

# 임상시험 관련자를 위한 기본교육

- 연구간호사(CRC) -

**KFDA** 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

**NiTR** 국립독성연구원  
National Institute of Toxicological Research

## 머 리 말

1990년 이후 의약 산업에 대한 국가적 지원 강화로 신약개발이 증가하고, 2002년 「의약품임상시험계획승인지침」(식품의약품안전청고시 제2002-65호)이 제정됨에 따라, 국내임상시험 수행 건수는 급격한 증가 추세에 있으며 다국적 제약기업들 또한 의약품 개발기간 단축을 위해 의약품 개발단계에서 기획하는 다국가 임상시험을 국내에서도 본격적으로 추진하고 있어 국내 임상시험이 꾸준히 증가할 것으로 기대된다.

임상시험이 선진국 수준으로 향상되기 위해서는 다양한 측면에서의 인프라 구축이 요구되며, 이러한 기반 가운데 질적으로 우수한 임상시험 전문 인력을 안정적으로 배출하여 임상시험 전문가의 부족 현상을 해소하는 것이 매우 시급하다.

특히 연구간호사와 연구코디네이터(CRC)는 임상시험에 있어서 실제로 많은 부분을 담당하고 있는 중요한 역할을 담당하고 있기 때문에 임상시험의 신뢰성 확보 그리고 임상시험에 참여하는 피험자를 보호하기 위한 차원에서도 체계적이고 단계적인 교육프로그램 개발이 필수적이다. 그러나 아직 우리나라에는 질적으로 우수한 연구간호사와 CRC를 양성하기 위한 교육프로그램이 매우 부족하다. 이에 일차적으로 연구간호사와 CRC의 기본교육을 위한 표준화된 교재의 필요성을 느껴 본 교재를 개발하게 되었다.

본 교재는 임상시험과 연구코디네이터의 역할을 이해하고 임상시험 업무를 원활히 수행하는데 필요한 기본적인 지식과 실무능력을 함양할 목적으로 구성되었다.

본 교재가 연구간호사와 CRC가 되기를 희망하거나 새로이 연구간호사와 CRC로서의 업무를 담당하게 된 여러분에게 임상시험과 임상시험 절차에 대한 전반적인 이해의 폭을 넓히고, 보다 임상 시험을 질적으로 수행할 수 있는 능력을 함양하는데 도움이 되기를 기대한다.

본 교재가 발간되도록 물심양면으로 협조와 도움을 주신 식품의약품안전청 독성연구원의 관련자 여러분에게 깊은 감사를 드린다.

2005년 11월

연구자 일동

# 차 례

<b>제1장 임상시험과 신약개발</b> .....	<b>1</b>
1.1 개요 .....	3
1.2 임상개발 단계의 과학적 측면의 변화 .....	4
1.3 국내 신약개발 임상평가 현황과 문제점 .....	10
<b>제2장 임상시험 전문 인력과 연구코디네이터</b> .....	<b>15</b>
2.1 임상시험 전문 인력 .....	17
2.2 연구코디네이터 .....	18
<b>제3장 임상시험 관련규정 및 윤리적 이슈</b> .....	<b>27</b>
3.1 뉘른베르그 강령(Nurenberg Code) .....	30
3.2 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki) .....	31
3.3 ICH GCP .....	33
3.4 한국 의약품임상시험관리기준 (KGCP) .....	34
3.5 임상시험심사위원회 (IRB) .....	36
3.6 생명윤리 및 안전에 관한 법률 .....	37
<b>제4장 임상시험 진행 절차</b> .....	<b>39</b>
4.1 개요 .....	41
4.2 임상시험 실시 전 단계 .....	42
4.3 임상시험 실시단계 .....	43
4.4 임상시험 종료단계 .....	44
<b>제5장 임상시험 준비</b> .....	<b>47</b>
5.1 임상시험 준비를 위한 기관 방문 .....	49

5.2	예산 .....	51
5.3	임상시험계획서 검토 .....	54
5.4	증례기록서 검토 .....	55
5.5	시험자/연구자 모임 .....	58
5.6	식품의약품안전청과 임상시험심사위원회 승인 .....	59
5.7	시설 및 부서 협조 절차 조정 .....	60
5.8.	임상시험인력을 위한 사전 교육 .....	61
5.9	임상시험관련 물품 수령 및 보관 .....	61
5.10	위탁연구의 계약 .....	63
5.11	개시 모임 .....	63
5.12	임상시험에 사용되는 의약품 수령 및 보관 확인 .....	64

## **제6장 피험자 관리 .....** 65

6.1	잠재 피험자 모집 .....	67
6.2	잠재 피험자 서면동의 취득 .....	71
6.3	잠재 피험자 스크리닝 및 피험자 등록 .....	74
6.4	무작위 배정 .....	78
6.5	피험자 유지 및 관리 .....	79

## **제7장 연구 자료수집 .....** 93

7.1	활력징후 측정 .....	95
7.2	채혈 .....	108
7.3	채뇨 .....	110
7.4	심전도 .....	110

## **제8장 이상반응 모니터링 .....** 113

8.1	정의 .....	115
-----	----------	-----

8.2 이상반응과 관련한 연구팀원의 책임 .....	118
8.3 이상반응의 신속보고 .....	119
8.4 비교 약물 또는 위약 처치와 관련된 반응 .....	122
8.5 임상시험 종료 후의 이상반응 .....	122
8.6 시험약과의 인과관계 평가 기준 및 결과 .....	122

## **제9장 임상시험약 관리 .....** 125

9.1 임상시험약 관리 .....	127
9.2 시험약의 보관 .....	127
9.3 시험약의 반납 .....	127

## **제10장 문서관리 .....** 131

10.1 문서의 기능 .....	133
10.2 문서의 종류(protocol, CRF, 근거문서, 기본문서) 및 구성 .....	133
10.3 작성요건 .....	146
10.4 높은 질의 자료 .....	150
10.5 문서의 신뢰성 보증(Quality Assurance, QA) .....	151
10.6 문서 관리 및 보관 .....	151

## **제11장 임상시험 종료 .....** 163

11.1 임상시험 종료 시점 .....	165
11.2 임상시험 종료 방문 .....	165
11.3 문서 및 자료 관리 .....	167

## **제12장 모니터링 준비 .....** 169

12.1 모니터링의 목적 .....	171
12.2 모니터링 내용 .....	171

12.3 모니터링 과정 ..... 173

**제13장 표준작업지침서 ..... 175**

13.1 표준작업지침서의 정의 ..... 177

13.2 표준작업지침서 도입 배경 ..... 178

13.3 표준작업지침서의 필요성 ..... 178

13.4 좋은 표준작업지침서의 특성 ..... 179

**제14장 의사소통과 인간관계 ..... 181**

14.1 의사소통 ..... 183

14.2 인간관계 ..... 186

14.3 임상시험팀원간의 의사소통 및 인간관계 ..... 187

**참고문헌 ..... 191**

**부록**

부록 I. 의약품임상시험관리기준(KGCP) ..... 193

부록 II-1. ICH GCP ..... 231

부록 II-2. ICH GCP(English Version) ..... 275

부록 III-1. Declaration of Helsinki (1964) ..... 338

부록 III-2. Declaration of Helsinki (revised) ..... 342

부록 IV. The Belmont Report ..... 346

부록 V-1. 생명윤리 및 안전에 관한 법률 ..... 359

부록 V-2. 생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행령 ..... 375

부록 V-3. 생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행규칙 ..... 380

부록 VI-1. 국내 연구코디네이터 교육 및 관련 기관 ..... 389

부록 VI-2. 국외 연구코디네이터 교육 및 관련 기관 ..... 390

## 제1장 임상시험과 신약개발

### 학습목표

1. 신약개발단계와 그 특성을 설명할 수 있다.
2. 국내 임상시험의 현황을 설명 할 수 있다.
3. 국내 임상시험의 문제점 및 전망에 대해 기술할 수 있다.



## 1.1 개요

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

1938년 미국의 소아용 설과 시럽제 사고에 의한 109명의 사망사건 이후 미국의 FDA는 처음으로 신약의 시판 승인 때 제조업계에 인체에서의 안전성 데이터를 요구하게 되었다. 그러나 1962년까지도 신약의 유효성에 관한 규정이나, 임상시험의 구체적인 가이드라인이 없었다. 1960년경 유럽에서 만 명의 기형아(phocomelia)의 출산 비극을 초래한 thalidomide 사건은 전 세계에 큰 충격을 주었고, 미국에서도 시판 허가되지 않는 상태에서 9명의 기형아(phocomelia) 출산은 1962년의 대대적인 의약품 관련 규정의 변화를 가져왔다. K-H Amendments의 주요 요점은 신약의 허가는 반드시 인체에서의 안전성, 유효성이 증명되어야 한다는 것이었고, 윤리적인 임상시험의 진행을 요구하였다. 이후 미국에서 1963년부터 IND(Investigational New Drug : 조건부 임상시험 허가) 과정과 NDA(New Drug Application: 신약허가 심사) 제도를 시작함으로써 신약 개발에 있어서 임상시험의 단계별 연구과정과 임상시험 시 제반 고려 사항 등이 자리를 잡아가게 되었다 이후, FDA는 1964년 Helsinki 선언을 토대로 임상시험 피험자의 권익보호 차원에서 윤리적인 발전과 과학화를 추진하였고, 임상시험에 대한 각종 가이드라인을 지속적으로 발간하고 있으며, 의약품 임상시험 관리기준(GCPs)을 1981년 의무화하기에 이르렀다. 그러나 최근 신약개발 과정에 대한 국제적 표준화 작업이 미국, 유럽연합, 일본을 중심으로 소위 ICH(International Conference on Harmonization) 라는 과정이 1992년부터 시작되면서 신약개발 단계에서 요구되는 전 임상 및 임상시험자료와 임상개발 과정의 개념적 변화가 시작되었다.

우리나라의 실정을 살펴보면 1980년대 중반이후 신약개발 연구의 활성화, 1995년의 KGCP의 시행 등으로 신약개발 및 임상시험 여건의 변화가 현저하였으나 아직도 신약 임상개발 및 임상시험에 대한 이해가 낮은 상황이며, 관계 규정과 신약검토제도 등이 선진국 형태로 정립되어 가고 있는 상황이다<표 1.1.>.

표 1.1. 국내 임상시험 환경 변화

1980년대 중반	G7 프로젝트에 따른 신약개발 시작
1989-1992	외국에서 개발된 신약에 대한 임상시험
1992	보건복지부/식약청에 의한 IND용 임상시험 실시
1992	임상시험 실시기관 지정
1995. 10	KGCP 제정
1999. 12	ICH-E5 채택, 다국적 임상시험 활성화
2000. 1	KGCP 수정

## 1.2 임상개발 단계의 과학적 측면의 변화

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

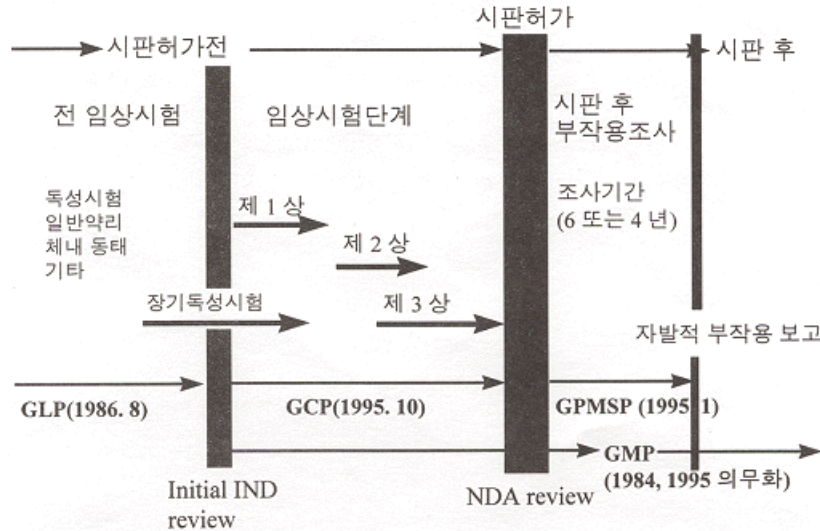


그림 1.1. 국내 신약개발 단계 및 관련 규정

### 1.2.1 임상시험(제 1상 임상시험) 진입을 위한 선행조건

일반적으로 전 임상시험은 약물의 제제학적 시험, 독성시험 및 약리시험으로 대별되고 현재 국내에서는 임상시험 진입을 위한 전 임상시험의 요구조건이 약효군에 따라 자세히 명시된 것이 없으나, 일본 등을 위시한 서구의 일반지침은 <그림 1.2.>와 같다. 독성시험은 급성, 아급성, 만성독성시험 등의 일반 독성시험과 생식독성시험 등의 특수독성시험으로 구분되며 급성 및 아급성 독성시험은 제1상 임상시험 시작 전에 반드시 시행된다. 그러나 아급성 독성의 시험기간에 대해서는 임상 제1상 시험의 디자인, 투약기간에 따라 통상 28일 부터 약 3개월까지 차이가 있을 수 있다. 임상시험을 단회 투여 시험만을 진행할 경우 아급성시험의 기간은 더 단축될 수도 있다. 가임여성이 1상 시험의 대상으로 포함될 경우에는 segment 2 및 3의 생식 독성시험이 선행되어야 하며, 국소자극성 시험은 약물의 투여경로에 따라 그 필요성 여부가 결정되며, 주사제 등은 항원성시험이 제1상 시험 전에 종료되어야 한다. 또한 생물학적 제제인 경우에는 일반화학성분의 신약후보물질과는 전 임상시험 내용에서 약간의 차이를 보일 수 있다. 전 임상시험의 단계에서는 시험약물의 안정성 등을 검토하는 제제학적 시험과 약리시험으로서 약력학/약동학적 약리시험, 일반약리시험 등도 선행되어야 한다.

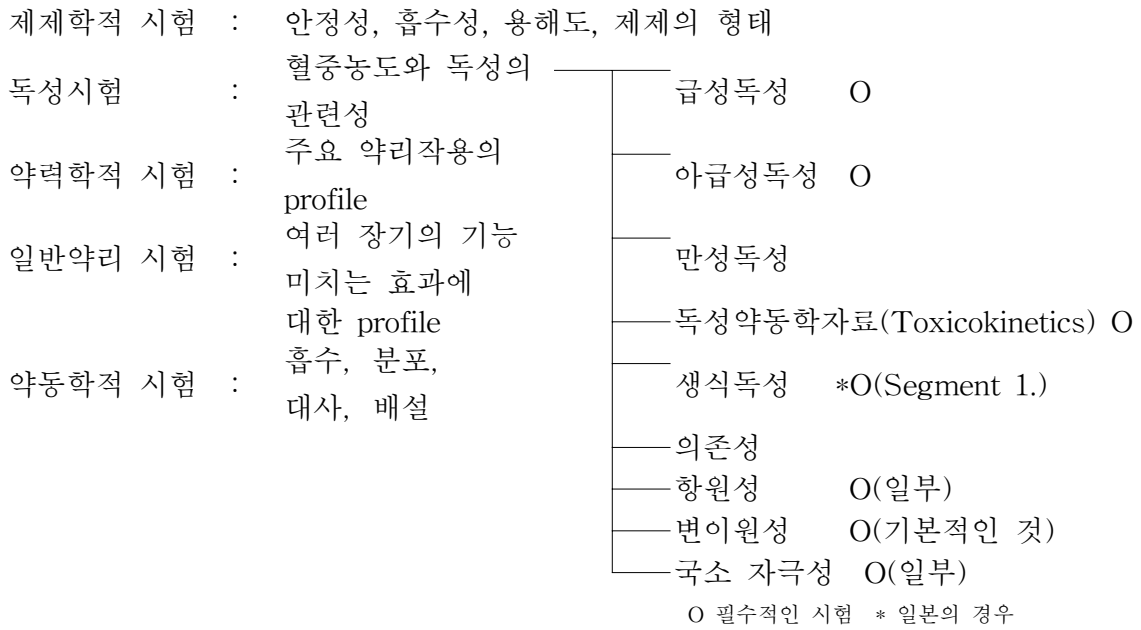


그림 1.2. 전 임상시험 내용

### 1.2.2 전 임상 자료의 임상단계의 예측력

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

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

동물 데이터를 통한 인체에서의 시험약의 체내동태 예측은 어떠한가? 일반적으로 포유류들은 해부, 조직학적으로 인간과 같은 형태를 가지고 있고, 산소모량, 크레아틴, PAH청소율 등의 생리적 기능이 체중의 0.7-0.8 승에 비례하는 양상을 가져, 즉, 체중이 증가하는 종에서는 단위 체중 당 생리기능이 떨어지는 양상을 보인다. 따라서 이러한 상관관계에서 동물 데이터로부터 인체에서의 약동학적 성상을 예측하는 allometry방법에 대한 보고가 많이 있고 이를 토대로 인체에서의 유효용량 또는 최대 내약량(Maximum Tolearble Dose, MTD)을 예측하는 방법이 보고되고 있다. 그러나 이들 자료는 비교적 한정된 데이터에 근거하고 있으며 일반적으로 적용하기는 어렵다.

전 임상 동물 실험 데이터로부터 인체에서 부작용 spectrum, 유효용량, 독성용량 등의 예측이 왜 어려운가? 이의 주요인으로는

- (1) 종에 따른 약동학적 특성, 특히 약물대사과정의 양·질적 차이
- (2) 동물에서 주관적인 부작용(특히, 중추신경계) 검색의 문제점
- (3) hormone 분비와 관련한 circadian rhythm의 차이
- (4) 전 임상실험의 투여용량 문제(독성 실험에서의 높은 용량 투여에 따른 non-linear kinetics)
- (5) 면역독성(skin rash 또는 hemolytic anemia)의 종 차이 또는 설명하기 힘든 idiosyncratic reaction 등 때문이며, 이 중 가장 중요한 인자는 약물대사과정의 종에 따른 차이이다.

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

### 1.2.3 신약 임상개발의 단계적 개념

1960년대 후반부터 임상시험 단계는 시판허가전 과정에서 3단계 임상시험의 형태로 진행되었으며, 시판 후의 임상시험까지 포함하는 경우에는 4단계로 구분되었다 시판 전 임상시험은 윤리적 측면에서 우선 소수의 건강인을 대상으로 안전성에 대한 정보를 주목적으로 하는 제1상 시험으로부터 시작하고 이후 대상 질환자에서의 시험이 이어지며 약물의 인체에 대한 효과정보를 확립해가며 그 수를 점차 늘려 시행하게 된다. 즉 윤리적 측면을 고려해가며 단계적으로 신약의 정보를 확립해가는 형태를 취하며, 각 상(phase)의 주목적과 일반적 대상피험자 수 등은 <표 1.2.>와 같다.

표 1.2. 신약 임상평가의 단계 개념

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

## 1. 각 단계의 정의

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

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

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

제2상은 신약의 유효성과 안전성을 증명하기 위한 잘 통제(controlled)된 디자인으로 시행하는 임상시험 단계로, 약리효과의 확인, 적정용량, 용법 결정을 위한 초기 pilot study와 후기의 중추적(pivotal) 시험 단계로 흔히 나눈다. 통상 면밀히 평가될 수 있는 환자에

대해 한정된 인원수의 범위에서 행해지며 대상 환자 수는 100~200명에서 수 백 명이 되며 항생제와 같이 다양한 적응증을 갖는 약물의 경우에는 훨씬 많은 환자 수에서 진행되기도 한다.

### 3) 제3상, 임상시험상(Clinical Trials)

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

### 4) 제4상, 시판 후 부작용 조사 및 임상시험(Postmarketing Surveillance & Postmarketing Clinical Trials)

시판 허가 후 진행되는 제4상 임상시험은 크게 두 종류로 나누며, 하나는 시판 후 부작용 조사(Postmarketing Surveillance)이고 다른 하나는 시판 후 임상연구이다.

#### (1) 시판 후 부작용 조사

부작용 빈도에 대한 확실한 추가 정보를 얻는다.

#### (2) 시판 후 임상연구

다음과 같은 목적으로 시행한다.

- ① 특수 약리작용 검색(약리기전 연구)
- ② 약물사용이 이환율, 사망률 등에 미치는 효과 검토를 위한 장기간의 대규모 추적 연구
- ③ 제3상에서 얻은 자료의 보완을 위한 추가 연구
- ④ 시판 전 임상시험에서 검토되지 못한 특수 환자군에 대한 임상시험
- ⑤ 새로운 적응증 탐색 등

일반적으로 신약의 시판허가 단계에서 통상 임상에서 다양한 환자를 적절히 치료할 수 있는 많은 정보를 갖지는 못하며, 선진국의 경우에도 허가당국은 시판허가 시 향후 임상 시험에 따른 정보 수집을 요구하는 여러 형태의 조건 또는 추천사항을 명기한다.

## 2. 1980년대 중반 이후의 임상 평가 개념의 변화

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

는 신약허가 전에 실제 임상에서 많이 쓰이는 노인, 신장 및 간 기능장애 환자에 대한 적정용량의 평가가 미흡했으며, 병용약물 투여 시 문제가 될 가능성 검토와 인종에 따른 적정용량의 검토가 충분치 않다는 지적이 크게 대두되었다 따라서 80년대 중반부터 통상의 제 1, 2, 3 상 임상시험과 같은 단계적 임상시험이외에 <그림 1.3.>와 같이 특수질환자 및 보충시험(임상 제 1c상)이 시판허가 전에 점차 의무화되기 시작하였으며 최근에는 소아를 대상으로 하는 임상시험과 임상약리학적 정보취득을 위한 연구가 서구에서 의무화되고 있다.

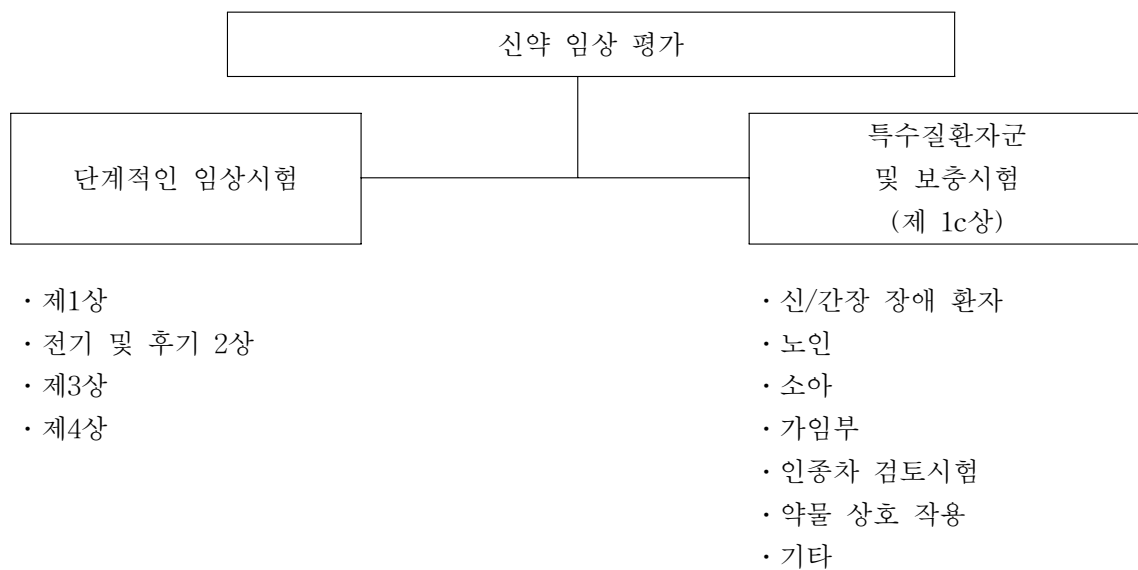


그림 1.3. 신약 임상 평가 개발의 변화

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

### 3. ICH(International Conference on Harmonization)에 따른 임상개발 단계(임상시험상)에 대한 개념의 변화

1992년부터 지속되고 있는 ICH process는 임상개발 단계에서 시행되는 임상시험을 기존

의 각상의 단계적 개념에서 임상시험의 형태에 따라 다음과 같이 분류를 추천하고 있다.

- 1) Human Pharmacology
- 2) Therapeutic Exploratory Trial
- 3) Therapeutic Confirmatory Trial
- 4) Therapeutic Use Trial

해외에서 개발된(주로 외국인을 대상으로 임상 평가가 진행된) 약물의 자료평가 및 추가시험의 요구에 관해서 ethnicity의 개념에 따른 가교시험(bridging study)의 개념을 도입하였으며, 국내에서도 2001년부터 해외개발 의약품의 국내 시판허가를 위한 임상시험의 필요성 여부와 임상시험의 필요시 요구하는 임상시험의 종류를 이러한 ICH의 가교시험(bridging study) 개념을 적용하고 있다.

### 1.3 국내 신약개발 임상평가 현황과 문제점

#### 1.3.1 국내 신약개발의 여건의 변화

국내에서는 80년대 후반부터 신약개발투자만이 의약산업의 선진 예측화에서 벗어날 수 있다는 기업 및 사회적 신념으로 국가지원이 시작되었고, 90년대 들어오면서 관련여건의 많은 변화가 시작되었다고 본다. 기업 연구소와 대학의 관련 연구자 등의 신약창출 연구 인력구조의 개선이 뚜렷하였고, 전임상과정의 선진기술 획득의 여건도 최근 들어 화학연구소, KFDA의 독성연구소와 주요 기업연구소를 주축으로 급성장하여 과거의 여건보다는 현저히 개선되고 시험자료의 신뢰성이 매우 높아졌다. 신약의 허가과 개발과정을 관리하는 정부차원에서도 GLP 제도의 개선과 1995년 10월 GCP 제도의 도입 등으로 신약개발과정의 선진 외국 형태로의 전환이 시도되고 있고, 궁극적으로 가장 중요한 임상평가 단계의 기술적 측면과 국내 임상시험 진행 여건의 개선도 주요 대학병원에 IRB운영의 보편화 및 개선과 많은 제약기업 내에 메디컬 부서의 신설과 메디칼 디렉터의 영입 및 제약의학회의 탄생 등 외국에 비해 많은 부분에서 단기적인 변화를 가져온 것으로 생각된다. 국내 신약개발 과정의 병목현상을 야기할 수 있을 것으로 걱정되고 있었던 초기 임상시험 과정의 국내 여건의 변화(서울대병원 등의 임상시험센터의 설립 등)는 국내 신약개발의 우려를 그나마 불식시킬 수 있었던 것으로 본다. 그러나 최근의 국내 신약개발 여건의 개선을 이제는 신약 창출의 과정에서부터 임상 제 3 상까지를 자력으로 일구어 나갈 수 있는 정도가 된 것 뿐이며 앞으로 임상시험을 위한 기본여건을 성숙시켜야 함이 과제로 남아있다.

#### 1.3.2 국내 신약 임상평가 진행 현황

80년대 후반부터 신약 창출과제에 대한 국가지원책에 힘입어 신약후보 물질이 개발단계의 전 임상평가에 진입하기 시작하였으며 국내 개발 화학물질 신약으로 임상에 최초 진입한 것은 '93년의 신경인더스티리의 항암제 SK12053R 이었고, 이어 동아제약의 DA-125, 유한양행의 간장보호제인 YH-439가 임상개발단계에 진입하였다. 현재 국내 자력 개발의 약품은 1999년에 시판허가를 받은 것은 선플라(SK-2053R)이후 현재 9개 품목

이 시판허가를 받았다<표 1.3.>. 근자의 국내 개발 신약은 <표 1.4.>에서 보는 바와 같이 현재 약 50여개 후보의약품이 임상단계 또는 진입단계에 있으며, 일부는 미국에서 IND를 통하여 임상시험이 시도되고 있다. 최근 들어 국내 제약기업의 신약개발 양상은 초기의 항균제, 항암제 등의 화학요법에 국한된 특성을 탈피하여 항궤양제 등 다양한 의약품을 개발하고 있으며, 국내 신약 개발연구의 국제화 가능성을 보이고 있다.

표 1.3. 국내개발 신약 리스트

구분	제품명	회사명	적응증	허가일
합성 신약	선플라	SK 케미칼	위암치료제	1999. 7.14.
	밀리칸	동화약품공업	간암치료제	2001. 7. 6.
	큐록신	중외제약	퀴놀론계 항생제	2001. 12.17.
	팩티브	LG생명과학	퀴놀론계 항생제	2002. 12.27 (한국) 2003. 4. 4.(미국)
	캄토벨	종근당	난소암, 소세포폐암	2003. 10. 6.
Bio 신약	EGF	대웅제약	당뇨성 족부궤양	2001. 5.30.
	콘드론	셀론텍	연골결손치료제	2001. 1.30.
천연물 신약	조인스	SK 케미칼	관절염치료제	2001. 7. 5.
	스티렌	동아제약	급성/만성위염	2002. 6.12.

표 1.4. 국내 및 국외에서 임상 시험 진행 중인 국내 개발 신약

신약 Project 총괄

(\*05년 1월 現在)

개발단계	품목수	기업수	계	
제품출시	9*	8	36개 기업 115개 품목	
임상	3상	8*		8
	2상	13		11
	1상	12		7
	소계	33		20
전임상	50	25		
Discovery	23	13		

\* 3개 품목은 출시 후, 조건부 임상 3상 시험 중

미국 FDA (IND, NDA) 현황

(\*05년 6월 現在)

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

자료원 : 신약개발연구조합

### 1.3.3 국내 신약 개발연구와 관련한 문제점

앞에서 기술한 바와 같이 약 15년 이상의 국내 신약 개발연구의 기간 산업화 노력은 투자 및 여건에 비해 괄목할만한 성장을 보인 것은 사실이다. 그러나 최근의 전 세계적인 제약 산업의 변화 추세와 신약개발 관련 테크놀로지 및 규정의 세계적인 획일화(ICH)를 볼 때 우리의 신약개발 노력은 또 하나의 큰 벽을 넘어야 명실 공히 국내 제약 산업이 미래에 뿌리를 내릴 수 있다는 사실을 명백히 인정해야 할 것이다. 즉, 신약의 개발은 개발 신약의 시장이 국내에 국한되어서는 그 부가가치가 매우 제한되는 것이며 국내에서 개발되는 신약이 해외에서 개발되고 있는 신약 후보 물질들과의 경쟁력을 갖추어야 하며, 국내에서 개발되는 신약이 해외에서 시판허가를 득 할 수 있도록 해외 임상평가연구를 진행할 것이냐 등의 전략적 성장이 필요한 시기라 본다. 즉 다국적 시장을 목표로 한 전략에서 국내개발 신약의 임상개발단계에서는 적어도 조기 임상시험에 따른 인체에 대한 자료를 확보한 다음에는 global company와의 전략적 개발 제휴도 필요하리라 본다.

또 하나의 문제점은 신약(해외개발도입의약품 포함)의 국내임상평가과정에서 나타나는 문제점으로, 국내 제약 기업과 임상연구자들은 선진국에 비해 GCP개념에 적합한 임상시험의 경험이 부족한 상황이어서 이어 식품의약품안전처의 임상시험 실사과정에서 아직 미흡한 문제가 도출되고 있으며, 특히 문화적 배경으로 피험자의 동의 취득 등이 사회적 문제로 대두되는 경우가 흔하다. 그러나 이러한 문제는 물론 동·서양의 문화적 배경의 차이가 선진국과 같은 형태로 단시일 내 전환되는 데는 어려움이 많아 이는 연구자들 뿐 아니라 모든 사회 일원들의 공동노력이 필요한 부분이라 생각된다. 연구자들은 현 여건에서는 어렵지만 임상시험 과정에서 피험자의 권익을 존중하는데 더 많은 시간의 할애와 노력을 기울여야 할 것이며, 사회의 임상시험에 대한 시각 변화 또한 매우 중요한 사안이라 할 수 있다. 즉, 서구와 같이 임상시험이 과학적/윤리적 측면에서 진행된다는 긍정적 시각을 갖고, 신약의 개발이 사회에서 해당질환을 앓고 있는 많은 환자에게 보다 양질의 의약품이 빨리 적용 될 수 있도록 하는 것이기 때문에 사회전반에 걸친 인식의 변화와 공동의 노력이 요구된다.

마지막으로 국내의 독자적 신약 임상개발 뿐 아니라 해외에서 개발된 신약의 국내 도입 시 가교(bridging)임상시험 등과 관련하여 신약의 시판허가과정까지 국내의 현실적 문제점을 지적코자한다. 현재 국내의 임상개발(시험)과정은 식품의약품안전처(독성연구소 포함)과 중앙 약사심의위원회가 개발과정에서 얻는 임상자료의 평가와 다음단계의 임상계획서를 검토 승인하는 철저한 관 지도적인 형태의 관리가 이루어지고 있다. 그러나 현재의 신약 임상과정을 지켜보는 학계의 필자의 소견으로는 이러한 검토과정에서 국내의 짧은 신약개발 역사 때문도 있겠으나, 정부 부서에 신약 임상계획서, 결과보고서를 효율적으로 검토하고 기업의 임상연구를 가이드 할 전문가가 매우 부족한 현실로써 실제적으로 신약개발을 주도하는 제약기업에 전문적 가이드를 주기보다는 이러한 검토/승인과정의 행정적 절차에 너무 많은 시일의 할애와 비효율이 문제점이 되는 경우가 많아 신약개발의 지연요소로 작용할 수도 있다고 생각된다. 국내에서도 식품의약품안전처의 신약검토/허가와 관련되는 일련의 과정들에 대한 제도적 보안과 부처에 전문가 양성/영입으로 전문성을 조속히 확보하는 것이 선진국 형태의 전문화에 중요하리라 본다. 또한 관련자료

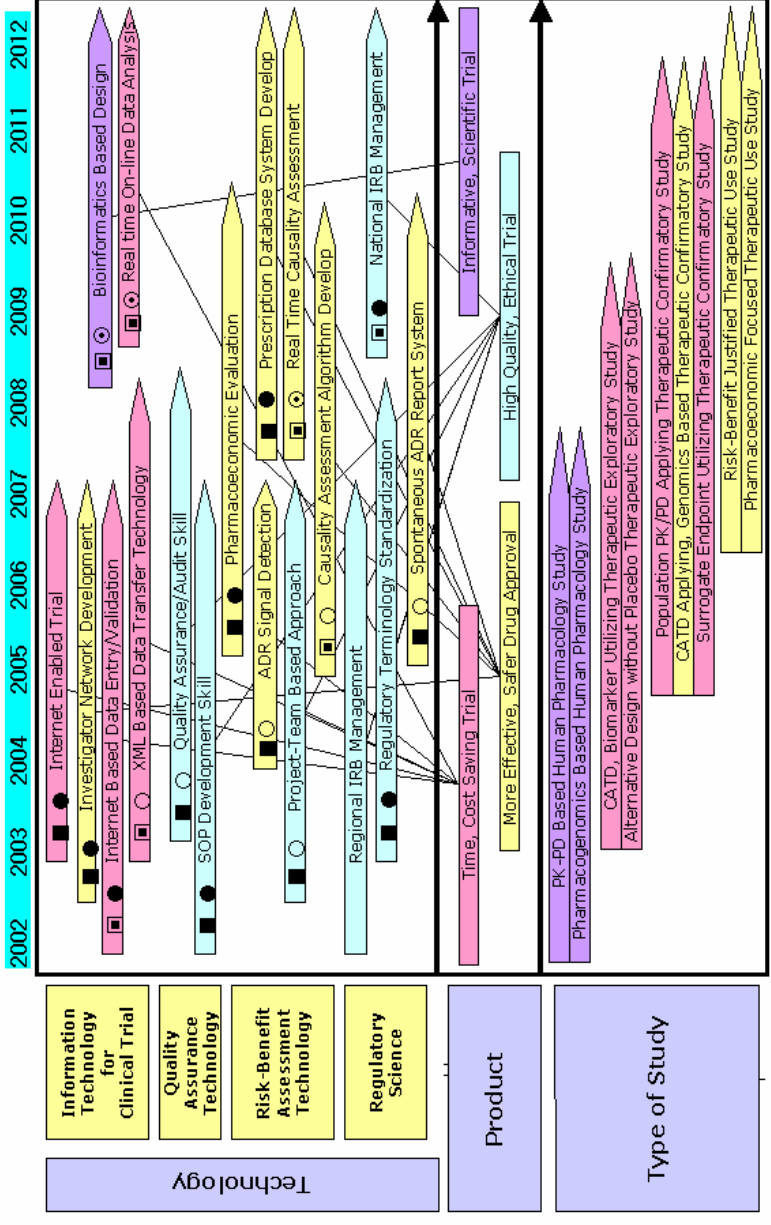
검토과정 등에서도 관/산/학의 수평적 토론과정으로 국내 신약임상을 효율화하는 열린 행정과 체계를 갖추는 일 또한 시급한 과제라 본다.

#### 1.3.4 국내 신약 임상개발 여건 개선을 위한 노력

2002년 과학기술부에서는 국가과학기술 및 국가기반산업의 종합발전을 위한 청사진을 그리기 위한 대대적인 작업이 진행되었다. 즉, 21세기에 한국과학기술의 국제적 경쟁력을 위해 전 과학기술분야의 국내기술현황 능력을 분석하고 국제경쟁력을 갖추기 위해 핵심기술의 도출과 이의 발전방향을 국가적 차원에서 과학기술 종합 청사진작업(국가 기술지도)을 진행하였다. 이 과정에서 BT분야의 경쟁력을 갖추기 위해서 “임상시험기술”의 국내 기술 진작은 필수불가결한 핵심기술로 인식되었고 임상시험핵심 기술에 대한 국내 현황과 발전 방향 로드맵 작업<그림 1.4.>이 진행되었다. 또한 과학기술부는 일 단계 작업으로 National Research Lab으로서 임상시험핵심기술을 발전시킬 3개 소부문의 임상시험기술을 2003년 전반기에 선정하여 이를 지원을 진행하고 있다. 신약임상시험의 미래상과 임상시험의 핵심기술에 관심을 갖는 분은 [http://ntrm.kistep.re.kr/open\\_page](http://ntrm.kistep.re.kr/open_page)를 참조할 수 있다.

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

# Clinical Trial Technology Roadmap



자료원 : [http://ntrm.kistep.re.kr/open\\_page](http://ntrm.kistep.re.kr/open_page)

그림 1.4. 임상시험 기술 로드맵

## 제 2장 임상시험 전문 인력과 연구코디네이터

### 학습목표

1. 임상시험 전문 인력을 열거할 수 있다.
2. 연구코디네이터의 역할과 자질을 설명할 수 있다.
3. 연구코디네이터 문제점과 교육기회를 설명할 수 있다.



## 2.1 임상시험 전문 인력

임상시험이나 임상연구에는 다양한 전문 인력들이 관여하는데 시험자(investigator), 연구코디네이터(clinical research coordinator, CRC), 임상시험모니토요원(clinical research associate, CRA), 임상시험 의뢰자(sponsor), 관리약사(clinical trial pharmacist), 점검자(auditor), 평가자(reviewer)와 실태조사자 (inspector), 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)등이 있다.

**시험자(Investigator)**는 시험책임자, 시험담당자, 임상시험조정자를 말한다. 시험책임자(principal investigator, PI)는 시험기관에서 임상시험의 수행에 대한 책임을 갖고 있는 사람을 말하며, 시험담당자(subinvestigator)는 시험책임자의 위임 및 감독 하에 임상시험과 관련된 업무를 담당하거나 필요한 사항을 결정하는 의사·치과의사·한의사 및 기타 임상시험에 관여하는 사람을 말한다. 임상시험조정자(coordinating investigator)는 각 시험기관의 시험책임자 중에서 다기관임상시험에 참여하는 시험자 사이의 의견을 조정할 책임을 부여받은 자이다.



**연구코디네이터**는 의약품임상시험 관리기준(Good Clinical Practice, GCP)의 원칙에 따라 책임연구자를 도와 임상시험을 지원하고 운영하는 사람으로 실질적으로 임상연구/시험의 조정과 수행에 책임을 진다. 연구코디네이터는 간호사이외에도 임상시험을 지원하고 운영하는 사람으로 약사, 임상병리사 또는 의료 지식을 갖춘 진료보조자 등이 있을 수 있다. 하지만 일반적으로는 CRC는 의학, 약학 및 임상시험 지식을 겸비해야 하기 때문에 간호사가 가장 적합하다고 생각되고 있으며 실제적으로도 CRC의 다수가 간호사이므로 흔히 CRC와 연구간호사(CRN)라는 용어가 혼용되어 사용되고 있다.

**모니토요원(monitor)**은 임상시험의 모니터링을 담당하기 위해 의뢰자가 지정한 자를 말한다. 의뢰자는 적절한 자격을 갖춘 자(모니토요원)로 하여금 임상시험 수행의 전반을 감독하고, 자료의 처리 및 검증, 통계적 분석, 결과보고서의 작성을 담당하게 하여야 하며, 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 있다. 이러한 자료모니터링위원회는 문서화된 표준작업지침서를 보유하고, 회의록을 문서화하여 이를 유지하여야 한다. CRA(clinical research associate)는 의뢰자(sponsor : 제약회사, 생약회사, 의료기기회사)를 대신하여 모니터링을 하는 자로서 의뢰자(모니터 포함)와 상호보완적으로 사용한다.

**임상시험의뢰자(sponsor)**는 의약품 임상시험 관리기준(2000)에 의하면 임상시험의 계획·관리·재정 등에 관련된 책임을 갖고 있는 의약품 제조업자(수입자 포함)를 말한다.

**관리약사(clinical trial pharmacist)**는 시험기관에서 임상시험에 사용되는 의약품의 인수·보관·조제·관리 및 반납에 대한 책임을 갖는 약사로서 시험기관의 장이 지정한 자이다.

**점검자(auditor)**는 의뢰자를 대신하여 임상시험에서 수집된 자료의 신뢰성을 확보하기 위하여 해당 임상시험이 계획서, 의뢰자의 표준작업지침서, 임상시험 관리기준, 관련규정 등에 따라 수행되고 있는지를 체계적·독립적으로 조사를 실시하는 자이다.

**실태조사자 (inspector)**는 식품의약품안전청장이 임상시험관리 기준 및 관련규정에 따라 임상시험이 실시되었는지를 확인할 목적으로 시험기관, 의뢰자 또는 임상시험수탁기관 등의 모든 시설·문서·기록 등을 현장에서 공식적으로 조사하는 자이다.

**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.

## 2.2 연구코디네이터

### 2.2.1 연구코디네이터의 역할

임상시험의 성공은 잘 짜여진 계획, 용의주도한 진행, 정확한 기록, 그리고 신중한 시행에 달려 있다. 이러한 목적을 달성하기 위해서는 임상시험에 참여하는 연구코디네이터는 중요한 역할을 담당 하고 있는데, 이는 임상시험 전 과정에 걸쳐 피험자(건강자원자 및 환자)를 직접 보살피고 그들과 상호작용하는데 있어 가장 직접적이면서도 많은 시간을 할애하고 있는 전문가이기 때문이다.

#### 1. 교육자

연구코디네이터는 임상시험에 참여하는 피험자(건강자원자 및 환자)와 가족들에게 임상시험과 관련된 모든 정보를 제공한다. 교육자의 역할은 동의서 취득과정에서 가장 두드러지게 나타난다.

연구코디네이터는 피험자에게 동의를 위한 설명 및 원활한 임상시험의 진행을 위해 설명서(안내문)를 제작하여 임상시험의 목적, 치료원리, 치료방법, 치료 예상기간, 그리고 임상시험 중 경험하게 될 증상들에 대한 자세한 설명을 한다. 그러므로 교육받은 피험자들은 임상시험의 준수(순응도)를 높일 수 있다. 교육자로서의 자질을 함양하기 위해서는 능숙한 의사소통 및 상담기술을 익혀야 한다.

## 2. 대변자

피험자와 가족들의 대변자 역할을 하게 된다. 동의를 받는 과정에서 피험자와 가족들이 임상 시험에 참여하게 된 동기, 목적, 기대수준을 명확히 하도록 돕는다. 피험자와 가족의 관심사를 지지해주고 그들의 관심사를 시험자에게 전달해 줌으로써 피험자의 권리가 시험기간 내내 보장될 수 있도록 도와준다. 대변자로서의 역할을 수행하기 위해서는 인간애를 지녀야 한다.



## 3. 직접간호제공자

직접간호제공자는 연구코디네이터의 또 다른 주요한 역할이다. 임상시험 업무를 사정하고 수행하며, 기록하고 그리고 가능한 한 빨리 이상반응 및 중대한 이상반응들을 발견한다. 어떤 이상반응들은 연구코디네이터가 사전에 예방함으로써 발생 가능한 증상들을 최소화할 수도 있다. 직접적인 간호를 제공하기 위해서는 풍부한 임상경험과 간호과정에 대한 지식의 습득이 필요하다.

## 4. 임상시험 진행자

임상시험의 진행자로서 연구코디네이터는 시험전과 시험 기간 내 약제, 장비, 시설, 인력 등을 포함하는 필요한 자원들을 사정하고 조정하며 행정적인 업무 처리를 담당한다. 시험 기간 내 각 단계별 수집된 자료들을 관리하고 잠재하거나 실존하는 문제들을 정기적으로 파악하며 연구팀간의 문제점을 조정하여 임상시험의 원활한 진행을 돕는다.

## 2.2.2 연구코디네이터의 업무

연구코디네이터는 시험자로부터 위임을 받아 다음의 업무를 수행하며 위임내용에 따라 연구코디네이터가 담당해야 하는 업무에는 차이가 있을 수 있다. 의약품 임상시험 관리기준(KGCP)에 제시된 시험자의 업무에 근거하여 연구코디네이터가 시험자로부터 위임받아 수행할 수 있는 업무를 임상시험 과정별로 기술하면 다음과 같다.

### 1. 임상시험 시작 단계

- 1) 예산 산정
- 2) 임상시험계획서(protocol) 검토
- 3) 증례기록서(Clinical report form, CRF) 검토

- 4) 시설 및 부서 협조 절차 조정
- 5) 사전 교육
- 6) 근거 문서 준비
- 7) 임상시험관련 물품 수령 및 보관
- 8) 개시 모임(initiation meeting) 준비 및 참여
- 9) 임상시험에 사용되는 의약품 수령 및 보관 확인

## 2. 임상시험 수행 단계

- 1) 잠재 피험자(potential subject) 모집
- 2) 잠재 피험자(potential subject) 서면 동의 취득
- 3) 잠재 피험자 스크리닝(screening) 및 피험자 등록
- 4) 무작위 배정
- 5) 시험 처치
- 6) 연구 자료 수집
- 7) 증례기록서 작성
- 8) 피험자 관찰 및 보고: 치료반응 및 이상반응
- 9) 피험자 유지 및 관리
- 10) 임상시험에 사용하는 의약품 관리
- 11) 문서 관리
- 12) 의뢰자 모니터링 준비
- 13) 점검(audit) 준비

## 3. 임상시험 종료 단계

- 1) 증례기록서 작성 완료
- 2) 임상시험관련 물품 처리
- 3) 임상시험에 사용하는 의약품 처리
- 4) 연구비 정산 및 종료 보고
- 5) 실태조사(inspection) 준비 및 참여
- 6) 연구 결과 보고서 IRB에 보고
- 7) 문서 보관

임상시험 진행과정에서의 연구코디네이터의 업무를 도식으로 나타내면 <그림 2.1.>와 같다.

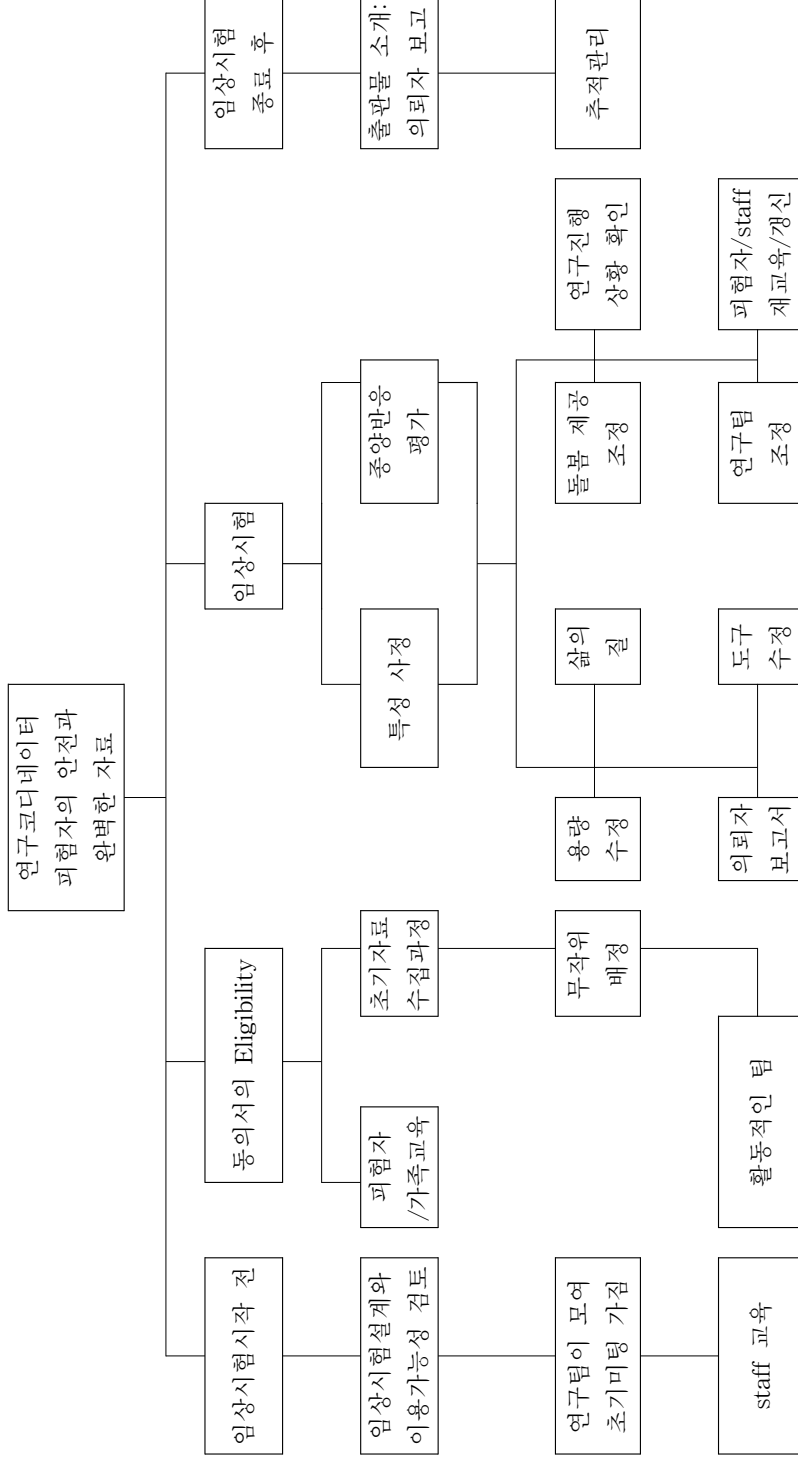


그림 2.1. 임상시험 진행과정에서의 연구코디네이터의 업무

자료원 : Angela D. K et al(2000). Manual for Clinical Trials. Nursing,Oncology Nursing press. p340

한편, 국내 의료기관에서 임상시험을 담당하는 CRC 47명을 대상으로 한 조사<표 2.1. 참조>에 따르면 주로 담당하고 있는 업무는 피험자 스크리닝, 연구자 및 의뢰자와 연락, 피험자 교육 및 동의취득, 피험자 연락 및 일정관리, 자료수집, 이상반응 관찰 및 보고 등이었다. Ganter & Bednaz(1998)가 북미와 유럽의 임상시험 관련 잡지 구독자를 대상으로 한 연구에 의하면 피험자로부터의 이상반응 자료 수집, 피험자 스크리닝, 피험자 및 가족 교육, 피험자 선정, 피험자 일정관리 등 주로 피험자와 관련된 일을 하고 있는 것으로 나타났다.

표 2.1. 국내 CRC의 주요 업무

업무내용	빈도	백분율
연구사전모임개최 및 참여	43	75.4
연구관련 물품 준비	47	82.5
연구일정 계획	35	61.4
예산 편성	15	26.3
연구계획서 및 증례기록서 검토	36	63.2
피험자 모집	33	57.9
피험자 교육 및 동의취득	49	86.0
피험자 스크리닝	52	91.2
무작위 배정	30	52.6
피험자 연락 및 일정관리	49	86.0
자료수집	48	84.2
이상반응 관찰 및 보고	48	84.2
연구자/의뢰자와의 연락	50	87.7
증례기록서 작성	53	75.4
모니터링 및 실사 준비	31	54.4
모니터링	18	31.6
업무 매뉴얼 작성	28	49.1
교수 개인 업무 보조	16	28.1
기타	11	19.3

자료원 : 강현숙 등(2004). 국내 연구간호사의 근무여건 및 임상시험업무특성. 임상간호연구 9(2), 41-55.

### 2.2.3 연구코디네이터의 자질

수준 높은 연구코디네이터는 직접간호제공자 및 교육자의 역할을 수행하기 위해 풍부한 임상경험과 간호과정을 이수하고, 교육자와 조정자의 역할을 수행하기 위해 능숙한 의사소통 및 상담기술을 익혀야 하며, 피험자대변자의 역할을 수행하기 위해 인간애를 지녀야 하고, 임상시험의 시작부터 완료까지 전 과정을 원만히 수행해 나갈 수 있도록 하는 관리 및 조직화 기술이 요구된다. 또한 진보된 임상시험에 참여하기 위해서 과학적 사고방식과 윤리적인 태도를 견지하여 열정과 꾸준한 참여의지를 보여야 하며, 이런 모든 임상시험 과정이 관련규정에 부합되도록 관련규정에 대한 지식의 습득 또한 요구된다. 그러나 가장 중요한 것은 임상시험 전 과정을 잘 파악하는 것이다<그림 2.2>.

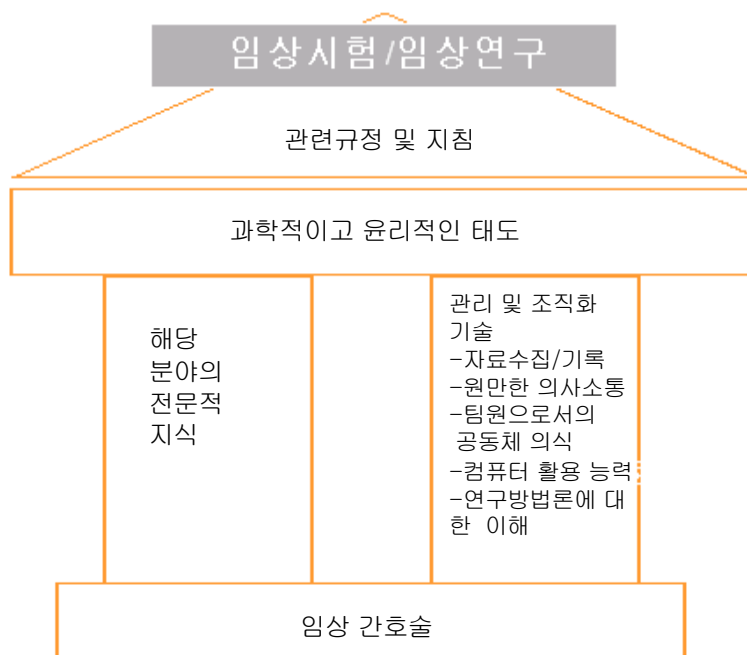


그림 2.2. 연구코디네이터의 자질

### 2.2.4 연구코디네이터를 위한 교육프로그램

#### 1. 국내

연구코디네이터의 교육프로그램은 2003년까지는 서울대학교병원 임상시험센터에서 개설한 실무자 연수교육, 함춘강좌, 연구간호사 집담회 등과 임상약리학회에서 개최하는 학술대회에 국한되었으나, 이후 여러 임상시험 실시기관(서울아산병원, 삼성서울병원, 인제대학교병원)과 임상시험연구회 등에서 교육프로그램을 개설하여 운영 중에 있다<부록 VI-1>.

서울대학교병원의 실무자 연수교육과정은 연구간호사(CRC)를 대상으로 개발한 프로그램이지만 나머지 교육프로그램은 임상시험에 관여하는 모든 사람을 대상으로 하고 있다.

교육기간 및 시간은 주로 단기과정으로 1-2일 프로그램이 주종을 이루고 있다.

교육 형태는 이론중심의 강의로 일부 교육에서는 실습이 함께 제공되고 있었으며, 대상자의 경력이나 교육이수 경험에 관계없이 단일화 된 교육과정이었다. 대부분의 과정이 on-site의 형태로 이루어지고 있으며, 최근에는 서울아산병원에서 on-line을 이용한 교육이 시도되고 있다.

## 2. 국외

연구코디네이터의 교육프로그램은 대상자의 경력이나 교육이수 경험에 관계없이 단일화 된 교육과정을 운영하고 있다. 교육을 제공하는 기관은 크게 학교(academia), 임상시험센터(GCRC), 그리고 영리 또는 비영리 전문교육기관 등으로 구분할 수 있다<부록 VI-2>.

의과대학 또는 간호대학에서 학사, 석사, 또는 석사 후 과정 등 다양한 형태로 개설하고 있다. 대부분이 학위과정이지만 CRC에 대한 학위는 아니며 임상연구와 관련된 다양한 이름의 학위가 수여된다. 일부 Community college(국내의 전문대학에 해당)에서는 평생교육차원에서 추후 임상시험전문가 자격증을 취득하는데 필요한 학점을 이수하기 위한 과정을 운영하고 있다.

NIH 지원 하에 운영되는 임상시험센터는 학교와 연계하거나 외부 CRO 등과 연계하여 교육프로그램을 운영하고 있다.

전문교육기관은 영리 또는 비영리기관 등으로 구분되며, 비영리기관 중 대표적인 것으로 임상시험전문가를 위한 협회인 ACRP, SoCRA 등이 있었다. 모두 비학위과정이며, 일부에서는 교육과정 이수 후 certificate를 주지만 이것이 CRC 자격을 인증하는 것은 아니며 이수증의 의미를 가진다.

운영되는 교육프로그램은 교육주최에 따라 CRC만을 대상으로 하는 교육과정과 CRC와 CRA를 동시에 대상으로 하는 교육과정 또는 임상연구 및 임상시험과 관련한 모든 사람을 대상으로 하는 과정이 있다.

교육기간 및 시간을 보면 학교에서 운영하는 학위과정은 일정수준의 학점을 이수해야 하는 장기 과정이 대부분이고, 이에 비해 임상시험센터 또는 전문기관에서 운영하는 대부분의 과정은 2-3일정도의 단기 연수과정의 형태로 운영되고 있다.

주로 이론 강의 중심이며, On-site 강의와 On-line 강의를 병용되는 경우가 많다. 그러나 학교에서 운영하는 과정은 on-line 강의를 많은 비율을 차지하고 있다. 학교에서는 CRC 또는 CRA의 경력에 무관하게 모두에게 동일한 교육과정이 적용된다. 그러나 임상시험실시기관 또는 전문교육기관에서는 다양한 주제의 교육을 제공함에 따라 자신의 필요에 따라 주제를 선택할 수 있게 한다.. 한편, 일부 전문교육기관에서는 대상자의 경력을 감안하여 기본 또는 고급 등의 2단계로 구분하여 운영하는 경우도 있다.

### 2.2.5. 연구코디네이터의 현황과 발전방안

시험자의 대부분은 의사인데 이들은 바쁜 진료 일정으로 임상시험에 전념할 여건이 되지 못하므로 임상시험의 대부분을 CRC인 연구간호사에게 일임하고 있는 것이 현실이

며, CRC의 책임은 실로 막중하다고 할 수 있다.

그러나 이러한 CRC의 역사는 그리 오래 된 것이 아니며 1980년대 초, 처음으로 CRC의 하나인 CRN의 직위가 생기기 시작하였다. 초창기에는 CRN의 진급이나 직무규정, 임금보상에 대해 제대로 정의되어 있지 않고 질 관리 규정 또는 거의 없는 실정이었으며, 이러한 문제점을 개선하기 위해 켄터키 대학에서는 CRN의 역할에 대한 이용 가능한 문헌을 고찰하고 켄터키 의대간호부의 직무규정, 켄터키의대의 CRC의 직무규정, 기타 외부로부터 얻은 직무 규정을 검토하여 CRN 경력제도(career ladder)를 채택하기도 하였다.

경력제도는 크게 3단계로 구분하고 있는데 1단계는 연구직으로 들어가는 시작단계(entry level)로 일반 간호학사인 경우 2년간의 관련 분야 연구경험을, 간호학 석사인 경우 1년간의 관련 분야 연구경험을 요구하고 있다. 2단계는 중간단계(intermediate level)로 CRN이 독자적이고 충분히 능력을 발휘할 수 있는 단계이며, 시험자 또는 3 단계 CRN의 지휘 하에 독자적으로 자신의 기능을 수행할 수 있어야 한다. 최소한 2년 이상의 1단계 CRN 경험이 요구된다. 마지막 3단계는 전문가 단계(expert, advanced clinical research nurse)이며, 임상연구과정, 관련 법규에 대한 지식과 행정적 처리 능력 지식이 필요하다. 적어도 2년 이상 2단계 연구 간호사 경험이 요구된다.

이러한 노력에도 불구하고 아직 CRC 또는 CRN이 되기 위한 국가 차원의 시험이나 자격 제도는 없으며, 단지 병원 등에서 내부적 자격기준을 두는 경우가 있거나 임상연구전문가협회(Association of Clinical Research Professionals, ACRP)에서 자체적으로 CRC를 인정하는 자격시험을 실시하고 있으며 이 자격증을 획득한 사람에 대해 CCRN(certified clinical research coordinator)이라는 호칭을 부여하고 있다.

국내의 경우는 1990년대 중반 이후로 임상연구 및 임상시험이 활발해지면서 연구간호사라는 용어가 생겨나기 시작하였기 때문에 이러한 자격기준 및 질 관리는 더욱 미비한 실정이며 아직 CRC의 학력이나 자격에 대한 규정이나 제도가 없다. 현재 CRC로 활동하고 있는 사람의 다수가 간호사이며 이외 일부 약사가 있고 주로 학사나 석사 출신이며, 임상경험도 경력이나 분야가 다양한 상황이다. CRC의 존재 및 역할에 대해서 제대로 알려져 있지 않은데, CRC의 다수가 간호부 또는 병원의 직원으로서가 아닌 진료과에 소속된 계약직 또는 시간직 직원으로 일하는 경우가 많다. 즉 병원 내에서 공식적인 지위나 그에 따른 보수 및 인사체계를 가지고 있지 못하다.

국내에서 강현숙 등(2003)이 의료기관에서 CRC로 일하는 간호사 47명을 대상으로 한 조사에 따르면 고용상태는 계약직이 80.7%로 다수를 차지하였고, 연봉은 2000만원 미만 이 약 반을 차지하였다. 조사대상자 중 47%가 업무에 불만족하고 있으며<그림 2.3.> 26%에서 이직의도가 있는 것<그림 2.4.>으로 나타났다. 업무에 불만족하는 이유는 지위가 안정적이지 못하고, 보수가 적은데 있었으며, 이직하고자 하는 이유 또한 이와 같았다. CRC로서의 희망사항은 CRC 제도의 확립, 보수나 지위 등 처우 개선, 정규직화 하기, 체계적인 교육과정의 수립의 순으로 나타나고 있으며 응답자의 97.4%에서 전문교육프로그램이 필요하다고 하였다. 따라서 양질의 CRC를 안정적으로 확보하고 임상시험의 질적 향상을 도모하기 위해서는 CRC가 지속적으로 이 업무를 수행할 수 있도록 동기를 부여할 수 있어야 하며, 이를 위해 적절한 인사 및 급여체계의 확립, 그리고 CRC를 위한 체

계적인 교육제도의 도입, 자격인정제도의 확립 등이 마련되어야 할 것이다.

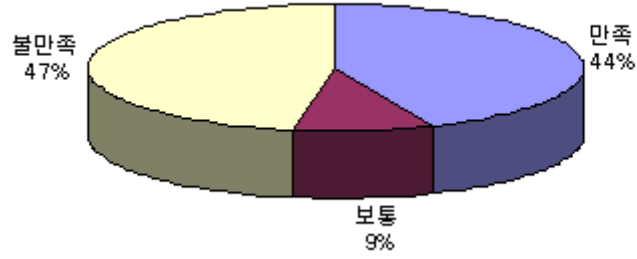


그림 2.3. CRC의 업무만족여부

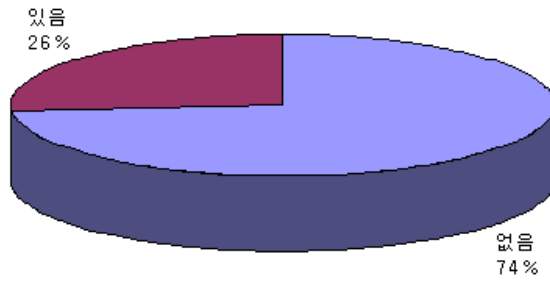


그림 2.4. CRC의 이직의도

## 제 3장 임상시험 관련규정 및 윤리적 이슈

### 학습목표

1. 의학윤리와 관련된 공식적인 기구 또는 협약을 설명할 수 있다.
2. 임상시험에서 고려해야 할 윤리적인 사항을 설명할 수 있다.
3. 임상시험 수행 시 요구되는 임상시험관련 규정들을 준수할 수 있다..



모든 임상시험은 임상시험 관리기준 (Good Clinical Practice : GCP) 또는 법규에 의해서 관리된다. 이것은 임상시험을 수행하기 위한 법적이고 윤리적인 기반이 되는 것이다. GCP는 다음의 두 가지 즉 1) 인간 피험자(human subject)의 권리, 안전 그리고 복지의 보호와 2) 신뢰할 수 있고 정확한 자료의 생산을 관리하기 위해 필수적인 것이다. 임상시험 관련규정은 생명윤리를 근거로 발달되었으며 서양의 임상시험 관련규정의 발달과 배경은 <표 3.1.>과 같다.

표. 3.1. 서양의 임상시험 관련규정의 발달

연구관련 윤리규정	관련 배경
Presidents council on bioethics	
	2000
National bioethics advisory commission	Gene transfer subject death
Advisory committee on human radiation experiments	
	1990
Common rule	
CIOMS guidelines	
HHS/FDA human subject regulations	
	1980
Belmont report	
	1970
	The Syphilis study(expose)
	The Beecher Article(NEJM)
Declaration of Helsinki	Milgram study
Kefauver-harris Amendments	The Thalidomide tragedy
	1960
	1950
Nuremberg code	Human radiation experiments(begin)
	1940
	The Nazi experiments
	The Syphilis study(begins)
	1930



### 3.1 뉘른베르그 강령 (Nuremberg Code)

2차 세계대전 시 나치 독일의 의사들에 의해 인체를 대상으로 자행된 생체실험에 대한 뉘른베르그 재판 이후 인체실험 시행의 적절한 기준에 관한 문제가 제기되었다. 인체를 대상으로 한 실험에 대한 윤리적 기준을 마련하기 위해 채택된 10개 조항으로, 생체실험에 참여하였던 나치 독일 의사들에 대한 최종판결에 뉘른베르그 강령 10개항을 넣기로 결정하였다. 이 강령을 국제법 수준으로 끌어올려, 모든 나라에 적용할 수 있도록 하여, 나치 실험과 같은 상황이 재현되지 않도록 하려는 윤리강령이 뉘른베르그 강령이다. 뉘른베르그 강령의 구체적인 내용은 다음과 같다.

1) 인체실험 대상자의 자발적 동의는 절대적으로 필수적이다.

이것은 실험대상자가 동의를 할 수 있는 법적 능력이 있어야 한다는 의미이다. 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 대해 대하여 알려야 한다. 동意的 질(quality)을 보장하기 위한 의무와 책임은 실험을 시작하고 지도하며 참여하는 개개인에게 있다. 이것은 타인에게 법적 책임을 지지 않고서는 위임할 수 없는 개인적 의무이자 책임이다.

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

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 안 된다.
- 6) 임상시험으로 인한 위험의 정도가 그 실험으로 해결 될 수 있는 문제의 인도주의적 중요성보다 커서는 안 된다.
- 7) 손상과 장애, 사망 등 매우 적은 가능성까지를 대비해서 피험자를 보호하기 위한 적절한 준비와 적합한 설비를 갖추어야 한다.
- 8) 임상시험은 과학적으로 자격을 갖춘 사람만이 수행하여야 한다. 실험에 관련되어 있거나 직접 수행하는 사람은 실험의 모든 단계에 있어서 최고의 기술과 주의를 기울여야 한다.
- 9) 임상시험을 하는 도중에 피험자는 자기가 육체적, 정신적 한계에 도달했기 때문에 더 이상 실험을 못하겠다는 생각이 들면 실험을 종료할 자유의사를 가진다.
- 10) 임상시험 과정에서 연구자는 자신에게 요청된 성실성, 우수한 기술과 주의 깊은 판단에 비추어, 실험을 계속하면 피험자에게 손상이나 장애, 또는 사망을 초래할 수 있다고 믿을 만한 이유가 있으면 어떤 단계에서든지 실험을 중단할 준비가 되어 있어야 한다.

### 3.2 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki)

1953년 세계의사회(World Medical Association)는 인체실험의 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 '새진단 및 치료방법에 대한 실험'과 '비 치료적 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 '인체실험에 관한 결의: 연구와 실험 종사자를 위한 원칙'이 채택되었다.

1954년부터 1960년 사이에 '의료윤리위원회'는 활동을 계속하여, 5개 조항을 수정하고 발전시켜서 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki)을 제시하였다. 헬싱키 선언은 사람을 대상으로 하는 생명의료 연구와 관련하여 의료진에게 지침이 되는 권고 사항을 담은 것으로서 1964년 핀란드 헬싱키에서 열린 세계의사협회 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 '비 치료적 실험'을 구분한 것이다. 즉 건강한 피험자에게 대한 실험에서 지켜야 할 윤리적 원칙은 환자를 대상으로 한 실험에도 지켜져야 한다는 것을 명시했다<부록 III-1>.

헬싱키 선언에 대한 주요 개정은 1983년부터 1989년 사이에 이루어졌는데, 주된 차이는

윤리성 심사를 위한 위원회에 대한 규정을 첨가한 것이다. 또한 부적격자에 대해서는 법적 대리인의 동의만으로 가능하도록 했다<부록 III-2>. 2000년 10월 스코틀랜드 에딘버러에서 개최된 세계의사협회 제52회 총회에 이르기까지 6차례에 걸쳐 개정되었다<표 3.2>.

표 3.2. 헬싱키 선언 제정 및 개정

연도	내용
1964. 6	핀란드 헬싱키에서 개최된 제18회 세계의료협회(World Medical Association, WMA)총회에서 채택
1975.10	일본 도쿄에서 개최된 제29회 WMA 총회에서 개정
1983.10	이태리 베니스에서 개최된 제35회 WMA 총회에서 개정
1989. 9	홍콩에서 개최된 제 41회 WMA 총회에서 개정
1996.10	남아프리카 공화국 소머셋 웨스트에서 개최된 제48회 WMA 총회에서 개정
2000.10	스코틀랜드 에딘버러에서 개최된 제52회 WMA 총회에서 개정

총 32개항으로 이루어진 이 선언의 주요 원칙은 다음과 같다.

- 1) 인간을 대상으로 하는 생명의료연구는 일반적으로 승인된 과학 원칙에 따르며, 적절히 시행된 실험·동물실험의 근거가 있어야 한다.
- 2) 실험의 계획 및 시행은 국내법 규정에 따라 독립적인 위원회의 사전 심의를 거쳐야 한다.
- 3) 자격 있는 유능한 과학자의 책임 하에 연구를 진행해야 한다.
- 4) 연구 목적의 중요성은 위험과 균형을 이루어야 한다.
- 5) 피험자의 이익에 대한 고려를 과학 및 사회의 이익에 우선해야 한다.
- 6) 신체의 완전성에 대한 권리, 프라이버시를 존중해야 한다.
- 7) 연구에 따른 위험이 잠재적 이익보다 크다고 판단될 때에는 연구를 중단해야 한다.
- 8) 연구 결과를 발표할 때 의료진은 결과의 정확성을 유지하고, 이 선언서에 규정된 원칙을 따라야 한다.
- 9) 연구 자체의 목적과 방법, 예견되는 이익과 내재하는 위험성, 그에 따르는 고통 등에 관하여 피험자에게 사전에 충분히 알려주어야 하며 또한 이들로부터 충분한 설명에 근거하여 자유로이 이루어진 동의를 받아야 한다.
- 10) 이때 동의는 당해 조사에 참가하지 않고, 독립된 지위에 있는 의료진이 받아야 한다.
- 11) 법률상 무능력자에 대해서는 국내법에 따라 법적 대리인의 동의를 얻어야 한다.

- 12) 연구자는 모든 재정적 이해관계를 윤리심사위원회와 잠재적 연구 참여자에게 밝혀야 하며, 간행되는 논문에도 이를 명시해야 한다.
- 13) 새로운 치료의 유효성을 지지하지 않는 반대연구 (negative study)의 결과도 발표되어야 한다.
- 14) 학술 잡지는 이 선언의 원칙을 준수하지 않는 보고서를 수용해서는 안 된다.

최초의 국제적 연구윤리 강령으로서 뉘른베르그 강령은 아직도 유효하며 중요한 역사적 위치를 차지하고 있으나, 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.

### 3.3 ICH GCP

미국 FDA에서는 1964년 헬싱키 선언을 토대로 임상시험 피험자의 권인보호 차원에서 윤리적인 발전과 과학화를 추진하였고, 임상시험에 대한 각종 가이드라인을 지속적으로 발간하고 있으며, 1981년에 임상시험 관리기준(Good Clinical Practice, GCP)을 의무화하기에 이르렀다. 1989년 프랑스 파리에서 열린 World Health Organization Conference of Drug Regulatory Authorities(ICDRA)에서 의약품의 등록을 위한 요건들의 조화를 위해 특별히 만들어진 것이다<부록 II-1, II-2>.

1990년에 유럽, 일본 그리고 미국에서 새로운 의약품의 개발 및 등록을 위한 과정의 효율성을 증진시키기 위하여 The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use(ICH)이 수립되면서 본격적으로 신약개발 단계에서 요구되는 전 임상 및 임상시험자료와 임상개발 과정의 개념변화가 시작되었다.

1996년 5월 GCP지침이 E6가 발표되었고 미국에서는 이를 임상시험지침(guideline)으로 인정한다는 내용을 연방관보(Federal Register)에 발표하였으며, 일본은 1997년 4월 새로운 법률로 채택하였다. EU는 1997년 1월 지침으로 채택하였고, 2001년 5월 성문화하였다.

ICH GCP의 목적은 가장 신속하게 그리고 비용 효율적인 방법으로 양질의 안전하고 효과적인 약물 개발을 보증하고, 인간에 대한 임상시험의 불필요한 중복을 예방함으로써 환자, 소비자 그리고 공중 보건의 권익을 보호하고, 안전성과 효율성의 법률적 의무가 없는 동물실험의 사용을 최소화하는 것이다.

ICH GCP는 총 8장으로 구성되어 있으며, 용어정의, ICH의 원칙, 윤리위원회/심사위원회의 책임, 시험자의 책임, 의뢰자의 책임, 임상시험 계획서와 개정본, 임상시험자 자료집, 임상시험 수행을 위한 기본문서 등이다. 2장의 ICH 원칙에 제시된 내용을 구체적으로 기술하면 다음과 같다.

- 1) 임상시험은 헬싱키 선언에서 기원하며 GCP와 적절한 규정상의 요구사항과 일치하는 윤리적 원칙에 따라 수행되어야 한다.
- 2) 임상시험이 시작되기 전에 시험에 참여하는 피험자와 사회의 입장에서 예측 가능한 위험성과 불편함과 기대되는 이점 간에 저울질을 해보아야 한다. 임상시험은 기대되는 이점이 위험성을 정당화할 수 있을 때에만 시작되고 지속되어야 한다.
- 3) 임상시험 피험자의 권리, 안전과 안녕이 가장 중요하게 고려되어야 하는 부분이며 과학적, 사회적 흥미에 앞서야 한다.
- 4) 시험물질에 대한 이용 가능한 비 임상적, 임상적 정보는 임상시험 제안을 지지할 수 있을 만큼 적절하고 충분하여야 한다.
- 5) 임상시험은 과학적이어야 하며, 명백하고, 상세한 계획서의 형태로 기술되어야 한다.
- 6) 임상시험은 임상시험심사위원회/윤리위원회로부터 승인을 받은 임상시험계획서에 따라 수행되어야 한다.
- 7) 피험자에게 행해지는 의료나 의학적 결정은 항상 자질을 갖춘 의사의 책임 하에 이뤄져야 한다.
- 8) 임상시험 수행에 관여하는 각 개인은 교육, 훈련을 통해 자질을 갖추고 있어야 하며, 각자의 업무를 수행하는데 필요한 경험이 있어야 한다.
- 9) 임상시험 참여 전에 모든 피험자로부터 자유롭고 충분히 정보가 제공된 상황에서 참여 동의를 받아야 한다.
- 10) 모든 임상시험 정보는 정확한 보고, 해석, 확인이 가능한 방법으로 기록, 처리, 보관되어야 한다.
- 11) 적절한 규정상의 요구사항에 맞춰 피험자의 사생활과 비밀이 보장될 수 있도록 피험자를 확인할 수 있는 기록에 대한 비밀유지가 이뤄져야 한다.
- 12) 시험물질은 GMP에 따라 제조, 처리, 보관되어야 한다. 시험물질은 승인된 시험계획서에 따라 사용되어야 한다.
- 13) 임상시험의 모든 측면에 있어 질을 보장할 수 있는 체계가 수립되어 있어야 한다.

### 3.4 한국 의약품임상시험 관리기준(Korean Good Clinical Practice, KGCP)

우리나라에서는 1980년대 중반 이후 신약개발 연구의 활성화와 1995년의 의약품 임상시험 관리기준(이하 KGCP)의 시행 등으로 신약개발 및 임상시험 여건에 많은 변화가 있었다. 의약품 임상시험 관리기준 개정안은 국제기준인 ICH GCP와의 조화를 강조하고 있으며, 강화된 내용은 피험자 인권보호, 임상시험 관련자(시험자, IRB, 의뢰자)의 책임에 대한 명확한 구분 등이며, 임상시험의 신뢰성을 확보하고, 안전성 관련정보의 보고체계를 정비하였다. 2000년 1월에 개정 공고된 KGCP는 크게 총칙, 임상시험의 계약 및 시험기관, 임상시험심사위원회, 시험자, 임상시험의뢰자의 총 5장과 부칙으로 이루어져 있다<부록 I>. 임상시험 수행에 있어 KGCP를 따라야 하는 이유는 제 1장 총칙에 잘 나타나

있다<표 3.3.>.

KGCP는 총 5장으로 구성되어 있으며, 1장은 KGCP의 목적 및 KGCP에서 사용되는 용어들에 대한 정의, 기본원칙 및 KGCP의 적용범위에 대해 명시되어있다. 2장은 임상시험의 계약 및 시험기관으로 임상시험 수행에 필요한 적절한 설비 및 사무절차 등을 완벽히 갖추고, 의뢰자의 모니터링, 점검 및 식품의약품 안전청의 실태조사에 응하며, 관련문서의 보관기간(해당품목 허가일로부터 5년) 등에 대하여 명시하고 있다.

3장은 임상시험심사위원회에 대한 것으로 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.

표 3.3. KGCP 제정 및 개정

연도	내 용
1983.	GCP 도입방안을 정책 개발사업으로 추진 시작
1987.12.28	'의약품 임상시험 관리기준' 제정 공포
1994. 7.18	약사법 시행규칙 개정
1995.10. 1	KGCP 전면시행 (보건복지부 고시 제 1995-39호) 및 KGCP 준수 의무화
1999. 3.31	피험자 인권보호를 위한 약사법 개정 : 사회복지시설 등 보건복지부령이 정하는 집단시설에 수용중인 자의 피험자 선정금지
2000. 1. 4	개정안 공고(2001년 1월 1일 시행)

이 장에서는 심사위원회의 임무, 구성 및 기능, 운영방법에 대하여 명시하고 있다. 4장은 시험자에 대한 사항으로 시험자(Investigator)는 시험책임자, 시험담당자, 임상시험조정자를 말한다. 시험자는 임상시험을 수행할 수 있는 적합한 자격요건을 갖추고 있어야 하며, 임상시험계획서 및 GCP를 숙지하고 이에 따라 윤리적이고 과학적으로 임상시험을 수행하여야 한다. 4장에는 시험자의 자격요건과 피험자의 보호, IRB와의 의사소통, 안전성 관련정보의 보고 등을 명시하고 있다. 마지막으로 5장은 의뢰자에 대한 사항으로 의뢰자가 임상시험 계획 및 수행 중 반드시 수행해야 할 책임 및 역할에 대하여 규정하고 있다.

KGCP 1장에 제시된 기본원칙을 구체적으로 제시하면 다음과 같다.

- 1) 임상시험은 헬싱키 선언에 근거한 윤리규정, 임상시험 관리기준 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 판

단되는 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 비 임상 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 책임 하에 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·보존 되어야 한다.
- 11) 피험자의 신원에 관한 모든 기록은 비밀보장이 되도록 관련규정에 따라 취급하여야 한다.
- 12) 임상시험에 사용되는 의약품은 의약품제조 및 품질관리기준(GMP)에 따라 관리되어야 하며, 식품의약품안전청장이 승인한 임상시험계획서에 따라 사용되어야 한다.
- 13) 임상시험은 신뢰성을 보증할 수 있는 체계 하에서 실시되어야 한다.

### 3.5 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)

오늘날 세계 각국에서 원용하고 있는 IRB의 원형은 1974년 미국 '국가연구규제법'에서 등장하였다. 이 제도의 기본적인 구상을 받아들여 1975년 세계의사회 '동경선언'은 인체 시험에 관한 '독립위원회의 심의'를 선언하였다. 또 '선언'은 '본 선언의 정신을 준수하지 않는 논문의 투고를 받아들여서는 안 된다'고 명시하였다. 이에 따라 국제적인 의학 잡지들은 논문심사 기준에 '임상시험심사위원회의 승인이 필요하다'는 조항을 삽입하고 있다.

임상시험을 수행할 때 가장 먼저 생각해야 하는 것은 인간피험자(human subject)의 안전이다. 인간피험자를 위한 두 개의 주요한 안전장치는 임상시험심사위원회(IRB)와 동의 취득과정(informed consent process)이다. IRB의 법적인 정의는 "인간피험자가 참여하는 생의학적(biomedical) 연구를 검토하고, 시험개시를 승인하고, 주기적인 검토를 수행하기 위해 위원회에 의해서 정식으로 임명된 모든 회의(board), 위원회(committee), 집단(group)이다. 이런 검토의 첫 번째 목적은 인간피험자의 권리와 복지의 보호를 보증하기 위한 것이다."

임상시험 수행을 계획하고 있는 시험자는 반드시 IRB와 연락해야 하고, 연구계획서와

동의서양식을 포함한 적절한 자료를 제출하고, 피험자가 임상시험을 시작하기 전에 IRB로부터 서면승인을 받아야 한다. 승인을 위해서 IRB와 의사소통을 하는 것은 시험자의 책임이며, 연구를 의뢰하는 제약회사의 책임이 아니다.

미국의 규정 및 현재 세계적 기준이 되고 있는 ICH GCP 지침에 따르면 IRB의 역할은 임상연구계획서 및 피험자 동의서의 검토와 이에 따른 시험개시 승인, 승인한 연구의 지속적인 모니터링, 연구계획 및 피험자 동의 절차상의 변경 승인, 위원회 활동 기록의 보존이다. IRB의 위원 구성 조항은 1) 적어도 5인 이상, 1개 분야 이상의 전문가로 구성할 것, 2) 남녀 혼성으로 할 것, 3) 의·치·약계 전문가가 아닌 위원을 1인 이상 포함할 것, 4) 해당기관에 종사하지 않는 위원을 1인 이상 포함할 것, 5) 심사과정에서 필요에 따라 위원 외에 자문위원을 활용할 것 등을 규정하고 있다.

IRB는 임상연구계획서를 심의할 때 계획서의 윤리적인 측면만이 아니라 과학적 타당성을 면밀히 검토해야 한다. 비과학적인 연구를 수행한다는 것 자체가 비윤리적이기 때문이다. 따라서 IRB는 임상시험자의 적합성, 계획서의 타당성, 피험자 동의의 취득과정에 중점을 두고 심의를 수행하는 것이 일반적인 원칙이다.

IRB가 승인 검토 시 고려해야 할 사항은 다음과 같다.

- 1) 피험자의 위험을 최소화하고 있는가
- 2) 피험자가 노출되는 위험성의 정도가 기대되는 이익의 정도에 비추어 합리적인가
- 3) 피험자 선정이 공정 한가
- 4) 동의의 주체가 피험자인가 법정대리인 인가
- 5) 피험자의 동의를 올바른 방식으로 얻는 가
- 6) 안전을 보장하는 모니터링 장치가 적절 한가
- 7) 프라이버시 보호의 장치가 적절 한가

IRB와의 관계에서 임상연구절차를 살펴보면, 시험자와 의뢰자가 협의하여 작성한 계획서를 IRB에 제출한 후 승인을 받으면 시험자는 계획서에 따라 임상연구를 수행하는데, 계획서에 주요한 변경(피험자에게 위험이 가중되는 변경)이 필요한 경우에는 IRB의 재승인을 받는다. 시험자는 계획서의 승인 시 첨부된 조건에 따라 정기적으로 중간보고를 하며, 심각한 안정성 관련 정보가 발생한 경우에는 IRB에 보고함과 동시에 의뢰자를 통하여 정부기관에 보고하고 이후 연구를 계속할 것인가에 대해서 IRB 및 정부부서와 협의를 한다.

IRB 심의의 적용범위는 임상연구를 규제하는 기관의 가이드라인에 따라 일정하지 않다. 세계의사회는 적용범위를 '인간 피험자(human subject)를 포함하는 모든 생물·의학 적 연구'로 하고 있고, WHO의 경우에도 모든 생물·의학 적 연구(biomedical research)는 IRB의 심의를 기본으로 하고 있다.

### 3.6 생명윤리 및 안전에 관한 법률

급격히 발전하고 있는 생명과학기술에 있어서의 생명윤리 및 안전을 확보하여 인간의

존엄과 가치를 보장하고, 국민의 건강과 삶의 질 향상을 위하여 생명과학기술을 질병치료 및 예방 등을 위하여 개발, 이용할 수 있는 제도적 장치를 마련하려는 것이다<부록 V-1, V-2, V-3>. 생명윤리 및 안전에 관한 법률은 2003년 12월 국회 통과하였고, 2005년 1월 1일부터 발효되었다. 총 9장 54조와 부칙으로 이루어져 있으며 주요 내용은 다음과 같다.

- 1) 생명과학기술에 있어서의 생명윤리 및 안전에 관한 사항을 심의하기 위하여 대통령 소속 하에 국가생명윤리심의위원회를 설치하고, 생명과학기술의 연구·개발 등을 함에 있어서 생명윤리 및 안전을 확보하도록 하기 위하여 배아연구기관·유전자은행·유전자치료기관 등에 기관생명윤리심의위원회를 두도록 한다.
- 2) 인간을 복제하기 위하여 체세포복제배아를 자궁에 착상·유지 또는 출산하는 행위를 금지한다.
- 3) 임신외의 목적으로 배아를 생성하는 행위, 특정의 성을 선택할 목적으로 정자와 난자를 선별하여 수정시키거나 사망한 자 또는 미성년자의 정자와 난자로 수정시키는 행위 및 매매의 목적으로 정자 또는 난자를 제공하는 행위 등을 금지한다.
- 4) 배아생성의료기관과 배아연구기관은 보건복지부령이 정하는 시설 및 인력 등을 갖추고 보건복지부장관으로부터 지정을 받거나 보건복지부장관에게 등록하도록 한다.
- 5) 인공수정으로 생성된 배아 중 보존기간이 경과된 잔여배아를 불임치료법 및 피임기술의 개발을 위한 연구 또는 근이영양증 그 밖에 대통령령이 정하는 희귀·난치병의 치료를 위한 연구목적으로 이용할 수 있도록 한다.
- 6) 희귀·난치병 등의 질병치료를 위한 연구 목적 외에는 체세포 핵이식행위를 금지하며, 체세포핵이식행위를 이용할 수 있는 연구의 종류·대상 및 범위는 국가생명윤리심의위원회의 심의를 거쳐 대통령령으로 정하도록 한다.
- 7) 유전자검사기관은 보건복지부장관에게 신고하도록 하여 정도관리를 받도록 하고, 과학적 입증이 불확실하여 검사대상자를 오도할 우려가 있는 유전자검사를 금지하며, 배아 또는 태아를 대상으로 하는 유전자 검사는 대통령령이 정하는 유전질환을 진단하기위한 목적 외에는 할 수 없도록 한다.
- 8) 유전정보를 이용하여 교육·고용·승진·보험 등 사회활동에 있어서 타인을 차별할 수 없도록 하고, 타인에게 유전자검사를 받도록 강요하거나 유전자검사 결과의 제출을 강요할 수 없도록 하며, 유전자은행의 장 또는 그 종사자는 직무상 얻거나 알게 된 유전정보 등을 정당한 사유 없이 타인에게 제공하거나 부당한 목적으로 사용할 수 없도록 한다.

한편 미국의 하원은 공화당 Dave(플로리다) 의원 등이 2003년 2월 5일 제안한 인간복제 금지 법안을 심의하고, 2003년 2월 27일 241대 155의 비교적 큰 표 차이로 통과시켰다. 이는 복제아기 생산은 물론 의료연구를 목적으로 한 경우라 하더라도 인간배아 복제(cloned human embryos)를 전면 금지하고 있다.

## 제 4장 임상시험 진행 절차

### 학습목표

1. 임상시험 시작 전 과정을 설명할 수 있다.
2. 임상시험 수행 중 과정을 설명할 수 있다.
3. 임상시험 종료 과정을 설명할 수 있다.



#### 4.1. 개요

신약개발을 위한 단계를 크게 3가지로 나눌 수 있는데, 신 물질을 탐색하여 찾아내는 신약 창출 단계, 동물실험을 통하여 약물의 효능과 안전성을 평가하는 전 임상시험 단계, 그리고 사람을 대상으로 약물의 효능과 안전성을 평가하는 임상시험 단계이다. 이 중 임상시험 단계는 그 진행 과정에 따라 임상시험 실시 전, 임상시험 실시 중, 임상시험 종료 등 3과정으로 구분할 수 있으며 각 진행 과정별로 이루어지는 내용은 <표 4.1.>과 같다.

이 장에서는 임상시험의 진행에 따른 전반적인 과정만을 기술하고 있으며, 과정에 따른 세부 내용은 다음 장에서부터 구체적으로 다루어지게 된다.

표 4.1. 임상시험 진행과정 별 주요 활동

임상시험 실시 전	임상시험 실시 중	임상시험 종료 후
1. 임상시험 전 방문	1. 잠재 피험자 모집	1. 증례기록서(CRF)
2. 예산 산정	2. 잠재 피험자 서면	작성 완료
3. 임상시험계획서검토	동의 취득	2. 임상시험관련 물품
4. 증례기록서 검토	3. 잠재피험자 스크리닝	처리
5. 시험자/연구자 모임	및 피험자 등록	3. 임상시험에 사용하는
6. 식품의약품안전청	4 무작위 배정	의약품 처리
(KFDA) 과 임상시험심	5 시험 처치	4. 연구비 정산 및 종료
사위원회	6 연구 자료 수집	보고
(IRB) 승인	7 증례기록서(CRF)작성	5. 실태조사(inspection)
7. 시설 및 부서	8. 피험자 관찰 및 보고:	준비 및 참여
협조 절차 조정	치료반응 및 이상반응	6. 연구 결과 보고서 작성
8. 사전 교육	9 피험자 유지 및 관리	7. 문서 보관
9. 근거 문서 준비	10 임상시험에 사용하는	
10. 임상시험관련 물품 수	의약품 관리	
령 및 보관	11 문서 관리	
11. 계약	12 의뢰자 모니터링 준비	
12. 개시 모임	13 점검(audit) 준비	
13. 임상시험에 사용되는		
의약품 수령 및 보관		
확인		

## 4.2 임상시험 실시 전 단계

임상시험 실시 전 단계의 다양한 활동에 대해서는 <그림 4.1.>에 제시하였다.

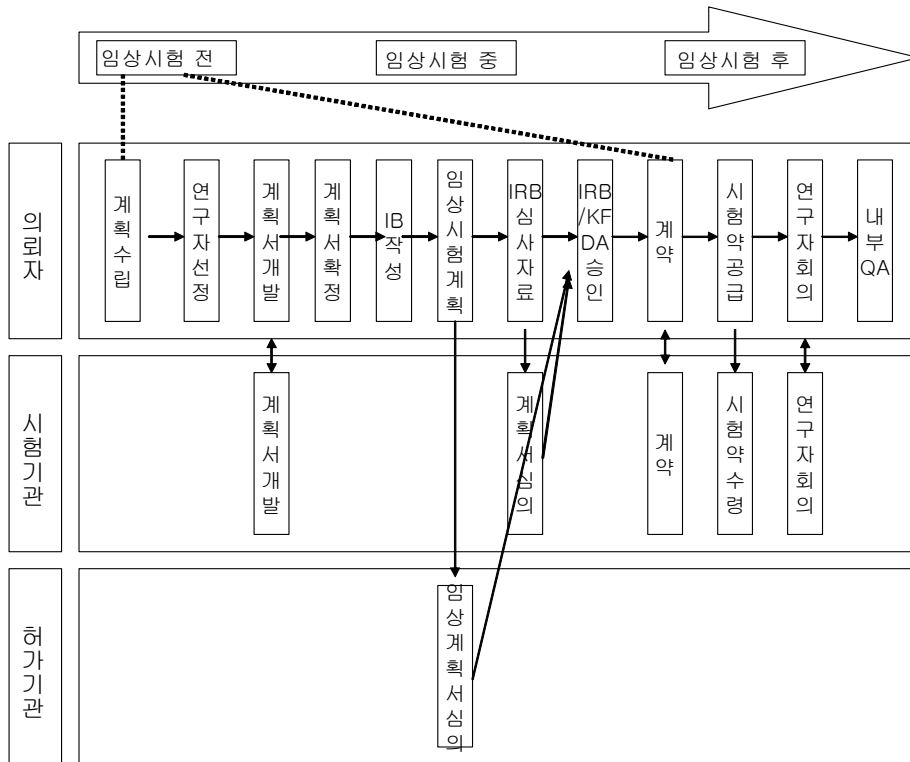


그림 4.1. 임상시험 실시 전단계의 다양한 활동

전 임상시험 자료가 준비된 후 보건당국에 IND(investigational new drug)을 위해 자료를 제출하고 이에 대한 이의가 없으면 임상시험을 진행하게 된다. 임상시험을 위해 의뢰자는 계획을 수립하면서 조건에 맞는 연구자를 선정하게 된다. 이 과정에서 의뢰자는 연구자 및 기관 선정을 위한 모임을 갖기도 한다. 임상시험의 진행을 위해 적합한 연구자의 선정도 중요하지만 잘 짜여진 임상시험계획서 또한 임상시험의 성패를 좌우하는 중요한 요소가 된다. 의뢰자와 임상시험 실시기관 연구자는 개발 및 검증을 통해 임상시험계획서가 확정되면 의뢰자는 임상시험계획서 및 관련 자료를 제출하여 식품의약품안전청장의 승인과 각 임상시험실시기관의 임상시험심사위원회 승인을 얻도록 한다.

연구코디네이터는 임상시험계획서 및 증례기록서의 윤리성 및 신뢰성을 포함한 과학적인 타당성을 검토하면서 임상시험실시기관의 현 실정에 맞는지 확인 하는 작업을 통해 임상시험에 대한 이해 및 임상시험과정을 숙지하도록 한다.

의뢰자는 시험기관의 장과 문서로서 계약을 체결하게 되는데 다기관임상시험의 경우 대표되는 임상시험기관의 장과 총괄 계약이 가능하지만 우리나라는 각각의 시험기관의 장과 모두 계약을 맺고 있다.

현재 많은 연구코디네이터들이 예산산정을 위한 업무를 담당하고 있지 않지만 예산산

정을 위한 기본적인 내용은 숙지하고 있어야 하며 연구코디네이터는 임상시험과 관련된 부서 및 시설에 대한 조정 및 임상시험 관련자들에 대한 사전 안내 및 교육을 담당하고 원활한 임상시험의 진행을 위해 필요한 서식 등을 개발하고 준비하여야 한다. 사전 준비가 완료되면 의뢰자는 임상시험의 시작을 알리는 개시모임(initiation meeting)을 갖는다.

### 4.3 임상시험 실시단계

임상시험 실시단계의 다양한 활동에 대해서는 <그림 4.2.>에 제시하였다.

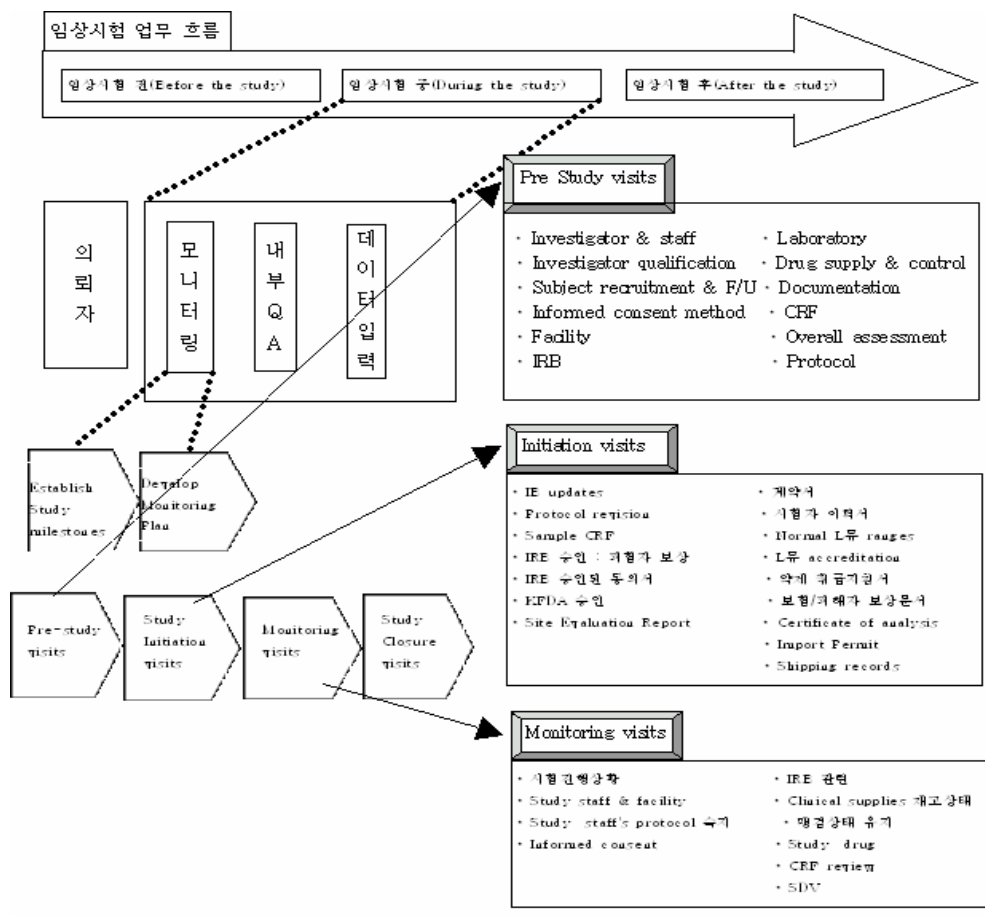


그림 4.2. 임상시험 실시단계의 다양한 활동

기관의 IRB로부터 승인 및 개시모임 후에 비로써 피험자를 모집하고 등록할 수 있게 된다. 실질적인 임상시험의 시작이라 할 수 있다. 임상시험에서 피험자라 함은 임상시험에 참여하여 임상시험에 사용되는 의약품을 투여 받는 사람을 말한다. 우선 서면동의 및 등록 전의 피험자를 잠재적 피험자라 명명하고 내용을 기술하고자 한다.

잠재적 피험자의 모집을 시작으로 임상시험계획서의 기준에 따라 스크리닝을 하게 되

고 선정/제외기준에 적합한 잠재적 피험자는 피험자로서 서면 동의를 통해 등록되게 된다.

임상시험의 디자인 및 방법에 따라 임상시험 과정에서 발생할 수 있는 편견(bias)을 줄이기 위해 확률의 원리에 따라 피험자를 각 치료군에 배정하는 무작위배정을 할 수 있다.

스크리닝 기간에 조사되어진 자료와 함께 시험약 및 대조약을 용법/용량, 투약방법에 따라 피험자에게 투여한 후 얻게 되는 이상반응 및 치료에 대한 효과 반응 등의 모든 자료를 기록, 보고 하도록 한다. “기록하지 않은 것은 시행하지 않은 것이다”라는 말이 나올 정도로 임상시험에서 중요한 것은 자료 수집을 통한 근거자료를 담고 있는 근거문서의 기록 및 관리이다.

임상시험을 진행하다 보면 피험자에게 나타나는 이상반응 및 중대한 이상반응들에 대해 접하게 되는데 연구코디네이터는 각각의 용어에 대한 정확한 이해를 통해 실무에 적용시킬 수 있어야 한다. 임상시험에 사용되는 의약품의 관리는 관리약사만 하는 것이 아니라 연구코디네이터도 역시 수령 및 불출, 반납과정에 대한 전반적인 흐름과 내용을 알고 진행해야 원활한 임상시험의 진행이 될 수 있다.

임상시험의 진행 중에서 가장 큰 부분을 차지한다고 할 수 있는 모니터링과 점검은 의뢰자 측에서 임상시험에서 수집되어진 자료에 대한 신뢰성을 보증하기 위해 시행되어지는 활동 및 조사를 말한다. 연구코디네이터는 이러한 모니터링 및 점검을 위해 사전 준비를 하고 참여함으로써 임상시험을 진행하게 된다.

#### 4.4 임상시험 종료단계

임상시험 종료단계의 다양한 활동에 대해서는 <그림 4.3.>에 제시하였다.

임상시험의 종료와 함께 연구코디네이터는 각 피험자별 증례기록서의 작성을 완료하여야 하며, 임상시험 동안에 사용하고 남은 물품들에 대한 처리를 CRA와 상의하여 반납 또는 폐기하도록 한다. 연구코디네이터(직접 관리한 경우)와 관리약사는 임상시험의약품 또한 미 사용약품이나 피험자로부터 반납된 반납 약 등을 정리하여 반납 사유 및 반납량 등이 기재된 반납증에 서명을 받아 반납하고 이를 보관하도록 한다.

임상시험의 진행기간 동안 사용한 연구비에 대한 내역을 정리하고 정산하여 내역서가 첨부된 종료 보고서를 각 기관의 보고 양식에 따라 IRB에 제출한다.

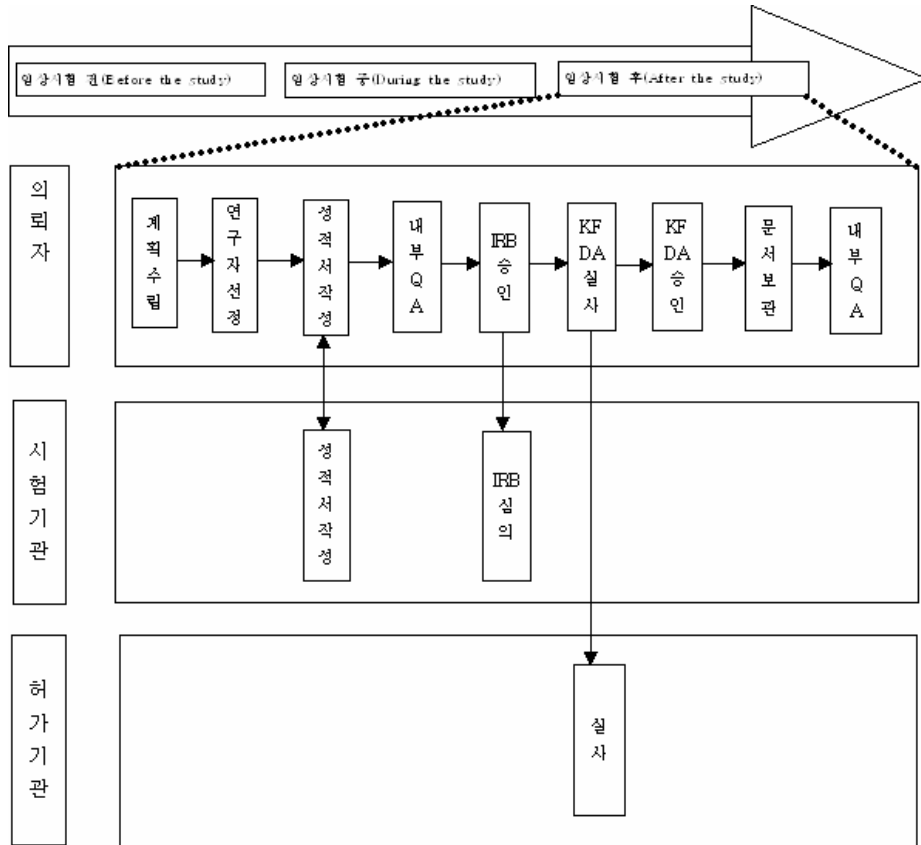


그림 4.3. 임상시험 종료단계의 다양한 활동

의뢰자는 임상시험을 통해 얻어진 자료를 가지고 결과 보고서를 작성하여 각 기관의 IRB와 식품의약품안전청에 제출하게 된다. 허가기관인 식품의약품안전청에서는 검토되어진 자료를 가지고 임상시험 관리기준 및 관련 규정에 따라 임상시험이 실시되었는지를 확인할 목적으로 임상시험 실시기관 및 의뢰자, 임상시험 수탁기관 등의 모든 시설, 문서, 기록 등을 현장에서 공식적으로 조사하는 실태조사를 하게 된다. 이에 연구코디네이터는 실태조사를 위한 사전 준비와 함께 직접적인 참여가 이루어 질 수 있다.

임상시험의 종료 후 문서보관은 각 기관의 표준작업지침서에 따라 관련 문서를 보관하여야 하며 임상시험 관리기준에 따라 품목허가일(허가조건이 있는 경우 허가조건 삭제일) 또는 해당 의약품의 개발이 중단되었으면 해당 중단일로부터 5년간 보존하도록 한다.



## 제 5장 임상시험 준비

### 학습목표

1. 임상시험 실시기관 선정을 위한 연구자회의의 필요성을 설명할 수 있다.
2. 예산(budgeting)을 산정할 수 있다.
3. 임상시험계획서(protocol)를 검토할 수 있다.
4. 증례기록서를 검토할 수 있다.
5. 시험자/연구자 모임(investigator meeting)을 준비할 수 있다.
6. 식품의약품안전청(KFDA)과 임상시험심사위원회(IRB) 승인 준비절차를 열거할 수 있다.
7. 시설 및 부서 협조에 준비와 절차를 조정할 수 있다.
8. 임상시험 준비를 위한 사전 교육에 대해 설명할 수 있다.
9. 근거 문서(source documents)를 준비할 수 있다.
10. 임상시험관련 물품을 수령하고 보관할 수 있다.
11. 위탁연구 계약 절차를 열거할 수 있다.
12. 개시 모임을 준비할 수 있다.
13. 임상시험에 사용되는 의약품을 수령하고 보관할 수 있다.



## 5.1 임상시험 준비를 위한 기관 방문

### 5.1.1 시험자 면담(Investigator Interview)

시험자 면담은 임상시험 시작 전 단계에서 의뢰자 측에서 연구자를 선정하기 위해 임상시험/연구의 실시예 앞서 이루어지는 만남을 의미한다. 의뢰자 측에서 임상시험에 대한 계획이 세워지고 임상시험계획서 개요가 준비되면 여러 기준에 의해서 연구자를 선정하게 된다. 국내 임상시험의 경우는 다국적 임상시험의 연구자 선정 방법과는 약간의 차이가 있는데 이는 기관 선정 방문 과정이 거의 이루어지지 않는다는 것이다. 국내 임상시험의 경우 첫 번째 방법은 의뢰자 측에서 해당 과제에 대한 책임 연구자를 선정하고 그 책임 연구자가 추천하는 기관의 연구자들이 임상시험에 참여하게 되는 과정을 갖게 되는 경우이다. 이때에는 참여기관의 시설 및 인력 등이 충분히 고려되지 않은 상태에서 연구자와 기관이 선정되는 단점이 있으며 일반적으로 임상시험 기관으로 선정된 후 이러한 부족 사항들을 해당 조건에 맞추어 가능한 방법을 선택하게 된다.

또 다른 방법으로는 의뢰자 측에서 몇 명의 연구자들을 미리 선정하고 참여 여부를 의사를 물어서 연구자와 기관을 선정하는 과정을 갖기도 한다. 이 경우는 의뢰자 측에서 생각하는 중요 인물(key person)을 임상시험에 참여하게 함으로써 임상시험 이후 약물의 시장 판매개시(launching)를 원활히 하기 위한 전 초 단계로 생각하고 임상시험부터 참여하게 하는 것이다. 이 경우에는 연구자나 기관 모두 그 동안 임상시험 경험을 충분히 가지고 있을 수 있다는 장점과 선정된 연구자들이 임상시험 후의 결과를 학회 등에 발표할 때에 유리하다는 장점 등은 가질 수 있으나 같은 기관에서 비슷한 경쟁이 되는 임상시험이 진행되고 있을 위험성이 함께 존재하게 된다.

그렇지만 의뢰자는 임상시험이 원활히 이루어지기 위해서 임상시험을 할 수 있는 기관의 연구자 중 해당 질환의 환자를 많이 확보하고 있고 질환에 대한 전문성이 확보된 연구자를 선택하게 되며 임상시험에 대한 지식을 보유한 연구자를 우선순위로 선정하게 된다.

연구자가 선정되면 의뢰자 측에서는 전화를 통하여 연구자와 약속을 하게 되고 이후 책임자가 방문하여 임상시험에 대한 개요를 설명한 후 개요를 전달한다. 이때에 의뢰자 측에서는 연구자에게 비밀유지 협약서를 받기도 한다. 또한 접촉한 연구자가 책임연구자일 경우에는 임상시험계획서가 완성되기 위한 세부 사항을 의뢰자 측과 함께 상의하여 결정하기도 한다. 이러한 연구자 면담 등의 업무는 주로 의뢰자 측의 medical director들이 담당하게 된다.

다 국적 임상시험의 경우에는 의뢰자 측에서 해당 국가의 연구자를 먼저 선정하고 연구의뢰를 문서로 제공하기도 하며 이때에 비밀유지 협약서를 작성하도록 하기도 한다. 이때에 기준이 되는 것을 해당 연구자의 외국 논문 및 활동을 근거로 선정되는 경우가 많다. 이때에는 연구자의 외래 환자 수 및 인력 등의 준비 상황을 문서로서 함께 알려 주기를 희망한다. 그렇지만 외국의 의뢰자가 있고 국내에서 임상시험을 진행하는 제약회사나 임상시험수탁기관의 경우에는 주로 해당 기관(제약 또는 임상시험수탁기관)에서 연구자를 별도로 선정하게 된다. 이때에 필요한 것이 기관 선정 방문이다.

### 5.1.2. 실시기관 선정을 위한 모임(Site Selection Meeting)

우리나라 현실에서 의뢰자가 기관 선정을 위한 모임을 갖는 것은 흔한 것은 아니다. 위의 설명에서처럼 의뢰자가 다양한 목적으로 연구자를 선정하고 접촉을 하기 때문에 임상시험 조건이 어떨든 간에 연구자의 조건에 맞춰서 진행했던 것이 지금까지의 현실이다. 그러나 다국적 임상시험이 활발해 지면서 국내 제약회사가 아닌 국



제 임상시험수탁기관 측에서 의뢰 받은 임상시험에서는 해당 기관이 임상시험을 수행하는데 여러 조건들이 타당한지 검토한 후 연구자를 선택하기도 한다. 이때에 연구자와 참여 인력들은 의뢰자에서 제공한 임상시험에 대한 개요 또는 임상연구자 자료집 등을 먼저 검토한 후 모임에 참석하게 된다. 이 때 연구자는 연구자의 임상시험에 대한 전문 지식과 참여 인력에 대한 소개 그리고 임상시험에 참여할 수 있는 환자 수 등을 설명하게 된다. 또한 연구코디네이터는 기관의 여러 시설과 시스템 등을 설명하고 시설을 검토할 수 있도록 안내 등을 하게 된다. 이때에 만나게 되는 의뢰자의 대리인은 주로 CRA가 되며 CRA는 모임 동안 연구자와 연구코디네이터 및 참여 인력들의 임상시험에 대한 경력과 전문성을 알기 위해 경력증명서를 요청한다. 또한 임상시험이 진행되기에 적절한 시설과 동선 등을 고려하고 문서 및 물품 등의 보관시설을 함께 확인하고 부족 시 연구자에게 부족한 사항을 보충할 수 있는 의지와 여력이 되는지도 확인하게 된다. CRA는 일반적으로 질문 사항을 모두 확인하기 위해 체크리스트(checklist)를 가지게 된다. 이러한 모임을 통해 정보 수집이 완료 되면 이를 토대로 보고서를 작성하게 된다. 이 보고서를 의뢰자 측에 전달하게 되며, 이후 의뢰자 측에서 결정이 될 때까지 임상시험 참여 여부는 미결정 상태인 것이다. 모든 내용이 확인 되면 의뢰자 측에서는 해당 기관을 참여하게 할 것인지를 결정하여 CRA를 통해 통보하게 되고 연구자 및 연구기관의 선정을 문서로서 통보하게 된다.

실시기관 선정을 위한 모임 시 이루어지는 내용들은 <표 5.1.>,<그림 5.1.>과 같다.

표 5.1. 실시기관 선정을 위한 모임시 주요 검토 내용

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>· 임상시험의 전반적 검토</li> <li>· 임상시험계획서 검토</li> <li>· 피험자 등록 평가</li> <li>· 시험약의 공급 및 관리</li> <li>· 임상병리 방법</li> <li>· 모니터링 행위</li> <li>· 시험기관의 장비에 대한 시찰</li> </ul> |
|--|

## 5.2 예산(Budgeting)

임상시험계획서는 일반적으로 더 많은 진행절차를 요구하면서 더 복잡해지고 있다. 이는 연구기관들이 임상연구를 실제로 경제적 손실 없이 수행 할 수 있는지를 주의해야 하며 받아들이기로 결정한 프로젝트에 대해서 더욱 선택적(selective)일 필요가 있다는 것을 의미한다.

대부분의 의뢰자들은 행위별 수가제의 개념에 근거하여 일을 한다. 이것은 그들이 실제로 실행된 일 즉, 등록된 환자(subjects enrolled)와 환자 방문(subjects visits)에 대해서 비용을 지불한다는 것이다. 대부분의 연구비는 환자 당 총액으로 형성되며 실제로 실행한 방문(visits)의 횟수로 비례 배분한다. 일부 방문의 경우 다른 방문보다 노력과 시간이 더 소요되므로 방문 당 액수는 매우 다르다. 의뢰자는 연구자로부터 서비스를 사들이고 있다고 생각하므로 행위에 대한 근거자료가 없다면 비용을 지불하지 않게 된다.

예산 산정을 위해 사전에 검토하는 것으로는 임상시험계획서, 연구 목적, 임상시험 단계(1상-4상), 참여하는 실시기관의 수, 목표 피험자 수 및 기관별 배정 목표 수, 피험자 방문 횟수 및 절차, 전체 연구기간 및 추후 방문 기간, 피험자 선정기준 및 제외기준, 스크리닝의 난이도, 질환의 위중도 및 연구 약물의 특성 등이다.

예산 산정 시 임상시험단계 별 활동에 근거하여 비용 내역을 파악하는 것이 좋는데 각 과정별로 고려되어야 하는 비용내역은 <표 5.2.>에 제시하였다.

임상시험의 예산 산정은 국내 임상시험의 경우에는 연구자가 주로 작성을 하고 있고 일부에서 연구코디네이터에게 산정을 함께 하도록 요청한다. 이는 아직까지 경험과 지식이 충분한 연구코디네이터의 부족도 그 원인이 될 수 있으며, 연구자가 연구코디네이터의 인건비를 조정하기 때문에 연구비에서 많은 부분을 할당하지 않기 위해 정보를 노출하지 않으려는 의도도 깔려 있다. 따라서 예산 산정에 참여 하더라도 실제적인 인건비가 모두 지급되지는 않고 있다.

표 5.2. 임상시험 진행단계 별 비용 산정 내역

구분	내역
임상시험 실시 전 발생 비용	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 임상시험심사위원회 수수료</li> <li>- 임상시험 전과 연구자 모임</li> <li>- 시험책임자/연구코디네이터의 시간 및 여행 경비</li> <li>- 임상시험에 필요한 특별한 행위 교육</li> <li>- 임상시험에 필요한 특별한 장비 사용 교육</li> </ul>
임상시험 준비 시 발생 비용	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 행위 와 시험을 위해 발생하는 고정 비용</li> <li>- 간접비</li> <li>- 피험자와 관련되어 발생하는 비용들</li> </ul>
임상시험 실시 중 발생 비용	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 임상병리와 관련된 업무</li> <li>- 시험약 관리와 관련된 업무</li> <li>- 보조 업무와 관련된 비용</li> <li>- 사무용품 비용</li> <li>- 연락 비용</li> <li>- 보관 장비 비용</li> </ul>
드러나지 않은 비용	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 임상시험계획서 검토, 임상시험심사위원회, 그리고 동의서 승인</li> <li>- 연구자 모임</li> <li>- 일정 조정</li> <li>- 스크리닝 실패</li> <li>- 중대한 이상반응 보고</li> <li>- 모니터링 준비</li> </ul>

그러나 임상시험의 경우에는 외국의 의뢰자가 예산 산정만을 대행해주는 회사에 의뢰를 하거나 본사의 특정 부서에서 이미 산정된 예산을 작성하게 된다<표 5.3.>. 이 때 계산된 연구비를 각 나라별로 수정을 한 다음 해당 기관에서 조정하는 것으로 하고 있다. 따라서 연구자는 산정된 연구비의 적정수준을 위해 조정에 참여하는 정도의 역할을 할 수 있을 뿐이며 연구코디네이터는 연구비 산정에 거의 참여하지 못하고 있는 실정이다. 그러나 연구코디네이터는 비용 산정에 대한 전문적인 지식을 가지고 있어야 한다. 이는 임상시험이 종료될 때 해당 연구비의 사용 여부를 종료 보고서와 함께 제출해야 하기 때문에 산정된 비용대로 연구비가 사용 되었는지 산출하여야 하기 때문이다. 따라서 임상시험 시작 전 예산 산정을 위해서 발생할 수 있는 항목에 대해 충분히 검토를 해야 하고 드러나지 않는 소요비용에 대해서도 함께 고려를 해야 한다. 또한 각 연구비용을 산정할 때에 병원으로 지급되는 간접비 항목에 대해서도 최종금액 산정 시 고려를 해야 하고, 보통은 10~15% 정도의 비용이 지급된다.

표 5.3. 임상시험 비용 산정 내역서(예)

과제명	중장년 성인을 대상으로 재조합형 .A사와 B사의 효과를 비교하기 위한 제 3상, 이중 맹검, 무작위, 대조 임상실험				
시험책임자	소화기 내과 교수 홍 길 동				
시험의뢰자	CRO				
연구기간	1년(환자모집기간 4개월)				
총 연구비	58,650,000원				
항 목		금액(원)	백분율(%)	비 고	
연구비	인건비	연구책임자	7,785,000	15.0	인건비 30-50%
		시험담당자	7,785,000	15.0	
		코디네이터	10,380,000	20.0	
		연구보조원			
	직접비	검사, 진료비	4,724,000	9.1	
		기자재구입비	2,076,000	4.0	
		기술정보활동비	4,930,000	9.5	
		인쇄비	2,000,000	3.8	
		수용비 및 수수료	1,038,000	2.0	
		피험자 사례비	9,000,000	17.4	교통비, 사례비
		홍보비	1,038,000	2.0	
		기타	1,038,000	2.0	용역비 및 기타
	계		49,307,000	95.0	
	병원관리비		2,595,000	5.0	
소계		51,902,000	100.0		
간접비(연구비 10%)		5,190,000	10.0		
총 연구비(합계)		57,092,000	110.0		
Extra	약제관리비	1,558,000	연구비의 3% (최고 1,500,000원)		
	심사비	300,000			

자료원 : 세브란스병원 임상시험센터

### 5.3 임상시험계획서 검토

임상시험계획서(protocol)는 임상시험의 수행과 관련되어 임상시험이 제대로 수행 될 수 있도록 하기 위한 계획이다. 이러한 임상시험계획서는 임상시험을 의뢰하는 제약회사 뿐 아니라 실제로 임상시험을 수행하게 될 연구자에게도 중요한 작업지침서이며 또한 임상시험에 참여하게 될 피험자의 권리, 이익 등이 적절하게 보장 된다는 것을 담보할 수 있는 문서가 되기도 한다. 따라서 임상시험계획서는 각 임상시험센터의 임상시험심사위원회와 정부기관의 승인을 받도록 요구된다. 임상시험계획서가 중요한 이유는 임상시험계획서에 의해서 미리 계획되고 정부의 허가를 받지 않은 임상시험은 그 수행자체가 정당하다고 판단되지 않으며, 심한 경우 임상시험의 결과 자체의 신뢰성에 지대한 오점을 남기기 때문이다.

임상시험계획서가 완료되면 연구코디네이터는 다음 사항을 검토한다.

- 1) 임상시험이 목적과 가설에 맞게 설계되었는지
- 2) 대상 질환에 맞게 피험자 선정/제외기준이 타당하게 설정되었는지
- 3) 시험방법(용법, 용량, 투여방법, 투여기간, 병용약물, 관찰 및 검사항목 등)이 타당하게 설정되었는지
- 4) 시험기간 및 방문이 적절한지
- 5) 안전성 및 유효성 평가기준(통계분석방법 포함)이 타당하게 설정되었는지
- 6) 피험자를 위한 동의서가 적절하게 작성되었는지
- 7) 피험자 안전대책 및 보상에 대한 사항이 임상시험 관리기준에 맞게 설정되었는지
- 8) 기타 임상시험 관리기준에 위배되는 시행은 없는지

임상시험계획서의 과학성, 윤리성, 신뢰성 영역에서 검토되어야 하는 구체적인 내용은 <표 5.4.>에서 <표 5.6.>에 제시하였다.

표 5.4. 임상시험계획서의 과학성 검토 내용

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1) 목적이 과학적/사회적으로 필요한 것인가?</li><li>2) 근거가 될 기초자료 (전 임상 ,이전 임상)가 충분한가?</li><li>3) 현재의 시험설계로 목적을 달성할 수 있는가?</li><li>4) 시험군, 대조군 간에 비교성이 있는가? 대조군 설정, 무작위 배정, 눈가림법이 적절한가?</li><li>5) 선정 (포함/제외) 기준은 적절한가?</li><li>6) 1차/2차 결과변수는 적절한가?(확증 연구인 경우)</li><li>7) 1차/2차 결과변수를 제대로 측정하는가?</li><li>8) 상기 사항들을 고려할 때 시험결과를 잘못 일반화할 가능성은 적은가?</li><li>9) 통계적 점정성이 있는가?</li><li>10) 통계적 분석방법이 적절한가?</li><li>11) 표본크기는 적절한가?</li></ol> |
|---|

자료원 : Woodin. K. E(2004). The CRC□□s guide to coordinating clinical research. Center Watch Inc.

표 5.5. 임상시험계획서의 윤리성 검토 내용

- 1) 피험자 동의서/설명문이 적절한가?
- 2) 임상시험 관리기준에 규정된 항목들이 모두 포함되어 있는가?
- 3) 과학적 타당성이 인정되는가?
- 4) 피험자 선정은 공정한가?
- 5) 치료군 간에 현격한 이익/위험 차이가 없는가?
- 6) 사회적 가치에 위배되는 사항은 없는가?
- 7) 피험자를 존중하는가?
- 8) 불필요한(줄일 수 있는) 불편/고통은 없는가?
- 9) 피험자의 비밀은 보장되는가?
- 10) 타 임상시험심사위원회/정부 등 독립적 기관의 심의를 받는가?
- 11) 출판, 공표, 광고의 원칙이 합리적이고 공정한가?
- 12) 해당 피험자 집단, 해당 사회인의 의견이 포함되었는가?

표 5.6. 임상시험계획서의 신뢰성 검토 내용

- 1) 임상시험 관리기준을 준수하는가?
- 2) 임상시험계획서(protocol)와 증례기록서(CRF)가 전반적으로 적절한가?
- 3) 표현에 애매모호한 점은 없는가?
- 4) 발생 가능한 경우들에 대한 대처가 적절히 포함되어 있는가?  
(예를 들어, 용량변경, 병용요법, 비순응성, 이상반응 발생 시 조치, 피험자 참여 중지, 임상시험 중단 등에 대한 사항들)
- 5) 자료관리 방법은 적절한가?
- 6) 임상시험 질 관리(QA) 계획은 적절한가?
- 7) 모니터링, 점검, 실사 등에 대한 언급이 적절해 보이는가?
- 8) 임상시험 비용 및 기간에 큰 문제는 없어 보이는가?

#### 5.4 증례기록서 검토

증례기록서(Case Report Form : CRF)는 임상시험의 목적을 달성하기 위하여 필요한 정보를 정확히 얻을 수 있도록 설계되는 것이 중요하다. 따라서 증례기록서는 임상시험계획서에 정해진 대로 설계되었는지를 확인하여야 한다. 그러기 위해 증례기록서에 포함될 자료 항목 및 기입에 대한 지시 사항 등 모든 내용은 임상시험계획서에 명시되어 있어야 한다. 간혹 누락되기 쉬운 것으로는 인과관계 평가기준, 중대한 이상반응 판단기준, 증상의 정도 판정기준, 약동학적 분석을 위한 채혈/채뇨 시 허용편차 등이 있다. 따라서 증례기록서 작성은 임상시험계획서 작성과 거의 함께 진행되게 되며 증례기록서는 식약청 임

상시심사위원회 등 각종 심사에 임상시험계획서와 함께 제출된다. 따라서 증례기록서를 임상시험계획서의 일부라고도 한다. 이런 증례기록서를 계획할 때에 의뢰자의 CRA가 초안을 작성하게 되면 이후 임상 연구코디네이터, 시험담당자, 자료 관리자, 통계 분석가, 임상시험계획서 개발자 등과 상호작용을 주고받으며 최종적인 증례기록서가 만들어지는 것이다. 이처럼 증례기록서는 임상시험의 자료 관리를 위해 가장 중요한 문서이므로 개발 시에도 직접 작성하게 되는 연구코디네이터와 연구자들이 사용하기에 편리하도록 개발되는 것이 중요하다. 그러나 다 국가 임상시험의 경우에는 여러 나라의 연구 참여자의 의사를 모두 반영할 수 없기 때문에 대체로 완성된 증례기록서를 개시 모임 이후에 받게 되는 경우가 더 많다.

그러나 증례기록지의 설계 시에 공통적으로 고려해야 하는 사항이 있는데 바로 정확한 자료 획득이 가능해야 한다는 것이다. 정확한 자료 획득이란 가독성(legibility), 완결성(completeness), 일관성, 일치성(consistency), 타당성(validity)을 모두 만족하는 것을 말한다. 이를 좀 더 구체적으로 제시하면 1) 임상시험에서 요구되는 모든 자료를 획득할 수 있어야 하며, 임상시험과 관련된 모든 이상반응에 대한 정보를 획득할 수 있어야 하며, 3) 불필요한 정보나 중복되는 정보의 획득을 피할 수 있어야 하며, 향후 전산자료 처리를 고려하여 설계하여야 한다는 것이다.

#### 1) 임상시험에서 요구되는 모든 자료를 획득할 수 있어야 한다.

임상시험계획서에서 요구하는 항목을 확인하기 위해 일차적으로는 임상시험이 진행될 흐름을 파악해 보도록 한다. 대부분의 임상시험에서 증례기록서는 형태별(form by form)과 방문별(visit by visit)의 기록 양식이 합쳐진 상태로 구성이 되어 있다. 이 때 피험자 방문에 따라 기록해야 하는 항목들이 증례기록서에 적절하게 선정되어 있는 지와 필요 이상의 자료를 요청하지는 않았는지, 또한 같은 항목의 자료들을 패널로 묶어서 잘 정리되고 필요한 자료를 모두 얻을 수 있도록 되어 있는 지 확인한다. 또한 임상시험에 따라 같은 항목으로도 요구하는 정도가 다른 경우가 있다. 예를 들어, 신체 검진을 시행해야 하는 경우 일반적으로 신체 검진이라 하면 피험자의 증상, 증후를 모두 포함해서 자료가 얻어 지는 것을 생각할 수 있는데 이것을 증상 위주로 혹은 방문과 방문 사이 변화가 있었을 때의 내용에 맞춰서 기록 양식이 달라지는 경우가 있다. 이러한 항목은 증례기록서의 자료를 해석하는데 혼란을 초래할 수 있으므로 반드시 임상시험 시작 전 명확히 해 두어야 한다.

#### 2) 임상시험과 관련된 모든 이상반응에 대한 정보를 획득할 수 있어야 한다.

임상시험계획서에서 제시된 인과관계 평가기준, 중대한 이상반응 판단기준, 증상의 정도 판정기준 등에 맞게 기록 형태가 적절한지 확인을 해야 한다. 경우에 따라 임상시험계획서에서 이러한 판단기준이 누락되어 있고 증례기록서에는 의뢰자의 표준작업지침서에 대한 항목대로 기록되는 경우도 있기 때문이다. 또한 이상반응과 중대한 이상반응의 정의에 대해서는 의뢰자의 정의를 꼭 확인하여야 한다.

임상시험관리 기준에 정의된 이상반응의 의미로는 시험약이 투여된 이후에 발생하는

바람직하지 않고 의도되지 않은 징후(예: 실험실적 검사치의 이상), 증상, 질병을 말하고 있지만, 의뢰자마다 이 의미를 별도로 정의하여 임상시험에 참여하는 동의서를 작성한 이후부터 발생한 모든 것을 포함하도록 요구하기도 하기 때문에 이상반응과 중대한 이상반응의 정보 획득 방법에 대해서는 명확히 확인을 하여야 한다. 특히 중대한 이상반응의 보고 양식으로는 각각의 임상시험 마다 혹은 의뢰자 별로 그 양식이 다르기 때문에 기록 양식을 미리 확인하여 두는 것이 좋다.

3) 불필요한 정보나 중복되는 정보의 획득을 피할 수 있어야 한다.

전체 증례기록서의 내용을 확인하다 보면 불필요한 자료의 기록을 요청하는 경우가 있다. 예를 들어 혈액 검사의 결과 치에 대해서 조회되는 모든 검사를 기록하도록 요구하는 경우도 있고, 검사가 시행된 시간 등을 매 항목마다 기록하도록 요구하는 경우도 있다. 이러한 형태는 반복해서 기록되는 결과가 나타나기 때문에 임상시험의 단계에 따라 꼭 필요한 자료 인지 확인하는 것이 좋다.

4) 향후 전산자료 처리를 고려하여 설계한다.

자료의 입력은 단순한 코드나 기록 형태를 정하여 들어가기 때문에 필요 자료가 서술 형으로 기록될 것을 요구한다거나 시점이 명확하지 않은 부분이 있는지를 확인하여야 한다. 예를 들어, 스크리닝(screening) 시점에서 처음 나타난 증상들을 과거력에 기록할 것을 요구하기도 한다. 이는 전산자료를 위한 기록 방법을 정하는 것이기 때문에 확인해 보는 것이 좋다.

아직까지 우리나라에서는 전자-증례기록서가 인정되지 않고 있기 때문에 모든 증례기록서가 종이 증례기록서로 오게 되는데 이 때 증례기록서의 형태에 따라 이중 복사(No carbon required) 용지이거나 일반복사지(photocopy)이냐에 따라 오인될 수 있는 자료의 형태를 최대한 예방할 수 있도록 확인을 미리 하는 것이 좋다.

한편, 이러한 증례기록서 설계상의 기본적인 검토 항목 외에도 업무를 원활히 수행하기 위한 측면에서도 다음의 몇 가지 사항을 고려해 볼 수 있다.

1) 증례기록서의 형태를 확인한다.

전자증례기록서 인지 종이 증례기록서인지에 따라 정보의 기록 방법이 현격히 다르기 때문이다. 아직 우리나라에서는 전자 증례기록서를 공식적으로 인정하고 있지는 않지만, 국제 다기관 임상시험의 경우에는 세계 각지에서 진행되는 임상시험의 자료를 빠른 시간 안에 본사에서 알 수 있도록 전자증례기록서의 사용이 많아지고 있다. 전자증례기록서인 경우 부가적인 기록 방법이나 관리 차원의 교육이 필요하고 또한 컴퓨터의 사양에 따라 오류의 범위가 달라질 수 있기 때문에 시설적인 측면 및 시간적 측면을 고려하여 제일 먼저 확인한다.

## 2) 임상병리 검사 방법을 확인한다.

국제 다기관 임상시험을 진행할 경우 임상병리 검사 항목이 있는 때에는 중앙 검사실(central laboratory)을 이용하는지 또는 각 임상시험기관의 임상병리를 이용하는지 확인한다. 중앙 검사실을 이용할 경우에는 검사 결과가 증례기록서에 기록 되지 않는다. 그러나 임상시험기관의 검사실을 이용할 경우에는 결과 및 결과지 처리에 대한 부가적인 결정사항들이 있어야 하기 때문이다. 또한 각 채혈 도구의 공급 및 배송과 관련한 물품 및 관련 업체 등과도 상호협조를 잘 이루어야 한다. 추가적인 내용은 증례기록서 작성 편에서 자세히 기술하도록 한다.

국제 다기관 임상시험이라도 해서 반드시 중앙 검사실을 이용하는 것은 아니다. 임상시험 중에 검사결과가 어느 정도 영향을 미치느냐에 따라 달라지기 때문이다. 임상시험기관의 검사실을 이용할 경우 결과를 기록하는 방법도 통일이 되어야 하며, 결과지를 복사해서 보내거나 첨부하기도 하기 때문이다. 또한 각 임상시험기관의 결과에 대한 정상범위 확인 작업 역시 미리 확인 되어야 하고 그 범위가 의미 있게 클 때에는 사전 조율이 필요하다.

## 3) 부가적 기록사항 및 삽입되어야 하는 내용물을 확인한다.

증례기록서의 항목 중 분리되어 있거나 다른 페이지를 첨부하여서 기록해야 하는 증례기록서 부분이 있는지 확인한다. 이는 증례기록서에 임상시험을 진행하면서 삽입해야 하는 각종 형태가 별도로 있는 경우를 대비한 것이다. 예를 들어, 스크리닝 실패(screening failure) 인 경우 기존의 증례기록서 이외 부가적인 양식에 기록 할 것을 요구하기도 하며 각종 설문지 및 임상병리 검사와 관련하여 필요 증거자료를 증례기록서에 삽입하도록 요구하기도 하기 때문이다.

## 4) 각 증례기록서의 기록 방법에 대한 작성 지침이 있는지 확인한다.

작성 지침이 있어야 혼란 없이 정확한 자료를 얻는데 이상적이기 때문이다. 이유인 즉, 같은 항목으로도 근거문서에서 얻는 자료들이 증례기록서에서 요구되는 내용에 따라 달라지기 때문이다. 최근에는 외국의 표기 방식이 우리나라에서도 많이 혼용되기 때문에 국내 임상시험일지라도 날짜 표기 및 영문 이니셜 표기 등이 혼란을 일으킬 수 있으며 각 항목에 따라 의미 해석도 달라지는 경우가 많다. 따라서 각 임상시험 별로 기록방법에 대한 작성 지침이 있는 것이 바람직하다. 만약 이러한 작성 지침이 없을 경우 임상 연구코디네이터는 증례기록서 검토 단계에서 이러한 사항들을 꼼꼼히 확인하여야 한다.

## 5.5 시험자/연구자 모임(Investigator Meeting)

다기관 연구(똑같은 임상시험계획서를 여러 기관에서 수행하는 임상시험)를 위해 대부분의 의뢰자는 연구자 모임을 개최한다. 이 모임은 규칙에 따라서 요구되지 않는 경우도 있지만 모든 연구자, 임상 연구코디네이터, 해당 의뢰자의 대표를 포함하는 이 모임은 좋은 시험을 수행하는데 있어서 중요한 활동 중의 하나이다. 이 모임은 종종 연구자와 임상

연구코디네이터가 의뢰자를 만나는 첫 자리이기도 하다. 이때 양측에 첫 인상을 주고 향후 연구의 방향을 결정하기도 한다.

연구자 모임은 의뢰자가 기획하고 개최하는데 가끔은 임상시험 수탁기관이나 모임기획 회사의 도움을 받기도 한다. 이런 모임의 목적은 참여자들이 서로를 알게 하고, 연구를 하는데 있어서 의사소통을 촉진시키고, 모든 연구와 그 수행을 검토하게 한다. 이런 모임의 주요 장점은 모든 사람들이 동일 시간, 같은 장소에서 같은 것을 듣고, 의뢰자 관계자는 서로를 알게 된다.

모든 연구자가 모인 자리에서 임상시험계획서의 의문사항이나 협의 사항들을 회의하게 됨으로서 타 기관에서 예상치 못했던 문제점들을 함께 협의할 수 있는 기회가 제공되는 것이기도 하다. 따라서 참여하는 연구자 및 임상 연구코디네이터들은 임상시험계획서에 대해 사전 숙지를 하고 참석하도록 하며 의문사항이 있었을 경우 모임에서 해결하도록 한다. 또한 임상시험계획서가 외국의 상황에 맞춰서 계획되어진 경우가 많으므로 그 적용 여부가 어려운 사항에 대해서는 미리 협의하도록 하는 것이 좋다. 이 모임의 준비 과정은 연구기관이 모두 선정되고 참여 인력이 결정된 이후 진행되게 된다.

다국적 임상시험일 경우에는 이 시점에 외국에서 개최되는 경우가 많다<그림 5.2>. 이 모임의 준비를 위해 해당 의뢰자에서 예약 일정과 참여 여부를 알리게 될 것이고 참여할 임상시험 담당자들은 여권과 기타 서류 준비가 잘 이루어지도록 확인하는 것이 좋다.

## 5.6 식품의약품안전청(KFDA)과 임상시험심사위원회(IRB) 승인

### 5.6.1 식품의약품안전청(KFDA)

우리나라의 약사법 시행규칙에 따라 식품의약품안전청과 임상시험 심사위원회의 사전 승인을 받은 후 임상시험을 시행하게 된다. 즉, 임상시험은 식약청장이 승인한 임상시험 계획서에 의하여 실시하고, 식약청장이 지정한 임상시험실시기관에서 실시하며, 적절한 임상시험책임자에 의해 실시하고, 피험자의 동의서를 받은 후 실시한다. 식품의약품안전청의 임상시험 승인일로부터 1년 이내에 임상시험이 개시되어야 하며 임상시험 종료 후 20일 이내 식품의약품안전청장에게 종료 보고를 하도록 되어 있다.

### 5.6.2 임상시험심사위원회(IRB) 승인

임상시험이 실제 해당기관에서 시행되기 위해서는 해당 기관의 임상시험심사위원회의 사전 승인을 거쳐야 하는데 임상시험심사위원회는 항상 열려 있는 것이 아니고 일정한 기일이 정해져 있어서 그 날에 접수된 사항들에 대해 심사가 이루어지게 된다. 임상시험의 시작을 위해서는 정기 심사 때에 맞춰 모든 서류를 갖춰서 접수를 하여야 한다. 임상시험심사위원회 승인을 위한 서류 접수는 의뢰자 측에서 하게 되지만 세부적인 행정 업무는 기관의 부서와 협의하여 이루어진다. 최근에는 서류 접수 이외에 온라인 접수도 시행하고 있기도 하다. 그러나 아직까지는 해당 기관의 규정에 따라 임상시험심사위원회 위원 수만큼 서류를 준비하여 사전 접수를 하여야 한다. 심사가 있는 후에는 심사 결과를 문서로 받게 되는데 이 때 승인, 조건부 승인으로 난 경우에는 임상시험이 진행될 수 있

지만, 조건부 승인 시에는 해당 조건에 대한 보완 사항을 별도로 준비하고 변경된 사항에 대한 요약서를 첨부하여 다시 제출하여야 한다. 만약 보류 및 부결이 된 경우에는 승인이 안 된 사유에 대한 수정 및 별도의 보완작업이 이루어진 후에 다시 제출이 되거나 시행을 못하게 되는 경우도 있다<그림 5.3.>.

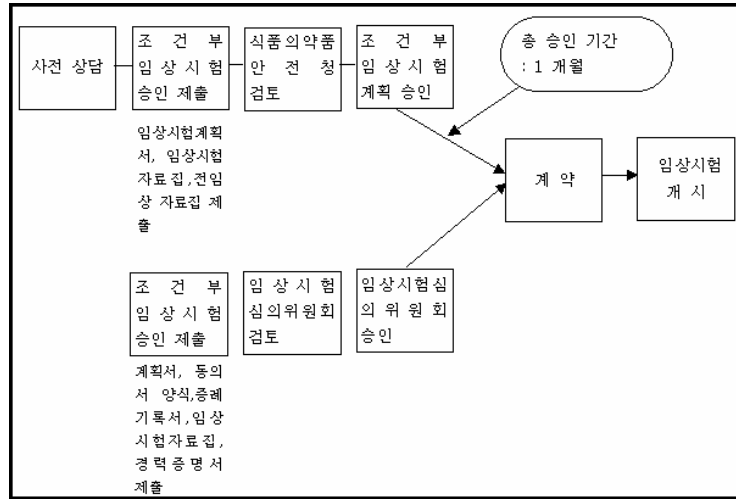


그림 5.3. 임상시험 계획의 승인

## 5.7 시설 및 부서 협조 절차 조정(Coordination)

이 부분에서는 임상시험이 시작되기 전 연구코디네이터가 임상시험의 원활한 진행을 위해 준비하여야 하는 것과 실제로 준비과정에서 있을 수 있는 것들을 모두 살펴보고자 한다.

### 5.7.1 필요 시설 및 부서 협조 준비

임상시험이 시작되기 전 임상시험계획서와 증례기록서를 검토 한 후 임상시험에서 필요로 되는 시설 및 인력 등을 이용가능한지 확인하고 준비하는 작업이 있어야 한다. 이 과정은 단순히 확인하는 것으로 끝나는 것이 아니라 임상시험의 과정에 따라 진행과정을 예측해보고 임상시험 동안 발생할 수 있는 문제들에 대해서 미리 확인을 하게 되며 그 문제에 대한 해결 방안까지 준비 하는 것을 포함한다. 임상시험센터가 준비되어 있을 경우에도 위의 일정 등을 미리 협의하여 준비해 두어야 한다.

#### (1) 필요 시설의 확인

임상시험에 필요한 시설이 임상시험 실시기관에 비치되어 있는지, 그렇지 않다면 어디에서 활용가능한 지 등에 대해 알아야 한다. 예를 들어, 혈청을  $-70^{\circ}\text{C}$ 에서 보관해야 한다면 이것을 보관할 수 있는 냉동고가 준비되어야 한다. 임상시험마다 필요한 시설이 달라

질 수 있으므로 이에 대해 임상시험 시작 전 연구자 와 임상시험팀이 충분히 고려하여 준비하도록 한다.

## (2) 부서 협조 준비

임상시험의 단계에 따라 여러 부서의 협조가 필요한 경우가 있는데 예를 들어 입원을 해야 하는 경우 임상시험 팀이 아닌 의료진과 입원 과정에 대한 설명이 이루어져 업무 협조가 이루어지도록 해야 한다. 병동에 입원하게 되는 피험자의 일차적인 처방은 담당 전임의가 하게 되는데, 이들은 공동연구자가 아닐 수 있고, 또한 한 명의 전임의가 지속적으로 연구에 참여하지 못하고 일정 간격으로 바뀔 수 있다. 따라서 피험자의 입원간호를 담당하는 간호 인력에게도 부가적인 설명과 함께 협조 요청이 이루어져야 한다.

## 5.8 임상시험인력을 위한 사전 교육

임상시험이 시작되기 위해 필요한 경우 의뢰자가 시험자 또는 연구코디네이터, 관리약사 등을 대상으로 교육을 실시한다. 임상시험에 따라 차이가 있지만 연구코디네이터에게 주로 이루어지는 교육내용으로는 (전자)증례기록서 작성법, 무작위 배정법, 문서관리 등이 있다.

## 5.9 임상시험관련 물품 수령 및 보관

### 5.9.1 시험자 자료집(Investigator's Brochure, IB).

시험자 자료집은 용량, 투약 빈도 및 간격, 투약 방법, 안전성 감시 방법 등 임상시험계획서의 중요 부분에 대한 논리적 근거를 시험자가 잘 이해하도록 하고, 이를 지킬 수 있도록 정보를 제공하는 것이다. 대부분의 경우 의뢰자의 입장에서는 신약 개발과 관련한 중요한 정보를 담고 있어 시험자 또는 임상시험심사위원회/윤리위원회만 볼 수 있는 비밀 문건으로 취급하는 것이 일반적이다.

시험자 자료집에서 이용 가능한 정보의 형태와 범위는 시험물질의 개발 단계에 따라서 달라진다. 만약 시험 물질이 현재 팔리고 있고 그것의 약리가 의사들에게 잘 알려져 있다면, 방대한 분량의 시험자 자료집이 필요하지 않을 수도 있다. 허가 기관에서 허용할 경우 기본적인 제품 설명서, 광고지, 라벨 등도, 시험자가 꼭 알아야 할 시험 물질의 모든 면에 대한 포괄적이면서 자세한 최신 정보를 제공할 수 있다면 시험자 자료집을 대체할 수 있다. 현재 시판되고 있는 제품이면서 새로운 적응증에 대한 연구 단계에 있다면, 그 적응증에 특이적인 시험자 자료집이 반드시 필요하다.

시험자 자료집은 최소 일 년마다 검토해야 하며 필요하다면 시험의뢰자의 문서 절차대로 개정되어야 하며, 개발 단계나 새로운 정보에 따라서 더 자주 개정할 수도 있다. 임상시험 관리기준에 의하면, 이러한 새로운 정보가 아주 중요할 경우, 시험자 자료집 개정 전에 시험자, 임상시험심사위원회/윤리위원회(Institutional Review Boards/Independent Ethics Committees), 허가기관에 알려야 한다.

일반적으로 의뢰자는 최신의 시험자 자료집을 시험자에게 제공하여야 하며, 시험자는 이를 임상시험심사위원회/윤리위원회에 제출하여야 할 의무가 있다. 시험자 단독 연구의 경우, 시험자는 자료집을 제조업자로부터 구할 수 있는지를 결정해야 한다. 만약 시험물질을 시험자가 제공하는 경우 필요한 정보를 연구진에게 알려 주어야 한다.

시험물질의 화학식과 구조식을 포함한 설명과 적절한 물리, 약학적 성질에 대한 간단한 요약이 제시되어야 한다. 시험도중 적절한 안전성 검사가 가능하도록 하기 위하여 부형제를 포함한 제형에 대한 기술이 되어 있어야 하며, 이들이 임상적으로 적절한지에 대한 정당성 검증도 되어 있어야 한다. 저장, 투약 형태에 대한 지침과 다른 알려진 화합물과 구조적으로 비슷한 점이 있다면 이것도 언급되어야 한다.

### 5.9.2 증례기록서 및 임상병리검사 키트

의뢰자에게서 오는 물품은 임상시험의 임상시험계획서에 계획된 내용에 따라 매우 다양하다. 따라서 이곳에서는 수령 가능한 물품의 항목을 보도록 하고 수령시의 관리에 대해서도 알아보고자 한다.

증례기록서는 보통 개시모임이 계획된 날로부터 2-3일 전에 도착한다. 이는 물품의 보관 장소 및 수령자의 상황을 고려하여 발송이 되는 점도 있거니와 자료의 유출을 예방하기 위해 임상시험이 바로 시작될 시점에서 해당 기관으로 보내지게 되는 것이다. 연구코디네이터는 물품의 보관 장소를 미리 정하여 두었다가 배송이 되었을 경우 신속히 보관함에 보관하도록 한다. 물론 보관 장소는 타인이 손쉽게 접할 수 없는 시건 장치가 되어 있는 함에 보관하여야 한다.

임상병리 검사 관련 물품은 임상시험 개시 모임 전에 실시기관 또는 시험자에게 도착하며, 이 때 물품의 사용 및 보관 방법에 대한 안내문도 함께 받을 수 있다. 임상 연구코디네이터는 이러한 키트를 수령하게 될 경우 해당 상자의 폐기일자를 확인하여야 하고 사용 안내문을 개시 모임 전 숙지해두어야 한다.

### 5.9.3 문서관리를 위한 연구파일 및 기타 물품들

#### (1) 연구 파일(study file)

보관해야 할 바인더에 의뢰자 측에서 준비했던 서류들을 파일하여 기관으로 보내지게 된다. 개시모임부터 작성하는 모든 서류와 임상시험과 관련된 문서들을 손쉽게 다룰 수 있으면서 장치가 있는 함에 보관하여야 한다.

#### (2) 피험자에게 제공되는 선물 및 기타 제공 물품 등

임상시험에 반드시 있어야 하는 물건은 아니나 의뢰자 측에서 제공되는 물품들이 있을 수 있다. 이럴 경우 수령 시기와 용량을 적절히 안배하여 보관 및 관리하는 업무가 연구코디네이터 업무에 많이 추가되지 않도록 조절하여야 한다.

## 5.10 위탁연구의 계약

의약품임상시험관리기준(제 2장 5조)에 따르면 임상시험 실시기관의 장은 의뢰자 측과 문서로서 임상시험 계약을 체결하여야 하며, 다기관 임상시험을 실시하고자 하는 경우에는 대표되는 하나의 시험기관의 장이 이를 담당한다. 임상시험 계약 시기는 해당 기관의 임상시험심사위원회에서 임상시험에 대한 승인이 된 다음 체결할 수 있으며 일반적으로 임상시험이 시작되기 전 이루어져야 한다. 그러나 모든 계약이 임상시험 시작 전에 이루어지는 것은 아니다. 일차적인 연구비의 예산에 대해서는 임상시험심사위원회에 임상시험 계획서 심사가 이루어질 때 함께 첨부되어 제출이 되었기 때문에 예산을 조율하는 작업은 이루어지지 않고 실행예산임상시험계획서를 제출하게 된다. 이러한 준비 작업이 이루어진 후에 의뢰기관의 장과 병원장 간에 계약이 체결된다. 계약 이행이 어려운 경우 상호 협의하여 계약을 해지 또는 해제 하게 된다. 이러한 계약은 모든 임상시험에서 똑같이 적용되는 것은 아니며 3상까지는 동일하지만 4상에서는 약간의 차이가 발생하기도 하는데 특히 시판 후 사용조사 부분에서는 병원장과 계약을 하는 경우와 연구자와 계약을 하는 경우가 나누어져 있으며 시판 후 사용조사의 성격에 따라 변하기도 한다.

## 5.11 개시 모임

모든 사전 준비가 완료되면 의뢰자 측에서는 해당 기관에서 임상시험을 시작하는 모임을 갖게 된다. 이 개시모임이 있기 전 의뢰자 측의 CRA는 해당 기관의 임상 연구코디네이터에게 사전 장소 및 시간 등을 문의하여 약속을 정하고 사전 통보로 이메일이나 편지 또는 팩스 등으로 정보를 알리고, 당일 필요한 서류 등을 소지하고 해당기관을 방문하게 된다. 참석 인원은 임상시험 기관 인원로서는 시험책임자 및 공동연구자, 연구코디네이터, 관리약사 등이 참석하게 되고 의뢰자 측에서는 반드시 참석하는 CRA와 부가적인 지원 인력이 함께 참여할 수 있다. 그러나 보통은 1명에서 2명 정도가 참석하게 된다. 의뢰자가 임상시험수탁기관과 함께 진행을 할 경우에는 의뢰자 측의 부서 담당자와 임상시험수탁기관의 CRA 등이 참석하게 되고 진행은 임상시험수탁기관 측에서 맡게 된다.

개시모임에서 주로 이루어지는 내용을 보면 임상시험에 대한 성격, 공동기관, 연구자 등의 소개, 임상시험계획서 검토, 임상시험관리 기준 연습 / 연구자 책임 강조, 임상시험 제공 물품, 필요서류에 대한 서명 획득, 홍보 및 피험자 등록 계획 확인, 모니터링 및 기타 일정 소개, 기타 일정 부분에 대한 협의 등이다.

개시 모임이 있는 후에는 회의록과 유사한 개시모임에 참석한 인원, 진행된 절차, 협의된 내용 등 개시모임에 대한 전반적인 정보를 요약한 서신을 보내게 된다. 이것은 해당기관의 연구바인더(study binder)에 보관을 해 두어야 한다. 개시 모임이 있는 후부터 임상시험이 사실적으로 시작 된다.

## 5.12 임상시험에 사용되는 의약품 수령 및 보관 확인

임상 1~3상의 경우 임상시험 용 의약품은 일반적으로 모임이 있기 전에 도착하게 된다. 이 의약품에 대한 수령 및 관리의 모든 책임은 시험자에게 있으나 위임을 통해 관리 약사가 담당하게 된다. 이때에 관리약사는 해당 물품에 대한 수령과 관련된 문서를 작성하게 되고 보관 온도 및 시간 장치가 되어 있는 장에 약물을 보관하도록 되어 있다. 또한 전산상의 처방을 위해 코드화 작업이 이루어지게 되고 피험자들에 대한 복약지도를 위한 준비가 이루어지게 된다. 이 의약품들은 허가되지 않은 약물이기 때문에 반드시 해당기관의 약국에서 보관하여야 하며 수령 시 시험약과 대조약이 모두 도착하였는지 확인한다. 따라서 이 단계에서 연구코디네이터의 역할은 전산화 되어 있는 코드를 확인하는 작업만이 필요하게 된다.

이에 비해 임상 4상에서 사용되는 의약품은 허가된 약물이기 때문에 해당 기관의 약국에서 보관하지 않아도 되며, 임상시험의 목적에 따라 외부 약국에서 피험자들이 직접 사야 하는 경우와 수령을 하는 경우도 있다. 그러나 임상시험기간 동안 연구코디네이터가 약물을 수령하고 보관하며 반납할 수도 있다. 시험약이 도착하였을 경우 시험약의 도착에 대해 연구자 및 의뢰자 측에게 알린다. 시험자가 수령하여 전달한 경우에는 의뢰자 측에만 약물의 도착을 알린다. 시험약과 대조약이 있을 경우 양쪽 모두를 확인한다. 이 때 약물의 도착상태를 확인하고 파손 및 분실의 경우를 확인하여 함께 통보하여야 한다. 약물의 수령 이후 의약품 불출대장을 작성한다. 한편 의약품 보관과 관련하여 피험자에게 약물이 지급되기 전 시험약의 라벨링과 눈가림 법에 의해 포장되었는지 확인하고 보관하는 장소의 시건 장치와 온도를 항상 확인해 두어야 한다. 반납된 의약품의 경우에도 반납 일시와 남은 수량 등을 문서에 기록해 두어야 하며 공급할 의약품과 별도의 장에 보관하도록 한다. 의뢰자 측의 CRA가 반납된 약물을 수거해 간 다음에는 수거 일자와 수령자의 서명을 받도록 한다.

## 제 6장 피험자 관리

### 학습목표

1. 잠재 피험자를 모집할 수 있다.
2. 동의서의 내용, 서식, 동의를 받는 과정, 동의서 관리법 등을 기술할 수 있다.
3. 잠재 피험자를 스크리닝하고 피험자로 등록할 수 있다.
4. 피험자를 유지하고 관리할 수 있다.



## 6.1 잠재 피험자 모집

### 6.1.1 라자냐 법칙(Lasagna law)

피험자 등록이 지연되는 경우 의뢰자의 개발 비용을 증가시키게 되며, 또한 신 물질의 도입이 늦어질 수 있어, 피험자 모집은 임상연구의 실패를 좌우하는 중요한 요인이라고 할 수 있다.

실제로 많은 시험자는 자신이 많은 잠재적 피험자군을 알고 있고 쉽게 필요한 만큼의 피험자를 등록시킬 수 있을 것으로 생각하지만 실제로는 그렇지 못하는데 이를 라자냐 법칙(Lasagna law)이라고 한다. 즉 시험자의 입장에서 보면 임상시험 전에는 잠재적 피험자가 충분한 것 같지만 임상시험이 시작되는 순간 잠재적 피험자는 사라져 버리며, 임상시험이 끝나면 적합한 피험자가 상당히 많은 것처럼 느껴진다<그림 6.1.>.

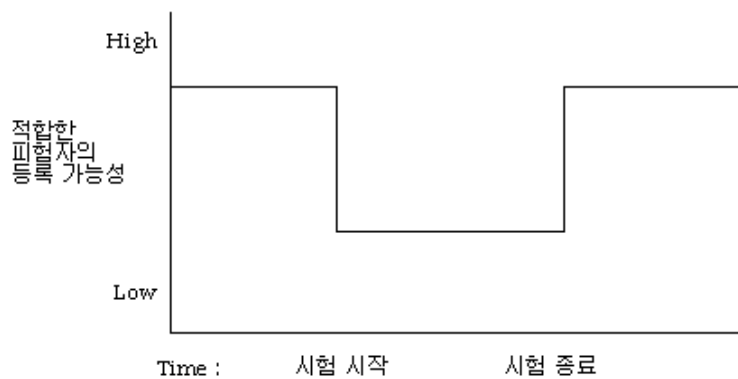


그림 6.1. 라자냐 법칙(Lasagna's Law)

이것은 시험자가 임상시험의 경험이 없거나, 임상시험계획서에서 요구하는 사항을 정확히 이해하지 못한 경우 또는 대상자의 관심을 이해하지 못했을 때 더욱 빈번히 발생한다.

한편, 한 연구자가 1000명의 잠재 대상자를 선정하는 경우 최종 임상시험단계에 이르렀을 때 약 100명이 연구에 참여하게 되는 것으로 보고되고 있다<그림 6.2.>.

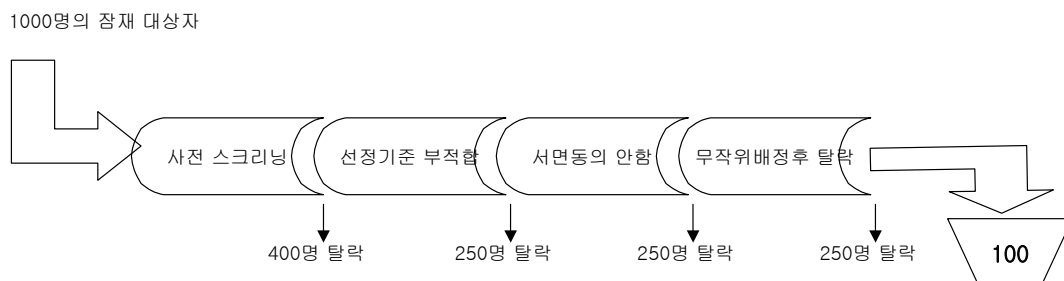


그림 6.2 대상자 모집 성공률

자료원 : Anderson, D.L.(2004). A guide to patient recruitment and retention. CenterWatch.

### 6.1.2 피험자 모집

1상 임상시험의 피험자는 대부분 건강인으로 미리 대상자 풀(pool)을 확보하고 있다면 임상시험의 진행이 훨씬 앞당겨질 수 있을 것이다. 2, 3상 임상시험의 경우는 대부분 진료환자 중 시험자가 임상시험의 기준에 적합하다고 판단되는 경우, 환자에게 정보를 제공하고 환자의 자율적 결정에 따라 시험 참여가 결정된다.

자원자가 임상시험에 참여하게 되는 이유로는 의학의 발전을 위해, 질병을 가진 타인을 돕기 위해, 돈을 벌기 위해 등이 있다(그림 6.3).

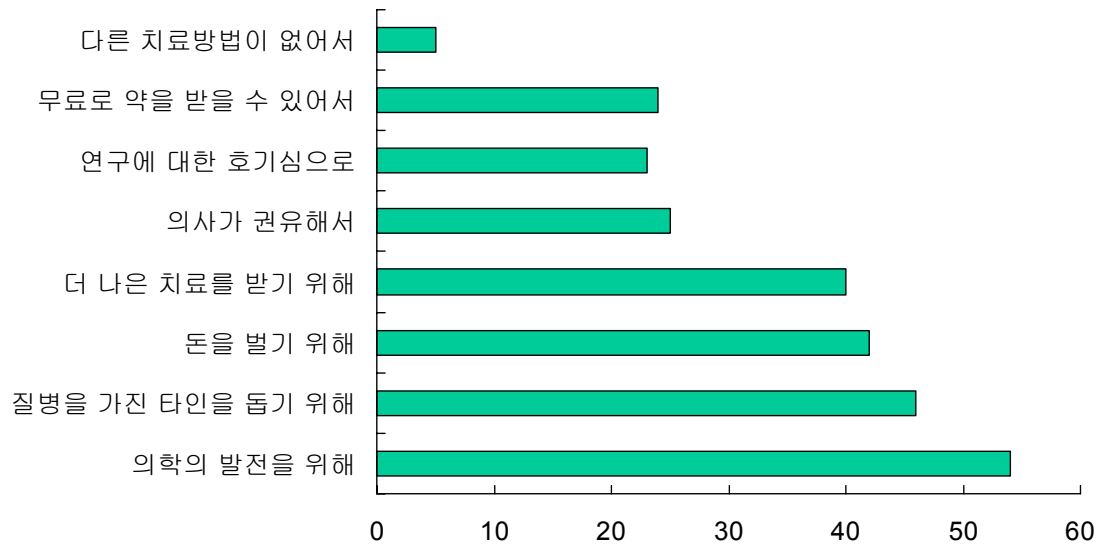


그림 6.3 대상자가 임상시험에 참여하게 되는 동기

자료원 : Anderson, D.L.(2004). A guide to patient recruitment and retention. CenterWatch.

대상자가 임상시험에 참여하고자 하는 의지를 감소시키는 요소는 다양하며 이상반응이 있을 수 있다는 위협, 거리가 멀, 위약을 복용할 수 있다는 것 등이 있다(그림 6.4).

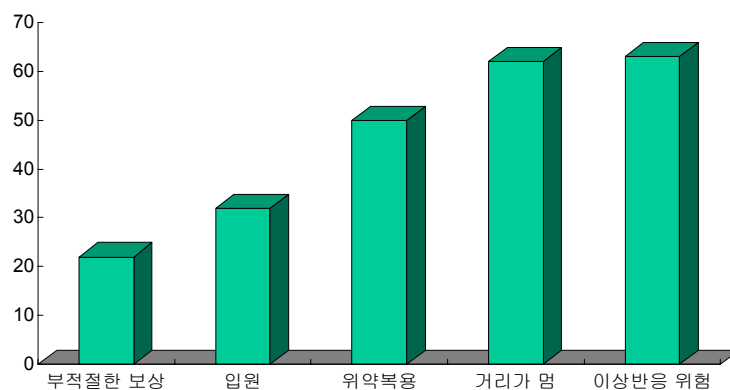


그림 6.4. 임상시험에 참여하고자 하는 의지를 감소시키는 요인

자료원 : Anderson, D.L.(2004). A guide to patient recruitment and retention. CenterWatch.

모집방법으로는 포스터, 인터넷 광고 및 텔레비전, 라디오, 신문, 잡지 등과 같은 대중 매체와 다른 자원자로부터의 권유 등이 있다(그림 6.5). 어떤 경우이던 대상자 모집 공고를 내는 경우 사전에 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의를 얻어야 한다.

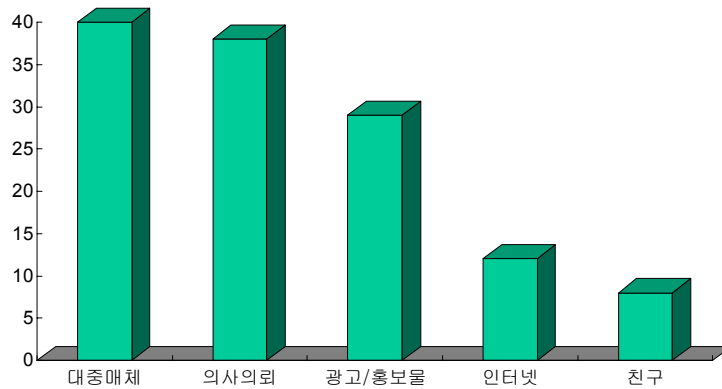


그림 6.5. 자원자가 임상시험에 대해 알게 된 경로

자료원 : Anderson, D.L.(2004). A guide to patient recruitment and retention. CenterWatch.

### 6.1.3 피험자 등록을 증가시키는 방법

피험자 등록에 영향을 주는 요인은, 먼저 그 주요 문제가 피험자와 관련이 있는지, 시험자와 관련이 있는지, 임상시험 계획서와 관련이 있는지, 둘 이상의 요인이 연관된 것인지 또는 다른 요인이 있는지를 알아야 한다. 흔히 피험자가 임상시험 참여를 꺼리는 요인은 다음과 같은 것이 있다.

첫째, 입원이나 잦은 방문 등 요구하는 사항이 너무 많거나, 불쾌한 검사가 포함된 경우 (위내시경, 대장내시경 등)이다.

둘째, 경제적인 보상이 충분하지 못한 경우이다. 보상과 관련된 부분은 건강한 피험자에게만 주로 언급되어졌었지만 최근에는 환자를 대상으로 하는 임상시험의 경우도 진료비나 검사비, 교통비 등의 보상이 있는 경우가 있다.

셋째, 시험약의 위험성이 큰 경우이다.

넷째, 자신이 실험용 쥐가 된 것 같이 느낌을 받게 되는 경우이다.

이러한 어려움을 극복하고 피험자의 등록을 증가시키기 위해서는 다음과 같은 방법을 활용할 수 있다.

- ① 대기시간을 최소화한다.
- ② 임상시험 계획서의 요구사항을 완화한다(예로 어려운 검사 등의 생략).
- ③ 금전적 보상 및 다른 이익을 증가시킨다(식사 제공이나 교통비 제공 등)

- ④ 진솔한 태도로 정확한 설명을 제공한다.
- ⑤ 대상자들이 특별대우를 받는다는 느낌을 가지도록 한다.
- ⑥ 언제든지 시험 참여를 포기할 수 있음을 설명한다.
- ⑦ 참가자들에게 감사 메시지를 전달한다(시험 종료 시, 생일 등).
- ⑧ 정기적인 전화 등으로 대상자를 관리한다.
- ⑨ 포함기준/제외기준을 완화한다.
- ⑩ 의료진의 시간과 인력이 부족한 경우 피험자 등록을 담당할 인력을 충원한다.
- ⑪ 시험자의 경제적 보상을 증가한다.
- ⑫ 다른 동료에게 비공식적으로 알린다.
- ⑬ 공식, 비공식 학술모임에서 알린다.
- ⑭ 연구기관을 추가하거나 연구 기간을 연장한다.

#### 6.1.4 취약한 환경에 있는 피험자(Vulnerable subject) 모집

취약한 환경에 있는 피험자는 임상시험 참여와 연관된 이익에 대한 기대 또는 참여를 거부하는 경우 조직위계의 상급자로부터 받게 될 불이익을 우려하여 자발적인 참여결정에 영향을 받을 가능성이 있는 피험자를 말한다.



시험담당자가 자신의 연구원들이나 학생들에게 영향력을 행사하거나, 제약회사에서 사원들에게 참여를 강요하는 경우가 있다. 임상시험의 참여에서 가장 중요한 것은 자원자의 자발적인 참여 및 동의이다.

이러한 취약한 환경의 피험자는 일반적인 피험자와는 달리 보다 강화된 임상연구 참여기준이나 동의서의 보완이 필요하며, 실제로 임상시험계획서에 따라 연구원들이나 제약회사 사원들, 의·약대 학생들 등의 참여를 제한하는 경우가 많다. 특히 피고용 관계에 있거나 학생이 피험자로 참여하는 경우 피험자의 심리적 이유로 인하여 연구의 결과에 왜곡을 가할 수 있어 힘든 연구를 수행하고 그 결과가 객관성을 유지할 수 없는 경우가 연구에 참여한 다른 피험자의 노력이 허사가 되기도 한다. 따라서 임상시험심사위원회(IRB)는 피험자의 권리와 연구의 윤리성을 엄격히 검토하여야 하며, 이러한 취약한 환경의 피험자를 연구대상으로 하는 연구를 수행하는 연구자는 피험자 복지와 권리를 보장하면서 연구윤리를 확보할 수 있는 노력을 기울여야 한다.

적당한 금액보다 과도한 금전적 보상은 피험자들이 임상시험을 참여하고, 또 중도 탈락이 되지 않기 위해 질문에 대해 거짓된 답을 제공하거나, 이상반응을 축소하여 보고할 가능성이 있다. 이렇게 수집된 자료는 그 결과의 해석에 잘못된 영향을 미치게 되며, 또한 피험자들의 상습적인 임상시험 참여를 유도할 수도 있으며, 이상반응 발생 시 부적절한 처치로 건강상 심각한 문제를 초래할 수도 있다.

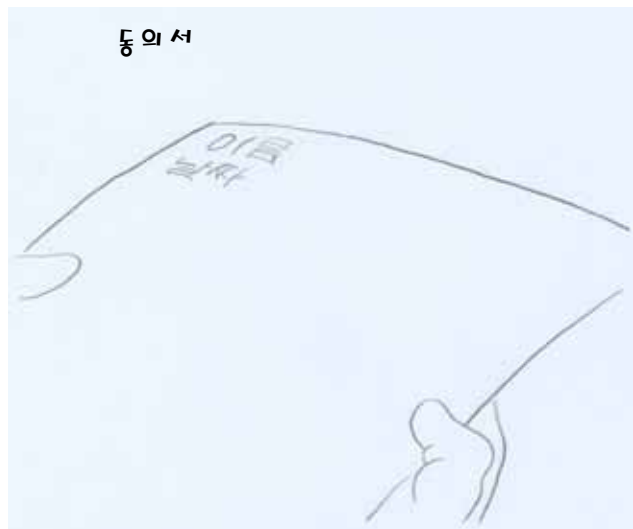
## 6.2 잠재 피험자 서면동의 취득

ICH GCP에서는 피험자 동의를 ‘피험자가 임상시험에 참여하기 전에 충분한 정보를 제공받고 자발적으로 연구 참여를 결정하는 과정’으로, KGCP에서는 ‘피험자가 임상시험 참여유무를 결정하기 전에 피험자를 위한 설명서를 통해 해당 임상시험과 관련된 모든 정보를 제공받고, 서명과 서명날짜가 포함된 문서를 통해 본인이 자발적으로 임상시험에 참여함을 확인하는 절차’로 정의하고 있다. 여기에서 ‘자발적’ 그리고 ‘정보의 제공’이 가장 중요한 핵심이다. 자발적인 결정과, 충분한 정보를 제공받는다는 것은 임상시험에 참여하는 피험자의 안전과 권리를 보호하기 위한 윤리적 핵심이라 할 수 있다. 잠재적 피험자는 임상시험에 참여한다는 것이 무엇인지 충분히 이해해야 하며, 참여결정도 자유로워야 한다. 즉, 피험자는 자신의 의사에 따라 자율적으로 임상시험 참여를 거절할 수도 있어야 한다.

서면동의서는 임상시험의 윤리적 부분과 직접적으로 관련이 되며 피험자의 권리, 안전을 위한 최소한의 안전장치이다. 시험자와 임상 연구코디네이터(CRC)는 연구의 원활한 진행을 위해서 동의서에 대한 정확한 지식을 가지고 피험자에게 적절한 의사소통 기술로서 충분한 정보를 줄 수 있도록 최선의 노력을 하여야 한다. 특히, 취약한 피험자와 관련된 연구의 경우 피험자의 안전 및 인권을 보호하기 위한 추가적인 배려와 조치가 필요할 것이다.

### 6.2.1 동의서 준비

동의서에 관한 부분은 모니터링이나 실태조사에서 자주 지적되는 부분으로 임상시험의 윤리적인 문제와 연관되는 아주 민감한 부분이다. 동의서를 받는다는 것은 단순한 과정의 문제가 아니라 올바르고 정확하게 피험자의 자율적 결정에 의해 동의서를 받았느냐가 중요하다. 현재 진행되는 대부분의 임상시험에서는 피험자에게 연구에 관한 충분한 정보가 포함된 피험자 설명서와 동의서를 포함한 서식을 합하여 동의서라 일컫는다.



#### (1) 동의서 서식의 3가지 원칙

- ① 동의서는 피험자가 시험에 참여한다는 것이 무엇을 의미하는지와 프로토콜에 의해 진행되어지는 과정들이 기술되어 있어야 한다.
- ② 피험자가 이해하기 쉽게 쓰여야 한다.

- ③ 피험자가 지켜야하는 준수사항에 대해 기술하고 있어야 한다.
- (2) 동의서와 관련하여 자주 발생하는 문제
  - ① 동의서를 받은 시점 : 동의서에 서명을 하기 전에 연구 진행을 한 경우
  - ② 정확한 서명이 되어 있지 않은 경우
  - ③ 동의서 서식이 제대로 되어 있지 않은 경우
  - ④ 피험자에게 요구되는 피험자 준수사항에 대한 설명이 빠져있는 경우, 즉 동의서에 는 이해하기 쉽게 임상시험의 전반적인 규정들에 관하여 충분하고 완벽한 정보가 포함되어 있어야 한다.

## 6.2.2 동의서 서식

동의서는 크게 요약형(short-form) 또는 약식형과 서술형(long-form)이 있다.

요약형은 동의를 받는 과정에서 피험자에게 연구에 대한 전반적인 내용을 말로서 충분히 설명한다는 것이 서술형과는 다른 부분이며, 시험자와 임상시험심사위원회(IRB)에서 피험자의 이해를 돕는데 요약형이 최선의 방법으로 생각되어 질 때 사용한다. 요약형 동의서를 사용하게 될 경우에는 다음과 같은 사항을 주의해야 한다.

- 첫째, 동의서에 규정되어 있는 모든 내용들에 대해 피험자 또는 피험자의 법적 대리인에게 구술로서 설명해야 한다.
- 둘째, 구술설명에 대한 증인이 있어야 한다.
- 셋째, 피험자나 피험자의 대리인에게 설명되어지는 부분을 서면으로 요약하여 IRB의 승인을 받는다.
- 넷째, 요약서식의 동의서에는 피험자나 피험자의 법적대리인이 서명해야 한다.
- 다섯째, 요약서식의 동의서를 사용할 시는 참고인의 서명이 있어야 한다.
- 여섯째, 동의서를 받는 사람도 서명을 한다.
- 일곱째, 요약서식 동의서와 서면 요약문의 사본을 피험자나 피험자의 법적대리인에게 제공해야 한다.

서술형은 일반적인 동의서 양식으로 모든 연구과정이 빠짐없이 서술되어 있다는 것이며 흔히 피험자 설명문을 함께 활용한다. 서술형의 경우는 원칙적으로는 피험자의 서명과 날짜만 있으면 되지만 대부분의 IRB에서는 시험자나 참고인의 서명도 요구하고 있다.

## 6.2.3 동의서에 포함되어야 할 내용

의약품 임상시험 관리기준(KGCP)에는 동의서에 포함되어야 할 내용에 대해 기술하고 있으며 구체적인 내용은 다음과 같다.

- 1) 임상시험은 연구목적으로 수행된다는 사실
- 2) 임상시험의 목적
- 3) 임상시험에 사용되는 의약품에 관한 정보 및 시험군 또는 대조군에 무작위 배정될 확률
- 4) 침습적 시술(invasive procedure)을 포함하여 임상시험에서 피험자가 받게 될 각종

검사나 절차

- 5) 피험자가 준수하여야 할 사항
- 6) 검증되지 않은 임상시험의 실험적 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 위험성
- 10) 임상시험과 관련된 손상이 발생하였을 경우 피험자에게 주어질 보상이나 치료방법
- 11) 피험자가 임상시험에 참여함으로써 받게 될 금전적 보상이 있는 경우
- 12) 예상금액 및 이 금액이 임상시험 참여의 정도나 기간에 따라 조정될 것이라고 하는 것
- 13) 임상시험에 참여함으로써 피험자에게 발생이 예상되는 비용
- 14) 피험자의 임상시험 참여 여부 결정은 자발적인 것이며, 피험자가 원래 받을 수 있는 이익에 대한 손실이 없이도 임상시험에의 참여를 거부하거나 임상시험 도중 언제든지라도 중도에 참여를 포기할 수 있다는 사실
- 15) 모니터 요원, 점검을 실시하는 자, 심사위원회 및 식품의약품 안전청장은 피험자의 비밀보장을 침해하지 않고 관련규정이 정하는 범위 안에서 임상시험의 실시 절차와 자료의 신뢰성을 검증하기 위해 피험자의 의무기록을 직접 열람할 수 있다는 사실과 동의서 서식에 서명함으로써 피험자 또는 대리인이 이러한 자료의 직접열람을 허용함을 의미한다는 사실
- 16) 피험자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며, 임상시험의 결과가 출판될 경우 피험자의 신원은 비밀상태로 유지될 것이라는 사실
- 17) 피험자의 임상시험 지속참여 의지에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보가 수집되면 적시에 피험자 또는 대리인에게 알려질 것이라는 사실
- 18) 임상시험과 피험자의 권익에 관해 추가적인 정보를 얻고자 하거나 임상시험과 관련이 있는 손상이 발생한 경우에 접촉해야 하는 사람
- 19) 임상시험 도중 피험자의 임상시험 참여가 중지되는 경우 및 해당사유
- 20) 피험자의 임상시험 예상참여기간
- 21) 임상시험에 참여하는 대략의 피험자 수

#### 6.2.4 동의서 받기

일반적으로 시험자나 연구코디네이터(CRC)가 피험자로부터 동의서를 받게 된다. 동의서는 적절한 시간에 적절한 방법으로 받아야 한다. 동의서를 받는 과정에서 가장 신경을 써야 하는 부분은 첫째, 피험자가 단지 시험의 대상이라는 기분이 들지 않도록 한 인간으로서 대우하여야 한다는 것이며 둘째, 임상시험과 관련된 처치가 취해지기 전에 받아야

한다는 것이다. 시험자나 연구코디네이터(CRC)는 피험자에게 자신이 참여하게 될 임상시험에 대해 완벽하게 이해하고 참여할 수 있도록 최선의 노력을 하여야 한다. 동의서를 받는 과정에서 고려해야 할 사항은 다음과 같다.

- 1) 피험자에게 동의서를 읽어준다. 글을 잘 읽지 못하는 피험자에게는 도움이 되며 이해를 도울 수 있다.
- 2) 읽은 내용이 무엇인지 요약해주며 중요한 부분은 강조해준다.
- 3) 피험자의 질문에 성실하고 완벽하게 대답해 주도록 한다.
- 4) 피험자의 참여를 설득해서는 안 된다.
- 5) 피험자가 임상참여에 대해 잘 이해했는지 질문을 하여 확인한다. 이런 경우 피험자는 다른 부가적인 질문을 하는 경우 완벽하고 충분한 답변을 한다. 또한 대조군이 있는 연구인 경우, 임상시험 계획서에 따라 이중 맹검이나 위약을 사용할 수 있으므로 피험자가 충분히 이해한 후 동의할 수 있도록 노력해야 한다.
- 6) 동의서의 내용을 비디오를 이용해 설명하는 것이 더욱 효과적일 수 있다. 캠코더는 비교적 비싸지 않으면서도 양질의 녹화가 가능하다. 게다가 여러 명의 피험자들에게 동시에 설명할 수 있는 장점이 있다. 그러나 비디오가 절대로 시험자를 대신할 수 없으므로 피험자들과 대화하며 질문을 받는 시간을 갖도록 한다.
- 7) 동의서 받는 과정에서 서두르지 않도록 한다. 피험자에게는 결정을 내리기 전에 주어진 정보에 대해 사정하고 평가하고 의논할 충분한 시간이 주어져야 하며, 때로는 집으로 돌아가 가족들과 상의할 시간이 필요한 경우도 있다.

### 6.2.5 동의서 개정

임상시험이 진행되는 동안 동의서를 개정하는 경우도 있게 되는데 새로운 동의서를 사용하기 전에는 반드시 IRB로부터 승인을 받아야 한다. 그리고 동의서가 개정되고 난 다음에는 개정된 동의서를 이용하여 서면동의를 받아야 한다. 동의서가 변경된 후 등록되는 모든 피험자들은 개정된 동의서에 서명을 하게 되며, 지금 참여하고 있는 모든 피험자들에게도 서명을 받아야 하는데, 피험자들이 그 다음 방문을 하는 경우 개정된 동의서를 이용하여 다시 서명을 받도록 한다. 경우에 따라서 변경된 내용을 추가로 한 페이지 정도로 첨부하여 그 페이지에 서명을 받기도 한다. 물론 새로 등록되는 피험자의 경우는 변경된 동의서의 모든 내용에 대해 읽고 설명을 받은 뒤 서명을 하면 된다.

### 6.3 잠재 피험자 스크리닝 및 피험자 등록

잠재 피험자가 임상시험에 참여하기에 적합한지를 결정하기 위한 평가과정을 스크리닝이라고 한다. 잠재 피험자에 대한 스크리닝은 보통 2단계로 이루어지는데 임상시험 실시기관에 첫 방문하기 전에 전화통화 또는 의무기록지 검토 등의 결과를 바탕으로 먼저 구두 스크리닝을 하고 이에 통과한 사람만이 일반 스크리닝 검사를 받을 수 있다. 구두 스크리닝을 하기 전에 선정기준(포함/제외기준) 목록을 만들어 전화상으로나, 의무기록지

검토 시 확인하면 도움이 된다.

### 6.3.1 스크리닝 내용

잠재 피험자에 대한 스크리닝 내용은 임상시험마다 다를 수 있으며 여기서는 일반적으로 이루어지는 스크리닝 내용을 기술하고자 한다.

#### 1) 일반적 특성과 관련된 기준

- ① 성별
- ② 나이

대상 질환의 특성, 기존 치료법의 효과, 시험약물의 안전성 및 효능, 윤리위원회의 기준이나 의견 등에 따라 달라 질 수 있다. 소아의 경우 부모나 법적 대리인의 동의하에 18세 이하의 아동이 대상이 될 수 있으며, 제 1상과 제 2상의 임상시험에서는 가임여성, 소아, 고령자, 중증환자 등은 제외되는 경우가 많다. 제 2상의 경우 피험자 선정 및 제외기준의 일례는 <표 6.1.>과 같다. 따라서 일반적인 임상시험에 참여 가능한 연령은 임상시험 계획서에 따라 다를 수 있으나, 18세 이상에서 65세까지의 남녀 성인이 대상이 되는 경우가 많다.

- ③ 체중
- ④ 교육정도
- ⑤ 임신과 수유

대부분의 임상시험에서는 임신이나 수유 중인 여성을 제외하고 있어 시험 등록 전 혈청임신 검사 상 음성임을 요구하는 경우가 많다. 보통 가임기 여성의 경우도 시험 동안 및 시험 후 3개월까지 피임할 것을 요구한다.

#### ⑥ 정신·심리적 요인

심각한 신경적 또는 정신적 질환의 병력이 있는 경우 제외되는 경우가 많다.

- ⑦ 사회경제적 상태
- ⑧ 직업

#### 2) 의학적 특성과 관련된 기준

##### ① 대상 질환

질환을 진단 받은 근거를 명확히 제시한다. 예를 들어 암 진단의 경우는 조직학적 또는 세포학적 진단을 요구하기도 한다.

##### ② 병용 약제

현재 다른 질환의 유무와 관련되며 병용약제의 경우 허용가능 약제가 있기도 하며 불가능한 경우도 있다. 대부분의 경우 병용약제를 허용하는 경우는 시험약물을 투여하기 전에 병용약물이 안정상태가 있는지, 또한 시험기간 동안 용량이나 용법의 변화가 없이 복용하도록 권장한다.

- ③ 시험약제 또는 다른 약제에 대한 과민반응
- ④ 기타 질환

시험자의 판단 상 환자의 안전을 위협할 가능성이 있거나 시험을 완료하는데 환자의 능력을 위협하는 중증 전신질환이 있을 시 제외된다. 또한 다른 중증질환을 가지고 있는 경우 시험에 참여해도 될 만한지의 여부를 시험자가 판단하도록 한다.

⑤ 휴약기(Wash-out period)

임상시험에 들어가기 전 복용하고 있던 약물을 끊고 시험 약제를 투여할 필요가 있을 때 이전에 복용하던 약물의 효과를 제거하기 위해 필요한 기간을 의미한다. 시험자는 병용약물을 끊어도 피험자에게 치명적인 영향을 없는지 판단하여야 한다.

3) 기타 요인

① 다른 임상시험에 참여 여부

일부 환자들의 경우 임상시험 참여로 인한 보상 때문에 임상시험에 중복하여 참여하고자 하는 경우가 있다. 일반적으로 프로토콜에 따라 차이는 있으나 30일~3개월 이내에 다른 시험약으로 치료한 경우 제외된다.

② 환경적 요인

임상시험 계획서에 따라 자주 시험기관을 방문해야하는 경우나 추적조사가 필요한 경우, 지리적 근접성을 고려해야 한다.

표 6.1. 제 2상 피험자 선정 및 제외기준의 일예

선정기준: 모든 기준을 충족해야 함	제외기준: 한 기준이라도 해당 시 제외
<p>① 비소세포폐암의 조직학적 또는 세포학적 진단</p> <p>② 폐암병기 기준에 대한 미국 합동위원회의 마운틴 CF에 의한 개정판에 따라 임상병기가 IIB, IIA, IIB 폐암</p> <p>③ 완치목적의 수술절제가 가능한 병변</p> <p>④ 다음에 따른 측정 가능한 병변상태 : 경계가 명확한 2차원적 계측가능 병변, 수직인 경우 CT상 양 지름이 영상의 각 장 사이의 거리보다 큰 병소</p> <p>⑤ 이전의 종양치료 병력 없음</p> <p>⑥ ECOG 0-1</p> <p>⑦ 적절한 추적검사가 가능한 환자의 순응도와 지리적 근접성</p> <p>⑧ 근치적 비소세포폐암 수술에 적절한 호흡기계기능을 포함한 의학적 적합성</p> <p>⑨ 다음을 포함한 적절한 장기 기능                      -WBC<math>\geq</math>3.5x10<sup>9</sup>/L, ANC<math>\geq</math>1.5x10<sup>9</sup>/L,                      PLT<math>\geq</math>100x10<sup>9</sup>/L, Hb<math>\geq</math>9g/dL                      -간기능: bilirubin(정상상한치 1배이하),                      AST/ALT(정상상한치 2.5배이하),                      Alkaline phoshatase(정상상한치 1배이하)                      -신장기능: Creatinine(정상상한치 1.5배이하),                      CCr( &gt; 40ml/min 이상)</p> <p>⑩ 환자나 법적대리인이 서명한 동의서</p> <p>⑪ 18세 초과 65세까지의 남녀</p> <p>⑫ 가임기 남녀 환자는 시험 중·후 3개월까지 승인된 피임법을 적절히 이용하고, 가임여성 은 시험등록 7일 이내의 혈청임신검사가 음성이어야 한다.</p>	<p>① 최근 30일 이내에 어떤 시험약으로라도 치료한 경우</p> <p>② 방사선치료, 세포독성을 나타내는 화학요법, 면역치료, 분자 표적치료를 포함한 종양치료의 어떤 다른 형태의 동반</p> <p>③ 시험자의 의견 상 치료에 견딜 수 있는 환자의 능력을 위협하는 활동성 감염</p> <p>④ 임신</p> <p>⑤ 수유</p> <p>⑥ 시험자의 판단 상 환자의 안전을 위협하거나 시험을 완료하는데 환자의 능력을 위협하는 동반되는 중증 전신질환</p> <p>⑦ 잘 조절되지 않는 당뇨</p> <p>⑧ 시험등록 고려 시 임상적으로 발견할 수 있는 두 번째 원발성 종양</p> <p>⑨ 경련이나 치매를 포함한 심각한 신경적 또는 정신질환의 병력</p> <p>⑩ CTC2 등급 이상의 말초신경병증</p> <p>⑪ 상업적 A000 제조시 부형제로 사용되는 B000 에서 제조된 약물에 대한 과민반응의 병력이 있는 경우</p>

### 6.3.2 스크리닝 절차

#### 1) 스크리닝 준비

- ① 스크리닝을 위해서 자원자와 논의하여 방문일을 정한다.

- ② 이 때 일정표(time and events schedule)를 참고로 하여 스크리닝 항목을 확인하고  
금식 등 그에 맞는 주의사항을 알려준다.
- ③ 검사 항목을 알려주고, 일반적이지 않은 검사인 경우는 대략적인 절차를 설명해 준다.
- ④ 스크리닝을 위한 동의-설명문이 별도로 있는 경우에는 스크리닝용 동의-설명문을  
그렇지 않은 경우에는 시험 참여 동의-설명문을 준비하고, 동의서에 서명한 경우에  
한해서 침습적 검사를 시행할 수 있다.
- ⑤ 스크리닝 로그를 준비하여, 스크리닝 과정(재검여부 및 포함/제외 유무)을 기록한다.

## 2) 스크리닝 검사

특정한 검사는 일정표(time and events schedule)에 기록되어야 한다. 검사는 좀 더 간단하고 시간이 적게 소요되는 검사부터 먼저 시행하고, 시간이 많이 소요되는 검사나 고가의 검사는 다른 검사들을 통과한 사람에게 한해서 시행하여 비용을 절약할 수 있다. 검사 항목으로는 피험자들의 안전을 보장하기 위한 검사와 시험기간 중 모니터할 검사들의 초기 값을 구하기 위한 검사들이 실시된다. 특히 건강한 자원자에서의 스크리닝 검사는 건강인임을 확인하기 위한 절차이며, 해당 임상시험에서 발생 가능한 위험 요인을 최대한 배제하기 위함이다.

피험자의 대상기준이 너무 넓은 경우 피험자를 모집하는 것은 유리하나 동질의 피험자를 모으기가 어렵고, 결과에 대한 해석도 어렵다. 반면에 대상기준이 너무 좁은 경우는 연구결과의 해석은 유리하나 피험자 모집에 어려움이 있고, 결과를 일반화시키기가 어렵다.

이중 스크린 법(double-screen technique)은 엄격하고 특별한 선정기준에 위반되는 사람을 제외하기 위한 방법으로 동일한 검사 항목 군을 여러 번 반복 시행하는 것이다. 이 방법은 처치를 위해 무작위 배정된 시험군-대조군에서의 개개인의 차이(variation)로 인한 가성 양성 결과(false-positive results)를 감소시킨다.

## 3) 스크리닝 완료 및 피험자 등록

스크리닝을 완료한 잠재 피험자 중 스크리닝 결과가 임상시험의 선정/제외 기준에 적절하고 본 시험에 참여를 원하는 사람에게 한해 최종 피험자로 등록된다. 스크리닝 검사용 설명문과 서면동의서, 본 시험용 설명문과 서면동의서가 구별되어 있는 경우에는 스크리닝에 통과한 피험자를 대상으로 본 시험용 서면동의서를 다시 받는다.

등록된 피험자는 임상시험 계획서에 제시된 방법으로 피험자 번호(subject ID)를 부여 받게 되고, 스크리닝 탈락자와 구별되어 관리된다. 피험자 번호를 부여받으면 무작위 배정 등을 통해 치료군(시험군)과 대조군으로 분류된다.

## 6.4 무작위 배정

일반적으로 제 1상과 초기 2상 임상시험에서는 단일한 군을 대상으로 시험을 진행하게 되지만, 후기 2상과 제 3상에서는 시험약과 효과를 비교하기 위한 대조약을 사용하는 군을 설정하여 비교임상시험을 진행하기 위해 무작위배정을 하게 된다.

무작위 배정은 연구의 내적 타당도를 극대화하기 위하여 연구대상자들의 특성이 연구 대상 치료법외에는 최대한 유사하도록 하고, 연구대상으로 참여한 환자들에게 동등한 대우를 하며, 연구 자료의 분석에 통계적 기법을 적용하기 위한 전제조건으로서 매우 중요한 부분이다<그림 6.1.>.



그림 6.1. 무작위배정법의 전형적인 연구 설계

## 6.5 피험자 유지 및 관리

### 6.5.1 피험자 일정관리

#### 1) 시간-행위 일정표(time-behavior schedule)

피험자 일정을 관리하기 위해 시간-행위 일정표를 활용하면 편리하다. 시간-행위 일정표는 가로축으로는 시간(또는 방문일)을, 세로축은 행위가 기술된다<표 6.2.>. 시간-행위 일정표에 포함되는 행위로는 스크리닝, 서면동의, 그리고 임상시험계획서에서 제시되어 있는 다양한 검사(예로 신체검진, 활력징후, 신경학적 검사, 임상병리검사, 심전도 측정 등), 투약, 입·퇴원 등 다양하다<그림 6.2.>.

시간-행위 일정표를 작성할 때는 시간의 정의를 명확히 해야 하며, 특히 방문 1일에 대한 정의를 분명히 할 필요가 있다. 즉 방문 1일을 스크리닝 일로 정할 것인지, 투약 시작일로 정할 것인지, 등록 후 입원일 및 사전검사일로 정할 것인지를 분명히 해야 한다. 일반적으로 투약 시작 일을 방문 1일로 정의한다. 그리고 빠진 일정이 없는지도 명확히 검토해야 한다.

표 6.2. 시간-행위 일정표

항목	일정	Screening	Baseline	Predose	Treatment period					Post - study visit or ET <sup>11)</sup>
		Days -21 to -2	-10	10	10	20	30	40	50	12 or 130
입원 <sup>1)</sup>			●							
퇴원 <sup>2)</sup>					●					
피험자 동의		●								
투약(기준시점="1d 0h")					●					
선정기준/제외기준/병력		●	●							
신체검사		●	●						●	
실험실 임상검사 <sup>3)</sup>		●	●				●			
심전도 검사 (ECG) <sup>4)</sup>		●	●		●	●				
활력증후 측정 <sup>5)</sup>		●	●	●	●	●	●	●	●	●
신장 / 체중 측정		●	● <sup>6)</sup>						● <sup>6)</sup>	● <sup>6)</sup>
혈청검사 <sup>7)</sup>		●								
임신검사 <sup>8)</sup>		●								
병용투약 약 조사		●	●	필요한 경우 시행					●	
약물 스크리닝		●								
혈당검사 <sup>9)</sup>				●	●	●	●			
채혈 <sup>10)</sup>				●	●	●	●	●	●	
이상반응 모니터링					●	●	●	●	●	●

- 1) 오후 10시 이전에 입원
  - 2) 2D의 아침 일정 종료 후 퇴원 가능
  - 3) 검사항목 : 혈액학 검사, 혈액화학 검사, 뇨 검사
  - 4) 심전도를 screening, baseline, 1d 4h, 2d 0h에 측정한다.
  - 5) 좌위(sitting position) 혈압, 맥박 및 체온을 screening, baseline, predose(1d 0h), 1d 4h, 1d 12h, 2d 0h, 3d 0h, 4d 0h, 5d 0h, post study visit에 측정한다.
  - 6) 체중만 측정한다.
  - 7) HIV, hepatitis B (HBsAg), hepatitis C (HCV-Ab)
  - 8) 여성 피험자에서 시행한다
  - 9) 혈당검사를 predose (1d 0h), 1d 3h, 2d 0h, 3d 0h에 측정한다.
  - 10) Pre-dose (1d 0 h), 1d 0.5h, 1h, 2h, 3h, 4h, 6h, 8h, 10h, 12 h, 16h, 2d 0h, 2d 12h, 3d 0h, 4d 0h, 5d 0h 에 채혈한다.
  - 11) 편의상 12D 또는 13D 중 택일하여 방문할 수 있다.
- \*ET( Early termination) 중도 탈락

그림 6.2. 시간-행위 일정표(time-behavior schedule) 예

피험자가 임상시험에 참여하면서 알고자 하는 정보는 다양한데, 흔한 질문에 대한 답변을 얻고자 하며, 진행사항, 일차 방문시 해야 할 것 등에 대해서 알고자 한다(그림 6.3.)

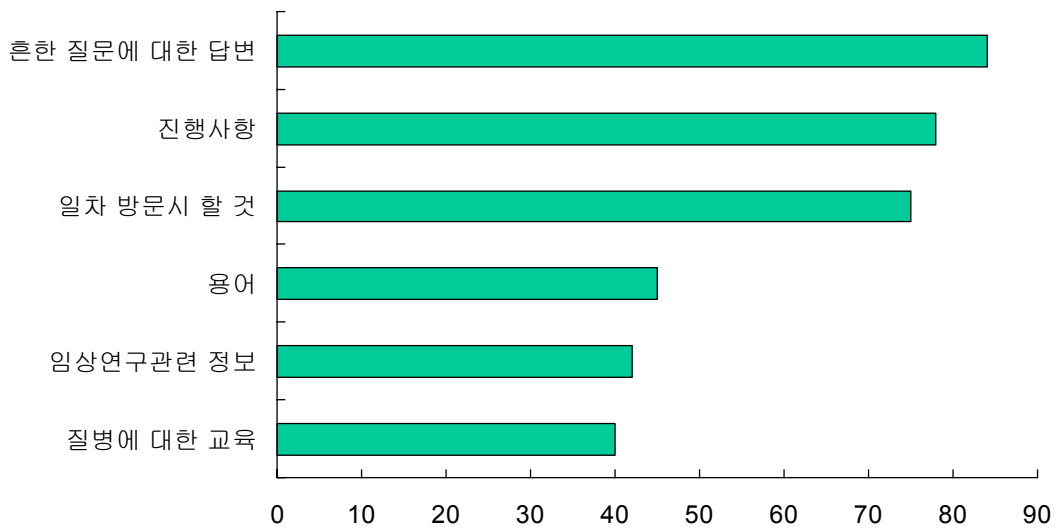


그림 6.3. 피험자가 알고자 하는 정보

자료원 : Anderson, D.L.(2004). A guide to patient recruitment and retention. CenterWatch.

## 2) 방문일정 및 방문 창(visit schedule and visit windows)

피험자 일정관리는 임상시험 계획서에 따라야만 하기 때문에 쉽지 않다. 또한 피험자가 정해진 날짜에 방문하는 것이 항상 가능한 것은 아니다. 따라서 임상시험계획서에서는 방문일 전 후에 몇 일간을 방문 가능일로 허용해 주는데 이것을 방문 창(visit window)이라고 한다. 사전 방문일을 실제 방문일로 해서 일정을 정하고, 각 방문예정일 아래에 방문 가능일을 표시해 둔다<표 6.3.>.

표 6.3. 방문일정 및 방문창(visit schedule and visit windows)

피험자 번호	사전방문 (± 1일)	첫째 주 방문 (± 1일)	둘째 주 방문 (± 1일)	셋째 주 (최종) 방문 (± 1일)
001	2005/4/4 (Actual)	2005/4/11 (4/10,11,12)	2005/4/18 (4/17,18,19)	2005/5/2 (5/1,2,3)
002	2005/4/8 (Actual)	2005/4/15 (4/14,15,16)	2005/4/22 (4/21,22,23)	2005/5/6 (5/5,6,7)

연구코디네이터는 사전에 다음 몇 번의 방문 일을 미리 예약해두고, 방문일 전에 전화나 이메일, 엽서 등으로 방문예정일을 상기시켜준다. 예약 일에 맞춰 방문하는 것

은 준수(순응도)를 최대화하는데 매우 중요하다.

## 6.5.2 피험자 유지

### 1) 피험자 유지가 안 되는 경우

피험자 유지가 안 되는 경우는 크게 두 가지로 구분할 수 있는데 시험자가 피험자의 시험참여를 조기에 종료하는 경우가 있고, 피험자가 자신의 의지로 시험 참여를 종료하는 경우이다. 전자를 시험조기 종료(discontinue)라고 하며, 후자를 시험탈락(dropout)이라고 한다.

### (1) 시험조기 종료 이유

#### ① 피험자 관련 이유

- 임상시험 순응도가 만족치 않을 때(시험약 복용관련, 계획서 순응 여부)
- 피험자 질병의 악화
- 피험자의 중대이상반응 발생
- 임상시험 참여 후 초기 선정기준에 위반되는 사항 발생
- 부적절한 시험약 및 처치를 받았을 경우
- 임상병리 검사의 이상
- 처치의 효능 부족
- 질병의 완화, 완치 또는 악화 경향이 연구되었을 때
- 피험자의 먼 지역으로의 이사
- 피험자의 잦은 방문 위반
- 피험자의 임신
- 피험자의 동의 철회
- 사망

#### ② 임상시험과 관련된 이유

- 피험자의 종료 전 예정된 기간에 임상시험이 종결된 경우
- 안전성의 문제로 임상시험이 종결된 경우
- 임상시험을 지속하기에 그 이점이 윤리적으로 승인될 만큼이 아니라고 판단되어 조기 종결된 경우

### (2) 시험 탈락이유

#### ① 질병과 관련된 이유

- 피험자 자신이 나아졌다고 생각해 임상시험에 계속 참여할 필요를 못 느낄 때
- 피험자의 상태가 향상을 보이지 않아 임상시험 지속할 수 없다고 느끼거나, 지속할 의지가 없을 때

② 시험약과 관련된 이유

- 피험자가 이상반응을 경험했을 때
- 맛, 향 등이 복용하기에 불쾌한 시험약

③ 임상시험과 관련된 이유

- 임상시험의 요구사항이 과다할 때
- 임상시험 담당자가 마음에 들지 않을 때
- 임상시험 참여에 대한 흥미를 잃었을 때
- 임상시험이 너무 장기간이라고 느낄 때
- 임상시험의 관점이 맘에 들지 않거나, 어떤 처치를 거부하고 싶을 때

④ 기타

- 이유 불명확 : 연락 두절되어 확인 불가
- 중단 이유를 밝히지 않음
- 피험자의 먼 지역으로의 이사
- 피험자 주변 사람들의 중단 권유
- 피험자의 직장에서의 개인 사정 변경으로 참여 불가능
- 병발증으로 임상시험 지속을 원치 않을 때

2) 피험자 유지 방안

시험자에 의한 피험자의 조기 종료 사유 발생 시는 피험자 유지를 계속하기가 어렵지만 피험자의 임상시험 중단 판단은 시험담당자들의 노력으로 변화시킬 수 있다. 앞서 설명한 피험자 등록을 증가시키는 방법과도 일맥상통하는 내용이다.

① 일반적인 방법

- 시험담당자의 친절하고 진솔한 태도
- 그들을 위해 시간을 할애
- 의사소통을 잘하기

이런 방법들은 피험자가 특별한 대우를 받고 있음을 느끼게 되고, 모든 의료진이 자신에게 관심을 가지고 있다고 느껴 임상시험에 참여하는 것을 편안하게 느낄 수 있다.

② 기타 방법

- 매 방문 전 방문 알림 전화로 알리는 것
- 임상시험 참여 기념품을 제공하는 것, 대기실에 다과 및 잡지 대를 준비하는 것
- 감사 메모를 전달하는 것
- 생일 카드를 발송하는 것

이와 같은 방법들은 피험자의 탈락을 예방하는데 도움이 된다.

### 6.5.3 피험자 준수(subject compliance: 피험자 순응도)

준수(compliance: 순응도)는 피험자, 시험자와 의뢰자 모두에게 해당될 수 있다. 피험자 순응도란 의학적 처방이나 지시사항을 피험자가 잘 따르는 것, 시험자의 준수는 임상시험 계획서와 규정적 절차를 잘 따르는 것, 그리고 의뢰자의 준수는 임상시험과 관련된 요구 사항과 규정적, 법적인 절차를 잘 따르는 것을 말한다. 여기서는 피험자의 준수에 대해서만 살펴보겠다.

#### 1) 피험자 준수(순응도) 판정기준

① 약 수량 측정(pill counts) 또는 시험약병 열어본 횟수로 사용한 약의 수

$$\text{준수(순응도)} = \frac{\text{실제 복용한 수}}{\text{예상 복용 수}} \times 100 \quad (\%)$$

- ② Y날 동안 복용한 약의 수
- ③ Z 이상의 혈중 농도
- ④ 담당자와의 협조
- ⑤ 시험기관을 방문한 횟수
- ⑥ 금지약물을 복용하지 않음

#### 2) 준수(순응도)가 낮은 이유

- ① 질병과 관련된 이유
  - 현재 증상이 미약함
  - 말기 질환일 때
- ② 피험자와 관련된 이유
  - 건망증
  - 치료결과에 대한 불신임
  - 약의 불쾌한 맛
  - 이상반응
  - 안전용기(safety containers) 사용
  - 정신질환
  - 사용방법에 대한 이해부족
  - 담당자에 대한 미움
  - 임상시험 계획서를 이해 못함
- ③ 임상시험 및 의학적 처치와 관련된 이유
  - 한 번에 많은 수의 약을 복용해야 하는 경우

- 자주 복용해야 하는 약의 경우
- 많은 약이 한꺼번에 처방된 경우
- 프로토콜 이행이 힘든 경우
- 치료기간이 긴 경우

④ 시험자와 관련된 이유

- 예약방문 간격 긴 경우
- 대기시간이 긴 경우
- 의료진과의 예약이 잘 안 되는 경우
- 의료진과의 관계가 안 좋은 경우

3) 낮은 준수(순응도)의 잠재적 결과

준수가 낮으면 임상시험 결과를 신뢰할 수 없다. 낮은 준수로 인해 음성 연구 결과(negative study results)가 나타날 수도 있다. 효과가 있는 약이 효과가 없다고 판명되어, 이로써 시험약의 시판 기회를 잃게 될 수도 있다. 그러나 이보다 더 심각한 것은 준수가 낮은 피험자로부터의 결과로 인해 더 나은 효과를 얻기 위해 일반 환자들에게 과도한 용량을 사용하게 될 수도 있다는 것이다.

4) 준수(순응도)를 높이는 방법

- ① 피험자에게 직접 투약하기
- ② 투약방법을 시범, 구두 설명 및 설명서 제공
- ③ 복용을 하지 못한 이유를 확인하여 논의함
- ④ 의료진과 피험자의 관계를 향상시킴
- ⑤ 현 질병에 대한 교육
- ⑥ 특수 약 포장법 사용 : 쉽게 열고 복용일정 확인이 쉽게 포함
- ⑦ 메모나 알람, 전화로 상기시켜 줌
- ⑧ 자가 확인법 : 피험자 일지 기록 등으로 스스로 확인 및 상기할 수 있게 함
- ⑨ 피험자 본인에 맞는 일정으로 예약
- ⑩ 적절한 보상 제공

## 피험자 설명문(예)

### 피험자 설명서

#### 연구제목

수술 가능한 비소세포폐암 환자에서 선행화학요법으로 000\_000 복합화학요법의 제2상 임상시험

#### 연구배경

귀하는 000로 알려진 임상시험용 의약품의 임상시험에 자발적으로 참여하는 것입니다. 이 임상시험은 0000 제약회사가 지원하고 있습니다. 귀하께서 이 임상시험에 참여하기를 동의하기 전에 이 양식을 읽고 이해하는 것이 중요합니다. 이 동의서 양식은 이 시험의 목적, 과정, 이익, 위험성, 곤란함 및 주의해야 할 사항들을 설명하고 있습니다. 또한 임상시험 중 언제라도 귀하께서 임상시험 참여에 대한 동의를 철회할 수 있음을 명시하고 있습니다. 만일 귀하께서 이 임상에 참여하신다면 이 동의서 양식의 사본을 받게 될 것입니다.

본 임상시험에서는 귀하의 병이 악화되거나, 귀하가 더 이상 임상시험을 지속하기를 원하지 않거나, 약물이 귀하를 아프게 하거나 또는 담당 주치의(임상시험자)나 임상 시험 의뢰자가 임상시험용 의약품의 투약 중지가 최선이라고 판단할 때까지 투약이 지속될 것입니다. 투약이 중단된 후에도 임상시험 과정의 일부로 추적 조사가 지속 될 것이며 귀하가 본 임상시험에 참여하는 것은 약물 치료를 시작한 지 최고 12개월까지 지속될 수 있습니다. 약 50명의 환자가 이 임상시험에 참여할 것입니다.

#### 임상시험 목적

본 임상시험의 목적은 수술 가능한 비소세포폐암 환자에서 수술 전에 000을 사용했을 때 000의 유효성과 안정성을 평가하기 위한 것입니다.

본 임상시험기간 동안 수집된 정보는 000의 유효성을 평가하기 위한 목적과는 다른 용도나 의학적 또는 과학적 목적으로 향후 임상 시험 의뢰자에 의해 분석될 수 있습니다. 000\_000복합요법이 귀하에게 효과가 나타나지 않을 수도 있습니다.

#### 임상시험 참여 기준

본 임상시험의 담당 의사 또는 의료진이 본 임상시험의 참여 요건에 대해 귀하와 의논할 것입니다. 귀하는 의사와 의료진에게 귀하의 병력에 대해 귀하가 아는 한 최대한 알려주시는 것이 매우 중요합니다. 귀하는 모든 요구 조건에 맞지 않으면 본 임상시험에 참여하여서는 안 됩니다. 본 임상시험 참여 기준 중 일부는 다음과 같습니다.

- 적어도 18세 이상
- 초기 수술 가능한 비소세포폐암으로 진단

- 과거에 종양치료요법을 한 번도 받은 적이 없음
- 적절한 추적 조사를 위해 해당병원에 2주에 한 번씩 규칙적으로 방문이 가능한 정도의 거리에 거주해야 함
- 귀하 또는 귀하의 법적 대리인이 본 임상시험에 참여하겠다는 의지의 표현으로 피험자 동의서서명
- 귀하의 참가 시 검사실 검사와 의학적 검사들이 임상시험 요구 조건에 충족

만약 귀하께서 다음의 상태라면 본 임상시험에 참여할 수 없습니다.

- 이전에 방사선치료, 화학요법, 면역 치료, 분자 표적 치료를 포함한 다른 형태의 종양 치료를 받은 적이 있는 경우
- 시험 약물로 인한 이상반응의 위험성을 높일 가능성이 있는 활동성 감염이나 다른 심각한 상태가 존재하는 경우
- 임신, 수유
- OOO의 제조의 사용되는 용매에 과민반응의 병력이 있는 경우
- 귀하께서 만일 가임기 여성이라면, 귀하께서 임상시험을 실시하는 동안과 시험 종료 후 3개월간 임신을 피하기 위하여 사용하는 피임방법에 대하여 설명해야 합니다.

## 임상시험 과정

귀하가 임상시험에 참여하게 되면 귀하께서는 혈액 및 임신검사 (적용 가능한 경우) 뿐만 아니라 과거의 병력 및 신장, 체중, 혈압, 맥박 수, 체온 등을 포함한 전반적인 이학적 검사를 위해 담당의를 만나야 합니다.

귀하는 질환 정도를 평가하기 위해 단순 엑스-선 촬영, 전산화 단층 촬영, 또는 핵자기 공명 영상 등과 같은 방사선 검사를 시행할 것 입니다. 귀하께서는 귀하가 현재 복용하고 있는 다른 약들에 대하여 이야기해야 할 것입니다.

만약 귀하의 검사 모두가 임상시험 요구 조건에 충족하면, 귀하께서는 3주기에 걸친 치료를 받게 될 것입니다. 각각의 주기에서 귀하께서는 제 1일과 8일에 OOO를 2회 투여 받게 되고, 제 1일에 OOO를 1회씩 투여 받게 될 것입니다. 이 한 주기는 21일 간격으로 반복됩니다. 모든 임상시험용 약물은 정맥 주입될 것입니다. 이들 약물을 투여받기 전에 귀하께서는 오심, 구토증상을 예방하기 위한 처치를 받을 것입니다. 첫 번째 방문 후 귀하께서는 혈액검사를 위해 일주일에 한 번씩 담당의사의 사무실을 방문할 것입니다.

귀하께서는 이학적 검사 (체중을 포함) 역시 받게 될 것이고 귀하의 과거 병력과 현재 어떤 약물을 복용하고 있는지 이야기해야 할 것입니다. 귀하는 귀하께서 경험하고 있는 증후들에 대한 질문들을 들으실 것입니다.

임상시험 동안 질병의 치료에 대한 반응정도를 보기 위해 단순 흉부 엑스-선 검사와 전산화 단층촬영 검사를 하게 될 것입니다.

시험 치료를 끝마친 후에, 귀하의 담당의사가 귀하가 수술하기에 적합한 상태인지를 결정할 것입니다.

이러한 목적으로 귀하께서는 이학적 검사, 혈액검사 및 담당의사에 의해 필요하다고 판

단되는 다른 검사를 받게 될 것입니다. 이것은 귀하의 마지막 주기 치료의 제 1일에 OOO를 투여 받고 난 후 약 3-4 주 후에 실시 될 것입니다. 귀하께서 수술과 같은 근치적 요법을 받으신 후에 귀하의 담당의사는 2개월에 한번씩 1년간 흉부 엑스-선, 전산화 단층 촬영 등과 같은 검사를 통하여 귀하의 질병을 추적 조사할 것입니다. 그 외의 추가적인 검사는 담당의사의 판단에 따라 실시될 것입니다.

## 위험성

본 임상시험에 참여하게 되면 귀하에게 위험이 있을 수 있습니다.

### OOOO(시험약)

2005년 8월 기준으로 OOO은 530,000명 이상의 환자들에게 투약되고 있습니다. OOO을 투여 받은 환자에게서 보통 백혈구와 적혈구의 감소가 보고되고 있습니다. 백혈구가 감소되면 감염이 될 수 있고 확률이 높아집니다. 적혈구가 감소되면 어지러움증이 일어날 수 있습니다. 혈소판 수(응괴 세포)의 감소도 일반적인 부작용으로, 상처가 낫을 경우 출혈의 위험성이 증가하거나 멍이 들 확률이 높아집니다. 소화기계 쪽으로는 오심 및 구토, 간 기능 검사수치의 이상이 있을 수 있습니다. 오심과 구토로 인해 OOO의 지속적인 치료를 중단하는 경우는 매우 드물며 약물 치료로 조절됩니다. 간 기능 검사수치의 변화 (간의 기능을 보여주는 수치)는 보통 드물며 비진행성이고 치료를 중단해야 하는 경우는 거의 없습니다. 신장에 대한 미약한 작용(소변에 단백질이나 피가 있음), 발진과 종창이 나타나기도 합니다.

또한 OOO을 투여 받는 환자에게서 열이 나거나 오한, 허약, 두통, 근육통, 그리고 식욕의 감소(감기와 비슷한 증상: 기침, 콧물), 땀, 경한 탈모, 부종, 호흡곤란, 그리고 장 기능의 변화(설사와 변비 포함)가 빈번하게 보고되었습니다. 약물 주입과 관련된 또는 다른 종류의 통증 등이 보고되었으나, 주입 또는 질병에 기인한 통증인지는 명확하지 않습니다.

OOO을 투여 받은 환자에게서 위에서 보다 적게 혈압의 저하, 알레르기 반응, 기관지 경련 (천명과 유사), 설사, 감각이상(팔, 손, 발 그리고 다리가 쭈뼛), 그리고 입과 목 점막의 염증이 보고되었습니다. 신부전, 호흡곤란, 심부전, 그리고 불규칙한 심장박동이 드물게 보고되었습니다.

전 임상시험에서 OOO이 동물의 태아 성숙에 해로울 수 있다고 나타났습니다. 따라서 태아에 해를 미칠 수 있기 때문에 임신 중이거나 수유중인여성에게 OOO의 사용을 피해야만 합니다.

## 임상시험 과정 중 위험성

대부분의 환자에서 채혈은 심각한 문제를 야기하지 않습니다. 그러나 주사 부위에 출혈, 좌상, 불편감, 감염 그리고/또는 동통, 어지러움 등이 있을 수 있습니다.

엑스-선 검사와 연관된 위험은 낮습니다. 엑스-선 촬영 결과 나타나는 방사선은 평균 이상의 고도에서 약 6개월간 생활할 때 자연적으로 노출되는 방사선의 양과 유사합니다.

## 건강 상태 보고

본 임상시험기간 중 귀하께서 어떤 상해나 부작용, 또는 다른 어떤 비정상적인 건강 상태를 경험하면, 즉시 간호사 (전화번호) \_\_\_\_\_ 또는 의사 (전화번호) \_\_\_\_\_ 에게 알려 주어야 함을 명심하십시오. 귀하는 그러한 건강 상태를 보고하기 위해 낮이나 밤 어느 때나 전화할 수 있습니다.

## 다른 치료 방법

귀하의 병이나 상태를 치료하기 위해 귀하께서 본 임상시험에 반드시 참여해야 하는 것은 아닙니다. 귀하의 상태에 대한 다른 치료법도 가능합니다. 치료법에는 다른 화학 요법, 또는 전혀 치료하지 않는 방법 등이 있습니다. 임상시험 의사가 이들 치료법에 대해 귀하와 의논 할 수 있습니다.

## 임상시험에의 참여

귀하는 본 임상시험에 완전히 자발적으로 참여하는 것입니다. 귀하는 처벌이나 귀하에게 부여된 이익의 손실 없이 언제든지 임상시험에의 참여를 거절하거나 중단할 수 있습니다. 예를 들어 귀하가 임상시험용 의약품에 대한 부작용을 경험하거나, 이들 약물의 안전성이나 유효성에 대한 새로운 정보가 있을 경우, 담당 의사나 임상 시험 의뢰자는 귀하의 동의 없이 귀하의 참여를 중단할 수 있습니다.

만약 귀하께서 임상시험에의 참여를 중단한다면, 임상시험 담당 의사나 연구진 중 한명이 귀하의 참여 중단에 따른 모든 의학적 정보에 대해 이야기 할 것입니다.

## 상해에 대한 치료와 보상

만약 귀하가 임상시험 담당 의사와 연구진의 지시에 따랐고, 본 임상시험 계획서 내에서 적절히 주어진 어떤 약물이나 과정으로 인해 육체적 생해를 받는 경우 OOO제약회사는 치료에 필요한 의료비 중 전액이나 일부를 지불할 것입니다.

## 건강상태보고

본 임상시험기간 중 귀하께서 어떤 상태나 부작용, 또는 다른 어떤 비정상적인 건강상태를 경험하면, 즉시 간호사(전화번호) 또는 의사(전화번호)에게 알려 주어야 함을 명심하십시오. 귀하는 그러한 건강상태를 보고하기 위해 낮이나 밤 어느 때나 전화할 수 있습니다.

## 가능한 이점

시험약과 임상수행 중 실시하게 될 이학적 검사와 검사실 검사가 무료로 제공될 것입니다. 본 임상시험으로부터 얻은 정보는 임상시험 의뢰자인 OOOO 제약회사 및 미래의 환자들에게도 유익한 자료가 될 것입니다.

## 임상시험 보수

임상시험 의뢰자는 임상시험 의사 그리고 OOOO병원에게 본 임상시험 업무에 대한 임상시험비를 지불하고 있습니다.

## 의문사항

본 임상시험이나 귀하의 권리에 대한 의문이 있으시면 \_\_\_\_\_(주소와 전화번호)의 \_\_\_\_\_에게 연락하시면 됩니다. 귀하가 임상시험 참가자로서의 권리 등에 관련하여 질문이 있으시면 \_\_\_\_\_(주소와 전화번호)의 \_\_\_\_\_(임상시험위원회 연락처, 다른 단체)에 연락하시면 됩니다.

## 비밀보장

귀하의 의학적 정보는 임상시험자나 연구진에 의해 기밀로 유지될 것이며, 법적으로 요구되지 않는 한 공개되지 않을 것입니다.

귀하의 신원이 밝혀지지 않은 본 임상시험의 결과는 임상시험 의뢰자에게 주어질 것이며, 한국이나 다른 나라에서 출판되거나 보건당국에 보고될 수 있습니다.

귀하의 의료기록 원본은 임상시험 과정 및 결과를 확인할 목적으로 임상시험 의뢰자나 임상시험위원회, 그리고 식품의약품안전청에 의해 검토될 수 있습니다.

이 동의서에 서명함으로써, 귀하께서는 위에서 말한 자료의 검토, 정보의 이용 등에 대하여 동의하셨습니다.

자료원 : 서울대학병원 임상시험센터

## 피험자 동의서(예)

### 피험자 동의서

- 본인은 본 연구와 관련된 모든 설명을 듣고 이해하였으며, 모든 궁금한 사항에 대하여 충분한 답변을 들었습니다.
- 충분한 시간을 갖고 생각한 이후에 본인은 상기 연구에 참여하기를 자발적인 의사에 의하여 동의합니다.
- 본인은, 본 임상시험에 참여하고, 임상시험 과정을 따르며, 의사나 간호사 기타 연구진에게 요구되는 필수적인 정보를 제공하는데 자발적으로 동의합니다.
- 본인은 동의서 사본 1부를 받을 것임을 이해하고 있습니다.

피험자(또는 대리인) 성명 : (환자 성명 영문이니셜)

피험자 서명 : (날짜, 일/월/년, 가능하면 시간표기)

피험자 전화번호 :

피험자 동의서의 설명을 담당한 자의 성명

피험자 동의서의 설명을 담당한 자의 서명 (날짜, 일/월/년)

자료원 : 서울대학병원 임상시험센터



## 제 7장 연구 자료수집

### 학습목표

1. 활력징후를 정확한 방법으로 측정할 수 있다.
2. 활력징후의 정상과 비정상을 구별할 수 있다.
3. 검체를 정확한 방법으로 채취할 수 있다.
4. 검체를 적절하게 취급할 수 있다.
5. 심전도를 정확하게 측정할 수 있다.



## 7.1 활력징후 측정

활력징후는 혈압, 맥박, 체온, 호흡을 총칭한 것으로 사람의 건강상태를 나타내는 것이다. 활력징후는 기온, 육체적 활동, 질병 등의 여러 요인으로 인하여 변화를 일으키며 때로는 정상 범위를 벗어난다. 그러므로 활력징후에 영향을 미치는 생리적 변수 및 신체사정 결과와 활력징후 변화와의 관계를 확인하여 대상자의 건강문제를 확인할 수 있다.

### 7.1.1 혈압

#### 1) 혈압의 정의

혈압은 동맥을 순환하는 혈액의 압력이다. 혈액은 파동을 따라 움직이므로 두 개의 압력을 가지고 있다. 수축기 혈압은 심근이 수축하여 파동이 가장 높을 때 혈액의 압력이며, 이완기 혈압은 심근이 이완하여 파동이 가장 낮을 때 혈액의 압력으로 동맥 내에 항상 존재하고 있다. 수축기 혈압과 이완기 혈압의 차이를 맥압(pulse pressure)이라고 부른다. 성인의 정상혈압 수준은 120/80mmHg 정도이며, 혈압에서 나타나는 흔한 문제는 고혈압이나 저혈압이다. 혈압이 140/90mmHg 이상이면 고혈압이라고 할 수 있으며 이때는 적어도 2회 이상 병원을 방문하여 고혈압인지 확인해야 한다. 또한 수축기 혈압이 100mmHg 이하이면 저혈압이라 볼 수 있다.

#### 2) 혈압에 영향을 주는 요인

혈압은 수은의 높이(mmHg)로 나타내며 연령, 심박출량, 혈액의 용적, 동맥의 크기와 탄력성 등에 영향을 받는다.

심박출량은 심장이 매수축시마다 동맥으로 내보내는 혈액의 양으로 정상적으로 약 70ml이며 운동이나 열 등에 영향을 받는다. 순환 혈액량은 약 6l이며 출혈이나 심한 탈수 등의 혈액 감소로 혈압이 떨어진다. 동맥이나 모세혈관의 크기는 순환 혈액량에 저항력을 높이거나 낮춘다. 혈관의 직경이 작을수록 저항력이 높아져 혈압이 올라간다. 동맥벽의 탄력성은 감소할수록 혈액의 변화에 민감하지 않다. 혈압은 운동, 정서 상태, 신체적 스트레스에 영향을 많이 받으므로 혈압측정 전의 신체적·정서적 안정이 중요하다.

#### 3) 혈압측정 부위

대부분의 경우 혈압은 상박에서 측정한다. 상박에서 혈압을 측정할 수 없는 경우는 양팔에 회봉대를 한 경우, 어깨, 팔, 손에 외상이 있거나 아픈 경우, 팔에 정맥주입이나 수혈을 받고 있는 환자, 혈액투석용 튜브를 삽입하고 있는 환자 등이며, 이때는 반대쪽 팔이나 대퇴에서 혈압을 측정한다.

#### 4) 혈압측정 시 고려할 점

##### ① 팔의 높이는 심장위치에 유지한다.

팔에서 혈압을 측정할 때는 팔에 청진기의 관막부위가 놓이는 부위가 심장위치에 오도록 자세를 취한다. 심장위치는 4번째 늑간 부위와 흉골의 하연 사이의 중간지

점이다. 심장 부위 아래쪽으로 팔을 내리면 혈압이 올라가고 심장부위 위쪽으로 팔을 올리면 혈압이 떨어진다. 이것은 중력의 영향을 받기 때문이다.

② 적절한 혈압계 커프의 폭과 길이를 선택한다<표7.1.>.

나이가 들면서 상박의 두께가 변화하면 이에 따른 적절한 혈압계 커프를 사용하여야 한다. 혈압계의 커프나 길이가 상박의 둘레에 비해 지나치게 작거나 크게 되면 잘못된 결과를 가져올 수 있다<표7.2.>. 상완둘레가 평균 이상인 피험자에게 표준 커프를 사용하는 경우 혈압이 비정상적으로 높게 나타나고 상완둘레가 평균 이하인 경우에는 반대의 현상이 나타날 수 있다. 적절한 커프의 폭은 상완 직경의 125% 이며, 상완둘레에 맞는 커프로 하완에서 혈압 측정 시 혈압이 비정상적으로 높게 나타날 수 있으므로 권장되지 않는다.

표 7.1. 상박둘레에 따른 적절한 혈압계 커프 폭과 길이

상박의 둘레(cm)	대상자	커프 폭(cm)	커프 길이(cm)
5~7.5	신생아용	3	5
7.5~13	영아	5	8
13~20	어린이	8	13
17~26	성인 중 작은 사람	11	17
24~32	성인	13	24
32~42	성인 중 큰 사람	17	32
42~50	대퇴	20	42

- ③ 혈압계 커프를 느슨하게 감지 않는다. 이 경우 혈압이 상승할 수 있다.
- ④ 혈압계 공기를 너무 빠른 속도로 빼지 않도록 한다. 이 경우 실제보다 수축기 혈압은 낮고 이완기 혈압은 높아질 수 있다.
- ⑤ 혈압측정 바로 전에 식사나 흡연을 하지 않는다. 식사나 흡연 후 바로 혈압을 측정하는 경우 혈압이 상승할 수 있으므로 식사나 흡연을 한 경우 적어도 30분이 경과한 후에 혈압을 측정한다.
- ⑥ 혈압측정 후 반복 측정 시에는 적어도 5분 이상의 시간 간격을 둔다. 반복 측정 시 충분히 휴식하지 않는 경우 실제보다 수축기 혈압은 높고 이완기 혈압은 낮아진다.

표 7.2. 혈압 측정시 흔히 나타나는 오류와 그 결과

오 류	결 과
커프의 크기가 너무 좁은 경우	실제보다 혈압이 높다.
커프의 크기가 너무 넓은 경우	실제보다 혈압이 낮다.
팔이 심장 높이보다 낮은 경우	실제보다 혈압이 높다.
혈압측정 전에 충분히 안정이 안 된 경우	실제보다 수축기혈압은 높고 이완기
반복 측정 시 충분히 휴식하지 않은 경우	혈압은 낮다.
커프를 느슨하게 감은 경우	실제보다 혈압이 높다.
커프의 공기를 지나치게 빨리 뺄 경우	실제보다 수축기혈압은 낮고 이완기
팔의 높이가 심장보다 높은 경우	혈압은 높다.
식사나 흡연 직후에 혈압을 측정한 경우	실제보다 혈압이 낮다.
	실제보다 혈압이 높다.

5) Korotokoff's sounds

청진기로 혈압을 측정할 때 5단계의 Korotokoff's 소리를 식별할 줄 알아야 한다.

- ① 제1단계(phase 1) : 혈압측정 시 처음 들리는 약한 뚜뚜 하는 소리로, 점점 강해진 다. 다른 소리와 식별하기 위하여 2번 이상 연속적으로 소리가 들리는지 확인해야 한다.
- ② 제2단계(phase 2) : 1단계 다음에 췌췌 하는 소리가 계속적으로 들리는 단계
- ③ 제3단계(phase 3) : 소리가 좀 더 강하고 크게 들리는 단계
- ④ 제4단계(phase 4) : 소리의 크기가 줄면서 부드럽게 들리는 단계
- ⑤ 제5단계(phase 5) : 소리가 더 이상 안 들리는 단계

6) 혈압측정 전 사정내용

- ① 고혈압의 증상(코피, 얼굴 홍조, 이명, 불안정 등) 유무
- ② 저혈압의 증상(맥박 증가, 차고 축축한 피부, 혼란, 어지러움 등) 유무
- ③ 신체적, 정서적 안정여부
- ④ 환자의 맨 마지막이나 최근 혈압, 기준 혈압, 환자의 나이, 체격
- ⑤ 식사, 흡연, 운동한 시간
- ⑥ 혈압측정에 영향을 미치는 요인 또는 마지막 혈압 측정 시 체위

7) 수은혈압계를 이용한 혈압 측정

가장 정확한 측정 방법이다<그림 7.1>-<그림 7.4.>

- ① 혈압측정에 필요한 물품(청진기, 커프, 수은혈압계)을 준비한다.  
(청진기의 귀꽃이와 판막부위를 알콜솜으로 닦아 세균, 곰팡이 전파를 막는다)

- ② 대상자에게 혈압 측정의 목적과 방법을 설명하고 협조를 구한다.
- ③ 혈압을 측정하기 전에 최소한 5분 정도 안정되고 이완된 상태를 유지한다.
- ④ 적절한 체위를 취한다. 양와위로 눕거나 앉아 있게 한다.
- ⑤ 혈압계의 수은주가 '0'에 있는지 확인하고 성인은 성인용 커프, 아동은 아동용 커프를 선택한다.
- ⑥ 이상체중의 20% 미만이거나 초과하는 경우는 커프를 적절한 크기로 교체한다. 커프의 폭은 상완 직경의 125% 정도가 적당하다.
- ⑦ 대상자의 소매를 걷어 올린다. 만약 얇은 내의를 입었을 경우 내의 위에서 측정할 수 있다. 커프의 하부가 상완동맥 박동이 가장 잘 확인되는 곳에서 2cm 위에 오도록 커프를 감는다.
- ⑧ 이 때 커프의 줄이 팔의 내면에 오게 한 다음 균일하고 단단하게 커프를 감는다. 커프가 느슨하면 혈압측정치를 높게 한다.
- ⑨ 청진기를 귀에 꽂고 팔꿈치 안쪽 부위에 맥박이 촉진 되는 상완동맥 위에 청진기를 댄다.
- ⑩ 밸브 조절기를 잠근 후 1회 20-30mmHg 속도로 공기를 넣으며, 압력은 평소 수축기 혈압보다 30-40mmHg 정도 더 높인다(혈압을 모를 경우 먼저 촉진법으로 수축기 혈압을 확인한 후에 청진법을 사용한다).
  - ※ 촉진법 : 한손을 요골동맥 위에 대고 커프에 공기를 넣으면서 맥박이 사라지는 지점보다 30-40mmHg 더 압력을 높인 후 공기를 천천히 빼면서 맥박이 시작하는 지점을 찾는다. 맥박이 시작하는 지점이 수축기 혈압이다.
- ⑪ 밸브 조절기를 이용하여 2-3mmHg/초의 속도로 공기를 빼면서 처음 박동음이 들리는 시점의 눈금을 읽고 수축기압으로 기억한다. 계속해서 서서히 공기를 빼면서 박동음이 사라지는 지점(Korotkoff 제 5단계 음)의 눈금을 읽고 이완기압으로 기억한다.
 

(음이 약해지는 지점은 제 4단계 음으로 제 1이완압 이라고 하고, 음이 마지막으로 사라지는 지점은 제 5단계 음으로 제 2이완기압이다. 대부분 병원에서는 제 4단계 음을 이완기압으로 간주한다. 미국 심장협회는 음이 처음 약해지는 지점을 소아의 이완기 압으로, 소리가 마지막으로 사라지는 지점을 성인의 이완기압으로 추천하고 있다.)
- ⑫ 밸브 조절기를 완전히 열어 커프의 공기를 모두 뺀다.
- ⑬ 혈압을 다시 측정할 경우 30초가 경과한 후 위의 과정을 반복한다(혈압 측정 시 혈액의 흐름이 차단되면 전박의 혈관이 울혈 된다. 이로 인해 반복 측정시 혈압을 상승 시킨다).
- ⑭ 손을 씻는다.
- ⑮ 측정 결과와 측정 부위를 함께 기록한다.
- ⑯ 청진기의 귀꽂이 부위를 소독솜으로 닦고 물품을 정리한다.

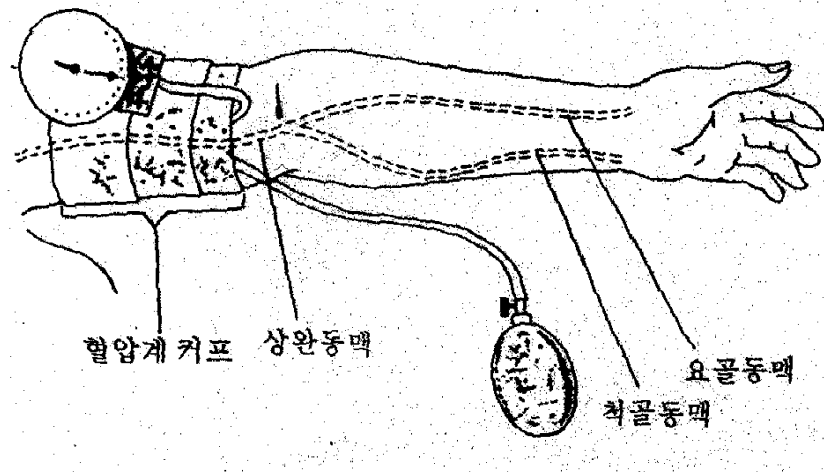


그림 7.1. 아네로이드형 혈압계를 이용한 상완혈압 측정



그림 7.2. 수은혈압계를 이용한 상완혈압 측정

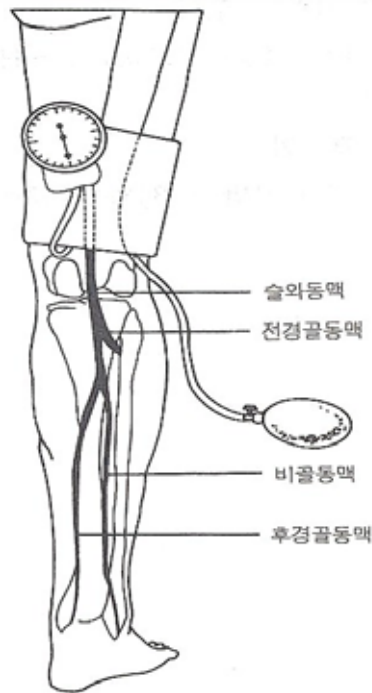


그림 7.3. 아네로이드형 혈압계를 이용한 대퇴혈압 측정



그림 7.4. 수은혈압계를 이용한 대퇴혈압 측정

(2) 전자혈압계를 이용한 혈압 측정

- ① 전자혈압계를 준비한다.
- ② 대상자에게 혈압 측정의 목적과 방법을 설명, 협조를 구한다.
- ③ 혈압을 측정하기 전에 최소한 5분 정도 안정되고 이완된 상태를 유지한다.
- ④ 적절한 체위를 취한다.

- ⑤ 대상자의 상완둘레에 적절한 커프를 선정한다.
- ⑥ 커프의 맥박 인식 부위가 팔의 내면에 오게 한 다음 균일하고 단단하게 커프를 감는다.
- ⑦ 전자혈압계의 'on' 버튼을 누른 후 혈압계의 측정 가능 표시인 '♡'와 '0'이 표시되는지 확인한다.
- ⑧ 대상자의 평소 혈압을 기본으로 커프의 압력을 결정한다. 평소 혈압보다 30-40mmHg 더 높은 압력을 선택한다.
- ⑨ 전자혈압계의 'start' 버튼을 누른다. 혈압을 측정하는 동안 대상자는 움직이지 않도록 한다.
- ⑩ 측정 중 모니터가 정해 놓은 혈압치보다 높게 기록되면 배기가 잠시 정지되고 자동으로 가압치를 50mmHg 올리게 된다. 만약 240mmHg 이상 가압하려면 원하는 가압치에 이를 때까지 'start' 버튼을 누르고 있어야 한다. 단 280mmHg 이상은 가압하지 말고 수은혈압계를 이용한다.
- ⑪ 측정을 중지하려면 off 버튼을 누른다.
- ⑫ 신호음이 난 후 계기판에 혈압과 맥박이 교대로 표시되므로 그 수치를 읽는다.
- ⑬ 혈압을 다시 측정할 경우 30초가 경과한 후 (7)~(9) 과정을 반복한다.
- ⑭ 측정 결과를 기록하기 전에 결과를 잊어버린 경우메모리 장치를 이용할 수 있다. 전자혈압계는 수은 혈압계에 비해 정확성이 낮다.

## 7.1.2 맥박

### 1) 맥박의 정의

맥박은 좌심실의 수축에 의해서 말초동맥에서 발생하는 혈액의 파장이다. 성인에서 분당 맥박이 100회를 넘는 경우를 빈맥(tachycardia), 맥박이 분당 60회 이하인 경우를 서맥(bradycardia), 맥박의 리듬이 불규칙적인 경우를 부정맥(arrhythmia) 이라 한다.

### 2) 맥박측정 부위

맥박은 동맥이 뼈 위나 피부표면 가까이 지나는 곳에서는 살짝 눌러 촉지 할 수 있다. 맥박측정부위로는 측두동맥, 경동맥, 심첨부, 상완동맥, 대퇴동맥, 요골동맥, 슬와동맥, 후경골동맥, 족배동맥 등이 흔히 이용된다<표 7.3.>,<그림 7.5>. 특별한 언급이 없는 경우 오른팔 요골동맥 부위에서 맥박을 측정한다.

표 7.3. 맥박 측정부위(위치 조정)

측정부위	이유
요골 맥박	일상적으로는 재는 곳이며 접근이 쉽다.
경 맥박	영아나 심장마비 시 또는 뇌순환 평가 시 측정한다.
심첨 맥박	영아나 3세 이하의 어린이의 맥박측정 시, 요골맥박과의 차이 규명, 특정 약물 투여 시에 측정한다.
측두 맥박	요골맥박을 짚 수 없을 때 측정한다
상완 맥박	혈압측정 시, 영아의 심장마비 시 측정한다.
대퇴 맥박	심장 마비 시, 어린이의 맥박측정 시, 하지의 순환평가 시 측정한다.
슬와 맥박	하지의 순환 평가 시, 하지에서 혈압 측정 시 측정한다.



그림 7.5. 맥박 측정 부위

- ① 측두맥박(temporal pulse) : 두부의 측두골 위를 지나가는 동맥으로 귀의 상·외측이다.
- ② 경맥박(carotid pulse) : 기도와 흉쇄유돌근 사이를 지나가는 경동맥으로 귓볼 밑의 목양쪽에 있다.

- ③ 심첨맥박(apical pulse) : 심첨부위로 성인에서는 좌측 흉부의 흉골각에서부터 8cm 지점에 있는 네 번째에서 여섯 번째 늑간 중에 있다. 심첨부위를 찾는 다른 방법으로는 좌측 쇄골 중앙선과 네 번째에서 여섯 번째 늑간이 만나는 지점보다 약간 오른쪽이다. 보통 남자에서는 유두부위이다. <그림 7.6.>

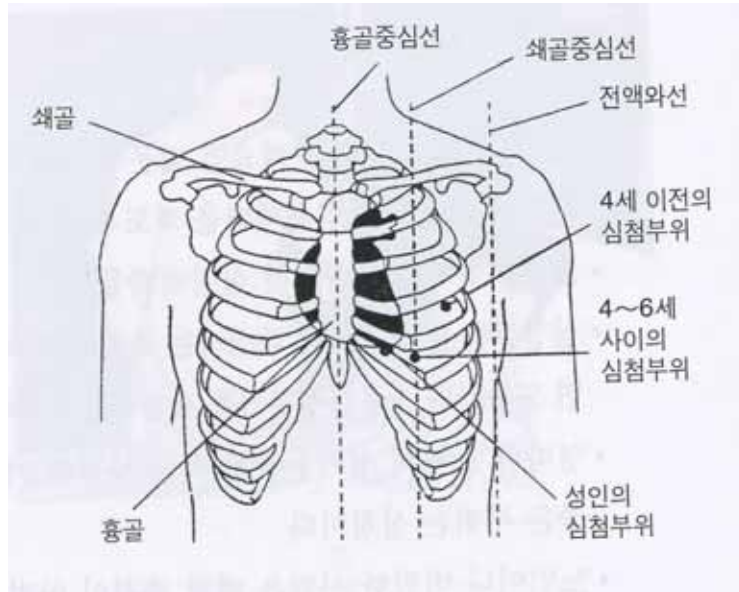


그림 7.6. 심첨 부위

- ④ 상완맥박(brachial pulse) : 상완동맥으로 이두근의 내측 또는 주전(antecubital fossa)에 있다.
- ⑤ 요골맥박(radial pulse) : 요골동맥이 요골을 따라 지나가는 곳으로 손목에서 엄지 쪽이다.
- ⑥ 대퇴맥박(femoral pulse) : 대퇴동맥으로 서혜건(inguinal ligament)을 따라 지나가는 곳이다.
- ⑦ 슬와맥박(popliteal pulse) : 슬와동맥으로 무릎 뒤를 지난다. 촉진하기가 어려우나 무릎을 약간 구부리면 쉽게 찾을 수 있다.
- ⑧ 족배맥박(dorsalis pedis or pedal) : 족배동맥으로 발등을 지난다. 이 부위는 발목의 중간부위에서 두 번째와 세 번째 발가락 사이를 긋는 선이 만나는 곳이다.
- ⑨ 후경골맥박(posterior tibia) : 경골동맥으로 발목의 내측과(malleolus) 후부의 표면을 지난다.

### 3) 맥박 측정 시 고려할 점

맥박을 측정할 때는 횟수, 리듬, 용적, 긴장도 및 양측의 대칭을 평가한다.

- ① 횟수는 분당으로 표시하는데 나이, 성별, 운동정도, 정서 상태에 따라 다르다. 나이가 적을수록 맥박이 빠르고 남자가 여자보다 느리며 운동 후나 열이 있는 경우, 그리고 서 있을 때 증가한다.
- ② 리듬은 맥박의 양상과 맥박 사이의 간격이다. 정상맥박은 리듬이 규칙적이고 맥박 사이의 간격이 일정하다.
- ③ 용적(volume)은 각각의 맥박 사이의 혈압의 힘이다. 정상맥박은 손가락으로 적당한 압력을 주어 촉진할 수 있으나 약한 맥박은 손가락으로 눌렀을 때 쉽게 없어진다.
- ④ 긴장도는 동맥벽의 탄력성으로 정상적인 경우는 매끄럽고 똑바르다. 노인의 경우 동맥벽의 탄력성이 감소하고 딱딱하며 꼬이거나 불규칙적이다.

### 4) 부위에 따른 맥박 측정

#### (1) 요골맥박측정

- ① 대상자에게 맥박측정의 목적과 방법을 설명한다.
- ② 손을 씻는다. 대상자가 편안한 자세를 취하도록 한다.
- ③ 요골동맥 위에 CRC의 2,3,4번째 손가락 끝을 대고 요골을 향해 조심스럽게 누르며 맥박을 확인한다<그림 7.7>. 맥박은 좌심실 수축에 의한 것인데 말초맥박 측정 부위는 동맥이 뼈 위나 뼈 바로 아래를 지나는 곳이다. 너무 강하게 누르면 맥박이 차단되고 너무 약하게 누르면 맥박을 느끼지 못한다. 엄지를 사용하면 자신의 맥박이 측정될 수 있어 엄지는 사용하지 않는다.
- ④ 초침시계를 보면서 맥박률을 잰다. 맥박이 불규칙한 경우 1분을 충분히 재는 것이 필요하며 맥박이 규칙적이면 30초 동안 재서 2배로 한다.

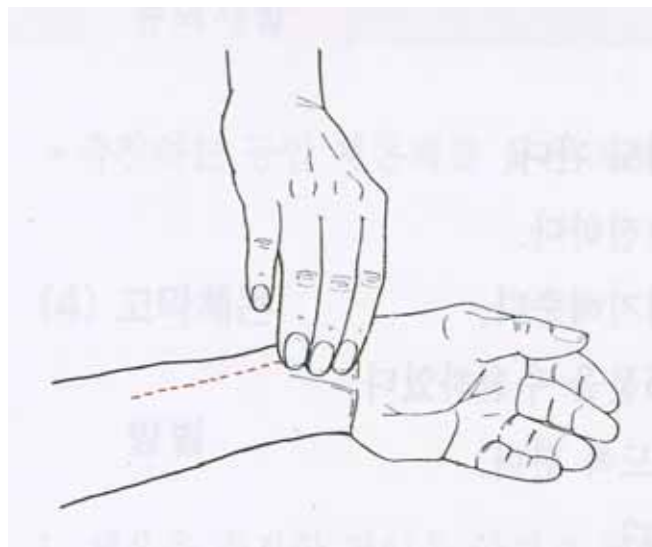


그림 7.7. 맥박 측정 방법

- ⑤ 맥박을 재는 동안 강도와 규칙성을 동시에 사정한다.

- ⑥ 맥박을 재는 동안 움직이거나 말을 하지 않도록 한다.
- ⑦ 기록지에 맥박수를 기록하고, 필요에 따라 강도와 규칙성에 대한 사정 내용도 기록한다.
- ⑧ 빈맥, 서맥 또는 강도나 규칙성에 이상이 있는 경우 2회 반복하여 측정하고 필요에 따라 연구자에게 알린다.

(2) 심침맥박측정

- ① 심박 측정의 목적과 방법을 설명한다.
- ② 대상자가 양와위 또는 좌위를 취하도록 하고 필요시 커튼이나 스크린을 친다.
- ③ 청진기를 직접 대면 차가워서 놀랄 수 있으므로 얇은 옷일 경우 옷 위로 측정해도 된다.
- ④ 청진기를 귀에 꽂고 판막 부분이 심침부위에 위치하도록 한 후 1분간 심박동수를 쟀다. 이때 청진기의 귀꽃이의 구부러진 곳이 앞쪽을 향하게 귀에 꽂으면 소리가 고막에 분명하게 전달된다. 심박동수를 쟀 동안은 말을 시키지 않는다.
- ⑤ 심박동수의 강도와 규칙성을 함께 사정한다.
- ⑥ 소독 솜으로 청진기의 귀꽃이와 판막부분을 닦은 후 정리 한다.
- ⑦ 손을 씻는다.
- ⑧ 기록지에 심박 수를 기록하고, 필요에 따라 강도와 규칙성에 대한 사정 내용도 기록한다.
- ⑨ 빈맥, 서맥 또는 강도나 규칙성에 이상이 있는 경우 2회 반복하여 측정하고 필요에 따라 연구자에게 알린다.

7.1.3 체온

1) 전자체온계를 이용한 구강체온 측정

- ① 대상자에게 체온측정의 목적과 방법을 설명한다.
- ② 손을 씻은 후 전자 체온계의 측정부위를 알코올 솜으로 닦은 후 멸균 거즈로 닦아낸다.
- ③ 'ON' 버튼을 눌러 체온계를 켜다.
- ④ 체온계를 혀의 소대의 왼쪽이나 오른쪽에 놓는다.
- ⑤ 치아로 체온계를 깨물지 않도록 주의시키며 가볍게 입을 다물게 한다.
- ⑥ 측정이 끝났음을 알리는 부저음이 울릴 때까지 말을 시키지 않도록 한다.
- ⑦ 입에서 체온계를 뺀 후 숫자관의 숫자가 멎은 상태에서 표시된 체온을 읽는다.
- ⑧ 기록지에 체온과 측정 부위를 기록한다.
- ⑨ 알코올 솜으로 체온계의 측정 부위를 닦아 체온계 보관함에 넣어 보관한다.

2) 전자체온계를 이용한 액와 체온 측정

- ① 대상자에게 체온측정의 목적과 방법을 설명한다.

- ②~③ 구강체온 측정 시와 동일하다.
- ④ 측정하고자 하는 쪽의 액화를 노출시킨다. 만일 액화에 땀이 나 있으면 타월로 두드려서 닦는다.
- ⑤ 액와 중간에 체온계의 측정 부위가 위치하도록 넣고 상박을 붙이고 손은 가슴 위에 올려놓는다.
- ⑥ 측정이 끝났음을 알리는 부저음이 울릴 때까지 기다린다.
- ⑦ 체온계를 빼낸 후 숫자판의 숫자가 멎은 상태에서 표시된 체온을 읽는다.
- ⑧ 기록지에 체온과 측정 부위를 기록한다.
- ⑨ 알코올 솜으로 체온계의 측정 부위를 닦아 체온계 보관집에 넣어 보관한다.

### 3) 고막체온계를 이용한 고막체온 측정

- ① 대상자에게 체온측정의 목적과 방법을 설명한다.
- ② 체온계를 위로 살짝 밀면서 아래부터 보관 커버에서 분리한다.
- ③ 렌즈 필터가 부착되어 있는지 확인한다.  
렌즈 필터를 끼우지 않은 상태에서는 체온을 측정하지 않는다. 렌즈필터를 부착한 경우에만 정확한 체온측정이 되며 필터 없이 측정한 경우 렌즈에 손상을 줄 수 있다. 또한 렌즈 필터의 앞면이나 렌즈의 끝은 손으로 만지지 않도록 주의한다.
- ④ 작동 버튼을 눌러 전원을 켜다.
- ⑤ 한쪽 귀를 바닥에 대고 오랫동안 수면을 취하면 그 귀를 통해 측정한 체온이 정상치 보다 높게 나타날 수 있다. 이런 경우, 몇 분간 기다린 후 측정한다.
- ⑥ 체온계를 바르게 위치시키고 이도를 펴 주어 렌즈와 고막이 일직선으로 마주볼 수 있도록 해준다.  
측정자가 오른손잡이인 경우, 체온계를 오른손으로 잡고 피험자의 오른쪽 귀를, 왼손잡이 경우에는 왼손에 체온계를 쥐고 왼쪽 귀를 측정하면 체온계를 보다 정확하게 위치시킬 수 있다. 사용하지 않는 다른 손으로 귀를 잡아당겨 이도를 펴준다. 이때 영유아는 귀를 뒤쪽 아래(후하방)로 당겨주고 성인의 경우 뒤쪽 위(후상방)로 당겨줌으로서 이도가 일직선이 되도록 한다. 자신의 체온을 직접 측정해야 하는 경우 체온계를 잡지 않은 손을 머리 뒤로 돌려 귀를 잡고 체온측정이 끝날 때까지 계속 귀를 당기고 있어야 한다. 사람에 따라 오른쪽 귀와 왼쪽 귀의 체온이 다를 수 있으므로 환자의 체온 변화를 측정할 때는 한쪽 귀를 계속 측정하도록 한다.
- ⑦ 귀를 잡아당겨 이도를 똑바로 편 상태에서 체온계의 렌즈가 고막을 향하게 하여 렌즈를 깊숙하게 집어넣어야 한다.
- ⑧ 체온계가 올바르게 위치되면 검지 손가락으로 작동 버튼을 약 2초간 누른 후 떼다.
- ⑨ 체온계를 귀에서 떼어내면 측정 체온이 액정화면에 나타나며 다음 체온측정까지, 또는 전원이 자동으로 꺼질 때까지 액정화면에 그대로 나타나 있다. 마지막으로 측정된 온도와 함께, 측정 준비 완료 표시가 나타나면 다시 체온측정을 실시 할 수 있다.
- ⑩ 액정화면에 나타난 체온을 읽고 이 때 체온 형태를 확인한다.

- ⑪ 기록지에 체온을 기록하고 체온계 형태가 구강인 경우 구강체온으로 간주한다.
- ⑫ 확실한 체온을 측정하기 위해 위의 과정을 2회 반복한 후 높은 값을 이용한다.
- ⑬ 고막체온계로 체온을 측정하고자 하는 경우 외부 환경의 온도에 영향을 받을 수 있기 때문에 기계를 꺼내고 10분이 경과한 후에 체온을 측정한다<그림 7.8.><표 7.4.>.

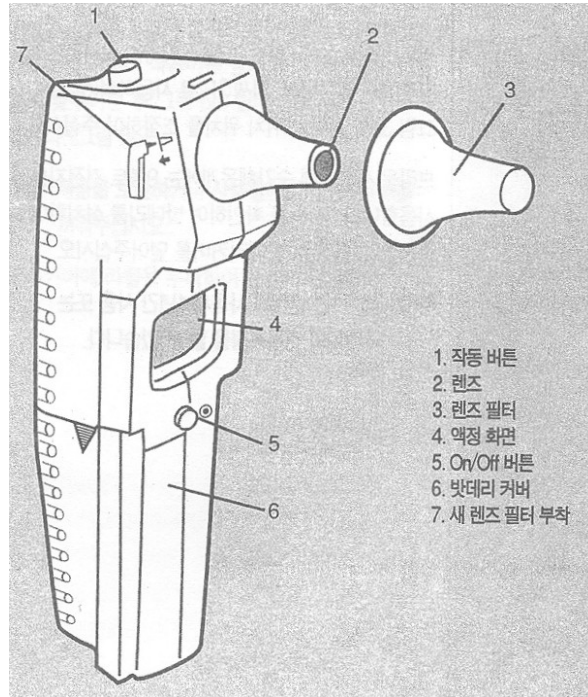


그림 7.8. 고막체온계

표 7.4. 섭씨와 화씨의 변환 공식

$^{\circ}\text{C} = (^{\circ}\text{F} - 32^{\circ}) \times (5 / 9)$	$^{\circ}\text{F} = (9 / 5) \times ^{\circ}\text{C} + 32^{\circ}$
---	---

### 7.1.4 호흡수

#### 1) 측정 방법

- ① 환자를 편안하게 바로 눕힌다.
- ② 호흡수는 자의적으로 조절이 가능하므로 대상자가 눈치 채지 못하도록 요골 맥박을 측정한 후 손목을 계속 잡으면서 호흡수를 측정한다(흡기와 호기를 합쳐서 1회로 한다). 정상일 경우는 30초 동안 측정해서 2배로 하며 비정상일 경우는 1분 동안 측정한다.
- ③ 호흡 측정 시 횟수 이외에도 흉곽의 대칭성, 리듬, 깊이, 규칙성 등의 특징을 관찰한다.
- ④ 기록지에 호흡수, 호흡의 특성을 기록하고 이상이 있는 경우 연구자에게 연락한다.

## 2) 측정 시 주의 사항

호흡수를 측정하면서 동시에 사정해야 할 항목은 다음과 같다.

- ① 청색증이나 창백한 피부 및 점막의 색깔
- ② 호흡수, 깊이, 규칙성
- ③ 호흡 시 환자의 체위(예 : 기좌호흡)
- ④ 호흡곤란증상
- ⑤ 뇌빈혈을 나타내는 증상으로 불안, 의식장애
- ⑥ 심한 호흡곤란을 나타내는 늑간의 위축 또는 상·하 쇄골 위축

## 7.2 채혈

채혈은 혈액검사실용 검체를 정맥 천자 또는 피부 천자를 통해 전혈을 얻는 과정을 말한다. 전혈은 동맥과 정맥을 순환하는 물질로 여러 세포성 요소(백혈구, 적혈구, 혈소판)와 액체(물, 용해성 단백질, 응고인자, 기타 유효한 분자들)로 구성되어 있으며, 전혈 중 세포성 요소를 제거한 것은 혈장, 세포성 요소와 응고인자를 모두 제거한 것은 혈청이라고 한다.

### 1) 채혈방법

- ① 구혈대(tourniquet) : 혈관을 찾아 천자를 할 수 있도록 구혈대를 이용해서 정맥천자 할 자리보다 7-10cm 위에 감는다(구혈대로 1분 이상 묶어서는 안 된다).
- ② 대상자의 주먹을 쥐게 한다. 이렇게 하면 팔의 혈관이 잘 보인다.
- ③ 정맥의 위치 : 가능하면 요측피 정맥(cephalic vein), 척측피 정맥(basilic vein)과 같은 팔의 전면에 있는 혈관에서 채혈한다. 선택한 혈관을 촉지 하여 진행도와 깊이를 확인하고 동맥이 있으면 피한다<그림 7.9.>.



그림 7.9. 채혈에 이용하는 혈관

- ④ 알코올 솜으로 소독한다. 천자할 곳을 소독해서 화학적, 미생물학적 오염을 막아야 한다.  
70% 이소프로필 알코올액과 클로르헥시딘이 포함된 95% ethanol이 좋은 소독제이다. 천자할 곳을 소독제로 적신 거즈패드로 중앙에서 바깥으로 등글게 소독한다. 소독 부위가 건조될 때까지 기다린다.
- ⑤ 바늘과 용기. 바늘이 꺼질꺼칠 하지 않고 날카로운지 확인한다.
- ⑥ 대상자의 팔을 잡는다.
- ⑦ 정맥 천자를 시행. 바늘의 사면 쪽이 위로 오도록 해서 바늘로 정맥을 천자 한다. 진공시험관을 사용하는 경우에는 홀더에 침을 단단히 고정시키고 적절한 시험관을 홀더의 움푹 들어간 위치까지 밀어 넣는다. 역류를 방지하기 위하여 대상자의 팔을 아래로 내린 자세에서 바늘을 채혈할 정맥과 일치시킨다. 시험관을 홀더의 끝까지 밀어서 뚜껑의 판막이 열리게 한다. 피가 다 들어가면 바로 시험관을 홀더에서 빼낸다.
- ⑧ 혈관에서 바늘을 뽑기 전에 구혈대를 푼다.
- ⑨ 환자의 손을 펴게 한다.
- ⑩ 바늘을 뽑는다. 이때 거즈 또는 알코올 솜을 정맥천자지점에 놓고 바늘의 끝이 위를 향하도록 해서 뽑는다. 그리고 거즈를 천자지점에 놓고 살짝 누른다.
- ⑪ 팔에 테이프를 감는다. 또는 1분 이상 눌러준다(문지르지 않는다).

2) 검체 튜브 종류

튜브색	첨가제	혈액성분	사용
RED top 	없음	혈청	ABO typing, Drug monitoring
BLUE top 	구연산 나트륨 (sodium citrate)	혈장	응고 연구
GREEN top 	헤파린 나트륨 (sodium heparin)	전혈, 혈장	혈장 수집
LAVENDER top 	에틸렌디아민 사초산 (ethylene diamine tetra acetic acid (EDTA))	전혈	혈액학적 연구
Yellow (SST tube) 	혈청분리를 위한 실리콘 겔 (silicon barrier gel)	혈청	일반화학, 혈청학 약물농도 분석에는 사용금지(약물과 겔이 결합하여 저 농도 검출 가능)

### 3) 채혈시 주의사항

- ① 채혈시 용혈을 방지하기 위하여, 20-21 gauge의 바늘을 사용하고, 주사기에서 튜브로 옮길 때는, 바늘을 뺀 후 튜브의 안쪽벽면을 따라 천천히 흘러 내리도록 한다.
- ② 일반적으로 전혈의 양은 serum/plasma의 약 2.5배 정도이다. 예를 들면 2ml의 serum이 필요하면 5ml의 혈액을 채혈한다.
- ③ 첨가제를 포함하고 있는 모든 튜브는 부드럽게 역으로 5-6번 정도 mix하되, 절대 흔들지 않는다.
- ④ 튜브별 채혈순서  
여러 개의 튜브에 동시에 검체를 채취해야 하는 경우에는 멸균튜브(혈액배양 용), 첨가제가 들어있지 않은 튜브, 응고제가 들어있는 튜브의 순으로 한다.

## 7.3 채뇨

### 1) 일회성 소변(spot urine)받기

첫 소변을 조금 버리고 중간 뇨를 약 10ml 정도 받는다.

### 2) 24시간 소변 받기

보존제 사용 시에는 소변을 받기 전에 첨가한다. 수집 방법은 첫째 날 아침 첫 소변은 버리고 24시간주기를 시작하여 둘째 날 아침 첫 소변까지 받는다. 용량을 측정하여 기록하고 검사를 위해 일정량을 분주한 다음 나머지는 버린다.

## 7.4 심전도

### 1) 심전도 정의

12 Lead EKG(심전도)는 비 침습적으로 심박동과 관련되어 나타나는 전위 변화를 심전계(electrocardiography)에 의해 그림으로 기록하는 것으로, 기본적인 심장의 기능 이상 여부를 확인하는 임상 검사이다.

### 2) 측정방법

- ① 대상자를 앙와위로 눕게 한다.
- ② 전원을 켜고 원하는 항목(속도 및 EKG size)을 setting한다.
- ③ 피험자 정보를 입력한다. : 환자 ID, 환자 이름, 연령, 성, 신장, 체중
- ④ 전극을 피험자의 정확한 위치에 연결한다. 이 때 알코올 솜으로 전극을 한 번씩 닦아 준다.

사지 유도는 전극이 신체의 내면을 향하도록 한 후 오른쪽 손목(RA), 오른쪽 발목(RL), 왼쪽 손목(LA), 왼쪽 발목(LL)에 연결한다. 흉부 유도는 V1, V2, V4, V3, V6, V5의 순으로 전극을 연결한다. V1은 흉골 오른쪽 가장자리에서 약 1cm 와 4번째 늑간이 만나는 지점, V2는 흉골을 기준으로 V1과 대칭되는 지점, V3는 흉골

과 중앙 쇄골선 사이와 5번째 늑간이 만나는 지점, V4는 5번째 늑간과 중앙쇄골선이 만나는 지점, V5는 V4와 동일한 수평선과 전액와선이 만나는 지점, V6는 V5와 동일한 수평선과 중앙 액와선이 만나는 지점이다<그림 7.10.>.

- ⑤ 검사가 이뤄지는 동안 가능한 한 자원자가 움직이지 않도록 주의한다.
- ⑥ 심전도 결과지가 출력되면 에러 메시지가 없는지 확인한 후 각 전극으로부터 lead를 모두 제거하고 정리한다.

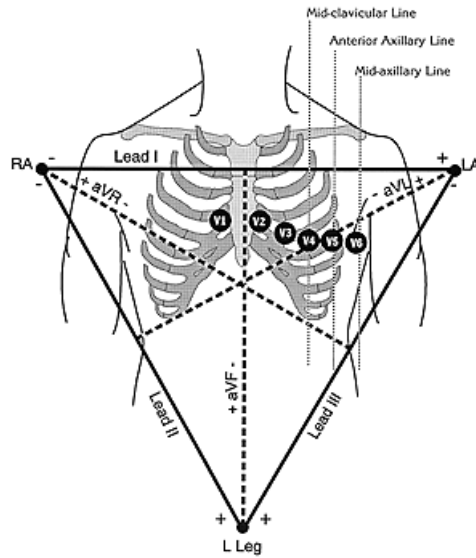


그림 7.10. 심전도의 흉부 유도 위치



## 제 8장 이상반응 모니터링

### 학습목표

1. 이상반응과 관련된 용어를 정의할 수 있다.
2. 이상반응과 관련한 연구팀원의 역할을 설명할 수 있다.
3. 이상반응 발생 시 신속히 보고할 수 있다.
4. 이상반응과 시험약과의 인과관계 평가 기준을 열거할 수 있다.
5. 이상반응과 시험약과의 인과관계 제시 기준을 열거할 수 있다.



임상시험 수행 중 관찰되는 이상반응들은 임상시험에 참여하는 피험자를 보호한다는 측면 뿐만 아니라 약물의 바람직한 사용을 위해서도 매우 중요하다. 따라서 임상시험 실시 중 안전성 관련정보의 관찰 및 보고는 연구코디네이터가 해야 할 매우 중요한 업무 중 하나이다.

## 8.1 정의

이상반응과 관련하여 숙지하여야 할 용어로는 이상반응(Adverse Event, AE)과 이상약물반응(Adverse Drug Reaction, ADR) 및 중대한 이상반응/이상약물반응(serious AE/ADR)을 들 수 있다.

**이상반응(Adverse Event, AE)**은 의약품 사용 후 나타나는 바람직하지 않고 의도되지 않은 증상이나, 또는 질병을 말하며, 해당 의약품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.

**이상약물반응(Adverse Drug Reaction, ADR)**은 임상시험에 사용되는 의약품의 임의의 용량에서 발생한, 모든 유해하고 의도되지 않은 반응을 말한다. 여기서 ‘반응’이라 함은 적어도 의약품과 이상반응과의 관련성이 있을 수 있다는 합리적인 가능성, 즉 관련성을 완전히 배제할 수 없음을 의미한다.

중전에 널리 사용되었던 ‘부작용(side effect)’이라는 용어는 주로 부정적인(바람직하지 않은) 반응 뿐 아니라 긍정적인(바람직한) 반응도 기술하였다. 이제 이 용어는 더 이상 사용하지 않도록 권고하고 있으며, 특히 이상반응이나 이상약물반응과 동의어로 취급해서는 안 된다.

**예상하지 못한 이상약물반응(unexpected Adverse Drug Reaction)**은 이용 가능한 의약품 관련 정보(예를 들어 임상시험자 자료집 또는 의약품의 첨부문서)에 모순되는 성질(nature) 또는 위중도(severity)를 말한다.

**중대한 이상반응/이상약물반응(serious AE/ADR)**은 임상시험에 사용되는 의약품의 임의 용량에서 발생한 이상반응 또는 이상약물반응 중에서 다음 중 하나에 해당하는 경우를 말한다.

- 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우
- 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우
- 지속적 또는 의미 있는 불구나 기능 저하를 초래하는 경우
- 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우
- 기타 의학적으로 중요한 상황

몇 가지 이상반응 사례를 제시하면 다음과 같다.

사례1 :

Open-label, single-arm phase II study of chemotherapy in advanced colo-rectal cancer
--

60세 여자로서 5일전 1주기 시험약을 투여하고, 퇴원하였으나 D3부터 시작된 구역, 구토로 탈진하여 응급실로 내원하였다. 환자 상태는 정맥으로 수액을 공급한 후 회복되어 귀가하였다. 이 event에 관한 정보는 임상시험자 자료집(Investigator's brochure)에 언급되어있다.

사례2 :

Open-label, single-arm phase II study of chemotherapy in advanced colo-rectal cancer

48세 남자로서 3주기 시험약을 투여하였고, D2에 갑작스러운 중증의 발열이 있었으며, 현재까지도 미열이 지속되고 있어 퇴원이 미뤄지고 있다. 환자는 투약 2일 전에 한 차례의 발열이 있었으나 바로 회복되어 추가적인 처치 없이 계획대로 임상시험을 진행하였다. 발열은 임상시험자 자료집에 언급되어있지 않다.

사례3 :

Open-label, single-arm phase II study of chemotherapy in advanced colo-rectal cancer

61세 여자로서 2주기 시험약 투약 후 D8에 심한 설사로 입원하였다. 입원당시 CBC결과 중증의 백혈구와 혈소판 감소가 있었다. 입원 후 2일째부터 많은 양의 hematochezia가 발생하였고, 이로 인한 빈혈로 수혈을 받았다. 환자는 현재 회복단계에 있다.

임상시험자 자료집에 설사와 혈액학적 독성에 대한 언급은 있으나 hematochezia는 언급되어있지 않다.

사례4 :

Open-label, single-arm phase II study of combination chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer

58세 남자로서 1주기 시험약 투여를 시작한 후 약 15분이 경과하였을 때 가슴의 답답함을 호소하였고, 왼쪽 눈에 갑작스러운 통증과 함께 중증의 conjunctival edema가 발생하였다. 안과 진료결과 과민반응에 의한 결막염 및 안압 상승으로 판단되었고, 환자는 안압 저하를 위해 입원 후 처치가 필요하였다. 위의 event는 임상시험자 자료집에 언급되어있지 않다

사례5 :

Open-label, single-arm phase II study of combination chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer

61세 남자로 2주전 3주기 시험약을 투약한 후 특이소견 없이 퇴원하였으나 심한 호흡곤란으로 외래로 내원하였다. 이 환자는 임상시험에 참여하기 전부터 mild dyspnea로 O2 therapy를 받은 과거력이 있었다.

Follow up CT판독결과 폐에 새로운 병변이 발견되었다. 호흡곤란은 임상시험자료집에는 언급되어 있지 않다.

사례6 :

Open-label, single-arm phase II study of combination chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer

50세 남자로 시험약 6주기 투여 후 PR소견 보였고, 환자에게 도움이 될 것으로 판단하여 protocol에 따라 시험약을 2주기 추가 투여하였다. 8주기 시험약 투여 종료 후 병용항암제 투여 시 심한 구토, 구역을 호소하여 Ativan 1mg을 정맥 주사하였고, Ativan 투여 18분 후 환자가 가슴이 답답하고, 손 저림을 호소한 뒤 의식이 불명확해지고, 혈압이 저하되어 수액 및 산소를 공급하고 증상이 호전되어 귀가 조치하였다. 위의 event는 임상시험자 자료집에 언급되어있지 않다.

사례7 :

Randomized controlled, Open-label, phase III study of combination chemotherapy in advanced stomach cancer

49세 남자로 4주전 1주기 대조약을 투여했던 환자로, D14까지 특이소견 없었으나 4일 전 semi-coma로 응급실로 내원하였으나 보호자가 추가적인 치료를 거부하고 퇴원하여, 오늘 사망하였다. Semi-coma는 임상시험자 자료집에 언급되어있지 않다.

사례8 :

Randomized controlled, Open-label, phase III study of combination chemotherapy in advanced stomach cancer

63세 여자로 10일 전 2주기 시험약을 투여한 후 D5부터 중증의 구토, 구역이 있어 입원하였으며, Renal tubular damage로 electrolyte unbalance와 중증의 leukopenia, thrombocytopenia를 보였다. Electrolyte교정과 GM-CSF투여로 상태가 회복 중이다. 이 event는 임상시험자 자료집에 언급되어있다.

## 8.2 이상반응과 관련한 연구팀원의 책임

### 8.2.1 시험자의 책임

KGCP 제 20조에는 시험자의 안전성 관련사항에 대한 보고책임에 대해 제시되어 있다.

시험책임자는 계획서나 임상시험자 자료집 등에서 즉시 보고하지 않아도 된다고 명기한 것을 제외한 모든 중대한 이상반응을 즉시 의뢰자에게 알려야 하고, 계획서에 기술한 기일 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, 이상약물반응의 보고에 관한 관련 지침이 있는 경우 시험책임자는 이에 따라야 한다.

시험책임자는 안전성 평가에 매우 중요하다고 계획서에 명시된 이상반응이나 실험실 검사치의 이상 등에 대하여 계획서에서 정한 기간 및 보고 방법에 따라 의뢰자에게 보고 하여야 한다.

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

### 8.2.2 의뢰자의 책임

KGCP 제 39조와 40조에는 의뢰자의 안전성 관련 사항에 대한 대처 및 이상약물반응에 대한 보고에 대해 제시되어 있다.

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

의뢰자는 기타 관련된 시험자, 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전청장에게 중대하고 예상하지 못한 모든 이상약물반응을 다음 각 호의 1에서 정한 기간 내에 신속히 보고 하여야 한다.

- 1) 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고 받거나 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 보고하여야 한다.

의뢰자는 제 1항의 보고와 관련하여 추가적인 안전성 정보를 주기적으로 해당 이상약물반응이 종결(해당 이상약물반응의 소실 또는 추적조사의 불가 등)될 때까지 보고하여야 한다. 의뢰자가 식품의약품안전청장에게 제 1항의 규정에 의한 이상약물반응을 보고하고자하는 경우에는 별지 서식에 의한 이상약물반응보고서에 제 20조의 규정에 의하여 보고받은 내용을 첨부하여 제출하여야 한다.

### 8.3 이상반응의 신속보고

신속보고의 목적은 식품의약품안전청과 시험자 및 기타 관계자로 하여금 중대한 이상반응에 대한 새롭고 중요한 정보를 알게 하기 위함이다. 그러므로 이러한 보고는 일반적으로 이전에 관찰되지 않았거나 보고되지 않은 이상반응을 포함하며 예상된 것과 예상되지 않았던 이상 반응을 어떻게 정의할 것인지에 대한 지침서가 필요하다

신속보고를 해야 하는 경우는 ‘중대하고 예상하지 못한 모든 이상약물반응이며, 만약 중대한 이상반응의 단일증례보고와 더불어 일반적으로 의약품의 안전성 평가에 영향을 줄 수 있는 정보, 의약품 투여에 변화를 줄 수 있는 정보 또는 다음과 같은 상황(기타 중대하면서 예상하지 못한 이상약물반응)이 예상되면 역시 보고해야 한다.

- 1) 예상된 중대한 이상약물반응의 경우 임상적으로 중요하게 판단되는 발현율의 증가
- 2) 생명을 위협하는 질환을 치료하는 의약품에서의 약효부족과 같이 피험자에게 심각한 해를 끼칠 수 있는 경우
- 3) 새로 시행된 동물실험에서 중요한 안전성 정보를 알게 된 경우(예 : 발암성)  
만약 중대하지만 예상된 반응이거나, 임상시험 중 의약품과 관련이 없다고 간주되는 중대한 이상반응 (예상여부와 무관), 중대하지 않은 이상반응, 위약처치와 관련된 반응인 경우에는 신속보고에서 제외된다.

신속보고를 해야 하는 시기는 이상약물반응의 특성에 따라 다소 차이가 있는데, 만약 ‘사망을 초래하거나 또는 생명을 위협하는 예상하지 못한 이상약물반응’인 경우 시험의뢰자가 처음 알게 된 시점부터 7일 이내에 전화나 팩스, 문서를 통해 가능한 빨리 KFDA에 보고하고, 완전한 보고서는 처음 알게 된 날로부터 15일 이내에 제출해야 한다. 이에 비해 ‘기타 중대하면서 예상하지 못한 이상약물반응’인 경우 사망을 초래하거나 생명을 위협하지 않는 이상약물반응이 최소한의 신속보고기준에 부합하면 시험의뢰자가 처음 알게 된 날로부터 15일 이내에 가능한 빨리 보고되어야 한다.

이상반응의 보고를 위한 최종 기술 및 평가에 대한 정보는 상기 보고시기 내에 얻지 못할 수 있다. 그러나 규정상 정해진 상기 보고시기 내에 다음과 같은 범주를 포함하여 초회 보고를 하여야 한다.

- 이상약물반응이 발생한 환자
- 의심이 가는 약물
- 정보제공자
- 중대하고 예상되지 않은 이상약물반응

이상반응 보고의 예는 다음과 같다. SADR 보고 양식에 따라 작성되었다.  
중대한 이상약물 반응 보고의 예

## 중대한 이상약물반응 보고

회사명 : ○ ○ 제약      접수일 :      보고번호 :  
 주 소 : 경기도 수원시 팔달구 지동 산27번지  
 연락처 : 홍길동      (전화 : 031-240-1234 Fax : 031-249-2678  
 e-mail : aspodel74@hotmail.com)  
 피험자 등록번호 혹은 식별코드 : ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○  
 임상시험계획서 최초 승인공분번호 :      일련번호\* :  
 보고분류 : 순회보고  추적보고  (추적보고인 경우 순회/최근 보고일자 :      )  
 \* : 보고를 받는 자만 사용

### 피험자 정보

피험자명 약자 (Initial)	성별 남자 <input checked="" type="checkbox"/> 여자 <input type="checkbox"/>	생년월일 (년/월/일)	나이 만   세	키 (cm)	몸무게 (kg)	진료구분 입원 <input checked="" type="checkbox"/> 외래 <input type="checkbox"/> 기타 (      )
임신여부(기간 : 주)		마지막 월경일자(년 월 일)		해당없음 <input checked="" type="checkbox"/>		

### 이상약물반응

이상약물반응명	남자 <sup>1)</sup>		의심되는 약물 과의 관계 <sup>2)</sup>	약물에 대한 치치 <sup>3)</sup>	최종관찰결과 <sup>4)</sup>	이상약물반응의 결과(중대성: Seriousness) <sup>5)</sup>
	시작일	종료일				

① 필요시 지속기간, 의심약물 부여시작부터 반응 발현시작까지의 시간 병기  
 ② 1. 관련성이 명백함 2. 관련성이 많음 3. 관련성이 의심됨 4. 관련성이 적음 5. 관련성이 없음  
 6. 평가 불가능  
 ③ 1. 부여중지 2. 감량 3. 증량 4. 용량변화 없었음 5. 알 수 없음 6. 해당사항 없음  
 ④ 1. 회복됨/해결됨 2. 회복중임/해결중임 3. 회복되지 않음/해결되지 않음 4. 회복되었으나  
 후유증이 남음/해결되었으나 후유증이 남음 5. 사망 6. 알 수 없음  
 ⑤ 1. 사망 2. 생명을 위협 3. 입원 또는 입원기간의 연장 4. 지속적 또는 의미있는 불구나  
 기능저하 초래 5. 선천성 기형 또는 이상 초래 6. 기타 의학적으로 중요한 상황

피험자 사망 : 예  아니오       사망일 :      보고된 사망원인 :  
 부검여부 : 예  아니오  알 수 없음

약물 정보								
의심되는 약물 (상품명/성분명/제조번호)	제형/ 단위	일일용량 /용법	부여 경로	약물부여기간		적응증	사용중단/ 감량결과 <sup>①</sup>	재부약 결과 <sup>②</sup>
				시작일	종료일			
기타 병용약물								
① 1 : 이상약물반응 소실/개선 2 : 소실/개선되지 않음 3 : 사용중단/감량하지 않음 ② 1 : 이상약물반응 재발/악화 2 : 재발/악화되지 않음 3 : 재부약하지 않음								

주요 병력 및 동반 질환				
질병/수술/기타	시작일	지속 여부 (예/아니오/알수없음)	종료일	의견
폐렴 치료술	01/11/31	아니오	01/11/31	관련가능성 없음

이상약물반응 관련 약물 과거력				
약물명(보고된 대로)	부약시작일	부약종료일	적응증	이상약물반응

원인 규명을 위한 검사 결과						
날짜	검사 종류	단위	정상 하한치	정상 상한치	결과	추가정보 여부 (예/아니오)
2023.11.15	CBC				호중구감소증	
2023.11.15	CRP					
2023.11.15	ESR					

증례기술, 추가 정보 또는 보고자의 의견*					
증례기술 (○○주를 최초 투여시 병의 진행상태 및 환자의 건강 상태를 기술)					
환자명(차트번호):			피험자등록번호:		
주민등록번호:					
추가정보 :					
보고자의 의견 (○○주 투여후 나타난 환자의 증상을 기술하시고, ○○주 투여와의 인과관계에 대한 소견을 기술)					
※ 필요한 기술사항이 있는 경우 작성					
정보 제공자					
이 름	홍길동	직 위	조 교수	전공분야	종양내과
기관명	성빈센트병원	전 화	031-249-7758	F a x	031-249-7759
주 소	경기도 수원시 팔달구 지동 27번지			e-mail	gildong@abc.com
보고일 :					
보고자 :					

자료원: 식품의약품 안전청 의약품안전국(2000.12.29). 의약 65625-13553호 임상시험 이상반응 보고지침

#### 8.4 비교 약물 또는 위약 처치와 관련된 반응

비교 대조약물에 의한 이상반응이 발생한 경우 해당 비교약물 제조회사나 식품의약품 안전청에 보고해야 하며, 둘 중 어느 곳으로 보고할 것인지를 결정은 의뢰자의 책임이다. 위약과 관련된 반응은 일반적으로 보고해야 할 이상약물반응의 범주에 들지 않으며, 따라서 신속보고의 대상도 아니다.

#### 8.5 임상시험 종료 후의 이상반응

임상시험 종료 후(임상시험계획서에 규정한 종료 후 추적조사기간도 포함됨)에 발생한 심각한 이상약물반응은 시험자에 의해 의뢰자에게 보고될 수 있다. 이런 경우에는 연구보고라 해도 신속보고대상으로 간주되어야 한다. 그러므로 신속보고의 여부를 결정하기 위해서는 인과관계의 평가 및 예상되는 이상반응인지의 결정이 필요하다.

#### 8.6 시험약과의 인과관계 평가 기준 및 결과

이상반응의 정도(중증도), 시험약과의 인과관계, 예측가능성에 따라 이상반응보고가 신

속하게 이루어져야 하기 때문에 이상반응이 발생하였을 때, 해당 시험약과의 인과관계를 평가하는 일은 매우 중요하다.

시험자는 시험약과의 인과관계를 평가하기 위해 다음의 5가지 기준을 사용한다.

- 노출정도(exposure)
- 시간적 순서(time course)
- 개연성(likely cause)
- 투여 중지(dechallenge)
- 재 투여(rechallenge)

노출정도는 피험자가 실제로 약물을 투여 받은 근거자료가 있는가를 말하며, 시간적 순서는 이상반응의 발생이 연구약 투여와 적당한 시간적 순서에 따라 나타났는가를 말한다. 개연성은 시험약의 투여가 근원 질환, 다른 약물 또는 다른 요인들보다 이상반응을 설명하는 원인으로 합리적인가를 나타내며, 투여중지는 시험약의 투여중단으로 이상반응이 개선 또는 소실되었는가, 재 투여는 시험약의 반복투여로 재발하거나 악화되는가를 나타낸다<그림 8.1.>.

한편, 시험약과 이상반응과의 인과관계는 다음과 같은 5가지로 구분된다.

1) 명확히 연관이 있음(definitely related)

- 시험약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 시험약 투여와 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 어떤 이유보다 시험약 투여에 의해 가장 개연성 있게 설명된 경우
- 투여중단으로 이상반응이 사라진 경우
- 재 투여(가능한 경우) 결과가 양성인 경우
- 이상반응이 시험약 또는 동일계열의 시험약에 대해 이미 알려져 있는 정보와 일관된 양상을 보이는 경우

2) 연관이 있음(probably related)

- 시험약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 시험약 투여와 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 원인보다 시험약 투여에 의해 더욱 개연성있게 설명되는 경우
- 투여중단으로 이상반응이 사라진 경우

3) 연관의 가능성이 있음(possibly related)

- 시험약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 시험약 투여와 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 가능성 있는 원인들과 같은 수준으로 시험약에 기인한다고 판단 되는 경우
- 투여중단으로(실시된 경우) 이상반응이 사라진 경우

4) 연관이 없음(probably not related)

- 시험약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이상반응에 대해 보다 가능성 있는 원인이 있는 경우
- 투여중단 결과(실시된 경우)가 음성이거나 모호한 경우
- 재 투여(실시된 경우) 결과가 음성이거나 모호한 경우

5) 명확히 연관이 없음(definitely not related)

- 피험자/ 환자가 시험약을 투여 받지 않은 경우 또는
- 시험약 투여와 이상반응 발현간의 시간적 순서가 타당하지 않은 경우 또는
- 이상반응에 대해 다른 명백한 원인이 있는 경우

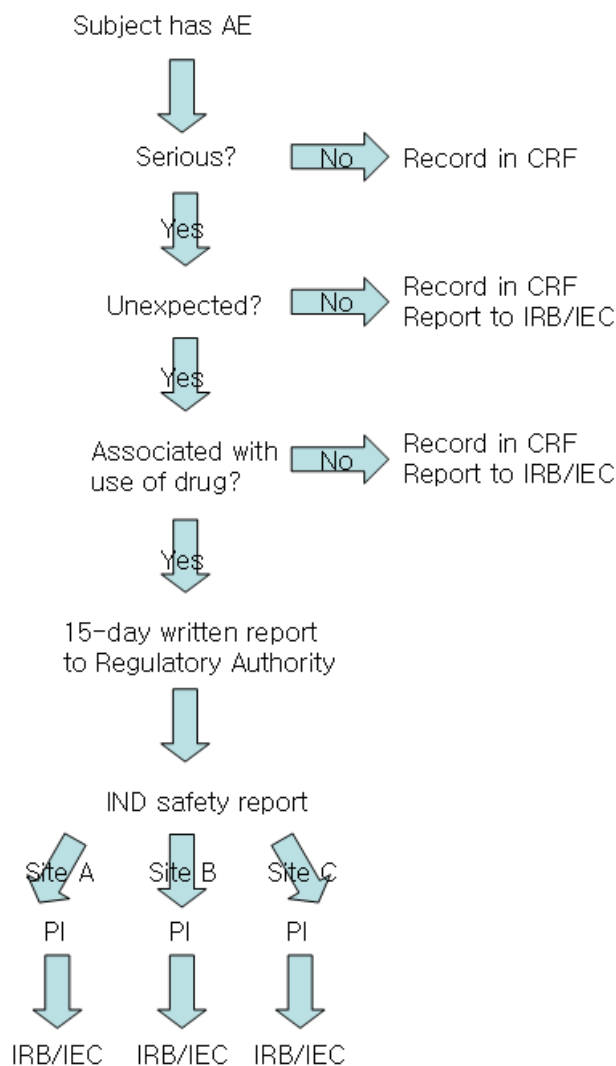


그림 8.1. 이상반응 사정 및 관리

## 제 9장 임상시험약 관리

### 학습목표

1. 임상시험약 관리와 관련 용어를 설명할 수 있다.
2. 임상시험약을 적절히 보관할 수 있다.
3. 임상시험약을 절차에 따라 반납할 수 있다.



## 9.1 임상시험약 관리

의약품임상시험관리기준(KGCP)에서는 임상시험에 사용되는 의약품(investigational product)을 임상시험용의약품 및 대조 약으로 정의하고 있다. 임상시험용의약품(시험약)은 임상시험에 사용되는 의약품 중 대조 약을 제외한 의약품으로서, 식품의약품안전청장이 정한 ‘의약품 등의 안전성·유효성 심사에 관한 규정’ 제14조 규정에 의한 의약품을 말하며, 대조 약(comparator)은 시험약과 비교할 목적으로 사용되는 위약 또는 개발 중이거나 시판 중인 의약품을 말한다.

임상시험에 사용되는 의약품의 관리에 대한 책임은 해당 시험기관의 시험책임자와 관리약사에게 있다. 시험기관의 장은 임상시험에 사용되는 의약품의 적절한 관리를 위하여 해당 시험기관의 약사 중에서 관리약사를 지정하여야 하며, 다기관 임상시험을 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. 관리 약사 또는 임상시험에 사용되는 의약품을 관리하는 시험책임자 또는 시험담당자는 임상시험에 사용되는 의약품에 대해 인수, 재고 관리, 피험자별 투약, 반납 등의 업무를 수행하고 관련 기록을 유지하여야 하며, 해당 사항을 주기적으로 시험책임자에게 알려야 한다.

## 9.2 시험약의 보관

시험약은 의뢰자가 지정한 조건과 관련 규정이 정하는 바에 따라 필수요원 외의 접근이 제한되는 장소에 다른 약들과 분리하여 보관한다. 시험약에 따른 적절한 온도 및 보관 조건 즉 냉장, 냉동, 실온, 차광을 유지한다. 개시 모임에서 구체적인 시험약 보관 조건을 확인하고 보관 장소에 대해 협의한다. 필요한 경우 냉장고, 냉동고, 향온고 등의 공간을 미리 확보하고 자동 온도 기록계, 최저/최고 온도 표시 온도계, 알람 시스템 등을 이용하여 주기적으로 온도를 관리한다.

## 9.3 시험약의 반납

복약 순응도 확인의 확실한 증거로서 미사용약과 빈 용기를 모두 반납하도록 한다. 반납의 범위는 의뢰자, 연구자와 관리약사가 미리 상의하여 결정한다.

반납 절차는 피험자가 약 수령을 위해 약국을 방문할 때, 연구 간호사가 확인, 작성한 반납 처방전과 약을 제출하고, 병동 입원의 경우에는 직접 피험자가 반납하지 못하므로 연구진이 잔량 확인 후 투약 당일에 약국으로 반납한다. 반납 처방전에 포함되어야 하는 내용으로는 과제 명, 과제번호, 시험책임자, 피험자 명, 병록번호, 피험자 번호, 반납 약 처방날짜, 반납 약 처방 방문 번호, 반납내역(반납날짜, 약명, 반납 량), 반납사유(필요한 경우) 등이 있다<표 9.1~표 9.3.>.

표 9.1. 반납 처방전 작성 예

임상시험에 사용되는 의약품 반납 처방전		
환자명 병록번호 피험자 번호	연구명 과제번호 연구책임자	
반납약 처방 날짜	관리약사	
반납 내역		
반납 날짜	임상약명	반납량
xx 병원 임상시험센터 약국		

자료원 : 서울대학병원 임상시험센터



표 9.3. 피험자에 대한 약 정보 제공지

환자명	병록번호
연구명	과제번호
시험책임자	
<p>☞ 1일 3회</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 아침, 점심, 저녁 식사 30분 전에 본 약제를 복용하십시오.</li> <li>2. 복용하고 남은 약물은 반드시 투약 받은 약국에 반납해 주십시오.</li> <li>3. 본 약물은 실온에서 보관하면 됩니다.</li> </ol>	
<p>☞ 복부 통증이 지속조리 경우에는..</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 일상적인 활동에 상당한 지장을 받을 정도의 복부 통증이 지속되는 경우에는 ‘부스코판 에이징’을 1회 1정씩 복용하십시오. 통증이 사라지지 않아, 추가로 약물을 복용하고자 하는 경우에는 적어도 3시간 정도의 간격을 두고 복용하십시오.</li> <li>2. 부스코판 에이징을 복용하신 후에는 피험자 일일기록카드에 복용일자와 복용 횟수 및 복용약을 반드시 기록해 주십시오.</li> <li>3. 복용하고 남은 약물은 반드시 투약 받은 약국에 반납해 주십시오.</li> </ol> <p style="text-align: center;">기타 문의 사항은 시험 담당자 xxx(Tel.123-4567)나 연구코디네이터 xxx(Tel.123-4567)에게 연락주시기 바랍니다.</p>	

자료원 : 서울대학병원 임상시험센터

## 제 10장 문서관리

### 학습목표

1. 문서의 기능을 설명할 수 있다.
2. 임상시험 진행시 필요한 문서의 종류를 열거하고 그 구성을 말할 수 있다.
3. 임상시험 진행시 필요한 문서의 작성원칙을 기술하고 수행할 수 있다.
4. 높은 질의 자료를 생성하고 신뢰성 보증(QA)을 할 수 있다.
5. 문서보관방법을 설명할 수 있다.



임상시험 문서라 함은 해당 임상시험의 배경이나 근거를 제공하기 위해 임상시험의 목적, 연구방법론, 통계학적 측면, 관련 조직 등이 기술된 임상시험계획서, 피험자로부터 얻은 모든 연구 자료를 기록하도록 고안된 증례기록서, 임상시험을 재현 또는 평가하는데 필요한 모든 자료가 기록된 원본 문서인 근거문서, 임상시험으로부터 얻어진 자료를 검증할 수 있도록 해주는 기본문서 등으로 구성된다. 이 장에서는 임상시험 문서들의 기능과 종류, 작성원칙, 신뢰성 보증(QA), 보관방법 등 문서와 관련된 내용을 포괄적으로 다루고자 한다. 각 문서의 정의는 <부록 I>에 있는 의약품임상시험 관리기준(KGCP) 제 1장 2조를 참조할 수 있다.

## 10.1 문서의 기능

임상시험 문서는 연구수행의 가장 중요한 부분의 하나로 모든 자료의 수집은 시험자/시험기관이 임상시험을 성공적으로 관리하기 위해 반드시 필요하다. 완전하고 정확하며 적절한 임상시험 문서들은 다음과 같은 기능을 가진다.

- 1) 임상시험에 필요한 자료를 정확하고 효율적으로 획득하기 위해 필요하다.
- 2) 피험자들이 받아야 할 치료를 받았다는 것을 나타내는 유일한 증거이므로 피험자의 안전, 권리, 안녕을 보호하기 위해 필요하다.
- 3) 임상시험의 안전성과 효율성 결과를 분석하는 근거가 된다.
- 4) 임상시험이 프로토콜에 따라 수행되었음을 입증한다.
- 5) 감사와 실태조사에서 수집된 자료가 정확히 관찰 보고되었음을 입증한다.

기록이 부적절할 경우에는 실태조사나 감사의 주요한 결함이 되고 의뢰자/임상시험수탁기관(Contract Research Organization, CRO)과 임상시험 실시기관 간의 분쟁의 원인이 된다.

## 10.2 문서의 종류 및 구성

### 10.2.1 임상시험계획서

임상시험계획서(protocol)는 연구에 대한 계획이며 임상시험이 어떻게 진행될 것인지를 기술하고 있다. 임상시험계획서가 잘 작성된다면 연구 설계는 명확하며 연구는 규정당국을 포함한 학계에서 수용될 수 있는 타당한 자료를 생성할 수 있을 것이다. 비록 연구코디네이터가 임상시험계획서를 작성하지는 않지만 임상시험계획서의 기본을 이해한다는 것은 매우 중요하다. 임상시험계획서는 임상시험의 기본적인 도구이며 연구코디네이터가 조정하는 모든 임상시험에서 사용될 것이다. 임상시험의 기본을 안다는 것은 연구코디네이터가 더 효과적이고 업무를 더 쉽게 할 수 있도록 한다.

연구코디네이터는 임상시험계획서를 읽을 수 있어야 하며 중요한 의학적인 정보 뿐만 아니라 임상시험에 중요한 모든 요소들을 포함하고 있는지를 결정할 수 있어야 한다. 연

구코디네이터는 임상시험계획서가 논리적으로 실현가능한지를 결정할 수 있어야 한다.

### 1) 임상시험계획서의 형식

형식들은 회사마다 다양할 것이며 같은 회사에서도 작성자에 따라 다를 것이다. 구성은 연구의 치료 영역에 따라 달라질 것이다. 많은 의뢰자들은 임상시험계획서들에 대해 그들의 표준작업지침서(Standard Operation Procedures, SOPs)에서 명시한대로 미리 지정된 형식을 가지고 있다. 또한 물질의 개발단계에 따라 임상시험계획서에 차이가 있을 수 있다. 제 1상 임상시험계획서들은 제 2상 및 제 3상에 비해 좀 더 융통성이 있으며 덜 세부적이다. 왜냐하면 제 1상 시험들은 개발프로그램의 초기이고 사람에게서 연구약물이 어떻게 작용할지에 대해 거의 알려진 것이 없기 때문이다.

### 2) 임상시험계획서의 구성요소

약사법(2004)에서는 임상시험계획서에 포함되어야 할 사항으로 다음을 제시하고 있다 <표 10.1.>.

표 10.1. 임상시험계획서에 포함되어야 할 기본 항목

(1) 임상시험의 명칭 및 단계
(2) 임상시험실시기관명 및 주소
(3) 임상시험책임자, 담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명
(4) 임상시험용의약품 관리약사의 성명 및 직명
(5) 임상시험의뢰자명 및 주소
(6) 임상시험의 목적 및 배경
(7) 임상시험용의약품의 코드명이나 주성분의 일반 명, 원료약품 및 그 분량제형 등
(8) 대상 질환
(9) 피험자의 선정기준, 제외기준, 목표피험자의 수 및 그 근거
(10) 임상시험의 기간
(11) 임상시험방법 (투여량, 투여방법, 투여기간, 병용요법 등)
(12) 관찰 항목, 임상검사항목 및 관찰검사 방법
(13) 예측부작용 및 '사용상의 주의사항'
(14) 중지 및 탈락기준
(15) 효과 평가기준, 평가방법 및 해석 방법(통계 분석 방법)
(16) 부작용을 포함한 안전성의 평가기준, 평가방법 및 보고 방법
(17) 피험자 동의서 양식
(18) 임상시험 후 피험자의 진료 및 치료기준
(19) 피험자의 안전보호에 관한 대책

자료원: 약사법(2004)

(1) 임상시험의 명칭 및 단계

임상시험 명칭은 다른 유사한 연구와 구분될 수 있도록 충분히 세부적이어야 한다. 읽는 사람이 약물, 질병, 설계, 그리고 연구단계 등을 알 수 있도록 연구에 대한 간략한 설명이어야 한다.

예) 불안 환자를 대상으로 (연구약물)에 대한 12주간 고정용량, 무작위배정, 위약 대조군, 평행, 이중 맹검, 제 3상 다기관 임상시험

(2) 임상시험의 실시기관명 및 주소

임상시험 실시기관이 정해졌다면 모든 실시기관의 이름과 주소를 나열한다.

(3) 임상시험의 책임자, 담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명

- ① 시험책임자 : 연구를 진행할 연구자의 이름과 주소
- ② 일부 계획서들은 통계학자, 임상시험 모니터요원(Clinical Research Associate, CRA), 시험담당자, 연구코디네이터, 그리고 실험실 연락처 등을 포함한 표지 페이지들이 있다. 그러나 이들은 선택사항이다.

(4) 임상시험용 의약품등을 관리하는 약사의 성명 및 직명

(5) 임상시험의 의뢰자명 및 주소

- ① 의뢰자 대표의 이름과 주소
- ② 모니터요원의 이름과 연락처

(6) 임상시험의 목적 및 배경

임상시험의 주요 목적들을 서술한다. 1차와 2차 목적으로 명확히 제시되어야하고 그들을 충족시키는데 사용될 종속변수를 제시해야 한다. 1차 종속변수는 일반적으로 연구되어야할 주요 효율성 매개변수이다. 2차 종속변수는 대체로 임상적인 중요성이 낮은 효율성 변수와 임상시험의 안전성 매개변수들로 구성된다. 연구가 치료법들 간의 차이점이나 유사성을 보이려고 하는지를 서술한다(이도 역시 연구 설계에 포함될 수 있다).

예) 1차적인 목적은 (연구약물)이 불안환자를 대상으로 한 단기간(12주) 치료에서 위약보다 더 효과적인지를 보는 것이다. 2차 목적은 (연구약물)에 대한 단기간의 안전성에 대한 정보를 얻는 것이다.

배경에서는 연구를 수행하는 이유를 제시해야 하고 이전이 연구들 및 전반적인 개발계획과 함께 배치한다. 만약 배경이 길어지면 부제목을 사용하며, 배경에는 일반적으로 다음과 같은 사항을 포함한다.

- ① 의학적인 사용 필요성과 근거를 포함하는 연구약물에 대한 간략한 논의
- ② 사용에 대한 근거를 포함한 설계와 주요 endpoint에 대한 설명
- ③ 같은 처치에 대해 다른 유사한 계획서와 이 계획서의 차이에 대한 설명
- ④ 피험자들이 연구될 환경에 대한 언급(외래, 입원 등)

- ⑤ 참고자료들을 통한 용량과 용법에 대한 근거
- ⑥ 연구 대조군(예, 위약) 혹은 대조 약에 대한 설명 및 사용 근거
- ⑦ 연구의 절차 및 길이에 대한 일반적인 설명

(7) 임상시험용 의약품등의 코드명이나 주성분의 일반 명, 원료약품 및 그 분량, 제형 등 : 연구 설계에 따라 연구약물, 대조약물, 위약 등 해당되는 모든 임상시험용 의약품을 제시한다.

(8) 대상 질환

임상시험에 참여하게 될 피험자의 유형에 대한 간략하게 기술한다.

예) 피험자는 남자 혹은 여자일 것이며, 18세 이상, 불안환자로 진단받고 임상적으로 관련된 동반된 신경·병리학적 질환이 없는 사람이다.

(9) 피험자의 선정기준, 제외기준, 목표한 피험자의 수 및 그 근거

이 부분에서는 등록될 피험자의 수를 포함한 임상시험 집단에 대한 설명이 포함될 것이다. 적절하다면 등록될 최대한의 피험자수와 계획서의 목적을 달성하기 위해 필요한 최소한의 수 사이의 구분이 있을 것이다.

예) 각 치료 군에 440명의 피험자가 참여하여 전체적으로 880명의 피험자가 참여할 것이다.

① 피험자 선별 기준(선정기준 및 제외기준)이 포함되어야 한다.

- 피험자의 적합성 평가를 위한 각 요구사항에 대한 설명. 만약 기준에 제외사항이 있다면 기술되어야 한다.
- 특수 질병 관련 기준
- 선정기준으로써 서면동의서에 자발적으로 서명
- 허용되는 병용약물 및 허용되지 않는 병용약물
- 피험자를 제외시켜야 할 기준 : 다른 임상시험용 약물을 복용한 피험자나 최근에 제시된 기간 내에(예, 30일) 임상시험용 약물을 복용한 적이 있는 사람은 거의 항상 제외된다.

② 언제 등록기준이 적합해야하는지에 대한 설명을 포함한다.

예) 스크리닝 시간 이전이나 이후, 휴약기(washout) 기간 이후 등

일부 임상시험에서는 기본적인 연구 기준에 적합한 피험자들이 스크리닝 기간에 등록된다. 이 기간 동안 피험자가 전체 임상시험에 들어오는데 필요한 추가적인 기준들을 충족시키는지 결정하기 위해 다양한 검사들(예, 신체검진, 임상실험실 검사)이 수행된다. 휴약기는 피험자가 그들의 현재(연구용이 아닌) 약물을 끊는 기간이다. 이런 약물들의 잔류효과가 사라지는데 필요한 시간이 지난 후에 피험자들은 임상시험에 참여하게 된다.

(10) 임상시험의 기간

임상시험 기간은 스크리닝과 모든 추적관찰을 포함하여 피험자가 연구에 참여하게 되

는 전체 기간을 말한다..

예) 임상시험을 완료하는 피험자들은 12주 동안 연구에 참여하게 될 것이다.

(11) 임상시험의 방법(투여·사용량, 투여·사용방법, 투여·사용기간, 병용요법 등)

- ① 복합물의 일반명과 상품명(있다면) 예) alprazolam(Xanax®)
- ② 용량 형태. 예) 0.25mg 정
- ③ 투약경로. 예) 경구
- ④ 용량 및 용법. 예) 0.25mg 하루 세 번
- ⑤ 투여기간

임상시험용 의약품이 투약될 기간. 만약 치료가 지속적이지 않다면 설명이 되어야 한다.

예) 피험자들은 10주 동안 치료될 것이다. 그런 다음 2주간의 단일 맹검으로 점차 줄이는 기간을 보낼 것이다.

이 부분에서는 임상시험용 의약품과 위약을 포함한 모든 대조약물에 대해 아래 정보들이 제공되어야 한다.

- ① 일반 명, 화학 명, 상품명(알려졌다면)
- ② 위약의 성분
- ③ 개괄적인 말로 용량과 성분. 약물이 lactose같이 일부 피험자에게 민감할 수 있는 첨가제를 포함하고 있다면 그에 대한 언급이 있어야 한다.
- ④ 포장(예, 약병, blister)
- ⑤ 특수한 저장 과정과 안전성 관련사항. 만약 약물이 재구성이 필요하다면 재구성 형태에서의 안전성이 서술되어야 한다.
- ⑥ 투약 경로
  - 모든 특수한 지침서를 포함한다. 약물 재구성 혹은 개별적 용량 비와 관련된 세부적인 지침을 포함한다. 만약 정맥내로 주입된다면 주입속도를 명시한다.
  - 각 용량에 대한 용법과 시간간격. 모든 약물을 복용하지 않는 기간이나 휴약 기간을 포함한 투여기간을 명확히 제시한다. 가능하다면 식사와 관련된 투여시간을 명시한다.
    - 용량과 용법에 대한 근거
    - 필요한 경우 용량조절 절차
    - 이행도 변수 예) 허용된 미복용 횟수 등

(12) 관찰항목·임상검사항목 및 관찰검사방법

- ① 필요한 절차, 검사 등에 대한 일반적인 설명.
- ② 스크리닝 절차에는 다음 사항들이 포함된다.
  - 연구 등록을 위해 피험자를 선별하는 것과 관련된 모든 행위와 검사들에 대한 설명
  - 검사, 식사 혹은 치료 시작과 관련된 타이밍 설명

- 스크리닝 검사의 결과가 그룹 내 비교에 대한 기초 자료로 이용될 경우 그에 대한 언급
- 필요하다면 모든 병용약물이 중단에 대한 설명
- ③ 각 방문에서 시행될 각 이벤트, 절차, 관찰, 평가 등을 한눈에 보여주는 전반적인 연구진행표가 포함되어야 하며 구체적인 내용은 다음과 같다.
  - 각 시기를 명확하게 정의한다.
  - 각 연구시기동안 이루어지는 모든 연구행위, 관찰사항, 평가 등은 목록으로 제시되어야 하고 정의한다.
  - 어떤 기간 동안(주로 스크리닝 기간) 어떤 비연구약물이 중단 되어야 한다면, 그 절차가 제시한다.
  - 각 방문시기에 대한 허용 가능한 “treatment window”를 제시한다.
  - 연구약물을 서서히 줄여야 한다면, 따라야할 특수한 용량 조절과 시간 일정을 포함한 정확한 절차를 제시한다.
- ③ 임상적 사정도 이 부분에 포함되어야 하며 다음과 같다.
  - 각 연구기간동안 다양한 관찰 및 사정에 대한 특수한 기준
  - 다른 곳에서 언급되지 않았다면 특수한 endpoint나 사정도구의 선택에 대한 근거
  - 사정이 이뤄져야하는 특수한 환경이나 사용되어야 할 특수한 장비
  - 피험자 상태의 뚜렷한 개선이나 악화가 있다면 피험자 치료를 바꾸는 기준이나 규칙.

(13) 예측 부작용 및 사용상의 주의사항

유해사례와 유해사례 보고를 언급하는 명백한 부분이 있어야한다. 이 부분은 시험 물질이나 절차의 사용과 관련된 위험 및 잠재적인 이점을 간단히 요약한다. 이 부분은 동의서와 일치해야 한다.

(14) 중지·탈락 기준

이 부분에서는 탈락된 피험자가 대체될 것인지와 대체와 관련된 모든 상황에 대해 설명해야한다. 만약 대체가 허용된다면 임상시험계획서에는 대체된 피험자가 치료 군에 어떻게 배정할 것인지에 대해 서술되어야 한다.

(15) 효과 평가기준, 평가방법 및 해석방법(통계분석방법)

분석 계획에 포함될 수 있는 항목들은 다음과 같다.

- ① 일반적인 연구 설계 이슈에 대한 논의
- ② 계획된 표본 수, 그것을 선택한 이유, 그리고 검증력 계산 등에 대한 언급
- ③ 연구 변수들에 대한 분류(예, 일차 대 이차)
- ④ 사용될 통계 모델 확인
- ⑤ 모든 하부그룹분석(subgroup analysis)을 포함한 특수 분석에 대한 설명

- ⑥ 모든 계획된 중간분석의 목적 및 시기에 대한 정보
- ⑦ 누락 혹은 평가 불가능한 자료의 처리

(16) 부작용을 포함한 안전성의 평가기준, 평가방법 및 보고방법

(17) 피험자 동의서 양식

서면동의에 대한 부분은 종종 임상시험계획서 본문에 들어있으며 종종 부록에 들어있기도 하다. 서면동의서와 관련하여 계획서부분에 포함되어야 할 사항은 다음과 같다.

- ① 피험자가 모든 연구관련 행위들에 참여하기 전에 동의를 얻어야 한다는 요구사항을 강조하고 서면동의 요구사항의 완전한 설명
- ② 동의에 대한 임상시험심사위원회(IRB) 승인을 얻어야하는 연구자의 책임
- ③ 미성년자처럼 취약한 환경에 있는 피험자 군이 있을 경우 연구에 특별한 지침이 포함될 것이다.

(18) 피해자 보상에 대한 규약

(19) 임상시험 후 피험자의 진료 및 치료기준

(20) 피험자의 안전보호에 관한 대책

(21) 그 밖에 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항

- ① 임상시험계획서 번호 : 임상시험계획서를 구분하는 번호이어야 한다. 대부분의 의뢰자들은 연구 뿐 만 아니라 약물을 구분하는 이 번호를 결정하는 특별한 절차를 가지고 있다.

예) 12AB345/0021, 12AB345는 약물 식별자이고 0021은 약물개발 프로그램 내에서 임상시험계획서를 나타낸다.

- ② 날짜 : 임상시험계획서들은 구분을 위해 날짜를 기재해야하고 그에 따라 다양한 버전들이 있을 수 있다.
- ③ 임상시험계획서 요약  
임상시험계획서 요약은 연구에 대한 개요를 잘 보여주며 매우 권장된다. 의뢰자는 잠재적인 연구자를 인터뷰할 때나 심지어 전체 임상시험계획서가 아직 완성되지 않았을 때 실시기관에 요약서를 보낼 수 있다. 요약서는 잠재적인 연구자들이 이 연구에 관심이 있는지와 연구를 수행한 능력이 되는지를 결정하는데 필요한 충분한 정보를 제공 할 수 있다 요약서는 일반적으로 1~2장 분량이며, 계획서 제목, 연구목적, 연구 대상, 연구설계, 연구약물, 치료기간, 방법 및 자료, 피험자 참여 기간, 예상되는 최대 피험자 수, 실시기관의 수(정해진 경우) 등을 포함한다.
- ④ 목차(Table of Contents)
- ⑤ 무작위배정과 이중 맹검(눈가림)

이 부분은 모든 증화방법을 포함한 무작위배정과 눈가림 과정을 설명해야한다. 또한 필요한 경우 눈가림을 해제하는 방법도 포함해야한다.

⑥ 자료기록 지침

- 자료가 어떻게 수집될 것인가에 대한 지침. 만약 세부적인 지침들이 준비되었다면 그들의 위치를 제시한다.(예, 연구 매뉴얼, 별첨 등)
- 근거문서의 사용 및 관리에 대한 논의
- 오류를 정정하는 과정에 대한 논의

⑦ 자료의 신뢰성보장(data Quality Assurance)

- 피험자의 이행을 관찰하기 위한 절차를 기술
- 실시기관 직원들이 타당한 자료를 얻기 위한 모든 특별한 교육이나 다른 측정 방법들에 대한 기술
- 근거자료 검토에 대한 토론
- 임상시험 관리기준(Good Clinical Practice, GCP) 참고자료 제공

⑧ 참고문헌

⑨ 별첨

임상시험 계획서의 본문에 위치할 경우 혼돈스러울 수 있는 세부적인 정보들을 제시하는데 사용될 수 있다.

10.2.2 증례기록서



증례기록서는 임상시험동안 각 피험자들에 대해 계획서에서 요구한 자료들을 기록하는데 이용된다. 증례기록서는 연구 자료의 수집을 표준화하고 연구의 의학, 통계학, 규정 그리고 자료 관리 요구들이 충족되도록 돕는다. 이는 연구를 전달 가능한 것으로 만들며 모든 약물/기구의 분석에 대해 기초를 형성한다. 증례기록서와 관련된 업무는 연구코디네이터의 업무 부담에 중요한 부분이며 임상시험수행에 주요한 요소이다.

1) 증례기록서 기록항목

증례기록서 작성은 연구목적에 충실하게 작성되어야 한다. 불필요한 자료를 모으지 말아야 하며, 연구목적에 필요한 자료는 모두 포함해야 한다<표 10.2.>. 단, 제 1상 임상시험에서 약동학적 분석을 위한 혈액, 소변의 채혈/채뇨시각은 있지만 약물 농도는 기입하지 않는 경우가 더 많은데, 농도분석 결과가 임상시험 종료 후에 나올 수 있기 때문이다.

표 10.2. 불필요한 자료의 예

1. 임상병리 검사결과에서 자동으로 출력해주는 값들  
일반혈액검사에서 MCV, MCHC, RDW, PDW 등과 같이 계획서에는 없지만 자동으로 출력되는 값이 있다. 무료라고 해서 포함시키는 것은 좋지 않다.
2. 검사 날짜  
근거문서(source document)에 검체 접수일시, 보고일시, 보고자 등이 출력된다하여 모두 증례기록서에 옮겨 적을 필요는 없다.
3. 피험자 일지  
피험자 식사, 취침, 활동 일지, 자세 등의 내용을 기록한 일지가 있을 때 이를 옮겨 적을 필요가 있는지 고려한 후 증례기록서를 설계해야 하는데, 연구목적(효능과 안전성)과 관련이 없으며 통계분석의 대상이 아닌 경우에는 증례기록서로 옮겨 적지 말고 다만 근원 서류로만 남겨둔다.

2) 증례기록서의 구성

- (1) 표지 : 제목, 의뢰/실시기관, 피험자 ID, 이니셜, 시험책임자/담당자
- (2) 머리글 : 이니셜, 연구번호, 페이지의 정보, 관련된 날짜, 연구 명, 의뢰자명,
- (3) 인구학적 자료(Demographic Data) : 주소, 생일(또는 나이), 성별, 결혼여부, 인종, 교육, 키, 체중
- (4) 선정/제외기준
- (5) 일반적인 과거 력/평가될 치료적 문제점에 초점을 둔 특수한 과거력
- (6) 활력징후, 신체검진 : 전체 및 축소형 검사 모두 양식이 준비되어야 한다.
- (7) 임상실험실검사 : 일반화학검사, 일반혈액 및 뇨, 대변 등 검사
- (8) 불법 약물에 대한 소변검사
- (9) 투약 후 시간 대 약물 혹은 대사물질의 농도
- (10) 심전도
- (11) 방사선 보고서/다른 임상실험실적 검사(예, 병리학 보고서, 생물학적 검체, 생리학 적 검사)
- (12) 다른 특수 검사
- (13) 약물 용량/이행도 기록 : 처방된 그리고 실제 매일 매주 혹은 매달 용량 및 복용 여부 확인
- (14) 임상 전반적인 소견/(삶의 질 평가)
- (15) 이상반응 : 임상시험을 위한 요약 형식/발생 및 종료시간과 발생빈도를 적는 일반 형식/발생과 종료의 정확한 시간을 적는 특수한 양식

- (16) 병용약물
- (17) 누락변경사항
- (18) 임상시험간의 일관적이고 유사한 효율성 평가
- (19) 임상시험이 정상적으로 종료된 후에 피험자 추후관리에 대한 종료 후 기록
- (20) 피험자의 조기 종료/종료보고

### 3) 증례기록서 유형

증례기록서의 구성요소를 어떠한 양상으로 구성하느냐에 따라 내용별(form by form) 또는 방문별(visit by visit) 혼합형 형태 등으로 크게 구분되는데 어떠한 유형을 구성할 것인지는 경험이 많은 연구코디네이터와 상의하는 것이 도움이 된다.

CRF에서 수집하는 자료

- ① 기본자료(인구학적 정보, screening data)
- ② 약동학 분석을 위한 채혈/채뇨 자료
- ③ 안전성 자료(safety data)
- ④ 유효성 자료(effectiveness data)

#### (1) 내용별(form by form )

같은 내용끼리 묶어놓은 것으로 각 내용별 시간적 경과에 따른 변화경향을 악하기 좋은 장점이 있지만 작성이 어렵고, 동일한 방문일자에 여러 부분을 찾아서 기록해야 하는 단점이 있다.

#### (2) 방문별(visit by visit)

매 방문시마다 행해지는 활동별로 묶어놓은 것으로 동일한 방문 일에 기록해야 하는 내용이 빠짐없이 비교적 쉽게 기록될 수 있다는 장점이 있지만 자료의 변화양상을 파악하기는 어렵다.

증례기록서에 매 방문 때마다 시행되어야 할 각각의 절차, 검사를 제시하는 분리된 체크리스트를 포함하는 것이 좋다. 이는 시험자로 하여금 매 방문 시에 수행해야 할 검사나 절차를 생략하지 않고 수행하게 도와준다. 체크리스트 뒤에 각 항목이 기록되어있는 증례기록서 페이지를 적어두거나 checkbox를 두어 완료 후 표시하도록 할 수도 있다. 증례기록서 앞부분에 전체적인 스케줄을 기록한 흐름도(flow chart)를 배치하는 것도 유용하다. 이는 특히 장기간 진행되면서 피험자가 동시에 시작되지 않는 임상시험에서 체크리스트 처럼 사용된다.

#### (3) 혼합된 형태

자세히 관찰해야 하는 중요한 특수 항목은 내용별로, 그렇지 않은 부분은 방문별로 구성한다.

#### 4) 증례기록서 제본(binding)

증례기록서 낱장을 추가로 삽입할 수 있도록 되어 있는 바인더형이 제본된 것보다 편리하다. 스크리닝, 첫 번째 방문, 사례 종료 등 섹션 별로 다른 색으로 구성하거나, 색인표(side tab)를 붙여 찾기 편리하게 하는 것이 좋다. 여러 연구를 동시에 진행하는 경우 바인더 색깔을 달리하는 것이 좋고 같은 연구에서도 여러 그룹이 있는 경우 그룹마다 색깔을 달리하는 것이 구분하는데 좋다. 부분적인 증례기록서 세트는 증례기록서를 작성할 당사자(시험자, 연구코디네이터 등)에게 나누어 작성하게 한 후 다시 합친다.

일반적으로 하나의 임상시험 실시기관에서는 한 사람이 증례기록서의 모든 자료를 입력하는 것이 선호되지만 이것이 불가능할 경우에는 최소한의 사람이 증례기록서 작성에 참여하도록 한다. 대부분의 경우 내용에 따라 서로 다른 연구팀원이 작성하게 된다. 예를 들어 시험자는 신체검진부분을, 연구코디네이터는 임상검사실결과의 기입을 담당한다.

#### 5) 증례기록서 용지 및 사본

NCR(no carbon required) 용지는 기록용 첫 장은 보기가 좋으나, 뒤쪽의 사본은 매우 품질이 떨어지고 잘 안 보이는 경우가 많으므로 일반적으로 권장되지 않으며, 증례기록서 사본을 작성하기 위해서는 일반복사(photocopy)가 더 바람직하다. 만약 NCR 용지를 사용할 경우 서로 다른 색을 사용하여 시험자와 의뢰자가 보관할 부분을 구분하는 것이 좋다.

#### 6) 증례기록서 서명

시험자가 각 피험자의 증례기록서에 서명하는 것은 중요하다.

- ① 각 페이지마다 서명(날짜) 기록
- ② 첫 페이지 또는 마지막 페이지만 서명하는 경우
- ③ 각 페이지에는 시험자의 이니셜(가능하면 날짜)을 쓰고 마지막 페이지에 서명하는 경우
- ④ 오직 마지막 페이지에만 서명하게 하는 경우

서명 위치는 1상 시험의 경우 매 페이지마다 하는 것이 바람직하지만, 3상 시험에서는 매 방문마다 1회씩 하도록 하는 것이 편리하다. 시험책임자는 case conclusion에만 기록해도 되도록 하고 나머지 서명은 시험담당자가 가능하도록 한다. 기록자와 시험담당자가 다른 경우에는 기록자 서명부분을 두는 것도 바람직하다.

### 10.2.3 전자 증례기록서(e-CRF)

임상시험을 수행하는 대부분의 사람들은 문서 임상시험에 익숙해져있다. 증례기록서는 잘 알려진 처리 과정이고 완벽하게 검증되었으며, 각각 그리고 모든 사람들이 증례기록서에 대한 역할을 암기하고 있다. 문서는 익숙하고 쉽게 이용가능하며 오래 지속되어왔다. 그러나 최근에는 전자 임상시험(e-trial)에 대한 관심이 증가하면서 전자 증례기록서에 대한 관심도 증가하고 있다. 전자증례기록서의 장점은 배포 및 회수가 빨라지고 자료를 데이터베이스에 입력하여 더 빨리 이용할 수 있고 자료처리가 더 빨리 수행되어 전체 임상

시험 기간을 축소시킴으로써 경쟁력을 가질 수 있다는 것이다. 그러나 전자증례기록서 사용의 전자 자료수집(electronic data capture, EDC)의 기반이 마련되어야한다는 전제조건이 있다. 현재까지 조사로는 전자 자료 수집은 비용에 비해 효율성이 낮아 비경제적이라고 알려지고 있다.

타당성 있는 전자 증례기록서를 만드는데 시간이 너무 많이 걸리고 연구팀이 전자증례기록서의 배치와 특히 업데이트를 관리하기 어려워 별도의 특수한 교육이 필요하다. 또한 가장 큰 문제점으로 피험자들의 정보에 대한 비밀성 보장이 확보되지 않은 상태여서 실용화 하는데는 시간이 더 소요될 예정이다. 현재 국내에서는 전자증례기록서가 규정당국에서 완전히 승인되지 않은 상태여서 일부 다 국가임상시험에서만 극히 드물게 사용되며 국내 규정당국의 허가를 위해서는 대부분 문서 증례기록서와 병행되어 사용하여야 한다.

#### 10.2.4 근거문서

근거문서는 자료가 처음으로 기록된 모든 문서이다. 근거문서는 피험자가 있는지를 증명하며, 증례기록서에 있는 자료들이 자료의 통합성을 증명하는 근거문서에 있는 정보들과 일치하는지를 검증하는 데 활용된다. 모니터요원은 모니터링동안 피험자의 존재여부에 관심을 가지며 피험자의 이름과 병록번호 정보는 의무기록지의 다른 정보들과 일치해야 한다. 또한 일상적인 의무기록지는 임상검사 결과지나 다른 검사 결과지를 포함하고 있을 것이다. 이런 정보는 임상시험에 들어온 사람이 실제로 존재한다는 것을 나타낸다. 증례기록서에 있는 자료들이 근거문서에 담긴 자료와 일치할 때 연구동안 수집된 정보들의 질과 정확도가 보장된다. 증례기록서에 기재된 모든 사항들이 근거문서의 기재사항과 맞아떨어질 필요는 없으나 두 곳 모두에 적합한 자료의 경우 일치해야 한다.

많은 의뢰자들은 실시기관에 사용할 근거문서 형식을 제공하거나 임상시험동안 사용될 근거문서 개발을 연구코디네이터에게 맡긴다. 모니터는 증례기록서 기록과 상응하는 근거자료가 어디에 있는지, 서로 일치하는지를 검증한다. 때에 따라 증례기록서에 직접 원본자료수집이 이뤄질 수 있다. 이런 경우 증례기록서는 근거문서가 된다. 이는 평가척도(rating scale)에서 흔히 보여진다. Hamilton의 우울척도와 같은 것은 나중에 옮겨 적는 것에 비해 증례기록서에 직접 수집하는 것이 더 쉽기 때문이다. 이렇게 하는 것은 잘못된 것이 아니지만 임상시험계획서에 이렇게 행해질 것이라고 기록을 남겨야 한다.

워크시트는 근거문서의 한 종류로서 증례기록서 전체를 사용하기에 불편한 상황이나 침상 결에서 자료 수집을 위해 준비되고 사용된다. 2~3개의 기본 디자인으로 대부분의 연구에 변형해서 이용할 수 있어 널리 이용된다. 가장 빠른 시기에 가장 정확한 자료를 보관하기 위한 가장 효율적인 양식을 찾아야 한다. 임상시험계획서에 따라 각 환자별, 방문시기별 흐름도나 워크시트를 만들어두면 증례 기록서 검토 시에도 유용하게 사용할 수 있다.

워크시트를 최대한으로 이용하려면 연구에서 수집되도록 요구하는 근거자료를 충족시키도록 고안하고, 프로토콜이 수정될 때 함께 수정한다. 누락항목(missing item)이나 다른 정보를 설명할 비고란을 마련하며, 워크시트를 수정하는 경우 증례기록서 수정 때와 마찬가지로 서명과 날짜를 기입한다. 연구가 시작되기 전에 사용을 공식적으로 합의하도록 하

며, 표준작업지침서에 누가 워크시트에 서명하고 날짜를 기입할 것인지를 명시해 둔다. 임상시험 진행단계별로 이용될 수 있는 근거문서는 <표 10.3.>과 같다.

표 10.3. 임상시험 진행단계별 흔히 사용되는 근거문서

임상시험 실시 전	임상시험 실시 중	임상시험 종료 후
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 임상시험계획서 검토지</li> <li>- 물품 입고고 기록지</li> <li>- 사전모임 회의록</li> <li>- 스크리닝 기록지</li> <li>- 전화연락 기록지</li> <li>- 워크시트</li> <li>- 근거문서 운용 기록지 (modus operandi)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 스크리닝 진행로그</li> <li>- 피험자 등재기록</li> <li>- 모니터 방문 기록지</li> <li>- 이상반응 기록지</li> <li>- 다음 방문 안내문</li> <li>- 온도기록지시</li> <li>- Calibration Logs</li> <li>- 검체관리 로그</li> <li>- 검체/문서 운송로그</li> <li>- 피험자 동의서</li> <li>- 과거병력(피험자 기록지 또는 의무기록지)</li> <li>- 각종 검사결과지</li> <li>- 의약품 처방기록</li> <li>- 이행도 확인서</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 기록수정 사항</li> <li>- 임상시험 요약지</li> <li>- 피험자 식별코드 명단</li> <li>- 실태조사 점검지</li> </ul>

### 10.2.5 기본문서

임상시험 관리기준(KGCP)에서 요구하는 실시기관에서 보관해야 하는 기본문서는 크게 임상시험의 진행단계에 따라 임상시험 실시 전, 임상시험 실시 중, 및 임상시험 완료 또는 종료 후로 나뉘어 진다. 기본문서의 종류는 다음과 같으며, 이러한 기본문서를 모아 시험자파일(investigator file)을 작성하게 된다<표 10.4.>. 한편, 시험자 측 및 의뢰자 측에서 갖추어야 할 기본문서의 종류, 목적 및 보관 장소는 < 부록 I >에 있는 KGCP (2001)를 참고할 수 있다.

#### 표 10.4. 시험자파일(예)

1. Investigational Drug Brochure (English & Korean)
2. Approved Protocol and Modifications (Korean)
3. Sample Case Report Form
4. Annotated Case Report Form
5. Signed Protocol Signature Sheet (PD01)
6. Eligibility Screening Forms(ESFs)
7. Informed CFs - Signed and Blank + Subject Information Sheet
8. 증례기록서 Document Transmittal Form(F48)
9. Discrepancy Reports
10. IRB approval & IRB Composition
11. Regulatory Authority Approval
12. Signed Contract
13. ICH GCP Guideline / KGCP
14. CVs of investi. and sub-investi.
15. Subject Enrollment and Identification Code List & Screening Failure Log
16. Correspond. with Sponsor and IRB
17. Lab Accreditation and Lab Normal Values Form(PD24)
18. Monitoring Log
19. SAE Reporting Forms
20. Authorization Form(PD38)
21. Drug Dispensing/Return Logs, Receipts
22. Notice of Investigational Drug Disposition Form (PD62)
23. Final Study Reports

### 10.3 작성요건

#### 10.3.1 증례기록서

증례기록서에 기입된 자료들은 정확하고 완전하고 읽기 쉬워야하므로 연구코디네이터는 각 항목들이 완전하고 모든 빈칸이 채워졌는지를 확인해야한다. 대답들이 범주 내에 있는지, 권한이 있는 사람에 의해 적절하게 서명되었는지, 피험자 및 연구를 확인하는 항목이 기재된 각 페이지들의 윗부분인 머리글이 완전하고 정확한지 등을 확인한다. 다음으로 매 방문시마다 필요한 모든 페이지를 확인한다. 완전성, 정확한 날짜, 그리고 허용된

기간 내에 방문이 이루어졌는지, 절차들의 시기가 적절했는지를 확실히 점검해야한다. 예를 들어 만약 채혈 뒤에 또 다른 행위를 해야 한다면, 채혈이 먼저 이뤄져야하고 수행 시간으로 이것이 확인되어야 한다. 행위들을 수행하는데 특별한 순서가 있다면 그 순서를 지키도록 한다.

연구코디네이터는 증례기록서 내에 일치성이 있는지 확인해야한다. 만약 피험자가 다양한 평가에 따라 점점 좋아지고 있다면 전반적인 평가는 호전됨을 반영해야한다. 만약 증례기록서상에 이상반응으로 인해 투여된 병용약물이 있다고 되어있다면 약물은 병용 약물 란에 기재되어야 하고 이상반응은 이상반응에 기재되어야한다. 게다가 연구코디네이터는 증례기록서에 무엇이 있는지와 주어진 피험자의 상태나 연구 활동이 이치에 맞는지 등에 대해 생각해야한다. 종종 각각의 나무는 보더라도 전체적인 숲을 놓치기 쉽다.

연구코디네이터는 또한 이전방문과 함께 현재의 방문을 확인해야한다. 방문 간에 자료의 일치성이 있는가? 절차의 시기가 적절한가? 자료는 적절한 곳과 맞아떨어지는가? 방문허용기간은 시간에 따라 조정되었는가? 일반적으로 각 방문 허용기간은 이전방문으로부터가 아니라 시작이나 기저검사(baseline) 날짜로부터 계산된다. 이유는 피험자가 항상 이틀씩 늦게 오는 경우 만약 허용기간이 항상 지난 방문으로 계산된다면 당신은 이틀에 이틀을 더하고 또 이틀을 더 더하고 또 더하는 것을 반복하게 될 것이다. 결국 계획서에 제시된 모든 방문을 종료하는데 필요한 연구약물이 부족하게 될 것이다.

마지막으로 같은 피험자에게 매 방문마다 동일한 이니셜, 피험자 번호, 그리고 다른 인식자를 정확하게 사용해야 한다.

### 1) 일반사항

- ① 사전모임단계에서 누가 증례기록서를 기록할 지 결정한다.
- ② 증례기록서에 기록된 모든 자료들은 근거문서에서 입증되어야 한다.
- ③ 피험자의 신분 및 비밀보장을 위해 피험자의 이름 및 병록번호는 증례기록서에 나타나서는 안 되며 이니셜과 식별코드로 기록한다. 만약 중간이니셜이 없는 경우 대시(-)로 기록한다.
- ④ 증례기록서를 작성할 때는 검은색 볼펜을 사용한다.
- ⑤ 애매모호한 자료, 설명되지 않은 약자, 확인이 필요한 비의학적 용어는 사용하지 않는다.
- ⑥ 자료가 수집되지 않았거나 손실되었을 때 허위로 작성하지 않는다.
- ⑦ 어떤 이유로 증례기록서의 일부를 작성할 수 없다면 공백으로 남겨두서는 안 된다. ‘모름(UK)’, ‘불확실함’, ‘해당사항 없음(NA)’ 또는 ‘검사를 실시 안함(ND)’과 같은 단어를 기입하여 명확히 해준다.
- ⑧ 수치를 적는 란도 자리 수에 맞춰 “0”을 기록한다.

예) 측정 혈압 : 125/85 mmHg

증례기록서 혈압 기록란 : \_ \_ \_ / \_ \_ \_ mmHg

⇒ 1 2 5 / 8 5 mmHg (X), 1 2 5 / 0 8 5 mmHg(O)

- ⑨ 특별히 협의된 사항이 없는 경우 서로 다른 측정단위를 가지는 다기관연구에서는

단위를 변경시키지 말고 근거자료를 그대로 기록한다.

- ⑩ 시간은 24시간을 기준으로 한다.(예 3pm = 15:00, 자정 = 0:00).
- ⑪ 날짜의 기록은 임상시험 시작 전 협의하여 가능하면 오류가 적은 방법을 선택한다. 우리나라에서는 년/월/일(YYYY/MM/DD)로 사용하는 것이 가장 보편적이다.
- ⑫ 증례기록서 기록자가 수정하는 경우 한 줄 긋고, 수정일, 수정자, 수정사유 등을 기록해야 한다.

## 2) 흔히 발생하는 오류

- ① 기록 수정 후 사유, 서명, 날짜의 누락
- ② 잘못된 형태의 자료(날짜, 시간 등)
- ③ 서명, 날짜의 누락
- ④ 기록 누락(특히 check box)
- ⑤ 잘못된 단위
- ⑥ 잘못된 색상의 펜 사용

## 3) 원인에 따라 오류를 최소화하는 방안

- ① 교육 부족 : 증례기록서 작성법 및 중요성에 대해 담당 직원을 교육한다.
- ② 명확하지 않은 디자인 : 임상시험을 시작하기 전에 현장에서 증례기록서 작성을 모의로 테스트해본다. 연구시작 전 수정하는 것이 가장 바람직하다.
- ③ 증례기록서의 복잡성 : 작성 지침을 명확하게 제공하도록 한다.
- ④ 기록자의 부주의 : 철저한 감독(내부 점검, 모니터링)
- ⑤ 증례기록서 작성 지연, 시간 부족 : 환자 방문 후 증례기록서 작성을 위한 일정 시간 배정

### 10.3.2 근거문서

피험자가 만든 근거문서(피험자일지나 질문지 등)에 수정을 할 경우 피험자의 서명과 날짜가 기입되어야 하며, 자료가 수집되지 않았거나 손실되었을 때 허위로 작성해서는 안 된다.

#### 1) 누락된 자료

임상시험계획서에 요구되었으나 누락된(missing/unobtainable) 자료는 적절한 근거문서에 설명되어야 한다.

예 1) 검체 접수 전에 일반혈액검사 검체(CBC sample)가 응고된 경우

- [lab error/clotting으로 CBC 검사 못함]과 같은 각주를 달아야 한다.
- 증례기록서에는 [ND] 표기

예 2) 피험자가 방문 일에 오지 않은 경우

- 사유를 기재해야한다. [개인사정으로 방문 못함.  
2005/05/15에 다시 방문 약속함.]

## 2) 추가기록(late entries)

이전의 기록에 정보를 첨부해야 하는 경우 의무기록지 뒷부분에 '추가사항'으로 삽입해야 한다. 그전 기록 사이에 끼워두면 안 된다.

## 3) 다시 작성(redactions)

줄을 긋고 수정을 하는 것보다 근거문서를 다시 옮겨 적는 것이 더 좋은 생각으로 보일 수 있으나 옮겨 적으면서 오류가 있을 수 있고 근거 자료를 훼손하려는 이와 유사한 시도가 있을 수 있기 때문에 권해지지 않는다. 한번 옮겨 적은 근거문서는 더 이상 근거 문서가 아니다.

## 4) 임상시험계획서 위반과 이탈(violations and deviations)

임상시험계획서에 제시된 과정들의 모든 위반사항들은 문서화되어야 한다. 이는 대상자에게 위험을 끼칠 수 있고 자료의 통합성을 침범할 수 있기 때문에 승인된 계획서와 다르게 실시된 모든 사항에 대하여 타당한 사유와 함께 이를 문서화하고 의뢰자에게 알려야 한다. 연구별로 이탈내용, 처치 등의 내용을 담은 이탈사례보고서를 작성하여 시험책임자의 서명을 받아두거나 증례기록서 뒷편에 위반이나 이탈사례와 사유 기록 란을 첨부한다.

## 5) 권한위임(delegation of authority)

시험책임자는 문서작성이나 기록을 포함한 연구수행의 일부를 시험담당자에게 위임할 수 있다. 권한 위임은 신중하게 생각해서 연구시작 시점에 문서로 작성되어야 한다. 대부분 권한 위임 서식을 작성하여 모든 연구관련 업무와 담당자를 기술한다.

### 10.3.3 오류 수정

임상시험동안 발생하는 가장 중요한 오류중의 하나는 임상시험계획서 위반을 초래하는 것이다. 이들은 피험자가 선정 및 제외기준에 맞지 않는다면, 잘못된 진단, 허용되지 않는 약물 복용, 방문 허용시기의 문제 등과 같은 일들을 포함한다. 이러한 오류는 모니터링 하는 동안 발견되게 되는데, 근거문서 검토동안 발견된 다른 오류들은 단지 단순하게 다르게 옮겨 적은 자료들이 있다. 또한 누락된 자료나 범위를 벗어난 값과 같은 증례기록서의 오류도 있다.

증례기록서와 근거문서 사이에 모순이 발견되면 일반적으로 근거문서가 우선권을 가지며 증례기록서를 적절히 수정해야 하며 적절한 설명과 함께 서명과 날짜를 기재해야한다. 의뢰자 모니터는 근거문서나 증례기록서에 수정을 해서는 안 된다. 이는 연구코디네이터나 실시기관 연구팀원의 책임이다.

수정은 잘못 기재된 곳에 한 줄을 긋고 정확한 입력을 하고 날짜와 이니셜을 기재한다. 고친 사유가 명확하지 않다면 사유도 추가되어야 한다. 수정액을 사용하거나 잘못된 자료를 고치기 전에 지워버리는 것은 결코 허용되지 않는다. 증례기록서를 검토하는 모든 사람은 무엇이 언제, 왜 고쳐졌는지를 볼 수 있어야 한다. 겹쳐 쓰는 것도 허용되지 않는다. <그림 10.1>은 올바르게 수정한 예이다.

두통 오기.백 2005/02/28 140 오기.백 2005/02/28  
~~두성~~ ~~-160/80~~

### 그림 10.1. 올바른 수정 예

많은 의뢰자들은 증례기록서에 맞는 고유의 오류 질의/수정 양식을 가지고 있다. 문서화된 정정 형식/로그가 가장 효과적인 방법이다.

연구코디네이터는 오류의 발견을 교육수단으로 생각해야 한다. 연구마다 증례기록서의 작성 방법이 다를 수 있으므로 적절한 시기에 피드백을 받고 오류를 줄이기 위해서는 가능한 한 빨리 모니터가 처음 몇 명의 피험자에 대해 증례기록서를 검토하고 오류에 대해 논의하는 것이 좋다. 이는 특히 일반적으로 이해부족으로 인한 일관성 오류의 경우에 매우 중요하다. 오류율은 실시기관의 연구코디네이터 및 다른 인력의 경험 증가, 피드백, 모니터요원의 교육 등으로 인해 연구가 진행될수록 감소해야 한다.

## 10.4 높은 질의 자료

많은 사람들이 정의하는 좋고 높은 질의 자료(good, high quality data)의 특성은 평가와 분석이 가능하고, 타당한 결론을 이끌 수 있으며, 완전하고 정확하며, 질의(query)가 필요하지 않고, 피험자나 실시기관간의 일치성이 있다.

이를 좀 더 구체적으로 기술하면, 예를 들어 피험자가 선정 기준에 적합하며, 모든 항목들이 작성되고, 기재사항이 읽기 쉽고 이해하기 쉽고, 값이 범위 내에 있으며, 측정 단위가 정확하다 등이 될 것이다.

만약 이런 특성들을 충족한다면 자료는 재연할 수 있는 타당한 결론과 결과를 이끌 수 있을 것이다. 또한 높은 질의 자료를 적절한 방법으로 제공할 수 있는 임상시험실시기관은 앞으로도 더 많은 연구를 수행할 많은 기회를 가지게 될 것이다. 실시기관이 오류를 줄이고 좋고 사용할 수 있는 자료를 만들도록 돕기 위해 무엇보다도 실시기관이 사용하기에 편리하고 읽기 쉬운 좋은 증례기록서를 만들어야 하고 명확한 지침을 가져야 한다. 명확하고 세부적인 지침들과 좋은 교육은 오류를 줄이는 도구가 된다. 대부분 오류들은 잘못 이해하기 때문에 발생하고 이런 오해는 교육을 통해 제거될 수 있다. 담당 모니터에게 첫 번째 피험자들이 등록된 후 즉시 와서 모니터하도록 요구하는 것이 오해를 해결하는데 큰 도움이 되며 실시기관과 의뢰자 모두에 대해 시간과 비용을 크게 절감하면서 실시기관이 더 낮은 오류율을 달성하는데 도움이 될 것이다.

## 10.5 문서의 신뢰성 보증(Quality Assurance, QA)

임상시험을 수행하는 실시기관은 종종 그들 자체의 신뢰성 보증(QA) 계획을 가진다. 만약 큰 기관이라면 이런 역할을 담당할 직원이 있거나 실시기관의 누군가로 하여금 파트타임 업무로 이 일을 맡게 할 것이다. 신뢰성 보증은 일반적으로 모니터링하기 전에 증례기록서를 점검하고 근거문서의 전부 또는 일부를 검토하게 된다. 이런 책임을 수행하는 직원은 증례기록서를 처음으로 작성하는 사람이 아닌 다른 사람이여야 한다. 종종 실시기관의 연구코디네이터들은 각각 다른 연구에 대한 신뢰성 보증을 담당하기도 한다. 질신뢰성 보증을 수행할 때 그 사람은 모니터 같은 역할을 담당하게 된다. 그 사람은 증례기록서를 점검하고 근거자료 검토를 수행하며 어떤 오류나 의심스러운 입력에 대해서는 연구코디네이터가 검토하도록 꼬리표를 단다. 내부 신뢰성 보증 수행은 실시기관이 모니터링 방문동안 교정이 되어 추가적인 업무를 할 필요 없이 의뢰자에게 증례기록서를 제출할 준비를 하는 것이다.

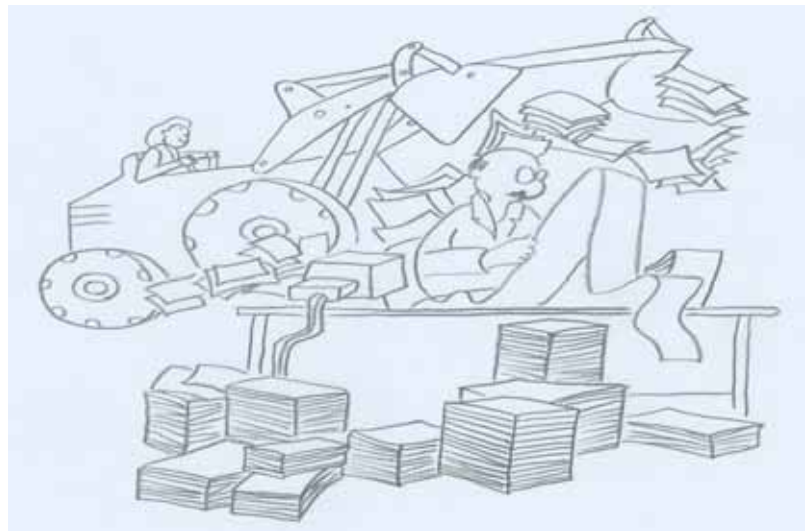
신뢰성 보증은 진실을 찾기 위한 ‘오류 확인’ 과정이다. 근거자료의 세심한 구성, 모든 방문일 절차에 대한 목록, 무작위배정, 체크리스트 등과 같은 도구를 이용하여 초기에 질을 확보하는 것이 훨씬 더 좋다.

## 10.6 문서 관리 및 보관

### 10.6.1 문서 관리

연구코디네이터는 연구가 계약됨과 동시에 많은 문서들을 관리하게 된다. 문서관리의 효율성을 높이기 위해 문서의 입·출고 기록지를 미리 준비해 두어 문서의 위치를 파악하도록 한다.

일반적으로 연구를 시작을 준비하면서 많은 근거 문서 형식을 준비하게 되며 의뢰자로부터 임상시



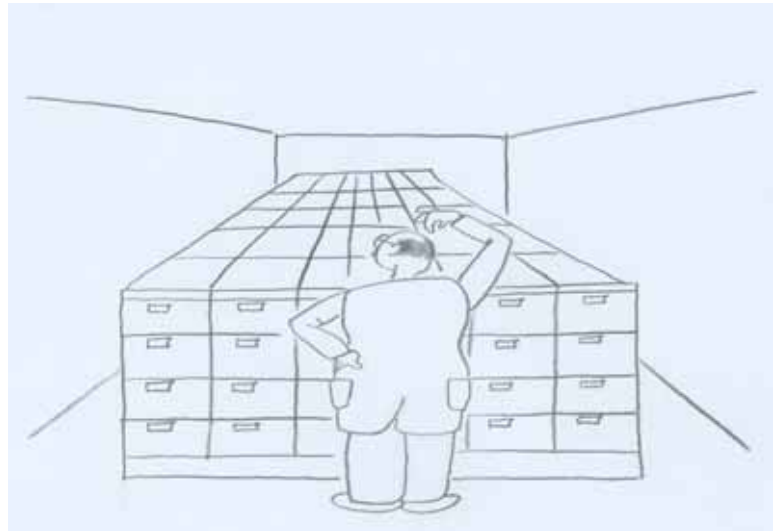
험계획서 및 증례기록서, 설명문과 동의서를 제공받게 된다<표 10.1.~표 10.2.>. 동시에 여러 연구가 진행되는 경우 각 연구마다 문서들을 따로 보관하는 것이 관리가 쉽다. 예를 들어 책장에 보관하는 경우 책장의 번호와 칸의 번호를 적어서 A연구는 책장 1-1 ~ 1-3, B연구는 책장 2-3 등으로 기재해두고 보관하면 관리가 쉽다. 피험자들이 방문동안 얻어진 자료를 즉각적으로 근거문서에 기록하고 추후에 증례기록서에 옮겨 적는다. 근거문서의 원본은 실시기관에서 보관하며 필요시 의뢰자에게 복사본을 제공한다. 이때 피험

자의 신분이 노출될 수 있는 정보(실명, 주민등록번호, 병록번호 등)는 삭제한 상태로 제공해야 한다.

시간에 따라 흐릿해지는 근거문서는 미리 복사해서 원본과 함께 보관해두는 것이 좋다. 피험자의 연구기록인 근거문서 및 기본문서는 손상되지 않도록 주의해야 한다. 연구가 진행되는 동안 문서들은 잠금장치가 되어있는 장에 보관하며 가능하면 연구자가 쉽게 접근할 수 있는 위치에 보관하여 연구진행에 따라 신속하게 기재될 수 있도록 한다.

### 10.6.2 문서 보관

ICH GCP에서는 임상시험 심사위원회 관련 문서의 경우 임상시험 완료 후 3년간 보관하도록 규정하고 있으며, 근거문서를 포함한 임상시험 자료는 최후 시판 승인 후 적어도 2년간 보관하도록 규정하고 있다. 임상 개발이 중단된 경우 정식으로 중단된 날로부터 2년 동안 보관해야 한다. 그러나 의뢰자나 적용 법규의 요구에 의해 더 오랫동안 보관할 수도 있다.



KGCP 2장 6조 8항에 따르면 시험기관의 장은 심사위원회 및 시험책임자로부터 인계 받은 기록 및 자료 중 다른 법령에서 특히 보존 기간이 정하여진 경우를 제외하고는 보관 책임자를 정하여 품목허가일(허가조건이 있는 경우 허가조건 삭제일) 또는 해당 의약품의 개발이 중단되었으면 해당 중단 일부터 5년간 보존해야 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 필요 없다고 의뢰자가 판단한 경우 의뢰자는 반드시 이 사실을 문서로 시험기관의 장에게 알려야 한다.

연구 종료 후 연구관련 문서를 보관할 때 각 기관의 표준작업지침서에 따라 연구를 알 수 있는 라벨을 만들어 부착한다. 보관 장소는 안전하고 잠금장치가 되어 있으며 비밀유지가 가능한 장소로 화재와 물의 위험으로부터 보호되고 외부와 차단된 장소이어야 한다. 전자화일로 저장된 연구문서의 경우 종이 복사본은 기본이며 디스켓에 보관된 파일도 주기적으로 다시 복사해 두도록 한다. 백업 화일의 경우 다른 건물의 안전한 곳에 보관하도록 권해지며 문서가 실시기관 외에서 보관된 경우 위치를 적은 기록을 남겨야 하며 쉽게 찾아볼 수 있고 완전해야 한다.

문서 보관 책임자는 문서보관 장소의 문서 입출고기록을 작성해야하며 잠금장치에 대한 책임을 가진다. 문서 입출고기록에는 입출고 시간, 문서 종류, 입고자, 확인자, 문서번호, 보관위치, 출고자, 출고시간, 반납자, 반납시간 등의 항목이 포함된다.

표 10.1. 임상시험 진행과 관련된 문서의 종류(예)

연구계획서 검토지(Protocol Review Sheet)

과 제 명		과 제 번 호	
시험책임자		의 퇴 기 관	
1. 임상연구 종류			
2. 연구설계			
3. 피험자 및 용량			
4. 피험자 선정기준			
5. 피험자 제외기준			
6. 피험자번호 배정			
7. 임상시험약			
8. 채혈			
9. 채뇨			
10. 기타			

문서 및 물품(증례기록서) 입출고 기록지

(Documents & Materials(CRF) Log)

과 제 명		과 제 번 호				
책임연구자		의 퇴 기 관				
날짜	종류	수량	받는사람	주는사람	보관위치	비고
yy/mm/dd	CRFs	22권	홍길동	김삼순	책장5	탈락자2권

사전모임 회의록(Initiation Meeting Report)

과 제 명		과 제 번 호	
시험책임자		의 퇴 기 관	
주 제			
일시/장 소			
참 석 자			
협의내용			

작 성 자 : (서명)  
 작 성 일 : 년 월 일

SCREENING SHEET(과제명 : 과제번호)

스크리닝 검사 시행 전에 동의서에 서명하였습니까?  Yes  
 No ⇒ “Yes”인 경우 아래사항을 기재해주시시오.

Chart No. \_\_\_\_\_ 2005 년 월 일

1. 이름	한글		2. 성별	남	3. 연령	만 세 (20~50)
	영문					
4. 주민등록번호 (신분증 복사)			5. 연락처 (핸드폰)			
6. 주소						
7. 키/몸무게    __Cm / __ . __ Kg / BMI : __ . __ (18.9 < BMI < 30.0)						
8. 흡연 <input type="checkbox"/> Yes( 개피/일) Duration :			9. 음주측정    __ arts/1000			
10. 음주 <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes		<input type="checkbox"/> 종류: <input type="checkbox"/> 음주량: cc/day or week or month				
11. 카페인 <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes		<input type="checkbox"/> 종류: <input type="checkbox"/> 섭취량: cc/day or week or month				
12. 약물복용력    ▪ 임상시험약 복용 경험(3달 내): <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes( 년 월 일) ▪ 1주 이내 복용한 약 : <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes (뒷장에 기록)						
13. 기왕력    ▪ 타질병 여부 : <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes (뒷장에 기록) ▪ 현혈여부(3달 내): <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes (언제 : 년 월 일)						
14. 알러지 유무 (약물, 음식) <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes (뒷장에 기록)						
15. 비정상 식이 <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes ( ) ※ 자몽(주스) : <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes ※ 16번 이후는 연구자가 작성합니다.						
16. ECG(12-Lead) <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes ( )						
17. PFT <input type="checkbox"/> FVC : <input type="checkbox"/> FEV <sub>1</sub> :						
18. 활력증후    시간    혈압    맥박    호흡    체온						
19. 임상병리검사    시간 <input type="checkbox"/> 일반혈액 <input type="checkbox"/> 일반화학 <input type="checkbox"/> 소변검사 <input type="checkbox"/> 임신검사 <input type="checkbox"/> 약물검사(Cannabinoids) <input type="checkbox"/> HBsAg/HCVAb/HIVAb <input type="checkbox"/> COHb						
20. 신체검진 <input type="checkbox"/> no remarkable findings <input type="checkbox"/> remarks : 날짜 : 2005 년 ____ 월 ____ 일 서명 : _____						

스크리닝 통과 여부 :  Yes  No(탈락 사유 : \_\_\_\_\_ )

전화연락 기록지(Telephone Contact Log)

과제명				과제번호	
시험책임자				의뢰기관	
날짜	시간	발신자	수신자	내용	비고
yy/mm/dd	hh:mm	김갑순	이갑돌	스크리닝 진행사항 보고	

Work sheet - XXXX

자원자 이니셜 :                      자원자 코드 :                      나이/키/체중 :  
 병록번호 :                              시작일 :

	Scheduled date	Drug	Blood	P/A	B/T	ECG	P/E	A/E
0W			Lab)					
2W								
4W			Lab)					
8W								
12W			Lab)					

주의사항 :

근거문서 운용 기록지(Modus operandi)

과 제 명		과 제 번 호	
시험책임자		의 퇴 기 관	
기록 종류	근거문서 종류	근거문서 보관 위치	비고
Vital signs	Work sheet	Study source file	

스크리닝 진행 로그(Recruitment tracking log)

과 제 명		과 제 번 호		용 량 군					
이 름	이 니 션	등 록 번 호	검사결과					비 고	연 락 처
			날 짜	심 전 도	검 사 항 목	검 사 항 목	검 사 항 목		

피험자 등재 기록(Enrollment Log)

SCR No	Screen 날짜	이름	Initial	병록번호	연락처	적합 여부	코드 (Sub.I D)	시작일 (1D)	종료일	참고 사항
1										
2										

### 모니터 방문 기록지(Monitor Visit Log)

과 제 명		과 제 번 호	
시험 책임자		의 퇴 기 관	
연구 간호사		모 니 터	
방 문 횟 수	회	방 문 일	
방 문 목 적			
번호	검토 사항	검토 결과	비고

### 이상반응 기록지(Adverse Event Log)

보고 일시	증상	시작 일시	종료 일시	중증 도*	결과	빈도**	처치	인과 관계	서명
년/월/ 일	한글 영문	날짜 시간	날짜 시간	1	회복	3	None	possible	

\* 중증도 : 1. mild 2. moderate 3. severe

\*\* 빈도 : 1. single 2. intermittent 3. Continuous

### 다음 방문 안내문

임상시험 과제명 :

피험자 이름 :

<b>☎ 연락처 ☎</b>
시험담당자 : 전문의 000 (XXX-XXXX)
연구코디네이터 : △△△ (PPP-PPPP)

<b>다음 방문일정에 따라 내원하여 주시기 바랍니다.</b>					
<b>방문 1</b>	<b>방문 2</b>	<b>방문 3</b>	<b>방문 4</b>	<b>방문 5</b>	<b>방문 6</b>
/	/	/	/	/	/

### 검체 관리 기록지(Sample Tracking Log)

과 제 명				과 제 번 호			
시험책임자				보관 위치			
시험자 ID	이니셜	검체 종류	날짜	수량	주는 사람	받는 사람	비고
AB001	HKD	Plasma	yy/mm/d d	23개	로미오	줄리엣	분석위해 보냄

### Sample Shipment Log

**Study Name :**

**Shipping Date :**

Subject ID	Subject initial	Sample Type	Sample No.	sign

### 기록 수정 사항(Data Clarification Form)

연구명		과제번호	
시험책임자		의뢰자	

시험자 ID	이니셜	Page	항목	Old Value	New Value	변경날짜 (yy/mm/dd)	비고
S101	JDH	29	d.bil normal 여부	yes	no	05/01/03	수정

## 연구요약서

과 제 명		
과 제 번 호		
책임연구자	이 름	
	소 속	
	연락처	
연구의뢰기관	기관명	
	모니터	
연구목적		
연구설계		
피험자 등록		
이상반응 및 누락사항		
연구일정		

작성일 : 200   년   월   일

작성자 :

피험자 이름 및 식별코드(Subject Name and ID Log)

과 제 명		과제 번호	
시험책임자		의 퇴 자	

번호	이름	이니셜	등록번호	피험자 식별코드	동의일	시작일	종료일
1	심심청	SSC	1234567	ABC001	yy/mm/dd	yy/mm/dd	yy/mm/dd
2							
3							

자료원:서울대학병원 임상시험센터

표 10.2. 임상시험 진행과 관련된 문서의 종류 일예\_ Handbook of SOPs

### Telephone Contact Report

---

Date: \_\_\_\_\_ Protocol: \_\_\_\_\_

Call from: \_\_\_\_\_ Sponsor: \_\_\_\_\_

Call to: \_\_\_\_\_ Investigator: \_\_\_\_\_

Contact: Person-to-person or Voice-mail message Site: \_\_\_\_\_

Subject: \_\_\_\_\_

---

Summary of Discussion

## Screening and Enrollment Log

---

**Protocol #:** \_\_\_\_\_ **Investigator/Site #:** \_\_\_\_\_  
**Investigator:** \_\_\_\_\_ **Sponsor:** \_\_\_\_\_  
**Site Address:** \_\_\_\_\_ **Study Title:** \_\_\_\_\_

Subject Initials	Date of Birth	Date Screened	If Enrolled, Subject No.	If Not Enrolled, Give Reason

## CRF Review Form

---

**Protocol #:** \_\_\_\_\_ **Investigator/ Site #:** \_\_\_\_\_  
**Monitor:** \_\_\_\_\_ **Visit Date:** \_\_\_\_\_

---

Subject ID	Question	증례기록서 page	Resolved?

## Data Clarification Form

---

Compound #/Name: \_\_\_\_\_ Subject number: \_\_\_\_\_

Protocol #: \_\_\_\_\_ Subject Initials: \_\_\_\_\_

Investigator: \_\_\_\_\_ Monitor: \_\_\_\_\_

---

증례기록서 Page	Data ID	Data Query	Resolution

자료원 : Clive, C. M.(2004). Handbook of SOPs for GCP. 2nd Ed. Interpharm/CRC.

표 10.3. 임상시험 진행과 관련된 문서의 종류 예\_CRC's Guide to coordinating CR

## Protocol Deviation Report

---

Compound #/Name: \_\_\_\_\_ Subject number: \_\_\_\_\_

Protocol #: \_\_\_\_\_ Subject Initials: \_\_\_\_\_

Investigator: \_\_\_\_\_ Sponsor: \_\_\_\_\_

---

Protocol deviation	
Reason for deviation	
Sponsor approve this	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Comments	
Signature	
Date	

## Study Subject Visit Tracking Log

Protocol			
Investigator		Sponsor	

Subject	Consent date	Baseline	Week 1 (±1day)	Week 2 (±1day)	Week 4 (±1day)	Final Status	Comments
ABC	yy/mm/dd	yy/mm/dd	yy/mm/dd	yy/mm/dd	yy/mm/dd	yy/mm/dd	

자료원 : Wooden, K. E.(2004) CRC's Guide to coordinating Clinical research. Center Watch Inc

## 제 11장 임상시험 종료

### 학습목표

1. 임상시험 종료 시점을 말할 수 있다.
2. 임상시험 종료 과정에서 필요한 업무를 열거할 수 있다.
3. 임상시험을 종료할 수 있다.



임상시험 실시기관에서 임상시험이 종료되면, 공식적으로 종료를 해야 하는데, 종료 업무는 일반적으로 연구코디네이터와 의뢰자의 모니터요원이 공통으로 하게 된다. 이 장에서는 임상시험이 종료되는 시점과 종료 과정에서 필요한 업무에 대해 설명하고자 한다.

### 11.1 임상시험 종료 시점

임상시험을 종료하게 되는 일차적인 이유는 임상시험이 완료되었기 때문이다. 그러나 이 외의 경우에도 임상시험이 종료될 수 있는데, 흔히 의약품의 효과가 탁월하여 치료군에 속하지 않은 피험자들에게 비윤리적이라고 판단 될 때, 시험용 의약품이 심각하게 유해하다고 판단될 때, 시험용 의약품이 비효율적일 때, 충분한 연구 피험자 등록이 불가능할 때, 그리고 실시기관에서의 임상시험 계획서를 불이행 등이 있다. 이러한 경우에는 임상시험의 완료 때와는 달리 임상시험이 완료되지 않았음에도 불구하고 조기에 임상시험을 종료할 수 있다<표 11.1.>.

만약 이렇게 연구가 갑작스럽게 종료될 경우, 피험자가 여전히 시험약을 복용하고 있다면 각 피험자가 시험약을 중단할 수 있도록 계획을 세워야 한다. 이 계획은 의뢰자와 연구자 간의 협의에 의해 이루어지며, 연구코디네이터는 이 계획을 피험자에게 신속하게 알릴 준비를 하고 있어야 한다. 또한 환자가 연구 중단에 따른 적절한 치료를 받을 수 있도록 조치해야 한다.

의약품 임상시험 관리기준(KGCP) 제 21조 ‘임상시험의 조기종료 또는 일시중지’ 1항에 따르면, 시험책임자가 의뢰자와 사전협의 없이 임상시험을 조기종료 또는 일시중지 하였을 경우, 시험책임자는 이 사실을 의뢰자 및 심사위원회에게 즉시 알리고, 조기종료 및 일시중지에 대한 상세한 사유서를 제출하도록 되어 있다. 또한 4항에서는 시험책임자는 피험자에게 이 사실을 즉시 알리고 적절한 조치와 추적 관찰이 이루어질 수 있도록 하여야 한다고 명시하여 피험자의 보호를 강조하고 있다.

### 11.2 임상시험 종료 방문

임상시험이 종료되면 의뢰자의 모니터요원이 시험 기관에 임상시험 종료방문을 하게 된다. 모니터요원의 종료 방문은 증례기록서, 약물 불출대장, 연구자 파일, 행정 부분에 역점을 두고 진행된다. 종료 방문의 구체적인 목적은 다음과 같다.

- ① 모든 연구파일의 완전성을 검증하기 위해
- ② 최종적으로 근거 자료를 검증하기 위해
- ③ 증례기록서와 일치하는지 확인하기 위해
- ④ 연구자 파일에 대해 최종적인 점검을 하고 그 결과를 보고하기 위해
- ⑤ 시험약 운송 및 수령기록을 확인하기 위해
- ⑥ 시험약 입출고 기록이 정확한지 확인하기 위해
- ⑦ 신뢰성 보증과 질 점검이 제대로 진행되는지 확인하기 위해
- ⑧ 자료 보관이 규정에 따라 적절히 이루어지는지 확인하기 위해

⑨ 연구에 사용되지 않고 남아있는 물품 관리를 하기 위해

연구코디네이터는 모니터요원이 방문하기 전에 모든 사항들을 완결하여 방문에 대한 준비를 하여야 한다. 임상시험 종료 방문 점검표<표 11.1.>를 사용하면 임상시험 종료 방문 절차에 따라 필요한 사항을 체계적으로 준비할 수 있다.

임상시험 종료 방문 시 준비해야 할 사항을 시기적으로 열거하면 다음과 같다.

#### 1) 임상시험 종료방문 전

- ① 시험 종료 방문을 하기에 적절한 날짜와 시간을 모니터요원과 조율한다.
- ② 모든 규정상의 문서와 이전에 모니터하지 않았던 증례기록서가 완결되고 검토 가능 한지를 확인한다.
- ③ 모든 자료에 따른 의문(질의)점의 해결 여부를 확인한다.
- ④ 필요에 따라 모든 피험자의 일지 등이 제출되었는지 확인한다.
- ⑤ 피험자의 의무 기록지를 연구종료 방문 시에 검토할 수 있는지 확인한다.
- ⑥ 관리약사에게 계획된 방문 일을 알려주어 시험약 보관 및 약 입출고 기록을 준비 할 수 있도록 한다.

#### 2) 임상시험 종료방문 중

- ① 모니터요원이 모니터요원 방문일지에 서명하고 종료 방문을 끝마치기 위해 필요한 모든 문서를 가지고 있는지 확인한다.
- ② 방문이 끝날 무렵 아래와 관련된 문제점에 대해 토의하기 위해 모니터요원과 만난다.
  - 연구파일에 대한 최종 점검
  - 최종 근거자료 확인
  - 시험약 관리
  - 식품의약품안전청의 품질관리와 실태조사 가능성
  - 자료 유지 보관규정의 준수
- ③ 공식적인 임상시험이 종료된 후 심각한 유해사례(이상반응)에 대한 추후관리에 대해 의뢰자 측의 요구사항에 대해 모니터요원과 논의한다.
- ④ 자료의 출판, 추후 연구, 최종지불요구, 일정 등에 대해 논의한다.

#### 3) 임상시험 종료방문 후

- ① 시험약을 의뢰자에게 반납 또는 의뢰자의 서면요구에 따라 연구자 측에서 처리하기 위한 준비가 되어 있는지를 확인한다.
- ② 시험약 포장 전표의 복사본과 운송영수증을 철해둔다.
- ③ 의뢰자에게 이전에 시험약 처분에 대한 문서를 주고, 연구자측은 복사본을 철해둔다.
- ④ 시험약에 대한 무작위 코드가 어떤 이유로든 깨어지면 문서로 기록하여 남겨져 있는지 확인한다.
- ⑤ 사용되지 않은 연구관련 물품(증례기록서, 검사 물품 등)의 반납 및 처분에 대해 확인 한다.

- ⑥ 임상시험심사위원회에 연구가 종료되었음을 알리고 최종 보고서를 제출한다. 의뢰자에게 임상시험심사위원회와의 서신 복사본을 준다.
- ⑦ 모든 자료와 관련된 질문이 해결된 후 연구파일이 완성되었는지 확인한다.
- ⑧ 증례기록서, 근거문서파일을 안전한 보관 장소로 옮기고 연구파일은 적절한 장소에 보관한다.

### 11.3 문서 및 자료 관리

연구코디네이터는 모니터요원과 문서 및 자료 관리에 대해 논의해야 한다. 문서 및 자료를 저장하고 보관하는 것뿐만 아니라, 저장 장소에 대해서도 기록이 있어야 한다. 의약품임상시험관리기준(KGCP) 제 29조에 따르면 기본 문서 및 기타 자료는 5년간 보존하도록 되어 있고, 약사법 시행규칙 제 29조에는 임상시험실시와 관련된 각종 자료를 임상시험의 완료일부터 10년간 보존하도록 되어 있다. 임상시험 관련 자료들은 식약청에서 신약인증(NDA)을 위한 실태조사를 시행할 때, 임상시험 실시기관에 보존된 수년전의 기록을 검토하게 된다. 실시기관에서 자료 보관을 소홀히 하였다면 신약 승인에 부정적인 영향을 미칠 수 있으므로 주의를 기울여야 하며, 실시기관에서 임상시험 관련 기록들을 더 이상 보관할 이유가 없을 때는 보관 자료의 폐기에 대해 반드시 의뢰자와 협의해서 결정해야 한다.



## 제 12장 모니터링 준비

### 학습목표

1. 모니터링의 목적을 설명할 수 있다.
2. 모니터링 방문 시 준비해야 할 사항을 열거할 수 있다.
3. 모니터링 전, 중, 후의 과정을 수행할 수 있다.



모니터링이란 임상시험의 진행 과정을 감독하고 해당 임상시험이 시험계획서, 표준작업 지침서, 임상시험관리 기준 및 관련 규정에 따라 실시, 기록되는지 여부를 검토하고, 확인하는 활동을 말한다. 이러한 업무를 수행하는 사람을 모니터요원라고 하며, 모니터요원은 모니터링을 수행하기 위하여 과학적, 임상적 지식이 있어야 하며 시험약, 시험계획서, 피험자 동의서 양식, 피험자에게 제공되는 서면 정보, 의뢰자의 업무 기준서, 임상시험 관리 기준 및 관련 규정 등에 대해서도 충분한 지식을 가지고 있어야 한다. 연구코디네이터 또한 모니터링의 목적과 내용 및 과정에 대하여 충분히 이해를 하고 준비를 할 수 있어야 한다.

## 12.1 모니터링의 목적

의약품임상시험 관리기준(KGCP)에 따르면 모니터링의 목적은 다음과 같다.

첫째, 피험자의 권리와 복지 보호

둘째, 보고된 임상시험 관련 자료의 정확성 및 완결성 확인, 근거문서와 대조 확인

셋째, 시험계획서, 임상시험 관리 기준 및 관련 규정 준수를 확인

모니터링은 임상시험에서 산출되는 데이터의 신뢰성을 보증하기 위한 필수적인 활동이며, 모니터링의 범위와 강도는 임상시험의 목적, 설계, 복잡성, 맹검, 피험자 수 및 결과 변수, 시험의 종료 시점 등을 기준으로 결정된다. 즉, 의약품의 개발 단계에서 실시되는 임상시험 및 적응증 추가, 용법 용량의 변경 등 허가를 받기 위해 실시하는 임상시험의 경우는 보다 엄격한 모니터링을 실시하게 된다. 이와 같은 목적에 따라 모니터링은 대체로 첫 피험자가 등록된 이후부터 필요에 따라 이루어진다. 모니터요원은 의뢰자와 시험자 사이의 주요 의사소통자로서 역할을 해야 하며, 시험자와 긴밀하게 연락을 취하여 실시기관을 직접 방문하여 연구의 진행 과정을 모니터링하게 된다.

## 12.2 모니터링 내용

KGCP에 근거하여 모니터링 시 모니터요원이 점검하는 사항은 다음과 같다.

- (1) 시험책임자가 임상시험 기간 동안 임상시험을 안전하고 적절하게 수행할 수 있는 자격이 있고 자원을 확보하고 있는지 여부
- (2) 임상시험에 사용되는 의약품에 대한 확인
  - ① 저장 조건이 적절하고, 사용(유효)기간을 준수하고 있는지의 여부 및 이들 의약품이 임상시험을 실시하기에 충분한지의 여부
  - ② 선정기준을 만족하는 피험자에게만 계획서에 명시된 용량대로 투여되고 있는지의 여부
  - ③ 피험자가 임상시험에 사용되는 의약품의 적절한 사용·보관·반납에 관한 적절한 정보를 제공받는지의 여부
  - ④ 시험기관에서 임상시험에 사용되는 의약품의 인수·사용·의뢰자로의 반납 등이

적절히 관리되고 문서화되는지의 여부

- (3) 시험자가 승인된 계획서 또는 변경계획서를 준수하고 있는지 여부 확인
- (4) 피험자가 임상시험에 참여하기 이전에 동의서가 얻어졌는지의 여부 확인
- (5) 시험자가 임상시험을 적절히 실시하고 이 기준에서 정한 항을 준수하기 위하여 필요한 최신의 임상시험자료집 및 문서, 임상시험에 사용되는 의약품을 포함한 기타 공급품을 수령하였는지의 여부 확인
- (6) 시험자가 임상시험의 제반 사항을 충분히 숙지하고 있는지의 여부 확인
- (7) 시험자가 특정한 임상시험관련 기능을 계획서 및 의뢰자와 시험기관의 장 또는 시험 책임자와 합의한 문서에 따라 수행하고 있으며, 권한이 없는 자에게 이러한 기능이 위임되지 않았다는 사실의 확인
- (8) 시험책임자가 선정기준에 적합한 피험자만을 임상시험에 참여시키고 있는지의 여부 확인
- (9) 피험자 등재 율
- (10) 근거문서 및 기타 임상시험관련 기록이 정확하고, 완전하며, 최신 사항이 반영 되도록 유지되고 있는지의 여부 확인
- (11) 시험자가 요구되는 모든 보고서·통보서·신청서 등을 적절히 제공하고 있으며, 이러한 문서들이 어떠한 임상시험과 관련 되었고, 정확하며, 완전하고, 시기 적절하며, 읽을 수 있고, 날짜가 기재되었는지의 여부 확인
- (12) 증례기록서상의 기재 내용, 근거문서 및 기타 임상시험관련 문서의 정확성과 완전성에 대한 검토와 이들의 상호 대조로부터 서로 일치하는지의 여부 확인 및 각목의 사항에 대한 확인
  - ① 계획서에서 요구한 자료가 증례기록서에 정확히 기재 또는 보고되고 있으며, 이들이 근거문서와 일치하는지의 여부
  - ② 치료나 용량의 변동 사항이 각 피험자별로 적절히 문서화 되고 있는지의 여부
  - ③ 이상반응, 병용약물 및 병발질환이 계획서에 따라 증례기록서 상에 기재 또는 보고되고 있는지의 여부
  - ④ 피험자가 지키지 못한 방문 및 실시하지 않은 실험실적 또는 임상적 검사가 증례기록서 상에 사실대로 명확하게 기재 또는 보고되고 있는지의 여부
  - ⑤ 임상시험으로부터 피험자가 탈락 또는 탈퇴한 모든 사실이 증례기록서 상에 기재 또는 보고되고 그 이유가 설명되었는지의 여부
- (13) 증례기록서상의 오류, 생략 및 읽을 수 없는 부분에 대해 시험자에게 알리고, 이러한 사항들이 날짜, 필요한 경우 사유, 시험 책임자 또는 증례기록서상의 기재 사항에 대한 변경 권한을 갖고 있는 시험담당자의 서명과 함께 적절한 방법으로 정정이나 첨삭이 되었는지의 여부 확인
- (14) 모든 이상반응이 이 기준·계획서·심사위원회·의뢰자 및 관련규정에 명시된 기간 내에 적절하게 보고되었는지의 여부 확인
- (15) 시험책임자가 기본문서를 보존하고 있는지의 여부 확인
- (16) 계획서, 표준작업지침서 및 이 기준에서 정한 사항을 준수하지 않은 것에 대해 시

험 책임자에게 알리고, 이러한 미 준수 사항이 재발되지 않도록 하는 적절한 조치

### 12.3 모니터링 과정

효율적인 모니터링을 위하여 임상시험 개시모임에서 모니터링의 의미 및 절차에 대하여 상의하는 것이 좋다. 먼저 모니터링의 시기는 대체로 첫 피험자가 등록된 이후 필요에 따라 결정하는데, 임상시험의 목적, 설계, 복잡성, 맹검, 피험자 수 및 결과 변수, 시험의 종료 시점 등을 기준으로 결정한다. 모니터링에 대한 시험자의 협조사항은 모니터링의 필요성을 이해하고, 모니터링에 대한 시간 할애, 증례기록서의 시기적절한 기재, 근거 문서의 제공, 모니터링 공간 제공 등이 있다.

(1) 모니터요원과 함께 모니터링 방문을 하기에 서로 편안한 날과 시간을 계획한다.

(2) 모니터링 점검표를 작성한다.

① 스크린 받은 피험자 수, 연구에 참여한 피험자 수 및 이들의 기본적인 정보를 준비한다.

② 모든 규정상의 문서, 증례기록서가 완결되고 검토가능한지 확인한다.

③ 증례기록서는 지난 방문 시에 지적되었던 수정 사항을 포함하여 최신의 자료까지 기입하여 작성한다.

④ 이상반응, 위반사항이 있는지 확인한다.

(3) 모니터링 중에는 모든 근거문서가 이용 가능해야 하므로 근거문서가 제대로 정리되어 있는지 확인하고, 필요한 경우 의무 기록지를 대출한다. EMR(Electronic Medical Recording)을 사용하는 경우 활용 가능한 전산시스템을 준비한다. 모니터요원의 요구가 있으면 시험책임자 또는 시험담당자, 연구코디네이터, 관리약사가 모니터요원 방문 일에 참여한다. 시험책임자는 매 모니터링 방문 시 일정시간동안 면담이 가능할 수 있는 것이 바람직하다. 모니터요원은 정상적으로 증례기록서와 관련 근거서류를 훑어볼 시간이 필요하며 적절한 직원과 함께 문제에 대해 토의한다. 관련 직원은 그러한 토의에 참여하여 적절히 응답해준다.

(4) 모니터요원은 시험기관의 시설을 검토하고 시험약 보관 장소를 확인할 수 있다. 이 경우 연구코디네이터와 관리약사는 모니터요원이 방문하고자 하는 부서를 볼 수 있게 준비한다.

(5) 연구코디네이터는 모니터요원이 모니터링 기록지<표 12.1.>를 작성하고 서명하였는지 확인한다. 모니터 요원으로부터 모니터링 결과보고서를 받아 규정 또는 연구파일에 보관한다.

(6) 근거문서를 적절한 장소에 배치하고 의무기록지를 반납한다.

(7) 해결 또는 추후관리가 필요하다고 언급된 모든 문제를 확인하고 검토한다. 빠진 자료는 가능한 경우 보충하고 수정이 필요한 부분이 있으면 즉시 수정한다. 다음 방문 전까지 미루지 않는다.

표 12.1. 모니터링 방문 기록지(예)

과 제 명		과 제 번 호	
책임 연구자		의 회 기 관	
연구 간호사		모 니 터	
방 문 횟 수		회 방 문 일	
방 문 목 적			
번호	검토 사항	검토 결과	비고

자료원: 서울대학병원 임상시험센터

## 제 13장 표준작업지침서

### 학습목표

1. 표준작업지침서가 무엇인지를 말할 수 있다.
2. 임상시험실시기관에서 표준작업지침서를 가지고 있어야 하는 이유를 말할 수 있다.
3. 좋은 표준작업지침서의 특성을 열거할 수 있다.



임상시험은 매우 복잡한 사업이다. 연구에 참여하는 피험자의 안전과 권익을 보호 하기 위해 다양한 규정과 관리지침, 임상시험계획서를 잘 준수해야할 뿐 아니라 의뢰자의 요구를 또한 충족시킬 수 있어야 한다. 이러한 다양한 요구를 가장 잘 보장할 수 있는 방법이 바로 표준작업지침서(Standard Operating Procedures, SOPs)를 작성하고 이를 준수하는 것이다. SOPs는 어떤 일을 하는 표준화된 절차 또는 과정으로 이에 따라 업무를 하게 되면 매번 같은 방법으로 일을 할 수 있게 된다. 이러한 의미에서 기본과정에서는 임상시험 실시기관에서 SOPs란 무엇이며 왜 필요한지에 대해 간략히 언급하고자 한다.

### 13.1 표준작업지침서의 정의

의약품임상시험관리기준(KGCP) 1장 제 2조 42항을 보면 표준작업지침서(Standard Operating Procedures, SOPs)는 특정 업무(specific function)를 표준화된 방법에 따라 일관되게 실시할 목적으로 해당 절차(procedure) 및 수행 방법 등을 상세하게(detailed) 기술한 문서(written instruction)라고 정의하고 있다. 즉 SOPs는 어떻게 일을 처리해 나가야 하는 지 업무의 과정을 단계적으로(step-by step) 기술한 일종의 안내도(road map)와 같은 것이다.

임상시험은 상당히 규정에 의존적이므로 SOPs를 규정이나 GCP와 분리하여 생각할 수는 없다. 이 들 세 개의 관계는 피라미드로 도식화할 수 있는데<그림 13.1.> 가장 아래 부분 즉 기초를 제공하는 것은 '규정'으로 모든 임상시험은 이러한 규칙 하에서 진행되어야만 한다. 여기에는 인간 피험자 보호와 시험약에 대한 임상시험 수행 시에 요구되는 상세한 내용이 기술되어 있다. 피라미드의 다음 단계는 'GCP'로 임상시험의 설계, 수행, 모니터링, 감사, 기록, 분석과 보고에 대한 표준이며 자료와 보고된 절차가 신뢰할 만하고 정확하며 피험자의 관리, 통합성, 그리고 비밀보장이 잘 이루어 졌음을 보장하기 위한 것이다. 여기에는 식품의약품안전청(FDA)에서 제공하는 설명문과 동의서가 있다. 피라미드의 제일 윗 층은 각 실시기관의 'SOPs'로 규정이나 GCP의 요구사항을 충족시키기 위해 각 실시기관에서 어떻게 그것을 수행하고 있는지 그 과정과 절차를 상세하게 기술한다.

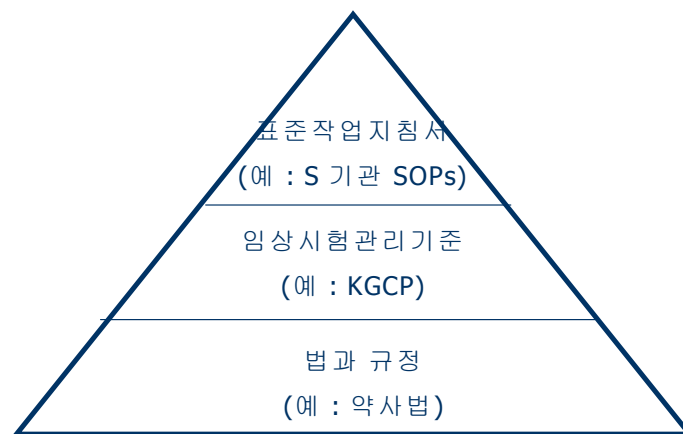


그림 13.1. 규정, GCP와 SOP의 관계

예를 들어 KGCP 제 15조 2항에 따르면 “ 관리약사 또는 제 6조 제 7항 단서의 규정에 의하여 임상시험에 사용되는 의약품에 관리하는 시험책임자 또는 시험담당자(이하 동조에서는 ”관리약사 등“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”라고 되어 있다. 이러한 GCP하에 업무를 수행하는 경우 “의약품 인수, 재고관리, 투약, 반납 등은 구체적으로 어떠한 절차를 가지고 이루어질 것인지 그리고 주기적이라고 한다면 얼마마다를 의미하는지에 대해서 각 임상시험실 시기관별로 구체적인 사항을 기술해 두어야 한다. A라는 관리약사는 1달을 주기적이라고 해석할 수 있는 반면 B라는 약사는 6개월을 주기적이라고 판단할 수 있으며 이 경우 업무의 통일성과 일관성을 유지하기는 어렵게 된다.

### 13.2 표준작업지침서 도입 배경

최근에 들어 임상연구 특히 신약 개발과 관련하여 임상시험이 점차 증가하고 있으며, 이것은 임상시험실시기관에서 표준작업지침서와 같은 문서화가 더 요구됨을 의미한다. 이것은 특히 1990년대 미국, 일본, 유럽연합 내 정부기관과 제약업체간에 형성된 협조체제인 ICH(International Conference on harmonization)에 의해 더욱 가속화되고 있다. ICH의 목표는 임상시험에서 얻어진 자료의 상호 수용성을 높이고, 피험자의 권리와 복지를 보호하면서 자료의 질과 신뢰도를 향상시키며 이러한 노력을 통해 연구의 중복을 줄임으로써 신약이 시장에 더 빨리 나올 수 있고, 의뢰자와 국민이 지불해야 하는 비용을 줄일 수 있도록 하는 것이다.

미 FDA는 지난 5월 Federal Register에서 출간한 Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice를 채택하여 사용하고 있다. 이 지침은 의뢰자로 하여금 표준작업지침서를 개발하여 사용토록 요구하고 있지만 임상시험실시기관에 대해서는 구체적인 언급이 없다. 그러나 이 지침의 원칙은 “임상시험의 모든 부분에서 신뢰성을 보증할 수 있는 절차에 따라 임상시험을 수행하여야 한다”는 것을 주장하고 있다. 따라서 FDA에서는 연방의 규정과 ICH guidelines을 준수하도록 하기 위해 임상시험실시기관으로 하여금 표준작업지침서의 개발을 촉구하고 있다. FDA와 의뢰자는 잘 쓰여진 표준작업지침서를 중요시하며 이를 통해 임상시험에서의 효율성(efficiency), 통일성(uniformity)과 환자의 안전성(safety)을 보장토록 요구하고 있다.

한국에서도 2001년 1월부터 새로운 KGCP가 적용되면서 모든 임상시험실시기관으로 하여금 표준작업지침서를 갖추도록 하고 있으며 기관에 대한 실태조사(inspection)를 통해 이를 확인하고 있다.

### 13.3. 표준작업지침서의 필요성

신약개발과 관련한 과정 중 SOPs를 반드시 확보하도록 하고 있는 것은 Good Laboratory Practice(GLP), Good Clinical Practice(GCP) 중 Institutional Review

Board(IRB), 그리고 Good Manufacturing Practice(GMP)이다. 즉 현재 규정이나 의약품 임상시험 관리기준(KGCP)에서는 임상시험실시기관에 반드시 SOPs를 갖추도록 요구하고 있지는 않다<그림 13.2.>. 그런데 KGCP에서는 “시험책임자는 예상되는 임상시험 기간 동안 해당 임상시험을 적절하고 안전하게 실시할 수 있도록 자격요건을 갖춘 적절한 수의 시험담당자와 적합한 장비나 시설을 확보”(4장 제 11조 3항)하여야 하며, “시험담당자들이 계획서, 임상시험에 사용되는 의약품, 임상시험과 관련된 의무 및 업무 등을 숙지하고 있음을 확인”(4장 제 11조 4항)하도록 하고 있다. 또한 의뢰자는 “충분한 교육을 받고 경험이 있으며 임상시험을 수행할 수 있는 적절한 자원을 보유한 자를 시험책임자로 선정”(5장 제 30조 1항)하도록 하고 있다. 의약품임상시험 관리기준에 기술된 이러한 조항은 시험책임자는 물론 임상시험에 참여하는 모든 인력들이 자신의 임무와 책임에 대해 잘 알고 있어야 함을 의미하며, SOPs는 시험책임자 및 임상시험에 참여하는 모든 인력들로 하여금 임상시험과 관련한 자신의 업무와 책임성을 인식하도록 도와주는 최선의 방법이 된다. 따라서 비록 의약품임상시험 관리기준에는 임상시험실시기관에서 SOPs를 갖추도록 의무화하고 있지는 않지만 이 기준을 준수하기 위해서는 SOPs가 필수적임을 알 수 있다.

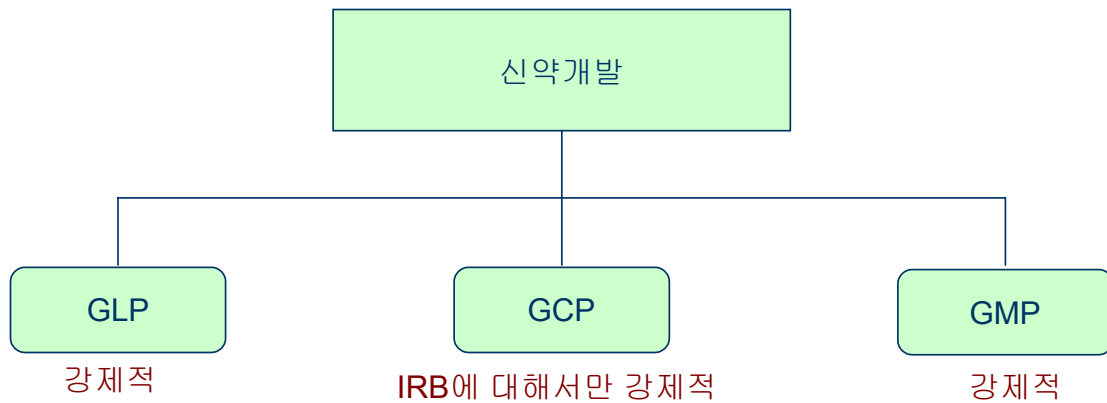


그림 13.2. 표준작업지침서 확보 영역

SOPs는 다양한 목적을 가지고 있다. 임상시험에 참여하는 모든 인력들이 자신의 업무를 파악하고 친숙해지도록 하며, 아울러 자신의 업무를 항상 일관된 방법으로 수행하도록 해 준다. 따라서 SOPs에 따른 업무를 수행하는 경우 실수나 규정위반과 같은 잘못을 범할 가능성을 줄여주며 업무의 질을 향상시킬 수 있다. 당연히 이러한 임상시험 실시기관은 규정을 잘 준수하고 질적으로 우수한 임상시험을 수행함으로써 경쟁력 있는 기관으로 발전할 수 있다.

### 13.4 좋은 표준작업지침서의 특성

좋은 SOPs란 어떠한 특성을 만족해야 하는가?

첫째, SOPs는 규정과 GCP에 부합하되 이러한 규정과 GCP를 그대로 되풀이

(rewording 또는 reiteration)해서는 안 된다. 앞에서 기술하였듯이 SOP는 규정과 GCP에 기반하여 작성되며, 이들을 구체적으로 현실화하는 절차를 기술하는 것이다. 예를 들어 심각한 이상반응과 보고와 관련하여 GCP 제 4장 20조 2항에 의하면 “시험책임자는 안전성 평가에 매우 중요하다고 계획서에서 명시된 이상반응이나 실험실검사치의 이상 등에 대하여 계획서에서 정한 기간 및 보고 방법에 따라 의뢰자에게 보고하여야 한다”라고 기술되어 있다. 이 경우 SOP에는 의뢰자에게 알리는 방법(how), 사용가능한 문서와 보고서 양식(what), 이 일을 언제 해야 할 지(when) 등에 대해 구체적으로 기술해 두어야 한다.

둘째, SOPs는 각 기관이나 각 부서에 맞아야 한다. 임상시험 관련 규정과 GCP가 동일하다고 해서 각 임상시험실시기관의 SOPs가 모두 같아야 하는 것은 아니다. 각 실시기관마다 정책과 조직의 특성에는 차이가 있을 수 있으므로 규정이나 GCP가 구체화되는 절차는 달라질 수 있으며, 이것이 그대로 SOP에 반영될 수 있어야 한다. 즉 각 실시기관마다 독특한 기관별 SOPs가 구비되어야 하며, 한 기관에서 다른 기관으로 빌려주고 빌려올 수 있는 것이 아니다.

셋째, SOPs는 쉽게 기술되어야 한다. 특정 SOPs에서 기술하는 업무와 관련이 있는 임상시험팀원이라면 누구나 이해할 수 있어야 한다.

넷째, SOPs는 직원 훈련을 위한 매뉴얼은 아니다. SOPs는 직원 훈련시 활용될 수 있지만 이를 위해 개발되는 것은 아니다.

다섯째, 작성된 SOPs는 실제에 적용될 수 있어야 한다. 양질의 임상시험을 수행하기 위해 점점 더 많은 임상시험실시기관에서 SOPs를 개발하고 있다. 그러나 실시기관에서의 SOPs는 문서화되어 벽장에 보관되는 문서가 아니며 각 실시기관에서 실제적으로 활용될 수 있어야 한다. 이를 위해 모든 연구팀원은 계속적으로 SOPs에 대해 교육받고 SOPs에 따라 업무를 수행하며, SOPs를 준수하는 지에 대해서도 평가되어야 한다. 또한 SOPs는 정기적으로 검토되고, 규정 및 기관의 정책이 변할 때마다 적절하게 업데이트됨으로써 현실에 맞아야 한다. SOPs는 멋진 바인더에 꽂혀 관리자의 사무실에 죽어있는 것이 아니라 현재의 업무현장에서 살아 움직일 수 있어야 한다.

## 제 14장 의사소통과 인간관계

### 학습목표

1. 의사소통의 개념을 정의할 수 있다.
2. 의사소통 촉진기술을 설명할 수 있다.
3. 인간관계의 중요성을 이해하고 분류하고 치료적 인간관계를 설명할 수 있다.
4. 임상시험 과정에서 임상시험팀원과 적절히 의사소통할 수 있다.



## 14.1 의사소통

### 14.1.1 의사소통 유형

의사소통은 인간관계의 가장 중요한 요소로, 둘 또는 그 이상의 사람들 사이에 메시지를 보내고 받는 상호작용으로 언어적 의사소통과 비언어적 의사소통이 있다.

#### 1) 언어적 의사소통

언어적 의사소통은 인지적·감정적 메시지가 단어나 억양, 말의 속도 등에 의해 전달된다. 언어적 의사소통은 말하기와 쓰기로 정보를 교환하는 것으로, 이 때 언어는 사람들이 정보를 효과적으로 나눌 수 있도록 단어를 사용하여 생각과 감정을 표시하는 수단이 된다. 사용되는 단어는 개인의 문화, 사회경제적 배경, 나이, 교육 등에 따라 매우 다양하며, 메시지를 분명히 하기 위해서 효과적으로 단어를 선택하는 등의 의사소통기술을 사용해야 한다.

언어적 의사소통 시 고려해야 할 내용은 다음과 같다.

##### ① 지시적, 암시적 의미

지시적 의미는 일상적 언어를 사용하는 사람들이 동의할 수 있는 것이고 암시적 의미는 뚜렷이 묘사되지 않는 단어를 말하며 이를 사용할 때에는 대상자에게 그 의미를 분명하게 설명해주어야 한다.

##### ② 적절한 용어의 사용

의료인은 일반인들이 이해하기 어려운 전문용어를 사용하기 쉽다. 그러나 이런 경우 대상자들이 혼돈을 가져오므로 적절하고 간단한 단어 선택과 직접적인 표현이 의사소통을 용이하게 한다.

##### ③ 명료성과 단순성

명료성의 목적은 사람들이 어떤 사건에 대해 무엇을, 어떻게, 왜, 언제, 누가, 어디서 인지를 알 수 있도록 의사소통하는 것으로 간호사는 말을 천천히, 정확히 발음해야 하며 주위에서 도움을 청할 때는 반복해줄 수도 있다. 단순성은 일반적으로 이해하기 쉬운 단어사용, 간결성과 완전성을 포함 한다

##### ④ 유머의 활용

유머는 안녕상태를 증진시키는 강력한 도구가 된다. 간호사는 환자와 대화할 때 재치 있는 유머를 사용하여 정서적 지지를 효율적으로 하는 것이 바람직하다.

##### ⑤ 말하는 속도 및 목소리의 높낮이

언어적 의사소통은 적절한 속도로 표현될 때 더욱 성공적이다. 너무 빠르면 긴장감을 주며 너무 천천히 하는 말은 듣는 사람으로 하여금 지루하고 흥미가 없어지게 할 수도 있다.

##### ⑥ 적절한 시간과 연관성

아무리 단순하고 명료한 단어로 말했다 하더라도 그 말을 들을 수 있는 적절한 시간인지, 연관성이 있는 내용인지 잘 파악해야 한다.

##### ⑦ 적응성과 진실성

말을 할 때는 수용자의 반응에 따라 메시지를 변형해야 한다. 기분과 행동적 반응은 때때로 변화되기 때문에 간호사는 일률적인 말을 피하여야 한다. 또한 효과적인 의사소통에 가장 중요한 것은 진실성이다. 진실성이란 의료팀이나 대상자가 신뢰하게 되면 다른 사람도 신뢰할 수 있기 때문이다.

## 2) 비언어적 의사소통

비언어적 의사소통으로는 눈의 움직임, 얼굴표정, 신체언어(자세와 걸음걸이, 제스처, 옷차림), 소리(울음, 신음소리, 혈떡거림, 한숨), 침묵 등에 의해 전달된다. 전화에 의한 의사소통은 제스처와 기타 비언어적 의사소통의 효과를 상실한다.

### 14.1.2 의사소통 촉진 기술

#### 1) 관심 기울이기

타인과의 좋은 관계를 형성, 발달시키는데 중요한 요건은 그 상대방이 전달하고자 하는 의사를 정확히 이해하려고 노력할 뿐만 아니라 자기가 관심을 기울이고 있다는 사실을 상대방에게 전달해 주는 일이다. 좋은 자세, 시선의 접촉, 즉각적인 언어 반응 등은 모두 바람직한 관심 기울이기의 특징을 가장 잘 나타내는 세 가지 기본적인 행동이다. 관심 기울이기 행동은 상대방에게 우리의 관심과 존경을 전달하는데 많은 도움을 주기 때문에 효과적인 대인간의 상호작용을 강화해 줄 뿐 아니라 생산적인 인간관계 형성과 발달에 크게 이바지하게 되는 것이다.

#### 2) 의사 확인

의사확인(confirmation)은 상대방의 생각을 나 자신의 말이나 개념으로 바꾸어 진술하여 확인하는 것으로 상대방이 무엇을 말하려고 하는가에 대하여 보다 정확히 이해하는 것이다. 상대방의 말을 잘 듣고 이해했는지 확인하는 방법은 ① 확인하기 ② 바꾸어 말하기 ③ 요약하기 ④ 질문의 사용 등이 있다.

#### 3) 지각 확인

지각 확인(verification)은 의사 확인에 보충하여 말이나 개념의 이해 단계를 넘어서 상대방의 느낌과 경험을 확인하는 것이다. 또한 지각 확인은 우리로 하여금 타인에 대한 오해를 미연에 방지할 수 있도록 한다.

#### 4) 경청하기

다른 사람의 이야기를 잘 들어주고, 받아주는 것은 자신도 더 잘 이야기할 수 있게 되어 상대방을 이해하는 데는 물론 우리들 자신의 성장에도 큰 도움을 얻을 수 있게 된다. 올바른 경청 자세는 상대방의 자기주장, 자기 인정, 자기 불만이나 요구를 다 들어주며 그가 이야기하는 도중에 결코 그의 말을 중단시켜서는 안 되며 상대방의 말을 귀담아 들어주는 자세를 가져야 한다. 성숙한 사람은 언제나 자기가 말하려는 것보다는 남의 말을 들어주려 하고 그의 요구를 만족시켜 주려고 노력한다.

## 5) 공감하기

공감이란 상대방의 경험, 감정, 사고, 신념 등을 상대의 준거 체제에서 자신이 상대방의 마음으로 듣고 이해하는 것을 말하는데, 이를 감정 이입적 이해라고 부르기도 한다. 공감적으로 이해하는 것의 여러 가지 측면은 다음과 같다.

- ① 상대방이 하는 말의 내용을 이미 표현된 언어의 의미를 넘어서 그 말의 이면에 포함된 감정적 의미까지도 이해하여야 한다.
- ② 상대방이 말로 표현하지 못하고 있는 마음의 소리가 행동이나 자세, 또는 음의 고저나 색깔 등을 통해서 표현되는 경향이 있기 때문에 대화자의 비언어적 표현에 담겨진 의미와 감정을 이해하여야 한다.
- ③ 상대방의 행동을 통해서 추구하는 궁극적 동기가 어떤 것인가를 이해하여야 한다. 주의 깊게 경청하면서 상대방의 말하는 내용, 풍기는 시사성 및 부여하는 의미를 알아차리려는 의도적인 노력을 해야 한다.

## 6) 긍정적 사고와 능동적 자세 갖기

긍정적인 사고는 모든 일에 자신을 가지게 하고 누구하고나 신념이 있는 대화를 나누게 하며 상대방에게 신뢰감을 주게 된다. 자신감과 적극적이며 긍정적인 사고를 가지고 생활해 나갈 때 비로소 확고한 신념을 가진 인간으로 성장하게 된다.

## 7) 나- 전달법 (I-Message)의 활용

“나는 ~ “라는 표현을 사용하는 것을 말하는데 반면 너로 시작하는 너- 전달법은 비난을 받으며 감정이 상해서, 잘못을 인정하기 보다는 같이 비난하기가 쉽다. 그러면 서로의 관계는 악화된다. 나-전달법은 세 가지 구성요소가 있다.

첫째, 문제가 되는 상대방의 행동과 상황을 구체적으로 말한다.

둘째, 상대방의 행동이 나에게 미친 영향을 구체적으로 말한다.

셋째, 그런 영향 때문에 생긴 자신의 감정을 솔직히 말한다.

## 8) 적절한 피드백

피드백은 지각과 정보를 전달하고 자신의 이해를 명료화하는 과정으로, 적당한 시간의 흐름이 중요하며 적당한 시기를 놓치게 되면 별로 효과를 보지 못하게 될 수도 있다. 또한 주는 편에서도 상대방이 아직 피드백을 받아들일 만한 심적 자세가 되지 못했을 때나 기회를 놓쳐서도 안 되는 것이다. 그리고 지금 바로 여기서 느끼는 그대로를 피드백 해주는 것이 중요하다. 특히 건설적이고 효과적인 피드백이 중요하다.

- ① 성격보다는 구체적 행동에 대해서 말하라.

자신의 메시지가 타인을 공격하는 것으로 지각되면 상대방은 분명히 방어적이 될 것이다. 메시지가 비난이나 고발에 비중을 두거나 상대방의 성격을 모욕하는 인상을 주게 되면 그것은 적절한 피드백이 아니다. 타인의 실제 모습이 어떻다고 생각하기보다는 타인의 행동이 어떻다는 데 관심을 집중하는 것은 타인의 방어 의식을 감소시키는데 도움을 준다. 진정 개선을 바란다면 충고나 지적 뿐 아니라 긍정적

표현을 사용하도록 한다.

② 판단하기보다는 정보를 교환하라.

정보교환은 일어난 일을 보고하고 동기를 평가하고 행동을 기술하는 것과 관련된다. 딱 잘라 말해 주는 것보다는 규모, 범위, 전체적인 윤곽에 대해서 말해주는 것이 더 효과적이다.

③ 충고나 해결 방안보다는 대안을 제시하라.

선택 안, 생각, 지각 등에 대하여 서로 의견을 교환하는 것은 다른 사람으로 하여금 자신이 고려해야 할 대안에 관한 정보 제공의 기회가 된다. 그리고 의사 결정은 당사자에게 맡겨져야 한다.

④ 타인에게 자유로운 제안을 하되 강요는 말아라.

피드백은 이것을 받으려는 사람의 욕구를 채워 주기 위한 것이지 자신을 위한 감정 표현이나 정화를 위한 것이 아니다. 또한 한번 받아들일 수 있는 피드백의 양에는 한계가 있다. 만일 더 많은 정보를 받아들이도록 강요한다면 그것은 타인의 욕구를 위한 것이 아니라 자신의 욕구 표현에 불과하다.

## 14.2 인간관계

### 14.2.1 인간관계의 중요성

사람은 타인과의 효과적인 인간관계를 통하여 보다 풍성하고 완성된 인간으로 발달할 수 있다. 우리가 경험하는 인간관계의 질과 양은 개인이 독특한 자아를 형성하고 발달시킬 수 있도록 할 뿐만 아니라 개인의 정체성과 인격발달에도 많은 영향을 미친다. 효과적인 인간관계는 개인의 생존과 발달뿐만 아니라 사람과 사람이 만나서 관계를 이루는 학교 병원사회 등 여러 곳에서 매우 절실히 요구된다. 특히 병원 같은 곳에서 건강상 문제가 있는 환자와 간호사의 인간관계야말로 효과적이고 생산적인 관계로 이끌어 가야할 매우 중요한 문제이다.

### 14.2.2 인간관계의 유형

인간관계는 스킴의 관계, 만남의 관계, 치료적 관계로 구분할 수 있다.

#### 1) 스킴의 관계

스킴의 관계는 가식적인 나와 가식적인 너가 만나서 무의미하게 시간과 정력을 낭비하는 피상적 관계이다. 사람은 타인에게 인정받기위해서 있는 그대로의 나의 느낌을 은폐하고 가식적인 것들을 나 인양 가장하고 있다. 이와 같은 가식적인 나로 살아감으로 인해서 인간은 상호간에 거리감을 느끼고 균중 속에서 외로움을 경험한다. 이와 같은 관계를 스킴의 관계라 부른다. 이로 인해 올바른 인간관계의 경험을 할 수 없게 된다. 현대인은 사교적이고 인도적인 외양을 하고 있음에도 불구하고 정서적으로 타인으로부터 단절되어 있는 존재이다.

### 2) 만남의 관계

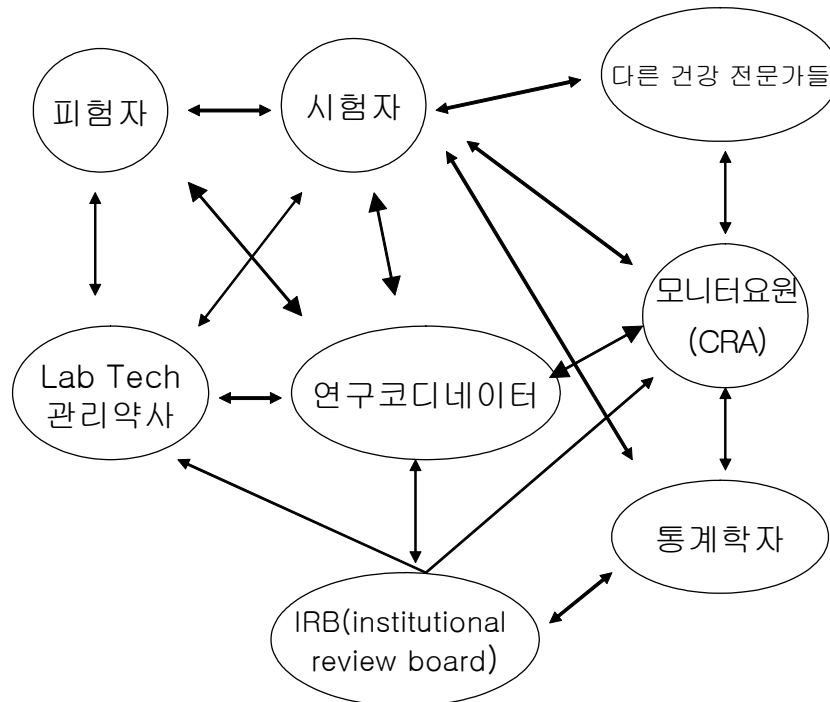
만남의 관계는 효과적인 인간관계로 있는 그대로의 나와 있는 그대로의 너가 서로 만나서 상호작용하는 관계를 말하며 두 사람의 참된 융합을 나타낸다. 이러한 만남은 무언가 신비스럽고 만족스러운 친교의 경험을 같이 나눔으로서 효과적이고 생산적인 인간관계를 형성하게 된다.

### 3) 치료적 관계

치료적 관계(therapeutic relationship)는 목적 지향적이고 대상자가 보다 나은 적응기술을 개발하도록 도와준다. 예로 임상시험에 참여하는 피험자와 간호사의 관계를 말할 수 있다. 치료적 관계 안에서 피험자의 욕구가 충족되고 인격이 성숙하도록 함께 노력한다. 치료적 인간관계는 서로 학습 경험이 되며 약한 사람이 두려움이나 위협이 없이 성장할 수 있도록 지지해 주는 관계라 할 수 있다. 이 관계에서 각자는 각각 가치가 있으며 가치의 차이는 존중되어야 한다. 관계를 통해서 서로 만족을 얻고 각자의 경험은 상대방에 의해 확장된다.

## 14.3 임상시험팀원간의 의사소통 및 인간관계

### 14.3.1 임상시험관련 의사소통



자료원 : 서울대학교 임상시험센터(2004). 제 3차 임상시험 실무 연수교육 자료집

임상시험과정 중 연구코디네이터는 다양한 사람과 의사소통을 하거나 인간관계를 맺게 되는데 대표적으로 시험자, 의뢰자 및 모니터요원(CRA), 피험자, 임상시험심사위원회(IRB), 기타 임상시험 관련자들이 있다.

### 1) 시험자와의 의사소통

연구코디네이터는 시험자로부터 위임받아 업무를 수행하므로 시험자와 의사소통을 해야 할 일은 매우 많고 다양한 양상으로 나타날 수 있다. 각각의 상황에 맞는 적절한 의사소통은 매우 중요하며, 특히 피험자에게 이상반응이 발생하여 보고하거나 대처방안을 논의할 때 연구코디네이터는 임상시험 계획서와 윤리적인 부분을 숙지하고 있어야 상황에 적절하게 합리적인 근거를 제시하고 대화를 나눌 수 있으며 원만한 관계를 유지할 수 있다.

예) 피험자에게 이상반응이 발생한 경우

시험자 : 이 환자는 그냥 이상반응의 정도를 Grade 1로 기록합시다.

연구코디네이터 : (관찰을 한 후 이상반응 평가를 시행 후 근거를 제시하며) 이 환자는 CTC에 따르면 Grade 2 같은데요?

시험자 : 이상반응 Grade가 높아지면 기록할 것도 많아지고 복잡하니 그냥 간단하게 하는 것이 어때요?

연구코디네이터 : 그렇게 되면 근거로 보는 차트의 기록을 모두 수정해야 하고 약 처방이나 임상병리 검사 결과가 있으므로 문제가 될 수 있습니다.

시험자 : 그럼 그렇게 기록을 하시고 보고하고 저에게 문제가 있으면 알려주십시오.

### 2) 모니터요원과의 의사소통

연구코디네이터는 시험자가 정확히 임상연구를 진행할 수 있도록 도와주고 정확한 근거에 따라 증례기록서에 기록을 한 후 모니터링을 위한 모니터요원과의 의사소통을 하게 된다. 모니터요원이 방문 전에 전화 연락을 주면 연구코디네이터는 서로에게 편안한 시간과 장소를 정해서 근거문서와 증례기록서를 가지고 모니터링에 임하게 된다. 수정사항이 있을 경우는 정확한 근거를 확인 후 수정하게 된다. 이러한 과정에서 이견이 발생할 수도 있다.

모니터요원은 시험기관을 방문하거나 전화·전송·전자우편 등을 통해 임상시험 관련자와 접촉한 후 해당 사실과 내용을 문서로 의뢰자에게 보고하여야 한다. 모니터링보고서에는 모니터링을 실시한 날짜 및 장소, 모니터요원의 이름 및 시험자 또는 접촉한 자의 이름이 포함되어야 한다. 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. 의뢰자는 모니터링보고서를 검토하고 그 결과에 대한 사후 처리과정 등을 문서화하여야 한다.

### 3) 피험자와의 의사소통

피험자와의 의사소통에서 가장 중요한 것은 중심을 잡는 것이다. 너무 우호적인 태도나 지나치게 냉정한 태도는 피험자에게 거부감을 일으킬 수 있다. 따라서 동의서 취득을 위한 설명 시작에서부터 객관적인 태도로 중심을 가지고 피험자에게 지나친 의존감이나 거부감을 느끼지 않도록 부드러운 말투와 행동으로 피험자에게 신뢰감을 얻는 것이 중요하다.

다고 할 수 있다.

피험자와의 의사소통이 필요한 경우는 다음과 같다.

- ① 피험자와 보호자에게 동의서 설명할 때
- ② 연구 진행시 주의사항이나 일정 등을 설명할 때
- ③ 피험자가 부작용으로 인해 연락을 해 올 때
- ④ 임상시험 계획서 변경 시 알려주어야 할 때

예) 피험자와 가족이 종합병원에서 우선 입원하고자 주장하는 경우

피험자 : 저희는 병원과 교수님을 위해서 임상시험을 하니까 우선 입원을 시켜 주세요.  
특히 다인실로요.

연구코디네이터 : 저는 임상시험을 진행하고 피험자들이 원만하게 치료를 받을 수 있게 도와드리는 사람입니다. 저 밖에서 순서를 기다리시는 분도 모두 불편하신 분들이고 그들 또한 순서를 기다리시는 중입니다. 피험자께서 임상시험에 참여하시는 것은 병원과 교수님을 위해서 가 아니라 피험자께서 이런 방법도 있다고 설명을 드리고 자발적으로 참여하신 것입니다. 그리고 저는 병원 입원이나 다인 실 배정과 같은 병원행정에는 전혀 관여할 수 없게 되어있고 모든 것은 병원기준에 의해 운영되고 있습니다. 불편하시겠지만 병원의 일정에 의해 움직여주시고 제가 할 수 있는 일은 도와드리겠습니다.

피험자 : 예, 알았습니다. 그렇다면 우선 제가 불편한 점을 의사선생님께 알려주셔서 어떻게 하셔야 되는 지 알려주시면 감사하겠습니다.

연구코디네이터 : 네 그 점은 바로 처리하여 드리겠습니다.

피험자: 감사합니다.

#### 4) 임상시험심사위원회(IRB)와의 의사소통

임상시험심사위원회와의 문서 보고나 의사소통은 원칙적으로는 시험자와 직접 하게 되어 있지만 병원 현실상 연구코디네이터가 개입되어 문서를 작성하거나 의사소통을 하게 되는 경우가 종종 있다. 의약품임상시험관리기준(KGCP)에 근거하여 연구코디네이터가 임상시험심사위원회와 의사소통을 해야 하는 경우는 정리하면 다음과 같다.

(1) 임상시험계획서의 승인 또는 시정승인, 보완, 반려, 승인된 임상시험의 중지 또는 보류시 시험자와 임상시험심사위원회는 의사소통을 해야 하므로 전화나 문서보고를 할 때

(2) 신속심사를 위한 서류 보고가 필요한 경우

- ① 이상약물반응
- ② 임상시험 종료 보고
- ③ 식품의약품안전청장이 승인한 계획서(변경계획서 포함)의 시정 사항
- 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 사항

⑤ 심사위원회의 심사 결과에 따라 보완되어 제출해야할 계획서가 있는 경우

(3) 시험책임자가 심사위원회에 신속히 보고해야 하는 사항

① 피험자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요하여 원 계획서와 다르게 임상 시험을 실시해야만 하는 사항

② 피험자에게 발생하는 위험 요소를 증가시키거나 임상시험의 실시에 중대한 영향을 미칠 수 있는 변경 사항

③ 예상하지 못한 중대한 이상약물반응에 관한 사항

④ 피험자의 안전성이나 임상시험의 실시에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 새로운 정보에 관한 사항

(4) 심사위원회가 시험책임자에게 문서로 신속히 알려야 하는 사항

① 임상시험과 관련된 결정이나 의견, 근거 및 통보절차

② 결정에 불복할 경우 이의신청을 하는 절차

4) 임상시험 관련 부서와의 의사소통

임상시험에 관련되는 부서는 약제과, 원무과, 병동, 외래, 임상병리과 등 여러 곳이 있다. 임상시험 시작 전에 임상시험과 관련되어 협조해야 할 부분을 문서로 제시해 주고 연락처를 정확히 알려준 다음 임상시험을 시작하게 된다. 또한 임상시험과 관련되어 변경되는 상황이 있을 시에는 반드시 문서로 알려주고 확인을 받는 것이 중요하다. 전화로 변경 사항을 알려주거나 시행할 경우에는 반드시 메모를 해두어 서로 간에 다른 의견이 발생할 경우 근거로 제시해 주는 것이 좋다.

예) 원무과와 진료비용 감면에 관해 이견이 생긴 경우

원무과직원 : 이○○님은 임상시험에 어떤 부분이 감면이 되는 지 정확하게 알려주지 않아서 저희가 처리하기 어렵습니다.

연구코디네이터 : 2005년 ○월 ○일에 공문으로 보내드렸고 이○○님은 임상시험에 등록이 되었음을 2005년 ○월 ○일에 전화 드렸고 서면으로도 보내드렸습니다. 확인 해 보시길 바랍니다.

원무과직원 : (확인 후) 제가 착오가 있어 그렇게 되었습니다. 죄송합니다.

## 참고문헌

- 강경자(2003). 피험자선정 및 동의취득, 제3차 임상시험 실무 연수교육. 서울대학교 임상 의학연구소.
- 강현숙, 김원옥, 정인숙, 신상구(2004). 국내 연구간호사의 근무여건 및 임상시험 업무특 성. 임상간호연구, 9(2), 41-55.
- 구인회(2003). 동의능력이 없는 어린이 피험자 중심으로 살펴본 임상시험의 윤리적·법적 문제. 법철학연구, 6(2), 179-204.
- 권준수(2002). 연구대상의 확보전략. 제4차 서울대학교병원 임상시험센터 함춘강좌 자료집.
- 김옥주(2002). 닐슨베르그 강령과 인체실험의 윤리, Korean J Med Ethics Educ 5(1), June
- 박병주(2000). 역학연구방법론. 대한예방의학회 하계 워크샵 및 전공의 연구 교육집. 53-68.
- 보건복지부(2005). 임상시험 전문인력 양성을 위한 심포지움 자료집.
- 삼성서울병원 임상시험센터(2004). 임상시험전문가 교육과정 자료집.
- 삼성서울병원 임상시험센터(2004). 임상시험연구자 가이드북.
- 서울대학교병원 임상시험센터(2004). 제3차 임상시험 실무 연수교육 자료집.
- 서울대학교병원 임상시험센터(2005). 제4차 임상시험 실무 연수교육 자료집.
- 식품의약품안전청(2000). 의약품임상시험관리기준 개정안.
- 신상구(2003). 임상연구 윤리, 관련규정의 변천. 제3차 임상시험 실무 연수교육 자료집. 임상시험연구회(2004) 6th GCP Training.
- 정인숙(2005). 표준작업지침서 개발과 운영. 제 4차 서울대학교병원 임상시험센터 임상시 험 실무 연수교육 자료집.
- 파마시아(2002). ISI Workshop 자료집.
- ACRP. Education program. <http://www.acrpnet.org>
- Adams, J. (1994). The role of research nurse. Nursing Times, 90(36), 70~72.
- Barrett, R. (2005). Quality of informed consent: measuring understanding among participants in oncology clinical trials. Oncology Nursing Forum, 32(4), 751-754.
- Bowen, K. E., Rice, L. S. (1998). Who is clinical research nurse?. Research Nurse, 4(4), 1~4.
- Bush, N. J. (2005). Clinical trials research: challenges of patient education and informed consent. Oncology Nursing Forum, 32(4), 737-739.
- Carpentier, W. S. (1998). Clinical research nurse career ladder. Research Nurse, 4(5), 1~13.
- CCRP(The Center for Clinical Research Practice). Education program.
- Clive, C. M.(2004). Handbook of SOPs for good clinical practice. 2nd Ed. Interpharm/CRC.

- Ganter, J., Bednaz, S. (1998). CRA and CRC salary survey. *Applied Clinical Trials*, 7(7), 38~50.
- Gray, S. (1995). Role of the research nurse. *Nursing Times*, 91(5), 33~35.  
ICH guideline
- Holt, P. (2003), EDC : evolution not revolution. *GCP Journal*, 10(11), 24-28  
<http://www.medplus.com/>  
<http://www.morleyfoundation.org/index.html>  
<http://www.ncrr.nih.gov/ncrrprog/clindir/crdirectory.asp>  
<http://www.researchpractice.com>
- Jaynes, T. (2005). Informed consent: imparting knowledge or signing a form?. *Applied Clinical Trials*, June, 104-105.
- Jenkins, C. (2004). In Search of The True Source Data. *GCP Journal*, 11(8).
- Klimaszewski, A. (2000). *Manual for Clinical Trials Nursing*. Oncology Nursing Society.
- Malcolm L. S., Thim, S. (1999), A Review of The Source Documentation Verification Process In Clinical Trials, *DIJ*, 33, 789-797.
- Shefrin, A. P. (1999) Clinical research documentation from the site perspective. *Research Nurse*, 5(3).
- SoCRA. <http://www.socra.org>
- Spilker, B. (1992). Cramer JA. *Patients Recruitment in Clinical Trials*, Raven Press,  
 Spilker, B. (1996). *Preparing data collection forms in Guide to clinical trials*. 2nd Ed. Lippincott-Raven Press. Philadelphia. NY.
- Spilker, B. (1996) *Guide to Clinical Trials*, chapter 36. *Preparing Data Collection Forms*, 2nd Ed. Lippincott-Raven Press. Philadelphia. N.Y.
- Spilker, B. (2000). *Guide to Clinical Trials*, Lippincott Williams & Wilkins, N.Y.
- Zweerus, P., Mook, L. (2002) The migration from paper to optimized Electronic Data Capture, *GCP journal*, 19(3), 11-13
- Woodin, K. E. (2004), *The CRC's Guide to Coordinating Clinical Research, Protocols and Case report Forms*, 73-90.
- Woodin, K. E. (2004). *The CRC's guide to coordinating clinical research*. Center Watch Inc,

## 부록 I. 의약품임상시험관리기준(KGCP)

식품의약품안전청고시 제1999-67호

### 의약품임상시험관리기준 개정안

#### 제1장 총칙

제1조(목적) 이 기준은 약사법 제26조제6항, 제34조제4항 및 같은 법 시행규칙(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 적정하게 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 보

고하는 문서를 말한다.

9. "임상시험에 사용되는 의약품(Investigational Product)"이라 함은 임상시험용 의약품 및 대조약을 말한다.
10. "임상시험용의약품(이하 "시험약"이라 한다)"이라 함은 임상시험에 사용되는 의약품 중 대조약을 제외한 의약품으로서, 식품의약품안전청장이 정한 "의약품등의안전성·유효성심사에 관한 규정" 제14조 규정에 의한 의약품을 말한다.
11. "대조약(Comparator)"이라 함은 시험약과 비교할 목적으로 사용되는 위약 또는 개발 중이거나 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 의미 있는 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 임상시험자 자료집 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. "임상시험 실시기관(Institution, 이하 "시험기관"이라 한다)"이라 함은 의약품 임상시험실시기관지정에 관한 규정에 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 당사자 간에 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·한 의사 (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 시험기관의 장이 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 날씨가 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 피험자에게 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, 임상시험 관리기준 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 관련 자료의 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 관련된 의뢰자의 임무나 역할의 일부 또는 전부를 대행하기 위하여 의뢰자로부터 계약에 의해 위임받은 개인이나 기관을 말한다.
44. "임상시험자 자료집(Investigator's Brochure)"이라 함은 임상시험에 사용되는 의약품에 관련된 임상 및 비 임상 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, 임상시험 관리기준 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 임상시험 관리기준과 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 임상시험 관리기준 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, 임상시험 관리기준, 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. 단일 맹검은 일반적으로 피험자를 맹검 상태로 하는 것이며, 이중 맹검은 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 각 호와 같다.

1. 임상시험은 헬싱키 선언에 근거한 윤리규정, 임상시험 관리기준 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 취급

하여야 한다.

12. 임상시험에 사용되는 의약품은 의약품제조 및 품질관리기준(GMP)에 따라 관리되어야 하며, 식품의약품안전청장이 승인한 임상시험계획서에 따라 사용되어야 한다.
13. 임상시험은 신뢰성을 보증할 수 있는 체계 하에서 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 중단 시 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 의약품의 관리를 하게 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 허가조건 삭제일) 또는 해당 의약품의 개발이 중단되었으면 해당 중단 일부터 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 필요 없다고 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 각 호의 문서를 확보하여야 한다.

1. 임상시험(변경)계획서
2. 피험자 서면동의서 서식
3. 피험자에게 제공되는 서면정보(피험자설명서를 포함한다)
4. 임상시험자 자료집
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 각 호의 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 내용의 정보를 제공하도록 의뢰자에게 요구할 수 있다.
- ⑦ 비 치료적 임상시험(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 각 호의 1에 해당하는 경우 신속심사를 하여야 한다.
1. 신속 보고된 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 제공요청이 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 포함한 다)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 운영 시 다음 각 호의 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, 임상시험자 자료집, 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 입

증자료를 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 의미 있는 실험실적 검사치의 이상을 포함하여 임상시험에서 발생한 모든 이상반응에 대해 피험자가 적절한 의학적 처치를 받을 수 있도록 조치하여야 하고, 시험책임자가 알게 된 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 임상시험자 자료집 사본을 제출하여야 한다. 만일 임상시험자 자료집이 해당 임상시험 도중에 개정될 경우 시험책임자는 개정된 임상시험자 자료집 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 변경 승인 이전에는 계획서와 다르게 임상시험을 실시하여서는 아니 된다. 다만, 다음 각 호의 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 시술의 추가 또는 삭제가 아니거나 주요 결과변수의 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 "관리약사 등"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 투여일자, 수량, 제조번호 또는 일련번호, 사용(유효)기간(필요한 경우에 한함), 의약품식별코드 및 피험자식별코드가 포함되어야 한다.

④ 관리약사 등은 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 맹검 해제) 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 시험책

임자(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 자유의사에 따라 진행되었다는 것을 확인하여야 한다.

⑩ 동의를 얻는 과정에서 피험자 또는 대리인에게 제공되는 정보와 문서화된 동의서 서식, 피험자설명서 및 기타 문서화된 정보에는 다음 각 호의 사항이 포함되어야 한다.

1. 임상시험은 연구 목적으로 수행된다는 사실
2. 임상시험의 목적
3. 임상시험에 사용되는 의약품에 관한 정보 및 시험군 또는 대조군에 무작위 배정될 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 치료 방법
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 피험

자의 비밀보장을 침해하지 않고 관련규정이 정하는 범위 안에서 임상시험의 실시 절차와 자료의 신뢰성을 검증하기 위해 피험자의 의무기록을 직접 열람할 수 있다는 사실과 동의서 서식에 서명함으로써 피험자 또는 대리인이 이러한 자료의 직접열람을 허용함을 의미한다는 사실

15. 피험자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며, 임상시험의 결과가 출판될 경우 피험자의 신원은 비밀 상태로 유지될 것이라는 사실
16. 피험자의 임상시험 지속 참여 의지에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보가 수집되면 적시에 피험자 또는 대리인에게 알려질 것이라는 사실
17. 임상시험과 피험자의 권익에 관해 추가적인 정보를 얻고자 하거나 임상시험과 관련이 있는 손상이 발생한 경우에 접촉해야 하는 사람
18. 임상시험 도중 피험자의 임상시험 참여가 중지되는 경우 및 해당 사유
19. 피험자의 임상시험 예상 참여 기간
20. 임상시험에 참여하는 대략의 피험자 수

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 비 치료적 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 비 치료적 임상시험은 피험자가 개인적으로 동의를 하고 동의서 서식에 서명 및 날짜를 기재한 경우에만 실시되어야 한다. 다만, 다음 각 호의 경우가 만족될 경우에는 대리인이 동의한 피험자를 대상으로 비 치료적 임상시험을 실시할 수 있다.

1. 개인적으로 동의를 할 수 있는 피험자를 대상으로 한 임상시험을 통해서도 임상시험의 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 비 치료적 임상시험은 타당한 예외가 있는 경우를 제외하고는 임상시험에 사용되는 의약품이 의도한 질병이나 상태를 갖고 있는 환자에게서만 실시되어야 하

며, 이러한 임상시험에서는 특히 면밀하게 피험자를 모니터링 해야 하고, 만일 피험자에게 부당한 위협이 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, 지속적인 임상시험 참여에 대한 동의를 받아야 한다.

제18조(기록 및 보고) ① 시험책임자는 의뢰자에게 보고하는 증례기록서나 다른 모든 보고서에 포함된 자료가 정확하고, 완결되며, 읽기 쉽고 시기적절한 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 인계하여야 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 제출하여

야 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 임상시험자 자료집 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 사용하여야 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 사망 예를 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 일시 중지된 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 신뢰성 보증 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 등록 기관에 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 자료모니터링위원회는 문서화된 표준작업지침서를 보유하고, 회의록을 문서화

하여 이를 유지하여야 한다.

제28조(자료의 처리) ① 전자화된 임상시험자료 처리방법이나 원거리 전자자료 시스템을 이용할 경우 의뢰자는 다음 각 호의 사항을 준수하여야 한다.

1. 전자자료 처리 시스템의 완전성, 정확성, 신뢰성 및 일관되게 의도한대로 작동하는 정도가 의뢰자가 설정한 요구 사항에 일치하는지에 대한 확인 및 문서화(시스템 검증)
  2. 전자자료 처리 시스템의 사용에 대한 문서화된 표준작업지침서 유지
  3. 자료의 수정 과정이 기록되고 일단 입력된 자료에 대한 삭제가 이루어지지 않는 방식으로 자료의 수정이 가능하도록 전자자료 처리 시스템이 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 맵검 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 피험자식별 코드를 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 중단 일부터 5년간 보존하여야 한다.
- ③ 의뢰자는 자료의 보존 필요성 및 보존 기간에 대해 시험자 및 시험기관의 장에게 문서로 알려야하고, 더 이상 자료의 보존이 필요 없다고 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, 다기관 임상시험의 적절한 수행을 위하여 조정위원회를 설치하고 시험조정자를 선정할 수 있다.

- ② 시험기관의 장과 임상시험의 실시에 관한 계약을 체결하기 전에 의뢰자는 시험

책임자에게 계획서와 최신의 임상시험자 자료집을 제공하여야 하며, 시험책임자가 의뢰자로부터 제공받은 계획서와 임상시험 관련 정보를 검토할 수 있는 충분한 시간을 주어야 한다.

③ 의뢰자는 시험책임자 또는 시험기관의 장과 다음 각 호의 사항을 합의하여야 한다.

1. 임상시험 관리기준, 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 기본문서 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 제17조제10항 제10호에서 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 각 호의 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 심

## 사위원회의 통보서

제35조(임상시험에 사용되는 의약품에 관한 정보) ① 의뢰자는 임상시험 계획 시 비 임상시험 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·이상 반응 및 특정검사·관찰·주의사항에 대한 명확한 정보를 제공하기 위하여 제1항의 규정에 의한 정보를 기초로 임상시험자 자료집을 작성하여야 한다.

③ 의뢰자는 안전성과 유효성에 관련된 중요한 새로운 정보가 입수되면 이에 따라 임상시험자 자료집을 수정하여야 한다.

제36조(임상시험에 사용되는 의약품의 제조, 포장, 표시기재 및 코드화) ① 의뢰자는 임상시험에 사용되는 의약품에 대하여 해당 의약품의 개발단계에 적합한 이화학적 성질을 파악하고, 의약품제조 및 품질관리기준에 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 맹검 시험을 실시하기 위하여 임상시험에 사용되는 의약품을 코드화하는 경우, 응급상황에서 임상시험에 사용되는 의약품의 종류를 쉽게 식별할 수 있도록 하고 맹검 해제 사실이 은닉되지 않도록 하여야 한다.

⑤ 임상시험 실시 중에 임상시험에 사용되는 의약품의 제형 상 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 "관리약사 등"이라 한다)에게 공급하여야 한다.

② 의뢰자는 계획서에 대한 식품의약품안전청장과 심사위원회의 승인(시정승인 또는 보완 후 승인을 포함한다)을 얻기 이전에 임상시험에 사용되는 의약품을 관리약사 등에게 공급하여서는 아니 된다.

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(조기종료를 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 각 호의 1에서 정한 기간 내에 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 각 호와 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 각 호와 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 모니터링 되었다는 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 각 호의 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 임상시험자 자료집 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 또

- 는 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 반영 되도록 유지되고 있는지의 여부 확인
  12. 시험자가 요구되는 모든 보고서·통보서·신청서 등을 적절히 제공하고 있으며, 이러한 문서들이 어떠한 임상시험과 관련되었고, 정확하며, 완전하고, 시기적절 하며, 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 증례기록서 상에 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 미 준수 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 각 호와 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 각 호와 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 각 호와 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(미 준수) 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 조기 종료되거나 일시 중지된 경우 의뢰자는 시험책임자 및 식품의약품안전청장에게 해당 사실과 사유를 신속히 문서로 보고하여야 하며, 다기관임상시험의 경우에는 다른 시험기관의 시험책임자에게도 해당 사실과 사유를 문서로 보고하여야 한다.

제45조(임상시험결과보고서) 임상시험이 완료 또는 조기 종료된 경우 의뢰자는 결과보고서를 작성하여 식품의약품안전청장에게 관련규정에 따라 제출하여야 한다.

제46조(다기관임상시험) 의뢰자는 다기관임상시험을 실시하기 위하여 다음 각 호의 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 보존 장소는 별표와 같다.

## 부 칙

- ① (시행일) 이 고시는 2001년 1월 1일부터 시행한다.
- ② (임상시험 중인 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 실시 전, 임상시험 실시 중 및 임상시험 완료 또는 종료 후로 나뉘어 진다. 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 실태 조사시 제공되어야 한다.

II. 임상시험 실시 전에 확보되어야 하는 기본문서의 종류, 목적 및 보존장소는 다음과 같다.

번호	문서제목	목 적	보존 장소	
			시험기관/ 시험책임자	의뢰자
1	임상시험자자료집	임상시험용 의약품에 관한 최신의 과학적 정보를 시험자에게 제공하였음을 문서화하기 위함	✓	✓
2	승인된 계획서(변경계획서), 증례 기록서 서식	시험자와 의뢰자가 계획서(변경계획서) 및 증례기록서 서식에 대하여 합의하였고, 이들이 승인되었음을 확인하기 위함	✓	✓
3	피험자에게 제공되는 정보 동의서 서식 및 피험자설명서	피험자의 동의를 문서화하기 위함	✓	✓
	기타 문서화된 정보	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	보존 장소	
			시험기관/ 시험책임자	의뢰자
7	다음 사항에 대하여 날짜가 기재된 심사위원회의 승인통보서 또는 의견서 - 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	계획서에 포함된 실험실적 검사를 포함한 관련 검사에 대한 다음 사항 - 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	보존 장소	
			시험기관/ 시험책임자	의뢰자
13	임상시험에 사용되는 의약품의 용기 및 포장에 첨부되는 표시기 재사항의 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 임상시험자 자료집에 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/운송 일자, 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 성상, 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 실시 중에 확보되어야 하는 기본문서의 종류, 목적 및 보존 장소는 다음과 같다.

번호	문서제목	목적	보존 장소	
			시험기관/ 시험책임자	의뢰자
1	최근 내용을 추가한 임상시험자료집	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 지속적인 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 관련문서	시험자가 임상시험을 수행할 수 있고, 피험자의 의료적 문제에 대하여 적절한 조치를 취할 수 있는 자격과 경험을 갖고 있음을 문서화하기 위함	✓	✓

번호	문서제목	목적	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 기타타당성 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/운송 일자, 제조번호, 운송 방법 등을 문서화하여, 이들 기록에 대한 추적이 가능하도록 하기 위함	✓	✓
9	새롭게 제조된, 임상시험에 사용되는 의약품의 품질관리증명서 (Certificate of Analysis)	임상시험에 사용되는 의약품의 성상, 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 의사소통 내용 - 편지(전송, 전자우편 포함) - 회의록 - 전화통화 기록	행정 사항, 계획서 미 준수, 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 직접 열람을 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)

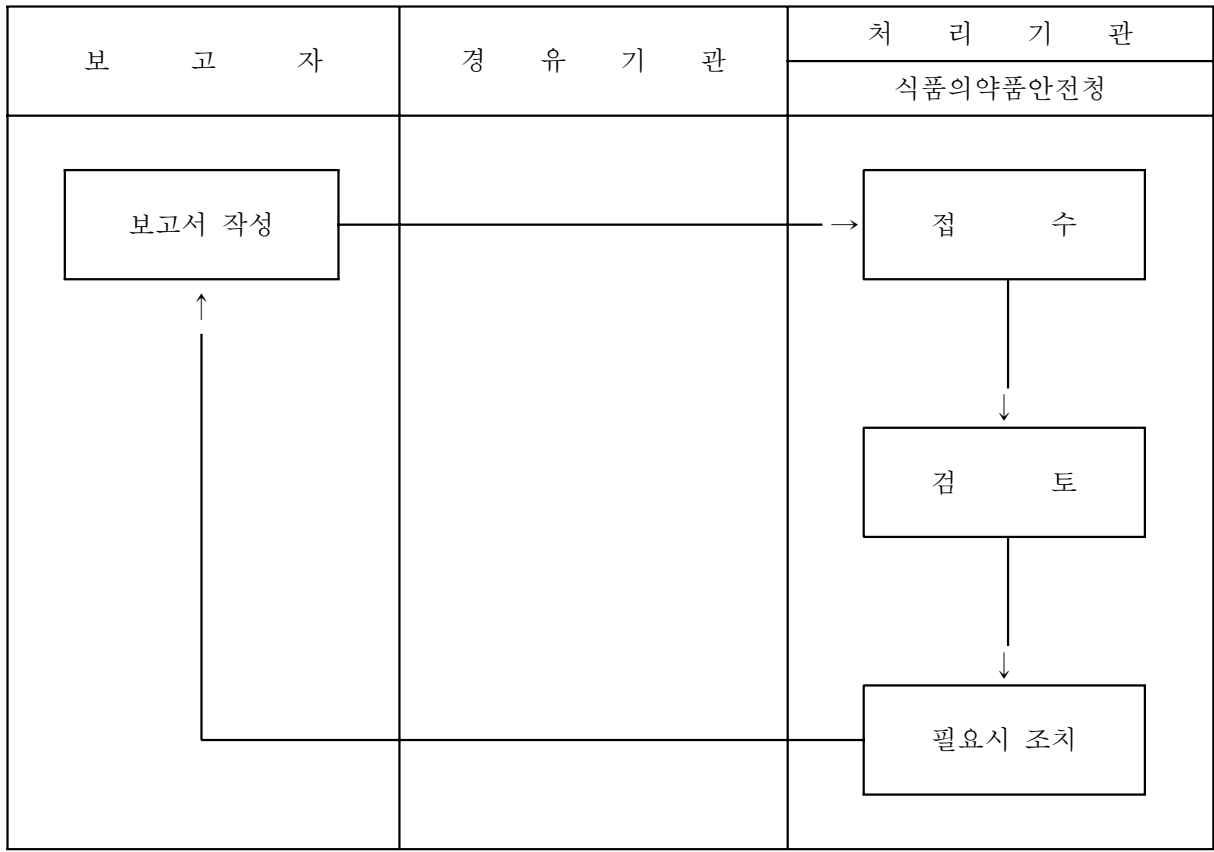
번호	문서제목	목적	보존장소	
			시험기관/ 시험책임자	의뢰자
20	피험자 선별 기록 (Screening Log)	임상시험 실시 이전피험자의 선별에 관한 내용을 문서화하기 위함	✓	✓ (필요한 경우)
21	피험자식별코드 명단	피험자가 임상시험에 참여시 부여 받은 번호에 대한 해당 피험자의 명단이 비밀 보장된 상태로 시험책임자가 보유하고 있다는 것을 문서화하고, 응급상황 발생 시 피험자의 신원을 확인할 수 있게 하기 위함	✓	
22	피험자 등재 기록 (Enrollment Log)	피험자 번호가 피험자의 임상시험 참여 순서에 따라 부여되었음을 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 보존 장소는 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 피험자식별코드 명단	임상시험에 참여한 피험자에 대하여 추적관찰이 필요한 경우, 이들의 신원에 대한 비밀을 보장하면서 의뢰자와 합의한 기간 동안 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(조기종료 시)에게 제출한 임상시험 완료(조기종료)보고서	임상시험의 완료(조기종료를 포함)되었다는 사실을 문서화하기 위함		
8	임상시험결과보고서	임상시험의 결과와 해석을 문서화하기 위함		



(뒷면)



## 부록 II-1. ICH GCP

### 서론

GCP는 인간피험자가 참여하는 임상시험을 설계하고, 수행하고, 기록하고, 보고하는 데 있어 국제수준의 윤리적, 과학적 표준이다. 이 표준을 준수함으로써 임상시험에 참여한 피험자의 권리, 안전과 안녕이 보호되고 헬싱키 선언에 기원을 둔 원칙에 일치하며 임상시험이 신뢰할 만하다는 대중적인 확신을 줄 수 있다.

ICH GCP의 목적은 유럽연합, 일본, 미국이 관할하는 규정당국에 의해 임상시험자료를 상호수용 하도록 하기 위한 통일화된 표준을 제공하는 것이다. 이것은 유럽연합, 일본, 미국의 GCP는 물론, 호주, 캐나다, 북유럽, 세계보건기구의 GCP를 함께 고려하여 개발되었다.

이 지침은 위의 규정당국에 제출하기 위한 임상시험을 실시할 때 반드시 준수해야 한다. 이 지침의 원칙은 인간 피험자의 안전과 안녕에 영향을 줄 수 있는 임상연구에도 또한 적용될 수 있다.

### 1. 용어 정의

#### 1.1 감사(Audit)

1.1.1 ICH GCP : 평가된 임상시험관련 행위들이 수행되었는지와 연구계획서, 의뢰자의 SOPs, GCP, 적용 가능한 규정 요구사항들 등에 따라 자료가 기록, 분석되고 정확히 보고되었는지를 결정하기 위해 시험과 관련된 행위들과 문서들에 대한 체계적이고 독립적인 조사

1.1.2 KGCP

#### 1.2 감사경과서(Audit Trail)

1.2.1 ICH GCP : 사건의 경과를 재구축할 수 있게 하는 문서

1.2.2 KGCP

#### 1.3 감사증명서(Audit Certificate)

1.3.1 ICH GCP : 감사자가 감사를 실시하였음을 확인하는 선언서

1.3.2 KGCP

#### 1.4 관리약사(Pharmacist)

1.4.1 ICH GCP :

1.4.2 KGCP : “관리약사”라 함은 실시기관에서 시험약 등을 보관·조제 및 관리하는 약사를 말한다.(제 1장 제 2조 8항)

## 1.5 규정당국(Regulatory Authorities)

1.5.1 ICH GCP : 규제권을 가진 조직체. 제출된 임상시험자료를 검토하고 실사를 수행하는 권한을 가진 조직체로 흔히 competent authorities라고도 불린다.

1.5.2 KGCP

## 1.6 근원문서/원본문서(Source Document, Original Medical Record)

1.6.1 ICH GCP : 원본서류, 자료와 기록(예를 들어, 병원 의무기록, 검사결과지, 임상 및 행정기록지, 메모, 피험자의 일지나 평가 점검표, 약물출 기록지, 자동화된 장비에서 찍혀 나오는 자료, 정확성, 완결성이 확인된 복사본이나 필사본, 사진 필름, 마이크로필름이나 자기매체, X-선, 대상자 파일, 그리고 임상시험에 관련된 약국, 검사실, 의공학과 등에서 보유하고 있는 기록들)

1.6.2 KGCP

## 1.7 근원자료/원본자료(Source Data)

1.7.1 ICH GCP : 임상시험의 평가와 재구성을 위해 필요한 임상결과, 관찰과 활동기록지의 원본과 공인된 복사본에 실린 모든 정보. 근원자료는 근원문서 원본 또는 공인된 복사본 내에 보관된다.

1.7.2 KGCP

## 1.8 예기치 않은 이상약물반응(Unexpected Adverse Drug Experience)

1.8.1 ICH GCP 적용 가능한 시험물질에 대한 정보와 일치하지 않는 이상반응, 특성이나 심각성

1.8.2 KGCP

## 1.9 계약(Contract)

1.9.1 ICH GCP : 재정적인 문제에 대한 위임과 업무 배분을 하는데 관여하는 2인 이상의 당사자 간에 이뤄지는 서면화 된 합의. 임상시험계획서는 계약의 근거가 될 수 있다.

1.9.2 KGCP

## 1.10 눈가림법(Blinding/Masking)

1.10.1 ICH GCP : 피험자 또는 연구자와 피험자 모두에게 어느 쪽이 치료약인지 위약인지 모르게 하는 절차. 단일 눈가림법은 피험자가 모르는 경우이고, 이중 눈가림법은 피험자, 연구자, 모니터 때로는 자료 분석자가 치료 배정에 대해 모르는 것을 말한다.

1.10.2 KGCP

- 1.11 다기관임상시험(Multicenter Trial)**
- 1.11.1 ICH GCP : 단일한 임상시험계획서에 따라 한 개 이상의 실시기관에서 한명 이상의 연구자에 의해 수행되는 임상시험
- 1.11.2 KGCP
- 1.12 대조물(Comparator Product)**
- 1.12.1 ICH GCP : 임상시험을 수행할 때 참고자료를 얻기 위해 사용되는 시험 중이거나 시판된 물품 또는 위약
- 1.12.2 KGCP
- 1.13 독립 윤리위원회(IEC, Indepent Ethics Committee)**
- 1.13.1 ICH GCP :
- 1.13.2 KGCP : 의학/과학 전문가와 비의학/비과학 위원으로 구성된 독립 조직체로 임상시험에 참여하는 피험자의 권리, 안전과 안녕을 보호하고 시험계획서, 연구자, 시설, 피험자 동의취득과 서면화 과정에서 사용되는 방법과 물품의 적절성에 대해 검토하고 승인하고 바람직한 의견을 제시함으로써 피험자 보호에 대한 대중적 확신을 주는 책임을 가진다. 법적 지위, 구성, 기능, 운영과 규정상의 요구사항은 나라마다 다를 수 있지만 GCP에 기술된 대로 행동할 수 있어야 한다.
- 1.14 독립 자료 모니터링위원회(IDMC, Indepent Data Monitoring Committee)**
- 1.14.1 ICH GCP : 일정간격으로 임상시험의 진행사항, 안전성 자료, 효능결과를 사정하고 임상시험의 지속적인 진행, 변경, 중지여부를 판단할 때 도움을 받기 위해 의뢰자가 설립하는 독립적인 자료모니터링위원회
- 1.14.2 KGCP
- 1.15 (설명)동의(Informed Consent)**
- 1.15.1 ICH GCP : 피험자가 참여하기로 결정한 임상시험의 모든 측면에 대해 충분히 설명을 듣고 난 후 피험자의 자발적인 의지에 의해 참여하는 것을 확인하는 과정. 동의과정은 서면동의성에 서명과 날짜를 기입함으로써 문서화된다.
- 1.15.2 KGCP
- 1.16 모니터링(Monitoring)**
- 1.16.1 ICH GCP : 임상시험의 진행을 감독하고 임상시험계획서, SOP, GCP, 그 외 적절한 규정상의 요구사항에 따라 임상시험이 수행, 기록, 보고됨을 확인하는 행위
- 1.16.2 KGCP
- 1.17 모니터링보고서(Monitoring Report)**
- 1.17.1 ICH GCP : 의뢰자의 SOP에 따라 임상시험과 관련된 의사교환이나 임상시

- 험 실시기관 방문 후에 모니터가 의뢰자에게 제출하는 서면 보고서
- 1.17.2 KGCP
  
- 1.18 무작위배정(Randomization)**
- 1.18.1 ICH GCP : 비뿔함을 줄이기 위해 시험에 참여하는 피험자를 치료군과 대조군으로 배정할 때 우연에 의해 배정하는 방법
- 1.18.2 KGCP
  
- 1.19 문서(Document)**
- 1.19.1 ICH GCP : 생성된 자료의 질과 연구수행을 개별적이고 총괄적으로 평가하는 서류
- 1.19.2 KGCP
  
- 1.20 문서화(Documentation)**
- 1.20.1 ICH GCP : 임상시험의 방법, 수행, 결과, 임상시험에 영향을 미치는 요소들, 취해진 조치 등을 기록하거나 기술하는 모든 형태의 기록들(서면, 전자, 자기, 광학 기록, scan, X-ray, 심전도 결과 등)
- 1.20.2 KGCP
  
- 1.21 법적대리인(Legally Accertable Representative)**
- 1.21.1 ICH GCP : 피험자를 대신하여 피험자의 임상시험 참여를 동의하는데 대한 법적 권한을 가지고 있는 개인이나 단체
- 1.21.2 KGCP
  
- 1.22 핵심문서(Essential Documents)**
- 1.22.1 ICH GCP : 임상시험 수행 중에 얻어진 자료의 질과 임상시험 수행에 대한 평가를 가능하게 하는 문서
- 1.22.2 KGCP
  
- 1.23 비밀유지(Confidentiality)**
- 1.23.1 ICH GCP : 피험자의 신원이나 의뢰자 소유 정보가 권한이 있는 사람 이외의 다른 사람들에게 노출되는 것을 방지하는 것
- 1.23.2 KGCP
  
- 1.24 비 임상시험(Nonclinical Study)**
- 1.24.1 ICH GCP : 인간에서 수행되지 않는 생의학적 연구
- 1.24.2 KGCP

## 1.25 승인(Approval)

- 1.25.1 ICH GCP : 임상시험심사위원회, 실시기관, GCP와 적절한 규정상의 요구사항에서 제시하는 제한점을 고려해볼 때 실시기관에서 임상시험을 수행해도 된다는 임상시험심사위원회의 긍정적인 결정
- 1.25.2 KGCP

## 1.26 시험담당자(Subinvestigator)

- 1.26.1 ICH GCP : 임상시험실시기관의 책임연구자에 의해 위임되고 감독을 받는 임상시험팀의 한 구성원으로 주요 임상시험관련 절차를 수행하고 임상시험관련 결정을 한다.(예 : 공동연구자, 전공의, 연구전임의, 임상시험담당자)
- 1.26.2 KGCP : "임상시험담당자(이하 "담당자"라 한다)"라 함은 임상시험에 관여하는 의사 등을 말한다.(제 1장 제 2조 5항)

## 1.27 시험물(Investigational Product)

- 1.27.1 ICH GCP : 임상시험에서 사용되는 활성성분과 그 대조약으로 사용된 위약의 제형, 시판 승인된 제형과는 다르게 사용, 조제 또는 포장하고자 할 때, 승인되지 않은 적응증에 대해 사용하고자 할 때 또는 승인된 용법에 대해 추가정보를 알고자 할 때 판매권한을 가진 제품을 포함한다.
- 1.27.2 KGCP : "시험약"이라 함은 임상시험의 대상이 되는 약물을 말한다.(제 1장 제 2조 12항) "대조약"이라 함은 시험약과 비교할 목적으로 임상시험에 사용되는 약물 또는 위약을 말한다.(제 1장 제 2조 13항)

## 1.28 실사(Inspection)

- 1.28.1 ICH GCP : 임상시험과 관련된 규정당국에 임상시험 실시기관, 의뢰자, CRO, 또는 다른 적절한 장소에 보관되어 있는 문서, 시설, 기록, 기타 자료를 공식적으로 검토하는 행위
- 1.28.2 KGCP

## 1.29 (책임)연구자(Investigator)

- 1.29.1 ICH GCP : 임상시험실시기관에서 임상시험수행에 책임을 맡고 있는 사람. 만약 여러 연구팀 구성원에 의해 임상시험이 수행되는 경우 연구자는 이 연구팀에 대한 책임을 담당하는 리더로 흔히 책임연구자로 불리게 된다.
- 1.29.2 KGCP : "임상시험책임자(이하 "책임자"라 한다)"라 함은 임상시험이 단일 또는 복수의 실시기관에서 단일 또는 복수의 연구자가 관여하는 경우 해당 임상시험을 총괄하는 의사, 치과의사 또는 한의사(이하 "의사 등"이라 한다)를 말한다.(제 1장 제 2조 4항)

### 1.30 약물사용과의 관련성(Associated with use of the drug)

1.30.1 ICH GCP : 그 경험의 약에 의해 기인되는 타당한 가능성이 있다.

1.30.2 KGCP

\* 약물과의 관련성(Relationship with drug)

- ① 명확히 관련이 없는(Definitely not)
- ② 연관이 없는(Probably not)
- ③ 연관의 가능성이 있는(Possibly)
- ④ 연관이 있는(Probably)
- ⑤ 명확히 관련이 있는(definitely)

### 1.31 연구자 기밀자료집(Investigator's Brochure)

1.31.1 ICH GCP : 인간을 대상으로 시험물질을 연구하는데 이용하기 위한 시험약물에 대한 임상적, 비임상적 자료의 편집서

1.31.2 KGCP

### 1.32 이상반응(ADE, Adverse Drug Experience)

1.32.1 ICH GCP : 의약품을 사용한 환자 또는 임상시험 피험자에게 나타난 바람직하지 않은 의학적 반응으로 반드시 치료와 원인적 연관성을 가질 필요는 없다. 따라서 이상반응은 의약품과의 관련성에 관계없이 의약품의 사용과 관련되어 나타난 바람직하지 않고 의도하지 않았던 증상, 증후 또는 질병을 의미할 수 있다.

1.32.2 KGCP

### 1.33 이상약물반응(ADE, Adverse Experience)

1.33.1 ICH GCP : 새로운 의약품 또는 새로운 적응증에 대한 승인 전 임상경험에서 어떤 용량과도 관련된 모든 유해하고 의도하지 않은 반응. “의약품에 대한 반응”이라는 문구는 의약품과 이상반응간의 원인적 연관성이 적어도 어느 정도 가능성이 있는 것 즉 관련성을 완전히 배제할 수 없는 것을 의미한다. 시판된 의약품인 경우 예방적, 진단적, 치료적 목적 또는 생리적 기능 변화를 목적으로 사람에게 정상적으로 사용되는 용량에서 발생한 유해하고 의도치 않은 약에 대한 반응이다.

1.33.2 KGCP

### 1.34 생명을 위협하는 이상약물반응(Life-threatening Adverse Drug Experience)

1.34.1 ICH GCP : 연구자의 관점에서 이것이 발생했을 때 그 반응으로 환자를 즉각적인 사망의 위험에 처하게 하는 어떤 이상약물반응. 즉, 더 심각한 형태로 발생하면 죽음의 원인이 될 수 있는 반응은 포함되지 않는다.

1.34.2 KGCP

### 1.35 심각한 이상약물반응(Serious Adverse Drug Experience)

- 1.35.1 ICH GCP : 어떤 용량에서든지 사망, 생명위협, 입원이나 입원기간연장, 영구적 또는 유의한 장애/불구, 선천적 기형/출생시 손상 등 원치 않게 나타나는 의학 적 결과
- 1.35.2 KGCP : "중대한 부작용"이라 함은 임상시험 중 나타나는 응급처치를 요하거나 원상회복이 어려운 부작용 또는 사고를 말하며 사망, 생명의 위협, 비가역적인 장애 등으로 인하여 피험자가 입원 또는 입원기간의 연장 등이 필요한 경우를 포함 한다. (제 1장 제 2조 14항)

### 1.36 의뢰자(Sponsor)

- 1.36.1 ICH GCP : 임상시험의 시작, 관리, 재정에 대한 책임을 가지고 있는 개인, 회사, 기관, 조직
- 1.36.2 KGCP : "임상시험의뢰자(이하 "의뢰자"라 한다)"라 함은 임상시험을 의뢰하는 의약품 제조업자(수입자를 포함한다.)를 말한다.(제 1장 제 2조 6항)

### 1.37 의견(Opinion)

- 1.37.1 ICH GCP : 윤리위원회에서 제시하는 판단이나 충고
- 1.37.2 KGCP

### 1.38 순응(Compliance)

- 1.38.1 ICH GCP : 임상시험과 관련된 요구사항, GCP 요구사항, 그 외 적절한 규정상의 요구사항을 따르는 것
- 1.38.2 KGCP

### 1.39 임상시험(Clinical Trial/Study)

- 1.39.1 ICH GCP : 시험물질의 임상적, 약리학적, 약력학적 특성이나 이상반응을 확인하며, 체내 흡수, 분포, 대사, 배설을 연구하고 안전성과 효능을 확인하기 위하여 의도된 인간을 대상으로 한 연구
- 1.39.2 KGCP : "임상시험"이라 함은 임상성적에 관한 자료의 수집을 목적으로 하는 시험을 말한다.(제 1장 제 2조 1항)
  - (1) 제1상 임상시험 : 독성시험 등 전임상시험 결과가 타당한 경우 건강한 지원자 또는 약물군에 따른 적응환자를 대상으로 내약성, 부작용 및 약물의 체내동태 등 안전성 확인에 중점을 두고 실시하는 시험으로서 제 2 상 임상 시험으로의 이행을 위한 최적 정보를 얻는 단계이다.(약물의 투여제형별 생 체이용율 시험, 인체 내 대사과정 및 작용기전등에 관한 시험을 포함한다.) (제 1장 제 4조 1항)
  - (2) 제2상 임상시험 : 대상질환 중 조건에 부합되는 환자를 대상으로 단기 투약에 따른 흔한 부작용, 위험성, 약물동태 및 예상 적응증에 대한 효

능·효과 탐색을 위하여 실시하는 시험으로서 제3상 임상시험의 다수 환자에 투여할 최적 용법·용량을 결정하는 단계이다(한정된 숫자의 환자를 대상으로 적정용법·용량의 탐색 등의 전기시험과 용량에 따른 반응 검토 및 적응증에 대한 비교적 단기의 안전성·유효성 검토를 주로 하는 후기시험으로 나눌 수 있다.) (제 1장 제 4조 2항)

(3) 제3상 임상시험 : 대상 질환 중 조건에 부합되는 다수 환자를 대상으로 공개임상시험 및 비교임상시험에 의하여 약물의 유효성·안전성 등을 확인하고 나아가 유용성을 확인하는 단계이다. (효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항 등을 설정한다) (제 1장 제 4조 3항)

#### 1.40 임상시험 관리업무지침서(GCP, Good Clinical Practice)

1.40.1 ICH GCP : 자료와 보고된 결과들이 정확하고 믿을 수 있는지, 임상시험 피험자들의 권리, 통합성, 비밀성이 보호되었는지를 보장하는 임상시험의 디자인, 수행, 행위, 모니터, 감사, 기록, 분석, 보고 등에 대한 표준

1.40.2 KGCP

#### 1.41 임상시험계획서(Protocol)

1.41.1 ICH GCP : 임상시험의 목적, 설계, 방법, 통계분석 방법 및 조직화를 기술하는 문서

1.41.2 KGCP : "임상시험계획서(이하 "계획서"라 한다)"라 함은 임상시험의 목적, 대상 및 방법 등에 관하여 기술한 임상시험실시계획서를 말한다.  
(제 1장 제 2조 9항)

#### 1.42 임상시험계획서 변경안(Protocol Amendment)

1.42.1 ICH GCP : 임상시험계획서의 변경 또는 공식적인 설명에 대한 서면화 된 기술

1.42.2 KGCP

#### 1.43 임상시험보고서(Clinical Trial/Study Report)

1.43.1 ICH GCP : 인간에서 수행된 치료적, 예방적, 진단적 물질에 대한 임상시험의 서면화된 기술로 임상적 통계학적 기술, 분석 등이 포함되어 있다.

1.43.2 KGCP : "임상시험성적서"라 함은 임상시험 완료후 시험의 목적, 방법 및 결과 등을 취합하여 정리, 분석, 평가한 임상시험에 관한 결과보고서를 말한다.( 1장 제 2조 11항)

#### 1.44 임상시험심사위원회(IRB, Institutional Review Board)

1.44.1 ICH GCP :

1.44.2 KGCP : "임상시험심사위원회(이하 "위원회"라 한다)"라 함은 임상시험계획서 등의 심사를 위하여 실시기관마다 설치하는 상설위원회를 말한다.(제 1장 제 2조 3항)

**1.45 임상시험업무대행기관(CRO, Contract Research Organization)**

1.45.1 ICH GCP : 의뢰자가 요구하는 임상시험관련 기능을 수행하기 위해 의뢰자와 계약을 맺은 개인 또는 조직(상업적, 학문적, 기타)

1.45.2 KGCP :

**1.46 장애(Disability)**

1.46.1 ICH GCP : 정상적인 일상생활의 기능을 수행하기 위한 개인의 능력에 대한 실질적인 파괴

1.46.2 KGCP :

**1.47 적절한 규정상의 요구사항(Applicable Regulatory Requirements)**

1.47.1 ICH GCP : 임상시험이 수행되는 지역에서 시험물질의 임상시험수행에 대해 언급하고 있는 법률과 규정

1.47.2 KGCP :

**1.48 조정위원회(Coordinating Committee)**

1.48.1 ICH GCP : 다기관임상시험 수행을 조정하기 위해 의뢰자가 조직하는 위원회

1.48.2 KGCP :

**1.49 조정연구자(Coordinating Investigator)**

1.49.1 ICH GCP : 다기관임상시험에 참여하는 다른 실시기관에 있는 연구자간 조정 역할을 담당하는 연구자

1.49.2 KGCP :

**1.50 임상시험 중간보고서(Interim Clinical Trial/Study Report)**

1.50.1 ICH GCP : 임상시험이 진행되는 동안에 이뤄지는 분석에 근거한 중간평가 및 결과보고서

1.50.2 KGCP :

**1.51 증례기록지(CRF, Case Report Form)**

1.51.1 ICH GCP : 의뢰자에게 보고되어야 하는 임상시험계획서상에서 요구되는 각 피험자에 대한 정보를 기록하기 위해 고안된 인쇄, 광학 또는 전자문서

1.51.2 KGCP : "임상증상에 대한 기록(이하 "증례기록"이라 한다)"이라 함은 계획서에서 정한 기록용지에 피험자 개인별 임상시험 실시경과 및 결과 등을 기입한 기록을 말한다.(제 1장 제 2조 10항)

**1.52 중립적 증인(Impartial Witness)**

1.52.1 ICH GCP : 임상시험과 독립적이며 임상시험에 관여하는 사람들로 부터 불공정

하게 영향을 받지 않고 피험자나 피험자의 법적 대리인이 동의서를 읽을 수 없을 때 동의과정에 참여하여, 동의서와 다른 서면화된 정보의 내용을 피험자에게 읽어주는 사람

1.52.2 KGCP :

### 1.53 직접 접근권(Direct Access)

1.53.1 ICH GCP : 임상시험의 평가에 중요한 모든 기록과 보고서를 검토, 조사, 분석, 확인, 재생산하도록 하는 허가. 직접 접근권을 가진 모든 당사자(예 : 국내외 규정당국, 의뢰자, 모니터, 감사자)에서는 피험자의 신분과 의뢰자 소유 정보의 비밀유지를 보장하기 위해 적절한 규정상의 요구사항의 제한 내에서 모든 합리적인 조치를 취해야 한다.

1.53.2 KGCP :

### 1.54 질관리(QC, Quality Control)

1.54.1 ICH GCP : 임상시험관련 행위의 질 요구사항을 만족하는지 확인하기 위해 질보증체계 내에서 이뤄지는 활동

1.54.2 KGCP :

### 1.55 질보장(QA, Quality Assurance)

1.55.1 ICH GCP : GCP와 적절한 규정상의 요구사항에 따라 임상시험이 수행되는 지, 자료가 생성되는지, 문서화되는지, 보고되는지를 확인하기 위한 계획되고 체계화된 행동

1.55.2 KGCP :

### 1.56 취약피험자(Vulnerable Subjects)

1.56.1 ICH GCP : 임상시험에 자원하고자 하는 의지가 정당화에 관계없이 임상시험 참가와 관련하여 생기는 잇점이나 참가를 거절할 경우 위계질서상 상사들로부터 받는 보복 등과 같은 예측에 의해 부당하게 영향을 받을 수 있는 피험자. 예를 들어 상하 위계질서가 있는 집단의 구성원으로 병원, 약국, 치과, 간호대, 수련병원, 감사실 직원, 제약회사 직원, 군인 등과 완치가 불가능한 질병자, 요양원 거주자, 실직자나 가난한 사람들, 응급상황에 있는 사람들, 소수 민족, 부랑자, 유목민, 피난민, 동의를 할 수 없는 사람들 등이 포함된다.

1.56.2 KGCP :

### 1.57 표준작업지침서(SOPs, Standard Operating Procedures)

1.57.1 ICH GCP : 특별한 기능을 수행하는데 있어 통일성을 유지하기 위한 세부적이고 서면화된 지침서

1.57.2 KGCP : "표준작업지침서"라 함은 시험계획서 또는 시험지침(식품의약품안

신청장이 정한 시험기준을 말한다)에는 통상 기록하지 아니하는 일상적 시험 또는 작업(실험조작, 장비정비 또는 점검 등)에 대하여 실시방법 및 순서를 구체적으로 기록한 문서를 말한다.(98. 4. 16)

### 1.58 피험자(Subject, Trial Subject, Study Subject)

1.58.1 ICH GCP : 시험물 또는 대조물을 투여받기 위해 임상시험에 참여한 자

1.58.2 KGCP : "피험자"라 함은 시험약 및 대조약의 투여대상이 되는 사람을 말한다.

### 1.59 피험자의 안녕(Wellbeing of Trial Subject)

1.59.1 ICH GCP : 임상시험에 참여하고 있는 피험자의 신체적, 정신적 통합성이 유지되는 상태

1.59.2 KGCP :

### 1.60 피험자 코드(Subject Identification Code)

1.60.1 ICH GCP : 연구자가 피험자의 신원을 보호하기 위해 각 피험자에게 배정하여 이상반응이나 임상시험 관련자료 보고시 피험자 이름 대신에 사용되는 독특한 신원확인코드

1.60.2 KGCP :

## 2. 원칙

2.1 임상시험은 헬싱키 선언에서 기원하며 GCP와 적절한 규정상의 요구사항과 일치하는 윤리적 원칙에 따라 수행되어야 한다.

2.2 임상시험이 시작되기 전에 시험에 참여하는 피험자와 사회의 입장에서 예측가능한 위험성과 불편함과 기대되는 이점 간에 저울질을 해보아야 한다. 임상시험은 기대되는 이점이 위험성을 정당화할 수 있을 때에만 시작되고 지속되어야 한다.

2.3 임상시험 피험자의 권리, 안전과 안녕이 가장 중요하게 고려되어야 하는 부분이며 과학적, 사회적 흥미에 앞서야 한다.

2.4 시험물질에 대한 이용가능한 비임상적, 임상적 정보는 임상시험 제안을 지지할 수 있을 만큼 적절하고 충분하여야 한다.

2.5 임상시험은 과학적이어야 하며, 명백하고, 상세한 계획서의 형태로 기술되어야 한다.

2.6 임상시험은 임상시험심사위원회/윤리위원회로부터 승인을 받은 임상시험계획서에 따라 수행되어야 한다.

- 2.7 피험자에게 행해지는 의료나 의학적 결정은 항상 자질을 갖춘 의사의 책임 하에 이뤄져야 한다.
- 2.8 임상시험 수행에 관여하는 각 개인은 교육, 훈련을 통해 자질을 갖추고 있어야 하며, 각자의 업무를 수행하는데 필요한 경험이 있어야 한다.
- 2.9 임상시험 참여 전에 모든 피험자로부터 자유롭고 충분히 정보가 제공된 상황에서 참여 동의를 받아야 한다.
- 2.10 모든 임상시험 정보는 정확한 보고, 해석, 확인이 가능한 방법으로 기록, 처리, 보관되어야 한다.
- 2.11 적절한 규정상의 요구사항에 맞춰 피험자의 사생활과 비밀이 보장될 수 있도록 피험자를 확인할 수 있는 기록에 대한 비밀유지가 이뤄져야 한다.
- 2.12 시험물질은 GMP에 따라 제조, 처리, 보관되어야 한다. 시험물질은 승인된 시험계획서에 따라 사용되어야 한다.
- 2.13 임상시험의 모든 측면에 있어 질을 보장할 수 있는 체계가 수립되어 있어야 한다.

### 3. IRB/IEC

#### 3.1 책임

3.1.1 IRB/IEC는 모든 연구 대상자의 권리, 안전, 안녕을 보호해야 한다. 취약성이 있는 피험자들을 포함할 경우에는 특별한 주의가 필요하다.

3.1.2 IRB/IEC는 아래의 문서들을 받아야 한다.

임상시험 계획서/변경서, 서면화 된 동의서 양식과 연구자가 임상시험에 사용하기 위해 제출한 개정판 동의서 양식, 피험자에게 제공할 서면화 된 정보, 연구자 기밀문서(IG), 안전성 정보, 피험자에게 적용될 사례금과 보상에 관한 정보, 연구자의 현재 경력과 자격을 증명할 다른 문서, 그 외 IRB/IEC가 책임을 완수하기 위해 요구하는 다른 문서들.

IRB/IEC는 제출된 임상시험을 적절한 시간 내에 심사해야 하고 서면화 된 그들의 관점, 명확한 임상시험 증명서, 심사된 문서, 아래의 날짜 등을 문서로 남겨야 한다.

- 승인
- 승인 전에 요구되는 변경
- 승인 거부
- 이전의 어떤 승인에 대한 종료/미결

3.1.3 IRB/IEC는 현재의 경력과 IRB/IEC가 요구한 다른 관련문서를 이용함으로써 제출된

임상시험을 담당할 연구자의 자격을 심사해야 한다.

- 3.1.4 IRB/IEC는 각각 진행 중인 임상시험에 대해 인간 피험자의 위험정도에 따라 적절한 간격으로 지속적인 심사를 해야 한다.
- 3.1.5 IRB/IEC는 부가적인 정보가 피험자의 권리, 안전, 그리고 안녕을 보호하는 데 크게 도움이 된다고 판단될 때 피험자에게 주어진 4.8.10절에 제시된 것보다 더 많은 정보를 요구할 수 있다.
- 3.1.6 피험자의 법적 대리인의 동의로 비치료적인 시험이 진행되었을 때 IRB/IEC는 제출된 임상시험 계획서와 다른 문서들이 관련된 윤리 문제를 적절하게 나타내고 있고 각 연구에 대한 관련 규정상의 요구사항과 일치하는지를 결정해야 한다.
- 3.1.7 임상시험 계획서에 피험자나 피험자의 법적 대리인의 사전 동의가 불가능하다고 나타나 있다면 IRB/IEC는 제출된 임상시험 계획서와 다른 문서가 관련된 윤리 문제를 적절히 나타내고 있고 각 연구에 대한 관련 규정상의 요구사항과 일치하는지를 결정해야 한다.(예, 응급상황)
- 3.1.8 IRB/IEC는 피험자에게 강제나 부당한 영향을 미치지 않았다는 것을 확인하기 위해 피험자에게 제공할 사례금의 금액과 방법을 심사해야 한다. 피험자에게 주어지는 사례금은 분배되어야 하고 모두가 연구 종료에 대한 사례금이 되는 것은 아니다.
- 3.1.9 IRB/IEC는 피험자에게 지급되는 사례금의 방법, 금액, 일정 등과 같은 정보가 서면화된 동의서 형태나 피험자에게 주어지는 다른 정보 문서에 진술되어 있는지 확인해야 한다.

### 3.2 구성, 기능, 업무

- 3.2.1 IRB/IEC는 제출된 임상시험의 과학성, 의료적 측면, 윤리성 등을 심사하고 평가할 자격과 경험을 총괄적으로 소유한 사람들이 적절한 인원수로 구성되어야 한다. IRB/IEC에는 다음의 사람들이 포함되어야 한다고 권해진다.
  - (a) 적어도 5명의 구성원
  - (b) 적어도 한명의 비과학적인 영역을 전공한 사람
  - (c) 적어도 한명의 임상시험 실시기관과 무관한 사람단지 임상시험 의뢰자나 연구자와 무관한 IRB/IEC 구성원들만 임상시험과 관련된 일에 투표/의견을 제시할 수 있다.  
IRB/IEC 구성원 명부와 그들의 자격들은 지속되어야 한다.
- 3.2.2 IRB/IEC는 서면화 된 업무과정에 따라 그 기능을 수행해야 하고 그들의 행위들과 회의록들을 기록으로 남겨야 하며 GCP와 관련 규정상의 요구사항을 따라야 한다.
- 3.2.3 IRB/IEC는 그들의 서면화 된 업무과정에 규정된 대로 적어도 정족수가 참석한 공개된 회의에서 의사결정을 해야 한다.
- 3.2.4 단지 IRB/IEC 심사와 토론에 참석한 구성원만 투표/의견 제시 혹은 충고를 할 수 있다.
- 3.2.5 연구자는 임상시험의 모든 측면에서 정보를 제시할 수 있으나 IRB/IEC의 심의나 투표/의견 제시에는 참여해서는 안 된다.

3.2.6 IRB/IEC는 도움을 위해 특수한 분야의 전문가인 비구성원을 초대할 수 있다.

### 3.3 과정

IRB/IEC는 다음을 포함하는 그들의 과정들을 설립하고 문서로 작성하며 따라야 한다.

3.3.1 그들의 구성(구성원의 이름과 자격)과 설립된 근거를 결정한다.

3.3.2 회의를 계획하고 구성원들에게 알리며 회의를 시행한다.

3.3.3 임상시험에 대한 초기 심사와 지속적인 심사를 실시한다.

3.3.4 적절하게 지속적인 심사의 빈도를 결정한다.

3.3.5 임상시험이 IRB/IEC의 승인을 받아 진행 중인 경우에는 작은 변화에 대한 심사와 승인은 관련 규정상의 요구사항에 따라 신속하게 처리한다.

3.3.6 IRB/IEC가 임상시험의 승인을 서면으로 작성하기 전에는 어떤 피험자도 임상시험에 참가해서는 안 된다고 명기한다.

3.3.7 피험자의 위급한 위험을 제거하기 위해 필요하거나 임상시험의 논리적이거나 행정적인 측면의 변경일 경우를 제외하고 어떤 프로토콜의 이탈이나 변경도 사전에 IRB/IEC의 적절한 변경 승인서 없이 시작되어서는 안 된다고 명기한다.(예를 들어 모니터나 전화번호의 변화)(4.5.2장 참고)

3.3.8 연구자가 즉시 IRB/IEC에 보고해야 하는 사항을 명기한다. ;

(a) 임상시험 대상자에게 위급한 위험을 제거하기 위한 프로토콜 변경이나 이탈 (3.3.7, 4.5.2, 4.5.4장 참고)

(b) 피험자의 위험을 증가 시키거나 임상시험 수행에 심각하게 영향을 미치는 변경 (4.10.2장 참고)

(c) 심각하고 기대하지 않았던 모든 약물 이상반응(ADRs)

(d) 피험자의 안전이나 임상시험 수행에 나쁜 영향을 미치는 새로운 정보

3.3.9 IRB/IEC가 아래 사항들을 연구자/연구 기관에 서면으로 즉시 알릴 것을 강조한다.

(a) 그들의 임상시험과 관련된 결정/의견

(b) 그들의 결정/의견에 대한 이유

(c) 그들의 결정/의견에 대한 동의 과정

### 3.4 기록

IRB/IEC는 임상시험이 종결된 후 모든 관련된 자료들(예, 서면화된 절차들, 구성원자격 목록, 구성원들의 취업/가입 목록, 제출된 문서들, 회의록, 왕래 서신들 등)을 적어도 3년 동안 보유해야 하고 규정기관이 요구할 때 이용할 수 있도록 해야 한다.

연구자, 의뢰자, 규정기관은 IRB/IEC에게 그들의 서면화된 절차들과 구성원 자격 목록의 복사본을 요구할 수 있다.

## 4. 연구자

### 4.1 연구자의 자질과 계약

- 4.1.1 연구자는 임상시험의 적절한 수행을 책임져야 하므로 교육, 수련, 경험 면에 있어 자질을 갖추어야 하고 관련 규정상의 요구사항에 제시된 모든 자격을 갖추어야 하며 의뢰자, IRB/IEC, 규정 기관에 의해 요구되는 최신의 이력서와 다른 관련문서를 통해 그러한 자격들을 증명할 수 있어야 한다.
- 4.1.2 연구자는 프로토콜, 현재의 연구자 기밀 문서, 물질에 대한 정보, 그리고 의뢰자가 제공한 다른 정보에 기술된 대로 연구 물질의 적절한 사용법에 대해 완전히 알고 있어야 한다.
- 4.1.3 연구자는 GCP와 관련 규정상의 요구사항을 알고 지켜야 한다.
- 4.1.4 연구자/연구기관은 의뢰자에 의한 모니터와 감사 및 적절한 규정 기관에 의한 감사를 수용해야 한다.
- 4.1.5 연구자는 임상시험과 관련된 중요한 의무를 위임할 적절한 자격을 갖춘 사람들의 목록을 가지고 있어야 한다.

### 4.2 적절한 근원(resources)

- 4.2.1 연구자는 허가된 모집기간 내에 요구된 수의 적합한 피험자를 모집할 수 있는 가능성(과거의 자료들을 바탕으로)을 제시할 수 있어야 한다.
- 4.2.2 연구자는 허가된 연구기간 내에 임상시험을 적절히 수행하고 종료할 수 있기 위해 충분한 시간이 있어야 한다.
- 4.2.3 연구자는 임상시험을 적절하고 안전하게 수행하기 위해 예상된 임상시험동안 적절한 수의 능력 있는 구성원들과 적절한 시설들을 이용할 수 있어야 한다.
- 4.2.4 연구자는 임상시험을 돕는 모든 사람들이 임상시험계획서, 연구 물질, 임상시험과 관련된 그들의 의무와 기능 등에 대해 적절한 정보를 가질 수 있도록 해야 한다.

### 4.3 피험자의 의료적 처치

- 4.3.1 임상시험의 연구자나 담당자인 자질을 갖춘 의사는 모든 임상시험과 관련된 의료적(치과적) 결정에 대해 책임을 져야 한다.
- 4.3.2 피험자가 임상시험에 참가하는 동안 연구자/기관은 임상적으로 의미가 있는 검사결과를 포함하여 임상시험과 관련된 모든 이상반응에 대해 피험자에게 적절한 치료가 이루어지도록 해야 한다.
- 4.3.3 만약 피험자에게 주치의가 있고 피험자가 주치의에게 임상시험 참여에 대한 정보를 제공하는데 동의를 했다면 연구자는 피험자의 주치의에게 정보를 주도록 한다.
- 4.3.4 비록 피험자가 임상시험의 조기 중단에 대한 이유를 밝혀야 하는 것은 아니지만 연구자는 피험자의 권리를 충분히 존중하는 범위 내에서 그 이유를 확인할 타당한 노력을 기울여야 한다.

#### 4.4 IRB/IEC와의 의사소통

- 4.4.1 임상시험을 하기 전에 연구자/기관은 임상시험 계획서, 서면화된 동의서 양식, 개정된 동의서 양식, 피험자 모집 과정(예, 광고문), 그 외 피험자에게 제공할 서면화된 정보들 등에 대해 IRB/IEC로부터 날짜가 기입된 승인서를 받아야 한다.
- 4.4.2 연구자/기관이 IRB/IEC에 서면 신청서를 제출할 때 그 일부로써 현재 연구자 기밀 자료집을 복사하여 제출하여야 한다. 만약 연구자 기밀 자료집이 연구동안 개정되었다면 연구자/기관은 IRB/IEC에 개정된 것의 복사본을 제출해야 한다.
- 4.4.3 연구자/기관은 임상시험동안 심사에 필요한 모든 문서들을 IRB/IEC에 제출해야 한다.

#### 4.5 임상시험계획서의 이행

- 4.5.1 연구자/기관은 의뢰자와 규정기관에 의해 인정되고 IRB/IEC에 의해 승인된 계획서에 따라 임상시험을 수행해야 한다. 연구자/기관과 의뢰자는 동의를 표시하기 위해 임상시험 계획서나 계약서에 서명을 하여야 한다.
- 4.5.2 연구자는 피험자의 위급한 위험을 제거하기 위해 필요하거나 임상시험의 논리적이거나 행정적인 측면의 변경(예를 들어 모니터나 전화번호의 변화)을 제외하고, 어떠한 임상시험 계획서의 이탈이나 변경도 의뢰자의 동의와 변경에 대한 IRB/IEC의 사전 심사나 승인서 없이 시행해서는 안 된다.
- 4.5.3 연구자 혹은 연구자에 의해 임명된 사람은 승인된 계획서의 모든 이탈을 기록하고 설명해야 한다.
- 4.5.4 연구자는 피험자의 위급한 위험을 제거하기 위해서는 IRB/IEC의 사전 승인 없이 임상시험 계획서를 이탈하거나 변경할 수 있다. 시행된 변경이나 이탈, 그 이유, 그리고 가능하다면 작성된 임상시험 계획서 변경서 등이 가능한 한 빨리 제출되어야 한다. :
- (a) 심사와 승인을 위해 IRB/IEC에
  - (b) 만약 요구된다면 동의를 위해 의뢰자에게
  - (c) 규정기관에게

#### 4.6 연구 물질

- 4.6.1 연구 실시기관에서 시험물질의 수급 기록에 대한 책임은 연구자/기관에 있다.
- 4.6.2 허용/요구되는 경우에, 연구자/기관은 연구 실시기관 내에서 시험물질 수급기록에 대한 일부 혹은 모든 의무를 적절한 약사나 연구자 혹은 기관의 관리하에 있는 다른 책임자에게 배정해야 한다.
- 4.6.3 연구자/기관과 약사 혹은 연구자/기관에 의해 임명된 다른 책임자는 임상시험 실시기관으로 약물의 입고, 실시기관 내의 재고, 각 대상자에게 사용, 의뢰자에게 반납되거나 사용 안 된 약물의 대안적인 처분 등에 대한 기록을 가지고 있어야 한다. 이런 기록은 날짜, 용량, 일련번호, 사용 기한, 시험물질이나 피험자에게 배정된 고유한 코드번호 등을 포함해야 한다. 연구자는 피험자가 계획서에 제시된 용량을 공급 받았

다는 것을 적절하게 기록으로 남겨야 하고 의뢰자로부터 받은 모든 시험물질을 조정해야 한다.

4.6.4 시험물질은 의뢰자에 의해 제시된 대로 관련 규정상의 요구사항에 따라 보관되어야 한다. (5.15.2와 5.14.3 참고)

4.6.5 연구자는 시험물질이 단지 승인된 계획서에 따라서만 사용되도록 해야 한다.

4.6.6 연구자 혹은 연구자/기관에 의해 임명된 사람은 시험물질을 각 피험자에게 올바르게 사용했다는 것을 설명해야 하고 각 피험자가 적절하게 지시를 따르고 있는지에 대해 임상시험에 따라 적절한 간격으로 확인해야 한다.

#### 4.7 무작위배정 과정과 눈가림법 해제(Unblinding)

연구자는 임상시험의 무작위배정 과정을 따라야 하고 단지 임상시험 계획서에 따라서만 코드를 공개하도록 해야 한다. 만약 임상시험이 눈가림법을 이용한다면 연구자는 즉시 의뢰자에게 시험물질의 조기 눈가림법 해제(예, 우연한 눈가림법 해제, 심각한 부작용에 의한 눈가림법 해제)에 대해 설명하고 문서를 작성해야 한다.

#### 4.8 피험자의 동의서

4.8.1 동의서를 얻고 문서로 작성하는데 있어 연구자는 관련 규정상의 요구사항을 따라야 하고 헬싱키선언에서 기원한 윤리적 원칙과 GCP를 지켜야 한다. 임상시험을 시작하기 전에 연구자는 동의서 양식과 피험자에게 주어질 다른 정보지에 대해 IRB/IEC의 서면 동의서를 받아야 한다.

4.8.2 서면 동의서 양식이나 피험자에게 주어질 다른 정보지는 피험자의 동의와 관련된 중요한 새로운 정보가 있을 때마다 개정되어야 한다. 모든 개정된 서면 동의서 양식과 정보지는 사용하기에 앞서 IRB/IEC의 승인을 받아야 한다. 만약 새로운 정보가 임상시험에 계속 참여하고자 하는 피험자의 의지에 관련된 것이라면 피험자나 법적 대리인은 적절한 시기에 정보를 제공받아야 한다. 이런 정보에 대한 의사소통은 문서로 작성되어야 한다.

4.8.3 연구자나 임상시험 진행자는 임상시험에 참여하거나 지속하는데 대해 피험자에게 강요하거나 부당한 영향을 주어서는 안 된다.

4.8.4 서면 동의서 양식을 포함해서 임상시험과 관련된 모든 구두 및 서면 정보들은 피험자나 법적 대리인이 어떤 법적 권리들을 포기하거나 포기하는 것처럼 보이게 하는 언어나 연구자, 기관, 의뢰자, 혹은 그들의 대행기관이 태만의 책임으로부터 벗어나도록 하는 언어를 사용해서는 안 된다.

4.8.5 연구자나 연구자로부터 위임 받은 사람은 피험자 혹은 피험자의 동의서를 받을 수 없을 경우 법적 대리인에게 IRB/IEC에 의해 승인 받은 정보지를 포함한 모든 임상시험과 관련된 사항들에 대해 완전한 정보를 제공하여야 한다.

4.8.6 서면 동의서 양식을 비롯하여 임상시험에 대한 구두 혹은 서면 정보지에 사용되는 언어는 실용적일 정도로 비전문적이어야 하고 피험자나 법적 대리인, 혹은 증인이 이해할 수 있어야 한다.

- 4.8.7 동의서를 받기 전에 연구자나 연구자가 위임한 사람은 피험자나 법적 대리인이 임상시험의 세부사항에 대해 질문하고 그 시험에 참여할 지에 대해 결정할 수 있도록 충분한 시간과 기회를 주어야 한다. 또한 임상시험에 관련된 모든 질문에 대해 피험자나 법적 대리인이 만족할 수 있는 대답을 해야 한다.
- 4.8.8 피험자가 임상시험에 참가하기에 앞서 피험자나 법적대리인, 그리고 동의를 받은 사람의 자필 서명과 날짜가 서면 동의서에 기입되어야 한다.
- 4.8.9 만약 피험자나 법적 대리인이 글을 읽을 수 없다면 모든 동의과정동안 공정한 증인이 있어야 한다. 서면화 된 동의서 양식과 피험자에게 제공될 다른 정보지가 읽혀지고 피험자나 법적 대리인에게 설명되어진 후에, 그리고 피험자나 법적 대리인이 구두로 피험자의 임상시험 참여에 동의하고, 가능하다면 동의서 양식에 자필 서명하고 날짜를 기입한 후에 증인이 동의서 양식에 서명하고 날짜를 기입해야 한다. 증인은 동의서 양식에 서명을 함으로서 동의서와 다른 정보지가 피험자나 법적 대리인에게 정확하게 설명되고 뚜렷하게 이해되었으며 동의서가 자유의사에 의해 받아 졌다는 것을 증명하게 된다.
- 4.8.10 동의과정과 서면 동의서 양식 및 피험자에게 주어지는 다른 정보지는 아래사항을 설명하고 있어야 한다. :
- (a) 임상시험은 연구를 포함하고 있다는 것
  - (b) 임상시험의 목적
  - (c) 임상시험 치료와 다른 치료들을 무작위 배정할 가능성
  - (d) 모든 침습적인 과정들을 포함하여 시행될 임상시험 과정
  - (e) 피험자의 책임
  - (f) 경험된 임상시험의 그런 측면(those aspects)
  - (g) 피험자와 태어나 영아가 있다면 그들에게 일반적으로 예상되는 위험이나 손해
  - (h) 일반적으로 기대되는 이점. 피험자에게 예정된 임상적 이점이 없다면 피험자는 이 사실을 알고 있어야 한다.
  - (i) 피험자에게 가능한 다른 치료 과정과 그것의 잠재적인 이점과 손해
  - (j) 임상시험과 관련된 손상이 발생했을 때 피험자가 이용할 수 있는 치료와 보상
  - (k) 임상시험에 참여한 피험자에게 예정된 일당 사례금
  - (l) 임상시험에 참여한 피험자에게 예정된 비용
  - (m) 임상시험 참여가 자발적이어야 하며 피험자가 다른 이점의 손실이나 불이익없이 어느 때나 임상시험 참여를 거부하거나 임상시험을 중지할 수 있다는 것
  - (n) 모니터, 실사위원, IRB/IEC, 조절기관 등은 임상시험 과정과 자료의 검증을 위해 피험자의 비밀성을 침범하지 않고 관련법과 규정이 허용하는 범위 내에서 원본 의무 기록을 직접적으로 사정할 수 있고 동의서 양식에 서명을 함으로서 피험자나 법적 대리인은 그런 사정을 인정하게 된다는 것.
  - (o) 피험자를 알리는 기록은 비밀이 유지될 것이고 법이나 관련 규정이 허용하지 않는(?) 범위에서는 공공연하게 이용되지 않을 것이다. 만약 임상시험 결과가 출판된다면 피험자의 신분은 비밀로 할 것이라는 것.

- (p) 임상시험에 계속 참여하는 것에 대해 피험자의 안녕과 관련된 정보가 있다면 피험자나 법적 대리인은 적절한 방법으로 정보를 들을 것이라는 것.
- (q) 임상시험 및 피험자의 권리와 관련된 더 많은 정보를 얻을 수 있고 임상시험과 관련된 손상이 발생했을 때 연락해야 하는 사람
- (r) 피험자의 임상시험 참여가 종료될 수 있는 예상된 이유와 상황
- (s) 예정된 피험자의 임상시험 기간
- (t) 임상시험에 참여할 대략의 피험자 수

4.8.11 임상시험에 참여하기에 앞서 피험자나 법적 대리인은 서명이 되고 날짜가 기입된 동의서와 정보지의 복사본을 받아야 한다. 피험자가 임상시험에 참여하는 동안 피험자나 법적 대리인은 서명되고 날짜가 기입된 동의서양식의 개정판과 피험자에게 주어진 정보의 변경에 대한 복사본도 받아야 한다.

4.8.12 임상시험(치료적 혹은 비치료적)에 단지 피험자의 법적 대리인의 동의만을 받고 시작할 수 있는 피험자(예, 심한 치매가 있는 환자나 미성년자)가 포함될 경우 피험자는 피험자가 이해할 수 있는 범위에서 임상시험에 대한 정보를 제공 받아야 하고 가능하다면 피험자가 서면 동의서에 서명하고 직접 날짜기입을 해야 한다.

4.8.13 4.8.14에 기술된 것을 제외하고 비치료적인 임상시험(즉, 직접적으로 피험자에게 기대되는 임상적 이점이 없는 임상시험)은 개인적으로 동의를 하고 서면 동의서 양식에 서명한 피험자에게 수행되어야 한다.

4.8.14 아래의 조건을 만족시킬 경우, 비 치료적인 임상시험은 법적 대리인의 동의를 받은 피험자에게 수행될 수 있다 ;

- (a) 직접 동의서를 작성할 수 있는 피험자를 대상으로 하는 임상시험으로는 임상시험의 목적이 달성될 수 없을 때
- (b) 피험자에게 예상되는 위험이 적을 때
- (c) 피험자의 안녕에 미치는 영향이 최소일 때
- (d) 임상시험이 법에 금지되지 않을 때
- (e) 이런 피험자의 선정을 IRB/IEC가 승인하고 이런 면에 대한 승인서가 있을 때

만약 예외가 인정되지 않는다면 이런 임상시험은 지정된 질병이나 상황에 있는 환자를 대상으로 시행되어야 한다. 이런 임상시험에서 피험자는 특히 세심하게 관찰되어야 하며 만약 그들이 부당하게 고통 받는 것으로 보이면 중단해야 한다.

4.8.15 응급상황에서 피험자의 사전 동의를 불가능할 때 피험자의 법적 대리인이 있다면 그 사람의 동의를 받아야 한다. 피험자의 사전 동의를 불가능하고 법적 대리인이 없을 경우 피험자의 참가는 피험자의 권리, 안전, 안녕을 보호하고 관련 규정상의 요구사항을 이행하기 위해 IRB/IEC의 승인을 받은 임상시험 계획서나 다른 문서에 제시된 방법을 따라야 한다. 피험자나 법적 대리인은 가능한 한 빨리 임상시험에 대한 정보를 제공 받아야 하고 계속 참여하는데 동의해야 하며 적절한 다른 동의서를 작성해야 한다(4.8.10 참고)

## 4.9 기록과 보고

- 4.9.1 연구자는 CRFs와 다른 보고에서 의뢰자에게 보고할 자료의 정확성, 완전성, 명료성, 적절성을 보장할 수 있어야 한다.
- 4.9.2 근원 문서에 근거하여 CRF에 기록된 자료는 근원 문서와 일치하거나 혹은 불일치가 설명되어 있어야 한다.
- 4.9.3 CRF의 수정이나 변경은 날짜, 서명, (필요시) 설명이 적혀 있어야 하고 처음 기입한 내용이 지워져서는 안 된다(즉, 감사 흔적(audit trail)이 남아있어야 한다). ; 이는 서면 및 전자식 변화나 수정에 모두 적용된다. 의뢰자는 연구자와 연구자에게 위임 받은 대표자에게 그와 같은 수정을 하도록 지도해야 한다. 의뢰자는 의뢰자가 위임한 사람이 행한 CRFs의 수정과 변경이 연구자에 의해 문서화되고 요구되며 승인되어야 하는 것과 관련된 문서화된 과정을 가지고 있어야 한다. 연구자는 수정과 변경에 대한 기록을 보관해야 한다.
- 4.9.4 연구자/기관은 임상시험 문서를 임상시험 수행에 대한 기본 문서에 지정되고(8장 참고) 관련 규정상의 요구사항이 요구된 대로 보관해야 한다. 연구자/기관은 이런 문서들의 우연적 손실이나 조기 손실을 막아야 한다.
- 4.9.5 기본 문서는 ICH에서 최종 판매 신청에 대한 승인이 있을 후 적어도 2년이 될 때까지 보관되어야 하며 ICH에 어떤 미결되거나 예정된 판매 신청이 없을 때 혹은 시험물질의 공식적인 임상개발 종료 후 적어도 2년이 경과될 때까지 보관되어야 한다. 그러나 만약 관련 규정상의 요구사항이나 의뢰자의 동의에 의해 요구된다면 이 문서는 더 오랜 기간 동안 보관되어야 한다. 연구자/기관에게 이런 문서들이 더 이상 보관될 필요가 없을 때(5.5.12 참고)를 알려주는 것은 의뢰자의 책임이다.
- 4.9.6 임상시험의 재정적인 측면은 의뢰자와 연구자/기관간의 동의에 의해 문서로 작성된다.
- 4.9.7 모니터, 실사위원, IRB/IEC, 규정 기관 등의 요구에 따라 연구자/기관은 모든 요구된 임상시험 관련 기록을 직접적으로 사정할 수 있도록 해야 한다.

## 4.10 경과 보고

- 4.10.1 관련 규정상의 요구사항에 제시된 대로 연구자는 임상시험 실시기관의 현황에 대한 요약지를 제출해야 한다. 연구자/기관은 해마다 혹은 IRB/IEC가 요구하면 더 자주 IRB/IEC에 임상시험의 현황에 대한 요약지를 제출해야 한다.
- 4.10.2 연구자는 임상시험 수행에 중요한 영향을 미치고 피험자의 위험을 증가 시키는 모든 변경에 대해 의뢰자, IRB/IEC(3.3.8 참고), 그리고 관련 규정상의 요구사항에 의해 요구되는 기관에게 즉각적으로 서면 보고서를 제출해야 한다.

## 4.11 안전성 보고

- 4.11.1 임상시험 계획서나 다른 문서(예, 연구자 기밀 자료집)에서 즉각적인 보고가 필요하지 않다고 지정한 심각한 이상반응을 제외하고 다른 모든 심각한 이상반응(SAEs)은 의뢰자에게 즉시 보고되어야 한다. 즉각적인 보고는 세밀하고 서면화된 보고서로

제출되어야 한다. 즉각적인 보고와 추후 보고는 피험자의 이름, 주민등록번호, 그리고 주소보다는 오히려 피험자에게 배정된 고유의 코드번호에 의해 피험자를 구분해야 한다. 연구자는 또한 기대치 않은 심각한 약물 이상반응을 규정 기관과 IRB/IEC에 보고하는 것과 관련된 규정상의 요구사항을 따라야 한다.

4.11.2 임상시험 계획서에서 안전성 평가를 위해 중요하다고 지정하고 있는 이상반응과 임상검사 이상은 의뢰자가 임상시험 계획서에 지정한 시간 내에 보고 요구사항에 따라 의뢰자에게 보고되어야 한다.

4.11.3 사망 보고에 있어서 연구자는 의뢰자와 IRB/IEC가 부가적으로 요구하는 모든 정보를 제공해야 한다(예, 부검보고서와 최종 의무 기록지).

#### 4.12 임상시험의 조기 종료 혹은 중지

만약 임상시험이 조기에 종료되거나 어떤 이유로 중지된다면 연구자/기관은 즉시 피험자에게 알려야 하고 피험자에게 적절한 치료와 추후관리를 해야 하며 관련 규정상의 요구사항에 제시된 조절기관에 정보를 제공해야 한다. 게다가 :

4.12.1 만약 연구자가 의뢰자의 사전 동의 없이 임상시험을 종료하거나 중지하면 연구자는 관련 규정상의 요구사항이 요구하는 연구기관에 알려야 하고 연구자/기관은 즉시 의뢰자와 IRB/IEC에게 알려야 하며 종료나 중지에 대한 세부적인 설명서를 의뢰자와 IRB/IEC에 제출해야 한다.

4.12.2 만약 의뢰자가 임상시험을 종료하거나 중지하면(5.21 참고) 연구자는 즉시 관련 규정에 제시된 연구기관에 알려야 하고 연구자/기관은 즉시 IRB/IEC에 알려야 하며 종료나 중지에 대한 세부적인 설명서를 IRB/IEC에 제출해야 한다.

4.12.3 만약 IRB/IEC가 임상시험에 대한 승인을 종료하거나 중지하면 연구자는 관련 규정상의 요구사항에 제시된 연구기관에 알려야 하고 연구자/기관은 즉시 의뢰자에게 알려야 하며 의뢰자에게 종료나 중지에 대한 세부적인 설명서를 제출해야 한다.

#### 4.13 연구자/기관에 의한 최종 보고서

임상시험의 완료에 따라 연구자는 관련 규정상의 요구사항에 제시된 연구기관에 알려야 하고 의뢰자가 요구하는 모든 보고서를 제출해야 하며 임상시험 결과에 대한 요약은 IRB/IEC에게 제공하고 조절기관이 요구한 보고서를 제출한다.

### 5. 의뢰자

#### 5.1 질보증과 질관리

5.1.1 의뢰자는 임상시험계획서, GCP 및 관련 규정사항에 따라 임상시험이 수행되고, 자료가 수집되고, 기록되고, 보고되도록 서면화 된 표준작업지침서를 통해 질 보장 및 질 관리 제도를 수행하고 유지할 책임이 있다.

5.1.2 의뢰자는 모든 임상시험 실시기관, 근원자료/서류, 의뢰자가 실시하는 모니터링 및 감사 목적의 보고서, 국내외 규정당국에 의한 감사에 직접 접근(1.21절 참조)할 수

있다는 동의를 모든 관련 부문으로부터 확보할 책임이 있다.

5.1.3 질 관리는 모든 자료가 믿을만하고 적절히 처리되었다는 것을 보장하기 위해 자료 처리의 모든 단계에 적용되어야 한다.

5.1.4 의뢰자와 연구자/기관, 그리고/또는 의뢰자와 임상시험관련 다른 부문들 사이에 이루어진 합의는 임상시험 계획서의 일부로서 또는 개별적인 합의로서 서면화되어야 한다.

## 5.2 Contract Research Organization (CRO)

5.2.1 의뢰자는 임상시험관련 의무 및 기능의 일부 또는 전체를 CRO에 위임할 수 있다. 그러나 임상시험자료의 질과 완결성에 대한 궁극적인 책임은 항상 의뢰자에게 있다. CRO는 질 보장 및 질 관리를 시행해야 한다.

5.2.2 CRO에 위임되어 맡겨지는 임상시험관련 의무와 기능은 서면으로 명시되어야 한다.

5.2.3 CRO에 구체적으로 위임되고 맡겨지지 않은 임상시험관련 의무와 기능은 의뢰자가 담당해야 한다.

5.2.4 이 지침서에 있는 의뢰자에 대한 모든 참고사항이 CRO가 의뢰자의 임상시험관련 의무와 책임을 맡은 범위까지는 또한 CRO에도 적용된다.

## 5.3 의학 전문가 (Medical Expertise)

의뢰자는 임상시험과 관련된 의학적 질문이나 문제에 대해 즉시 조언을 해줄 수 있는, 적절한 자격을 갖춘 의료인을 임명해야 한다.

## 5.4 임상시험 설계

5.4.1 의뢰자는 임상시험계획서 및 증례기록지의 설계와 통계분석 계획에서부터 임상시험의 중간 및 최종분석과 보고서작성에 이르는 임상시험 진행의 모든 단계에서 자격을 갖춘 사람(예, 통계학자, 임상약리학자, 의사)을 이용해야 한다.

5.4.2 기타 지침: 임상시험계획서와 계획서 수정(6절 참조), 임상시험 보고서의 구조와 내용에 대한 ICH 지침서, 임상시험 설계, 계획서, 수행에 대한 기타 ICH 지침서

## 5.5 임상시험 관리, 자료처리, 기록보존과 독립적인 자료감시위원회

5.5.1 의뢰자는 임상시험수행의 감독, 자료처리, 자료 확인, 통계분석 수행, 임상시험 보고서 작성을 위해 적절한 자격을 갖춘 사람을 이용해야 한다.

5.5.2 의뢰자는 임상시험의 진행과정, 안전성 자료, 결정적인 효능을 보이는 시기를 평가하기 위해 독립적인 자료감시위원회(Independent Data Monitoring Committee(DMC))를 만드는 것을 고려할 수 있으며, 위원회는 임상시험을 계속해야 할지, 변경해야 할지, 또는 중단해야 할지를 의뢰자에게 권해줄 수 있다. IDMC는 서면화 된 작업지침서를 보유하고, 모든 모임에 대한 서면화 된 기록을 보존해야 한다.

5.5.3 의뢰자는 전산화된 임상시험자료나 원거리 전산화 자료처리시스템을 이용할 때

- (1) 의뢰자에게 보고해주는 전산화 자료처리시스템이 완전성, 정확성, 신뢰성, 타당성에 대한 요구사항을 갖추고 있음을 보장하고 기록해야 한다.
- (2) 이 시스템을 사용하는데 대한 표준작업지침서를 유지해야 한다.
- (3) 시스템이 자료의 변경은 가능하고 입력된 자료의 삭제는 불가능한 방식으로 자료를 변경하도록 설계되어 있다는 것을 보장해야 한다.
- (4) 권한이 없는 사람은 자료에 접근할 수 없도록 막는 안전시스템을 유지해야 한다.
- (5) 자료를 변경시킬 권한이 있는 사람들의 명단을 유지해야 한다.  
(4.1.5와 4.9.3절 참조).
- (6) 자료를 적절히 백업해 두어야 한다.
- (7) 필요할 때까지는 눈가림이 지켜져야 한다  
(자료입력 및 처리동안에는 눈가림을 유지한다).

5.5.4 자료가 처리과정에서 변형된다면, 근원자료 및 관찰내용과 처리되어진 자료와의 비교가 항상 가능해야 한다.

5.5.5 의뢰자는 각 피험자의 모든 자료를 식별할 수 있는, 분명한 피험자 확인코드를 사용해야 한다 (1.58 참조)

5.5.6 의뢰자 또는 자료의 소유자는 의뢰자에게 필수적인 모든 임상시험 관련기록들을 보유해야 한다 (8절 “임상시험수행에서의 필수기록” 참조).

5.5.7 의뢰자는 의약품이 승인되거나, 또는 의약품 승인을 신청하고자 하는 그 나라의 규정사항에 따라 의뢰자에게 필수적인 모든 기록들을 보유해야 한다.

5.5.8 의뢰자가 시험약품의 임상개발(즉, 일부 또는 모든 적응증, 투여경로, 용량에 대한)을 중단한다면 적어도 공식중단 2년 후까지 또는 관련규정의 요구사항에 따라 의뢰자에게 필수적인 모든 기록을 보존해야 한다.

5.5.9 의뢰자가 시험약품의 임상개발을 중단한다면 모든 임상시험 연구자/연구기관과 해당 규정당국에 이를 보고해야 한다.

5.5.10 자료의 소유권에 대한 위임은 관련규정의 요구사항에 따라 관련당국에 보고되어야 한다.

5.5.11 의뢰자의 필수기록들은 ICH 지역에서 최종 시판승인 후 최소한 2년까지, 그리고 임박한 또는 예기된 시판허가 신청이 없을 때까지, 또는 시험약의 임상개발이 공식 중단된 지 최소한 2년 후까지 보존되어야 한다. 그러나 관련규정에서 요구되거나 의뢰자에게 필요한 경우에 이 기록들은 장기간 보존되어야 한다.

5.5.12 의뢰자는 연구자/연구기관에 기록보관의 필요성을 서면으로 알려야 하며, 임상시험 관련기록들이 더 이상 필요 없게 되는 시점에 이를 서면으로 통보해야 한다.(4.9.5절 참조).

## 5.6 연구자 선정

5.6.1 의뢰자는 연구자(들)/연구기관(들)을 선정할 책임이 있다. 각 연구자는 훈련과 경험을 통해 자질을 갖추어야 하며, 임상시험을 적절히 수행하기 위한 적절한 자원(4.1,

4.1절 참조)을 갖추어야 한다. 다기관공동 임상시험에서 조정위원회나 조정연구자(들)가 필요하다면 그 조직과 선정은 의뢰자에게 책임이 있다.

5.6.2 연구자/연구기관과 임상시험을 수행하기로 합의하기 이전에 의뢰자는 연구자(들)/연구기관(들)에게 임상시험계획서와 최신 연구자 기밀자료집을 제공해야 하며, 연구자/연구기관에게 제공된 임상시험계획서와 정보를 충분히 검토할 수 있는 시간을 주어야 한다.

5.6.3 의뢰자는 다음을 위해 연구자/연구기관의 동의를 얻어야 한다.

(1) GCP, 관련규정, 의뢰자와 합의된 임상시험 계획서, IRB/IEC의 승인/호의적 의견에 따른 임상시험의 수행

(2) 자료기록/보고에 대한 절차 이행

(3) 모니터링, 실사의 허락(4.1.4절 참조)

(4) 의뢰자가 연구자/연구기관에게 더 이상 필요 없다고 알려줄 때까지 연구자/연구기관 파일(8절 참조)에 있어야 하는 필수문서들의 보관

(4.9.4, 4.9.5, 5.5.12절 참조)

의뢰자와 연구자/연구기관은 이에 대한 합의가 되었음을 확인하기 위해 임상시험계획서나 대체문서에 서명해야 한다.

## 5.7 책임 및 역할 할당

임상시험을 시작하기 전에 의뢰자는 임상시험과 관련된 모든 책임 및 역할을 정의하고 확립하고 할당해야 한다.

## 5.8 피험자와 연구자에 대한 보상

5.8.1 관련규정에 의해 요구된다면, 의뢰자는 임상시험으로 인해 발생하는 청구사항에 대해 연구자/연구기관에게 보상을 제공하고 보상해야 한다. 의료과오나 태만으로 인해 발생하는 청구사항은 제외한다.

5.8.2 의뢰자의 방침과 절차에서는 관련규정에 따라 임상시험과 관련해 피해를 입은 피험자의 치료비용에 대해 명시해야 한다.

5.8.3 피험자가 보상을 받을 때 보상 방법 및 방식은 관련규정을 따라야 한다.

## 5.9 재정

임상시험의 재정적 측면은 의뢰자와 연구자/연구기관간의 합의사항에 기록되어야 한다.

## 5.10 규정당국에 고지/제출

임상시험을 시작하기 전에 의뢰자(또는 관련규정이 요구하는 경우 의뢰자와 연구자)는 적절한 기관에 임상시험의 검토, 수용, 임상시험 개시승인(관련규정사항에서 요구하는 경우)을 받기 위한 신청서를 제출해야 한다. 모든 고지/제출사항은 임상시험계획서를 구별할 수 있도록 날짜를 기록하고 충분한 정보를 포함하고 있어야 한다.

## 5.11 IRB/IEC의 검토확인

5.11.1 의뢰자는 연구자/연구기관으로부터 다음을 확보해야 한다.

- (1) 연구자/연구기관, IRB/IEC의 이름과 주소
- (2) GCP와 관련 법규 및 규정에 따라 조직되어 운용되는 IRB/IEC로부터 받은 진술서
- (3) IRB/IEC 승인서와 의뢰자가 요구하는 경우 연구계획서 사본, 서면동의서양식, 피험자에게 제공되는 서면화 된 설명서, 피험자 모집절차, 피험자용 지불 및 보상 관련 문서 및 IRB/IEC에서 요구하는 기타 서류들

5.11.2 IRB/IEC가 임상시험의 변경사항(예, 연구계획서, 피험자 설명서와 서면 동의서, 기타 절차의 수정)에 대한 승인을 조건화한다면, 의뢰자는 변경된 내용의 사본과 IRB/IEC 승인날짜를 연구자/연구기관으로부터 받아야 한다.

5.11.3 의뢰자는 연구자/연구기관으로부터 IRB/IEC의 재승인 및 재평가와 승인 취소 또는 정지에 대한 서류와 날짜를 받아야 한다.

## 5.12 시험약에 대한 정보

5.12.1 임상시험을 계획할 때 의뢰자는 연구대상집단, 용량, 기간면에서 사람이 폭로되는 것을 지지할 수 있도록 비임상시험, 임상시험으로부터 충분한 유효성, 안전성 자료를 확보하였다는 것을 보장해야 한다.

5.12.2 의뢰자는 중요한 새로운 정보가 얻어질 때 연구자 기밀 자료집을 갱신해야 한다.(7절 참조).

## 5.13 시험약의 제조, 포장, 라벨링, 부호화

5.13.1 의뢰자는 시험약(대조약과 위약이 적용되는 경우에는 이를 포함)이 약의 개발단계에 적절하게 GMP에 따라 제조되며, 눈가림법을 적용하는 경우 이를 보장하는 방법으로 부호 및 라벨이 붙여진다는 것을 보장해야 한다. 또한 라벨링은 관련규정을 따라 이루어져야 한다.

5.13.2 의뢰자는 시험약에 대해 적절한 저장온도, 저장조건(예, 차광), 저장시간, 임상병용약과 절차, 약물주입용 기구 등을 결정해야 한다. 의뢰자는 모든 관련자(예, 모니터, 연구자, 약사, 저장 담당자)에게 결정내용을 알려야 한다.

5.13.3 시험약은 운반과 저장과정에서 오염 또는 변질되지 않도록 포장되어야 한다.

5.13.4 눈가림법을 적용한 임상시험에서 시험약의 부호체계는 응급상황 발생시 시험약을 신속히 확인할 수 있는 방식으로 되어야 하나, 눈가림의 공개가 몰래 발생할 수 있어서는 안 된다.

5.13.5 임상개발 과정에서 시험약 또는 대조약의 제형에 중요한 변화가 생긴다면, 임상시험에 새로운 제형의 약을 사용하기 이전에 제형의 변화로 인해 약동학적 특성에 유의한 변화가 있는지를 평가하기 위해 실시한 추가연구의 결과를 확보해야 한다.

## 5.14 시험약의 공급 및 관리

5.14.1 의뢰자는 연구자/연구기관에 시험약을 공급할 책임이 있다.

5.14.2 의뢰자는 필요한 모든 서류(예, IRB/IEC와 규정당국의 승인)를 확보할 때까지는 연구자/연구기관에게 시험약을 공급해서는 안 된다.

5.14.3 의뢰자는 임상시험에서의 시험약 관리 및 저장과 그에 관한 기록에 있어 연구자/연구기관이 따라야 하는 지시사항을 서면 지침서에 포함하도록 해야 한다. 지침서에는 적절하고 안전한 입고, 처리, 저장, 투약, 피험자로부터 미사용 약의 회수, 의뢰자에게 미사용 시험약의 반납(관련규정에 따라 의뢰자에게서 권한을 부여받은 경우 대체 배치)에 대한 내용이 포함되어야 한다.

5.14.4 의뢰자는

(1) 연구자에게 시험약이 적절한 시간에 전달되도록 해야 한다.

(2) 시험약의 운송, 입고, 회수, 반납, 폐기를 기록한 문서를 보관해야 한다(8절 “임상시험 수행을 위한 필수서류” 참조).

(3) 시험약의 회수 및 회수내용(예, 결함 있는 시험약의 리콜, 시험 종료 후의 반환, 유효기간이 지난 시험약의 반환)의 기록을 위한 시스템을 유지해야 한다.

(4) 미사용 시험약의 회수 및 회수내용의 기록을 위한 시스템을 유지해야 한다.

5.14.5 의뢰자는

(1) 시험약이 사용기간 동안 안정성이 유지되도록 보장하는 조치를 취해야 한다.

(2) 임상시험에 사용되는 시험약의 충분한 양을 유지해야 하며, 필요하다면 batch 샘플의 분석과 특성에 대한 기록을 보존해야 한다. 안정성이 허용되는 한도에서 임상시험 자료 분석이 완료될 때까지 또는 관련규정에 따라 샘플을 보관해야 하며, 두 경우 모두 장기간의 보관이 요구된다.

## 5.15 기록에 대한 접근

5.15.1 의뢰자는 임상시험계획서 또는 기타 서면 합의사항에 연구자/연구기관이 임상시험 관련 모니터링, 감사, IRB/IEC 검토, 규정당국의 실사를 위해 근원자료/문서를 직접 이용할 수 있음을 명시해야 한다.

5.15.2 의뢰자는 모든 피험자가 임상시험관련 모니터링, 감사, IRB/IEC 검토, 규정당국의 감독을 위해 자신의 의료기록이 이용될 수 있다는 것에 서면으로 동의하였음을 입증해야 한다.

## 5.16 안전성 정보

5.16.1 의뢰자는 시험약에 대해 지속적인 안전성 평가를 실시할 책임이 있다.

5.16.2 의뢰자는 피험자의 안전에 부정적인 영향을 줄 수 있거나, 임상시험수행에 영향을 줄 수 있거나, 또는 임상시험을 계속하도록 한 IRB/IEC 승인을 변경시킬 수 있는 결과에 대해서 관련된 모든 연구자/연구기관과 규정당국에 신속히 보고해야 한다.

## 5.17 이상반응 보고

5.17.1 의뢰자는 관련된 모든 연구자/연구기관, IRB/IEC, 그리고 필요한 경우 규정당국에 중대하거나 기대하지 않은 모든 이상반응을 신속히 보고해야 한다.

5.17.2 보고는 관련 규정과 임상 안전성 자료 관리에 대한 ICH 지침-신속보고의 정의와 표준에 따라야 한다.

5.17.3 의뢰자는 관련규정에서 요구하는 경우, 규정당국에 안전성에 대해 주기적으로 갱신된 보고서를 제출해야 한다.

## 5.18 모니터링

5.18.1 목적 : 임상시험 모니터링의 목적은 다음을 확인하기 위함이다.

- (1) 피험자의 권리와 안녕이 보호되고 있다.
- (2) 기록된 임상시험 자료가 정확하고, 빠짐없고, 근원서류와 비교해 동일성이 확인된다.
- (3) 임상시험수행이 현재 승인된 임상시험계획서/개정사항, GCP, 관련규정을 따르고 있다.

5.18.2 모니터의 선정과 자격

- (1) 모니터는 의뢰자에 의해 임명되어야 한다.
- (2) 모니터는 적절히 훈련되고, 임상시험을 제대로 모니터하는 데 필요한 과학적, 임상적 지식을 갖추고 있어야 한다. 모니터의 자격이 문서화되어야 한다.
- (3) 모니터는 시험약, 임상시험계획서, 서면 동의서 양식, 기타 피험자용 설명서, 의뢰자측 SOP, GCP 및 관련규정사항에 철저히 익숙해야 한다.

5.18.3 모니터링의 범위와 성격

의뢰자는 임상시험이 적절히 모니터 되는 것을 보장해야 한다. 의뢰자는 모니터링의 적절한 범위와 성격을 결정해야 한다. 모니터링의 범위와 성격의 결정은 임상시험의 목표, 목적, 설계, 복잡성, 눈가림법, 규모, end point 등의 사항에 근거해야 한다. 일반적으로 임상시험의 시작 전, 진행 중, 종료 후에 기관방문 모니터링을 실시하는 것이 필요하다. 그러나 예외적인 상황에서는 의뢰자가 연구자 훈련과 모임, 광범위한 서면 지침 등의 방법과 결합된 중앙 모니터링을 통해 GCP에 따른 임상시험의 적절한 수행을 확인할 수 있음을 결정할 수 있다. 통계적으로 통제된 표본추출은 정확성을 확인하기 위해 자료를 선택하는 적절한 방법이 될 수 있다.

5.18.4 모니터의 책임

모니터는 의뢰자의 요구사항에 따라서 적당하고 필요한 시기에 임상시험과 연구기관에 대한 추적활동을 수행함으로써 임상시험이 제대로 수행되고 기록되고 있음을 보장해야 한다.

- (1) 의뢰자와 연구자간 의사소통의 주요 선으로 활동한다.
- (2) 연구자가 적합한 자격과 자원을 갖추고 있고, 시험기간 동안 자원이 적절히 유지되고 있는지, 그리고 임상검사실 및 장비를 포함하여 인력과 시설이 임상시험을 안전하게 제대로 수행하는데 적합하고, 시험기간 동안 적절히 유지되는지를

확인한다.

(3) 시험약에 대해 다음을 확인한다.

- 저장시간과 조건이 적합하고, 시험기간 동안 공급이 충분하다.
- 시험약이 선정조건에 적합한 피험자에게만, 임상시험에 명시된 용량으로 공급된다.
- 피험자는 시험약의 적절한 사용, 처리, 보관, 반납에 대해 필요한 설명을 제공받는다.
- 연구기관에서의 시험약 입고, 사용, 반납이 적절히 관리되고 기록된다.
- 연구기관의 미사용 시험약의 회수는 관련규정 및 의뢰자가 정한 절차에 따른다.

(4) 연구자가 승인된 임상시험계획서 및 모든 개정사항을 따르고 있는지를 확인한다.

(5) 임상시험에 피험자가 참여하기 전에 서면동의서가 취득되는지를 확인한다.

(6) 연구자가 임상시험을 제대로 수행하고 관련규정을 따르는데 필요한 연구자 기밀자료집, 모든 문서, 모든 임상시험 공급품을 받았는지를 확인한다.

(7) 연구자와 연구자측 실무자가 임상시험에 관해 정확히 알고 있는지를 확인한다.

(8) 연구자와 연구자측 실무자가 임상시험계획서 및 의뢰자와 연구자/연구기관간의 기타 서면 합의서에 따라 명시된 역할을 수행하고 있는지를 확인하고, 권한이 없는 사람에게 이러한 역할이 위임되지 않도록 한다.

(9) 연구자가 오직 선정기준에 적합한 피험자만을 등록하고 있는지를 확인한다.

(10) 피험자 모집률을 보고한다.

(11) 근원자료/서류와 기타 임상시험 기록지가 정확하고, 빠짐없고, 최근의 내용까지 기록되고, 보관되는지를 확인한다.

(12) 연구자가 필요한 모든 보고서, 고지서, 신청서, 제출서를 제공하고 있는지, 그리고 이 문서들이 정확하고, 빠짐없고, 시기적절하고, 합법적이고, 날짜가 기록되고, 임상시험을 식별할 수 있는 지를 확인한다.

(13) 증례기록지 기입, 근원자료/문서, 기타 임상시험 관련기록지의 정확성과 완결성을 서로 비교확인한다. 모니터는 특별히 다음을 확인해야 한다.

- 임상시험계획서에 의해 필요한 자료가 증례기록지에 정확히 기입되고, 근원자료/문서와 일치한다.
- 용량 및 치료법의 모든 변경사항이 모든 피험자에서 잘 기록되어야 한다.
- 이상반응, 병용약제, 중도에 발생하는 질병이 임상시험계획서에 따라 증례기록지에 기록된다.
- 피험자가 방문하지 않은 것, 수행되지 않은 검사와 항목이 증례기록지에 분명히 기록된다.
- 임상시험에서 등록된 피험자의 모든 탈락이 증례기록지에 기록되고 설명된다.

(14) 증례기록지 작성오류, 생략, 피험자 부적합에 대해 연구자에게 알린다. 모니터는 연구자 또는 연구자 대신 증례기록지 기록내용을 수정할 수 있는 권한을 부여 받은 연구자 측 실무자가 적절히 수정, 추가, 삭제하고, 날짜와 설명, 이름을 적도록 해야 한다.

(15) 모든 임상반응이 GCP, 임상 안전성 자료관리에 대한 ICH 지침: 신속보고의 정의와 표준, 임상시험계획서, IRB/IEC, 의뢰자, 관련규정에서 요구한 시간 내에 이상반응이 적절히 보고되는지를 결정한다.

(16) 연구자가 필수 문서들을 보관하고 있는지를 결정한다(8절 참조).

(17) 임상시험계획서, 표준작업지침서, GCP와 관련규정에서의 이탈에 대해 연구자와 의사소통하고, 발견된 이탈이 재발하지 않도록 적절한 조치를 위한다.

#### 5.18.5 모니터링 절차

모니터는 의뢰자가 만든 서면 표준작업지침서뿐 아니라 특정 임상시험을 모니터링 하기 위해 의뢰자가 명시한 절차를 따라야 한다.

#### 5.18.6 모니터링 보고

(1) 모니터는 각 기관방문 또는 임상시험에 관한 의사소통이 있는 후 의뢰자에게 서면 보고서를 제출해야 한다.

(2) 보고서에 날짜, 모니터 이름, 접촉한 연구자 또는 기타 사람의 이름이 포함되어야 한다.

(3) 보고서에 모니터가 검토한 사항과 의미 있는 결과/사실에 대한 모니터의 의견, 이탈 및 결핍, 결론, 취해진 또는 취해야 할 조치, 순응도를 보장하기 위한 추천활동을 기록해야 한다.

(4) 의뢰자가 모니터링 보고서를 검토하고 추후 확인한 내용이 의뢰자가 임명한 대표에 의해 기록되어야 한다.

### 5.19 감사

의뢰자가 질보장 활동의 차원에서 감사를 하는 경우, 다음을 고려해야 한다.

#### 5.19.1 목적

기본 모니터링 또는 질 관리 역할과는 별도로 독립적으로 의뢰자가 수행하는 감사의 목적은 임상시험의 수행과 임상시험계획서, 표준작업지침서, GCP, 관련규정의 준수를 평가하기 위한 것이어야 한다.

#### 5.19.2 감사자의 선정 및 자격

(1) 의뢰자는 감사를 수행할 사람으로 임상시험/자료수집체계에 독립적인 사람을 임명해야 한다.

(2) 의뢰자는 감사자가 적절한 감사를 수행할 수 있도록 훈련되고 경험을 갖추었음을 보장해야 한다. 감사자의 자격이 기록되어야 한다.

#### 5.19.3 감사절차

(1) 의뢰자는 임상시험/체계의 감사가 대상, 방법, 빈도, 감사 보고서의 양식 및 내용에 대한 의뢰자의 서면 지침서에 따라 수행되도록 해야 한다.

- (2) 임상시험 감사를 위한 의뢰자의 계획과 절차는 규정당국에 제출한 임상시험의 중요성, 피험자수, 임상시험의 형태와 복잡성, 피험자에 대한 위험수준, 기타 확인된 문제들을 고려하여 수립된다.
- (3) 감사자의 관찰내용 및 결과가 문서화되어야 한다.
- (4) 감사기능의 독립성과 가치를 보존하기 위해 규정당국은 감사 보고서를 일상적으로 요구해서는 안 된다. 규정당국은 경우에 따라 심한 GCP 불이행의 증거가 있거나 법적으로 진행되는 문제가 있는 경우 감사 보고서를 보도록 노력할 수 있다.
- (5) 관련 법규 또는 규정에서 요구하는 경우 의뢰자는 감사 증명서를 제공해야 한다.

## 5.20 불이행

- 5.20.1 연구자/연구기관 또는 의뢰자측 직원이 임상시험계획서, 표준작업지침서, GCP, 관련규정을 불이행 하는 경우 순응도를 보장하기 위한 의뢰자의 신속한 조치가 뒤따라야 한다.
- 5.20.2 모니터링 또는 감사에서 연구자/연구기관측의 심하거나 지속적인 불이행이 확인된다면, 의뢰자는 연구자/연구기관의 임상시험 참여를 종결시켜야 한다. 연구자/연구기관의 참여가 불이행으로 인해 종결될 때 의뢰자는 규정당국에 신속히 보고해야 한다.

## 5.21 임상시험의 조기 종료 또는 중지

임상시험이 조기에 종료 또는 중지되면 의뢰자는 연구자/연구기관과 규정당국에 종료 또는 중지사실과 그 이유를 신속히 보고해야 한다. 관련규정에 따라 IRB/IEC도 또한 의뢰자나 연구자/연구기관으로부터 종료 또는 중지 이유에 대해 신속히 보고 받아야 한다.

## 5.22 임상시험/연구 보고서

임상시험이 완료되거나 조기에 종료되거나 간에 의뢰자는 임상시험/연구 보고서를 작성하여 관련규정에 따라 관련기관에 제출해야 한다. 의뢰자는 또한 허가용 임상시험/연구 보고서가 임상연구보고서의 구조와 내용에 대한 ICH 지침의 표준에 부합되도록 해야 한다. (임상연구 보고서의 구조와 내용에 대한 ICH 지침은 어떤 경우에는 요약된 연구 보고서도 가능한 것으로 명시하고 있다.)

## 5.23 다기관공동 임상시험

다기관공동 임상시험에서 의뢰자는 다음을 보장해야 한다.

- 5.23.1 모든 연구자는 의뢰자 및 필요시 규정당국에 의한 동의를 받고, IRB/IEC에 의해 승인된 임상시험계획서를 엄격히 준수하여 임상시험을 수행해야 한다.
- 5.23.2 CRF는 모든 다기관 시험기관에서 요구된 자료를 모을 수 있도록 디자인 되어야 한다. 추가, 보충의 자료를 모으는 여러 연구자들을 위해서 CRF는 부가자료를 모으기 위해 디자인되도록 제공되어야만 한다.

5.23.3 모든 연구자들은 다음 프로토콜에 따른 지침이 주어져야 한다. 임상검사 결과 사정과 CRF를 완성하는데 필요한 표준형태에 맞춰진 프로토콜이어야 한다.

5.23.4 연구자 사이의 의사소통이 촉진되어야 한다.

## 6. 임상시험 프로토콜과 프로토콜

일반적으로 시험 프로토콜의 내용에는 다음 주제들이 포함되어야 한다. 그러나 site에 specific한 정보는 개별(separate)프로토콜 page에 제공되거나 개별(separate) 동의서 안에 언급될 수 있으며 아래에 항목화 된 일부 정보는 연구자 브로셔와 같은 다른 프로토콜 참고서류안에 들어있을 수 있다.

### 6.1 일반정보

6.1.1 프로토콜의 제목, 프로토콜을 표시해 주는 번호와 날짜, 수정 조항에는 수정조항 번호와 날짜가 들어 있어야 한다.

6.1.2 의뢰자와 모니터의 이름과 주소.

6.1.3 의뢰자를 위한 프로토콜과 프로토콜 수정안의 사인을 위해 권위를 인정받은 사람의 이름과 직책.

6.1.4 시험을 위한 의뢰자의 medical expert 이름, 직책, 주소, 전화번호.

6.1.5 임상시험 수행시 책임연구자 이름, 직책과 임상시험 실시기관의 주소와 전화번호.

6.1.6 모든 의학적 결정과 관련하여 임상시험 실시기관에서 책임을 가진 인정된 의사의 이름, 직책, 주소, 전화번호.

6.1.7 임상검사실과 다른 의학적/기술부문(technical department)과 시험과 관련된 기관의 이름과 주소.

### 6.2 배경정보(background information)

6.2.1 시험약물의 이름과 기술

6.2.2 시험과 관련된 임상시험과 잠재적으로 임상적 중요성을 가진 비임상적 연구로부터 나온 결과에 대한 요약.

6.2.3 사람에게 알려진 것. 잠재적 이점과 위험성에 대한 요약.

6.2.4 투여방법, 투여용량, 투여용량방법, 치료기간에 대한 기술과 정당성.

6.2.5 프로토콜, GCP, 적용가능 한 규정요구안에 맞춰서 시험이 시행되는지에 관한 진술.

6.2.6 연구되어지는 대상에 대한 진술

6.2.7 시험과 관련된 자료와 참고문헌, 시험의 배경을 제공.

### 6.3 시험의 제안(propose)와 목적(objectives)

시험의 제안과 목표에 대한 세부적 기술

## 6.4 시험 디자인

시험의 과학적 통합성과 시험에서 나온 자료의 신뢰도는 많은 부분이 시험디자인에 의존한다. 시험디자인에 대한 서술은 다음과 같다.

- 6.4.1 시험 중에 측정 되어야 하는 일차결과(endpoint)과 이차결과에 대한 특정진술.
- 6.4.2 수행될 시험설계의 유형/설계에 대한 서술과 시험설계의 구조적 다이어그램.
- 6.4.3 편차를 최소화하고/피하기위해서 취해야 하는 방법에 대한 서술(예를 들면)
  - A ; 무작위화
  - B ; 눈가림법
- 6.4.4 시험약물의 용량과 용량결정방법(dosage regimen)과 시험처치(Trial tx)에 대한 서술. 시험약물의 용량형태, 포장, 라벨링에 대한 서술을 포함한다.
- 6.4.5 예상되는 대상자 참여기간과 추후 관리기간을 포함하여 모든 시험기간 동안과 결과에 대한 서술.
- 6.4.6 피험자, 시험의 일부분, 전체 시험상 “중지기준(discontinuation criteria)” 이나 “정지규정(stopping rules)” 에 대한 서술.
- 6.4.7 위약과 비교약물을 포함하여 시험약물에 대한 책임(accountability) 과정.
- 6.4.8 시험치료(Trial tx)의 무작위코드 유지와 코드깨기를 위한 과정.
- 6.4.9 CRF에 직접 기록이 되는 자료와 근원자료로 여겨지는 것에 대한 구별.

## 6.5 대상자의 선택과 철회

- 6.5.1 대상자 선정기준
- 6.5.2 대상자 제외기준
- 6.5.3 대상자 탈락기준 (시험약물 치료/시험치료를 종결하는 것)과 과정설명.
  - (a) 시험/ 시험약물 치료로부터 대상자를 탈락시키는 시기와 방법.
  - (b) 탈락된 대상자의 경우 모아야 할 자료의 유형과 시기.
  - (c) 피험자를 어떻게 대치할 것인가.
  - (d) 시험약물치료/ 시험치료로부터 탈락된 대상자를 위한 추후관리.

## 6.6 대상자의 치료

- 6.6.1 모든 시험약물의 이름, 용량, 용량schedule, 투여방법/형태를 포함하여 투여될 치료와 추후기간을 포함한 치료기간 등이 각 시험약물의 치료/시험치료그룹/ 시험의 중요한 부분이 피험자에게 제시되어야 한다.
- 6.6.2 투약과/치료들(시험기간 중과 전에 인정되지 않은 /그리고 인정된).
- 6.6.3 피험자이행을 모니터하기 위한 과정들

## 6.7 효능(유효성)의 사정

- 6.7.1 효능(유효성) 평가변수에 대한 상술.
- 6.7.2 사정, 기록, 효능(유효성) 평가변수의 분석을 위한 시기와 방법

## 6.8 안전성의 사정

6.8.1 안전성평가변수에 대한 상술.

6.8.2 사정, 기록, 안전성 평가변수의 분석을 위한 시기와 방법

6.8.3 중간에 발생하는 질병과 이상반응을 기록하고 보고하기와 관련된 과정

6.8.4 이상반응 후에 대상자의 추후관리의 유형과 기간

## 6.9 통계

6.9.1 계획된 중간분석의 시기를 포함하여 사용된 통계적 방법에 대한 서술.

6.9.2 등록되어지도록 계획된 피험자의 수. 다기관 연구의 경우 각 시험장소에서 계획되어 등록된 피험자의 수는 구체적으로 쓰여져야 한다. 시험과 임상적 정당성을 반영 하는 것을 포함하여 표본크기선택에 대한 이유를 밝혀라.

6.9.3 사용된 유의수준

6.9.4 시험 종결의 기준

6.9.5 분실한, 사용되지 않는, 가짜 자료에 대한 설명과정

6.9.6 원래의 통계 계획으로부터의 이탈을 보고하는 과정.

(원래의 통계 계획에서 나온 이탈은 프로토콜과 마지막 보고서에서 적절하게 서술 되어져야 하고 정당화 되어야 한다.)

6.9.7 분석에 포함시킬 대상자의 선택

(무작위화된 피험자, 투약된 피험자, 적격의 피험자들, 평가가능한 피험자들)

## 6.10 Source data/Documents 에의 직접적 접근

의뢰자는 Source data/Documents 에 직접적 접근을 통해서 프로토콜이나 다른 서면 동의에서 구체화 되었는지를 확인해야 하며, 연구자/기관이 시험과 관련 된 모니터링, 회계, 윤리위원회/임상시험심사위원회의 고찰, 정기적인 검사를 허락하는가를 확인해야만 한다.

6.11 질 관리와 질 보증,

6.12 윤리.

6.13 자료관리와 기록유지.

6.14 재정과 보험.

6.15 배포원칙.

6.16 부록

(Note ; 프로토콜과 임상시험/임상시험성적서는 밀접히 관련이 있기 때문에 임상연구보고서의 구조와 내용에 대한 더 관련된 정보는 ICH의 지침에서 찾아볼 수 있다.)

## 7. 연구자 기밀문서

### 7.1 서론

IB는 인간피험자를 대상으로 연구산물과 관련하여 시험약물에 대한 임상적 비임상적 자료를 편찬하는 것이다. 그것의 목적은 연구자와 임상시험과 관련된 타인들에게 용량, 투여빈도/간격, 투여방법, 안전성 모니터과정과 같은 프로토콜의 주요한 특성에 대한 합리적 근거에의 이해를 촉진하기 위한 정보를 제공하는 것이다. IB는 임상시험 과정동안에 연구피험자의 임상적 관리를 지지하기 위한 식견을 제공한다. 정보는 간결한, 목적적인, 단순한, 조화 있는 형태로 제출되어야 하고 임상가나 잠재적 연구자에게 제안된 실험의 적절성에 대한 자신의 편견 없는 위험-이점에 대한 사정을 이해하기위한 비선전용 형태이어야 한다. 이런 이유로 의학적으로 인증을 받은 사람이 일반적으로 IB의 편집에 참가하여야 한다. 그러나 IB의 내용은 서술된 자료를 만들어 내는 분야에 의해 인정받아야 한다. 이 지침서는 IB에 들어가야 하는 최소한의 정보를 강조하고 있고 설계에 대한 지침을 제공한다. 이용 가능한 정보의 유형과 정도는 시험약물의 개발단계에 따라 변화할 것으로 생각된다. 만약 시험약물이 시장에서 팔리고 그 약리작용이 넓게 의사들 사이에 퍼져 있다면 심도 있는 IB는 필요치 않다. 규정당국에 의해서 승인되면 기본산물(basic products)정보 브로셔, 팩키지 리플렛이나 라벨링이 적절한 대안이 될 수 있고 연구자에게 중요성을 가질지도 모르는 시험약물의 여러 측면에 대한 세부적인 현재의 폭넓은 정보를 제공해 줄 수 있다. 만약 시장에 나간 산물이 새로운 사용(예를 들면 새로운 indication)에 대한 연구가 진행되어야 한다면 그 새로운 사용에 적합한 IB가 준비되어야만 한다. IB는 적어도 1년마다 살펴져야 하고 의뢰자의 서면화 된 과정에 따라 이행을 하는데 필요한대로 개정되어야 한다. 잦은 개정판은 개발단계에 맞춰 적절해야하고 관련된 새로운 정보가 들어가야 한다. 그러나 GCP에 맞춰서 관련된 새로운 정보는 매우 중요해서 그것이 개정된 IB에 포함되기 전에 미리 연구자들과 IRB/IEC와 관련당국과 의사소통이 되어져야 한다.

일반적으로 의뢰자는 다음에 대하여 확인해줄 책임이 있다. 그것은 최신판 IB는 연구자에게 이용되도록 만들어지며, 연구자는 최신판IB를 책임을 가진 IRB/IEC에게 제공할 책임이 있는 것이다. 연구자가 후원이 되는 연구의 경우, 의뢰자-연구자는 브로셔를 상업회사 쪽으로부터 이용할 수 있는지를 결정해야 한다. 만약 시험약물이 의뢰자-연구자에 의해 제공된다면 그는 연구자에게 필요한 정보를 제공해야만 한다. 공식적인 IB의 준비가 비실용적인 경우 의뢰자-연구자는 대치물로서 시험프로토콜 상에 여기 지침서에서 서술된 최소한의 현 정보를 담고 있는 확장된 기본정보를 제공해야 한다.

### 7.2 일반적 고려

IB는 다음이 포함되어야 한다.

7.2.1 직책 페이지 : 이것에는 의뢰자의 이름과 각 시험약물의 정체성(연구번호, 화학적 또는 인정된 속명, 법적으로 인정된 상품명과 의뢰자의 바램)그리고 분출날짜 등이 들어가야 한다. 그것에는 또한 edition번호와 참고번호와 교체된 edition의 날짜가 제

공된다.(예를 들면 부록 1이 그것이다).

7.2.2 비밀보장진술 ; 의뢰자는 IRB/IEC 와 연구자 팀의 사용과 유일한 정보를 위한 비밀서류로써 IB를 다루기를 연구자/수용자에게 지시해주는 진술이 포함되기를 원할 수있다.

### 7.3 IB의 내용들

IB에는 다음의 내용이 들어있어야 한다. 각각 적절한 참고문헌이 있다.

7.3.1 내용표 : 부록 2에 주어진 표의 예

7.3.2 요약 : 간단한 요약이(2 page를 넘지 않는) 주어져야 하고 시험약물의 임상적 개발 단계에 맞는 이용 가능한 약동학적, 대사적, 임상적, 독성, 약력학적, 약리학적, 화학적, 물리적인 정보들을 보여주어야 한다.

7.3.3 서론 : 간단한 서론적 진술문은 시험약물에 대한 화학명을 담고 있어야 하며, 모든 활성 성분들, 시험약물의 약리학적 class와(이점), 이 급 안에서 기대되는 위치, 시험약물을 가지고 연구를 시행하기 위한 근거와 예상되는 prophylactic, therapeutic, 진단적 indication들이 제공되어야한다. 마지막으로, 서론적 진술은 시험약물을 평가하는데 따르는 일반적인 접근을 제공할 수 있어야 한다.

7.3.4 물리적, 화학적 약제의 특성과 제형

시험약물 물질에 대한 서술이 제공되어야 하며 예를 들면(화학적/구조적 제형) 그리고 간단한 요약이 물리적, 화학적, 제약학적(pharmaceutical) 특성들과 관련하여 주어 져야 한다. 시험과정 동안에 수행되는 적절한 안전성측정을 허용하기 위해서 이용된 제형(formulation)에 대한 서술이 임상적으로 관련이 있는지가 제공되고 정당화되어야 한다. 복용형태(dosage form)를 다루고 저장(storage) 하는 지침에 대해 주어 져야 한다. 다른 알려진 화합물과의 구조적 유사성이 언급되어야 한다.

7.3.5 비 임상적 연구들

서론 : 관련된 모든 비 임상적인 약리학, 독성학, 약동학, 시험약물대사의 결과는 요약형태로 제공되어야 한다. 이 요약은 사람을 대상으로 조사된 치료와 가능한 비우호적이고 의도치 않은 영향에 대한 결과와 관련된 토론과 사용된 방법론, 결과 등을 언급해야 한다. 제공된 이 정보에는 다음의 것이 포함될 수 있다.

- 시험된 종들 :
- 각 그룹에 있는 동물의 수와 성 :
- 단위용량(예를 들면 mg/kg) :
- 용량간격(dose interval) :
- 투여경로 :
- 투여기간 :
- 전체적 분포에 대한 정보 :
- 노출 후 추후관리 기간 :

다음의 측면을 포함하는 결과들 :

- 약리학적 또는 독성효과의 빈도와 특성

- 약리학적 또는 독성효과의 강도와 중증도.
- 효과시작시간,
- 효과의 가역성,
- 효과기간,
- 용량 반응(dose response)

표형태/listing은 presentation시에 명확성을 강화시킬 필요가 있을 때마다 사용되어야 한다.

다음 부분은 관찰된 효과에 대한 dose response, 인간과의 관련성, 인간에게 연구되어지는 어느 측면을 포함하여 연구로부터 가장 중요한 결과를 토의해야만 한다. 만약 적용할 수 있다면 같은 동물종에서 효능적, 비독성적 용량결과(dose finding)가 비교되어야 한다. 제시된 인간용량에 대한 정보와의 관련성이 언급되어야 한다. 가능하다면 비교는 mg/kg에 기초하는 것보다는 blood/tissue수준의 측면에서 이루어져야 한다.

(a) 비 임상적 약리학 : 시험약물의 약물학적 측면에 대한 요약은 동물에서 연구되었던 의미 있는 대사 작용이 포함되어져야 한다. 그러한 요약은 잠재적인 치료 활동을 사정하는 것 뿐 만 아니라 안전성(예를 들면 의도된 치료효과보다는 약리학적 활동을 사정하는 특정연구들)을 사정하는 통합된 연구가 되어야 한다. (유효성 모델, 수용체 결합, 특이성)

(b) 동물에 있어서 약동학과 산물대사과정 : 연구된 모든 종에 있어서 시험약물의 약동학과 생물학적 변형과 배설에 대한 요약이 주어져야 한다. 결론에 대한 논의는 흡수와 시험약물과 그 대사산물의 부분과 전체의 약물 생물학적 이용 효능(bioability)을 언급해야 하며, 동물의 약리학적이고 독성적 결과와의 관계가 언급 되어야 한다.

(c) 독성학 : 다른 동물 종에서 수행된 관련 연구에서 발견되는 독성적 영향에 대한 요약은 다음의 제목으로 묘사되어야 한다.

- 1회 용량,
- 반복용량,
- carcinogenicity,
- 특정연구(irritancy, sensitization)
- reproductive toxicity
- 유전독성(mutagenecity)

### 7.3.6 인간에의 영향들

서론 : 인간에게 시험약물의 알려진 영향들에 대한 토론을 통하여 PK에 대한 정보, 대사작용, PD, dose response, 안전성, 유효성과 다른 약리학적 활동에 관한 정보를 포함하여 제공되어야 한다. 가능하다면 각각 이루어진 임상시험의 요약이 주어져야 한다. marketing이 이루어지면서 경험되는 것과 같이 임상시험보다는 다른 시험약물의 사용으로부터 온 결과를 고려하여 정보가 제공되어야 한다.

(a) 인간에 있어서 PK와 산물대사과정

시험약물의 PK에 대한 정보요약은 다음과 같이 제시되어야 한다.

PK(대사활동과 흡수, plasma protein binding, 분포, 배설을 포함한다).  
ref. dosage form을 이용한 시험약물의 생물학적 이용효능;  
population subgroup ; 예를 들면 성, 나이, 손상기관의 기능  
상호작용 ; 예를 들면 산물-산물상호작용과 음식의 영향  
다른 PK 자료들; 예; 임상시험 안에서 실행된 population study 결과들.

(b) 안정성과 유효성

정보의 요약은 시험약물/ 산물안전성, PK, 유효성, 인간(건강자원자나 환자)에서 시험을 통해 얻을 수 있는 dose response가 제공되어야 한다. 여러 그룹 안에서 지시(indications)에 의해 이루어진 여러 가지 시험을 통해 많은 임상시험이 이루어진 경우, 안전성과 유효성 자료에 대한 명확한 제시가 이루어질 수 있다. 모든 임상시험의 ADR에 대한 표의 요약들은 유용하다. 지침이나 여러 그룹 속에서 ADR양상의 중요한 차이가 논의되어야 한다. IB는 시험약물과 관련된 산물 내에서 이전에 경험에 기초하여 예상되어지는 가능한 위험과 ADR의 서술을 제공 해야만 한다. 그 서술문에는 산물의 조사적 사용의 일부분으로 행해지는 예방이나 특별한 모니터링이 제공되어야 한다.

(c) marketing 경험

IB는 시험약물이 승인되어 시장에 나가있는 나라들을 알아야 한다. 시장에 나가서 사용되어짐으로써 나오는 의미 있는 정보가 요약되어야한다. (예; 제형, 용량, 투여방법, 이상약물반응) IB는 역시 시험약물이 시장에서 승인/등록받지 못했거나 취소된 모든 나라에 대해서도 역시 알아야 한다.

### 7.3.7 연구자를 위한 자료와 지침의 요약서

이 부분에서는 비 임상적이고 임상적 자료의 전체적인 토론을 제공하고 시험약물의 다른 측면에 있는 자료로부터 나온 정보를 요약해야만 한다. 이런 식으로 연구자는 미래의 임상시험을 위해서 정보의 실행을 사정함으로써 이용된 자료의 해석을 제공할 수 있어야 한다.

적절하다면 산물과 관련된 보고가 토론되어야 한다. 이것은 연구자로 하여금 임상시험에서 다른 문제나 ADR을 예상할 수 있도록 돕는다. 이 장의 전체 목적은 연구자에게 가능한 위험성과 이상반응에 대한 명백한 이해를 제공하고 임상시험에서 필요로 되어지는 다른 특이한 테스트, 관찰, 예방을 제공하는 것이다. 이러한 이해는 시험약물이 이용 가능한 신체적, 화학적, 약제적, 약리학적, 독성적, 임상적 정보에 근거를 두어야 한다. 이 지침서는 임상연구자에게 이전의 인간경험과 시험약물의 약리학에 근거하여 과용량과 ADR에 대한 인식과 가능한 치료를 제공해 주어야 한다.

(부록 1 연구자 기밀문서의 Title page)

(부록 2 기밀문서의 내용표)

임상시험 수행을 위한 본원서류  
1장 임상시험 수행전

	문서의 종류	목적	파일관리	
			연구자	의뢰자
1.1	연구자 기밀 자료집	시험물질에 대한 관련된 최근의 과학적 정보가 연구자에게 제공되었는지 문서화하기 위해	×	×
1.2	서명된 임상시험 계획서와 수정본, 증례기록지 견본	임상시험계획서 부록과 증례기록지에 대해 연구자와 의뢰자간에 동의하였음을 문서화하기 위해	×	×
1.3	피험자에게 제공된 정보 -설명서 -동의서	피험자가 동의를 하기전에 충분한 설명을 받았음을 문서화하기 위해 피험자가 서면 또는 다른 방법으로 -구두, 증인이 있는 법적대리인에 의해- 동의하였는지 문서화하기 위해 또한 제3자가 근원서류에 접근할 수 있도록 피험자가 동의하였는지 문서화하기 위해	×	×
	피험자 모집 광고문	피험자 선정 방법이 적절하고 강압적이지 않았는지 문서화하기 위해	×	×
1.4	임상시험예산서	연구자/연구기관의 임상시험에 참여하는데 따른 지불내역을 문서화하기 위해	×	×
1.5	보험진술서	임상시험관련 상해에 대해 피험자 보상이 가능한지를 문서화하기 위해	×	×
1.6	서명된 관련자간 합의서 -연구자/연구기관과 의뢰자 -의뢰자와 위임자 -연구자/연구기관과 책임자	연구자/연구기관과 의뢰자 또는 의뢰 위임 받은자 간의 동의가 있었음을 서면화된 동의서에 설정된 기간에 따른 임상시험의 수행에 대해 동의가 있었음을 문서화하기 위해	×	×

	문서의 종류	목적	파일관리	
			연구자	의뢰자
1.7	윤리위원회/임상시험심사위원회의 날짜 표기된 서면화된 승인서/의견서 -임상시험계획서와 수정본 -증례기록지 -동의서 -피험자 설명서 -피험자 모집 광고문 -피험자 보상 -연구자 보상	임상시험은 윤리위원회의 검토를 받고, 윤리위원회/임상시험심사위원회의 역할에 대한 지침에 따라 승인되었음을 문서화하기 위해 윤리위원회에 제출하고 승인된 번호와 날짜를 확인하기 위해	×	×
1.8	윤리위원회/임상시험심사위원회 구성	윤리위원회/임상시험심사위원회가 역할에 따른 지침에 맞게 적절하게 구성되어 있는지 문서화하기 위해	×	
1.9	임상시험계획서의 권한/승인/보고	국가규정에 맞추어 임상시험 실시 전에 적절한 규정상의 승인을 받았는지 문서화하기 위해	×	×
1.10	책임연구자와 시험담당자 공동연구자의 경력서	임상시험실시 또는 피험자에 대한 의학적 관리가 가능한지 문서화하기 위해	×	×
1.11	치료효능과 안전성 평가에 이용되는 임상시험계획서에 명시된 검사와 절차에 대한 정상치와 범위	검사의 정상치와 범위를 문서화하기 위해	×	×
1.13	치료약 포장에 부착될 견본과 라벨	라벨링 규정의 준수 피험자 지침의 적절성을 문서화하기 위해		×

	문서의 종류	목적	파일관리	
			연구자	의뢰자
1.12	<p>의학적/임상병리학적/기술적 절차와 검사</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-인증서</li> <li>-질관리, 외부정도관리 확인서</li> <li>-기타 확인서</li> </ul>	<p>검사에 필요한 시설이 갖춰져 있는지, 결과의 신뢰성이 있는지를 문서화하기 위해</p>	×	×
1.14	<p>시험물질과 시험관련 물품의 처리 지침</p>	<p>시험물질과 임상시험관련 물품이 적절하게 보관, 포장, 사용, 배포 되도록 하기 위한 지침을 문서화하기 위해</p>	×	×
1.15	<p>시험물자와 시험관련 물질의 운반에 대한 세부사항</p>	<p>시험물질과 임상시험관련 물품의 운반일, 제조번호, 운반방법을 문서화하기 위해 제조 후 보관기간, 운반조건, 책임성을 검토할 수 있도록 시험물질의 (제조번호)을 추적할 수 있어야 한다.</p>		×
1.16	<p>운반된 시험물자의 분석 승인서</p>	<p>임상시험에 사용될 시험물질의 특성 (identity), 순도, strength를 문서화하기 위해</p>		×
1.17	<p>3자에 의해 치료군이 배정된 눈가림과 개방비교 연구에서 치료군 배정과 피험자 코드 깨기 문서</p>	<p>응급시, 나머지 피험자에 대한 눈가림을 방해하지 않고, 눈가림된 시험물질을 확인하는 방법을 문서화하기 위해</p>	×	×
1.18	<p>무작위 배정 목록</p>	<p>임상시험에 참여한 피험자에 대한 무작위 배정법을 문서화하기 위해</p>		×
1.19	<p>임상시험실시전 모니터링 보고서</p>	<p>실시기관의 적합성에 대한 의뢰자 대표의 평가를 문서화하기 위해</p>		×
1.20	<p>임상시험실시 모니터링 보고서</p>	<p>연구자, 연구진과 의뢰자 대표가 임상시험 절차에 대하여 검토하였음을 문서화하기 위해</p>		×

## 2장 임상시험수행 중

	문서의 종류	목적	파일관리	
			연구자	의뢰자
2.1	연구자 기밀 자료집 개정본 (최신판)	연구자가 시험과 관련되어 이용 가능한 모든 새로운 관련 정보에 대해 알고 있음을 문서화하기 위해	×	×
2.2	개정본 -임상시험계획서와 증례기 록지 -동의서 -피험자 설명서 -피험자 모집 광고문	임상시험이 수행되는 동안 언제라도 모든 문서가 정확히 기록되고 있음을 문서화하기 위해	×	×
2.3	윤리위원회/임상시험심사위원회 -프로토콜 수정본 -동의서 -피험자 정보지 -시험의 계속 관찰	임상시험수행전 또는 진행중 임상시험 계획서 개정본, 첨부자료에 대한 윤리위원회/임상시험심사위원회의 승인과 의견을 문서화하기 위해	×	×
2.4	규정 당국/보고 -임상시험계획서 수정본과 기타문서	국가 규정상 요구사항을 준수하였는지 문서화하기 위해	×	×
2.5	책임연구자, 공동연구자, 시험 담당자의 경력서		×	×
2.6	의학적/임상검사적/기술적 절차/검사에 대한 정상치 최신판	검사의 정상치와 범위를 문서화하기 위해	×	×

	문서의 종류	목적	파일관리	
			연구자	의뢰자
2.7	의학적/임상검사적/기술적 절차/검사의 최신판	임상시험 진행중 수행능력을 문서화하기 위해	×	×
2.8	시험물질과 시험관련 물품 운용에 대한 문서		×	×
2.9	새로 제조된 시험물질 분석에 대한인증서		×	×
2.10	방문에 대한 모니터링 보고서	모니터의 실시기관 방문과 방문결과에 대해 문서화하기 위해		×
2.11	실시기관 방문의 의사교환 -편지 -모임노트 -전화노트	시험약 투여, 임상시험 계획서 위반, 시험수행, 이상반응 보고와 관련한 동의 및 토의 내용을 문서화하기 위해	×	×
2.12	서명된 동의서	임상시험계획서에 따라 시험 실시전에 동의를 이뤄졌는지 문서화하기 위해 모니터 검사자, 실시자가 근원서류를 보는데 대해 피험자가 동의하였는지 문서화하기 위해	×	
2.13	근원서류	피험자와 수집된 시험자료간의 구체화된 통합성이 있음을 문서화하기 위해 임상시험 또는 피험자의 병력과 치료력과 관련된 원본 서류를 포함하기 위해	×	
2.14	서명, 날짜가 기록되고 완결된 증례기록지	연구자나 위임받은자가 기록된 관찰치가 정확하다고 동의하였음을 문서화하기 위해	×	×
2.15	증례기록지 수정에 대한 문서화	1차 자료 입력후 CRF에 수정 또는 첨가하였는지 문서화하기 위해	×	×
2.16	원인성 사정을 포함하여 심각한 이상반응에 대해 연구자가 의뢰자에게 보고	새로운 안전성 정보를 알려주었는지 문서화하기 위해	×	×
2.17	의뢰자 또는 연구자가 당국에 보고	새로운 안전성 정보를 알려주었는지 문서화하기 위해	×	×

	문서의 종류	목적	파일관리	
			연구자	의뢰자
2.18	의뢰자가 모든 연구자에게 보고	새로운 안전성 정보를 알려주었는지 문서화하기 위해		×
2.19	각 연구자가 윤리위원회/임상시험심사위원회에게 보고	새로운 안전성 정보를 알려주었는지 문서화하기 위해	×	
2.20	윤리위원회/임상시험심사위원회에 제출하는 중간 또는 보고서	국가규정상 요구사항을 준수하였는지 문서화하기 위해	×	
2.21	피험자 사전검사지	사전검사에 참여한 대상자 확인을 위해 문서화하기 위해	×	×
2.22	피험자 명단	연구자가 임상시험에 등록될 때 시험번호에 배정된 피험자의 이름에 대해 비밀을 보장하는지 문서화하기 위해	×	
2.23	피험자 등록지	피험자가 연구에 참여한 시간적 순서대로 시험번호를 받았는지 문서화하기 위해	×	
2.24	실시기관에서의 시험물질 입출고 관리	시험물질이 임상시험계획서에 따라 사용되었는지 문서화하기 위해	×	×
2.25	서명록	CRF기입과 수정권한을 가진 사람의 서명과 이름(이니셜)을 문서화하기 위해	×	×
2.26	체액, 조직 보관 기록	반복 분석이 필요한 경우 보관된 검체의 위치와 특성을 문서화하기 위해	×	×

### 3장 임상시험 종료 후

	문서의 종류	목적	파일관리	
			연 구 자	의 뢰 자
3.1	실시기관에서의 시험물질 입고 관리	시험물질의 임상시험계획서에 따라 이용되었는지 문서화하기 위해 실시기관에서 수령한 시험물질의 최종수량, 피험자에게 사용된 양, 피험자로부터 반납된 양과 의뢰자에게 반납된 양을 문서화하기 위해	×	×
3.2	시험물질 폐기에 대한 문서화	의뢰자 또는 실시기관에서 사용되지 않은 응급물품의 파기를 문서화하기 위해	×	×
3.3	완결된 피험자 명단	임상시험에 참여하여 추후관리가 필요한 모든 피험자를 확인하기 위함이며 피험자 목록은 비밀이 보장된다.	×	
3.4	최종 임상시험 보고서	임상시험의 결과와 해석을 문서화하기 위해	×	×
3.5	이행진술서/감사확인서	감사가 이뤄졌음을 문서화하기 위해		×
3.6	최종임상시험 종료 모니터링 보고서	임상시험 종료에 필요한 모든 활동이 완료되었는지, 본원서류의 복사본이 적절한 파일에 관리되고 있는지 문서화하기 위해		×
3.7	치료배정과 코드깨기 문서화	코드깨기를 한 경우 이에 대해 문서화한 것이 의뢰자에게 보내졌는지 확인하기 위해		×

## 부록 II-2. ICH GCP (English version)

### GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE

#### INTRODUCTION

Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects. Compliance with this standard provides public assurance that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected, consistent with the principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that the clinical trial data are credible.

The objective of this ICH GCP Guideline is to provide a unified standard for the European Union (EU), Japan and the United States to facilitate the mutual acceptance of clinical data by the regulatory authorities in these jurisdictions.

The guideline was developed with consideration of the current good clinical practices of the European Union, Japan, and the United States, as well as those of Australia, Canada, the Nordic countries and the World Health Organization (WHO).

This guideline should be followed when generating clinical trial data that are intended to be submitted to regulatory authorities.

The principles established in this guideline may also be applied to other clinical investigations that may have an impact on the safety and well-being of human subjects.

#### 1. GLOSSARY

##### 1.1 Adverse Drug Reaction (ADR)

In the pre-approval clinical experience with a new medicinal product or its new usages, particularly as the therapeutic dose(s) may not be established: all noxious and unintended responses to a medicinal product related to any dose should be considered adverse drug reactions. The phrase responses to a medicinal product means that a causal relationship between a medicinal product and an adverse event is at least a reasonable possibility, i.e. the relationship cannot be ruled out.

Regarding marketed medicinal products: a response to a drug which is noxious and unintended and which occurs at doses normally used in man for prophylaxis, diagnosis, or therapy of diseases or for modification of physiological function (see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for

Expedited Reporting).

## **1.2 Adverse Event (AE)**

Any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment. An adverse event (AE) can therefore be any unfavourable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medicinal (investigational) product, whether or not related to the medicinal (investigational) product (see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting).

## **1.3 Amendment (to the protocol)**

A written description of a change(s) to or formal clarification of a protocol.

## **1.4 Applicable Regulatory Requirement(s)**

Any law(s) and regulation(s) addressing the conduct of clinical trials of investigational products.

## **1.5 Approval (in relation to Institutional Review Boards)**

The affirmative decision of the IRB that the clinical trial has been reviewed and may be conducted at the institution site within the constraints set forth by the IRB, the institution, Good Clinical Practice (GCP), and the applicable regulatory requirements.

## **1.6 Audit**

A systematic and independent examination of trial related activities and documents to determine whether the evaluated trial related activities were conducted, and the data were recorded, analyzed and accurately reported according to the protocol, sponsor's standard operating procedures (SOPs), Good Clinical Practice (GCP), and the applicable regulatory requirement(s).

## **1.7 Audit Certificate**

A declaration of confirmation by the auditor that an audit has taken place.

## **1.8 Audit Report**

A written evaluation by the sponsor's auditor of the results of the audit.

## **1.9 Audit Trail**

Documentation that allows reconstruction of the course of events.

## **1.10 Blinding/Masking**

A procedure in which one or more parties to the trial are kept unaware of the treatment assignment(s). Single-blinding usually refers to the subject(s) being unaware, and double-blinding usually refers to the subject(s), investigator(s), monitor, and, in some cases, data analyst(s) being unaware of the treatment assignment(s).

## **1.11 Case Report Form (CRF)**

A printed, optical, or electronic document designed to record all of the protocol required information to be reported to the sponsor on each trial subject.

## **1.12 Clinical Trial/Study**

Any investigation in human subjects intended to discover or verify the clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects of an investigational product(s), and/or to identify any adverse reactions to an investigational product(s), and/or to study absorption, distribution, metabolism, and excretion of an investigational product(s) with the object of ascertaining its safety and/or efficacy. The terms clinical trial and clinical study are synonymous.

## **1.13 Clinical Trial/Study Report**

A written description of a trial/study of any therapeutic, prophylactic, or diagnostic agent conducted in human subjects, in which the clinical and statistical description, presentations, and analyses are fully integrated into a single report (see the ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports).

## **1.14 Comparator (Product)**

An investigational or marketed product (i.e., active control), or placebo, used as a reference in a clinical trial.

## **1.15 Compliance (in relation to trials)**

Adherence to all the trial-related requirements, Good Clinical Practice (GCP) requirements, and the applicable regulatory requirements.

## **1.16 Confidentiality**

Prevention of disclosure, to other than authorized individuals, of a sponsor's proprietary information or of a subject's identity.

### **1.17 Contract**

A written, dated, and signed agreement between two or more involved parties that sets out any arrangements on delegation and distribution of tasks and obligations and, if appropriate, on financial matters. The protocol may serve as the basis of a contract.

### **1.18 Coordinating Committee**

A committee that a sponsor may organize to coordinate the conduct of a multicentre trial.

### **1.19 Coordinating Investigator**

An investigator assigned the responsibility for the coordination of investigators at different centres participating in a multicentre trial.

### **1.20 Contract Research Organization (CRO)**

A person or an organization (commercial, academic, or other) contracted by the sponsor to perform one or more of a sponsor's trial-related duties and functions.

### **1.21 Direct Access**

Permission to examine, analyze, verify, and reproduce any records and reports that are important to evaluation of a clinical trial. Any party (e.g., domestic and foreign regulatory authorities, sponsor's monitors and auditors) with direct access should take all reasonable precautions within the constraints of the applicable regulatory requirement(s) to maintain the confidentiality of subjects' identities and sponsor's proprietary information.

### **1.22 Documentation**

All records, in any form (including, but not limited to, written, electronic, magnetic, and optical records, and scans, x-rays, and electrocardiograms) that describe or record the methods, conduct, and/or results of a trial, the factors affecting a trial, and the actions taken.

### **1.23 Essential Documents**

Documents which individually and collectively permit evaluation of the conduct of a study and the quality of the data produced (see 8. Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial).

#### **1.24 Good Clinical Practice (GCP)**

A standard for the design, conduct, performance, monitoring, auditing, recording, analyses, and reporting of clinical trials that provides assurance that the data and reported results are credible and accurate, and that the rights, integrity, and confidentiality of trial subjects are protected.

#### **1.25 Independent Data-Monitoring Committee (IDMC) (Data and Safety Monitoring Board, Monitoring Committee, Data Monitoring Committee)**

An independent data-monitoring committee that may be established by the sponsor to assess at intervals the progress of a clinical trial, the safety data, and the critical efficacy endpoints, and to recommend to the sponsor whether to continue, modify, or stop a trial.

#### **1.26 Impartial Witness**

A person, who is independent of the trial, who cannot be unfairly influenced by people involved with the trial, who attends the informed consent process if the subject or the subject's legally acceptable representative cannot read, and who reads the informed consent form and any other written information supplied to the subject.

#### **1.27 Independent Ethics Committee (IEC)**

An independent body (a review board or a committee, institutional, regional, national, or supranational), constituted of medical professionals and non-medical members, whose responsibility it is to ensure the protection of the rights, safety and well-being of human subjects involved in a trial and to provide public assurance of that protection, by, among other things, reviewing and approving / providing favourable opinion on, the trial protocol, the suitability of the investigator(s), facilities, and the methods and material to be used in obtaining and documenting informed consent of the trial subjects.

The legal status, composition, function, operations and regulatory requirements pertaining to Independent Ethics Committees may differ among countries, but should allow the Independent Ethics Committee to act in agreement with GCP as described in this guideline.

#### **1.28 Informed Consent**

A process by which a subject voluntarily confirms his or her willingness to participate in a particular trial, after having been informed of all aspects of the trial that are relevant to the subject's decision to participate. Informed consent is documented by means of a written, signed and dated informed consent form.

### **1.29 Inspection**

The act by a regulatory authority(ies) of conducting an official review of documents, facilities, records, and any other resources that are deemed by the authority(ies) to be related to the clinical trial and that may be located at the site of the trial, at the sponsor's and/or contract research organization's (CRO's) facilities, or at other establishments deemed appropriate by the regulatory authority(ies).

### **1.30 Institution (medical)**

Any public or private entity or agency or medical or dental facility where clinical trials are conducted.

### **1.31 Institutional Review Board (IRB)**

An independent body constituted of medical, scientific, and non-scientific members, whose responsibility is to ensure the protection of the rights, safety and well-being of human subjects involved in a trial by, among other things, reviewing, approving, and providing continuing review of trial protocol and amendments and of the methods and material to be used in obtaining and documenting informed consent of the trial subjects.

### **1.32 Interim Clinical Trial/Study Report**

A report of intermediate results and their evaluation based on analyses performed during the course of a trial.

### **1.33 Investigational Product**

A pharmaceutical form of an active ingredient or placebo being tested or used as a reference in a clinical trial, including a product with a marketing authorization when used or assembled (formulated or packaged) in a way different from the approved form, or when used for an unapproved indication, or when used to gain further information about an approved use.

### **1.34 Investigator**

A person responsible for the conduct of the clinical trial at a trial site. If a trial is conducted by a team of individuals at a trial site, the investigator is the responsible leader of the team and may be called the principal investigator. See also Subinvestigator.

### **1.35 Investigator / Institution**

An expression meaning "the investigator and/or institution, where required by the

applicable regulatory requirements”.

### **1.36 Investigator’s Brochure**

A compilation of the clinical and nonclinical data on the investigational product(s) which is relevant to the study of the investigational product(s) in human subjects (see 7. Investigator’s Brochure).

### **1.37 Legally Acceptable Representative**

An individual or juridical or other body authorized under applicable law to consent, on behalf of a prospective subject, to the subject’s participation in the clinical trial.

### **1.38 Monitoring**

The act of overseeing the progress of a clinical trial, and of ensuring that it is conducted, recorded, and reported in accordance with the protocol, Standard Operating Procedures (SOPs), Good Clinical Practice (GCP), and the applicable regulatory requirement(s).

### **1.39 Monitoring Report**

A written report from the monitor to the sponsor after each site visit and/or other trial-related communication according to the sponsor’s SOPs.

### **1.40 Multicentre Trial**

A clinical trial conducted according to a single protocol but at more than one site, and therefore, carried out by more than one investigator.

### **1.41 Nonclinical Study**

Biomedical studies not performed on human subjects.

### **1.42 Opinion (in relation to Independent Ethics Committee)**

The judgement and/or the advice provided by an Independent Ethics Committee(IEC).

### **1.43 Original Medical Record**

Original documents, data, and records (e.g., hospital records, clinical and office charts, laboratory notes, memoranda, subjects’ diaries or evaluation checklists, pharmacy dispensing records, recorded data from automated instruments, copies or transcriptions certified after verification as being accurate copies, microfiches, photographic negatives, microfilm or magnetic media, x-rays, subject files, and

records kept at the pharmacy, at the laboratories and at medico-technical departments involved in the clinical trial).

#### **1.44 Protocol**

A document that describes the objective(s), design, methodology, statistical considerations, and organization of a trial. The protocol usually also gives the background and rationale for the trial, but these could be provided in other protocol referenced documents. Throughout the ICH GCP Guideline the term protocol refers to protocol and protocol amendments.

#### **1.45 Protocol Amendment**

A written description of a change(s) to or formal clarification of a protocol.

#### **1.46 Quality Assurance (QA)**

All those planned and systematic actions that are established to ensure that the trial is performed and the data are generated, documented (recorded), and reported in compliance with Good Clinical Practice (GCP) and the applicable regulatory requirement(s).

#### **1.47 Quality Control (QC)**

The operational techniques and activities undertaken within the quality assurance system to verify that the requirements for quality of the trial-related activities have been fulfilled.

#### **1.48 Randomization**

The process of assigning trial subjects to treatment or control groups using an element of chance to determine the assignments in order to reduce bias.

#### **1.49 Regulatory Authorities**

Bodies having the power to regulate. In the ICH GCP guideline the expression Regulatory Authorities includes the authorities that review submitted clinical data and those that conduct inspections (see 1.29). These bodies are sometimes referred to as competent authorities.

#### **1.50 Serious Adverse Event (SAE)**

or Serious Adverse Drug Reaction (Serious ADR)

Any untoward medical occurrence that at any dose:

- results in death,

- is life-threatening,
- requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization,
- results in persistent or significant disability/incapacity, or
- is a congenital anomaly/birth defect (see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting).

### **1.51 Source Data**

All information in original records and certified copies of original records of clinical findings, observations, or other activities in a clinical trial necessary for the reconstruction and evaluation of the trial. Source data are contained in source documents (original records or certified copies).

### **1.52 Source Documents**

Original documents, data, and records (e.g., hospital records, clinical and office charts, laboratory notes, memoranda, subjects' diaries or evaluation checklists, pharmacy dispensing records, recorded data from automated instruments, copies or transcriptions certified after verification as being accurate copies, microfiches, photographic negatives, microfilm or magnetic media, x-rays, subject files, and records kept at the pharmacy, at the laboratories and at medico-technical departments involved in the clinical trial).

### **1.53 Sponsor**

An individual, company, institution, or organization which takes responsibility for the initiation, management, and/or financing of a clinical trial.

### **1.54 Sponsor-Investigator**

An individual who both initiates and conducts, alone or with others, a clinical trial, and under whose immediate direction the investigational product is administered to, dispensed to, or used by a subject. The term does not include any person other than an individual (e.g., it does not include a corporation or an agency). The obligations of a sponsor-investigator include both those of a sponsor and those of an investigator.

### **1.55 Standard Operating Procedures (SOPs)**

Detailed, written instructions to achieve uniformity of the performance of a specific function.

### **1.56 Subinvestigator**

Any individual member of the clinical trial team designated and supervised by the

investigator at a trial site to perform critical trial-related procedures and/or to make important trial-related decisions (e.g., associates, residents, research fellows). See also Investigator.

### **1.57 Subject/Trial Subject**

An individual who participates in a clinical trial, either as a recipient of the investigational product(s) or as a control.

### **1.58 Subject Identification Code**

A unique identifier assigned by the investigator to each trial subject to protect the subject's identity and used in lieu of the subject's name when the investigator reports adverse events and/or other trial related data.

### **1.59 Trial Site**

The location(s) where trial-related activities are actually conducted.

### **1.60 Unexpected Adverse Drug Reaction**

An adverse reaction, the nature or severity of which is not consistent with the applicable product information (e.g., Investigator's Brochure for an unapproved investigational product or package insert/summary of product characteristics for an approved product) (see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting).

### **1.61 Vulnerable Subjects**

Individuals whose willingness to volunteer in a clinical trial may be unduly influenced by the expectation, whether justified or not, of benefits associated with participation, or of a retaliatory response from senior members of a hierarchy in case of refusal to participate. Examples are members of a group with a hierarchical structure, such as medical, pharmacy, dental, and nursing students, subordinate hospital and laboratory personnel, employees of the pharmaceutical industry, members of the armed forces, and persons kept in detention. Other vulnerable subjects include patients with incurable diseases, persons in nursing homes, unemployed or impoverished persons, patients in emergency situations, ethnic minority groups, homeless persons, nomads, refugees, minors, and those incapable of giving consent.

### **1.62 Well-being (of the trial subjects)**

The physical and mental integrity of the subjects participating in a clinical trial.

## 2. THE PRINCIPLES OF ICH GCP

2.1 Clinical trials should be conducted in accordance with the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that are consistent with GCP and the applicable regulatory requirement(s).

2.2 Before a trial is initiated, foreseeable risks and inconveniences should be weighed against the anticipated benefit for the individual trial subject and society. A trial should be initiated and continued only if the anticipated benefits justify the risks.

2.3 The rights, safety, and well-being of the trial subjects are the most important considerations and should prevail over interests of science and society.

2.4 The available nonclinical and clinical information on an investigational product should be adequate to support the proposed clinical trial.

2.5 Clinical trials should be scientifically sound, and described in a clear, detailed protocol.

2.6 A trial should be conducted in compliance with the protocol that has received prior institutional review board (IRB)/independent ethics committee (IEC) approval/favourable opinion.

2.7 The medical care given to, and medical decisions made on behalf of, subjects should always be the responsibility of a qualified physician or, when appropriate, of a qualified dentist.

2.8 Each individual involved in conducting a trial should be qualified by education, training, and experience to perform his or her respective task(s).

2.9 Freely given informed consent should be obtained from every subject prior to clinical trial participation.

2.10 All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation and verification.

2.11 The confidentiality of records that could identify subjects should be protected, respecting the privacy and confidentiality rules in accordance with the applicable

regulatory requirement(s).

**2.12** Investigational products should be manufactured, handled, and stored in accordance with applicable good manufacturing practice (GMP). They should be used in accordance with the approved protocol.

**2.13** Systems with procedures that assure the quality of every aspect of the trial should be implemented.

### **3. INSTITUTIONAL REVIEW BOARD/INDEPENDENT ETHICS \ COMMITTEE (IRB/IEC)**

#### **3.1 Responsibilities**

**3.1.1** An IRB/IEC should safeguard the rights, safety, and well-being of all trial subjects. Special attention should be paid to trials that may include vulnerable subjects.

**3.1.2** The IRB/IEC should obtain the following documents: trial protocol(s)/amendment(s), written informed consent form(s) and consent form updates that the investigator proposes for use in the trial, subject recruitment procedures (e.g. advertisements), written information to be provided to subjects, Investigator's Brochure (IB), available safety information, information about payments and compensation available to subjects, the investigator's current curriculum vitae and/or other documentation evidencing qualifications, and any other documents that the IRB/IEC may need to fulfil its responsibilities. The IRB/IEC should review a proposed clinical trial within a reasonable time and document its views in writing, clearly identifying the trial, the documents reviewed and the dates for the following:

- approval/favourable opinion;
- modifications required prior to its approval/favourable opinion;
- disapproval / negative opinion; and
- termination/suspension of any prior approval/favourable opinion.

**3.1.3** The IRB/IEC should consider the qualifications of the investigator for the proposed trial, as documented by a current curriculum vitae and/or by any other relevant documentation the IRB/IEC requests.

**3.1.4** The IRB/IEC should conduct continuing review of each ongoing trial at

intervals appropriate to the degree of risk to human subjects, but at least once per year.

**3.1.5** The IRB/IEC may request more information than is outlined in paragraph 4.8.10 be given to subjects when, in the judgement of the IRB/IEC, the additional information would add meaningfully to the protection of the rights, safety and/or well-being of the subjects.

**3.1.6** When a non-therapeutic trial is to be carried out with the consent of the subject's legally acceptable representative (see 4.8.12, 4.8.14), the IRB/IEC should determine that the proposed protocol and/or other document(s) adequately addresses relevant ethical concerns and meets applicable regulatory requirements for such trials.

**3.1.7** Where the protocol indicates that prior consent of the trial subject or the subject's legally acceptable representative is not possible (see 4.8.15), the IRB/IEC should determine that the proposed protocol and/or other document(s) adequately addresses relevant ethical concerns and meets applicable regulatory requirements for such trials (i.e. in emergency situations).

**3.1.8** The IRB/IEC should review both the amount and method of payment to subjects to assure that neither presents problems of coercion or undue influence on the trial subjects. Payments to a subject should be prorated and not wholly contingent on completion of the trial by the subject.

**3.1.9** The IRB/IEC should ensure that information regarding payment to subjects, including the methods, amounts, and schedule of payment to trial subjects, is set forth in the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects. The way payment will be prorated should be specified.

## 3.2 Composition, Functions and Operations

**3.2.1** The IRB/IEC should consist of a reasonable number of members, who collectively have the qualifications and experience to review and evaluate the science, medical aspects, and ethics of the proposed trial. It is recommended that the IRB/IEC should include:

- (a) At least five members.
- (b) At least one member whose primary area of interest is in a nonscientific area.
- (c) At least one member who is independent of the institution/trial site.

Only those IRB/IEC members who are independent of the investigator and the

sponsor of the trial should vote/provide opinion on a trial-related matter. A list of IRB/IEC members and their qualifications should be maintained.

**3.2.2** The IRB/IEC should perform its functions according to written operating procedures, should maintain written records of its activities and minutes of its meetings, and should comply with GCP and with the applicable regulatory requirement(s).

**3.2.3** An IRB/IEC should make its decisions at announced meetings at which at least a quorum, as stipulated in its written operating procedures, is present.

**3.2.4** Only members who participate in the IRB/IEC review and discussion should vote/provide their opinion and/or advise.

**3.2.5** The investigator may provide information on any aspect of the trial, but should not participate in the deliberations of the IRB/IEC or in the vote/opinion of the IRB/IEC.

**3.2.6** An IRB/IEC may invite nonmembers with expertise in special areas for assistance.

### **3.3 Procedures**

The IRB/IEC should establish, document in writing, and follow its procedures, which should include:

**3.3.1** Determining its composition (names and qualifications of the members) and the authority under which it is established.

**3.3.2** Scheduling, notifying its members of, and conducting its meetings.

**3.3.3** Conducting initial and continuing review of trials.

**3.3.4** Determining the frequency of continuing review, as appropriate.

**3.3.5** Providing, according to the applicable regulatory requirements, expedited review and approval/favourable opinion of minor change(s) in ongoing trials that have the approval/favourable opinion of the IRB/IEC.

**3.3.6** Specifying that no subject should be admitted to a trial before the IRB/IEC issues its written approval/favourable opinion of the trial.

**3.3.7** Specifying that no deviations from, or changes of, the protocol should be initiated without prior written IRB/IEC approval/favourable opinion of an appropriate amendment, except when necessary to eliminate immediate hazards to the subjects or when the change(s) involves only logistical or administrative aspects of the trial (e.g., change of monitor(s), telephone number(s)) (see 4.5.2).

**3.3.8** Specifying that the investigator should promptly report to the IRB/IEC:

- (a) Deviations from, or changes of, the protocol to eliminate immediate hazards to the trial subjects (see 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4).
- (b) Changes increasing the risk to subjects and/or affecting significantly the conduct of the trial (see 4.10.2).
- (c) All adverse drug reactions (ADRs) that are both serious and unexpected.
- (d) New information that may affect adversely the safety of the subjects or the conduct of the trial.

**3.3.9** Ensuring that the IRB/IEC promptly notify in writing the investigator/institution concerning:

- (a) Its trial-related decisions/opinions.
- (b) The reasons for its decisions/opinions.
- (c) Procedures for appeal of its decisions/opinions.

## **3.4 Records**

The IRB/IEC should retain all relevant records (e.g., written procedures, membership lists, lists of occupations/affiliations of members, submitted documents, minutes of meetings, and correspondence) for a period of at least 3 years after completion of the trial and make them available upon request from the regulatory authority(ies). The IRB/IEC may be asked by investigators, sponsors or regulatory authorities to provide its written procedures and membership lists.

## **4. INVESTIGATOR**

### **4.1 Investigator's Qualifications and Agreements**

**4.1.1** The investigator(s) should be qualified by education, training, and experience to assume responsibility for the proper conduct of the trial, should meet all the

qualifications specified by the applicable regulatory requirement(s), and should provide evidence of such qualifications through up-to-date curriculum vitae and/or other relevant documentation requested by the sponsor, the IRB/IEC, and/or the regulatory authority(ies).

**4.1.2** The investigator should be thoroughly familiar with the appropriate use of the investigational product(s), as described in the protocol, in the current Investigator's Brochure, in the product information and in other information sources provided by the sponsor.

**4.1.3** The investigator should be aware of, and should comply with, GCP and the applicable regulatory requirements.

**4.1.4** The investigator/institution should permit monitoring and auditing by the sponsor, and inspection by the appropriate regulatory authority(ies).

**4.1.5** The investigator should maintain a list of appropriately qualified persons to whom the investigator has delegated significant trial-related duties.

## **4.2 Adequate Resources**

**4.2.1** The investigator should be able to demonstrate (e.g., based on retrospective data) a potential for recruiting the required number of suitable subjects within the agreed recruitment period.

**4.2.2** The investigator should have sufficient time to properly conduct and complete the trial within the agreed trial period.

**4.2.3** The investigator should have available an adequate number of qualified staff and adequate facilities for the foreseen duration of the trial to conduct the trial properly and safely.

**4.2.4** The investigator should ensure that all persons assisting with the trial are adequately informed about the protocol, the investigational product(s), and their trial-related duties and functions.

## **4.3 Medical Care of Trial Subjects**

**4.3.1** A qualified physician (or dentist, when appropriate), who is an investigator or a sub-investigator for the trial, should be responsible for all trial-related medical (or dental) decisions.

**4.3.2** During and following a subject's participation in a trial, the investigator/institution should ensure that adequate medical care is provided to a subject for any adverse events, including clinically significant laboratory values, related to the trial. The investigator/institution should inform a subject when medical care is needed for intercurrent illness(es) of which the investigator becomes aware.

**4.3.3** It is recommended that the investigator inform the subject's primary physician about the subject's participation in the trial if the subject has a primary physician and if the subject agrees to the primary physician being informed.

**4.3.4** Although a subject is not obliged to give his/her reason(s) for withdrawing prematurely from a trial, the investigator should make a reasonable effort to ascertain the reason(s), while fully respecting the subject's rights.

#### **4.4 Communication with IRB/IEC**

**4.4.1** Before initiating a trial, the investigator/institution should have written and dated approval/favourable opinion from the IRB/IEC for the trial protocol, written informed consent form, consent form updates, subject recruitment procedures (e.g., advertisements), and any other written information to be provided to subjects.

**4.4.2** As part of the investigator's/institution's written application to the IRB/IEC, the investigator/institution should provide the IRB/IEC with a current copy of the Investigator's Brochure. If the Investigator's Brochure is updated during the trial, the investigator/institution should supply a copy of the updated Investigator's Brochure to the IRB/IEC.

**4.4.3** During the trial the investigator/institution should provide to the IRB/IEC all documents subject to review.

#### **4.5 Compliance with Protocol**

**4.5.1** The investigator/institution should conduct the trial in compliance with the protocol agreed to by the sponsor and, if required, by the regulatory authority(ies)

and which was given approval/favourable opinion by the IRB/IEC. The investigator/institution and the sponsor should sign the protocol, or an alternative contract, to confirm agreement.

**4.5.2** The investigator should not implement any deviation from, or changes of the protocol without agreement by the sponsor and prior review and documented approval/favourable opinion from the IRB/IEC of an amendment, except where necessary to eliminate an immediate hazard(s) to trial subjects, or when the change(s) involves only logistical or administrative aspects of the trial (e.g., change in monitor(s), change of telephone number(s)).

**4.5.3** The investigator, or person designated by the investigator, should document and explain any deviation from the approved protocol.

**4.5.4** The investigator may implement a deviation from, or a change of, the protocol to eliminate an immediate hazard(s) to trial subjects without prior IRB/IEC approval/favourable opinion. As soon as possible, the implemented deviation or change, the reasons for it, and, if appropriate, the proposed protocol amendment(s) should be submitted:

- (a) to the IRB/IEC for review and approval/favourable opinion,
- (b) to the sponsor for agreement and, if required,
- (c) to the regulatory authority(ies).

## **4.6 Investigational Product(s)**

**4.6.1** Responsibility for investigational product(s) accountability at the trial site(s) rests with the investigator/institution.

**4.6.2** Where allowed/required, the investigator/institution may/should assign some or all of the investigator's/institution's duties for investigational product(s) accountability at the trial site(s) to an appropriate pharmacist or another appropriate individual who is under the supervision of the investigator/institution..

**4.6.3** The investigator/institution and/or a pharmacist or other appropriate individual, who is designated by the investigator/institution, should maintain records of the product's delivery to the trial site, the inventory at the site, the use by each subject, and the return to the sponsor or alternative disposition of unused product(s). These records should include dates, quantities, batch/serial numbers, expiration dates (if

applicable), and the unique code numbers assigned to the investigational product(s) and trial subjects. Investigators should maintain records that document adequately that the subjects were provided the doses specified by the protocol and reconcile all investigational product(s) received from the sponsor.

**4.6.4** The investigational product(s) should be stored as specified by the sponsor (see 5.13.2 and 5.14.3) and in accordance with applicable regulatory requirement(s).

**4.6.5** The investigator should ensure that the investigational product(s) are used only in accordance with the approved protocol.

**4.6.6** The investigator, or a person designated by the investigator/institution, should explain the correct use of the investigational product(s) to each subject and should check, at intervals appropriate for the trial, that each subject is following the instructions properly.

#### **4.7 Randomization Procedures and Unblinding**

The investigator should follow the trial's randomization procedures, if any, and should ensure that the code is broken only in accordance with the protocol. If the trial is blinded, the investigator should promptly document and explain to the sponsor any premature unblinding (e.g., accidental unblinding, unblinding due to a serious adverse event) of the investigational product(s).

#### **4.8 Informed Consent of Trial Subjects**

**4.8.1** In obtaining and documenting informed consent, the investigator should comply with the applicable regulatory requirement(s), and should adhere to GCP and to the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki. Prior to the beginning of the trial, the investigator should have the IRB/IEC's written approval/favourable opinion of the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects.

**4.8.2** The written informed consent form and any other written information to be provided to subjects should be revised whenever important new information becomes available that may be relevant to the subject's consent. Any revised written informed consent form, and written information should receive the IRB/IEC's approval/favourable opinion in advance of use. The subject or the subject's legally acceptable representative should be informed in a timely manner if new information

becomes available that may be relevant to the subject's willingness to continue participation in the trial. The communication of this information should be documented.

**4.8.3** Neither the investigator, nor the trial staff, should coerce or unduly influence a subject to participate or to continue to participate in a trial.

**4.8.4** None of the oral and written information concerning the trial, including the written informed consent form, should contain any language that causes the subject or the subject's legally acceptable representative to waive or to appear to waive any legal rights, or that releases or appears to release the investigator, the institution, the sponsor, or their agents from liability for negligence.

**4.8.5** The investigator, or a person designated by the investigator, should fully inform the subject or, if the subject is unable to provide informed consent, the subject's legally acceptable representative, of all pertinent aspects of the trial including the written information and the approval/ favourable opinion by the IRB/IEC.

**4.8.6** The language used in the oral and written information about the trial, including the written informed consent form, should be as non-technical as practical and should be understandable to the subject or the subject's legally acceptable representative and the impartial witness, where applicable.

**4.8.7** Before informed consent may be obtained, the investigator, or a person designated by the investigator, should provide the subject or the subject's legally acceptable representative ample time and opportunity to inquire about details of the trial and to decide whether or not to participate in the trial. All questions about the trial should be answered to the satisfaction of the subject or the subject's legally acceptable representative.

**4.8.8** Prior to a subject's participation in the trial, the written informed consent form should be signed and personally dated by the subject or by the subject's legally acceptable representative, and by the person who conducted the informed consent discussion.

**4.8.9** If a subject is unable to read or if a legally acceptable representative is unable to read, an impartial witness should be present during the entire informed consent discussion. After the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects, is read and explained to the subject or the subject's

legally acceptable representative, and after the subject or the subject's legally acceptable representative has orally consented to the subject's participation in the trial and, if capable of doing so, has signed and personally dated the informed consent form, the witness should sign and personally date the consent form. By signing the consent form, the witness attests that the information in the consent form and any other written information was accurately explained to, and apparently understood by, the subject or the subject's legally acceptable representative, and that informed consent was freely given by the subject or the subject's legally acceptable representative.

**4.8.10** Both the informed consent discussion and the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects should include explanations of the following:

- (a) That the trial involves research.
- (b) The purpose of the trial.
- (c) The trial treatment(s) and the probability for random assignment to each treatment.
- (d) The trial procedures to be followed, including all invasive procedures.
- (e) The subject's responsibilities.
- (f) Those aspects of the trial that are experimental.
- (g) The reasonably foreseeable risks or inconveniences to the subject and, when applicable, to an embryo, fetus, or nursing infant.
- (h) The reasonably expected benefits. When there is no intended clinical benefit to the subject, the subject should be made aware of this.
- (i) The alternative procedure(s) or course(s) of treatment that may be available to the subject, and their important potential benefits and risks.
- (j) The compensation and/or treatment available to the subject in the event of trial-related injury.
- (k) The anticipated prorated payment, if any, to the subject for participating in the trial.
- (l) The anticipated expenses, if any, to the subject for participating in the trial.
- (m) That the subject's participation in the trial is voluntary and that the subject may refuse to participate or withdraw from the trial, at any time, without penalty or loss of benefits to which the subject is otherwise entitled.
- (n) That the monitor(s), the auditor(s), the IRB/IEC, and the regulatory authority(ies) will be granted direct access to the subject's original medical records for verification of clinical trial procedures and/or data, without violating the confidentiality of the subject, to the extent permitted by the applicable laws and regulations and that, by

signing a written informed consent form, the subject or the subject's legally acceptable representative is authorizing such access.

- (o) That records identifying the subject will be kept confidential and, to the extent permitted by the applicable laws and/or regulations, will not be made publicly available. If the results of the trial are published, the subject's identity will remain confidential.
- (p) That the subject or the subject's legally acceptable representative will be informed in a timely manner if information becomes available that may be relevant to the subject's willingness to continue participation in the trial.
- (q) The person(s) to contact for further information regarding the trial and the rights of trial subjects, and whom to contact in the event of trial-related injury.
- (r) The foreseeable circumstances and/or reasons under which the subject's participation in the trial may be terminated.
- (s) The expected duration of the subject's participation in the trial.
- (t) The approximate number of subjects involved in the trial.

**4.8.11** Prior to participation in the trial, the subject or the subject's legally acceptable representative should receive a copy of the signed and dated written informed consent form and any other written information provided to the subjects. During a subject's participation in the trial, the subject or the subject's legally acceptable representative should receive a copy of the signed and dated consent form updates and a copy of any amendments to the written information provided to subjects.

**4.8.12** When a clinical trial (therapeutic or non-therapeutic) includes subjects who can only be enrolled in the trial with the consent of the subject's legally acceptable representative (e.g., minors, or patients with severe dementia), the subject should be informed about the trial to the extent compatible with the subject's understanding and, if capable, the subject should sign and personally date the written informed consent.

**4.8.13** Except as described in 4.8.14, a non-therapeutic trial (i.e. a trial in which there is no anticipated direct clinical benefit to the subject), should be conducted in subjects who personally give consent and who sign and date the written informed consent form.

**4.8.14** Non-therapeutic trials may be conducted in subjects with consent of a legally acceptable representative provided the following conditions are fulfilled:

- (a) The objectives of the trial can not be met by means of a trial in subjects who

can give informed consent personally.

- (b) The foreseeable risks to the subjects are low.
- (c) The negative impact on the subject's well-being is minimized and low.
- (d) The trial is not prohibited by law.
- (e) The approval/favourable opinion of the IRB/IEC is expressly sought on the inclusion of such subjects, and the written approval/ favourable opinion covers this aspect.

Such trials, unless an exception is justified, should be conducted in patients having a disease or condition for which the investigational product is intended. Subjects in these trials should be particularly closely monitored and should be withdrawn if they appear to be unduly distressed.

**4.8.15** In emergency situations, when prior consent of the subject is not possible, the consent of the subject's legally acceptable representative, if present, should be requested. When prior consent of the subject is not possible, and the subject's legally acceptable representative is not available, enrolment of the subject should require measures described in the protocol and/or elsewhere, with documented approval/favourable opinion by the IRB/IEC, to protect the rights, safety and well-being of the subject and to ensure compliance with applicable regulatory requirements. The subject or the subject's legally acceptable representative should be informed about the trial as soon as possible and consent to continue and other consent as appropriate (see 4.8.10) should be requested.

## **4.9 Records and Reports**

**4.9.1** The investigator should ensure the accuracy, completeness, legibility, and timeliness of the data reported to the sponsor in the CRFs and in all required reports.

**4.9.2** Data reported on the CRF, that are derived from source documents, should be consistent with the source documents or the discrepancies should be explained.

**4.9.3** Any change or correction to a CRF should be dated, initialed, and explained (if necessary) and should not obscure the original entry (i.e. an audit trail should be maintained); this applies to both written and electronic changes or corrections (see 5.18.4 (n)). Sponsors should provide guidance to investigators and/or the investigators' designated representatives on making such corrections. Sponsors should have written procedures to assure that changes or corrections in CRFs made by sponsor's

designated representatives are documented, are necessary, and are endorsed by the investigator. The investigator should retain records of the changes and corrections.

**4.9.4** The investigator/institution should maintain the trial documents as specified in Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial (see 8.) and as required by the applicable regulatory requirement(s). The investigator/institution should take measures to prevent accidental or premature destruction of these documents.

**4.9.5** Essential documents should be retained until at least 2 years after the last approval of a marketing application in an ICH region and until there are no pending or contemplated marketing applications in an ICH region or at least 2 years have elapsed since the formal discontinuation of clinical development of the investigational product. These documents should be retained for a longer period however if required by the applicable regulatory requirements or by an agreement with the sponsor. It is the responsibility of the sponsor to inform the investigator/institution as to when these documents no longer need to be retained (see 5.5.12).

**4.9.6** The financial aspects of the trial should be documented in an agreement between the sponsor and the investigator/institution.

**4.9.7** Upon request of the monitor, auditor, IRB/IEC, or regulatory authority, the investigator/institution should make available for direct access all requested trial-related records.

#### **4.10 Progress Reports**

**4.10.1** The investigator should submit written summaries of the trial status to the IRB/IEC annually, or more frequently, if requested by the IRB/IEC.

**4.10.2** The investigator should promptly provide written reports to the sponsor, the IRB/IEC (see 3.3.8) and, where applicable, the institution on any changes significantly affecting the conduct of the trial, and/or increasing the risk to subjects.

#### **4.11 Safety Reporting**

**4.11.1** All serious adverse events (SAEs) should be reported immediately to the sponsor except for those SAEs that the protocol or other document (e.g., Investigator's Brochure) identifies as not needing immediate reporting. The immediate

reports should be followed promptly by detailed, written reports. The immediate and follow-up reports should identify subjects by unique code numbers assigned to the trial subjects rather than by the subjects' names, personal identification numbers, and/or addresses. The investigator should also comply with the applicable regulatory requirement(s) related to the reporting of unexpected serious adverse drug reactions to the regulatory authority(ies) and the IRB/IEC.

**4.11.2** Adverse events and/or laboratory abnormalities identified in the protocol as critical to safety evaluations should be reported to the sponsor according to the reporting requirements and within the time periods specified by the sponsor in the protocol.

**4.11.3** For reported deaths, the investigator should supply the sponsor and the IRB/IEC with any additional requested information (e.g., autopsy reports and terminal medical reports).

#### **4.12 Premature Termination or Suspension of a Trial**

If the trial is prematurely terminated or suspended for any reason, the investigator/institution should promptly inform the trial subjects, should assure appropriate therapy and follow-up for the subjects, and, where required by the applicable regulatory requirement(s), should inform the regulatory authority(ies). In addition:

**4.12.1** If the investigator terminates or suspends a trial without prior agreement of the sponsor, the investigator should inform the institution where applicable, and the investigator/institution should promptly inform the sponsor and the IRB/IEC, and should provide the sponsor and the IRB/IEC a detailed written explanation of the termination or suspension.

**4.12.2** If the sponsor terminates or suspends a trial (see 5.21), the investigator should promptly inform the institution where applicable and the investigator/institution should promptly inform the IRB/IEC and provide the IRB/IEC a detailed written explanation of the termination or suspension.

**4.12.3** If the IRB/IEC terminates or suspends its approval/favourable opinion of a trial (see 3.1.2 and 3.3.9), the investigator should inform the institution where applicable and the investigator/institution should promptly notify the sponsor and provide the sponsor with a detailed written explanation of the termination or suspension.

#### **4.13 Final Report(s) by Investigator**

Upon completion of the trial, the investigator, where applicable, should inform the institution; the investigator/institution should provide the IRB/IEC with a summary of the trial's outcome, and the regulatory authority(ies) with any reports required.

### **5. SPONSOR**

#### **5.1 Quality Assurance and Quality Control**

**5.1.1** The sponsor is responsible for implementing and maintaining quality assurance and quality control systems with written SOPs to ensure that trials are conducted and data are generated, documented (recorded), and reported in compliance with the protocol, GCP, and the applicable regulatory requirement(s).

**5.1.2** The sponsor is responsible for securing agreement from all involved parties to ensure direct access (see 1.21) to all trial related sites, source data/documents , and reports for the purpose of monitoring and auditing by the sponsor, and inspection by domestic and foreign regulatory authorities.

**5.1.3** Quality control should be applied to each stage of data handling to ensure that all data are reliable and have been processed correctly.

**5.1.4** Agreements, made by the sponsor with the investigator/institution and any other parties involved with the clinical trial, should be in writing, as part of the protocol or in a separate agreement.

#### **5.2 Contract Research Organization (CRO)**

**5.2.1** A sponsor may transfer any or all of the sponsor's trial-related duties and functions to a CRO, but the ultimate responsibility for the quality and integrity of the trial data always resides with the sponsor. The CRO should implement quality assurance and quality control.

**5.2.2** Any trial-related duty and function that is transferred to and assumed by a CRO should be specified in writing.

**5.2.3** Any trial-related duties and functions not specifically transferred to and assumed by a CRO are retained by the sponsor.

5.2.4 All references to a sponsor in this guideline also apply to a CRO to the extent that a CRO has assumed the trial related duties and functions of a sponsor.

### **5.3 Medical Expertise**

The sponsor should designate appropriately qualified medical personnel who will be readily available to advise on trial related medical questions or problems. If necessary, outside consultant(s) may be appointed for this purpose.

### **5.4 Trial Design**

5.4.1 The sponsor should utilize qualified individuals (e.g. biostatisticians, clinical pharmacologists, and physicians) as appropriate, throughout all stages of the trial process, from designing the protocol and CRFs and planning the analyses to analyzing and preparing interim and final clinical trial reports.

5.4.2 For further guidance: Clinical Trial Protocol and Protocol Amendment(s) (see 6.), the ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports, and other appropriate ICH guidance on trial design, protocol and conduct.

### **5.5 Trial Management, Data Handling, and Record Keeping**

5.5.1 The sponsor should utilize appropriately qualified individuals to supervise the overall conduct of the trial, to handle the data, to verify the data, to conduct the statistical analyses, and to prepare the trial reports.

5.5.2 The sponsor may consider establishing an independent data-monitoring committee (IDMC) to assess the progress of a clinical trial, including the safety data and the critical efficacy endpoints at intervals, and to recommend to the sponsor whether to continue, modify, or stop a trial. The IDMC should have written operating procedures and maintain written records of all its meetings.

5.5.3 When using electronic trial data handling and/or remote electronic trial data systems, the sponsor should:

- (a) Ensure and document that the electronic data processing system(s) conforms to the sponsor's established requirements for completeness, accuracy, reliability, and consistent intended performance (i.e. validation).
- (b) Maintains SOPs for using these systems.
- (c) Ensure that the systems are designed to permit data changes in such a way that

the data changes are documented and that there is no deletion of entered data (i.e. maintain an audit trail, data trail, edit trail).

- (d) Maintain a security system that prevents unauthorized access to the data.
- (e) Maintain a list of the individuals who are authorized to make data changes (see 4.1.5 and 4.9.3).
- (f) Maintain adequate backup of the data.
- (g) Safeguard the blinding, if any (e.g. maintain the blinding during data entry and processing).

**5.5.4** If data are transformed during processing, it should always be possible to compare the original data and observations with the processed data.

**5.5.5** The sponsor should use an unambiguous subject identification code (see 1.58) that allows identification of all the data reported for each subject.

**5.5.6** The sponsor, or other owners of the data, should retain all of the sponsorspecific essential documents pertaining to the trial (see 8. Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial).

**5.5.7** The sponsor should retain all sponsor-specific essential documents in conformance with the applicable regulatory requirement(s) of the country(ies) where the product is approved, and/or where the sponsor intends to apply for approval(s).

**5.5.8** If the sponsor discontinues the clinical development of an investigational product (i.e. for any or all indications, routes of administration, or dosage forms), the sponsor should maintain all sponsor-specific essential documents for at least 2 years after formal discontinuation or in conformance with the applicable regulatory requirement(s).

**5.5.9** If the sponsor discontinues the clinical development of an investigational product, the sponsor should notify all the trial investigators/institutions and all the regulatory authorities.

**5.5.10** Any transfer of ownership of the data should be reported to the appropriate authority(ies), as required by the applicable regulatory requirement(s).

**5.5.11** The sponsor specific essential documents should be retained until at least 2 years after the last approval of a marketing application in an ICH region and until there are no pending or contemplated marketing applications in an ICH region or at

least 2 years have elapsed since the formal discontinuation of clinical development of the investigational product. These documents should be retained for a longer period however if required by the applicable regulatory requirement(s) or if needed by the sponsor.

**5.5.12** The sponsor should inform the investigator(s)/institution(s) in writing of the need for record retention and should notify the investigator(s)/institution(s) in writing when the trial related records are no longer needed.

## **5.6 Investigator Selection**

**5.6.1** The sponsor is responsible for selecting the investigator(s)/institution(s). Each investigator should be qualified by training and experience and should have adequate resources (see 4.1, 4.2) to properly conduct the trial for which the investigator is selected. If organization of a coordinating committee and/or selection of coordinating investigator(s) are to be utilized in multicentre trials, their organization and/or selection are the sponsor's responsibility.

**5.6.2** Before entering an agreement with an investigator/institution to conduct a trial, the sponsor should provide the investigator(s)/institution(s) with the protocol and an up-to-date Investigator's Brochure, and should provide sufficient time for the investigator/institution to review the protocol and the information provided.

**5.6.3** The sponsor should obtain the investigator's/institution's agreement:

- (a) to conduct the trial in compliance with GCP, with the applicable regulatory requirement(s) (see 4.1.3), and with the protocol agreed to by the sponsor and given approval/favourable opinion by the IRB/IEC (see 4.5.1);
- (b) to comply with procedures for data recording/reporting;
- (c) to permit monitoring, auditing and inspection (see 4.1.4) and
- (d) to retain the trial related essential documents until the sponsor informs the investigator/institution these documents are no longer needed (see 4.9.4 and 5.5.12).

The sponsor and the investigator/institution should sign the protocol, or an alternative document, to confirm this agreement.

## **5.7 Allocation of Responsibilities**

Prior to initiating a trial, the sponsor should define, establish, and allocate all trial-related duties and functions.

## **5.8 Compensation to Subjects and Investigators**

**5.8.1** If required by the applicable regulatory requirement(s), the sponsor should provide insurance or should indemnify (legal and financial coverage) the investigator/the institution against claims arising from the trial, except for claims that arise from malpractice and/or negligence.

**5.8.2** The sponsor's policies and procedures should address the costs of treatment of trial subjects in the event of trial-related injuries in accordance with the applicable regulatory requirement(s).

**5.8.3** When trial subjects receive compensation, the method and manner of compensation should comply with applicable regulatory requirement(s).

## **5.9 Financing**

The financial aspects of the trial should be documented in an agreement between the sponsor and the investigator/institution.

## **5.10 Notification/Submission to Regulatory Authority(ies)**

Before initiating the clinical trial(s), the sponsor (or the sponsor and the investigator, if required by the applicable regulatory requirement(s)) should submit any required application(s) to the appropriate authority(ies) for review, acceptance, and/or permission (as required by the applicable regulatory requirement(s)) to begin the trial(s). Any notification/submission should be dated and contain sufficient information to identify the protocol.

## **5.11 Confirmation of Review by IRB/IEC**

**5.11.1** The sponsor should obtain from the investigator/institution:

- (a) The name and address of the investigator's/institution's IRB/IEC.
- (b) A statement obtained from the IRB/IEC that it is organized and operates according to GCP and the applicable laws and regulations.
- (c) Documented IRB/IEC approval/favourable opinion and, if requested by the sponsor, a current copy of protocol, written informed consent form(s) and any other written information to be provided to subjects, subject recruiting procedures, and documents related to payments and compensation available to the subjects, and any other documents that the IRB/IEC may have requested.

**5.11.2** If the IRB/IEC conditions its approval/favourable opinion upon change(s) in any aspect of the trial, such as modification(s) of the protocol, written informed consent form and any other written information to be provided to subjects, and/or other procedures, the sponsor should obtain from the investigator/institution a copy of the modification(s) made and the date approval/favourable opinion was given by the IRB/IEC.

**5.11.3** The sponsor should obtain from the investigator/institution documentation and dates of any IRB/IEC reapprovals/re-evaluations with favourable opinion, and of any withdrawals or suspensions of approval/favourable opinion.

## **5.12 Information on Investigational Product(s)**

**5.12.1** When planning trials, the sponsor should ensure that sufficient safety and efficacy data from nonclinical studies and/or clinical trials are available to support human exposure by the route, at the dosages, for the duration, and in the trial population to be studied.

**5.12.2** The sponsor should update the Investigator's Brochure as significant new information becomes available (see 7. Investigator's Brochure).

## **5.13 Manufacturing, Packaging, Labelling, and Coding Investigational Product(s)**

**5.13.1** The sponsor should ensure that the investigational product(s) (including active comparator(s) and placebo, if applicable) is characterized as appropriate to the stage of development of the product(s), is manufactured in accordance with any applicable GMP, and is coded and labelled in a manner that protects the blinding, if applicable. In addition, the labelling should comply with applicable regulatory requirement(s).

**5.13.2** The sponsor should determine, for the investigational product(s), acceptable storage temperatures, storage conditions (e.g. protection from light), storage times, reconstitution fluids and procedures, and devices for product infusion, if any. The sponsor should inform all involved parties (e.g. monitors, investigators, pharmacists, storage managers) of these determinations.

**5.13.3** The investigational product(s) should be packaged to prevent contamination and unacceptable deterioration during transport and storage.

**5.13.4** In blinded trials, the coding system for the investigational product(s) should include a mechanism that permits rapid identification of the product(s) in case of a medical emergency, but does not permit undetectable breaks of the blinding.

**5.13.5** If significant formulation changes are made in the investigational or comparator product(s) during the course of clinical development, the results of any additional studies of the formulated product(s) (e.g. stability, dissolution rate, bioavailability) needed to assess whether these changes would significantly alter the pharmacokinetic profile of the product should be available prior to the use of the new formulation in clinical trials.

#### **5.14 Supplying and Handling Investigational Product(s)**

**5.14.1** The sponsor is responsible for supplying the investigator(s)/institution(s) with the investigational product(s).

**5.14.2** The sponsor should not supply an investigator/institution with the investigational product(s) until the sponsor obtains all required documentation (e.g. approval/favourable opinion from IRB/IEC and regulatory authority(ies)).

**5.14.3** The sponsor should ensure that written procedures include instructions that the investigator/institution should follow for the handling and storage of investigational product(s) for the trial and documentation thereof. The procedures should address adequate and safe receipt, handling, storage, dispensing, retrieval of unused product from subjects, and return of unused investigational product(s) to the sponsor (or alternative disposition if authorized by the sponsor and in compliance with the applicable regulatory requirement(s)).

**5.14.4** The sponsor should:

- (a) Ensure timely delivery of investigational product(s) to the investigator(s).
- (b) Maintain records that document shipment, receipt, disposition, return, and destruction of the investigational product(s) (see 8. Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial).
- (c) Maintain a system for retrieving investigational products and documenting this retrieval (e.g. for deficient product recall, reclaim after trial completion, expired product reclaim).
- (d) Maintain a system for the disposition of unused investigational product(s) and for the documentation of this disposition.

#### **5.14.5** The sponsor should:

- (a) Take steps to ensure that the investigational product(s) are stable over the period of use.
- (b) Maintain sufficient quantities of the investigational product(s) used in the trials to reconfirm specifications, should this become necessary, and maintain records of batch sample analyses and characteristics. To the extent stability permits, samples should be retained either until the analyses of the trial data are complete or as required by the applicable regulatory requirement(s), whichever represents the longer retention period.

### **5.15 Record Access**

**5.15.1** The sponsor should ensure that it is specified in the protocol or other written agreement that the investigator(s)/institution(s) provide direct access to source data/documents for trial-related monitoring, audits, IRB/IEC review, and regulatory inspection.

**5.15.2** The sponsor should verify that each subject has consented, in writing, to direct access to his/her original medical records for trial-related monitoring, audit, IRB/IEC review, and regulatory inspection.

### **5.16 Safety Information**

**5.16.1** The sponsor is responsible for the ongoing safety evaluation of the investigational product(s).

**5.16.2** The sponsor should promptly notify all concerned investigator(s)/institution(s) and the regulatory authority(ies) of findings that could affect adversely the safety of subjects, impact the conduct of the trial, or alter the IRB/IEC's approval/favourable opinion to continue the trial.

### **5.17 Adverse Drug Reaction Reporting**

**5.17.1** The sponsor should expedite the reporting to all concerned investigator(s)/institutions(s), to the IRB(s)/IEC(s), where required, and to the regulatory authority(ies) of all adverse drug reactions (ADRs) that are both serious and unexpected.

**5.17.2** Such expedited reports should comply with the applicable regulatory requirement(s) and with the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting.

**5.17.3** The sponsor should submit to the regulatory authority(ies) all safety updates and periodic reports, as required by applicable regulatory requirement(s).

## **5.18 Monitoring**

### **5.18.1 Purpose**

The purposes of trial monitoring are to verify that:

- (a) The rights and well-being of human subjects are protected.
- (b) The reported trial data are accurate, complete, and verifiable from source documents.
- (c) The conduct of the trial is in compliance with the currently approved protocol/amendment(s), with GCP, and with the applicable regulatory requirement(s).

### **5.18.2 Selection and Qualifications of Monitors**

- (a) Monitors should be appointed by the sponsor.
- (b) Monitors should be appropriately trained, and should have the scientific and/or clinical knowledge needed to monitor the trial adequately. A monitor's qualifications should be documented.
- (c) Monitors should be thoroughly familiar with the investigational product(s), the protocol, written informed consent form and any other written information to be provided to subjects, the sponsor's SOPs, GCP, and the applicable regulatory requirement(s).

### **5.18.3 Extent and Nature of Monitoring**

The sponsor should ensure that the trials are adequately monitored. The sponsor should determine the appropriate extent and nature of monitoring.

The determination of the extent and nature of monitoring should be based on considerations such as the objective, purpose, design, complexity, blinding, size, and endpoints of the trial. In general there is a need for on-site monitoring, before, during, and after the trial; however in exceptional circumstances the sponsor may determine that central monitoring in conjunction with procedures such as investigators' training and meetings, and extensive written guidance can assure appropriate conduct of the trial in accordance with GCP. Statistically controlled sampling may be an acceptable method for selecting the data to be verified.

#### 5.18.4 Monitor's Responsibilities

The monitor(s) in accordance with the sponsor's requirements should ensure that the trial is conducted and documented properly by carrying out the following activities when relevant and necessary to the trial and the trial site:

- (a) Acting as the main line of communication between the sponsor and the investigator.
- (b) Verifying that the investigator has adequate qualifications and resources (see 4.1, 4.2, 5.6) and remain adequate throughout the trial period, that facilities, including laboratories, equipment, and staff, are adequate to safely and properly conduct the trial and remain adequate throughout the trial period.
- (c) Verifying, for the investigational product(s):
  - That storage times and conditions are acceptable, and that supplies are sufficient throughout the trial.
  - That the investigational product(s) are supplied only to subjects who are eligible to receive it and at the protocol specified dose(s).
  - That subjects are provided with necessary instruction on properly using, handling, storing, and returning the investigational product(s).
  - That the receipt, use, and return of the investigational product(s) at the trial sites are controlled and documented adequately.
  - That the disposition of unused investigational product(s) at the trial sites complies with applicable regulatory requirement(s) and is in accordance with the sponsor.
- (d) Verifying that the investigator follows the approved protocol and all approved amendment(s), if any.
- (e) Verifying that written informed consent was obtained before each subject's participation in the trial.
- (f) Ensuring that the investigator receives the current Investigator's Brochure, all documents, and all trial supplies needed to conduct the trial properly and to comply with the applicable regulatory requirement(s).
- (g) Ensuring that the investigator and the investigator's trial staff are adequately informed about the trial.
- (h) Verifying that the investigator and the investigator's trial staff are performing the specified trial functions, in accordance with the protocol and any other written agreement between the sponsor and the investigator/institution, and have not delegated these functions to unauthorized individuals.
- (i) Verifying that the investigator is enrolling only eligible subjects.
- (j) Reporting the subject recruitment rate.
- (k) Verifying that source documents and other trial records are accurate, complete, kept up-to-date and maintained.
- (l) Verifying that the investigator provides all the required reports, notifications,

applications, and submissions, and that these documents are accurate, complete, timely, legible, dated, and identify the trial.

- (m) Checking the accuracy and completeness of the CRF entries, source documents and other trial-related records against each other. The monitor specifically should verify that:
- The data required by the protocol are reported accurately on the CRFs and are consistent with the source documents.
  - Any dose and/or therapy modifications are well documented for each of the trial subjects.
  - Adverse events, concomitant medications and intercurrent illnesses are reported in accordance with the protocol on the CRFs.
  - Visits that the subjects fail to make, tests that are not conducted, and examinations that are not performed are clearly reported as such on the CRFs.
  - All withdrawals and dropouts of enrolled subjects from the trial are reported and explained on the CRFs.
- (n) Informing the investigator of any CRF entry error, omission, or illegibility. The monitor should ensure that appropriate corrections, additions, or deletions are made, dated, explained (if necessary), and initialled by the investigator or by a member of the investigator's trial staff who is authorized to initial CRF changes for the investigator. This authorization should be documented.
- (o) Determining whether all adverse events (AEs) are appropriately reported within the time periods required by GCP, the protocol, the IRB/IEC, the sponsor, and the applicable regulatory requirement(s).
- (p) Determining whether the investigator is maintaining the essential documents (see 8. Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial).
- (q) Communicating deviations from the protocol, SOPs, GCP, and the applicable regulatory requirements to the investigator and taking appropriate action designed to prevent recurrence of the detected deviations.

#### **5.18.5 Monitoring Procedures**

The monitor(s) should follow the sponsor's established written SOPs as well as those procedures that are specified by the sponsor for monitoring a specific trial.

#### **5.18.6 Monitoring Report**

- (a) The monitor should submit a written report to the sponsor after each trialsite visit or trial-related communication.
- (b) Reports should include the date, site, name of the monitor, and name of the investigator or other individual(s) contacted.

- (c) Reports should include a summary of what the monitor reviewed and the monitor's statements concerning the significant findings/facts, deviations and deficiencies, conclusions, actions taken or to be taken and/or actions recommended to secure compliance.
- (d) The review and follow-up of the monitoring report with the sponsor should be documented by the sponsor's designated representative.

## **5.19 Audit**

If or when sponsors perform audits, as part of implementing quality assurance, they should consider:

### **5.19.1 Purpose**

The purpose of a sponsor's audit, which is independent of and separate from routine monitoring or quality control functions, should be to evaluate trial conduct and compliance with the protocol, SOPs, GCP, and the applicable regulatory requirements.

### **5.19.2 Selection and Qualification of Auditors**

- (a) The sponsor should appoint individuals, who are independent of the clinical trials/systems, to conduct audits.
- (b) The sponsor should ensure that the auditors are qualified by training and experience to conduct audits properly. An auditor's qualifications should be documented.

### **5.19.3 Auditing Procedures**

- (a) The sponsor should ensure that the auditing of clinical trials/systems is conducted in accordance with the sponsor's written procedures on what to audit, how to audit, the frequency of audits, and the form and content of audit reports.
- (b) The sponsor's audit plan and procedures for a trial audit should be guided by the importance of the trial to submissions to regulatory authorities, the number of subjects in the trial, the type and complexity of the trial, the level of risks to the trial subjects, and any identified problem(s).
- (c) The observations and findings of the auditor(s) should be documented.
- (d) To preserve the independence and value of the audit function, the regulatory authority(ies) should not routinely request the audit reports. Regulatory authority(ies) may seek access to an audit report on a case by case basis when evidence of serious GCP non-compliance exists, or in the course of legal proceedings.
- (e) When required by applicable law or regulation, the sponsor should provide an audit certificate.

## **5.20 Noncompliance**

**5.20.1** Noncompliance with the protocol, SOPs, GCP, and/or applicable regulatory requirement(s) by an investigator/institution, or by member(s) of the sponsor's staff should lead to prompt action by the sponsor to secure compliance.

**5.20.2** If the monitoring and/or auditing identifies serious and/or persistent noncompliance on the part of an investigator/institution, the sponsor should terminate the investigator's/institution's participation in the trial. When an investigator's/institution's participation is terminated because of noncompliance, the sponsor should notify promptly the regulatory authority(ies).

## **5.21 Premature Termination or Suspension of a Trial**

If a trial is prematurely terminated or suspended, the sponsor should promptly inform the investigators/institutions, and the regulatory authority(ies) of the termination or suspension and the reason(s) for the termination or suspension. The IRB/IEC should also be informed promptly and provided the reason(s) for the termination or suspension by the sponsor or by the investigator/institution, as specified by the applicable regulatory requirement(s).

## **5.22 Clinical Trial/Study Reports**

Whether the trial is completed or prematurely terminated, the sponsor should ensure that the clinical trial reports are prepared and provided to the regulatory agency(ies) as required by the applicable regulatory requirement(s). The sponsor should also ensure that the clinical trial reports in marketing applications meet the standards of the ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports. (NOTE: The ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports specifies that abbreviated study reports may be acceptable in certain cases.)

## **5.23 Multicentre Trials**

For multicentre trials, the sponsor should ensure that:

**5.23.1** All investigators conduct the trial in strict compliance with the protocol agreed to by the sponsor and, if required, by the regulatory authority(ies), and given approval/favourable opinion by the IRB/IEC.

**5.23.2** The CRFs are designed to capture the required data at all multicentre trial sites. For those investigators who are collecting additional data, supplemental CRFs should also be provided that are designed to capture the additional data.

**5.23.3** The responsibilities of coordinating investigator(s) and the other participating investigators are documented prior to the start of the trial.

**5.23.4** All investigators are given instructions on following the protocol, on complying with a uniform set of standards for the assessment of clinical and laboratory findings, and on completing the CRFs.

**5.23.5** Communication between investigators is facilitated.

## **6. CLINICAL TRIAL PROTOCOL AND PROTOCOL AMENDMENT(S)**

The contents of a trial protocol should generally include the following topics. However, site specific information may be provided on separate protocol page(s), or addressed in a separate agreement, and some of the information listed below may be contained in other protocol referenced documents, such as an Investigator's Brochure.

### **6.1 General Information**

**6.1.1** Protocol title, protocol identifying number, and date. Any amendment(s) should also bear the amendment number(s) and date(s).

**6.1.2** Name and address of the sponsor and monitor (if other than the sponsor).

**6.1.3** Name and title of the person(s) authorized to sign the protocol and the protocol amendment(s) for the sponsor.

**6.1.4** Name, title, address, and telephone number(s) of the sponsor's medical expert (or dentist when appropriate) for the trial.

**6.1.5** Name and title of the investigator(s) who is (are) responsible for conducting the trial, and the address and telephone number(s) of the trial site(s).

**6.1.6** Name, title, address, and telephone number(s) of the qualified physician (or dentist, if applicable), who is responsible for all trial-site related medical (or dental) decisions (if other than investigator).

**6.1.7** Name(s) and address(es) of the clinical laboratory(ies) and other medical and/or technical department(s) and/or institutions involved in the trial.

## **6.2 Background Information**

**6.2.1** Name and description of the investigational product(s).

**6.2.2** A summary of findings from nonclinical studies that potentially have clinical significance and from clinical trials that are relevant to the trial.

**6.2.3** Summary of the known and potential risks and benefits, if any, to human subjects.

**6.2.4** Description of and justification for the route of administration, dosage, dosage regimen, and treatment period(s).

**6.2.5** A statement that the trial will be conducted in compliance with the protocol, GCP and the applicable regulatory requirement(s).

**6.2.6** Description of the population to be studied.

**6.2.7** References to literature and data that are relevant to the trial, and that provide background for the trial.

## **6.3 Trial Objectives and Purpose**

A detailed description of the objectives and the purpose of the trial.

## **6.4 Trial Design**

The scientific integrity of the trial and the credibility of the data from the trial depend substantially on the trial design. A description of the trial design, should include:

**6.4.1** A specific statement of the primary endpoints and the secondary endpoints, if any, to be measured during the trial.

**6.4.2** A description of the type/design of trial to be conducted (e.g. double-blind, placebo-controlled, parallel design) and a schematic diagram of trial design, procedures and stages.

**6.4.3** A description of the measures taken to minimize/avoid bias, including:

(a) Randomization.

(b) Blinding.

**6.4.4** A description of the trial treatment(s) and the dosage and dosage regimen of the investigational product(s). Also include a description of the dosage form, packaging, and labelling of the investigational product(s).

**6.4.5** The expected duration of subject participation, and a description of the sequence and duration of all trial periods, including follow-up, if any.

**6.4.6** A description of the "stopping rules" or "discontinuation criteria" for individual subjects, parts of trial and entire trial.

**6.4.7** Accountability procedures for the investigational product(s), including the placebo(s) and comparator(s), if any.

**6.4.8** Maintenance of trial treatment randomization codes and procedures for breaking codes.

**6.4.9** The identification of any data to be recorded directly on the CRFs (i.e. no prior written or electronic record of data), and to be considered to be source data.

## **6.5 Selection and Withdrawal of Subjects**

**6.5.1** Subject inclusion criteria.

**6.5.2** Subject exclusion criteria.

**6.5.3** Subject withdrawal criteria (i.e. terminating investigational product treatment/trial treatment) and procedures specifying:

- (a) When and how to withdraw subjects from the trial/ investigational product treatment.
- (b) The type and timing of the data to be collected for withdrawn subjects.
- (c) Whether and how subjects are to be replaced.
- (d) The follow-up for subjects withdrawn from investigational product treatment/trial treatment.

## **6.6 Treatment of Subjects**

**6.6.1** The treatment(s) to be administered, including the name(s) of all the product(s), the dose(s), the dosing schedule(s), the route/mode(s) of administration, and the treatment period(s), including the follow-up period(s) for subjects for each investigational product

treatment/trial treatment group/arm of the trial.

**6.6.2** Medication(s)/treatment(s) permitted (including rescue medication) and not permitted before and/or during the trial.

**6.6.3** Procedures for monitoring subject compliance.

## **6.7 Assessment of Efficacy**

**6.7.1** Specification of the efficacy parameters.

**6.7.2** Methods and timing for assessing, recording, and analysing of efficacy parameters.

## **6.8 Assessment of Safety**

**6.8.1** Specification of safety parameters.

**6.8.2** The methods and timing for assessing, recording, and analysing safety parameters.

**6.8.3** Procedures for eliciting reports of and for recording and reporting adverse event and intercurrent illnesses.

**6.8.4** The type and duration of the follow-up of subjects after adverse events.

## **6.9 Statistics**

**6.9.1** A description of the statistical methods to be employed, including timing of any planned interim analysis(es).

**6.9.2** The number of subjects planned to be enrolled. In multicentre trials, the numbers of enrolled subjects projected for each trial site should be specified. Reason for choice of sample size, including reflections on (or calculations of) the power of the trial and clinical justification.

**6.9.3** The level of significance to be used.

**6.9.4** Criteria for the termination of the trial.

**6.9.5** Procedure for accounting for missing, unused, and spurious data.

**6.9.6** Procedures for reporting any deviation(s) from the original statistical plan (any deviation(s) from the original statistical plan should be described and justified in protocol and/or in the final report, as appropriate).

**6.9.7** The selection of subjects to be included in the analyses (e.g. all randomized subjects, all dosed subjects, all eligible subjects, evaluable subjects).

#### **6.10 Direct Access to Source Data/Documents**

The sponsor should ensure that it is specified in the protocol or other written agreement that the investigator(s)/institution(s) will permit trial-related monitoring, audits, IRB/IEC review, and regulatory inspection(s), providing direct access to source data/documents.

#### **6.11 Quality Control and Quality Assurance**

#### **6.12 Ethics**

Description of ethical considerations relating to the trial.

#### **6.13 Data Handling and Record Keeping**

#### **6.14 Financing and Insurance**

Financing and insurance if not addressed in a separate agreement.

#### **6.15 Publication Policy**

Publication policy, if not addressed in a separate agreement.

#### **6.16 Supplements**

(NOTE: Since the protocol and the clinical trial/study report are closely related, further relevant information can be found in the ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports.)

### **7. INVESTIGATOR'S BROCHURE**

#### **7.1 Introduction**

The Investigator's Brochure (IB) is a compilation of the clinical and nonclinical data on the investigational product(s) that are relevant to the study of the product(s) in human subjects. Its purpose is to provide the investigators and others involved in the trial with the information to facilitate their understanding of the rationale for, and

their compliance with, many key features of the protocol, such as the dose, dose frequency/interval, methods of administration: and safety monitoring procedures.

The IB also provides insight to support the clinical management of the study subjects during the course of the clinical trial. The information should be presented in a concise, simple, objective, balanced, and non-promotional form that enables a clinician, or potential investigator, to understand it and make his/her own unbiased risk-benefit assessment of the appropriateness of the proposed trial. For this reason, a medically qualified person should generally participate in the editing of an IB, but the contents of the IB should be approved by the disciplines that generated the described data.

This guideline delineates the minimum information that should be included in an IB and provides suggestions for its layout. It is expected that the type and extent of information available will vary with the stage of development of the investigational product. If the investigational product is marketed and its pharmacology is widely understood by medical practitioners, an extensive IB may not be necessary. Where permitted by regulatory authorities, a basic product information brochure, package leaflet, or labelling may be an appropriate alternative, provided that it includes current, comprehensive, and detailed information on all aspects of the investigational product that might be of importance to the investigator. If a marketed product is being studied for a new use (i.e., a new indication), an IB specific to that new use should be prepared.

The IB should be reviewed at least annually and revised as necessary in compliance with a sponsor's written procedures. More frequent revision may be appropriate depending on the stage of development and the generation of relevant new information. However, in accordance with Good Clinical Practice, relevant new information may be so important that it should be communicated to the investigators, and possibly to the Institutional Review Boards (IRBs)/Independent Ethics Committees (IECs) and/or regulatory authorities before it is included in a revised IB.

Generally, the sponsor is responsible for ensuring that an up-to-date IB is made available to the investigator(s) and the investigators are responsible for providing the up-to-date IB to the responsible IRBs/IECs. In the case of an investigator sponsored trial, the sponsor-investigator should determine whether a brochure is available from the commercial manufacturer. If the investigational product is provided by the sponsor-investigator, then he or she should provide the necessary information to the trial personnel. In cases where preparation of a formal IB is impractical, the sponsor-investigator should provide, as a substitute, an expanded background information section in the trial protocol that contains the minimum current information described in this guideline.

## **7.2 General Considerations**

The IB should include:

### **7.2.1 Title Page**

This should provide the sponsor's name, the identity of each investigational product (i.e., research number, chemical or approved generic name, and trade name(s) where legally permissible and desired by the sponsor), and the release date. It is also suggested that an edition number, and a reference to the number and date of the edition it supersedes, be provided. An example is given in Appendix 1.

### **7.2.2 Confidentiality Statement**

The sponsor may wish to include a statement instructing the investigator/recipients to treat the IB as a confidential document for the sole information and use of the investigator's team and the IRB/IEC.

## **7.3 Contents of the Investigator's Brochure**

The IB should contain the following sections, each with literature references where appropriate:

### **7.3.1 Table of Contents**

An example of the Table of Contents is given in Appendix 2

### **7.3.2 Summary**

A brief summary (preferably not exceeding two pages) should be given, highlighting the significant physical, chemical, pharmaceutical, pharmacological, toxicological, pharmacokinetic, metabolic, and clinical information available that is relevant to the stage of clinical development of the investigational product.

### **7.3.3 Introduction**

A brief introductory statement should be provided that contains the chemical name (and generic and trade name(s) when approved) of the investigational product(s), all active ingredients, the investigational product (s ) pharmacological class and its expected position within this class (e.g. advantages), the rationale for performing research with the investigational product(s), and the anticipated prophylactic, therapeutic, or diagnostic indication(s). Finally, the introductory statement should provide the general approach to be followed in evaluating the investigational product.

### **7.3.4 Physical, Chemical, and Pharmaceutical Properties and Formulation** A description

should be provided of the investigational product substance(s) (including the chemical and/or structural formula(e)), and a brief summary should be given of the relevant physical, chemical, and pharmaceutical properties.

To permit appropriate safety measures to be taken in the course of the trial, a description of the formulation(s) to be used, including excipients, should be provided and justified if clinically relevant. Instructions for the storage and handling of the dosage form(s) should also be given. Any structural similarities to other known compounds should be mentioned.

### 7.3.5 Nonclinical Studies

#### Introduction:

The results of all relevant nonclinical pharmacology, toxicology, pharmacokinetic, and investigational product metabolism studies should be provided in summary form. This summary should address the methodology used, the results, and a discussion of the relevance of the findings to the investigated therapeutic and the possible unfavourable and unintended effects in humans.

The information provided may include the following, as appropriate, if known/available:

- Species tested
- Number and sex of animals in each group
- Unit dose (e.g., milligram/kilogram (mg/kg))
- Dose interval
- Route of administration
- Duration of dosing
- Information on systemic distribution
- Duration of post-exposure follow-up
- Results, including the following aspects:
  - Nature and frequency of pharmacological or toxic effects
  - Severity or intensity of pharmacological or toxic effects
  - Time to onset of effects
  - Reversibility of effects
  - Duration of effects
  - Dose response

Tabular format/listings should be used whenever possible to enhance the clarity of the presentation.

The following sections should discuss the most important findings from the studies, including the dose response of observed effects, the relevance to humans, and any aspects to be studied in humans. If applicable, the effective and nontoxic dose findings in the same animal species should be compared (i.e., the therapeutic index

should be discussed). The relevance of this information to the proposed human dosing should be addressed. Whenever possible, comparisons should be made in terms of blood/tissue levels rather than on a mg/kg basis.

(a) Nonclinical Pharmacology

A summary of the pharmacological aspects of the investigational product and, where appropriate, its significant metabolites studied in animals, should be included. Such a summary should incorporate studies that assess potential therapeutic activity (e.g. efficacy models, receptor binding, and specificity) as well as those that assess safety (e.g., special studies to assess pharmacological actions other than the intended therapeutic effect(s)).

(b) Pharmacokinetics and Product Metabolism in Animals

A summary of the pharmacokinetics and biological transformation and disposition of the investigational product in all species studied should be given. The discussion of the findings should address the absorption and the local and systemic bioavailability of the investigational product and its metabolites, and their relationship to the pharmacological and toxicological findings in animal species.

(c) Toxicology

A summary of the toxicological effects found in relevant studies conducted in different animal species should be described under the following headings where appropriate:

- Single dose
- Repeated dose
- Carcinogenicity
- Special studies (e.g. irritancy and sensitisation)
- Reproductive toxicity
- Genotoxicity (mutagenicity)

### 7.3.6 Effects in Humans

Introduction:

A thorough discussion of the known effects of the investigational product(s) in humans should be provided, including information on pharmacokinetics, metabolism, pharmacodynamics, dose response, safety, efficacy, and other pharmacological activities. Where possible, a summary of each completed clinical trial should be provided. Information should also be provided regarding results of any use of the investigational product(s) other than from in clinical trials, such as from experience during marketing.

(a) Pharmacokinetics and Product Metabolism in Humans

- A summary of information on the pharmacokinetics of the investigational product(s) should be presented, including the following, if available:

- Pharmacokinetics (including metabolism, as appropriate, and absorption, plasma protein binding, distribution, and elimination).
- Bioavailability of the investigational product (absolute, where possible, and/or relative) using a reference dosage form.
- Population subgroups (e.g., gender, age, and impaired organ function).
- Interactions (e.g., product-product interactions and effects of food).
- Other pharmacokinetic data (e.g., results of population studies performed within clinical trial(s)).

(b) Safety and Efficacy

A summary of information should be provided about the investigational product's/products' (including metabolites, where appropriate) safety, pharmacodynamics, efficacy, and dose response that were obtained from preceding trials in humans (healthy volunteers and/or patients). The implications of this information should be discussed. In cases where a number of clinical trials have been completed, the use of summaries of safety and efficacy across multiple trials by indications in subgroups may provide a clear presentation of the data. Tabular summaries of adverse drug reactions for all the clinical trials (including those for all the studied indications) would be useful. Important differences in adverse drug reaction patterns/incidences across indications or subgroups should be discussed.

The IB should provide a description of the possible risks and adverse drug reactions to be anticipated on the basis of prior experiences with the product under investigation and with related products. A description should also be provided of the precautions or special monitoring to be done as part of the investigational use of the product(s).

(c) Marketing Experience

The IB should identify countries where the investigational product has been marketed or approved. Any significant information arising from the marketed use should be summarised (e.g., formulations, dosages, routes of administration, and adverse product reactions). The IB should also identify all the countries where the investigational product did not receive approval/registration for marketing or was withdrawn from marketing/registration.

### 7.3.7 Summary of Data and Guidance for the Investigator

This section should provide an overall discussion of the nonclinical and clinical data, and should summarise the information from various sources on different aspects of the investigational product(s), wherever possible. In this way, the investigator can be provided with the most informative interpretation of the available data and with an assessment of the implications of the information for future clinical trials. Where

appropriate, the published reports on related products should be discussed. This could help the investigator to anticipate adverse drug reactions or other problems in clinical trials.

The overall aim of this section is to provide the investigator with a clear understanding of the possible risks and adverse reactions, and of the specific tests, observations, and precautions that may be needed for a clinical trial. This understanding should be based on the available physical, chemical, pharmaceutical, pharmacological, toxicological, and clinical information on the investigational product(s). Guidance should also be provided to the clinical investigator on the recognition and treatment of possible overdose and adverse drug reactions that is based on previous human experience and on the pharmacology of the investigational product.

#### **7.4 APPENDIX 1:**

**TITLE PAGE** (Example)

**SPONSOR'S NAME**

**Product:**

**Research Number:**

**Name(s):** Chemical, Generic (if approved)

Trade Name(s) (if legally permissible and desired by the sponsor)

## **INVESTIGATOR'S BROCHURE**

Edition Number:

Release Date:

Replaces Previous Edition Number:

Date:

## 8. ESSENTIAL DOCUMENTS FOR THE CONDUCT OF A CLINICAL TRIAL

### 8.1 Introduction

Essential Documents are those documents which individually and collectively permit evaluation of the conduct of a trial and the quality of the data produced. These documents serve to demonstrate the compliance of the investigator, sponsor and monitor with the standards of Good Clinical Practice and with all applicable regulatory requirements.

Essential Documents also serve a number of other important purposes. Filing essential documents at the investigator/institution and sponsor sites in a timely manner can greatly assist in the successful management of a trial by the investigator, sponsor and monitor. These documents are also the ones which are usually audited by the sponsor's independent audit function and inspected by the regulatory authority (ies) as part of the process to confirm the validity of the trial conduct and the integrity of data collected.

The minimum list of essential documents which has been developed follows. The various documents are grouped in three sections according to the stage of the trial during which they will normally be generated: 1) before the clinical phase of the trial commences, 2) during the clinical conduct of the trial, and 3) after completion or termination of the trial. A description is given of the purpose of each document, and whether it should be filed in either the investigator/institution or sponsor files, or both. It is acceptable to combine some of the documents, provided the individual elements are readily identifiable.

Trial master files should be established at the beginning of the trial, both at the investigator/institution's site and at the sponsor's office. A final close-out of a trial can only be done when the monitor has reviewed both investigator/institution and sponsor files and confirmed that all necessary documents are in the appropriate files.

Any or all of the documents addressed in this guideline may be subject to, and should be available for, audit by the sponsor's auditor and inspection by the regulatory authority(ies).

Title of Document	Purpose	Located in Files of	
		Investigator/ Institution	Sponsor
<b>8.2 Before the Clinical Phase of the Trial Commences</b>			
During this planning stage the following documents should be generated and should be on file before the trial formally starts			
8.2.1 INVESTIGATOR'S BROCHURE	To document that relevant and current scientific information about the investigational product has been provided to the investigator	X	X
8.2.2 SIGNED PROTOCOL AND AMENDMENTS, IF ANY, AND SAMPLE CASE REPORT FORM (CRF)	To document investigator and sponsor agreement to the protocol/amendment(s) and CRF	X	X
8.2.3 INFORMATION GIVEN TO TRIAL SUBJECT	To document the informed consent	X	
- INFORMED CONSENT FORM (including all applicable translations)	To document that subjects will be given appropriate written information (content and wording) to support their ability to give fully informed consent	X	X
- ANY OTHER WRITTEN INFORMATION	To document that recruitment measures are appropriate and not coercive	X	X
- ADVERTISEMENT FOR SUBJECT RECRUITMENT (if used)			X
8.2.4 FINANCIAL ASPECTS OF THE TRIAL	To document the financial agreement between the investigator/institution and the sponsor for the trial	X	X
8.2.5 INSURANCE STATEMENT (where required)	To document that compensation to subject(s) for trial-related injury will be available		

Title of Document	Purpose	Located in Files of	
		Investigator/ Institution	Sponsor
<p>8.2.6 SIGNED AGREEMENT BETWEEN INVOLVED PARTIES, e.g.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- investigator/institution and sponsor</li> <li>- investigator/institution and CRO</li> <li>- sponsor and CRO</li> <li>- investigator/institution and authority(ies) (where required)</li> </ul>	To document agreements		(where required)
<p>8.2.7 DATED, DOCUMENTED APPROVAL/FAVOURABLE OPINION OF INSTITUTIONAL REVIEW BOARD (IRB)/INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE(IEC) OF THE FOLLOWING:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- protocol and any amendments</li> <li>- CRF (if applicable)</li> <li>- informed consent form(s)</li> <li>- any other written information to be provided to the subject(s)</li> <li>- advertisement for subject recruitment (if used)</li> <li>- subject compensation (if any)</li> <li>- any other documents given approval/favourable opinion</li> </ul>	<p>To document that the trial has been subject to IRB/IEC review and given approval/favourable opinion.</p> <p>To identify the version number and date of the document(s)</p>		
8.2.8 INSTITUTIONAL REVIEW BOARD/INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE COMPOSITION	To document that the IRB/IEC is constituted in agreement with GCP		

Title of Document	Purpose	Located in Files of	
		Investigator/ Institution	Sponsor
8.2.9 REGULATORY AUTHORITY(IES) AUTHORITY(IES) /APPROVAL/NOTIFICATION OF PROTOCOL (where required)	To document appropriate authorisation/ approval/notification by the regulatory authority(ies) has been obtained prior to initiation of the trial in compliance with the applicable regulatory requirement(s)		
8.2.10 CURRICULUM VITAE AND/OR OTHER RELEVANT DOCUMENTS EVIDENCING QUALIFICATIONS OF INVESTIGATOR(S) AND SUB-INVESTIGATOR(S)	To document qualifications and eligibility to conduct trial and/or provide medical supervision of subjects		
8.2.11 NORMAL VALUE(S)/RANGE(S) FOR MEDICAL/LABORATORY/TECHNICAL PROCEDURE(S) AND/OR TEST(S) INCLUDED IN THE PROTOCOL	To document normal values and/or ranges of the tests		
8.2.12 MEDICAL/LABORATORY/TECHNICAL PROCEDURES/ TESTS - certification or - accreditation or - established quality control and/or external quality assessment or - other validation (where required)	To document competence of facility to perform required test(s), and support reliability of results		

Title of Document	Purpose	Located in Files of	
		Investigator/ Institution	Sponsor
8.2.13 SAMPLE OF LABEL(S) ATTACHED TO INVESTIGATIONAL PRODUCT CONTAINER(S)	To document compliance with applicable labelling regulations and appropriateness of instructions provided to the subjects		
8.2.14 INSTRUCTIONS FOR HANDLING OF INVESTIGATIONAL PRODUCT(S) AND TRIAL-RELATED MATERIALS (if not included in protocol or Investigator's Brochure)	To document instructions needed to ensure proper storage, packaging, dispensing and disposition of investigational products and trial-related materials		
8.2.15 SHIPPING RECORDS FOR INVESTIGATIONAL PRODUCT(S) AND TRIAL-RELATED MATERIALS	To document shipment dates, batch numbers and method of shipment of investigational product(s) and trial-related materials. Allows tracking of product batch, review of shipping conditions, and accountability		
8.2.16 CERTIFICATE(S) OF ANALYSIS OF INVESTIGATIONAL PRODUCT(S) SHIPPED	To document identity, purity, and strength of investigational product(s) to be used in the trial		

Title of Document	Purpose	Located in Files of	
		Investigator/ Institution	Sponsor
8.2.17 DECODING PROCEDURES FOR BLINDED TRIALS	To document how, in case of an emergency, identity of blinded investigational product can be revealed without breaking the blind for the remaining subjects' treatment		(third party if applicable)
8.2.18 MASTER RANDOMISATION LIST	To document method for randomisation of trial population		(third party if applicable)
8.2.19 PRE-TRIAL MONITORING REPORT	To document that the site is suitable for the trial (may be combined with 8.2.20)		
8.2.20 TRIAL INITIATION MONITORING REPORT	To document that trial procedures were reviewed with the investigator and the investigator's trial staff ( may be combined with 8.2.19)		
8.3 During the Clinical Conduct of the Trial			
In addition to having on file the above documents, the following should be added to the files during the trial as evidence that all new relevant information is documented as it becomes available			
8.3.1 INVESTIGATOR'S BROCHURE UPDATES	To document that investigator is informed in a timely manner of relevant information as it becomes available		

Title of Document	Purpose	Located in Files of	
		Investigator/ Institution	Sponsor
<p>8.3.2 ANY REVISION TO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- protocol/amendment(s) and CRF</li> <li>- informed consent form</li> <li>- any other written information provided to subjects</li> <li>- advertisement for subject recruitment (if used)</li> </ul> <p>8.3.3 DATED, DOCUMENTED APPROVAL/ FAVOURABLE OPINION OF INSTITUTIONAL REVIEW BOARD (IRB) /INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE (IEC) OF THE FOLLOWING:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- protocol amendment(s)</li> <li>- revision(s) of:</li> <li>- informed consent form</li> <li>- any other written information to be provided to the subject</li> <li>- advertisement for subject recruitment (if used)</li> <li>- any other documents given approval/favourable opinion</li> <li>- continuing review of trial (where required)</li> </ul>	<p>To document revisions of these trial related documents that take effect during trial</p>		
	<p>To document that the amendment(s) and/or revision(s) have been subject to IRB/IEC review and were given approval/favourable opinion. To identify the version number and date of the document(s).</p>		

Title of Document	Purpose	Located in Files of	
		Investigator/ Institution	Sponsor
8.3.4 REGULATORY AUTHORITY(IES) AUTHORISATIONS / APPROVALS / NOTIFICATIONS WHERE REQUIRED FOR: – protocol amendment(s) and other documents	To document compliance with applicable regulatory requirements	X (where required)	X
8.3.5 CURRICULUM VITAE FOR NEW INVESTIGATOR (S) AND/OR SUBINVESTIGATOR(S) (see 8.2.10)		X	X
8.3.6 UPDATES TO NORMAL VALUE(S)/RANGE(S) FOR MEDICAL/ LABORATORY/ TECHNICAL PROCEDURE(S) /TEST(S) INCLUDED IN THE PROTOCOL	To document normal values and ranges that are revised during the trial (see 8.2.11)	X	X
8.3.7 UPDATES OF MEDICAL/LABORATOR/TECHNICAL PROCEDURES/TESTS – certification or – accreditation or – established quality control and/or external quality assessment or – other validation (where required)	To document that tests remain adequate throughout the trial period (see 8.2.12)	X (where required)	X

Title of Document	Purpose	Located in Files of	
		Investigator/ Institution	Sponsor
8.3.8 DOCUMENTATION OF INVESTIGATIONAL PRODUCT(S) AND TRIAL-RELATED MATERIALS SHIPMENT (see 8.2.15.)			
8.3.9 CERTIFICATE(S) OF ANALYSIS FOR NEW BATCHES OF INVESTIGATIONAL PRODUCTS(see 8.2.16)		X	
8.3.10 MONITORING VISIT REPORTS	To document site visits by, and findings of, the monitor	X	
8.3.11 RELEVANT COMMUNICATIONS OTHER THAN SITE VISITS - letters - meeting notes - notes of telephone calls	To document any agreements or significant discussions regarding trial administration, protocol violations, trial conduct, adverse event (AE) reporting		
8.3.12 SIGNED INFORMED CONSENT FORMS	To document that consent is obtained in accordance with GCP and protocol and dated prior to participation of each subject in trial. Also to document direct access permission (see8.2.3)	X	

Title of Document	Purpose	Located in Files of	
		Investigator/ Institution	Sponsor
8.3.13 SOURCE DOCUMENTS	To document the existence of the subject and substantiate integrity of trial data collected. To include original documents related to the trial, to medical treatment, and history of subject	X	
8.3.14 SIGNED, DATED AND COMPLETED CASE REPORT FORMS (CRF)	To document that the investigator or authorised member of the investigator's staff confirms the observations recorded	X (copy)	X (original)
8.3.15 DOCUMENTATION OF CRF CORRECTIONS	To document all changes/additions or corrections made to CRF after initial data were recorded	X (copy)	X (original)
8.3.16 NOTIFICATION BY ORIGINATING INVESTIGATOR TO SPONSOR OF SERIOUS ADVERSE EVENTS AND RELATED REPORTS	Notification by originating investigator to sponsor of serious adverse events and related reports in accordance with 4.11	X	X
8.3.17 NOTIFICATION BY SPONSOR AND/OR INVESTIGATOR, WHERE APPLICABLE, TO REGULATORY AUTHORITY(IES) AND IRB(S)/IEC(S) OF UNEXPECTED SERIOUS ADVERSE DRUG REACTIONS AND OF OTHER SAFETY INFORMATION	Notification by sponsor and/or investigator, where applicable, to regulatory authorities and IRB(s)/IEC(s) of unexpected serious adverse drug reactions in accordance with 5.17 and 4.11.1 and of other safety information in accordance with 5.16.2 and 4.11.2	X (where required)	X

Title of Document	Purpose	Located in Files of	
		Investigator/ Institution	Sponsor
8.3.18 NOTIFICATION BY SPONSOR TO INVESTIGATORS OF SAFETY INFORMATION	Notification by sponsor to investigators of safety information in accordance with 5.16.2	X	X
8.3.19 INTERIM OR ANNUAL REPORTS TO IRB/IEC AND AUTHORITY(IES)	Interim or annual reports provided to IRB/IEC in accordance with 4.10 and to authority(ies) in accordance with 5.17.3	X	X(where required)
8.3.20 SUBJECT SCREENING LOG	To document identification of subjects who entered pre-trial screening	X	X(where required)
8.3.21 SUBJECT IDENTIFICATION CODE LIST	To document that investigator/institution keeps a confidential list of names of all subjects allocated to trial numbers on enrolling in the trial. Allows investigator/institution to reveal identity of any subject	X	
8.3.17 NOTIFICATION BY SPONSOR AND/OR INVESTIGATOR, WHERE APPLICABLE, TO REGULATORY AUTHORITY(IES) AND IRB(S)/IEC(S) OF UNEXPECTED SERIOUS ADVERSE DRUG REACTIONS AND OF OTHER SAFETY INFORMATION	Notification by sponsor and/or investigator, where applicable, to regulatory authorities and IRB(s)/IEC(s) of unexpected serious adverse drug reactions in accordance with 5.17 and 4.11.1 and of other safety information in accordance with 5.16.2 and 4.11.2	X(where required)	X

Title of Document	Purpose	Located in Files of	
		Investigator/ Institution	Sponsor
8.3.18 NOTIFICATION BY SPONSOR TO INVESTIGATORS OF SAFETY INFORMATION	Notification by sponsor to investigators of safety information in accordance with 5.16.2	X	X
8.3.19 INTERIM OR ANNUAL REPORTS TO IRB/IEC AND AUTHORITY(IES)	Interim or annual reports provided to IRB/IEC in accordance with 4.10 and to authority(ies) in accordance with 5.17.3	X	X(where required)
8.3.20 SUBJECT SCREENING LOG	To document identification of subjects who entered pre-trial screening	X	X(where required)
8.3.21 SUBJECT IDENTIFICATION CODE LIST	To document that investigator/institution keeps a confidential list of names of all subjects allocated to trial numbers on enrolling in the trial. Allows investigator/institution to reveal identity of any subject	X	
8.3.22 SUBJECT ENROLMENT LOG	To document chronological enrolment of subjects by trial number	X	
8.3.23 INVESTIGATIONAL PRODUCTS ACCOUNTABILITY AT THE SITE	To document that investigational product(s) have been used according to the protocol	X	X
8.3.24 SIGNATURE SHEET	To document signatures and initials of all persons authorised to make entries and/or corrections on CRFs	X	X

Title of Document	Purpose	Located in Files of	
		Investigator/ Institution	Sponsor
8.3.25 RECORD OF RETAINED BODY FLUIDS/ TISSUE SAMPLES (IF ANY)	To document location and identification of retained samples if assays need to be repeated	X	X
8.4 After Completion or Termination of the Trial After completion or termination of the trial, all of the documents identified in sections 8.2 and 8.3 should be in the file together with the following			
8.4.1 INVESTIGATIONAL PRODUCT(S) ACCOUNTABILITY AT SITE	To document that the investigational product(s) have been used according to the protocol. To document the final accounting of investigational product(s) received at the site, dispensed to subjects, returned by the subjects, and returned to sponsor	X	X
8.4.2 DOCUMENTATION OF INVESTIGATIONAL PRODUCT DESTRUCTION	To document destruction of unused investigational products by sponsor or at site	X(if destroyed at site)	X
8.4.3 COMPLETED SUBJECT IDENTIFICATION CODE LIST	To permit identification of all subjects enrolled in the trial in case follow-up is required. List should be kept in a confidential manner and for agreed upon time		
8.4.4 AUDIT CERTIFICATE (if available)	To document that audit was performed		
8.4.5 FINAL TRIAL CLOSE-OUT MONITORING REPORT	To document that all activities required for trial close-out are completed, and copies of essential documents are held in the appropriate files	X	

Title of Document	Purpose	Located in Files of	
		Investigator/ Institution	Sponsor
8.4.6 TREATMENT ALLOCATION AND DECODING DOCUMENTATION	Returned to sponsor to document any decoding that may have occurred	X	
8.4.7 FINAL REPORT BY INVESTIGATOR TO IRB/IEC WHERE REQUIRED, AND WHERE APPLICABLE, TO THE REGULATORY AUTHORITY(IES)	To document completion of the trial		
8.4.8 CLINICAL STUDY REPORT	To document results and interpretation of trial (if applicable)		

## 부록 III-1. Declaration of Helsinki (1964)

Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects.

*Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, amended by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, and the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983.*

---

### Introduction

It is the mission of the physician to safeguard the health of the people. His or her knowledge and conscience are dedicated to the fulfilment of this mission.

The Declaration of Geneva of the World Medical Association binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act only in the patient's interest when providing medical care which might have the effect of weakening the physical and mental condition of the patient. "

The purpose of biomedical research involving human subjects must be to improve diagnostic, therapeutic and prophylactic procedures and the understanding of the aetiology and pathogenesis of disease.

In current medical practice most diagnostic, therapeutic or prophylactic procedures involve hazards. This applies especially to biomedical research.

Medical progress is based on research which ultimately must rest in part on experimentation involving human subjects. In the field of biomedical research a fundamental distinction must be recognised between medical research in which the aim is essentially diagnostic or therapeutic for a patient, and medical research the essential object of which is purely scientific and without implying direct diagnostic or therapeutic value to the person subjected to the research.

Special caution must be exercised in the conduct of research which may affect the environment, and the welfare of animals used for research must be respected.

Because it is essential that the results of laboratory experiments be applied to human beings to further scientific knowledge and to help suffering humanity, the World Medical Association has prepared the following recommendations as a guide to every physician in biomedical research involving human subjects. They should be kept under review in the future. It must be stressed that the standards as drafted are only a guide to physicians all over the world. Physicians are not relieved from criminal, civil and ethical responsibilities under the law of their own countries.

## **I. Basic Principles**

1. Biomedical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles and should be based on adequately performed laboratory and animal experimentation and on a thorough knowledge of the scientific literature.

2. The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol which should be transmitted to a specially appointed independent committee for consideration, comment and guidance.

3. Biomedical research involving human subjects should be conducted only by scientifically qualified persons and under the supervision of a clinically competent medical person. The responsibility for the human subject must always rest with a medically qualified person and never rest on the subject of the research, even though the subject has given his or her consent.

4. Biomedical research involving human subjects cannot legitimately be carried out unless the importance of the objective is in proportion to the inherent risk to the subject.

5. Every biomedical research project involving human subjects should be preceded by careful assessment of predictable risks in comparison with foreseeable benefits to the subject or to others. Concern for the interests of the subject must always prevail over the interests of science and society.

6. The right of the research subject to safeguard his or her integrity must always be respected. Every precaution should be taken to respect the privacy of the subject and to minimize the impact of the study on the subject's physical and mental integrity and on the personality of the subject.

7. Physicians should abstain from engaging in research projects involving human subjects unless they are satisfied that the hazards involved are believed to be predictable. Physicians should cease any investigation if the hazards are found to outweigh the potential benefits.

8. In publication of the results of his or her research, the physician is obliged to preserve the accuracy of the results. Reports of experimentation not in accordance with the principles laid down in this Declaration should not be accepted for publication.

9. In any research on human beings, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, anticipated benefits and potential hazards of the study and the discomfort it may entail. He or she should be informed that he or she is at liberty to abstain from participation in the study and that he or she is free to withdraw or her consent to participation at any time. The physician should then obtain the subject's freely given informed consent, preferably in writing.

10. When obtaining informed consent for the research project the physician should be particularly cautious if the subject is in dependent relationship to him or her or may consent under duress. In that case the informed consent should be obtained by a physician who isn't engaged in the investigation and who is completely independent of this official relationship.

11. In case of legal incompetence, informed consent should be obtained from the legal guardian in accordance with national legislation. Where physical or mental incapacity makes it impossible to obtain informed consent, or when the subject is a minor, permission from the responsible relative replaces that of the subject in accordance with national legislation. Whenever the minor child is in fact able to give a consent, the minor's consent must be obtained in addition to the consent of the minor's legal guardian.

12. The research protocol should always contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate that the principles enunciated in the present declaration are complied with.

## **II. Medical Research Combined with Professional Care (Clinical Research)**

1. In the treatment of the sick person, the physician must be free to use a new diagnostic and therapeutic measure, if in his or her judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering.

2. The potential benefits, hazards and discomfort of a new method should be weighed against the advantages of the best current diagnostic and therapeutic methods.

3. In any medical study, every patient- including those of a control group, if any- should be assured of the best proven diagnostic and therapeutic method.

4. The refusal of the patient to participate in a study must never interfere with the physician-patient relationship.

5. If the physician considers it essential not to obtain informed consent, the specific reasons for this proposal should be stated in the experimental protocol for transmission to the independent committee (1, 2).

6. The physician can combine medical research with professional care, the objective being the acquisition of new medical knowledge, only to the extent that medical research is justified by its potential diagnostic or therapeutic value for the patient.

### **III. Non-Therapeutic Biomedical Research Involving Human Subjects (Non-Clinical Biomedical Research)**

1. In the purely scientific application of medical research carried out on a human being, it is the duty of the physician to remain the protector of the life and health of that person on whom biomedical research is being carried out.

2. The subjects should be volunteers- either healthy persons or patients for whom the experimental design is not related to the patient's illness.

3. The investigator or the investigating team should discontinue the research if in his/her or their judgment it may, if continued, be harmful to the individual.

4. In research on man, the interest of science and society should never take precedence over considerations related to the well-being of the subject.

## 부록 III-2. Declaration of Helsinki (revised)

World Medical Association Declaration of Helsinki: Recommendations Guiding Medical Doctors in Biomedical Research Involving Human Subjects

Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, 1964 and as revised by the World Medical Assembly in Tokyo, Japan in 1975, in Venice, Italy in 1983, and in Hong Kong in 1989.

---

### Introduction

It is the mission of the physician to safeguard the health of the people. His or her knowledge and conscience are dedicated to the fulfillment of this mission.

The Declaration of Geneva of the World Medical Association binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act only in the patient's interest when providing medical care which might have the effect of weakening the physical and mental condition of the patient."

The Purpose of biomedical research involving human subjects must be to improve diagnostic, therapeutic and prophylactic procedures and the understanding of the aetiology and pathogenesis of disease.

In current medical practice most diagnostic, therapeutic or prophylactic procedures involve hazards. This applies especially to biomedical research.

Medical progress is based on research which ultimately must rest in part on experimentation involving human subjects.

In the field of biomedical research a fundamental distinction must be recognized between medical research in which the aim is essentially diagnostic or therapeutic for a patient, and medical research, the essential object of which is purely scientific and without implying direct diagnostic or therapeutic value to the person subjected to the research.

Special caution must be exercised in the conduct of research which may affect the environment, and the welfare of animals used for research must be respected.

Because it is essential that the results of laboratory experiments be applied to human beings to further scientific knowledge and to help suffering humanity, the World Medical Association has prepared the following recommendations as a guide to every physician in biomedical research involving human subjects. They should be kept under review in the future. It must be stressed that the standards as drafted are only a guide to physicians all over the world. Physicians are not relieved from criminal, civil and ethical responsibilities under the laws of their own countries.

## **I. Basic Principles**

1. Biomedical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles and should be based on adequately performed laboratory and animal experimentation and on a thorough knowledge of the scientific literature.

2. The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol which should be transmitted for consideration, comment and guidance to a specially appointed committee independent of the investigator and the sponsor provided that this independent committee is in conformity with the laws and regulations of the country in which the research experiment is performed.

3. Biomedical research involving human subjects should be conducted only by scientifically qualified persons and under the supervision of a clinically competent medical person. The responsibility for the human subject must always rest with a medically qualified person and never rest on the subject of the research, even though the subject has given his or her consent.

4. Biomedical research involving human subjects cannot legitimately be carried out unless the importance of the objective is in proportion to the inherent risk to the subject.

5. Every biomedical research project involving human subjects should be preceded by careful assessment of predictable risks in comparison with foreseeable benefits to the subject or to others. Concern for the interests of the subject must always prevail over the interests of science and society.

6. The right of the research subject to safeguard his or her integrity must always be respected. Every precaution should be taken to respect the privacy of the subject and to minimize the impact of the study on the subject's physical and mental integrity and on the personality of the subject.

7. Physicians should abstain from engaging in research projects involving human subjects unless they are satisfied that the hazards involved are believed to be predictable. Physicians should cease any investigation if the hazards are found to outweigh the potential benefits.

8. In publication of the results of his or her research, the physician is obliged to preserve the accuracy of the results. Reports of experimentation not in accordance with the principles laid down in this Declaration should not be accepted for publication.

9. In any research on human beings, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, anticipated benefits and potential hazards of the study and the discomfort it may entail. He or she should be informed that he or she is at liberty to abstain from participation in the study and that he or she is free to

withdraw his or her consent to participation at any time. The physician should then obtain the subject's freely-given informed consent, preferably in writing.

10. When obtaining informed consent for the research project the physician should be particularly cautious if the subject is in a dependent relationship to him or her or may consent under duress. In that case the informed consent should be obtained by a physician who is not engaged in the investigation and who is completely independent of this official relationship.

11. In case of legal incompetence, informed consent should be obtained from the legal guardian in accordance with national legislation. Where physical or mental incapacity makes it impossible to obtain informed consent, or when the subject is a minor, permission from the responsible relative replaces that of the subject in accordance with national legislation. Whenever the minor child is in fact able to give a consent, the minor's consent must be obtained in addition to the consent of the minor's legal guardian.

12. The research protocol should always contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate that the principles enunciated in the present Declaration are complied with.

## **II. Medical Research Combined with Professional Care (Clinical Research)**

13. In the treatment of the sick person, the physician must be free to use a new diagnostic and therapeutic measure, if in his or her judgment it offers hope of saving life, reestablishing health or alleviating suffering.

14. The potential benefits, hazards and discomfort of a new method should be weighed against the advantages of the best current diagnostic and therapeutic methods.

15. In any medical study, every patient--including those of a control group, if any--should be assured of the best proven diagnostic and therapeutic method.

16. The refusal of the patient to participate in a study must never interfere with the physician-patient relationship.

17. If the physician considers it essential not to obtain informed consent, the specific reasons for this proposal should be stated in the experimental protocol for transmission to the independent committee (I,2).

18. The physician can combine medical research with professional care, the objective being the acquisition of new medical knowledge, only to the extent that medical research is justified by its potential diagnostic or therapeutic value for the patient.

### **III. Non-Therapeutic Biomedical Research Involving Human Subjects (Non-Clinical Biomedical Research)**

19. In the purely scientific application of medical research carried out on a human being, it is the duty of the physician to remain the protector of the life and health of that person on whom biomedical research is being carried out.

20. The subjects should be volunteers--either healthy persons or patients for whom the experimental design is not related to the patient's illness.

21. The investigator or the investigating team should discontinue the research if in his/her or their judgment it may, if continued, be harmful to the individual.

22. In research on man, the interest of science and society should never take precedence over considerations related to the well-being of the subject.

## 부록 IV. The Belmont Report

**Ethical Principles and Guidelines for  
the Protection of Human Subjects of Research  
The National Commission for the Protection  
Of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research  
April 18, 1979**

*Ethical Principles and Guidelines for Research Involving Human Subjects*

Table of Contents

Ethical Principles and Guidelines for Research Involving Human Subjects

A. Boundaries Between Practice and Research

B. Basic Ethical Principles

1. Respect for Persons

2. Beneficence

3. Justice

C. Applications

1. Informed Consent

2. Assessment of Risk and Benefits

3. Selection of Subjects

Scientific research has produced substantial social benefits. It has also posed some troubling ethical questions. Public attention was drawn to these questions by reported abuses of human subjects in biomedical experiments, especially during the Second World War. During the Nuremberg War Crime Trials, the Nuremberg code was drafted as a set of standards for judging physicians and scientists who had conducted biomedical experiments on concentration camp prisoners. This code became the prototype of many later codes(1) intended to assure that research involving human subjects would be carried out in an ethical manner.

The codes consist of rules, some general, others specific, that guide the investigators or the reviewers of research in their work. Such rules often are inadequate to cover complex situations; at times they come into conflict, and they are

frequently difficult to interpret or apply. Broader ethical principles will provide a basis on which specific rules may be formulated, criticized and interpreted.

Three principles, or general prescriptive judgments, that are relevant to research involving human subjects are identified in this statement. Other principles may also be relevant. These three are comprehensive, however, and are stated at a level of generalization that should assist scientists, subjects, reviewers and interested citizens to understand the ethical issues inherent in research involving human subjects. These principles cannot always be applied so as to resolve beyond dispute particular ethical problems. The objective is to provide an analytical framework that will guide the resolution of ethical problems arising from research involving human subjects.

This statement consists of a distinction between research and practice, a discussion of the three basic ethical principles, and remarks about the application of these principles.

## Part A: Boundaries Between Practice & Research

### A. Boundaries Between Practice and Research

It is important to distinguish between biomedical and behavioral research, on the one hand, and the practice of accepted therapy on the other, in order to know what activities ought to undergo review for the protection of human subjects of research. The distinction between research and practice is blurred partly because both often occur together (as in research designed to evaluate a therapy) and partly because notable departures from standard practice are often called "experimental" when the terms "experimental" and "research" are not carefully defined.

For the most part, the term "practice" refers to interventions that are designed solely to enhance the well-being of an individual patient or client and that have a reasonable expectation of success. The purpose of medical or behavioral practice is to provide diagnosis, preventive treatment or therapy to particular individuals. (2) By contrast, the term "research" designates an activity designed to test an hypothesis, permit conclusions to be drawn, and thereby to develop or contribute to generalizable knowledge (expressed, for example, in theories, principles, and statements of relationships). Research is usually described in a formal protocol that sets forth an objective and a set of procedures designed to reach that objective.

When a clinician departs in a significant way from standard or accepted practice, the innovation does not, in and of itself, constitute research. The fact that a procedure is "experimental," in the sense of new, untested or different, does not automatically place it in the category of research. Radically new procedures of this description should, however, be made the object of formal research at an early stage in order to determine whether they are safe and effective. Thus, it is the responsibility of medical practice committees, for example, to insist that a major innovation be incorporated into a formal research project. (3)

Research and practice may be carried on together when research is designed to evaluate the safety and efficacy of a therapy. This need not cause any confusion regarding whether or not the activity requires review; the general rule is that if there is any element of research in an activity, that activity should undergo review for the protection of human subjects.

## Part B: Basic Ethical Principles

### B. Basic Ethical Principles

The expression "basic ethical principles" refers to those general judgments that serve as a basic justification for the many particular ethical prescriptions and evaluations of human actions. Three basic principles, among those generally accepted in our cultural tradition, are particularly relevant to the ethics of research involving human subjects: the principles of respect of persons, beneficence and justice.

1. Respect for Persons. -- Respect for persons incorporates at least two ethical convictions: first, that individuals should be treated as autonomous agents, and second, that persons with diminished autonomy are entitled to protection. The principle of respect for persons thus divides into two separate moral requirements: the requirement to acknowledge autonomy and the requirement to protect those with diminished autonomy.

An autonomous person is an individual capable of deliberation about personal goals and of acting under the direction of such deliberation. To respect autonomy is to give weight to autonomous persons' considered opinions and choices while refraining from obstructing their actions unless they are clearly detrimental to others. To show lack of respect for an autonomous agent is to repudiate that person's considered

judgments, to deny an individual the freedom to act on those considered judgments, or to withhold information necessary to make a considered judgment, when there are no compelling reasons to do so.

However, not every human being is capable of self-determination. The capacity for self-determination matures during an individual's life, and some individuals lose this capacity wholly or in part because of illness, mental disability, or circumstances that severely restrict liberty. Respect for the immature and the incapacitated may require protecting them as they mature or while they are incapacitated.

Some persons are in need of extensive protection, even to the point of excluding them from activities which may harm them; other persons require little protection beyond making sure they undertake activities freely and with awareness of possible adverse consequence. The extent of protection afforded should depend upon the risk of harm and the likelihood of benefit. The judgment that any individual lacks autonomy should be periodically reevaluated and will vary in different situations.

In most cases of research involving human subjects, respect for persons demands that subjects enter into the research voluntarily and with adequate information. In some situations, however, application of the principle is not obvious. The involvement of prisoners as subjects of research provides an instructive example. On the one hand, it would seem that the principle of respect for persons requires that prisoners not be deprived of the opportunity to volunteer for research. On the other hand, under prison conditions they may be subtly coerced or unduly influenced to engage in research activities for which they would not otherwise volunteer. Respect for persons would then dictate that prisoners be protected. Whether to allow prisoners to "volunteer" or to "protect" them presents a dilemma. Respecting persons, in most hard cases, is often a matter of balancing competing claims urged by the principle of respect itself.

2. Beneficence. -- Persons are treated in an ethical manner not only by respecting their decisions and protecting them from harm, but also by making efforts to secure their well-being. Such treatment falls under the principle of beneficence. The term "beneficence" is often understood to cover acts of kindness or charity that go beyond strict obligation. In this document, beneficence is understood in a stronger sense, as an obligation. Two general rules have been formulated as complementary expressions of beneficent actions in this sense: (1) do not harm and (2) maximize possible benefits and minimize possible harms.

The Hippocratic maxim "do no harm" has long been a fundamental principle of medical ethics. Claude Bernard extended it to the realm of research, saying that one should not injure one person regardless of the benefits that might come to others. However, even avoiding harm requires learning what is harmful; and, in the process of obtaining this information, persons may be exposed to risk of harm. Further, the Hippocratic Oath requires physicians to benefit their patients "according to their best judgment." Learning what will in fact benefit may require exposing persons to risk. The problem posed by these imperatives is to decide when it is justifiable to seek certain benefits despite the risks involved, and when the benefits should be foregone because of the risks.

The obligations of beneficence affect both individual investigators and society at large, because they extend both to particular research projects and to the entire enterprise of research. In the case of particular projects, investigators and members of their institutions are obliged to give forethought to the maximization of benefits and the reduction of risk that might occur from the research investigation. In the case of scientific research in general, members of the larger society are obliged to recognize the longer term benefits and risks that may result from the improvement of knowledge and from the development of novel medical, psychotherapeutic, and social procedures.

The principle of beneficence often occupies a well-defined justifying role in many areas of research involving human subjects. An example is found in research involving children. Effective ways of treating childhood diseases and fostering healthy development are benefits that serve to justify research involving children -- even when individual research subjects are not direct beneficiaries. Research also makes it possible to avoid the harm that may result from the application of previously accepted routine practices that on closer investigation turn out to be dangerous. But the role of the principle of beneficence is not always so unambiguous. A difficult ethical problem remains, for example, about research that presents more than minimal risk without immediate prospect of direct benefit to the children involved. Some have argued that such research is inadmissible, while others have pointed out that this limit would rule out much research promising great benefit to children in the future. Here again, as with all hard cases, the different claims covered by the principle of beneficence may come into conflict and force difficult choices.

3. Justice. -- Who ought to receive the benefits of research and bear its burdens? This is a question of justice, in the sense of "fairness in distribution" or "what is

deserved." An injustice occurs when some benefit to which a person is entitled is denied without good reason or when some burden is imposed unduly. Another way of conceiving the principle of justice is that equals ought to be treated equally. However, this statement requires explication. Who is equal and who is unequal? What considerations justify departure from equal distribution? Almost all commentators allow that distinctions based on experience, age, deprivation, competence, merit and position do sometimes constitute criteria justifying differential treatment for certain purposes. It is necessary, then, to explain in what respects people should be treated equally. There are several widely accepted formulations of just ways to distribute burdens and benefits. Each formulation mentions some relevant property on the basis of which burdens and benefits should be distributed. These formulations are (1) to each person an equal share, (2) to each person according to individual need, (3) to each person according to individual effort, (4) to each person according to societal contribution, and (5) to each person according to merit.

Questions of justice have long been associated with social practices such as punishment, taxation and political representation. Until recently these questions have not generally been associated with scientific research. However, they are foreshadowed even in the earliest reflections on the ethics of research involving human subjects. For example, during the 19th and early 20th centuries the burdens of serving as research subjects fell largely upon poor ward patients, while the benefits of improved medical care flowed primarily to private patients. Subsequently, the exploitation of unwilling prisoners as research subjects in Nazi concentration camps was condemned as a particularly flagrant injustice. In this country, in the 1940's, the Tuskegee syphilis study used disadvantaged, rural black men to study the untreated course of a disease that is by no means confined to that population. These subjects were deprived of demonstrably effective treatment in order not to interrupt the project, long after such treatment became generally available.

Against this historical background, it can be seen how conceptions of justice are relevant to research involving human subjects. For example, the selection of research subjects needs to be scrutinized in order to determine whether some classes (e.g., welfare patients, particular racial and ethnic minorities, or persons confined to institutions) are being systematically selected simply because of their easy availability, their compromised position, or their manipulability, rather than for reasons directly related to the problem being studied. Finally, whenever research supported by public funds leads to the development of therapeutic devices and procedures, justice demands both that these not provide advantages only to those who can afford them and that

such research should not unduly involve persons from groups unlikely to be among the beneficiaries of subsequent applications of the research.

## Part C: Applications

### C. Applications

Applications of the general principles to the conduct of research leads to consideration of the following requirements: informed consent, risk/benefit assessment, and the selection of subjects of research.

1. Informed Consent. -- Respect for persons requires that subjects, to the degree that they are capable, be given the opportunity to choose what shall or shall not happen to them. This opportunity is provided when adequate standards for informed consent are satisfied.

While the importance of informed consent is unquestioned, controversy prevails over the nature and possibility of an informed consent. Nonetheless, there is widespread agreement that the consent process can be analyzed as containing three elements: information, comprehension and voluntariness.

Information. Most codes of research establish specific items for disclosure intended to assure that subjects are given sufficient information. These items generally include: the research procedure, their purposes, risks and anticipated benefits, alternative procedures (where therapy is involved), and a statement offering the subject the opportunity to ask questions and to withdraw at any time from the research. Additional items have been proposed, including how subjects are selected, the person responsible for the research, etc.

However, a simple listing of items does not answer the question of what the standard should be for judging how much and what sort of information should be provided. One standard frequently invoked in medical practice, namely the information commonly provided by practitioners in the field or in the locale, is inadequate since research takes place precisely when a common understanding does not exist. Another standard, currently popular in malpractice law, requires the practitioner to reveal the information that reasonable persons would wish to know in order to make a decision

regarding their care. This, too, seems insufficient since the research subject, being in essence a volunteer, may wish to know considerably more about risks gratuitously undertaken than do patients who deliver themselves into the hand of a clinician for needed care. It may be that a standard of "the reasonable volunteer" should be proposed: the extent and nature of information should be such that persons, knowing that the procedure is neither necessary for their care nor perhaps fully understood, can decide whether they wish to participate in the furthering of knowledge. Even when some direct benefit to them is anticipated, the subjects should understand clearly the range of risk and the voluntary nature of participation.

A special problem of consent arises where informing subjects of some pertinent aspect of the research is likely to impair the validity of the research. In many cases, it is sufficient to indicate to subjects that they are being invited to participate in research of which some features will not be revealed until the research is concluded. In all cases of research involving incomplete disclosure, such research is justified only if it is clear that (1) incomplete disclosure is truly necessary to accomplish the goals of the research, (2) there are no undisclosed risks to subjects that are more than minimal, and (3) there is an adequate plan for debriefing subjects, when appropriate, and for dissemination of research results to them. Information about risks should never be withheld for the purpose of eliciting the cooperation of subjects, and truthful answers should always be given to direct questions about the research. Care should be taken to distinguish cases in which disclosure would destroy or invalidate the research from cases in which disclosure would simply inconvenience the investigator.

Comprehension. The manner and context in which information is conveyed is as important as the information itself. For example, presenting information in a disorganized and rapid fashion, allowing too little time for consideration or curtailing opportunities for questioning, all may adversely affect a subject's ability to make an informed choice.

Because the subject's ability to understand is a function of intelligence, rationality, maturity and language, it is necessary to adapt the presentation of the information to the subject's capacities. Investigators are responsible for ascertaining that the subject has comprehended the information. While there is always an obligation to ascertain that the information about risk to subjects is complete and adequately comprehended, when the risks are more serious, that obligation increases. On occasion, it may be suitable to give some oral or written tests of comprehension.

Special provision may need to be made when comprehension is severely limited -- for example, by conditions of immaturity or mental disability. Each class of subjects that one might consider as incompetent (e.g., infants and young children, mentally disable patients, the terminally ill and the comatose) should be considered on its own terms. Even for these persons, however, respect requires giving them the opportunity to choose to the extent they are able, whether or not to participate in research. The objections of these subjects to involvement should be honored, unless the research entails providing them a therapy unavailable elsewhere. Respect for persons also requires seeking the permission of other parties in order to protect the subjects from harm. Such persons are thus respected both by acknowledging their own wishes and by the use of third parties to protect them from harm.

The third parties chosen should be those who are most likely to understand the incompetent subject's situation and to act in that person's best interest. The person authorized to act on behalf of the subject should be given an opportunity to observe the research as it proceeds in order to be able to withdraw the subject from the research, if such action appears in the subject's best interest.

Voluntariness. An agreement to participate in research constitutes a valid consent only if voluntarily given. This element of informed consent requires conditions free of coercion and undue influence. Coercion occurs when an overt threat of harm is intentionally presented by one person to another in order to obtain compliance. Undue influence, by contrast, occurs through an offer of an excessive, unwarranted, inappropriate or improper reward or other overture in order to obtain compliance. Also, inducements that would ordinarily be acceptable may become undue influences if the subject is especially vulnerable.

Unjustifiable pressures usually occur when persons in positions of authority or commanding influence -- especially where possible sanctions are involved -- urge a course of action for a subject. A continuum of such influencing factors exists, however, and it is impossible to state precisely where justifiable persuasion ends and undue influence begins. But undue influence would include actions such as manipulating a person's choice through the controlling influence of a close relative and threatening to withdraw health services to which an individual would otherwise be entitle.

2. Assessment of Risks and Benefits. -- The assessment of risks and benefits requires a careful arrayal of relevant data, including, in some cases, alternative ways

of obtaining the benefits sought in the research. Thus, the assessment presents both an opportunity and a responsibility to gather systematic and comprehensive information about proposed research. For the investigator, it is a means to examine whether the proposed research is properly designed. For a review committee, it is a method for determining whether the risks that will be presented to subjects are justified. For prospective subjects, the assessment will assist the determination whether or not to participate.

**The Nature and Scope of Risks and Benefits.** The requirement that research be justified on the basis of a favorable risk/benefit assessment bears a close relation to the principle of beneficence, just as the moral requirement that informed consent be obtained is derived primarily from the principle of respect for persons. The term "risk" refers to a possibility that harm may occur. However, when expressions such as "small risk" or "high risk" are used, they usually refer (often ambiguously) both to the chance (probability) of experiencing a harm and the severity (magnitude) of the envisioned harm.

The term "benefit" is used in the research context to refer to something of positive value related to health or welfare. Unlike, "risk," "benefit" is not a term that expresses probabilities. Risk is properly contrasted to probability of benefits, and benefits are properly contrasted with harms rather than risks of harm. Accordingly, so-called risk/benefit assessments are concerned with the probabilities and magnitudes of possible harm and anticipated benefits. Many kinds of possible harms and benefits need to be taken into account. There are, for example, risks of psychological harm, physical harm, legal harm, social harm and economic harm and the corresponding benefits. While the most likely types of harms to research subjects are those of psychological or physical pain or injury, other possible kinds should not be overlooked.

Risks and benefits of research may affect the individual subjects, the families of the individual subjects, and society at large (or special groups of subjects in society). Previous codes and Federal regulations have required that risks to subjects be outweighed by the sum of both the anticipated benefit to the subject, if any, and the anticipated benefit to society in the form of knowledge to be gained from the research. In balancing these different elements, the risks and benefits affecting the immediate research subject will normally carry special weight. On the other hand, interests other than those of the subject may on some occasions be sufficient by themselves to justify the risks involved in the research, so long as the subjects'

rights have been protected. Beneficence thus requires that we protect against risk of harm to subjects and also that we be concerned about the loss of the substantial benefits that might be gained from research.

The Systematic Assessment of Risks and Benefits. It is commonly said that benefits and risks must be "balanced" and shown to be "in a favorable ratio." The metaphorical character of these terms draws attention to the difficulty of making precise judgments. Only on rare occasions will quantitative techniques be available for the scrutiny of research protocols. However, the idea of systematic, nonarbitrary analysis of risks and benefits should be emulated insofar as possible. This ideal requires those making decisions about the justifiability of research to be thorough in the accumulation and assessment of information about all aspects of the research, and to consider alternatives systematically. This procedure renders the assessment of research more rigorous and precise, while making communication between review board members and investigators less subject to misinterpretation, misinformation and conflicting judgments. Thus, there should first be a determination of the validity of the presuppositions of the research; then the nature, probability and magnitude of risk should be distinguished with as much clarity as possible. The method of ascertaining risks should be explicit, especially where there is no alternative to the use of such vague categories as small or slight risk. It should also be determined whether an investigator's estimates of the probability of harm or benefits are reasonable, as judged by known facts or other available studies.

Finally, assessment of the justifiability of research should reflect at least the following considerations: (i) Brutal or inhumane treatment of human subjects is never morally justified. (ii) Risks should be reduced to those necessary to achieve the research objective. It should be determined whether it is in fact necessary to use human subjects at all. Risk can perhaps never be entirely eliminated, but it can often be reduced by careful attention to alternative procedures. (iii) When research involves significant risk of serious impairment, review committees should be extraordinarily insistent on the justification of the risk (looking usually to the likelihood of benefit to the subject -- or, in some rare cases, to the manifest voluntariness of the participation). (iv) When vulnerable populations are involved in research, the appropriateness of involving them should itself be demonstrated. A number of variables go into such judgments, including the nature and degree of risk, the condition of the particular population involved, and the nature and level of the anticipated benefits. (v) Relevant risks and benefits must be thoroughly arrayed in documents and procedures used in the informed consent process.

3. Selection of Subjects. -- Just as the principle of respect for persons finds expression in the requirements for consent, and the principle of beneficence in risk/benefit assessment, the principle of justice gives rise to moral requirements that there be fair procedures and outcomes in the selection of research subjects.

Justice is relevant to the selection of subjects of research at two levels: the social and the individual. Individual justice in the selection of subjects would require that researchers exhibit fairness: thus, they should not offer potentially beneficial research only to some patients who are in their favor or select only "undesirable" persons for risky research. Social justice requires that distinction be drawn between classes of subjects that ought, and ought not, to participate in any particular kind of research, based on the ability of members of that class to bear burdens and on the appropriateness of placing further burdens on already burdened persons. Thus, it can be considered a matter of social justice that there is an order of preference in the selection of classes of subjects (e.g., adults before children) and that some classes of potential subjects (e.g., the institutionalized mentally infirm or prisoners) may be involved as research subjects, if at all, only on certain conditions.

Injustice may appear in the selection of subjects, even if individual subjects are selected fairly by investigators and treated fairly in the course of research. Thus injustice arises from social, racial, sexual and cultural biases institutionalized in society. Thus, even if individual researchers are treating their research subjects fairly, and even if IRBs are taking care to assure that subjects are selected fairly within a particular institution, unjust social patterns may nevertheless appear in the overall distribution of the burdens and benefits of research. Although individual institutions or investigators may not be able to resolve a problem that is pervasive in their social setting, they can consider distributive justice in selecting research subjects.

Some populations, especially institutionalized ones, are already burdened in many ways by their infirmities and environments. When research is proposed that involves risks and does not include a therapeutic component, other less burdened classes of persons should be called upon first to accept these risks of research, except where the research is directly related to the specific conditions of the class involved. Also, even though public funds for research may often flow in the same directions as public funds for health care, it seems unfair that populations dependent on public health care constitute a pool of preferred research subjects if more advantaged populations are likely to be the recipients of the benefits.

One special instance of injustice results from the involvement of vulnerable subjects. Certain groups, such as racial minorities, the economically disadvantaged, the very sick, and the institutionalized may continually be sought as research subjects, owing to their ready availability in settings where research is conducted. Given their dependent status and their frequently compromised capacity for free consent, they should be protected against the danger of being involved in research solely for administrative convenience, or because they are easy to manipulate as a result of their illness or socioeconomic condition.

(1) Since 1945, various codes for the proper and responsible conduct of human experimentation in medical research have been adopted by different organizations. The best known of these codes are the Nuremberg Code of 1947, the Helsinki Declaration of 1964 (revised in 1975), and the 1971 Guidelines (codified into Federal Regulations in 1974) issued by the U.S. Department of Health, Education, and Welfare Codes for the conduct of social and behavioral research have also been adopted, the best known being that of the American Psychological Association, published in 1973.

(2) Although practice usually involves interventions designed solely to enhance the well-being of a particular individual, interventions are sometimes applied to one individual for the enhancement of the well-being of another (e.g., blood donation, skin grafts, organ transplants) or an intervention may have the dual purpose of enhancing the well-being of a particular individual, and, at the same time, providing some benefit to others (e.g., vaccination, which protects both the person who is vaccinated and society generally). The fact that some forms of practice have elements other than immediate benefit to the individual receiving an intervention, however, should not confuse the general distinction between research and practice. Even when a procedure applied in practice may benefit some other person, it remains an intervention designed to enhance the well-being of a particular individual or groups of individuals; thus, it is practice and need not be reviewed as research.

(3) Because the problems related to social experimentation may differ substantially from those of biomedical and behavioral research, the Commission specifically declines to make any policy determination regarding such research at this time. Rather, the Commission believes that the problem ought to be addressed by one of its successor bodies.

## 부록 V-1. 생명윤리 및 안전에 관한 법률

[일부개정 2005.3.24 법률 7413호]

### 제1장 총칙

제1조 (목적) 이 법은 생명과학기술에 있어서의 생명윤리 및 안전을 확보하여 인간의 존엄과 가치를 침해하거나 인체에 위해를 주는 것을 방지하고, 생명과학기술이 인간의 질병 예방 및 치료 등을 위하여 개발·이용될 수 있는 여건을 조성함으로써 국민의 건강과 삶의 질 향상에 이바지함을 목적으로 한다.

제2조 (정의) 이 법에서 사용하는 용어의 정의는 다음과 같다.

1. "생명과학기술"이라 함은 인간의 배아(胚芽)·세포·유전자 등을 대상으로 생명현상을 규명·활용하는 과학과 기술을 말한다.

2. "배아"라 함은 수정란 및 수정된 때부터 발생학적으로 모든 기관이 형성되는 시기까지의 분열된 세포군을 말한다.

3. "잔여배아"라 함은 인공수정으로 생성된 배아 중 임신의 목적으로 이용하고 남은 배아를 말한다.

4. "체세포핵이식행위"라 함은 핵이 제거된 인간 또는 동물의 난자에 인간의 체세포 핵을 이식하는 것을 말한다.

5. "체세포복제배아(體細胞複製胚芽)"라 함은 체세포핵이식행위에 의하여 생성된 배아를 말한다.

6. "유전자검사"라 함은 개인의 식별, 특정한 질병 또는 소인(素因)의 검사 등의 목적으로 혈액·모발·타액(唾液) 등의 검사대상물로부터 염색체·유전자 등을 분석하는 행위를 말한다.

7. "유전정보"라 함은 유전자검사의 결과로 얻어진 정보를 말한다.

8. "유전자은행"이라 함은 유전정보의 획득을 목적으로 검사대상물·유전자 또는 개인정보가 포함된 유전정보(이하 "유전정보 등"이라 한다)를 수집·보존하여 이를 직접 이용하거나 타인에게 제공하는 기관을 말한다.

9. "유전자치료"라 함은 질병의 예방 또는 치료를 목적으로 유전적 변이를 일으키는 일련의 행위를 말한다.

제3조 (적용범위) 생명과학기술에 있어서의 생명윤리 및 안전에 관하여는 다른 법률에 특별한 규정이 있는 경우를 제외하고는 이 법에 의한다.

### 제4조 (책무)

① 국가 또는 지방자치단체는 생명과학기술의 개발·이용과정에서 일어날 수 있는 생명윤리 및 안전에 관한 문제에 효율적으로 대처할 수 있도록 필요한 시책을 마련하여야 한다.

② 생명과학기술을 연구·개발 및 이용하고자 하는 자는 생명과학기술이 인간의 존엄과 가치를 침해하지 아니하고 생명윤리 및 안전에 적합하도록 노력하여야 한다.

제5조 (자기결정권) 누구든지 자신이 생명과학기술의 적용대상이 되는 경우 생명윤리 및

안전에 관하여 충분한 설명을 들은 후 이에 관한 동의여부를 결정할 권리를 가진다.

## 제2장 국가생명윤리심의위원회 및 기관생명윤리심의위원회

### 제6조 (국가생명윤리심의위원회의 설치 및 기능)

① 생명과학기술에 있어서의 생명윤리 및 안전에 관한 다음 각 호의 사항을 심의하기 위하여 대통령소속하에 국가생명윤리심의위원회(이하 "심의위원회"라 한다)를 둔다.

1. 국가의 생명윤리 및 안전에 관한 정책의 수립에 관한 사항
2. 제17조제3호의 규정에 따라 잔여배아를 이용할 수 있는 연구의 종류·대상 및 범위에 관한 사항
3. 제22조제2항의 규정에 따라 체세포핵이식행위를 할 수 있는 연구의 종류·대상 및 범위에 관한 사항
4. 제25조제1항의 규정에 따라 금지되는 유전자검사의 종류에 관한 사항
5. 제36조제1항 제3호의 규정에 따라 유전자치료를 할 수 있는 질병의 종류
6. 그 밖에 윤리적·사회적으로 심각한 영향을 미칠 수 있는 생명과학기술의 연구·개발 또는 이용에 관하여 심의위원회의 위원장이 부의하는 사항

② 심의위원회의 위원장은 제1항 제1호 내지 제5호의 규정에 해당하는 사항으로서 재적위원 3분의 1 이상이 발의한 사항에 관하여는 심의위원회에 이를 부의하여야 한다.

### 제7조 (심의위원회의 구성)

① 심의위원회는 위원장 1인, 부위원장 1인을 포함한 16인 이상 21인 이하의 위원으로 구성한다.

② 위원장은 위원 중에서 대통령이 임명 또는 위촉하고, 부위원장은 위원 중에서 호선한다.

③ 위원은 다음 각 호의 자가 된다. <개정 2005.3.24>

1. 교육인적자원부장관·법무부장관·과학기술부장관·산업자원부장관·보건복지부장관·여성가족부장관·법제처장
2. 생명과학 또는 의과학(醫科學)분야에 전문지식과 연구경험이 풍부한 학계·연구계 또는 산업계를 대표하는 자중에서 대통령이 위촉하는 7인 이내의 자
3. 종교계·철학계·윤리학계·사회과학계·법조계·시민단체(비영리민간단체지원법 제2조의 규정에 의한 비영리민간단체를 말한다) 또는 여성계를 대표하는 자중에서 대통령이 위촉하는 7인 이내의 자

④ 제3항 제2호 및 제3호의 위원의 임기는 3년으로 하되, 연임할 수 있다.

⑤ 심의위원회에 간사위원 2인을 두되, 간사위원은 과학기술부장관과 보건복지부장관으로 하며, 수석간사위원은 보건복지부장관으로 한다.

### 제8조 (심의위원회의 운영)

- ① 심의위원회의 효율적인 운영을 위하여 심의위원회에 분야별 전문위원회를 둘 수 있다.
- ② 심의위원회의 사무는 수석간사위원이 처리한다.
- ③ 심의위원회의 회의 등 활동은 공개함을 원칙으로 한다.

④이 법에서 규정한 것 외에 심의위원회 및 전문위원회의 구성·운영 그 밖에 필요한 사항은 대통령령으로 정한다.

#### 제9조 (기관생명윤리심의위원회의 설치 및 기능)

①다음 각 호의 기관은 생명과학기술에 있어서의 생명윤리 및 안전을 확보하기 위하여 당해 기관에 기관생명윤리심의위원회(이하 "기관위원회"라 한다)를 두어야 한다.

1. 제18조의 규정에 따라 보건복지부장관에게 등록된 배아연구기관
2. 제32조제1항 본문의 규정에 따라 보건복지부장관의 허가를 받은 유전자은행
3. 제37조제2항의 규정에 의한 유전자치료기관
4. 그 밖에 윤리적·사회적으로 심각한 영향을 미칠 수 있는 생명과학기술을 연구·개발 또는 이용하는 기관으로서 보건복지부령이 정하는 기관

②기관위원회는 제1항 각호의 기관에서 행하여지는 생명과학기술의 연구·개발 또는 이용에 관하여 다음 각 호의 사항을 심의한다.

1. 생명과학기술 연구계획서의 윤리적·과학적 타당성
2. 환자 또는 정자·난자·검사대상물의 제공자로부터 적법한 절차에 따라 동의를 받았는지의 여부
3. 환자, 정자·난자·검사대상물의 제공자 또는 유전정보의 주체에 대한 안전대책 및 정자·난자·검사대상물을 타인에게 제공하는 경우에 성명·주민등록번호 등 개인을 식별할 수 있는 정보(이하 "개인정보"라 한다)에 대한 보호대책
4. 그 밖에 제1항 각호의 기관에서 행하여지는 생명과학기술의 연구·개발 또는 이용에 관한 사항

③제1항 각호의 기관의 장은 당해 기관에서 행하여지는 생명과학기술의 연구·개발 또는 이용으로 인하여 생명윤리 또는 안전에 중대한 위해가 발생하거나 발생할 우려가 있는 경우에는 지체 없이 기관위원회를 소집하여 이를 심의하도록 하고, 그 결과를 보건복지부장관에게 보고하여야 한다.

④제1항 각호의 기관 중 기관의 규모 또는 연구자 수 등이 보건복지부령이 정하는 기준 이하인 기관이 기관위원회를 설치한 동종의 기관과 제2항 각호 및 제3항의 규정에 의한 사항의 심의에 관한 협약을 체결한 경우에는 제1항의 규정에 불구하고 기관위원회를 설치한 것으로 본다.

#### 제10조 (기관위원회의 구성 및 운영)

①기관위원회는 위원장 1인을 포함하여 5인 이상 9인 이하의 위원으로 구성하되, 생명과학 또는 의과학 분야 외의 종사자 1인과 해당 기관에 종사하지 아니하는 자 1인이 포함되어야 한다.

②위원은 제9조제1항 각호의 기관의 장이 위촉하며, 위원장은 위원 중에서 호선한다.

③기관위원회의 심의대상인 연구·개발 또는 이용에 관여하는 위원은 해당 연구·개발 또는 이용과 관련된 심의에 참여하여서는 아니 된다.

④그 밖에 기관위원회의 구성 및 운영에 관하여 필요한 사항은 대통령령으로 정한다.

### 제3장 배아 등의 생성·연구

#### 제1절 인간복제 등의 금지

##### 제11조 (인간복제의 금지)

①누구든지 체세포복제배아를 자궁에 착상시켜서는 아니 되며, 착상된 상태를 유지하거나 출산하여서는 아니 된다.

②누구든지 제1항의 규정에 의한 행위를 유인 또는 알선하여서는 아니 된다.

제12조 (이종 간의 착상 등 금지) ①누구든지 인간의 배아를 동물의 자궁에 착상시키거나 동물의 배아를 인간의 자궁에 착상시키는 행위를 하여서는 아니 된다.

②누구든지 다음 각 호의 1에 해당하는 행위를 하여서는 아니 된다.

1. 인간의 난자를 동물의 정자로 수정시키거나 동물의 난자를 인간의 정자로 수정시키는 행위. 다만, 의학적으로 인간의 정자의 활동성 시험을 위한 경우를 제외한다.

2. 핵이 제거된 인간의 난자에 동물의 체세포 핵을 이식하는 행위

3. 인간의 배아와 동물의 배아를 융합하는 행위

4. 다른 유전정보를 가진 인간의 배아를 융합하는 행위

③누구든지 제2항 각호의 1에 해당하는 행위로부터 생성된 것을 인간 또는 동물의 자궁에 착상시키는 행위를 하여서는 아니 된다.

#### 제2절 인공수정배아

##### 제13조 (배아의 생성 등)

①누구든지 임신외의 목적으로 배아를 생성하여서는 아니 된다.

②누구든지 임신을 목적으로 배아를 생성함에 있어서 다음 각 호의 1에 해당하는 행위를 하여서는 아니 된다.

1. 특정의 성을 선택할 목적으로 정자와 난자를 선별하여 수정시키는 행위

2. 사망한 자의 정자 또는 난자로 수정시키는 행위

3. 미성년자의 정자 또는 난자로 수정시키는 행위. 다만, 혼인한 미성년자가 그 자녀를 얻기 위한 경우를 제외한다.

③누구든지 금전 또는 재산상의 이익 그 밖에 반대급부를 조건으로 정자 또는 난자를 제공 또는 이용하거나 이를 유인 또는 알선하여서는 아니 된다.

제14조 (배아생성의료기관) ①인공수태시술을 위하여 정자 또는 난자를 채취·보관하거나 이를 수정시켜 배아를 생성하고자 하는 의료기관은 보건복지부장관으로부터 배아생성의료기관으로 지정받아야 한다.

②배아생성의료기관으로 지정받고자 하는 의료기관은 보건복지부령이 정하는 시설 및 인력 등을 갖추어야 한다.

③배아생성의료기관의 지정기준 및 절차, 제출서류 그 밖에 필요한 사항은 보건복지부령으로 정한다.

##### 제15조 (배아의 생성 등에 관한 동의)

①제14조의 규정에 따라 배아생성의료기관으로 지정받은 의료기관(이하 "배아생성의료기관"이라 한다)은 배아를 생성하기 위하여 정자 또는 난자를 채취하는 때에는 정자제공

자·난자제공자·인공수태시술대상자 및 그 배우자(이하 "동의권자"라 한다)의 서면동의를 얻어야 한다.

②제1항의 규정에 의한 서면동의에는 다음 각 호의 사항이 포함되어야 한다.

1. 배아생성의 목적에 관한 사항
2. 배아의 보존기간 그 밖에 배아의 보관에 관한 사항
3. 배아의 폐기에 관한 사항
4. 임신외의 목적으로 잔여배아를 이용하는 것에 대한 동의여부
5. 동의의 철회, 동의권자의 권리 및 정보보호 그 밖에 보건복지부령이 정하는 사항

③배아생성의료기관은 제1항의 규정에 의한 서면동의를 받기 전에 동의권 자에게 제2항 각호의 사항에 대하여 충분히 설명하여야 한다.

④제1항의 규정에 의한 서면동의를 위한 동의서의 서식 및 보존 등에 관하여 필요한 사항은 보건복지부령으로 정한다.

제16조 (배아의 보존기간 및 폐기)

①배아의 보존기간은 5년으로 한다. 다만, 동의권자가 보존기간을 5년 미만으로 정한 경우에는 이를 보존기간으로 한다.

②배아생성의료기관은 제1항의 규정에 의한 보존기간이 도래한 배아중 제17조의 규정에 의한 연구의 목적으로 이용하지 아니하고자 하는 배아를 폐기하여야 한다.

③배아생성의료기관은 배아의 폐기에 관한 사항을 기록·보관하여야 한다.

④배아의 폐기 절차 및 방법, 배아의 폐기에 관한 사항의 기록·보관에 관하여 필요한 사항은 보건복지부령으로 정한다.

제17조 (잔여배아의 연구) 제16조의 규정에 의한 배아의 보존기간이 경과된 잔여배아는 발생학적으로 원시선이 나타나기 전까지에 한하여 체외에서 다음 각 호의 1의 목적으로 이용할 수 있다. 다만, 보존기간을 5년 미만으로 정한 잔여배아를 이용하고자 하는 경우에는 동의권자로부터 해당 목적으로의 이용에 대하여 새로이 동의를 받아야 한다.

1. 불임치료법 및 피임기술의 개발을 위한 연구
2. 근이영양증 그 밖에 대통령령이 정하는 희귀·난치병의 치료를 위한 연구
3. 그 밖에 심의위원회의 심의를 거쳐 대통령령이 정하는 연구

제18조 (배아연구기관) 제17조의 규정에 따라 잔여배아를 연구하고자 하는 자는 보건복지부령이 정하는 시설·인력 등을 갖추고 보건복지부장관에게 배아연구기관으로 등록하여야 한다.

제19조 (배아연구계획서의 승인)

①제18조의 규정에 따라 보건복지부장관에게 등록한 배아연구기관(이하 "배아연구기관"이라 한다)이 제17조의 규정에 의한 배아연구를 하고자 하는 때에는 보건복지부령이 정하는 바에 따라 미리 보건복지부장관에게 배아연구계획서를 제출하여 승인을 얻어야 한다. 대통령령이 정하는 중요한 사항을 변경하는 경우에도 또한 같다.

②제1항의 규정에 의한 배아연구계획서에는 배아연구기관 안에 설치된 기관위원회의 심의결과에 관한 서류가 첨부되어야 한다.

③보건복지부장관은 다른 중앙행정기관의 장이 연구비를 지원하는 배아연구기관으로부

터 연구계획서를 제출받은 때에는 승인여부를 결정하기 전에 그 중앙행정기관의 장과 협의하여야 한다.

④ 배아연구계획서의 승인기준 및 절차, 제출서류 그 밖에 필요한 사항은 보건복지부령으로 정한다.

#### 제20조 (잔여배아의 제공 및 관리)

① 배아생성의료기관이 제19조제1항의 규정에 따라 배아연구계획서의 승인을 얻은 배아연구기관에게 연구에 필요한 잔여배아를 제공하는 경우에는 무상으로 하여야 한다. 다만, 배아생성의료기관은 잔여배아의 보관 및 제공에 필요한 경비를 보건복지부령이 정하는 바에 따라 배아연구기관에 요구할 수 있다.

② 제1항의 규정에 의한 잔여배아의 제공절차, 경비의 산출 그 밖에 필요한 사항은 보건복지부령으로 정한다.

③ 배아생성의료기관과 배아연구기관은 잔여배아의 보관 및 제공 등에 관한 사항을 보건복지부령이 정하는 바에 따라 보건복지부장관에게 보고하여야 한다.

④ 제16조제2항 내지 제4항의 규정은 배아연구기관이 제1항의 규정에 따라 잔여배아를 제공받은 후 연구의 목적으로 이용하지 아니하고자 하는 잔여배아의 폐기에 관하여 이를 준용한다. 이 경우 "배아생성의료기관"은 "배아연구기관"으로 본다.

제21조 (배아생성의료기관 및 배아연구기관의 준수사항) 배아생성의료기관 및 배아연구기관은 다음 각 호의 사항을 준수하여야 한다.

1. 제15조의 규정에 의한 동의서에 기재된 목적으로 배아를 취급할 것
2. 잔여배아의 보관·취급·폐기 등의 관리를 철저히 할 것
3. 배아연구기관은 당해 기관에서 행하여지는 연구로 인하여 생명윤리 또는 안전에 중대한 위해가 발생하거나 발생할 우려가 있는 경우에는 연구의 중단 등 적절한 조치를 취할 것
4. 그 밖에 제1호 내지 제3호에 준하는 사항으로서 생명윤리 및 안전의 확보를 위하여 필요하다고 인정하여 보건복지부령이 정하는 사항

#### 제3절 체세포복제배아

제22조 (체세포핵이식행위) ① 누구든지 제17조제2호의 규정에 의한 희귀·난치병의 치료를 위한 연구목적 외에는 체세포핵이식행위를 하여서는 아니 된다.

② 제1항의 규정에 의한 연구목적에 따라 체세포핵이식행위를 할 수 있는 연구의 종류·대상 및 범위는 심의위원회의 심의를 거쳐 대통령령으로 정한다.

제23조 (체세포복제배아의 생성 및 연구) ① 체세포복제배아를 생성하거나 연구하고자하는 자는 보건복지부령이 정하는 시설 및 인력 등을 갖추고 보건복지부장관에게 등록하여야 한다.

② 제19조 내지 제21조의 규정은 체세포복제배아의 연구에 관하여 이를 준용한다. 이 경우 "잔여배아"는 "체세포복제배아"로 본다.

## 제4장 유전자검사

### 제24조 (유전자검사기관 등)

① 유전자검사를 하고자 하는 자 또는 직접 검사대상물을 채취하여 유전자에 관한 연구를 하고자 하는 자는 유전자검사시설 또는 연구시설의 소재지, 기관장, 유전자검사 또는 연구항목 등의 사항에 대하여 보건복지부령이 정하는 바에 따라 보건복지부장관에게 신고하여야 한다. 다만, 국가기관이 유전자검사 또는 유전자에 관한 연구를 하는 경우에는 그러하지 아니하다.

② 제1항의 규정에 따라 신고한 사항 중 대통령령이 정하는 중요한 사항을 변경하는 경우에도 제1항과 같다.

③ 보건복지부장관은 제1항의 규정에 따라 신고한 유전자검사를 하고자 하는 자(이하 "유전자검사기관"이라 한다)로 하여금 보건복지부령이 정하는 바에 따라 유전자검사의 정확도 평가를 받게 할 수 있고, 그 결과를 공개할 수 있다.

④ 유전자검사기관은 유전자검사의 업무를 폐업하거나 휴업하고자 하는 경우에는 보건복지부령이 정하는 바에 따라 보건복지부장관에게 신고하여야 한다.

### 제25조 (유전자검사의 제한)

① 유전자검사기관은 과학적 입증이 불확실하여 검사대상자를 오도(誤導)할 우려가 있는 신체외관이나 성격에 관한 유전자검사 그 밖에 심의위원회의 심의를 거쳐 대통령령이 정하는 유전자검사를 하여서는 아니 된다.

② 유전자검사기관은 근이영양증 그 밖에 대통령령이 정하는 유전질환을 진단하기 위한 목적 외에는 배아 또는 태아를 대상으로 유전자검사를 하여서는 아니된다.

③ 의료기관이 아닌 유전자검사기관에서는 질병의 진단과 관련한 유전자검사를 할 수 없다. 다만, 의료기관의 의뢰를 받아 유전자검사를 하는 경우에는 그러하지 아니하다.

### 제26조 (유전자검사의 동의)

① 유전자검사기관 또는 유전자에 관한 연구를 하는 자가 유전자검사 또는 유전자연구에 쓰일 검사대상물을 직접 채취하거나 채취를 의뢰하는 때에는 검사대상물을 채취하기 전에 검사대상자로부터 다음 각 호의 사항이 포함된 서면동의를 얻어야 한다.

1. 유전자검사 또는 유전자연구의 목적
2. 제1호의 규정에 의한 목적 외로 검사대상물을 이용하거나 타인에게 제공하는 것에 대한 동의여부 및 그 범위에 관한 사항
3. 제2호의 규정에 따라 검사대상물을 타인에게 제공하는 경우에 개인정보를 포함 시킬 것인지 여부
4. 검사대상물의 보존기간 및 관리에 관한 사항
5. 동의의 철회, 검사대상자의 권리 및 정보보호 그 밖에 보건복지부령이 정하는 사항

② 유전자검사기관외의 자가 검사대상물을 채취하여 유전자검사기관에 유전자검사를 의뢰하는 경우에는 검사대상자로부터 제1항의 규정에 의한 서면동의를 얻어 이를 첨부하여야 한다. 이 경우 보건복지부령이 정하는 바에 따라 개인정보를 보호하기 위한 조치를 취하여야 한다.

③ 검사대상자가 미성년자·심신박약자 또는 심신상실자인 경우에는 제1항의 규정에 의

한 본인의 동의 외에 법정대리인의 동의를 얻어야 한다. 다만, 질병의 진단 또는 치료를 목적으로 유전자검사를 하는 경우에 있어서 심신박약 또는 심신상실 등의 사유로 본인의 동의를 받을 수 없는 때에는 이를 생략할 수 있다.

④제1항 내지 제3항의 규정에 불구하고 다음 각 호의 1에 해당하는 경우에는 서면동의 없이 유전자검사를 할 수 있다.

1. 시체 또는 의식불명의 자에 대하여 개인 식별을 하여야 할 긴급한 필요가 있거나 특별한 사유가 있는 경우

2. 다른 법률에 특별한 규정이 있는 경우

⑤제1항 내지 제3항의 규정에 따라 서면동의를 얻고자 하는 자는 미리 검사대상자 또는 법정대리인에게 유전자검사의 목적과 방법, 예측되는 유전자검사의 결과와 의미 등에 대하여 충분히 설명하여야 한다.

⑥제1항 내지 제3항의 규정에 의한 동의를 절차 및 동의서의 서식 그 밖에 필요한 사항은 보건복지부령으로 정한다.

#### 제27조 (검사대상물의 제공)

①유전자검사기관은 제26조의 규정에 따라 검사대상자로부터 연구목적으로 검사대상물을 이용하는 것에 대하여 서면동의를 얻은 경우에는 유전자에 관한 연구를 하는 자 또는 제32조의 규정에 따라 유전자은행의 개설허가를 받은 자에게 검사대상물을 제공할 수 있다.

②유전자검사기관은 제1항의 규정에 따라 제공하는 검사대상물에 개인정보를 포함시켜서는 아니 된다. 다만, 개인정보를 포함시키는 것에 대하여 검사대상자 또는 법정대리인이 서면으로 동의하는 경우에는 그러하지 아니하며, 이 경우 동의서의 사본을 첨부하여야 한다.

③유전자검사기관, 유전자에 관한 연구를 하는 자 또는 제32조의 규정에 따라 유전자은행의 개설허가를 받은 자(이하 "유전자검사기관등"이라 한다)는 제1항의 규정에 따라 검사대상물을 제공하거나 이를 제공받은 때에는 보건복지부령이 정하는 바에 따라 검사대상물의 제공에 관한 기록을 작성하여야 한다.

④제1항 내지 제3항의 규정은 검사대상물을 제공받은 자가 다른 연구자 또는 유전자은행에 검사대상물을 제공하는 경우에 이를 준용한다.

#### 제28조 (검사대상물의 폐기)

①검사대상물의 보존기간은 5년으로 한다. 다만, 검사대상자 또는 법정대리인이 제26조 제1항의 규정에 의한 동의서에 보존기간을 별도로 정한 경우에는 이를 보존기간으로 한다.

②유전자검사기관등은 보존기간 경과 후 지체 없이 검사대상물을 폐기하여야 한다. 다만, 검사대상자 또는 법정대리인이 검사대상물을 폐기하지 아니할 것을 서면으로 요청한 경우에는 그러하지 아니하다.

③유전자검사기관등은 검사대상물의 보관 중에 검사대상자 또는 법정대리인이 검사대상물의 폐기를 요청하는 경우에는 이에 응하여야 한다.

④유전자검사기관등은 검사대상물의 폐기에 관한 사항을 기록·보관하여야 한다.

⑤유전자검사기관등은 휴업·폐업 그 밖에 부득이한 사정으로 인하여 검사대상물을 보존할 수 없는 경우에는 보건복지부령이 정하는 바에 따라 검사대상물을 처리 또는 이관하여야 한다.

⑥검사대상물의 폐기 절차 및 방법, 검사대상물의 폐기에 관한 사항의 기록·보관 및 제5항의 규정에 의한 검사대상물의 처리 또는 이관에 관하여 필요한 사항은 보건복지부령으로 정한다.

#### 제29조 (기록의 관리 및 열람)

①유전자검사기관등은 다음 각 호의 서류를 보건복지부령이 정하는 바에 따라 보존하여야 한다.

1. 제26조의 규정에 의한 동의서
2. 유전자검사 결과
3. 제27조제3항의 규정에 의한 검사대상물의 제공에 관한 기록

②유전자검사기관등은 검사대상자 또는 법정대리인이 제1항 각호의 규정에 의한 기록의 열람 또는 사본의 교부를 요청하는 경우에는 이에 응하여야 한다.

③제2항의 규정에 의한 기록의 열람 또는 사본의 교부에 관한 신청절차 및 서식 등에 관하여 필요한 사항은 보건복지부령으로 정한다.

#### 제30조 (유전자검사기관등의 준수사항)

①유전자검사기관등은 다음 각 호의 사항을 준수하여야 한다.

1. 제26조의 규정에 의한 서면동의 내용
2. 유전정보의 보호
3. 그 밖에 제1호 및 제2호에 준하는 사항으로서 생명윤리 및 안전의 확보를 위하여 보건복지부령이 정하는 사항

②유전자검사기관등은 유전자검사에 관하여 허위표시 또는 과대광고를 하여서는 아니된다.

③제2항의 규정에 의한 허위표시 또는 과대광고의 범위 그 밖에 필요한 사항은 보건복지부령으로 정한다.

## 제5장 유전정보 등의 보호 및 이용

#### 제31조 (유전정보에 의한 차별금지)

①누구든지 유전정보를 이유로 하여 교육·고용·승진·보험 등 사회활동에 있어서 다른 사람을 차별하여서는 아니 된다.

②다른 법률에 특별한 규정이 있는 경우를 제외하고는 누구든지 타인에게 유전자검사를 받도록 강요하거나 유전자검사의 결과를 제출하도록 강요하여서는 아니된다.

#### 제32조 (유전자은행의 허가 및 신고)

①유전자은행을 개설하고자 하는 자는 대통령령이 정하는 바에 따라 보건복지부장관의 허가를 받아야 한다. 다만, 국가기관이 직접 유전자은행을 개설하고자 하는 경우를 제외한다.

②제1항의 규정에 불구하고 다른 법령에 따라 중앙행정기관의 장으로부터 연구비지원

의 승인을 얻어 유전자은행을 개설하고자 하는 경우에는 당해 중앙행정기관의 장으로부터 연구비지원의 승인을 얻은 때에 보건복지부장관의 허가를 받은 것으로 본다. 이 경우 해당 중앙행정기관의 장은 미리 보건복지부장관과 협의하여야 한다.

③제1항의 규정에 따라 개설된 유전자은행이 개설 장소를 이전하거나 그 개설에 관한 허가사항 중 대통령령이 정하는 중요한 사항을 변경하고자 하는 경우에는 보건복지부령이 정하는 바에 따라 보건복지부장관에게 신고하여야 한다.

④유전자은행의 장은 유전자은행의 업무를 폐업하거나 휴업하고자 하는 경우에는 보건복지부령이 정하는 바에 따라 보건복지부장관에게 신고하여야 한다.

⑤제1항의 규정에 의한 유전자은행의 시설·장비 기준 및 허가절차 그 밖에 필요한 사항은 대통령령으로 정한다.

#### 제33조 (유전정보 등의 제공)

①유전자은행으로부터 유전정보 등을 이용하고자 하는 자는 유전정보 등의 이용계획서를 유전자은행의 장에게 제출하여야 한다.

②유전자은행의 장은 제1항의 규정에 따라 제출된 이용계획서에 대하여 제9조의 규정에 의한 기관위원회의 심의를 거쳐 유전정보 등의 제공 여부를 결정하고, 그 결과를 보건복지부장관에게 보고하여야 한다.

③유전정보 등의 이용계획서 기재내용, 제출절차 그 밖에 유전정보 등의 제공·관리에 관하여 필요한 사항은 보건복지부령으로 정한다.

#### 제34조 (유전자은행의 장의 준수사항)

①유전자은행의 장은 제33조의 규정에 따라 유전정보 등을 타인에게 제공함에 있어 개인정보를 포함시켜서는 아니 된다.

②유전자은행의 장은 유전정보 등을 타인에게 제공하는 경우에는 무상으로 하여야 한다. 다만, 유전자은행의 장은 유전정보 등의 보관 및 제공에 필요한 경비를 보건복지부령이 정하는 바에 따라 요구할 수 있다.

#### 제35조 (유전정보 등의 보호)

①유전자은행의 장 또는 그 종사자는 직무상 얻거나 알게 된 유전정보 등을 정당한 사유 없이 타인에게 제공하거나 부당한 목적으로 사용하여서는 아니 된다.

②의료기관은 의료법 제20조제1항 단서의 규정에 따라 환자외의 자에게 제공하는 의무기록 및 진료기록 등에 유전정보를 포함시켜서는 아니 된다. 다만, 해당 환자와 동일한 질병의 진단 및 치료를 목적으로 다른 의료기관의 요청이 있고 개인정보의 보호에 관한 조치를 한 경우에는 그러하지 아니하다.

### 제6장 유전자치료

#### 제36조 (유전자치료)

①누구든지 유전자치료는 다음 각 호의 1에 해당되는 경우 외에는 하여서는 아니 된다.

1. 유전질환·암·후천성면역결핍증 그 밖에 생명을 위협하거나 심각한 장애를 초래하는 질병의 치료
2. 현재 이용 가능한 치료법이 없거나 유전자치료의 효과가 이용 가능한 다른 치료법과

비교하여 현저히 우수할 것으로 예측되는 치료

3. 그 밖에 심의위원회의 심의를 거쳐 보건복지부장관이 정하는 질병의 예방이나 치료를 위하여 필요하다고 인정하는 경우

②제1항의 규정에 불구하고 정자·난자·배아 또는 태아에 대하여 유전자치료를 하여서는 아니 된다.

제37조 (유전자치료기관)

①유전자치료를 하고자 하는 의료기관은 보건복지부장관에게 신고하여야 한다. 대통령이 정하는 중요한 사항을 변경하는 경우에도 또한 같다.

②제1항의 규정에 따라 보건복지부장관에게 신고한 의료기관(이하 "유전자치료기관"이라 한다)은 유전자치료를 하고자 하는 환자에 대하여 다음 각 호의 사항에 관하여 미리 설명한 후 서면동의를 얻어야 한다.

1. 치료의 목적
2. 예측되는 치료결과 및 그 부작용
3. 그 밖에 보건복지부령이 정하는 사항

③유전자치료기관의 신고요건 및 절차, 동의서의 서식 그 밖에 필요한 사항은 보건복지부령으로 정한다.

## 제7장 감독

제38조 (보고와 조사 등)

①보건복지부장관은 생명윤리 및 안전의 확보와 관련하여 필요하다고 인정할 때에는 배아생성의료기관·배아연구기관·유전자검사기관등·유전자치료기관(이하 "피감독기관"이라 한다) 또는 그 종사자에 대하여 보건복지부령이 정하는 바에 따라 이 법의 시행에 관하여 필요한 보고 또는 자료의 제출을 명할 수 있고, 생명과학기술의 연구·개발·이용으로 인하여 생명윤리 또는 안전에 중대한 위해가 발생하거나 발생할 우려가 있는 때에는 그 연구·개발·이용의 중단을 명하거나 그 밖에 필요한 조치를 할 수 있다.

②보건복지부장관은 이 법이 정하고 있는 사항의 이행 또는 위반 여부의 확인을 위하여 필요하다고 인정할 때에는 관계공무원으로 하여금 피감독기관 또는 그 사무소 등에 출입하여 그 시설 또는 장비, 관계 장부나 서류 그 밖의 물건을 검사하게 하거나 관계인에 대한 질문을 하게 할 수 있으며, 시험에 필요한 시료를 최소분량에 한하여 수거하게 할 수 있다. 이 경우 관계공무원은 그 권한을 표시하는 증표를 지니고 이를 관계인에게 내보여야 한다.

③피 감독기관 또는 그 종사자는 제1항 및 제2항의 규정에 의한 명령·검사·질문 등에 대하여 정당한 사유가 없는 한 이에 응하여야 한다.

제39조 (폐기명령) 보건복지부장관은 피 감독기관 또는 그 종사자에 대하여 제13조, 제14조, 제15조제1항, 제16조제2항, 제17조 내지 제19조, 제20조제1항·제4항, 제22조제1항 또는 제23조의 규정을 위반하여 생성·보관 또는 제공된 배아 또는 체세포복제배아 및 제24조제1항, 제25조, 제26조제1항 내지 제3항, 제27조제1항·제2항·제4항, 제28조제2항·제3항 또는 제32조제1항·제2항의 규정을 위반하여 채취·보관 또는 제공된 검사대상물을 폐기할

것을 명할 수 있다. 이 경우 폐기의 절차 및 방법에 관하여는 제16조제4항 또는 제28조제6항의 규정을 준용한다.

제40조 (개선명령) 보건복지부장관은 피 감독기관에 대하여 그 시설·인력 등이 제14조제2항·제18조·제23조 또는 제32조제5항의 규정에서 정하는 시설기준 등에 적합하지 아니하여 연구·채취·보관 또는 배아의 생성 등을 하는 경우에 생명윤리나 안전에 중대한 위해가 발생하거나 발생할 우려가 있다고 인정하는 때에는 그 시설의 개선을 명하거나 당해 시설의 전부 또는 일부의 사용을 금지할 것을 명할 수 있다.

제41조 (허가 등의 취소와 업무의 정지)

① 보건복지부장관은 배아생성의료기관·배아연구기관·유전자검사기관·유전자은행·유전자치료기관이 다음 각 호의 1에 해당하는 때에는 그 지정·등록 또는 허가를 취소하거나 1년 이내의 기간을 정하여 그 업무의 전부 또는 일부의 정지를 명할 수 있다.

1. 제9조제1항·제3항, 제10조제1항·제3항, 제11조 내지 제14조, 제15조제1항·제3항, 제16조제2항·제3항, 제17조, 제19조제1항, 제20조, 제22조, 제24조제2항·제4항, 제25조, 제26조제1항 내지 제3항·제5항, 제27조, 제28조제2항 내지 제5항, 제29조제1항·제2항, 제32조제3항·제4항, 제33조제2항, 제35조, 제36조 또는 제37조제1항 후단·제2항의 규정을 위반한 때

2. 제21조·제30조 또는 제34조의 규정에 의한 준수사항을 이행하지 아니한 때
3. 제38조제1항·제39조 또는 제40조의 규정에 의한 명령을 이행하지 아니한 때
4. 제38조제2항의 규정에 의한 검사·질문·수거에 불응한 때

② 제1항의 규정에 의한 행정처분의 세부기준은 그 위반행위의 유형과 위반의 정도 등을 고려하여 보건복지부령으로 정한다.

제42조 (청문) 보건복지부장관은 제41조제1항의 규정에 따라 지정·등록 또는 허가를 취소하고자 하는 경우에는 청문을 실시하여야 한다.

제43조 (과징금)

① 보건복지부장관은 배아생성의료기관 또는 유전자치료기관이 다음 각 호의 1에 해당하여 업무정지처분을 하여야 할 경우로서 그 업무정지가 당해 사업의 이용자에게 심한 불편을 주거나 그 밖에 공익을 해할 우려가 있는 때에는 대통령령이 정하는 바에 따라 그 업무정지처분에 갈음하여 2억 원 이하의 과징금을 부과할 수 있다.

1. 제14조, 제15조제1항·제3항, 제16조제2항·제3항 또는 제36조의 규정을 위반한 때
2. 제21조의 규정에 의한 준수사항을 위반한 때
3. 제38조제1항·제39조 또는 제40조의 규정에 의한 명령을 이행하지 아니한 때
4. 제38조제2항의 규정에 의한 검사·질문·수거에 불응한 때

② 제1항의 규정에 따라 과징금을 부과하는 위반행위의 종별과 정도 등에 따른 과징금의 금액 그 밖에 필요한 사항은 보건복지부령으로 정한다.

③ 보건복지부장관은 제1항의 규정에 의한 과징금을 납부하여야 할 자가 납부기한까지 이를 납부하지 아니하는 때에는 국세체납처분의 예에 따라 이를 징수한다.

제44조 (수수료) 보건복지부장관은 이 법의 규정에 따라 지정·등록·허가·승인을 받고자 하거나 신고를 하는 자 또는 그 내용을 변경하고자 하는 자로 하여금 보건복지부령이 정하는 바에 따라 수수료를 납부하게 할 수 있다.

## 제8장 보칙

제45조 (성체줄기세포연구의 지원) 국가 또는 지방자치단체는 성체줄기세포의 연구를 육성하기 위하여 필요한 재정지원을 할 수 있다.

제46조 (국고보조) 보건복지부장관은 생명과학기술에서의 생명윤리 및 안전의 확보에 이바지할 수 있는 연구사업 및 교육의 육성·지원을 위하여 대통령령이 정하는 바에 따라 해당 단체·연구기관·생명과학관련종사자 등에게 필요한 연구비의 전부 또는 일부를 보조할 수 있다.

제47조 (위임 및 위탁 등)

① 보건복지부장관은 이 법에 의한 권한의 일부를 대통령령이 정하는 바에 따라 소속기관의 장에게 위임할 수 있다.

② 보건복지부장관은 대통령령이 정하는 바에 따라 다음 각 호의 1에 해당하는 업무의 일부를 관계 전문기관 또는 단체에게 위탁할 수 있다.

1. 제14조의 규정에 의한 배아생성의료기관의 관리에 관한 업무
2. 제18조의 규정에 의한 배아연구기관의 관리에 관한 업무
3. 제24조의 규정에 의한 유전자검사기관의 관리에 관한 업무
4. 제32조의 규정에 의한 유전자은행의 관리에 관한 업무
5. 제37조의 규정에 의한 유전자치료기관의 관리에 관한 업무

③ 보건복지부장관은 제2항의 규정에 따라 관계 전문기관 또는 단체에게 관리업무를 하게 한 때에는 그 관리에 필요한 예산을 보조할 수 있다.

제48조 (비밀누설 등의 금지) 피감독기관 또는 그 종사자나 업무에 종사하였던 자는 그 직무상 알게 된 비밀을 누설하거나 도용(盜用)하여서는 아니 된다.

## 제9장 벌칙

제49조 (벌칙)

① 제11조제1항의 규정을 위반하여 체세포복제배아를 자궁에 착상시키거나 착상된 상태를 유지 또는 출산한 자는 10년 이하의 징역에 처한다.

② 제1항의 미수범은 처벌한다.

제50조 (벌칙) 제12조제1항의 규정을 위반하여 인간의 배아를 동물의 자궁에 착상시키거나 동물의 배아를 인간의 자궁에 착상시킨 자 또는 동조 제3항의 규정을 위반하여 동조 제2항 각호의 1에 해당하는 행위로부터 생성된 배아를 인간 또는 동물의 자궁에 착상시킨 자는 5년 이하의 징역에 처한다.

제51조 (벌칙)

① 다음 각 호의 1에 해당하는 자는 3년 이하의 징역에 처한다.

1. 제11조제2항의 규정을 위반하여 체세포복제배아를 자궁에 착상시키거나 착상된 상태를 유지 또는 출산하는 행위를 유인 또는 알선한 자
2. 제12조제2항 각호의 1에 해당하는 행위를 한 자
3. 제13조제1항의 규정을 위반하여 임신외의 목적으로 배아를 생성한 자

4. 제13조제2항 각호의 1에 해당하는 행위를 한 자
5. 제13조제3항의 규정을 위반하여 금전 또는 재산상 이익 그 밖에 반대급부를 조건으로 정자 또는 난자를 제공하거나 이를 이용한 자
6. 제22조제1항의 규정을 위반하여 희귀·난치병의 치료를 위한 연구목적 외에 체세포핵 이식행위를 한 자
7. 제48조의 규정을 위반하여 비밀을 누설하거나 도용한 자
- ②제17조의 규정을 위반하여 잔여배아를 이용한 자는 3년 이하의 징역 또는 5천만 원 이하의 벌금형에 처한다.
- ③제1항 제1호의 미수범은 처벌한다.

제52조 (벌칙) 다음 각 호의 1에 해당하는 자는 2년 이하의 징역 또는 3천만 원 이하의 벌금에 처한다.

1. 제13조제3항의 규정을 위반하여 금전 또는 재산상 이익 그 밖에 반대급부를 조건으로 정자 또는 난자를 제공하도록 유인하거나 알선한 자
2. 제15조제1항의 규정을 위반하여 배아생성에 관한 서면동의를 받지 아니하고 정자 또는 난자를 채취한 자
3. 제25조의 규정을 위반하여 유전자검사를 한 자
4. 제26조제1항 내지 제3항의 규정을 위반하여 유전자검사에 관한 서면동의를 얻지 아니하고 검사대상물을 채취하거나 동의서를 첨부하지 아니하고 유전자검사를 의뢰한 자
5. 제31조제1항 또는 제2항의 규정을 위반하여 유전정보를 이용하여 다른 사람을 차별한 자 또는 다른 사람에게 유전자검사를 받기를 강요하거나 유전자검사의 결과를 제출하도록 강요한 자
6. 제34조의 규정을 위반하여 유전정보 등을 타인에게 제공함에 있어 개인정보를 포함시킨 자
7. 제35조제1항의 규정을 위반하여 유전정보 등을 정당한 사유 없이 타인에게 제공하거나 부당한 목적으로 사용한 자
8. 제36조제1항 또는 제2항의 규정을 위반하여 유전자치료를 한 자
9. 제39조의 규정에 의한 폐기명령을 위반한 자

제53조 (벌칙) 다음 각 호의 1에 해당하는 자는 1년 이하의 징역 또는 2천만 원 이하의 벌금에 처한다.

1. 제14조의 규정을 위반하여 배아생성의료기관으로 지정받지 아니하고 인간의 정자 또는 난자를 채취·보관하거나 배아를 생성한 자
2. 제16조제2항 또는 제3항의 규정을 위반하여(제20조제4항에서 준용하는 경우를 포함한다) 배아를 보건복지부령이 정하는 바에 따라 폐기하지 아니하거나 배아의 폐기에 관한 사항을 기록·보관하지 아니한 자
3. 제18조의 규정을 위반하여 배아연구기관으로 등록하지 아니하고 잔여배아를 연구한 자
4. 제19조제1항의 규정을 위반하여(제23조제2항에서 준용하는 경우를 포함한다) 보건복지부장관의 승인을 얻지 아니하고 배아연구를 한 자

5. 제20조제1항 또는 제3항의 규정을 위반하여 유상으로 잔여배아를 제공하거나 잔여배아의 보관 및 제공 등에 관한 사항을 보건복지부령이 정하는 바에 따라 보건복지부장관에게 보고하지 아니한 자

6. 제23조제1항의 규정을 위반하여 등록하지 아니하고 체세포복제배아를 생성하거나 연구한 자

7. 제30조제1항의 유전자검사기관등의 준수사항을 위반하거나 동조 제2항의 규정을 위반하여 유전자검사에 대하여 허위표시 또는 과대광고를 한 자

8. 제32조제1항의 규정을 위반하여 허가를 받지 아니하고 유전자은행을 개설한 자

9. 제40조의 규정에 의한 개선명령 등을 위반한 자

제54조 (양벌규정) 법인의 대표자나 법인 또는 개인의 대리인·사용인, 그 밖의 종업원이 그 법인 또는 개인의 업무에 관하여 제49조 내지 제53조의 규정에 해당하는 위반행위를 한 때에는 그 행위자를 벌하는 외에 그 법인 또는 개인에 대하여도 해당 조의 벌금형을 과한다.

제55조 (과태료)

①다음 각 호의 1에 해당하는 자는 500만 원 이하의 과태료에 처한다.

1. 제24조제1항·제2항 또는 제4항의 규정에 의한 신고를 하지 아니한 자

2. 제28조제2항 내지 제5항의 규정을 위반한 자

3. 제29조제1항 각호의 서류를 보존하지 아니하거나 동조 제2항의 규정에 의한 기록의 열람 또는 사본의 교부를 거부한 자

4. 제32조제3항 또는 제4항의 규정에 의한 신고를 하지 아니한 자

5. 제35조제2항의 규정을 위반하여 환자의 유전정보를 포함한 기록을 환자외의 자에게 제공한 자

6. 제37조제1항의 규정을 위반하여 신고하지 아니하고 유전자치료를 한 자

②제1항의 규정에 의한 과태료는 대통령령이 정하는 바에 따라 보건복지부장관이 부과·징수한다.

③제2항의 규정에 의한 과태료처분에 불복이 있는 자는 그 처분의 고지를 받은 날부터 30일 이내에 보건복지부장관에게 이의를 제기할 수 있다.

④제2항의 규정에 의한 과태료처분을 받은 자가 제3항의 규정에 따라 이의를 제기한 때에는 보건복지부장관은 지체 없이 관할법원에 그 사실을 통보하여야 하며, 그 통보를 받은 관할법원은 비송사건절차법에 의한 과태료의 재판을 한다.

⑤제3항의 규정에 의한 기간 이내에 이의를 제기하지 아니하고 과태료를 납부하지 아니한 때에는 국세체납처분의 예에 따라 이를 징수한다.

부칙 <제7150호,2004.1.29>

①(시행일) 이 법은 2005년 1월 1일부터 시행한다. 다만 제11조, 제12조, 제49조, 제50조 및 제51조제1항 제1호·제2호의 규정은 공포한 날부터 시행한다.

②(잔여배아의 연구에 관한 경과조치) 다음 각 호의 요건에 해당하는 잔여배아는 발생학

적으로 원시선이 나타나기 전까지에 한하여 제17조 각호의 1의 목적으로 이용할 수 있다.

1. 이 법 시행 전에 생성되었을 것
2. 생성 후 5년이 지났을 것
3. 동의권자의 동의를 얻을 것. 다만, 소재불명 등으로 동의권자의 동의를 얻을 수 없는 경우를 제외한다.

③(체세포복제배아의 연구에 관한 경과조치) 이 법 시행 당시 제17조제2호의 규정에 의한 연구목적으로 체세포복제배아의 연구를 하고 있는 자는 다음 각 호의 요건에 해당하는 경우에는 보건복지부장관의 승인을 얻어 당해 연구를 계속할 수 있다.

1. 3년 이상 체세포복제배아에 관한 연구를 계속하였을 것
2. 관련 학술지에 1회 이상 체세포복제배아에 관한 연구논문을 게재한 실적이 있을 것

④(다른 법률의 개정) 장기 등 이식에 관한 법률 중 다음과 같이 개정한다.

제2장의 제목 중 "生命倫理委員會"를 "장기 등 이식윤리위원회"로 한다.

제7조의 제목 "(生命倫理委員會)"를 "(장기 등 이식윤리위원회)"로 하고, 동조 제1항 중 "生命倫理委員會"를 "장기 등 이식윤리위원회"로 한다.

부칙(정부조직법) <제7413호,2005.3.24>

제1조 (시행일) 이 법은 공포한 날부터 시행한다. 다만, 다음 각 호의 사항은 각호의 구분에 의한 날부터 시행한다.

1. 제26조…부칙 제2조 내지 제4조의 규정은 이 법 공포 후 3월 이내에 제42조의 개정규정에 의한 여성가족부의 조직에 관한 대통령령이 시행되는 날

2. 생략

제2조 생략

제3조 (다른 법률의 개정) ①내지 ⑤생략

⑥생명윤리 및 안전에 관한 법률 일부를 다음과 같이 개정한다.

제7조제3항 제1호중 "여성부장관"을 "여성가족부장관"으로 한다.

⑦내지 ⑭생략

제4조 생략

## 부록 V-2. 생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행령

[일부개정 2005.6.23 대통령령 18873호]

제1조 (목적) 이 영은 생명윤리 및 안전에 관한 법률에서 위임된 사항과 그 시행에 관하여 필요한 사항을 규정함을 목적으로 한다.

제2조 (국가생명윤리심의위원회의 회의)

① 생명윤리 및 안전에 관한 법률(이하 "법"이라 한다) 제6조제1항의 규정에 의한 국가생명윤리심의위원회(이하 "심의위원회"라 한다)의 회의는 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 때에 심의위원회의 위원장이 소집한다.

1. 대통령의 소집요구가 있는 때
2. 심의위원회의 재적위원 3분의 1 이상의 소집요구가 있는 때
3. 그 밖에 심의위원회의 위원장이 필요하다고 인정하는 때

② 심의위원회의 위원장은 회의를 소집하고자 하는 때에는 회의의 일시·장소 및 회의안건 등을 회의 개최 7일 전까지 심의위원회의 위원들에게 알려야 한다. 다만, 급박한 심의사항이 있는 등의 부득이한 사유가 있는 때에는 회의 개최 전일까지 심의위원회의 위원들에게 알릴 수 있다.

③ 심의위원회의 회의는 재적위원 과반수의 출석과 출석위원 과반수의 찬성으로 의결한다.

④ 심의위원회의 위원장은 심의를 위하여 필요하다고 인정하는 때에는 제3조의 규정에 의한 전문위원회의 위원장 또는 전문위원회의 위원의 출석을 요구할 수 있다.

제3조 (전문위원회의 설치 및 기능)

① 법 제8조제1항의 규정에 의하여 심의위원회에 분야별로 다음 각 호의 전문위원회를 둔다.

1. 생명윤리 및 안전에 관한 정책을 심의하기 위한 생명윤리·안전정책전문위원회
2. 배아의 생성 및 관리 등에 관한 사항을 심의하기 위한 인공수정전문위원회
3. 잔여배아 또는 체세포복제배아를 이용한 연구 등에 관한 사항을 심의하기 위한 배아연구전문위원회
4. 유전자검사·유전자은행 및 유전자치료 등에 관한 사항을 심의하기 위한 유전자전문위원회
5. 생명윤리교육 및 법 제9조의 규정에 의한 기관생명윤리심의위원회(이하 "기관위원회"라 한다)의 활동의 적정성 등에 관한 사항을 심의하기 위한 생명윤리교육·평가전문위원회
6. 특정한 분야에 관한 업무를 처리하기 위하여 심의위원회의 위원장이 심의위원회의 의결을 거쳐 한시적으로 설치한 특별전문위원회

② 전문위원회는 심의위원회에서 부의하는 사항 또는 당해 전문위원회가 필요하다고 인정하는 사항에 대하여 심의하고, 전문위원회의 위원장은 심의결과를 심의위원회에 보고하여야 한다.

#### 제4조 (전문위원회의 구성)

①각 전문위원회는 위원장 1인과 부위원장 1인을 포함한 5인 이상 7인 이하의 위원으로 구성한다.

②각 전문위원회의 위원은 다음 각 호에 해당하는 자로 하되, 각 전문위원회에는 다음 각호의 어느 하나에 해당하는 자가 각각 1인 이상 포함되어야 한다. <개정 2005.6.23>

1. 교육인적자원부·과학기술부·법무부·산업자원부·보건복지부·여성가족부 또는 법제처 소속 4급 이상 공무원으로서 해당 기관의 장의 추천을 받아 보건복지부장관이 임명한 자

2. 생명과학 또는 의과학 분야의 전문지식과 연구경험이 풍부한 자 중에서 보건복지부장관이 과학기술부장관과 협의하여 위촉한 자

3. 종교계·철학계·윤리학계·사회과학계·법조계·시민단체(비영리민간단체지원법 제2조의 규정에 의한 비영리민간단체를 말한다) 또는 여성계에 종사하는 자중에서 보건복지부장관이 위촉한 자

③각 전문위원회의 위원장은 당해 전문위원회의 위원 중에서 호선하고, 각 전문위원회의 부위원장은 전문위원회의 위원장이 지명한다.

④제2항의 규정에 의하여 위촉된 위원의 임기는 3년으로 하되, 연임할 수 있다.

⑤전문위원회에 간사 1인을 각각 두되, 간사는 보건복지부장관이 관계공무원 중에서 지명한다.

#### 제5조 (전문위원회의 운영)

①전문위원회의 회의는 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 때에 당해 전문위원회의 위원장이 소집한다.

1. 심의위원회의 위원장의 소집요구가 있는 때

2. 전문위원회의 재적위원 3분의 1 이상의 소집요구가 있는 때

3. 당해 전문위원회의 위원장이 필요하다고 인정하는 때

②전문위원회는 심의를 위하여 필요한 경우에는 관계전문가 등을 전문위원회에 출석하게 하여 의견을 들을 수 있다.

제6조 (수당 및 여비) 심의위원회의 위원, 전문위원회의 위원 및 각 위원회에 출석한 관계전문가 등에 대하여는 예산의 범위 안에서 수당·여비 그 밖에 필요한 경비를 지급할 수 있다. 다만, 공무원이 그 소관업무와 직접 관련하여 각 위원회에 출석하는 경우에는 그러하지 아니하다.

제7조 (관계기관 등에 대한 협조요청) 심의위원회 또는 전문위원회는 안건의 심의를 위하여 필요한 경우에는 관계 기관·단체 등에 대하여 자료 또는 의견의 제출을 요청할 수 있다.

제8조 (공청회 개최 등) 심의위원회는 안건을 심의하기 위하여 필요한 경우에는 공청회 또는 토론회 등을 개최하거나, 관계 전문가 또는 관계 기관·단체 등에 대하여 조사 또는 연구를 의뢰할 수 있다.

제9조 (운영세칙) 이 영에 규정한 것 외에 심의위원회 및 전문위원회의 운영 등에 관하여 필요한 사항은 심의위원회의 의결을 거쳐 심의위원회의 위원장이 정한다.

제10조 (기관위원회의 회의 및 운영)

①법 제9조제1항의 규정에 의하여 각 기관에 두는 기관위원회의 회의는 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 때에 기관위원회의 위원장이 소집한다.

1. 기관의 장의 소집요구가 있는 때
2. 기관위원회의 재적위원 3분의 1 이상의 소집요구가 있는 때
3. 그 밖에 기관위원회의 위원장이 필요하다고 인정하는 때

②기관위원회의 회의는 재적위원 과반수의 출석과 출석위원 과반수의 찬성으로 의결한다. 이 경우 해당 기관에 종사하지 아니하는 위원이 1인 이상 출석하여야 한다.

③기관위원회는 업무수행을 위하여 필요한 경우에는 관계 전문가를 회의에 출석하게 하여 의견을 들을 수 있다.

④기관위원회는 기관위원회의 위원 명단과 그들의 자격을 기재한 문서 및 기관위원회의 회의록을 작성·비치하여야 한다.

⑤이 영에 규정한 것 외에 기관위원회의 운영 등에 관하여 필요한 사항은 기관위원회의 의결을 거쳐 기관위원회의 위원장이 정한다.

제11조 (잔여배아의 연구 대상인 희귀·난치병) 법 제17조제2호에서 "대통령령이 정하는 희귀·난치병"이라 함은 다음 각 호에 해당하는 질병을 말한다.

1. 희귀병
  - 가. 다발경화증, 헌팅톤병(Huntington's disease), 유전성운동실조, 근위축성측삭경화증, 뇌성마비, 척수손상
  - 나. 선천성면역결핍증, 무형성빈혈, 백혈병
  - 다. 골연골형성이상
2. 난치병
  - 가. 심근경색증
  - 나. 간경화
  - 다. 파킨슨병(Parkinson's disease), 뇌졸중, 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 시신경손상
  - 라. 당뇨병

제12조 (배아연구계획서의 변경승인 사항) 법 제19조제1항 후단에서 "대통령령이 정하는 중요한 사항"이라 함은 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 사항을 말한다.

1. 연구의 목적 또는 기간
2. 연구에 소요되는 잔여배아의 수량
3. 잔여배아를 제공하는 배아생성의료기관
4. 연구책임자

제13조 (유전자검사기관 등의 변경신고 사항) 법 제24조제2항에서 "대통령령이 정하는 중요한 사항"이라 함은 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 사항을 말한다.

1. 유전자검사시설 또는 연구시설의 소재지
2. 기관장
3. 유전자검사 또는 연구항목

제14조 (배아 또는 태아의 유전자검사) 법 제25조제2항에서 "대통령령이 정하는 유전질환

”이라 함은 별표 1의 질환을 말한다.

제15조 (유전자은행의 개설허가)

①법 제32조제1항의 규정에 의하여 유전자은행의 개설허가를 받고자 하는 자는 별표 2의 규정에 의한 시설·장비 및 인력을 갖추어야 한다.

②유전자은행의 개설허가를 받고자 하는 자는 보건복지부령이 정하는 바에 따라 유전자은행개설허가신청서를 보건복지부장관에게 제출하여야 한다.

③보건복지부장관은 유전자은행의 개설허가를 하고자 하는 때에는 보건복지부령이 정하는 바에 따라 허가증을 신청인에게 교부하여야 한다.

제16조 (유전자은행의 변경신고 사항) 법 제32조제3항에서 “대통령령이 정하는 중요한 사항”이라 함은 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 사항을 말한다.

1. 기관장
2. 유전자은행의 시설·장비 및 인력
3. 기관위원회의 구성 또는 운영

제17조 (유전자치료기관의 변경신고 사항) 법 제37조제1항 후단에서 “대통령령이 정하는 중요한 사항”이라 함은 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 사항을 말한다.

1. 유전자치료기관의 소재지
2. 기관장
3. 유전자치료 대상 질환 또는 치료항목
4. 기관위원회 구성 또는 운영

제18조 (과징금의 부과 및 징수)

①보건복지부장관은 법 제43조제1항의 규정에 의하여 과징금을 부과하고자 하는 때에는 그 위반행위의 종별과 해당 과징금의 금액을 서면으로 명시하여 이를 납부할 것을 통지하여야 한다.

②제1항의 규정에 따라 통지를 받은 자는 통지를 받은 날부터 20일 이내에 과징금을 보건복지부장관이 정하는 수납기관에 납부하여야 한다. 다만, 천재·지변 그 밖에 부득이한 사유로 인하여 그 기간 내에 납부할 수 없는 때에는 그 사유가 해소된 날부터 7일 이내에 납부하여야 한다.

③제2항의 규정에 따라 과징금의 납부를 받은 수납기관은 그 납부자에게 영수증을 교부하고, 지체 없이 수납한 사실을 보건복지부장관에게 통보하여야 한다.

제19조 (국고 보조) 법 제46조의 규정에 의하여 연구비의 전부 또는 일부를 보조받을 수 있는 자는 다음 각 호와 같다.

1. 생명윤리 및 안전의 확보를 목적으로 설치되어 연구·교육활동을 수행중인 단체 또는 연구기관
2. 생명윤리 및 안전의 확보에 관한 연구·교육활동을 수행중인 대학
3. 제1호 또는 제2호의 규정에 의한 단체·연구기관 또는 대학에 종사하는 자로서 생명윤리 연구 및 교육에 5년 이상 종사한 자

제20조 (과태료의 부과 및 징수)

①보건복지부장관이 법 제55조제2항의 규정에 따라 과태료를 부과하고자 하는 때에는

당해 위반행위를 조사·확인한 후 위반사실, 과태료금액, 이의방법, 이의기간 등을 서면으로 명시하여 이를 납부할 것을 과태료 처분대상자에게 통지하여야 한다.

②보건복지부장관은 제1항의 규정에 의하여 과태료를 부과하고자 하는 때에는 10일 이상의 기간을 정하여 과태료처분 대상자에게 구술 또는 서면에 의한 의견진술의 기회를 주어야 한다. 이 경우 지정된 기일까지 의견진술이 없는 때에는 의견이 없는 것으로 본다.

③과태료의 부과기준은 별표 3과 같다.

④보건복지부장관은 과태료의 금액을 정함에 있어서는 당해 위반행위의 동기와 그 결과를 참작하여야 한다.

⑤과태료의 징수절차는 보건복지부령으로 정한다.

부칙 <제18621호,2004.12.30>

①(시행일) 이 영은 2005년 1월 1일부터 시행한다.

②(다른 법령의 개정) 장기 등 이식에 관한 법률 시행령 중 다음과 같이 개정한다.  
제2조제1항 중 "생명윤리위원회"를 "장기 등 이식윤리위원회"로 한다.

부칙(여성가족부 직제) <제18873호,2005.6.23>

제1조 (시행일) 이 영은 공포한 날부터 시행한다.

제2조 내지 제4조 생략

제5조 (다른 법령의 개정) ①내지 ⑬생략

⑭생명윤리 및 안전에 관한 법률시행령 일부를 다음과 같이 개정한다.

제4조제2항 제1호 중 "여성부"를 "여성가족부"로 한다.

⑮내지 <36>생략

## 부록 V-3. 생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행규칙

[제정 2004.12.31 보건복지부령 305호]

제1조 (목적) 이 규칙은 생명윤리 및 안전에 관한 법률 및 동법시행령에서 위임된 사항과 그 시행에 관하여 필요한 사항을 규정함을 목적으로 한다.

제2조 (기관생명윤리심의위원회의 설치) 생명윤리 및 안전에 관한법률(이하 "법"이라 한다) 제9조제1항 제4호의 규정에 의하여 기관생명윤리심의위원회(이하 "기관위원회"라 한다)를 두어야 하는 기관은 다음 각 호와 같다.

1. 법 제14조제1항의 규정에 의한 배아생성의료기관
2. 법 제23조제1항의 규정에 의하여 체세포복제배아를 생성하거나 연구하는 자로 등록된 자(이하 "체세포복제배아연구기관"이라 한다)
3. 법 제24조제1항의 규정에 의하여 유전자검사를 하고자 하는 자로 신고한 자(이하 "유전자검사기관"이라 한다) 또는 직접 검사대상물을 채취하여 유전자에 관한 연구를 하고자 하는 자로 신고한 자(이하 "유전자연구기관"이라 한다)
4. 기술개발촉진법시행령 제16조제1항의 규정에 따라 과학기술부장관이 지정한 전문기관으로서 생명과학기술의 연구·개발 또는 이용을 목적으로 설립된 비영리법인

제3조 (기관위원회 협약의 체결) 법 제9조제4항에서 "보건복지부령이 정하는 기준 이하인 기관"이라 함은 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 기관을 말한다.

1. 당해 기관에 종사하는 연구자 수가 3인 이하인 기관
2. 당해 기관의 연구건수 및 연구실적 등에 비추어 연 4회 이상 기관위원회의 회의를 개최하는 것이 현저히 비효율적인 것으로 판단되는 기관

제4조 (배아생성의료기관의 지정)

①법 제14조제2항의 규정에 의하여 배아생성의료기관으로 지정받고자 하는 의료기관이 갖추어야 하는 시설 및 인력 등은 별표 1과 같다.

②배아생성의료기관으로 지정받고자 하는 자는 별지 제1호 서식에 의한 배아생성의료기관지정신청서에 다음 각 호의 서류를 첨부하여 보건복지부장관에게 제출하여야 한다.

1. 의료기관 개설신고필증 또는 의료기관 개설허가증 사본
2. 시설 및 인력 등의 현황을 기재한 서류
3. 기관위원회의 구성 및 운영 사항을 기재한 서류. 다만, 법 제9조제4항의 규정에 의하여 기관위원회에 관한 협약을 체결한 자의 경우에는 그 협약서(이하 "기관위원회협약서"라 한다)를 첨부하여야 한다.
4. 당해 기관의 인공수태시술 방법, 시술 건수 현황을 기재한 서류
5. 잔여배아 보관 및 제공 현황을 기재한 서류

③보건복지부장관은 배아생성의료기관을 지정하는 때에는 별지 제2호 서식에 의한 배

아생성의료기관 지정서를 교부하여야 한다.

#### 제5조 (배아의 생성 등에 관한 동의)

①법 제15조제1항의 규정에 의하여 배아생성의료기관이 배아를 생성하기 위하여 정자 또는 난자를 채취하는 때에 받아야 하는 동의서는 별지 제3호서식과 같다.

②법 제15조제2항 제4호의 규정에 의하여 배아생성의료기관이 동의권자로부터 임신의 목적으로 잔여배아를 이용하는 것에 대한 동의를 받고자 하는 경우 또는 법 제17조 단서의 규정에 의하여 배아생성의료기관이 보존기간을 5년 미만으로 정한 잔여배아를 이용하고자 하는 경우의 동의서는 별지 제4호서식과 같다.

③법 제15조제2항 제5호에서 "보건복지부령이 정하는 사항"이라 함은 다음 각 호의 사항을 말한다.

1. 정자 또는 난자의 보존기간 및 보관에 관한 사항
2. 정자 또는 난자의 폐기에 관한 사항
3. 연구목적으로 정자 또는 난자를 이용하는 것에 대한 동의 여부

④배아생성의료기관은 제1항 및 제2항의 규정에 따라 받은 동의서를 10년간 보존하여야 한다.

#### 제6조 (배아의 폐기절차 및 방법 등)

①법 제16조제4항의 규정에 의하여 배아생성의료기관이 배아를 폐기하는 경우에 그 폐기절차 및 방법은 폐기물관리법 제12조의 규정에 의한 절차 및 방법을 준용한다.

②배아생성의료기관이 제1항의 규정에 의하여 배아를 폐기하는 때에는 별지 제5호 서식에 의한 배아폐기대장을 작성하고, 이를 5년간 보관하여야 한다.

#### 제7조 (배아연구기관의 등록)

①법 제18조의 규정에 의하여 배아연구기관으로 등록하고자 하는 자가 갖추어야 하는 시설 및 인력 등은 별표 2와 같다.

②배아연구기관으로 등록하고자 하는 자는 별지 제6호 서식에 의한 배아연구기관등록신청서에 다음 각 호의 서류를 첨부하여 보건복지부장관에게 제출하여야 한다.

1. 법인인 경우에는 법인등기부등본·정관 및 사업계획서. 다만, 의료법인인 경우에는 법인등기부등본에 한한다.
2. 법인이 아닌 경우에는 사업자등록증사본(의료인인 경우에는 의사면허증사본) 및 사업계획서
3. 기관위원회 구성 및 운영 사항을 기재한 서류 또는 기관위원회협약서
4. 시설 및 인력 등의 현황을 기재한 서류

③보건복지부장관이 배아연구기관으로 등록하는 때에는 별지 제7호 서식에 의한 배아연구기관등록증을 교부하여야 한다.

#### 제8조 (배아연구계획서의 승인)

①법 제19조제1항의 규정에 의하여 배아연구기관이 배아연구계획서의 승인을 얻고자

하는 때에는 별지 제8호 서식에 의한 배아연구계획승인신청서에 다음 각 호의 서류를 첨부하여 보건복지부장관에게 제출하여야 한다.

1. 배아연구의 목적, 방법, 기간, 연구책임자 및 연구담당자의 성명 및 경력 등이 포함된 배아연구계획서
  2. 당해 배아연구계획서에 대한 기관위원회의 심의 결과에 관한 서류
  3. 연구에 이용되는 잔여배아의 수량·수집방법 등이 포함된 잔여배아이용계획서
- ②보건복지부장관은 배아연구계획서를 승인하는 때에는 별지 제9호 서식에 의한 배아연구계획승인서를 교부하여야 한다.

#### 제9조 (배아연구계획서의 변경 승인)

①배아연구기관은 제8조제2항의 규정에 따라 승인을 얻은 배아연구계획서의 내용 중 생명윤리 및 안전에 관한 법률시행령(이하 "영"이라 한다) 제12조의 규정에 해당하는 중요사항을 변경하고자 하는 경우에는 별지 제10호 서식에 의한 배아연구계획변경승인신청서에 다음 각 호의 서류를 첨부하여 보건복지부장관에게 제출하여야 한다.

1. 연구변경계획서
  2. 변경사항에 대한 기관위원회의 심의 결과에 관한 서류
- ②보건복지부장관은 연구계획서의 변경을 승인하는 때에는 별지 제11호 서식에 의한 배아연구계획변경승인서를 교부하여야 한다.

제10조 (배아연구계획서의 승인 기준) 법 제19조제4항의 규정에 의한 배아연구계획서의 승인기준은 다음 각 호와 같다.

1. 연구의 목적이 이 법에서 허용하고 있는 범위안일 것
2. 현재 이용 가능한 치료법이 없거나 이용 가능한 다른 치료법과 비교하여 현저히 우수할 것으로 예측되는 치료에 관한 연구일 것
3. 연구목적에 적합한 잔여배아의 수량·형태 등을 제시할 것
4. 연구책임자 및 연구담당자가 해당 연구 분야의 자격과 경력을 갖추었을 것
5. 해당연구를 수행하기에 적합한 연구시설 및 장비를 갖추어 것
6. 연구기간을 해당 연구를 수행하기에 충분한 기간으로 하였을 것
7. 기관위원회의 적절한 심의과정을 거쳤을 것
8. 잔여배아에 대한 적절한 수집계획을 갖추어 것

#### 제11조 (잔여배아의 제공)

①법 제20조제1항 단서의 규정에 의하여 배아생성의료기관이 배아연구기관에 요구할 수 있는 잔여배아의 보관 및 제공에 필요한 경비는 다음 각 호의 비용을 합산한 금액으로 하되, 보관경비는 잔여배아의 보존기간이 경과한 이후의 소요경비에 대하여만 계상하여야 한다.

1. 잔여배아 보관에 필요한 배아보관용 액체 질소탱크 등의 장비 감가상각비 및 유지보수비

## 2. 액체질소 등의 소모품비

②법 제20조제2항의 규정에 의하여 배아연구기관이 배아생성의료기관으로부터 잔여배아를 제공받고자 하는 때에는 다음 각 호의 서류를 배아생성의료기관의 장에게 제출하여야 한다.

1. 제8조제2항의 규정에 의한 배아연구계획승인서 사본

2. 잔여배아의 이용 목적, 수량, 제공방법 등을 기재한 계획서

③배아생성의료기관은 기관위원회의 심의를 거쳐 잔여배아의 제공을 결정하여야 한다.

## 제12조 (잔여배아의 보관·제공 등의 보고)

①배아생성의료기관과 배아연구기관은 법 제20조제3항의 규정에 의하여 당해연도 잔여배아의 보관 및 제공에 대한 기록을 별지 제12호 서식에 의한 잔여배아보관·제공실적대장에 작성하여 다음 연도 2월 말까지 보건복지부장관에게 제출하여야 한다.

②배아생성의료기관은 잔여배아를 보관함에 있어 보건복지부장관이 정하는 바에 따라 잔여배아에 관리번호를 부여하여 보관하여야 한다.

## 제13조 (체세포복제배아연구기관의 등록)

①법 제23조제1항의 규정에 의하여 체세포복제배아연구기관으로 등록하고자 하는 자가 갖추어야 하는 시설 및 인력 등은 별표 3과 같다.

②체세포복제배아연구기관으로 등록하고자 하는 자는 별지 제13호 서식에 의한 체세포복제 배아연구기관등록신청서에 제7조제2항 각호의 서류를 첨부하여 보건복지부장관에게 제출하여야 한다.

③보건복지부장관은 법 제23조제1항의 규정에 의하여 체세포복제배아연구기관으로 등록하는 때에는 별지 제14호 서식에 의한 체세포복제 배아연구기관등록증을 교부하여야 한다.

## 제14조 (유전자검사기관 등의 신고)

①법 제24조제1항의 규정에 의하여 유전자검사기관 또는 유전자연구기관으로 신고하고자 하는 자는 별지 제15호 서식에 의한 유전자검사기관·유전자연구기관신고서에 다음 각 호의 서류를 첨부하여 보건복지부장관에게 제출하여야 한다.

1. 법인인 경우에는 법인등기부등본·정관 및 사업계획서. 다만, 의료법인인 경우에는 법인등기부등본에 한한다.

2. 법인이 아닌 경우에는 사업자등록증사본(의료인인 경우에는 의사면허증사본) 및 사업계획서

3. 시설·인력 및 장비 현황을 기재한 서류

4. 기관위원회 구성 및 운영 사항을 기재한 서류 또는 기관위원회협약서

②보건복지부장관은 제1항의 규정에 의한 신고를 접수하는 때에는 별지 제16호 서식에 의한 유전자검사기관·유전자연구기관신고필증을 교부하여야 한다.

③유전자검사기관 또는 유전자연구기관의 장은 제1항의 규정에 따라 신고한 사항 중

영 제13조의 규정에 해당하는 중요사항을 변경하는 때에는 별지 제17호 서식에 의한 유전자검사기관·유전자연구기관변경신고서를 보건복지부장관에게 제출하여야 한다.

④보건복지부장관은 제3항의 규정에 의한 변경 신고를 접수하는 때에는 별지 제18호 서식에 의한 유전자검사기관·유전자연구기관변경신고필증을 교부하여야 한다.

#### 제15조 (유전자검사의 정확도 평가)

①법 제24조제3항의 규정에 의한 유전자검사의 정확도 평가는 다음 각 호의 사항에 대한 평가로 한다.

1. 유전자검사결과의 정확도
2. 유전자검사기관의 업무수행과정의 적정성
3. 유전자검사를 위한 시설 및 장비의 적합성
4. 유전자검사 인력의 적정성

②제1항의 규정에 의한 유전자검사의 정확도 평가는 다음 각 호의 요건을 모두 갖춘 기관으로서 보건복지부장관이 지정하는 기관에게 연 1회 이상 받아야 한다.

1. 유전자검사의 정확도 평가의 경험이 있을 것
2. 유전자검사의 정확도 평가를 실시할 수 있는 전문 인력이 있을 것
3. 보건복지부및그소속청소관비영리법인의설립및감독에관한규칙에 따라 설립허가를 받은 비영리법인일 것

③제2항의 규정에 의한 기관의 지정 및 유전자검사의 정확도 평가의 시기·방법 및 절차 등 필요한 사항은 보건복지부장관이 별도로 고시한다.

제16조 (유전자검사기관의 폐업·휴업 신고) 법 제24조제4항의 규정에 의하여 유전자검사기관이 폐업하거나 휴업하고자 하는 때에는 별지 제19호 서식에 의한 유전자검사기관 폐업·휴업 신고서를 보건복지부장관에게 제출하여야 한다.

#### 제17조 (유전자검사의 서면동의)

①법 제26조제1항 제5호에서 "보건복지부령이 정하는 사항"이라 함은 다음 각 호의 사항을 말한다.

1. 유전자검사기관의 휴·폐업시 검사대상물의 폐기 또는 이관에 관한 사항
2. 유전자검사 결과기록의 보존기간 및 관리에 관한 사항

②법 제26조제1항 내지 제3항의 규정에 의하여 유전자검사기관 또는 유전자연구기관이 검사대상자 및 법정대리인으로부터 받아야 하는 동의서는 별지 제20호서식과 같다.

③법 제26조제2항의 규정에 의하여 유전자검사기관외의 자가 유전자검사기관에 유전자검사를 의뢰하는 때에는 검사대상자의 성명, 생년월일 등 개인 신상을 식별할 수 있는 사항을 삭제하여야 한다.

제18조 (검사대상물의 제공에 관한 기록 작성) 법 제27조제3항의 규정에 의하여 유전자검사기관, 유전자에 관한 연구를 하는 자 또는 법 제32조의 규정에 따라 유전자은행의 개

설허가를 받은 자(이하 "유전자검사기관등"이라 한다)가 연구목적으로 검사대상물을 제공하거나 제공받은 때에는 별지 제21호 서식에 의한 검사대상물제공대장을 작성하여야 한다.

#### 제19조 (검사대상물의 폐기)

①법 제28조제5항의 규정에 의하여 유전자검사기관등이 휴업·폐업 그 밖에 부득이한 사정으로 인하여 검사대상물을 보존할 수 없는 경우에는 폐기물관리법 제12조의 규정에 의한 절차·방법에 따라 폐기하거나 질병관리본부로 이관하여야 한다.

②유전자검사기관등이 검사대상물을 질병관리본부로 이관하는 경우에는 당해 기관에 보관중인 유전자 및 개인정보가 포함된 유전정보에 관한 기록물을 함께 이관하여야 한다.

③유전자검사기관등이 검사대상물을 폐기하는 때에는 별지 제22호 서식에 의한 검사대상물폐기대장을 작성하고, 이를 5년간 보관하여야 한다.

#### 제20조 (기록의 관리 및 열람)

①유전자검사기관등은 법 제29조제1항 제1호 및 제2호의 서류는 10년간, 동항 제3호의 기록은 5년간 보존하여야 한다.

②법 제29조제3항에 의하여 검사대상자 또는 법정대리인이 기록의 열람 또는 사본의 교부를 요청하는 경우에는 별지 제23호 서식에 의한 유전자검사기록열람·사본교부신청서에 법정대리인임을 증명하는 서류(법정대리인의 경우에 한한다)를 첨부하여 유전자검사기관등에게 제출하여야 한다.

제21조 (허위표시 또는 과대광고의 범위) 법 제30조제3항의 규정에 의한 허위표시 또는 과대광고에 해당하는 표시 또는 광고는 다음 각 호와 같다.

1. 유전자검사가 과학적으로 완전하게 입증되었다는 표시·광고. 다만, 개인의 식별을 위한 유전자검사의 경우를 제외한다.
2. 제15조제2항의 규정에 의한 유전자검사평가기관으로부터 유전자검사의 정확도 평가를 받지 아니한 자가 평가를 받았다고 하거나 받은 것으로 암시하는 표시·광고
3. 의료기관이 아닌 유전자검사기관이 의료기관의 의뢰 없이 질병의 진단과 관련한 검사를 직접 할 수 있는 것으로 암시하는 표시·광고
4. 법 제25조제1항의 규정에 따라 금지된 유전자검사항목을 검사할 수 있는 것으로 암시하는 표시·광고

#### 제22조 (유전자은행의 개설허가)

①영 제15조제2항의 규정에 의하여 유전자은행의 개설허가를 받고자 하는 자는 별지 제24호 서식에 의한 유전자은행개설허가신청서에 다음 각 호의 서류를 첨부하여 보건복지부장관에게 제출하여야 한다.

1. 법인인 경우에는 법인등기부등본·정관 및 사업계획서. 다만, 의료법인인 경우에는 법인등기부등본에 한한다.

2. 법인이 아닌 경우에는 사업자등록증사본(의료인인 경우에는 의사면허증사본) 및 사업계획서

3. 시설 및 인력 등의 현황을 기재한 서류

4. 기관위원회 구성 및 운영 사항을 기재한 서류 또는 기관위원회협약서

5. 보관중인 검사대상물·유전자·유전정보 등의 현황을 기재한 서류

6. 검사대상자의 개인정보 보호에 관한 지침서

②보건복지부장관은 유전자은행의 개설허가를 하는 때에는 별지 제25호 서식에 의한 유전자은행개설허가증을 신청인에게 교부하여야 한다.

#### 제23조 (유전자은행의 변경신고)

①법 제32조제3항의 규정에 따라 유전자은행의 장이 유전자은행개설 허가사항의 변경에 관한 신고를 하고자 하는 때에는 별지 제26호 서식에 의한 유전자은행허가변경신고서를 보건복지부장관에게 제출하여야 한다.

②보건복지부장관은 제1항의 규정에 의한 변경신고를 접수하는 때에는 별지 제27호 서식에 의한 유전자은행허가변경신고필증을 교부하여야 한다.

제24조 (유전자은행의 폐업·휴업신고) 법 제32조제4항의 규정에 의하여 유전자은행이 폐업 또는 휴업하고자 하는 경우에는 별지 제28호 서식에 의한 유전자은행폐업·휴업신고서에 다음 각 호의 서류를 첨부하여 보건복지부장관에게 제출하여야 한다.

1. 폐업·휴업 사유서

2. 검사대상물·유전자 및 유전정보(이하 "유전정보등"이라 한다) 처리계획서

제25조 (유전정보 등의 이용계획서) 법 제33조제1항의 규정에 의한 유전정보 등의 이용계획서에는 다음 각 호의 사항이 포함되어야 한다.

1. 유전정보 등의 이용 목적

2. 유전정보 등을 이용한 연구방법

3. 제공받고자 하는 유전정보 등의 수량 및 방법

4. 유전정보 등의 이용에 따른 개인정보 보호조치

제26조 (유전정보 등의 제공) 법 제34조제2항 단서의 규정에 의한 유전정보 등의 보관 및 제공에 필요한 경비는 다음 각 호의 경비를 합산한 금액으로 한다.

1. 검사대상물의 저장·분석·유전자 추출 또는 유전정보 그 밖의 정보를 저장하는 시설의 감가상각비 및 유지보수비

2. 세포를 저장하는 경우에는 세포배양시설 및 액체질소탱크의 장비 감가상각비·유지보수비 및 액체질소 등의 소모품비

#### 제27조 (유전자치료기관의 신고)

①법 제37조제1항의 규정에 의하여 유전자치료기관의 신고를 하고자 하는 자는 별지

제29호 서식에 의한 유전자치료기관신고서에 다음 각 호의 서류를 첨부하여 보건복지부장관에게 제출하여야 한다.

1. 법인인 경우에는 법인등기부등본·정관 및 사업계획서. 다만, 의료법인인 경우에는 법인등기부등본에 한한다.

2. 법인이 아닌 경우에는 사업자등록증사본(의료인인 경우에는 의사면허증사본) 및 사업계획서

3. 유전자치료 대상질환 및 치료항목 현황을 기재한 서류

4. 기관위원회 구성 및 운영 사항을 기재한 서류 또는 기관위원회협약서

5. 시설 및 인력 현황을 기재한 서류

②보건복지부장관은 제1항의 규정에 의하여 신고를 접수하는 때에는 별지 제30호 서식에 의한 유전자치료기관신고필증을 교부하여야 한다.

③유전자치료기관은 제1항의 규정에 따라 신고한 사항 중 영 제17조 각호에 해당하는 사항이 변경된 때에는 별지 제31호 서식에 의한 유전자치료기관변경신고서를 보건복지부장관에게 제출하여야 한다.

④보건복지부장관은 제3항의 규정에 의한 변경신고를 접수하는 때에는 별지 제32호 서식에 의한 유전자치료기관변경신고필증을 교부하여야 한다.

제28조 (유전자치료의 서면동의)

①법 제37조제2항 제3호에서 "보건복지부령이 정하는 사항"이라 함은 다음 각 호의 사항을 말한다.

1. 환자의 안전을 확보하기 위하여 조치하는 사항

2. 환자의 개인정보를 보호하기 위하여 조치하는 사항

②법 제37조제3항의 규정에 의하여 유전자치료기관이 유전자치료를 하고자 하는 환자로부터 받아야 하는 동의서는 별지 제33호서식과 같다.

제29조 (보고와 조사 등) 법 제38조제1항의 규정에 의하여 보건복지부장관이 보고 또는 자료의 제출을 명령하고자 하는 때에는 자료의 대상과 보고 또는 제출기한을 정하여 이를 하여야 한다.

제30조 (허가 등의 취소와 업무의 정지) 법 제41조제2항의 규정에 의한 행정처분의 세부기준은 별표 4와 같다.

제31조 (과징금의 산정기준) 법 제43조제2항의 규정에 의하여 과징금을 부과하는 위반행위의 종별과 정도 등에 따른 과징금의 금액은 별표 5와 같다.

제32조 (수수료) 법 제44조의 규정에 의한 수수료는 별표 6과 같다. 이 경우 수수료는 수입인지로 납부하여야 한다.

제33조 (과태료의 징수절차) 영 제20조제5항의 규정에 의한 과태료의 징수절차에 관하여는 국고금 관리법 시행규칙을 준용한다. 이 경우 납입고지서에는 이의방법 및 이의기간을 함께 기재하여야 한다.

부칙 <제305호,2004.12.31>

제1조 (시행일)이 규칙은 2005년 1월 1일부터 시행한다.

②(배아생성의료기관의 시설기준 등에 관한 경과조치) 이 규칙 시행당시 배아생성업무를 하고 있는 의료기관으로서 배아생성의료기관으로 지정받고자 하는 자는 이 법 시행 후 3월 이내에 별표 1의 규정에 의한 시설 및 인력 등의 기준을 갖추어야 한다.

## 부록 VI-1. 국내 연구코디네이터 교육 및 관련 기관

### 1) 서울대학교병원 임상시험센터

Tel : 02-2072-1675

Fax : 02-3675-8334

E-mail :

Add : 서울시 종로구 연건동 29

Web : <http://cri.snuh.org/ctc/>

### 2) 서울아산병원 임상연구센터

Tel : 02)3010-7165

FAX : 02) 3010-7171

E-mail : [ldw814@amc.seoul.kr](mailto:ldw814@amc.seoul.kr)

Add : 서울시 송파구 풍납2동 388-1

Web : <http://www.amc.seoul.kr/~crsc/>

### 3) 삼성서울병원 임상시험센터

Tel : 02) 3410-6850~6860

FAX : 02) 3410-3699

E-mail :

Add : 서울시 강남구 일원동 50

Web : <http://ctc.samsunghospital.com/>

## 부록 VI-2. 국외 연구코디네이터 교육 및 관련 기관

### 1. 전문단체 및 협회

#### 1) ACRP(Association of Clinical Research professionals)

Tel :703-254-8100

Fax :703-254-8101

E-mail :office@acrpnnet.org

Add :ACRP Global Headquarters, 500

Montgomery Street, Ste. 800,

Alexandria, VA 22314

Web : www.acrpnnet.org

#### 2) DIA(Drug Information Association)

Tel : 215-442-6100

Fax : 215-442-6199

E-mail : dia@diahome.org

Add : DIA, 800 Enterprise Road Suite 200, Horsham PA 19044-3595

Web : www.diahome.org

#### 3) EFGCP(European Forum for Good Clinical Practice)

Tel : 32-2-737-87-83

Fax : 32-2-736-89-30

E-mail : secretariat@efgcp.org

Add : Fanny Senez, Communication & Membership Services, EFGCP Secretariat,  
Downtown Europe, Av. de la Chasse 198-1040 Brussels, Belgium

Web : www.efgcp.org

#### 4) GCRF(Geneva Clinical Research Forum)

Tel : 41-22-792-40-44

Fax : 41-22-793-00-71

E-mail : pal@hpmgeneva.ch

Add : GCRF, Case postale 288, CH-1211 Geneva 25, Switzerland

Web :

#### 5) ICR(Institute of Clinical Research)

Tel : 44-1628-899755

Fax : 44-1628-899766

E-mail : [info@instituteofclinicalresearch.org](mailto:info@instituteofclinicalresearch.org)

Add : Janet Tanner, Membership administrator, Institute of Clinical Research, PO Box 2962, Marlow, Bucks, SL7 1XH UK

Web : [www.instituteofclinicalresearch.org](http://www.instituteofclinicalresearch.org)

6) SCT(Society for Clinical Trials, Inc.)

Tel : 410-433-4722

Fax : 410-435-8631

E-mail : [sctbalt@aol.com](mailto:sctbalt@aol.com)

Add : Mary Larpers-Burke, Executive Director, 600 Wyndhurst Ave,— Suite 112, Balitimore, MD 21210

Web : [www.sctweb.org](http://www.sctweb.org)

7) SOCRA(Society of Clinical Research Associates)

Tel : 215-345-7749

Fax : 215-345-7369

E-mail : [SoCRAMail@aol.com](mailto:SoCRAMail@aol.com)

Add : SoCRA Office, PO Box 101, Furlong, PA 18925

Web : [www.socra.org](http://www.socra.org)

## 2. 교육프로그램 운영기관

1) e Drexel University College of Medicine

Tel : 215-762-2141

Fax : 215-762-8803

E-mail : [mj682@drexel.edu](mailto:mj682@drexel.edu)

Add : 245N 15th St.Mail Stop 1009, Philadelphia PA 19102-1192

Web :

2) e MGH Institute of Health Professionals

Tel : 617-724-6362

Fax : 617-726-8022

E-mail : [hduram@mghihp.edu](mailto:hduram@mghihp.edu)

Add : 36 1st Ave, Boston MA 02129

Web : [www.mghihp.edu](http://www.mghihp.edu)

3) e The George Washington University

Tel : 202-994-0844

Fax : 202-994-0181

E-mail : icrmass@gwumc.edu  
Add : 900 23rd St NW Ste 6173, Washington DC 20037  
Web :

4) e Duke University School of Nursing

Tel : 919-681-0230  
Fax : 919-668-6120  
E-mail : liz.hill@duke.edu  
Add : PO Box 3322, Durham NC 27710  
Web : www.nursing.duke.edu

5) Polaris Clinical Research Consultants Inc

Tel : 919-463-0003  
Fax : 919-463-0004  
E-mail : cmclive@aol.com  
Add : 130 Iowa Lane Ste 103, Cary NC 27511  
Web : www.polarisconsultants.com

6) University of Maryland

Tel : 410-706-6002  
Fax : 410-706-0401  
E-mail : Clinicalresearch@son.umaryland.edu  
Add : Clinical Research Nursing Management, School of Nursing, 655 Wset  
Lombard St, Baltimore MD 21201-1579  
Web : nursing.umaryland.edu

7) Gateway Community College

Tel : 602-286-8488  
Fax :  
E-mail : linda.mottle@gw.mail.edu  
Add : 108 N 40th St, Phoenix, AZ 85034  
Web : healthcare.gatewaycc.edu/programs/clinicalresearchcoordinator

8) Tulane University Health Science Center

Tel : 504-988-9867  
Fax : 504-988-8227  
E-mail : scolbert@tulane.edu  
Add : 1430 Tulane Ave SL-9, New Orleans LA 70112

Web : [som.tulane.edu/crca/](http://som.tulane.edu/crca/)

9) University of Chicago; Graham School of General Studies

Tel : 773-834-3310

Fax : 773-702-6814

E-mail :

Add : 1427 E 60th St, 2nd Flr, Chicago IL 60637

Web : [grahamschool.uchicago.edu](http://grahamschool.uchicago.edu)

10) University of Cincinnati

Tel : 513-745-5617

Fax : 513-936-7113

E-mail : [karen.king@uc.edu](mailto:karen.king@uc.edu)

Add : 9555 Plainfield R, Cincinnati OH 45236

Web : [uc.edu/programs](http://uc.edu/programs)

11) University of Michigan

Tel : 734-615-9817

Fax : 734-763-2215

E-mail : [cumminga@umich.edu](mailto:cumminga@umich.edu)

Add : 1420 Washington Heights, Ann Arbor MI 48109-2029

Web : [cumming@umich.edu](mailto:cumming@umich.edu)

12) American Institute of Health Sciences

Tel : 562-988-2278

Fax : 562-988-1791

E-mail : [gjohnson@aihs.edu](mailto:gjohnson@aihs.edu)

Add : 3501 Atlantic Ave, Long Beach CA 90807

Web : [www.aihs.edu](http://www.aihs.edu)

13) University of California, Santa Cruz Extension

Tel : 408-861-3860

Fax : 408-342-0164

E-mail : [ans@ucsc-extension.edu](mailto:ans@ucsc-extension.edu)

Add : 10420 Bubb Rd, Cupertino CA 95014

Web : [www.ucsc-extension.edu](http://www.ucsc-extension.edu)

- 14) University of California, Berkeley Extension  
Tel : 510-643-8737  
Fax : 510-643-0599  
E-mail : [mtran@unex.berkeley.edu](mailto:mtran@unex.berkeley.edu)  
Add : 1995 University Ave, Berkeley, CA 94720  
Web : [www.unex.berkeley.edu](http://www.unex.berkeley.edu)
- 15) Endpoint Research Ltd.(Ontario, Canada)  
Tel : 416-626-0299  
Fax : 416-626-2063  
E-mail :  
Add : 2595 Skymark Ave, Mississauga ON, Canada L4w 4l5  
Web : [www.endpointresearch.com](http://www.endpointresearch.com)
- 16) Georgetown University  
Tel :  
Fax : 202-687-3703  
E-mail :  
Add :Georgetown U. School of Nursing & Health Studies Office of Continuing Education Box 571107 3700 Reservoir Road, NW Washington, DC 20057-1107  
Web :
- 17) Northwest University Center for Clinical Research(GCRC)  
Tel : 312-503-7952  
Fax :  
E-mail :[ncrr@northwestern.edu](mailto:ncrr@northwestern.edu)  
Add :  
Web : [www.ncrr.northwestern.edu/education\\_CRACRC.htm](http://www.ncrr.northwestern.edu/education_CRACRC.htm)
- 18) Datapharm Australia Pty Ltd.  
Tel : 612-9719-2046  
Fax : 612-9719-2811  
E-mail : [courses@datapharm.com.au](mailto:courses@datapharm.com.au)  
Add : Julie Robinson Datapharm Australia PO Box 220 Five Dock NSW 2046  
Web :
- 19) Clinical Research Consulting, Inc.  
Tel : (508) 865-8907

Fax :(508) 865-8908

E-mail : [info@eclinicalresearchconsulting.com](mailto:info@eclinicalresearchconsulting.com)

Add : 101 Federal Street Suite 1900 #10 Boston, Massachusetts 02110-1821

Web : <http://www.eclinicalresearchconsulting.com/contact.php>

20) The institute for Johns Hopkins Nursing

Tel : 443-287-4746

Fax : 410-614-8972

E-mail : [RCTP@son.jhmi.edu](mailto:RCTP@son.jhmi.edu).

Add : JHU School of Nursing, 525 N. Wolfe Street, Room #535, Baltimore, MD 21205

Web : <http://www.ijhn.jhmi.edu/ResearchCoordinator/Registration.html>

21) Midwest Cardiovascular Research Foundation

Tel : 563-324-2828

Fax :563-324-2835

E-mail :

Add : MCRF 201 W.2nd Street Suite 710 Davenport, IA 52801

Web : [mcrfmd.com](http://mcrfmd.com)

22) Aureus Research Consultants, Inc

Tel : 504-833-1528

Fax : 504-833-1567

E-mail : [lsherman@gnoinc.org](mailto:lsherman@gnoinc.org)

Add : 2237 N. Hullen, Suite 301 Metairie, LA 70001

Web : <http://www.aureusresearch.com>