임상시험 연구자 및 시험의뢰자의 역할과 책임

노 재 경

Roles and Responsibilities of Sponsors and Investigators

Jae Kyung Roh

Division of Medical Oncology, Yonsei Cancer Center

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul

서 론

한다¹⁻⁵⁾.

임상시험연구(Clinical trial)는 인간에게 보다 나은 의료혜택을 제공하여 보다 양질의 삶을 가능하게 하고 인류의 희망을 위한 신약개발의 과정중 최종 단계로서 가장 중요한 과정으로, 새로운 물질이 인류에 도움을 주고 널리 사용될 수 있느냐는 임상시험 결과에 좌우된다. 즉, 임상시험을 통하여서만 약물의 안전성 및 유효성이 증명될 수 있기 때문이다.

이러한 임상시험은 인간을 대상으로 하기 때문에 우선 윤리적 배경하에 객관적인 방법을 이용하여 과학적으로 공정하게 시행되어야 하며, 임상시험의 객관성 및 과학성을 유지하기 위하여는 관계되는 모든 기관 및 참여자의 협조가 절대적으로 필요하다.

임상시험 연구는 단지 신약개발뿐 아니라 기존 약물의 새로운 적응증 발견 및 새로운 의료기기의 개발에도 적용된다. 임상 시험을 위한 관계기관은 크게는 정부기관(보사부: 한국, FDA: 미국, 후생성: 일본), 연구 의뢰자(제약사업자, 연구기관), 연구 monitor, 임상시험 연구자, 피험자(임상시험 연구대상)로 나눌 수 있겠다. 저자는 이중 연구자 및 연구의뢰자의 역할과 책임에 대하여 기술하려

임상 시험 연구자의 책임과 역할

임상시험 연구자(clinical investigator, 이하 연구자로 칭함)는 임상시험 연구를 시행할 능력이 있다고 판단된 자로 이는 연구의뢰자에 의하여 결정될 수 있다. 의뢰자의 경우 적절한 연구자를 선정할 수 없거나 이에 대한 정보가 부족할 경우 연구기관에 의뢰하여 연구 기관장이 자격이 있다고 판단되는 연구자를 선정할 수 있다. 신약 개발의 경우 구미에서는 연구자가 의사 이어야 한다는 강제 조항은 없으나, 우리나라에서는 의료인(의사, 치과 의사, 한의사) 그리고 일본에서는 자격있는 의사로 규정하고 있다.

연구자는 의뢰자와의 계약에 의하여 연구에 대한 총괄적인 책임을 갖고 연구 진행상황의 확인, 감독, 연구참여자의 교육과 연구 진행상황 및 결과에 대한 전반적인 보고 의무를 갖는다.

특히 윤리적인 차원에서 피험자(연구대상자)의 안전 및 권익보호에 만전을 기하여야 한다. 임상시험약의 관리에 대한 전반적인 책임을 갖는다. 연구자는 임상시험 심사위원회(Institutional Review Board, IRB)에 대한 연구 계획의 승인 및 변경이나 개정사항에 대한 승인을 얻어 이를 의뢰자 및 연구참여자에게 알려주어야 한다.

연세대학교 의과대학 내과학교실, 연세암센터, 중앙내과

임상시험연구 시작전 연구자는 임상 시험 예정 약물에 대한 기존정보 - 전임상 및 이미 시행된 임상자료 - 를 입수하여 신약의 임상시험 타당성을 과학적, 윤리적 배려하에 충분한 연구 검토를 시행하여야 한다.

임상시험 실시전 연구자는 연구 인력 및 시설에 대한 검토를 시행하여 충분한 시설과 인력을 확보하여야 한다. 연구 계획의 검토후 연구계획이 타당하다고 믿어지면 연구의뢰자와 공정한 방법에 의하여 연구 계약을 시행하여야 한다. 연구자는 연구계획을 기관장을 경유하거나 혹은 직접 IRB에 제출하여 연구계획에 대한 승인을 얻어야 한다. 연구 계획 제출시 기존 연구 정보자료외에 연구 계획서(protocol), 연구참여동의서(consent form), 및 연구 증례 기록부(case report form, CRF)를 제출하여야 한다. IRB의 연구 계획 승인을 얻은후 즉시 이를 연구 의뢰자에게 통보하여야 한다.

연구자는 의뢰자로부터 임상 시험약을 공급받고, 이에 대한 관리 및 보관을 책임지며 이를 관리할 의사를 감독하여 약물의 불출, 멸실 및 반송 또는 폐기에 대한 객관적 자료를 유지하도록 감독하고 이의 시행을 감독하여야 한다.

임상 시험을 시행하기 위한 연구 계획서, 연구 참여동의서 및 연구증례기록부는 전임상 및 기존 임상 연구를 근거로 하여 임상시험이 과학적이고 체계적으로 시행될 수 있게 작성되어야 하며, 특히 연구대상자(피험자)의 안전 및 권익을 존중하기 위하여 Helsinki 선언에 입각하여 윤리적으로 작성되어야 한다.

임상시험 연구계획서(protocol)은 임상시험 연구에 대한 과학적 배경 및 근거하에 윤리적 타당성을 갖도록 연구 목적을 설정하여야 한다. 연구 목적에 합당한 연구 설계를 위하여 전체 design 및 연구 예정표, 대상선정기준, 치료계획(약물투여 방법 및 기간)을 정하고 연구 효과 판정 기준 및 부작용의 기준 및 판정을 위한 기준을 정하고 부작용의 처리대책을 명기하여야 한다. 결과의 통계처리 및 기록관리와 약물의 보관과 관리에 대하여 명확히 하여야 한다. 그리고 연구대상자에 대한 보상계획과 연구소요재원의 조달에 대해서도 명기하여야 하며,

연구에 필요한 참고문헌도 수록되어야 한다.

연구 증례 기록부는 임상시험의 제목과 대상환자에 대한 신상기록이 대외비로 기록되어야하며, 대상환자의 대상질환에 대한 병력과 선정 및 제외기준이 포함되어야 한다. 치료계획(용량, 용법, 기간)과 관찰방법 및 기간에 대한 기록을 할 수 있어야 한다. 동시에 투여되는 약물에 대한 기록을 할 수 있어야 하며 효과 및 부작용의 판정과 그 결과를 평가 기록할 수 있어야 하며, 시험결과를 평가하여, 효과 부작용 또는 시험철회에 대하여 기록하여야 한다.

임상연구참여동의서(consent form)은 과학적 배경 및 근거에 의하여 작성되어 시험약의 기대 효과 및 독성에 대하여 피험자 및 그 가족이 이해할 수 있도록 평이하면서 자세하게 작성되어야하며, 특히 임상시험의 윤리적 타당성에 근거하여 작성되어야 한다. 특히 피험자의 자의에 의하여 연구에 참여할 수 있고, 또한 자진 철회 할 수 있는점이 명기되어야 한다. 본 연구를 거부하거나 철회하여도 추후의 치료에 지장을 받지 않는다는 점을 명기하여 피험자가 이해할 수 있도록 하여야 한다. 임상 연구에 대하여 연구자나 연구참여자에 의하여 설명되어야 하며 연구참여 동의는 피험자 또는 법정 대리인의 자발적인 동의에 의하여야하며, 서면 또는 증인의 입회하에 구두로 동의하여야 한다.

IRB의 승인과 피험자의 연구참여 동의후, 연구 책임자는 임상연구 진행을 확인하고 감독하여야 한다. 시험약의 적절한 투여 및 효과 및 부작용의 판정을 하고 이에대한 기록을 확인하고 보고하여야 한다. 연구 진행상황, 결과, 효과 및 부작용을 중간보고 하여야하며 결과를 최종보고 하여야 한다. 연구 진행시 연구 계획의 변경에 대하여 IRB의 승인을 얻어야하며 그 결과를 의뢰자에게 보고하여야 한다. 연구의뢰자와 연구 관련 정보를 교환하고 진행을 monitoring하여야하며 부작용 및 결과를 의뢰자에게 통보하여야 한다.

특히 연구대상 피험자에 대하여 연구참여 동의서 취득시와 부작용 발생처치시 과학적, 윤리적 배려에 의하여 조치를 취하고 이를 의뢰자에게 통보하여야 한다.

임상 연구 종료시 연구자는 결과를 확인하고 기록을 보존하여야 하며 결과를 IRB 및 시험의뢰자에게 제출하여야 한다. 그리고, 시험약에 대한 확인을 시행하고 남은 약을 반환하여야 한다.

임상 시험 의뢰자의 책임과 역할

임상시험 의뢰자(sponsor)는 신약개발을 주관하는 주체로서, 일반적으로 제약회사내의 연구소, 또는 대학이나 독립된 특수 연구기관일 수 있다. 의뢰자는 가능성 있는 신약을 개발하기 위하여 약물의 합성, 선별, 약효 검색을 위한 *in vitro*, *in vivo* 결과와 전임상 독성시험 결과를 토대로 임상 시험 가능성을 검토하고 이에 대한 과학적, 윤리적 타당성을 검토한다. 의뢰자는 임상 시험 연구를 수행할 수 있다고 믿어지는 연구자를 선정 또는 임상시험 연구기관에 의뢰하여 선정한다. 의뢰자는 연구자에게 기존 전임상 및 임상 연구결과를 제공하여 검토하게하며 임상시험의 윤리적, 과학적 타당성이 서로 인정될 경우 연구 계획을 동의한 후, 연구계획서, 증례기록부 및 연구참여동의서를 작성하여, 기존 관련자료와 함께 정부관계기관 및 IRB에 제출하여 연구계획 승인을 얻어야 한다. 의뢰자는 정부기관에서 연구계획 승인에 의하여 얻어진 임상시험용 약의 제조, 배포 및 회수에 책임을 진다. 연구자에게 계속적으로 연구 관련 정보를 제공하며, 연구약의 중대한 문제가 발생하였을시 즉시 연구자에게 통보하여 임상시험을 종료하게 하여야 한다. 의뢰자는 임상연구의 신뢰성을 확인하기 위하여 연구 monitor를 선정하고 연구진행 상황 및 결과를 monitoring 하여야하며 지속적인 정보교환을 시행하여야한다. 연구의뢰자는 연구자와 협의하여 임상시험중 발생한 사항에 대하여 법률적, 재정적으로 보상할 책임을 갖는다.

Monitor는 연구의뢰자를 대신하여, Standard Operating Procedures(SOP)에 의하여 연구자를 접촉하여야 한다. Monitor는 연구기관과 연구자 및 연구진을 확인하고 의뢰자와 연구자를 연결하여야 한다. 환자 증례 기록부를 확인 점검하고, 시험약의 관리 상황을 확인하여야한다. 연구기록부의 확인은

피험자, 즉 대상환자의 보호를 위하여 대외비(confidentiality)를 유지하여야 한다. 연구자의 연구결과 확인과 보고를 협조하여 보고서를 제출하게 한다.

임상 연구의 신뢰성 확인(quality assurance)은 임상연구의 과학적 타당성을 입증하기위한 가장 중요한 조치로 연구기관 자체의 IRB, 정부기관이 수행할 수 있으나 연구의뢰기관의 monitor가 중요한 역할을 한다. IRB는 연구 계획서의 심사 및 연구 보고서의 확인이 필요하며 의뢰자는 monitor를 통하여 연구 진행상황, 증례기록부 및 보고서를 확인 점검한다.

정부기관은 특수한 경우 확인 점검을 시행하여 연구자의 자격을 상실하게 할 수도 있다. 임상 연구는 피험자의 보호를 위하여 연구상 얻어진 모든 정보는 보안이 유지 되어야 한다. 관계되는 정부 기관, 의뢰자, monitor 및 연구자는 연구를 통하여 얻어진 개인적인 정보를 누설하여서는 안된다. 현행 환자 의무기록의 열람, 검사실결과, X-선 검사등의 확인은 의료법상 타인에 의해 공개되는 것이 금지되고 있으나 연구 목적상 이의 확인은 필요하다고 믿어지나 얻어진 정보의 보안 유지에 대한 제도적 장치가 필요하다고 믿어진다.

임상 연구의 재정지원은 의뢰자, 연구기금 또는 재단 재원에 의해 제공될 수 있으며 직접, 간접 소요예산을 보상하여야 한다. 직접소요예산은 연구대상의 보상, 특수검사료 및 연구기기의 구입 및 유지에 따르는 비용등이 계상되어야 하겠으며, 간접비용은 연구진 검사시설 및 의료시설의 이용에 대한 보상이 이루어져야 하겠다.

임상 연구에서 연구에 수반되어 발생된 사항에 대하여 법적의무(liability)와 보상에 대한 보험(insurance)이 제도적으로 마련되어야한다. 특히 정상인 또는 환자인 연구대상에 대한 법적보호 및 이에 대한 제도적인 보상이 이루어져야하며, 특히 발생할 수 있는 문제점등을 최소화하기 위하여 의뢰자, 연구자 및 연구기관은 윤리적, 과학적 타당성에 근거하여 성실한 연구를 수행할 의무를 갖는다. 특히 임상연구는 인간을 대상으로하는 신약개발 연구의 최종단계이므로

1) 인간의 존엄성과 권익을 Helsinki선언에 입각

하여 최대한 존중하고,

2) 연구에 따른 제해를 최대한 경감하기 위한 노력을 경주하여야 하며,

3) 객관적이고 공정한 연구를 수행하여야 한다.

총괄 및 결론

신약개발을 위한 임상시험 연구는 개발 연구의 최종 단계로 연구의뢰자, 연구자, 연구 monitor, 피험자(정상인, 환자) 및 관계기관의 유기적인 협조에 의하여서만 가능하며 특히 연구는 윤리적 배경하에 과학적 타당성을 가지고 공정하게 시행되어야 하며 모든 연구 진행 및 결과는 연구 결과의 객관성을 위하여 검증(monitoring)되어야 하나, 피험자의 권익을 위하여 얻어진 모든 정보는 보안이 유지되어야 하며, 연구목적 이외의 목적을 위하여 공개되어서는 안된다. 연구자와 의뢰자는 상호 협조 및 정보의 교환에 의하여 연구결과가 과학적으로

증명될 수 있도록 최선을 다하여야하며 특히 피험자의 권익을 위한 윤리적, 법적 배려를 제도적으로 마련하여야 하겠다.

Reference

- 1) 의약품 임상시험 관리기준. 보건사회부, 1987
- 2) *Good clinical practice for trials on medicinal products in the European Community. Commission of the European Communities, 1988*
- 3) *Responsibilities of sponsors and investigators in part 312, Investigational New Drug Application. Federal Register, Department of Health and Human Services, 1987*
- 4) *Good Clinical Practice. rules, regulation and their impact on the investigator. B J Clin Pharmac 1991 ; 32 : 463-465*
- 5) Kessler DA. *The regulation of investigational drug. N Eng J Med 1989 ; 320 : 281-288*