

국내 임상연구등록시스템 구축 배경과 활성화 방안

박 현 영* | 질병관리본부 국립보건연구원 심혈관·희귀질환과

Primary registry of the WHO International Clinical Trial Registry Platform: Clinical Research Information Service (CRIS)

Hyun-Young Park, MD*

Division of Cardiovascular and Rare Disease, National Institute of Health, Korea Centers for Disease Control and Prevention, Cheongwon, Korea

*Corresponding author: Hyun-Young Park, E-mail: hypark65@nih.go.kr

Received December 16, 2010 · Accepted December 28, 2010

Publication bias has a negative impact on the ability of healthcare providers and consumers to make unbiased healthcare decisions. The demand for greater transparency of clinical trials has increased and a prospective registry has been suggested by the International Committee of Medical Journal Editors. By 2008, prospective registration was considered as an ethical requirement within the Declaration of Helsinki. In Korea, the clinical research registry named 'Clinical Research Information Service (CRIS)' was recently established and became a data provider as a primary registry to the World Health Organization (WHO) International Clinical Trial Registry Platform search portal. This means that CRIS conforms to the WHO registry criteria and that registering trials with the CRIS satisfies the trial registration policies of many medical journals. To improve the comprehensiveness and completeness of registered clinical research data, it is necessary to communicate and raise awareness of the need to register clinical trials, as well as to establish national policies on clinical trial registration.

Keywords: Clinical trial registration; Publication bias; Ethics; Clinical Research Information Service; World Health Organization International Clinical Trial Registry Platform

서론

최근 임상연구결과를 토대로 체계적 문헌고찰 등을 통해 합리적 의사결정을 하고자 하는 근거중심의료의 개념이 확산되고 있다. 합리적 의사결정을 위해서는 체계적 문헌고찰 과정에서의 엄격한 객관성을 필요로 하는데, 여러 연구결과를 통해 임상연구결과 등의 자료수집 단계에서 출판치

우침(publication bias)이 존재함으로써 의사결정에 장애요인으로 작용하는 것으로 보고되었다[1]. 이러한 문제를 해결하기 위한 수단으로 임상시험등록의 필요성이 제기되어 왔으며 현재 다양한 임상시험등록 사이트가 개발되어 운영되고 있다[2,3]. 국내에서는 질병관리본부 국립보건연구원에서는 운영하는 임상연구정보서비스(Clinical Research Information Service, CRIS)가 임상시험을 포함한 임상연구등록을

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

받아 국내 연구자 및 일반인들에게 자료를 공개하고 있으며, 2010년 5월 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서 운영하는 임상시험등록플랫폼(International Clinical Trial Registry Platform, ICTRP)의 primary registry로 승인을 받아 등록자료를 국제사회와 공유하고 있다.

임상시험등록의 도입배경

근거중심의료의 개념이 확산됨에 따라 신약개발 과정에서 뿐만 아니라 약물처방이나 시술 등 의료서비스 영역의 의사결정에서도 임상시험을 포함한 다양한 임상연구의 중요성이 부각되고, 임상연구를 통해 생성된 결과를 보다 체계적으로 분석하기 위한 자료수집 및 문헌고찰 방법론이 발전하고 있다. 서론에서 언급한 바와 같이 이미 여러 연구결과 등을 통해 임상연구결과 등의 자료수집 단계에서 출판치우침이 존재함이 보고되었다[1]. 출판치우침의 원인은 다양한데 연구자와 개발자뿐 아니라 의학학술지 편집자들도 새로운 약물이나 치료기술이 효과가 있다고 결과가 나온 경우 논문 게재를 선호하는 경향이 있으며, 효과가 없거나 연구대상자의 수가 적어 결과가 유의하게 나오지 않는 경우 출판되지 않은 경우가 많다. 이러한 출판치우침은 객관적인 의사결정에 장애요인으로 작용할 수 있으며, 이를 해결하기 위한 수단으로 국외에서는 이미 1980년대 이후 임상시험등록의 필요성이 제기되어 왔다[2,3].

출판치우침 외 연구윤리적인 측면에서도 임상시험등록이 강조되고 있는데 임상연구에 대한 정보공개를 통해 연구자가 의도적으로 유의한 연구결과만을 발표할 수 없도록 방지하고, 불필요한 임상시험의 중복을 피할 수 있도록 함으로써 피험자들의 권리를 보장하도록 하고 있다. 이 외에도 임상시험등록을 통해 유사연구의 중복예방을 통한 연구자원의 효율적 배분을 유도하고, 관련연구자, 개발자, 연구관리기관 등에 세계적 연구동향 및 지식을 제공할 수 있다. 또한, 환자를 비롯한 일반인들에 대한 정보공개를 통해 임상시험에 참여할 수 있는 기회를 제공하고 편견이 없는 정보를 제공함으로써 의학적 연구의 공익적 책임을 도모할 수 있다.

임상시험등록의 발전

임상시험등록의 필요성이 제기됨에 따라 초기에는 소규모 연구그룹 중심으로 등록사이트가 개발되기 시작하였는데 1997년 미국에서 심각한 질환에 대한 신약개발에서 임상시험에 대한 정보등록을 법으로 규정하고(Food and Drug Administration Modernization Act 113), 2000년 미국 국립보건원(National Institutes of Health)에서 ClinicalTrials.gov를 운영하면서 임상시험등록이 본격화되기 시작하였다[4]. 2004년에는 국제의학학술지편집자협의회(International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE)에서 2005년 7월 이후 시작되는 임상시험의 결과를 회원학술지에 발표하고자 할 때에는 피험자가 연구에 참여하기 전에 ICMJE에서 승인한 등록사이트에 임상시험에 대한 필수정보를 사전 등록하는 것을 의무화하였으며, 사전 등록되지 않은 임상시험에 대해서는 논문 게재를 거부하고 있다. 이후 ICMJE 회원학술지 외에 다른 의학학술지에서도 임상시험 사전등록의 의무화가 확산되고 있다[5]. ICMJE가 요구한 등록시스템의 요건으로는 첫째, 별도의 비용 지불 없이 누구나 등록과 검색이 가능하며, 둘째, 비영리단체 또는 정부기관에 의해 운영되고, 셋째, 등록 자료에 대해 검증과정이 체계화되어 있고 객관성을 유지하여야 한다. 또한, 등록 항목에는 1) 연구고유번호, 2) 중재나 비교대상에 대한 기술, 3) 연구가설, 4) 성과 측정방법(primary and secondary outcome), 5) 연구대상자 선정기준, 6) 연구시작, 연구종료, 자료입력완료, 자료분석 완료 예정일 등 주요 일정, 7) 연구대상자 수, 8) 연구비지원 기관, 기업 또는 단체, 9) 연구책임자에 대한 연락처 등의 정보가 포함되어야 한다. 그간 ICMJE에서는 ClinicalTrials.gov, ISRCTN Register, ANZCTR, Netherlands Trial Register, UMIN Clinical Trials Registry 등 5개 등록사이트만 인정하여 왔으나 2007년 이후에는 WHO에서 운영하고 있는 ICTRP의 primary registry도 함께 인정하고 있다[6].

미국에서는 2007년 9월 이후 미국에서 진행되는 임상시험(phase 2-4)에 대해서는 연구정보에 대한 사전등록뿐 아니라 2009년에는 부작용 보고를, 2010년 9월부터는 임상시

Table 1. World Health Organization trial registration data set [10]

| No. | Item | Definition/explanation |
|-----|---|---|
| 1 | Primary registry and trial identifying number | Name of primary registry, and the unique ID number assigned by the primary registry to this trial. |
| 2 | Date of registration in primary registry | Date when trial was officially registered in the primary registry. |
| 3 | Secondary identifying numbers | Other identifying numbers and issuing authorities besides the primary registry. |
| 4 | Source(s) of monetary or material support | Major source(s) of monetary or material support for the trial (e.g., funding agency, foundation, company). |
| 5 | Primary sponsor | The individual, organization, group or other legal entity which takes responsibility for initiating, managing and/or financing a study. The primary sponsor is responsible for ensuring that the ensuring that the trial is properly registered. The primary sponsor may or may not be the main funder. |
| 6 | Secondary sponsor(s) | Additional individuals, organizations or other legal persons, that have agreed with the primary sponsor to take on responsibilities of sponsorship. |
| 7 | Contact for public queries | Email address, telephone number, or postal address of the contact who will respond to general queries, including information about current recruitment status |
| 8 | Contact for scientific queries | Email address, telephone number, or postal address, and affiliation of the person to contact for scientific queries about the trial (e.g., principal investigator, medical director employed by the sponsor). |
| 9 | Public title | Title intended for the lay public in easily understood language. |
| 10 | Scientific title | Scientific title of the study as it appears in the protocol submitted for funding and ethical review. Include trial acronym if available. |
| 11 | Countries of recruitment | The countries from which participants will be, are intended to be, or have been recruited. |
| 12 | Health condition(s) or problem(s) studied | Primary health condition(s) or problem(s) studied (e.g., depression, breast cancer, medication error). |
| 13 | Intervention(s) | Specific name of the intervention(s) and the comparator/control(s) being studied. Use the international non-proprietary name if possible (not brand/trade names). For an unregistered drug, the generic name, chemical name, or company serial number is acceptable. If the intervention consists of several separate treatments, list them all in one line separated by commas (e.g., "low-fat diet, exercise"). |
| 14 | Key inclusion and exclusion criteria | Inclusion and exclusion criteria for participant selection, including age and sex. |
| 15 | Study type | Includes choices for randomized vs. non-randomized, type of masking (e.g., double-blind, single-blind), type of controls (e.g., placebo, active), and group assignment, (e.g., parallel, crossover, factorial). |
| 16 | Date of first enrollment | Anticipated or actual date of enrollment of the first participant. |
| 17 | Target sample size | Number of participants that this trial plans to enroll. |
| 18 | Recruitment status | Recruitment status of this trial. · Pending: participants are not yet being recruited or enrolled at any site · Recruiting: participants are currently being recruited and enrolled · Suspended: there is a temporary halt in recruitment and enrollment · Complete: participants are no longer being recruited or enrolled · Other |
| 19 | Primary outcome(s) | Outcomes are events, variables, or experiences that are measured because it is believed that they may be influenced by the intervention. The primary outcome should be the outcome used in sample size calculations, or the main outcome(s) used to determine the effects of the intervention(s). |
| 20 | Key secondary outcomes | The name and timepoint(s) for all secondary outcomes of clinical and/or scientific importance. |

협완료 1년 이내 기초결과를 보고하도록 의무화하고 있다
[7]. 미국을 제외한 다른 국가 또는 등록시스템에서는 현재
까지 연구결과에 대한 의무화가 추진되고 있지는 않으나 임

상시험결과 공개에 대한 요구는 점차 증가할 것으로 예상
된다.
한편 임상시험의 사전등록에 대해서는 최근 연구윤리영

역에서도 강화되고 있다. 2008년 세계의사회(World Medical Association) 총회에서 개정된 헬싱키선언에는 첫 피험자의 임상시험등록 이전에 임상시험등록을 의무화하는 규정이 추가되었다[8].

WHO ICTRP의 역할 및 향후 계획

임상시험등록은 앞에서 언급한 바와 같이 ICMJE를 중심으로 활성화되어 왔는데, 2005년 세계보건회의(58th World Health Assembly)에서 임상시험등록정보를 국제적으로 공유하기 위해 각 나라 또는 지역에서 운영되고 있는 임상시험 데이터베이스를 연결하는 포털사이트의 필요성이 논의되었고 WHO에서 ICTRP 구축을 추진하게 되었다. WHO ICTRP는 임상시험을 포함한 모든 임상연구에 대한 정보를 primary registry로부터 제공받아 검색포털을 통해 정보를 제공할 뿐만 아니라, 임상시험에 대한 국가간 차별을 감소시키고, 각국에서의 WHO ICTRP 기준을 충족하는 임상연구 등록사이트 구축 및 정보공유를 독려하고, 임상시험등록을 의무화하기 위한 정책강화, 정보의 질적 향상을 목적으로 다양한 지원을 하고 있다[9].

WHO ICTRP는 11개의 primary registry 및 partner registry로부터 정보를 받고 있는데, 유럽연합, 브라질 등 10여 개국 이상에서 primary registry로 가입 및 인증받기 위해 준비하고 있다. WHO ICTRP의 primary registry로 인증받기 위해서는 ICMJE에서 요구하는 6개 영역(내용, 질 및 타당성, 접근성, 고유성, 기술적 역량, 거버넌스)의 기준정보에 충족되어야 하는데 ICTRP에서는 Table 1에서 보는 바와 같이 20가지의 최소항목에 대한 정보수집을 요구하고 있다[10]. 국가별 하나의 primary registry만 인정하고 있는데, 해당국의 보건정책을 담당하는 정부기관의 승인을 기본요건으로 하고 있다. 질병관리본부 국립보건연구원에서 운영하고 있는 CRIS는 한국을 대표하는 등록시스템으로써 11번째 primary registry로 지정되어 ICTRP와 정보를 공유하고 있다.

WHO ICTRP에는 2010년 10월말 현재 약 12만 건의 임상연구가 등록되어 있으며 매월 10,000명 이상이 ICTRP를

검색하는 것으로 분석되었다. 한국은 CRIS를 통한 등록이 최근에 시작되었음에도 불구하고 ICTRP 검색 횟수가 세계에서 7번째로 많은 것으로 보고하고 있어 국내에서도 임상시험등록에 대한 관심이 높아짐을 간접적으로 알 수 있다. 한편, WHO ICTRP에서는 primary registry 간의 간극을 줄이고 정보의 수준을 높이기 위해서 국제공동 표준운영지침 개발, ICTRP 고유번호 부여, 연구개요 및 결과 등 항목 추가를 추진하고 있다.

국내 임상시험등록시스템의 도입 및 활성화 방안

국내에서도 임상시험 건수가 급증하고 있었으나 이러한 정보를 공유하고, 국제적 기준에 부합하는 등록시스템이 없었다. 그래서 많은 연구자들이 국외 학술지에 게재할 목적으로 ClinicalTrials.gov 등을 비롯한 국외사이트에 등록하여 왔다. 질병관리본부 국립보건연구원에서는 CRIS 시스템 구축을 완료하고 2010년 5월 WHO ICTRP에 연계함으로써 CRIS에 사전등록된 임상시험의 경우 국제학술지로부터 인정받을 수 있도록 하였다. CRIS는 WHO ICTRP에서 요구하는 최소 필수항목 20개를 포함하여 약 40여 개 항목에 대해 등록을 받으며, 임상시험과 관련된 총 11개 영역(연구개요, 임상연구윤리심의여부, 연구자, 연구비 지원기관 및 책임기관, 연구현황, 연구요약, 연구설계 및 중재, 대상자선정기준, 결과변수 등)으로 구성되어 있다. 별도의 국어를 가지고 있는 국내 현실을 감안하여 임상연구정보의 등록은 국문과 영문으로 등록하며, 웹기반 등록시스템으로 온라인 상으로 시간과 공간에 제약 없이 등록과 검색이 가능하다.

국내 임상연구등록관리시스템의 구축은 국내에서의 임상시험뿐만 아니라 관찰연구 등 임상연구 수행에 대한 정보를 국제적으로 공유함으로써 근거 평가에 있어 객관성을 향상시키는 데 기여하고, 또한 국내 임상연구 수준의 우수함을 홍보함과 동시에 임상시험의 윤리적 수행에도 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 또한 국어로 정보를 제공함으로써 일반인이나 의학용어에 익숙하지 않은 연구자도 이해가 가능하다.

하지만 등록관리시스템의 성공적 운영과 성과를 기대하

기 위해서는 등록을 의무화하기 위한 법이나 규정의 도입과 더불어 민간차원에서 임상시험의 등록을 활성화하기 위한 적극적 지원이 필요하다. 정부차원에서는 정부연구비 지원 요건으로 연구자에게 등록의무를 부여하거나 미국과 같이 법적으로 등록을 의무화하는 방안 등이 있는데, 이러한 방안이 현실화되기 위해서는 연구자뿐 아니라 임상연구 관련 기관의 인식개선이 우선되어야 한다. 아직도 국내 연구자들의 상당수는 연구정보 보호차원에서 임상시험등록을 꺼리고 있으며 이러한 경향은 신약이나 의료기기 등 식품의약품안전청의 허가를 목표로 하는 임상시험의 경우 더욱 심한 경향을 보이고 있다. 국외에서도 임상시험등록의 제도화 초기에는 이러한 저항이 있었으나 임상연구에 있어서는 연구정보의 보호에 우선하여 임상연구의 윤리적 수행 및 투명한 결과 보고가 중요하다는 인식을 토대로 제도화가 추진되었다.

민간차원에서는 국외에서와 같이 학술지차원에서 연구는 문제점을 불허하는 방안이 우선 고려될 수 있다. 앞서서도 언급한 바와 같이 이미 국제적인 학술지에서는 임상시험의 경우 사전등록을 논문제출의 필수요건으로 정하고 있다. 국내 학술지도 국제적 학술지로 인정받기 위해서는 이러한 요건들을 충족하는 것이 필요할 것으로 생각되며, 현재 대한의 학학술지편집인협의회를 중심으로 학술지에서 사전등록의 조건 도입을 권장하고 있다. 이 외 기관윤리위원회를 통한 임상연구등록 활성화를 유도할 수 있다. 각 기관 윤리위원회 운영에서 헬싱키선언 등을 근거로 하는 만큼 사전등록을 의무화한 새로운 선언에 부합할 수 있도록 등록을 권장한다면 보다 많은 임상연구가 등록될 수 있을 것으로 기대한다.

그리고 CRIS시스템을 운영을 하면서 부딪히는 문제 중 하나는 국외 사이트 등록을 선호한다는 점이다. CRIS의 경우 국어와 영어 두 항목을 모두 입력하여야 하는 불편함이 있고, 혹시나 CRIS 등록으로 국외학술지에서 사전등록의 요건을 충족하지 못하지 않을까 하는 우려 때문이다. 우선 후자의 경우 WHO ICTRP에 등록된 모든 연구는 ICMJE에서 인정하는 것으로 선언되었으므로 문제가 없으나 전자의 경우는 국내 등록의 중요성에 대한 연구자들의 인식 변화가 필요하다. 국내 피험자들을 대상으로 하고 궁극적으로는 국민의 건강증진을 위한 연구를 수행하면서 그 정보를 자국민에

게 환류하지 않는다는 것은 임상연구의 공익성을 고려할 때 적절치 못하다. 따라서 다소 불편함이 있더라도 2개 언어로 등록하는 것은 반드시 필요하며, 현재 영어 외 별도의 모국어어를 가지고 있는 다른 나라에서도 동일한 체제로 운영되고 있다. 이러한 인식의 개선을 위해서는 국내 등록의 필요성에 대한 홍보와 더불어 연구관리기관 등에서의 적극적인 협조가 필수적이다.

결론

국제적으로 객관적 의사결정을 위한 근거자료의 공유 및 임상연구의 윤리적 수행을 위해 임상시험의 사전등록을 의무화하고자 하는 다양한 정책적 및 민간차원에서의 제도가 추진되어 왔다. 2010년 우리나라에서도 임상연구등록관리 시스템인 CRIS가 구축되어 임상시험을 비롯한 국내 임상연구정보를 데이터베이스화하고 그 정보를 국내뿐 아니라 WHO에서 운영하는 ICTRP를 통해 국제적으로 공유하고 있다. 하지만, 국내에서는 임상시험등록을 활성화하기 위한 제도적 지원이 없으며, 임상시험등록의 필요성에 대한 인식조차도 미흡한 실정이다. 따라서, 등록관리시스템의 성공적 운영과 성과를 기대하기 위해서는 정부와 더불어 민간차원에서 임상시험의 등록을 독려하기 위한 적극적 지원과 인식개선이 필요하다.

핵심용어: 임상시험등록; 출판처우침; 연구윤리; 임상연구 정보서비스; 국제보건기구 임상시험등록 플랫폼

REFERENCES

1. Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol* 1986;4:1529-1541.
2. Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA* 1990;263:1385-1389.
3. Dickersin K, Min YI. Publication bias: the problem that won't go away. *Ann NY Acad Sci* 1993;703:135-146.
4. FDAMA section 113: status report on implementation [Internet]. Silver Spring: Food and Drug Administration; 2005 [cited 2010 Dec 15]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/ParticipatinginClinicalTrials/UCM148894.pdf>.

5. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke AJ, Schroeder TV, Sox HC, Van Der Weyden MB; International Committee of Medical Journal Editors. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors [Internet]. International Committee of Medical Journal Editors; 2004 [cited 2010 Dec 15]. Available from: http://www.icmje.org/clin_trial.pdf.
6. Clinical trial registration: looking back and moving ahead [Internet]. International Committee of Medical Journal Editors; 2007 [cited 2010 Dec 15]. Available from: http://www.icmje.org/update_june07.html.
7. Public law 110-85. Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007 [Internet]. Silver Spring: Food and Drug Administration; 2007 [cited 2010 Dec 15]. Available from: http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=110_cong_public_laws&docid=f:publ085.110.pdf.
8. WMA Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects [Internet]. Ferney-Voltaire: World Medical Association, Inc.; 2008 [cited 2010 Dec 15]. Available from: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.
9. International Clinical Trials Registry Platform [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2008 [cited 2010 Dec 15]. Available from: <http://www.who.int/ictpr/about/details/en/index.html>.
10. International Clinical Trials Registry Platform: WHO Data Set [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2008 [cited 2010 Dec 31]. Available from: <http://www.who.int/ictpr/network/trds/en/index.html>.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근 그 중요성이 강조되고 있는 임상연구등록에 관한 소개와 국내의 도입현황에 대해 기술하고 있다. 임상연구 등록은 개정된 헬싱키선언에서 언급된 것 처럼 연구윤리적인 측면과 피험자의 알 권리를 위해 중요하다. 더욱이 WHO인증을 받은 한국어로 서비스 되는 임상연구등록시스템의 도입은 자국의 임상연구 활성화와 국내 임상연구 참여자를 위해 반드시 도입되어야 하는 것으로 매우 환영할 만하다. 그러나 전문가들의 임상연구등록에 대한 인식향상과 잠재적 연구참여자를 위한 서비스 개선을 위한 많은 노력이 요구된다. 향후 임상연구의 발전과 연구 윤리의 균형적 발전을 위해 임상연구등록시스템은 더욱 발전해야 할 것이다.

[정리:편집위원회]