

소아 임상연구에서의 의료 윤리적 고려사항

순천향대학교 천안병원 소아청소년과

오 명 호

= Abstract =

Ethical considerations for clinical trials performed in children

Myungho Oh, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics SoonChunHyang University ChonAn Hospital

Children are not small adults and there is a need to carry out specific trials that cannot be performed in adults. In general, children (minors) are unable to consent but their assent should be obtained using age appropriate information. Institutional Review Board (IRB) need paediatric expertise to balance the benefits and risks of research in children. The lack of consent has implications on the design, analysis and the choice of comparators used in the trials, which should only be performed by trained investigators with paediatric experience. Pain, fear, distress and parental separation should be prevented and minimised when unavoidable. The children requires even more careful review. Children represent a vulnerable population with developmental, physiological and psychological differences from adults, which make age- and development- related research important for their benefit. Finally, criteria for the protection of children in clinical trials therefore need to be laid down. Specific protection should be defined for research performed in children, at all stages and ages. (Korean J Pediatr 2009; 52:1-5)

Key Words : Institutional review board, Consent investigates, Children

서 론

임상의학 연구의 주축이 되는 분야는 세 분야이다. 연구자 (investigator) 및 Institutional review board (IRB) 그리고 연구에 참여하는 참여자(이하 “피험자”라 한다)이다. 최근 연구 부정에 관한 큰 사건들에 의해 정부를 비롯하여 연구자, 피험자들과 국민들이 연구 윤리에 많은 관심을 가지게 되었다. 또한 정부의 지속적인 법령 및 기준 제시에 의해 연구를 인준하고 감시하는 IRB의 역할이 증대 되고 있다. 그러나 외국의 의료윤리의 연구 및 노력에 비해 우리나라의 소아에 대한 임상연구에 대한 지식이나 참여도에 대한 정보 그리고 법령 및 기준에 대한 관심은 극히 저조하다. 이에 저자는 국내와 미국의 소아에 대한 임상연구 법령 및 기준을 기초로 소아 임상연구에서 고려해야할 사항에 대해서 알아보고자 한다.

소아 임상 연구에서의 윤리적 고려사항

소아는 신체적, 정신적으로 성인에 비해 취약하고 스스로 판단하여 결정하는 자율성(autonomy)이 떨어지므로, 연구에 참여하는 소아(이하 “소아피험자”라 한다)의 권리, 안전 및 복지를 보호 하고 연구 중에 발생 할 수 있는 심각한 위험성으로부터 보호하기 위해 더욱 세분화 되고 철저한 IRB의 평가가 필요하며, 성인보다 더욱 철저한 법규 및 기준이 적용 되어야 한다. 윤리적 측면 외에 과학적 측면에서도 임상연구에 참여하는 소아피험자의 이익을 위해 임상연구는 소아피험자의 권익과 피해가 최소화하도록 철저히 계획되어야 한다.

현행 법률상 아동은 아동복지법 제2조 1항에 따라 18세 미만의 자를 말하며 청소년은 청소년보호법상의 19세 미만의 자를 말한다.

1. 연구자(investigator: 임상연구를 주관하는 연구책임자로서 이하 “소아과의사”로 한다)

소아과 의사의 연구책임자로서의 자격과 임상연구 윤리 준수를 위한 노력은 소아피험자의 권리, 안전 및 복지를 보호하기 위한 가장 중요한 기본조건이다. 소아과의사는 소아연구와 관계되는 소아의 신체적, 정신적 발달 상황 및 이에 대한 윤리적 문제

Received :11 November 2008, Accepted :2 December 2008

Address for correspondence :Myungho Oh M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics Soonchunhyang University Chonan Hospital 23-20 bongmyung-dong, Chunan Chungnam, 330721 Korea

Tel : +82.41-570-2169, Fax : +82.41-572-4996

Email : omh@schca.ac.kr

를 이해해야 한다. 또한 소아피험자를 대상으로 하는 임상 연구 시작 전에 연구에 사용 되어질 의약품이나 기기 혹은 진단 검사 및 방법에 대한 유효성 및 안전성에 대한 가능한 한 많은 자료를 모집하기 위해 노력하여야 하며, 이를 연구계획서에 충분히 반영하여 연구시작 전에 IRB의 승인을 받아야 한다.

소아과의사는 소아피험자가 연구에 참여함으로써 생기는 두려움과 근심의 상태를 파악하기 위해 노력해야 하며 이해하기 위해 최선을 다해야 한다. 이를 위해 소아과 의사는 소아피험자와 부모에게 임상연구에 대한 효과적인 전달자가 되어야 한다. 소아과 의사는 부모나 소아피험자에 임상연구의 참여를 위한 설명 시 충분한 시간을 할애해야 하며 소아피험자가 이해 할 수 있는 언어 및 여러 가지 방법을 이용하여 이해를 돕도록 하여야 한다. 또한 소아과 의사는 소아피험자의 이익을 위하는 다른 개인들(가족 등)의 태도와 욕구를 이해하기 위해 노력하여야 하며, 이를 충분히 이해하도록 노력해야 한다. 연구의 진행과정에서도 성인과 달리 세분화되고 다양한 방법을 동원하여 소아피험자를 보호하여야 한다.

소아과 의사는 연구계획과 연구 수행 또는 결과 발표 및 결론에 영향을 미치는 선입견을 배제하기 위해 노력하여야 하며, 연구가 진행 될 동안 위험성 및 유익성에 대한 균형 잡힌 시각을 가져야 한다.

소아과 의사는 과학적 오류수행에 대해 주의 깊게 관찰하고 감시해야 한다. 소아과 의사가 시험을 왜곡시키고 계획으로부터 벗어나게 하거나 결과 해석에 오류를 범하는 개인적 선입견을 알고도 용납했을 때는 소아피험자를 불필요한 위험에 놓이게 할 뿐 아니라 잘못된 결과보고서에 의해 치료에 영향을 받을 다른 소아를 위험에 놓이게 하는 것이다.

위에 언급한 연구자로서의 윤리적 고려사항을 지키도록 노력함으로써 연구에서 얻을 수 있는 이익에 대한 갈등을 배제 할 수 있으며, 부정이나 조작 등 연구 부정으로부터 소아피험자 및 소아과의사 자신을 보호 할 수 있다.

2. Institutional Review Board, IRB

IRB란 연구계획서, 연구변경계획서 또는 피험자로부터 서면 동의를 얻기 위해 사용하는 방법이나 제공되는 정보를 검토하고 지속적으로 이를 확인함으로써 임상연구에 참여하는 피험자의 권리·안전·복지를 보호하기 위해 시험기관내에 독립적으로 설치한 상설위원회를 말한다.

IRB의 역할은 소아피험자의 보호를 위해 매우 중요하며, 소아를 포함하는 임상연구계획을 검토할 때는 IRB에 의해 자문요청 받은 소아 윤리, 임상 및 정신적인 문제에 학식이 있는 IRB 또는 전문가가 참여하여야 한다.

과학적인 측면에 대한 검토는 IRB의 주된 검토 대상은 아니지만 IRB는 연구계획서가 과학적으로 타당한지 여부를 확인하여 소아피험자가 불필요한 위험에 노출되지 않도록 하여야 하며 만약 연구가 과학적인 근거를 제시하지 못한다면 해당 연구 과제는 어떤 위험 수준에서도 정당화될 수는 없다.

IRB의 연구계획서 심의 시 윤리적 검토사항에 대하여 미국 연방법 45CFR46.111 법규 및 기준에 대하여 기술 해 놓았다.

Points of IRB to Consider in the Review of Research 45CFR46.111

(IRB의 연구계획서 심의 시 윤리적 검토사항)

- 1) 연구 설계가 과학적으로 합당한가? 피험자를 불필요한 위험에 노출시키지는 않았는가?
 - 연구 가설이 명확하게 제시 되었는가?
 - 연구 설계가 적절한가?
 - 연구는 지식의 일반화에 기여 할 것인가? 또한 피험자의 위험 노출을 허용하는 것이 윤리적인가?
- 2) 피험자의 위험이 예상되는 이득과 비교하여 타당한가?
 - IRB의 판단에 따른 위험수준은 어느 정도인가?
 - 연구책임자는 위험/불쾌/불편한 정도를 어느 정도로 고려 하였는가?
 - 피험자에 대한 직접적인 이득의 가능성이 있는가?
- 3) 피험자 선정과정이 공정 하였는가?
 - 등록 될 피험자 (성별, 인종, 소아, 환자 혹은 건강 자원자 등)의 선정/제외 기준에 대한 이론적 근거가 제시되었는가?
 - 해당 피험자가 계획서에 적합한가?
- 4) 강압 또는 부당위압에 취약한 피험자에 대하여 추가적인 안전장치를 확보 하였는가?
 - 취약한 피험자의 예: 임신부, 태아, 사회/경제적 무능력자, 판단 능력이 부족한자 등
- 5) 연구대상자 또는 법적 대리인으로 부터 충분한 설명에 근거한 동의가 확보 되었는가?
 - informed consent가 8가지 중요한 요소를 포함하는가?
 - 설명문은 대상자가 충분히 이해하기에 적합하였는가?
 - 누가, 어떤 환경에서 동의를 취득 할 것인가?
 - 적절한 경우, 소아를 위한 동의 설명문이 있는가?
 - IRB가 동의서에 대한 보류 또는 수정을 요청하였는가?
- 6) 피험자에 대한 위험을 최소화 하였는가?
 - 피험자에 대한 위험을 최소화하기 위한 연구 설계를 사용 하였는가?
 - DSMB (data base safety monitoring board) 등 피험자 보호를 강화하기 위한 연구 감독 체계를 이용 하였는가?
- 7) 피험자의 사적정보 및 자료의 비밀유지를 위한 조치가 포함 되었는가?
 - 개인 식별이 가능한 연구자료의 접근 또는 사용은 보호 되었는가?
 - 사적정보 사용에 대한 적절한 언급이 있었는가?

3. 소아피험자 모집

소아피험자 모집은 부모 및 법적 보호자 또는 소아피험자에게 부적절한 권유 없이 이루어져야 한다. 보상 및 금전적 대가 지급

이 있는 경우, 연구의 내용 중 언급되어야 하며, 보상의 종류와 정도의 적절성에 대해서는 IRB에 의해서 검토되어야 한다.

소아를 대상으로 연구를 수행할 때는 특별히 소아피험자 선정을 제한해야 할 타당한 이유가 없는 한 그 지역, 국가의 인구학적 특성과 연구하고자 하는 질병을 대표하는 소아피험자를 포함하여야 한다.

4. 피험자 동의

일반적으로 소아는 지적 수준과 감성적 수준이 미숙하고 법적으로도 정당한 피험자동의를 할 수 없기 때문에 부모나 법적 대리인의 동의가 필요하고 소아의 연령이나 발달 상태를 고려하여 6 세 혹은 7세 이상부터는 소아 피험자에게도 짧은 문장의 설명문을 제공하여 동의를 받는 것을 권장하며 12세 이상의 소아피험자에게도 동의를 제공하여 부모나 법적 대리인과 함께 동의를 받는 등의 적절한 보호 장치가 구비되어 있는지를 검토하여야 한다.

앞에서 언급했듯이 소아피험자는 동의가 법적으로 불가능하므로 부모 및 법적 보호자에게 임상참여에 대한 책임이 부여되어 있다. 동의서는 해당 법률 및 규정에 따라 법적인 보호자로부터 받아야 한다. 소아를 포함 한 모든 임상참여자는 이해할 수 있는 언어와 용어로 표기 된 동의서를 포함하여 연구에 대한 가능한 모든 정보를 제공받아야 한다. 동의서에는 연구의 목적, 위험성 및 유익성이 소아피험자의 지적 연령에 적절한 수준으로 설명되어야 한다. 가능하면 소아피험자는 연구 참여에 직접 동의해야 한다(IRB에 의해 결정되거나 지역법에 의한 동의 연령자). 즉, 적절한 지적성숙도를 가진 소아피험자(만 7세 이상)는 독립적인 동의서 양식에 자필로 서명하고 날짜를 기재하여야 하며, 동의는 소아과의사에 의해 확인되어야 한다.

어떠한 경우에는 소아피험자는 임상연구 참여를 거부하거나 연구 도중 언제라도 중도에 참여를 포기할 수 있는 권리를 가지고 있음을 알려주어야 하며, 중도 시에도 아무런 불이익이 없다는 것을 알려 주어야 한다. 소아피험자의 임상연구 참여포기 의사는 존중되어야 하나 생명을 위협하는 질환을 치료하는 연구이거나 연구 참여포기에 의해 소아피험자의 복지나 상태가 나빠지는 경우에는 부모 혹은 법적 보호자의 지속적인 동의에 의해 참여가 유지 될 수 있다.

법적으로 부권에서 독립한 미성년(예. 결혼, 사법판결)은 자발적인 동의를 할 수 있다. 또한 연구 중에 독립한 미성년들에 대한 IRB의 기준이 있어야 한다.

상대적으로 덜 취약하고, 동의 가능한 집단에서 얻을 수 있는 정보를 더 취약한 집단 또는 환자가 독립적인 동의를 할 수 없는 집단에서 얻어서는 안 된다. 장애가 있거나 시설에 수용된 소아 집단을 대상으로 한 연구는 이러한 집단에서 주로 또는 국한적으로 발견되는 질환이나 상태 또는 이러한 소아환자에서의 질환이나 상태가 의약품의 성질이나 약학적 효과를 변화시킬 것으로 예상되는 경우에만 한정해야 한다.

동의서는 미국에서 사용되어지는 일례로서 동의서에 부모나 법적 동의자와 같이 소아피험자의 자필 서명란이 있는 것을 볼 수 있다(Fig. 1).

5. 유익성 및 위험성 평가

소아연구는 소아 개인에게 1) 잠재적인 유익성을 가지거나 2) 일반화된 지식을 제공하거나 3) 잠재적 유익성이 잠재적인 위험성을 넘어서는 경우 윤리적으로 허용 가능한 것으로 여겨진다. 유익성은 광범위하게 해석되며, 유익성의 평가는 질병과정이나 생물학적 기능에 대한 이해, 피험자 개인의 이익을 위한 새로운 치료법의 제공, 본인이 소아 질환 또는 소아 생태에 대한 연구에 이바지했다는 개인 인지의 중요성을 고려하여야 한다. 또한 진단 및 치료 상태의 심각성과 연구계획의 위험성이 고려되어야 한다. 연구에 참여한 소아 및 일반 소아에게 명백한 유익성이 없을 것으로 예상되는 연구는 수반하는 위험의 극소성에 상관없이 수행해서는 안 된다.

계획한 연구의 고유한 위험성은 최대한 광범위하게 평가되어야 한다. 이러한 위험은 1) 이전의 동물시험 및 임상연구 또는 임상경험으로부터 관찰된 알려진 결과 및 예상 결과와 2) 연구 절차 자체의 위험을 포함하여야 한다. 3) 또한 해당약품 또는 절차가 이전의 연구에서 확인되지 않은 이상반응을 야기할 수 있는지를 인지해야 한다. 4) 소아를 대상으로 수행된 연구는 성인을 대상으로 하는 연구를 고려할 때 일반적으로 고려하지 않는 것들을 포함한 모든 잠재적 위험성을 자세히 조사하여야 한다. 즉, 불편, 성가심, 통증, 놀람 및 부모나 익숙한 환경으로부터의 분리, 성장이나 발달의 효과, 생체시료의 크기나 양 등을 포함한다.

결국 IRB에서의 연구 계획서 승인 여부는 연구 계획서에 명시된 혹은 명시되지 않은 유익성 및 위험성의 종합적인 평가 비율에 의해 위험이 최소화되고 유익성이 높은 비율로 평가되어질 때 승인 되게 된다.

성인과 달리 소아피험자를 포함한 연구에서는 위험정도에 따라 각각의 연구계획서 및 동의서 그리고 서명을 받아야한다(Table 1, 2).

6. 위험성 최소화

임상연구가 진단 또는 치료의 가치를 입증하거나 반증하는데 매우 중요하거나, 심지어 전체에 이익이 되는 경우라 하더라도 소아피험자는 연구에 참여한 결과로서 장해를 입어서는 안 된다. 그러므로 알려진 위험을 예측하고 감소시키기 위해 모든 노력을 기울여야 하며, 연구자는 임상연구 시작 전에 그 의약품 및 기기, 그리고 진단방법 등 모든 관련된 비 임상 및 임상 시 나타난 독성에 대해 완벽하게 인지하고 있어야 한다.

소아임상연구의 위험을 최소화하기 위해 연구자는 적절한 교육을 받고 소아 연구에 경험을 가지고 있어 소아에게 나타날 수 있는 이상반응을 평가하고 관리할 수 있어야 한다.

연구 계획 면에서는 좋은 디자인이어야 함과 동시에 소아피험

Table 1. Code of Federal Regulation 45CFR46 404-407 and 21CFR50 51

Category 1 (45 CFR 46.404 and 21 CFR 50.51)	Research not involving greater than minimal risk.
Category 2 (45 CFR 46.405 and 21 CFR 50.52)	Research involving greater than minimal risk but presenting the prospect of direct benefit to the individual subjects.
Category 3 (45 CFR 46.406 and 21 CFR 50.53)	Research involving a minor increase over minimal risk and no prospect of direct benefit to individual subjects, but likely to yield generalizable knowledge about the subject's disorder or condition.
Category 4 (45 CFR 46.407 and 21 CFR 50.54)	Research not fitting into categories 1 through 3, which presents an opportunity to understand, prevent, or alleviate a serious problem affecting the health or welfare of children.

Table 2. Limiting Pediatric Research Based on Risks and Benefits in 45CFR46.

	Minimal risk	Minor increase over minimal risk	Greater than minor increase over minimal risk
Prospect of direct benefit		Risk is justified by the benefits Risk/benefits as favorable as alternatives	Risk is justified by the benefits Risk/benefits as favorable as alternatives
	404	405	405
No prospect of direct benefit		Commensurate experiences Vital knowledge about subjects disorder	Address serious problem affecting children
	404	406	407

임상연구에서 환자의 경험이 긍정적일도록 하고, 불편과 스트레스를 최소화하기 위한 실제적인 고려사항은 다음과 같은 것이 있다.

- 1) 소아피험자를 상대하고 그 연령에 맞는 요구에 부응할 수 있는 식견 있고 숙련된 연구자의 참여
 - 2) 연령에 맞는 가구, 놀이 기구, 활동 및 음식의 구비
 - 3) 소아피험자가 보통 치료받는 병원과 같은 친숙한 환경에서의 연구 진행
 - 4) 불편을 최소화하기 위한 방안
- 예>
- (1) 정맥 카테터 삽입 시 국소 마취
 - (2) 반복되는 정맥천자보다는 내재 카테터를 이용
 - (3) 통상적인 임상시료 채취 시 연구계획서에 명시된 혈액시료를 채취
 - (4) IRB는 시간이 경과함에 따라 내재 카테터가 작동하지 않

을 때, 연구 계획서상의 혈액샘플을 얻기 위해 얼마나 많은 정맥천자를 허용 할지를 고려해야 한다. 연구절차를 거부할 수 있는 피험자의 권리는 피험자 동의 부분에서 언급한 예외를 제외하고는 늘 존중 되어야한다.

References

- 1) Code of Federal Regulation 45CFR46 111.
- 2) Code of Regulation 45CFR46 404-407 subpart D.
- 3) Korea Food and Drug Administration. Standard operating procedure for clinical research of children. 2007;17-21.
- 4) Korea Food and Drug Administration. Standard operating procedure for clinical research. 2007.
- 5) The Ministry of Health and Welfare. Standard operating procedure of IRB. 2006.
- 6) Western Institutional Review Board. A guide for researchers. 2006;74.