

임상시험 계획서 작성에 필요한 임상 시험 관련 규정

충남대학교 의과대학 & 충남대학교병원

김 정란

연구 관련 국내외 규범

국제 규범

- 세계의사회의 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)
- 미국 국가위원회 벨몬트 보고서(Belmont Report)
- 유네스코의 생명윤리와 인권 보편선언
- 세계보건기구와 유네스코가 협력한 국제의학기구평의회(CIOMS)의 사람을 대상으로 하는 생명의학 연구에 대한 국제윤리 가이드라인
- 의약품류제국제조화회의의 임상시험실시기준(ICH Guideline for Good Clinical Practice 등)

국내 규범

- 보건의료기본법
- 의료법
- 약사법 및 의료기기법
- 의약품 등 안전에 관한 규칙 : 의약품 임상시험 관리기준
- 생명윤리 및 안전에 관한 법률
- 개인정보 보호법 등

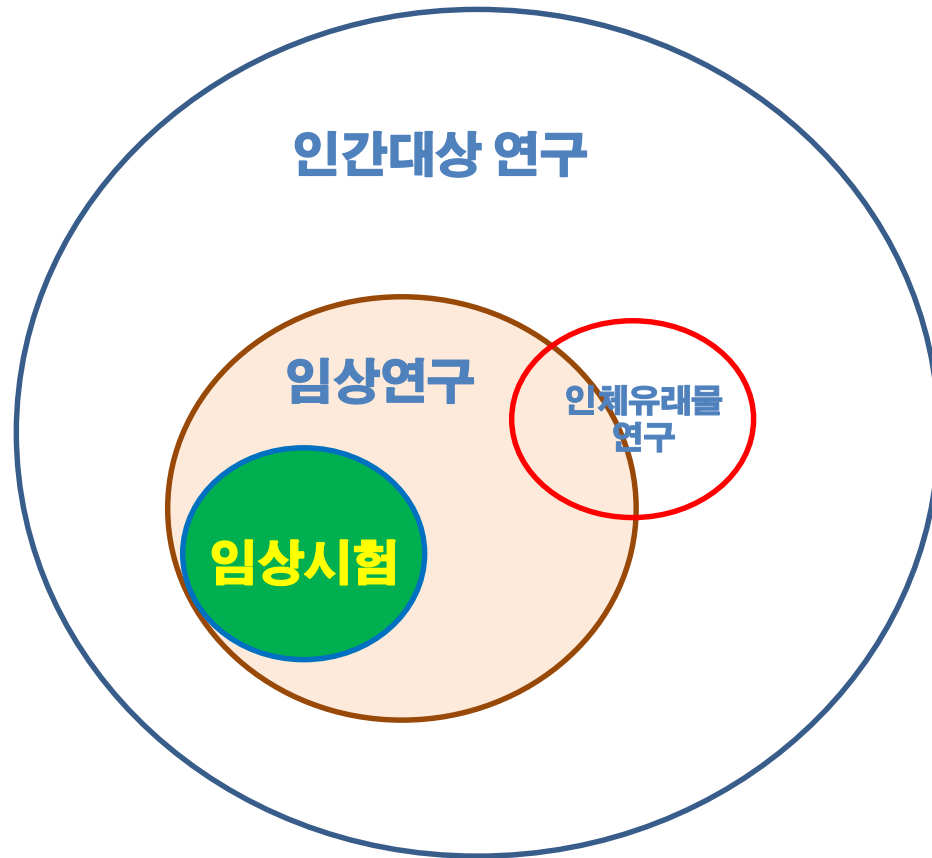
차이점

외국 : 지침

국내 : 법

→ 전문가 집단내
의 autonomy 존중
여부

의학연구의 종류



국제규범

- **뉘른베르크 강령** : 10개 항목 - 자발적 동의, 위험-이득, 연구 중단 가능
- **헬싱키선언** : 1964 → 2013
 - 인간대상연구의 윤리문제에서 초석이 됨
 - ‘인간을 대상으로 하는 생명의학연구에 종사하는 의사들을 위한 권고사항’ → “인간을 대상으로 하는 의학연구를 위한 윤리원칙들”
- **벨몬트 보고서** : 윤리 원칙 - 인간존중, 선행, 정의
- **ICH-GCP** : 1990
 - 정부, 기업대표, FDA 등 해당기관들 나라마다 다른 권고사항을 hamonization
 - 헬싱키 선언의 원칙을 근거

인간대상연구에 대한 국내 규제 방식

- **인간 대상 연구에 대한 법적 규제**
 - 생명윤리 및 안전에 관한 법률, 동법 시행령 및 시행규칙
 - 배아연구, 체세포복제배아연구, 유전자연구 등
- **인간 대상 연구에 대한 행정적 규제**
 - 질병관리본부 생명과학연구관리과 현장실사
- **인간 대상 연구에 대한 자율적 규제**
 - 기관생명윤리위원회(IRB, IBC)
- ❖ **임상시험과 생명윤리 및 안전에 관한 법률과의 관계**
 - ❖ 의약품 및 의료기기 임상시험이 유전자 연구를 포함하거나 인간의 생식세포 및 배아세포를 이용하는 경우 등에 있어서는, 약사법 등 외에 생명윤리법도 준수하여야 함.

임상시험에 대한 규제 방식 : 의약품 및 의료기기

- **임상시험에 대한 법적 규제**
 - 약사법 및 의료기기법
 - 의약품 등의 안전에 관한 규칙[별표4] <의약품 임상시험 관리기준>
- **임상시험에 대한 행정적 규제**
 - 식품의약품안전처 기타 고시 :<의약품/의료기기 임상시험 기본문서 관리에 관한 규정> 등
 - 식품의약품안전처 임상제도과 현장실사
- **임상시험에 대한 자율적 규제**
 - 의약품/의료기기 임상시험심사위원회(IRB)

생명윤리법 개정(2013년이후 변화)

| 연구유형 | | 생명윤리법 개정 전 | 생명윤리법 개정 후 |
|---------------------------|-------------|------------------------------|------------------------------------|
| 중재작용 연구 (Intervention) | | 약사법(KGCP포함) 의료기기법(KGCP포함) | 생명윤리법 의약품 등의 안전에 관한 규칙 의료기기법 |
| 상호작용연구 (Interaction) | | N/A | 생명윤리법 |
| 개인식별정보 활용연구 | | 개인정보보호법 | 생명윤리법 또는 개인정보보호법 |
| 인체 유래물 연구 | 유전자연구 | 생명윤리법 | 생명윤리법 |
| | 비 유전자 연구 | N/A | |

그러므로, 임상시험과 관련된 법규는?

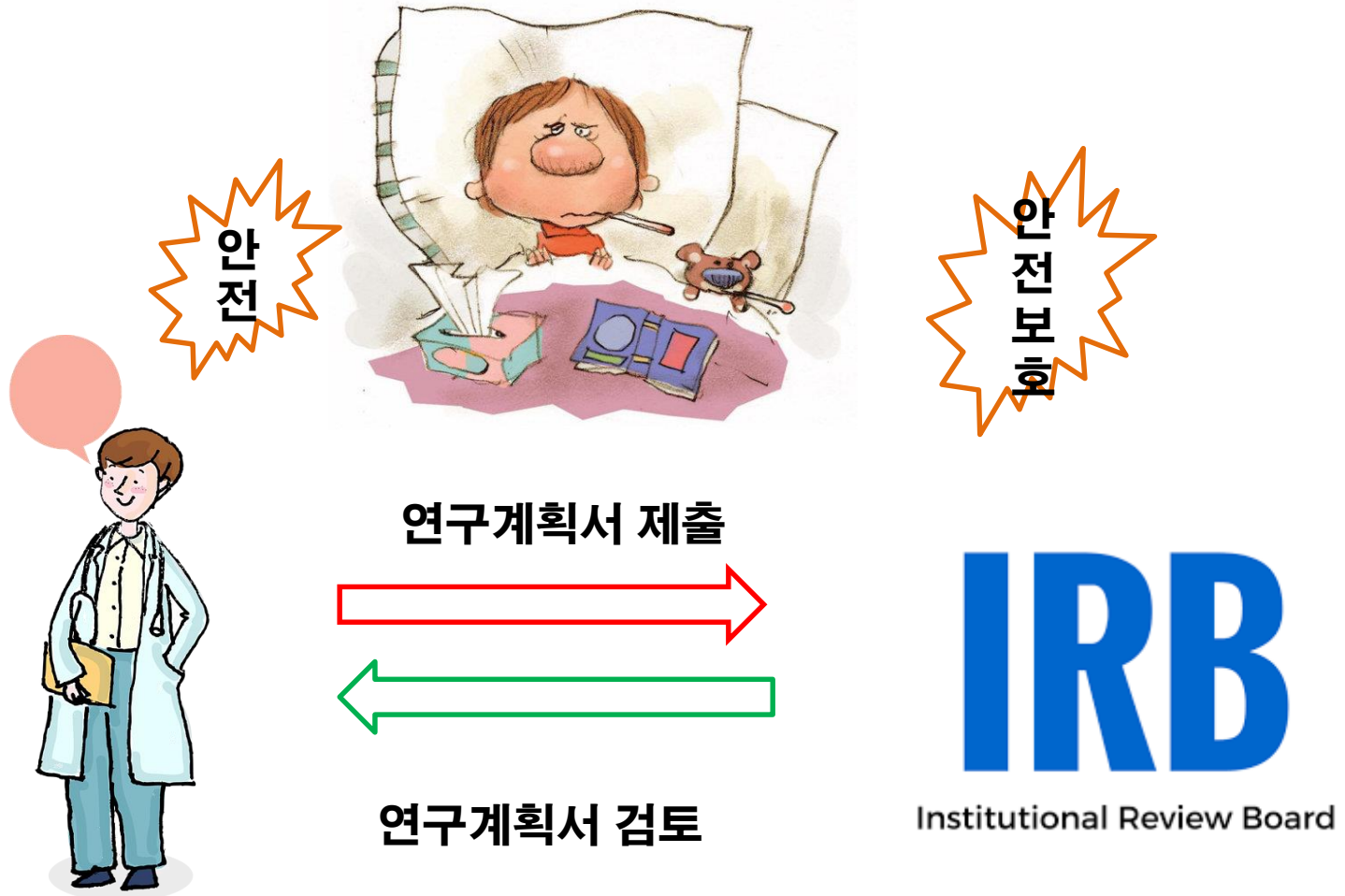
임상시험(연구) 관련 법률 :

「약사법」 및 「의료기기법」, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」

「생명윤리 및 안전에 관한 법률」,

「개인정보 보호법」, 「보건의료기본법」 등

연구자와 IRB의 역할



Ethical Review

- **대상자의 위험은 최소화한다**
- **대상자가 얻는 이득과 관련된 위험은 합리적이다**
- **대상자 선정은 공정하다**
- **설명문을 각 대상자에게 제공하고**
- **서면 동의서를 얻는다**
- **대상자의 안전을 확인한다**

연구계획서가 중요한 이유

연구의 목적, 배경, 방법, 절차 등에 대한 구체적인 내용을 명확하게 담고 있는 연구계획서가 IRB에 제출되어야

IRB 위원들에 의해 **연구의 타당성** 및 **위험-이익** 등에 대한 파악과 이에 대한 적절한 대처가 가능하고

IRB에 의해 적절성이 판단된 **동의서** 및 **설명문**을 통해 연구대상자가 정확하고도 충분한 설명을 제공받은 후 동의를 할 수 있으며

IRB가 연구의 위험 등을 기준으로 해당 연구를 **관리**하여 **연구의 윤리적 수행**과 **연구대상자 보호**가 모두 가능함

1. 연구계획서 포함 내용

1. 연구의 명칭 및 단계
2. 연구의 실시기관명 및 주소
3. 연구책임자, 담당자, 공동연구자 및 관리약사의 성명 및 직명
4. 연구비 지원기관명 및 주소(모니터 직명 및 성명 포함)
5. 연구의 목적 및 배경
6. 시험약의 코드명(또는 주성분의 일반명), 원료약품의 분량, 제형 등(대조약 포함)
7. 대상질환
8. 예상 연구기간
9. 연구방법 → 다음 slide
10. 피험자에 대한 안전성의 배려(시험중지, 심각한 부작용에 대한 대처 사항 등)
11. 연구수행 일정표
12. 연구의 윤리성 확보를 위한 방안
13. 참고문헌
14. 시험대상자 설명문 및 동의서
15. 피해보상에 관한 규약 (대표이사의 직인 포함)
16. 증례기록서(Case Report Form)

1. 연구계획서 포함 내용(2)

9. 연구방법

- 1) 연구방법개요
- 2) 시험대상자의 선정기준, 제외기준
- 3) 목표 대상자의 수 및 산출 근거
- 4) 비교군 설정
- 5) 무작위배정
- 6) 눈가림법
- 7) 시험약 투여량, 투여방법, 투여기간 및 설정사유
- 8) 대조약 사용시 그 선택사유
- 9) 병용요법
- 10) 관찰항목, 관찰검사방법 및 임상검사항목
- 11) 순응도 평가
- 12) 효과평가변수, 평가방법 및 해석방법
- 13) 안전성평가기준, 평가방법 및 보고방법
- 14) 통계분석 원칙 및 방법

심의내용

- 1) 연구계획서의 배경 정보
- 2) 위험/이익평가
- 3) 안전성 모니터링
- 4) 개인정보 보호의 적절성
- 5) 연구대상자 모집의 공정성

1) 연구계획서의 배경 정보

1. 연구목적 명확히 기술
2. **연구의 타당성 및 연구의 안전성에 대해 선행 연구에서**
3. 임상시험용 의약품 및 의료기기에 대한 임상 및 비임상 관련 정보는 실시하려는 임상시험에 적합한 것이어야 한다.
4. 식약처 승인 여부 또는 승인 신청
5. **연구의 의뢰기관이나 연구비 지원기관 기술.**
6. **단일기관연구 vs 다기관연구인지에 대하여 기술**

2) 위험/이익평가

1. 연구대상자에 대한 위험을 정확히 기술

2. **타당한 연구설계를 통해 위험을 최소화**

(연구대상자를 불필요한 위험에 노출시키지 않도록 연구를 설계)

3. 연구대상자에 **예상되는 이익**과 연구로 얻을 이익 기술

4. 연구로 인한 위험이 예상되는 이익에 비추어 합리적

-risk/benefit ratio

5. 연구참여로 인한 손상에 대한 보상 절차

3) 안전성 모니터링

1. 구체적 자료 안전성 모니터링 계획(Data and Safety Monitoring Plan)을 기술
2. 모니터링 책임자 및 담당자 명시/ 검토주기 기술
 - 소규모의 저위험 연구:책임연구자가 모니터링의 책임자 가능
 - 대규모 3상연구: 독립적인 DSMB가 필요하기도
3. 자료 안전성 모니터링을 위해 수집할 안전성 정보의 종류 및 수집 방법, 수집 시점 등을 기록
4. 이상반응, 예상하지 못한 문제, 계획서 미준수 등에 대하여 IRB, 의뢰자 또는 규제기관에 보고 방법 및 기한을 기술
5. 자료 안전성 모니터링 결과에 따라 연구의 중단, 지속, 변경 등에 대한 결정 기준을 기술
 - (중등도/고위험(moderate/high risk)연구에 해당)

4) 개인정보 보호의 적절성

1. 개인의 사생활 보호 계획

(연구는 사생활 침해 가능성을 최소화하도록 설계)

2. 연구 데이터와 기록의 비밀 보장 계획

(잠금장치나 비밀번호, 암호화 방안 등 접근 제한을 위한 절차 마련)

3. 연구데이터/인체유래물의 보관과 폐기를 위한 계획

개인정보- 생명윤리 및 안전에 관한 법률

1장17조(고유식별정보의 범위)

“**개인식별정보**”란 연구대상자와 배아·난자·정자 또는 인체유래물의 기증자(이하 “연구대상자등”이라 한다)의 **성명·주민등록번호 등 개인을 식별할 수 있는 정보**를 말한다.

1장18조. “**개인정보**”란 **개인식별정보, 유전정보 또는 건강에 관한 정보** 등 개인에 관한 정보를 말한다.

개인정보- 개인정보보호법

2조(정의)1항

"개인정보"란 살아 있는 개인에 관한 정보로서 성명, 주민등록번호 및 영상 등을 통하여 개인을 알아볼 수 있는 정보 (해당 정보만으로는 특정 개인을 알아볼 수 없더라도 다른 정보와 쉽게 결합하여 알아볼 수 있는 것을 포함한다)

1. 이름
2. 생년월일
3. 얼굴사진
4. 주소
5. 주민등록번호
6. 전화번호
7. 병록번호
8. 기타 다른 고유식별번호

기타 다른 고유식별번호

운전면허증번호
은행계좌번호
전자메일주소
URLs
IP주소
팩스번호
각종 자격증번호
학번
차량번호
기타 식별 가능한 기호

5) 연구대상자 모집의 공정성

1. 연구대상자의 연구 대상 집단 (나이, 성별, 인종 등), 예상 피험자 수 및 선정/제외 기준
2. 연구 대상 집단의 선정에 대한 정당성
3. 영/소아, 임산부, 태아, 기관의 피고용인, 학생, 수감자, 말기환자, 등의 능력이 손상된 사람 등의 취약한 연구 대상자가 포함되어 있는 경우 이러한 취약한 연구대상자의 연구 참여에 대한 근거가 제시
4. 특정 유형의 연구대상자를 연구에서 배제하는 경우 연구 배제에 대한 윤리적, 과학적 정당한 근거를 제시
5. 연구대상자 모집 방법/모집 문건: 강압적이지 않으며, 적절
6. 금전적 보상이 임상시험 참여 정도와 참여 기간에 비추어 적절
 - 연구대상자에 대한 보상이 임상시험완료로 조건으로 하지 않음
 - 지급방법/금액/지급시기 등 금전적 보상에 관한 정보를 피험자 설명서 또는 그 밖의 피험자에게 제공하는 문서에 명확하게 기술

주요 심의 쟁점

- 연구설계의 적절성
 - 과학적 설계 : 명확하고 구체적인 연구 목적
 - 무작위 배정, 눈가림
 - 약물 정보
 - 대조약과 시험약의 효과/부작용 설명
 - 투여량, 투여방법, 절차
 - 위약 사용시 대상자의 안전성 확보
 - 대상자수 결정, 통계 방법

주요 심의 쟁점

- 응급상황에 대한 대처
- 연구참여 사례비의 적정성 : 지급액, 지급방법
- 배상 및 보상 계획
- DSMB/DSMP : 독립성, 정보수집방법
- 개인정보 보호
- 자료보관 및 폐기

- 연구자의 자격, 이해갈등 여부

심의 포인트

- 시험대상자를 불필요한 위험에 노출시키지 않는 견실한 연구디자인으로 연구 참여로 인하여 시험대상자에게 부가되는 위험수준이 최소화되도록한다
- 가능한 범위 내에서 시험대상자에게 이미 시행되고 있는 진단이나 이미 시행되고 있는 치료목적의 기술을 이용 가능 여부 확인

감사합니다