 등 보상 조건에 대해서 임상시험심사위원회의 승인을 얻어야 한다.

9.4 피험자 보호와 피해보상

연구자에게는 임상시험의 시작부터 종료 때까지, 종료 이후의 추후 관리기간도 포함하여 피험자를 보호할 윤리적인 책임이 있다. 의약품임상시험관리기준 제12조에 의하면 시험자가 피험자의 모든 의학적 결정에 책임이 있다고 밝히며, 임상시험 중 또는 임상시험 이후에도, 시험책임자가 임상적으로 의미 있는 실험실적 검사치의 이상을 포함하여 임상시험에서 발생한 모든 유해반응에 대해 피험자가 적절한 의학적 처치를 받을 수 있도록 조치하여야 하고, 시험책임자가 알게 된 피험자의 병발질환에 대해 의학적 처치가 필요한 경우 이를 피험자에게 알려주어야 하며, 피험자의 주치의가 있는 경우, 피험자와의 합의하에 해당 주치의에게 피험자의 임상시험 참여 사실을 알려주는 것이 권장된다. 또한 피험자가 임상시험 완료 이전에 임상시험에의 참여를 그만 둘 경우 그 이유를 제시해야 할 의무는 없지만, 시험책임자는 피험자의 권리를 충분히 고려하면서 해당 사유를 확인하기 위한 노력을 하여야 한다. 연구자는 임상시험 참여로 인해 발생한 모든 유해사례를 민감하게 확인하고, 처치가 필요한 경우에는 피험자에게 알린 후 피험자가 적절한 의학적 처치를 받을 수 있도록 조치할 책임이 있다.

임상시험과 관련된 손상이 발생하였을 경우 피험자에게 주어질 보상이나 치료방법에 대해서는 의약품임상시험관리기준 제32조에 제시되어 있다. 연구자의 명백한 과실이나 의무태만에 의한 것이 아닌 임상시험 관련 손상에 대해 의뢰자에게 보상 책임이 있음을 밝히고 있고, 임상시험 시작 전에 시험과 관련한 손상에 대해 피험자에게 치료비를 제공하는 원칙과 절차를 수립할 것을 권고하고 있다. 요즘에는 임상시험으로 피험자에게 손상이 발생하였을 때 적절한 보상이 주어지도록 임상시험 시작 전에 손해배상보험에 가입하는 것이 보통인데, 이 때 보험료는 연구비에 미리 책정되어야 한다.

의뢰자가 없는 연구자 주도의 임상시험에서는 연구자가 의뢰자의 역할도 담당해야 하므로, 연구자가 시험 시작 전에 시험과 관련한 손상에 대해 피험자에게 치료비를 제공하는 원칙과 절차를 수립하여야 한다.

본 장에서는 임상시험에서 피험자 선정시 고려해야 할 사항과 피험자를 확보하는 방법 및 보호방법에 대하여 알아보았다. 원하는 연구 목적을 달성하기 위해서 연구자는 임상시

험 시작 전부터 이러한 항목을 구체적으로 계획해야 한다. 임상시험은 사람을 대상으로 하는 연구이므로 피험자에 대한 깊은 이해를 바탕으로 다양한 확보 방법과 피험자 보호 및 관리에 세심한 주의를 기울여야 한다.

제10장 임상시험의약품 관리

10.1 개요

임상시험은 신약개발 단계에서 가장 중요한 단계로, 신약의 유효성과 안전성을 인체를 대상으로 시험하는 것이다. 여기서 임상시험의약품(이하 임상약) 관리는 임상시험의 성공적 수행에 매우 중요한 업무 중 하나이며, 이를 위해 KGCP에서 임상약 관리업무 및 임상약 관리약사(이하 관리약사)의 역할을 구체적으로 언급하고 있다. 특히 의료기관에서 수행되는 임상시험에 있어서 임상연구의 순조로운 진행과 양질의 연구결과를 얻기 위해서는 임상약 관리업무가 매우 중요함이 인식되어, 과거에는 임상시험 관련한 약사업무에 대해 별도의 비용을 산출하지 않았으나, 최근에는 임상약 조제 및 관리 등의 약사 고유업무 수행에 비용청구가 일반화 되어 가고 있다.

우리나라는 임상시험에 관련하여 임상시험 책임자, 임상시험 실시 의료기관 및 의뢰회사(이하 의뢰자) 등 모든 분야에서 아직 미흡한 부분들이 많으나, 수년전에 비한다면 괄목하게 향상되어 가고 있음을 느낄 수 있고, 또한 많은 노력들을 하고 있음을 알 수 있다. 여기에는 임상시험 책임자 및 공동연구자의 기술이 축적된 결과일 뿐 아니라, 임상시험을 의뢰하는 제약회사들의 전문인력 확보, 임상시험을 보조하는 관리약사 및 연구 간호사 등의 역할들이 점점 체계화 되어가는 것도 한 몫 하는 것으로 사료된다. 우리나라의 경우 아직 임상시험에 있어서의 약사의 역할이 임상시험약 관리에만 국한되어 미흡한 점이 있으나, 반면에 임상약 관리는 임상시험에서 가장 중요한 부분의 하나라고 생각된다. 따라서 이 장에서는 우리나라 KGCP에서 규정하고 있는 관리약사의 주요업무인 임상약 관리에 대해 서술하고자 한다.

10.2 임상약 관리의 중요성 및 담당자의 업무

10.2.1 임상약 관리의 중요성

임상시험에 있어 임상약의 철저한 관리가 매우 중요하다. 특히 장기간을 요하는 임상시험의 경우 마지막 시점에 임상약을 잘못 투여하거나, 보관상태가 적절하지 못해 변질된 약물을 투여하거나 하면 피험자에게는 매우 심각한 문제를 유발할 수 있고, 연구자는 부족한 피험자 수를 맞추기 일부 피험자에게 다시 임상시험을 시작해야 하는 경우가 발생할 수 있고, 이렇게 하여 전체적인 임상시험 기간이 길어지면, 의뢰자에게도 심각한 타격을 줄 수 있다.

임상약의 흐름을 보면, 먼저 의뢰자와 시험기관이 임상시험의 계약을 맺으면, 의뢰자가 임상시험센터 약국으로 임상약을 공급한다. 이때 관리약사는 임상시험 디자인, 시험기

간, 임상약의 보관조건 및 투약조건 등을 감안하여 임상약을 접수한다. 그리고 임상시험이 시작되면 입원환자의 경우는 임상연구자(학술연구), 코디네이트(주로 제 1상 연구) 및 간호조무사 (대부분의 2-4상 연구) 등이 임상약을 받아가고, 외래환자인 경우는 피험자가 약국으로 와서 약을 받아가는 경우가 많다. 그리고 임상약을 적용한 후 남은 양은 모두 반납해서 관리해야 하며, 이때 주로 관리약사와 임상시험 코디네이트 간호사들과 투약이행 및 반납할 양을 확인 한 후 약국에서 반납을 받고 기록을 해두어야 하며, 전체적인 임상약 재고관리 기록자료를 임상약관리 모니터링(monitring), 점검(audit) 및 실사(inspection)시 제출하여야 한다.

임상약은 앞에서 보듯 의뢰사가 제공한 후 피험자에게 투약될 때까지 여러사람의 손을 거치게된다. 이 과정에서 모든 사람이 임상약의 중요성을 이해하고, 관리에 소홀함이 없어야 한다. 임상약 관리는 임상시험에서 가장 중요한 부분임을 임상시험에 관련한 모든 사람들이 충분히 이해하여야 할 부분이다.

10.2.2 임상약 담당자의 업무

임상약 관리 및 담당자의 임무에 대해서는 KGCP 제15조에 잘 언급되어 있다. 즉, 1) 임상시험에 사용되는 의약품의 관리에 대한 책임은 해당 시험기관의 시험책임자와 관리약사에게 있으며, 2) 관리약사 또는 이 규정(KGCP) 제6조 제7항 단서의 규정에 의하여 임상시험에 사용되는 의약품을 관리하는 시험책임자 또는 시험담당자(이하 ‘관리약사 등’)는 임상시험에 사용되는 의약품에 대해 인수, 재고 관리, 피험자별 투약, 반납 등의 업무를 수행하고 관련 기록을 유지하여야 하며 해당 사항을 주기적으로 시험책임자에게 알려야 하며, 3) 2)의 규정에 의한 기록에는 각 피험자별로 임상시험에 사용되는 의약품의 투여일자, 수량, 제조번호 또는 일련번호, 사용(유효)기간(필요한 경우에 한함), 의약품식별코드 및 피험자식별코드가 포함되어야 하며, 4) 관리약사등은 각 피험자가 계획서에 명시된 적정 용량을 투여 받았는지 확인할 수 있는 투약기록을 유지하고, 임상시험에 사용되는 의약품의 재고가 사용기록과 일치하는지의 여부를 확인하여야 하며, 5) 임상시험에 사용되는 의약품은 의뢰자가 지정한 조건과 관련규정이 정하는 바에 따라 보관되어야 하며, 6) 시험책임자는 임상시험에 사용되는 의약품이 계획서에 따라 투여되고 관리되는지의 여부를 확인하여, 7) 시험책임자, 시험담당자 또는 관리약사는 각각의 피험자에게 임상시험에 사용되는 의약품의 정확한 투여방법을 설명하여야 하고, 피험자가 해당 지시 사항을 적절히 이행하고 있는지를 일정한 간격으로 확인하여야 한다. 그리고 KGCP 제20조의 임상시험 관련 기록보존 규정에 따라, 임상약 관리에 관련된 기록들을 잘 정리하여 보고하여야 한다.

10.3 임상연구의 이해 및 임상약 관리

10.3.1 프로토콜 검토

임상시험이 실시되기로 결정되어 임상약 관리 업무가 시작되면 관리약사는 먼저 임상시험 프로토콜을 검토해야 한다. 우리나라의 경우 많은 의료기관에서 한 명의 관리약사가 다수의 임상약을 관리하고 있는 실정이므로 어려움이 많겠지만, 임상시험 프로토콜의 내용중 임상약 관리와 관계되는 부분은 충분히 이해하여야 한다. 특히 시험에 사용되는 약품에 대한 정보, 기본적인 시험방법과 투약 스케줄에 관한 내용은 정확히 이해하고 투약계획을 수립해야 한다.

먼저 시험디자인이 어떻게 구성되었는지 파악한다. 즉, 1) 단일군으로 이루어졌는지 혹은 대조군이 있는지, 2) 평행 혹은 교차시험인지, 3) 공개연구인지 혹은 눈가림법을 이용한 것이지, 눈가림법인 경우 단일 혹은 양측 눈가림인지 여부 등을 검토해야 한다.

다음으로 시험방법을 파악한다. 대상 피험자 수, 임상약 조제방법, 임상약 투여 방법(용법, 용량, 치료기간), 병원방문 일정 및 약물투여 일정 등을 파악한다.

그리고 시험에 사용할 임상약 및 병용 투여 약물들에 대한 성분, 함량, 성상, 약리작용, 용법·용량, 예측부작용, 금기·주의사항, 약물상호작용, 약동학적특성, 안정성, 보관방법 그 외 시험에 필요할 수 있는 기타 병용 투여 약물 종류와 공급 받는 방법 등을 파악해야 한다.

10.3.2 임상시험 사전준비모임을 통한 임상시험의 전반적인 검토

임상시험을 위해 의뢰자가 프로토콜 작성을 위한 연구자 모임이나 임상시험 개시전 임상시험에 관련된 사람들이 모두 모여 임상시험에 관련된 회의 등 사전준비모임을 주최한다. 여기서는 주로 연구자 중심의 프로토콜 개발, 보완에 대한 논의가 중심이 되고, 처방 및 투약에 관한 구체적이고 실질적인 사안에 대한 검토가 이루어지는데, 이때 관리약사는 실질적인 사안에 관해 구체적인 논의를 거쳐 적절한 투약계획을 세우는 것이 원활한 임상시험의 수행을 위해 필수적 업무이다.

관리약사는 사전준비모임에 참여하기전에 미리 프로토콜을 검토하여 궁금한 사항이나, 업무수행에 구체적이지 못한 사안들을 검토해야 하며, 사전준비모임에서 충분한 논의를 거쳐 구체적인 방안을 강구해야 한다. 그리고 임상약 관리에 필요한 여러 사항들을 연구자 및 의뢰자, 코디네이트 등 임상시험 관련자들에게 충분히 이해시킬 필요도 있다.

특히 임상시험을 시작하고 보면, 연휴기간이라 일정 기간 후에 방문해야 하는 피험자가 방문하지 못하는 경우, 또 임상시험 도중에 연구자가 연수를 감으로 해서 연구자가 바뀌는 경우, 일부 주사약의 조제로 인한 인력지원 문제, 임상시험 끝난 후의 프로토콜에 없는 연장투여 등 실제업무에서는 임상약 관리 측면의 많은 문제점들이 발생한다. 사전준비모임에서는 미리 이런 상황을 예측하여, 발생 가능한 문제점들에 대한 해결책을 강구한 후 임상시험이 시작되도록 해야 한다. 특히 사전준비모임에서는 무작위배정 방법, 처방전

기재사항, 시험진행장소 및 투약장소, 항암제의 경우 주사제 조제시 주의사항 및 조제하여 공급하는 시간, 시험약, 대조약의 공급방법, 시험약, 대조약의 포장 및 라벨표기, 병용약 공급 방법, 병용 가능약물·금지약물의 종류, 환자 복약설명문 내용 결정, 추가투약 여부, 연구자, 그리고 의뢰자 의사소통 경로(communication channel) 등을 충분히 검토해야 한다.

사전준비모임에서 결정된 내용은 사전준비모임 회의록을 작성하여 보관하고 임상시험 개시 안내문 발송시 연구자, 의뢰자에게 참고자료로 첨부하며 문제 발생시 근거자료로 사용한다. 프로토콜 검토와 사전준비모임에서 논의된 결과를 토대로 관리약사는 임상약 투약을 위한 투약설계 등 준비작업을 수행한다. 즉, 어떤 방식으로 처방을 전달받고 무작위 배정은 어떤 방법으로 수행하는 것이 효율적인지를 판단한다. 그리고 기타 병용약품을 원내에서 준비해야 할 경우 약품청구 또는 구매요청 및 정보제공 대상자 선정, 준비해야 할 자료의 종류, 타부서에 대한 협조요청 등 해당 임상시험을 위해 관리약사가 수행해야 할 구체적인 업무를 완벽히 파악하고 계획을 세워야 한다.

10.3.3 임상약 공급 및 취급방법

관리약사는 의뢰자가 제공하는 임상약을 공급받아, 적절히 관리하여야 한다. KGCP 제 37조에 의뢰자의 임상시험에 사용되는 의약품의 공급 및 취급에 대해 나타나 있다. 즉, 1) 의뢰자는 임상시험에 사용되는 의약품을 관리약사 또는 제6조 제7항 단서의 규정에 의하여 임상시험에 사용되는 의약품을 관리하는 관리약사 등에 공급하여야 하며, 2) 의뢰자는 계획서에 대한 식품의약품안전청장과 심사위원회의 승인(시정승인 또는 보완후승인을 포함한다)을 얻기 이전에 임상시험에 사용되는 의약품을 관리약사등에게 공급하여서는 아니된다. 그리고 3) 의뢰자는 시험책임자 및 관리약사가 임상시험에 사용되는 의약품을 취급하고 보관하는 방법에 대해 문서화된 절차를 가지고 있어야 하며, 이 절차에는 적절하고 안전한 인수·취급·보관·조제·미사용의약품의 폐험자로부터의 반납 및 의뢰자에 대한 반납 등에 대한 방법이 포함되어야 하며, 4) 의뢰자는 임상시험에 사용되는 의약품을 적시에 공급하여야 하며, 시험기관으로의 공급, 시험기관의 인수, 시험기관으로부터의 반납 및 폐기에 관한 기록을 유지하여야 하며, 5) 의뢰자는 임상시험에 사용되는 의약품에 문제가 발생하거나 임상시험의 완료(조기종료를 포함) 또는 사용(유효)기간의 만료 등과 같이 의약품을 회수해야 하는 경우에 대한 체계를 확립하고 이를 문서화하여야 하며, 6) 의뢰자는 미사용 의약품을 재포장하여 사용하고자 할 경우 이에 대한 체계를 확립하고 이를 문서화하여야 하며, 7) 의뢰자는 임상시험에 사용되는 의약품의 사용(유효)기간 동안의 안정성을 보장하고 관련 기록을 보존하여야 하며, 8) 이 기준에서 정하지 아니한 사항은 약사관계법령의 제조 및 관리에 관한 규정을 준수하여야 한다.

따라서 관리약사는 의뢰자의 임상약 공급 및 취급에 대한 사항을 잘 숙지하고 임상약

의 공급 수량 및 부피, 공급 간격, 운송 방법, 운송 담당자, 운송 과정 중의 보관조건 유지에 관한 사항 등도 잘 검토하여, 임상약 관리에 문제점이 발생되지 않도록 해야 한다.

10.3.4 포장 및 라벨링 등 확인

시험약의 포장과 라벨링도 임상약 관리의 중요한 부분이다. 특히 학술목적으로 의뢰자가 없는 임상시험에서는 더 신경을 써야 되는 부분이기도 하다. 임상시험이 잘 수행되기 위해서 관리약사는 예상 피험자수에 대한 무작위배정 결과에 따라 KGMP 규정에 의거하여 제조, 포장되고, 시험기관별, 피험자번호별, 방문 차수별로 미리 라벨링된 것을 인수받도록 하며, 일단 라벨링이 된 후에는 다른 피험자나 다른 시험기관에서 사용되지 않도록 해야 한다.

KGCP 제36조에 임상시험에 사용되는 의약품의 제조, 포장, 표시기재 및 코드화에 대한 부분이 언급되어 있다. 즉, 1) 의뢰자는 임상시험에 사용되는 의약품에 대하여 해당 의약품의 개발단계에 적합한 이화학적 성질을 파악하고, 의약품제조 및 품질관리기준에 따라 제조하여야 하며, 눈가림을 유지할 수 있도록 표시기재 또는 코드화하여야 하며, 2) 의뢰자는 임상시험에 사용되는 의약품의 적절한 저장방법, 용법 및 사용(유효)기간을 결정하여야 하며, 이를 임상시험에 관련된 모든 자에게 알려야 하며, 3) 의뢰자는 임상시험에 사용되는 의약품이 운송이나 저장 과정에서 오염 또는 변질되지 않도록 포장하여야 하며, 4) 의뢰자는 눈가림법을 사용한 임상시험을 실시하기 위하여 의약품을 코드화하는 경우, 응급상황에서 임상시험에 사용되는 의약품의 종류를 쉽게 식별할 수 있도록 하고 눈가림 해제 사실이 은닉되지 않도록 하여야 한다. 또한 5) 임상시험 실시 중에 임상시험에 사용되는 의약품의 제형상 중대한 변경이 있을 경우 의뢰자는 이러한 변경이 해당 의약품의 약동학적 양상에 중요한 변화를 가져올 것인지를 평가하기 위하여 안정성시험, 용출시험 또는 생체흡수율시험 등과 같은 추가적인 연구결과를 확보하여야 한다고 규정되어 있다. 이러한 규정에 대해서도 관리약사는 충분히 숙지하고 있어 임상약 관리에 차질이 없도록 해야 한다.

또한 임상시험에 관여하는 인력의 부족과, 의뢰자의 전문성 부족 등의 이유로 임상약 관리가 잘못되는 부분도 많기 때문에, 의뢰자가 공급하는 형태에만 의존해서는 안되고, 관리약사가 이런 부분에서 중요한 역할을 담당해야만 한다. 임상약의 포장 방법도 여러 가지 있고, 각 포장마다 장단점이 있기 때문에 임상시험의 여건을 고려하여 적절한 포장 방법을 선택하여 프로토콜에서 요구하는 시험방법을 충분히 수행될 수 있도록 해야 한다. 임상약의 포장 및 라벨링시 다음 사항들이 고려되어야 한다.

포장단위 : unit dose, unit of use

포장용기 : 약병, ATC 포장, blister, strip pack, 주사제인 경우 ampule, vial,

prefilled syringes, minibags, injection, 그리고 infusion을 위한 특수용기 등

- 복용방법
- 여분의 약 제공 여부
- 라벨 표기 내용
- 라벨의 크기, 형식

때로는 관리약사와의 상의 없이 의뢰자가 제공한 임상약의 공급형태로는 프로토콜대로 투여 할 수 없는 경우가 발생하여, 전체 연구기간이 길어지고, 또 치료결과의 신뢰성을 낮아지는 요인으로 작용할 수도 있다. 그러므로 프로토콜이 완성되기 전 단계부터 관리약사가 참여하여 의뢰자 및 연구자 양측의 시간과 노력을 절약할 수 있도록 하는 것이 바람직하다.

10.3.5 임상약 인수 및 임상약 코드 등록

모든 투약준비가 끝나면 의뢰자로부터 임상약 및 기타 공급물품을 인수한다. 실제의 업무 수행시 가끔 의뢰자가 사전연락 없이 임상약을 공급하는 경우가 있는데, 철저히 준비된 투약과 효율적인 임상시험 진행을 위해서 관리약사는 임상약 관리를 위해 준비된 원칙과 절차를 미리 의뢰자에게 제시하고, 이에 대한 협조를 구할 필요가 있다. 서울대학교병원의 경우 관리약사가 프로토콜 검토, 임상약 포장 및 라벨링에 관해 의뢰자와 사전 협의 하고 사전준비모임을 실시한 이후에 약품을 인수하는 것을 원칙으로 하고 있다. 임상약 인수시 관리약사는 다음 사항을 확인해야 한다.

- 상품명, 성분명, 함량, 제형, 규격단위, 수량이 정확한가?
- 눈가림법을 사용한 시험의 경우 위약이 주약과 같은 모양인가?
- 포장 및 라벨링이 사전에 협의된 내용과 일치하는가?

확인내용이 일치하면 인수증을 작성하여 의뢰자와 관리약사가 각각 원본과 사본을 보관하도록 하는데, 인수증에는 약품명, 규격, 제조번호, 유효기간(사용기한), 수량, 약품의 상세내용, 해당과제번호, 인수날짜, 공급자 및 인수자의 성명과 서명 등의 내용을 포함해야 한다. 임상약을 계획대로 공급 받은 후, 약품코드를 결정하고 등록하여 연구자가 처방할 수 있도록 전산 준비까지 관리하여야 한다.

10.3.6 임상약 보관조건

관리약사는 프로토콜 또는 의뢰자의 임상시험 표준지침서상에서 요구한 조건이나, 연구기관에서 유지해야 할 특수한 보관 조건 및 기준이 있는지 미리 확인해야 한다. 최근에

는 냉장, 냉동 보관을 요구하는약품뿐만 아니라 실온조건에서도 온도의 기록을 요구하는 의뢰자가 많다. 이를 잘 파악하여 필요한 시설들을 사전에 구비하여야 한다.

특히 냉장고나 냉동고에 보관한 임상약이 기기 고장이나 정전 등의 이유로 가동이 중지되어 보관중인 임상약을 모두 폐기하여야 하는 불상사가 발생할 수 있다. 이런 사고가 일어나면 그동안 수행해왔던 임상시험에 엄청난 타격을 주게 된다. 따라서 냉장고나 냉동고 등은 자동온도 기록장치가 부착된 것, 그리고 온도변화에 이상이 생겼을 때는 핸드폰에 메시지가 들어오도록 하거나, 비상 사이렌의 경보장치가 가동되도록 하여 응급처치를 할 수 있도록 하는 대책을 강구해두어야 한다. 또한 임상약 보관시 수시로 유효기간을 체크하여 유효기간이 지난 것이 투약되는 일은 결코 없어야 한다.

10.3.7 임상시험도중 약물유해반응 발생시 유의사항

모든 임상시험시 약물유해반응이 나타나면 시험연구 책임자 및 의뢰자는 적절한 조치를 취하여야한다. 이때 약물의 유해반응 정보 및 투약기록 등을 적시에 제출할 수 있어야 하고, 또한 약국에서 임상약을 받아가는 외래환자로부터 유해반응에 대한 보고가 있을 때 연구책임자에게 보고하여 적절한 대비를 해야 한다. KGCP 제40조에 이상약물반응의 보고에 대한 내용이 언급되어 있으며, 자세한 내용은 11장에 나타나 있다.

관리약사는 약물유해반응 관련 규정을 잘 숙지하고, 필요시 임상약의 부작용 정보, 약동학 특성, 약물상호작용 등의 임상약 정보나 환자의 투약내역 등을 적시에 제공할 수 있어야 한다. 그리고 외래환자 피험자의 경우 임상약 전달시 환자가 약물유해반응을 호소하면, 연구자에게 연락하여 적절한 조치가 취해질 수 있도록 해야 한다.

10.3.8 임상약 관리 모니터링에 협조

임상시험중에 피험자의 권리와 복지보호, 보고된 임상시험 관련자료가 근거문서와 대조하여 정확하고, 완전하며, 검증이 가능한지 여부 확인 및 임상시험이 승인된 계획서, 임상시험이 KGCP 기준 및 시행규칙 제28조의 규정에 따라 수행되는지의 여부를 확인하기 위해 모니터링이 수행된다. 이때 임상시험에 사용되는 의약품에 대한 다음 각 사항을 확인하는데, 관리약사가 아래와 같이 임상약을 잘 관리하고 있는지 확인한다. 즉, 1) 저장조건이 적절하고, 사용(유효)기간을 준수하고 있는지의 여부 및 이들 의약품이 임상시험을 실시하기에 충분한지, 2) 선정기준을 만족하는 피험자에게만 계획서에 명시된 용량대로 투여되고 있는지, 3) 피험자가 임상시험에 사용되는 의약품의 적절한 사용·보관·반납에 관한 적절한 정보를 제공받는지, 4) 시험기관에서 임상시험에 사용되는 의약품의 인수·사용·의뢰자로의 반납 등이 적절히 관리되고 문서화되는지의 여부 등이다.

따라서 임상약 관리에 대해 관리약사는 프로토콜에 있는 대로 철저히 수행해야 할 책임이 있으며, 여러 임상약 관련 업무 수행에 대한 정확한 기록을 남겨, 모니터링 요원들

에게 잘 설명할 수 있도록 해야 한다.

10.3.9 점검 및 실태조사에 협조

점검이라 함은 해당 임상시험에서 수집된 자료의 신뢰성을 확보하기 위하여 해당 임상시험이 계획서, 의뢰자의 표준작업지침서, 임상시험관리기준, 관련규정 등에 따라 수행되고 있는지를 의뢰자 등이 체계적·독립적으로 실시하는 조사를 의미하고, 점검이 끝나면 점검이 실시되었음을 확인하는 ‘점검확인서(audit certificate)’를 받게 된다. 이때 관리약사는 임상약 관리 전반에 대한 자료를 준비해두었다가 잘 대처해야 한다.

그리고 임상시험이 끝나면 식약청으로부터 실태조사를 받게 된다. 실태조사는 식품의약품안전청장이 임상시험관리기준 및 관련규정에 따라 임상시험이 실시되었는지를 확인할 목적으로 시험기관, 의뢰자 또는 임상시험수탁기관 등의 모든 시설·문서·기록 등을 현장에서 공식적으로 조사하는 행위를 말한다. 이때 관리약사는 임상약 관리 전반의 기록 자료들을 제시하여, 임상시험에서 임상약 관리가 잘 되었는지 조사를 받아야 한다. 이를 위해 모든 기록자료들은 각 임상시험마다 마련된 임상약 관리 파일에 잘 보관해두어, 실태조사를 효과적으로 받을 수 있도록 해야 한다. 실태조사때 준비해야 될 자료는 의뢰자와 관련한 임상약 인수증 및 반납증, 임상약의 수불기록지, 임상약 처방전, 임상약 보관상태(온도기록 등), 임상약의 조제 및 투약 프로세스 등이다.

10.4 병용약품 이용에 관한 점검

피험자의 치료를 잘 관리하기 위해 의뢰자가 제공하는 임상약 이외의 다른 약품이 필요한 경우가 있다. 이때 프로토콜에 언급된 병용 가능한 약품을 잘 파악하여, 임상시험이 잘 진행될 수 있도록 해야 한다. 프로토콜에서 금지하는 병용약이 처방된 경우는 투약하면 안되며, 연구자에게 알려 실수를 막아야 한다.

병용약품은 의뢰자가 임상약과 함께 공급해주는 경우도 있으나, 대부분은 병원 내에 있는 약품을 처방받아 투약하거나, 원외처방전을 발행하여 외부 약국에서 약을 사게도 한다. 어떤 방식을 선택하느냐는 해당 약품을 사용하는 목적, 성분 및 특성, 용법, 병원 내에서 처방 가능한지 여부 등을 총체적으로 고려하여 결정하게 된다. 연구약사뿐 아니라, 의뢰자나 연구자도 이러한 병용사용약품에 대한 사전 논의가 필요하다는 사실을 인지하고 연구결과가 병용약품에 의하여 비뚤리지 않도록 예방해야 한다.

관리약사는 프로토콜의 내용 중 특히 약물치료와 관련된 내용을 중점적으로 검토하여, 어떤 약품이 추가로 필요하며 이를 어떤 방법으로 공급할 것인지 등을 잘 파악하여 임상시험이 원활히 수행될 수 있도록 해야 한다.

10.5 임상약 투약 약사 교육 및 정보제공

KGCP에서 임상약 관리약사의 업무를 잘 규정하고 있지만, 많은 의료기관에서는 관리 약사 외에도 조제실 근무약사가 임상약을 투약하게 되는 경우가 발생한다. 따라서 임상약을 투약할 약사들에게도 임상약 및 임상시험에 관한 자세한 정보가 제공되어야 한다. 이 때는 해당 임상시험의 목적과 시험디자인, 처방전에서 확인해야 할 사항, 수불기록지 작성방법, 약품포장 및 재고 확인 단위, 투약시 주의사항, 복약지시사항, 병용가능약물과 금지약물 등에 관한 전반적인 내용을 교육해야 한다.

또한 관리약사가 임상시험 담당자, 연구간호사, 의뢰자 등 다른 임상시험 참여연구자에 대하여 임상약 정보를 제공하는 것 역시 중요하다. 시험담당자와 간호사에게는 시험개시 시점에 임상약 처방 및 투여방법, 부작용, 투약시 주의사항, 보관방법 등에 관한 문의에 답변하고, 보다 적극적인 방법으로는 담당자가 변경될 때마다 간단한 정보지를 제공할 수 있다. 의뢰자에 대해서는 임상시험 실시기관 각 업무의 주관부서, 임상약 처방 방법, 임상시험용 검사 방법, 연구비 산정 방법, 유해반응 관리 등에 대한 정보제공을 할 수 있다.

의료기관에서 시행되는 대부분의 임상시험은 임상약의 유효성과 안전성에 관한 평가를 목적으로 하는 것으로, 임상약 관리업무는 매우 중요한 업무 중 하나이다. 또한 임상약 관리를 책임지는 관리약사의 누구보다도 중요하다. 관리약사는 KGCP 규정의 임상약 관리 업무뿐만 아니라, 치료계획을 자칫 없이 수행하기 위해 인지해야 할 약물 사용부분을 누구보다도 잘 알고 연구자나 의뢰자가 간과하기 쉬운 발생 가능한 문제점들을 예견하여 바로 잡을 수 있어야 한다. 따라서 관리약사는 임상시험 개시 전 단계부터 시험자와 의뢰자, 임상시험심사위원회 간의 긴밀한 협력관계를 형성하여 임상시험이 효율적으로 수행될 수 있도록 적극적인 자세로 노력해야 한다.

제11장 안전성 관리

11.1 안전성 관리의 필요성

임상시험에서 안전성 자료는 연구자에게 풍부한 정보자원이면서 동시에 큰 과제이기도 하다. 임상시험을 시행할 때 과학이나 사회의 이익에 앞서 피험자의 권리, 안전, 복지가 가장 우선시되어야 하기 때문이다. 임상시험은 신약개발의 최종단계로서, 사람을 대상으로 약물의 유효성 및 안정성을 평가하여 시험약의 임상효과를 판정하는 신약개발의 가장 중요한 단계라 할 수 있다. 특히 유해사례의 인식과 평가는 신약개발을 계속 할 것인지의 여부를 결정하고 시판 후에도 임상적용의 제한점으로 작용하는 등 신약개발 과정에서 유효성 검증 못지않게 매우 중요한 의미를 갖는다. 연구자는 임상시험동안 발생하는 모든 유해사례에 대해 의뢰자에게 보고를 해야 한다. 만약 유해사례가 심각하고 예상되지 못한 것이라면 24시간 이내 의뢰자에게 보고하고 임상시험심사위원회에도 알려야 한다. 신뢰할만한 결론을 위해 안전성 자료를 수집, 처리, 보고에 있어 신뢰성보증이 필요하다.

11.2 안전성 보고

11.2.1 안전성 용어

11.2.1.1 부작용 (side effect)

의약품 등을 정상적인 용량에 따라 투여할 경우 발생하는 모든 의도되지 않은 효과를 말하며, 유해사례(adverse event · adverse experience, AE), 실마리정보(signal), 약물유해반응(adverse drug reaction, ADR) 등을 포함한다.

11.2.1.2 유해사례 (adverse event, AE)

의약품 등의 투여 · 사용 중 발생한 바람직하지 않고 의도되지 아니한 징후(sign, 예: 실험실적 검사치의 이상), 증상(symptom) 또는 질병을 말하며, 당해 의약품 등과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.

11.2.1.3 실마리정보 (signal)

인과관계가 알려지지 아니하거나 입증자료가 불충분하지만 그 인과관계를 배제할 수 없어 지속적인 관찰이 요구되는 정보를 말한다.

11.2.1.4 약물유해반응 (adverse drug reaction, ADR)

의약품 등을 정상적으로 투여·사용한 때에 발생한 해롭고 의도하지 아니한 반응으로서 해당 의약품등과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 말한다.

11.2.1.5 예상하지 못한 약물유해반응 (unexpected adverse drug reaction)

의약품 등에 대해 알려진 정보와 비교하여 그 양상이나 정도에 차이가 있는 약물유해반응을 말한다.

11.2.1.6 중대한 유해사례 (serious adverse event)

의약품 개발에 중요한 변화를 줄 수 있는 심각한 반응으로 사망을 초래하는 경우, 생명을 위협하는 경우, 입원 또는 입원기간의 연장이 필요한 경우, 지속적 또는 의미 있는 불구나 기능 저하를 초래하는 경우, 선천적 기형 또는 이상을 초래 하는 경우, 중대한 의학 적 사건 등에 해당하는 경우를 말한다.

11.2.1.7 안전성 정보

실제 의약품등의 투여·사용시 나타나는 유해사례 또는 약물유해반응 등 임상정보와 국내·외 사용현황, 연구논문 등 과학적 근거자료에 의한 문헌정보를 말한다.

11.2.2 부작용 발생시 보고 절차

11.2.2.1 유해사례의 확인

유해사례 발생확인 은 연구계획서에 나타난 일정을 따르되 필요한 경우 매 방문시나 신체검진시에 유해사례를 질문하거나 피험자의 자발적인 보고 혹은 피험자의 가족 및 의료 제공자로부터의 보고, 검사결과 등을 통하여 시행한다.

11.2.2.2 유해사례의 인과성 평가

시험약제와의 관련성(노출정도, 시간적 순서, 개연성, 투여중단, 재투여, 시험약 프로파일의 일관성)을 조사하여 시험약 투여 중단 여부를 결정한다. 식품의약품안전청과 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서 사용하고 있는 의약품과의 인과관계 평가 기준은 다음과 같다.

1) 확실함 (certain)

의약품 등의 투여·사용과의 전후관계가 타당하고 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환으로 설명되지 아니하며, 투여중단시 해당 유해사례가 소실되고, 재투여시 약

물학적 또는 현상학적으로 결정적인 반응이 나타나는 경우

2) 상당히 확실함 (probable · likely)

의약품 등의 투여 · 사용과의 시간적 관계가 합당하고 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환에 의한 것으로 보이지 아니하며, 그 의약품등의 투여중단시 임상적으로 합당한 반응을 보이는 경우(재투여 정보 없음)

3) 가능함 (possible)

의약품 등의 투여 · 사용과의 시간적 관계가 합당하나 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환에 의한 것으로도 설명되며, 그 의약품등의 투여중단에 관한 정보가 부족하거나 불명확한 경우

4) 가능성 적음 (unlikely)

의약품 등의 투여 · 사용과 인과관계가 있을 것 같지 않은 일시적 사례이고, 다른 의약품이나 화학물질 또는 잠재된 질환에 의한 것으로도 타당한 설명이 가능한 경우

5) 평가 곤란 (conditional · unclassified)

적정한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 추가 자료를 검토중인 경우

6) 평가 불가 (unassessable · unclassifiable)

정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없고 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우

11.2.2.3 유해사례의 치료

신체 검진을 통하여 피험자를 임상적으로 평가하고 실험실적 검사 및 진단적 검사를 실시하며 필요시 다른 과와 협의한다. 임상시험계획서에 준하여 또는 표준적인 치료를 시행하고, 유해사례가 안정되거나 소실될 때까지 추적 관찰한다.

11.2.2.4 유해사례의 기록

피험자에게 발생한 유해사례와 발생일, 소실일, 연관성, 최대강도, 시행된 치료, 실험실적 검사 및 진단적 검사, 병용약물, 시험약의 용량조절 등에 관한 사항을 근거문서 및 증례기록서에 기록한다.

11.2.3 중대한 유해사례 보고

중대하고 예상하지 못한 모든 약물유해반응은 신속히 보고하여야 한다. 이때 주의할 것은 심함(severe)과 중대함(serious)은 동의어가 아니라는 것이다. 그 의미의 혼동이나 오해를 방지하기 위하여 다음과 같이 설명된다. 심함이라 함은 경증, 중등증, 또는 중증 등 특정한 반응의 강도를 설명하기 위하여 종종 사용된다. 그러나 심한 두통처럼 이 반응 자체는 의학적 중요도가 비교적 경미할 수 있다. 중대함은 심함과 다른 뜻으로 유해사례

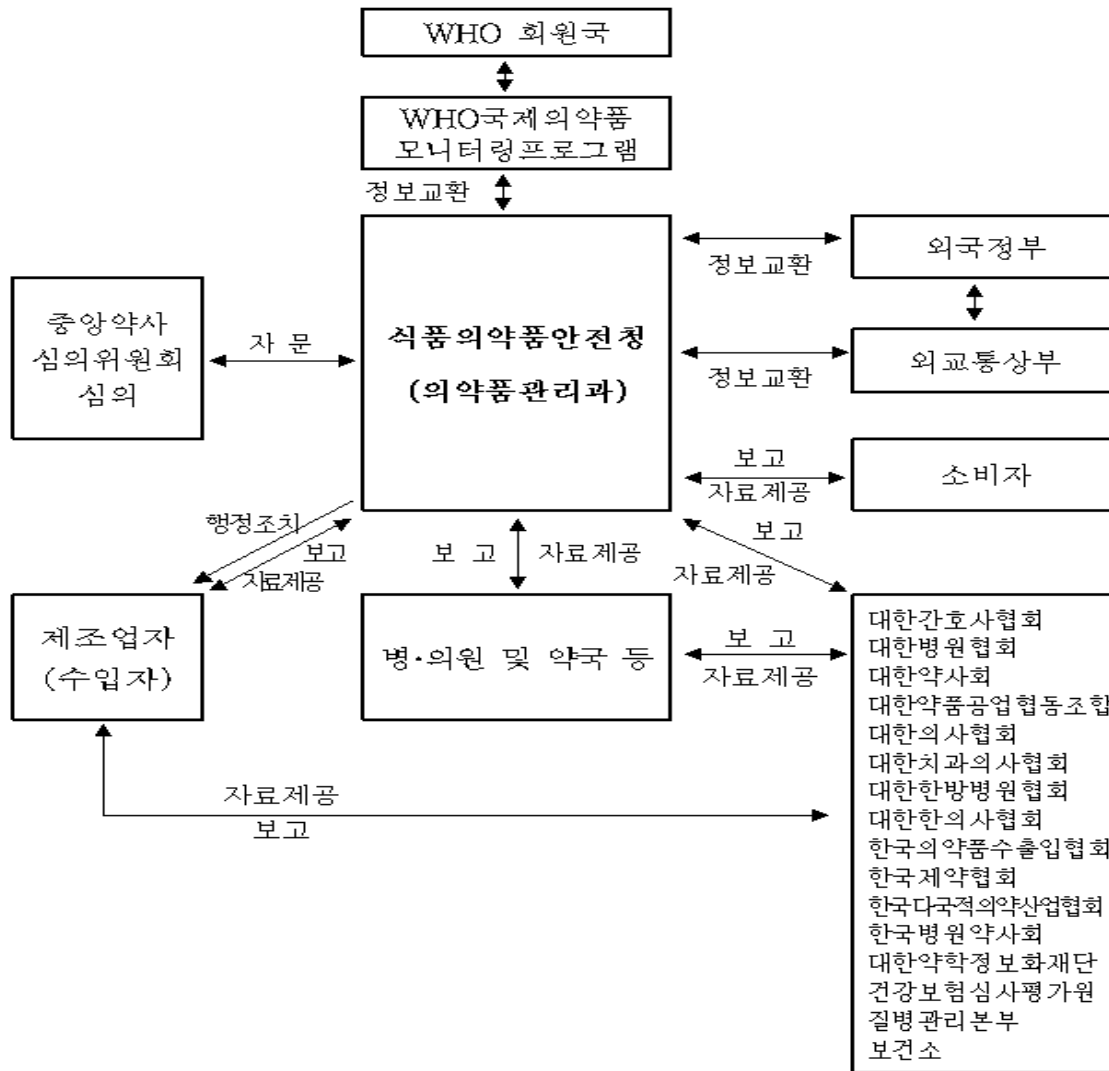


그림 11.1. 의약품 등 안전성 정보관리 규정(식품의약품안전청)의 의약품등 안전성 정보관리체계.

의 결과 또는 취해진 조치가 보통 환자의 생명이나 기능을 위협하는 사건과 관련이 있다. 중대성(seriousness) 여부는 식품의약품안전청에 보고 의무를 규정하는 지침이 된다.

중대한 유해사례의 보고는 각 연구의 작성양식에 따라 기록한다. 시험자는 이 경우에 대하여 전화로 시험 모니터에게 알리거나 팩스로 중대한 유해사례 보고서 사본을 시험 모니터에게 보내고, 의뢰자는 이 보고서가 모든 법적 보고 요건에 적합한지 확인한다. 초기보고서는 동반 질환 및 중대한 유해사례의 세부 사항 및 해당 유해사례와 시험 약물간의 인과적 관계의 평가를 포함하여 가능한 한 완전하게 작성해야 한다. 초기보고서를 작성할 당시 입수하지 못한 정보들은 추후 추가로 기록하여 보고해야 한다.

시험책임자는 계획서나 임상시험자료집 등에서 즉시 보고하지 않아도 된다고 명기한 것을 제외한 모든 중대한 유해사례를 즉시 의뢰자에게 알려야 하고, 계획서에 기술한 기

일 내에 문서로 상세한 내용이 포함된 추가보고를 하여야 한다. 이 경우 즉시 및 상세 보고에는 피험자의 신원을 보호하기 위하여 피험자의 성명, 주민등록번호 및 주소를 기재하는 대신 피험자 식별코드를 사용하여야 하며, 약물유해반응의 보고에 관한 관련지침이 있는 경우 시험책임자는 이에 따라야 한다. 또한, 시험책임자는 안전성 평가에 매우 중요하다고 계획서에서 명시된 유해사례나 실험검사치의 이상 등에 대하여 계획서에서 정한 기간 및 보고방법에 따라 의뢰자에게 보고하여야 한다. 사망 예를 보고한 경우 시험책임자는 의약품임상시험관리기준 제4장 20조에 따라 의뢰자와 심사위원회에게 부검보고서(부검을 실시한 경우에 한함)와 사망 진단서 등의 추가적인 정보를 제공하여야 한다.

의뢰자는 기타 관련된 시험자, 심사위원회 및 식품의약품안전청장에게 중대하고 예상하지 못한 모든 약물유해반응에 대해, 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 7일 이내, 상세한 정보를 최초 보고일로부터 8일 이내에 추가로 보고해야 한다. 추가적인 안전성 정보는 해당 약물유해반응이 종결(해당 약물유해반응의 소실 또는 추적조사의 불가능)될 때까지 주기적으로 보고해야 한다. 다른 모든 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응의 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 15일 이내 보고해야 한다. 의뢰자가 식품의약품 안전청장에게 약물유해반응을 보고하고자 하는 경우에는 의약품임상시험관리기준 제20조의 규정에 의하여 보고받은 내용을 첨부하여 제출하여야 한다. 보고내용은 의뢰사의 중대한 유해사례 보고서 양식에 따라 작성하고 임상시험명, 유해사례 발생기관, 환자정보, 유해사례명, 처치 및 경과, 시험약과의 관련성, 향후 연구수행에 미치는 영향에 대한 정보를 포함한다.

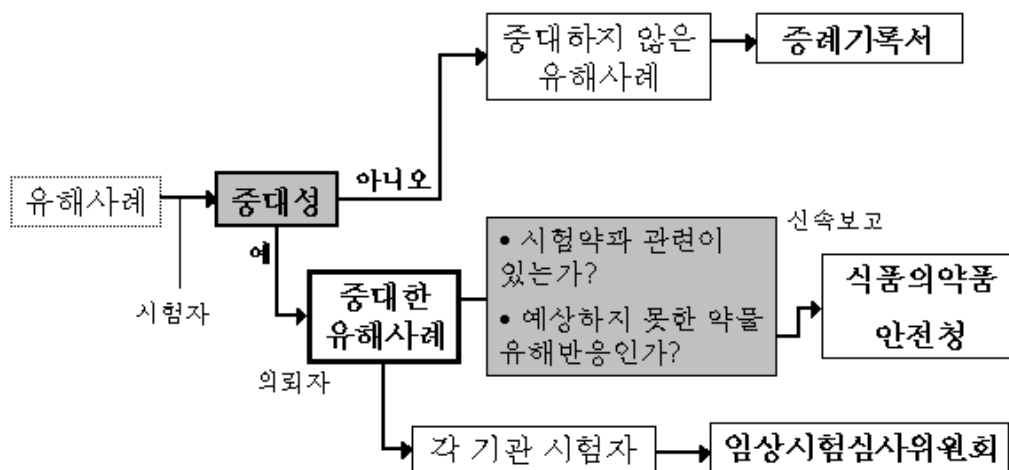


그림 11.2. 유해사례의 중대성에 따른 보고체계 흐름.

Administration, FDA)은 현재 유해사례보고시스템에 MedDRA를 사용하고 있다.

본 장에서는 임상시험에서의 안전성 관리에 대하여 알아보았다. 안전성은 임상시험에서 가장 중요한 피험자의 권리, 안전, 복지와 밀접한 관련이 있으므로 임상시험 관련자들은 안전성 관리의 중요성과 관리 방법을 숙지하여야 할 것이다.

제12장 모니터링 및 점검

임상시험의 신뢰성보증(quality assurance)이란 임상시험과 자료의 수집, 기록, 문서, 보고 등에 관한 제반사항이 임상시험 관리기준과 관련규정을 준수하였음을 확인하기 위해 사전에 계획된 바에 따라 체계적으로 실시하는 활동을 말하며, 임상시험자료의 품질관리(quality control)란 임상시험 관련행위나 활동이 타당한 수준에서 이루어지고 있음을 검증하기 위해 임상시험의 신뢰성보증 체계에 따라 구체적으로 적용하는 운영기법 및 활동을 말한다. 모니터링이나 점검은 신뢰성보증체계에 속하는 활동이 된다.

12.1 모니터링 (monitoring)

12.1.1 모니터링의 정의와 목적

모니터링은 품질관리기법 중 하나로써 임상시험의 진행 과정을 감독하고 해당 임상시험이 시험계획서, 표준작업지침서, 임상시험관리기준 및 관련규정에 따라 실시되고 기록되는지의 여부를 검토하고 확인하는 활동을 말하며, 이러한 업무를 수행하는 사람을 모니터(monitor)라 한다.

모니터링은 임상시험과 관련된 자료의 신뢰성을 보증하기 위한 필수적인 활동이므로 의뢰자는 임상시험을 적절히 모니터링 해야하고 이 사실을 확인하여야 하며 시험자는 모니터링에 협조해야한다. 또한 의뢰자는 임상시험의 목적, 설계, 복잡성, 눈가림법, 피험자 수 및 결과변수 등에 근거하여 모니터링의 적절한 범위와 성격을 결정하여야 한다.

의약품임상시험관리기준(Korea Good Clinical Practice, KGCP)에 근거한 모니터링의 목적은 첫째, 피험자의 권리와 복지를 보호하고, 둘째, 보고된 임상시험 관련 자료가 근거 문서와 대조하여 정확하고 완전하며 검증이 가능한지를 확인하며, 셋째, 임상시험이 승인된 임상시험계획서, 임상시험관리기준 및 관련규정에 준수하여 수행되는지를 확인하기 위함이다.

12.1.2 모니터의 자격

모니터는 임상시험의뢰자와 임상시험실시기관, 시험자 사이에서 의사소통자로서 중요한 역할을 하며 임상시험의뢰자가 지정한다. 모니터는 모니터링을 제대로 수행할 수 있는 과학적, 임상적 지식이 있어야 하며 이에 대한 적절한 교육을 받고, 이러한 내용을 문서로서 입증해야 한다. 또한 임상시험에 사용되는 의약품, 계획서, 피험자동의서 양식, 피험자에게 제공되는 다른 서면정보, 의뢰자의 표준작업지침서, 임상시험관리기준 및 관련규정 등에 대해서도 충분한 지식을 가지고 있어야 한다.

12.1.3 모니터링의 시기 및 업무

모니터링은 임상시험 시작 전 즉, 피험자가 등록되기 이전부터 실시하게 된다. 피험자가 등록되기 전에는 시험기관을 방문하여 임상시험의 전반적인 준비상황 즉, 시험자의 시험계획서 숙지 상황, 증례기록서의 공급, 임상시험용 의약품의 공급 및 보관상태 등을 점검하게 된다.

피험자 등록 이후의 모니터링 방문 시에는 앞에서 언급한 모니터링의 목적에 부합되는 다음 사항들에 대하여 점검하여야 한다. 피험자 등록 후의 모니터링은 가능한 첫 피험자가 등록된 후 바로 실시하는 것이 바람직하며 기관 방문 시 가능한 모든 시험자들과 함께 등록된 환자에 대해서 충분한 토론을 거쳐 시험계획서, 임상시험관리기준, 관련규정 등의 전반적인 내용을 다시 한번 숙지시키는 것이 중요하다. 모니터는 기재된 증례기록서를 근거문서와 꼼꼼하게 대조한 후 문제점이 있는 부분에 대해서는 같은 문제가 반복되지 않도록 가능한 모든 시험자들과 함께 문제점 및 해결방안을 공유해야 한다. 이후의 모니터링 방문빈도는 시험계획서의 피험자의 방문 간격에 따라 정할 수 있으나 정기적이고 주기적인 방문이 바람직하다. 그러나 첫 모니터링 방문 시 임상시험 수행에 대한 문제점이 발견된 경우에는 문제점이 해결될 때까지 자주 방문하거나 연락을 취하여 문제점을 해결해야 된다. 모니터는 정기적인 방문 외에도 비정기적인 연락(전화, 전자우편, 팩스 등)을 자주 취하여 시험자와 임상시험 관계자의 관심을 유지하게 하고 임상시험 종료 후에는 임상시험용의약품의 반납과 폐기를 확인하고, 시험기관의 문서를 확인하여 실사에 대비하게 된다. 모니터는 모니터링 방문 전에 방문목표를 세우고 검토할 증례기록서를 정하며 만날 연구인력을 결정하여 사전에 약속을 하여야 한다. 연구담당자는 모니터링 방문이 결정되면 피험자의 의무기록을 사전에 대출하고 해당 모니터링 방문 시 검토할 기본문서를 사전에 준비해야 하며 모니터링 장소를 확보해 두어야 한다.

12.1.4 모니터링시 점검사항

다음은 모니터링 방문 시 모니터가 점검하여야 하는 사항들이다. 모든 사항을 다 점검하여야 하지만 임상시험의 목적 및 성격, 규모에 따라 모니터링 방문 시 중점적으로 점검하여야 하는 사항에 대하여 미리 정해두는 것이 바람직하다.

- 1) 임상시험 기간동안 시험자가 임상시험을 안전하고 적절하게 수행할 수 있는 자격이 있고, 시설 및 연구자원에 변경사항이 있는지 확인
- 2) 임상시험에 사용되는 의약품에 관해 유효기간, 저장조건,약품수불기록 및 반납기록, 계획서에 준수한 용량사용 등을 확인
- 3) 시험자의 시험계획서 준수 여부
- 4) 피험자로부터의 동의취득 과정의 적절성

- 5) 시험자가 최신의 임상시험자자료집등 자료 및 기타 임상시험 관련물품의 시기적절한 수령 여부
- 6) 시험자들이 시험계획서 및 의뢰자와 시험자/실시기관과의 서면합의서대로 업무를 수행하고 자격이 없는 사람에게 업무를 위임했는지의 여부
- 7) 선정기준에 적합한 피험자만을 등록시키는지의 여부
- 8) 피험자 등록상황보고
- 9) 근거문서 및 임상시험관련 기록이 정확하고 완전하며 최신 것이며 제대로 반영되어 유지되는지 여부
- 10) 시험자가 요구되는 보고서, 통지서, 신청서 등을 제공하며 이들이 정확하고 완전하고, 시기적절하며, 날짜가 기록되고 당해 임상시험을 확인할 수 있는지 여부
- 11) 증례기록서의 기재가 근거문서와 일치되게 기록되어있는지, 근거문서에 있는 내용이 증례기록서에 누락되어 있지 않은지, 계획서를 준수하지 못한 사항이 적절히 기록되어 있는 지 등 시험관련 기록의 정확성과 완전성 여부 확인
- 12) 중대한 유해사례가 관련규정, 계획서에 따라 임상시험심사위원회, 의뢰자에게 명시된 기간내에 적절하게 보고되었는지 여부
- 13) 시험자가 기본문서를 보존하고 있는지 여부

12.1.5 모니터링 보고

모니터는 의뢰자의 표준작업지침서 등에 따라 모니터링을 실시하고 매 방문 또는 전화, 전송, 전자우편 등을 통해 임상시험 관련자와 연락을 취한 후에는 그 내용을 의뢰자에게 문서로서 보고하여야 한다. 보고서에는 모니터링 또는 연락을 취한 날짜, 방문처, 모니터 성명 및 시험자 또는 접촉한 사람의 성명을 기재하여야 한다. 또한 모니터가 검토한 사항의 요약 및 중요한 발견 또는 사실, 시험계획서 위반사항 및 결함, 결론, 계획서의 준수를 위해 취한 조치사항 등도 포함되어야 한다. 의뢰자는 모니터링 보고서를 검토하고 그 결과에 대한 사후 처리과정 등을 문서화하여야 한다.

12.2. 점검 (auditing)

12.2.1 점검의 정의와 목적

점검은 의뢰자가 신뢰성보증의 일환으로 실시하며 해당 임상시험에서 수집된 자료의 신뢰성을 확보하기 위하여 해당 임상시험이 임상시험 계획서, 의뢰자의 표준작업지침서, 임상시험관리기준, 관련규정 및 기준 등에 따라 수행되고 있는지를 의뢰자 등이 체계적, 독립적으로 실시하는 조사를 말한다. 점검은 일상적인 모니터링이나 품질관리의 수행과는 별도로 점검자(auditor)에 의해 독립적으로 수행된다.

점검은 임상시험을 관리하는 수단으로 활용될 수도 있는데, 점검을 통하여 임상시험이 적절한 윤리적 기준, 관련 규정, 법규 및 표준작업지침서에 따라서 계획, 분석, 보고되고 있는지 평가할 수 있으며, 자료의 정확성과 신뢰성을 평가하게 된다. 또한 연구수행상의 문제점을 조기에 파악하여 수정 및 조정하도록 해주며, 같은 문제점의 재발을 방지하도록 해준다. 특히 다기관 공동임상시험의 경우 연구의 일관성을 확립하도록 하고, 발전적인 개선방향을 제시하며, 종료 후 점검의 경우 식약청의 실태조사에 대한 사전대비가 가능하도록 하여 임상시험이 효율적으로 진행되도록 한다. 이를 위해 의뢰자는 임상시험에 대한 점검이 점검대상, 점검방법, 점검빈도, 점검보고서의 서식과 내용 등이 포함된 의뢰자의 문서화된 절차에 따라 이루어지도록 하여야 하고, 점검 결과를 반드시 문서화하여야 한다.

12.2.2 점검자의 자격

의뢰자는 임상시험에 관련된 사람이나 기능으로부터 독립된 자를 점검을 실시하는 자로 지정하여야 하는데 점검을 실시하는 자는 해당 임상시험을 점검하기에 적합한 지식을 가져야 하며, 적절한 훈련을 받고 이러한 내용을 문서로 입증할 수 있어야 한다. 점검은 다양한 계층의 여러 그룹에서 다양한 방법으로 수행될 수 있다. 외부 점검자(external auditor)는 자료가 직접 생성되는 부서, 즉 임상시험 수행 부서와 직접적인 관련이 없는 전문 점검자로서 임상시험수탁기관(Contract Research Organization, CRO) 점검자 또는 독립적인 자문 점검자(consultant auditor)가 있다. 임상시험 의뢰자 측의 직원이 점검을 하는 경우 이 사람을 내부 점검자(internal auditor)라 한다. 점검자는 점검을 받는 사람에게서 독립적이어야 한다.

12.2.3 점검의 수행

12.2.3.1 점검계획

의뢰자의 점검계획과 절차는 임상시험의 중요도, 피험자 수, 임상시험의 종류와 복잡성, 피험자에게 미칠 수 있는 잠재적인 위험의 정도 및 이미 확인된 임상시험을 실시할 때 발생한 문제점 등에 따라 결정되어야 한다. 점검은 임상시험 진행중에 주로 수행되며 완료 후에도 수행될 수 있다. 의뢰자는 임상시험에 대한 점검이 점검대상, 점검방법, 점검빈도, 점검보고서의 서식과 내용 등이 포함된 의뢰자의 문서화된 절차에 따라 이루어져야 한다. 점검의 담당 부서에서는 대상 기관을 결정하여 임상 담당 부서에 점검 절차에 대하여 알리도록 한다. 또한 적절한 점검자를 지정하여야 하는데, 지정 받은 점검자는 임상시험 담당자들을 접촉하여 실제 점검 날짜를 정하고 시험 담당자로 하여금 시험자(investigator)와의 일정을 조정하게 한다. 또한 시험계획서 및 관련 자료들을 미리 검토

하고 시험에 알맞은 점검 목록(checklist)을 준비한다. 점검자는 실시기관에서 자료를 확인할 대상 피험자를 미리 선정하는데, 이는 미리 점검한 증례기록서 및 모니터링 보고서를 근거로 할 수 있다. 점검 일자, 점검의 목적 및 절차, 점검시의 준비 사항 등에 대하여 시험자에게 문서로써 미리 알리도록 한다.

시험자는 점검일정이 정해지면 기관내 임상시험과 관련된 약국, 검사실 등 모든 인력에게 점검사실을 알리고 모니터와 함께 현재 시험진행상황과 문제점을 파악해야 한다. 또한 각 담당인력에게 점검에 대비한 임무 및 관련문서를 준비하게 하고 점검장소를 확인해야 한다.

12.2.3.2 의뢰자 자체 점검

의뢰자는 자체 내에서 점검을 받을 수 있다. 독립적인 점검자는 시험 관련 문서들이 보관되고 있는 장소를 확인하고 점검 날짜를 결정한다. 조직 내 점검 시에 검토목록을 사용하여 모든 기본 문서들이 표준작업지침서에 따라 잘 보관되고 있는지 확인하게 된다. 주로 기본 문서, 모니터링 보고서, 유해사례 보고 기록, 증례기록서, 의약품 수불기록 등을 확인하게 되는데, 일반적으로 시험기관 점검 이전에 시행되며 시행 후에는 해당 사항에 대한 점검기록(audit trail)을 남긴다.

12.2.3.3 시험기관 점검수행

한두 명의 점검자가 1-2일 동안 시험기관을 방문하게 된다. 점검자는 실시기관에 도착하여 서로 소개를 한 후 시험자 및 시험 관련자들에게 점검의 목적 및 절차에 대하여 알리고, 점검 일정을 확인한다. 일반적으로 시험자에게 시험 수행에 대한 개요, 임상시험심사위원회의 승인 절차, 피험자 동의 취득 절차, 임상시험 자료의 보관, 조직내 평가에서 발견된 문제점들, 임상시험 계획서에 대한 위반사항, 중대한 유해사례발생 및 처리사항 등에 대하여 인터뷰를 하게 된다.

시험자가 보관하여야 하는 기본 문서들에 대하여 점검 목록을 이용하여 검토하며 특히 피험자 동의서 원본이 모두 잘 보관되고 있는지 확인한다. 또한, 증례기록서와 근거 문서의 대조를 하면서 증례기록서의 정확성, 특히 유효성 평가 변수 및 유해사례의 보고 관련 정보, 선정·제외기준의 준수, 시험 절차의 시작 이전에 피험자 동의를 취득했는지의 여부, 피험자의 실제 존재 유무, 무작위배정 절차를 잘 따랐는지의 여부, 시험약의 처방, 투여, 반납이 정확히 잘 이루어졌는지의 여부 등의 내용을 확인한다.

모든 확인이 끝나면 시험자와 그 결과와 발견된 문제점에 대해 토의하고 점검을 종료한다.

12.2.4 점검보고

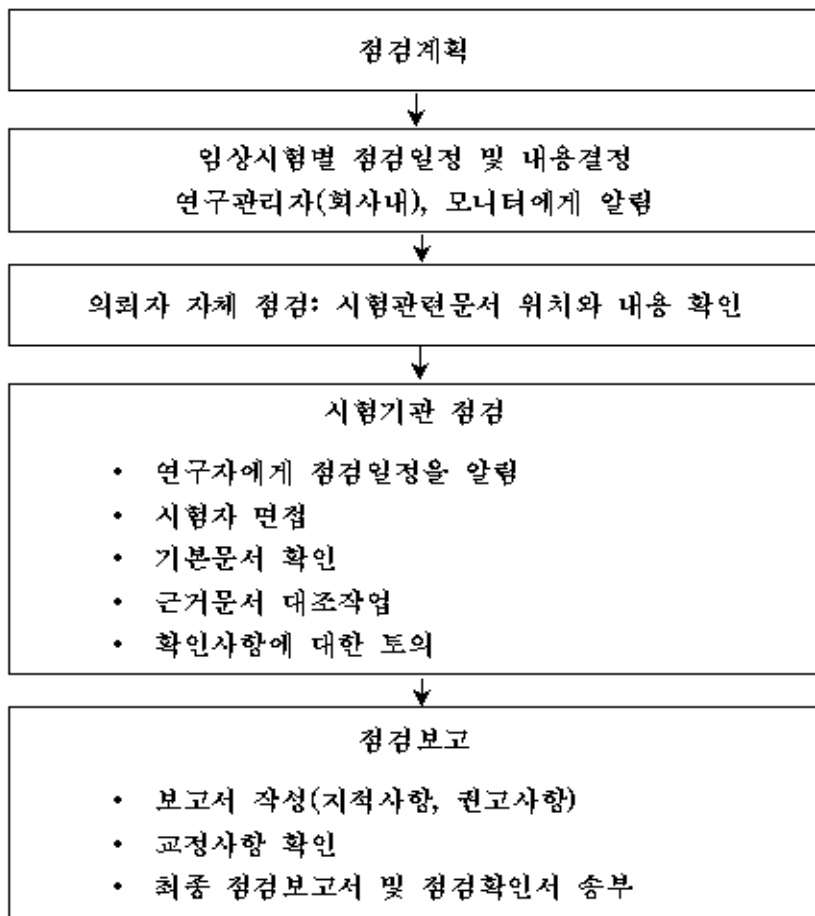


그림 12.1. 점검의 흐름도.

점검자는 수행된 점검에 대해 점검 결과 발견된 문제점들은 표준화된 보고서 양식에 따라 보고하고, 이에 대한 권고사항도 함께 제시한다. 점검 시 발견된 문제점들을 보고할 때는 조직 내에서는 표준화하여 각각의 지적 사항들의 중대함, 심각성 등을 정확히 구분할 수 있게 하여야 한다. 그리고 발견된 문제점들에 대하여 누가 언제까지 조치를 취할지 그 책임을 명확히 하여 실질적으로 적절한 조치가 취해질 수 있게 해야 한다. 확인된 문제사항이 있는 경우 시험자는 이에 대한 교정조치를 수행하며 모니터는 이를 확인하여 의뢰자 및 점검자에게 문서로 보고하여야 한다. 점검자는 점검 결과에 대한 임상시험 담당 부서의 응답을 받은 뒤 보고서를 완료하고 점검이 실시되었음을 확인하는 점검확인서 (audit certificate)를 송부하게 된다. 식품의약품안전청장은 점검기능의 독립성과 가치를 훼손하지 않기 위하여 시행규칙 제28조 및 이 기준에서 정한 사항에 대한 중대한 미준수의 증거가 있는 경우 또는 법적으로 문제가 발생한 경우 등 필요한 경우에만 점검보고서 (audit report)를 요구하여야 한다. 점검과 관련된 모든 절차는 재현이 가능하도록 점검기록을 남겨야 한다.

시험자 또는 의뢰자가 계획서, 표준작업지침서, 이 기준 및 관련규정을 준수하지 않은

사실이 발견된 경우, 의뢰자는 이를 해결하고 재발을 예방하기 위하여 신속하고 적절한 조치를 취하여야 한다. 모니터링이나 점검을 통하여 중대하고 지속적인 시험자의 미준수 사항이 확인된 경우, 의뢰자는 해당 시험기관의 임상시험의 참여를 중지시키고 이 사실을 규제당국에 즉시 보고하여야 한다.

이 장에서는 신뢰정보증체계에 해당하는 모니터링 및 점검에 대하여 알아보았다. 모니터링 및 점검은 의약품 임상시험관리기준이 ICH-GCP 가이드라인 수준으로 개정된 2000년도부터 사실상 그 개념 및 역할이 도입되기 시작했다 할 수 있다. 식품의약품안전청은 임상시험의 신뢰성을 확보하기 위하여 임상시험의 일관성 유지를 위한 표준작업지침서, 신뢰정보증 및 임상시험 자료의 품질관리체계, 모니터링제도와 임상시험의뢰자의 점검을 도입하였다.

임상시험의 수행에는 많은 시간과 인력이 투입되고 있지만 임상시험 자료의 신뢰성 부족으로 그 결과를 인정받지 못한다면 엄청난 손실을 가져오게 된다. 질 높은 임상시험의 수행은 관련인력 모두의 책임이다. 의뢰자는 신뢰정보증체계를 잘 구축하여 수행하고 시험자는 이에 잘 협조하고 문제점을 개선해 나감으로써 국제수준에 맞는 임상시험을 수행할 수 있을 것이다.

제13장 임상시험 자료수집과 관리

13.1 자료관리의 정의 및 필요성

임상시험자료란 임상시험계획서에 따라 임상시험 수행동안 발생하는 정보를 말한다. 임상시험자료는 임상시험의 결과를 판단하는 근거가 되므로 연구목표에 부합하고 분석에 적합하도록 수집하는 것이 중요하다.

임상시험 자료관리는 추후의 자료의 추출과 분석을 용이하게 하기위해 정해진 방법대로 자료를 수집하고 배분하고 정보를 다루는 모든 활동을 말하며, 이는 종이기반의 자료를 관리하는 것뿐만 아니라 자료관리 대부분의 활동인 컴퓨터를 통해 전자화된 자료를 운영하는 것까지 포함한다. 자료관리 과정은 임상시험계획서를 작성하고 증례기록서(case report form, CRF) 양식을 고안할 때부터 시작해서 임상시험 종료 후 결과를 분석할 때까지 지속된다. 자료입력, 타당성 검토 및 확인 과정 등을 포함한 자료관리의 수준은 통계분석과 보고서 작성시 질 높은 자료를 제공하기 위한 기초가 되며 임상시험 전체의 질을 좌우하는 중요한 요소 중의 하나이다.

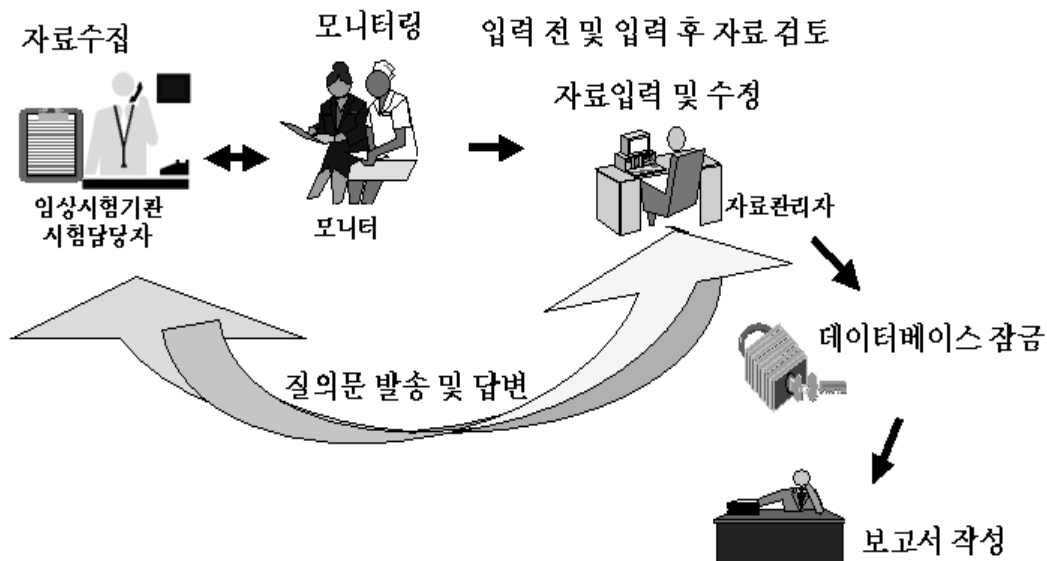


그림 13.1. 임상시험 자료관리 흐름도.

13.2. 자료관리 과정

13.2.1 자료관리 계획

자료관리 계획의 질과 운영의 효율성에 따라 자료관리 성공여부가 결정된다. 모든 임상 시험 자료관리는 ‘임상시험 의뢰자’가 요구하는 일련의 요구를 충족시키며 수행된다. 의뢰자는 같은 제약회사 내의 다른 부서, 또는 임상시험수탁기관(contract research organization, CRO) 등의 다른 회사일 수도 있다. 보통은 식품의약품안전청과 같은 규제 당국에 자료를 제출하는 것과 관련있으며, 이러한 요구를 명확하고 합의된 방향으로 이해하여 효과적으로 계획해야 한다.

자료관리자는 일단 이러한 요구를 이해한 후에는 무엇을, 언제, 어떻게, 누구에 의해서 수행해야 하는지를 명확히 계획해야 한다. 또한 의뢰자와 협의하여 진행사항을 모니터링 하고 수행단계를 표준화시키기 위해 수집해야 하는 정보를 확인하여야 한다.

자료관리계획에서 구체적으로 계획되어야 할 항목은 자료의 수집과 전달방법, 자료 입력방식, 자료검토방법 및 질의문(query)의 흐름, 통계분석계획, 코딩방법 및 코딩할 내용, 질관리 방법 및 시기, 안전성 관리 등이다.

연구기관으로부터 자료관리자에게 자료를 전달하는 방법으로는 우편, 이메일, 택배 등이 있다. 수신된 자료를 검토할 때에 수동검토, 자료입력과정에서 입력소프트웨어를 통한 검토, 또는 SAS(statistical analysis system) 프로그램 등의 통계 소프트웨어를 이용한 검토가 가능하다. 검토한 후에는 연구자에게 자료확인을 위한 질의문을 보내게 되는데 사전에 질의문의 송수신 해결과정을 구체적으로 결정해야 한다. 누구로부터 어떻게 질의를 받을 것인지 연구기관에서 직접 받을 것인지 혹은 모니터를 통해 받을 것인지는 연구마다 다양할 수 있다. 질의문과 질의답변은 택배나 우편, 팩스 또는 전자적인 방법으로 받을 수 있고 질의답변시 증례기록서 원본의 수정여부도 결정해야 한다. 이와 관련된 모든 과정을 명확하게 함으로써 질의와 답변의 추적이 가능하게 된다. 또한 코딩할 필요가 있는 자료의 경우 일반적으로 사용되는 코딩용어집을 사용하거나 해당 연구에서 별도의 코딩규칙을 만들 수 있다.

자료를 입력하는 방법은 자료를 수집하는 방법에 따라 달라진다. 자료수집이 전형적인 종이 증례기록서로 이루어진다면 단일 또는 이중입력 중 어떤 형식을 취할 것인지를 결정하고 이를 확인하는 과정에 대해 먼저 고려해야 한다. 또한 중앙실험실 자료를 전자적으로 받게 되는 경우 언제 어떻게 데이터베이스로 해당 자료를 올릴 것인지를 계획하는 것이 그 예이다.

자료관리자가 포괄적인 계획을 세우고, 모든 시험 참여자들이 임상시험 수행시기동안의 계획을 검토한 후 이를 적용하는 것이 중요하며 과정과 결과에 대한 지속적인 검토 및 평가가 필요하다.

13.2.2 증례기록서 개발

증례기록서는 개개 피험자별로 계획서에서 규정한 정보를 기록하여 의뢰자에게 전달될

수 있도록 고안된 인쇄되거나 전자 문서화된 서식이다. 증례기록서는 임상시험의 공식적인 자료수집도구로서, 피험자, 연구약의 투약, 치료결과의 평가 등에 대한 정보를 수집하기 위해 필요하다. 수집된 자료들은 컴퓨터에 입력되어 통계분석에 이용되며 점검이나 실태조사 수행시 의무기록 등과 함께 검토대상이 된다.

증례기록서가 갖추어야 할 요건으로는 일관성, 정확성, 완결성, 명료성이 있다. 즉, 피험자별로 동일한 정보가 동일한 형식에 의해 동일한 순서에 따라 얻어지도록 구성되어야 하며 꼭 필요한 정보와 자료가 어떤 것인지를 알 수 있고 필요한 모든 자료가 얻어질 수 있도록 하고 각각의 정보에 대한 정의와 세세한 내용을 제공할 수 있어야 한다.

증례기록서의 형태는 방문시기별 또는 유형별로 구성할 수 있으므로 자료의 형태 및 특성에 따라 선택해야 한다. ‘방문시기별 구성’은 1회의 피험자 방문시 수집되는 자료를 하나의 묶음으로 구성하는 것으로서 이 경우에는 자료를 기록하는 데는 용이하지만 자료의 경향이나 변화 등을 파악하기 어렵고 증례기록서의 부피가 커진다. 이에 비해 ‘유형별 구성’은 피험자의 방문 시기에 상관없이, 항목별로 묶음을 구성하기 때문에 항목별 자료에 대한 모니터링이나 경향의 파악이 용이하고 상대적으로 부피가 작아지지만 증례기록서에 자료를 기록하는 것이 어려울 수 있다. 그러므로 방문별 구성을 기본으로 하되 시험기간 내 병용약물, 유해사례 등 방향이나 변화를 파악해야 하는 자료는 유형별로 구성하여 혼합형태를 취하는 것이 효과적이다.

13.2.2.1 증례기록서에 기록해야 할 자료

일반적으로 증례기록서 표지에는 연구제목, 계획서번호, 시험책임자 이름, 시험기관명, 피험자 이니셜, 피험자 식별코드, 의뢰기관명이 포함되어야 한다. 이 때 피험자의 전체 이름이 드러나지 않도록 하고 피험자 식별코드는 연구등록번호를 별도로 부여하여 병원등록번호나 주민등록번호 등이 드러나지 않도록 한다.

증례기록서의 매 페이지마다 기록해야 할 자료로는 계획서번호, 의뢰기관명, 피험자 식별코드, 방문시기(방문번호) 또는 방문일, 페이지번호, 시험자(investigator) 서명이 있는데 경우에 따라서는 방문별로 묶어서 서명하도록 설계한다.

이 외에 필요한 구체적 항목은 다음과 같으며 연구의 목적에 따라 변동가능하다.

- 1) 인구학적 정보: 연령, 생년월일, 성별, 신장, 체중, 교육정도 등
- 2) 기초정보: 과거 또는 현재 병력, 가족력, 흡연, 음주, 알러지력 등
- 3) 대상 질병에 관한 정보: 진단, 위중도, 상병 기간, 치료력(치료방법, 약물 투여시 해당 약물의 종류, 기간, 용량 등)
- 4) 약물복용력
- 5) 이학적 검사(신체검진) 및 활력징후

- 6) 임상검사(실험실적 검사, 심전도, 흉부 X-ray, CT 등)
- 7) 피험자 선정 및 제외 기준
- 8) 서면 동의를 받은 날짜
- 9) 연구대상 약물의 투여에 관한 정보: 투여일, 용량, 용법 등
- 10) 약물복용 등의 순응도 평가
- 11) 기타 병용 약물, 보조적 치료법에 대한 정보
- 12) 약물의 유효성평가에 대한 정보
- 13) 유해사례
- 14) 중도 탈락, 중지 등에 대한 내용 및 이유
- 15) 증례결론, 필요한 경우 유효성·안전성에 대한 시험자의 종합 판정란
- 17) 기타 소견란

각 항목들을 결정한 후 각각에 대해서 기록의 편이성과 자료분석방법을 고려하여 양식을 설계한다. 직접적으로 시험목적과 관련하여 관찰하는 변수에 대해서는 분석시 용이성을 고려하여 가능한 한 서술형보다 객관식형으로 설계하는 것이 바람직하다.

13.2.3 증례기록서 작성

임상시험에서 관련 자료를 일관되고 정확하게 수집하여 증례기록서를 작성하는 것은 연구의 완결성을 위해 중요하다. 또한 오류나 누락없이 기록된 자료는 입력이 용이하고 자료검토시간을 단축시키며 통계분석에 소요되는 시간도 줄인다.

근거문서를 기초로 작성된 증례기록서 자료는 근거문서와 일치해야 하며, 일치하지 않는 내용에 대해서는 설명이 첨부되어야 한다. 시험책임자 또는 시험담당자는 서명과 서명일을 기입함으로써 증례기록서에 작성된 자료가 정확성과 완결성을 갖추며 읽기 쉽고 시기적절한 것임을 보증해야 한다. 일반적으로 사전에 서명록을 작성하고 이에 등재된 시험책임자, 시험담당자 또는 연구간호사가 증례기록서를 작성하되 서명란의 서명이 서명록과 일치하여야 한다. 증례기록서를 작성할 때 모호한 자료, 설명되지 않은 약자, 확인이 필요한 비의학적 용어로 기록해서는 안된다. 증례기록서의 일부를 작성할 수 없는 경우에도 공백으로 남겨두서는 안되며 ‘모름’, ‘불확실함’, ‘누락됨’ 또는 ‘검사를 실시 안함’과 같은 단어를 기입할 수 있다.

증례기록서에 기재된 내용을 변경하거나 정정하는 자는 의뢰자가 제공한 수정 지침에 따라 원래의 기재 내용을 알아볼 수 있도록 수정하고, 수정일과 서명 및 수정 사유를 기술하여야 한다. 의뢰자는 시험책임자나 시험책임자의 위임을 받은 자에게 증례기록서 상의 기재 내용을 변경 또는 정정하는 지침을 제공하여야 하고 모니터요원 등 의뢰자의 위임을 받은 자가 증례기록서 상의 내용을 변경 또는 정정할 경우 이와 같은 과정이 필요

한 상황과 이를 문서화하는 방법 및 사후에 시험책임자의 확인을 받는 절차 등에 관한 지침서를 마련하여야 한다.

이렇게 작성된 증례기록서는 모니터링 후 자료관리자에게 송부되어 입력 및 검토를 거치게 된다.

13.2.4 자료입력 및 검토

13.2.4.1 자료입력 방법

입력방법에 대한 별도의 규정이 마련되어 있지는 않다. 보통 사용되는 자료입력방법으로는 한 번만 입력한 후 출력하여 증례기록서와 확인하는 단일입력과 두 사람이 동일한 자료를 이전 입력자료를 볼 수 없는 상황에서 한 번씩 입력하는 이중입력이 있다. 어떤 입력방법을 택하든지 입력한 자료를 다시 한 번 확인(verification)하는 과정은 반드시 필요하다.

입력오류를 최소화하기 위해서는 입력화면이 증례기록서와 유사하게, 동일한 페이지별로 구성되어야 하며 자료입력 시스템 선택시 가능한 한 입력자, 입력일, 수정자, 수정일 및 수정내용의 추적기록이 남을 수 있는 시스템을 선택하는 것이 바람직하다.

13.2.4.2 자료검토 방법

임상시험 자료의 타당성을 검토하는 방법으로는 입력 전 검토, 입력시 입력시스템 내에서의 검토, 입력된 자료에 대해 SAS 등 전산화된 프로그램을 이용한 검토 등이 있다. 이러한 자료타당성 검토는 자료타당성검토 지침서에 따라 수행되어야 하며 임상시험 자료 타당성검토 지침서는 분석과 보고를 위해 자료의 무결성을 최대화하고 자료처리를 통해 높은 수준의 질을 이끌어낼 수 있도록 개발해야 한다.

자료검토의 첫 단계는 타당성을 검증할 입력 전 자료검토지침 초안을 준비하는 것이며, 자료관리자 뿐 아니라 임상시험에 참여하는 시험자, 의뢰자 등도 이 내용을 이해하고 잘 준수하고 자료 타당성을 검증할 수 있도록 협의하는 것이 중요하다. 다음단계는 이에 따라 입력된 자료를 검토할 수 있는 전산화된 타당성 검증 프로그램을 작성하는 것이다. 자료를 검토하는 과정에서는 프로그램의 파일명, 검토자의 서명 및 검토내용을 기록하여 보관한다. 검토자는 전산화된 프로그램을 이용한 검토 결과에서 입력된 자료의 오류가 발견되면 증례기록서와 비교하여 입력오류인 경우에는 데이터베이스를 수정하거나, 증례기록서에 잘못 기록되어 있는 경우에는 연구자에게 질의문을 보내어 해결한다.

13.2.4.3 질의문 발송

질의문(query: data clarification form, DCF)은 자료입력 전 검토의 결과, 자료입력, 입력된 자료에 대해 전산화된 프로그램을 이용한 검토 등 여러 단계에서 자료를 명확하게

하기 위해 자료관리자나 모니터에 의해 연구자에게 보내지고 이에 대한 답변에 따라 자료가 수정되도록 하는 양식이다. 자료관리자는 입력 전후 검토 또는 입력 중 확인된 오류에 대해서 자료관리계획에 정해진 방법에 따라 메일, 팩스 등을 이용하여 연구자 혹은 모니터에게 질의문을 발송한다. 자료관리자 혹은 모니터에게서 질의문을 수신한 연구자는 발신자, 발신일, 시험기관, 질의문 번호, 총 페이지 수 등을 확인한 후 수신확인서에 수신일 및 수신자 서명을 기입하여 사전에 정해진 방법에 따라 자료관리자에게 전달하며 이때 연구기관과 자료관리자 모두 송수신한 질의문을 보관해야 한다.

DCF Receipt Form				
아래 사항에 수신일과 서명을 기록하시고 02-0000-0000으로 FAX를 보내주십시오.				
발신자 : XXX				
발신일 : 0000-00-00				
기관	Query No	Page	수신일	수신자 서명

DATA CLARIFICATION FORM				
임상시험 계획서 번호(또는 연구명)				
기관명	DCF Number	page	date	자료 검토자

☞ 다음 사항을 확인하여 주십시오.

Patient No.	Visit	Section	Question & Old value	New value	comment

Investigator or study coordinator :	
Signature	Date

그림 13.2. 자료확인(질의문) 양식.

13.2.5 자료저장 및 관련기록 보관

성공적인 임상시험을 위해서는 임상시험자료를 안전하고, 효율적이고, 이용하기 쉽게 저장할 수 있어야 한다. 검증된 전자도구를 이용해서 입력되든 종이양식을 사용해서 수집되든 자료는 임상시험 기간 동안 여러 번 옮겨지게 된다. 이러한 자료의 이동은 회사, 임상시험수탁기관, 정부기관뿐만 아니라 조직 내에서도 일어난다. 이 때 자료의 일관성과 질을 보장하기 위해서는 항상 최신 버전(version)을 관리하고 확인해야 한다.

13.2.5.1 자료저장

데이터베이스 서버는 임상시험자료의 일차적인 저장소로서 접근을 통제하기 위해 표준

작업지침서에 따라 방화벽을 설치하고, 관리자가 해당인력에게 아이디와 패스워드를 부여하는 등의 물리적인 보안을 유지해야 한다. 데이터베이스 서버에 대한 직접열람은 모니터링과 시스템 백업의 책임이 있는 사람들로 제한되어야 한다. 또한 적절한 시스템 제어와 비밀번호를 이용한 접근통제가 필요하다.

가장 중요한 사항은 연구종결 시점에 데이터베이스가 잠금되어야 한다는 것으로 이는 자료의 타당성을 확인하고 검증하여 완전하다고 판단될 때 이루어지며 잠금된 자료는 읽을 수는 있지만 변경은 불가능하게 된다.

13.2.5.2 관련기록 보관

관련기록 보관은 임상시험자료와 임상시험에 대한 정보를 포함하여 모든 관련 기록과 문서의 보관에 대해 계획하고 수행하며 유지하는 것을 말한다. 임상시험 의뢰자는 자료제공자가 규제요구사항을 준수하고 있다는 것을 확인하는 궁극적인 책임을 갖고 있다. 그러므로 의뢰자는 자료제공자와의 계약시 기록 보관에 대한 사항을 포함하고 있는지 확인해야 한다.

증례기록서, 전자자료 파일, 다른 원래의 자료문서 등의 원자료 출처에 대한 물리적인 보안은 주의깊게 유지되어야 한다. 원래의 종이와 전자문서는 접근이 통제된 안전한 공간이나 잠금장치가 있는 파일 보관함에 보관되어야 한다. 임상시험에서 수집된 자료는 품목허가일이나 화합물·생물학적 제제나 의료장비의 개발을 중단하기로 결정한 날부터 5년 동안 유지되도록 의약품임상시험관리기준 제29조에서 규정하고 있다. 그러나 이것은 보관을 유지해야 하는 최소의 기간이며, 의뢰자의 표준작업지침서에 별도의 기간이 명시되어 있는 경우에는 이를 우선으로 따라야 한다. 의약품임상시험관리기준 제18조 5항에 따라 시험책임자는 기본문서 및 관련규정에서 정한 임상시험 관련 문서를 보존하여야 하며, 이들 문서가 사고 등에 의해 조기에 파손 또는 분실되지 않도록 하여야 한다. 의약품임상시험관리기준 별표(임상시험기본문서의 종류, 목적 및 문서별 보존장소)에서는 임상시험기본문서의 종류, 각 문서확보의 목적 및 보존장소가 명시되어 있다.

자료를 수정하는 경우에 이를 추적할 수 있는 정보를 보관하여야 한다. 또한 관련 지침과 규제에 맞게 자료수정이 되었는지를 확인하기 위한 정보를 유지하여야 한다. 여기에는 시스템에서의 수정추적기록, 불일치 확인 및 해결 기록, 질의문 해결에 대한 사항이 포함된다.

본 장에서는 임상시험 자료관리에 대하여 알아보았다. 임상시험자료는 임상시험의 결과를 판단하는 근거가 되므로 이에 대한 관리계획을 잘 세우고 모든 시험참여자들이 내용의 타당성을 검토하고 숙지하여 임상시험 수행과정에서 자료관리계획을 준수하는 것이 중요하다.

제14장 연구자료의 통계분석

14.1 연구계획서의 통계분석계획 작성시 일반적 고려사항

14.1.1 사전에 구체화된 분석계획

임상시험을 계획할 때에는 시험 결과의 분석방법에 대해 연구계획서 상에 통계분석계획을 기술하여야 한다. 통계분석계획에는 주 결과변수 및 이차 결과변수에 대한 분석방법과 분석하고자 하는 대상군의 정의, 예상되는 분석상의 문제점을 해결하는 방법들이 포함되어야 한다. 통계분석계획은 분석군에 대한 눈가림상태에서 검토되어 적절히 수정될 수 있으며 눈가림을 해제하기 이전에 최종 결정되어야 하는데, 이러한 내용은 공식적으로 문서화되어야 한다. 통계분석계획의 기본 원칙을 변경해야 하는 경우, 변경된 임상시험계획서안에 이를 문서화하여야 한다. 어떤 경우이든지 임상시험계획서에 기술된 통계분석계획으로부터 얻어진 결과만이 해당 임상시험계획서에 대한 결과로써 인정받을 수 있다.

14.1.2 통계분석방법의 적절성

연구계획서에 통계분석계획을 기술할 때 시험에서 생성된 자료의 형태를 항상 염두에 두어야 한다. 예를 들어, 시험군과 대조군으로 구성되는 한 임상시험으로부터 주 결과변수를 측정하였다고 가정하자. 측정된 주 결과변수가 이분형(binary) 변수라면 두 독립된 집단을 비교하기 위하여 카이제곱 검정(chi-square test)이나 Fisher의 정확검정(Fisher's exact test)과 같은 통계적 검정 방법을 사용할 수 있을 것이고, 연속형 변수라면 독립표본 t 검정(two sample t-test) 또는 Mann-Whitney U 검정을 사용할 수 있을 것이다. 주 결과변수가 순위형 변수라면 경향성에 대한 카이제곱 검정(chi-square test for trend) 또는 Mann-Whitney U 검정을 사용할 수 있으며, 명목형이라면 카이제곱 검정을 사용할 수 있을 것이다. 각 검정방법의 적절성 여부는 자료의 형태 뿐 아니라 각 검정방법에서 요구하는 가정에 따라 달라질 수 있다.

14.1.3 다중검정

다중성(multiplicity)은 다음과 같이 다중일차변수(multiple primary variables), 셋 이상의 집단의 다중비교, 반복 측정 및 중간분석 등으로부터 발생한다.

- 다중일차변수: 항암제 시험에서 시험군과 대조군의 5년 생존율과 전체 생존기간 모두 비교하고자 두 개 이상의 결과변수를 설정하는 경우
- 세 집단 이상의 비교: 세 개 이상의 치료법의 효능을 비교하는 경우, 두 집단씩 짝지어 비교를 하는 경우

- 반복측정: 혈압강하제 시험에서 피험자의 각 방문에서 이완기혈압의 강하정도를 비교하는 경우
- 중간분석: 피험자가 추가적으로 모집될 때마다 차이에 대한 검정을 반복적으로 수행하는 경우

위와 같이 여러 번의 검정 수행시 발생하는 문제는 위양성 결과(false positive results), 즉, 거짓으로 유의한 차이가 나타날 확률 또는 제1종 오류의 확률이 증가한다는 것이다. 다시 말하면, 비교하는 군 사이에 차이가 없다는 귀무가설이 사실일 때 잘못하여 귀무가설을 기각하여 차이가 있다고 결론을 내리게 되는 확률이 커진다는 것이다. 다중성이 존재할 때, 임상시험 자료의 분석에 대한 보통의 확률론적 접근법은 제1종 오류를 조정하는 것이다. 연구의 주요 분석이 위에서 언급한 사항들 중 일부와 연관이 있다면 이러한 사항이 연구계획서에 기술되고 제1종 오류의 조정과 그 구체적인 방법을 항상 고려하여야 하며, 만일 이러한 조정이 필요하지 않다고 판단될 경우 어떠한 이유로 그러한 판단을 하게 되었는지를 통계분석계획에 기술하여야 한다.

14.1.4 분석대상군

각 분석에 포함될 피험자 집단은 연구계획서의 통계분석계획 단계에서 정의되어야 한다. 임상시험에 무작위 배정된 모든 피험자가 선정기준을 만족하며, 중도탈락 없이 임상시험의 전 과정이 실시되어 자료가 완전하게 기록되었다면, 무작위배정된 피험자 모두를 대상으로 분석을 시행하는 것이 당연하다. 하지만, 실제 대부분의 임상시험 수행과정에서는 연구계획서 위반 및 중도탈락 사례 등이 발생하므로 연구계획서의 통계 분석부분은 이러한 예상 문제점들이 피험자와 분석할 자료에 어떻게 영향을 주는지에 대하여 명시하여야 한다.

연구계획서에는 다양한 형태의 연구계획서 위반, 중도탈락, 결측치 등과 같이 만족할 만한 분석을 실시하는 데 영향을 미칠 수 있는 불균형의 발생을 최소화하기 위한 방법을 구체적으로 명시하여야 한다. 또한, 자료분석 과정에서 발생하는 문제들을 처리하는 방법이 기술되어야 한다. 예를 들어 연구계획의 중요한 위반사항에 대하여 위반사항 발생 시간, 그 원인 및 임상시험 결과에 미치는 영향을 확인하는 것이 바람직하다. 그리고 결측치, 그 외 다른 문제들의 발생 빈도 및 종류는 결과보고서에서 문서화되어야 하고, 이들이 임상시험 결과에 미치는 잠재적인 영향을 기술하여야 한다.

14.1.4.1 배정된 대로 원칙 (intention-to-treat principle)

‘배정된 대로 분석’ 원칙은, 무작위배정된 모든 피험자를 분석에 포함시켜야 한다는 것이다. 이와 같이 분석에서 최초의 무작위배정상태를 그대로 유지하는 것은 비뿔림의 발생

을 예방하고 통계적 검정의 근거를 마련하는데 중요하다. 많은 임상시험에서 무작위배정된 모든 피험자 집단을 사용하는 것은 통계적으로 보수적인, 즉 두 치료군 사이에 치료효과가 차이가 없다는 귀무가설을 기각하기 어려운 방법이다. 또한 다양한 상황에서 이 방법은 실제 진료상황에서 관찰할 수 있는 치료효과의 참값에 가까운 값을 할 수 있다.

14.1.4.2 계획서순응 원칙 (per protocol principle)

계획서순응 피험자군이란 무작위배정된 모든 피험자 중에서 임상시험계획서에 따라 임상시험을 실시하였던 집단으로서 미리 정한 최소기간이상의 치료를 완료하였고, 주 결과변수 측정치가 이용 가능하며, 선정기준을 포함하여 연구계획서의 주요한 기준을 위반하지 않은 경우로 정의된다.

계획서순응 피험자군을 사용하면 분석에서 새로운 치료가 더 유효하다는 것을 검정해낼 가능성이 높아지며 이는 연구계획서를 그대로 준수했을 경우에 관찰할 수 있는 치료효과의 과학적 모형을 잘 반영한다.

한편, 연구계획서에 대한 순응도가 치료방법에 따라 많은 영향을 받는 경우 시험결과에 심한 비뚤림을 발생시킬 수 있기 때문에, 분석대상군으로 계획서순응 피험자군을 사용하는 것은 시험의 종류에 따라 통계적으로 보수적일 수도 그렇지 않을 수도 있다. 따라서 임상시험에서 피험자를 계획서순응 피험자군에서 제외하게 되는 사항을 눈가림상태 해제 이전에 정의하고 문서화하는 것은 필수적일 것이다.

14.2 통계분석

본 절에서는 임상시험에서 흔히 관측되는 자료의 유형에 따른 요약방법과 기초적인 분석방법에 대하여 살펴보고자 한다.

14.2.1 연속변수의 분석

고혈압 환자를 대상으로 시험약의 효능을 평가하고자 하는 혈압강하제 임상시험에서는 주 결과변수를 '8주간의 시험약 투여 후 이완기혈압의 강하정도'로 설정하였다면 이 결과변수는 연속형 자료에 속하는데, 연속형 자료는 임상시험에서 가장 흔히 접할 수 있는 변수의 유형 중 하나이다. 예를 들어 시험에 등록된 피험자의 인구학적 자료로 제시되는 연령, 신장, 체중 등의 신체검사 항목, 혈압, 맥박 등의 활력징후, 실험실적 검사에서 관측되는 검사항목의 수치 등 많은 관측치가 연속형 자료에 속한다.

14.2.1.1 연속형 자료의 요약

일반적으로 연속형 변수는 평균±표준편차 혹은 중앙값[최소값, 최대값]으로 요약될 수

있다. 연속형 변수에 대한 산포도를 그렸을 때 분포가 좌우대칭인 종모양을 띠는 정규분포를 따른다면 평균±표준편차로 요약하는 것이 적절하고, 한쪽으로 치우친 분포를 따른다면 중앙값[최소값, 최대값]으로 제시하는 것이 적절하다.

예를 들어 혈압강하제 임상시험에서 20세 이상, 이완기혈압 95-114mmHg 인 피험자를 등록하였는데, 이들의 이완기혈압의 분포가 좌우대칭이며 하나의 봉우리를 갖는 종모양의 정규분포 형태를 띠었다면 약물 투여 전 이완기혈압은 평균과 표준편차를 이용하여 105 ± 7 mmHg로 요약될 수 있다. 한편, 등록된 피험자의 일부가 20대이고 나머지 대부분의 피험자의 연령이 60세 이상인 경우와 같이 분포가 한 쪽으로 치우친 분포를 띠었다면, 연령은 중앙값과 최소값, 최대값을 이용하여 62[23, 79]와 같이 요약할 수 있다.

14.2.1.2 연속형 자료의 분석

연속형 자료의 분석방법은 연구목적 및 연구설계에 따라 아주 다양하다. 앞 예제인 혈압강하제 임상시험에서 이완기혈압의 강하정도를 평가하고자 할 때 가능한 분석방법의 예는 다음과 같다.

- 짝의 t-검정(paired t-test): 피험자가 시험에 등록되어 약물 투약 전에 측정된 이완기혈압과 8주간의 약물 투여 후 측정된 이완기혈압이 차이가 있는가를 시험군과 대조군 각 군에서 평가하고자 하는 경우
- 독립표본 t 검정: 8주간의 약물 투여 후 측정된 이완기혈압이 시험군과 대조군에서 동일한지를 비교하고자 하는 경우
- 분산분석(analysis of variance, ANOVA): 8주간의 약물 투여 후 측정된 이완기혈압이 시험군과 대조군 I, 대조군 II에서 동일한지를 평가하고자 하는 경우
- 공분산분석(analysis of covariance, ANCOVA): 피험자가 시험에 등록되어 약물 투약 전에 측정된 이완기혈압을 보정한 후, 8주간의 약물 투여 후 측정된 이완기혈압이 시험군과 대조군에서 동일한지를 평가하고자 하는 경우
- 반복측정 분산분석(repeated measures analysis of variance, RM-ANOVA): 피험자가 시험에 등록되어 약물 투약 후 2주, 4주, 6주, 8주 시점에 이완기혈압을 측정하여 시험군과 대조군에서 이완기혈압의 강하정도가 동일한지, 시간의 흐름에 따른 이완기혈압의 강하정도가 동일한지, 각 군에서 관찰된 이완기혈압 강하정도의 분포양상이 시간에 따라 다른 패턴을 가지는지를 평가하고자 하는 경우

14.2.2 범주형 변수의 분석

위암 환자를 대상으로 항암제의 효능을 평가하고자 하는 항암제 임상시험에서 6주기의 치료 후 종양의 크기가 기저치에 비하여 25% 이상 감소한 경우를 '반응'으로 정의하였다

면, ‘반응’이라는 변수는 ‘예’ 혹은 ‘아니오’를 값으로 가지는 범주형 자료가 된다. 이외에 성별, 병기, ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 척도의 일상생활 수행능력, 실험실적 검사결과 정상, 비정상으로 관측되는 값 등이 범주형 자료에 속한다.

14.2.2.1 범주형 자료의 요약

일반적으로 범주형 변수는 비율(%)과 신뢰구간으로 제시될 수 있다. 예를 들어 50명의 위암 환자를 임상시험에 등록하여 새로운 항암제의 효능 평가척도로 반응율을 살펴보고자 할 때, 50명 중 13명이 반응을 보였다면 본 시험에서 평가된 시험약의 반응율은 비율과 95% 신뢰구간을 사용하여 26%[14.63-40.34]와 같이 요약될 수 있다.

14.2.2.2 범주형 자료의 분석

범주형 자료의 분석방법 또한 연구목적 및 연구설계에 따라 아주 다양하다. 예를 들어, 0, 1의 ECOG 척도의 일상생활 수행능력을 가지는 위암 3, 4기 환자를 대상으로 한 항암제 임상시험에서 주기별로 ECOG 척도의 일상생활 수행능력을 측정하여 평가하고자 할 때 가능한 분석방법의 예는 다음과 같다.

- 카이제곱검정(chi-square test): 6주기의 치료 후 시험군과 대조군에서 평가된 ECOG 척도의 분포가 유사한지를 평가하고자 하는 경우
- 로지스틱 회귀분석(logistic regression): 6주기의 치료 후 평가된 ECOG 척도가 피험자의 병기를 보정한 후 시험군과 대조군에서 유사한지를 평가하고자 하는 경우
- 일반화추정방정식(generalized estimation equation, GEE): 6주기 평가된 ECOG 척도가 시험군과 대조군에서 동일한지, 시간의 흐름에 따른 ECOG 척도가 동일한지, 각 군에서 관찰된 ECOG 척도의 분포양상이 시간에 따라 다른 패턴을 가지는지를 평가하고자 하는 경우

14.2.3 생존자료의 분석

14.2.2의 항암제 임상시험에서 피험자가 시험에 등록된 시점으로부터 사망할 때까지의 기간인 생존기간을 주결과변수로 설정하고 2년간 추적관찰을 시행하였다면 이는 생존자료(survival data)가 된다.

14.2.3.1 생존자료

생존자료가 연속형 변수와 구분되는 가장 큰 특성은 중도절단(censoring)이 발생한다는 점이다. 예를 들어 피험자가 시험에 등록된 시점으로부터 위암으로 사망할 때까지의 기간인 무질병 생존기간(duration of disease free survival)을 평가하고자 할 때, 등록된 환자

중 일부가 연구의 종료시까지 계속 생존하였다고 하면, 우리는 그 환자가 최소한 그 시간까지는 살아있었음을 알뿐이며 정확한 생존시간은 알 수 없다. 또한 환자가 연구기간동안 연구대상인 질병 외에 교통사고 등 다른 원인으로 사망하게 된 경우에도 이를 정확한 무질병생존기간이라고 할 수 없게 된다. 이러한 경우에 얻게 되는 자료를 중도절단자료라고 한다. 생존자료는 그림 14.1과 같이 관측되게 된다.

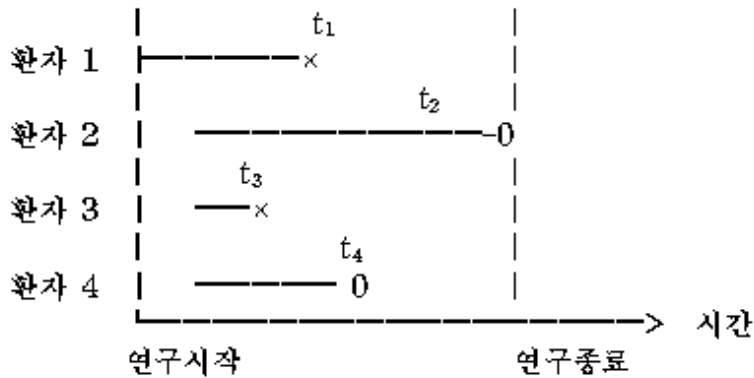


그림 14.1. 생존자료 관측 예 (×는 사망, 0는 중도절단).

14.2.3.2 생존자료의 요약

생존자료는 일반적으로 중앙값과 중앙값에 대한 신뢰구간으로 제시될 수 있다. 예를 들어 14.2.2의 항암제 임상시험에서 관찰된 전체생존기간은 중앙값과 95% 신뢰구간을 사용하여 표현하면 3.6개월[2.8-9.4]과 같이 요약될 수 있다.

14.2.3.3 생존자료의 분석

생존분포의 방법 추정에는 일반적으로 비모수적인 방법에 속하는 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 추정법을 이용하여 이루어지고, 추정된 생존분포의 비교는 로그 순위 검정법(log-rank test)을 이용하여 시행된다.

본 장에서는 연구계획서 작성시 반드시 고려하여야 할 통계적인 측면과 연구수행 후 시행되는 통계분석방법에 대하여 살펴보았다. 이 장에서 제시된 통계분석방법은 임상시험에서 흔히 접할 수 있는 방법으로 각 분석방법에 대한 깊은 이해를 위해서는 통계학 책을 참고할 수 있고, 앞에서 강조한 것과 같이 분석방법은 분석목적과 연구설계에 따라 달라지므로 통계전문가와 논의를 거치는 것이 중요하다.

제15장 실태조사

15.1 실태조사(inspection) 정의

실태조사는 식품의약품안전청장(이하 식약청장)이 임상시험관리기준 및 관련규정에 따라 임상시험이 실시되었는지를 확인할 목적으로 임상시험실시기관, 임상시험의뢰자 또는 임상시험수탁기관 등의 모든 시설·문서·기록 등을 현장에서 공식적으로 조사하는 행위이다.

15.2 실태조사 목적

실태조사는 허가용으로 제출된 임상시험자료가 의약품임상시험관리기준과 계획서에 적합하게 실시되었는지를 점검함으로써 임상시험자료의 신뢰성을 확인하고, 임상시험 수준을 제고하며, 피험자의 권익 및 안전을 보호하기 위하여 실시한다. 임상시험이 신뢰성 있는 체계 하에서 이루어졌는지, 임상시험자료의 품질관리가 이루어졌는지를 확인하는 것이 실태조사의 목적이다.

15.3 실태조사 관련규정

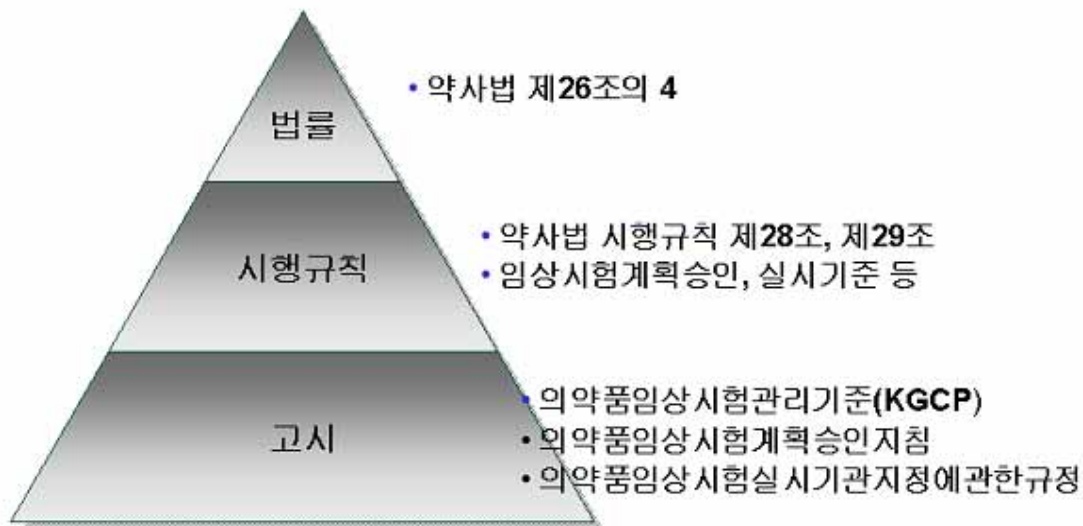


그림 15.1. 임상시험 관련 법적 체계.

임상시험과 관련한 규정으로는 약사법 제26조의 4(임상시험 계획의 승인 등), 약사법

시행규칙 제29조(임상시험의 실시기준 등), 제29조의 2(임상시험용 의약품의 사용 금지 등), 의약품임상시험승인지침, 의약품임상시험관리기준, 의약품임상시험실시기관 지정에 관한 규정, 의약품등의 안전성 유효성 심사에 관한 규정 등이 있다.

그림 15.1과 같이 가장 상위수준인 약사법 제26조의 4에 의하면 임상시험계획서는 변경을 포함하여 사전에 승인을 받아야 하고, 사회복지시설 수용자에 대해 피험자로 선정하는 것을 금하고 있으며, 임상시험 내용 등을 설명하고 피험자의 동의를 받도록 하고 있고, 우수약품 등 제조 및 품질관리기준(Good Manufacturing Practice, GMP) 시설에서 제조 또는 수입된 의약품만을 사용하여 임상시험을 하도록 규정하고 있다.

약사법 시행규칙에 제시된 임상시험 실시기준에 의하면 임상시험은 식약청장이 승인한 임상시험계획서에 의해서, 식약청장이 지정하는 실시기관에서, 적절한 임상시험책임자에 의해, 피험자의 동의서를 받은 후 실시해야 하고, 피험자의 안전대책을 강구해야 하고, 임상시험용 의약품은 임상시험 목적 외에는 사용하지 않아야 한다. 임상시험 전에 임상시험자자료집이 제공되어야 하고, 승인일로부터 2년 이내에 시험이 개시되어야 하며, 새로운 정보 제공 및 임상시험자자료집이 정기적으로 갱신되어야 하고, 우수약품 등 제조 및 품질관리기준에 적합한 의약품을 사용해야 하고, 매년 임상시험 실시에 관한 상황을 보고해야 하고, 시험 종료 후 20일 이내 식약청장에게 종료를 보고해야 하며, 임상시험 실시 관련 자료를 임상시험 완료일로부터 10년간 보존해야 한다.

임상시험관리기준은 총 5장 47조로 구성되었는데, 1장 총칙에서는 목적, 정의, 원칙을 밝히고 있고, 2장은 임상시험의 계약 및 시험기관에 대해, 3장은 임상시험심상위원회에 대해, 4장은 시험자, 5장은 의뢰자에 대한 내용을 담고 있다. 임상시험관리기준은 임상시험의 계획, 시행, 실시, 모니터링, 점검, 자료의 기록 및 분석, 임상시험결과보고서 작성 등에 관한 기준을 정하여 정확하고 신뢰성 있는 자료와 결과를 내고, 피험자의 권익 및 안전을 보호하고, 비밀을 보장하기 위하여 제정되었다.

15.4 실태조사 준비

식약청에서 허가용 임상시험에 대해 실태조사를 실시하는 시기는 대개 품목허가를 신청하거나, 임상시험결과보고서를 제출한 후 결정하게 된다. 실태조사 시기가 결정되면 실태조사팀을 구성하고 실시 약 1-2주 전에 시험책임자에게 서면통보나 전화로 실태조사를 통보하는데, 이는 실태조사가 신속하고 효율적으로 이루어지도록 연구자에게 사전 준비 기간을 주기 위해서이다.

시험책임자가 실태조사 실시공문과 진행순서를 공지 받게 되면 시험담당자, 연구간호사, 의뢰자, 임상시험심사위원회, 관리약사, 검사실담당자, 행정담당자 등 임상시험에 관여했던 모든 사람에게 실태조사 실시일을 공지하고, 회의를 소집하여 실태조사를 준비하도

록 해야 한다. 시험기관내의 실태조사 장소와 참석자를 확인하고, 임상시험 관련 자료 등을 준비하여야 한다. 신약의 승인여부가 실태조사 결과에 따라 달라질 수 있으므로 철저한 준비가 필요하다.

실태조사팀은 대개 2-3인으로 구성되는데, 전체를 총괄하며 임상시험 관리 시스템 측면을 조사하는 식약청 안전정책팀 1인과 계획서 위반사항, 증례기록서 등 문서 기록의 적정성 등을 조사하는 평가부 1-2인으로 구성된다. 실태조사는 대개 실태조사팀을 소개하고, 실태조사 목적 등을 설명한 후, 실태조사를 실시하고, 평가 회의를 갖는 순서로 진행된다.

15.5 실태조사 시 주요 점검사항

의약품임상시험관리기준 상 실태조사 시 주요 점검 대상은 시험책임자, 임상시험심사위원회, 임상시험수탁기관과 모니터를 포함한 의뢰자이다.

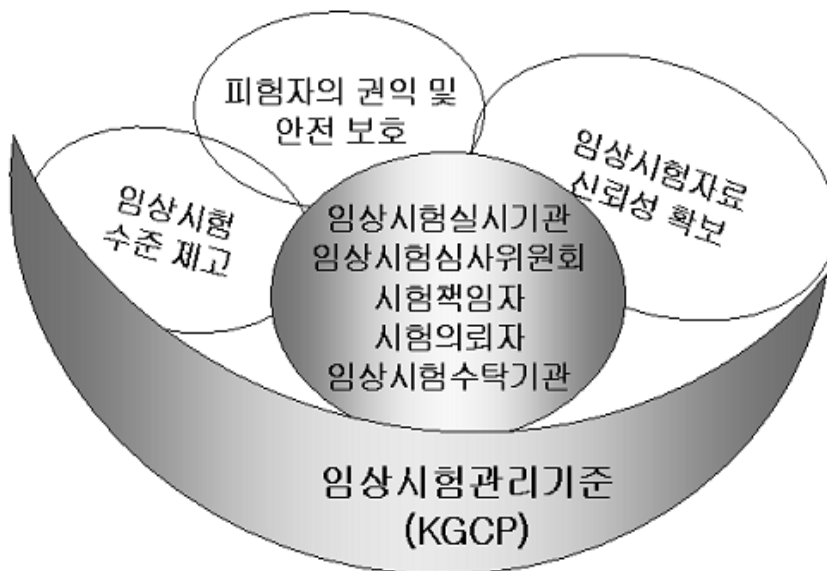


그림 15.2. 실태조사 주요 점검 대상과 목적.

15.5.1 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)

임상시험심사위원회에 대해서는 구성원과 운영규정, 표준작업지침서, 연구자와의 서신, 연구계획서와 임상시험변경계획서에 대한 승인서, 심의의뢰서 사본, 중간 또는 연차보고서, 연구종료 통지서, 보험내용, 손해배상 내용, 피험자 모집광고문 견본, 피험자 설명문 견본, 피험자동의서 견본, 유해사례 보고서 사본 등을 통해 점검하게 된다. 구체적인 운영규정과 표준작업지침서를 마련하고 준수하였는지, 위원으로 변호사나 종교인 등 1인과 시험기관과 관련 없는 자 1인이 포함되는지 등 구성에 관한 사항과 최소 구성인원의 참석

등 운영실태를 확인하고, 해당 임상시험관련 시험자가 임상시험심사위원회 결정과정에 참여하였는지 확인한다. 계획서 심의, 변경 및 임상시험 종료를 확인하였는지, 임상시험 수행 중 발생한 중대한 유해사태에 대해 심사하였는지, 해당 임상시험 관련 임상시험심사위원회 회의록과 관련 공문, 심사 자료(연구자 이력 및 경력 파일, 피험자 보상규약, 피험자 동의서, 임상시험계획서, 임상시험자자료집 등)에 관한 문서들도 점검 대상이 된다. 또, 시험책임자에 대한 심의가 이루어졌는지, 실시 중인 임상시험에 대해 년 1회 이상 검토하였는지, 응급환자를 대상으로 하는 임상시험인 경우 심의사항에 대해 심의절차와 신속심사 수행 절차를 점검하게 된다.

15.5.2 시험자

시험자에 대해서는 시험자의 자격을 증명하는 서명된 이력서, 연구팀의 서명록 견본, 책임규정목록 등의 문서들을 통해 확인하게 된다. 시험책임자의 이력과 경력을 확인하여 해당 임상시험에 적합한 자격 요건인지 확인하고, 임상시험 실시를 위한 자원 확보 방법이 어떠하였는지, 계획서 승인 시 포함되지 않았던 시험자가 임상시험에 참여하지는 않았는지, 시험담당자 이외의 사람이 증례기록서를 작성하거나 수정하지 않았는지 확인한다. 또한, 기록과 보고에 관한 사항을 점검하여, 적어도 1년에 1회 이상 또는 임상시험심사위원회의 요청이 있는 경우 시험 실시에 관한 서면 요약 보고를 하였는지, 모든 중대한 유해사태 발견 즉시 의뢰자에게 통보하였는지, 임상시험의 조기 종료, 일시 중지, 완료 시 결과 요약자료와 함께 임상시험심사위원회에 보고 하였는지 등을 점검하게 된다.

또한 기본문서를 비롯하여 모든 임상시험 관련문서를 적절히 관리하고 보관하고 있는지 점검한다.

15.5.3 임상시험용 의약품

임상시험용 의약품에 대해서는 의약품 취급에 관한 지침, 의약품의 용기 및 포장에 첨부되는 표시기재사항의 견본, 의약품의 배달·운송에 관한 사항, 품질관리증명서, 눈가림 임상시험의 경우 눈가림 해제 절차에 관한 사항, 무작위배정 코드 명단, 의약품에 관한 관리 기록, 의약품 폐기에 대한 문서 등에 관한 문서를 통해 검토한다.

의뢰자의 책임 측면에서는, 임상시험용 의약품의 제조지시서 및 표준작업지침서를 구비하였는지, 품질관리기록서나 제품시험성적서를 갖추었는지, 포장기록, 구매기록, 관리, 운송에 관한 기록을 남겼는지, 임상시험용 의약품이라는 표시, 제품코드 또는 주성분의 일 반명, 저장방법과 제조업자 상호를 의약품 라벨에 표시하였는지 점검한다.

실시기관의 관리약사 책임 측면에서는, 시험약 관리를 시험자가 하는 경우 이에 대한 임상시험심사위원회의 사전 승인이 있었는지, 임상시험용 의약품 수불현황과 실제 공급수량이 일치하는지, 피험자별 수불관리대장과 처방전 및 투약일지 기록이 일치하는지, 특정

한 보관조건이 필요한 경우 의약품 관리와 보관이 제대로 이루어지는지 등에 관하여 점검하게 된다.

15.5.4 임상시험 수행과정

임상시험 수행과정은 식약청장의 계획서 승인 통보서, 최근 내용을 추가한 임상시험자 자료집, 계획서, 증례기록서, 동의서 등의 수정본, 수정사항에 대한 임상시험심사위원회 승인통보서, 식약청장의 변경계획서 승인통보서, 동의서 서식 및 피험자 설명서, 피험자 선별기록, 피험자 등재기록, 피험자 식별코드 명단, 검체관리대장, 계획서에 포함된 실험 실적 검사를 포함한 관련검사의 정상범위, 관련 검사에 대한 검사실 증명서 또는 인증서, 내·외부 정도관리 평가, 필요한 경우 기타 타당성 확인 결과, 시험 전 모니터링보고서, 개시 모니터링보고서, 모니터링방문보고서, 종료 모니터링보고서, 점검확인서, 치료군 배정 및 눈가림 해제에 관한 문서, 임상시험결과보고서, 피험자별 증례기록서, 피험자일지 및 설문지, 병원 의무기록 등 근거문서, 각종 서신 및 의사소통 내역 등을 통해 점검하게 된다.

동의 취득 시 임상시험에 대해 충분한 설명 및 정보가 제공되었는지, 모든 피험자에 대해 피험자 동의서를 취득한 후 시험이 실시되었는지, 그 동의서 취득자와 작성자가 적절한자인지, 피험자가 동의를 철회한 경우 조치한 절차는 적절하였는지를 확인한다. 임상시험심사위원회와 식약청 승인 이후에 임상시험이 개시되었는지, 식약청장이 승인한 계획서에 따라 임상시험이 수행되었는지, 무작위배정 절차와 눈가림 해제에 관한 사항이 준수되었는지, 선정·제외기준이 준수되었는지, 약물투여방법이 준수되었는지, 유해사례가 발생한 경우 피험자 보호를 위한 조치를 취하였는지 점검한다. 또한 환자 진료 기록과 근거문서들이 증례기록서와 일치하는지, 임상검사결과 등 근거 자료와 타과 진료기록이 일치하는지, 정기적 점검과 모니터링이 이루어졌고, 점검자와 모니터의 결과지적사항에 대해 적절한 조치가 이루어졌는지 등을 점검하게 된다.

15.6 실태조사 실시 후 조치

실태조사가 종결되면 실태조사팀과 시험책임자 등 해당 임상시험 관련 담당자들은 실태조사 내용에 대해 의견을 나누게 되고 실태조사보고서와 확인서를 받게 된다. 실태조사 보고서(확인서)를 받기 전 시험자 측의 입장을 제시하는데, 보고서의 각 항목에 대해 대답하며 수정이 필요하거나 추가 설명이 요구되는 경우 적절히 대응하고, 지적된 사항이 있는 경우 보완한다.

실태조사 실시 후 후속조치로는 행정처분, 주의촉구, 시정, 시정권고로 나눌 수 있다. 법률인 약사법을 명백하게 위반한 경우에는 형사고발(3년 이하의 징역 또는 1천만원 이

하의 벌금)이나 행정처분이 이루어질 수 있다. 임상시험 실시기준을 준수하지 않은 경우에도 행정처분이 이루어지는데, 식약청장이 지정하지 않은 기관에서 임상시험이 실시된 경우 임상시험 업무정지 처분을 받게 되고, 피험자 동의 규정이나 피험자 보고 규정을 준수하지 않은 경우엔 임상시험 업무정지 및 임상시험책임자 변경, 임상시험 배제, 실시기관 지정 취소 등의 행정처분이 이루어진다. 임상시험관리기준을 준수하지 않거나 또는 계획서에 대한 경미한 미비사항에 대해서는 주의촉구를 받게 되는데, 다시 위반하는 경우에는 행정처분도 이루어질 수 있다. 운영실태 또는 규정 등에 대한 개정이 필요하거나 시정이 가능한 사항은 시정 조치를 받는데, 조치가 이루어진 후에는 식약청에 그 결과를 제출하여야 한다. 시정권고는 실태조사 시 발견된 지적사항을 시정하도록 하는 권고사항으로, 앞으로 수행할 임상시험에서도 반영되어야 할 사항이다.

이 장에서는 실태조사 관련 법규정과 개략적인 실태조사 절차와 내용을 살펴보았다. 실태조사는 지적을 위한 조사가 아니라, 질 높은 임상시험 수행을 권장하기 위한 조사라는 점을 염두에 두어야 한다. 각 관련자들은 임상시험 수행이 규정에 맞게, 신뢰성 있게 수행될 수 있도록 함께 노력하여야 할 것이다.

제16장 임상시험결과보고서 작성

16.1 결과보고서 작성시 일반적 고려사항

‘임상시험결과보고서(clinical trial report, 이하 ‘결과보고서’)’는 임상시험에서 얻어진 결과를 임상적·통계적 측면에서 하나의 문서로 통합 기술한 것을 말한다. 따라서 이해하기 쉽게 연구과정을 기술하고 연구결과를 정확하게 제시하여야 한다. 결과보고서를 작성하는 원칙은 해당 임상시험의 계획, 수행, 자료 분석, 결론 도출 등에 대하여 충분하고 재현성 있는 자료들을 명료하게 제시하여야 한다는 것이다. 따라서 평균이나 비율 등과 같은 집단에 대한 통계자료뿐만 아니라, 임상시험의 대상자인 개별 피험자들에 대한 정보들도 함께 제시하여야 한다.

연구수행과정에 대하여 구체적으로 기술할 때, 초기 계획서에서 기술한 내용을 단순히 반복하는 것보다는 좀 더 간결하게 연구의 방법론을 제시하는 것이 좋다. 연구의 설계와 수행을 기술하는 각 부분에서, 계획서에서 잘 기술되지 않았지만 실제 수행에서 방법이 확인된 연구의 특성을 명확하게 하고 계획서로부터 변경된 것을 감안하여 사용된 통계적 방법과 분석을 논의하는 것이 중요하다.

결과보고서에는 개별적인 유해사례나 실험실적 검사치의 이상에 대하여 구체적인 논의가 포함되어야 함은 물론이고, 이는 전반적인 안전성 분석의 일부로서 다시 조사되어야 한다. 결과보고서에 연구집단의 인구학적 정보와 기타 잠재적인 예측변수들을 기술하여야 하고, 소집단 분석이 가능할 정도로 연구 규모가 크다면 유효성이나 안전성의 차이를 확인하기 위해 이들 변수의 소집단에 대한 자료를 제시하여야 한다.

자료목록 작성은 중요한 분석에 대한 이해를 돕기 위하여 필요하다. 결과보고서의 일부로서 자료목록은 검토자가 신속하게 이용할 수 있어야 한다. 따라서 분량을 줄이기 위해 단일 목록에서 많은 변수들을 포함하는 것은 명확성 측면에서는 좋은 방법이 아니다. 이러한 경우에는 여러 개의 목록을 만드는 것이 적절하다. 또한 너무 많은 자료를 간단하게 나타내기 위해 단어나 쉽게 이해할 수 있는 약어 대신 기호를 과용해서는 안 된다.

중요한 인구학적 변수 및 유효성과 안전성 변수에 대한 전반적인 요약 그림과 표는 중요한 요점을 나타내는 본문에 배치하고 다른 요약 그림, 표 및 목록은 본문에 포함되지 않고 따로 열거하고, 모든 개별 환자 자료는 부록에 제시한다. 어떤 표, 그림, 자료목록이든지 추정치는 명확한 방법으로 확인되어야 한다. 즉, 추정하는 방법과 기본 가정에 대하여 자세한 설명이 있어야 한다.

16.2 결과보고서의 요건 및 작성 방법

16.2.1 결과보고서 구성 요건

임상시험결과보고서는 크게 표지, 요약, 본문, 부록의 네 부분으로 나뉘며 결과보고서에 수록되어야 할 내용은 표 16.1과 같다. 구체적인 작성방법은 보건복지부 임상시험성적서 작성지침 및 ICH(의약품 국제조화회의, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) 지침 E3에 제시되어 있다.

표 16.1. 결과보고서에 수록되어야 할 내용

1. 표지
2. 요약
3. 결과보고서 목차
4. 약어나 용어의 정의
5. 윤리적 고려에 대한 기술
6. 연구자 및 연구지원조직
7. 서론
8. 연구 목적
9. 임상시험계획
9.1 전반적인 임상시험방법에 대한 기술
9.2 임상시험방법 및 대조군(대조약) 선정의 근거
9.3 피험자의 선정
9.4 치료
9.5 유효성 및 안전성 관련 변수
9.6 자료의 질 보증
9.7 임상시험계획서의 통계적 분석방법 및 피험자 수
9.8 임상시험 수행 및 분석방법의 변경
10. 피험자
10.1 피험자의 임상시험 참여상태
10.2 임상시험계획서 위반
11. 유효성 평가
11.1 분석에 포함할 피험자군의 선정
11.2 피험자의 인구학적 정보 및 기타 치료전 특성에 대한 비교
11.3 유효성 평가결과의 제시 및 분석
12. 안전성 평가
12.1 폭로의 정도
12.2 유해사례
12.3 중대한 유해사례 및 기타 중요한 유해사례
12.4 실험실적 유해사례의 평가
12.5 생명징후, 신체검사, 기타 안전성에 관해 관찰한 결과들
12.6 안전성에 대한 결론
13. 고찰 및 전반적인 결론
14. 참고문헌
15. 부록

16.2.2 항목별 작성 방법

결과보고서에는 기본적으로 누구나 이해할 수 있게 임상시험의 과정을 기술하여야 하며, 결과는 정확하게 기술되어야 한다. 실제 결과보고서의 작성은 데이터베이스에 대한 기술, 피험자, 유효성 평가, 안전성 평가, 고찰 및 전반적인 결론, 참고문헌, 부록 등에 대하여 계획서와 통계분석계획을 기반으로 작성된다. 계획서나 통계분석계획에서 제시한 내용과 보고서의 내용이 다를 경우에는 사유를 명시하여야 한다.

16.2.2.1 표지

일반적으로 표지에는 임상시험제목, 시험약명, 대상질환, 임상시험제목에 시험방법이 명시되어 있지 않은 경우 이에 대한 간단한 기술이 있어야 하고, 임상시험단계, 임상시험계획서 번호 및 승인일자, 임상시험시작일, 조기 종료를 했을 경우 해당 일자, 임상시험종료일, 임상시험결과보고서 제출일 등이 포함되어야 한다. 또한 의뢰자의 이름 및 서명·연락처, 임상시험책임자 및 담당자의 이름, 기관명, 전화 및 전송번호가 포함되어야 한다. 이러한 내용은 최소한의 것이며, 필요한 경우 다른 정보들이 포함될 수도 있다.

16.2.2.2 요약

결과보고서의 전체 내용을 A4 용지 4매를 넘지 않도록 요약하여 기술하여야 하며, 주요한 결과에 대한 구체적인 수치가 포함되도록 하여야 한다.

16.2.2.3 결과보고서 목차

결과보고서 안에 포함되어 있는 모든 내용, 부록, 첨부문서 등의 위치를 확인할 수 있게 목차를 마련하여야 한다.

16.2.2.4 약어나 용어의 정의

결과보고서 안에서 사용한 전문용어, 일반적으로 잘 쓰이고 있지 않는 용어 및 실험실 검사 단위 등 각종 약어나 용어의 정의에 대하여 기술하여야 한다. 일반적으로 많이 쓰이고 있는 약어의 경우라 하더라도 원칙적으로 그 내용을 기술할 필요가 있다. 또한 이렇게 정의된 약어가 결과보고서 안에 처음 사용하였을 때에는 괄호안에 전체 용어를 쓰고, 이후부터는 정의된 약어를 사용할 수 있다.

16.2.2.5 윤리적 고려에 대한 기술

임상시험이 윤리적인 측면을 충분히 고려하였음을 보증할 수 있도록 임상시험 실시기관에서 발행한 임상시험심사위원회의 심사기록, 피험자 동의를 얻은 방법에 대하여 기술하여야 한다. 임상시험에서 사용한 동의서 또는 설명문은 부록에 반드시 첨부하여야 한

다.

16.2.2.6 연구자 및 연구지원조직

임상시험을 효과적으로 수행하기 위해 직·간접적으로 관여한 연구지원조직에 대하여 기술하여야 하며, 여기에는 연구책임자, 담당자, 공동연구자(연구조정자, 통계학자, 임상약리학자, 임상역학자 등), 관리약사, 연구간호사, 모니터링담당자 등에 대한 간략한 내용 및 자료평가위원회가 설치되어 있는 경우 이에 대한 내용이 포함되어야 한다.

16.2.2.7 서론

임상시험의 중요한 특성, 예를 들어 목적 및 근거, 대상질환, 치료방법, 임상시험기간 및 주결과변수(primary endpoint) 등과 관련한 내용을 포함하여 해당 임상시험이 의약품의 전 개발과정에서 차지하는 역할을 간단하게 기술하여야 한다. 계획서의 개발에 근거가 되었던 임상시험평가지침, 중앙약사심의위원회의 권고사항, 임상시험관련 규정 등이 있다면 이를 명확히 기술하여야 한다.

16.2.2.8 연구 목적

해당 임상시험의 전반적인 목적을 기술하여야 한다.

16.2.2.9 임상시험계획

1) 전반적인 임상시험방법에 대한 기술

전반적인 임상시험방법을 명확하게 요약·기술하여야 하며, 필요하다면 그림이나 표 등을 이용할 수 있다. 여기에는 임상시험에서 사용한 시험약 및 대조약의 종류, 용량, 투여기간, 대상피험자군 및 수, 눈가림의 정도, 무작위배정의 방법, 부작용 및 자료의 모니터링, 자료평가위원회가 있는 경우 위원회의 평가, 중간분석 등과 같은 중요한 정보를 기술하여야 한다.

2) 임상시험방법 및 대조군(대조약) 선정의 근거

해당 임상시험에서 사용한 임상시험방법 및 대조군(대조약)의 선정 근거, 발생할 수 있는 시험방법상의 문제점 및 이를 해결하기 위해 사용한 대책 등을 폭넓고 자세하게 기술하여야 한다.

3) 피험자의 선정

계획서에 근거하여, 피험자의 선정기준 및 제외기준을 서술한다. 만일, 계획서에서 원래 의도한 것과 다르게 선정하였거나, 계획서에서 밝히지 않은 추가적인 기준을 적용하였다

면 그 내용과 근거를 명확하게 기술하여야 한다.

4) 치료

각 군별, 투여 주기별로 적용한 중요한 치료법 또는 진단방법을 자세하게 기술하여야 한다. 여기에는 투여경로, 용량, 일일 투여횟수 등에 대한 내용이 포함된다.

대상 피험자를 각 치료군(시험군 및 대조군)에 배정한 방법을 상세하게 기술하여야 한다. 단순히 ‘무작위배정’을 하였다는 식으로 기술하는 것은 부적절하다. 만일 층화무작위 배정법이나 블록 무작위배정법(block randomization)을 사용하였다면, 구체적인 층화방법과 블록배정의 방법을 기술할 필요가 있다.

해당 임상시험에서 사용된 용량 및 용량범위에 대하여 기술하여야 하며, 전임상시험자료 또는 이전까지의 임상시험결과 등을 참고하여 그 설정근거를 제시하여야 한다.

눈가림을 유지하기 위해 사용한 특수한 방법들에 대하여 기술하여야 한다. 무작위 배정과 마찬가지로 단순히 ‘눈가림법을 사용하였다’라는 기술만으로는 부족하다. 구체적으로 약병에 라벨을 부착한 방법, 눈가림이 깨졌음을 폭로하는 라벨, 봉합된 배정군 목록, 이중위약(double-dummy)이중눈가림 방법을 사용하였는지에 대한 상세한 기술이 필요하다. 만일 눈가림을 해제하는 상황에서, 예를 들어 중대한 유해사례(serious adverse event)의 발생과 같은 경우, 피험자의 배정군에 대한 정보를 공개하는 방법에 대해서도 기술할 필요가 있다.

임상시험전 또는 시험중에 사용이 허용되거나 금지된 약물과 치료법을 나열하고, 이들을 설정한 근거 및 이들의 사용에 대한 기록 여부와 기록방법에 대하여 기술하여야 한다. 약물간의 상호작용이 있거나 결과변수에 직접적인 영향을 미칠지도 모르는 병용요법을 허용하였다면 그 사유에 대해서 기술하여야 한다. 대상 피험자들의 임상시험 순응도(compliance)를 확인하기 위하여 사용한 방법에 대하여 구체적으로 기술하여야 한다.

5) 유효성 및 안전성 관련 변수

임상시험의 목적에 부합하는 유효성·안전성과 관련된 변수의 평가 및 실시된 실험실 검사의 항목, 검사시기, 빈도, 측정방법 등을 기술하여야 한다. 유해사례에 대한 자료를 얻은 방법도 기술하여야 한다. 예를 들어 피험자가 자발적으로 보고한 것인지, 점검표나 설문지 등을 이용한 것인지가 분명히 명시되어야 한다. 또한 유해사례의 정도, 약물과의 관련성을 평가하기 위해 사용한 기준이 있다면 자세히 기술할 필요가 있다.

유효성 및 안전성을 평가하기 위해 사용한 변수나 측정방법이 시험약물의 유용성을 밝히는 데 적절하다고 이미 인정된 방법이 아니라면, 사용한 방법의 신뢰도와 타당도, 적절성 등을 검증한 방법에 대해서 반드시 기술하여야 한다. 대리결과변수(surrogate endpoint)를 임상시험의 주결과변수로 설정한 경우, 이러한 대리결과변수가 어떻게 주결

과변수와 관련성을 가지는지 입증할 수 있는 근거를 제시하여야 한다.

유효성 평가를 위해 사용된 주 평가방법 및 결과변수를 명확하게 기술하여야 한다. 주 유효성 평가방법이 명백할 경우가 대부분이나, 변수가 많은 경우 또는 반복측정 등을 하여야 하는 경우에는 ‘언제’ 측정된 ‘어떠한’ 결과변수를 주 유효성 평가변수로 채택하였는지를 그 근거와 함께 명확히 기술하여야 한다.

약물농도를 측정하였다면, 약물투여 시기와 관련하여 혈액 등을 채취한 시간, 마지막 약물을 투여한 시점과의 간격 등을 기술하여야 한다. 혈액 또는 가검물의 조작 및 약물농도를 측정하기 위해 사용한 방법 등에 대하여 기술하여야 한다.

6) 자료의 질보증 (quality assurance)

임상시험 자료의 질적 수준을 확보하기 위해 임상시험기간 동안 이용한 자료의 관리 및 보증방법을 기술하여야 한다. 여기에는 실험실 간의 차이를 보정하기 위한 표준화 방법도 포함된다.

7) 임상시험계획서의 통계적 분석방법 및 피험자 수

계획서에서 미리 정한 통계적 분석방법뿐만 아니라 결과보고서 작성전에 변경한 모든 내용에 대하여 기술하여야 한다. 원칙적으로 원래 계획되었던 통계분석방법에 따라 실시하여야 한다. 어떠한 경우이든지 사전에 미리 계획한 분석방법에 대하여 이를 자세히 기술하여야 한다.

해당 임상시험에 필요한 피험자 수를 추정된 통계적 방법 및 그 근거, 현실적으로 고려되었던 사항 등에 대하여 기술하여야 한다. 만일 피험자수를 추정하기 위해 공식을 이용하였다면, 해당 공식을 이용한 근거를 참고문헌 등을 참조하여 밝혀야 한다. 또한 공식에 사용된 중요한 인자들에 대해서는 어떤 근거에 의해 해당 값들을 얻게 되었는지를 기술하여야 한다.

임상시험을 진행하는 도중에 계획된 시험방법이나 분석법에 대한 변경이 이루어졌다면, 결정이 이루어진 시기, 이유, 변경에 대한 책임자, 변경 방법 등을 명확히 기술하여야 한다. 또한 이러한 임상시험 수행 및 분석법에 대한 변경이 실제로 결과 및 결론에 미칠 수 있는 영향에 대하여 기술하여야 하며, 원래의 임상시험계획서에서 계획한 조건들을 변경 계획서와 비교하여 차이를 분명히 밝혀야 한다.

16.2.2.10 피험자

1) 피험자의 임상시험 참여상태

표나 그림 등을 이용하여 임상시험에 참여한 피험자의 수, 무작위배정에 따라 각 군에 배정된 피험자의 수, 임상시험을 종료한 피험자의 수 등에 대하여 분명히 밝혀야 한다.

또한 무작위 배정 이후에 연구를 종료하지 못한 피험자들에 대해서는 그 이유를 각 군별로 요약 제시하여야 한다. 부록에는 여러 가지 이유로 연구에 끝까지 참여할 수 없었던 피험자들에 대한 정보를 표의 형태로 제시하여야 한다.

2) 임상시험계획서 위반

피험자의 선정기준과 제외기준, 임상시험의 수행 및 피험자 관리와 평가에 관련된 중대한 계획서의 위반사항에 대하여 기술하여야 하며, 부록의 형태로 자세한 정보를 제시하여야 한다.

16.2.2.11 유효성 평가

1) 분석에 포함되는 피험자군의 선정

결과보고서에는 시험약의 유효성 분석에 포함시킨 피험자군에 대하여 명확하게 기술하여야 한다. 어떠한 피험자들을 분석대상으로 삼을 것인지는 원칙적으로 계획서에 미리 명시되어 있어야 한다. 흔히 최종평가가 가능한 대상을 해당 약물을 계획서에서 정한 대로 투여받고 임상시험을 종료한 피험자로 생각할 수 있다. 그러나 이들만을 유효성 분석의 대상으로 하면 여러 가지 형태의 비뚤림을 초래할 수 있기 때문에 신중을 기하여 그 대상을 결정하여야 한다. 여러 가지 이유로 임상시험에 등록된 피험자 중 그 일부만을 분석 대상으로 할 경우, 이러한 분석에서 제외된 피험자들에 대한 정보 및 그 이유에 대하여 표의 형태로 정리하여 부록에 첨부하여야 한다. 피험자군에 대한 자세한 설명은 14장에 있다.

2) 피험자의 인구학적 정보 및 기타 치료전 특성에 대한 비교

결과보고서에는 임상시험의 결과에 영향을 미칠 수 있는 인구학적 정보와 몇 가지 의미있는 치료전 특성들(baseline characteristics)에 대하여 비교 집단간에 차이가 있는지 표나 그림의 형태로 제시하여야 한다. 일반적으로 계획서 준수나 의약품의 투여 유무에 관계없이 '자료가 있는 모든 피험자'를 대상으로 하는 비교가 선행되어야 한다.

어떤 변수가 치료전 특성의 비교에서 중요한지는 해당 의약품 또는 임상시험의 종류와 목적에 따라 다르다. 만일 다기관이 공동으로 실시한 임상시험이라면, 각 기관별로 변수들의 비교가 이루어져야 한다.

3) 유효성 평가결과의 제시 및 분석

시험약의 유효성을 입증하려면 피험자에 대한 이득·위험의 평가뿐 아니라 임상시험에서 가장 큰 관심을 갖는 주결과 변수, 다른 보조변수들(secondary endpoints) 및 약력학적 변수들에 대한 비교가 이루어져야 한다. 일반적으로 이러한 비교를 위해서는 치료군간

의 차이를 점추정치로서 제시하는 것은 물론, 주요한 변수들에 대해서는 신뢰구간을 구하여야 하며, 가설검정에 대한 결과도 제시할 필요가 있다.

유효성 관련자료에 대한 통계학적 분석은, 해당 결과보고서를 검토하는 검토자가 임상적인 유의성뿐 아니라 통계학적인 유의성 여부를 충분히 판단할 수 있도록 자세하고 정확하여야 한다. 특정한 분석기법을 활용하는 경우 그 방법의 특성에 대한 기술이 병행되어야 한다.

일반적으로는 약물을 투여하고 난 후 일정시점에서 치료군간의 비교를 실시하지만, 각 유효성 변수에 대한 시간적인 경과에도 관심을 기울일 필요가 있다. 이러한 경시적인 변화양상은, 혈압이나 혈중 생화학적 지표의 변화 등이 주결과 변수일 때 특히 중요한 의미를 갖는다.

다기관 공동 임상시험의 경우에는 전체 기관에서 얻어진 자료를 수집하여 통합 분석하는 것이 일반적이지만, 중요한 변수들에 대해서는 각 기관별로 제시하고 분석하여 기관에 따른 결과의 차이를 분명히 밝혀야 한다.

임상시험이 종료되기 이전에 이미 축적되어 있는 일부의 자료를 가지고 유효성에 대한 중간분석을 실시한 경우, 이에 대한 처리내용 등을 기술하여야 한다. 이러한 중간분석은 공식적인 것이든 비공식적인 것이든, 사전에 계획된 것이든 시험도중 필요에 의해 실시한 것이든(*ad hoc analysis*), 아니면 눈가림을 유지한 상태에서 한 것인가 해제한 상태에서 실시한 것인가에 상관없이 그 과정과 통계학적 방법에 대하여 자세히 기술하여야 한다.

결과보고서에는 집단에 대한 유효성결과 자료를 표와 그림의 형태로 제시하는 것이 일반적이지만, 개인별 자료도 반드시 정리하여 제시하여야 한다. 이러한 개인별 자료는 결과보고서의 본문보다는 부록이나 첨부의 형태가 바람직하다.

피험자별로 투여받는 약물의 용량이 다를 때, 실제 피험자들에게 투여되는 용량을 개개의 피험자별로 표로 제시하여야 한다. 용량-반응 시험으로 계획되지 않은 임상시험은 이에 대한 정보를 제공하는데 제한적이긴 하지만, 정보의 종류에 관계없이 많은 정보를 얻기 위하여 유용한 자료를 최대한 이용하여야 한다. 약물농도에 관한 정보도 표로 제시하여야 한다. 이에 대한 약동학적 측면에서의 분석자료 및 가능하다면 반응과의 관계도 기술하여야 한다. 반응과 병용요법 그리고 반응과 과거력 또는 합병증 사이에 어떤 분명한 관련성이 있다면 이에 대하여 기술하여야 한다.

주결과변수 및 보조결과변수에 대한 분석의 결과, 여러 가지 다양한 방법으로 실시된 통계학적 분석의 결과 그리고 어떤 의도에 의해 탐색적으로 실시했던 분석의 결과에 따라 유효성에 대한 결론을 내려야 한다.

16.2.2.12 안전성 평가

안전성과 관련된 자료는 크게 세 가지 차원에서 고려되어야 한다. 첫째, 시험약(군) 및

대조약(군)의 투여용량, 투여기간, 피험자수 등과 같은 폭로의 정도에 따른 분석, 둘째, 흔하게 발생할 수 있는 유해사례, 실험실적 검사치의 변동 등을 치료군별이나 기타 이들의 발생에 영향을 미칠 수 있는 변수별로 나누어 분석하는 것, 마지막으로, 중대한 유해사례 (serious adverse event)나 기타 중요한 유해사례(other significant adverse event)의 발생에 대한 자료를 따로 제시하는 것이다.

임상시험 중에 발생한 유해사례를 전체적으로 표나 그림의 형태로 제시하고 또 이에 대하여 간단하게 서술하여야 한다. 이때 유해사례는 치료군 별로 나누어 제시하여야 한다. 안전성 자료의 분석에는 연구에 참여하여 최소한 한번 이상의 의약품을 투여받은 피험자를 대상으로 하는 것이 일반적이다. 만일 다른 소집단을 안전성 자료 분석의 대상으로 정하였다면 그 내용과 이유에 대한 설명이 제시되어야 한다. 특별한 이유가 없는 한, 임상시험시작 이후에 발생한 유해사례는 해당 약물과의 인과관계에 상관없이 모두 제시하여야 한다.

사망을 포함한 중대한 유해사례와 기타 중요한 유해사례 등의 발생에 대해서는 보다 자세한 기술이 필요하다. 특히 사망의 경우에는, 사망이 발생했을 당시의 상황을 재현할 수 있을 정도로 상세한 정보가 제공되어야 한다. ‘기타 중요한 유해사례’는 혈액학적 및 기타 실험실적 검사치의 이상 또는 기타 유해사례 등으로 인하여 약물의 일시적 또는 영구적 투여중단, 용량의 감량 또는 기타 중요한 병용치료와 같은 적절한 조치를 요하는 경우를 의미한다. 다기관 공동임상시험의 경우에는 각 검사항목에 대한 기관별 정상범위를 제시하여야 한다. 만일 비정상적인 실험실 검사결과가 중대한 유해사례 또는 기타 중요한 유해사례의 범주에 해당된다면, 이에 준해서 정보를 제시하여야 한다.

이상의 자료에 근거하여 안전성에 대한 최종적인 결론을 내려야 하며, 특히 사망이나 기타 중대한 유해사례의 발생과 이에 대처한 조치내용 및 용량의 조절 등에 대하여 중점적으로 기술하여야 한다.

16.2.2.13 고찰 및 전반적인 결론

이상에서 분석한 유효성 및 안전성 자료에 근거하여 해당 약물의 유용성을 유익성-위험성 차원에서 최종적으로 평가하여야 한다. 주의할 것은, 앞에서 언급한 결과를 단순히 반복하여 서술해서는 안되며 마찬가지로 앞에서 언급하지 않은 새로운 결과에 대한 내용을 서술해서도 안된다는 것이다.

고찰 및 결론 부분에서 중요하게 취급되어야 할 내용은 기존의 연구 결과등과 비교하여 새롭게 발견되었거나 예측할 수 없었던 사실의 발견 및 그 중요성에 대한 설명이다. 특히 이러한 내용들이 기존의 자료에 비추어 임상적으로 어떠한 의미를 갖는지 분명히 밝히는 것도 중요하다.

16.2.2.14 참고문헌

임상시험 결과를 평가하고 판단함에 있어서 참고로 이용했던 문헌의 일람표를 포괄적으로 제시하여야 한다. 만일 특별히 중요한 의의를 갖거나 임상시험 결과의 평가에 절대적인 영향을 미친 참고문헌이 있다면 그 원문을 부록에 첨부할 필요가 있다.

16.2.2.15 부록

부록에는 일반적으로 임상시험 수행에 대한 정보, 피험자 일람표, 증례기록서 사본 등이 첨부된다.

결과보고서는 임상시험의 모든 과정을 정확한 지침에 따라 수행하고 난 후에 최종적으로 분석된 결과를 계획서의 내용에 위배됨없이 보고서 형식으로 작성하는 것이다. 연구계획서에서 사전에 기술된 연구목적에 대한 결과를 기본으로 작성되어야 하며, 일관되고 정확하게 작성하기 위해 보건복지부에서 발간한 작성지침에 따라 작성되어야 한다. 최종적인 통계적 판단은 임상시험 결과의 분석, 해석 및 적절한 결과제시를 통하여 내려져야 하며 이러한 목적을 달성하기 위하여 의학통계학자는 임상시험결과보고서에 대하여 책임을 지는 연구진의 일원이 되어야 한다. 또한 결과보고서는 통계분석결과만 기술하는 것이 아니라 임상적인 측면에서 적절한 해석과 합당한 결론을 제시할 수 있어야 하므로 임상연구자의 역할이 중요하다.

제17장 다기관 공동임상시험

17.1 다기관 공동임상시험의 정의 및 특성

다기관 공동임상시험은 ‘두 개 이상의 의료기관이 공통되는 연구계획에 의하여 공동으로 연구를 수행하는 임상시험연구’로 정의되나, 여기에 연구수행의 전 과정을 통제할 수 있는 독립적인 기구인 소위 협연센터(coordinating center)가 존재하여 전 연구과정을 하나의 연구로 묶어주어야 비로소 다기관 공동임상시험으로 인정받을 수 있다. 협연센터에서는 특히 연구대상으로 선정된 환자들을 치료군과 비교군으로 무작위배정하는 역할을 수행할 뿐만 아니라, 각 연구기관으로부터 받은 연구자료를 검토하여 문제가 발견되면 해당 기관으로 보내어 수정보완하게 하고, 보완된 자료를 다시 전달받아 전산입력한 후 그 자료를 통계적으로 분석하는 기능을 수행함으로써 연구의 객관성과 타당성을 보장할 수 있게 한다. 나아가 여러 기관이 공동으로 수행하는 연구를 개별적인 연구의 집합으로 끝나지 않고, 전체가 융합된 하나의 연구로 만들어준다. 이러한 협연센터의 지원없이 공통의 연구계획서에 의하여 각 연구자가 독자적으로 연구를 수행한 뒤 수집된 연구자료만을 한 곳에서 통합 분석하여 결론을 내리는 것은 다기관 공동임상시험(multicenter clinical trial)이 아니라 복합적 단일기관 임상시험(multiple single center trials)이 되고, 그 결과는 하나의 연구를 수행한 결과라기보다는 여러 연구자료를 합쳐서 분석한 메타분석(meta-analysis)을 시행한 것과 같게 된다. 물론 실제 다기관 공동임상시험을 수행하기 위해서는 협연센터 외에도 중앙검사센터, 중앙관독센터, 질관리센터, 물자 구매 및 배분센터 및 행정관리센터 등 여러 종류의 센터가 추가로 필요하고, 운영위원회, 실무위원회, 약물안전성평가위원회, 추가연구위원회, 연구결과간행위원회 등의 각종 위원회도 필요하게 된다.

17.2 다기관 공동임상시험 수행시 고려사항

17.2.1 연구책임자와 공동연구진의 선정

다기관 공동임상시험은 단일기관에서 수행하는 임상시험에 비하여 여러 가지 측면에서 고려하여야 할 점이 많다. 그 중에서도 특히 공동연구를 총괄할 연구책임자를 누구로 할 것이며 어떤 연구자들로 공동연구진을 구성할 것인지는 공동연구를 구상할 때 가장 먼저 고려하여야 할 사항이고, 또한 이는 실제로 공동연구의 성패를 판가름하는 가장 중요한 관건이 된다. 연구책임자는 연구주체에 관한 최고전문가이어야 함은 물론이고 공동연구진을 연구가 종료할 때까지 성공적으로 이끌어 갈 수 있는 실질적인 지도자 역할을 할 수

있는 사람이어야 한다. 공동연구자는 해당 연구에 대한 열의를 가지고 있고 연구수행에 필요한 시간과 노력을 기꺼이 할애할 수 있어야 하며 타당한 연구결론을 얻기 위하여 최선을 다할 수 있는 학구적이고 성실한 사람이어야 한다. 공동연구를 성공적으로 완수하기 위해서는 참여한 연구자들이 연구종료시까지 높은 연구의욕을 지속시킬 수 있어야 한다. 연구계획서에 공동연구에 참여하는 연구원들의 의무와 책임한계를 명확히 해두는 것도 중요하지만, 연구의 기본주제 뿐 아니라 가능한 최대한 부수적인 연구주제를 확보하여 연구가 종료된 후 다수의 논문을 만들어 참여한 연구자들에게 연구결과를 공평하게 배분할 수 있도록 배려하여야 한다.

17.2.2 공동 연구계획서의 작성

다음으로 고려하여야 할 사항은 공동 연구계획서를 작성하는 일인데, 연구계획서에는 연구의 시작부터 종료까지의 전 과정이 구체적으로 기술되어, 연구에 참여하는 사람들이 그대로 따르기만 하면 연구수행에 아무런 지장이 없을 정도로 완벽한 매뉴얼 구실을 할 수 있어야 한다. 연구계획서의 내용을 충실히 작성하기 위해서는 연구방법과 통계분석에 전문적인 지식을 가진 임상역학자와 통계학자의 도움을 받는 것도 필요할 것이다. 치료효능을 평가하고자 하는 임상시험연구에서는 연구기관간 치료방법의 표준화가 보장되어야 한다. 약물치료의 경우에는 약물의 투여용량, 투여간격, 투여방법 등을 통일함으로써 표준화가 비교적 용이하지만, 수술요법의 경우에는 참여하는 연구자들 간에 수술수기의 표준화가 이루어지지 않으면 공동연구를 수행하는 의미가 없어지므로, 연구계획서에 수술방법을 구체적으로 기술해야 함은 물론, 공동연구자들 간에 충분한 기간동안 사례발표와 토의 등을 통한 표준화 작업을 가져야 한다. 또한 연구대상이 되는 치료내용 외에 환자에게 제공되는 보조적인 치료내용도 모든 의료기관에서 동일하도록 표준화하여야 한다.

17.2.3 임상시험심사위원회 심의

전체 연구계획이 작성되면 그 연구의 윤리성을 검토받기 위하여 각 기관별 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)에 연구계획서를 제출하여 심사를 받아야 한다. 연구기관별 임상시험심사위원회에서는 연구계획서를 검토하여 연구수행 중에 연구대상자들의 인권을 침해하거나 부당한 피해를 입힐 가능성을 검토하고, 환자로부터 연구참여의 동의를 구하는 방법이 윤리적인지, 나아가 과학적인 연구수행이 이루어질 수 있는지 등을 심사한다.

17.2.4 연구수행조직의 구축

실제 임상시험의 원활한 수행을 지원하여 여러 기관이 공동으로 수행하는 연구를 개별적인 연구의 집합으로 끝내지 않고, 하나의 융합된 연구가 되도록 연구결과의 객관성 및

타당성을 보장받도록 하여야 한다. 이를 위하여 자료관리센터, 협연센터, 프로젝트관리사무실, 중앙검사실, 판독센터, 질관리센터, 물품조달 및 분배센터 등의 연구지원센터가 필요하다. 협연센터의 역할을 수행하기 위하여 기본적으로 지원하게 될 임상시험의 설계 및 연구계획서 개발을 주도할 역학자, 수집된 자료의 통계적 처리를 맡을 의학통계학자, 약물의 안전성에 관한 정보를 관리할 연구약사, 데이터베이스를 관리할 전산전문가, 연구수행을 관리하고 증례기록서를 검토할 수 있는 연구간호사, 연구자료를 입력할 입력원 등의 인력이 필수적으로 갖추어져야 한다.

17.2.5 연구대상자의 확보

임상시험 연구대상자의 확보율은 연구에 참여할 의료기관에서 평소에 진료받고 있는 환자의 수를 근거로 하여 추정하게 되나 대부분의 경우 연구대상 확보율을 과대평가하게 되어 실제로 연구를 시작한 후에는 연구대상 확보율이 현저히 저하된다 (Lasagna의 법칙, 9장 참고). 이는 실제 연구를 수행하는 경우 연구대상 선정에 위한 선정기준이 매우 엄격하게 적용되기 때문이다. 환자의 확보율이 지나치게 낮을 경우는 연구선정기준을 재검토하여 가능한 범위에서 완화하거나, 공동연구에 참여하는 연구기관의 수를 늘려야 한다.

17.3 다기관 공동임상시험의 장단점

17.3.1 장점

다기관 임상시험의 장점은 여러 기관에서 공동으로 연구대상을 선정하기 때문에 신속하게 대상자를 많이 모집할 수 있어 연구기간을 단축할 수 있고, 다양한 환자 집단이 연구에 참여하므로 연구대상의 대표성을 보장할 수 있어 연구결과의 일반화에 유리하다. 또한 다수의 연구자가 공동으로 연구계획서를 작성하고 연구를 수행하기 때문에 개인연구자의 편견이 작용할 가능성이 작아진다. 그리고 독립적인 협연센터에서 대상자가 치료군에 무작위배정되고 연구자료가 완전하게 구축, 관리될 뿐 아니라 질관리센터의 모니터로 연구수행의 질적 수준을 높게 유지함으로써 수준높은 연구의 수행이 가능해진다. 일단 공동연구진이 구성되어 연구가 활성화되면 참여연구자의 임상시험 수행능력이 향상되어, 향후 다른 임상시험을 추가하거나 동시에 수행하기가 쉬워진다.

17.3.2 단점

다기관 공동임상시험의 단점은 연구설계가 복잡해질 뿐만 아니라, 여러기관이 동시에 연구를 수행하므로 연구수행과정 전반을 표준화해야 하는 부담이 있다. 연구수행을 위한 효과적인 조직구성이 쉽지 않고 연구대상자의 무작위배정과정이 단일기관에 비하여 복잡

하며, 같은 수의 환자를 대상으로 하는 단일기관의 연구에 비하여 비용이 많이 필요하다. 공동연구계획서를 작성하여 의료기관별로 임상시험심사위원회의 심의를 받아야 하므로 행정 관리 절차가 복잡하며 일부 의료기관에서는 승인을 받지 못하는 경우도 생기게 된다. 또한 다수의 연구자가 참여하여 장기간에 걸친 임상시험을 수행하는 경우 참여한 연구원들의 연구의욕을 처음과 같이 높은 수준으로 유지하기가 어렵다.

17.4 협연센터

17.4.1 협연센터의 필요성

위와 같이 다기관공동임상시험의 단점을 극복하기 위해서 반드시 필요한 것이 협연센터이다. 협연센터는 임상시험 시작 시점부터 종결 순간까지 가동되는 곳으로, 연구 과정 전반에 걸쳐 요구되는 원칙적인 표준화 과정을 실제로 가능하게 할 뿐 아니라 현실적으로 기관별 체제의 차이가 존재하는 상황에서 임상시험의 구체적 수행 방법을 원칙에 어긋나지 않는 범위 내에서 각 기관의 특성에 적합하게 조율하고 통제하는 역할을 한다. 또한 다양한 기능을 담당하는 인력들이 임상시험을 신속하고 원활하게 수행하도록 지원하게 된다.

17.4.2 협연센터의 기능

모든 협연센터가 단일하고 고정된 역할을 담당하는 것이 아니라, 수행되는 연구의 특성과 이용 가능한 재정 및 인력에 따라 그 역할이 유연하게 조정될 수 있다. 일반적으로 협연센터에 요구되는 기능에는 다음과 같은 것들이 있다.

17.4.2.1 연구 설계 및 연구계획서 개발 단계

연구 초기 단계에서 협연센터는 연구계획서의 개발에 중요한 역할을 담당한다. 물론 연구계획서는 협연센터에서 독자적으로 개발되는 것이 아니라 임상 연구진과의 협의를 거쳐 완성된다. 임상 연구진은 임상적인 경험과 지식을 바탕으로 연구계획서 및 증례기록서의 기본적인 형태를 개발하게 되며 협연센터에서는 이를 역학 및 통계학적인 관점에서 검토하고 보완하는 작업을 수행한다. 구체적으로는 효율적이고 과학적인 연구 형태를 설계하고 적절한 연구 대상수를 산출해내며, 무작위 배정 계획을 수립하고 배정표를 작성한다. 또한 자료의 수집과 편집, 분석에 대한 계획을 수립하고 개발된 증례기록서 양식에 대하여 데이터베이스 구축 및 분석이라는 관점에서 수정 보완을 거쳐 최종 양식을 확정한다.

그밖에도 의료 기관 및 다른 관계 기관(resource center 등)과의 연락 방법 및 자료 전송 방법을 고안하고 입력을 위한 컴퓨터 프로그램을 작성할 뿐 아니라 자료의 수집과 증

레기록서 작성 과정에 관한 실무자의 교육을 담당할 수 있다. 임상시험을 시행하는 의료진을 위한 수행 매뉴얼과 협연센터 자체를 위한 매뉴얼 등의 개발도 이 단계에서 이루어지는 업무이며 완성된 증례기록서 양식 및 관련 자료를 각 기관에 배분하는 역할을 담당할 수도 있다.

17.4.2.2 임상시험 수행 단계

연구수행단계에서 미리 작성된 무작위 배정표에 따른 무작위 배정의 운영은 협연센터의 가장 중요한 기능 중의 하나이다. 무작위 배정에 관한 상세한 내용은 여기서 다루지 않겠지만 배정코드의 눈가림 상태(blindness)를 엄격히 유지하고 연구의 진행과 함께 적절한 배정비의 유지 여부 파악 및 기관간 혹은 각 기관내의 연구대상자들의 특성의 차이들을 조절하기 위해서는 협연센터에서 통제하는 무작위 배정의 운영이 반드시 필요하다. 각 기관 연구자가 협연센터를 통하여 무작위 배정을 받게 될 경우 무작위 배정 코드를 부여하기 이전에 협연센터에서 환자의 선정기준 및 제외기준 적합성에 대하여 재확인 가능하며 기관별, 연구자별 환자 등록 상황을 즉각적으로 파악할 수 있다는 장점을 갖게 된다.

등록된 환자에 대하여 임상 연구자는 증례기록서를 작성하게 되며, 협연센터에서는 등록된 환자들에 대해 작성 완료된 증례기록서를 검토하게 되는데 이 때 필요한 모든 항목이 완전히 기입되었는지, 이해하기 어려운 모호한 기술이나 기입이 없는지, 단위에 맞지 않는 부적절한 수치나 알아보기 힘든 글자 등을 수시로 점검하여 문제가 파악될 경우 연구자들에게 확인하고 수정하는 과정을 거쳐 증례기록서의 완결성이 보장되도록 한다. 이렇게 완결성이 확인된 증례기록서는 자료 입력원에 의하여 전산 자료로 입력된다. 이 때 입력 내용은 재확인 과정을 통하여 최대한의 정확성을 유지하도록 하여야 한다.

아무리 정확하고 상세하게 연구계획서를 작성하였다 하더라도 임상시험의 수행 중에는 예측하지 못한 여러 가지 상황들이 수시로 발생하게 된다. 이 때 협연센터는 각 기관 연구자와의 긴밀한 연락을 통하여 발생하는 문제나 의문점들을 파악하고 연구책임자, 의뢰자와 연결하여 공통된 지침을 확립하여 각 기관에서 신속하고 통일된 방식으로 대응할 수 있도록 하는 역할을 한다. 또한 협연센터에서는 각 기관에서의 등록 현황 및 증례기록서 작성 상황을 파악하고 정기적으로 각 기관의 연구자와 의뢰자에게 연락을 취하여 연구자들이 진행중인 연구에 지속적으로 관심을 가지고 적극적으로 참여하도록 독려한다.

17.4.2.3 종료 단계

협연센터에서는 최종적인 자료의 검토 및 편집을 완료하고 사전 계획에 따른 최종 분석을 시행하고 최종 보고서를 작성한다. 최종 보고서의 작성은 임상 연구자 및 의뢰자와의 사전 협의에서 결정된 바에 따라 그 역할의 범위가 결정될 수 있으며, 통계적인 내용

에 대한 해석과 보고서만을 작성할 수도 있고 임상시험 전반에 대한 보고서까지 담당할 수도 있다. 어떤 경우에도 임상연구진으로 구성된 연구책임자 회의 혹은 운영위원회 등의 조직과 논의 및 검토를 거쳐야 함은 당연한 사실이다.

17.4.2.4 임상시험 후 추적관찰 단계

임상시험이 종료된 이후에도 연구의 성격에 따라 협연센터가 지속적인 활동을 할 수도 있다. 협연센터는 우선 탈락된 환자에 대한 처리 방침을 결정하고 결정된 방침대로 작업을 수행할 것이며 처치의 장기적 효과를 파악하는 연구라면 가능한 방법을 동원하여 탈락된 환자를 추적하는 과정이 필요할 수도 있다. 구체적으로는 종결 후 추적관찰이 가능한 환자들에 대한 리스트를 작성하고 현재의 소재지가 알려지지 않은 환자들을 찾기 위한 작업의 시행, 시험 종결 후 요구되는 편지, 전화, 의료 기관 방문의 관리나 종결 후 추적관찰 기간 동안 수집되는 자료 파일을 유지 관리하는 작업, 적합한 보호 장치하에 환자들의 이름 및 향후 지속적인 추적관찰에 필요한 정보를 저장하는 기능까지 담당 가능하다.

17.5 전자임상시험(electronic clinical trial, eCT) 소개

종이기반임상시험은 오랜 시간 개선과정을 거쳐 발전되어 왔으나 아직도 임상시험의 각 과정에서 발생하고 있는 시간지연과 오류발생으로 인한 비용소모는 매우 크다. 이에 빠른 속도로 발전하고 있는 정보기술을 임상시험의 제한된 부분에 적용하려는 노력이 있어왔고 현재 유해반응보고, 무작위배정, 임상시험자료 관리와 같은 제한적 부분에 독립적으로 사용되고 있다. 전자 임상시험 기술이 임상시험의 능력을 향상시킴으로써 신약 개발의 과정에 즉각적이고 괄목할 만한 영향을 미칠 것이라는 것이 널리 인식되고 있다.

Clinical Data Interchange Standards Consortium(CDISC)은 전자임상시험의 정의를 전자적인 과정이 시험의 수행, 관리, 분석 및 보고에 필요한 계획, 자료 수집, 자료 접근, 자료 교환 및 자료 저장에 사용되는 임상시험으로 표현하였다. 이러한 전자 임상시험 방법이 신약개발에 사용되게 되면 약품개발에까지 소요되는 시간을 줄여서 약 개발의 주기가 단축되어 개발 부분의 능력을 올리고 직접적인 개발에 대한 비용을 줄이게 된다. 그렇게 됨으로써 궁극적으로 약의 구입에 대한 소비자의 지출을 줄일 수 있고, 신속하게 환자 치료에 새로운 방법을 제공하게 된다.

17.5.1 전자임상시험을 활용할 수 있는 부분

그림 17.1은 일반적인 종이기반 임상시험의 진행과정 및 특정과정에서 발생할 수 있는 지연사유를 나타내고 있다.

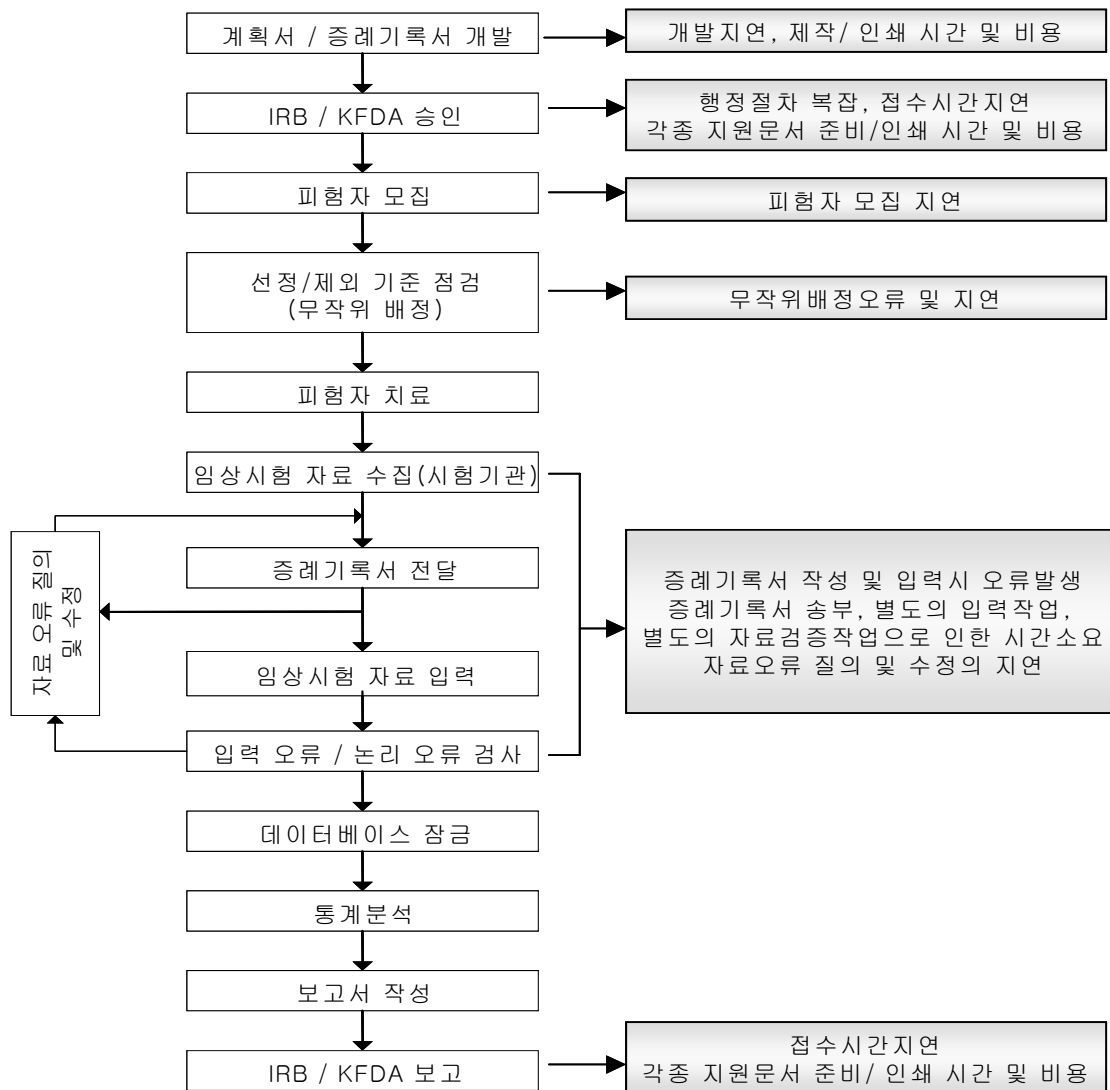


그림 17.1. 종이기반 임상시험의 일반적 진행단계와 특정부분에서 일어날 수 있는 지연사유.

전자임상시험으로 많은 부분을 활용하여 기존임상시험시 소요되는 시간과 비용을 감소시킬 수 있다. 계획서와 증례기록서는 여러 관련인력이 전자회의를 통해 함께 개발할 수 있다. 또한 웹기반의 증례기록서를 이용한다면 제작 및 인쇄에 필요한 비용과 시간을 줄일 수 있다. 임상시험심사위원회와 식약청에 계획서심사를 의뢰할 때도 전자적 제출이 가능해지고 심사결과를 온라인을 통해 알려줄 수 있을 것이다. 초기심의뿐 아니라 지속심의, 유해반응 보고 등에도 활용할 수 있을 것이다. 피험자모집의 경우도 선정·제외기준을 공개하여 환자들이 인터넷을 통해서 참여 신청을 할 수 있을 것이다. 웹을 통한 무작위배정을 수행할 수 있다. 증례기록서에 자료를 기록하는 일을 없애고 직접 웹 증례기록서에 입력함으로써 기록 및 입력오류를 줄일 수 있고 자료를 운송하는데 걸리는 시간을 줄일 수 있을 것이다. 입력된 자료는 실시간으로 검증될 수 있으며 빠른 시간내에 자료가

수정되어 타당하고 정확한 자료가 수집될 것이다. 진행상황에 대한 통계적인 자료도 실시간으로 확인 할 수 있게 될 것이다.

효율적인 임상시험을 위해 전자임상시험은 꼭 필요하지만 개별 임상시험기관내의 인터넷 가용성, 컴퓨터와 인터넷을 이용할 때 발생할 수 있는 보안 및 해킹문제, 서로 다른 기관 사이에 전자자료 호환 문제 등 기술적인 문제와 사용자들의 인식개선문제, 제도적인 문제해결이 선행되어야 할 것이다.

본 장에서는 다기관공동임상시험의 정의 및 특성, 협연센터의 역할, 전자임상시험에 대하여 알아보았다. 신약개발의 활성화를 위하여 임상시험의 수행에 소요되는 기간을 단축시키는 것이 가장 중요한 요소로 인식되고 있다. 이러한 목적을 달성하고 연구의 대표성을 높이기 위하여 다기관 공동임상시험의 활성화는 반드시 필요하다. 다기관 공동임상시험을 효율적으로 계획하고 운영할 수 있도록 지원하는 협연센터의 역할은 대단히 중요하다. 향후 인터넷과 전산시스템을 이용한 임상시험 관리시스템을 구축함으로써 다기관 공동임상시험을 보다 신속하고, 정확하며, 저렴하게 수행할 수 있게 될 것이다.

참고문헌

1. 보건복지부. 임상시험성적서 작성지침. 신약 65625-1409호. 1997
2. 식품의약품안전청. 약사법시행규칙. 2002
3. 식품의약품안전청. 의약품등의안전성·유효성심사에관한규정. 2001
4. 식품의약품안전청. 의약품임상시험관리기준개정안. 2001
5. 식품의약품안전청. 의약품임상시험실시기관지정에관한규정. 2004
6. 식품의약품안전청. 임상시험 이상반응 보고지침. 의약 65625-13553호. 2000
7. 식품의약품안전청. 임상시험 통계지침. 2000
8. 식품의약품안전청. 임상시험의 전반적인 고려사항. 1995
9. 식품의약품안전청. 임상연구 설계와 분석을 위한 기본통계. 2005
10. 식품의약품안전청고시 제2004-30호 의약품등안전성정보관리규정
11. 강경자. 피험자선정 및 동의취득. 서울대학교병원 임상시험센터, 제3차 임상시험 실무 연수교육. 2003.
12. 국립보건원. 보건의료유전체연구윤리지침(안). 2002.05
13. 권준수. 연구대상의 확보전략. 서울대학교병원 임상시험센터/의학연구협력센터, 제7차 합춘강좌. 2005.
14. 김선하, 김화정, 박병주. 임상시험의 질 보증을 위한 점검의 개념과 수행. 임상약리학회지 2003;11:91-100
15. 김영옥. 임상시험 실태조사. 서울대학교병원 임상시험센터/의학연구협력센터, 제4차 임상시험 실무연수 교육. 2005.
16. 김영찬. 임상시험 실태조사 문제점과 대책. 서울대학교병원 임상시험센터/의학연구협력센터, 제7차 합춘강좌. 2005.
17. 김옥구, 김선하, 김주한, 배균섭, 김화정, 박병주. 종이기반 임상시험의 문제와 개선을 위한 정보기술. 임상약리학회지 2004;11:71-79
18. 남정모. 표본수 산정. 한국역학회, 제7차 한국역학회 추계연수교육. 2005
19. 대한의사협회. 의사윤리지침. 2001.11
20. 박경호. 선진외국약사의 역할. 제4차 임상시험 실무 연수교육. 2005
21. 박병주. 국내 항생제 임상시험계획서 분석결과로 본 항생제 임상시험 설계시 중점 고려 사항. 대한화학요법학회지 1995;13:15-23
22. 박병주. 다기관 공동임상시험의 개념 및 연구설계. 임상약리학회지 1994;2(2):199-208
23. 박병주. 임상시험의 수행. 대한소화관운동학회지 1998;4:238-250
24. 박병주. 임상역학의 연구영역. 한국역학회지 1994;16:6-19
25. 백정미. 연구간호사의 역할. 서울대학교 임상시험센터 제2차 임상시험 실무연수교육.

2000

26. 세계의사회. 헬싱키 선언. 2000
27. 송미경. 투약계획 설계. 제4차 임상시험 실무 연수교육. 2005
28. 송승윤. 임상시험약 조제 및 관리. 제4차 임상시험 실무 연수교육. 2005
29. 신영수, 안윤옥. 의학연구방법론. 서울대학교출판부; 1997.
30. 안윤옥, 유근영, 박병주 등. 역학의 원리와 응용. 서울대학교출판부; 2005.
31. 안윤옥. 임상시험의 설계. 한국역학회지 1989;11:1-17
32. 영국개방대학 건강과 질병 교재 편찬위원회. 황상의 편역. 역사속의 보건의료. 한울아카데미; 1991.
33. 이재원. 임상시험자료의 생존분석. 서울대학교병원 임상시험센터, 제2차 임상시험 통계 연수교육. 2000
34. 인간유전체기능사업단 Korea ELSI(Ethical Legal Social Implications). 유전체기능연구지침. 2002.06
35. 정귀옥. 임상시험에 필요한 연구대상수 산출의 기본 개념. 서울대학교병원 임상시험센터, 제2차 임상시험 통계 연수교육. 2000
36. 정귀옥. 임상시험자료의 통계적 분석원칙. 서울대학교병원 임상시험센터, 제3차 합춘강좌. 2001
37. 조홍주. Safety Reporting. 서울대학교병원 임상시험센터, 제3차 임상시험 실무 연수교육. 2003.
38. 한의식. 서울대학교병원 임상시험센터/의학연구협력센터, 제6차 합춘강좌. 임상시험 실태조사. 2004.
39. Bell PJ. Developing an internal audit system an investigator's audit. Drug Information Journal 1996;30:473-477
40. Brody BA. The Ethics of Biomedical Research : An International Perspective. New York, Oxford : Oxford University Press, 1998.
41. Brody BA. The Ethics of Biomedical Research : An International Perspective. New York, Oxford : Oxford University Press, 1998.
42. Chow SC, Liu JP. Designs for Clinical Trials. In: Design and Analysis of clinical Trials. John Wiley & Sons Ltd.; 1998.
43. Crawley, FP. "Making Ethics into Law: The Draft Protocol on Biomedical." The EFGCP News. Summer 2001: 2
44. Cynthia McGuire Dunn, Gary L. Chadwick. Protecting Study Volunteers in Research: A Manual for Investigative Sites(2nd Edition). 2002.
45. Department of Health and Human Services Office of Inspector General. The

- Globalization of Clinical Trials: A Growing Challenge in Protecting Human Subjects. Sep 2001 OEI-01-00-00190.
46. Di M, Zanger UM. The price of innovation: New Estimates of Drug Development Costs. *Journal of Health Economics* 2003; 22: 165-174.
 47. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Recruitment of study participants. *Fundermentals of clinical trials*. N.Y.: Springer; 1998.
 48. George J. Annas and Michael A. Grodin (eds). *The Nazi doctors and the Nuremberg Code : Human rights in human experimentation*. New York: Oxford University Press, 1992.
 49. Harold Y. Vanderpool. *The Ethics of Research Involving Human Subjects*. University Publishing Group. 1996
 50. Hulley SB et al. *Designing Clinical Research*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
 51. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonized tripartite guideline: Clinical Safety Data Management - E2A.
 52. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonized tripartite guideline: General Considerations for Clinical Trial - E8. 1997
 53. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonized tripartite guideline: Statistical Principles for Clinical Trials - E9. 1998
 54. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonized tripartite guideline: Structure and Content of Clinical Study Reports - E3. 1995
 55. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonized tripartite guideline: Structure and Content of Clinical Study Reports - E6 Guideline for Good Clinical Practice. 1997
 56. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *Note for Guidance on Good Clinical Practice*. 1 May 1996
 57. *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. CIOMS (Geneva, 2002)

58. Karen E. Woodin. *The CRC's Guide to Coordinating Clinical Research*. Centerwatch; 2004. p161-169
59. Kenneth M. Ludmerer. *Learning to Heal*. Johns Hopkins. 1999.
60. Kim OJ, Park BJ, Sohn DR, Lee SM, Shin SG. Current status of the Institutional Review Boards in Korea: Constitution, operation and policy for protection of human research participants. *J Kor Med Sci* 2003;18:3-10.
61. L. Brown, Liaison with clinical with clinical trial pharmacists, *Good Clinical Practice Journal* 1997: 4(3): 6-10.
62. Lawrence M.Friedman, Curt D. Furberg, David L DeMets. *Fundamentals of Clinical Trials*. Springer-Verlag; 1998.
63. Machin, D., Campbell, M.J., Fayers P.M., Pinol A.P.Y. *Sample Size Tables for Clinical Studies*. 2nd ed. Blackwell Science; 1997.
64. Meinert CL. *Clinical trials: designs, conduct, and analysis*. New York: Oxford University Press; 1986.
65. National Bioethics Advisory Commission. *Ethical and Policy Issues in Research Involving Human Participants*. August 2001.
66. NIH OPRR. *Protecting Human Research Subjects; Institutional Review Board Guidebook*. 1993
67. Office of the Inspector General, Department of Health and Human Services. *The Globalization of Clinical Trials: A Growing Challenge in Protecting Human Subjects*. September 2001. OEI-01-00-00190.
68. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA). *Principles on Conduct of Clinical Trials and Communication of Clinical Trial Results*. Washington, DC. July 2002
69. Phillip I. Good. *A Manager's Guide to the Design and Conduct of Clinical Trials*. John Wiley & Sons; 2002.
70. Pocock SJ. *Clinical trials: A practical approach*. Chichester: John Wiley & Sons; 1991.
71. Rebecca Daniels Kush et al. *eClinical Trials: planning & implementation*. Thomson centerwatch; 2003.
72. Richard K. Rondel, Sheila A. Varley, Colin F. Webb. *Clinical Data Management*. Chichester: John Wiley & Sons; 2000.
73. Shein-Chung Chow, Jenpei Liu. *Design and Analysis of Clinical Trials*. John Wiley & Sons, 1998.

74. Society for Clinical Data Management. Good Clinical Data Management Practices. 2003.
75. Spilker B, Cramer JA. Patient recruitment in clinical trials. New York:Raven Press; 1992.
76. Spilker B. Guide to clinical trials. New York: Raven Press; 1991.
77. Stuart J. Pocock. Clinical trials : A Practical Approach, John Wiley & Sons. 1983.
78. Susan M. Reverby (ed). Tuskegee's Truth: Rethinking the Tuskegee Syphilis Study. Chapel Hill and London, University of North Carolina Press, 2000.
79. Susanne Prokscha. Practical Guide to Clinical Data Management. Denver: Interpharm Press; 1999.
80. The ENGAGE Guideline Optional Guideline for Good Clinical Practice Compliance and Quality Systems Auditing, European Forum for Good Clinical Practice. 1998
81. US Department of Health and Human Services. Guidance for Industry: Acceptance of Foreign Clinical Studies. March 2001.
82. Weiss NS. Clinical epidemiology: The study of the outcome of illness. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1996.
83. Wendy Bohaychu, Graham ball. Conducting GCP-compliant Clinical Research. John wiley & Sons; 1999.
84. Woodin KE. The CRC's guide to coordinating clinical research. Centerwatch: Thomson MA; 2004.
85. World Health Organization (TDR/WHO). Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research. Geneva: WHO, 2000
86. World Health Organization (TDR/WHO). Surveying and Evaluating Ethical Review Practices, a Companion Guideline to the TDR/WHO Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research (2000). Geneva: WHO, 2002
87. World Health Organization (WHO). Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for Trials on Pharmaceutical Products. Annex 3 of The Use of Essential Drugs. Sixth Report of the WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization, 1995:97-137.

용어 정리

영문용어	한글용어	위치		
adaptive randomization	적응성 무작위배정	7.1.3		
adequated well controlled trial	적절하게 비교된 시험	1.3.5		
adverse drug reaction	약물유해반응	11.2.1.1		
adverse effect, adverse event, adverse experience	유해사례	11.2.1.1		
alternative hypothesis	대립가설	8.2.2.1		
analysis of covariance, ANCOVA	공분산분석	14.2.1.2		
analysis of variance, ANOVA	분산분석	14.2.1.2		
assent	피험자 승낙	3.2.3.5		
audit certificate	점검확인서	10.3.9	12.2.4	
audit report	점검보고서	12.2.4		
audit trail	점검기록	7.1.3.1	12.2.4	
audit, auditing	점검	3.2.6	12.2.1	
auditor	점검자	12.2.1		
autonomy	개인 자율성	2.3.1		
balancing allocation within center	기관내 균형맞추기	7.1.3		
biased coin method	에프론의 방법	7.1.3		
blind method	눈가림법	5.1.2	7.2.1	
block randomization	블록 무작위배정	7.1.3.2	16.2.2.9	
carryover effect	잔류효과	6.2.2.2		
case report form, CRF	증례기록서	5.2.2.8	13.1	
case-control clinical trial	비교-대조 임상시험	2.6		
censoring	중도절단	14.2.3.1		
certain	확실함	11.2.2.2		
chi-square test	카이제곱 검정	14.1.2		
chi-square test for trend	경향성에 대한 카이제곱 검정	14.1.2		
clinical equipoise	임상적 동등성	5.1.1		
clinical trial	임상시험	1.1		
clinical trial report	임상시험결과보고서	16.1		
comparative randomized trial	무작위배정 비교시험	8.3.2		
compliance	순응도	2.5 5.2.3	9.1.4	16.2.2.9
conditional·unclassified	평가 곤란	11.2.2.2		
contract research organization, CRO	임상시험수탁기관	13.2.1		
coordinating center	협연센터	17.1 17.4		
Council for International Organizations of Medical Sciences	국제의학기구협회	2.7		
crossover design	교차설계	6.2.2.2		
Declaration of Helsinki	헬싱키 선언	2.2.2		
double-dummy	이중위약	16.2.2.9		
Drug Committee	세계보건기구의 의약품위원회	1.3.6		
duration of disease free survival	무질병 생존기간	14.2.3.1		

영문용어	한글용어	위치		
electronic clinical trial	전자임상시험	17.5		
equality trial	차이성 평가시험	6.2.3.1	8.3.4	
equivalence trial	동등성 평가시험	6.2.3.3	8.3.4	
erysipelas	단독	1.2		
evaluating doctor	평가 의사	1.3.1		
exclusion criteria	제외기준	9.1.3		
expedited review	신속심의	3.2.6		
external auditor	외부점검자	12.2.2		
factorial design	요인설계	6.2.2.3		
false positive	위양성	14.1.3		
Fisher's exact test	Fisher의 정확검정	14.1.2		
fixed randomization	고정성 무작위배정	7.1.3		
full double blind	양측눈가림	7.2.3.2		
full triple blind	삼측눈가림	7.2.3.3		
generalized estimation equation, GEE	일반화추정방정식	14.2.2.2		
Good Clinical Practice, GCP	임상시험지침	2.2.4		
Good Manufacturing Practice, GMP	우수의약품제조 및 품질관리 기준	15.3		
group sequential design	집단축차설계	6.2.2.3		
historical control group	과거 대조군	1.3.4		
human subject	인간 피험자	2.1		
inclusion criteria	포함기준	9.1.3		
incompetent	동의불능자	3.2.4		
incompetent	동의불능자			
informed consent	충분한 설명에 근거한 피험자 동의	2.3.1	2.5	5.1.1
inspection	실태조사	15.1		
Institutional Review Board, IRB	임상시험심사위원회	2.7	3.1	5.1.1 15.5.1
intention-to-treat principle	배정된 대로 원칙	14.1.4.1		
intermediate outcome	중간결과	5.1.2	5.2.2.6	
internal auditor	내부점검자	12.2.2		
International Conference on Harmonisation-Good Clinical Practice Guidelines, ICH-GCP	국제 표준화 임상시험지침	2.2.4		
International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving human Subjects	인간피험자를 포함하는 생명 의학연구를 위한 국제윤리 지 침	2.7		
International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations, IFPMA	국제제약사협회	2.2.4		
invasive procedure	침습적인 시술	2.6		
investigator	시험자	12.2.3.1	13.2.2.1	
Kaplan-Meier	카플란-마이어	14.2.3.3		

영문용어	한글용어	위치	
Korean Good Clinical Practice, KGCP	의약품임상시험관리기준	2.2.2	
Lasagna's law	라자나의 법칙	9.1	
Legally Acceptable Representative	법정대리인	3.2.4	
logistic regression	로지스틱 회귀분석	14.2.2.2	
log-rank test	로그 순위 검정법	14.2.3.3	
matching	짝짓기	2.6	
minimization	최소화법	7.1.3	
monitor	모니터	12.1.1	
monitoring	모니터링	12.1.1	
multicenter clinical trial	다기관 공동임상시험	17.1	
multiple primary variables	다중일차변수	14.1.3	
multiplicity	다중성	14.1.3	
non-inferiority trial	비열등성 평가시험	6.2.3.4	8.3.4
null hypothesis	귀무가설	8.2.2.1	
observed control approach	관찰 비교 방식	1.3.1	
other significant adverse event	기타 중요한 유해사례	16.2.2.12	
paired t-test	짝의 t-검정	14.2.1.2	
parallel design	평행설계	6.2.2.1	
participant sources	참여대상원	9.2	
patient performance	환자수행	1.3.3	
per protocol principle	계획서순응 원칙	14.1.4.2	
phase I trial	제 1상 임상시험	6.2.1.1	
phase II trial	제 2상 임상시험	6.2.1.2	
phase III trial	제 3상 임상시험	6.2.1.3	
phase IV trial	제 4상 임상시험	6.2.1.4	
placebo	위약	2.6	6.2.2.1
placebo effect	위약효과	7.2.1	
play-the-winner	승자승모델	7.1.3	
possible	가능함	11.2.2.2	
post-marketing surveillance	시판후조사	6.2.1.4	
post-Nuremberg era	뉘른베르그 이후 시기	2.2.1	
pre-Nuremberg era	뉘른베르그 이전 시기	2.2.1	
principle of autonomy	자율성 존중의 원칙	2.5	
probable/likely	상당히 확실함	11.2.2.2	
protocol	임상시험계획서	5.2.1	
quality assurance	신뢰성보증, 질보증	12	16.2.2.9
quality control	품질관리	12	
query: data clarification form, DCF	질의문	13.2.1	13.2.4.3
random allocation	무작위할당	7.1.1	
random probability	무작위확률	7.1.1	7.1.3.3
randomization	무작위배정	5.1.2	7.1.1
randomization list	무작위배정표	7.1.3.1	

영문용어	한글용어	위치
randomized double-blind	무작위 양측눈가림 위약대조	1.3.1
placebo-controlled trial	군 비교시험	
repeated measures analysis of variance, RM-ANOVA	반복측정 분산분석	14.2.1.2
respect for persons	인간존중	2.3.1
response rate	반응률	8.3.1
risk-benefit	위험-편익	3.2.6
risk-benefit assessment	위험-이득 평가	2.3.2
run-in period	준비기간	5.2.3
selection bias	선택비뚤림	7.1.3.3
serious	중대함	11.2.2.3
serious adverse event	중대한 유해사례	11.2.1.6 16.2.2.9 16.2.2.12
seriousness	중대성	11.2.2.3
severe	심함	11.2.2.3
sham operation	가짜수술	2.6
side effect	부작용	11.2.1.1
sign	징후	11.2.1.2
signal	실마리정보	11.2.1.1
simple randomization	단순 무작위배정	7.1.3.1
single arm	단일군	8.3.1
single blind	단측눈가림	7.2.3.1
source data	원자료	13.2.4.2
stratified randomization	층화 무작위배정	7.1.3.3
study design	연구설계	6.1
subordinate individual	종속 위치에 있는 자	2.4
superiority trial	우위성 평가시험	6.2.3.2 8.3.4
surrogate endpoint	대리결과변수	16.2.2.9
survival data	생존자료	14.2.3
symptom	증상	11.2.1.2
tables of random numbers	난수표	7.1.3.1
taget population	목표집단	5.1.2
The Belmont Report	벨몬트 보고서	2.2.3
The Committee of Safety of Medicines	의약품 안전성 위원회	1.3.5
The Nurnemberg Code	뉘른베르크 강령	2.2.1
total clinical trial blind	전체눈가림	7.2.3.4
trial to show dose-response relationship	용량-반응관계 평가 시험	6.2.2.3
two sample t-test	독립표본 t 검정	14.1.2
two-period cross-over design	두 기간 교차설계	6.2.2.2
type I error	제1종 오류	8.2.2.2
type II error	제2종 오류	8.2.2.2
unassessible/unclassifiable	평가 불가	11.2.2.2
unexpected adverse drug reaction	예상하지 못한 약물유해반응	11.2.1.5
unlikely	가능성 적음	11.2.2.2
verification	확인	13.2.4.1
volunteer effect	지원자 효과	1.3.1

영문용어	한글용어	위치
washout period	휴약기간	6.2.2.2
World Health Organization, WHO	세계보건기구	11.2.2.2
World Medical Association, WMA	세계의사회	2.2

부록 1

헬싱키 선언

- 인간을 대상으로 하는 의학연구에 있어서의 윤리 원칙

A. 머리말

1. 세계 의학 회의는 헬싱키 선언을 통해 인체를 이용한 의학연구에 관여하는 의사 및 연구자들이 지침으로 삼을 윤리 원칙을 제시해 왔다. 인체를 이용한 의학 연구란 확인 동정이 가능한 인체 시료나 자료에 관한 연구를 포함한다.
2. 인류의 건강을 증진시키고 보호하는 것은 의사의 의무이다. 의사의 지식과 양심은 이러한 의무를 다하기 위해 바쳐져야 한다.
3. 세계 의학 회의 <제네바선언>은 <환자의 건강을 나의 첫째가는 관심사로 여길 것이다.>라는 말로 의사의 의무를 촉구하고 있으며, 또<의료윤리에 관한 국제 협약>은 <환자의 신체 및 정신 상태를 약화시킬지도 모를 치료법을 시술할 때, 의사는 오직 환자의 이익만을 고려하여 실시해야 한다.>고 선언하고 있다.
4. 의학의 발전은 궁극적으로 인체를 이용한 실험에 일부분 그 근거를 두고 이루어진다.
5. 인체를 이용한 의학 연구에 있어서 피험자의 복지에 대한 고려가 과학적, 사회적인 면의 이익 보다 우선시되어야 한다.
6. 인체를 이용한 의학 연구의 주된 목적은 예방, 진단 및 치료법의 향상과 질병의 원인 및 발생 과정에 대한 이해를 증진시키는 데 있다. 잘 알려진 예방, 진단 및 치료법이라 할지라도 그 효과와 효능, 유용성 및 질에 대한 지속적인 연구가 행해져야 한다.
7. 현재 행해지고 있는 대부분의 의료와 의학 연구는 예방, 진단 및 치료법들에 있어서 여러 가지 위험과 부담을 수반한다.
8. 의학 연구는 전 인류에 대한 존중심을 증진시키고 인류의 건강과 권리를 보호한다는 윤리 기준에 적합해야 한다. 일부 실험군은 위험에 노출될 수 있으므로 특별한 보호 조치가 필요하다. 경제적, 의학적으로 불우한 처지에 있는 피험자가 특히 필요로 하는 것들을 인식하고 있어야 한다. 스스로 동의를 승인 또는 거부할 능력이 없거나 강제된 상황에서 동의했을 가능성이 있는 경우, 또는 연구를 통해 아무런 개인적 이익이 없거나 연구와 치료가 병행되는 피험자에 대해서는 특별한 주의가 필요하다.
9. 연구자들은 인체를 이용한 연구를 할 때 국제적 요구와 더불어 각기 자신의 나라에서의 윤리적, 법적 요구와 규제 사항을 숙지하고 있어야 한다. 그러나 그 어떤 국가의 윤리적, 법적 요구와 규제 사항도 피험자의 보호를 위해 이 선언문에서 제시된 사항을 축소하거나 배제할 수는 없다.

B. 모든 의학 연구에 관한 기본 원칙

10. 의학 연구에 있어서 피험자의 생명, 건강, 사생활, 존엄성을 보호하는 것은 의사의 의

무이다.

11. 인체를 이용한 의학 연구는 일반적으로 공인된 과학적 원칙에 따라야 하고, 과학 문헌과 그 외 관련된 정보를 통한 충분한 지식이 바탕이 되어야 하며, 적절한 실험실적, 그리고 가능한 경우 동물 실험 결과가 근거가 되어야 한다.
12. 환경에 영향을 끼칠지도 모르는 연구를 수행하는데 있어서는 적절한 주의가 요구되며, 실험에 사용하는 동물의 복지가 고려되어야 한다.
13. 인체를 이용한 각 실험 과정의 계획과 수행은 연구 계획서에 분명히 문서화되어야 한다. 이 임상시험 계획서는 심의, 조언, 지도 혹은 필요한 경우 승인을 위해 특별히 구성된 임상시험심사 위원회에 제출되어야 한다. 이 위원회는 시험자, 의뢰자, 또는 다른 어떤 종류의 부당한 영향력을 끼칠 후 있는 자로부터도 독립적이어야 한다. 이 독립적 위원회는 시험이 수행되는 나라의 법과 규제 사항을 따라야 하며 실험이 진행되는 과정을 조사할 권리가 있다. 시험자는 위원회에 조사 정보, 특히 모든 심각한 이상 반응에 대해서 보고할 의무가 있다. 시험자는 또한 심의를 위해 위원회에 기금, 후원자, 관계 기관 그리고 다른 이해관계와 피험자 급여에 관한 모든 잠재적 분쟁에 대해서도 보고해야 한다.
14. 임상시험계획서에는 항상 윤리적 고려를 하였다는 사실이 포함되어야 하며 또한 이 헬싱키 선언에서 명시된 원칙에 따랐음을 밝혀야 한다.
15. 인체를 이용한 생체의학 시험은 유능한 임상주의 감독 하에 유자격 과학자에 의해서만 실시될 수 있다. 인체를 이용한 연구에 책임은 유자격 의학자에게 있는 것이지 비록 피험자가 동의하였다 하더라도 피험자에게 있는 것은 결코 아니다.
16. 인체를 이용한 모든 의학 연구는 피험자나 다른 이들에게 미칠 예상 가능한 모든 이익과 위험 및 부담을 세심히 비교 검토한 후에 진행시켜야 한다. 그러나 건강한 지원자가 의학 연구에 참여하는 것을 배제하지는 않는다. 모든 임상시험계획은 공개적이어야 한다.
17. 의사는 인체를 이용하는 시험을 할 때 그 위험성이 적절히 검토되고 충분히 관리될 수 있다고 확신 할 때에만 시험에 착수해야 한다. 잠재적 이익보다 위험이 더 크다고 판단되거나 긍정적이고 이익이 되는 결과에 대한 결정적 증거가 있을 경우엔 그 시험을 중단해야 한다.
18. 인체를 이용한 의학 시험은 그 중요성이 피험자가 받을 위험과 부담보다 월등할 때에만 수행되어야 한다. 이는 피험자가 건강한 지원자일 경우 특히 중요한 사항이다.
19. 의학 시험은 시험의 결과로써 그 시험이 행해지는 집단이 이익을 얻는다는 타당한 가능성이 있을 때에만 정당화 될 수 있다.
20. 피험자는 반드시 지원자이어야 하고 시험에 참여 됨을 알아야 한다.
21. 자기 자신의 안전을 지키기 위한 피험자의 권리는 존중되어야 한다. 피험자의 사생활을 지키고 개인 정보의 비밀을 보장하며 시험으로 오는 육체적 정신적 충격과 인격에 미치는 영향을 줄이기 위한 모든 주의가 기울여져야 한다.
22. 인체를 이용하는 시험에 있어서는 그 시험 자체의 목적과 방법, 기금의 출처, 모든 가

능한 이해 분쟁, 시험자가 속한 기관, 예견되는 이익과 내재하는 위험성, 그리고 그에 따르는 고통 등에 관하여 피험자에게 사전에 충분히 알려주어야 한다. 또한 피험자에게는 언제든지 아무런 불이익 없이 시험 참여를 그만 둘 자유가 있다는 것을 알려주어야 하고 또 언제든지 그 동의를 철회할 자유가 있음을 주지시켜야 한다. 의사는 피험자가 모든 사항을 이해했음을 확인한 뒤에 피험자의 자유 의사에 의한 시험 동의를 가능하면 문서화하여 얻어야 한다. 만일 동의서를 문서화하여 얻을 수 없다면 증인 입회 하에 구두로 동의를 얻어 정식 서류화 하여야 한다.

23. 시험 수행에 대한 동의를 얻을 때 의사는 피험자가 자기에게 어떤 기대를 거는 관계가 아닌지 또는 그 동의가 어떤 강제된 상황에서 이루어진 것은 아닌지에 대하여 특별한 주의를 기울일 필요가 있다. 만일 그러한 경우라면 동의는 그 연구에 참여하지 않고 피험자와 아무런 관계가 없으며 연구에 대한 모든 정보를 알고 있는 의사가 언도록 하여야 한다.
24. 피험자가 법적 금치산자이거나 육체적 또는 정신적 무능력자로 직접 동의를 얻을 수 없을 때, 또는 미성년자일 때는 법에 따라 그 권한을 대행할 수 있는 친족의 동의를 얻어야 한다. 이런 집단의 경우 시험이 그 시험 집단의 건강 증진에 필요한 경우 또는 법적 자격이 있는 이들에게 행해질 수 없는 경우가 아니면 연구 대상이 되어서는 안 된다.
25. 미성년자의 경우처럼 법적 능력이 없는 것으로 간주되거나 사실상 시험 참여 의사를 밝힐 수 있는 경우 시험자는 법적 권한을 대행할 수 있는 친족의 동의와 더불어 본인의 동의도 함께 얻어야 한다.
26. 대리 동의와 사전 동의를 포함하여 동의서를 받을 수 없는 개인에 대한 시험은 동의서를 받을 수 없는 육체적/정신적 상황이 실험에 필요 사항일 경우에만 행해져야 한다. 동의를 받을 수 없는 상황에 있는 피험자를 시험 대상으로 하는 이유에 대해서는 심사 위원회의 심사와 승인을 위해 제출된 임상시험계획서에 명시되어야 한다. 계획서에는 각 개인이나 법적 대리인으로부터 시험에 계속 참여한다는 동의를 가능한 빨리 받아야 함도 명시해야 한다.
27. 저자와 출판업자 모두에게는 윤리적 책임이 있다. 연구 결과를 잡지에 발표할 때 시험자는 정확성을 기해야 한다. 긍정적 결과뿐만 아니라 부정적 결과 역시 잡지에 발표되거나 공개되어야 한다. 기금의 출처, 관계 기관 그리고 모든 가능한 이해 분쟁도 잡지 발표 시에 공표되어야 한다. 이 선언에서 규정된 원칙에 어긋나는 시험은 잡지 게재가 수락되지 않아야 한다.

C. 치료를 겸한 의학 연구에 관한 부가 원칙

28. 의사는 그 시험이 누가 보아도 질병의 예방, 진단 및 치료에 도움이 된다고 인정되는 범위 내에서만 진료를 겸한 의학 시험을 할 수 있다. 진료를 겸한 의학 시험을 할 때에는 피험자가 되는 환자를 보호하기 위한 부가 규정을 따라야 한다.
29. 새로운 방법을 채택할 때 얻어질 수 있는 이익과 위험, 부담 그리고 효과 등은 현재

적용하고 있는 가장 좋은 예방, 진단 및 치료법과 잘 비교 되어야 한다. 이 사항은 알려진 예방, 진단 및 치료법이 없는 경우에 위약을 사용하거나 아무 처치를 하지 않는 경우에도 해당된다.

30. 시험의 결론 단계에 있어서, 시험에 참여한 모든 환자는 그 연구를 통해 가장 좋은 예방, 진단 및 치료법에 접근했음을 확신할 수 있어야 한다.
31. 의사는 환자에게 행해지는 치료 중 어떤 부분이 시험과 관계되는지를 충분히 알려줘야 한다. 환자가 시험에 참여하는 것을 거절하였다 하여 의사와 환자와의 관계에 지장이 생겨서는 안 된다.
32. 환자를 치료함에 있어 알려진 예방, 진단 및 치료법이 없거나 효과적이지 않은 경우, 그것이 생명을 구하고 건강을 증진시키며 고통을 경감시키는데 도움이 된다고 판단될 경우 의사는 환자의 동의 하에 증명되지 않았거나 새로운 예방, 진단 및 치료법을 자유로이 사용할 수 있어야 한다. 가능하면 이 새로운 방법들은 시험 대상이 되어야 하며 그 안전성과 유효성을 밝힐 수 있도록 계획되어야 한다. 모든 경우에 있어서 새로운 정보는 기록으로 남겨져야 하며 가능하면 논문으로 발표되어야 한다. 그 외 이 선언문에서 제시한 다른 관계 지침들도 따라야 한다.

부록 2

의약품임상시험관리기준

2000.1.4. 식품의약품안전청 고시 제1999-67호

제1장 총칙

제1조(목적) 이 기준은 약사법 제26조제6항, 제34조제4항 및 같은법시행규칙(이하 “규칙”이라 한다) 제28조, 제29조의 규정에 의하여 임상시험을 실시하고자 할 때, 임상시험의 계획·시행·실시·모니터링·점검·자료의 기록 및 분석·임상시험결과보고서 작성 등에 관한 기준을 정함으로써, 정확하고 신뢰성 있는 자료와 결과를 얻고 피험자의 권익보호 및 비밀보장이 적절하게 이루어질 수 있게 함을 목적으로 한다.

제2조 (정의) 이 기준에서 사용하는 용어의 정의는 다음 각 호와 같다.

1. “임상시험(Clinical Trial/Study)”이라 함은 임상시험에 사용되는 의약품의 안전성과 유효성을 증명할 목적으로, 해당 약물의 약동·약력·약리·임상적 효과를 확인하고 이상반응을 조사하기 위하여 사람을 대상으로 실시하는 시험 또는 연구를 말한다.
2. “다기관임상시험(Multicenter Trial)”이라 함은 하나의 임상시험계획서에 따라 둘 이상의 시험기관에서 수행되는 임상시험을 말한다.
3. “비임상연구(Nonclinical Study)”라 함은 사람을 대상으로 하지 않는 생의학적 연구를 말한다.
4. “임상시험계획서(Protocol, 이하 “계획서”라 한다)”라 함은 해당 임상시험의 배경이나 근거를 제공하기 위해 임상시험의 목적·연구방법론·통계학적 측면·관련 조직 등이 기술된 문서를 말한다.
5. “임상시험변경계획서(Protocol Amendment, 이하 “변경계획서”라 한다)”라 함은 계획서의 변경 내용 또는 불명료한 부분이 명확히 기술된 문서를 말한다.
6. “증례기록서(Case Report Form, CRF)”라 함은 개개 피험자별로 계획서에서 규정한 정보를 기록하여 의뢰자에게 전달될 수 있도록 고안한 인쇄되거나 전자 문서화된 서식을 말한다.
7. “임상시험결과보고서(Clinical Trial/Study Report, 이하 “결과보고서”라 한다)”라 함은 임상시험에서 얻어진 결과를 임상적·통계적 측면에서 하나의 문서로 통합 기술한 것을 말한다.
8. “중간임상시험결과보고서(Interim Clinical Trial/Study Report, 이하 “중간보고서”라 한다)”라 함은 임상시험 도중에 실시된 분석에 따라 중간 결과를 보고하는 문서를 말한다.

9. “임상시험에 사용되는 의약품(Investigational Product)”이라 함은 임상시험용의약품 및 대조약을 말한다.
10. “임상시험용의약품(이하 “시험약”이라 한다)”이라 함은 임상시험에 사용되는 의약품 중 대조약을 제외한 의약품으로서, 식품의약품안전청장이 정한 “의약품등의안전성·유효성심사에관한규정” 제14조 규정에 의한 의약품을 말한다.
11. “대조약(Comparator)”이라 함은 시험약과 비교할 목적으로 사용되는 위약 또는 개발중이거나 시판 중인 의약품을 말한다.
12. “이상반응(Adverse Event, AE)”이라 함은 임상시험에 사용되는 의약품을 투여 받은 피험자에서 발생한, 바람직하지 않고 의도되지 않은 증후(sign, 예; 실험실적 검사치의 이상), 증상(symptom), 질병을 말하며, 해당 임상시험에 사용된 의약품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.
13. “이상약물반응(Adverse Drug Reaction, ADR)”이라 함은 임상시험에 사용되는 의약품의 임의의 용량에서 발생한, 모든 유해하고 의도되지 않은 반응으로서, 임상시험에 사용되는 의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 말한다.
14. “중대한 이상반응/이상약물반응(Serious AE/ADR)”이라 함은 임상시험에 사용되는 의약품의 임의의 용량에서 발생한 이상반응 또는 이상약물반응 중에서 다음 각목의 1에 해당하는 경우를 말한다.
 - 가. 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우
 - 나. 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우
 - 다. 지속적 또는 의미있는 불구나 기능 저하를 초래하는 경우
 - 라. 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우
15. “예상하지 못한 이상약물반응(Unexpected Adverse Drug Reaction)”이라 함은 이용 가능한 의약품 관련 정보(예를 들어 임상시험자자료집 또는 의약품의 첨부문서)에 비추어 이상약물반응의 양상이나 위해의 정도에서 차이가 나는 것을 말한다.
16. “피험자(Subject/Trial Subject)”라 함은 임상시험에 참여하여, 임상시험에 사용되는 의약품을 투여 받는 사람을 말한다.
17. “취약한 환경에 있는 피험자(Vulnerable Subject)”라 함은 임상시험 참여와 연관된 이익에 대한 기대 또는 참여를 거부하는 경우 조직 위계의 상급자로부터 받게 될 불이익을 우려하여 자발적인 참여 결정에 영향을 받을 가능성이 있는 피험자(예: 의과대학·약학대학·치과대학·간호대학의 학생, 병원 또는 연구소 근무자, 제약회사 직원, 군인, 수감자)나, 불치병에 걸린 사람, 시행규칙에서 정한 집단시설에 수용 중인 자, 실업자, 빈곤자, 응급상황에 처한 환자, 소수 인종, 부랑자, 난민, 미성년자, 자유의지에 의해 동의를 할 수 없는 피험자를 말한다.
18. “피험자의 복지(Well-being of the trial subjects)”라 함은 임상시험에 참여하는 피험자의 육체적·정신적 안녕을 말한다.
19. “피험자식별코드(Subject Identification Code)”라 함은 피험자의 신원을 보호하기 위해 시험책임자가 각각의 피험자에게 부여한 고유 식별기호로서, 시험책임자가 이상반응 또는 기타 임상시험 관련 자료를 보고할 경우 피험자의 성명 대신 사용하는

것을 말한다.

20. “임상시험실시기관(Institution, 이하 “시험기관”이라 한다)”이라 함은 의약품임상시험실시기관지정예관한규정에 의거 식품의약품안전청장이 별도로 지정하는 의료기관 또는 특수연구기관으로 실제 임상시험이 실시되는 기관을 말한다.
21. “임상시험심사위원회(Institutional Review Board, 이하 “심사위원회”라 한다)”라 함은 계획서 또는 변경계획서, 피험자로부터 서면동의를 얻기 위해 사용하는 방법이나 제공되는 정보를 검토하고 지속적으로 이를 확인함으로써 임상시험에 참여하는 피험자의 권리·안전·복지를 보호하기 위해 시험기관 내에 독립적으로 설치한 상설위원회를 말한다.
22. “신속심사(Expedite Review)”라 함은 이 규정에서 정한 바에 따라 임상시험의 실시와 관련하여 정해진 회의일정에도 불구하고 심사위원회가 신속하게 심사하는 것을 말한다.
23. “임상시험계약서(Contract, 이하 “계약서”라 한다)”라 함은 임상시험에 관여하는 둘 또는 그 이상의 당사자간에 이루어지는 서면 합의서로서, 업무의 위임 및 분담, 의무사항, 필요한 경우 재정에 관련된 사항 등이 자세히 기록되고 날짜 및 서명이 기재된 문서를 말한다.
24. “시험자(Investigator)”라 함은 시험책임자, 시험담당자, 임상시험조정자를 말한다.
25. “시험책임자(Principal Investigator)”라 함은 시험기관에서 임상시험의 수행에 대한 책임을 갖고 있는 사람을 말한다.
26. “시험담당자(Subinvestigator)”라 함은 시험책임자의 위임 및 감독 하에 임상시험과 관련된 업무를 담당하거나 필요한 사항을 결정하는 의사·치과의사·한의사 (이하 “의사 등”이라 한다) 및 기타 임상시험에 관여하는 사람을 말한다.
27. “조정위원회(Coordinating Committee)”라 함은 다기관임상시험의 수행을 조정하기 위하여 의뢰자가 조직하는 위원회를 말한다.
28. “임상시험조정자(Coordinating Investigator, 이하 “시험조정자”라 한다)”라 함은 각 시험기관의 시험책임자 중에서 다기관임상시험에 참여하는 시험자 사이의 의견을 조정할 책임을 부여받은 자를 말한다.
29. “관리약사(Clinical Trial Pharmacist)”라 함은 시험기관에서 임상시험에 사용되는 의약품의 인수·보관·조제·관리 및 반납에 대한 책임을 갖는 약사로서 시험기관의장이 지정한 자를 말한다.
30. “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.
31. “공정한 입회자(Impartial Witness)”라 함은 해당 임상시험과는 무관하고, 임상시험에 관련된 자들에 의해 부당하게 영향을 받지 않을 수 있는 자로서, 피험자나 피험자의 법적 대리인이 문맹인 경우 서면동의 과정에 입회하여 서면 동의서 및 피험

- 자에게 제공되는 모든 서면정보를 대신하여 읽게 되는 자를 말한다.
32. “대리인(Legally Acceptable Representative)”이라 함은 피험자의 친권자·배우자·후견인으로서, 피험자를 대신하여 피험자의 임상시험 참여 유무에 대한 결정을 내릴 수 있는 자를 말한다.
 33. “임상시험의뢰자(Sponsor, 이하 “의뢰자”라 한다)”라 함은 임상시험의 계획·관리·재정 등에 관련된 책임을 갖고 있는 의약품 제조업자(수입자를 포함한다)를 말한다.
 34. “임상시험모니터요원(Monitor, 이하 “모니터요원”이라 한다)”이라 함은 임상시험의 모니터링을 담당하기 위해 의뢰자가 지정한 자를 말한다.
 35. “모니터링(Monitoring)”이라 함은 임상시험 진행 과정을 감독하고, 해당 임상시험이 계획서, 표준작업지침서, 임상시험관리기준 및 관련규정에 따라 실시·기록되는지 여부를 검토·확인하는 활동을 말한다.
 36. “모니터링보고서(Monitoring Report)”라 함은 모니터요원이 의뢰자의 표준작업지침서에 따라 각 시험기관을 방문하거나 임상시험과 관련된 연락(예 ; 전화, 팩스, 전자우편 등)을 실시하고, 그 내용을 문서로 작성한 보고서를 말한다.
 37. “근거자료(Source Data)”라 함은 임상시험을 재현 또는 평가하는 데 필요한 관련 임상 소견·관찰·기타 행위 등이 기록된 원본 또는 원본의 공식 사본에 담겨있는 모든 정보를 말한다.
 38. “근거문서(Source Document)”라 함은 병원기록·의무기록·피험자기록·메모·병리검사결과·피험자일기 또는 평가점검표·약국의 의약품 불출 기록·자동화 검사기에 기록된 자료·검사인증서 및 공식 사본·마이크로피시·마이크로필름·방사선학적 검사자료·자기테이프·약국기록자료·병리검사실기록자료 등과 같이 근거자료를 담고 있는 모든 문서·자료·기록을 말한다.
 39. “임상시험 관련자료의 직접열람(Direct Access, 이하 “직접열람”이라 한다)”이라 함은 임상시험 수행 상태 및 결과 평가에 중요한 기록이나 문서를 조사·분석·평가·재구성하도록 허용하는 것을 말하며, 임상시험 관련 자료의 직접열람을 하는 개인 또는 기관 등은 피험자의 신원이나 의뢰자 관련 정보에 대해 비밀보장의 의무를 갖는다.
 40. “비밀보장(Confidentiality)”이라 함은 자료의 직접열람이 허용된 자를 제외하고는 피험자의 신원 또는 의뢰자의 지적 재산 등에 관한 정보가 알려지지 않도록 하는 것을 말한다.
 41. “임상시험기본문서(Essential Document, 이하 “기본문서”라 한다)”라 함은 임상시험의 수행과 그로부터 얻어진 자료의 질에 대하여 개별적 또는 전체적 평가가 가능하도록 해 주는 문서를 말한다.
 42. “표준작업지침서(Standard Operating Procedure, SOPs)”라 함은 특정 업무를 표준화된 방법에 따라 일관되게 실시할 목적으로 해당 절차 및 수행 방법 등을 상세하게 기술한 문서를 말한다.
 43. “임상시험수탁기관(Contact Research Organization, CRO)”이라 함은 임상시험과 관

- 련된 의뢰자의 임무나 역할의 일부 또는 전부를 대행하기 위하여 의뢰자로부터 계약에 의해 위임받은 개인이나 기관을 말한다.
44. “임상시험자자료집(Investigator’s Brochure)”이라 함은 임상시험에 사용되는 의약품에 관련된 임상 및 비임상 정보를 정리하여 시험자에게 제공하는 편집물을 말한다.
 45. “관련규정(Applicable Regulatory Requirement)”이라 함은 임상시험의 실시와 관련된 약사법령 및 관련 규정, 고시 등을 말한다.
 46. “임상시험의 준수(Compliance, 이하 “준수”라 한다)”라 함은 계획서, 임상시험관리기준 및 기타 관련규정에 따라 임상시험을 실시하는 것을 말한다.
 47. “임상시험의 신뢰성보증(Quality Assurance, 이하 “신뢰성보증”이라 한다)”이라 함은 임상시험과 자료의 수집·기록·문서·보고 등에 관한 제반 사항이 임상시험관리기준과 관련규정을 준수하였음을 확인하기 위해 사전에 계획된 바에 따라 체계적으로 실시하는 활동을 말한다.
 48. “임상시험자료의 품질관리(Quality Control, 이하 “품질관리”라 한다)”라 함은 임상시험 관련 행위나 활동이 타당한 수준에서 이루어지고 있음을 검증하기 위해 임상시험의 신뢰성보증 체계에 따라 구체적으로 적용하는 운영 기법 및 활동을 말한다.
 49. “실태조사(Inspection)”라 함은 식품의약품안전청장이 임상시험관리기준 및 관련규정에 따라 임상시험이 실시되었는지를 확인할 목적으로 시험기관, 의뢰자 또는 임상시험수탁기관 등의 모든 시설·문서·기록 등을 현장에서 공식적으로 조사하는 행위를 말한다.
 50. “점검(Audit)”이라 함은 해당 임상시험에서 수집된 자료의 신뢰성을 확보하기 위하여 해당 임상시험이 계획서, 의뢰자의 표준작업지침서, 임상시험관리기준, 관련규정 등에 따라 수행되고 있는지를 의뢰자 등이 체계적·독립적으로 실시하는 조사를 말한다.
 51. “점검확인서(Audit Certificate)”란 점검이 실시되었음을 확인하는 내용을 말한다.
 52. “점검보고서(Audit Report)”라 함은 점검 결과에 대한 보고서를 말한다.
 53. “점검기록(Audit Trail)”이라 함은 점검 절차를 재현할 수 있도록 문서화한 것을 말한다.
 54. “맹검(Blinding/Masking)”이라 함은 임상시험에 관여하는 사람 또는 부서 등이 배정된 치료법에 대해 알지 못하도록 하는 절차를 말한다. 단일맹검은 일반적으로 피험자를 맹검 상태로 하는 것이며, 이중맹검은 피험자, 시험자, 모니터, 필요한 경우 자료 분석에 관여하는 자 등을 맹검 상태로 하는 것이다.
 55. “무작위배정(Randomization)”이라 함은 임상시험 과정에서 발생할 수 있는 비뚤림(bias)을 줄이기 위해 확률의 원리에 따라 피험자를 각 치료군에 배정하는 과정을 말한다.
 56. “자료모니터링위원회(Independent Data-Monitoring Committee, IDMC)”라 함은 주기적으로 임상시험의 진행 상황, 안전성 관련 자료, 중요한 유효성 결과 변수를 평가하고, 해당 임상시험의 계속 진행, 변경 또는 중지를 의뢰자에게 권고하는 독립된 위원회를 말하며, 의뢰자에 의해 조직될 수 있다.

제3조(기본원칙) 임상시험실시의 기본원칙은 다음 각호와 같다.

1. 임상시험은 헬싱키 선언에 근거한 윤리규정, 임상시험관리기준 및 관련규정에 따라 수행되어야 한다.
2. 임상시험으로부터 예측되는 위험과 불편 사항에 대한 충분한 고려를 통해 피험자 개인과 사회가 얻을 수 있는 이익이 그 위험성을 상회 또는 정당화할 수 있다고 판단되는 경우에 한하여 임상시험을 실시하여야 한다.
3. 피험자의 권리·안전·복지는 우선 검토의 대상으로 과학과 사회의 이익보다 중요하다.
4. 해당 임상시험에 사용되는 의약품에 대한 임상 및 비임상 관련 정보는 실시하고자 하는 임상시험에 적합한 것이어야 한다.
5. 임상시험은 과학적으로 타당하여야 하며, 임상시험계획서는 명확하고 상세히 기술되어야 한다.
6. 임상시험은 식품의약품안전청장이 승인한 임상시험계획서에 따라 실시하여야 한다.
7. 피험자에게 제공되는 의학적 처치나 결정은 의사 등의 책임하에 이루어져야 한다.
8. 임상시험 수행에 참여하는 모든 사람들은 각자의 업무 수행을 위한 적절한 교육·훈련을 받고, 경험을 갖고 있어야 한다.
9. 임상시험 참여 전에 모든 피험자로부터 자발적인 임상시험 참가 동의를 받아야 한다.
10. 모든 임상시험 관련 정보는 정확한 보고, 해석, 확인이 가능하도록 기록·처리·보존되어야 한다.
11. 피험자의 신원에 관한 모든 기록은 비밀보장이 되도록 관련규정에 따라 취급하여야 한다.
12. 임상시험에 사용되는 의약품은 의약품제조및품질관리기준(GMP)에 따라 관리되어야 하며, 식품의약품안전청장이 승인한 임상시험계획서에 따라 사용되어야 한다.
13. 임상시험은 신뢰성을 보증할 수 있는 체계하에서 실시되어야 한다.

제4조(적용범위) 이 기준은 의약품의 제조(수입을 포함한다. 이하 같다) 품목의 허가(변경허가를 포함한다. 이하 같다) 및 관리에 필요한 임상시험성적에 관한 자료를 수집하기 위하여 실시하는 임상시험에 적용한다. 다만, 인체에 직접 적용되지 아니하는 의약품은 제외한다.

제2장 임상시험의 계약 및 시험기관

제5조(임상시험의 계약) ① 의뢰자는 시험기관의 장과 문서로서 임상시험계약을 체결하여야 하며, 다기관임상시험을 실시하고자 하는 경우에는 대표되는 하나의 시험기관의 장과 총괄하여 계약할 수 있다.

② 제1항의 계약서에는 연구비의 규모 및 지급 방법, 조기종료 및 시험 중단시 미사용 연구비의 반납 등 임상시험의 재정에 관한 사항이 명시되어야 한다.

제6조(시험기관장의 임무) ① 시험기관의 장은 임상시험실시에 관한 심사 등을 위하여 제7조의 임무를 수행할 심사위원회를 제8조제1항의 규정에 적합하게 시험기관에 설치하고 심사위원회의 위원을 위촉하여야 하며, 임상시험 실시에 필요한 사무 절차 등에 관한 규정을 마련하여야 한다.

② 시험기관의 장은 심사위원회가 독립적으로 운영될 수 있도록 하여야 한다.

③ 시험기관의 장은 제1항의 규정에 따른 심사위원회의 임무수행에 적정을 기하기 위하여 제9조 각호의 사항이 포함된 표준작업지침서를 마련하여야 한다.

④ 시험기관의 장은 해당 임상시험의 실시에 필요한 임상시험실, 설비와 전문인력을 갖추어야 하고, 긴급 시 필요한 조치를 취할 수 있도록 하는 등 해당 임상시험을 적정하게 실시할 수 있도록 준비에 완벽을 기하여야 한다.

⑤ 시험기관의 장은 의뢰자 또는 식품의약품안전청장으로부터 심사위원회 운영에 관한 표준작업지침서의 직접열람 요청이나 심사위원회 위원 명단과 자격에 관한 문서의 요청이 있는 경우 심사위원회로 하여금 이에 적극 협조하도록 하여야 한다.

⑥ 시험기관의 장은 제10조제4항의 규정에 의한 모니터링, 점검의 요청 및 실태조사 통보를 받은 경우 또는 제18조제6항의 규정에 의한 직접열람의 요청을 받은 경우 해당 시험책임자로 하여금 이에 적극 협조하도록 하여야 한다.

⑦ 시험기관의 장은 임상시험에 사용되는 의약품의 적정한 관리를 위하여 해당 시험기관의 약사 중에서 관리약사를 지정하여야 하며, 다기관임상시험을 실시하는 경우에는 각각의 시험기관마다 관리약사를 지정하여야 한다. 다만, 임상시험의 특성에 따라 시험책임자의 요청이 있는 경우 심사위원회의 의견을 들어 시험책임자 또는 시험담당자로 하여금 임상시험에 사용되는 의약품을 관리하게 할 수 있다.

⑧ 시험기관의 장은 제7조제13항 및 제18조제5항의 규정의 의하여 심사위원회 및 시험책임자로부터 인계 받은 기록 및 자료 중 다른 법령에서 특히 보존 기간이 정하여진 경우를 제외하고는 보관책임자를 정하여 품목허가일(허가조건이 있는 경우 허가조각제일) 또는 해당 의약품의 개발이 중단되었으면 해당 중단일부터 5년간 보존하게 하여야 하며, 이들 문서가 사고 등에 의해 조기에 파손 또는 분실되지 않도록 대책을 강구하여야 한다. 다만, 의뢰자가 5년 이상의 보존을 요청하고 시험기관의 장이 이에 합의한 경우 시험기관의 장은 그 보존기간을 연장하여야 하며, 더 이상 자료의 보존이 필요없다고 의뢰자가 판단한 경우 의뢰자는 반드시 이 사실을 문서로 시험기관의 장에게 알려야 한다.

제3장 임상시험심사위원회

제7조(심사위원회의 임무) ① 심사위원회는 피험자의 권리·안전·복지를 보호해야 하며,

취약한 환경에 있는 피험자가 임상시험에 참여하는 경우에는 그 이유의 타당성을 면밀히 검토하여야 한다.

② 심사위원회는 해당 임상시험에 대한 관리 및 심의 등을 위하여 다음 각호의 문서를 확보하여야 한다.

1. 임상시험(변경)계획서
2. 피험자 서면동의서 서식
3. 피험자에게 제공되는 서면정보(피험자설명서를 포함한다)
4. 임상시험자자료집
5. 안전성정보
6. 피험자에게 제공되는 보상에 대한 정보
7. 시험책임자의 최근 이력 또는 기타 경력에 관한 문서
8. 표준작업지침서 등 심사위원회의 임무 수행에 필요한 서류

③ 심사위원회는 시험책임자가 제출한 임상시험과 관련된 사항을 심사위원회 표준작업지침서에서 규정한 기간 내에 검토하고, 임상시험의 명칭, 검토한 문서, 날짜 및 다음 각호의 1에 해당하는 의견을 기록하여 문서화하여야 한다.

1. 승인 또는 시정승인
2. 보완
3. 반려
4. 승인된 임상시험의 중지 또는 보류

④ 심사위원회는 시험책임자의 최근 이력 및 기타 경력에 관한 문서로부터 시험책임자가 해당 임상시험을 수행하기에 적합한지 여부를 검토하여야 한다.

⑤ 심사위원회는 실시 중인 임상시험에 대해 적어도 1년에 1회 이상 지속적으로 검토를 수행하여야 한다. 이 경우 검토의 주기는 피험자에게 미칠 수 있는 위험의 정도에 따라 적절히 정할 수 있다.

⑥ 피험자의 권리·안전·복지를 보호하기 위하여 추가적인 정보가 필요하다고 판단한 경우 심사위원회는 제17조제10항의 규정에서 정한 동의를 위한 설명 내용 외의 정보를 제공하도록 의뢰자에게 요구할 수 있다.

⑦ 비치료적임상시험(Non-therapeutic Trial)을 제17조제13항 단서의 규정에 의하여 대리인의 동의에 의하여 실시하고자 하는 경우 심사위원회는 제출된 계획서와 기타 관련 문서 등이 임상시험의 윤리적 측면을 충분히 고려하고 있는지 여부와 제17조제14항에서 정한 사항을 준수하고 있는지 여부를 검토하여야 한다.

⑧ 응급환자를 대상으로 실시하는 임상시험과 같이 피험자 또는 대리인의 사전 동의가 불가능하다고 계획서에 명시되어 있는 임상시험의 경우, 심사위원회는 제출된 계획서와 기타 관련 문서 등이 임상시험의 윤리적 측면을 충분히 고려하고 있는지 여부를 검토하여야 한다.

⑨ 피험자가 임상시험에 참여하는 대가로 금전적 보상을 받는 경우 심사위원회는 그 보상액 및 보상 방법과 금전적 보상이 피험자의 임상시험 참여에 부당한 영향을 미치지 않는지 여부를 검토하여야 한다. 이 경우 금전적 보상은 피험자의 임상시험 참여

정도 및 기간에 따라 적절히 조정되어야 하며, 임상시험에 끝까지 참여할 것을 조건으로 피험자에 대한 보상이 이루어져서는 아니 된다.

⑩ 피험자가 임상시험에 참여하는 대가로 금전적 보상을 받는 경우 심사위원회는 그 지급방법·금액·지급시기 등 금전적 보상에 관한 정보가 피험자설명서 또는 기타 피험자에게 제공되는 문서에 사전 명기되어 있음을 확인하여야 한다. 이 경우 심사위원회는 임상시험을 종료하지 못한 피험자에 대한 보상 방안이 제시되어 있는지 여부도 확인하여야 한다.

⑪ 심사위원회는 다음 각호의 1에 해당하는 경우 신속심사를 하여야 한다.

1. 신속보고된 이상약물반응의 조치
2. 임상시험 종료 보고에 대한 처리
3. 식품의약품안전청장이 승인한 계획서(변경계획서 포함)의 시정 사항에 대한 처리
4. 모니터요원의 변경·시험담당자의 변경·응급 연락 전화번호의 변경 등과 같은 행정 절차 관련 사항에 대한 변경, 유효성 및 안전성에 영향을 미치지 않는 검사의 추가 및 삭제 등과 같이 계획서의 사소한 변경 사항에 대한 처리
5. 심사위원회의 심사 결과에 따라 보완되어 제출된 계획서의 심사
6. 기타 임상시험의 실시와 관련하여 신속심사가 필요하다고 심사위원회의 표준작업지침서에서 정한 사항의 처리

⑫ 심사위원회는 의뢰자 또는 식품의약품안전청장으로부터 심사위원회 운영에 관한 표준작업지침서의 직접열람 요청이나 심사위원회 위원 명단과 자격에 관한 문서의 제공 요청이 있는 경우 이에 응하여야 한다.

⑬ 심사위원회는 심사위원회의 위원명단, 심사기록 및 기타 관련 자료나 문서를 보존하여야 하며, 이들 문서가 사고 등에 의해 조기에 파손 또는 분실되지 않도록 하여야 한다. 다만, 시험책임자로부터 해당 임상시험의 완료(조기종료를 포함한다)를 보고 받은 경우 해당 자료나 문서를 제6조제8항의 규정에서 정한 보관책임자에게 인계하여야 한다.

제8조(심사위원회의 구성, 기능 및 운영방법) ① 심사위원회는 임상시험의 윤리적·과학적·의학적 측면을 검토·평가할 수 있는 경험과 자격을 갖춘 5인 이상의 위원으로 구성하되, 의학·치의학·한의학·약학 또는 간호학을 전공하지 않은 자로서 변호사 또는 종교인과 같은 1인 이상과 해당 시험기관과 관련이 없는 자 1인 이상을 포함하여야 한다.

② 심사위원회의 위원장은 위원 중에서 호선하며, 시험자 및 의뢰자와 관련이 있는 자는 해당 임상시험에 대한 결정 과정에 참여하거나 의견을 제시하여서는 아니 된다.

③ 심사위원회는 위원의 명단과 이들의 자격을 기재한 문서를 비치·관리하여야 한다.

④ 심사위원회는 문서화된 표준작업지침서에 따라 모든 업무를 수행하여야 하며, 제반 활동 및 회의에 대한 기록을 유지하고, 이 기준 및 관련규정을 준수하여야 한다.

⑤ 심사위원회의 모든 결정은 표준작업지침서에서 규정한 의결정족수를 충족하는 사전 고지된 회의에서 이루어져야 한다.

- ⑥ 임상시험에 대한 결정 과정에 참여하거나 의견을 제시하는 것은 심사위원회의 심의에 참여한 위원에 한한다.
- ⑦ 시험책임자는 해당 임상시험의 제반 사항에 대하여 정보를 제공할 수는 있으나 심사위원회의 위원에게 영향을 미치거나 해당 임상시험과 관련된 사항의 결정 과정에 참여하여서는 아니 된다.
- ⑧ 심사위원회는 원활한 심의를 위해 심사위원회의 위원이 아니면서 해당 분야의 전문성을 가진 자로부터 조언을 구할 수 있다.

제9조(심사위원회의 운영) 심사위원회는 심사위원회 운영시 다음 각호의 내용이 포함된 표준작업지침서를 준수하여야 한다.

1. 심사위원회의 위원 명단과 자격이 포함된 심사위원회의 구성 및 권한
2. 회의 소집, 일정 및 진행 방법
3. 임상시험의 최초 및 지속적 검토의 수행 방법
4. 필요한 경우, 지속적 검토의 빈도 결정에 관한 사항
5. 제7조제11항의 규정에 의한 신속심사 및 현재 실시 중인 임상시험의 사소한 변경(minor change)의 승인에 관한 사항
6. 계획서 등의 승인이전에 피험자를 해당 임상시험에 참여시키지 않을 것을 명시하는 것
7. 피험자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요한 경우 또는 모니터요원의 변경·시험담당자의 변경·응급 연락 전화번호의 변경 등과 같은 행정 절차 관련 사항에 대한 변경을 제외하고 변경계획서에 대한 승인이 내려지기 이전에 원 계획서와 다르게 임상시험을 실시하는 것을 금지한다는 것
8. 시험책임자가 심사위원회에 신속히 보고해야 하는 다음 각목의 1에 해당하는 사항에 대한 보고절차 및 조치방법
 - 가. 피험자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요하여 원 계획서와 다르게 임상시험을 실시해야만 하는 사항
 - 나. 피험자에게 발생하는 위험 요소를 증가시키거나 임상시험의 실시에 중대한 영향을 미칠 수 있는 변경 사항
 - 다. 예상하지 못한 중대한 이상약물반응에 관한 사항
 - 라. 피험자의 안전성이나 임상시험의 실시에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 새로운 정보에 관한 사항
9. 심사위원회가 시험책임자에게 문서로 신속히 알려야 하는 다음 각목의 1에 관한 사항
 - 가. 임상시험과 관련된 결정이나 의견, 근거 및 통보절차
 - 나. 결정에 불복할 경우 이의신청을 하는 절차
10. 기타 심사위원회의 운영에 관한 사항

제4장 시험자

제10조(시험자의 자격요건 등) ① 시험자는 임상시험을 적정하게 실시할 수 있기 위해 필요한 교육·훈련을 받고 충분한 경험을 갖고 있어야 하며, 의뢰자·심사위원회·식품의약품안전청장의 요청이 있을 경우 최근 이력서나 기타 관련 문서를 통해 이를 입증할 수 있어야 한다.

② 시험자는 계획서, 임상시험자자료집, 의뢰자가 제공한 기타 의약품 관련 정보에 기술된 바와 같이 임상시험에 사용되는 의약품의 적절한 사용에 대해 숙지하고 있어야 한다.

③ 시험자는 이 기준 및 관련규정을 숙지하고 이를 준수하여야 한다.

④ 시험책임자 또는 시험기관의 장은 의뢰자의 모니터링 및 점검, 식품의약품안전청장이 실시하는 실태조사에 응하여야 한다.

⑤ 시험책임자는 중요한 임상시험 관련 업무를 시험담당자들에게 위임한 경우, 이들의 명단을 확보·유지하여야 한다.

제11조 (임상시험 실시에 필요한 자원 확보) ① 시험책임자는 과거 진료기록 등에 근거하여 의뢰자와 합의한 피험자 등재 기간 내에 해당 임상시험에서 요구되는 피험자를 등재시킬 수 있음을 타당하게 입증하고, 의뢰자의 요청이 있는 경우 해당 입증자료를 제공하여야 한다.

② 시험책임자는 의뢰자와 합의한 임상시험 기간 동안 해당 임상시험을 적절히 수행하고 완료할 수 있도록 충분한 시간을 할애하여야 한다.

③ 시험책임자는 예상되는 임상시험 기간 동안 해당 임상시험을 적절하고 안전하게 실시할 수 있도록 자격요건을 갖춘 적절한 수의 시험담당자와 적합한 장비나 시설을 확보하여야 한다.

④ 시험책임자는 시험담당자들이 계획서, 임상시험에 사용되는 의약품, 임상시험과 관련된 의무 및 업무 등을 숙지하고 있음을 확인하여야 한다.

제12조(시험자에 의한 피험자의 보호) ① 시험책임자 또는 시험담당자 중 의사·치과의사·한의사는 임상시험과 관련된 피험자의 모든 의학적 결정에 대한 책임을 갖는다.

② 임상시험 중 또는 임상시험 이후에도, 시험책임자는 임상적으로 의미있는 실험실적 검사치의 이상을 포함하여 임상시험에서 발생한 모든 이상반응에 대해 피험자가 적절한 의학적 처치를 받을 수 있도록 조치하여야 하고, 시험책임자가 알게된 피험자의 병발질환에 대해 의학적 처치가 필요한 경우 이를 피험자에게 알려주어야 한다.

③ 피험자의 주치의가 있는 경우 시험책임자는 피험자의 합의하에 해당 주치의에게 피험자의 임상시험 참여 사실을 알려주는 것이 권장된다.

④ 피험자가 임상시험 완료 이전에 임상시험에의 참여를 그만 둘 경우 그 이유를 제시해야 할 의무는 없지만, 시험책임자는 피험자의 권리를 충분히 고려하면서 해당 사유를 확인하기 위한 노력을 하여야 한다.

제13조(심사위원회와 시험책임자의 정보 교환) ① 임상시험을 실시하기 전에 시험책임자는 계획서, 동의서(개정 동의서를 포함한다), 피험자 확보 방법 및 피험자설명서 등 기타 피험자에게 문서 형태로 제공되는 각종 정보에 대하여 심사위원회로부터 날짜와 결정사항이 명기된 심사통보서를 받아야 하며, 시험책임자는 해당 임상시험의 실시가 승인된 경우(시정승인 또는 보완 후 승인된 경우를 포함한다) 심사통보서의 내용을 시험기관의 장에게 보고하고, 시험기관의 장의 확인서를 받아 의뢰자에게 제공하여야 한다.

② 시험책임자는 계획서에 대한 승인을 심사위원회로부터 받고자 할 경우 최신의 임상시험자자료집 사본을 제출하여야 한다. 만일 임상시험자자료집이 해당 임상시험 도중에 개정될 경우 시험책임자는 개정된 임상시험자자료집 사본을 심사위원회에 제출하여야 한다.

③ 임상시험 도중 시험책임자는 검토 대상이 되는 모든 임상시험 관련 문서를 심사위원회에 제출하여야 한다.

제14조(계획서 준수) ① 시험자는 의뢰자와 합의되고 심사위원회 및 식품의약품안전청장의 승인을 득한 계획서를 준수하여 임상시험을 실시하여야 한다. 시험책임자와 의뢰자는 합의 사항을 확인하기 위해 계획서에 상호 서명하여야 한다.

② 시험책임자는 의뢰자와의 사전 합의, 심사위원회 및 식품의약품안전청장의 변경승인 이전에는 계획서와 다르게 임상시험을 실시하여서는 아니 된다. 다만, 다음 각호의 1의 경우에는 예외로 한다. 이 경우 시행규칙 제29조제1항의 규정에 의한 식품의약품안전청장의 변경승인을 얻기 이전이라도 변경계획서에 따라 임상시험을 실시할 수 있다.

1. 피험자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요한 경우
2. 모니터요원의 변경·시험담당자의 변경·응급 연락 전화번호의 변경 등과 같은 행정 절차 관련 사항에 대한 변경의 경우
3. 명백히 피험자의 위험을 증가시키는 기술의 추가 또는 삭제가 아니거나 주요결과변수의 변경 등과 같이 해당 임상시험의 유효성과 안전성 평가에 심대한 영향을 미칠 것으로 판단되는 계획서 변경이 아닌 것으로서 해당 시험기관의 심사위원회로부터 변경 승인을 얻은 경우

③ 시험책임자 또는 시험담당자는 승인된 계획서와 다르게 실시된 모든 사항에 대하여 타당한 사유와 함께 이를 문서화하여야 한다.

④ 시험책임자는 피험자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요하여 시험책임자가 변경계획서에 대한 심사위원회의 사전 승인을 득하지 않고 시행한 변경 사항에 대하여 가능한 빨리 해당 사실 및 실시 사유가 기록된 문서와 변경계획서를 의뢰자, 시험기관의 심사위원회 및 식품의약품안전청장에게 제출하여 각각 합의 및 승인을 받아야 한다.

제15조(임상시험에 사용되는 의약품) ① 임상시험에 사용되는 의약품의 관리에 대한 책임은 해당 시험기관의 시험책임자와 관리약사에게 있다.

- ② 관리약사 또는 제6조제7항 단서의 규정에 의하여 임상시험에 사용되는 의약품을 관리하는 시험책임자 또는 시험담당자(이하 동조에서는 “관리약사등”이라 한다)는 임상시험에 사용되는 의약품에 대해 인수, 재고 관리, 피험자별 투약, 반납 등의 업무를 수행하고 관련 기록을 유지하여야 하며 해당 사항을 주기적으로 시험책임자에게 알려야 한다.
- ③ 제2항의 규정에 의한 기록에는 각 피험자별로 임상시험에 사용되는 의약품의 투여 일자, 수량, 제조번호 또는 일련번호, 사용(유효)기간(필요한 경우에 한함), 의약품식별 코드 및 피험자식별코드가 포함되어야 한다.
- ④ 관리약사등은 각 피험자가 계획서에 명시된 적정 용량을 투여 받았는지 확인할 수 있는 투약기록을 유지하고, 임상시험에 사용되는 의약품의 재고가 사용기록과 일치하는지의 여부를 확인하여야 한다.
- ⑤ 임상시험에 사용되는 의약품은 의뢰자가 지정한 조건과 관련규정이 정하는 바에 따라 보관되어야 한다.
- ⑥ 시험책임자는 임상시험에 사용되는 의약품이 계획서에 따라 투여되고 관리되는지의 여부를 확인하여야 한다.
- ⑦ 시험책임자, 시험담당자 또는 관리약사는 각각의 피험자에게 임상시험에 사용되는 의약품의 정확한 투여방법을 설명하여야 하고, 피험자가 해당 지시 사항을 적절히 이행하고 있는지를 일정한 간격으로 확인하여야 한다.

제16조(무작위배정 및 맹검해제) ① 계획서에서 무작위배정 절차를 명시한 경우 시험책임자는 이를 따라야 하며, 계획서에 명시된 절차에 의해서만 맹검을 해제하여야 한다.

② 맹검 임상시험에서 우발적인 경우나 심각한 이상반응에 의해 임상시험 완료 이전에 맹검이 해제된 경우, 시험책임자는 이 사실을 문서화하고 신속히 의뢰자에게 알려야 한다.

제17조(피험자동의) ① 피험자로부터 동의를 받고 이를 문서화 할 때, 시험책임자는 시행규칙 제28조제4호의 규정을 준수하여야 하고, 헬싱키선언에 근거한 윤리적 원칙 및 이 기준에 따라야 하며, 임상시험을 시작하기 전에 시험책임자는 피험자에게 주어지는 동의서 서식, 피험자설명서 및 기타 문서화된 정보에 대해 심사위원회로부터 서면 승인을 받아야 한다.

② 피험자의 동의에 영향을 줄 수 있는 새로운 임상시험 관련 정보가 수집되면, 동의서 서식, 피험자설명서 및 기타 문서화된 정보는 이에 따라 수정되어야 하며, 사용 전에 반드시 심사위원회의 승인을 받아야 한다. 이 경우 피험자의 임상시험 지속 참여 의지에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보가 수집되면, 시험책임자는 적시에 피험자 또는 대리인에게 이를 알려야 하며, 이러한 고지와 관련된 모든 사항은 문서화되어야 한다.

③ 시험책임자나 시험담당자는 어떠한 경우에도 피험자가 임상시험에 참여 또는 참여를 지속하도록 강요하거나 부당하게 영향을 미쳐서는 아니 된다.

- ④ 동의서 서식을 포함하여 임상시험과 관련된 구두 또는 서면 정보에는 피험자나 대리인의 법적 권리가 제한되거나 또는 이를 암시하는 내용, 시험자 또는 시험기관, 의뢰자나 의뢰자의 대리인이 의무를 소홀히 한 책임을 면제받거나 이를 암시하는 내용이 포함되어서는 아니 된다.
- ⑤ 시험책임자 또는 시험책임자의 위임을 받은 사람은 심사위원회의 승인을 받은 서면 정보를 포함하여 임상시험의 제 측면에 대한 정보를 피험자 또는 피험자가 동의를 할 수 없는 경우에는 대리인에게 충분히 알려야 한다.
- ⑥ 동의서 서식을 포함하여 임상시험과 관련된 구두 또는 서면 정보에 사용된 용어는 피험자, 대리인 또는 공정한 입회자가 이해할 수 있는 쉬운 것이어야 한다.
- ⑦ 동의를 얻기 전에 시험책임자 또는 시험책임자의 위임을 받은 자는 피험자 또는 대리인이 임상시험의 세부 사항에 대해 질문하고 해당 임상시험의 참여 여부를 결정할 수 있도록 충분한 시간과 기회를 주어야 하며, 모든 임상시험 관련 질문에 대해 피험자 또는 대리인이 만족할 수 있도록 대답해 주어야 한다.
- ⑧ 피험자가 임상시험에 참여하기 전에 피험자(또는 대리인)와 동의를 받은 시험책임자(또는 시험책임자의 위임을 받은 자)는 동의서 서식에 서명하고, 자필로 해당 날짜를 기재하여야 한다.
- ⑨ 피험자 또는 대리인이 동의서 서식, 피험자설명서 및 기타 문서화된 정보를 읽을 수 없는 경우에는 공정한 입회자가 동의를 얻는 전 과정에 참석하여야 한다. 이 경우, 동의서 서식, 피험자설명서 및 기타 문서화된 정보를 피험자 또는 대리인에게 읽어 주고 설명한 후, 피험자 또는 대리인이 피험자의 임상시험 참여를 구두로 동의하고 가능하다면 동의서 서식에 자필로 서명하고 해당 날짜를 기재하게 한 다음, 공정한 입회자는 동의서 서식에 서명하고 자필로 해당 날짜를 기재하여야 한다. 공정한 입회자는 동의서 서식에 서명하기 전에 동의서 서식과 피험자설명서 및 기타 문서화된 정보가 정확하게 피험자나 대리인에게 설명되었고, 이들이 해당 사실을 이해하였다는 것과 동의를 얻는 과정이 피험자나 대리인의 자유 의사에 따라 진행되었다는 것을 확인하여야 한다.
- ⑩ 동의를 얻는 과정에서 피험자 또는 대리인에게 제공되는 정보와 문서화된 동의서 서식, 피험자설명서 및 기타 문서화된 정보에는 다음 각호의 사항이 포함되어야 한다.
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 직접열람할 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
- ⑪ 임상시험에 참여하기 전에 피험자 또는 대리인은 자필로 서명하고 날짜를 기재한 동의서의 사본이나 기타 피험자에게 제공된 문서 정보의 사본을 받아야 한다. 또한 임상시험 도중에 동의서 서식이 변경된 경우 피험자나 대리인은 자필 서명 및 날짜가 기재된 변경동의서의 사본을 받아야 하며, 이미 피험자에게 제공된 문서 정보의 변경이 있는 경우에는 해당 변경 문서의 사본을 받아야 한다.
- ⑫ 영유아나 심한 치매 환자를 대상으로 하는 임상시험과 같이 대리인의 동의를 통해서만 피험자의 임상시험 참여가 가능한 치료적 또는 비치료적 임상시험의 경우, 피험자는 피험자 자신이 이해할 수 있는 정도까지 임상시험에 관한 정보를 제공받아야 하며 가능하다면 피험자는 동의서 서식에 서명하고 자필로 날짜를 기재하여야 한다.
- ⑬ 피험자에 대한 이득이 직접적으로 기대되지 않는 비치료적 임상시험은 피험자가 개인적으로 동의를 하고 동의서 서식에 서명 및 날짜를 기재한 경우에만 실시되어야 한다. 다만, 다음 각호의 경우가 만족될 경우에는 대리인이 동의한 피험자를 대상으로 비치료적임상시험을 실시할 수 있다.
1. 개인적으로 동의를 할 수 있는 피험자를 대상으로 한 임상시험을 통해서도 임상시험

의 목적을 달성할 수 없는 경우

2. 피험자에게 예상되는 위험이 낮은 경우
 3. 피험자의 복지가 침해될 가능성이 미미하고 낮은 경우
 4. 심사위원회의 임상시험 실시에 대한 승인이 개인적으로 동의를 할 수 없는 피험자를 포함시킨다는 사실을 명백히 고려한 결정이었고, 이러한 내용이 심사위원회의 임상시험 실시 승인 통보서에 명기된 경우
 5. 관련규정에 의해 해당 임상시험의 실시가 금지되지 않은 경우
- ⑭ 비치료적임상시험은 타당한 예외가 있는 경우를 제외하고는 임상시험에 사용되는 의약품이 의도한 질병이나 상태를 갖고 있는 환자에게서만 실시되어야 하며, 이러한 임상시험에서는 특히 면밀하게 피험자를 모니터링해야 하고, 만일 피험자에게 부당한 위험이 가해지는 것으로 판단된 경우 즉시 이들에 대한 임상시험을 중지시켜야 한다.
- ⑮ 사전에 피험자로부터 동의를 얻는 것이 불가능한 응급 상황에서는 동석한 대리인이 있는 경우 이들로부터 동의를 받아야 하며, 만일 사전에 피험자로부터 동의를 얻는 것이 불가능하고 대리인이 동석하지 않은 경우에는 피험자의 안전과 복지를 보호하고 관련규정을 준수하기 위해, 피험자의 임상시험 등재 방법이 계획서나 기타 관련 문서에 명기되어 있어야 하고 심사위원회로부터 문서로 이에 대한 승인을 얻어야 한다. 이 경우 피험자나 대리인에게 가능한 조기에 임상시험에 대한 정보를 제공하여야 하며, 계속적인 임상시험 참여에 대한 동의를 받아야 한다.

제18조(기록 및 보고) ① 시험책임자는 의뢰자에게 보고하는 증례기록서나 다른 모든 보고서에 포함된 자료가 정확하고, 완결되며, 읽기 쉽고 시기 적절한 것임을 보증해야 한다.

- ② 근거문서에서 유래된 것으로 증례기록서에 기재된 자료는 근거문서와 일치해야 하며, 일치하지 않는 내용에 대해서는 설명이 첨부되어야 한다.
- ③ 문서화 또는 전자화된 증례기록서 상에 기재된 내용을 변경하거나 정정하는 자는 의뢰자가 제공한 수정 지침에 따라 원래의 기재 내용을 알아볼 수 있도록 수정하고, 수정일과 서명 및 수정 이유를 기술함으로써 점검기록이 유지되도록 하여야 하며, 의뢰자는 시험책임자나 시험책임자의 위임을 받은 자에게 증례기록서 상의 기재 내용을 변경 또는 정정하는 지침을 제공하여야 하고 모니터요원 등 의뢰자의 위임을 받은 자가 증례기록서 상의 내용을 변경 또는 정정할 경우 이와 같은 과정이 필요한 상황과 이를 문서화하는 방법 및 사후에 시험책임자의 확인을 받는 절차 등에 관한 지침서를 마련하여야 한다.
- ④ 시험책임자는 제3항의 규정에 의한 변경이나 정정사항 등에 관한 기록을 보존하여야 한다.
- ⑤ 시험책임자는 기본문서 및 관련규정에서 정한 임상시험 관련 문서를 보존하여야 하며, 이들 문서가 사고 등에 의해 조기에 파손 또는 분실되지 않도록 하여야 한다. 다만, 결과보고서 작성 완료(식품의약품안전청장의 실태조사가 필요한 경우에는 실태조사 완료) 이후에는 이들 문서를 제6조제8항의 규정에서 정한 보관책임자에게 인계하여

야 한다.

⑥ 모니터요원, 점검을 실시하는 자, 심사위원회 또는 식품의약품안전청장의 요구가 있을 경우, 시험책임자 또는 시험기관의 장은 임상시험 관련 문서의 직접열람을 허용하고 이에 적극 협조하여야 한다.

제19조(진행상황 보고) ① 시험책임자는 적어도 1년에 1회 이상 또는 심사위원회의 요청이 있는 경우 임상시험의 진행상황에 관한 서면 요약을 심사위원회에게 제출하여야 한다.

② 시험책임자는 피험자에 대한 위험을 증가시키거나 임상시험의 실시에 중대한 영향을 미치는 변화 또는 변경에 대하여 의뢰자 또는 심사위원회에 신속히 문서로 보고하여야 한다.

제20조(안전성 관련 사항의 보고) ① 시험책임자는 계획서나 임상시험자자료집 등에서 즉시 보고하지 않아도 된다고 명기한 것을 제외한 모든 중대한 이상반응을 즉시 의뢰자에게 알려야 하고, 계획서에 기술한 기일 내에 문서로 상세한 내용이 포함된 추가 보고를 하여야 한다. 이 경우 즉시 및 상세 보고에는 피험자의 신원을 보호하기 위하여 피험자의 성명, 주민등록번호 및 주소를 기재하는 대신 피험자식별코드를 사용하여 하며, 이상약물반응의 보고에 관한 관련 지침이 있는 경우 시험책임자는 이에 따라야 한다.

② 시험책임자는 안전성 평가에 매우 중요하다고 계획서에서 명시된 이상반응이나 실험실검사치의 이상 등에 대하여 계획서에서 정한 기간 및 보고 방법에 따라 의뢰자에게 보고하여야 한다.

③ 사망예를 보고한 경우 시험책임자는 의뢰자와 심사위원회에게 부검보고서(부검을 실시한 경우에 한함)와 사망진단서 등의 추가적인 정보를 제공하여야 한다.

제21조(임상시험의 조기종료 또는 일시중지) ① 시험책임자가 의뢰자의 사전합의 없이 임상시험을 조기종료 또는 일시중지 하였을 경우, 시험책임자는 이 사실을 의뢰자 및 심사위원회에게 즉시 알리고, 조기종료 및 일시중지에 대한 상세한 사유서를 제출하여야 한다.

② 의뢰자가 임상시험을 조기종료 또는 일시중지 시켰을 경우, 시험책임자는 이 사실을 심사위원회에게 즉시 알리고, 조기종료 및 일시중지에 대한 상세한 사유서를 제출하여야 한다.

③ 심사위원회가 임상시험을 조기종료 또는 일시중지 시켰을 경우, 시험책임자는 이 사실을 의뢰자에게 즉시 알리고, 조기종료 및 일시중지에 대한 상세한 사유서를 제출하여야 한다.

④ 제1항 내지 제3항의 규정에 의한 해당 임상시험이 조기종료 또는 일시중지된 경우, 시험책임자는 피험자에게 이 사실을 즉시 알리고 적절한 조치와 추적 관찰이 이루어질 수 있도록 하여야 한다.

제22조(임상시험 완료보고) 임상시험이 완료(조기종료를 포함한다)된 경우, 시험책임자는 결과 요약자료와 함께 임상시험 완료 사실을 심사위원회에 보고하여야 한다.

제5장 임상시험의뢰자

제23조(임상시험의 신뢰성보증 및 임상시험자료의 품질관리) ① 의뢰자는 계획서, 이 기준 및 시행규칙 제28조의 규정에 따라 임상시험이 실시되고, 자료의 생성, 기록 및 보고가 이루어질 수 있도록 문서화된 표준작업지침서와 함께 임상시험의 신뢰성보증 및 임상시험자료의 품질관리 체계를 확립하고 유지하여야 한다.

② 의뢰자는 임상시험자료가 신뢰할 만하고 정확하게 처리되었다는 것을 보장하기 위해 자료 처리의 모든 단계에서 임상시험자료에 대한 품질관리를 실시하여야 한다.

③ 의뢰자는 의뢰자에 의한 모니터링 및 점검, 식품의약품안전청장 및 외국의 등록기관에 의한 실태조사가 가능하도록 하기 위해 임상시험이 실시되는 모든 장소, 근거자료, 근거문서, 보고서 등의 직접열람에 대한 사전합의를 임상시험 관련 당사자들로부터 얻고 이를 계획서 또는 별도의 합의서에 명시해야 한다.

제24조(임상시험수탁기관) ① 의뢰자는 임상시험과 관련된 의뢰자의 임무와 역할의 전부 또는 일부를 임상시험수탁기관에 위임할 수 있으며, 이 경우 임상시험자료의 품질과 정확성에 대한 궁극적인 책임은 의뢰자가 진다.

② 임상시험수탁기관은 임상시험의 신뢰성보증 및 임상시험자료의 품질관리를 실시하여야 한다.

③ 임상시험수탁기관에 위임된 모든 임상시험 관련 임무와 역할은 서면으로 명시되어야 하며, 위임되지 않은 모든 임상시험 관련 임무와 역할은 의뢰자에게 있다.

④ 임상시험수탁기관이 임상시험과 관련된 임무 및 역할을 수행하는 경우에는 의뢰자의 의무 및 기능 등 제반업무에 관하여 임상시험수탁기관에도 이 기준에서 정한 사항을 적용한다.

제25조(의학적 자문) 의뢰자는 의학적 지식과 경험을 갖춘 전문가를 지정하여 임상시험과 관련된 의료적 문제나 의문 사항의 자문에 응하게 할 수 있으며, 필요한 경우 이러한 목적을 위하여 외부의 전문가를 임명할 수 있다.

제26조(임상시험설계) 의뢰자는 계획서 및 증례기록서의 설계와 분석계획 수립으로부터 수집된 자료의 분석, 중간보고서 및 결과보고서의 작성에 이르는 임상시험의 전 단계에 걸쳐 생물통계전문가, 임상약리전문가 또는 의사 등 적절한 전문가를 활용할 수 있다.

제27조(임상시험의 관리) ① 의뢰자는 적절한 자격을 갖춘 자로 하여금 임상시험 수행의 전반을 감독하고, 자료의 처리 및 검증, 통계적 분석, 결과보고서의 작성을 담당하게 하여야 한다.

② 의뢰자는 안전성 관련 자료와 중요한 유효성 결과변수를 포함한 임상시험의 진행 정도를 주기적으로 평가하여, 해당 임상시험의 계속 진행, 변경 또는 중지에 대한 자문을 얻기 위해 독립적인 자료모니터링위원회를 설치할 수 있으며, 이러한 자료모니터링 위원회는 문서화된 표준작업지침서를 보유하고, 회의록을 문서화하여 이를 유지하여야 한다.

제28조(자료의 처리) ① 전자화된 임상시험자료 처리방법이나 원거리전자자료시스템을 이용할 경우 의뢰자는 다음 각호의 사항을 준수하여야 한다.

1. 전자자료처리시스템의 완전성, 정확성, 신뢰성 및 일관되게 의도한대로 작동하는 정도가 의뢰자가 설정한 요구 사항에 일치하는지에 대한 확인 및 문서화 (시스템 검증)
 2. 전자자료처리시스템의 사용에 대한 문서화된 표준작업지침서 유지
 3. 자료의 수정 과정이 기록되고 일단 입력된 자료에 대한 삭제가 이루어지지 않는 방식으로 자료의 수정이 가능하도록 전자자료처리시스템이 설계되었다는 사실의 확인 (점검기록, 자료기록, 편집기록 등)
 4. 인가되지 않은 자에 의한 자료의 접근이 허용되지 않도록 하는 보안시스템의 유지
 5. 자료를 수정할 수 있도록 인가된 자의 명단 유지
 6. 자료의 적절한 복사본(backup) 유지
 7. 필요한 경우 자료입력 및 처리과정에서 맹검 상태의 유지
- ② 자료가 처리 과정에서 변환되는 경우에는 원래의 자료(관찰)와 처리된 자료의 비교가 항상 가능하여야 한다.
- ③ 의뢰자는 각 피험자에 대한 자료를 확인할 수 있도록 모호하지 않은 피험자식별코드를 사용하여야 한다.

제29조(기록보존) ① 의뢰자는 임상시험과 관련하여 별표에서 정한 의뢰자가 보관하여야 하는 기본문서 및 기타 자료를 품목허가일(허가조건이 있는 경우 허가조건 삭제일)부터 5년간 보존하여야 한다. 다만, 식품의약품안전청장이 지시하거나 의뢰자가 그 필요성이 있다고 판단한 경우에는 보존기간을 연장하여야 한다.

② 임상시험용의약품의 임상개발이 중단된 경우, 의뢰자는 시험자, 시험기관 및 식품의약품안전청장에게 이를 보고하고, 의뢰자가 보관하여야 하는 기본문서 및 기타 자료를 공식적인 중단일부터 5년간 보존하여야 한다.

③ 의뢰자는 자료의 보존 필요성 및 보존 기간에 대해 시험자 및 시험기관의 장에게 문서로 알려야하고, 더 이상 자료의 보존이 필요없다고 의뢰자가 판단한 경우 의뢰자는 반드시 이 사실을 문서로 시험책임자 및 시험기관의 장에게 알려야 한다.

제30조(시험책임자 선정) ① 의뢰자는 충분한 교육을 받고 경험이 있으며 임상시험을 수행할 수 있는 적절한 자원을 보유한 자를 시험책임자로 선정하여야 하며, 다기관임상시험의 적절한 수행을 위하여 조정위원회를 설치하고 시험조정자를 선정할 수 있다.

② 시험기관의 장과 임상시험의 실시에 관한 계약을 체결하기 전에 의뢰자는 시험책임자에게 계획서와 최신의 임상시험자자료집을 제공하여야 하며, 시험책임자가 의뢰자로부터 제공받은 계획서와 임상시험 관련 정보를 검토할 수 있는 충분한 시간을 주어야 한다.

③ 의뢰자는 시험책임자 또는 시험기관의 장과 다음 각호의 사항을 합의하여야 한다.

1. 임상시험관리기준, 관련규정, 계획서 및 심사위원회의 승인 사항에 따라 임상시험을 실시할 것

2. 자료의 기록 및 보고에 관한 절차를 준수할 것

3. 모니터링, 점검 및 실태조사에 응할 것

4. 의뢰자가 더 이상 필요가 없다고 문서로 통지하기 전까지 해당 임상시험 관련 기본 문서 등을 보존하여야 한다는 것

④ 의뢰자, 시험책임자 및 시험기관의 장은 제3항의 규정에 의한 합의가 이루어진 경우, 계획서 또는 계약서 등에 서명하여야 한다.

제31조(임무의 할당) 의뢰자는 임상시험을 실시하기 전에 모든 임상시험과 관련된 임무 및 역할을 정의하고, 설정하며, 이를 적절히 할당하여야 한다.

제32조(피험자에 대한 보상 등) ① 의뢰자는 임상시험과 관련하여 피험자 또는 대리인으로부터 시험책임자나 시험기관에 대한 법적 재정적 보상 요구가 있고 이것이 시험자의 명백한 과실이나 의무태만에 기인한 것이 아닐 경우 이를 보상하여야 한다.

② 의뢰자는 임상시험과 관련하여 발생한 손상에 대해 피험자에게 치료비를 제공하는 원칙과 절차를 수립하여야 한다.

③ 피험자에 대한 보상은 제17조제10항제10호에서 정한 내용 및 관련 법령에 따라 적절히 이루어져야 한다.

제33조(계획서에 대한 식품의약품안전청장의 승인) 의뢰자는 임상시험을 실시하기 이전에 시행규칙 제29조의 규정에 의하여 식품의약품안전청장으로부터 계획서에 대한 승인을 얻어야 한다.

제34조(심사위원회의 심의에 대한 확인) 의뢰자는 시험책임자로부터 다음 각호의 서류를 확보하여야 한다.

1. 심사위원회 위원의 명단과 자격에 관한 문서

2. 심사위원회가 이 기준에 따라 적합하게 조직되고 운영된다는 것을 확인하는 문서

3. 제13조제1항의 규정에 의해 시험책임자가 심사위원회로부터 제출받은 심사통보서

4. 제13조제1항 후단의 규정에 의한 시험기관장의 확인서

5. 이미 승인되어 시행중인 임상시험의 실시중지(일시중지를 포함한다)에 관한 심사위원회 통보서

제35조(임상시험에 사용되는 의약품에 관한 정보) ① 의뢰자는 임상시험 계획시 비임상 시험 또는 임상시험의 결과로부터 얻어진 정보가 해당 임상시험의 안전성과 유효성을 충분히 뒷받침할 수 있는 것인지를 확인하여야 한다.

② 의뢰자는 시험자가 해당 임상시험을 실시하는데 필요한 발생 가능한 위험·이상반응 및 특정검사·관찰·주의사항에 대한 명확한 정보를 제공하기 위하여 제1항의 규정에 의한 정보를 기초로 임상시험자자료집을 작성하여야 한다.

③ 의뢰자는 안전성과 유효성에 관련된 중요한 새로운 정보가 입수되면 이에 따라 임상시험자자료집을 수정하여야 한다.

제36조(임상시험에 사용되는 의약품의 제조, 포장, 표시기재 및 코드화) ① 의뢰자는 임상 시험에 사용되는 의약품에 대하여 해당 의약품의 개발단계에 적합한 이화학적 성질을 파악하고, 의약품제조및품질관리기준에 따라 제조하여야 하며, 맹검을 유지할 수 있도록 표시기재 또는 코드화하여야 한다.

② 의뢰자는 임상시험에 사용되는 의약품의 적절한 저장방법, 용법 및 사용(유효)기간을 결정하여야 하며, 이를 임상시험에 관련된 모든 자에게 알려야 한다.

③ 의뢰자는 임상시험에 사용되는 의약품이 운송이나 저장 과정에서 오염 또는 변질되지 않도록 포장하여야 한다.

④ 의뢰자는 맹검시험을 실시하기 위하여 임상시험에 사용되는 의약품을 코드화하는 경우, 응급상황에서 임상시험에 사용되는 의약품의 종류를 쉽게 식별할 수 있도록 하고 맹검해제 사실이 은닉되지 않도록 하여야 한다.

⑤ 임상시험 실시 중에 임상시험에 사용되는 의약품의 제형상 중대한 변경이 있을 경우 의뢰자는 이러한 변경이 해당 의약품의 약동학적 양상에 중요한 변화를 가져올 것인지를 평가하기 위하여 안정성시험, 용출시험 또는 생체흡수율시험 등과 같은 추가적인 연구결과를 확보하여야 한다.

제37조(임상시험에 사용되는 의약품의 공급 및 취급) ① 의뢰자는 임상시험에 사용되는 의약품을 관리약사 또는 제6조제7항 단서의 규정에 의하여 임상시험에 사용되는 의약품을 관리하는 시험책임자 또는 시험담당자(이하 동조에서는 “관리약사등”이라 한다)에게 공급하여야 한다.

② 의뢰자는 계획서에 대한 식품의약품안전청장과 심사위원회의 승인(시정승인 또는 보완후승인을 포함한다)을 얻기 이전에 임상시험에 사용되는 의약품을 관리약사등에게 공급하여서는 아니된다.

③ 의뢰자는 시험책임자 및 관리약사가 임상시험에 사용되는 의약품을 취급하고 보관하는 방법에 대해 문서화된 절차를 가지고 있어야 하며, 이 절차에는 적절하고 안전한 인수·취급·보관·조제·미사용의약품의 폐기자로부터의 반납 및 의뢰자에 대한 반납

등에 대한 방법이 포함되어야 한다.

- ④ 의뢰자는 임상시험에 사용되는 의약품을 적시에 공급하여야 하며, 시험기관으로의 공급, 시험기관의 인수, 시험기관으로부터의 반납 및 폐기에 관한 기록을 유지하여야 한다.
- ⑤ 의뢰자는 임상시험에 사용되는 의약품에 문제가 발생하거나 임상시험의 완료(조기 종료 포함한다) 또는 사용(유효)기간의 만료 등과 같이 의약품을 회수해야 하는 경우에 대한 체계를 확립하고 이를 문서화하여야 한다.
- ⑥ 의뢰자는 미사용 의약품을 재포장하여 사용하고자 할 경우 이에 대한 체계를 확립하고 이를 문서화하여야 한다.
- ⑦ 의뢰자는 임상시험에 사용되는 의약품의 사용(유효)기간 동안의 안정성을 보장하고 관련 기록을 보존하여야 한다.
- ⑧ 이 기준에서 정하지 아니 한 사항은 약사관계법령의 제조 및 관리에 관한 규정을 준수하여야 한다.

제38조(임상시험 관련 자료의 직접열람) ① 의뢰자는 임상시험 관련 자료의 직접열람에 관한 사항을 계획서 또는 기타 합의문서에 명시하여야 한다.

- ② 의뢰자는 피험자가 임상시험 관련 자료의 직접열람에 관한 사항을 문서로 동의하였다는 사실을 확인하여야 한다.

제39조(안전성 관련 사항에 대한 정보) ① 의뢰자는 임상시험에 사용되는 의약품의 안전성에 대한 평가를 지속적으로 실시하여야 한다.

- ② 의뢰자는 피험자의 안전, 임상시험의 실시, 또는 심사위원회의 결정사항을 변경할 만한 안전성 관련 사항에 대한 정보를 입수한 경우 관련된 시험자 및 식품의약품안전청장에게 이를 신속히 보고하여야 한다.

제40조(이상약물반응의 보고) ① 의뢰자는 기타 관련된 시험자, 심사위원회 및 식품의약품안전청장에게 중대하고 예상하지 못한 모든 이상약물반응을 다음 각호의 1에서 정한 기간내에 신속히 보고하여야 한다.

1. 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 7일 이내. 다만, 이 경우 상세한 정보를 최초 보고일로부터 8일 이내에 추가로 보고하여야 한다.
 2. 다른 모든 중대하고 예상하지 못한 이상약물반응의 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 15일 이내
- ② 의뢰자는 제1항의 보고와 관련하여 추가적인 안전성 정보를 주기적으로 해당 이상약물반응이 종결(해당 이상약물반응의 소실 또는 추적조사의 불가 등)될 때까지 보고하여야 한다.
 - ③ 의뢰자가 식품의약품안전청장에게 제1항의 규정에 의한 이상약물반응을 보고하고자 하는 경우에는 별지 제1호 서식에 의한 이상약물반응보고서에 제20조의 규정에 의하여

보고받은 내용을 첨부하여 제출하여야 한다.

제41조(모니터링) ① 모니터링의 목적은 다음 각호와 같다.

1. 피험자의 권리와 복지 보호
2. 보고된 임상시험 관련 자료가 근거문서와 대조하여 정확하고, 완전하며, 검증이 가능한지 여부 확인
3. 임상시험이 승인된 계획서, 이 기준 및 시행규칙 제28조의 규정에 따라 수행되는지의 여부 확인

② 모니터요원의 선정과 자격기준은 다음 각호와 같다.

1. 모니터요원은 의뢰자가 지정한다.
2. 모니터요원은 해당 임상시험을 모니터링하기에 적합한 과학적 또는 임상적 지식을 가지고 있어야 하며, 적절한 훈련을 받고 이러한 내용을 문서로써 입증할 수 있어야 한다.
3. 모니터요원은 임상시험에 사용되는 의약품·계획서·동의서 서식·피험자설명서 및 기타 피험자에게 제공되는 서면 정보, 의뢰자의 표준작업지침서, 이 기준 및 관련규정에 대한 충분한 지식을 가지고 있어야 한다.

③ 의뢰자는 임상시험이 적절히 모니터링되었다는 사실을 확인하여야 하고, 임상시험의 목적, 설계, 복잡성, 맹검, 피험자 수 및 결과변수 등에 근거하여 모니터링의 적절한 범위와 성격을 정하여야 한다.

④ 모니터요원은 의뢰자의 요구에 따라 다음 각호의 사항을 수행함으로써 임상시험이 적절히 실시되고 관련 사항이 문서화되는지를 확인하여야 한다.

1. 의뢰자와 시험자 사이의 주요 의사소통자로서의 역할
2. 시험책임자가 임상시험 기간 동안 임상시험을 안전하고 적절하게 수행할 수 있는 자격이 있고 자원을 확보하고 있는지의 여부 확인
3. 임상시험에 사용되는 의약품에 대한 다음 각목의 사항의 확인
 - 가. 저장 조건이 적절하고, 사용(유효)기간을 준수하고 있는지의 여부 및 이들 의약품이 임상시험을 실시하기에 충분한지의 여부
 - 나. 선정기준을 만족하는 피험자에게만 계획서에 명시된 용량대로 투여되고 있는지의 여부
 - 다. 피험자가 임상시험에 사용되는 의약품의 적절한 사용·보관·반납에 관한 적절한 정보를 제공받는지의 여부
 - 라. 시험기관에서 임상시험에 사용되는 의약품의 인수·사용·의뢰자로의 반납 등이 적절히 관리되고 문서화되는지의 여부
4. 시험자가 승인된 계획서 또는 변경계획서를 준수하고 있는지 여부 확인
5. 피험자가 임상시험에 참여하기 이전에 동의서가 얻어졌는지의 여부 확인
6. 시험자가 임상시험을 적절히 실시하고 이 기준에서 정한 사항을 준수하기 위하여 필요한 최신의 임상시험자자료집 및 문서, 임상시험에 사용되는 의약품을 포함한 기타 공급품을 수령하였는지의 여부 확인

7. 시험자가 임상시험의 제반 사항을 충분히 숙지하고 있는지의 여부 확인
8. 시험자가 특정한 임상시험관련 기능을 계획서 및 의뢰자와 시험기관의 장 또는 시험책임자와 합의한 문서에 따라 수행하고 있으며, 권한이 없는 자에게 이러한 기능이 위임되지 않았다는 사실의 확인
9. 시험책임자가 선정기준에 적합한 피험자만을 임상시험에 참여시키고 있는지의 여부 확인
10. 피험자 등재율에 대한 보고
11. 근거문서 및 기타 임상시험관련 기록이 정확하고, 완전하며, 최신 사항이 반영되도록 유지되고 있는지의 여부 확인
12. 시험자가 요구되는 모든 보고서·통보서·신청서 등을 적절히 제공하고 있으며, 이러한 문서들이 어떠한 임상시험과 관련되었고, 정확하며, 완전하고, 시기적절하며, 읽을 수 있고, 날짜가 기재되었는지의 여부 확인
13. 증례기록서상의 기재 내용, 근거문서 및 기타 임상시험관련 문서의 정확성과 완전성에 대한 검토와 이들의 상호 대조로부터 서로 일치하는지의 여부 확인 및 각목의 사항에 대한 확인
 - 가. 계획서에서 요구한 자료가 증례기록서에 정확히 기재 또는 보고되고 있으며, 이들이 근거문서와 일치하는지의 여부
 - 나. 치료나 용량의 변동 사항이 각 피험자별로 적절히 문서화되고 있는지의 여부
 - 다. 이상반응, 병용약물 및 병발질환이 계획서에 따라 증례기록서상에 기재 또는 보고되고 있는지의 여부
 - 라. 피험자가 지키지 못한 방문 및 실시하지 않은 실험실적 또는 임상적 검사가 증례기록서상에 사실대로 명확하게 기재 또는 보고되고 있는지의 여부
 - 마. 임상시험으로부터 피험자가 탈락 또는 탈퇴한 모든 사실이 증례기록서상에 기재 또는 보고되고 그 이유가 설명되었는지의 여부
14. 증례기록서상의 오류, 생략 및 읽을 수 없는 부분에 대해 시험자에게 알리고, 이러한 사항들이 날짜, 필요한 경우 사유, 시험책임자 또는 증례기록서상의 기재 사항에 대한 변경 권한을 갖고 있는 시험담당자의 서명과 함께 적절한 방법으로 정정이나 첨삭이 되었는지의 여부 확인
15. 모든 이상반응이 이 기준·계획서·심사위원회·의뢰자 및 관련규정에 명시된 기간 내에 적절하게 보고되었는지의 여부 확인
16. 시험책임자가 기본문서를 보존하고 있는지의 여부 확인
17. 계획서, 표준작업지침서 및 이 기준에서 정한 사항을 준수하지 않은 것에 대해 시험책임자에게 알리고, 이러한 미준수 사항이 재발되지 않도록 하는 적절한 조치
 - ⑤ 모니터요원은 의뢰자의 표준작업지침서와 특정 임상시험을 위하여 의뢰자가 작성한 절차에 따라 모니터링을 실시하여야 한다.
 - ⑥ 모니터링의 보고와 관련된 사항은 다음 각호와 같다.
 1. 모니터요원은 시험기관을 방문하거나 전화·전송·전자우편 등을 통해 임상시험 관련자와 접촉한 후 해당 사실과 내용을 문서로 의뢰자에게 보고하여야 한다.

2. 모니터링보고서에는 모니터링을 실시한 날짜 및 장소, 모니터요원의 이름 및 시험자 또는 접촉한 자의 이름이 포함되어야 한다.
3. 모니터링보고서는 모니터요원이 검토한 내용의 요약 및 중요한 발견 또는 사실, 계획서 등으로부터의 이탈 또는 문제점, 결론, 계획서 등의 준수 상태를 유지하기 위하여 조치한 사항 또는 조치할 사항 등에 관한 모니터요원의 기술이 포함되어야 한다.
4. 의뢰자는 모니터링보고서를 검토하고 그 결과에 대한 사후 처리과정 등을 문서화하여야 한다.

제42조(점검) ① 의뢰자가 신뢰성보증의 일환으로 실시하는 점검의 목적은 임상시험의 실시가 계획서, 표준작업지침서 및 관련규정에 따라 이루어졌는지를 확인하는 것으로, 일상적인 모니터링이나 품질관리의 수행과는 구분하여 독립적으로 실시되어야 한다.

② 점검을 실시하는 자의 선정과 자격요건에 관한 것은 다음 각호와 같다.

1. 의뢰자는 임상시험에 관련된 사람이나 기능으로부터 독립된 자를 점검을 실시하는 자로 지정하여야 한다.
2. 점검을 실시하는 자는 해당 임상시험을 점검하기에 적합한 지식을 가져야 하며, 적절한 훈련을 받고 이러한 내용을 문서로써 입증할 수 있어야 한다.

③ 점검의 절차는 다음 각호와 같다.

1. 의뢰자는 임상시험에 대한 점검이 점검대상·점검방법·점검빈도·점검보고서의 서식과 내용 등이 포함된 의뢰자의 문서화된 절차에 따라 이루어지도록 하여야 한다.
2. 의뢰자의 점검 계획과 절차는 임상시험의 중요도·피험자 수·임상시험의 종류와 복잡성, 피험자에게 미칠 수 있는 잠재적인 위험의 정도 및 이미 확인된 임상시험 실시상의 문제점 등에 따라 결정되어야 한다.
3. 점검결과는 문서화되어야 한다.
4. 식품의약품안전청장은 점검기능의 독립성과 가치를 훼손하지 않기 위하여 시행규칙 제28조 및 이 기준에서 정한 사항에 대한 중대한 미준수의 증거가 있는 경우 또는 법적으로 문제가 발생한 경우 등 필요한 경우에만 점검보고서를 요구하여야 한다.
5. 식품의약품안전청장의 요구가 있는 경우, 의뢰자는 점검확인서를 제출하여야 한다.

제43조(미준수) ① 시험자 또는 의뢰자가 계획서·표준작업지침서·이 기준 및 관련규정을 준수하지 않은 사실이 발견된 경우, 의뢰자는 이를 해결하고 재발을 예방하기 위하여 신속하고 적절한 조치를 취하여야 한다.

② 모니터링이나 점검을 통하여 중대하고 지속적인 시험자의 미준수 사항이 확인된 경우, 의뢰자는 해당 시험기관의 임상시험 참여를 중지시키고, 이 사실을 식품의약품안전청에게 보고하여야 한다.

제44조(임상시험의 조기종료 또는 일시중지) 임상시험이 조기종료되거나 일시중지된 경우 의뢰자는 시험책임자 및 식품의약품안전청장에게 해당 사실과 사유를 신속히 문서

로 보고하여야 하며, 다기관임상시험의 경우에는 다른 시험기관의 시험책임자에게도 해당 사실과 사유를 문서로 보고하여야 한다.

제45조(임상시험결과보고서) 임상시험이 완료 또는 조기종료된 경우 의뢰자는 결과보고서를 작성하여 식품의약품안전청장에게 관련규정에 따라 제출하여야 한다.

제46조(다기관임상시험) 의뢰자는 다기관임상시험을 실시하기 위하여 다음 각호의 사항을 확인하여야 한다.

1. 모든 시험책임자가 의뢰자와 합의하고 심사위원회 및 식품의약품안전청장이 승인한 계획서에 따라 임상시험을 실시하고 있는지의 여부
2. 증례기록서가 모든 시험기관에서 수집하고자 하는 모든 자료를 수집할 수 있도록 설계되었는지의 여부. 이 경우 추가적인 자료를 수집하는 시험책임자에게는 이러한 추가적 자료를 수집할 수 있기에 적합한 증례기록서를 제공하여야 한다.
3. 시험자의 임무가 임상시험 실시 이전에 문서화되었는지의 여부
4. 모든 시험책임자가 계획서의 준수, 임상검사 및 실험실적 검사의 평가에 대한 일관된 기준의 준수 및 증례기록서의 정확한 기록을 위한 지침을 제공받았는지의 여부
5. 시험자간의 의사소통이 원활한지의 여부

제47조(기본문서) 기본문서의 종류, 목적 및 문서별 보존장소는 별표와 같다.

부 칙

- ① (시행일) 이 고시는 2001년 1월 1일부터 시행한다.
- ② (임상시험중인 의약품에 대한 경과조치) 이 고시 시행당시 종전의 고시에 의하여 우리청의 승인을 받아 임상시험을 실시중인 임상시험은 종전의 고시에 의한다.

[별표]

임상시험기본문서의 종류, 목적 및 문서별 보존장소

(제29조제1항 및 제47조 관련)

I. 개 요

임상시험기본문서(이하 "기본문서"라 한다)라 함은 임상시험의 수행과 그로부터 얻어진 자료의 질에 대하여 개별적 또는 전체적인 평가가 가능하도록 해 주는 문서를 말한다. 이 문서들은 시험자, 의뢰자 및 모니터요원이 약사법시행규칙 제28조 및 이 기준을 준수하였음을 입증하는 역할을 한다.

기본문서는 다음과 같은 중요한 기능을 갖는다. 첫째, 시험자/시험기관 및 의뢰자가 기본문서를 적절하게 정리·보존함으로써 시험책임자, 의뢰자 및 모니터가 임상시험을 성공적으로 관리하는 데 많은 도움이 된다. 둘째, 기본문서들은 임상시험이 타당하게 수행되었고 수집된 자료가 정확함을 확인하기 위하여 의뢰자가 독립적으로 실시하는 점검 및 식품의약품안전청장이 실시하는 실태조사의 검토대상이 된다.

이러한 기본문서는 크게 임상시험의 진행 단계에 따라 임상시험 실시전, 임상시험 실시중 및 임상시험 완료 또는 종료후로 나뉘어진다. 다음 II 내지 IV에서는 각 기본문서의 목적 및 해당 문서가 시험자/시험기관, 의뢰자, 또는 양자 모두 중 어디에 보존·정리되어야 하는지에 대하여 기술하고 있으며, 개별 문서들을 쉽게 확인할 수 있다는 전제하에 문서들을 조합하는 것이 가능하다.

사전에 이들 기본문서를 정리·보존할 수 있는 임상시험기본문서파일(Trial master file)은 해당 임상시험이 실시되기 이전에 시험자/시험기관 및 의뢰자 측에 준비되어 있어야 한다. 임상시험이 최종 종료되기 이전에 모니터요원은 시험자/시험기관 및 의뢰자의 기본문서를 검토하고, 이들이 적절하게 정리·보존되어 있는지를 확인하여야 한다.

기본문서는 의뢰자의 점검과 식품의약품안전청장의 실태조사시 제공되어야 한다.

II. 임상시험 실시 전에 확보되어야 하는 기본문서의 종류, 목적 및 보존장소는 다음과 같다.

번호	문서제목	목적	보존장소	
			시험기관/ 시험책임자	의뢰자
1	임상시험자자료집	임상시험용 의약품에 관한 최신의 과학적 정보를 시험자에게 제공하였음을 문서화하기 위함	✓	✓
2	승인된 계획서(변경계획서), 증례기록서 서식	시험자와 의뢰자가 계획서(변경계획서) 및 증례기록서 서식에 대하여 합의하였고, 이들이 승인되었음을 확인하기 위함	✓	✓
3	피험자에게 제공되는 정보 •동의서 서식 및 피험자설명서 •기타 문서화된 정보	피험자의 동의를 문서화하기 위함	✓	✓
		피험자가 임상시험에 대한 내용을 충분히 제공받은 상태에서 동의하였음을 문서화하기 위함	✓	✓
4	계약서 등 임상시험의 재정에 관한 사항	의뢰자와 시험책임자/시험기관의 장 사이에 임상시험의 재정에 관한 사항이 합의되었음을 문서화하기 위함	✓	✓
5	피험자 보상에 관한 사항 (필요한 경우, 임상시험 보험 포함)	임상시험에서 발생한 피험자의 손상에 대하여 보상이 이루어짐을 문서화하기 위함	✓	✓
6	임상시험 관련 다음 당사자들이 서명한 합의문서 •시험책임자/시험기관의 장과 의뢰자 •의뢰자와 임상시험수탁기관 •시험책임자/시험기관의 장과 임상시험수탁기관 •기타	임상시험 관련 당사자 간의 합의 사항을 문서화하기 위함	✓	✓
			✓	✓
			✓	✓
			✓	✓

번호	문서제목	목적	보존장소	
			시험기관/ 시험책임자	의뢰자
7	<p>다음 사항에 대하여 날짜가 기재된 심사위원회의 승인통보서 또는 의견서</p> <ul style="list-style-type: none"> •계획서(변경계획서) •증례기록서 서식 •동의서 서식 및 피험자설명서 •피험자에게 제공되는 문서화된 기타 정보 •피험자 보상에 관련된 사항 •기타 	임상시험의 실시가 시험기관의 심사위원회로부터 검토 및 승인되었음을 문서화하고, 이들 문서의 개정 번호 및 날짜를 확인하기 위함	✓	✓
8	심사위원회의 구성에 관한 사항	심사위원회가 이 기준에서 정한 바에 따라 구성되었음을 문서화하기 위함	✓	✓ (필요한 경우)
9	식품의약품안전청장의 계획서 승인통보서	식품의약품안전청장이 해당 임상시험의 실시를 승인하였음을 문서화하기 위함	✓	✓
10	시험자의 자격을 증명하는 이력서와 기타 관련 문서	시험자가 임상시험을 수행할 수 있고, 피험자의 의료적 문제에 대하여 적절한 조치를 취할 수 있는 자격과 경험을 갖고 있음을 문서화하기 위함	✓	✓
11	계획서에 포함된 실험실적 검사를 포함한 관련 검사의 정상 범위	이들 검사의 정상 범위를 문서화하기 위함	✓	✓
12	<p>계획서에 포함된 실험실적 검사를 포함한 관련 검사에 대한 다음 사항</p> <ul style="list-style-type: none"> •증명서 또는 인증서 •내·외부 정도관리 평가 결과 •필요한 경우 기타 타당성 확인 결과 	해당 실험실 등이 필요한 검사를 수행하기에 적합하고 결과의 신뢰성을 확보하기 위함	✓	✓

번호	문서제목	목 적	보존장소	
			시험기관/ 시험책임자	의뢰자
13	임상시험에 사용되는 의약품의 용기 및 포장에 첨부되는 표시기재사항의 견본	표시기재사항의 관련규정 준수 여부 및 피험자에게 제공되는 의약품의 사용에 관한 정보가 적절함을 문서화하기 위함		✓
14	임상시험에 사용되는 의약품 및 기타 공급품의 취급에 관한 지침 (계획서 또는 임상시험자자료집에 포함되지 않은 경우에 한함)	임상시험에 사용되는 의약품 및 기타 공급품의 보관, 포장, 조제, 지급 및 반납 등에 필요한 지침을 문서화하기 위함	✓	✓
15	임상시험에 사용되는 의약품 및 기타 공급품의 배달/운송에 관한 기록	임상시험에 사용되는 의약품 및 기타 공급품의 배달/운송일자, 제조번호, 운송 방법 등을 문서화하여, 이들 기록에 대한 추적이 가능하도록 하기 위함	✓	✓
16	배달/운송된, 임상시험에 사용되는 의약품의 품질관리증명서 (Certificate of Analysis)	임상시험에 사용되는 의약품의 정상, 순도 및 함량을 문서화하기 위함		✓
17	맹검 임상시험의 경우 맹검 해제에 관한 절차	응급상황의 경우 다른 피험자의 치료에 대하여 맹검을 유지하면서 해당 피험자에게 투여된 시험약 또는 대조약의 종류를 확인하는 절차를 문서화하기 위함	✓	✓ (필요한 경우 제3자가 보존)
18	무작위배정 코드 명단	피험자의 무작위배정 방법을 문서화하기 위함		✓ (필요한 경우 제3자가 보존)
19	임상시험 실시 전 모니터링 보고서	시험기관이 해당 임상시험을 실시하는 데 적합함을 문서화하기 위함		✓
20	임상시험 개시 모니터링 보고서	시험책임자와 시험담당자와 함께 임상시험에 관한 제반 절차를 검토하였음을 문서화하기 위함	✓	✓

Ⅲ. 상기 Ⅱ의 기본문서에 추가하여, 임상시험 실시중에 확보되어야 하는 기본문서의 종류, 목적 및 보존장소는 다음과 같다.

번호	문서제목	목적	보존장소	
			시험기관/ 시험책임자	의뢰자
1	최근 내용을 추가한 임상시험 자자료집	임상시험 중에 얻어진, 임상시험용 의약품에 관한 최신의 과학적 정보를 적시에 시험자에게 제공하였음을 문서화하기 위함	✓	✓
2	다음 문서의 수정본 •변경계획서 또는 증례기록서 서식 •동의서 서식 및 피험자설명서 •피험자에게 제공되는 기타 문서화된 정보	임상시험에 영향을 미칠 수 있는 관련 문서가 적절히 수정되었음을 문서화하기 위함	✓	✓
3	다음 사항에 대하여 날짜가 기재된 심사위원회의 승인통보서 또는 의견서 •변경계획서 •동의서 서식, 피험자설명서, 기타 피험자에게 제공되는 문서화된 기 정보의 수정본 •제공된 기타 문서 •임상시험의 진행에 관한 지속적 검토 (실시한 경우에 한함)	개정 또는 수정된 이들 문서가 시험기관의 심사위원회로부터 검토 및 승인되었음을 문서화하고, 이들 문서의 개정 번호 및 날짜를 확인하기 위함	✓	✓
4	식품의약품안전청장의 변경계획서 승인통보서	식품의약품안전청장이 해당 임상시험의 변경에 관한 사항을 승인하였음을 문서화하기 위함	✓	✓
5	새로 참여하는 시험자의 자격을 증명하는 이력서와 기타 관련 문서	시험자가 임상시험을 수행할 수 있고, 피험자의 의료적 문제에 대하여 적절한 조치를 취할 수 있는 자격과 경험을 갖고 있음을 문서화하기 위함	✓	✓

번호	문서제목	목 적	보존장소	
			시험기관/ 시험책임자	의뢰자
6	계획서에 포함된 실험실적 검사를 포함한 관련 검사의 정상 범위에 대한 수정	이들 검사의 수정된 정상 범위를 문서화하기 위함	✓	✓
7	계획서에 포함된 실험실적 검사를 포함한 관련 검사의 수정에 대한 다음 사항 •증명서 또는 인증서 •내·외부 정도관리 평가 결과 •필요한 경우 기타 타당성 확인 결과	해당 실험실적 검사 등이 임상시험 기간 내내 적합하고 결과의 신뢰성이 확보됨을 문서화하기 위함	✓	✓
8	임상시험에 사용되는 의약품 및 기타 공급품의 배달/운송에 관한 기록	임상시험에 사용되는 의약품 및 기타 공급품의 배달/운송일자, 제조번호, 운송 방법 등을 문서화하여, 이들 기록에 대한 추적이 가능하도록 하기 위함	✓	✓
9	새롭게 제조된, 임상시험에 사용되는 의약품의 품질관리 증명서 (Certificate of Analysis)	임상시험에 사용되는 의약품의 정상, 순도 및 함량을 문서화하기 위함		✓
10	모니터링 방문 보고서	모니터요원의 방문 사실 및 모니터링 중 발견한 사실에 대해 문서화하기 위함		✓
11	모니터링 방문이 아닌 다음 사항에 의한 시험자 등과의 의사 소통 내용 •편지(전송, 전자우편 포함) •회의록 •전화통화 기록	행정 사항, 계획서 미준수, 임상시험 수행, 이상반응 보고 등에 관한 합의나 중요한 의논의 결과를 문서화하기 위함	✓	✓
12	서명된 동의서	임상시험의 참여에 대한 동의가 이 기준 및 계획서에 따라 임상시험 실시 이전에 얻어졌고, 임상시험자료에 대한 직접열람을 피험자나 대리인인 허용하였음을 문서화하기 위함	✓	

번호	문서제목	목 적	보존장소	
			시험기관/ 시험책임자	의뢰자
13	근거문서	피험자의 존재와 임상시험에서 얻어진 자료의 정합성을 증명하고, 임상시험, 의학적 처치, 환자 병력 등에 관련된 내용의 원본을 적절히 보존하기 위함	✓	
14	서명과 기재 날짜가 포함된 완결 증례기록서	시험책임자나 위임된 시험담당자가 증례기록서에 기재된 내용이 정확함을 확인하고, 이를 문서화하기 위함	✓ (사본)	✓ (원본)
15	증례기록서 수정에 관한 문서	최초 내용이 증례기록서에 기재된 이후 변경, 추가 또는 수정된 모든 내용을 문서화하기 위함	✓ (사본)	✓ (원본)
16	중대한 이상반응과 관련 보고 사항에 대하여 시험책임자가 의뢰자에게 통보한 내용	시험자가 의뢰자에게 중대한 이상반응 및 관련 보고 사항을 이 기준 제20조에 따라 통보하였음을 문서화하기 위함	✓	✓
17	예상하지 못하고 중대한 이상반응 및 기타 안전성 관련 사항에 대하여 의뢰자 또는 시험책임자가 식품의약품안전청장 및 시험기관의 심사위원회에 통보한 내용	의뢰자 또는 시험책임자가 식품의약품안전청장 및 시험기관의 심사위원회에게 예상하지 못하고 중대한 이상반응 및 관련 보고 사항을 이 기준 제20조제1항, 제20조제2항, 제39조제2항 또는 제40조에 따라 통보하였음을 문서화하기 위함	✓	✓
18	안전성 관련 사항에 대하여 의뢰자가 시험책임자에게 통보한 내용	의뢰자가 시험책임자에게 안전성 관련 사항을 이 기준 제39조제2항에 따라 통보하였음을 문서화하기 위함	✓	✓
19	시험기관의 심사위원회에 대한 중간 또는 연차 보고서	이 기준 제19조제1항 또는 제40조제2항의 규정에 의한 보고 사항을 문서화하기 위함	✓ (해당하는 경우)	✓ (해당하는 경우)

번호	문서제목	목적	보존장소	
			시험기관/ 시험책임자	의뢰자
20	피험자 선별 기록(Screening Log)	임상시험 실시 이전 피험자의 선별에 관한 내용을 문서화하기 위함	✓	✓ (필요한 경우)
21	피험자식별코드 명단	피험자가 임상시험에 참여시 부여 받은 번호에 대한 해당 피험자의 명단이 비밀보장된 상태로 시험책임자가 보유하고 있다는 것을 문서화하고, 응급상황 발생시 피험자의 신원을 확인할 수 있게 하기 위함	✓	
22	피험자 등재 기록(Enrollment Log)	피험자 번호가 피험자의 임상시험 참여 순서에 따라 부여되었음을 문서화하기 위함	✓	
23	시험기관에서의 임상시험에 사용되는 의약품에 대한 관리 기록	임상시험에 사용되는 의약품이 계획서에 따라 사용되었음을 문서화하기 위함	✓	✓
24	서명록	증례기록서를 기재 또는 정정할 수 있는 시험자의 서명과 이름을 문서화하기 위함	✓	✓
25	보관된 체액 또는 조직 샘플에 대한 기록 (필요한 경우)	검사를 반복해야 하는 경우 샘플의 보관 장소 및 내용을 문서화하기 위함	✓	✓

IV. 상기 II 및 III의 기본문서에 추가하여, 임상시험이 완료(조기종료 포함)된 후에 확보되어야 하는 기본문서의 종류, 목적 및 보존장소는 다음과 같다.

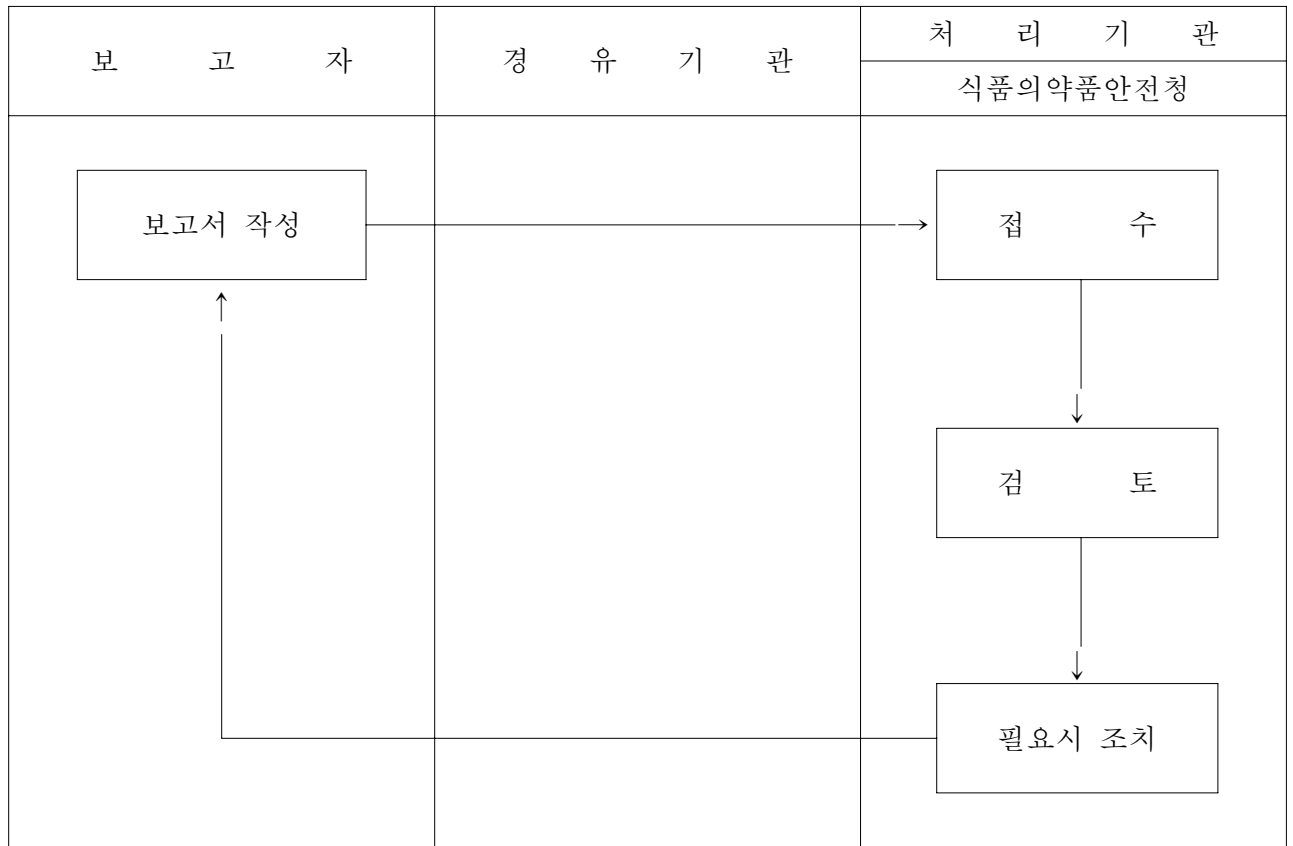
번호	문서제목	목적	보존장소	
			시험기관/ 시험책임자	의뢰자
1	시험기관에서의 임상시험에 사용되는 의약품에 대한 관리 기록	임상시험에 사용되는 의약품이 계획서에 따라 사용되었고, 의뢰자로부터의 인수, 피험자에 대한 투여, 피험자로부터의 반납 및 의뢰자로의 반납에 대한 최종 기록이 일치되었음을 문서화하기 위함	✓	✓
2	임상시험에 사용되는 의약품의 폐기에 대한 문서	미사용 임상시험용의약품 등의 폐기에 대한 사항을 문서화하기 위함		✓
3	임상시험을 완료(조기종료나 중도탈락 포함)한 피험자식별 코드 명단	임상시험에 참여한 피험자에 대하여 추적관찰이 필요한 경우, 이들의 신원에 대한 비밀을 보장하면서 의뢰자와 합의한 기간동안 보존하기 위함	✓	
4	감사확인서	감사가 실시되었음을 문서화하기 위함		✓
5	임상시험 종료 모니터링 보고서	임상시험을 종료하기 위해 필요한 모든 업무가 수행되었고, 기본문서가 적절한 장소에 보존되었음을 문서화하기 위함		✓
6	치료군 배정 및 맹검 해제에 대한 문서	맹검 해제 사항을 문서화하여 의뢰자에게 전달하기 위함		✓
7	심사위원회, 의뢰자 및 식품의약품안전청장(조기종료시)에게 제출한 임상시험 완료(조기종료)보고서	임상시험의 완료(조기종료를 포함)되었다는 사실을 문서화하기 위함	✓	✓
8	임상시험결과보고서	임상시험의 결과와 해석을 문서화하기 위함	✓	✓

이 상 약 물 반 응 보 고 서				
보 고 자	업 허 가 번 호			
	제 조 (영 업) 소 의 명 칭			
	제 조 (영 업) 소 소 재 지			
	성 명		주 민 등 록 번 호	
대 상 의 약 품	제 품 명			일 반 명 (코 드 명)
	허 가 번 호			허 가 일 자
실 시 기 관	명 칭			전 화 번 호
	소 재 지			
임 상 시 험 (변 경) 계 획 서 승 인 일 자				
이 상 약 물 반 응 내 역 요 약				
비 고				
<p style="text-align: center;">의약품임상시험관리기준 제40조제3항의 규정에 따라 위와 같이 임상시험중 발생한 이상약물반응을 보고합니다.</p> <p style="text-align: right; margin-right: 100px;">년 월 일</p> <p style="text-align: right; margin-right: 50px;">보 고 자 (서명 또는 인) 담 당 자 전화번호</p> <p style="text-align: left; margin-left: 100px;">식품의약품안전청장 귀하</p>				
구비서류				수수료
- 제20조의 규정에 의하여 시험책임자로부터 보고받은 내용				없 음

31312-18611 민
'95. 7. 20 통제

210mm×297mm
인쇄용지(2급) 60g/m²

(뒷면)



연 구 진

총괄연구책임자/제1세부과제책임자: 박병주

서울대학교 의과대학 예방의학교실 교수

서울대학교 의과대학/서울대학교병원 의학연구협력센터장

제2세부과제 책임자: 박경호

서울대학교병원 약제부 소아약제과장

제3세부과제 책임자: 김옥주

서울대학교 의과대학 의사학교실 조교수