일개 임상시험에서 피험자 순응도에 영향을 미치는 요인 분석

가톨릭대학교 보건대학원¹, 가톨릭대학교 의과대학 약리학교실², 가톨릭의과대학 신경과학교실³,
가톨릭대학교 의과대학 가정의학교실⁴, 가톨릭대학교 의과대학 통합의학교실⁵,
가톨릭중앙의료원 임상연구지원센터⁶

박민지¹, 나현오^{2,6}, 김영인^{3,6}, 김경수^{4,5,6}

=Abstract=

The Factors Affecting Subject's Compliance in a Clinical Study

Min-Ji Park¹, Hyen-Oh La^{2,6}, Yeong-In Kim^{3,6}, Kyung-Soo Kim^{4,5,6}

Graduate School of Public Health¹, Department of Pharmacology², Department of Neurology³,
Department of Family Medicine⁴, Department of Integrative Medicine⁵,

The Catholic University of Korea, Seoul, Korea, Clinical Research Coordinating Center of Catholic Medical Center⁶

Background: Due to the strong relationship between successful clinical trial result and subject's high compliance to protocol, this research aimed to provide the basic information of the key factors affecting subject's compliances to improve the quality of the clinical trial .

Method: The cross sectional study was retrospectively investigated with the result of the phase III clinical trial which had been conducted with co-participation of investigatorsbelonged to two different medical specialties involving 15 university affiliated hospitals. The factors were classified into subject factor, institution factor, principal investigator factor, study staff factor and clinical research associate (CRA) factor. The collected data was tested at significance level of 5% using SAS program and analyzed by chi-square test, multiple logistic regression analysis and stepwise multiple regression analysis.

Result: Among subject's compliances, the factors affecting the visit completion and medication compliance were come out differently. In terms of the visit completion, as a result of stepwise multiple regression analysis, the rate of visit completion was 4.9 times higher in the group of subjects taking corticosteroids than others, which is significant. In addition, the rate of visit completion was 10 times and 6.5 times respectively higher with principal investigators and clinical research coordinators belonging to the department in charge of the subject enrollment with subject's underlying disease treatment than the department in charge of the tests during the clinical trial, which is significant. Particularly, in terms of medication compliance 80% of investigational product medication compliance was shown in the group of no CRA change which is 4.0007 times significantly higher than others.

Conclusion: Among subject's compliances, the significantly high influential factor for the visit completion was the subjects taking corticosteroids which were one of the risk factor for peptic ulcer and the specialty factor in charge of the continuous treatment for subjects and its principal investigator. Also, the factor which had significantly highly affected subject's medication compliance was CRA factor. Since subject's compliances were limited with the visit completion and medication compliance in this study, further investigations about subject's compliance are required. Also, it will be necessary to investigate CRA's indirect influence to subject's medication compliance in detail in the future.

Key words: Compliance, Co-participation of medical specialists, Visit completion, Medication compliance.

*본 연구는 보건복지부 보건의료기술 진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A060093).

교신저자: 김경수

소 속: 가톨릭대학교 의과대학 가정의학교실, 통합의학교실, 가톨릭중앙의료원 임상연구지원센터

주 소: 서울시 서초구 반포동 505 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 8213호(우편번호: 137-701)

전화번호: 02-2258-6284, 팩스: 02-537-8979, e-mail: kskim@catholic.ac.kr

접수일자: 09. 05. 11 심사일자: 09. 05. 12 게재일자: 09. 06. 17

서론

좋은 임상시험 계획서와 디자인은 피험자의 순응도가 낮은 경우를 예견하고 낮은 순응도를 최소화하며 그 대처방법에 대한 지침을 제시한다¹⁻³⁾, 그러나 적절히 설계된 연구라 할지라도 피험자의 낮은 순응도는 잠재적 약물 효과 및 독성 효과를 반감시킬 수 있으며 낮은 순응도를 발견하지 못하거나 많은 피험자의 순응도가 저조하다면 전체적인 임상시험의 결과가 무의미해 질 수 있다. 복약 순응도가 20% 낮아지면 피험자 수를 50% 이상 증가할 필요가 생기며, 임상시험의 결과를 얻는데 적절한 피험자 수를 확보하기 위해서는 추가적인 모집기간이 요구된다³⁾.

최적의 연구는 피험자가 완벽한 통제력을 가지고 임상시험 계획서에 대해 충분한 이해와 절차에 맞는 방문 및 검사를 시행하고, 계획서에 명시한 시험약 복용 용량의 80% 이상으로 복약 순응도를 유지하여 임상시험자료 자체의 완전성을 가지는 것이다³⁾. 그러나 피험자들의 순응도가 항상 좋은 것은 아니며 실제로 모든 임상시험은 통제와 연구 절차에 100% 미만의 피험자 순응도를 가진다³⁾.

임상시험의 기간 연장은 신약개발비용에 소요되는 막대한 연구비 증가와 늦은 출시로 인한 손실을 야기하기도 한다⁴⁾. 2002년에 제약기업과 생물학적 제제 개발회사는 임상시험에 10억 달러 이상의 연구비를 사용하였고, 이 중 4억 달러는 시험자의 연구비로 지급되었다. 신약개발비용은 10여 년 사이에 2억3천만 달러에서 8억 달러까지 증가하였고, 개발기간은 전임상 시험부터 FDA 승인까지 평균 10년이 소요된다. 기업은 막대한 개발비용을 지불하게 되므로 가능하면 개발과정을 빨리 진행하길 바라며 제품의 특허가 만료되기 전에 마케팅 기간을 연장하고 싶어한다. 이처럼 피험자

의 순응도는 임상시험자료 자체의 완전성뿐만 아니라 임상시험 결과의 신뢰성과 기업의 개발비용, 마케팅에까지 영향을 미친다⁴⁻⁷⁾.

피험자가 순응도의 중요성을 인식하고 있다 해도 방문 일을 약속하기 어렵다거나, 피험자 방문 시 대기시간이 길거나, 시험에 참여하는 인력이 약속을 지키지 않는 경우에 순응도가 낮아진다³⁾. 가장 좋지 않은 것은 의사와 환자간의 관계가 원만하지 않은 경우이다⁸⁾. 보통 환자들은 의사를 기쁘게 하고 지시대로 임상시험에 참여하고 싶어 하지만 의사와 관계가 안 좋으면 임상시험에서 요구하는 사항들에 신경을 쓰지 않게 된다⁹⁾. 피험자와 시험자가 밀접하게 임상시험을 진행시키는 것이 순응도를 최대화 하는 방법이고 순응도가 높아야 임상시험 결과에 대한 신뢰가 생긴다⁷⁾. 피험자가 시험자를 존경하고 시험자와 솔직하게 대화하는 것은 임상시험에서 피험자를 유지하는데 가장 중요한 요소이다³⁻⁹⁾. 피험자 유지를 위한 최선의 방법은 시험자가 피험자와 많은 시간을 보내고 그들의 말에 귀 기울이며, 마음을 열고 친절하게 의사소통하는 것이다³⁻⁹⁾. 임상시험이 잘 되려면 시험자는 피험자가 방문했을 때 피험자들의 걱정과 문제들에 집중해야 한다³⁻⁹⁾. 피험자들은 그들이 매우 중요한 역할을 하고 있다고 느끼길 원하고 시험자와 만났을 때 많은 관심을 받기를 원한다. 피험자가 시험기관을 방문 했을 때 그들은 지난 방문 이후 어떤 일들이 있었는지, 임상시험에 대한 두려움을 없애주기를, 모든 게 잘되고 있다는 얘기를 듣기를, 그들의 질문에 답을 얻기를, 그들이 임상시험의 중요한 파트너로 대접 받기를 원한다³⁻⁹⁾. 피험자의 순응도에 대한 문제를 해결하는 데 중요한 것은 임상시험에 안 좋은 영향을 주기 전에 문제를 발견하고 해결하는 것이다. 따라서 임상시험이 시작되기 전에 피험자의 순응도에 영향을 미치

는 주요 관련요인을 파악하는 것은 임상시험이 시작된 후에 발생한 문제를 해결하는 것보다 낫다³⁾.

본 연구는 문헌조사를 통해 피험자의 순응도에 영향을 미치는 일반적인 몇 가지 요인을 선정하고, 두 개 전문과의 공동 참여로 진행된 관절염 환자를 대상으로 한 일개 임상시험에서 순응도에 미치는 영향 요인을 분석하여 여러 전문가가 공동으로 참여하는 임상시험의 경우 피험자의 순응도를 향상시킬 수 있는 방법에 대한 기초적인 자료를 제공하고자 한다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 디자인

본 연구는 한국의 15개 3차 의료기관에서 2007년 10월부터 2009년 4월까지 관절염 환자를 대상

으로 분야가 다른 두 개과 전문의의 공동 참여로 진행된 제3상 일개 임상시험의 연구결과를 토대로 후향적으로 조사한 단면조사연구로서 가톨릭대학교 성의교정 생명윤리심의위원회의 사전 승인을 받았다.

2. 연구대상 및 자료수집 방법

피험자의 순응도와 순응도에 영향을 미치는 요인을 선정하기 위하여 문헌 고찰을 한 결과 피험자의 순응도는 방문완료 여부와 복약 순응 정도를 가지고 판단하였으며, 피험자의 순응도에 영향을 미치는 요인은 피험자 요인, 책임연구자 요인, 연구 참여인력 요인, 연구기관 요인, 임상시험모니터 요원(CRA) 요인을 본 연구의 관련 요인으로 선정하였고, 피험자의 순응도와 순응도에 영향을 미치는 요인을 분석하기 위하여 일개 임상시험 결과를

Figure 1. Patient disposition

이용하였다.

(1)-1. 피험자 요인

먼저 피험자의 순응도에서 피험자 요인과 관련된 부분을 분석하기 위하여 일개 임상시험의 결과로부터 피험자의 특성을 조사하였다.

서면 동의 절차를 거쳐 일개 임상시험에 참여한 피험자는 총 439명, 스크리닝에 실패한 환자가 56명, 연구 진행 중 중도 탈락한 피험자가 16명, 중대한 계획서 위반 피험자가 16명이었다. 이중 기관 내 두 개과의 내부적인 사유로 임상시험진행이 부진한 1개 기관의 3명의 피험자 및 책임연구자의 해외 연수 일정으로 책임연구자 변경 이후 연구가 중단된 1개 기관의 환자 6명은 분석에서 제외하여 총 374명의 피험자에 대한 연구결과로부터 단면조사 연구의 피험자 요인을 조사하였다 (Figure 1).

(1)-2. 참여 피험자의 특성

임상시험에 참여한 피험자는 연구에 참여하기 1개월 전 또는 그 이전부터 외래에 내원하여 관절 질환 약물치료를 받던 환자이며 위장관합병증 발생 고위험군으로서 상부위장관 내시경 검사로 확인된 소화성궤양 병력의 기록 또는 만60세 이상 또는 전신적 코티코스테로이드제의 병용치료를 요하는 환자였다. 이들은 피험자 등록을 담당하는 과의 스크리닝 검사를 거친 후 검사의뢰과로 이동하여 최종 적합여부를 판단 받았다(Visit1). 선정 기준에 적합한 환자는 웹 무작위 배정을 통해 시험군과 대조군으로 선정(Visit2)되었으며 새로운 치료약을 처방 받아 12주 동안 투약 받았고 계획서에 의해 4주(Visit3), 8주(Visit4), 12주(Visit5)째에 시험기관에 방문하여 복용 후 남은 시험약을 연구자에게 반납하였고 관련 검사를 수행하였다.

Table 1. Demographic and characteristics of the patients included in a clinical study

variable	Active arm (N=191)	Control arm (N=192)
Mean (SD)age, yr	59.5 (12.27)	58.4 (13.28)
Age range, yr	29~86	18~83
Women, N (%)	140 (73.3)	138 (71.9)
Mean (SD) BMI, Kg/m ²	29.6 (6.34)	29.7 (7.07)
H. pylory - positive, N (%)	35 (18.3)	38 (19.8)
Chronic condition, N (%)		
Rheumatoid Arthritis	110 (57.6)	102 (53.1)
Osteoarthritis	53 (27.7)	51 (26.6)
Others	28 (14.7)	39 (20.3)
Risk factors*, N (%)		
History of Peptic Ulcer	11 (4.9)	12 (5.2)
Over a 60 year old	92 (41.2)	96 (41.4)
Use of systemic corticosteroids	120 (53.8)	124 (53.4)

BMI, body mass index; SD, standard deviation.

* Some patients had more one of risk factors.

Table 2. Result of the Feasibility Questionnaire in a clinical study

Variable	N (%)
Principle Investigator's Department	
In charge of the continuous treatment for subjects	8 (53)
In charge of the screening tests during the study period	7 (47)
Principle Investigator's Position	
Professor	10 (66.7)
Associate Professor	5 (33.3)
Principle Investigator's Experience for Inspection	
Yes	12 (80)
No	3 (20)
Institution's size	
Major	5 (33.3)
Minor	10 (66.7)
Existence of Clinical Trials Center	
Yes	12 (80)
No	3 (20)
CRC's Department	
In charge of the continuous care for subjects	10 (66.7)
In charge of the care only during the study period	5 (33.3)

(2)-1. 책임연구자, 연구 참여인력, 연구기관 요인

다음으로 피험자의 순응도와 책임연구자 및 연구참여인력, 연구기관 요인과의 관련성을 분석하기 위하여 일개 임상시험 시작 전, 스폰서에 의해 연구자 및 기관을 대상으로 임상시험 참여 적합여부에 대해 평가된 질문지의 결과와 일개 임상시험 진행 중 각 기관의 IRB 승인 내역을 이용하였다 (Table 2, 3).

Table 3. Data from History of IRB submission for study staff change in a clinical study

Variable	N (%)
Study staff change	
Yes	7 (46.7)
No	8 (53.3)

(3) 임상시험모니터요원 (CRA) 요인

피험자의 순응도와 관련성 분석을 위한 임상시험모니터요원에 대한 특성조사는, 임상시험모니터요원의 변경과 피험자 순응도의 관련성만을 분석하였다. RA의 변경내용은 각 기관의 IRB에 보고된 내용을 이용하였으며 결과로 일개임상시험에 참여한 CRA는 총 8명이었고, 이 중 4개 기관은 3번의 변경이, 2개기관은 1번의 변경이 있었다.

(4) 피험자의 순응도

본 단면조사 연구에서 피험자의 순응도는 방문 완료 및 80% 이상의 시험약 복용 순응도로⁷⁻¹² 아래와 같이 정의하였으며 일개 임상시험의 결과를 이용하여 정보를 수집하였다.

· 방문 완료 : 피험자가 계획서를 준수하여 계획서에서 명시한 모든 방문을 완료한 경우를 의미한다.

· 80% 이상의 복용 순응도 : 매 방문에서 계산한 각각의 복용순응도의 평균이며, 매 방문의 복용 순응도는 처방기간 동안 피험자가 실제 복용한 정제 수를 복용해야 하는 정제수로 나눈 백분율이다.

3. 분석방법

수집된 자료는 SAS program (Version8.0)을 이용하여 유의수준 5%로 검정하였다. 방문완료와

80% 이상복약 순응도에 미치는 관련요인은 빈도와 퍼센트로 제시하였다. 방문완료 및 80% 이상복약 순응도와 관련요인과의 상호 관련성을 알아보기 위해 SAS program을 이용하여 카이제곱검정 및 다중로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 이중 영향을 미치는 변수들로 Stepwise 다중로지스틱 회귀분석을 실시하여 최종 방문완료 및 80% 이상

복약 순응도에 미치는 변수를 분석하였다. 분석에서 임상시험진행이 부진한 2개 기관의 9명의 피험자에 대한 자료는 제외되었다.

· A 기관 - 기관 내 두 개과 내부적인 사유로 3명 등록 후 연구 중단

· B 기관 - 6명 등록 후 PI 의 해외 연수 이후 연구 중단

Table 4. Result of the multiple logistic regression analysis on the factors affecting subject's compliance

variable	Completion of all visits				P-value
	Yes		No		
	N	%	N	%	
<hr/>					
Age					
over 60 years	173	93.01	13	6.99	0.01
less 60 years	185	98.40	3	1.60	
Systemic corticosteroid					
Use	221	98.22	4	1.78	0.0033
No Use	137	91.95	12	8.05	
P I					
in charge of the continuous treatment for subjects	144	99.31	1	0.69	0.0064
in charge of the screening tests during the study period	214	93.45	15	6.55	
CRC					
in charge of the continuous care for subjects	266	98.52	4	1.48	<. 0001
in charge of the care only during the study period	92	88.46	12	11.54	
Study staff					
Changes	36	85.71	6	14.29	0.0063
No change	132	94.24	8	5.71	
Institution Size					
Major	114	92.68	9	7.32	0.042
Minor	244	97.21	7	2.79	
CRA					
Changes	47	87.04	7	12.96	0.0025
No change	169	96.57	6	3.43	
<hr/>					
	Over 80% taking IP				P-value
	Yes		No		
	N	%	N	%	
<hr/>					
CRA					
changes	132	91.03	13	8.97	0.0015
No change	172	98.29	3	1.71	

결 과

1. 피험자의 순응도에 영향을 미치는 요인들에 대한 상관관계 분석(Table 4)

피험자의 연령이 60세 이상인 경우에 순응도와 유의한 상관관계를 나타냈다(P-value 0.01). 60세 이상의 피험자 93.01%(173명/186명)가 방문을 완료하였으며 6.99% (13명 /186명)가 중도 탈락되었다. 반면 60세 미만의 피험자는 98.40%(185명/188명)가 방문을 완료하였으며 1.60%(3명/188명)가 중도 탈락되었다.

피험자가 코르티코스테로이드제를 복용하는 경우에 순응도와 유의한 상관관계를 나타냈다(P-value 0.0033). 코르티코스테로이드제를 복용하는 피험자 98.22% (221명/ 225명)가 방문을 완료하였으며 1.78%(4명/225명)가 중도 탈락하였고, 코르티코스테로이드제 미복용 피험자는 91.95%(137명/149명)가 방문을 완료하였으며 8.05% (12명 /149명)가 중도 탈락되었다.

피험자의 순응도와 책임연구자의 소속 요인은 유의한 상관관계를 나타냈다 (P-value 0.0064). 피험자의 치료를 지속적으로 담당한 과의 경우 99.31%(144명/145명)의 피험자가 방문을 완료하였고 0.69%(1명/145명)가 중도 탈락하였으며 연구기간 동안만 피험자의 치료를 담당한 경우는 피험자의 93.45% (214명/229명)가 방문을 완료하였고 6.55%(15명/229명)가 중도 탈락되었다.

피험자의 순응도와 연구간호사의 소속 요인은 유의한 상관관계를 나타냈다 (P-value <0.0001). 피험자에 대한 돌봄을 지속적으로 담당한 과의 경우는 98.52% (266명/270명)가 방문을 완료하였고 1.48%(4명/270명)가 중도 탈락하였으며 연구기간 동안만 피험자에게 돌봄을 제공한 경우는 피험자

의 88.46%(92명/104명)가 방문을 완료하였고 11.54% (12명/104명)가 중도 탈락되었다.

피험자의 순응도와 연구기관의 규모 요인은 유의한 상관관계를 나타냈다 (P-value 0.0042). 중소병원인 경우 참여한 97.21%(244명/251명)가 방문을 완료하였고 2.79% (7명/251명)가 중도탈락하였으며 대형병원인 경우는 참여한 92.68%(114명/123명)가 방문을 완료하였고 7.32%(9명/251명)가 중도 탈락되었다.

피험자의 순응도와 임상시험모니터요원(CRA)의 변경요인은 유의한 상관관계를 나타냈다. (방문완료 P-value 0.0025, 80% 복약순응도 P-value 0.0015). 변경횟수가 없는 경우 참여한 96.57%(169명/175명)가 방문을 완료하였고 3.43%(6명/175명)가 중도 탈락하였으며 변경한 경우는 참여한 87.04%(47명/54명)가 방문을 완료하였고 12.96%(7명/54명)가 중도 탈락되었다. 또한 변경이 없는 경우 참여한 98.29% (172명/175명)가 80% 이상 시험약 복약순응도를 나타냈고 1.71%(3명/175명)가 80% 미만의 시험약 복약순응도를 나타냈다. 반면 변경한 경우는 참여한 91.03% (132명/145명)가 80% 이상 시험약복약순응도를 나타냈고 8.97%(13명/145명)가 80% 미만의 시험약 복약순응도를 나타냈다.

2. 피험자의 순응도에 영향을 미치는 요인에 대한 검증 (Table 5)

피험자의 순응도에 유의한 영향을 미치는 요인을 검증하기 위하여 stepwise 다중회귀분석을 실행하였다. 피험자가 코르티코스테로이드제를 복용하는 경우가 그렇지 않은 경우에 비해 4.9배 유의하게 높은 방문완료를 보였으며, 지속적으로 피험자의 치료를 담당한 소속의 책임연구자 및 연구간호사의 경우 그렇지 않은 경우에 비해 각각 10배,

Table 5. Result of the stepwise multiple regression analysis on the factors affecting subject's compliance

Effect	OR	95% CI	P
Systemic corticosteroid			
No use	1(Ref)		
Use	4.933	1.516 16.446	0.0082
P I			
in charge of the screening tests during the study period	1(Ref)		
in charge of the continuous treatment for subjects	10.313	1.309 81.262	0.0267
CRC			
in charge of the care only during the study period	1(Ref)		
in charge of the continuous care for subjects	6.508	1.99 21.288	0.0019
CRA			
Changes	1(Ref.)		
No Change	4.007	1.123 14.303	0.0325

6.5배 유의하게 높은 방문완료를 나타냈다. 임상시험모니터요원(CRA)의 변경이 없는 경우 그렇지 않은 경우에 비하여 4.007배 유의하게 높은 80% 이상 복약순응도를 나타냈다.

고 찰

본 연구는 문헌조사를 통해 피험자의 순응도에 영향을 미치는 일반적인 몇 가지 요인을 선정하고, 두 개 전문과의 공동 참여로 진행된 관절염 환자를 대상으로 한 일개임상시험에서 순응도에 미치는 영향 요인을 분석하여 여러 전문가가 공동으로 참여하는 임상시험의 경우 피험자의 순응도를 향상시킬 수 있는 방법에 대한 기초적인 자료를 제공하고자 하였다.

먼저 피험자의 순응도에서 피험자 요인과 관련된 부분을 분석하기 위하여 일개 임상시험의 결과로부터 피험자의 성별, 나이, 가지고 있는 관절질환의 종류와 소화성궤양 위험인자의 종류를 조사하였다^{10,11)}. 그러나 피험자 요인에 대한 조사 중

피험자의 임상시험 인지도 조사는 시행하지 못하여 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

stepwise 다중회귀분석을 시행한 결과 소화성 궤양 위험 요인중 하나인 코르티코스테로이드제¹²⁻¹⁵⁾를 복용하는 피험자에서 그렇지 않은 경우에 비해 유의하게 높은 순응도를 나타냈다. 본 단면 연구에서 사용한 일개 임상시험에 참여한 피험자는 소화성 궤양 고위험군 환자로서 코르티코스테로이드제 복용이라는 위험 요인이 야기하는 건강의 문제점과 임상시험을 통한 치료가 도움이 될 것이라는 믿음이 피험자의 순응도에 작용하였다고 사료된다¹³⁾. 이를 이용하여 임상시험에 참여하는 피험자에게 기저질환과 치료법에 따른 부작용, 임상시험 기간 동안 피험자들이 받게 되는 치료의 효과 및 중요성에 대한 자세한 교육을 통하여 피험자 스스로에게 치료의 필요성 및 임상시험 참여의 중요성을 이해시켜 피험자의 순응도를 높일 수 있겠다. 특히, 임상시험기간 동안 피험자의 특정검사만을 담당하는 소속의 경우에는 미리 잠재적 피험자의 특성에 대한 조사를 통해 교육을 제공하여

피험자 순응도를 높이도록 할 필요가 있다.

문헌에 따르면³⁾ 나이가 많은 피험자들은 젊은 피험자들에 비해서 순응도가 낮아진다고 보고되었으나 본 연구에서는 순응도에 영향을 미치지 않는 요인으로 나타났다. 이는 임상시험기간 동안 책임 연구자 및 연구간호사가 피험자에게 제공한 교육 및 정규 방문 이외의 유선 연락 등으로 피험자의 순응도에 대한 적극적인 추적을 통해 나이가 많은 피험자들에 대한 잠재적인 낮은 순응도를 예방한 것으로 사료된다^{3,5-6)}.

다음으로 피험자의 순응도와 책임연구자 및 연구참여인력, 연구기관 요인과의 관련성을 분석하기 위하여 책임연구자의 소속, 직급, 나이, 임상시험 경험 유무, 임상시험 진행 중 연구자 미팅에 참석 여부, 1달 평균 외래에 내원하는 관절질환환자의 수, 병원의 규모, 임상시험센터의 유무, 참여인력의 변경 여부, 연구간호사의 소속과에 대한 정보를 조사하였다.

stepwise 다중회귀분석을 시행한 결과 책임연구자와 연구간호사의 소속 요인만이 피험자의 순응도에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 본 단면연구는 소속이 다른 두 개과가 공동 참여한 일개 임상시험의 결과를 이용하였는데 두 개과 중 피험자에게 지속적인 치료를 제공하며 임상시험 진행 시 피험자 등록을 담당한 소속의 책임연구자와 연구간호사가 임상시험 기간 동안만 피험자에게 치료와 검사를 제공한 소속의 책임연구자 및 연구간호사에 비해 유의하게 높은 피험자 순응도를 나타냈다. 이는 Hunninghake의 연구자 선택 및 지속적 돌봄과 피험자 순응도 사이에 상관관계가있다는 지적과 일치하며³⁾ 연구 초기단계부터 피험자들과 긴밀한 관계 성립 및 유지가 피험자의 순응도를 높인다는 보고와도 일치한다^{3,6)}. 책임연구자의 임상시험에 대한 관심도를 판단하기 위하여 임상시

험 진행 중 연구자 미팅에 참석율을 조사하였으나, 조사된 참석율과 순응도는 상관관계가 없었으며 영향을 미치는 요인도 아니었다. 또한 임상시험센터가 있는 경우와 병원의 규모가 대형 병원인 경우, 월 평균 외래 관절질환 환자 수가 적은 경우, 피험자의 순응도에 긍정적인 영향을 미칠 것으로 예상하였으나, 모두 영향을 미치지 않는 요인으로 나타났다. 이를 실제 임상시험에 이용한다면, 피험자의 순응도 개선을 위한 방안으로는 임상시험 진행 중 연구자 미팅을 개최하는 방법은 적절치 않을 것임을 시사하며, 임상시험 시작 전 시험 기관 및 연구자 선택에서 가장 우선으로 판단해야 하는 것은 병원의 규모나 시설이 아닌 책임연구자에 대한 선택으로서 책임연구자가 피험자에게 지속적인 돌봄을 제공하며 긴밀한 관계를 유지할 수 있는지에 대한 판단일 것으로 사료된다.

특히 두 개 과가 공동으로 임상시험을 진행하는 경우, 책임연구자와 연구간호사는 환자의 기저질환치료를 담당해 오며 등재될 피험자의 특성을 잘 알고 있고 관계가 이미 형성되어 있는 주치의과에서 담당하는 것이 높은 순응도를 이끌어 결과적으로 완성도 높은 임상시험 결과를 도출할 것으로 사료된다.

만약 주치의과가 아닌 임상시험 기간 동안만 피험자의 치료와 검사를 담당한 소속에서 책임연구자와 연구간호사를 담당하게 된 경우에는, 임상시험 시작 전 등재될 피험자에 대한 일반적인 특성들에 대한 조사를 통해 연구자는 잠재적 피험자가 순응도가 높을 것인지 아닌지를 파악 해야 하며 피험자의 잠재적인 순응도를 낮추는 증후를 미리 방지하거나 등재시키지 말아야 한다⁸⁾. 또한 임상시험 기간 중에는 피험자 방문시 더 많은 시간을 할애하거나 정기적인 유선 연락 등으로 피험자와의 관계 형성을 위한 더 많은 시간을 할애하는

것이 좋겠다. 임상시험 종료 후 참여한 피험자에게 감사카드를 보내는 것도 피험자와의 관계를 향상시키며 지속할 수 있는 한 방법일 것이다³⁾.

책임연구자가 연구참여인력보다 피험자에게 더 많은 영향력을 행사할 수 있다고 보고된³⁾ 바와 같이 본 연구에서도 책임연구자가 연구간호사 보다 피험자의 순응도에 더 높은 영향을 미치고 있었다.

시험책임자란 시험기관에서 임상시험의 수행에 대한 책임을 갖고 있는 사람으로²⁾ 임상시험계획서 및 법규에 따라 본인이 직접 임상시험을 수행하거나 임상시험을 지휘 감독하며, 임상시험에 참여하는 보조하는 사람들에게 권한을 적절히 위임하며 그들이 책임을 인지하고 있는지 지속적으로 확인 해야 한다⁸⁾. 임상시험 시작 전 피험자 순응도에 높은 영향을 미쳐 임상시험의 성공을 좌우하는 책임연구자에 대한 선정시, 책임연구자의 경험, 전문성에 대한 명확한 평가와 선정이 필요하며 연구진행 중 책임과 의무 이행에 대해 계속적으로 인지시키는 것이 중요하겠다.

또한 관련 법규를 준수하고 임상시험 자료에 오류가 없이 완성도 높은 임상시험을 진행한 연구자 리스트와, 그렇지 않은 리스트를 관리하여 책임연구자로서 자질이 부족한 자가 연구에 참여하여 피험자의 순응도 및 연구의 완성도를 떨어뜨리는 것을 방지하고, 보다 높은 수준의 연구자가 계속해서 임상시험에 참여하여 높은 순응도 및 질 좋은 연구 결과를 도모할 수 있도록 국내외 제약회사 및 임상시험수탁기관, 나아가 식약청에서 책임연구자에 대한 임상시험 진행 평가 데이터베이스 시스템을 구축하는 것도 본 연구 결과를 통하여 제안해본다.

피험자의 순응도와 관련성 분석을 위한 임상시험모니터요원에 대한 특성 조사는, 임상시험모니

터요원의 변경과 피험자 순응도의 관련성만을 분석하였다.

특이한 점은 일반적으로 CRA는 직접적으로 환자를 대하지 않기 때문에 피험자의 순응도에 직접적으로 영향을 미치지 않을 것으로 예상되지만 연구 결과, 순응도에 영향을 미치는 것으로 나타나 간접적인 영향요인으로 판단되었다. 문헌에 따르면 임상시험진행 중 피험자가 예정일에 임상시험기관에 방문하지 못한 이유나 계획서를 위배한 사항에 대해 모니터링 담당자가 검토함으로써 연구자가 임상시험 수행에서 수정 및 개선할 수 있는 요인들을 파악할 수 있기 때문에 피험자의 방문일 준수 및 시험약 복용 같은 연구 절차에 대한 피험자의순응도를 촉진한다고 한다⁸⁻⁹⁾. CRA 의 변경이 없는 경우는 있는 경우보다 임상시험 진행 중 모니터링 업무를 보다 효과적으로 수행하게 하여 피험자의 순응도를 촉진한 것으로 보인다.

그러나 본 연구에서는 피험자의 순응도와 CRA 변경 요인만이 검증되어 CRA의 전공, 교육 정도, 경력, 성향, 업무량 및 업무 수행 능력 등이 고려되지 않았다는 제한점을 가진다. 또한 본 연구에서 조사된 CRA는 일개 임상시험에 참여한 일개 제약회사에 근무하는 CRA를 대상으로 하였다는 제한점을 가진다. CRA의 수행 업무는 회사의 규모, 조직 및 규정에 따라 차이가 있을 수 있으며 특히 제약회사에 소속된 CRA 의 업무와 임상시험수탁기관에 소속된 CRA 의 실제적인 수행 업무는 차이가 있을 수 있다²⁰⁾. 따라서 다양한 종류의 임상시험에서 국내외 제약회사 및 임상시험수탁기관에 근무하는CRA 를 대상으로 한 CRA 요인에 대한 자세한 연구가 더 필요하겠다.

본 연구의 결과는 피험자의 순응도를 방문원료와 80% 이상의 복약 순응도로 제한¹⁶⁻¹⁹⁾하여 정의하였다. 피험자의 순응도는 한 종류의 측정만으로

완벽하게 원인을 나타낼 수 없으므로³⁾ 추후 임상 시험 자료의 완전성 및 결과에 영향을 줄 수 있는 중대한 계획서 위반 사례, 탈락 사례, 임상시험 계획서의 디자인⁵⁾ 등 여러 종류의 영향 요인에 대한 연구가 필요하다.

감사의 글

*본 연구는 보건복지부 보건의료기술 진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A060093).

참 고 문 헌

1. <http://clinical.trial.gov/ct2/info/understand>
2. 식약청 홈페이지 <http://ezdrug.kfda.go.kr/kfda2>
3. Lawrence M. Friedman, MD. *Fundamentals of Clinical Trials, 2nd ed. Massachusetts: PSG publishing Company, Inc, 1985. p121-133*
4. [<http://csdd.tufts.edu/InfoServices/Publications.asp>]
5. 임상시험 관련자를 위한 기본교육(CRA). 식품의약품안전청, 국립독성연구원. 2003
6. Deborah Borfritz. *Sponsors take on patient recruitment*, Center watch, 2002;9(3 Suppl):
7. Bert Spliker. *Guide to clinical trials*, Lippincott-Raven, 1996
8. Karen E. Woodin, Ph.D. & John C. Schneider. *The CRA's Guide to Monitoring Clinical Research*, Boston, Center watch, 2003. P174-190
9. Deborah Rosenbaurn, Fred Smith. *Clinical Research Monitor Handbook-GCP Tools and Techniques, 2nd Ed. The USA, CRC press, 1997*
10. J. Mark Elwood *Clinical appraisal of epidemiological studies and clinical trials 2nd ed. New York Oxford university press 1998 p247-249*
11. [<http://www.diahome.org/>]
12. Luis Alberto Garcia Rodriguez and Sonia Hernandez-Diaz. *The risk of upper gastrointestinal complications associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. Arthritis Research 2001, 3:98-101.*
13. Laporte JR, Carne X, Vidal X, Moreno V, Juan J. *Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1991; 337: 85-9*
14. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. *Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. Ann Intern Med. 1991; 114: 257-63*
15. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ. et al. *Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Internal Medicine 1995; 123:241-9*
16. Jeannie K Lee et al *How should we measure medication adherence in clinical trials and practice. Journal of the American pharmacists association 2006 46(4):420-423*
17. Jessica L. Milchak et al *Measuring Adherence to practice guidelines for the management of hypertension:an evaluation of the literature. Hypertension 2004;44:602-608*
18. Haynes RB et al *Interventions for enhancing medication adherence (review). The Cochrane library 2008; Issue 2.Art.No.:CD000011.DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub3.*
19. Gordis, Leon *Epidemiology 3rded. USA Elsevier Inc. 2004 p115-146*
20. 한국임상연구회 홈페이지, www.ksct.org