

## 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  
   $\wedge$
- 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?
- 철저하게 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 일관성 있게 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

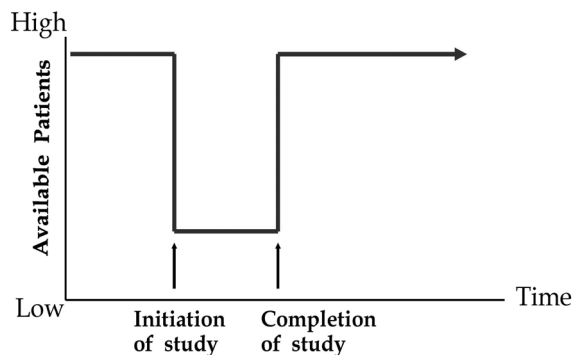


동일본/복사본은 피험자에게 나누어 줌

## 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