

임상시험심사위원회(Institutional Review Board)의 임상 시험에 대한 위험평가 분류조사연구

이선주¹, 강수진², 맹치훈³, 신유진⁴, 유소영⁵

¹경희대학교병원 비뇨의학과, ²경희대학교병원 임상시험교육센터, ³경희대학교병원 중앙혈액내과, ⁴서울아산병원 아산생명과학연구원, ⁵서울아산병원 융합의학과

Survey of Institutional Review Board Risk Level Classification of Clinical Trials Among Korean University Hospitals

Sun Ju Lee¹, Su Jin Kang², Chi Hoon Maeng³, Yoo Jin Shin⁴, Soyoung Yoo⁵

¹Department of Urology, Kyung Hee University Hospital, Seoul, Korea

²Clinical Trials Education Center, Kyung Hee University Hospital, Seoul, Korea

³Division of Medical Oncology-Hematology, Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Hospital, Seoul, Korea

⁴Asan Institute for Life Science of Asan Medical Center, Seoul, Korea

⁵Department of Convergence Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: The purpose of this study is to evaluate how university hospital Institutional Review Boards (IRBs) in Korea classify risk when reviewing clinical trial protocols.

Methods: IRB experts (IRB chairman, vice chairman, IRB administrator) in the university hospitals obtaining a Human research protection program (HRPP) or IRB accreditation in Korea were asked to fill out the Google Survey from September 1, 2020 to October 10, 2020.

Result: Among the 23 responder hospitals, 8 were accredited by the American Association for Human Research Protection Program (AAHRPP) and 8 were accredited by the HRPP of Ministry of Food and Drug Safety (MFDS). Seven were accredited by Forum for Ethical Review Committees in Asia and the Western Pacific or Korea National Institution for Bioethics Policy. Thirteen of 23 hospitals (56.5%) had 4 levels (less than minimal, low, moderate, high risk), 4 hospitals had 3 levels (less than, slightly over, over than minimal risk), 1 hospital had 5 levels (4 levels plus required data safety monitoring board), and 1 hospital had 2 levels (less than, over than minimal risk) risk classification system. Thirteen of 23 hospitals (56.5%) had difficulty classifying the risk levels of research protocols. Fourteen hospitals (60.9%) responded that different standards among hospitals for risk level determination associated with clinical trials will affect the subject protection. Six hospitals (26.1%) responded that it will not. Three hospitals (13.0%) responded that it will affect the beginning of the clinical trial. To resolve differences in standards between hospitals, 14 hospitals (60.9%) responded that either the Korean Association of IRB or MFDS needs to provide a guideline for risk level determination in clinical trials: 5 hospitals (21.7%) responded education for IRB members and researchers is needed; 3 hospitals (13.0%) responded that difference among institutions needs to be acknowledged; and 1 hospital (4.3%) responded that there needs to be communication among IRB, investigator, and sponsor.

Conclusion: After conducting a nationwide survey on how IRB in university hospital determines risk during review of clinical trials, it is reasonable to use 4-level risk classification (less than minimal, low, moderate, high risk); the most utilized method among hospitals. Moreover, personal information and conflict of interest associated with clinical trials have to be considered when reviewing clinical trial protocols.

Keywords: Risk benefit assessment, Institutional Review Board review, Clinical trial

Submitted: 23 August 2022, Revised: 19 September 2022, Accepted: 22 September 2022

Corresponding author: Soyoung Yoo, Department of Convergence Medicine, Asan Medical Center, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-958-8535, Fax: +82-2-959-6048, Email: sjlee@khu.ac.kr

서론

임상시험에서 위험은 연구에 참여함으로써 발생할 수 있는 위험으로 대상자에 대한 손상이나 불편의 가능성과 정도를 말한다. 이러한 위험은 미연방법에서는 우리가 일상생활 또는 통상적인 신체검사나 심리검사를 하는 동안 보통 만나는 손상이나 불편의 위험을 최소위험으로 정의하고,¹ 이를 기준으로 최소위험 이하, 최소위험을 약간 초과, 최소위험 이상으로 분류하며,² 심사, 동의면제, 동의취득 방법을 결정하는 기준으로 삼는다. 우리나라 임상시험관리기준에서도 최소위험이라는 용어를 사용하고 있지는 않지만 비치료적 임상시험에서 대리인의 동의를 받는 요건 중 하나로 대상자에게 예상되는 위험이 낮을 것이라고 정의한³ 것을 보면 최소위험의 개념을 염두에 두고 있음을 알 수 있다.

2015년부터 법개정이 공시되었다가 2019년부터 시행된 미국의 뉴커먼룰(Common Rule) 법개정 목적에 대해 미국보건복지부(Department of Health and Human Services) 산하 인간연구대상자 보호국(Office of Human Research Protection)은 “새로운 법은 연구에 자발적으로 참여한 대상자에 대한 보호를 강화하고, 특히 위험도가 낮은 연구에 대해 연구감독체계가 불필요한 행정적인 부담을 추가하지 않게 할 것이다. 새로운 법은 오늘날의 역동적인 연구환경을 유지하는데 유연성을 허락할 것이다”라고 설명하였다.⁴ 또한, 미국 식품의약국(Food and Drug Administration)에서는 위험에 기반한 모니터링 활동을 적극 권장하고 있다.⁵

그러므로 각각의 임상시험이 가진 위험을 정확하고 객관적으로 심사하는 것이 임상시험에 참여하는 대상자를 보호하기 위해 가장 우선시되고 중요한 일임을 알 수 있다. 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)에서 평가한 위험의 정도에 따라서 대상자를 보호하는 추가조치를 요구하거나 반대로 불필요한 행정적인 부담을 경감할 수 있기 때문이다.

우리나라 각 대학병원의 IRB가 임상시험계획서를 심사할 때 사용하는 위험 분류체계를 분석하고, 위험분류에 따른 어려움을 조사하는 것이 이번 연구의 목적이다.

연구 방법

이 연구는 「위험기반 중심 한국형 임상시험대상자 안전성 확보 모델링 개발 연구(19182한국평423)」의 일환으로 전국의 대학병원 IRB 전문가(IRB 위원장, IRB 위원, IRB 행정 간사)를 대상으로 배포한 설문조사 결과를 토대로 하였다. 설문조사는 2020년 9월 1일부터 2020년 10월 12일까지 Google 설문지를 이용해 온라인 설문을 진행하였다. 국내 임상시험실시기간 중에서 대학병원 IRB 전문가(IRB 위원장, IRB 위원, IRB 행정

간사)를 대상으로 실시하였던 설문조사 결과를 응답기관을 익명화한 다음, 후향적 분석한 연구로 경희대학교병원 IRB에서 동의서 면제와 심사면제를 받았다.

설문조사 항목은 기관의 임상시험 및 대상자 보호프로그램(Human Research Protection Program, HRPP) 관련 인증 획득 상태, 기관의 위험 수준(risk level) 구분 단계 수, 심의 시 사용하는 위험 수준의 정의 유무와, 심의 시 사용하는 각 단계별 위험 수준의 대표 예시 유무, 심의 시 사용하는 각 단계별 위험 수준을 규정한 내부규정 확보 여부, IRB 심의 시 위험수준에 따른 특별한 보호장치 요구 유무 여부, IRB에서 제시하는 특별한 보호장치의 예시, 위험 수준에 따른 보호장치에 대한 내부규정 확보 여부, 각 기관별로 위험 수준 기준이 다름에 따른 연구계획서 심의 시 어려움과 어려움의 종류, 해결방법 제안, 임상시험참여자에게 위험 수준의 기준이 다른 것이 어떤 영향을 미치게 된다고 생각하는지에 대한 질문으로 이루어져 있으며, 총 23개 기관이 설문조사에 응답하였다.

이 연구는 기술통계(빈도분석, 백분율, 기술분석)로 그 결과를 기술통계로 서술하였고, 단순 설문조사연구이기 때문에 통계적 검증에 근거해서 미리 대상자 수를 결정하거나 상관관계를 분석하지 않았다.

연구 결과

1. 응답기관의 기본 정보

23개 기관이 설문에 응답하였으며, 응답기관의 HRPP 인증 형태로는 국제 연구대상자 보호프로그램 인증협회(Association for the Accreditation of Human Research Protection Program, AAHRPP) 인증기관이 8개 기관(34.8%), 식품의약품안전처의 임상시험 및 대상자보호프로그램 인증기관이 8개 기관(34.8%), 아시아 태평양 윤리위원회 연합 포럼(Forum for Ethical Review Committees in Asia and the Western Pacific, FERCAP) 또는 국가생명윤리정책원 기관위원회 평가인증(Korea National Institute for Bioethics Policy, KoNIBP) 기관이 7개 기관(30.4%)이었다(분류한 3종류의 인증을 중복으로 받은 기관의 경우, AAHRPP, 식품의약품안전처의 임상시험 및 대상자보호프로그램 인증, FERCAP 또는 KoNIBP평가인증 순서로 한 가지 인증을 받은 것으로 분류하였다).

2. 응답기관의 위험 수준 분류

1) 응답기관의 인증 형태와 위험 수준 분류

23개 기관들 중 13개 기관들(56.5%)이 ‘4단계 분류(최소위험 이하, 저위험, 중등도 위험, 고위험)’를 사용하였으며, 4개 기관

(17.4%)은 '3단계 분류(최소위험 이하, 최소위험 약간 초과, 최소위험 이상)'를 그리고 6개 기관(26.1%)은 '최소 위험과 최소 위험 이상'으로 정의하거나 '4단계의 위험 중 고위험에 자료안전성모니터링위원회(Data Safety Monitoring Board)를 요구하는 것을 추가한 5단계 분류'를 사용하거나 혹은 위험에 대한 정의가 되어있지 않은 곳이었다.

AAHRPP 인증을 받은 8개 기관 중 6개 기관(75.0%)은 '4단계 분류(최소위험 이하, 저위험, 중등도 위험, 고위험)'를 사용하였으며, 2개 기관(25.0%)은 '3단계 분류(최소위험 이하, 최소위험 약간 초과, 최소위험 이상)'을 사용하였다. 식품의약품안전처 임상시험 및 대상자보호프로그램 인증을 받은 8개 기관 중 4개 기관(50.0%)은 '4단계 분류'를 사용하였으며, 2개 기관(25.0%)은 '3단계 분류'를 사용하고 있는 것으로 응답하였고, 2개 기관(25.0%)은 위험수준 분류에 대한 규정을 가지고 있지 않은 것으로 응답하였다. FERCAP 또는 KoNIBP평가인증 기관 7개중 3개 기관(42.9%)은 '4단계 분류'를 사용하며, 1개 기관(14.3%)은 '최소 위험과 최소위험 이상'으로 사용하고, 1개 기관(14.3%)은 '4단계의 위험 중 고위험에 자료안전성모니터링위원회를 요구하는 것을 추가한 5단계 분류'를 사용하고 있었다. 2개 기관(28.6%)은 위험수준에 대해 정의하지 않았다 (Tables 1, 2)

2) IRB 심사 시 보호 장치 요구

AAHRPP 인증을 받은 8개 기관 모두(100%) '임상시험계획서의 위험수준을 분류하는 규정'을 가지고 있었으며 "IRB 심사

시 위험에 따른 연구 대상자를 보호하기 위한 장치'를 요구하였다. 식품의약품안전처 임상시험 및 대상자보호프로그램 인증을 받은 8개 기관 중 6개 기관(75.0%)만 '임상시험계획서의 위험 수준을 분류하는 규정'을 가지고 있었으나, 규정이 없었던 2개 기관을 포함하여 모든 기관이 'IRB 심사 시 위험에 따른 연구대상자를 보호하기 위한 장치'를 요구하였다. FERCAP 또는 KoNIBP 평가인증 받은 7개 기관 중 5개 기관(71.4%)이 '임상시험계획서 위험 수준을 분류하는 규정'을 가지고 있었으며, 이 5개 기관(71.4%)들은 모두 'IRB 심사 시 위험에 따른 연구대상자를 보호하기 위한 장치'를 요구하고 있었다(Table 3).

Table 2. Risk level classification comparison

Classification-1*	Classification-2**	Classification-3***
Category I	Level 1	Minimal risk research
Category II	Level 2	Low risk research
	Level 3	Moderate risk research
	Level 4	High risk research
		High risk research with DSMB
Category III		

*Category I: Not involving greater than minimal risk (e.g., retrospective study, most surveys, postmarketing surveillance); Category II: The risk is greater than minimal risk, but a direct benefit is expected for the subject (e.g., new drug research); Category III: The risk is slightly higher than minimal risk, and a direct benefit is not expected for the subject (e.g., bioequivalence test).

**Level 1: Not involving greater than minimal risk (e.g., routine physical and psychological examination or tests, observational studies of behavior, survey or questionnaire studies of a nonsensitive issue); Level 2: Greater than minimal risk but can be considered as a minor risk (e.g., possibility of mild damage or discomfort, full recovery possible, severe damage or discomfort is possible but the possibility is low, single drug study in healthy people, phase 4 study to obtain additional information on the safety and effectiveness of drug or medical devices approved by the Ministry of Food and Drug Safety); Level 3: A risk that exceed the 'level 2' but is not significantly high (e.g., possibility of moderate damage or discomfort but countermeasures or solutions are in place, a study using a placebo in subject with the illness); Level 4: Expected risk or discomfort exceeds the 'level 3' (e.g., possible serious damage is persistent or permanent, death, irreversible disorder and causing an irreversible debilitating condition, investigator-initiated new drug development clinical trials, implantation of medical devices, safety data for persons are restricted or there is no data available, clinical studies using new chemical therapy of gene therapy).

***Minimal risk research: retrospective chart review study, surveys that will not make the study subjects feel uncomfortable. Low risk research: minor increase over minimal risk research, studies involving computed tomography, positron emission tomography examination. Moderate risk research: phase 2 clinical trials and most phase 3 clinical trials, studies involving biopsy. High risk research: most phase 1 drug or medical device clinical trials, first-in-human studies. High risk research with Data Safety Monitoring Board (DSMB): a randomized comparative clinical trial in which the primary endpoint is death or severe disease, randomized comparative clinical trial to evaluate the clinical efficacy and safety of a new treatment with the purpose of reducing death or severe disease, early studies of high-risk treatments with very limited information on clinical efficacy, early-stage research to evaluate new treatments or therapy, etc.

Table 1. Classification of risk levels by type of institutional certification (n=23)

Certification type and risk level classification	No. (%)
Accredited by AAHRPP	
Classified into 3 levels	2 (25.0)
Classified into 4 levels	6 (75.0)
Total	8 (100.0)
Accredited by MFDS	
Classified into 3 levels	2 (25.0)
Classified into 4 levels	4 (50.0)
Do not have regulations	2 (25.0)
Total	8 (100)
Others (Accredited by FERCAP, KoNIBP)	
Classified into 2 levels	1 (14.3)
Classified into 4 levels	3 (42.9)
Classified into 5 levels	1 (14.3)
Do not have regulations	2 (28.6)
Total	7 (100)

AAHRPP, Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs; MFDS, Ministry of Food and Drug Safety; FERCAP, Forum for Ethical Review Committees in the Asian and Western Pacific Region; KoNIBP, Korea National Institute for Bioethics Policy.

3) 응답기관이 느끼는 임상시험계획서의 위험 수준 분류 시 어려움

AAHRPP 인증을 받은 8개 기관 중 2개 기관(25.0%)만 임상시험계획서를 심사 시 위험 수준을 분류할 때 어려움을 느낀다고 하였으며, 식품의약품안전처 임상시험 및 대상자보호프로그램 인증을 받은 8개 기관 중 6개 기관(75.0%)이, FERCAP 또는 KoNIBP 평가인증 기관 7개 중 5개 기관(71.4%)이 임상시험계획서를 심사 시 위험 수준을 분류할 때 어려움을 호소하였다 (Table 4).

Table 3. Requirements for research subject protection plan by accreditation type (n=23)

Requirements by accreditation type	No. (%)
Accredited by AAHRPP	
Protection plans are required according to risk during IRB review	8 (100)
Protection plans are not required during IRB review	0 (0)
Total	8 (100)
Accredited by MFDS	
Protection plans are required according to risk during IRB review	8 (100)
Protection plans are not required during IRB review	0 (0)
Total	8 (100)
Others (Accredited by FERCAP, KoNIBP)	
Protection plans are required according to risk during IRB review	5 (71.4)
Protection plans are not required during IRB review	2 (28.6)
Total	7 (100)

AAHRPP, Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs; IRB, Institutional Review Board; MFDS, Ministry of Food and Drug Safety; FERCAP, Forum for Ethical Review Committees in the Asian and Western Pacific Region; KoNIBP, Korea National Institute for Bioethics Policy.

Table 4. Difficulty in classifying risk levels of research protocol by accreditation type (n=23)

Difficulty in classifying risk levels	No. (%)
Accredited by AAHRPP	
There are difficulties in classifying risk levels	2 (25.0)
There is no difficulty in classifying risk levels	6 (75.0)
Total	8 (100)
Accredited by MFDS	
There are difficulties in classifying risk levels	6 (75.0)
There is no difficulty in classifying risk levels	2 (25.0)
Total	8 (100)
Others (Accredited by FERCAP, KoNIBP)	
There are difficulties in classifying risk levels	5 (71.4)
There is no difficulty in classifying risk levels	2 (28.6)
Total	7 (100)

AAHRPP, Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs; MFDS, Ministry of Food and Drug Safety; FERCAP, Forum for Ethical Review Committees in the Asian and Western Pacific Region; KoNIBP, Korea National Institute for Bioethics Policy.

4) 응답 기관 간 위험 수준 판단 기준이 상이함이 연구 대상자 등에 미치는 영향과 해결 방안

기관별로 임상시험에 따르는 위험의 정도를 다르게 판정하는 것이 연구 대상자에게 어떤 영향을 미치는 지에 대한 질문에 연구 대상자의 보호하는 방법이 기관별로 다르므로 연구 대상자에 영향을 미친다고 14개 기관(60.9%)에서 응답하였으며, 반대로 6개 기관(26.1%)에서는 영향을 미치지 않을 것이라고 응답하였다. 이외에 3개 기관(13.0%)에서 기관별로 다른 보호 장치의 요구가 IRB와 연구자 사이의 갈등이나, 연구개시 지연, 또는 개별 연구기관이 탈락되는 영향을 미칠 수 있을 것이라고 응답하였다(Table 5).

이를 해결하기 위한 방법으로 ‘대한기관윤리기구심의협의회 (Korean Association of IRB, KAIRB)나 식품의약품안전처에서 임상시험의 위험을 분류하는 가이드라인을 제시하는 것’이 필요하다는 기관이 14개(60.9%), ‘IRB 위원과 연구자 교육’이 필요하다는 기관이 5개(21.7%), ‘기관별 차이를 인정해야 한다’는 기관이 3개(13.0%), ‘IRB, 연구자, 의회사와의 소통’이 필요하다는 기관이 1개(4.3%)였다(Table 6).

논의

IRB가 미연방법과 미국 식품의약품국의 규정에 따라 인간을 대상으로 하는 임상시험계획서를 승인하기 위해서는 다음 기준들이 충족되어야 한다⁶: (1) 연구대상자에 대한 위험이 적합하게 최소화되어야 하며, (2) 연구대상자에 대한 위험이 예상되는 이득과 비교해 합리적이어야 하고, (3) 연구대상자의 선정이 공정해야 하며, (4) 동의서의 내용과 동의과정이 적합해야 하며, (5)

Table 5. Effects of different risk level determination among hospital IRBs to subject (n=23)

Effects	No. (%)
It will affect subjects	14 (60.9)
It will not affect subjects	6 (26.1)
Others (It will affect research)*	3 (13.0)

IRB, Institutional Review Board.

*Conflict between IRB and researcher, exclusion from research group, or delay in research start.

Table 6. Solutions for different risk level classification among institution (n=23)

Solutions	No. (%)
MFDS or KAIRB provide guidelines	14 (60.9)
Training IRB members and researchers	5 (21.7)
Recognize differences between institutions	3 (13.0)
Communication among IRB, researchers, and sponsor	1 (4.3)

MFDS, Ministry of Food and Drug Safety; IRB, Institutional Review Board; KAIRB, Korean Association of IRB.

연구대상자의 안전을 보장하기 위해 수집한 자료를 모니터링해야 하고, (6) 연구대상자의 개인정보와 자료의 비밀을 보호해야 하며, (7) 취약한 대상자를 위한 보호 장치를 세워야 한다. 이렇게, 연구대상자의 안전과 복지를 위해 요구되는 기준을 충족시키기 위해 IRB 정규회의에서 논의하고 결정하는 가장 중요한 두 가지는 첫째, 임상시험에 따르는 위험과 이득이 합리적인지, 승낙할 만한지 또는 이득이 위험보다 더 큰지와,^{7,8} 둘째, 동의와 관련된 부분이다.

그런데, 의학윤리에 대한 연구 결과를 보면, 동의에 관한 연구들이 대부분이고, 위험을 평가하는 연구는 적다고 한다.⁹ ¹¹ 미국생명윤리자문위원회(National Bioethics Advisory Commission)도 심리학적 또는 사회적 해(harm)에 주로 관심을 기울여, 신체에 대한 위험을 정하는 객관적이며, 전문가 중심 접근법의 보고서는 없다고 밝힌 바 있다.¹² 실제로 미국에서도 IRB 위원들이 위험과 이익을 평가하기 위해 참조가 되는 가이드라인이 없는 형편이라고 한다.¹³ 저자들의 연구에서도 우리나라에서 AAHRPP 인증을 받은 8개 기관 중 2개 기관(25.0%), 식품의약품안전처 임상시험 및 대상자보호프로그램 인증을 받은 8개 기관 중 6개 기관(75.0%), 그리고, FERCAP 또는 KoNIBP 평가인증 받은 기관 7개 중 5개 기관(71.4%)에서 연구계획서의 위험 수준을 평가할 때 어려움을 느낀다고 응답한 것(Table 4)을 보면, 우리나라 IRB 위원들도 미국과 마찬가지로 임상시험에 따르는 위험을 평가할 때 어려움을 느낀다는 것을 확인할 수 있었다.

AAHRPP 인증을 받은 8개 기관은 모두 임상시험에 따르는 위험을 분류하는 규정을 가지고 있었지만, 식품의약품안전처 임상시험 및 대상자보호프로그램 인증을 받은 기관은 25.0% (2/8기관), FERCAP 또는 KoNIBP 평가인증 받은 기관은 28.6% (2/7기관)가 위험을 분류하는 규정을 가지고 있지 않았다(Table 1). 그리고, 임상시험에 따르는 위험의 정도를 기관별로 다르게 판정하는 것이 연구대상자에게 어떤 영향을 미치는지에 대한 질문에 연구 대상자를 보호하는 방법이 기관별로 다르기 때문에 영향을 미친다고 14개 기관(60.9%)에서 응답하였고(Table 5), 이를 해결하기 위한 방법으로 'KAIRB나 식품의약품안전처에서 임상시험의 위험을 분류하는 가이드라인을 제시하는 것'을 필요하다는 기관이 14 기관(60.9%), 'IRB 위원과 연구자 교육'이 필요하다고 5 기관(21.7%)이 응답하였다(Table 6). 따라서, 임상시험에 따르는 위험을 분류하는 기준을 제시하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

응답한 병원 중 가장 많은 병원의 IRB (56.5%, 13/23)가 사용하는 위험 분류체계는 위험을 4단계(최소위험 이하, 저, 중등도, 고위험)로 분류하는 것이다. 두 번째로 많은 병원의 IRB (17.3%, 4/23)가 사용하는 분류법은 이득이 있는지 여부와 위험을 최소위험 이하, 최소위험을 약간 증가, 최소위험을 초과로 구분하여 이러한 이득과 위험의 조합에 따라 임상시험을 3단계

로 구분하는 방법을 사용하였다.¹⁴ 그 다음은 4단계 분류에 자료안전성모니터링위원회가 필요한 임상시험을 하나 더 추가하여 5단계로 구분하는 방법이었다(Table 2). 하지만, 5단계로 구분하는 것의 최고의 위험 수준인 <고위험+자료안전성모니터링위원회가 필요한 경우>를 설명한 것을 보면 일차평가 변수가 사망 또는 중등 질환인 무작위 배정 비교임상, 사망 또는 중증 질환 감소가 목적인 새로운 치료법의 임상적 유효성 안전성 평가를 위한 무작위배정 비교연구, 고위험 치료법의 초기연구, 임상적 유효성에 대한 정보가 매우 제한적인 경우, 신 치료법을 평가하기 위한 초기단계의 연구 등이다. 그런데 이 분류법의 바로 아래 단계인 <고위험 연구>에 대한 설명은 연구 특성이나 위험 발생 가능성의 상당한 불확실성을 가진 임상시험으로 대부분의 1상 의약품이나 의료기기 연구 또는 사람에서 처음 수행되는 임상시험이라고 설명하는데, 바로 위험 발생 가능성의 상당한 불확실성을 가진 연구나, 대부분의 1상 의약품, 사람에서 처음 수행되는 임상시험이 바로 자료안전성위원회가 필요하며, 이러한 경우 IRB는 연구자나 후원사에 자료안전성위원회의 구성을 대부분 권고하기 때문에, <고위험+자료안전성위원회가 필요한 경우>와 그 아래 단계인 <고위험 연구>와의 차이가 모호하다는 점을 지적할 수 있다. 그리고, 임상시험을 3단계로 구분하는 방법에서 분류의 두 번째 단계에 속하는 임상연구는 최소위험 이상이고, 대상자에게 이득이 예상되는 연구이다(예, 처음으로 인간에게 적용하는, 중대 이상반응이 예상되는 항암제, 추가 적응증을 받기 위한 3상 후반 임상시험 등). 이러한 연구는 각 병원에서 심사하는 연구계획서 중 IRB에 따라 위험과 이득의 평가와 이에 따른 추가 조치 요구에 차이가 날 가능성이 많으며, 식품의약품안전처와 관련된 1-3상 허가임상연구로, 이러한 연구에 대해 자세한 분류가 없이 하나로 분류를 한다는 단점을 가지고 있다. 따라서 가장 많은 병원이 사용하는, 위험을 4단계로 분류하고 이에 따른 보호조치를 사용하는 것이 합리적일 것으로 생각된다. 또한, 개인정보와 이해상충에 대해서도 연구에 따르는 위험을 평가할 때 반드시 고려해야 한다. 즉, 중재가 포함되지 않은 관찰연구, 코호트 연구 등에서도 개인정보와 관련된 위험을 고려하여 위험 수준을 평가하여야 하며, 연구자의 이해상충의 정도를 판단하여 위험 수준의 추가 상향조정을 고려하여야 한다.

이 분류법에 한 가지를 더 추가한다면, 이 4단계 위험 분류체계는 각 병원에서 심사할 수 있는 임상연구 중 대상자에게 이득이 없으며, 위험의 정도가 최소위험을 약간 증가하는 경우에 대한 구분법이 없다. 예를 들면, 생물학적 동등성 임상시험같이 시험대상자에게 이득이 없으면서, 위험의 가능성이 약간 증가하는 경우에 대한 분류가 없다. 따라서, 생물학적 동등성 임상시험을 수행하는 병원은 이 분류를 추가하는 것이 필요하다.

결론

우리나라 각 병원의 IRB가 연구계획서를 심사할 때 위험 분류체계를 조사한 결과 전체 기관의 56.5% (13/23기관)가 4단계 분류법(최소위험 이하, 저위험, 중등도 위험, 고위험)을 사용하여 위험을 분류하고 있었다. 임상시험계획서를 심사할 때 위험 수준을 분류하는데 어려움을 느낀다고 응답한 기관이 전체 기관의 56.5% (13/23기관)였으며, 같은 임상시험계획서에 대해 심사하는 기관에 따라 위험의 수준을 다르게 판정하는 문제를 해결하는 방법으로 대한윤리기구심의회의 식품의약품안전처에서 가이드라인을 제시해달라는 의견(60.9%)과 IRB 위원과 연구자 교육이 필요하다는 의견이(21.7%) 있었다.

더불어 이 연구에서 IRB 전문가들은 기관별 상이한 위험 수준은 연구대상자 보호에 영향을 미칠 수 있다고 응답한 바(60.9%)와 같이, 기관별 정합적인 위험 수준 구분이 필요할 것으로 판단된다. 정합적인 기준 마련을 위해, 현재 가장 많은 병원이 사용하는 위험의 4단계 분류법을 사용하여 위험을 구분하는 것이 합리적일 것으로 생각한다. 또한, 중재가 포함되지 않은 관찰연구, 코호트 연구 등에서도 개인정보와 관련된 위험을 고려하여 위험 수준을 평가하여야 하며, 연구자의 이해상충의 정도를 판단하여 위험 수준의 추가 상향 조정을 고려하여야 한다. 생물학적 동등성 임상시험을 수행하는 병원이라면, 대상자에게 이득이 없으며, 위험의 정도가 최소위험을 약간 증가하는 경우에 대한 구분을 추가하는 것이 필요하다.

이해관계(CONFLICT OF INTEREST)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

감사의 글 및 알림(ACKNOWLEDGMENTS)

이 논문은 2019-2020년도 식품의약품안전처의 연구개발비 [19182한국평423 (19182MFD423)]로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

ORID

Su Jin Kang: 0000-0002-1481-4625

Chi Hoon Maeng: 0000-0002-4450-3350

Sun Ju Lee: 0000-0002-7195-2872

You Jin Shin: 0000-0002-2249-7914

Soyoung Yoo: 0000-0002-2953-508X

REFERENCES

- Code of Federal Regulations. Title 45 Public Welfare. Department of Health and Human Services. PART 46 Protection of human subjects. 102 Definitions. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services; 2009.
- Code of Federal Regulations. Title 45 Public Welfare. Department of Health and Human Services. PART 46 Protection of human subjects. Subpart D—Additional protections for children involved as subjects in research. Revised June 18 1991. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services; 1991.
- Ministry of Food and Drug Safety. Guideline for Korean Good Clinical Practice. Article 17 (Informed Consent of Trial Subjects) [Internet]. 2007 Dec 17 [cited 2022 Aug 7]. Available from: <https://www.bioin.or.kr/board.do?num=162509&bid=system&cmd=view>.
- Office for Human Research Protections. NPRM for revisions to the common rule: HHS announces proposal to improve rules protecting human research subjects [Internet]. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services; [cited 2022 Aug 7]. Available from: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/regulations/nprm-home/index.html>.
- Stoltz RR. Risk-based monitoring: implications of the US FDA guidance for pharmaceutical physicians. *Pharm Med* 2013;27:279-281.
- Pech C, Cob N, Cejka JT. Understanding institutional review boards: practical guidance to the IRB review process. *Nutr Clin Pract* 2007; 22:618-28.
- World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310:2191-4
- National Commission. The Belmont report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Washington DC: US Government Printing Office; 1979.
- Rudra P, Lenk C. Process of risk assessment by research ethics committees: foundations, shortcomings and open questions. *J Med Ethics* 2021;47:343-9.
- Weijer C. Thinking clearly about research risk: implications of the work of Benjamin Freedman. *IRB* 1999;21:1-5.
- Kent G. The views of members of local research ethics committees, researchers and members of the public towards the roles and functions of LRECs. *J Med Ethics* 1997;23:186-90.
- Kimmelman J. Valuing risk: the ethical review of clinical trial safety. *Kennedy Inst Ethics J* 2004;14:369-93.
- Institute of Medicine (US) Committee on Assessing the System for Protecting Human Research Participants. Responsible research: a systems approach to protecting research participants. Federman DD, Hanna KE, Rodriguez LL, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2002.
- Food and Drug Administration, HHS. Additional safeguards for children in clinical investigations of food and drug administration-regulated products. Final rule. *Fed Regist* 2013;78:12937-51.