

임상시험의 질 보증을 위한 점검의 개념과 수행

서울대학교 의과대학 예방의학교실, 서울대학교병원 임상시험센터

김선하, 김화정, 박병주

=Abstract=

Concept and Application of Audit for Quality Assurance in Clinical Trials

Seon Ha Kim, Hwa Jung Kim, Byung Joo Park

*Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine
Clinical Research Center, Seoul National University Hospital*

According to the ICH GCP, an audit is defined as “a systematic and independent examination of trial-related activities and documents to determine whether the evaluated trial-related activities were conducted and the data were recorded, analyzed, and accurately reported according to the protocol, sponsor’s SOPs, GCP, and the applicable regulatory requirement(s).” An audit usually starts with planning; then, follow in-house evaluation, actual survey at the center, preparation of the audit report, and submitting it, in that order. The audit conducted by the Clinical Research Center at Seoul National University Hospital identified some errors most frequently observed: absence of source documents (63.9% of total subject center), discrepancies between CRFs (Case Report Form) and source documents (61.1%), inappropriate handling of essential documents (52.8%), informed consents inappropriately acquired (36.1%), and violations of the protocol (22.2%). Like this well-planned and standardized audit would give a way to more qualified clinical trials.

Key Words : Audit · Quality assurance · Clinical trials.

교신저자 : 박병주

소 속 : 서울대학교 의과대학 예방의학교실

주 소 : 서울특별시 종로구 연건동 28 (우편번호 110-799)

전 화 : (02) 740-8325 FAX : (02) 747-4830 E-mail : bjpark@snu.ac.kr

우리나라는 보건복지부에서 1995년 10월 부터 임상시험관리기준(KGCP)을 적용하여 임상시험관리체계를 구축하기 시작했고, 2001년도 1월에 의약품 임상시험관리기준개정안을 시행하면서 국제적인 의약품 임상시험관리기준(ICH GCP)에 부응하도록 하였다. 특히 임상시험의뢰자의 기능으로 새로이 점검을 추가하여 임상시험을 수행할 때 임상시험의 신뢰성 보증활동을 엄격히 준수할 것을 요구하게 되었다. 따라서 임상시험의 신뢰성을 보증하기 위해서 점검은 반드시 필요한 항목으로 정착되어야 하겠다. 점검의 중요성이 강조되고 있음에도 불구하고, 실제 국내연구기관에서는 이를 수행한 경험이 부족하므로, 본 고에서 점검의 정의, 목적과 수행방법을 KGCP에서 요구하고 있는 부분과 서울대학교병원 임상시험센터의 약물역학실에서 시행하였던 연구기관 점검경험을 서술하여 임상시험 수행기관의 연구자 및 실무자들에게 도움이 되고자 한다.

1. 점검의 개념

점검의 정의 및 목적

KGCP에 점검이란 해당 임상시험에서 수집된 자료의 신뢰성을 확보하기 위하여 해당 임상시험이 계획서, 의뢰자의 표준작업지침서, 임상시험관리기준 및 관련규정 등에 따라 수행되고 있는지를 의뢰자 등이 체계적, 독립적으로 실시하는 조사로 정의되어 있다¹⁾. 또한 점검확인서는 점검이 실시되었음을 확인하는 내용이고, 점검보고서는 점검결과에 대한 보고서, 점검기록은 점검절차를 재현할 수 있도록 문서화한 것이다¹⁾.

점검은 임상시험의 실시가 계획서, 표준작업지침서 및 관련규정에 따라 이루어졌는지를 확인하는 것으로, 일상적인 모니터링이나 질관리의 수행과는 구분하여 독립적으로 실시되어야 한다²⁾. 점검

은 점검자와 모니터, 시험자 모두에게 교육의 기회가 되며, 자료의 정확성과 신뢰성을 평가하게 되며, 연구수행상의 문제점을 조기에 파악하여 수정 및 조정하도록 해주며, 같은 문제점의 재발을 방지하도록 해준다. 특히 다기관 공동임상시험의 경우 연구의 일관성을 확립하도록 하고, 발전적인 개선 방향을 제시하며, 식약청의 실태조사에 대한 사전대비가 가능하도록 하여 임상시험이 효율적으로 진행되도록 한다. 이를 위해 의뢰자는 임상시험에 대한 점검이 점검대상, 점검방법, 점검빈도, 점검보고서의 서식과 내용 등이 포함된 의뢰자의 문서화된 절차에 따라 이루어지도록 하여야 하고, 점검 결과는 반드시 문서화되어야 한다²⁾.

점검의 분류

점검은 연구과정의 질을 평가하기 위해 수행하는 질보증(Quality Assurance, 이하 QA) 방법으로 KGCP를 지속적으로 준수하는지를 확인하기 위해 임상연구 중의 어느 시기에나 수행할 수 있다. 점검방법은 다양하지만, 점검내용에 따라 크게 시스템평가와 자료평가로 분류할 수 있다. 점검자가 시스템을 평가할 때, 점검대상으로 모니터링 방문횟수, 모니터링 방문기록, 임상시험 전 미팅, 임상시험계획서 준비와 검토, 의뢰자에게 이상반응을 보고하는 과정, 기관에 이상반응을 보고하는 과정, 자료관리, 중앙검사실, 임상시험에 사용되는 컴퓨터의 타당도 및 시험자에게 보낸 문서 등이 모두 포함된다. 또한 점검자는 자료를 중심으로 점검하게 되며 이때 근거문서 확인 대조작업(Data Verification, Data Validation)을 통해 자료의 정확성과 신뢰성을 검토하게 된다³⁾.

점검은 시행시기에 따라서 그 목적이 달라진다. 점검은 연구를 시작하기 전, 연구 중 또는 연구 종료 후에 언제든지 수행될 수 있다. 임상시험 진행 중에 또는 초기에 시행하는 점검은 보통 10~15%

의 피험자가 등록된 후에 시행하며 주요 목적은 임상시험의 문제점을 조기에 파악하여, 적절한 시기에 해결방안을 찾을 수 있도록 하는 것이다. 연구 종료 후에 실시되는 점검은 점검대상이 되는 연구의 수준향상에 직접적으로 도움을 주지는 못하더라도 이후의 연구를 위해 유용하며, 전반적인 자료의 질 향상을 위하여 시행하는 점검은 임상시험 종료 후에 자료분석을 하기 전에 시행된다. 이때는 임상시험이 종료되어 식품의약품안전청의 실사를 앞두고 있는 만큼 피험자의 적합성, 임상시험 계획서의 준수여부를 점검하며 자료의 무결성, 타당성, 신뢰성 등을 광범위하게 검토하게 된다. 대체로 연구종료 후 점검은 임상적 점검과 자료분석 점검, 최종보고서 점검, 자료저장에 관한 점검으로 나누어진다. 임상적 점검은 서신, 윤리위원회와 식약청의 승인(계획서변경)을 검토하며, 계획서위반, 중례기록지 점검, 이상반응 보고, 동의서 취득과정, 투약기록, 안전성 평가결과, 연구자의 임상시험 관련문서 및 파일과 연구간호사가 점검대상이 된다. 자료에 대한 점검은 통계분석기관에 보내기 전에 시행된다. 최종보고서와 통계분석자료 점검은 동시에 수행된다. 통계분석에 사용된 자료를 점검하고, 최종보고서의 용어와 형식등 실제적인 부분을 정밀하게 점검한다. 자료점검은 최종보고서가 승인된 후에 시행하며, 임상시험을 수행하는 동안 발생한 모든 자료에 대해서 광범위하게 점검한다. 표준작업지침서와 KGCP에 근거해서 임상시험 수행과 관련된 모든 기록은 문서화하여야 한다⁴⁾.

점검자의 자격과 선정요건

질보증 활동이 질관리(Quality Control, QC)의 일환으로 수행되는 모니터링과 구별되는 가장 큰 차이는 바로 독립성에 있다. 의뢰자는 임상시험에 관련된 사람이나 기능으로부터 독립된 자를 점검을 실시하는 자로 지정하여야 하는데 점검을 실시

하는 자는 해당 임상시험을 점검하기에 적합한 지식을 가져야 하며, 적절한 훈련을 받고 이러한 내용을 문서로 입증할 수 있어야 한다²⁾.

점검은 위에서 살펴본 정의에 의하면 독립된 사람에 의해 수행되어야 하는데 점검자는 점검대상이 되는 조직에 의해 고용되거나(internal auditor), 조직 외부의 사람(external auditor)이 될 수 있으며, 위의 자격요건을 충족시키는 사람이어야 한다⁵⁾.

II. 점검의 수행

점검의 수행과정은 먼저 점검계획을 세우고, 조직 내에서 자료를 미리 검토한 다음 시험기관을 직접 방문하여 시험자, 약국, 진단검사의학과를 대상으로 점검을 수행하는 절차를 거친다. 점검이 끝나면 종료모임을 통해 점검자가 발견한 문제점을 시험자에게 제시하고, 해결방안을 제시한다. 종료모임이 끝난 후 점검확인서를 시험자에게 제출하고, 그 후 점검보고서를 작성하여 의뢰자에게 송부한다. 시험자는 확인된 문제점에 대해 교정조치를 취하고, 의뢰자는 이에 대해 점검보완확인서를 작성하여 점검자에게 보낸다. 해당 점검내용을 문서화하여 보관하면 점검이 완료된다.

1. 점검계획

의뢰자의 점검계획과 절차는 임상시험의 중요도, 피험자수, 임상시험의 종류와 복잡성, 피험자에게 미칠 수 있는 잠재적인 위험의 정도 및 이미 확인된 임상시험을 실시할 때 발생한 문제점 등에 따라 결정되어야 한다²⁾. 보통 임상시험 시작 전에 CRO와 의뢰자간에 점검에 관한 자세한 세부사항을 협의하여 각 임상시험의 특성에 맞도록 점검을 실시하게 된다. 점검계획은 적어도 매년 의뢰자 또는 CRO에 의해 준비되어야 하며 점검해야 할 연구과제에 대한 상세한 정보를 제공하고, 원인을 찾

기 위한 점검이나 예정되지 않았던 점검을 수행할 수 있는 충분한 시간과 자원을 제공해야 한다⁵⁾. 신약의 시판허가를 얻는데 핵심적으로 필요한 임상시험이나, 적절하게 선정된 대조군 연구와 같이 해당국이나 실사에 관심을 갖는 연구나, 용량결정을 위한 연구 등이 점검대상이 된다. 임상시험에 대한 훈련을 거의 또는 전혀 받지 않았거나 그러한 훈련이 필요한 시험자들이 점검대상자로 선정된다⁵⁾. 피험자 모집율이 가장 높은 기관이 다기관 공동연구에 대한 점검계획서 일차적으로 중요한 대상으로 간주된다. 다국가 공동연구인 경우에는 각 나라별로 한 기관씩 점검대상으로 선정된다. 구체적인 기관은 피험자수, 탈락자수, 이상반응 및 임상계획서 위반수 등의 요인에 따라 결정된다. 점검에 의해 해결될 수 있는 문제가 있는 것으로 고려된다면 다른 기관들도 점검대상으로 선정된다.

점검 계획이 세워지면, 점검자는 의뢰자를 통해 점검받을 시험자, 약국, 진단검사의학과에 이를 알리고 가능한 날짜와 시간을 결정해 줄 것을 요청한다. 사전 예고기간은 수행할 점검의 유형에 따라 결정된다. 기관점검에서는 시험기관 담당자가 점검에 필요한 문서들을 정리하여 준비할 수 있도록 충분한 시간적 여유를 주어야 한다⁵⁾. 점검자는 점검이 원활하게 수행될 수 있도록 사전에 세부일정과 평가내용에 대한 자료를 대상기관에 제공한다. 의뢰자는 점검할 때 점검자가 모든 관련 담당자들과 자유롭게 만나고 필요한 문서를 열람할 수 있도록 사전에 준비하여야 할 책임이 있다.

2. 조직내 문서점검(In-house evaluation)

점검자는 보다 효율적으로 점검을 수행하기 위해 미리 자료를 검토해야 한다. 점검자는 임상시험을 시간적으로 거슬러서 점검할 필요가 있다⁶⁾.

-임상시험 전에 임상시험계획서를 검토하고 승인하는 과정

- 임상시험기본문서(계획서, 동의서, 변경내용, 시험자 이력서 등)
- 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)의 승인서
- 모니터링 보고서
- 계획서평가
- 중례기록지 평가
- 의약품 인수인계기록을 평가

하여 점검기록을 남기고 중례기록지를 검토하여 좀 더 주의깊게 검토해야할 부분을 찾는다. 모든 피험자의 중례기록지에 근거문서 대조를 시행하거나 현실적으로 어려운 경우에는 근거문서 대조를 위해 무작위 추출을 통해 해당 기관 총 피험자의 10분의 1에 해당하는 피험자를 선정한다. 연구기관에서는 제공된 검사의 정상범위, IRB에 제출된 중대한 이상반응 로그, 현재 연구진행상황 등의 자료도 준비하여야 한다.

3. 시험기관 점검수행

한 명에서 세 명의 점검자가 1일간 시험기관을 방문한다. 점검의 수행으로 시험자, 의뢰자 및 점검자 모두에게 도움이 되어야 한다. 점검에는 몇 가지 방법이 있지만, 일반적으로 미리 점검 부서에서 준비한 상세한 점검리스트를 사용하여 수행된다. 점검자가 관심을 갖는 것이 무엇인지를 미리 알기 위해 모니터와 시험담당자가 먼저 점검리스트를 볼 수 있다. 주 점검대상은 시험자가 갖추어야 할 기본문서, 중례기록지 내용을 보여주는 근거문서, 약국기록, 진단검사의학과의 정도관리 인증서, 모니터링 로그 등이 된다(표 1).

시험기관에서는 시험자, 약사, 진단검사의학과 담당자가 관련 문서들을 지참하여 점검모임에 참석하고 점검자는 점검을 시작하기 전에 관련 담당자들에게 점검의 목적과 절차에 대해 설명한다. 점검자는 점검리스트를 이용하여 기본문서와 기타

표 1. 약물역학실에서 점검수행시 확인하는 점검리스트에 포함된 점검항목

대상	점검문서	세부내역
시험자	<ul style="list-style-type: none"> - 임상시험계획서 및 증례기록지 - 동의서 서식, 설명서, 기타 피험자에게 제공되는 문서, 서명된 동의서 - 임상시험 관련 합의문서, 계약서 - 심사위원회의 승인통보서 또는 의견서 - 심사위원회의 구성에 관한 사항 - 식품의약품안전청장의 승인 통보서 - 시험자 및 연구담당자 이력서 - 시험참여자의 서명록 	<ul style="list-style-type: none"> - 최종 수정본 포함, 변경승인, 승인 후 사용여부 - 시험 시작전 서명여부, 변경된 경우 추가 설명 여부, 서명과 날짜의 자필기입 - KGCP요구사항이 적절히 진술 - 연구수행, 비밀보장, 재정, 피험자 보상 - 최초문서와 추가 변경사항에 대한 승인여부, 승인이후 시행여부 - KGCP규정에 적합한 구성 - 최초문서와 추가 변경사항에 대한 승인여부, 승인이후 시행여부 - 적절한 자격과 경험 확인 - 모든 담당자의 서명 등재 및 역할 정의 - 증례기록지 작성 및 수정자의 서명과 일치여부 - 적합한 정보 포함, 최신판, KFDA승인 - 계획서나 임상시험자 자료집에 포함되지 않은 경우 - 개봉시 절차 준수, 보관상태
	<ul style="list-style-type: none"> - 시험자 자료집 - 임상시험에 사용되는 의약품 및 기타 공급품의 취급에 한 지침 - 눈가림임상시험의 경우 무작위개봉코드에 관한 절차 - 피험자 선별/등재 기록 - 피험자 식별코드 명단 - 증례기록지 수정에 관한 문서 - 이상반응 관련문서 - 의사소통내용 - 시험기관의 심사위원회에 대한 중간 또는 연차보고서 - 기본문서보관상태 - 근거문서 - 계획서 순용 	<ul style="list-style-type: none"> - 피험자의 비밀보장과 응급상황시 신원확인을 위한 - 수정의 절차 및 적절성 - 중대한 이상반응 적절한 보고절차 및 문서화, 근거문서와 증례기록지의 일관성 - 편지, 팩스, 전자우편, 회의록, 전화통화기록 - KGCP나 IRB규정에 적합성 - 비관련자의 접근이 제한되는 장소 - 해당 피험자의 근거문서 존재여부, 증례 기록지와 의무기록지 내용의 일치여부 - 탈락자 처리의 적절성, 중요한 계획서 위반사례
약국	<ul style="list-style-type: none"> - 시험약 및 기타 공급품의 배달/운송, 시험약 인수기록, 반납기록 - 시험약 관리기록(피험자 투약기록: 날짜, 투여량, 회수량) - 시험약 투약과 관련된 오류 - 시험약 보관장소 및 보관상태 - 관련검사의 정상범위 	<ul style="list-style-type: none"> - 현재 보관된 시험약과 기록의 일치여부 - 피험자 방문일과 투약일 일치여부, 투여량과 반납량의 일치여부 - 계획서에 적합한 보관상태
진단검사 의학과	<ul style="list-style-type: none"> - 검사실 증명서 또는 인증서 - 내외부 정도관리 평가결과 - 검사결과의 근거자료 	<ul style="list-style-type: none"> - 연구시작시 정상범위, 변경시 수정된 정상범위와 변경시점 - 해당 검사실의 적합성과 결과의 신뢰성을 확인 하기 위함.
모니터링	<ul style="list-style-type: none"> - 임상시험 개시 모니터링 보고서 - 모니터링 로그 및 방문빈도 	<ul style="list-style-type: none"> - 임상시험에 대한 제반 절차 검토여부 - 계획과 일치된 모니터링 빈도

항목을 확인하고, 미리 무작위로 선정된 대상 피험자의 증례기록지와 근거자료를 비교한 후 이에 대해 기록한다. 점검 중 생기는 의문사항에 대해서는 각 담당자들에게 질문하여 확인한다. 자료가 지나치게 비정상적이고 일관성이 없거나 의심스럽다면, 근거기록 자체의 신뢰성을 평가해야 한다.

점검자가 점검을 수행할 때 제한된 시간에 업무를 수행해야 하므로 가장 중점적으로 고려할 사항을 미리 파악하여야 한다. 가장 중요한 것은 동의서에 관한 내용으로 시험자가 시험직전에 적절한 설명을 제공하였으며, 임상시험이 시작되기에 동의서를 취득했는지 날짜를 확인하고, 피험자의 서명 및 날짜와 서명기록의 자필여부를 확인해야 한다. 이는 윤리적 측면에서 매우 중요한 사항이다. 피험자가 임상시험에 참여한 사실과 피험자 방문일(약속한 날짜에 방문을 했는지도 포함), 모든 중대한 이상반응, 동반질환, 연구대상질환(선정기준)은 의무기록지에 반드시 기록되어 있어야 한다. 임상시험계획서에서 제시하는 선정기준과 제외기준에 따라서 모든 피험자가 등록이 되었는지를 점검하는 것이 중요하다. 임상시험기간동안 발생한 중대한 이상반응이 임상시험관리기준(KGCP)에 맞게 보고되고, 적절히 대처했는지의 여부도 피험자의 안전을 보호하기 위하여 반드시 필요하다. 또한 시험약물 관리에 있어 의뢰자에게 보낸 시험약 반납기록과 의뢰자 지시에 따른 시험약 처분기록 등의 문서와 시험약 전달, 불출 및 반납량의 확인과 피험자별 약물투약기록지의 확인도 매우 중요하다. 임상시험 기관에서 문서를 보관할 때, 문서보관장소가 보관이 안전하고 외부인의 접근이 제한되어 있는 장소에 있는지, 잠금 장치가 있는 장을 이용하고 있는지 등을 확인하여야 한다⁵⁾.

점검자는 점검이 종료되면 기밀 문서들을 살펴 보았고, 점검이 수행되었다는 것을 확인해주는 점검확인서를 작성하여야 한다. 점검방문을 종료할

때에 점검자는 의뢰자, 시험자, 약사, 진단검사의학과 직원 등에게 주요 결과를 구두로 알려주고, 점검확인서 사본을 의뢰자와 시험자에게 준다⁵⁾. 점검확인서는 점검이 이루어졌다는 진술서이지, 그 임상시험이 식약청의 요구 사항들을 모두 충족하였다는 것을 확인하는 문서는 아니다. 점검확인서는 외부적으로 공개될 수 있는 부분으로 연구자들의 연구파일에 점검확인서 사본을 보관해야 한다. 식품의약품안전청장의 요구가 있는 경우, 의뢰자는 점검확인서를 제출하여야 한다²⁾.

4. 점검보고서

점검자는 수행된 점검에 대해 상세한 결과와 권고사항을 요약하여 점검보고서를 작성하여야 한다. 점검보고서에는 완료된 임상시험이 표준작업지침서와 KGCP와 각종 관련규정과 임상시험계획서에 의해 수행되었음을 기술해야 한다. 자세한 점검 목표와 점검방법(대상과 시행내용)을 기술하고, 현재 임상시험 현황 즉 모집 피험자수, 탈락자수와 중대한 이상반응에 대해 기술하고, 점검결과 및 기타 조언을 기록하여야 한다. 근거문서 대조작업을 통해서 파악된 불일치나 오류에 대해 조언하고, 각 점검리스트, 점검결과 확인된 미비사항, 근거문서 확인 점검리스트, 근거문서 확인시 발견된 오류를 각 피험자 별로 정리하고 해당 내용을 첨부한다. 특히 임상시험을 수행하는 동안 환자의 권리보호 여부, 모니터링, 또는 기타 영역에서 중요한 위반 사항이 있는지를 중점적으로 기록하여야 한다. 점검보고서의 표제에는 점검보고서 번호, 임상시험계획서 제목 및 번호, 점검일, 보고일 등이 포함되어야 하고, 세부내용에는 점검목표 및 범위, 결과에 대한 요약, 종합평가, 점검자 서명, 첨부문서 등이 포함되어야 한다(표 2). 점검보고서에는 세밀한 점검자의 분석과 기록이 포함되어야 하며, 비밀이 유지되어야 하는 사항이 포함되어서는 안된다. 점검

표 2. 점검보고서 작성시 표지 및 내용에 포함되는 항목

항 목	
표지	점검보고서 번호 프로토콜 제목, 번호 시험약 이름, 코드번호 점검유형, 점검일 최종 보고일 점검자 이름 및 주소 점검대상자 이름 및 주소 기타 참여자의 이름 및 직위 기밀유지에 대한 언급
세부내용	일반 정보 -시험기관의 연구 진행 상태 점검 목표 및 범위 종합적인 평가 -점검 결과 -피험자별 근거문서 확인 결과 점검자 서명 첨부문서 -점검 리스트에 대한 주석 -교정 조치를 위한 조언 -피험자별 근거문서 확인 결과 기타 -점검보고서 관리에 대한 사항

보고서는 시험자측 담당자, IRB, 회사 외부 사람, 회사 내 다른 부서 사람 누구에게도 절대로 노출되지 않도록 관리하여야 한다. 그러나 간단한 결과 요약지와 필요한 조치에 대한 세부사항은 시험자에게 제공되어야 한다. 점검을 받은 의뢰자/임상시험수탁기관은 점검보고서를 받은 이후 사전에 결정된 기간 이내에 점검자의 각 권고사항에 대해 점검보완확인서를 준비해야 한다. 때때로 점검결과에 대한 반응을 시험자측 담당자에게 확인하여야 할 경우도 있다. 확인된 문제사항이 있는 경우 시험자는 이에 대한 교정조치를 수행하며 모니터링 이를 확인하여 의뢰자 및 점검자에게 문서로 보고하여야 한다⁵⁾.

식품의약품안전청장은 점검기능의 독립성과 가치를 훼손하지 않기 위하여 시행규칙 제28조 및

이 기준에서 정한 사항에 대한 중대한 미준수의 증거가 있는 경우 또는 법적으로 문제가 발생한 경우 등 필요한 경우에만 점검보고서를 요구하여야 한다²⁾.

III. 점검수행사례

점검시 피험자의 건강, 안전성, 권리에 영향을 주는 경우, 자료의 타당성에 영향을 주는 경우, 주결과 변수평가에 영향을 주는 것, 의뢰자에게 법적인 문제를 야기하는 것, 임상시험관리기준(KGCP)과 표준작업지침서 등의 규정에 중요한 위반이 되는 것들은 중요한 위반사항이 되며 이에 대해서는 신속하고 적절한 조치를 취해야 한다. 점검시 자주 발견되는 문제점으로는 임상시험계획서 미준수, 부적절한 동의서 취득, 임상시험심사위원회 구성의 부적합, 부정확한 기록, 근거기록의 부재, 부적절한 권한 위임, 계획서에 등재되지 않은 연구자, 이상반응의 부적절한 보고, 기본문서의 부적절한 관리 등이 있다.

시험자 또는 의뢰자가 계획서, 표준작업지침서, 관련규정을 준수하지 않은 사실이 발견된 경우, 의뢰자는 이를 해결하고 재발을 예방하기 위하여 신속하고 적절한 조치를 취해야 한다. 모니터링이나 점검을 통하여 중대하고 지속적인 시험자의 미준수 사항이 확인된 경우, 의뢰자는 해당 시험기관의 임상시험 참여를 중지시키고, 이 사실을 식품의약품안전청에 보고하여야 한다.⁷⁾

실제로 서울대학교병원 임상시험센터 약물역학실에서는 2002년부터 2년동안 18개 시험기관에 대해 총 34번의 점검을 수행하였다. 점검시 발견된 가장 두드러진 문제점은 근거기록의 부재와 부정확, 기본문서의 부적절한 관리였다(표 3). 증례기록지의 내용이 근거문서에 기록되어 있지 않거나 일치되지 않는 경우가 많았으며, 기본문서가 완전히 갖춰지지 않는 경우도 많았다. 동의서 취득문제에

표 3. 국내 임상시험기관에 대한 점검시 발견된 문제점, 2002.1~2003.12

(전체 34건 기준, 중복가능)

문제점 내용	건수(건)	백분율(%)
근거기록의 일부 부재	21	61.8
근거기록과 증례기록간의 불일치	19	55.9
기본문서의 부적절한 관리	18	52.9
시험자이력서 누락	7	20.6
검사정상범위 적용일 누락	4	11.8
기본문서파일의 부재	4	11.8
IRB구성자료 부재	2	5.9
최종 임상시험계획서 부재	1	2.9
부적절한 동의서 취득	13	38.2
임상시험계획서 미준수	8	23.5
IRB 중간보고 누락	5	14.7
이상반응의 부적절한 보고	4	11.8
투약 오류	4	11.8
부적절한 권한위임	3	8.8

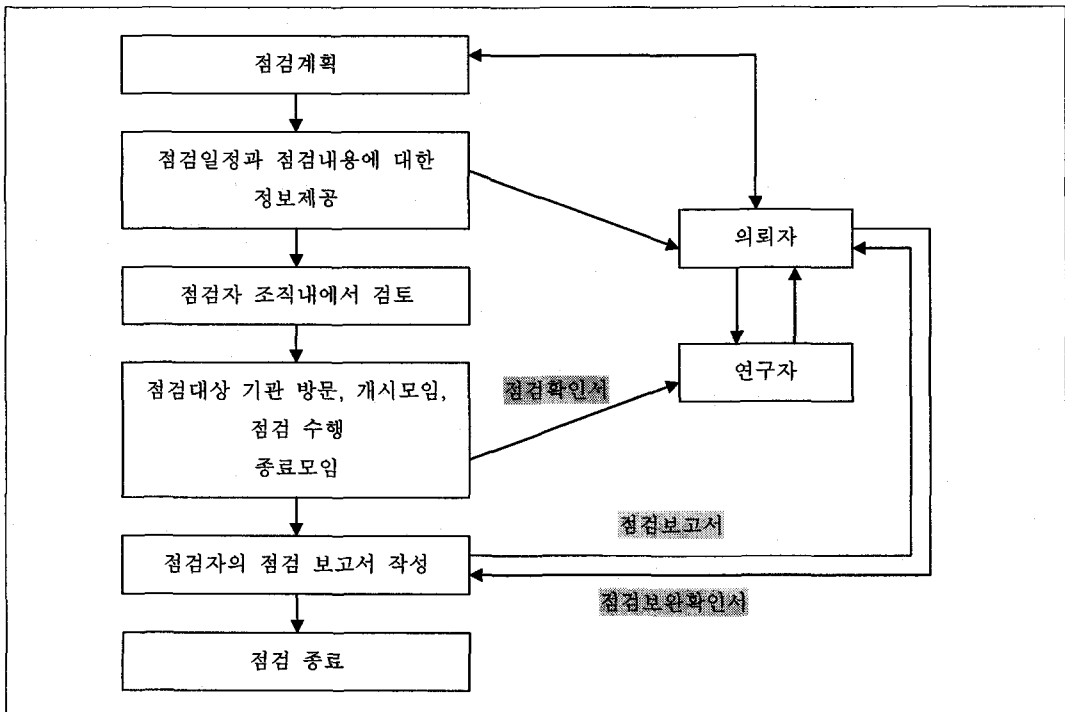


그림 1. 서울대학교병원 임상시험센터에서 시행하는 점검의 수행과정.

있어서는 피험자의 서명과 서명일이 자필로 되어 있지 않는 경우, 시험자의 서명일과 피험자의 서명일이 일치되지 않는 경우, 시험자의 서명이 누락된 경우, 시험 시작 후 동의서에 서명을 받은 경우 등이 있었다. 임상시험계획서 위반에는 선정, 제외기준 위반의 경우가 가장 많았다. 임상시험관리기준(KGCP)에는 시험책임자가 적어도 1년에 1회 이상 임상시험의 진행상황에 관한 서면 요약 을 심사위원회에 제출하도록 하고 있으나 이러한 중간보고를 충실하게 수행하고 있는 것으로 확인할 수 있었던 경우는 1건 밖에 없었다. 초기 점검 시에는 중간보고를 확인하지 않으므로 실제로는 더욱 많은 위반이 있으리라 생각된다. 이상반응에 대해서는 중대한 이상반응을 임상시험심사위원회에 보고하지 않은 경우, 중대한 이상반응을 농친 경우, 타 기관에서 보고한 중대한 이상반응보고 문서가 보관되지 않은 경우가 있었다. 잘못된 배정번호의 약을 투약한 경우도 4건이 발견되었으며, 서명록에 등재되지 않은 시험자가 시험을 수행한 경우와 권한 위임이 부적절한 경우도 있었다.

또한 점검기관별 임상시험심사위원회 구성에서는 총 18개 기관 중 10개 기관이 부적합하였고 2개 기관만이 적합하였다. 6개 기관은 자료가 확보되지 않아 확인할 수 없었다. KGCP의 임상시험심사위원회의 구성에 관한 규정은 '심사위원회는 임상시험의 윤리적, 과학적, 의학적 측면을 검토평가할 수 있는 경험과 자격을 갖춘 5인 이상의 위원으로 구성하되, 의학, 치의학, 한의학,약학 또는 간호학을 전공하지 않은 자로서 변호사 또는 종교인과의 같은 1인 이상과 해당 시험기관과 관련이 없는 자 1인 이상을 포함하여야 한다.'고 되어 있다.⁸⁾ 임상시험심사위원회의 구성이 부적합한 경우는 해당 시험기관과 관련이 없는 자가 포함되지 않은 것이 주된 이유였다.

IV. 맺음말

점검은 KGCP의 준용도를 높이고 임상시험의 질보증을 위한 수단으로 고려되어야 한다. 점검이 비효율적으로 수행되는 이유는 점검자가 점검수행 절차와 방법에 숙달되지 않아서 부적절하게 수행하였기 때문이기도 하고 점검을 받는 대상자가 발견된 문제점을 받아들이지 않거나 바꾸려고 하지 않기 때문이다. 점검은 점검에 참여하는 모든 인력에게 긍정적인 교육의 기회로 작용해야 한다. 따라서 점검을 시행할 때에 사전에 충실한 계획을 세우고, 점검의 수행 체계를 표준화할 필요가 있다. 또한 사전에 점검을 받는 대상자에게 교육을 시행하여 점검의 긍정적이고 효과적인 면을 인식시킬 필요가 있다. 점검자는 점검수행의 효율성을 향상시키기 위해 노력하고, 점검자와 점검대상자가 각자의 역할을 잘 이해하고 협력할 때 점검의 목적이 효과적으로 달성될 것이다.

아직 국내 임상시험의 역사가 짧아 시험자를 포함한 임상시험에 참여하는 연구 인력들이 임상시험에 대한 이해와 수행능력이 부족한 상태이며 특히 2001년에 개정된 새로운 KGCP에서 요구하는 점검에 대해서는 더욱 아는 바가 적다. 향후 국내 임상시험의 수준을 향상시키고, 연구결과에 대한 신뢰도를 높이기 위하여 점검에 대한 올바른 이해와 적극적 수용이 절실히 필요할 것으로 판단된다.

참고 문헌

1. 의약품 임상시험관리기준개정안. 2001년 1월 개정. 식품의약품안전청. 제2조(정의)
2. 의약품 임상시험관리기준개정안. 2001년 1월 개정. 식품의약품안전청. 제42조(점검)
3. Spilker B. Guide to clinical trials. Lip-pincott-Raven.449-457, 1996

4. Bell PJ. Developing an internal audit system an investigator's audit. *Drug Information Journal* 1996;30:473-477
5. 서울대학교병원 임상시험센터 약물역학실 표준 작업지침서. SNUH/CTC/PEP/CON0050
6. 제3차 임상시험 연수교육자료. 서울대학교 임상의학연구소. 17-1~17-19, 2001
7. 의약품 임상시험관리기준개정안. 2001년 1월 개정. 식품의약품안전청. 제43조(미준수)
8. 의약품 임상시험관리기준개정안. 2001년 1월 개정. 식품의약품안전청. 제8조(심사위원회의 구성, 기능 및 운영방법)
9. Barnett ST, Crosswell RW. Structuring the quality assurance function. *Drug Information Journal* 1998;32:629-637
10. Karin Renneisen, De Becker R et al. A model format and structure for investigator site audit reports. *Applied Clinical trials*, 1999; June:46-52