

임상시험과 윤리적 이슈

성균관대의대 내과 김 호 중

임상연구의 역사

- 일본군의 티푸스 생체 실험
 - 미국의 터스키기 임상연구
 - 오레곤 교도소의 임상연구
-
- 벨몬트 리포트 (Belmont Report)
 - 헬싱키선언 (Declaration of Helsinki)

터스키기 매독 임상연구

- 1932년 앨라배마주 터스키기(Tuskegee)
- 치료제가 없는 상태에서의 매독 관찰연구
 - 1943년 페니실린이 개발된 후에도 치료를 하지 말도록 요구하여, 치료를 받지 못함
 - 1973년 연구 중단, 상원 청문회
 - 1997년 클린턴 대통령 공식 사과

오레곤 교도소의 임상연구

- 1963년 오레곤 주립교도소
 - 정자생성의 영향을 알아보기 위해 고환에 방사선을 조사
 - 동의서는 받았으나 기형아에 대한 언급은 없었음
- 232명 중 최소 4명에서 기형아 출산

벨몬트 리포트

- 미국 보건성에서 발표한 연구윤리 지침 (**1979**)
 - 1. Respect for Persons** (자발적 동의)
 - 2. Beneficence** (위험 < 이익)
 - 3. Justice** (공정한 피험자 선정)

연구 윤리

- 헬싱키선언에 집약적으로 기술
 - 서론
 - 모든 의학연구에 있어서 기본 원칙
 - 전문진료와 결합된 의학연구에 대한 부가적인 원칙

헬싱키 선언

- 서론

의사의 사명은 인간의 건강을 증진시키고 보호하는 것에 있으며, 의사의 지식과 양심은 이 사명의 수행을 위해 바쳐져야 한다..

윤리적 연구

- 인간을 대상으로하는 연구에서
- 연구자는 연구 대상자의 생명, 건강, 사생활, 존엄성을 보호해야 할 의무가 있다.

과학적 연구

- 인간을 연구 대상으로 하는 연구는
- 일반적으로 인정되고 있는 과학적 원칙에 따라 시행되어야 하고,
- 과학적 문헌과 적절한 정보에 대한 철저한 지식 및 적절한 연구에 기본을 둔다.

위험과 이익

- 수반되는 위험성이 적합하게 평가되고 만족스럽게 관리될 수 있다고 확신할 수 없다면 의사는 인간을 대상으로 하는 연구 과제에 참여하는 것을 피해야 한다.
- 연구자는 그 위험성이 예상되는 유익성 보다 크다는 것을 알게 될 경우, 어떠한 연구라도 중지하여야 한다.

피험자의 동의

- 피험자가 설명에 대해 이해했다고 확신한 후에, 의사의 자유로운 상태에서 연구대상자의 동의를, 서면으로 받아 두어야 한다.
- 동의를 얻을 경우, 의사는 피험자가 자신에 대해 의존관계에 있지는 않은지, 또는 강요상태에서 이루어진 동의를 아닌지를 특히 고려하여야 한다.

연구의 진실성

- 저자와 출판업자 모두 윤리적 의무를 지니다.
- 연구결과를 발표하는 데에 있어서 연구자는 결과의 정확성을 유지해야 하는 의무가 있다.
- 자금의 출처, 조직의 합병, 이해관계에 있어서 가능한 분쟁은 대중에게 공개되어야 한다.

이해 상충

- 이해상충(Conflict of Interests)이란?

1. 경제적 이해

(1) 중대한 경제적 이득 : 연간 1,000만원
or 5% 이상의 지분

(2) 지원기관의 직함 (사장, 고문 등)

2. 비경제적 이해

채용 약속, 자문, 지적권리 등

- 절차 : 이해상충서약 → 이해상충보고

생명윤리법 완전개정 내용

(2013.2.2 시행)

- 기본 1: 연구계획의 심의
- 기본 2: 피험자의 동의
- 기본 3: 피험자의 개인정보 보호
- 예외 1: 심의면제
- 예외 2: 동의면제

인간대상 연구란 ?

- 인간, 인체유래물, 행동사회과학 연구
- 임상시험 = 임상연구 (**Clinical study**)

→ 환자를 대상으로 하는 연구 ≠ 진료
법적 규제를 받는 행위 ≠ 기초연구

인간대상 연구의 범주

- 신약
- 신 치료기술
- 의료기기
- 세포, 유전자치료, 검사기술
- 행동 사회과학

→ 인간 혹은 인간에서 유래한 물체를 이용한 모든 연구

기본: 연구계획의 심의 + 동의

- **IRB** 설치의 의무화 - 기관장의 의무
- 모든 인간대상연구는 시작 전에 **IRB** 심의
- 모든 피험자의 서면 동의가 필요
- 피험자의 개인정보 보호 및 기록 유지의 의무

IRB 심사가 필요한 경우

1. 인간을 대상으로 하는 연구: 모두 다
(intervention or interaction)

- 약물 투여, 의료기기 사용
- 면담, 설문조사, 행동관찰, 환경조작

2. 인체유래물 연구: 모두 다

- 조직, 세포, 혈액, 체액, 혈장
- 단백질, DNA, RNA

Potential Risk

- 생물학적 정보 : 개인, 가족, 사회적 비밀
- Positive vs Negative effect
- Psychological
- Economic : 지적재산권, 특허권

→ 동의서가 필수적

동의 면제가 가능한 경우

- 보관된 인체유래물을 사용하는 연구
 - 채취자가 서면동의를 받은 경우
- 다음의 조건이 모두 충족된 경우
 - 동의를 받는 것이 현실적으로 불가능하거나 연구의 타당성에 심각한 영향을 미치는 연구
 - 위험이 극히 낮은 연구

연구검체의 분류

- **Stored (이미 모아진) Sample**
 - Unidentified samples
 - Identified samples
- **Collecting (새로 모으는) Sample**
 - Unidentified samples
 - Unlinked (=anonymized) samples
 - Coded samples (linked)
 - Identified samples

연구자의 의무

1. 자격
2. 자원 확보
3. 피험자의 보호
4. 기록 및 보고

연구자의 자격 (KGCP)

- 필요한 교육, 훈련을 받고 충분한 경험
- 이력서나 입증할 수 있는 문서 제출
- KGCP 관련 규정을 숙지
- 연구계획서 준수
- IRB에 승인받은 후에 시행

모든 결정에 대한 책임

- 시험자
- 의사 (주치의)
- 관리자, 경제적 부담자
- 법률적 책임자

피험자 동의

- 피험자 보호를 위한 가장 중요한 절차
- IRB에 승인받은 동의서 서식을 사용
- 부당한 강요나 영향을 미치지 않게
- 충분한 시간, 이해하기 쉬운 용어
- 소아, 혼수 환자의 경우, 대리인의 동의

피험자 동의, Nuremberg Code

- 자유로운 선택권을 행사할 수 있는 상황
- 동의를 할 수 있는 법적 능력
- 사리에 합당한 결정을 하기에 충분한 이해
- 결정할 사항에 대하여 충분한 지식

동의서에 서명하는 피험자의 입장

- 의사가 임상시험을 권유해서 한다고는 했는데, 정말로 나에게 **이득**이 되는 것인가?
- 임상시험의 대상이 되면, 실험실의 **모르모트**가 되는 것은 아닌가?
- 내 병에 도움이 된다고 새로운 약을 무료로 주는 것은 고마우나 너무 자주 **피검사**를 하는 것은 아닌가?
- 철저하게 병원과 의사들을 보호하기 위해 **동의서**에 서명하라고 하는 것은 아닌가?

효과적인 동의를 위한 준비

설명하는 방법 - 쉬운 용어를 사용

- 환자의 눈높이에 맞춤
- 환자의 동기 유발
- 가능하면 짧은 단어, 간단한 문장을 사용
- 법적인 용어를 피하고, 과학적인 용어를 일반용어로 바꾸어 사용

피험자가 서명을 못하는 경우

1. 법적 미성년자 (20세 미만)
2. 법적 금치산자, 한정 치산자
3. 결정 능력이 저하된 피험자 (혼수상태)



법정대리인
(Legally Authorized Representative)



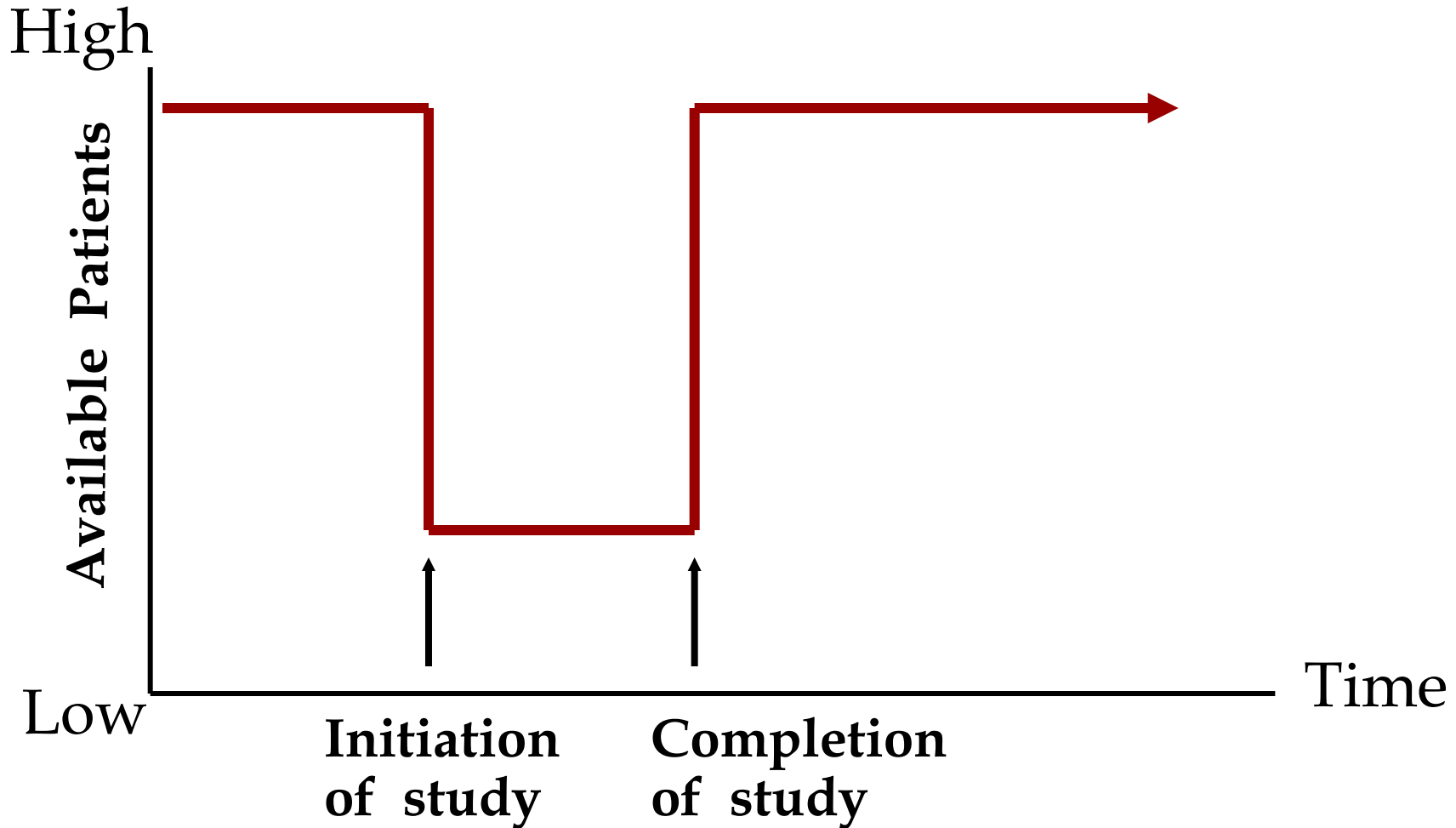
서명한 동의서를 어떻게 합니까?

원본은 시험자가 보관



동일본/복사본은 피험자에게 나누어

Lasagna의 법칙



그 많던 환자는 다 어디로 갔나?

- 예상 환자수 > 실제 환자수
 - 연구자의 과대 평가
 - 실제 환자들이 선정기준에 안 맞음
 - 선정기준에 맞더라도 시험에 참여거부

- 해결책
 - 등록기간 증가
 - 선정기준 확대, 제외기준 완화
 - 연구기관 수 증가

Dr. Robert Fiddes Case

- President of Clinical Trial Firm in Los Angeles at 1999.
- Conducted >200 studies for 47 sponsors
- Passed all audits, but caught by “whistle blowing” (내부 고발자)

FDA Inspection

- **Inspection Results**

- Fictitious study subjects
- Fabricated laboratory results
- Substituted urine samples
- Falsified medical records
- Same radiograph for multiple subjects
- Pulled chart pages prior to audits

Results

- 사기혐의로 형사고발 - 유죄 판결
 - 징역 **15** 개월
 - + 추징금 (수백만 달러)

GCP Violation Case 1

- **Phase 4, Global company sponsored, Multinational Study**
- **Audit에서 source data manipulation 이 발견됨**
- **IRB에 보고 되고 IRB는 audit을 시행**

IRB Audit

- **By 2 IRB members & 4 CRCs**
- **Audit Results**
 - **CRC가 chart의 기록과 다르게 CRF 작성**
 - **선정기준에 맞게 원 chart의 기록의 일부를 수정하여 피험자를 enroll 시킴**

IRB decisions

- **Clinical trial - closed**
- **PI** - 새 연구과제 참여 **1**년간 금지
- **CRC** - 연구과제 참여 **3**년간 금지

근거문서의 기능

- 임상시험의 기본적인 연구결과
- 임상시험의 수집된 자료가 정확함을 확인하기 위한 점검 및 실태조사의 검토대상
- 연구물질의 시판 허가의 근거

→ 따라서 어떠한 경우에도 변형시켜서는 안됨

GCP Violation Case 2

- **Phase 3, Global company sponsored, Bridging Study**
- **Monitoring**에서 서명의 위조가 의심됨
- **Audit**에서 위조서명 등이 발견
- **IRB**에 보고 되고 **IRB**는 **audit**을 시행

IRB Audit

- **By 2 IRB members & 3 CRCs**
- **Audit Results**
 - **CRC가 동의서의 PI 서명을 위조 서명함**
 - **CRC가 수정한 CRF의 PI 서명을 위조 서명함**
 - **CRC가 questionnaire의 일부를 위조 작성함**

IRB decisions

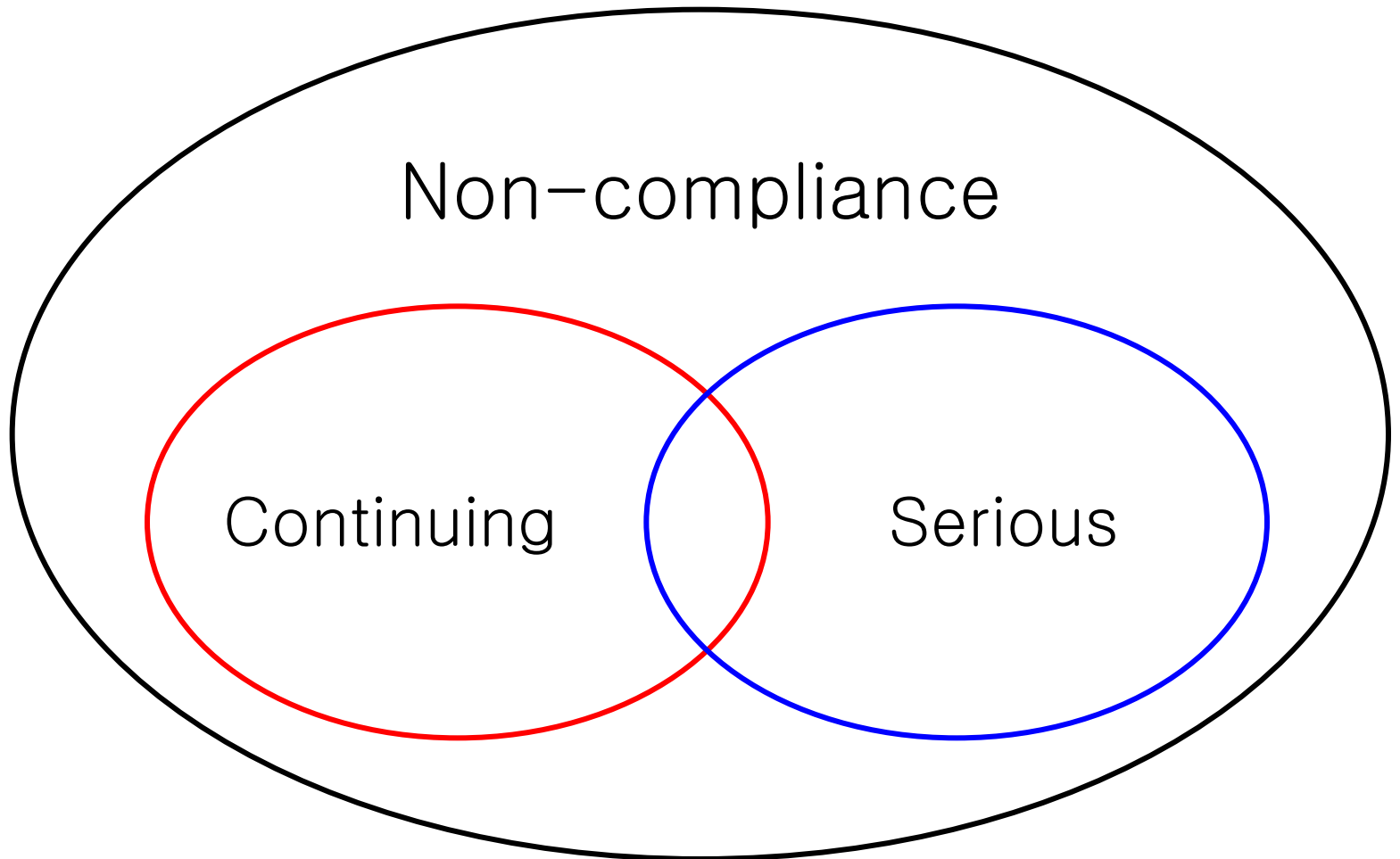
- **Clinical trial - closed**
- **PI** - 새 연구과제 참여 **1**년간 금지
- **CRC** - 연구과제 참여 영구 금지, 퇴직

서명의 기능

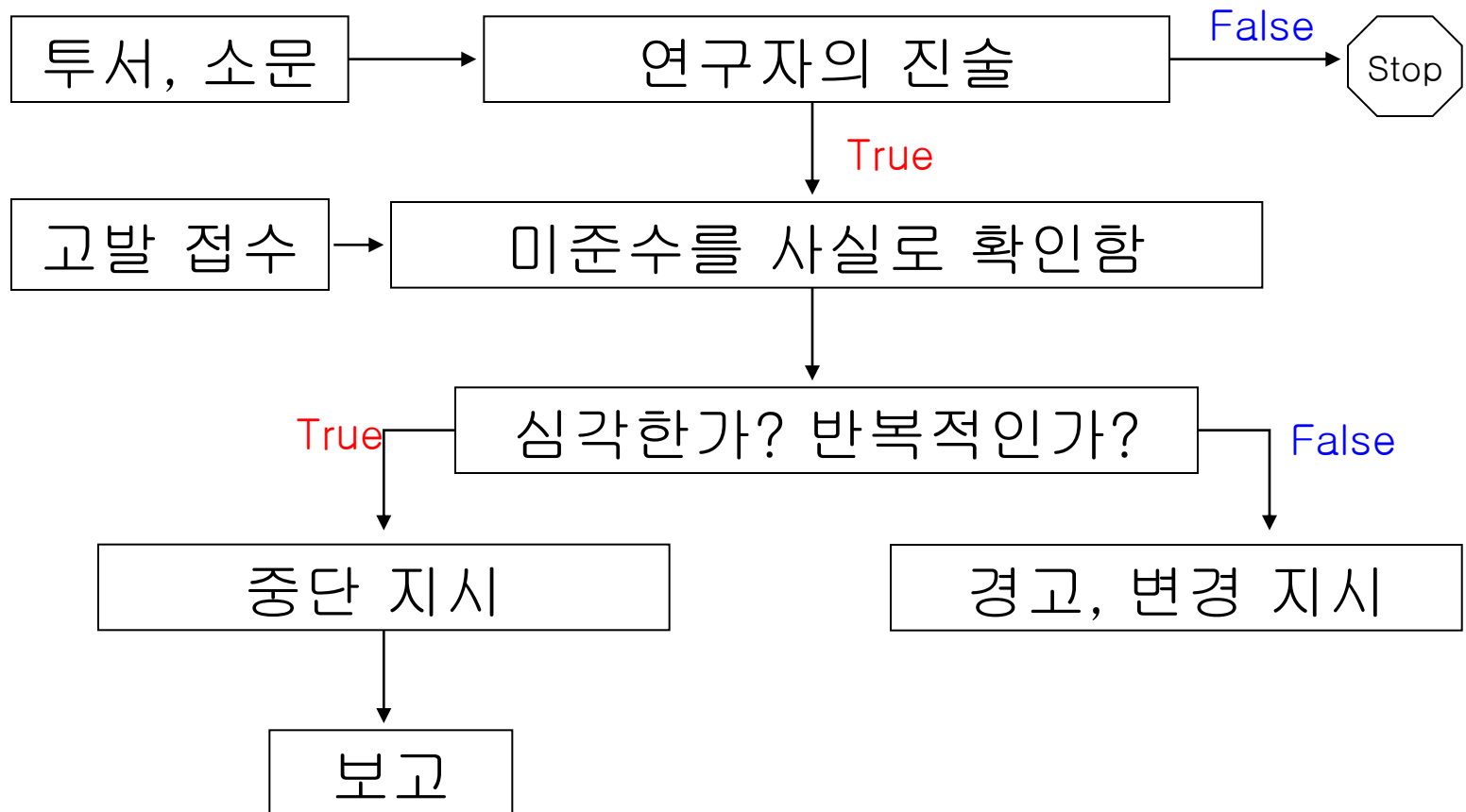
- 임상시험의 수집된 자료가 정확함을 확인한다는 PI의 과학적, 윤리적, 법적 책임의 확인
- Delegation log에 따라 기록작성을 위임할 수는 있으나 서명을 대신 할 수는 없음

→ 따라서 어떠한 경우에도 본인이 하여야 함.

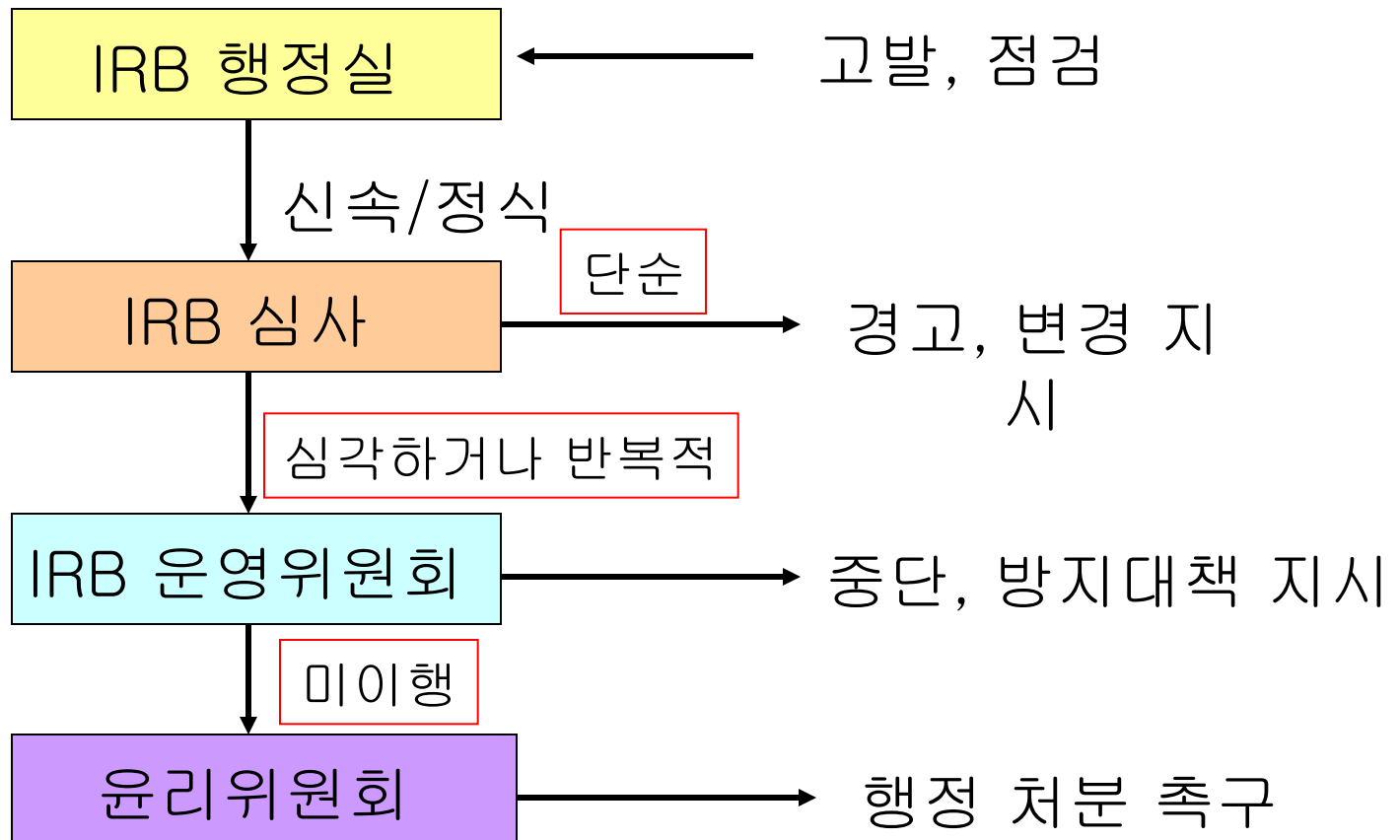
The range of non-compliance



미준수의 처리 Flow



IRB의 의무 (45CFR46)





감사합니다