국내 임상시험 이상반응의 IRB 보고 및 관리현황

¹가톨릭대학교 가톨릭중앙의료원 연구윤리사무국, ²가톨릭대학교 서울성모병원 신경과,
³가톨릭대학교 의과대학 예방의학과, ⁴가톨릭대학교 생명대학원

이세현¹, 김영인², 임현우³, 이귀향⁴, 최병인^{1,4}

=Abstract=

A Study on Management and Report of Adverse Event in Clinical Trials

Sehyun Lee¹, Yeong-In Kim², Hyeonwoo Yim³, Gwihyang Lee⁴, Byungin Choe^{1,4}

¹Office of Human Research Protection, Catholic Medical Center, The Catholic University of Korea, ²Department of Neurology, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea, ³Department of preventive medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea, ⁴Nicholas Cardinal Cheong Graduate School for Life, The Catholic University of Korea

Background: This research is to identify the difficulties occurring in the course of managing the adverse events and the adverse event related standard operating procedure in the regulation of each institutional review board.

Methods: In order to identify the issues of the management of adverse events of each institution, this research surveyed the IRB administrators in fifty two university hospitals nation-wide. This survey is conducted among one chairman and one IRB member from the IRB members per each IRB who have experience in reviewing adverse events. The survey also includes investigators and sponsors who engage in reporting adverse events.

Results: The result of this survey demonstrates that the objects and the terms of adverse event reports provided by the Standard Operating Procedure and the KGCP of each institution are not very different from each other. However, according to the survey, any cases reported to the IRBs, although they are not specified as the object of reports in the institution, have been reviewed by the IRB members. To sum up the results of the survey, the major issues include ambiguous regulations on adverse event reports and reviews, the use of different report formats for each institution, and the difficulty with evaluating the causal relationship with Investigational Product.

Conclusion: It is necessary to develop concrete and specified guidelines on the objects and the terms of reports, the standard for the causal relationship and the adequate measures for adverse events after review and to standardize the format of adverse event reporting.

Key words: Adverse event (AE), Suspected unexpected serious adverse reaction (SUSAR), Review and reporting of adverse event, Institutional review board (IRB)

본 연구는 식약청 의약품 심사평가 선진화연구(과제번호 09092의사평313)에 의해 이루어진 것임.

교신저자: 최병인

소 속: 서울특별시 서초구 반포대로 222 (우 137-701)

주 소: 가톨릭대학교 생명대학원, 가톨릭중앙의료원 연구윤리사무국

전화번호: 02-2258-8198, 팩스: 02-2258-8210, E-mail: bichoe@catholic.ac.kr

접수일자: 2011. 11. 25. 수정일: 2011. 12. 20. 게재확정일: 2011. 12. 24.

서 론

국내 의약품 임상시험은 1980년 후반부터 시작되었고 1995년에는 의약품임상시험관리기준(Korean Good Clinical Practice, KGCP)가 발표되었다. 식품의약품안전청(이하 식약청)의 임상시험 연구계획서 승인현황에 따르면 1999년도 31건에서 2010년은 439건으로 의약품 임상시험의 건수가 지속적인 증가추세를 보이고 있다.¹⁾ 늘어나는 의약품 임상시험의 관리를 위하여 식약청에서는 이상약물 반응 보고, 안전성 보고관리, 임상시험 실시상황 보고, 임상시험 종료보고, 임상시험 결과보고, 실태조사(정기/수시)를 통하여 임상시험 진행상황에 대해 관리하고 있다.

의약품 임상시험은 사람을 대상으로 시험약의 안전성과 유효성을 평가할 목적으로 실시하는 시험을 말한다. 임상시험의 수행과정 중 피험자에게 이상반응이 발생할 수 있다. 이러한 경우, 임상시험 관련자들은 발생한 이상반응에 대해 KGCP에 따라 각자의 역할에 맞는 이상반응 보고 및 심사 등의 업무를 수행하게 된다. 시험자는 의뢰자에게 발생한 이상반응을 보고하고 의뢰자는 중대하고 예상하지 못한 이상약물반응(Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR; 임상시험용 의약품의 임의 용량에서 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응으로 임상시험자자료집 또는 의약품의 첨부문서 등 이용 가능한 의약품 관련 정보에 비추어 이상약물반응의 양상이나 위해의 정도에서 차이가 나고, 이로 인하여 사망하거나 생명에 대한 위험이 발생한 경우, 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우, 영구적이거나 중대한 장애 및 기능저하를 가져온 경우, 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우로 임상시험용 의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는

경우를 지칭함)과 안전성정보를 식약청에 보고한다.²⁾ 또한 각각의 임상시험실시기관의 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)에 마련된 표준작업지침(Standard Operating Procedure, SOP)에 따라 시험자는 IRB에 피험자에게 발생한 중대한 이상반응/이상약물반응(Serious Adverse Event/Adverse Drug Reaction, SAE/ADR) 등 각 IRB에서 규정한 보고대상을 보고하고 있다. 중대한 이상반응/이상약물반응이란 임상시험용 의약품의 임의 용량에서 발생한 이상반응 또는 이상약물반응 중에서 사망하거나 생명에 대한 위험이 발생한 경우, 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우, 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우, 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우를 말한다. IRB는 보고된 사항을 심사하여 피험자의 안전에 영향을 미치는 사건인지 확인하고 이를 통하여 피험자의 안전과 권리·복지를 보호해야 하는 책임을 가진다.

그러나 이상반응 보고의 범위와 대상 및 보고 내용에 있어 관련 법규에는 구체적인 사항이 미비하다. KGCP에는 의뢰자가 식품의약품안전청에 보고해야 하는 이상반응 보고대상과 보고기한에 대해서는 규정하고 있으나 시험자가 IRB에 보고해야 하는 대상과 보고기간은 구체적으로 규정짓고 있지 않아 임상시험관련자들은 법규의 적용에 있어 모호한 기준을 각 기관별로 달리 적용하고 있다. 또한 다국가 다기관 연구가 증가함에 따라 이상반응의 발생 및 보고건수가 증가하고 이상반응의 보고형태가 다양화되어 임상시험 관련 당사자인 IRB 행정담당자, IRB 위원, 시험자, 의뢰자의 이상반응 관련 업무 처리에 많은 시간을 소요하고 있다. KGCP에 의뢰자는 시험자, 심사위원회(시험책임자가 심사위원회에 보고하지 않았거나

보고한 사항을 변경할 필요가 있는 경우) 및 식품 의약품안전청장에게 중대하고 예상하지 못한 이상약물반응을 보고하고 시험자는 해당 기관의 IRB에 보고하도록 되어 있으나, 대부분 의뢰기관의 의뢰담당자(Clinical Research Associate, CRA)가 시험자와 식품의약품안전청장 및 해당 기관의 IRB에도 보고하고 있다. 따라서 같은 보고 내용을 기관별로 다른 보고 양식을 이용하여 해당 기관의 IRB에 보고하고 있어 이에 대한 업무가 과중한 상태이다.

본 연구의 목적은 우리나라 의약품 임상시험 수행 과정에서 발생하는 이상반응의 보고 및 처리를 할 때 발생하는 문제점을 조사하고 보고된 이상반응에 대한 IRB의 관리와 규정을 살펴보자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구설계

본 연구는 이상반응 보고 및 심사에 대한 문제점을 파악하고 보고된 이상반응에 대한 IRB의 관리와 규정을 파악하기 위한 단면조사연구이다.

2. 연구대상

본 연구는 대한기관윤리심의기구협의회(The Korean Association of Institutional Review Boards, KAIRB)에 가입된 122개 임상시험실시기관 중에서 치과대학과 한방의과대학을 제외한 66개 대학병원 IRB를 설문조사 대상으로 선정하였다. 한 기관에 패널이 여러 개인 경우 일개 패널만을 조사하였고, 각 기관의 대표되는 IRB 행정담당자를 통하여 IRB의 일반적 특성과 이상반응

규정에 대한 설문조사를 실시하였다.

조사대상 기관에 소속된 IRB 행정담당자, IRB 위원, 시험자를 설문조사 하였다. IRB 행정담당자는 전수를 대상으로 하였고, IRB 위원은 위원장 1인과 이상반응 보고서를 심사한 경험이 있는 위원 1인을 대상으로 하였다. 시험자는 각 기관에서 임상시험을 가장 많이 수행하는 1인을 대상으로 하였다. 임상시험 의뢰자에 대한 조사는 한국임상개발연구회에 소속된 70개 기관 중 국내외 제약회사 및 임상시험 수탁기관(Contact Research Organization, CRO)인 64개 기관을 대상으로 기관 당 1명의 CRA에게 설문조사 하였다.

본 연구계획서는 2011년 2월에 서울성모병원 IRB로부터 심사 면제 대상임을 확인 받았다.

3. 연구방법

1) 설문도구

IRB의 일반적 특성은 기관의 위치, IRB 행정담당자 인원수, 행정조직으로부터의 독립성, 피험자 보호를 위한 부서유무, 기관 IRB 평가 유무, 기관 IRB 고유의 표준작업지침(Standard Operating Procedure, SOP)유무, IRB 패널 개수, 지난 1년간 신규과제 심사 건수 등에 대해 조사하였고, IRB에서 시행하고 있는 이상반응 보고 및 심사에 대한 규정 및 심사형태를 조사하였다.

이상반응 규정 중 보고기한의 항목은 KGCP에 명시된 내용을 근거로 ‘즉시 또는 신속보고’와 ‘정기보고’로 구분하였다. ‘즉시 또는 신속보고’는 24시간 이내, 48시간 이내, 72시간 이내, 7일 이내, 10일 이내, 15일 이내로 나누어 각 기관에서 ‘즉시 또는 신속보고’를 어떻게 규정하고 있는지 조사하였다.

IRB 행정담당자는 이상반응 보고서를 접수 받

을 때 가장 문제가 되는 사항, IRB 위원의 설문은 이상반응 심사에서 가장 어려운 점, 시험자와 의뢰자의 설문은 이상반응을 보고할 때 가장 어려운 점을 알아보기 위한 문항으로 구성하였다.

2) 자료수집 방법

설문조사기간은 2011년 2월 9일부터 3월 31일까지 실시하였다. 설문실시에 대하여 각 기관

IRB 행정담당자에게 전화로 안내하였고, 각 기관에 IRB 행정담당자의 수를 파악하였다. 66개 기관에 122명의 IRB 행정담당자가 근무하고 있었다. IRB 위원 132명, 시험자 66명, 의뢰자 64명에게 e-mail과 우편으로 설문지를 발송하였다. 회신 방법은 e-mail 또는 우편으로 회신 받았다. 기관의 규정에 대한 조사설문 문항은 설문회신 후 답변에 대한 정확도를 높이기 위하여 기관에 전화

Table 1. Characteristics of the 52 IRB enrolled in the study

Characteristic		N	%
Location of institution	Seoul	19	36.5
	Gyeonggi	14	26.9
	Chungcheong	4	7.7
	Gyeongsang	9	17.3
	Jeolla	2	3.9
	Gangwon	3	5.8
	Jeju	1	1.9
Number of IRB administrators	1	27	51.9
	2	15	28.9
	3	3	5.8
	4	3	5.8
	≥5	4	7.7
Independency of institution	Independent	31	59.6
	Dependent	21	40.4
Presence of OHRP	Yes	19	36.5
	No	33	63.5
Experience of evaluation for IRB	Yes	38	73.1
	No	14	26.9
Number of IRB panels	1	24	46.2
	2	8	15.4
	3	5	9.6
	4	6	11.5
	≥5	9	17.3
Number of reviewing new protocol in 2010 (SIT)	<50	18	34.6
	50~99	20	38.5
	100~149	6	11.5
	150~199	4	7.7
	200~249	2	3.9
	≥250	2	3.9
Number of reviewing new protocol in 2010 (IIT)	<100	29	55.8
	100~149	14	26.9
	150~199	3	5.8
	200~299	1	1.9
	300~399	-	-
	≥400	5	9.6
Total		52	100

인터뷰를 실시하여 답변 내용을 다시 확인하였다.

66개 기관 중 52개 기관이 응답하여 회수율은 79 %이었다. IRB 행정담당자는 102명이 응답하여 회수율은 84 %이었고, IRB 위원은 92명이 응답하여 회수율이 70 %, 시험자는 43명이 응답하여 회수율이 65 %, 의뢰자는 38명이 응답하여 회수율 59 %를 보였다.

4. 분석방법

수집된 자료는 코딩 후 엑셀 데이터 베이스에 입력하였다. SAS 9.1 통계 프로그램을 이용하여 분석하였다. 모든 항목은 빈도와 백분율로 산출하여 기술통계량을 제시하였다. 이상반응 접수 시 IRB 행정담당자 입장에서의 문제점과 이상반응 보고자와 심사자의 입장에서의 어려운 점에 대한 설문 문항은 한 가지 답변을 요청하였으나 여러 개의 답변을 한 경우가 있어 답변한 항목에 가중치를 두어 결과를 제시하였다. 무응답자는 결측치로 처리하였다.

결 과

1. IRB의 일반적 특성

응답한 52개의 기관 중 19개 기관(36.5 %)이 서울에 위치하였고, 14개 기관(26.9 %)이 경기도, 9개 기관(17.3 %)이 경상도, 4개 기관(7.7 %)이 충청도, 3개 기관(5.8 %)이 강원도, 2개 기관(3.9 %)이 전라도, 1개 기관(1.9 %)이 제주도에 있었다. 행정담당자 수는 1명이 업무를 하고 있는 기관이 27개(51.9 %)로 가장 많았고 2명(28.9 %), 5명이상(7.7 %), 3명(5.8 %), 4명(5.8 %) 순이었다. 기관평가 경험은 38개 기관(73.1 %)이 기관평가를 받은 경험이 있다고 응답하였다. 그 중 18개 기관(34.6 %)이 아시아 서태평양 윤리위원회 연합포럼(The Forum for Ethical Review Committees in Asia and Pacific region, FERCAP)의 평가를 받았고, 3개(9개 병원, 17.3 %)기관이 국제 피험자보호프로그램 인증협회(Association for the Accreditation of Human Research Protection Program, AAHRPP)의 인증을 받았다. 국내 기관 평가 프로그램으로 KAIRB에

Table 2. Presence of adverse event SOP of the 52 institution enrolled in the study

Presence of adverse event SOP in institution	N	%
No	3	5.8
Yes	49	94.2
Individual SOP of Institution	36	73.5
Identical with KGCP	13	26.5
Total	52	100

Table 3. SOP of internal/external adverse event report

Whether internal/external SOP on adverse event reports are combined or separated	N(%)
Combined	30(61.2)
Separated	19(38.8)
Presence of internal adverse event SOP	Yes
	No
Presence of external adverse event SOP	Yes
	No
Total	49(100)

서 실시하는 평가를 21개(40.4 %)기관이 받았다. 운영되는 IRB의 개수는 24개 기관(46.2 %)이 기관 내에 한 개의 IRB가 운영된다고 응답하였고, 28개 기관(53.8 %)에서 2개 이상의 IRB가 운영되고 있었다. 그 중 5개 이상의 IRB가 운영되는 기관도 9개(17.3 %)나 되었다(Table 1).

2. 이상반응 관련 규정(보고대상과 보고기한)과 심사형태

각 기관의 IRB에서 운영하는 SOP는 모두 구비하고 있으나, SOP 내용 중 이상반응 규정이 있는 기관은 49개(94.2 %)였고, 나머지 3개(5.8 %)기관은 기관에서 정한 이상반응 규정이 없지만 KGCP를 따른다고 하였고 현재 규정제정 중이라 응답하였다. 이상반응 관련 규정이 있는 49개 기관 중 13개 기관(26.5 %)은 SOP에 이상반응 규정이 있

기는 하나, 그 내용이 KGCP와 동일하다고 응답하였다(Table 2).

이상반응 규정이 있는 49개 기관 중 원내/원외 이상반응 보고규정이 따로 구분되어 있는 기관은 19개(38.8 %)였다. 원내/원외 이상반응 보고규정이 구분되어 있지 않은 기관은 30개(61.2 %)였다. 원내/원외 이상반응 보고규정이 구분된 19개 모든 기관에서 원내 이상반응 보고규정이 있다고 응답하였으나, 원외 이상반응 보고규정은 12개(63.0 %) 기관에서만 규정이 있고 7개(37.0 %) 기관은 원외 이상반응 규정이 따로 명시되어 있지 않고 KGCP의 이상반응 보고규정을 따른다고 응답하였다(Table 3).

1) 보고대상 및 보고기한에 대한 조사

이상반응 규정이 있는 49개 기관을 대상으로

Table 5. The Object and the deadline of External adverse events reporting

		External AE	External SAE	External SUSAR
		N(%)	N(%)	N(%)
Object of reporting	Not reported	25(51.0)	16(32.7)	-
	Reported	24(49.0)	33(67.3)	49(100)
Deadline of reporting	Promptly or Expedited reporting	6(12.2)	15(30.5)	34(69.2)
	Within 24hours	-	-	-
	Within 48hours	-	1(2.0)	1(2.0)
	Within 72hours	1(2.0)	1(2.0)	1(2.0)
	Within 7days	2(4.1)	7(14.3)	23(46.9)
	Within 10days	-	-	1(2.0)
	Within 15days	3(6.1)	6(12.2)	8(16.3)
	Annual reporting	6(12.2)	6(12.2)	2(4.1)
No limitation		12(24.5)	12(24.5)	13(26.5)
Total		49(100)	49(100)	49(100)

Table 6. Type of internal adverse event review

		Internal AE	Internal SAE	Internal SUSAR
		N(%)	N(%)	N(%)
Reporting	Not reported	19(36.5)	-	-
	Reported	33(63.5)	52(100)	52(100)
Type of review	Storage	-	1(1.9)	-
	Expedited review	33(63.5)	48(92.3)	47(90.4)
	Convened IRB	-	3(5.8)	5(9.6)
Total		52(100)	52(100)	52(100)

Table 7. Type of external adverse event review

		External AE	External SAE	External SUSAR
		N(%)	N(%)	N(%)
Reporting	Not reported	11(21.1)	1(1.9)	-
	Reported	41(78.9)	1(98.1)	52(100)
Type of review	Storage	4(7.7)	6(11.5)	5(9.6)
	Expedited review	37(71.2)	43(82.7)	45(86.5)
	Convened IRB	-	2(3.9)	2(3.9)
Total		52(100)	52(100)	52(100)

보고대상 및 보고기한을 조사한 결과, 원내 AE가 보고대상인 기관은 16개(32.6 %)이었다. 이중 13개 기관은 신속 및 즉시 보고 형태이었고, 분기별 또는 지속심사 때 보고하는 기관은 2개(4.1 %)이었다. 원내 SAE가 보고대상인 기관은 36개(73.5 %)이었고, 35개 기관에서 신속 혹은 즉시 보고 형태이었으나, 분기별 또는 지속심사 때 보고받는 기관도 1개(2.0 %)가 있었다. 원내 SUSAR는 49개 기관 모두 보고대상이라 응답하였고 보고기한은 시험자가 인지하고 24시간 이내에 보고하는 기관은 14개(28.6 %), 48시간 이내 보고하는 기관은 12개(24.5 %)였다(Table 4).

원외 AE가 보고대상이 아닌 기관은 25개(51.0 %), 원외 SAE를 보고받지 않는 기관은 16개(32.7 %)이었다. 원외 SUSAR는 모든 기관에서 보고받고 있었다. 원외 AE를 분기별 또는 지속심사를 할 때 보고받는 기관은 6개(12.2 %) 이고 원외 SAE를 분기별 또는 지속심사 시 보고받는 기관은 6개(12.2 %)이었다. 원외 SUSAR는 25개 기관(50.9 %)이 시험자가 인지한 뒤 7일 이내에 보고한다고 응답하였다(Table 5).

2) 이상반응 심사형태

원내 이상반응에서 원내 SAE, 원내 SUSAR는 모두 보고 대상이라고 하였으나, 원내 AE는 19개 기관(36.5 %)이 보고대상이 아니라고 응답하였다. 보고된 이상반응 심사유형은 주로 신속심사 형태

였으며, 원내 AE는 33개 기관(63.5 %), 원내 SAE는 48개 기관(92.3 %), 원내 SUSAR는 47개 기관(90.4 %)이 신속심사 형태로 심사를 하고 있었다. 보고된 원내 SAE를 단지 보관한다는 기관도 1개 기관이 있었고, 정규심사에서 심의하는 기관은 3개 기관(5.8 %)이 있었다. 원내 SUSAR를 정규심사에서 심의하는 기관은 5개 기관(9.6 %)이었다(Table 6).

원외 이상반응에서 원외 SUSAR는 모두 보고대상이라고 하였으나 원외 SAE는 51개 기관(98.1 %), 원외 AE는 41개 기관(78.9 %)가 보고대상이라고 하였다. 보고된 이상반응에 심사유형에서 신속심사 형태가 가장 흔하였다. 원외 AE는 37개 기관(71.2 %), 원외 SAE는 43개 기관(82.7 %), 원외 SUSAR는 45개 기관(86.5 %)이 신속심사 형태로 심사를 하고 있었다. 보고된 원외 SAE와 원외 SUSAR를 단지 보관한다는 기관도 각각 6개(11.5 %), 5개(9.6 %) 기관이 있었고, 보고된 원외 SAE와 원외 SUSAR를 정규심사에서 심의하는 기관은 각각 2개 기관(3.9 %)씩이 있었다(Table 7).

3. 이상반응 접수 시 IRB 행정담당자 입장에서의 문제점

IRB 행정담당자의 입장에서 이상반응 보고를 받을 때의 문제점에 대해 조사하였다. IRB 행정담당

Figure 1. The most difficult point when IRB administrators received adverse event reports.

Figure 2. The most difficult point when investigators and sponsors reported adverse event.

자의 입장에서는 명확하지 않은 규정(38.1 %)과 많은 이상반응 보고 건수(25.3 %)와 AE, SAE, SUSAR가 구분 없이 모두 보고되는 것(24.9 %)이 주요 문제점이라 답변하였다(Figure 1).

4. 이상반응 보고자 입장에서의 어려운 점

보고자의 입장인 시험자와 의뢰자가 이상반응을 보고할 때 느끼는 어려운 점에 대해 조사하였

Figure 3. The most difficult point when IRB administrators reviewed adverse event.

다. 시험자는 임상시험용 의약품과의 인과관계 여부 판단(30.3 %), 각기 다른 이상반응 보고 양식의 사용(21.9 %), 이상반응 상세내용 파악(15.6 %) 순으로 이상반응 보고를 할 때 어려움을 겪는다고 하였다. 의뢰자는 서로 다른 이상반응 보고서 양식 사용(46.7 %), 임상시험용 의약품과의 인과관계 여부 판단(13.2 %), 이상반응 상세내용 파악(11.2 %)의 순으로 이상반응 보고를 할 때 어려운 점이라 하였다. 시험자와 의뢰자 사이에 약간의 의견 차이는 있지만 보고자 입장에서 느끼는 어려운 사항은 비슷한 것을 볼 수 있었다(Figure 2).

5. 이상반응 심사 입장에서의 어려운 점

IRB 위원이 이상반응을 심사할 때 느끼는 가장 어려운 점을 설문조사 하였다. 원내 이상반응을 심사할 때 임상시험용 의약품과의 인과관계 판단(84.1 %), 피험자에게 나타난 이상반응 상세 내용 파악(6.6 %)의 순으로 어려운 점이라 하였다. 원외 이상반응을 심사할 때는 임상시험용 의약품과의 인과관계 판단(52.2 %), 많은 심사 건수(27.5

%)가 심사자의 입장에서 느끼는 어려움이라고 하였다. 보고된 이상반응을 심사 할 때 원내 이상반응과 원외 이상반응 모두 임상시험용 의약품과의 인과관계 판단에 대한 문제가 가장 어려운 사항이라 하였다(Figure 3).

고 찰

현재 국내에서 이상반응 보고에 대해 적용하고 있는 규정인 KGCP와 임상시험 이상반응 보고지침(2000.12.29.)은 의뢰자가 식품의약품안전청에 보고해야 하는 이상반응 보고대상과 보고기한에 대해서는 규정하고 있으나 시험자가 IRB에 보고해야 하는 대상과 보고기한은 구체적으로 규정짓고 있지 않다. 또한 IRB에 대한 조항에서도 ‘보고 받은 이상약물반응에 대한 조치는 신속심사 해야 한다.’²⁾는 문구로만 규정하고 있다. 이는 국내 뿐만 아니라 임상시험 규정을 표준화하기 위한 국제회의(International Conference on Harmonization Good Clinical Practice, ICH-GCP) E6의 E2A (Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting)⁴⁾와 미국

의 Federal Regulation 21 CFR 312.32의 이상반응 보고 규정도 의뢰자가 주무 국가 기관 및 시험자에게 보고하는 사항만 제시하고 있어 이상반응 처리에 대한 모호한 내용은 국내 규정과 동일하였다.

식품의약품안전청에서는 이상반응 보고시 구체적인 심사방법과 이후 조치사항에 대한 것은 각 기관 IRB에 권한을 위임하고 있다. 하지만 각 기관 IRB는 자체적으로 SOP를 가지고 업무를 실시하고 있지만 정부 관련 기관에서 제시하는 구체적인 규정이 없기 때문에 IRB의 자율적인 권한에 따라 보고된 이상반응에 대한 처리가 문제가 되고 있다.

2005년 미국에서는 많은 이상반응 보고 건수와 이상반응 보고 내용의 불충분한 정보 제공으로 인한 문제가 제기되었다. 이를 해결하기 위한 방안으로 FDA에서는 시험자, 의뢰자, IRB를 위한 이상반응 보고 가이드라인을 제시하였다.⁶⁾ 이 가이드라인은 IRB에 보고하는 대상으로 피험자에게 위해를 가하는 예상하지 못한 문제들은 모두 보고되어야 하고, 보고되어야 하는 대상을 다음과 같이 구체적으로 명시하고 있다.

1) 중대하고 예상하지 못한 개별 피험자 사례로 임상시험용 의약품과 관련되어 있으며 발생확률이 희박한 경우, 2) 개별 혹은 소수 피험자에게 발생한 중대하고 예상하지 못한 문제로 임상시험용 의약품과 연관되지는 않았지만 해당 피험자군에게 일반적으로 발생하지 않는 사례, 3) 분석결과, 다수의 피험자에게 발생한 예상하지 못한 문제로 피험자에게 위험을 야기할 것으로 판단되었을 때, 4) 임상시험자자료집이나 계획서, 동의서에 기술된 이상반응이나 빈도, 강도 등에서 사전에 예측한 것과 다를 때나 임상적으로 유의하게 증가하였을 때, 5) 기타 임상시험자자료집, 계획서,

동의서 등의 변경을 야기하거나 피험자 보호 여부 확인을 위하여 IRB의 신속한 조치가 요구되는 이상반응 또는 동물실험이나 역학자료를 통해 나타난 안전성 문제일 때는 IRB에 보고하도록 하였다. 보고기한은 중대하고 예상하지 못한 이상반응이 발생하게 될 경우 시험자는 의뢰자에게 즉시 보고해야 하고, 의뢰자는 사망이나 생명을 위협하는 경우는 7일 이내, 그 외의 경우는 15일 이내에 보고하도록 되어 있다.⁶⁾ 이처럼 국내에서도 임상시험 관련자들이 활용할 수 있도록 좀 더 구체적인 이상반응 보고대상과 보고기한, 심사방법 및 심사 후 조치 등의 내용을 제시하는 가이드라인을 마련할 필요가 있다.

이러한 배경하에 이번 조사를 실시한 결과 기관 고유의 SOP 유무에 상관없이 KGCP의 보고규정을 따른다고 응답한 기관이 16개였고, 나머지 36개 기관은 이상반응 관련 규정이 마련되어 있으나 KGCP와 크게 다르지 않음을 확인할 수 있었다. 기관에서 규정하고 있는 보고대상이 아니라 할지라도 보고가 될 경우 모두 심사하고 있었으며, KGCP를 따른다고 응답한 기관에서도 KGCP와는 다르게 AE, SAE도 보고 및 심사를 하고 있는 것을 확인할 수 있었다. 이는 정부 관계 기관에서 제시하는 규정이 모호하기 때문에 보고 대상이 아님에도 불구하고 보고를 받고 있으며 이에 대해 심사하는 것으로 판단된다. 또한 IRB 행정담당자도 보고된 이상반응 관련 업무를 할 때 모호한 규정이 가장 문제점이라 응답한 것에서도 실제로 적용할 수 있는 구체적인 규정이 없어 업무 수행 시 혼란을 발생시킨다는 것을 알 수 있었다. 또한 이상반응 보고건수 증가로 대부분의 업무 중 이상반응 처리에 대한 시간을 보내고 있으며 IRB 위원의 경우는 보고된 이상반응을 심사할 때 시험약과의 인과관계 여부에 대해 검

토하는 것이 어려운 점이라 하였다. 의뢰자의 경우 각 IRB마다 다른 이상반응 보고양식을 사용하고 있어 동일한 이상반응을 보고함에도 불구하고 각기 다른 보고서를 사용해야 하는 것이 가장 어려운 점이라고 하였다.

본 연구에서는 관련 규정의 모호함과 많은 이상반응 보고 건수, 임상시험용 의약품과의 인과관계 판단의 어려움이 이상반응 처리 시 어려움으로 나타났다. 또한 국내에서도 ‘신희영(2011) 임상시험심사위원회의 개선방안: 지속관리를 중심으로’에서 이상반응 보고규정의 모호함으로 인해 각 기관별로 마련된 SOP 중 이상반응에 대한 내용이 서로 달리 운영되고 있으며 이상반응 보고 건수가 너무 많아 문제가 되고 있음을 지적하였다.⁷⁾ 시험자가 IRB에 보고해야 하는 대상과 보고기한, IRB에서 심사를 할 때 중점적으로 검토해야 하는 사항 및 검토 방법 등을 제시한 지침이 구체화된 가이드라인이 개발되어야 할 것이다. 시험자가 IRB에 이상반응을 보고할 때 원내와 원외 피험자에게 발생한 이상반응을 구분하여 보고하도록 보고대상과 보고기한을 각각 제시할 필요가 있다. 또한 IRB 위원이 심사를 할 때에 원내에서 이상반응이 발생한 피험자에게 제공된 대책이 적절한지, 임상시험용 의약품과의 인과관계 판단이 적절한지, 발생한 이상반응이 다른 피험자들에게 위해가 될 수 있는 사항인지 등을 검토할 수 있는 검토 항목과 방법을 포함한 지침이 개발되어야 할 것이다. 그래서 원내 피험자에게 발생한 이상반응은 각 IRB에서 표준화된 이상반응 가이드라인을 바탕으로 처리하였기 때문에 타기관에서 발생한 이상반응 보고는 심사하기 보다는 보고하고 이상

반응 발생 현황에 대해서 파악하는 것이 바람직할 것으로 사료된다. 이를 통해 이상반응 업무처리에 대한 부담을 줄여줄 수 있을 것으로 생각된다. 이로 인해 이상반응 관리의 표준화가 될 수 있도록 하며 심사 후 조치에 대한 내용도 지침으로 제시하여 IRB가 임상시험 진행과정의 모니터링 체계 구축 및 관리 능력을 향상시킬 수 있는 가이드라인이 제시되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. 식품의약품안전청. 임상시험 관련 순회교육. 임상시험 정책방향, 2011.
2. 식품의약품안전청. 약사법 시행규칙 별표3의2 의약품임상시험관리기준, 2011.
3. 식품의약품안전청 의약품본부 임상관리팀. 임상시험 이상반응보고 업무지침, 2007.
4. ICH-GCP E2A. Guideline for Industry. Clinical Safety Data Management: Definitions and standards for Expedited Reporting.
5. Guidance on Reviewing and Reporting Unanticipated Problems Involving Risks to Subjects or Others and Adverse Events [http://www.hhs.gov/ohrp/policy/advevntguid.html]
6. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Clinical Investigators, Sponsors, and IRBs Adverse Event Reporting to IRBs-Improving Human Subject Protection January 2009 Procedural.
7. HY Shin. The suggestions for improving the institutional review board (IRB) in clinical trials: focusing on continuing management. *J Korean Soc Clin Pharmacol Ther*, 2011;19(1): 5-13. (Korean)