임상시험 등록

사노피-아벤티스 코리아 의학부

최 성 준

=Abstract=

Clinical Trials Registry

Seong-Choon Choe

Medical Department, Sanofi-Aventis Korea

Clinical trials are more common worldwide, but there are some concerns on the protection of the public and disclosure of all information about investigational products including pharmaceuticals, biologic agents and even medical devices. In order to disclose all kinds of information about clinical trials, clinical trial registration was developed according to the decision by United States Food and Drug Administration (US FDA) and World Health Organization (WHO) separately. From July 1st in 2005, phase II to IV trials which are 'clinically directive' should be registered in the registries that are 1) easily accessible to the public, 2) free of charge, 3) open to all registrants and not for profits, 4) electronically searchable and 5) capable of ensuring validity of the registration data. This kind of registries are strongly supported by International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The committee announced that they will consider a trial for publication only if it has been registered before the enrollment of the first patient. So, many multinational pharmaceutical companies have already implemented the registration and even investigators are requested to register the investigator sponsored trials in the clinical trials registry such as ClinicalTrials.gov.

In this article, I will explain history, requirement and actual method of registration in clinical trials registry for better understanding and implementation of clinical trials in Korea.

Key Words: Clinical trial, Clinical trials registry, Clinically directive.

서 론

최근 의약품을 비롯한 여러 분야의 임상시험이 활성화 되면서, 의학적 근거를 얻는 중요한 방법으로 자리 잡았으나 다른 측면으로 부정적인 면이

부각되기도 하였다. 즉, 좋은 결과가 나온 임상시험은 적극적으로 발표 및 출판이 되지만, 예상하던 결과가 나오지 않은 임상시험은 거의 발표되거나 출판되지 않아, 일반 대중의 입장에서 고려하여 보면 환자가 알고 싶은 정보를 다 알 수 없는 상황이 생겼고, 따라서 대중 및 환자의 인권보호의 차

교신저자: 최성준

소 속: 사노피-아벤티스 코리아 의학부

주 소: 서울특별시 강남구 역삼1동 735 12층(우편번호: 135-755)

전 화: (02) 527-7760 Fax: (02) 527-5551 E-mail: scchoejr@dreamwiz.com

원에서 보면 문제가 야기될 소지가 있었다. 따라서 이러한 문제를 해결하기 위하여 많은 노력이 있었으며 이 종설에서는 전반적인 임상시험 등록에 대한 사항을 다루기로 하겠다.

현재까지 임상시험 등록의 진행과정

1997년 미국에서 Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA)가 제정되었는데, 여기서 처음으로 임상시험을 National Institute of Health (NIH)를 통하여 등록을 하도록 하였으며, 이 때 필요한 정보는 시험약의 목적에 대한 기술, 환자등록 기준, 임상시험센터의 위치, 환자로 등록되기를 원하는 경우에 연락처를 기재하도록 하였다. 2000년 2월부터 NIH 연구를 중심으로 Clinical Trials Data Bank의 첫 버전에 입력되고 일반인에게 공개되기 시작하였으며, 같은 해 3월 제약업계에 대한 지침이 제정되었고, 2001년 7월에 실제 등록 절차, 포함할 정보 및 등록 시간을 포함한 지침이 다시 공표되었다. 2002년에는 최종 지침이 발표되었고, 2004년 1월에 소아에 대한 지침이 추가되었다. 이런 움직임을 촉진한 것이 2004년 New York 대 GlaxoSmithKline의 소송이었다. 이 소송의 결과로 같은 해 6월에 GlaxoSmithKline은 회사에서 시행하는 모든 임상시험의 내용을 일반인이 접근할 수 있는 website에 게시하겠다는 방침을 발표하게 되었다. 그러나 이러한 임상시험 등록은 세계보건기구, 미국의사회 등에서도 많은 노력과 준비를 하고 있던 상황이었다.

이러한 움직임을 가속화한 것은 International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)의 2004년 9월 결의사항이었다. 이 위원회는 “우리는 첫 환자의 등록전에 임상시험 등록을 마친 시험결과에 한하여 출판을 고려한다.”라는 발표를 하였고, 적용대상을 2005년 7월 1일부터 환자를 모집하는 모든 임상시험과, 현재 진행중인 모든 임상시

험을 2005년 9월 13일까지 등록하도록 권고하였다. 현재 ICMJE에 가입된 잡지의 수는 650개를 상회하고 있다. 또한 2005년 9월 15일 Association of Americal Medical Colleges (AAMC)는 ‘Principles for Protecting Integrity in Conduct and Reporting of Clinical Trials’를 발표하여 1) 연구결과에 대한 일반인의 접근이 가능하고, 2) 주 연구자와 steering committee가 있어야 하며, 3) 출판 및 자료 분석 위원회가 있어야 하며, 4) 각 출판물을 나열하고, 5) 저자를 확인할 수 있어야 하며, 6) 임상시험 등록을 시행하도록 하였다.

또한 2005년에 Fair Access to Clinical Trials Act (FACT Act)가 미 의회에서 제정되어 이러한 임상시험 등록의 범위를 의료기구까지 확장하고, 임상시험의 결과를 등록할 수 있는 데이터베이스를 구축하며, 1상 임상시험을 제외한 임상시험에서 중재(intervention)과 관계된 유효성, 안전성을 검증하는 모든 임상시험을 등록하도록 하였으며, 이러한 임상시험 등록이 IRB 허가의 조건이 되도록 하였고, 만일 임상시험 등록을 위한 데이터베이스에 등록하지 않는 경우 10,000 달러/일의 벌금을 부과하거나 추후의 연방정부 연구기금 지원에 제한을 두기로 하였다. 이에 더불어 메인주, 뉴욕주, 캘리포니아주에서는 주정부 차원에서의 법률을 제정하거나 제정 중에 있는 상황이다.

임상시험 등록의 의의

그러면 이러한 임상시험 등록의 의의는 무엇인지 살펴보기로 하겠다. ICMJE는 목적을 다음과 같이 기술하고 있다.

“모든 사람이 주된 목적이 의학적 의사결정과정에서 변화를 가할 수 있는 모든 임상시험에 대한 중심 정보를 쉽게 찾을 수 있도록 하여 공중의 복리를 증진하기 위함이다.”

이 의미는 모든 의학적 판단이 가능한 모든 의

Fig. 1. Intro page of clinicaltrials.gov website

학적 증거에 의하여 판단이 되어야 하며, 연구자가 보고하기로 결심하거나, 또는 의학잡지 편집자가 출판하기로 정한 임상시험 결과에만 의존하지 않도록 해야 한다는 것을 뜻한다. 또한 임상시험에 참여하기로 한 자발적인 피험자가 그들의 참여가 다른 이들의 건강증진에 기여할 수 있고, 또한 연구자가 위험을 줄이기 위하여 최선을 다한다는 것에 대한 신뢰를 가질 수 있어야 한다고 말하고 있다. 임상시험의 결과가 때로는 연구에 쓰인 의약품에 유리한 결과가 나오지 않더라도 정직한 보고를 하는 것이 모든 임상적인 증거를 모을 수 있는 첫 걸음이 된다고 주장하고 있다.

따라서 임상시험 등록은 연구 의뢰자 및 연구자

Table 1. 20 Required fields of information.

1. Unique trial number
2. Date registered
3. Secondary identifiers
4. Funding source
5. Primary sponsor
6. Secondary sponsor
7. Responsible contact person
8. Research contact person
9. Title of study
10. Official scientific title of the study
11. Research ethics review
12. Conditions being studied
13. Intervention being studied
14. Inclusion/exclusion criteria
15. Type of study
16. Anticipated trial start date
17. Target sample size
18. Recruitment status
19. Primary outcomes
20. Secondary outcomes

모두의 책임이며, 연구 의뢰자가 있는 경우는 연구 의뢰자가, 그 외의 경우는 연구자가 등록에 궁극적인 책임을 지도록 되어 있다.

임상시험 등록의 실제

그러면 어떠한 임상시험을 등록하여야 하는 것이 가장 중요한 사항중에 하나이다. 현재의 논의로는 “clinically directive”에 해당되는 임상시험은 모

두 등록하여야 한다는 것이다. 이 의미는 임상시험 중 건강에 대한 결과를 검증하고자 하는 임상적 가설을 가지고 있는 시험을 모두 뜻한다고 해석이 된다. 이 경우에 1상 임상시험은 제외가 되며 모든 3상 시험과 대부분의 2상 시험이 해당이 된다. ICMJE의 권고는 만일 계획하고 있는 임상시험이 ‘clinically directive’ 인지 아닌지 구별이 어려울 경우에는 일단 등록하는 것을 추천하고 있다. 또한 어느 곳에 등록하여야 하는지도 중요한 문

Table 2. How do you register?

---

1. Obtain system login-in credentials
· Email Protocol Registration System Administrator
· pdeweese@iupui.edu
· Include
· PI name
· Phone number
· Email address
· If acting as a delegate for the PI, also provide delegate's contact information
2. Receive log-in credentials and temporary password by return email
3. Go to: ClinicalTrials.gov registration website: https://register.clinicaltrials.gov/
4. Complete the log-in fields
First time users: go to "User account" and follow instructions for changing your temporary password
5. On Main Menu page → "Protocol Record" → "Create"
6. Complete study description template
7. "Submit" the completed PI-approved template.
· The system automatically notifies the local PRS Administrator that there is a record to be reviewed.
8. PRS Administrator will
· Check for IRB approval
· Perform general QA
· Review content and confirm that submission appears to be complete and accurate
· Make simple edits and/or return for corrections
· Release for submission to ClinicalTrials.gov
• Follow the same steps to:
· Make corrections
· Update information
· Add future studies

Fig. 2. Intro page of ClinicalStudyResults.org

제중 하나이다. 이러한 임상시험의 등록을 위한 website로는 가장 대표적인 것이 <http://www.clinicaltrials.gov> 이지만, 세계보건기구의 <http://www.who.int/ictrp/en> 도 있으며, 각 나라에 따로 등록하도록 한 경우도 있다. 그러나 현재까지 기존에 열거하였던 모든 조건을 만족하는 데이터베이스는 ClinicalTrials.gov가 유일한 실정이다.

여기서는 가장 대표적인 ClinicalTrials.gov의 website형태 (그림 1), 등록해야 하는 정보 (표 1) 및 그 절차 (표 2)를 표시하도록 하겠다.

표 1에 대하여 간단히 설명을 하자면, 임상시험의 가장 기초가 되는 20 가지의 정보를 등록하도록 되어 있으며, 특히 선정기준, 제외기준, 임상시험 대상 질환, 중재의 종류, 예상 임상시험 개시일자, 예상 환자모집수 및 일차 결과변수 등 기본적

인 사항을 열거하도록 되어 있으며, 특히 일반 시민이 쉽게 이해할 수 있도록 기술하는 것을 권장하고 있다. 또한 이러한 정보들은 주기적으로 갱신되어야 하고, 갱신에 대한 책임은 의뢰자 및 연구자 공동에게 있다. 또한 임상시험의 등록은 원칙적으로 임상시험에 첫 환자가 선정기준에 맞아 등록되기 전으로 명시하고 있으나, 각 회사 및 연구자의 결정에 따라 약간의 변동이 있는 경우도 있다.

표 2의 등록절차에 대하여 설명을 하면, 일단 로그인에 필요한 ID 및 패스워드를 얻기 위하여 Protocol Registration System (PRS) Administrator에게 이메일을 보내고, 이 이메일에 답변을 받아 website로 이동하여 로그인후 필요한 정보를 입력하고 website에 제출하면, PRS Administrator가 확인후 website에 게시하게 되며, 이후 갱신을

위해서도 같은 절차를 거쳐서 하도록 하고 있다.

최근 대부분의 다국적 제약회사는 임상시험 결과보고도 점차 공개하는 정책을 취하고 있고 이를 위하여 <http://www.clinicalstudyresults.org> 라는 website에 자발적으로 등록하고 있다. 이 website의 모습은 그림 2와 같다.

요약 및 결론

이러한 임상시험 등록을 통하여 일반 대중의 입장에서 임상시험에 의한 모든 의학적, 임상적 정보를 알도록 함으로써 대중 및 환자의 인권보호 및 공공복리 증진의 차원에서 한 단계 진보하는 결과를 가져올 것이라 생각된다. 특히 최근 임상시험이 급격하게 늘어나고 있으며, 또한 정부에서 임상시험 기반조성 및 임상시험 기술개발에 박차를 가하고 있는 우리 나라에서는 더욱 시사하는 바가 크다고 하겠다.

이런 임상시험 등록을 통하여 얻고자 하는 일반 대중의 이익을 대변한 언급이故 이 종욱 세계보건기구 사무총장님의 말씀에 남아 있어 그 글을 옮기면서 이 글을 마치고자 한다.

“We are ready to move forward with an International Clinical Trials Registry. This will do much to strengthen the research process and its ability to win public trust.”(in opening address to the World Health Assembly, May 16, 2005)

참 고 문 헌

1. International Guidance for IUPUI on CTP website: <http://medicine.iupui.edu/ctp/Registry.htm>
2. International Committee of Medical Journal Editors website: http://www.icmje.org/clin_trialup.htm
3. ClinicalTrials.gov website: <http://www.clinicaltrials.gov/>
4. Food and Drug Administration (FDAMA) website: <http://www.fda.gov/oashi/clinicaltrials/section113/default.htm>
5. VA Office of Research Development website: http://www1.va.gov/resdev/resources/ORD_Admin/clinical-trials
6. 최성준, *Clinical Trials Registry, 2006* 서울아산병원 임상시험센터 심포지움