

임상시험 관련자를 위한 기본교육

- Auditor



차 례

제1장 임상시험 및 신약개발 과정	8
1.1 서론	8
1.2 임상개발 단계의 과학적 측면의 변화	9
1.2.1 임상시험(제 1상 임상시험) 진입을 위한 선행조건	9
1.2.2 전임상 자료의 임상단계의 예측력	10
1.2.3 신약 임상개발의 단계적 개념	11
1.2.3.1 각 단계의 정의	12
1.2.3.2 1980년대 중반 이후의 임상 평가 개념의 변화	13
1.2.3.3 ICH(International Conference on Harmonization)에 따른 임상개발 단계(임상 시험상)에 대한 개념의 변화	14
1.3 임상시험 과정의 윤리적 고려와 정부차원의 관리	15
1.4 국내 신약개발 임상평가 현황과 문제점	16
1.4.1 국내 신약개발의 여건의 변화	16
1.4.2 국내 신약 임상평가 진행 현황	17
1.4.3 국내 신약 개발연구와 관련한 문제점	18
1.4.4 국내 신약 임상개발 여건 개선을 위한 노력	19
제2장 ICH GCP, KGCP의 배경 및 기타 관련 규정	21
2.1 서론	21
2.2 임상시험 관련 규정의 발전과 피험자 보호에 관한 중대 사건	22
2.2.1 1848년: 의약품 수입법(Drug Importation Act)	22
2.2.2 1862년: 화학국(Bureau of Chemistry)	22
2.2.3 1906년: 식품의약품법(Food and Drugs Act)	22
2.2.4 1938년: 식품의약품화장품법(Food, Drug and Cosmetic Act)	23
2.2.5 1947년: 뉘른베르그 강령(Nuremberg Code)	23

2.2.6 1962년: 케파우버-해리스 수정안(Kefauver-Harris Amendments(Drug Amendments of 1962))	24
2.2.7 1964년: 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki)	24
2.2.8 1979년: 벨몬트 보고서(The Belmont Report)	24
2.2.9 1987년: IND 정정 규정(IND Rewrite Regulation)	25
2.2.9.1 터스키지 매독 연구(Tuskegee Syphilis Study)	25
2.2.9.2 유대인 만성질환병원 연구(Jewish Chronic Disease Hospital Study)	25
2.2.9.3 Acres of Skin	25
2.2.10 1988년: 생명을 위협하는 질병에 대한 NDA 신속 승인 절차	26
2.2.11 1992년: 전문의약품허가신청자 비용부담법(Prescription Drug User Fee Act, PDUFA)	26
2.2.12 1997년: FDA 현대화법(FDA Modernization Act, FDAMA)	27
2.3 GCP(Good Clinical Practice)	27
2.4 ICH-GCP	27
2.5 FDA 지침과 정보지(Information Sheets)	28
제3장 임상시험심사위원회(IRB)	30
3.1 서론	30
3.2 IRB의 종류	31
3.3 IRB의 운영 원칙	31
3.4 IRB의 의무	32
3.4.1 시험이 정말로 실시되어야 하는가? (이득 대 위험 평가)	32
3.4.2 적절한 피험자 동의의 구성요소는 무엇인가?	33
3.4.3 취약한 환경에 있는 피험자	33
3.4.4 각 국의 규정	34
3.5 제출된 연구에 대한 IRB 심사	34
3.5.1 연구자가 IRB에 제출하는 서류	35

3.5.2 IRB 심의	36
3.5.3 연구자 보고 의무	36
3.5.4 임상시험에 대한 지속 심사(continuing review)	37
3.5.5 신속 심사	38
3.6 IRB 위원	38
3.7 IRB 운영	39
3.8 이해관계의 대립	39
제4장 시험자(Investigator)의 역할	41
4.1 시험자 책임 및 역할	41
4.1.1 시험자란?	41
4.1.2 시험책임자의 기술서 양식(The Statement of Investigator Form- FDA Form 1572)	41
4.1.3 시험자의 책임	42
4.1.4 임상시험에 사용되는 의약품의 관리	42
4.1.5 임상시험 자료의 기록 및 보존	43
4.1.6 임상시험의 보고	43
4.1.7 임상시험심사위원회의 검토	44
4.1.8 시험책임자의 자격 박탈	44
제5장 임상시험 진행 절차 (Study Procedures)	46
5.1 시험 개시전	46
5.1.1 임상시험 기본 문서	47
5.1.2 시험자 모임	47
5.1.3 시험 개시 모임	47
5.1.4 시험자 파일	47
5.1.5 연구비와 계약	47
5.2 시험 진행중 과정	48

5.2.1	피험자 모집	48
5.2.2	피험자 유지 및 순응도	48
5.2.3	정기적인 모니터링	49
5.3	임상 시험 종료 과정	50
5.4	임상시험약의 관리	50
5.4.1	임상시험약의 제조	50
5.4.2	임상시험약의 포장	51
5.4.3	임상시험약의 라벨링	51
5.4.4	임상시험약의 사용 및 관리	51
5.4.5	임상시험약 관련 문서	52
5.4.5.1	의뢰자의 임상시험약 관련 문서	52
5.4.5.2	시험자의 임상시험약 관련 문서	52
제6장 피험자 동의서 (Informed Consent Form)		54
6.1	피험자 동의의 정의	54
6.2	피험자 동의서의 기본 요건	55
6.3	동의서 관련 행정 업무	56
6.4	동의서 취득 과정	56
제7장 이상반응 보고		59
7.1	정 의	59
7.1.1	이상반응 (Adverse Event, AE)	59
7.1.2	이상약물반응 (Adverse Drug Reaction, ADR)	60
7.1.3	중대한 이상반응/이상약물반응 (Serious AE/ADR)	60
7.1.4	예상하지 못한 이상약물반응 (Unexpected Adverse Drug Reaction)	61
7.2	시험자의 보고의무	61
7.3	의뢰자의 보고의무	62

7.4 임상시험계획서에서의 안전성 보고에 대한 항목	64
7.4.1 이상반응/중대한 이상반응의 정의	64
7.4.2 이상반응 수집기간	65
7.4.3 환자일지 및 기타 자료수집 도구	65
7.4.4 시험 종료시 해결되지 않은 이상반응의 추적조사	65
7.4.5 임신에 대한 보고	65
7.4.6 신속보고 시기	66
7.4.7 응급시의 맹검 해제	67
7.5 시험약과의 인과관계 평가	67

제8장 점검자(Auditor)의 역할 및 자질 70

8.1 점검자(Auditor)의 정의 및 역할	70
8.2 임상시험 점검(Study Audit)	71
8.2.1 점검계획	71
8.2.2 기관 점검 실시	71
8.2.3 보고서 작성	71
8.3 점검자의 자질	72
8.3.1 전공/인성	72
8.3.2 개인 역량(대인기술/의사소통 기술 등)	72
8.3.3 상황판단력	72
8.3.4 관련 규정에 대한 지식	73
8.3.5 출장	73
8.3.6 국제 점검자(International Auditor)	73
8.4 점검업무의 다양성	73
8.5 점검자의 경력개발	74

제9장 점 검(Audit) 75

9.1 점검의 정의	75
------------------	----

9.2 임상시험의뢰자에 의한 점검(Sponsor Audit)	76
9.2.1 Routine Audit	77
9.2.2 For-Cause Audit	77
9.2.3 점검 과정	78
9.2.3.1 점검 대상 결정 및 준비	79
9.2.3.2 사내 점검(in-house audit)	79
9.2.3.3 임상시험실시기관에 대한 현장 점검(onsite audit)	79
9.2.3.4 모든 정보의 분석	80
9.2.3.5 점검 결과의 보고	80
9.2.4 점검의 역할	80
제10장 실태조사(Inspection)	83
10.1 식품의약품안전청 실태조사(KFDA Inspection)	83
10.1.1 실태조사 절차	84
10.1.2 행정조치	85
10.1.3 실태조사 결과에 따르는 결과의 중요성	85
10.2 실태조사 시 흔한 관찰사항	86
10.2.1 임상시험책임자	86
10.2.2 임상시험심사위원회	86
10.2.3 모니터요원, 임상시험수탁기관을 포함한 의뢰자	86
별 첨	88

제1장 임상시험 및 신약개발 과정

학습목표

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

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

1.1 서론

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

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

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

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

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

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

1.2 임상개발 단계의 과학적 측면의 변화

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

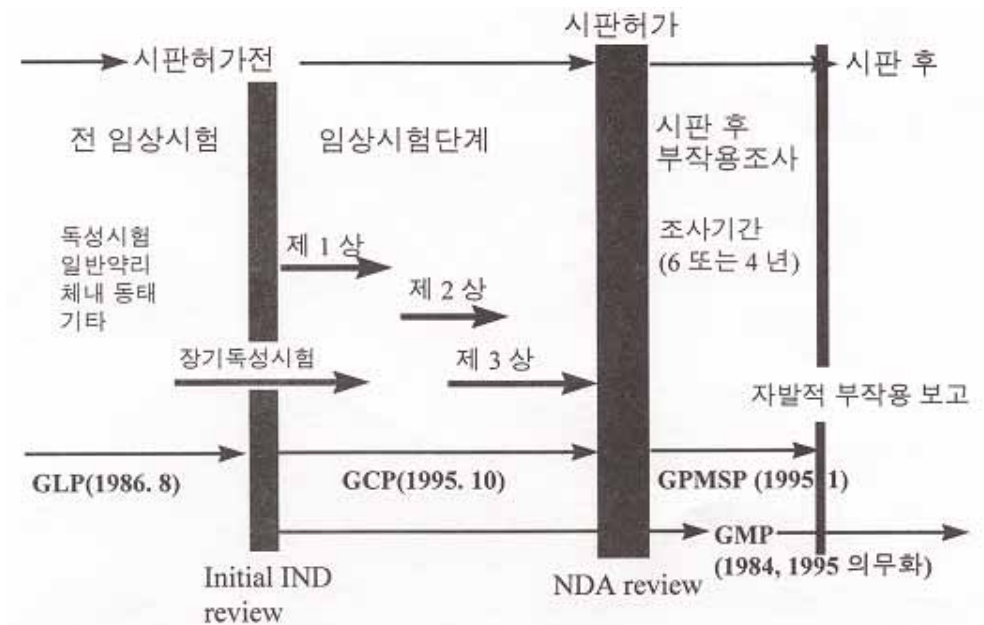


그림 1.1 국내 신약 개발 단계 및 관련 규정

1.2.1 임상시험(제 1상 임상시험) 진입을 위한 선행조건

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

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

독성시험은 급성, 아급성, 만성독성시험 등의 일반독성시험과 생식독성시험 등의 특수독성시험으로 구분되며 급성 및 아급성 독성시험은 제1상 임상시험 시작 전에 반드시 시행된다. 그러나 아급성 독성의 시험기간에 대해서는 임상 제1상 시험의 디자인, 투약기간에 따라 통상 28일부터 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 일반화학생분의 신약후보물질과는 전임상시험 내용에서 약간의 차이를 보일 수 있으며 최근 ICH에서 발간한 관련 가이드라인들이 좋은 참고 자료이다. 전임상시험의 단계에서는 시험약물의 안정성 등을 검토하는 제제학적 시험과 약리시험으로서 약력학/약동학적 약리시험, 일반약리시험 등도 선행되어야 한다.

1.2.2 전임상 자료의 임상단계의 예측력

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

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

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

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

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

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

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

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

1.2.3 신약 임상개발의 단계적 개념

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

1.2.3.1 각 단계의 정의

1) 제1상, 임상약리상(Clinical Pharmacology)

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

2) 제2상, 임상연구상(Clinical Investigation)

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

3) 제3상, 임상시험상(Clinical Trials)

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

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

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

표 1.1 신약 임상평가의 단계 개념

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

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

1.2.3.2 1980년대 중반 이후의 임상 평가 개념의 변화

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

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

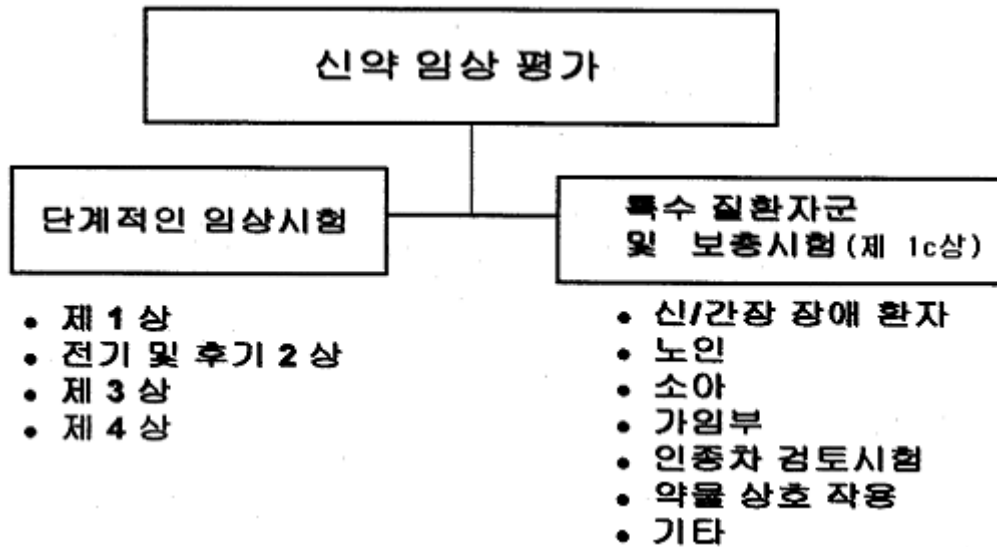


그림 1.2 신약임상평가 개발의 변화

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

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

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

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

1.3 임상시험 과정의 윤리적 고려와 정부차원의 관리

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

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

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

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

표 1.2 미국 FDA의 임상시험 가이드라인

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

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

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

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

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

1.4 국내 신약개발 임상평가 현황과 문제점

1.4.1 국내 신약개발의 여건의 변화

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

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

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

1.4.2 국내 신약 임상평가 진행 현황

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

표 1.3 국내개발 신약 리스트

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

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

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

국내 신약 개발 현황 ('05년 1월 현재)

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

* 3개 품목은 출시 후, 조건부 임상3상시험 중

미국 FDA(IND, NDA) 현황('05년 6월 현재)

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

1.4.3 국내 신약 개발연구와 관련한 문제점

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

보한 다음에는 global company와의 전략적 개발 제휴도 필요할 것이다.

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

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

1.4.4 국내 신약 임상개발 여건 개선을 위한 노력

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

의 임상시험기술을 2003년 전반기에 선정하고 이를 지원을 진행하고 있다.

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

제2장 ICH GCP, KGCP의 배경 및 기타 관련 규정

학습목표

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

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

2.1 서론

의약품 임상시험 관리기준(GCP: Good Clinical Practice)은 임상시험의 실시를 위해 따라야 할 지침이다. GCP는 인간 피험자가 참여하는 임상시험을 디자인하고 수행하며 기록하고 보고하는데 있어 윤리적이고 과학적으로 수행되도록 국제적 기준으로 정한 기준이다. 따라서 이 기준을 준수하여야만 피험자의 권리와 안전 및 복지의 보호, 헬싱키 선언에 기초한 원칙과의 일관성 그리고 임상시험 결과 자료가 공식적으로 신뢰받게 된다¹⁾.

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

몇 년 전 미국에서 몇몇 큰 임상시험심사위원회(IRB)가 실태조사에서 발견된 심각한 문제들과 결함 때문에 미국 식약청(US FDA)과 임상연구안전국(Office for Human Research Protection, OHRP)에 의해 임상시험 활동을 제한 받았고, 이로 인해 해당 시험기관 중 몇 곳은 피험자 모집이 중지되거나 완전히 종결되었다. 또한 의뢰자인 회사는 NDA(new drug application)를 뒤받침 해 줄 자료에 문제가 생기게 되어 손해를 입게 되었다. 그리고 해당 시험기관들은 그들의 명성에 누를 입히게 되었고, 임상시험으로 인한 수입이 적어지게 되는

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

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

2.2 임상시험 관련 규정의 발전과 피험자 보호에 관한 중대 사건

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

2.2.1 1848년: 의약품 수입법(Drug Importation Act)

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

2.2.2 1862년: 화학국(Bureau of Chemistry)

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

2.2.3 1906년: 식품의약품법(Food and Drugs Act)

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

1902년, Wiley 박사는 해로운 방부제나 색소가 함유되어 있다고 생각되는 식품 테스트를 위해 자발적으로 참여한 젊은 미혼 남성으로 구성된 “독약 구조대(poison squad)”를 조직하

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

2.2.4 1938년: 식품의약품화장품법(Food, Drug and Cosmetic Act)

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

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

2.2.5 1947년: 뉘른베르그 강령(Nuremberg Code)

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

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

2.2.6 1962년: 케파우버-해리스 수정안(Kefauver-Harris Amendments(Drug Amendments of 1962))

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

2.2.7 1964년: 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki)

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

2.2.8 1979년: 벨몬트 보고서(The Belmont Report)

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

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

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

벨몬트 보고서는 인간 피험자에 대한 윤리적 보호의 기초가 되었다.

2.2.9 1987년: IND 정정 규정(IND Rewrite Regulation)

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

2.2.9.1 터스키지 매독 연구(Tuskegee Syphilis Study)¹

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

2.2.9.2 유대인 만성질환병원 연구(Jewish Chronic Disease Hospital Study)²

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

2.2.9.3 Acres of Skin³

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

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

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

2.2.10 1988년: 생명을 위협하는 질병에 대한 NDA 신속 승인 절차

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

2.2.11 1992년: 전문의약품허가신청자 비용부담법(Prescription Drug User Fee Act, PDUFA)

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

비용은 NDA 검토시간을 단축시켜왔다. 2002년 기준으로 NDA를 신청하는 의뢰자가 부담하는 비용은 약\$313,000이었다. 의뢰자는 또한 시판 중인 각각의 의약품 마다 설립 비용 (establishment fee) 약 \$140,109(2002년)와 연간 비용(annual fee) 약 \$21,630(2002년)을 지불해야 한다. 이와 같은 비용은 실제로 NDA 승인 기간을 단축했을 때 날마다 단축되는 비용의 가치가 약 \$1,400,000(연간 \$500,000,000의 매출을 올리는 의약품 기준⁴)인 것을 고려하면 적은 것이다.

2.2.12 1997년: FDA 현대화법(FDA Modernization Act, FDAMA)

PDUFA는 성공적이었다. 그러나 이것의 문제점은 비용 부담의 기간이 5년으로 한정되었던 점이다. 1997년 미 의회는 FDA 현대화법을 제정함으로써 PDUFA를 5년 더 연장하였다. 이법은 PDUFA를 5년 연장한 것 뿐 아니라 임상시험약에 대한 환자의 이용을 증가시켰으며 환자가 이용 가능하도록 임상시험에 대한 결과자료 공개를 요구하였다. 또한 특정 상황의 경우, 중추적 연구를 두개에서 한개만 실시하는 것을 허용함으로써 중요한 신약(치료법이 없으며 이환율과 사망률이 높은 질병 치료에 사용되는 약)에 대한 검토를 신속하게 하였다. FDAMA는 소아의 사용이 예상되는 경우, 특정 분류의 의약품에 대해 소아임상시험을 요구하였다. FDA 현대화법은 위에서 언급한 규정뿐 아니라 의료용 기구에 대한 검토를 신속하게 하고 승인된 의약품과 의료용 기구의 광고 중 비승인된 내용을 규제하며 식품에 대한 건강상의 보상요구를 조정하기 위한 규정을 포함하여, 1938년부터 가장 광범위한 정무기관의 개혁을 요구하였다⁵. PDUFA는 2002년에 5년 연장이 재승인 되었다.

2.3 GCP(Good Clinical Practice)

GCP는 FDA 규정과 지침, GCP에 대한 ICH 지침, 헬싱키 선언문이나 벨몬트 보고서와 같은 윤리적 규범을 포함한다. 이것은 임상시험을 수행하는데 있어 총체적인 표준작업지침서 (standard operating procedures)로 인정받고 있으며 동의서 획득 절차, 데이터의 정확한 수집, 점검기록 유지, 이상반응 보고 그리고 기록 유지를 포함하고 있다. 이 모든 항목은 본 책에서 다루고 있다. GCP의 준수는 피험자의 권리와 안전이 손상되지 않게 보호할 뿐 아니라, 수집된 데이터의 무결성이 유지되도록 한다. 규정은 임상연구를 실시할 때 보건당국이 실질적으로 무엇을 요구하는지를 알려준다. 여기에는 인간 피험자에 대한 연구를 수행하는데 있어 의뢰자, 시험자 그리고 IRB의 의무를 포함되어 있다. 또한 GCP의 목적은 임상시험에서 인간 피험자를 보호하는 것 뿐 아니라 판매가 가능해 졌을 때 일반적인 사용자를 보호하는 것이다.

2.4 ICH-GCP

국내 GCP 규정도 ICH-GCP 규정에 근거하여 작성되었고, 다른 나라들의 GCP도 이 규정을

준수할 것을 요구하고 있다. ICH는 인간의 사용을 목적으로 하는 의약품 허가에 필요한 기술적인 요구사항의 합의를 위한 국제회의(the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)의 약자이다. ICH는 정부와 제약업계 대표 모두의 의견에서 발전한 규격화된 규제를 구상할 수 있는 기회 제공을 위해 개최되었다. ICH에는 유럽 연합과 일본 그리고 미국, 세 개 지역이 참여하였다. ICH 지침은 “의약품임상시험관리기준(Good clinical Practice)”의 정의를 내리고 인간 피험자가 참여하는 임상시험의 디자인, 수행, 기록 그리고 보고에 대한 단일화된 기준을 제공한다. GCP 준수는 인간 피험자의 권리, 복지 그리고 비밀보장을 보호하고 임상시험 자료가 신뢰할 수 있음을 보증한다⁶. 이 지침은 별첨에 수록되었다.

2.5 FDA 지침과 정보지(Information Sheets)

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

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

FDA Compliance Program Guidance Manuals(CPGMs) 또한 매우 유용한데, 이는 임상시험 시험자, 의뢰자 또는 IRB에 대해 실태조사를 할 때 개인적으로 사용하는 안내서로 이를

통해 FDA가 실태조사 동안 무엇을 주목하는지 정확히 알 수 있다. 모든 안내서는 www.fda.gov/oc/gcp/compliance.html에서 찾아볼 수 있으며, 주요 항목은 CPGM for Clinical Investigators, CPGM for Sponsors, Monitors and Contract Research Organizations, CPGM for IRBs이다.

임상시험과 관계 되는 규정은 주로 인간 피험자와 임상시험 결과 자료를 악용한 결과로 인해 생긴 것이다. 이러한 과정을 통해 임상시험 관련 규정들이 발전되었으며, 임상시험에 대한 문제점들이 증가함에 따라 관련된 규정도 더 증가할 것이다. 이러한 규정의 근간에는 임상시험에 참여하는 피험자의 안전과 복리를 위한 것이며, 이는 IRB와 동의서를 통해서 보호 되고 있다. 정부는 피험자 보호가 적절히 이루어지고, 안전한 의약품이 상품화 되도록 노력하여야 한다. 또한 보건당국은 신약을 필요로 하는 환자들을 위해 신약을 사용가능하도록 하는 과정을 신속하게 하여야 한다.

요점정리

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

참고문헌

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

제3장 임상시험심사위원회(IRB)

학습목표

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

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

3.1 서론

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

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

에 중점을 두어 설명될 것이다.

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

3.2 IRB의 종류

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

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

3.3 IRB의 운영 원칙

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

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

3.4 IRB의 의무

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

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

3.4.1 시험이 정말로 실시되어야 하는가? (이득 대 위험 평가)

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

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

3.4.2 적절한 피험자 동의의 구성요소는 무엇인가?

만약 IRB가 첫 번째 질문(이득이 위험보다 중요한가?)에 대한 답을 ‘그렇다’라고 결정한 경우, 다음으로 연구자가 제출한 피험자 동의서를 검토하게 된다. 규정의 요구사항에 따라 피험자 동의는 연구에 참여하기 전에 각각의 피험자 또는 법적 대리인으로부터 받는다. 규정에 따르면², 피험자 동의는 반드시 문서화 되어야 하며 항상 피험자가 서면으로 된 동의서에 서명을 함으로써 이루어진다. 피험자 동의에 관한 내용은 7장에서 자세히 다룬다. 서면 동의서와 함께, 연구기간 중 피험자의 안전을 보호하기 위해 연구계획에 지속적인 데이터의 안전성 모니터링에 대한 조항이 있어야 한다. 예를 들어, 모든 이상반응 데이터를 임상 연구가 종료된 후 검토하는 것은 충분하지 않다. 데이터는 임상시험 전 기간에 걸쳐 정기적으로 검토되어야 한다. 문제가 더 많이 발생하는 경우, 임상시험기간 중에 의약품, 기구 또는 절차에 대해 잘 알 수 있다. IRB는 또한 피험자의 사생활을 보호할 뿐 아니라 데이터의 비밀 보장을 유지하기 위한 적절한 항목이 있는지 여부를 판단한다.

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

3.4.3 취약한 환경에 있는 피험자

특별한 경우, 취약한 환경에 위치한 사람들이 임상연구에 참여한다. 취약한 환경에 있는 피험자에는 어린이, 임산부, 죄수, 신체적이나 정신적 무능력자, 급성 혹은 중증의 정신병이 있는 사람 그리고 경제적이나 교육적으로 불리한 사람 등이 속한다. 만약 여기에 속하는 어떤 사람이 연구에 참여할 예정이라면, IRB는 부당한 위압이나 강압으로부터 보호할 수 있는 충분한 추가적인 보호 수단이 있는지 여부를 결정할 필요가 있다.

3.4.4 각 국의 규정

IRB는 반드시 연구가 국가의 법이나 규정 또는 적용되는 시험기관의 정책이나 관례를 위반하지 않는지 확인해야 한다. 미국의 경우에는 각 주마다 각각의 규정을 가지고 있는데, 예를 들어, 캘리포니아는 환자 권리 장전 (표 3.1)을 임상시험에 참가하는 모든 피험자들에게 제공하도록 하고 있다.

표 3.1 피험자를 위한 캘리포니아 환자 권리 장전의 예문

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

3.5 제출된 연구에 대한 IRB 심사

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

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

3.5.1 연구자가 IRB에 제출하는 서류

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

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

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

3.5.2 IRB 심의

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

3.5.3 연구자 보고 의무

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

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

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

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

3.5.4 임상시험에 대한 지속 심사(continuing review)

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

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

3.5.5 신속 심사

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

3.6 IRB 위원

- 각 위원회는 그 기관에서 많이 수행되는 연구 활동을 적절하게 심의할 수 있도록 다

양한 배경을 가진(최소) 5인 이상의 위원으로 구성한다.

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

3.7 IRB 운영

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

3.8 이해관계의 대립

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

요점정리

- IRB는 연구에 참여하는 인간 피험자 보호를 위한 주요 보호 수단 중의 하나이다.
- 반드시 시험과 피험자 동의서에 대해 IRB의 승인을 받아야 시험을 시작할 수 있다.

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

참고문헌

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

제4장 시험자(Investigator)의 역할

학습목표

- 시험자 책임 및 역할에 대해 숙지한다.
- 적절한 시험자와 시험기관의 자질을 이해한다.

4.1 시험자 책임 및 역할

4.1.1 시험자란?

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

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

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

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

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

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

- 시험담당자의 성명
- 시험책임자의 책임공약부분

1572 양식 에 포함되는 시험책임자의 공약부분은 다음을 포함한다.

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

시험책임자가 1572 양식에 서명하면 법규와 1572의 강제에 따라 임상시험을 수행하겠다는 법적 구속력이 있는 책임에 대한 약속이 이루어진다.

4.1.3 시험자의 책임

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

4.1.4 임상시험에 사용되는 의약품의 관리

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

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

4.1.5 임상시험 자료의 기록 및 보존

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

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

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

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

4.1.6 임상시험의 보고

시험책임자는 임상시험을 진행하는 동안 의뢰자에게 임상시험과 관련된 보고서를 제출하여야 한다. 이러한 보고서는 완전하게 기록된 증례기록서를 포함한 정기적인 진행 보고서와 피험자 등재 및 임상시험 현황에 대한 기간별 추적 보고서 등이 있다. 시험약과 인과관계가 있다고 추정되는 모든 이상반응에 대한 보고서를 포함한 안전성 관련 보고서는 반드시 의

퇴자에게 보고되어야 한다. 즉각적으로 생명을 위협하거나 사망과 같은 중대한 이상반응은 즉시 의뢰자에게 보고되어야 한다. 최종 보고서는 임상시험 종료 후 가급적 빠른 시간 내에 의뢰자에게 보고되어야 한다. 이와 같은 보고서는 의뢰자가 임상시험 진행에 대해 관련정부 기관(FDA, KFDA 등)에 보고하기 위해 필수적인 보고서들이다.

4.1.7 임상시험심사위원회의 검토

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

4.1.8 시험책임자의 자격 박탈

관련 법규를 준수하지 않고 임상시험을 진행하거나 임상시험 자료에 거짓이 있다거나 의뢰자나 FDA에 거짓 보고를 한 시험책임자는 FDA에 의해 향후 임상시험을 수행할 수 없도록 자격이 박탈된다. 미국 FDA는 일명 블랙리스트로 알려진 자격 제한이나 자격 박탈을 당한 시험자의 명단을 유지하고 있다. 이 리스트는 www.fda.gov 에서 확인할 수 있다. 일단 이 리스트에 이름이 올라가면 다시 임상시험을 할 수 있도록 자격이 회복된다 하더라도 그 이름은 영원히 리스트에 남아있다. 대부분 의뢰자는 비록 임상시험을 할 수 있도록 자격이 회복되었다 하더라도 이 블랙리스트에 게재된 시험자들과는 임상시험을 하지 않는다.

요점정리

- 시험책임자는 실제로 임상시험을 수행하고 책임을 지는 사람이다.
- 시험자 기술서 양식(FDA 1572 양식)에는 시험자의 책임뿐만 아니라 적절한 시험자와 시험 기관에 대한 정보가 기재되어 있다.
- 시험자는 임상시험에 참여한 피험자들의 안전에 대한 궁극적인 책임을 갖는다.
- 시험자는 의약품 및 의료기기 임상시험을 수행하기 위해 필요한 교육을 받고 충분한 경험을 갖고 있어야 한다.
- 시험자는 임상시험 수행에 있어 법규를 준수하지 않거나 임상시험 자료나 보고에 거짓이 있다면 자격을 박탈당할 것이다.

참고문헌

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

Rosenbaum, Fred Smith

3. 의약품 임상시험 관리기준(식약청 고시 제 1999-67호)
4. ICH guideline for Good Clinical Practice as Published in the Federal Register May 9, 1997.

제5장 임상시험 진행 절차 (Study Procedures)

학습목표

임상시험의 과정 및 각 과정의 중요성을 이해하고, 점검 시에 임상시험이 적합한 절차에 따라 시행되었는지 파악할 수 있어야 한다.

- 임상시험 개시 전까지 준비되어야 하는 기본문서에 대해서 설명할 수 있어야 한다.
- 임상시험을 진행하는 동안 피험자를 모집하고 유지하는 방법에 대해 이해하고 정기적인 모니터링 방문시 점검되어야 하는 사항을 설명할 수 있어야 한다.
- 임상시험의 종료 절차를 이해하고 이 과정에서 점검되어야 하는 업무 내용을 설명할 수 있어야 한다.
- 임상시험약의 제조부터 폐기까지의 모든 절차에 대하여 이해하고 임상시험약과 관련된 문서의 필요성을 이해할 수 있어야 한다.

임상시험의 과정을 시간 순서에 따라 세분하면 시험 개시전 준비과정 및 시험 진행중 과정 및 시험 종료 과정으로 구분할 수 있다.

이 장에서는 임상시험의 각 시점 별로 임상시험의 신뢰성 보증 및 임상시험 자료의 품질 관리를 위하여 필수적으로 수행되는 모임 및 모니터링, 기본 문서에 대해 살펴보고, 임상시험 약의 관리 체계에 대해 살펴볼 것이다.

5.1 시험 개시전

이 단계는 첫 번째 피험자가 등록되기 전 단계를 말하며 피험자를 등록하기 위해서는 필요한 문서 및 모든 허가 서류가 구비되어 있어야 한다.

다기관 임상시험의 경우 시험자의 의욕을 고취시키고 시험 절차를 표준화하기 위해 시험자 모임(investigator's meeting)이 시행되고, 임상시험 직전에 시험 개시 모임(Initiation visit)이 시행되기도 한다.

시험이 개시되기 전에 시험자/시험기관과 의뢰자 사이의 계약이 이루어져야 하며 시험자가 임상시험 관련 기본 문서를 편리하게 보관할 수 있도록 시험자 파일을 제공하여야 한다.

아래에 시험 개시 전 시행되는 업무와 관련된 사항을 요약하였다.

5.1.1 임상시험 기본 문서

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

5.1.2 시험자 모임

- 임상시험책임자, 시험담당자, 시험간호사 및 의뢰자 측 시험 관련자들이 시험자 모임에 참석한다.
- 대부분의 실시기관이 시험을 시작할 수 있는 시점에서 시험자 모임을 하는 것이 가장 바람직하다.
- 시험자 모임의 목적은 모든 실시기관에 임상시험계획서 및 시험 진행 절차 등에 대하여 정확히 이해하도록 하는 것이다.
- 시험자 및 의뢰자 측 시험 관련자 (CRM, Medical Director, 통계담당자 등)가 만나서 논의하는 기회를 갖는다.

5.1.3 시험 개시 모임

- 개시 모임의 목적은 실시기관의 모든 사람들이 해당 시험을 어떻게 실시해야 하는지에 대하여 명확하게 이해하도록 하는 것이다.
- 개시 모임은 실시기관에서 임상시험약을 포함한 모든 시험 관련 물품 수령한 후에 열리게 되며 개시 모임 이후에 피험자를 모집, 등재하도록 하여야 한다.
- 시험에 관련된 모든 사람들이 이 모임에 참석할 수 있도록 해야 한다.
- 개시 모임은 문서로써 기록을 남기며, 이는 시험자 파일 및 의뢰자 측 기본 문서 파일에 보관하도록 한다.

5.1.4 시험자 파일

- 시험자는 시험 관련 기록 및 문서를 시험 기간과 시험 종료 후 보관하여야 한다.
- 파일을 잘 보관하고 있으면 이후의 점검이나 실태조사에 도움이 될 수 있을 것이다.
- 파일에 대한 문제가 있을 경우 시험 진행하면서 그 때 바로 해결하는 것이 좋다. 시험 종료 후에 한꺼번에 해결하는 것은 거의 불가능할 수도 있다.

5.1.5 연구비와 계약

- 의뢰자와 시험자 간의 계약은 시험 시작 전에 성립되어야 한다.
- 이 계약서에는 시험자의 책임, 연구비, 시험에 대한 법적 요건 등이 포함되어 있다. 또한 의뢰자가 연구비를 언제, 어떤 방법으로 지급할 것인지, 시험에 대한 모니터링

등 의뢰자의 책임과 의뢰자 측면의 법적 요건들이 기술된다.

- 이 계약서는 회사 대표 및 실시 기관장 (시험자 포함하기도 함)이 서명을 하게 된다.

5.2 시험 진행중 과정

이 단계는 첫 번째가 피험자가 등록된 후부터 마지막 피험자가 마지막 방문을 하기까지의 과정이다.

이 단계에서 양질의 임상시험을 수행하기 위해서는 시험자는 피험자의 모집, 유지 및 계획서에 대한 순응도를 높이기 위해 힘써야 하며, 의뢰자는 정기적인 모니터링을 수행하여 임상시험의 품질을 보증하기 위하여 애써야 한다.

5.2.1 피험자 모집

계획한 시간 내에 피험자를 모집하는 것은 의약품이나 생물약제 및 의료기기를 개발하는데 아주 중요하다. 시험기관은 임상시험에 필요한 피험자 등재를 관리할 수 있는 사람들, 시간 및 장소를 구비할 필요가 있다. 피험자 등재 속도를 평가하는 것은 시험기관에서 임상시험을 관리하는데 중요하다.

임상시험계획서의 요구 사항, 특히 선정/제외 기준은 피험자 등재에 가장 중요한 제한점이다. 피험자 등록률이 극히 저조한 경우 선정/제외 기준의 개정을 고려할 수 있다.

피험자 모집 방법에는 모집광고, 병원들이 보유한 데이터베이스 또는 질병 동호회 웹사이트, 다른 전문가의 소개 등이 있다. FDA는 피험자 모집광고를 인정하지만 광고가 잠재적 피험자에게 강제적이거나 부당한 영향력을 주어서 안 된다. 모든 광고는 사전에 IRB 승인을 받아야 한다.

피험자에 대한 사례비는 IRB 승인을 받아야하고 피험자에게 강제적이거나 부당한 영향력을 주어서 안 된다.

의뢰사는 피험자 등재를 모니터링 해야 하고 예상보다 피험자 등재가 늦어지는 경우엔 등재 속도를 높일 수 있는 여러 방법을 제시해야 한다.

5.2.2 피험자 유지 및 순응도

시험자는 의학적인 문제, 순응도, 피험자의 협조나 의뢰자의 임상시험 중단 등의 이유로 피험자를 시험에서 중도탈락 시킬 수 있으며, 피험자도 의학적 이유, 이동의 문제 등 여러 가지 문제로 임상시험에서 중도 탈락 할 수 있다.

탈락률이 지나치게 높은 임상시험은 임상시험의 품질 및 결과의 유용성에 의문이 제기될 수 있으므로 시험자는 가급적 피험자를 유지하도록 노력하여야 한다.

많은 환자들의 순응도가 낮은 경우 임상시험 결과가 무용해질 수 있으므로 순응도를 높이기 위해 노력하여야 한다. 피험자가 임상시험 과정에 순응도가 낮아지게 되는 데는 여러 가지 이유가 있으므로 그 이유를 파악하는 것이 중요하다. 만약 순응도가 나쁜 경우가 발생하면 시험 기관은 의뢰자에게 이 사실을 알려야 한다.

5.2.3 정기적인 모니터링

KGCP에 따르면, 모니터링이란 임상시험의 진행 과정을 감독하고 해당 임상시험이 시험 계획서, 표준작업지침서(Standard Operating Procedures, SOPs), 임상시험관리기준(Good Clinical Practice, GCP) 및 관련규정에 따라 실시되고 기록되는지의 여부를 검토하고 확인하는 활동이다.

또한, KGCP에 근거한 모니터링의 목적은

첫째, 피험자의 권리와 복지 보호

둘째, 보고된 임상시험 관련 자료의 정확성 및 완전성 확인, 근거문서와의 대조 확인

셋째, 시험계획서, KGCP 및 관련규정 준수를 확인하기 위함이다.

모니터링은 다음의 사항을 고려하여 실시된다.

- 모니터는 각 실시기관에 대한 모니터링 계획을 세워야 한다.
- 모니터링 방문빈도와 시기는 임상시험의 복잡성, 피험자 등록속도, 실시기관의 경험 및 수행능력에 따라 결정해야 한다.
- 처음 1~2명의 피험자가 등록된 직후 모니터링 방문을 실시해야 한다.
- 모니터링 활동에 대한 checklist를 이용한다.
- 모니터는 각 실시기관에 대한 파일을 만들고 보관해야 한다.
- 모니터는 모니터링 방문 전에 각 실시기관에 방문일정을 확인해야 하고 모니터링 방문시마다 시험자 및 CRC를 만나야 한다.
- 중대한 이상반응은 매 방문시마다 점검해야 한다.
- 피험자 동의서는 모든 피험자의 것을 확인해야 한다.
- 모니터링 시간의 대부분은 증례기록서와 근거문서 검토를 위해 할애된다.
- 근거문서 검토의 목적은 피험자의 존재를 확인하고 자료의 확실성을 보증하기 위함이다.
- 오류 및 질문에 대한 신속한 대답 및 설명은 이후의 오류를 줄이는데 도움이 된다.
- 모니터는 근거문서 또는 증례기록서를 기재하거나 수정해서는 안되며 이는 시험책임자 또는 시험책임자가 지정한 시험자, CRC만이 가능하다.

- 시험약의 수량 확인은 전 시험기간에 걸쳐 이루어져야 한다.
- 시험관련 문서는 임상시험 시작 및 종료시 그리고 시험기간 중에 정기적으로 검토되어야 한다.
- 모니터링 방문 보고서에는 모니터링 방문중 발생한 일들을 요약해야 하며 검토한 사항, 의뢰자에게 보내진 것 및 발견된 문제점 및 해결책등이 포함되어야 한다.

5.3 임상 시험 종료 과정

임상시험에서 목표한 피험자를 모집하여 계획된 검사를 모두 실시하고 계획한 모든 자료를 확보하였으면 시험기관에서의 임상시험 절차를 종료하게 된다. 그러나 의뢰자, 시험기관 또는 환경적 요인에 의해 시험 중도에 시험이 중단될 수도 있다.

시험 종료 사유는 달라도 시험 종료 단계에서 실시해야 할 절차는 대부분 유사하다. 종료 방문시 주로 확인해야 할 사항은 다음과 같다.

- 증례보고서, 동의서, 시험약 관련 문서, 허가에 관한 문서, 시험자 파일 등을 포함한 모든 주요 문서의 작성을 완결하여 보관되도록 해야 한다.
- 문서의 보관기간은 국내규정 과 사내규정이 상이할 때 더 긴 기간을 따라야 한다.
 - 문서보관과 관련한 국내 규정: KGCP 제 6조 8항, 약사법 시행규칙 29조 1항 13호
 - 국내규정보다 더 긴 보관기간을 따라야 하는 경우에는 해당 조건과 배경에 대해 시험자가 이해할 수 있도록 잘 설명을 해야 하며, 이러한 보관조건에 대해서는 시험 시작부터 계약서에 포함이 되는 것이 좋다.
- 잔여 시험약 및 물품 들은 의뢰자에게 반납하거나 폐기되어야 한다.
- 시험자는 시험 종료 보고서를 작성하여 IRB 에 제출해야 한다. IRB 에 제출된 종료 보고서는 시험자 파일과 의뢰자 파일에 각각 보관되어야 한다.
- 종료 방문 후 적절한 절차에 의거 시험이 종료되었음을 문서(예: 종료방문 보고서)로 서 남겨야 한다.

5.4 임상시험약의 관리

임상시험약은 GMP 규정에 따라 제조, 포장되어 임상시험 관련 정보를 라벨링하여 임상시험약 출고를 담당하는 부서를 통해 시험기관으로 배부되어 피험자에게 투여된다. 또한, 미사용 임상시험약은 모두 회수되어 SOP에 따라 폐기된다. 아래에 이 일련의 과정과 이 과정에 사용되는 문서들을 요약하였다.

5.4.1 임상시험약의 제조

임상시험의 디자인이 결정되면 시험 책임자는 시험 시작일의 수개월 전에 시험에 필요한 수량을 예측하여 제조 요청서를 작성하여 담당부서에 제출하여 시험약의 생산을 준비시킨다. 이 때 다음과 같은 다양한 대조약이 사용될 수 있다.

- 위약: 시험약과 같은 과정에 따라서 만들어지며, 유효성분을 제외하고는 같은 성분으로 제조된다.
- 외형이 유사한 대조약: 시험약과 대조약이 같은 외형을 가진 경우. 예를 들어, 동일 크기의 앰플 및 같은 모양의 라벨이 부착된 주사제
- 이중 맹검 이중 위약 (double dummy): 시험약 A와 시험약 B에 대한 위약을 복용하거나 시험약 A에 대한 위약과 시험약 B를 복용하는 방법
- Encapsulation: 시험약이 모두 작은 정제일 경우 큰 캡셀에 충전제와 함께 넣어서 외형이 동일하도록 제조한다.

5.4.2 임상시험약의 포장

일반적으로 포장 요청은 시험약 제조 요청과 비슷한 시기에 포장 요청서를 통해 이루어진다. 시험약 두가지를 포장할 때에는 각각 다른 시기에 포장하거나, 별도의 분리된 방에서 포장 하는 등의 방법을 사용하여 시험약이 서로 혼재되는 일이 없어야 한다. 포장 과정이 종료되면 포장된 시험약을 샘플링하여 안전성 시험을 해야 하고 모든 검사 결과가 적합한 경우, 포장 증명서(certificate)와 함께 시험약은 출고되어 라벨링이 가능하게 된다.

5.4.3 임상시험약의 라벨링

임상시험약의 라벨링은 매우 중요한 과정으로 이중 맹검 무작위배정 시험에서는 무작위배정표를 사용하여 라벨링을 하게 된다. 라벨링을 한 이후에는 시험약을 시험약 코드로 식별하게 되므로 응급상황을 대비하여 피험자별 무작위배정 봉투가 함께 준비된다.

라벨링을 할 때에는 각기 다른 시기에 다른 장소에서 라벨을 부착하는 등의 방법을 사용하여 라벨링 과정에 시험약이 섞이는 일이 없도록 하여야 하며, 라벨의 부착 위치 및 방법을 동일하게 진행하여 라벨로 인해 맹검이 해제되는 상황이 발생하지 않도록 유의하여야 한다. 라벨링 과정중 품질 관리를 위하여 샘플링을 실시하고 이 공정이 적합하게 진행되었음을 증명하는 확인서를 발행한다.

위의 과정을 거쳐 임상시험약이 생산되면 출고를 담당하는 부서로 시험약을 운반한다. 임상시험약의 생산에서 중요한 것은 품질 보증이며 각 단계에 대한 품질 보증서가 준비되어야 하며 시험약을 출고할 때에는 출고 점검표 등을 작성하여 시험약의 수량 및 유통 과정을 추적할 수 있도록 하여야 한다.

5.4.4 임상시험약의 사용 및 관리

시험약이 준비되면, 임상시험 시작 전에 각 실시 기관으로 공급된다. 시험자 또는 관리약사는 시험약을 받을 때 인수증을 작성하여야 하고, 환자에게 시험약을 교부할 때에도 임상시험약 수불관리 대장(accountability log)을 작성하여야 한다. 시험기관에서 임상시험약은 시건된 별도의 장소에 보관하여야 하며, 허용된 사람만이 접근할 수 있도록 하여야 한다. 미사용 시험약은 일반적으로 의뢰자에게 반납하며, 이 때에 반납증을 작성하여야 한다. 회수된 시험약 및 미사용 시험약은 시험에 참여하지 않은 환자에게 투약되는 것을 방지하기 위하여 의뢰자의 SOP에 따라 폐기되어야 한다.

5.4.5 임상시험약 관련 문서

위에서 살펴 본 것처럼 임상시험약은 각 단계마다 품질보증이 이루어져야 하며, 임상시험약의 관리에는 수많은 문서들이 사용된다. 다음에 임상시험약 관련 문서 목록을 요약하였다.

5.4.5.1 의뢰자의 임상시험약 관련 문서

- 시험약 제조 요청서
- 포장 요청서
- 포장 증명서
- 무작위 배정 요청서
- 라벨링 요청서
- 라벨 승인서
- 라벨링 확인서
- 완성된 시험약에 대한 출고 확인서
- 운송장 / 인수증 (의뢰 회사 내의 다른 부서, 운송 업체, 시험자로의 모든 운송에 해당됨)
- 시험약을 수입할 경우 수입 관련 문서
- 시험약 수불 관리 대장 (의뢰 회사 내에서 사용되는 양식-시험약 제조부터 실시기관으로의 운송까지, 실시 기관에서 사용되는 양식 - 피험자에게 시험약을 배분하는 것부터 미사용된 시험약을 반납하기까지)
- 시험 종료 후 반납 받은 코드 해제용 무작위 배정 봉투
- 폐기 증명서

5.4.5.2 시험자의 임상시험약 관련 문서

시험자 역시 의뢰자와 마찬가지로 시험약 관리 양식(처방기록 및 시험약 수불 관리 대장 포함)들을 보관해야 하는데, 감사나 실태 조사 시 확인할 수 있도록 근거 문서도 모두 잘 보관해 두어야 한다.

요점 정리

- 첫 번째 피험자 등록 전까지 시험을 개시하기 위해 필요한 모든 서류가 준비되어야 하며 의뢰자는 관련 서류가 모두 수집될 때까지 시험약을 교부하지 않는다.
- 다기관 시험인 경우 시험을 개시하기 전에 시험자, 연구 간호사, 의뢰 회사측 담당자들이 모여 시험의 계획에 대해 논의하고 준비하는 시험자 모임(investigator's meeting)을 개최한다.
- 시험약이 준비되고, 시험기관과 의뢰자 간의 계약이 체결되어, 환자를 등록할 준비가 되면 시험 개시 모임(study initiation meeting)을 수행하여 최종 점검 후 시험을 시작한다.
- 시험을 진행하는 과정동안에는 계획된 기간 안에 피험자를 모집하고 탈락률이 높지 않도록 환자를 유지하며, 계획서에 정해진 내용에 따라 피험자가 시험약을 복용하도록 하는 것이 중요하다. 탈락률이 높고 순응도가 낮으면 시험 결과가 무용해질 수 있다.
- 의뢰자는 시험이 계획서 및 해당 규정에 따라 실시되는지 정기적으로 모니터링(monitoring visit)하여야 한다.
- 마지막 환자가 시험을 종료하거나, 시험이 중단되면 종료방문(close out visit)을 실시하여 CRF 및 임상시험약을 모두 회수 하고 모든 시험관련 문서가 완결되어 보관되도록 하여야 한다.
- 시험자에게 임상시험 관련 문서를 회사에서 정한 기간 또는 GCP에서 정한 기간 중 보다 긴 기간동안 보관하도록 요청하고 중간에 보관할 수 없는 사정이 생기는 경우 의뢰자에게 연락하도록 조치하여야 한다
- 임상시험약의 제조, 포장, 라벨링은 GMP에 따라 시행되어야 하고, 각 단계마다 품질보증서가 마련되어야 한다.
- 생산된 약물은 의뢰자, 시험기관, 환자 사이의 유통이 추적가능 하도록 문서로서 관리되어야 하며, 사용되지 않은 시험약은 의뢰자의 SOP에 따라 폐기되어야 한다.

참고문헌

1. KGCP Guideline
2. ICH Guidelines for Good Clinical Practice
3. The CRA's Guide to Monitoring Clinical Research
4. Clinical Research Monitor Handbook
5. Guide to Clinical Trials, Bert Spliker, Lippincott-Raven, 1996
6. Guidance for IRBs and Clinical Investigators. FDA. Sept. 1998, p.29.
7. 21 CFR 56. 111 (a)(3) and 21 CFR 56. 111 (b)

제6장 피험자 동의서 (Informed Consent Form)

학습목표

임상시험에서 피험자 동의의 중요성을 인식하고 동의서의 기본 요건과 임상시험에 적용하기 위한 필요 절차를 이해할 수 있어야 한다.

- 피험자 동의의 정의를 이해하고 설명할 수 있어야 한다.
- 동의서의 기본 요건 및 동의서 관련 행정업무에 대해 설명할 수 있어야 한다.
- 적절한 동의서 취득 절차에 대해 이해하고 이를 설명할 수 있어야 한다.

임상시험에서 피험자의 권리를 보호하는 중요한 방법 중 하나가 피험자 동의 (informed consent)라는 과정이다. 본 장에서는 피험자 동의의 정의, 동의서의 기본 요건, 동의서 관련 행정 업무 및 동의서 취득 절차에 관하여 살펴볼 것이다.

6.1 피험자 동의의 정의

ICH GCP에는 피험자 동의에 대해 다음과 같이 정의하고 있다.

“피험자가 자발적으로 특정 임상시험에 참여하겠다는 의지를 확인하는 절차. 이는 피험자가 임상시험 참여를 결정하는데 영향을 미칠 수 있는 임상시험의 모든 측면에 대한 설명을 들은 후에 이루어져야 한다. 동의는 문서로 된 피험자 동의서에 서명하고 날짜를 기록함으로써 문서화되어야 한다¹.”

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

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

위의 정의에서 중요한 부분은 “자발적(Voluntarily)”과 “설명(informed)”이다. 이것은 임상시험을 윤리적으로 진행하기 위한 기본적인 요소이며 연구에 참여하는 피험자의 권리와

안전을 보장하는 역할을 한다. 피험자는 자신이 어떤 사항에 관여하게 되는지 확실히 이해해야 하고 자유롭게 참여를 거절할 수 있어야 한다.

6.2 피험자 동의서의 기본 요건

동의서가 갖추어야 할 3가지 기본 원칙은 다음과 같다.

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

임상시험관리기준 제 17조 (피험자동의)에는 피험자 동의서에 포함되어야 하는 사항을 다음과 같이 정하고 있다.

1. 임상시험은 연구 목적으로 수행된다는 사실
2. 임상시험의 목적
3. 임상시험에 사용되는 의약품에 관한 정보 및 시험군 또는 대조군에 무작위배정될 확률
4. 침습적 시술(invasive procedure)을 포함하여 임상시험에서 피험자가 받게 될 각종 검사나 절차
5. 피험자가 준수하여 할 사항
6. 검증되지 않은 임상시험의 실험적인 측면
7. 피험자(임부를 대상으로 한 경우에는 태아, 수유부를 대상으로 한 경우에는 영유아를 포함한다)에게 미칠 것으로 예견되는 위험이나 불편
8. 기대되는 이익 또는 피험자에게 기대되는 이익이 없을 경우 해당 사실
9. 피험자가 선택할 수 있는 다른 치료방법이나 종류 및 이러한 치료의 잠재적 위험과 이익
10. 임상시험과 관련된 손상이 발생하였을 경우 피험자에게 주어질 보상이나 치료방법
11. 피험자가 임상시험에 참여함으로써 받게 될 금전적 보상이 있는 경우 예상 금액 및 이 금액이 임상시험 참여의 정도나 기간에 따라 조정될 것이라고 하는 것
12. 임상시험에 참여함으로써 피험자에게 발생이 예상되는 비용
13. 피험자의 임상시험 참여 여부 결정은 자발적인 것이며, 피험자가 원래 받을 수 있는 이익에 대한 손실이 없이도 임상시험에의 참여를 거부하거나 임상시험 도중 언제라도 중도에 참여를 포기할 수 있다는 사실
14. 모니터요원, 점검을 실시하는 자, 심사위원회 및 식품의약품안전청장은 피험자의

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

15. 피험자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며, 임상시험의 결과가 출판될 경우 피험자의 신원은 비밀 상태로 유지될 것이라는 사실

16. 피험자의 임상시험 지속 참여 의지에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보가 수집되면 적시에 피험자 또는 대리인에게 알려질 것이라는 사실

17. 임상시험과 피험자의 권익에 관해 추가적인 정보를 얻고자 하거나 임상시험과 관련이 있는 손상이 발생한 경우에 접촉해야 하는 사람

18. 임상시험 도중 피험자의 임상시험 참여가 중지되는 경우 및 해당 사유

19. 피험자의 임상시험 예상 참여 기간

20. 임상시험에 참여하는 대략의 피험자 수

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

6.3 동의서 관련 행정 업무

동의서는 임상시험심사위원회(IRB)로부터 승인을 받은 후에만 사용할 수 있으며, IRB로부터 피험자 동의서를 승인 받는 것은 시험자의 의무이다.

주로 의뢰자가 2항의 요건에 맞추어 동의서 초안을 작성하여 시험자에게 제공하면, 시험자가 각 시험기관의 상황에 맞추어 수정한 후, IRB의 승인을 받는다. 시험자의 동의서 검토 및 IRB의 승인 과정동안 의뢰자가 제공한 동의서 초안이 변경되는 경우, 피험자에게 동의를 받기 전에 의뢰자에게 이 내용을 알려 승인을 받아야 한다.

또한, 임상시험을 진행하는 동안에 임상시험 방법이 변경되거나 안전성 관련 정보가 갱신됨으로써 동의서가 개정되는 경우가 있을 수 있다. 이러한 경우에도 IRB의 승인을 받은 후에만 개정된 동의서를 사용할 수 있으며, 이 변경이 환자의 지속적인 임상시험 참여 결정에 영향을 줄 수 있는 경우에는 진행 중인 모든 환자로부터 새로운 동의서를 이용하여 동의를 받아야 한다.

6.4 동의서 취득 과정

피험자 동의서는 다음과 같은 과정으로 취득된다.

- 1) 환자의 질환 및 과거 병력을 검토하여 환자가 시험에 적합할 가능성이 있으면 시험자 및/또는 동의서 취득 담당자는 관련 법규 및 규정에서 요구되는 동의 관련 모든 사항을 피험자나 법적대리인에게 설명한다.
- 2) 시험참여에 동의하는 경우 피험자 또는 법적 대리인은 동의서에 서명한다.
- 3) 시험자 및/또는 동의를 취득 담당자도 동의서에 서명한다.
- 4) 동의 설명문을 포함하여 동의서 1부를 복사하여 원본은 시험자가 보관하고 사본은 피험자가 보관하도록 한다.

동의서에 서명을 받기 전에는 임상시험과 관련된 어떠한 행위를 해서도 안된다.

그러나, 어떤 임상시험에서는 피험자가 임상시험에 참여하기 전에 동의를 얻는 것이 불가능할 수도 있다. 예를 들어, 뇌 손상이나 심장 손상 같은 생명이 위태로운 피험자를 대상으로 하는 임상시험에서는 피험자 본인이 치료 전에 동의서를 작성할 수 없을 뿐 아니라 치료 시작 전에 피험자의 법적 대리인이 누구인지 확인하고 동의를 받을 시간이 없는 경우도 있다. 종종 이러한 임상시험은 IRB의 승인을 받아 사전 동의를 받는 것이 면제되기도 하지만, 사후에라도 피험자 또는 법적대리인으로부터 동의를 받아야 하며, 동의를 받지 못하는 경우 임상시험을 중단하여야 한다.

위와 같은 임상시험에서 IRB에서 사전 동의 취득 면제 또는 예외를 결정하기 위해서는 다음 사항이 문서화되어야 한다:

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

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

동의서는 임상시험에서 피험자의 권리와 안전, 복지를 보장하기 위한 장치이며 동의를 취득하는 과정은 임상시험을 진행하는데 복잡하고도 중요한 부분이다. 동의서가 적절한 과정에 따라 취득되었는지를 가려내고 즉시 바로잡을 수 있도록 하기 위해서는 동의서와 그 절차에 관한 충분한 지식과 경험을 가지고 있어야 한다. 이를 위해 Auditor는 관련 규정 및 법규를 숙지해야 한다.

요점 정리

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

참고문헌

1. ICH-GCP
2. 의약품임상시험관리기준

제7장 이상반응 보고

학습목표

임상시험중 발생할 수 있는 이상반응 보고의 중요성을 이해하고, 이상반응을 수집, 평가, 및 보고하기 위하여 필요한 개념을 이해한다.

- 이상반응과 관련된 용어의 정의를 정확히 설명할 수 있어야 한다.
- 의뢰자와 시험자의 안전성 보고 의무를 설명할 수 있어야 한다.
- 식약청에의 신속보고 요건 및 절차를 이해하고 적용할 수 있어야 한다.
- 이상반응 보고와 관련하여 실제 임상과 임상시험 간의 차이를 이해할 수 있어야 한다.

임상시험 중 이상반응을 모니터링 하는 것은 임상시험에 참여한 피험자들을 보호하기 위해서 뿐만 아니라, 시판된 후에 환자를 보호하고 약물사용에 적정을 기하기 위해서도 매우 중요하다. 임상시험에서 이상반응 및 안전성 모니터링은 의뢰자 및 시험자가 가장 주의를 기울이는 업무이지만, 이상반응의 종류, 시험약의 특성 및 임상시험의 특성에 따라 신속 보고되어야 하는 이상반응의 범위가 다르고, 회사마다 조금씩 다른 안전성 관리 체계를 가지고 있기 때문에 시험자가 정확하게 수행하기 어려운 업무 중 하나이다.

7.1 정 의

이상반응은 ICH 가이드라인과 미국, EU 등 다른 나라의 규정, 국내 규정, 그리고 각 시험계획서에 따라 여러 정의들이 사용되기도 하지만, ICH 및 국내 규정에 명시된 기본적인 정의를 기준으로 설명하고자 한다.

7.1.1 이상반응 (Adverse Event, AE)

임상시험에 사용되는 의약품을 투여 받은 피험자에서 발생한, 바람직하지 않고 의도되지 않은 증후(sign, 예 실험실적 검사치의 이상), 증상(symptom), 질병을 말하며, 해당 임상 시험에 사용된 의약품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.

전 세계적으로 인정되고 있는 위의 정의를 보면, 안전성보고 목적에 맞는 이상반응으로 간주되기 위해서는 바람직하지 않거나 의도되지 않은 사례로서 의약품에 “노출된 후”에 일어나야 한다는 것이다. 어떤 시험계획서에서는 “임상시험과 관련된” 바람직하지 않거나 의도되지 않은 사례로 좀 더 광범위하게 정의하기도 하는데, 이 경우에는 시험약에 노출

되기 이전에 발생한 의도되지 않은 사례도 포함될 수 있다. 최근의 시험계획서에서는 보통 "baseline으로부터의 변화"로 이상반응을 정의하는 경우가 많다.

7.1.2 이상약물반응 (Adverse Drug Reaction, ADR)

임상시험에 사용되는 의약품의 임의의 용량에서 발생한, 모든 유해하고 의도되지 않은 반응을 말한다. 여기서 "반응"이라 함은 적어도 의약품과 이상반응과의 관련성이 있을 수 있다는 합리적인 가능성, 즉 관련성을 완전히 배제할 수 없음을 의미한다.

임상시험에서 시험자 또는 의뢰자가 시험약과의 타당한 인과관계가 있다고 판단한 이상 반응을 식약청에의 보고목적상 모두 이상약물반응으로 간주할 수 있다. 여기서 "타당한 관련성"이라 함은 일반적으로 원인적인 또는 결과에 기여하는 관계를 시사하는 증거나 그럴듯한 논거가 있는 경우를 의미한다.

7.1.3 중대한 이상반응/이상약물반응 (Serious AE/ADR)

임상시험에 사용되는 의약품의 임의의 용량에서 발생한 이상반응 또는 이상약물반응 중에서 다음 중 하나에 해당하는 경우를 말한다;

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

즉각적으로 생명을 위협하거나 사망의 초래 또는 입원을 필요로 하는 경우가 아니더라도 환자를 위태롭게 하거나 위에서 열거한 증상이 발생되지 못하도록 조치가 필요한 중대한 의학적 사건의 경우에는 보통 중대한 이상반응으로 간주되어야 한다. 이에 대한 예로서는 알레르기성 기관지 수축으로 인한 집이나 병원 응급실에서의 집중 치료, 혈액 질환이나 입원을 초래하지 않는 발작, 약물 의존성 또는 약물 남용으로 발전되는 경우에 해당된다.

여기서, "생명을 위협(life-threatening)"한다는 의미는 시험자 판단에 환자가 그 사건의 발생시점에서 죽음의 위협에 놓여 있다는 의미이며, 만약 더 심각해지면 죽을 수도 있다는 가정적인 것이 아니다. 또한 "불구 (Disability)"의 의미는 환자가 일상생활의 기능을 수행하는 능력을 실제로 할 수 없게 만드는 심각한 경우를 말하며, 불구의 정도가 영구적일 필요는 없다.

"중증(severe)"과 "중대함(serious)"은 동의어가 아니며 그 의미의 혼동이나 오해를 방지하기 위하여 다음과 같이 설명된다.

"중증(severe)"이라 함은 특정한 반응의 강도를 설명하기 위하여 종종 사용되며(예: 경증,

중등증, 또는 중증의 심근경색증), 그 반응 자체는 의학적 중요도가 비교적 경미할 수 있다 (예: 중증의 두통). 이에 반해 "중대함(serious)"은 이상반응의 결과 또는 취해진 조치가 보통 환자의 생명이나 기능을 위협하는 사건과 관련이 있으며, 중대성(seriousness) 여부는 식약청에의 안전성 보고 의무를 규정하는 기준이 된다.

7.1.4 예상하지 못한 이상약물반응 (Unexpected Adverse Drug Reaction)

이용가능한 의약품 관련 정보(예: 임상시험자자료집 또는 의약품의 첨부문서)에 비추어 그 성질(nature) 또는 심한 정도(severity)가 일치하지 않는 이상약물반응을 말한다.

신속보고의 목적은 식약청과 시험자 및 기타 관계자로 하여금 중대한 이상반응에 대한 새롭고 중요한 정보를 알게 하기 위함이다. 그러므로 신속보고는 일반적으로 이전에 관찰되지 않았거나 보고되지 않은 이상반응을 포함하며, 예상된 것과 예상되지 않았던 이상반응을 어떻게 정의할 것인지에 대한 기준이 필요하다 (의약품의 약리학적 특성으로부터 예견되는 것에 기초한 것이 아니라, 이미 관찰된 사실로부터 예상된 것과 예상되지 않은 것을 구분한다).

이상반응이 예상된 것인지 아닌지를 결정하게 되는 기준이 되는 근거는 다음과 같으며, 이러한 관련문서가 수정될 때까지는 추가적인 이상반응의 발생에 대해서는 신속보고가 필요하다.

- 그 나라에서 아직 시판허가를 받지 않은 의약품에 대하여는 그 회사의 임상시험자자료집(Investigator's Brochure)이 그 나라의 근거문서가 된다.
- 이미 보고되고 알려진 중대한 이상약물반응 중 그의 특이성 (specificity)이나 심한 정도 (severity)에 관하여 추가되는 중요한 정보는 예상되지 않았던 사실로 볼 수 있다. 예를 들어 임상시험자자료집에서 기록한 사실보다 더 특이적이고 더 심한 사건들은 예상되지 않았던 것으로 간주된다. 그 예로는 (1) 급성신부전증이 이상약물반응으로 알려진 경우 간질성 신장염이라는 새로운 보고가 있는 경우 (2) 처음 돌발성 간염 보고이후 간염이 보고된 경우를 말한다.

7.2 시험자의 보고의무

KGCP 제20조 "안전성 관련 사항의 보고"에 의하면, 시험책임자는 시험계획서나 임상시험자자료집 등에서 즉시 보고하지 않아도 된다고 명기한 것을 제외한 "모든 중대한 이상반응"을 즉시 의뢰자에게 알려야 하고, 시험계획서에 기술한 기일 내에 문서로 상세한 내용이 포함된 추가 보고를 하여야 한다. 또한 안전성 평가에 매우 중요하다고 시험계획서에서 명시된 "이상반응이나 실험실검사치의 이상 등"에 대하여 시험계획서에서 정한 기간 및 보고 방법에 따라 의뢰자에게 보고하여야 한다.

일반적으로 의뢰자는 시험자에게 시험계획서에서 정의된 이상반응 및 중대한 이상반응의 발생에 대해 모든 환자평가 시점에서 평가하도록 요구한다. 모든 이상반응 및 중대한 이상반응은 환자가 자발적으로 보고했든, 질문을 통해 알게 되었든, 또는 이학적 검사나 실험실적 검사 또는 다른 방법으로 확인이 되었든, 환자의 진료기록과 증례기록서(Case Report Form, 이하 “CRF”)에 기록되어야 한다.

시험자는 각 이상반응에 대해 일반적으로 다음과 같은 내용을 기록하여야 한다: 이상반응의 정확한 특성/기술, 발현일, 소실일, 심한 정도/강도, 치료가 필요한 지의 여부, 그런 경우 치료나 조치의 내용, 그 결과(환자가 이상반응으로부터 회복되었는지 여부), 시험약과의 인과관계, 중대한 이상반응에 해당하는지 여부.

중대한 이상반응에 해당하는 경우에는 시험자는 매우 신속하게(보통 24시간 이내) 의뢰자에게 보고해야 한다. 이는 1) 임상시험에서 환자의 안전을 지속적으로 확보하기 위해서이고, 2) 식약청의 보고요건을 충족하기 위해서이다.

시험자는 이상반응을 의뢰자에게 보고할 뿐만 아니라, 해당 임상시험심사위원회 (Institutional Review Board, 이하 “IRB”)의 요건에 따라 이를 IRB에도 보고해야 한다. 의뢰자와 마찬가지로, IRB에 따라 모든 중대한 이상반응을 보고할 것을 요구하는 경우도 있고, 중대하고 시험약과 관련성이 있고 예상하지 못한 이상반응만을 보고하도록 하는 경우도 있다. IRB는 어떤 것을 언제까지 보고하여야 하며, 보고 메카니즘이 어떠한 지에 대해 시험자에게 알려주어야 한다. 무엇보다도 시험자가 해당 IRB의 규정을 잘 알고 이에 따라 IRB에 보고하는 것이 중요하다.

또한, 시험자는 의뢰자로부터 해당 시험약에 대한 “안전성 관련 사항에 대한 정보”(4. 의뢰자의 보고의무 참조)를 전달받을 수 있다. 이러한 안전성 정보를 받는 경우에는 이를 IRB에 제출해야 한다.

7.3 의뢰자의 보고의무

KGCP 제39조 “안전성 관련 사항에 대한 정보”에 의하면, 의뢰자는 임상시험에 사용되는 의약품의 안전성에 대한 평가를 지속적으로 실시하여야 하며, 피험자의 안전, 임상시험의 실시, 또는 IRB의 결정사항을 변경할 만한 안전성 관련 사항에 대한 정보를 입수한 경우, 관련된 시험자 및 식약청장에게 이를 신속히 보고하여야 한다.

또한 KGCP 제40조 “이상약물반응의 보고”에 의하면, 의뢰자는 다른 관련된 시험자, IRB 및 식약청장에게 중대하고 예상하지 못한 모든 이상약물반응을 의뢰자가 보고받거나 처음 알게 된 날로부터 15일 이내 (역일)에 가능한 한 빨리 보고하여야 한다. 특히, 사망을

초래하거나 생명을 위협하는 경우에는 보다 신속히 알려야 하며, 의뢰자가 처음 알게 된 날로부터 7일 이내 (역일)에 가능한 한 빨리 보고하여야 하고, 상세한 정보를 최초 보고 일로부터 8일 이내(역일 기준)에 추가로 보고하여야 한다. 또한 의뢰자는 위의 보고와 관련하여 추가적인 안전성 정보를 해당 이상약물반응이 종결(해당 이상약물반응의 소실 또는 추적조사의 불가 등)될 때까지 주기적으로 보고하여야 한다. 식약청에 이상약물반응을 보고할 때는 식약청 서식에 의한 “이상약물반응보고서”(부록1)에 시험자로부터 보고받은 내용을 첨부하여 제출하여야 한다.

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

이상반응의 보고를 위한 최종 기술 및 평가에 대한 정보는 위의 보고기한 내에 얻지 못할 수 있다. 그러나 정해진 보고기한 내에 아래와 같은 최소한의 정보를 포함하여 최초 보고를 해야 한다.

- 이상약물반응이 발생한 환자 (Identifiable patient)
- 의심이 가는 약물 (Suspect medicinal product)
- 정보 제공자 (Identifiable reporting source)
- 중대하고 예상되지 않은 이상약물반응 (Event or outcome identified as serious, unexpected, and reasonably suspected)

추적조사 정보는 적극적으로 조사하고, 얻어지는 대로 제출되어야 한다.

의뢰자는 시험전반에 걸쳐서 안전성 자료를 검토할 필요가 있다. 만약 타당한 안전성 문제가 있는 경우에는 적절히 보완을 해야 한다. 예를 들면, 시험계획서를 수정하거나 중대한 안전성 문제가 있는 경우 시험을 중단할 수도 있다. 약물에 대한 모든 안전성 자료에의 접근은 의뢰자만이 가능하다는 점을 명심해야 한다. 시험자와 IRB는 해당 시험기관 또는 관련되어 있는 다른 시험기관으로부터 보고된 안전성 자료에 대해서만 알 수 있다. 따라서 안전성보고가 생성되었을 때 이를 신속하고 완전하게 검토하는 것은 의뢰자의 몫이다.

의뢰자는 추가적으로 여러 임상시험에서 발생한 이상반응을 보고할 책임도 있는데, 동일한 약물에 대해 임상시험을 진행하고 있는 모든 시험자들에게 모든 중대하고 시험약과 관련성이 있으며 예상하지 못한 이상반응을 알려주어야 한다. 식약청에 보고한 동일한 정보를 15일 이내의 동일한 기한 내에 시험자에게 보고해야 한다. 이러한 “안전성 관련 사항에 대한 정보”는 동일한 시험계획서로 시험을 수행중인 모든 시험자가 아니라, 해당 화

합물에 대한 시험을 수행하는 모든 시험자에게 보내져야 한다는 것에 유의해야 한다.

드문 경우, 발견된 이상소견이나 일련의 이상반응들로부터 중대한 안전성 문제가 확인되어 해당 시험약에 대한 임상시험을 계속 진행할 수 없게 되는 경우도 있다. 안전성 문제로 인해 임상시험을 중단하는 경우, 의뢰자는 식약청 및 해당 약물로 시험을 수행하는 모든 시험자들에게 이러한 결정을 즉시 통보해야 한다. 여기에는 현재 시험을 진행 중인 시험자 뿐 아니라 이전에 시험에 참여했던 모든 시험자가 포함된다. 이후 시험자는 안전성 문제로 시험이 중단되었음을 해당 IRB에 즉시 알려야 한다.

7.4 임상시험계획서에서의 안전성 보고에 대한 항목

모든 시험계획서에는 중대한 이상반응 및 중대하지 않은 이상반응을 모두 수집하고 보고하는 구체적인 계획이 포함되어야 한다. 시험계획서에 포함되어야 할 중요한 항목들은 다음과 같다;

- 이상반응의 정의
- 이상반응 수집기간
- 이상반응 CRF 페이지 작성방법 (심한 정도, 인과관계, 조치 등에 대한 정의)
- 중대한 이상반응의 정의
- 중대한 이상반응으로 간주되지 않는 입원
- 중대한 이상반응 신속보고에 대한 보고책임, 보고절차, 접촉할 의뢰자의 연락처
- 응급시의 멩검해제 절차
- 임신 보고절차

7.4.1 이상반응/중대한 이상반응의 정의

시험계획서에는 이상반응, 중대한 이상반응 등 식약청에의 보고를 위한 정의와 심한 정도, 시험약과의 인과관계, 조치 등에 대한 시험계획서내의 정의가 포함되어야 한다.

또한 중대한 이상반응으로 간주되지 않는 입원에 대해서도 정의가 되어야 한다. 일반적으로 증상의 악화와 관련이 없는 다음과 같은 사유로 인한 입원에 대해서는 중대한 이상반응으로 간주되지 않는다.

- 진단 또는 기존에 갖고 있던 질환에 대해 선택적인 수술을 받기 위한 입원 또는 입원기간의 연장
- 임상시험의 효과 측정을 위해 필요한 입원이나 입원기간의 연장
- 임상시험 대상질환에 대해 예정된 치료를 위한 입원이나 입원기간의 연장

응급실을 외래로만 방문한 경우는 입원에 해당하지 않는다.

7.4.2 이상반응 수집기간

시험계획서에는 이상반응을 수집할 시험기간을 명시해야 한다. 모든 이상반응 및 중대한 이상반응을 보고해야 하는 기간은 보통 환자동의서를 받은 이후부터 시작하여 실제 시험약(active or blinded)을 투여받는 시험기간과 시험계획서에 명시된 투여후 추적조사기간까지 계속된다.

임상시험 완료후의 추적조사 기간 설정에 대한 엄격한 기준은 없다. 시험계획서에는 각 피험자에 대해 투여가 완료된 후 어느 정도까지 이상반응을 모니터할 것인지 기간을 명시해야 한다. 시험후 추적조사 기간은 해당 임상시험약의 약동학적, 약력학적 특성을 근거로 결정해야 하며, 약물의 반감기 및 이전의 시험약에 대한 경험에 의해 영향을 받을 수 있다.

특히 독성이 지연되어 나타나거나 안전성 가설에 우려가 없는 경우에는 시험후 추적조사 기간은 최소한 5회의 반감기가 지날 때까지로 설정하는 것이 권고된다. 이러한 시험후 안전성 추적조사 기간은 30일로 정하는 것이 흔하다.

7.4.3 환자일지 및 기타 자료수집 도구

이상반응에 대한 정보가 도출될 수 있는 자료수집 도구 (예: 삶의 질에 관한 설문지, 환자일지)가 사용되는 경우에는 여기서 얻은 이상반응을 처리하는 방법에 대해 시험계획서에 명시해야 한다. 피험자들이 환자일지에 이상반응일 가능성이 있는 내용을 아무 곳이나 기록할 수도 있고, 관련된 정보를 정식으로 수집하는 것이 어려울 수도 있다. 예를 들어 환자가 시험약을 복용한 시간을 기록하면서 추가적으로 두통이라고 기록한 경우, 이상반응을 기록하도록 만들어 놓은 공간은 아니지만, 시험코디네이터는 이것을 CRF의 이상반응 기록 페이지에 기록하여야 한다.

7.4.4 시험 종료시 해결되지 않은 이상반응의 추적조사

임상시험 중 발생한 이상반응이 피험자가 시험을 종료할 때까지 해결되지 않는 경우가 있다. 시험계획서에는 이런 경우 어떻게 할 것인지를 명시해 놓아야 한다. 일반적으로, 시험계획서에서 설정한 투여 후 추적조사 기간이 지난 후에도 이상반응이 지속되는 경우에는 시험약과 관련성이 의심되는 중대한 이상반응만을 보고하도록 한다. 어떤 시험계획서에서는 시험후 생존정보 추적조사가 요구되거나 유효성 분석을 위해 시험 후 임상적 결과(질병경과로 인한 사망 등)에 대해 평가하도록 요구되는 경우가 있다. 이런 경우는 이상반응/중대한 이상반응으로 간주되지 않는다.

7.4.5 임신에 대한 보고

임신할 가능성이 있는 여성이 임상시험에 참여할 수 있도록 허용하는 경우에는 시험계획

서에 임신 사실과 임신의 결과를 보고하는 지침이 포함되어야 한다. 일반적으로 임상시험 중 임신이 된 경우에는 시험자로 하여금 출산할 때까지 또는 임신이 종결될 때까지 추적 조사를 하도록 요구한다. 보통 임신기간 동안 중간방문을 하도록 할 필요는 없으나, 피험자를 주기적으로 접촉하여 결과를 파악하여야 한다.

임신이 제외기준에 해당된다고 할 때 시험 중 임신이 발생한 경우, 임신 자체는 이상반응이나 중대한 이상반응으로 간주되지는 않는다. 그러나 사고로든, 치료를 위해서든, 또는 자발적으로든 유산이 된 경우에는 항상 중대한 이상반응으로 고려되어야 하고 의뢰자에게 신속히 보고해야 한다. 유사하게, 시험약에 노출된 여성 피험자가 출산한 아이가 선천적 기형/출생결함인 경우에는 중대한 이상반응으로 기록하고 보고하여야 한다. 의뢰자에 따라 모든 임신을 SAE처럼 신속보고를 요구하는 경우도 있다.

여성 피험자가 시험약을 투여받는 동안 임신이 되었거나, 시험약을 마지막으로 복용한 시점부터 특정한 기간 내에 임신에 된 경우에는, 대부분의 시험계획서에서는 결과를 추적조사하기 쉽도록 의뢰자에게 신속히 보고하도록 요구한다. 임신보고용으로 중대한 이상반응 보고서 양식을 그대로 사용하는 회사도 있고, 특별한 임신 보고서 양식을 사용하는 회사도 있다.

중요한 것은 임상시험 중 발생한 임신을 의뢰자에게 보고하고 이를 추적해야 한다는 것이다. 궁극적으로 의뢰자는 임신을 추적 조사할 책임이 있고, 시험자의 책임은 시험계획서에서 사전에 정의되어야 한다.

임상시험 중 시험에 등록된 남자환자의 여성배우자가 임신하게 된 경우 추적조사를 해야 하는 경우가 있다. 임신에 대한 추적조사는 전임상시험 그리고/또는 제1상 임상시험 자료에서 돌연변이나 기타 정자에 영향을 주는 경우 또는 약물자체가 정액으로 전달되는 경우에 제2상이나 제3상 임상시험의 시험계획서에 더 많이 포함되는 요건이다. 이러한 종류의 위험성은 시험계획서상에서 확인되어야 하고 환자동의서에 충분히 설명되어 있어야 한다. 이러한 경우가 발생한 경우에는 의뢰자는 임신에 대해 알게 된 때부터 가능한 한 빨리 임신한 여성을 모니터하고, 전체 임신기간과 분만할 때까지 추적조사를 해야 한다.

출생결함이 있는 경우에는 아이에 대해서도 명확한 진단이 내려질 때까지 추적조사를 해야 한다. 발생과정의 이상에 대한 정보를 수집하기 위해 어떤 회사들은 분만후 6개월까지 추적조사하기도 한다.

7.4.6 신속보고 시기

의뢰자는 시험자가 중대한 이상반응을 시기적절하게, 보통 24시간 이내에 보고해 주기를 요구한다. 상세정보를 모두 얻지 못하더라도 중대한 이상반응 사례를 가능한 한 신속하게 의뢰자에게 보고하는 것이 가장 중요하다. 추가적인 상세정보는 이후 가능해지면 보고할

수 있으며, 추가적인 정보를 얻기 위해 최초보고를 지연시켜서는 안 된다.

시험자는 보통 이상반응이 발생하고 얼마의 시간이 지난 후에야 그 사실을 알게 된다. 시험자가 피험자의 주치의가 아닌 경우에는 특히 그렇다. 시험기관은 피험자가 다음번 방문을 하거나 이상반응 때문에 약속된 방문을 하지 않은 경우해야 비로소 발생사실을 알게 되는 경우가 많다. 그러나 시험자는 이상반응을 알게 된 때로부터 가능한 한 빨리 의뢰자에게 알려야 한다.

7.4.7 응급시의 맹검 해제

일반적으로 맹검을 해제해야 할 의학적 사유나 안전성과 관련된 사유(예: 중대한 이상반응을 치료하기 위해 맹검정보가 필요한 경우)가 없는 한, 임상시험 중에 맹검을 해제하는 것은 허용되지 않으며, 맹검을 해제해야 할 상황과 그 절차에 대해 시험계획서에 명확히 기술해야 한다.

가능하면 시험자는 맹검을 해제하기 전에 의뢰자(의학모니터)를 접촉하는 것이 권고된다. 이렇게 함으로써 시험자와 의뢰자가 해당 상황에 대해 함께 협의하고 결정을 내릴 수 있다.

7.5 시험약과의 인과관계 평가

임상시험 중 발생한 이상반응은 그 인과관계를 분석하여야 한다. 개별 증례의 인과관계 평가에 대해 국제적으로 표준화된 정의는 아직 없다. 인과관계의 평가는 궁극적으로는 집합적인 데이터에 대한 의뢰자의 분석에 근거한다. 그러나 시험자들도 얻어진 정보와 최선의 판단을 근거로 인과관계를 평가하여 CRF에 기록하도록 요구하고 있다. 시험자 또는 의뢰자에 의해 시험약과의 인과관계가 의심되는 모든 경우를 이상약물반응으로 간주한다.

시험계획서에 따라 "관련성이 명백함", "관련성이 많음", "관련성이 의심됨", "관련성이 적음" 또는 "관련성이 없음"과 같이 많은 용어와 단계가 사용된다. "그럴듯한 관계(plausible relationship)", "의심되는 인과관계(suspected relationship)" 또는 "인과관계가 배제될 수 없다(causal relationship cannot be rule out)" 등도 사용되나, 현재 표준화된 국제 명명법은 없다.

CIOMS VI Working Group에서 임상시험 안전성정보 관리에 대한 지침을 마련 중이며, 중대한 이상반응에 대한 인과관계를 타당한 가능성이 있는지 여부만을 근거로 간단히 "관련있음" 또는 "관련없음"으로 이분화하여 판단하도록 권고할 예정이다.

시험자가 인과관계를 평가할 때는 여러 가지 요인들을 근거로 해야 하는데, 시험약의 사

용과 이상반응과의 그럴듯한 인과관계를 뒷받침하는 것으로 일반적으로 인식되는 것들은 다음과 같다;

- 1) 기대한 시간에 이상반응이 나타난 경우 (예: 1형 알러지 반응이 투여 몇 일후 나타난 경우, 투여 몇 년 후 암이 발생한 경우)
- 2) 노출되기 전에는 이상반응과 관련된 증상이 없었던 경우
- 3) 투여중지시 사라지거나(positive dechallenge), 재투여시 다시 나타난다(positive rechallenge)는 증거가 있는 경우
- 4) 이상반응과 이미 정립된 약물의 약리학적/독성학적 효과가 일치하는 경우, 또는 백신의 경우 이미 정립된 감염이나 손상의 면역학적 메카니즘이 일치하는 경우
- 5) 이상반응이 이미 알려진 동일 계열의 다른 약물의 효과와 일치하는 경우
- 6) 전임상연구, 임상시험, 그리고/또는 약물역학적 연구에서 이를 뒷받침할만한 다른 증거가 있는 경우, 그리고
- 7) 이상반응에 대해 다른 대체할 만한 설명이 없는 경우 (예: 이상반응을 유발할 수 있는 다른 병용약제가 없는 경우; 병행하는 질환이나 이전에 갖고 있던 질환이 없는 경우)

여기서 투여중지(dechallenge) 및 재투여(rechallenge)는 매우 명확한 테스트이긴 하지만, 시험계획서에서 허용하지 않으면 그렇게 해서는 안 된다. 시험자가 시험약을 중지하는 것(dechallenge)은 적절하다고 판단되면 어느 때라도 가능하지만, 시험계획서상 허용하지 않는 한, 또는 의뢰자가 동의하지 않는 한, 다시 투여를 시작(rechallenge)해서는 안 된다.

개별 이상반응 증례의 인과관계 평가와 관계없이, 축적된 약물에 대한 경험에 비추어 모든 이상반응 보고 내용을 평가하고, 새로운 안전성 정보임을 확인하여 시험자와 해당 정부와 신속하게 의사소통하는 것은 의뢰자의 책임이다.

요점 정리

- 피험자의 안전이 임상시험에서는 가장 중요하다.
- 이상반응 보고에 있어서 실제 임상과 임상시험 간에 차이가 있다.
- 이상반응 보고에 있어 사용되는 정의들은 법적인 것이며 임상적인 정의가 아니다.
- 중대하고 시험약과 관련이 있으며 예상하지 못한 이상반응은 식약청에의 신속보고가 요구된다.
- 시험약에 대한 모든 임상시험 시험자들은 중대하고 시험약과 관련성이 있으며 예상하지 못한 모든 이상반응에 대한 정보를 받아야 한다. 의뢰자는 이러한 요건에 해당되는 모든 이상반응에 대해 "안전성 관련 사항에 대한 정보"를 각 시험자에게 보내야 한다.
- 시험자는 이러한 "안전성 관련 사항에 대한 정보"를 의뢰자로부터 받으면 해당 IRB에

통보해야 한다.

- 중대한 이상반응은 의뢰자에게 즉시(보통 24시간 이내) 보고해야 한다.
- 시험계획서에는 이상반응을 수집, 평가, 및 보고하는 명확한 지침이 포함되어야 한다.

참고문헌

1. ICH Guideline “Good Clinical Practice” (E6)
2. ICH Guideline “Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting” (E2A)
3. 의약품 임상시험 관리기준
4. 임상시험 이상반응 보고지침
5. The CRA’s Guide to Monitoring Clinical Research, Karen E Woodin
7. Good Clinical Practice: A Question & Answer Reference Guide

별첨

의약품 임상시험관리기준 “이상약물반응보고서” 서식 및 임상시험 이상반응 보고지침
“이상약물반응 신속보고” 서식

제8장 점검자(Auditor)의 역할 및 자질

학습목표

- 점검자(Auditor)의 역할과 자질을 이해하고 설명할 수 있어야 한다.
- 점검(sponsor audit) 업무와 임상시험(Clinical Research) 업무 차이를 이해하고 설명할 수 있어야 한다.

CRA들을 대상으로 한 설문조사에 의하면 놀랍게도 매우 많은 CRA들이 점검에 대해 매우 긍정적이 태도를 보여주고 있다. 그러나, 아직도 일부는 점검자(auditor)를 까다롭고, 감시자나 검열자 정도로 여기고 있다. 전반적으로 긍정적으로 여기고 있고, 많은 기회가 있음에도 더 많은 CRA 들이 점검업무로 이동하지 않는 이유는 아직도 그 역할을 부정적으로 생각하고 있기 때문이다.

8.1 점검자(Auditor)의 정의 및 역할

점검자(Auditor)는 임상시험의 신뢰성 보증을 위하여 의뢰자를 대신하여 관련 규정이나 표준 작업 지침서에 따라 수행되고 있는지를 체계적, 독립적으로 조사를 실시하는 자이다.

흔히 임상시험 점검자로서 필요한 주요 자질을 "세부 사항까지 살펴보는 관찰력", 규정 및 관련 지침에 대한 지식/기억력 이라고 생각한다. 그러나, 점검자의 역할은 계획서의 개발부터 최종보고서까지의 일련의 개발 과정에서의 자료의 질을 보장하기 위한 시스템들을 검토하고 이들 시스템이 적절히 운영되었음을 확인하는 것이다. 일반적으로 임상시험 점검이라 하면 서로 다른 다양한 영역에 대한 점검을 포함하는데, 특정 시험의 기본 문서 점검, 일부 시험기관 점검, 임상시험수탁기관의 점검, 중앙검사실 및 특정 시설의 점검, 컴퓨터 시스템 점검, 프로그램/시스템 제공사 점검, 데이터베이스 점검, 시험보고서 점검, 보건당국 제출 자료 점검 등이 있다.

자료의 보증(Quality Assurance)은 자료의 관리(Quality Control)와 혼동해서는 안된다. QC는 해당 업무를 수행하는 측, 즉, 모니터, 시험자, 자료관리자 등이 수행해야 하는 것이고, 업무진행 중에 이를 실시하기 위한 표준업무지침이 제공되어야 한다. QA는 QC와 점검을 모두 아우르고 있다. 그러나, 점검은 QC가 제대로 수행되었는지를 확인하는 것이다.

대부분의 회사에서는 점검업무 인력이 매우 제한적이므로, 주로 임상개발단계의 시스템과 절차를 점검하는데 역점을 두고 있다. 이들은 실제로 업무가 SOP 등에 따라 수행되었는지 검토하고, 해당 요건에 따라 절차를 보다 효과적으로 잘 수행할 수 있도록 제안을 한다. 일반적으로 생각하는 것과는 달리, 점검자들은 절차를 가능한 간단하게 하도록 돕는다. 사실 이것이 더 많은 실수를 줄이는 최선이기 때문이다.

점검부서에서는 점검 이외에도 시험자와 모니터 교육, 점검 발견사항에 대한 조언을 제공하는 일들을 한다. 일반적으로 점검자는 객관적 입장을 지키기 위해선 임상시험과 독립적인 위치에 있어야 한다는 데는 모두 동의한다. 그러나 반드시 임상시험개발 절차 밖에 있어야 할 필요는 없다고 본다. 여러 기관에서, 점검 기능을 임상시험개발 절차에 통합시켜 점검 역할 이외에도 자문의 역할을 하게하고 있다. 이 두 역할은 공동의 목표를 위해 일을 하고 있으며, 점검업무는 이러한 목표를 달성하기 위해 중요한 역할을 하고 있다.

임상시험 점검 업무기능은 임상개발절차 뿐 아니라 GLP 와 GMP 와 같은 다른 영역과도 연계하여 전체적인 관점을 갖고 있다 오늘날엔 많은 점검자들이 ISO 9000에 대한 교육을 받으며 기본 원칙을 임상개발영역에도 적용할 수 있을 것이다.

8.2 임상시험 점검(Study Audit)

8.2.1 점검계획

점검계획에는 점검의 목적과 이를 달성하기 위한 절차 및 기관선정기준(시험자 최대 모집 기관, 중단 기관, 중대한 이상반응 보고기관 등)과 선정된 기관을 기술한다. 이렇게 작성된 점검계획은 관련자들과 사전 논의를 하게 되고, 우수한 점검자는 모든 절차를 투명하게 실시하고, 결과에 대해서도 관련자들도 알 수 있게 한다.

8.2.2 기관 점검 실시

사무실에서 기본문서 검토를 마친 후, 실시기관 점검을 실시하게 된다. 실시기관 점검은 보통 시험자와 연구진에게 점검의 배경과 앞으로 진행 절차를 설명하는 사전 회의로 시작하게 된다. 회의 후 점검자는 시험자와 시험에 참여했던 사람들을 대상으로 피험자모집 절차, 동의절차, 시험절차 진행 등에 대한 면담을 실시한 후, 시험기간 문서 및 몇몇 피험자에 대한 근거문서 대조 작업을 수행한다. 그 밖에 시험약물의 보관 상태, 시설, 관리문서 점검을 실시하고, 시험에 사용되었던 기타 장비나 시설 등을 살펴보고 관련 문서를 검토한다. 관련 문서와 시설을 모두 검토한 후에는 시험자와 종료 미팅을 하면서 지적된 사항과 개선을 위한 방법 등을 제시하면서 시험기관에서의 점검절차를 마무리한다.

8.2.3 보고서 작성

점검 후에는 점검보고서를 작성해야 하는데 작성시한은 회사마다 다르나 통상 1~2 주

이내에는 점검보고서를 작성하여 점검을 받았던 측에 제공하여, 지적사항에 대한 답변과 정정 또는 개선을 위한 실시계획을 받게 된다. 개선 실시 계획 까지 포함된 최종보고서는 관리책임자 들에게 까지 배포된다. 어느 회사의 경우에는, 관리 책임자들이 각각의 시험 점검보고서를 보지 않고 주요 사항만 정리해서 보고 싶어하는 경우도 있다.

일단, 모든 절차가 마무리되면, 점검확인서(Audit Certificate)를 발행하고 시험보고서에 포함하게 된다. 어떤 회사의 경우에는 수정 작업이 모두 완료된 후에야 점검확인서를 발행하기도 한다. 그러나 점검확인증에는 점검이 실시되었음을 확인하는 것이지 해당 기관의 준수 상태까지는 확인할 수 없다.

8.3 점검자의 자질

8.3.1 전공/인성

계약회사의 대부분의 임상시험 점검자는 보건학, 이과학 관련 전공자로 기본적인 요건은 CRA 와 유사하다. 그러나 많은 회사들이 GLP/GMP QA 또는 임상시험에 대한 경험이 있는 자를 선호한다. 점검자로서의 필요한 신뢰도를 갖기 위해서는 충분한 경험과 성숙한 인격이 우선시된다.

8.3.2 개인 역량(대인기술/의사소통 기술 등)

대부분의 회사에서 점검자들은 매우 높은 위치의 관리자에게 보고를 하므로 그들의 보고는 매우 쉽게 각인되고 영향이 크다. 따라서 점검자는 신중하고 유능해야 한다. 그렇지 않으면 쉽게 신뢰를 잃어버릴 수도 있다. 또한 점검자는 세세한 사항까지 살피는 세심함 이외에도, 우수한 의사소통기술, 대인기술, 문제해결능력 및 유머감각까지 갖고 있어야 한다. 점검 중에 점검을 귀찮아하는 이들의 부정적 태도에 영향을 받지 않으려면 자심감과 유머감각은 필수사항이다. 또한 점검자는 점검을 받는 이들이 얼마나 나약감과 불안감을 느끼고 있는지 이해해야 한다. 우수한 점검자들은 점검절차를 착수하기 전에 항상 점검을 받는 이들을 편한 상태가 되게 해주는데 이는 매우 중요한 기술이며 모든 점검자가 이러한 능력을 갖고 있는 건 아니다. 시험자들은 점검자들이 그들의 업무에 얼마나 확신하는지 신경을 쓰지 않으나, 사소한 실수라도 만약 발견될 겨우 가차없이 비판을 하곤 한다. 점검자들도 사람이기에 실수는 있기 마련이고 이러한 점을 이해해야 한다.

8.3.3 상황판단력

점검자는 큰 그림을 볼 수 있어야 한다. 가끔 사소한 문제가 큰 문제를 일으킬 수 있다. 점검자는 해당 발견사항이 큰 그림에 있어 중요한지 아닌지를 신속하게 판단할 수 있어야 한다. 우수한 점검자는 문제점을 전체상황에 놓고 볼 수 있어야 하며, 현실적인 해결책을 제시할 수 있어야 한다. 이전에 점검자가 임상시험의 수행경험이 있다면 현실적인 해결책을 제시하는 것이 훨씬 쉬울 것이다.

8.3.4 관련 규정에 대한 지식

점검자는 관련규정이나 지침 및 임상시험에 대해 풍부한 지식을 갖고 있어야 한다. 하지만 그렇다고 해서 관련규정 모두를 외우고 있는 것은 아니며 필요한 정보를 어디서 찾아야 하는지를 알고 있어야 한다.

8.3.5 출장

점검자는 보통 지역 내에서 또는 세계적으로 활동을 한다. 이 업무는 어느 정도 출장이 요구된다. 그러나 사람들이 생각하는 것만큼 많은 건 아니다. BARQA에서 조사한 바에 의하면, 대부분의 점검자들은 업무시간의 25%를 출장에 소요한다. 이는 80%의 시간을 외근으로 보내는 CRA 들에 비하면 훨씬 적은 것이다

8.3.6 국제 점검자(International Auditor)

국제 점검자라면 다양한 언어로 점검을 할 수 있는 능력과 자심 감을 보유해야만 한다. 그러나 대부분의 기관에서는 다른 팀과의 협조가 점검 팀에게는 중요하기 때문에 점검관련 조직이 중앙화되어 있고 이러한 이유로 점검 조직이 위치한 국가의 언어만 사용하는 점검자가 많게 되는데, 이 경우에는 지역국가의 시험자와의 대화나 문서를 통역을 해줄 해당기관/지역의 모니터의 협조가 필수적이다.

8.4 점검업무의 다양성

시험자들은 종종 점검 업무를 모든 자료를 확인하는 지겨운 업무라고 여기지만 사실 점검자가 관여하는 업무는 매우 다양하다. 이러한 다양성이 많은 사람들을 오랜 기간 동안 점검업무에 종사하게 만드는 것이다.

점검업무는 임상시험개발과 관련한 업무와 이들이 어떻게 서로 연관되어 있는지 배울 수 있는 좋은 기회이다. 임상시험 점검은 모든 치료영역과 개발단계에 관여하고 계획과 수행의 차이에 대한 이해를 얻게 된다. 특정 문제에 대한 점검자의 경험은 미래의 시험계획에 유용하다. 단점이라면, 보통 임상시험을 책임지거나 깊이 관여를 하지 않으므로 CRA나 프로젝트관리자와 같은 수준의 지식을 갖지는 못한다는 것이지만, 반대로 문제점을 개선하기 위한 자문을 해주면서 이를 수행할 필요는 없다는 것을 장점으로 보는 이들도 있다.

점검업무와 프로젝트 수행의 주요 차이는 시간을 조절할 수 있다는 것이다. 임상시험에서는 안타깝지만, 중요하지만 막상 다급하지 않은 일들을 처리할 만한 시간이 충분하지 않으며, 자율성과 독립성이 다소 부족하다. 물론 이러한 것을 일부의 의견으로 볼 수도 있지만,

점검업무 영역은 업무를 비교적 독립적으로 계획할 수 있으며, 어느 정도의 자율성을 가

지고 조절할 수 있다는 장점이 있다. 점검자(Auditor) 들은 임상시험 담당자들만큼 시간에 쫓기는 부담감은 없지만, 그 대신, 다양한 치료군, 다양한 임상시험을 바꾸어 가야하고, 시험기관 점검에서 기관 점검, 컴퓨터 시스템 점검까지 다양한 영역을 다루어야 하는 부담감이 있다. 따라서, 점검자는 다른 상황이나 요구에 적응하고 동화하는 능력이 필요하다.

8.5 점검자의 경력개발

경력개발 측면을 보면, 일부 점검자는 프로젝트 관리자, 국제 임상시험의 관리자 등의 보다 상위 직급의 임상시험 관리자 직으로 회귀하기도 하지만, 대부분은 점검업무를 지속하며 새로운 기술을 개발해 간다. 많은 점검부서는 상당히 수평적인 조직구조를 가지고 있다. 그러나 많은 회사에서 점검업무가 신약개발과정의 일부로 여겨지며 점검부서의 규모가 점차 지면서 서로 다른 직급의 점검자, 다양한 전문분야의 점검자가 늘어나고 있다.

요점정리

- 점검자(Auditor) 는 임상시험의 신뢰성 보증을 위하여 의뢰자를 대신하여 관련 규정이나 표준 작업 지침서에 따라 수행되고 있는지를 체계적, 독립적으로 조사를 실시하는 자임.
- 점검자는 점검 이외에도 시험자/모니터의 교육 및 개선방안에 대한 조언자 역할을 함.
- 점검자는 의사소통기술, 상황판단력, 충분한 경험 및 인성과 규정에 대한 지식이 필요함.

참고문헌

1. the Clinical Research Focus, Vol 10, No. 5, 22-24, July 1999

제9장 점 검(Audit)

학습목표

- 점검(Audit)의 종류 및 중요성에 대해 이해한다.
- 의뢰자에 의한 점검(sponsor audit) 절차를 이해하고 설명할 수 있어야 한다.

점검은 해당 임상시험에서 수집된 자료의 신뢰성을 확보하기 위해 실시되는 조사로 의약품임상시험관리기준(GCP)에서는 의뢰자로 하여금 임상시험의 신뢰성보증 및 임상시험자료의 품질관리 체계를 확립하고 유지하도록 명시하고 있다. 국내 임상시험에서 점검은 2000년 의약품임상시험관리기준이 ICH GCP 가이드라인 수준으로 개정되면서 그 개념 및 역할이 도입되기 시작하였고, 최근 다국가 임상시험에의 참여도가 높아지면서 임상개발 프로그램에서의 그 중요성이 점차 부각되고 있는 실정이다. 이에 본 장에서는 점검의 형태 및 절차와 함께 실태조사에 대해서 논의하고자 한다.

9.1 점검의 정의

임상시험은 임상시험계획서, 임상시험관리기준 및 기타 관련 규정에 따라 실시되어야 하며, 임상시험과 관련된 자료의 수집·기록·문서·보고 등에 관한 제반 사항이 임상시험관리기준과 관련규정을 준수하였음을 확인하기 위해 “임상시험의 신뢰성 보증(Quality Assurance, QA)”을 실시하여야 하며, 임상시험의 신뢰성 보증 체계에 따라 구체적으로 “임상시험자료의 품질관리(Quality Control, QC)”를 실시하여야 한다.

점검(audit)은 해당 임상시험에서 수집된 자료의 신뢰성을 확보하기 위하여 해당 임상시험이 계획서, 의뢰자의 표준작업지침서, 임상시험관리기준, 관련규정 등에 따라 수행되고 있는지를 의뢰자 등이 체계적·독립적으로 실시하는 조사로 정의되며(ICH GCP 1.6, KGCP 제1장제2조50호), 임상시험 중 일상적으로 실시되는 모니터링이나 품질관리의 수행과는 구분하여 독립적으로 실시되어야 한다. 이와 같은 점검은 점검 절차를 재현할 수 있도록 반드시 문서화 하여야 하며, 이를 점검기록(Audit Trail)이라고 한다.

점검은 임상시험을 관리하는 수단으로 활용될 수도 있는데, 점검을 통하여 임상시험이 적절한 윤리적 기준, 관련 규정, 법규 및 표준작업지침서에 따라 계획, 분석, 보고되고 있는지 평가할 수 있으며, 해당 임상시험에서 신뢰성 있는 자료를 제공하는지도 또한 판정할 수 있다. 또한 GCP 위반, 오류 등의 문제점 등이 발견될 경우 이에 대한 적절한 조치를 취하게 함으로써 추후 이와 같은 문제점이 재발되지 않도록 방지할 수도 있다. 즉, 일련

의 점검 과정을 통해 신약개발과정의 시스템 및 절차의 개선, 궁극적으로는 질 높은 임상 자료를 얻을 수 있는 것이다. 또한 점검과 실태조사는 그 결과에 따라 해당 임상시험의 용인여부 및 신약 승인여부가 판가름되는 중요한 단계이므로, 의뢰자는 임상시험에 관련된 사람이나 기능으로부터 독립된 자를 점검을 실시하는 자로 지정하여야 하며, 점검을 실시하는 자는 해당 임상시험을 점검하기에 적합한 지식을 가져야 하며, 적절한 훈련을 받고 이러한 내용을 문서로써 입증할 수 있어야 한다. 일반적으로 의뢰자의 점검은 의뢰자의 신뢰정보증(QA) 부서에서 실시하며, 이와 같이 의뢰자 내부 직원이 점검을 실시하는 경우 이 사람을 내부 점검자(internal auditor)라고 한다. 만일 의뢰자 내부에 신뢰정보증을 전담하는 부서가 없다면, 의뢰자는 임상시험수탁기관(CRO)에 의뢰하거나 전문가에게 의뢰하여 점검을 실시할 수 있는데, 이 경우 점검을 실시하는 자는 임상시험수탁기관 점검자(CRO auditor) 또는 독립적인 자문 점검자(consultant auditor)라고 한다.

점검은 점검을 실시하는 주체에 따라 임상시험의뢰자에 의한 점검, 임상시험심사위원회에 의한 점검, 식품의약품안전청에 의한 점검 즉 실태조사 등이 있으나 여기에서는 많이 접할 수 있는 임상시험의뢰자에 의한 점검과 실태조사에 대해서 알아보도록 한다.

9.2 임상시험의뢰자에 의한 점검(Sponsor Audit)

의뢰자에 의한 점검은 수직적(vertical) 점검과 수평적(horizontal) 점검으로 구분할 수 있다. 특정 임상시험에 대해 모든 절차를 평가하고 검토, 확인하는 것을 수직적 점검이라고 부르는데, 임상시험계획서, 임상시험실시기관, 임상시험결과보고서, 데이터베이스 등에 대한 점검이 이에 해당된다. 수평적 점검은 특정 임상시험보다는 시스템이나 절차에 대한 점검으로 정해진 기간 동안 임상시험관리기준, 표준작업지침서, 시스템과 절차 등이 해당 임상시험에 어떻게 적용되고 있는지를 평가하는 것이다. 의약품 안전성 보고체계, 모니터링, 자료관리, 임상시험담당 수행부서에 대한 점검이 시스템 점검에 해당된다. 시스템 점검은 시스템과 절차 등의 평가를 통해 각 영역에서 추가로 요구되는 사항을 확인하고 이를 개선시킬 수 있도록 하기 위한 방법을 결정하기 위해 실시하게 되지만 실질적으로 자주 시행되기는 어려운 점이 있다.

여러 형태의 점검 중 가장 많이 접할 수 있는 임상시험실시기관에 대한 의뢰자의 점검의 경우, 그 목적에 따라 2가지로 구분된다. 첫째, 임상시험실시기관에서 임상시험계획서 및 관련 규정에 따라 임상시험을 수행하고, 식품의약품안전청의 실태조사에 대비하여 시험과 관련된 모든 내용이 정리, 보관되어 있는지를 확인하기 위한 목적으로 실시하는 점검으로 이러한 점검을 “routine audit”이라고 한다. 둘째, 임상시험실시기관에서 임상시험의 준수(compliance)가 이뤄지지 않고 있음이 확인된 경우, 이를 입증하거나 문제가 없음을 재차 보증하기 위하여 임상시험실시기관에 대해 점검을 실시하게 되는데 이와 같은 점검을 “for-cause audit”이라고 한다.

의뢰자가 임상시험실시기관을 점검할 수 있는 권한은 시험자와 의뢰자 간의 계약 및 관련 규정에 근거한다. 계약서에는 의뢰자가 임상시험실시기관에 대한 점검을 실시할 수 있다는 사항에 대해 시험자가 동의한다는 내용이 일반적으로 기재되어 있으며, 관련 규정에는 다음과 같이 기재되어 있다.

- 21CFR312.56(a)(b)

(a) 의뢰자는 IND 하에서 진행되고 있는 모든 임상연구에 대해서 모니터해야 한다.

(b) 의뢰자는 시험자가 합의, 서명한 사항(FDA-1572), 임상계획 등을 준수하지 않음을 확인한 경우, 즉시 확실한 이행을 요구하거나 시험자에게 시험약의 배송을 중단하고 임상시험의 참여를 중단시킬 수 있다.

- KGCP 제43조(미준수)2항

모니터링이나 점검을 통하여 중대하고 지속적인 시험자의 미준수 사항이 확인된 경우, 의뢰자는 해당 시험기관의 임상시험 참여를 중지시키고, 이 사실을 식품의약품안전청에 게 보고하여야 한다.

9.2.1 Routine Audit

임상시험이 진행 중이거나 시험이 종료되었을 때 의뢰자는 routine audit을 실시할 수 있다. Routine audit의 실시 시점은 특정 피험자수가 등록된 후, 특정 피험자 등록율(%)에 도달했을 때, 특정 시점(예. 시험시작 3개월 후)에 도달했을 때 등으로 다양하게 설정할 수 있다. Routine audit은 신뢰성보증 부서에서 계획 하에 주기적으로 실시하게 되며, 시험이 진행되는 중에 드러나지 않았던 문제들이 이와 같은 routine audit을 통해 확인되고 수정될 수 있다.

9.2.2 For-Cause Audit

이 점검은 임상시험의 준수(compliance)가 이뤄지지 않고 있음이 확인된 경우, 이를 입증하거나 문제가 없음을 재차 보증하기 위하여 실시하는 점검이다. 따라서 이 경우, 특별히 위반한 것으로 예측되는 부분에 초점을 맞추어 점검이 실시될 것이며, for-cause audit 결과에 따라 다음과 같은 조치가 행해져야 한다.

- 위반 사항 없이 잘 준수되고 있는 것으로 확인된 경우, routine audit과 동일한 방식으로 처리될 것이다.
- 위반 사항은 발견되지 않았으나 미준수가 여전히 의심될 경우, 다른 팀이 점검을 위해 파견되거나, 식품의약품안전청에 이와 같은 내용을 보고하여 실태조사가 실시될 수 있도록 요청할 수 있다.
- 위반 사항이 발견된 경우, 이를 교정하거나 피험자의 등록을 보류 또는 시험이 중지될 수 있다. 이 경우, 신뢰성보증부서는 모니터요원, 허가담당부서와 협력 하에 식품의약품안전청에 이와 같은 사실을 보고할 수 있다.

9.2.3 점검 과정

임상시험을 점검하는 과정은 4단계 즉, (1) 모든 임상시험자료, 정보 및 관련 서류의 사내 평가(in-house audit), (2) 임상시험실시기관에 대한 현장 점검(onsite audit) 및 면담, (3) 모든 정보의 분석, (4) 점검 결과의 보고 로 분류할 수 있다. 일반적으로 내부 문서에 대한 점검은 임상시험실시기관에 대한 점검과 함께 실시되며, 이때 기본 문서들에 대한 확인을 하게 된다. 내부 문서의 점검은 실시기관에 대한 점검과 별도로 시행될 수 있다.

점검을 실시하는 자가 확인하는 사항은 다음과 같으므로 임상시험 모니터요원은 임상시험 실시기관(on site) 뿐만 아니라 사내(in-house)에서 임상시험기본문서파일(TMF ; Trial Master File)이 적절하게 정리·보존되어 있는지를 확인해야 한다.

<임상시험 자체에 대한 측면>

- 임상시험계획서를 준수하고 있는가?
- 임상시험관리기준 및 관련 규정에 따라 실시되고 있는가?
- 표준작업지침서에 따라 실시되고 있는가?
- 기본 문서가 적절하게 정리, 보존되고 있는가?
- 임상시험에 사용되는 의약품은 인수, 재고관리, 피험자별 투약 및 반납 등 관련 기록이 유지되며, 계획서에 따라 투여되고 관리되고 있는가?
- 맹검 코드가 적절하게 유지되고 개봉 시 절차를 준수하였는가?
- 중요한 계획서 위반사항이 있는가?
- 근거문서의 확인(SDV : source document verification)
- 임상시험모니터링은 적절하게 수행되었으며, 그 내용이 문서화 되었는가?
- 해당 임상시험에 대해 임상시험심사위원회의 관리 및 심의가 적절히 행해지고 있는가?
- 의뢰자 및 시험자 간에 의사소통이 원활하게 이루어지고 있는가?

<피험자에 대한 측면>

- 피험자의 권리, 안전, 복지는 보호되고 있는가?
- 모든 피험자에서 임상시험 시작 전에 동의를 받고 이를 문서화 하였는가?
- 모든 피험자의 근거문서가 존재하는가?
- 중대한 이상반응/이상약물반응은 적절히 보고되었는가?

<임상시험실시기관에 대한 측면>

- 시험자는 임상시험을 적정하게 실시할 수 있기 위해 필요한 교육·훈련을 받고 충분한 경험을 갖고 있는가?
- 시험책임자가 중요한 임상시험 관련 업무를 시험담당자들에게 위임한 경우, 그 내용을 확보·유지하고 있는가?
- 임상시험 실시에 필요한 임상시험실 등의 설비와 전문인력을 확보하고 있는가?

9.2.3.1 점검 대상 결정 및 준비

점검은 임상시험의 중요도, 예정된 실태조사의 대비, 임상시험의 단계, 모니터링요원이나 시험자의 임상시험 경력 등을 고려하여 점검을 실시할 임상시험이 선정될 수 있으며, 가장 많은 피험자를 모집하거나 모집 속도가 빠른 시험기관 또는 임상시험계획서에 대한 순응도가 낮은 시험기관 등이 선정될 수 있다.

점검 실시에 앞서 신뢰성보증 부서는 대상 시험기관을 선정하여 임상시험담당 수행부서에 점검 절차에 대해 통보하여야 한다. 또한 적절한 사람을 점검을 실시하는 자로 지정하여 점검 날짜를 정하고 시험자와의 일정을 조정하도록 해야 한다. 또한, 점검을 실시하는 자는 사내 점검(in-house audit) 시 임상시험계획서 및 관련 자료 등을 검토하여 점검 목록(audit checklist)을 준비한다. 점검을 실시하는 자는 임상시험실시기관에서 자료를 확인할 대상 피험자를 미리 선정하게 되는데 이는 사내 점검 시 미리 점검한 증례기록서 및 모니터링보고서를 근거로 할 수 있다. 점검을 실시하는 자는 점검 일자, 범위 및 절차, 점검 시 준비사항 등을 문서로 작성하여 이를 시험책임자에게 미리 서면으로 통보하여야 한다.

9.2.3.2 사내 점검(in-house audit)

점검 과정 중 가장 많은 시간이 소요되는 단계이며, 점검을 실시하는 자는 시험 관련 문서들이 보관되고 있는 장소를 확인하고 점검 날짜를 결정한다. 사내 점검(in-house audit) 시 점검 목록을 사용하여 모든 기본 문서들이 표준작업지침서에 따라 잘 보관되고 있는지 확인하게 된다. 이때 기본 문서의 확인은 임상시험의 시간적 흐름에 따라 실시하게 되며, 다음의 내용을 확인하게 되는데 일반적으로 현장 점검(onsite audit) 이전에 시행한다.

- 시험시작 전에 적절한 절차를 거쳐 임상시험계획서가 검토되고 승인되었는가?
- 관련 규정에 따라 서류들이 관리·보존되고 있는가?
- 임상시험실시기관의 임상시험심사위원회의 승인을 얻었는가?
- 위반사항이 있는 지를 확인하기 위해 모니터링보고서를 평가하고, 시험이 자세히 모니터링 되었는지의 여부
- 증례기록서에서 가장 중점적으로 분석되어야 하는 평가변수를 확인하기 위한 임상시험계획서의 검토
- 자료를 수집하고 평가변수를 분석하기 위한 데이터베이스 양식의 구축 여부
- 임상시험에 사용되는 의약품 및 기타 공급품
- 점검기록의 확립
- 증례기록서 양식의 검토
- 이상반응 보고 기록
- 임상시험실시기관에 대한 현장 점검 시 보다 세심히 확인되어야 하는 점을 결정하기 위해 수집된 자료를 검토하여 주의깊은 점검이 필요한 특정 증례 선정

9.2.3.3 임상시험실시기관에 대한 현장 점검(onsite audit)

점검 당일, 점검을 실시하는 자는 시험기관에 도착하여 점검 개시 회의를 통해 시험자 및 시험 관련자들에게 점검팀을 소개하고 점검의 목적과 범위를 확인하며, 일정을 설명한다. 임상시험실시기관 내 약국, 임상 병리실 및 초음파실 등 현장시설 방문과 시험자와의 면담 후 임상시험관련 문서 및 근거자료 확인, 근거문서와 증례기록서 대조 확인, 시험약 확인 등을 실시한다. 모든 확인이 끝나면 점검 평가 회의에서 점검 결과 발견된 위반사항 등에 대해 시험자와 토의하고 이에 대한 수정과 수정완료 시점 등에 대해 협의하게 된다.

9.2.3.4 모든 정보의 분석

임상시험과 관련하여 주요한 사건이 발생한 날짜를 시간 순으로 정리하는 것이 유용할 경우가 있다. 임상시험에서의 주요한 사건은 임상시험계획서의 변경, 임상시험심사위원회의 심의 및 결과, 환자등록 과정(최초피험자 등록일, 시험 50% 종료일, 마지막 피험자 종료일 등), 용량 변경, 임상시험에 사용되는 의약품의 인수 및 반납 등을 포함한다.

시험에서 관찰된 추이뿐만 아니라, 미준수가 의심되는 서류들이 점검을 통해 확인되어야 하며, 오류나 문제점이 발생한 원인이 확인되고 평가되어야 한다. 이와 같이 자료 관리, 샘플 측정 및 시험자의 시험 수행에 대한 오류가 수용가능한 지를 고려하여 임상시험의 질적 보증이 이루어지게 된다.

9.2.3.5 점검 결과의 보고

신뢰성보증 부서에서는 점검 결과 발견된 문제점들을 표준화된 보고서 양식에 따라 보고하고(점검보고서, audit report), 이에 대한 적절한 권고 조치(corrective action)도 함께 제시한다. 즉, 점검보고서 양식 및 점검 시 발견된 문제점들을 보고하는 방법은 회사마다 별도의 체계를 갖고 있겠지만 이를 표준화하여 각각의 지적 사항들의 중요도 및 심각성 등을 정확히 구분할 수 있게 하여야 한다. 그리고 발견된 문제점들에 대해서 누가 조치를 취할지 그 책임을 명확히 하여 실질적으로 적절한 조치가 취해질 수 있도록 하여야 한다.

점검 결과에 대한 임상시험담당 수행부서의 응답을 받은 후 최종 점검보고서가 작성되며, 이는 신뢰성보증 부서에서 보관한다. 점검보고서는 요청이 있을 경우, 관련 당국에 제출될 수 있으므로 임상시험에 사용된 의뢰자의 고유한 정책이나 방법에 대한 내용은 기재해서는 안된다. 또한 의뢰자는 점검보고서가 임상시험실시기관 또는 의뢰자 내부에서조차 자유롭게 열람되기를 원하지 않기 때문에 신뢰성보증 부서 보관본 외에는 사본을 포함하여 모두 파기되거나 점검을 실시하는 자에게 반환되어야 한다. 점검은 점검을 실시하는 자가 점검확인서를 발행하여 이를 임상시험 기본문서파일에 보존함으로써 종료되게 된다.

9.2.4 점검의 역할

점검은 신약개발 프로그램에 있어서의 문제점들을 조기에 파악해 내고 개선시킬 수 있으며, 결과적으로는 자료 수집 및 분석의 신뢰성을 높이는 영향을 준다. 제품을 개발하는 회사로서는 임상시험에서 수집된 자료가 궁극적인 목적 즉, 개발한 제품이 효과가 있을

뿐만 아니라, 안전하고 효율적임을 증명할 수 있어야 하므로 임상시험 자체가 관련 규정 등을 준수하여 실시되었음을 확증할 필요성이 있고, 또한 신뢰성 있는 자료를 허가 당국에 제출하고자 할 것이다. 그러므로 점검은 자료의 신뢰성을 부여할 수 있다는 측면에서 큰 도움이 될 것이다.

이외에 점검은 임상업무 절차의 경향을 파악할 수 있는 기회를 제공한다. 임상시험실시기관에서 또는 임상시험을 실시하는 중에 자료를 검토함으로써 각각의 시험 절차가 어떻게 진행되고 있는지 해당 임상시험의 quality 경향을 파악해낼 수 있다. 이러한 경향을 분석하게 되면 회사 내부의 절차상의 취약점이나 내재된 문제점들이 나타나게 되고, 개선의 여지가 있는 부분을 파악하여 실제로 업무 절차를 개선해나갈 수 있는 것이다. 또한 이러한 문제점들의 재발을 방지하기 위해 관련 업무를 수행하고 있는 직원들을 교육시킬 수 있다. 이러한 점검의 반복은 100% compliance, 100% quality 라는 목적에 점점 더 근접할 수 있게 해 줄 것이다.

임상시험에서 점검의 가치를 극대화시키기 위해서는 점검의 절차를 확립하는 것뿐만 아니라 임상시험관련자 모두에게 작용할 수 있는 피드백 시스템이 진정한 점검의 기능임을 인지하여야 한다. 특정 시험에 대해서 1회성으로 실시되는 점검은 바람직하지 않으며 발견된 문제점들에 대한 후속 조치가 제대로 취해지지 않는다면 임상시험관리기준의 준수는 결코 개선될 수 없다. 점검 자체가 충분히 수행되지 않았거나 발견된 문제점들이 제대로 수용되지 않거나 또는 후속 조치가 취해지지 않으면 점검은 비효율적이 될 수밖에 없을 것이다. 따라서 점검을 실시한 후 후속 조치가 가능할 수 있도록 점검 절차를 잘 정립해 놓는 것이 매우 중요하다. 따라서 임상시험의뢰자는 정치적, 근시안적인 회사의 기대를 충족시키기 위한 일환으로 점검을 실시하는 것이 아니라 임상시험관리기준의 준수에 대한 욕구를 가지고 지속적인 개선 프로그램의 일환으로서 잘 정립되어 있는 신뢰성보증부서를 두어 점검을 실시하여야 할 것이다.

요점정리

- 의뢰자는 신약개발에 참여율이 높은 기관 및 규정 준수에 문제가 있는 기관에 대해 점검을 실시한다.
- IRB 도 윤리적인 측면의 위반사항이 있는 기관에 대해 점검을 실시할 수 있다.
- 점검을 대비하기 위한 최선의 방법은 시험을 정확히 수행하는 것이다.

참고문헌

1. The CRA's Guide to Monitoring Clinical Research, Centerwatch, Karen E. Woodlin, Ph.d. & John C. Schneider

2. 의약품 임상시험 관리기준(식약청 고시 제 1999-67호)

제10장 실태조사(Inspection)

학습목표

실태조사의 정의 및 절차를 이해하고 이에 대비하여 준비절차를 실시할 수 있어야 한다.

- 실태조사(Inspection)의 정의를 이해하고 설명할 수 있어야 한다.
- 실태조사(Inspection)의 절차를 이해하고 설명할 수 있어야 한다.

10.1 식품의약품안전청 실태조사(KFDA Inspection)

실태조사(inspection)는 식품의약품안전청장이 임상시험관리기준 및 관련규정에 따라 임상시험이 실시되었는지를 확인할 목적으로 시험기관, 의뢰자 또는 임상시험수탁기관 등의 모든 시설·문서·기록 등을 현장에서 공식적으로 조사하는 행위를 말한다. 이와 같은 실태조사의 실시는 여러 임상시험 관련규정 중 의약품등의 안전성유효성심사규정 제18조(임상시험계획승인 후속조치)4항 “식품의약품안전청장은 식품의약품안전청장이 정한 의약품임상시험관리기준에 따라 임상시험에 대한 실태조사를 실시한다”에 직접적으로 의거하며, 신약심사승인신청 시 제출된 임상시험자료가 KGCP와 임상시험계획서에 적합하게 실시되었는지를 점검함으로써 피험자의 권익과 안전을 보호하고, 임상시험자료의 신뢰성을 확인하며, 임상시험의 수준을 제고하는데 그 목적이 있다. 즉, 실태조사는 자료의 사실 여부와 정당성을 확인하고 관련 규정을 충실히 준수하였으며 피험자의 권리·안전·복지가 보호되었는지를 확인하는 것이다.

앞서 언급한 바와 같이 실태조사는 임상시험수탁기관을 포함한 의뢰자, 임상시험책임자 및 임상시험심사위원회를 대상으로 하며, 그 목적에 근거하여 대상 별로 중점 점검되는 사항은 다음과 같다.

<임상시험의뢰자>

- 임상시험의 관리 및 임상시험자료 처리방법 등을 위해 문서화된 표준작업지침서를 보유하고 유지하고 있는가?
- 임상시험실시기관장과의 계약을 체결하고 임상시험을 실시하였는가?
- 임상시험심사위원회 심의에 대해 확인을 하고 관련 서류를 확보하였는가?
- 임상시험에 사용되는 의약품에 대한 제조, 공급 및 취급 등에 있어 적절히 관리되고 있는가?
- 중대하고 예상하지 못한 이상약물반응이 발생하였을 경우, 이에 대한 적절한 보고체계가 확립되어 있는가?

- 모니터링이 적절하게 수행되고 있으며, 이에 대한 보고가 이루어지고 있는가?
- 의뢰자가 보관하여야 하는 기본문서 및 기타 자료가 적절히 관리·보존되고 있는가?

<임상시험책임자>

- 임상시험 실시에 필요한 자원을 확보하였는가?
 - 시험담당자 측면 : 역할의 분담과 권한의 위임 설정
 - 장비 및 시설 측면 : 자료의 기록 장소 및 모니터링 시설의 확보
- 시험에 참여하는 피험자가 임상시험책임자에 의해 적극적으로 보호되었는가?
- 임상시험계획서를 준수하여 시험을 실시하였는가?
 - 피험자 진단 및 그 정당성
 - 선정 및 제외기준의 적합성 여부
 - 병용금지약물 투여 여부
- 임상시험에 사용되는 의약품이 계획서에 따라 투여되고 관리되고 있는가?
- 임상시험 시작 전에 피험자로부터 서면 동의를 받았는가?
- 증례기록서의 자료는 근거문서와 일치하고 관련 문서를 보존하고 있는가?
- 안전성 관련 사항 및 임상시험 진행상황을 적절히 보고하였는가?
 - 이상반응에 대한 적절한 추적 조사

<임상시험심사위원회>

- 임상시험심사위원회 운영에 관한 문서화된 표준작업지침서를 마련하고 이를 준수하고 있는가?
- 임상시험의 관리 및 심의를 위한 문서를 확보하고 있는가?
- 심사위원회의 위원명단, 심사기록 및 기타 관련 자료나 문서를 보존하고 있는가?

10.1.1 실태조사 절차

임상시험에 대한 실태조사는 신약심사승인을 신청하였거나 시험에 대한 결과보고서를 제출하였을 때 대상 임상시험실시기관과 시기를 결정하게 된다. 일반적으로 신약심사승인 시 제출한 임상성적자료에 가장 많이 참여한 임상시험실시기관이 실태조사 대상으로 선정될 수 있고, 미국 FDA의 경우는 신약심사승인신청에 따른 자료 검토기간의 6개월~1년 이내에 실시한 임상시험에 대해 실태조사를 실시하게 되므로 의뢰자는 실태조사의 대상이 될 임상시험 및 임상시험실시기관의 예측이 가능하다.

실태조사의 대상 및 시점이 결정되면 실태조사자는 의뢰자 및 임상시험실시기관에 연락을 취하여 실태조사 날짜와 시간을 조정하게 되는데 일반적으로는 약 2주 후로 결정이 된다. 시험자는 실태조사에 필요한 공간, 임상시험실시기관 및 시험자가 보관하도록 되어 있는 기본 문서, 임상시험용의약품 수불현황 및 투약기록지를 준비하여야 하며, 관련 담당자가 참석할 수 있도록 미리 조처해야 한다. 임상시험실시기관에 대한 실태조사가 실시되면 시험자는 실태조사자의 질의에 친절히 답변을 하여야 하며, 실태조사자와의 대화 및 행동은 협조

적이고 합리적이어야 한다. 임상시험실시기관에 대한 실태조사가 종료되면 실태조사자는 시험자와 함께 그 결과를 검토한다. 이때 시험자는 실태조사자의 오해나 부정적 발견에 대해 충분히 설명할 수 있다. 만약 중요한 사항이 발견되었다면 확인서 등이 작성될 수 있다. 임상시험의뢰자에 대한 실태조사는 임상시험실시기관의 실태조사와 병행하여 실시되므로 의뢰자는 중점 점검사항을 참조하여 실태조사 준비를 하여야 한다. 실태조사는 점검할 자료의 분량과 시간에 따라 다르지만 대략 1~2주 소요된다.

실태조사가 완료되면 실태조사자는 실태조사서를 작성한다(FDA의 경우 EIR : Establishment Inspection Report). 실태조사의 결과는 준수, 시정 및 행정조치의 3단계로 등급이 분류되며, 미국 FDA의 경우는 다음의 단계로 분류되고 실태조사 실시 6개월 이내에 이를 발행한다.

<EIR 분류>

- NAI(no action indicated) : 가장 바람직한 결과이며, 위반사항이 발견되지 않았음을 의미한다. 시험자는 이에 대해 별다른 조치를 취할 필요가 없다.
- VAI(voluntary action indicated) : 임상시험관리기준 및 관련규정에 대한 위반사항이 발견되었음을 의미한다. 시험자는 이에 대해 답변을 해야 하며, 문서로 보고하여야 한다.
- NAF(Notice of adverse findings) : 임상시험관리기준 및 관련규정에 대한 중대한 위반사항이 발견되었음을 의미한다. 시험자는 이에 대해 시정 후 답변을 해야 하며, 문서로 보고하여야 한다. 그리고, 시정 사항 등에 대해서는 별도의 점검이 필요하다.
- OAI(official action indicated) : 이는 최악의 결과이며, 경고로 간주될 수 있다. 즉, 시험자의 신속한 시정을 요구하는 중대한 위반사항이 발견된 것이다. 이 경우, FDA는 의뢰자와 임상시험심사위원회에 그 내용을 통보할 것이며, 아울러 시험자에 대해 제재 또는 행정 처분 등의 조치가 취해질 수 있다.

10.1.2 행정조치

실태조사 결과, 중대한 위반사항이 발견된 경우 그 심각성에 따라 표 10.1과 같은 행정조치가 취해질 수 있다(근거법령 : 법 제26조제6항, 법제34조, 시행규칙 제28조, 제29조).

10.1.3 실태조사 결과에 따르는 결과의 중요성

실태조사에서 발견된 문제점이 심각하다면 특정 임상시험실시기관에서의 임상시험은 무효가 될 지도 모른다. 만약 해당 임상시험실시기관이 등록 예수가 많거나 상당히 중요한 자료를 제공하여 의뢰자의 NDA에 영향을 준다면 NDA가 지연되거나 반려될 수 있다. 이로 인하여 의뢰자는 임상시험을 반복하여 시행해야 하고 신약개발기간이 더 길어질 수 있다. 의뢰자뿐만 아니라, 시험자에게 있어서도 이는 심각한 문제를 야기할 수 있다. 즉, 임상시험에의 참여가 제한되거나 자격을 상실할 수도 있으며, 자격상실 및 제한된 시험자 명단인 소위 “black list”에 기재되는 불명예를 얻게 될 수 있는 것이다.

10.2 실태조사 시 흔한 관찰사항

의뢰자에 의한 점검이나 실태조사 결과, 주로 발견되는 문제점은 크게 다르지 않으므로 여기에서는 실태조사에서 주로 발견되는 사항에 대해서 알아보기로 한다.

10.2.1 임상시험책임자

임상시험책임자에 대한 실태조사 결과, 임상시험계획서, 임상시험용의약품, 피험자 동의서, 이상반응 보고 및 임상시험 기록 관리 등에서 주로 문제점이 발견되는 것으로 보고되고 있다. 최근(2005. 5) 보고 자료에 따르면, 임상시험계획서에 대한 시험자의 숙지 부족 및 임상시험 기록 오류가 발견되는 문제점의 약 80%를 차지할 정도로 많이 발견되고 있다고 한다. 세부사항을 살펴보면 다음과 같다.

- 피험자의 선정 및 제외기준 위반
- 병용금지약물의 복용
- 승인된 시험자의 임상시험 참여
- 피험자 동의 절차 및 작성 오류
- 근거자료의 누락 또는 불일치
- 이상반응의 평가 기준, 기록 및 보고 오류
- 정해진 기간 내에 중대한 이상반응의 보고 오류
- 증례기록서 작성 및 관리 소홀
- 임상시험에 사용되는 의약품의 관리 소홀

10.2.2 임상시험심사위원회

임상시험심사위원회에 대한 실태조사에서는 표준작업지침서의 미비 또는 이해부족에 따른 미준수, 임상시험심사위원회의 부적절한 구성 및 관련 문서의 관리 소홀 등이 주로 발견되는 것으로 보고되고 있다.

10.2.3 모니터요원, 임상시험수탁기관을 포함한 의뢰자

의뢰자에 대한 실태조사에서 주로 발견되는 문제점은 임상시험용의약품의 관리 부실, 모니터링의 실시 소홀 및 보고 미흡, 부적절한 중대한 이상약물반응 보고 시점, 임상시험의 신뢰성보증(QA) 및 임상시험자료의 품질관리(QC)에 대한 표준작업지침서 미비 등이다. 이중 임상시험용의약품의 관리 부실은 전체 문제점의 85%에 해당할 정도로 가장 많이 발견되는 오류로 보고된 바 있다.

표 10.1 위반사항과 행정조치

위반사항	행 정 처 분			
	1차	2차	3차	4차
20.임상시험계획승인을 얻은 자 또는 임상시험실시기관이 다음 각목의 임상시험실시기준을 준수하지 아니하고 임상시험을 실시한 때				
가. 식품의약품안전청장이 지정하지 아니한 기관에서 임상시험을 실시한 때	당해품목 임상시험 업무정지 6월	당해품목 회수, 폐기		
나. 식품의약품안전청장이 정한 피험자 등의 규정을 준수하지 아니한 때	당해품목 임상시험 업무정지 3월과 임상시험 책임자변경	당해품목 임상시험 업무정지 6월과 임상시험 책임자변경	당해품목 임상시험 업무정지 9월과 임상시험 책임자변경	당해품목 회수, 폐기와 임상시험 실시기관 지정취소 (임상시험 중인 다른품목의 임상완료후 지정취소)
다. 삭제<2002. 11. 5>				
라. 식품의약품안전청장이 정한 피보험자규정을 준수하지 아니한 때	임상시험 책임자변경	임상시험 책임자 변경		
마. 기타 식품의약품안전청장이 정한 임상시험관리기준을 준수하지 아니한 때	경고	당해품목 임상시험 업무정지 1월	당해품목 임상시험 업무정지 3월	당해품목 임상시험 업무정지 6월
바. 시행규칙 제28조의2제1항제 10호의 규정에 위반된 때	임상시험 업무정지 3월	임상시험 업무정지 6월	당해품목 회수, 폐기	
20의2. 임상시험책임자가 임상시험실시기준을 준수하지 아니하고 임상시험을 실시한 때	경고	임상시험 배제 3월	임상시험 배제 6월	임상시험 배제 9월

별 첨

1. 의약품임상시험관리기준(KGCP)
2. 임상시험이상반응보고규칙
3. 약사법 시행규칙 중 임상시험관련 규정
4. 의약품등의 안전성 유효성 심사에 관한 규정
5. 신약등의 재심사 기준
6. 의약품등 안전성정보관리규정
7. ICH-GCP