

임상연구 현장에서 제기되는 연구윤리

성균관대학교 의과대학 내과학교실

김 호 중

임상연구의 역사

- 나찌, 일본군의 생체 실험
- 미국의 터스키기 임상연구
- 벨몬트 리포트 (Belmont Report)
- 헬싱키선언 (Declaration of Helsinki)

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 대상으로 하는 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 동의가 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

IRB란?

- 연구기관 내에 독립적으로 설치한 상설기구
= IRB (institutional review board)
= IEC (institutional ethics committee)
- 5인 이상의 위원(과학자, 비과학자, 기관내외)
- 과학적 기준과 윤리적 기준으로 심사, 표결
- 목적 - 임상연구에 참여하는 피험자의 권리.안전.복지를 보호하기 위하여

Potential Risk

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

임상시험의 주체

- 연구자 주도 임상시험
Investigator-initiated trial (IIT)
Investigator-sponsored study (ISS)
- 의뢰자 주도 임상시험
Sponsor-initiated trial (SIT)
Company-sponsored study (CSS)

문서보관, 피험자 보상의 주체

- 재원이 있는 연구 (SIT)
 - 의뢰자가 주체가 됨
- 재원이 없는 연구 (IIT)
 - 연구자가 주체가 됨, IRB가 감독

GCP 란?

- **GCP (Good Clinical Practice)**
인간이 피험자로 참여하는 임상연구를 계획, 수행, 기록, 보고하는데 있어, 국제적으로 공인된 과학적이고 윤리적인 기준
- **KGCP (Korean GCP)**
= 의약품임상시험관리기준 (약사법 시행규칙)

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

IRB 심사 면제가 가능한 경우(1)

- 개인식별정보를 기록하지 않으면서
 - 단순 접촉 측정장비, 관찰장비 만을 사용하는 연구
 - 기존의 자료나 문서를 이용한 연구
 - 불특정 연구대상자에 대한 비민감 면담연구
- 일반에게 공개된 정보를 이용하는 연구
 - 인구센서스, 건강영양조사 자료 등

IRB 심사 면제가 가능한 경우(2)

- 개인식별정보를 기록하지 않으면서
 - 인체유래물 은행에서 제공받아 하는 연구
 - 진단, 치료하고 남은 검체를 이용한 정도관리 연구
 - 공개된 세포주, 가공 연구재료를 이용한 연구
- 보관된 인체유래물을 사용하는 연구
 - 이미 보관된 인체유래물 + 개인식별정보가 없는 경우

동의 면제가 가능한 경우(1)

- 다음의 조건이 모두 충족된 경우
 - 동의를 받는 것이 현실적으로 불가능하거나 연구의 타당성에 심각한 영향을 미치는 연구
 - 위험이 극히 낮은 연구
- 법정대리인의 동의
 - 아동 (18세 미만) : 모든 경우에서 대리인의 동의 면제가 불가능

동의 면제가 가능한 경우(2)

- 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

1. 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

2. 임상시험의 자원 확보

- 피험자 모집능력
- 충분한 시간 할애
- 적절한 수의 시험담당자
- 적절한 장비나 시설

3. 피험자의 보호

- 모든 의학적 결정에 대한 책임
- 연구계획서 준수
- 이상반응에 적절한 의학적 처치
- IRB에 승인받은 후에 시행

모든 결정에 대한 책임

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

연구계획서 준수

- 준수하겠다는 서명
- 연구계획서 대로 진행
- 관리상의 변경 - IRB에 변경신청서
- 근거문서 보관

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 이득이 되는 것인가?
- 임상시험의 대상이 되면, 실험실의 모르모트가 되는 것은 아닌가?
- 내 병에 도움이 된다고 새로운 약을 무료로 주는 것은 고마우나 너무 자주 피검사를 하는 것은 아닌가?
- 철저히 병원과 의사들을 보호하기 위해 동의서에 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 일 반용어로 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

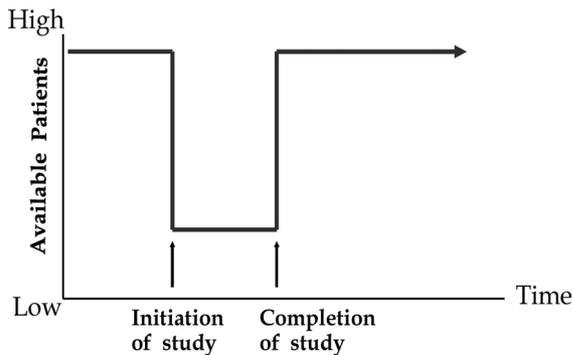


동일본/복사본은 피험자에게 나누어 줌

4. 기록 및 보고

- 증례기록서(CRF) - 근거문서와 일치
- 최소 5년간 문서보관, 모니터에 응대
- 중대한 이상반응 - 의뢰자, IRB에 보고
- 조기종료, 일시중지 - 의뢰자, IRB에 보고
- 1년 마다, 임상시험 완료시 - IRB에 보고

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

모니터링에 대한 시험자의 협조사항

- 모니터링의 필요성 이해
- 모니터링에 대한 시간 할애
- 증례보고서의 시기적절한 기재
- Source documents 제공
- 모니터링 공간제공