임상시험 심사위원회의 설치 및 운영

신 상 구

= Abstract =

Establishment & Operation of Institutional Review Board (IRB, Ethics Committee)

Sang-Goo Shin

Department of Pharmacology, Seoul National University College of Medicine,
Clinical Pharmacology Unit/SNUH, Seoul, Korea

서 론

의약품의 임상시험과 관련하여 시험실시기관내 임상시험 심사위원회(이하 IRB 또는 '위원회'라함)의 중요성과 위원회 설치운영의 역사적 배경등에 대해서는 본 잡지 1권 1호에 이미 자세히 기술한바 있다¹⁾. 따라서 본 중설에서는 의약품 임상시험에 관한 KGCPs 기준의 최근 개정사항과 국내 개정안에서 기술되고 있지 않으나 위원회 운영상 중요 관련사항등에 대해 기술하고자 한다. 또한 국내 의료기관내 위원회의 설치운영의 역사가 일천하여 현재 안고 있는 문제점등에 대하여 기술코자한다.

1. KGCP개정(안)중 IRB 관련사항

최근 보건복지부는 95년도 중반기부터 시행을 목표로 87년도의 KGCP(안)을 보완 재공고 하였고 개정공고된 KGCP 개정(안) 중 IRB 설치운영과 관련 조항의 골자는 Table 1과 같다²⁾.

KGCP개정(안)에서는 위원회의 설치 및 운영규정의 제정 등에 관하여 보건복지부에서 지정하는 임상시험의료기관장의 의무로 규정하고 있으며, IRB의 운영과 관련한 내용으로 반드시 위원회의 심사의 대상이 되어야하는 의약품 임상시험, 위원회의 기능,

심의내용, 시험의 보류 및 중지등의 권한, 위원회 운영에 따른 기록 및 자료의 보관등에 관한 규정이 포함되어 있다. 또한 다기관공동임상시험의 개개 의료기관별 심사의 번거로움에 대비하여 복수이상의 IRB의 공동심사 제도등을 기술하고 있다. 구체내용(KGCP 개정(안)참조). 이러한 KGCP 개정(안)중

Table 1. KGCP개정(안)중 IRB 설치 운영과 관련한 조항

- 실시기관장의 임무
 - 1) 위원회 설치 및 관련 사무규정의 제정
 - 2) 위원회 운영규정의 확립
 - 조직·구성
 - 위원자격·위촉
 - 소 집
 - 기타 운영에 관한 사항
- 위원회의 심사대상
- 위원회 구성
- 위원회의 기능
- 운영지침
 - 심의내용
 - 공동심사
 - 시험의 보류·중지
- 기록 및 자료보관

서울대학교 의과대학 약리학교실

교신저자 : 신상구, 서울특별시 종로구 연건동 28, 110-799

IRB에 관한사항은 '87년의 KGCP(안)을 상당히 보완한 것이라 볼 수 있으나, 실제 해당 임상시험기관에서 IRB 운영의 효율화(심사의 일관성, 심사의 신속성등)를 기하기 위해서는 IRB 운영에 대하여 포괄적으로 기술하고 있는 미국의 GCP에 비하여³⁾ Table 2와 같은 내용이 포함되는 바람직하며 이는 향후 보건복지부 발행 예정인 KGCP 매뉴얼에서 다루어져야 할 것으로 본다.

상기 고려사항중 국내 IRB 운영에서 반드시 필요한 내용이라 생각되는 것으로는 신속심사의 개념이며 서울대학병원 IRB의 운영의 경험을 토대로 이에 대해서 하기에 간략히 기술코자 한다.

2. IRB 운영과 관련한 신속심사(Expedited Review)

임상시험 계획서등의 IRB 심의과정에서 신속심사의 개념은 두가지 측면에서 그 필요성이 인식되어 심의과정에 도입되었다.

Table 2. GCP내 IRB의 효율적운영을 위해 고려해야 할 사항

- Waiver of IRB review
- Waiver of Written Consent(문서동의가 면제 될수 있는 시험)
- Approval(위원회 승인기준)
- Expedited Review(신속심사)
- Role of Institutional officials(위원회 의결에 대한 의료기관장의 권한)

첫째, 미국을 위시한 선진국에서는 의약품 임상시험 뿐만 아니라 인간을 대상으로 하는 모든 임상시험의 내용을 IRB에서 검토하기 때문에, 피험자에 위험성이 낮은 임상시험 또는 단순한 의약품 임상시험의 경우 복잡한 IRB 심의과정을 간소화 함으로써 임상연구 진행의 지연을 최소화 하자는 목적이다. 둘째는, 정식 IRB 심의과정을 거친 임상시험 계획의 경우 시험계획서의 일부 수정을 전제로하는 조건부승인의 계획서 수정에 따른 행정절차의 간소화 또는 승인 받은 시험계획이 임상시험 과정에서 일부 증대하지 않은 내용의 수정이 필요한 경우도 행정적 지연을 최소화 함으로써 임상시험 진행의 효율성을 높이고자 하는 의도에서 도입된 것이다.

최초 IRB 검토의 대상이 되는 계획서로서 신속심사에 의해 심의를 받을 수 있는 경우는 Table 3과 같은 procedure를 주로하여 시행되는 임상연구인 경우라고 미국의 GCP에는 규정하고 있다.

또한 IRB 심사를 거친 경우 위원회의 결정에 따라 수정내용이 일부에 국한되는 경우에도 계획서 수정후 신속심사에 의해 승인을 받을 수 있으며, 임상시험 과정에서 연구자와 시험의뢰자의 합의에 의해 시험계획의 변경이 필요하다고 인정되는 경우 Table 4와 같이 시험 전반적 측면에서 위험성이 증대된다고 인식되는 경우에 한하여 정식위원회의 검토를 받으며 이외의 위험성이 증가되지 않는 사소한 변경은 신속심사에 의해 처리될 수 있다.

Table 3. Research that may be reviewed through expedited procedures

1. Collection of hair and nail clipping in a nondisfiguring manner
2. Collection of excreta and external secretions
3. Recording of data from subjects 18 years of age, using noninvasive procedures routinely employed in clinical practice
4. Collection of blood samples by venupuncture, in amounts not exceeding 450ml in an eight-week period, and no more often than two times per week, from subjects 18 years of age who are in good health and not pregnant
5. Collection of both supragingival and sugingival dental plaque and calculus
6. Voice recordings made for research purposes
7. Moderate exercise by healthy volunteers
8. The study of existing data, documents, records, and pathological or diagnostic specimens
9. Research on individual or group behavior or characteristics of individuals
10. Research on drugs or device for which and investigational new drug exemption or an investigational device exemption is required

미국의 GCP 내용에서 기술하고 있는 신속심사제도는 위원회의 일부 전문위원들이나 위원장 자신이 이러한 신속심사를 담당하며, 신속심사대상에 의해 검토된 사항은 추후 이를 위원회에 정식 보고하도록 되어있으며, 신속심사위원은 심사대상 계획서를 부결할 수는 없으며 사안의 검토가 필요한 경우 대상 계획서등을 정식위원회에 상정토록 하고 있다.

현재 서울대학병원 IRB의 경우 국내개정 KGCP (안)에는 신속심사에 대한 규정이 없지만, IRB 운영에 있어 일부 신속심사제도를 도입하고 있다. 즉 심사

위원중 임상약리 전공위원을 신속심사위원으로하여 조건부 승인된 시험계획서의 수정계획서의 검토와 승인된 임상시험으로서 피험자 위험성의 증가를 수반치 않는 계획의 변경 검토를 신속심사의 대상으로 규정하고 운영하고 있다. 이러한 신속심사제도의 IRB 운영에 도입은 불필요한 행정적 절차를 간소하고 임상시험의 진행을 신속하게 하는 큰 잇점이 인지되며 국내 해당 의료기관에서의 IRB 운영에 이러한 신속심사의 도입이 필요하리라 생각된다.

3. 현 국내 임상시험 지정 의료기관내 IRB 운영의 문제점

1981년 미국은 'Current GCPs'를 시행한 이후의약품 임상시험 중 허가와 관련한 시험에 대해서 그 신뢰성 여부 검토를 위해 FDA에서 시험에 따라 실사 (inspection)를 시행하고 있으며 각 의료기관의 IRB 운영에 대해서도 평균 5년에 1회의 빈도로 운영의 타당성에 대해 실사를 시행하고 있다. 이러한 실사 제도는 일본을 포함한 선진각국에도 최근 도입되고

Table 4. Protocol changes be submitted IRB approval

- An increase of dosage or frequency of dosing
- Changes of medicine administration or formulations
- Significant increase in patients number-usually more than 10%
- Use or inclusion of new group patients

Table 5. Common problems with IRB operation

- Lack of written or inadequate operating procedures,
- Nonemergency use of the expedited review/approval of the study protocol,
- Inadequate informed consent review(failure to follow-up on changes required by the IRB),
- Inadequate documentation of the specific protocol review in the approval letter to the clinical investigator,
- Lack of specific identification of the specific protocol review in the approval letter to the clinical investigator,
- Lack of specific identification of the approved informed consent form in the letter to the clinical investigator,
- No designation of IRB approval and date of approval on the informed consent form,
- Inadequate continuing review(lack of a system prompting the clinical investigator for periodic progress reports, reports of ADRs, and deaths ; inadequate documentation of the approval of protocol amendments)
- Lack of documentation for continuing review of the clinical study.

Table 6. 국내 IRB 운영상에 문제점들

- IRB 설치 및 운영에 대한 규정을 제정치 않은 경우
- 검토대상, 운영세칙 등
- 임상시험 계획과 관련한 IRB 제출자료등에 대한 기준이 설정되어 있지 않은 경우
- 시험 의료기관내 IRB 심사에 대한 guideline이 없는 경우
- IRB에 대한 correspondence가 임상연구자가 아니라 시험의뢰자(sponsor)인 경우
- 위원회의 비정례적 회의 - 임상시험의 행정적 지연
- 신속심사 제도의 운영치 않은 경우 - 임상시험의 행정적 지연
- 위원회의 인적구성의 비타당성
- 임상시험에 대한 지속적 모니터링을 시행치 않은 점 - 중간보고(부작용 등) 및 이에 대한 검토 부재
- 임상시험 계획서의 중복심사등 - 약사위원회 및 IRB의 검토 등

있다. 현재까지의 FDA의 IRB 운영 실사에 따라 보고되고 있는 IRB 운영 상의 문제점은 Table 5와 같이 요약되고 있다⁴⁾.

선진국의 경우 IRB 운영의 역사가 비교적 오래 되었음에도 FDA 등의 실사에서 상기와 같은 문제가 제기되고 있으며, 각 IRB간에 승인기준의 상이성 및 동일 IRB내에 유사 임상시험 계획에 대한 검토의 inconsistency 등이 문제가 되고 있어, 이에 대한 수정 및 IRB 심사의 질적향상을 위한 노력이 지속되고 있다. 국내에서도 '94년도 KGCP 개정(안)공고전에는 서울대, 연세대, 가톨릭대, 아산중앙병원 정도에서 IRB를 정기적으로 운영하는 정도였으며, KGCP 개정(안)공고 이후 95년도 KGCP의 시행에 대비하여 해당의료기관들이 임상시험 심사위원회를 최근에 많이 설치하고 있는 실정이다.

따라서, IRB 운영 경험이 일천한 의료기관이 대부분이며, 현재 운영되고 있는 IRB 운영체제 및 운영 내용에 있어서도 많은 중요 문제점들이 노출되고 있다. 우선 임상시험 계획에 대한 IRB 심사의 질을 제외하고도 필자의 사견에 의해 KGCP 또는 국제적인 GCP guidelines(WHO)을 토대로 검토시, 국내 IRB 운영에 문제가 되고 있는 점들을 요약하면 Table 6과 같다.

상기 언급한 IRB의 운영체제와 관련한 문제점들이 국내 해당의료기관 IRB 운영상 조기 개선되어야 할 문제점이다. 물론 더 근본적인 문제는 각 의료기관

IRB의 심사의 질이라 생각된다. 대부분의 IRB의 경우 국내 신약개발 등에 관련한 신약 임상시험의 역사가 짧아 IRB 위원들의 임상시험 계획서 검토경험이 없고 이와 관련한 지식의 미흡으로 신약 임상시험 계획서 및 피험자 동의서 등에 대한 검토가 각 IRB의 견해가 상이하고 IRB내 유사 임상시험 계획에 대한 심사의 일관성이 문제가 되고 있다. 따라서 국내 임상시험의 질적 향상의 측면에서 해당의료기관내 임상시험 과정의 핵심이 되는 IRB의 운영의 조기 정착을 위해서는 해당 위원들에 대해 IRB 운영에 필요한 관련 지식 습득을 위한 워크샵등을 시행하는 것도 국내 IRB 운영의 건실화에 필요할 것으로 본다.

References

- 1) 신상구. 임상시험 심사위원회. 임상약리학회지 1993; 1(1): 110-117
- 2) 의약품 임상시험 관리기준 개정(안). 보건사회부, 1994
- 3) Department of Health and Human Services. *Protection of human subjects; Standards for institutional review boards for clinical investigations*. Fed Regist 1988; 53: 41516-41524
- 4) Kirsch TJ. *The interrelationships of sponsors, clinical investigators and institutional review boards*. Drug Inf J 1987; 21: 127-133