



# 임상시험과 윤리

임 인 애 | 세브란스병원 피험자 보호센터

라 선 영\* | 연세의대 내과학교실, 세브란스병원 피험자 보호센터

## Clinical trials and ethics

Inae Lim, RN, MPH

Human Research Protection Center, Severance Hospital, Yonsei University Health System, Seoul, Korea

Sun Young Rha, MD

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Human Research Protection Center, Severance Hospital, Yonsei University Health System, Seoul, Korea

\*Corresponding author: Sun Young Rha, E-mail: rha7655@yuhs.ac

Received August 9, 2010 Accepted August 23, 2010

### Abstract

Based on recently developed biotechnology, many new drugs have been developed for improving patient treatment outcomes. To develop novel drugs, proper clinical trials are essential. As clinical trials involve humans in research, the protection of participants is important not only for the participants' safety but also for future patients. Ethics in a clinical trial is not the same as in clinical practice with enough evidence. Hence, the whole procedure of a clinical trial should be well organized, scientifically and ethically planned, and monitored properly by an Institutional Review Board (IRB). Here the importance of ethics in clinical trials, related issues, and the monitoring system will be discussed.

**Keywords:** Clinical trial; Ethics; Institutional Review Board; Human Research Protection Program

### 서론

최근 30년간 항암제의 개발은 많은 말기암 환자들에게 더 많은 치료의 기회와 생존율의 향상을 제공하였다. 특히 이전의 독성 항암제와 달리 암세포의 분자생물학적 특성에 기초한 표적치료제의 개발은 생존율의 향상뿐 아니라 부작용 감소에 따른 삶의 질 향상, 불치병에서 만성질환으로의 변화까지 기대할 수 있게 하였다. 1998년 유방암을 대상

으로 한 허셉틴의 개발 이후, 위장관기저종양과 만성골수성 백혈병의 글리벡, 폐암의 이레사와 탈세바, 신장암의 수텐과 아피니토, 위암의 허셉틴 등 많은 표적치료 항암제들이 임상연구 단계를 거쳐 개발되어 실제 임상에서 사용되고 있다. 이와같이 신약을 개발하기 위해서는 체계적이며 단계적인 임상연구/임상시험 과정을 필수적으로 거쳐야 한다. 질환과 약제의 특성에 따라 각 과정의 중요도나 연구 디자인은 조금씩 다를 수 있으나, 임상연구/임상시험은 기본적인

로 실제 환자를 대상으로 신약의 효능과 안전성을 확인하는 과정이다. 따라서 그 임상연구에 참여하는 환자들의 안전을 위한 다양한 보호 장치는 필수적이다.

의사가 환자의 이익을 위해 행동하여야 한다는 것은 오래 되고 누구나 공감하는 견해이며, 의사는 치료의 제공자로서 환자에게 최선인 치료를 제공할 윤리적 의무를 갖는다[1]. 그러나 임상진료 시 의사가 제공하는 치료 활동이 개별 환자의 복지를 증진시키기 위하여 그 효과에 대한 합당한 근거에 기반하여 시행됨과 달리(근거 중심의학, Evidence-based medicine), 그 근거(evidence)를 만들어 가는 과정인 임상연구(clinical research)/임상시험(clinical trial)에서는 이러한 의사의 윤리 의무가 동일하게 적용되기 어렵다[2]. 즉, 지식의 보편화를 위해 계획된 활동인 연구(research)의 경우, 목적과 상황이 다르므로 치료를 위한 전통적인 의사-환자 관계에서 성립되는 윤리적 의무가 동일하게 적용되기 어렵다[3].

따라서 본 특집에서는 연구를 수행함에 있어 의사가 염두해야 할 윤리적 고려사항과, 연구 진행 과정에서 경험하는 주된 윤리적 이슈들을 살펴봄으로써 연구자로서 직면하게 되는 윤리적 갈등 상황을 이해하고 해결하는 데에 도움을 주고자 한다. 특히 각 문제들의 구체적인 시행 지침인 국내 식품의약품안전청 고시 '의약품임상시험관리기준(Korea Good Clinical Practice, KGCP)'을 중심으로 소개하고자 한다[4].

## 본 론

### 1. 인간존중, 선행, 정의의 원칙

1979년 미국의 “생명의학 및 행동연구에서의 인간 피험자 보호를 위한 국가위원회(The National Commission for the Protection of Human Subject of Biomedical and Behavioral Research)”에서는 사람을 대상으로 하는 연구에서 발생할 수 있는 윤리적 문제를 해결하기 위한 지침으로 벨몬트 보고서(Belmont Report)를 발표하였다. 이 보고서에서 제시한 기본적인 윤리 원칙은 인간존중(respect for persons), 선행(beneficence), 정의(justice)의 세

가지이다. 인간존중의 원칙은 연구 참여자들이 자발적으로 연구에 참여해야 하고, 자율성이 부족한 이들을 위한 보호 방안을 마련할 것을 요구한다. 선행의 원칙은 연구 참여자에게 해를 입히지 않아야 할 뿐만 아니라 이익을 극대화하고 손상을 최소화할 의무를 부여한다. 정의의 원칙은 자격이 있는 사람에게 어떠한 이익이 정당한 이유 없이 부인되거나 또는 어떤 부담이 부당하게 지워지지 않도록 하는 것이다. 위의 세 가지 원칙들이 실제 임상연구에 구현되기 위해서는, 피험자로부터 자발적인 동의를 받고 연구를 시행하여야 하며, 연구에서의 위험과 이익의 요소를 평가하여 위험을 최소화 하기 위한 최선의 노력이 이루어져야 한다. 또한 피험자 선정과 연구 진행 과정이 공정하게 이루어지는 것으로 실현되어야 한다.

### 2. 피험자 동의(Informed Consent)

피험자 동의에 대한 현대적 논의는 제2차 세계대전 이후 독일 나치의 인체 실험에 대한 전범 재판 판결문인 뉘른베르크 강령(Nuremberg Code)으로부터 시작되었다. 뉘른베르크 강령은 피험자의 ‘자발적 동의’를 강조하였는데, 이는 지금까지도 연구의 윤리적 수행 여부를 대표하는 가장 중요한 절차로 간주된다[5]. 즉, 연구자는 연구에 참여하려는 사람에게 연구와 관련된 충분한 정보와 생각할 시간을 제공하고 그들 스스로 참여 여부를 결정하도록 해야 하며 이런 과정은 연구자가 연구 참여자를 자율적 존재로서 존중하는 중요한 과정이다. 연구 참여자에게 충분한 정보를 제공하기 위해 연구자는 KGCP 제17조 피험자 동의 부분에서 제시하고 있는 20가지의 사항을 포함하는 피험자 설명문을 작성해야 하는데, 여기에는 연구의 목적, 참여 절차, 연구의 위험, 이익, 보상 등에 대한 내용이 포함된다[6]. 원칙적으로 연구에 포함되는 모든 절차 또는 검사를 실시하기 위해서는 피험자로부터 동의를 받는 것을 기본으로 한다. 한편 각 기관에서 정한 기준에 따라 동의 취득이 면제되는 경우도 있는데, 일례로 대부분 익명화된 데이터를 이용한 후향적 연구(retrospective study)가 여기에 해당된다.

임상연구의 환경은 하루가 다르게 확대되면서 새로운 연구 대상 및 방법을 적용하고자 하는 과정에서 새로운 동의

문제에 당면하고 있다. 인체유래물은행(biobank)이나 유전체 코호트 구축을 위한 동의 취득이 그 대표적인 예이다. 이러한 활동을 계획하여 인체유래물 획득을 위해 동의를 구하여야 하는 시점에는 이후에 이 인체유래물을 가지고 어떤 유전자에 대해 어떤 방법으로 연구를 할지 명확히 않은 경우가 많다. 그러므로 연구 참여로 인한 위험과 이익에 대하여 충분한 정보를 제공할 수 없다는 제한이 따른다. 하지만, 동의를 구하는 시점에서는 계획되지 않았던 후속 연구에 피험자의 인체유래물을 이용하는 것은 엄밀히 말해 동의없이 연구를 하는 것과 같다. 이러한 문제를 해결하기 위해 ‘백지 동의(blanket consent)’ 및 ‘폭넓은 동의(broad consent)’의 개념이 제안되었다[7]. 백지 동의는 해당 인체유래물의 이후 사용에 대한 제한 없이 동의를 받는 것을 말하며, 폭넓은 동의란 비교적 광범위한 제한(예를 들어 특정 질환) 내에서 사용하겠다는 동의를 의미한다[8]. 이러한 동의 방법을 받아들일 수 있을지에 대해서는 아직 국내/외에서 공식적으로 합의된 바는 없다. 연구 현장에서의 혼란이 가중되고 있음을 감안할 때 머지 않아 사회적 합의가 이루어질 것으로 예상되나, 어떤 방법을 택하게 되든 연구 참여자에 대한 존중의 방식은 최대한으로 반영되어야 할 것이다.

### 3. 취약한 피험자(Vulnerable Participants)

충분한 정보와 시간을 제공하고 스스로 결정할 수 있는 여건을 제공한다고 하더라도 일부 임상시험의 피험자에서 자율적 존재로 존중되기 어려운 경우가 발생한다. 이를테면 법적으로 유효한 동의를 제공할 수 없거나 외적 강압 요인으로 인해 ‘자율적’인 결정을 내리기 어려운 경우, 그리고 연구자가 제공한 정보를 피험자가 이해하지 못하거나 연구자와의 의사소통에 제한이 있는 경우 등이다. 이러한 상황에 놓여 있는 연구 참여자를 ‘취약한 피험자’라고 명명하며, 미성년자, 수감자, 임산부, 장애인, 정신지체자, 군인, 연구자의 학생이나 연구원 등이 포함된다. 따라서 취약한 피험자가 포함되는 연구를 계획하는 연구자는 이들을 위한 추가적인 보호 방안을 마련해 두어야 한다[9].

이와 관련된 역사적으로 중요한 사례로 터스키기 매독 연구(Tuskegee Syphilis Study)가 있다. 1932년부터 1972년

까지 40여 년 간 계속된 이 연구는 치료받지 않은 매독의 자연 경과를 기록하려는 목적으로 아프리카계 흑인들을 대상으로 미 보건복지부(U.S. Public Health Service, PHS)에서 진행하였다. 이 연구의 참여자들은 대부분 의료 혜택을 누리지 못하는 빈곤층이었고, 이들에게 연구에 대한 충분한 설명없이 연구를 진행한 사실은 취약한 피험자들에 대한 착취로 기록되고 있다[10].

요즘에도 빈곤층이나 외국인 노동자 등과 같이 경제적, 사회적으로 어려운 처지에 놓인 사람들을 대상으로 하는 연구는 종종 접할 수 있다. 이러한 임상연구를 시행하기 위해서는 이들 취약한 피험자만이 연구 참여자여야 하는 충분한 근거가 있어야 하며, 이들의 안전과 권리, 복지를 보호하기 위한 다양한 계획이 마련되어야 한다. 특히 연구자들이 이런 연구를 윤리적으로 계획하고 수행하도록 하기 위한 외부 점검이 필요하며, 이를 위해 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의 제도가 시행되고 있다.

임상연구자가 가장 흔히 접하게 되는 취약한 피험자의 예는 미성년자로, 현재 우리나라에서 법적으로 유효한 동의를 제공할 수 있는 연령은 만20세부터이다[11]. 따라서 미성년자를 포함하는 연구를 하기 위해서는 이들의 법정대리인의 동의를 함께 받아야 하며, 추가적인 보호 방안으로 연구에 참여할 미성년자가 이해할 수 있도록 쉽게 작성된 동의(Assent) 문서를 작성하여 제공하도록 하여야 한다.

### 4. 무작위배정(Randomization)과 위약의 사용(Use of Placebo)

무작위배정 대조군 임상시험(randomized controlled trials, RCT)은 중재 방법의 안전성 및 효과성에 대한 가장 높은 과학적 근거를 갖는 연구 설계이다. 하지만 실제로 무작위배정 임상시험을 진행하기 위해서는 여러 윤리적 고려가 선행되어야 한다. 무작위배정이 정당화될 수 있는 경우 인지를 판단하기 위해서는 ‘임상적 동등성(clinical equipoise)’을 먼저 고려해봐야 한다[12]. 임상적 동등성의 개념은 1987년 Benjamin Freedman에 의해 제안된 것으로 전문가 집단 내에서도 여러 치료 방법들 중 어느 것이 더 좋은 데에 의견이 일치되지 않거나 확인할 수 없을 경우에 동등

한 상태라고 여겨질 수 있다고 정의하고 있다[13]. 즉, 임상 연구자가 대조군으로서 위약 또는 열등할 지 모르는 치료를 연구 참여자에게 적용하기 위해서는 시험약과 비교하여 어느 쪽이 더 낫다고 판단 내릴 수 없는 경우여야 한다[14].

특히 표준치료가 입증되지 않은 경우, 대조군으로 위약군을 사용하게 되는 경우가 생기는데, 이러한 위약의 사용이 정당화되기 위해서는 여러 방법론적 요건들을 충족하여야 한다. 위약군에 무작위 배정되는 환자는 치료군에 배정되는 환자와 비교하여, 치료군에 배정되는 환자들보다 사망할 가능성이 크게 높지 않아야 하고, 비가역적인 불구나 다른 중대한 해악으로 고통 받는 상태가 아니어야 하고, 가역적이더라도 중대한 해악으로 고통 받지 않아야 하며, 중증의 불편함을 경험하지 않아야 한다는 윤리적 요건들을 만족해야 한다. 이와 같은 위약의 사용에 대해서는 세계의사회(World Medical Association, WMA)의 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki) 제32항에서 아래와 같이 정의하고 있다[15].

“새로운 시술의 이익과 위험, 부담, 효과는 현재 입증된 가장 좋은 시술의 이익과 위험, 부담, 효과와 비교하여 검증하여야 한다. 단, 위약을 사용하거나 아무런 치료를 하지 않는 것은 현재 입증된 시술이 존재하지 않는 연구에서 수용될 수 있다. 또는 설득력 있고 과학적으로 타당한 방법론적 이유로 인해 치료의 효능과 안전성을 결정하기 위해 위약 사용이 필요하고, 위약을 받거나 아무런 치료를 받지 않는 환자에게 심각하거나 비가역적인 해악의 어떤 위험도 없을 때 수용할 수 있다. 이런 선택을 남용하지 않도록 매우 주의하여야 한다.”

## 5. 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)

지금까지 설명한 여러 윤리적 사항들이 연구 진행에 적절히 계획되어 있고 실제 제대로 수행될 것인지를 의학적, 윤리적인 기준에 맞게 독립적으로 심의하는 것이 임상시험심사위원회(IRB)이다. IRB에서는 임상시험계획서의 의학적 근거와 구체적인 계획, 연구자와 시설의 적합성 및 피험자로부터 동의를 얻고 이를 문서화 하는데 사용되는 방법과 자료를 윤리적, 과학적 측면에서 심의함으로써 시험에 참여한 피험자의 권리, 안전, 복지를 보호하는 역할을 한다. 그리고 임상 연구자가 사람과 관련된 연구를 시작하기 위해서

는 반드시 IRB의 승인을 받을 것을 원칙으로 한다.

IRB의 검토와 승인을 받고 연구를 시작한 이후에도 실제 연구가 임상시험관리-기준에 따라 피험자의 권리와 복지를 유지하며 진행되는지에 대한 심의가 지속적으로 이루어져야 한다. 연구를 진행하다 보면 다양한 형태의 예상하지 못한 일들이 발생하는데, 이와 같은 일들은 현재 연구에 참여한 피험자의 안전에 영향을 미칠 수 있으며, 연구 결과의 윤리적·과학적 타당성에도 변화를 초래할 수 있다. 따라서 연구 진행 중에 발생하는 다양한 사안들 즉, 변경사항이나 이상반응(adverse event) 등이 발생한 경우에는 IRB에 보고하여 승인을 받아야 하며, 연구가 진행되는 기간 동안에는 최소 1년에 한 번 이상 IRB에 중간보고를 해야 한다. 또한 연구가 종료된 이후에도 IRB는 전체적인 연구 자료의 정확성과 그 해석의 객관성을 평가하여 이후 연구 결과의 실제 임상 적용의 근거로써 정당함을 심의한다.

이와 같이 연구자의 연구 계획과 과정을 객관적으로 평가하고 적절한 지침을 내려주는 IRB의 정도 관리도 필수적이다. 또한 과학의 발달에 따른 더 많은 신약개발의 가능성과 함께 다양한 임상연구와 관련된 문제들이 발생하고 있으므로 이러한 임상연구 환경에 능동적으로 대처하기 위하여 관계 당국에서는 기존의 관련 지침들을 끊임없이 개선하고, 새로운 사안에 대한 지침을 마련해 나가기 위해 더욱 애써야 한다. 더불어 연구자들은 국제적 수준에 맞는 양질의 임상연구를 수행해야 한다.

양질의 윤리적인 임상연구의 수행 환경을 위해 최근 몇몇 기관들은 Human Research Protection Program (HRPP)을 구성하여 총체적인 관리를 시행하고 있으며, IRB는 연구자와 피험자, 그리고 미래의 연구 참여자를 포괄하여 보호하기 위한 HRPP의 일부라고 할 수 있다. 각 기관이 윤리적인 임상연구 수행을 위해 쏟고 있는 노력의 하나가 임상연구와 관련한 인증을 받는 것이다. 이러한 인증들은 HRPP의 정도 관리를 객관적으로 시행하기 위한 것으로써 국내에서는 올해부터 보건복지부 기반의 IRB 평가제를 시행하고 있다. 국제적 인증으로는 WHO 산하 아시아 서태평양 지역 IRB 연합기구인 FERCAP (the Forum for Ethical Review Committees in the Asian and western Pacific region)과

국제적 임상연구 인증기관인 AAHRPP (Association for the Accreditation of Human Research Protection Program)에 의한 인증이 있다.

## 결 론

임상연구는 환자를 치료하는 과정에서의 제한점과 해결되지 않는 문제점에 대한 의학적 호기심에서 시작된다. 그러나 환자를 치료하는 의사로서 임상연구는 단순한 연구보다 치료의 일환으로써 매우 중요하다. 특히 현재의 의료로 완치가 되지 않는 암 환자들이 임상연구에 참여하는 것은 새로운 약제 개발의 가능성을 확인하는 것뿐 아니라 해당 환자에게 치료의 기회를 줄 수 있다는 점에서 의의가 크다. 하지만 임상시험은 연구의 일환으로 예측하지 못한 위험이 잠재하므로, 임상연구에 참여하는 피험자의 안전과 복지를 유지할 수 있는 체계적인 노력이 필요하다. 이를 위해 연구자들은 임상시험 윤리에 대해 숙지하고 지침을 따라야 하며, IRB의 지속적인 관리와 협조하여 실제 임상시험이 윤리적으로 시행될 수 있도록 최대한의 노력이 필요하다.

**핵심용어:** 임상시험; 연구윤리; 임상시험심사위원회; 피험자 보호 프로그램

## REFERENCES

1. National Teacher Training Center For Health personnel. Clinical Ethics. rev Ed. Seoul: Seoul National University Press; 1999.
2. Belmont Report. 1979. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research.
3. Kathleen CG, Duff W. The physician/investigator's obligation to patients participating in research: The case of placebo controlled trials. J Law Med Ethics 2005; 33: 575-585.
4. Korea Food & Drug Administration Public Notification No.2009-211. Korea Good Clinical Practice. (Dec 22, 2009).
5. Office of Human Subjects Research[Internet]. Bethesda, MD, US; [cited 2010 Jul 17]. Available from: <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/nuremberg.html>.
6. Korea Food & Drug Administration Public Notification No.2009-211. Korea Good Clinical Practice. Article 17 (Dec 22, 2009).
7. Choi EK, Kim OJ. Ethical consideration in genomic cohort study. J Prev Med Public Health 2007; 40: 122-129. Korean.
8. Hofmann B. Broadening consent-and diluting ethics? J Med Ethics 2009; 35: 125-129.
9. Criteria for IRB approval of research, 45 C.F.R. Sect. 46. 111 (2007).
10. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta, USA; [updated 2010 Jun 07; cited 2010 Jul 17]. Available from: <http://www.cdc.gov/tuskegee/index.html>.
11. Civil Act of South Korea, Ch. II. Article 4 (Majority).
12. Daugherty CK, Ratain MJ, Emanuel EJ, Farrell AT, Schilsky RL. Ethical, scientific, and regulatory perspectives regarding the use of placebos in cancer clinical trials. J Clin Oncol 2008; 26: 1371-1378.
13. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. N Engl J Med 1987; 317: 141-145.
14. National Bioethics Advisory Commission(NBAC). Ethical and Policy issues in Research involving Human Participants Volume I 2001.
15. World Medical Association [Internet]. France; [updated 2010 Oct; cited 2010 Jul 18]. Available from: <http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki/index.html>.



## Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 임상연구에 참여하는 피험자 안전을 위한 윤리적 고려 사항에 대하여 피험자 동의, 취약한 피험자, 무작위배정 및 위약의 사용, 임상심사위원회 등의 관점에서 각각 기술하였다. 즉 임상연구 수행 시 연구자들이 주지해야 할 윤리적 이슈들을 벨몬트 보고서, 뉘른베르그 강령, 터스키기 매독 연구 등 역사적 사건들과 연관지어 기술하였으며 임상시험심사위원회 역할 및 기관 인증(FERCAP, AAHRPP) 등 기관 차원에서 요구되는 윤리적 사항까지 폭 넓게 제시하였다. 최근 들어 다국가 임상시험의 국내 건수가 급격히 증가하는 등 임상연구가 의료의 한 축으로 급성장하고 있는 시점에 이러한 성장을 지속적으로 뒷받침하는 데 필요한 연구자 및 기관의 윤리의식 고취에 중요한 참고자료로 사용될 것으로 기대된다.

[정리: 편집위원회]