

이슈와 해설

<KAIRB 이슈와 해설>은 최근 임상연구 관련하여 이슈가 되는 여러 사안들에 대해 각계 전문가의 의견을 모아 KAIRB 회원사들에게 배포하여 업무의 일선에 도움을 제공하고자 제작하였습니다. 소식을 통해 어려움을 해소하는 데 도움이 되길 바라며, 관련하여 문의 또는 의견이 있는 경우 kairb@kairb.org로 전달해주시기 바랍니다.

발행처: (사)대한기관윤리심의기구협의회

발행인: 김병수

편집위원회: 정책위원회

위원장: 김진석(세브란스병원)

위 원: 김정현(분당서울대병원), 노양희(세브란스병원), 유소영(서울아산병원), 임현우(가톨릭대 의과대학), 차승현(국가생명윤리정책원), 차정희(서울대병원), 최병문(서울아산병원)

IRB 지속 심의 (continuing review) 주기 완화 정책과 윤리적 담론

가톨릭대학교 생명대학원
임상연구윤리학과 전공책임교수

최병인

들어가며

2023년 5월 19일 국제의약품규제조화위원회(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 이하 'ICH')는 임상시험관리기준(Good Clinical Practice, 이하 'GCP')의 E6(R3) 공청용 개정 초안¹을 제시하였다. 개정(안) 내용 중에는 IRB(Institutional Review Board, 이하 'IRB')의 지속 심의 주기를 '최소 1년에 한번' 수행하도록 하는 의무 심의 기한 내용을 삭제하는 개정안을 제시하였다.

표 1. ICH/GCP E6 (R3) 심의 기한 개정 내용 비교

ICH/GCP E6 (R2) 3.1.4. ²	ICH/GCP E6 (R3) 1.1.4. ³
The IRB/IEC should conduct continuing review of each ongoing trial at intervals appropriate to the degree of risk to human subjects, <u>but at least once per year.</u>	The IRB/IEC should conduct continuing review of each ongoing trial at intervals appropriate to the degree of risk to participants.

이는 다양한 임상시험을 수행하는 의뢰사(제약/의료기기/생물학적제제 제조회사) 및 임상시험실시기관의 행정적 부담을 감소하고 '효율성(efficiency)'을 증진하고자 하는 목적으로, 해당 국가의 법률적 규정이나 기관의 연구 환경을 고려하여 지속 심의 주기를 정할 수 있도록 다소 포괄적인 방향을 제시한다고 볼 수 있다.

국제의약품규제조화위원회(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)

ICH는 국제적으로 의약품 허가·관리 규정의 통일·표준화 및 과학화를 도모하기 위한 목적으로 설립된 국제협력 기구이며, 한국 식품의약품안전처(이하 '식약처')는 2016년부터 ICH 총회 규제당국 회원으로 가입하여 가이드라인 개발 활동 및 한글 가이드라인을 발간하고 있다. ICH/GCP E6 (R2)에서 언급한 지속 심의는 임상시험 대상자에게 미치는 정도에 따라 적절한 심의 주기를 정하여 수행하고, 대상자에게 미치는 위해 정도 여부와 상관없이 최소 1년에 한번은 지속 심의를 통해 대상자의 안전과 권리 보호를 위한 IRB의 주기적인 점검 의무 사항을 부과하고 있다.

¹ICH HARMONISED GUIDELINE GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP) E6(R3). Draft version Endorsed on 19 May 2023. Currently under public consultation.

²https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

³https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_DraftGuideline_2023_0519.pdf

‘효율성’을 근거로 인간대상 연구에서 지속 심의 기준을 완화하는 제도의 변화에 대해 정부나 기업의 입장이 아닌, 대상자의 안전과 권리 보호라는 IRB 역할의 본연의 입장에서 살펴보고자 한다. 아울러 미국의 연방정부도 Common Rule을 주관하는 보건부(Department of Health and Human Services, 이하 ‘보건부(DHHS)’와 식약청(Food and Drug Administration, 이하 ‘FDA’)은 지속 심의에 대한 정책을 왜 다르게 채택하고 있는지 살펴보면, 향후 우리의 정책과 방향에 대한 윤리적 숙고가 필요한 이유를 제시할 것이라 생각한다.

미국의 Common Rule

2018년 전면 개정된 미국 Common Rule(2018 Requirements⁴⁾의 내용 중에는 초기심사에서 ‘신속 심의 대상’인 과제이거나 중재활동이 더 이상 포함되지 않는 단순 데이터 분석의 연구인 경우 **지속심의 면제**를 허용하였다. 전면 개정의 명분⁵ 중 하나는 연구의 **행정 부담 감소를 통한 효율성 증진**으로 제시하였다.

45 CFR §46.109. (IRB review of research)⁶

- (f)(1) Unless an IRB determines otherwise, **continuing review** of research is **not required** in the following circumstances:
- (i) Research eligible for expedited review in accordance with §46.110;
 - (ii) Research reviewed by the IRB in accordance with the limited IRB review described in §46.104(d)(2)(iii), (d)(3)(i)(C), (d)(7), or (d)(8);
 - (iii) Research that has progressed to the point that it involves only one or both of the following, which are part of the IRB-approved study:
 - (A) Data analysis, including analysis of identifiable private information or identifiable biospecimens, or
 - (B) Accessing follow-up clinical data from procedures that subjects would undergo as part of clinical care.

미국의 Common Rule은 정부가 수행하거나 연구비를 지원하는 인간대상 연구에서 대상자의 안전과 권리 보호를 위하여 1991년 채택한 각 ‘**연방정부간의 공통적용 연방규정**(45CFR46. Subpart A.)’이다. 미 연방정부 기관의 하나인 보건부(DHHS)가 주도하고 벨몬트 보고서(Belmont Report)라는 윤리적 원칙을 적용하는 연방규정으로서 이 규정을 채택하는 연방정부 기관이 판단하여 각 연방기관별로 따로 규정(code of Federal Regulation: CFR)을 제정하지 않고 보건부의 규정을 Common Rule의 형식으로 채택하거나, 각 기관의 필요에 따라 다른 규정을 제정할 수도 있다⁷. 따라서 **Common Rule을 채택하지 않은 FDA** 같은 기관이나 국민의 세금이 연구자가 아닌 개인이나 기업의 연구는 원칙적으로 이 규정을 적용 받지 않는다⁸.

참고로 우리나라 「**생명윤리 및 안전에 관한 법률**(이하 ‘생명윤리법’),에서는 인간대상연구를 수행하기 전에 기관생명윤리위원회(IRB)의 심의 규정(법 제15조)과 인간대상 연구계획서의 윤리적·과학적 타당성에 대한 기관생명윤리위원회(IRB)의 기능(법 제10조)을 제시하고 있지만, **지속 심의 관련 규정은 별도로 없는 실정**이다.

미국 FDA의 임상시험대상자보호 정책을 위한 지속 심의 주기 및 면제 불가

임상시험 대상자 보호(Protection of Human Subjects)를 위한 미국 Food and Drug Administration (이하, 미 ‘FDA’)의 IRB 기준은 1981년⁹ 처음 발표되었다. Common Rule과는 달리 미 FDA는 IRB 지속 심의 근거 (21 CFR § 56.109.)를 두고 있으며 위험 정도에 따라 최소 1년에 한번(21 CFR 56.108(a)) **지속 심의를 수행하도록 그 주기를 의무화**하고 있다.

이 기준의 적용 범위는 국민 건강에 영향을 주는 FDA 허가대상 임상시험 (의약품, 의료기기, 생물학적 제제 등)이며, 임상시험과정을 관리·감독하고 최종적으로 국민의 건강과 안전에 대한 책임을 위한 목적으로 해당 규정이 운용된다. IRB에게 지속 심의라는 감독 체계를 통하여 대상자의 안전과 국민의 보건을 우선 고려하고 있어 세금으로 운영되는 정부기관과 지원 연구비의 효율성을 고려하는 Common Rule과는 정책 이념적 방향을 확고하게 달리하고 있다.

이 규정은 국내에서 실시하는 모든 미 FDA 허가용 임상시험에 적용된다는 점을 유의할 필요가 있다. 하지만 세부 절차에 대해서는 해당 기관의 IRB 표준운영지침으로 마련하도록 구체적인 기준을 제시하지 않고 있으며, Common Rule에서 적용하는 사회행동과학 연구나 자동차 자율주행시험 등 일반 인간대상연구는 적용 대상이 아니다.

⁴45 CFR §46.109 IRB review of research. unless an IRB determines otherwise, **continuing review** of research is **not required** in the following circumstances: (i), (ii), (iii)

⁵The Rationale for Modernizing the Common Rule, Executive Summary Purpose of the Regulatory Action, Federal Register / Vol. 82, No. 12 / Thursday,

⁶January 19, 2017 / Rules and Regulations. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2017-01-19/pdf/2017-01058.pdf>

⁷2019년 현재 Common Rule을 채택하고 있는 미국 연방정부기관은 20개 기관이다. <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/regulations/common-rule/index.html>

⁸Common Rule. §46.101 To what does this policy apply?, <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/regulations/45-cfr-46/revised-common-rule-regulatory-text/index.html>

⁹Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors IRB Continuing Review after Clinical Investigation Approval

표 2. 미 FDA와 Common Rule의 IRB 지속 심의 정책 차이

U.S. FDA	Revised Common Rule (Jan. 21, 2019)
An IRB shall conduct continuing review of research covered by these regulations at intervals appropriate to the degree of risk, but not less than once per year , and shall have authority to observe or have a third party observe the consent process and the research ¹⁰ . Under 21 CFR 56.108(a)(2) and 56.109(f), the IRB must determine the frequency of continuing review for each clinical investigation to ensure the continued protection of the rights and welfare of research subjects ¹¹ .	For new studies determined to qualify for exempt or limited IRB review under the revised Common Rule, continuing review requirements do not apply. Continuing Review for existing and ongoing studies approved prior to January 21, 2019 (pre-2018 Common Rule)

미국 FDA와 탈리도마이드 시판 허가 거부

탈리도마이드(thalidomide)는 1957년 독일 그뤼넨탈(Grünenthal GmbH) 제약사에서 개발한 신경안정제였지만, 임산부들의 입덧을 완화하는데 효과가 있다는 소문이 나면서 처방전 없이 구매할 수 있는 약이라 유럽에서 선풍적인 인기를 끌었다. 하지만 그 부작용으로 시판 후 5년간 약 1만명 이상의 기형아가 태어나는 사회적 참사가 발생하였다.

이 약품의 미국 FDA 시판 허가 담당자 켈시(Dr. Frances Oldham Kelsey) 박사는 안전에 관한 추가의 실험자료 요청 등 시판 허가를 보류하여 미국내 탈리도마이드 부작용으로 인한 피해를 최소화한 공로를 인정받아 1962년 케네디 대통령으로부터 훈장(그림 1)을 받았다.

탈리도마이드 사건은 미 FDA로 하여금 Common Rule을 채택하지 않고 별도로 **FDA 자체의 '대상자 보호규정(21CFR50)'**과 **'IRB 규정 (21CFR56)'**을 운용하는 **명분과 자긍심**을 부여하고 있다고 본다.



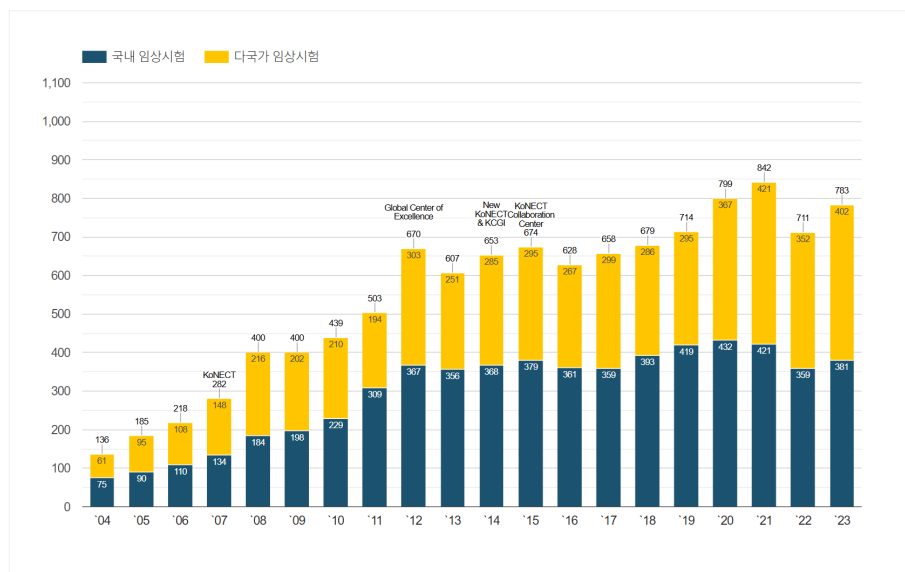
그림 1. 케네디 대통령과 켈시박사.
출처: Images from the History of Medicine (IHM)

시험대상자의 안전 및 권리 보호 강화를 위한 임상시험실시기관의 실태조사 및 미 FDA의 국내 실사

우리나라가 임상시험관리기준(KGCP)을 도입한 1995년 이래, 국내에서 수행되는 임상시험의 증가는 괄목한 수준이며, 임상시험 계획의 윤리적·과학적 타당성 심의 평가제도에도 놀라운 발전을 이루었다. 이는 2000년 이전 주로 '시판후 사용성적조사(Post Marketing Surveillance, PMS)' 중심의 후기 임상시험 단계(late phase)에서 제1상 임상시험(phase 1 trials)을 포함한 초기 단계(early phase)의 임상시험 및 해외 제약사의 다국가/국내 허가용 임상시험 의뢰의 증가 추세로 2004년부터 2023년 식약처에서 승인한 현황의 추이로 확인할 수 있다(그림 2).

전체 임상시험계획 승인현황(2004~2023)

단위 (건)



국내 임상시험: 제약사 등이 의약품을 개발하여 국내에서 실시하는 임상시험
다국가 임상시험: 제약사 등이 의약품을 개발하여 한국을 포함하여 2개국 이상에서 실시하는 임상시험
Source: 식약처, 임상시험계획 승인현황, 2023, KoNECT 재가공

그림 2. 국내 임상시험 식약처 승인 현황(2004~2023)¹²

¹⁰ 21CFR56. IRB review of research.

¹¹ Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors IRB Continuing Review after Clinical Investigation Approval (Feb. 2012)

¹² <https://www.konect.or.kr/kr/pages/participate/localClinicalStatus.do>

임상시험은 위험 단계에 따라 적용되는 조치 수준을 조정하여 자원을 효율적으로 배분하고 고위험 영역에 더 많은 주의가 필요하다. 식품의약품안전처 임상정책과에서는 의약품 임상시험 실태조사의 투명성·신뢰성 확보 및 임상시험 수준 향상을 위하여, 임상시험 실시기관에 대한 주기적인 점검을 통해 대상자의 안전 및 자료 신뢰성 향상을 위한 의약품 임상시험 실태조사의 기본계획¹³을 매년 초 발표한다.

미국 FDA의 한국 임상시험 실사자료 데이터 (그림 3. 한국 연도별 허가용 임상시험 실사 결과)에서 볼 수 있듯이, 2000년 이후 지속적인 실사의 횟수 증가와 함께 심사결과, 임상시험실시기관의 '자체적인 개선 필요(Voluntary Action Indicated, VAI)'와 심각한 미준수 단계인 '행정처분필요(Official Action Indicated, OAI)'도 증가하고 있으며 COVID-19으로 인한 2020년 이후의 활동 감소를 감안하면 2024년 3월말 현재 4건의 행정처분과 15건의 '자체 개선필요' 조치가 있었다.

이는 국내에서 시행되는 미국 FDA 허가신청용 임상시험의 경우, Common Rule이나 ICH/GCP가 아닌 FDA의 규정(21 CFR 50/56)을 준수하여야 한다는 의미이다. 즉, 미 FDA 허가용 임상시험 실시기관은 적어도 지속심의의 면제 또는 완화(선택적)가 허용되지 않는다는 것이다.

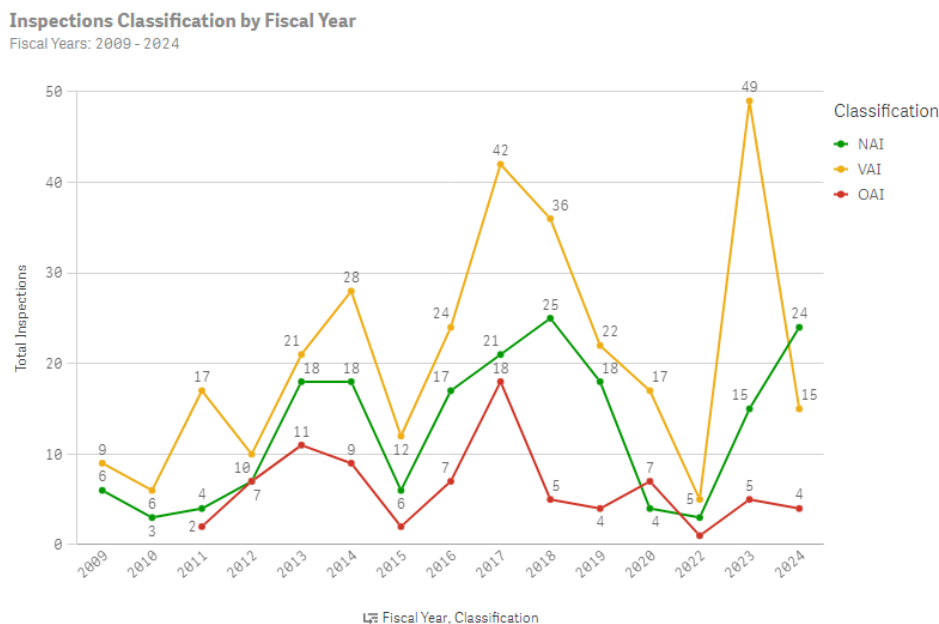


그림 3. 한국의 연도별 허가용임상시험 실사 결과

¹⁴Classification: No Action Indicated (NAI), Voluntary Action Indicated (VAI), Official Action Indicated (OAI)

나가며

의약품과 의료기기의 허가 요건을 국가 상호간 통일하고, 허가의 행정적 효율성을 목적으로 개설된 ICH는 기구의 명칭(full name)이 'International Conference on Harmonization of **Technical Requirements for Pharmaceuticals** for Human Use' 이다.

즉, 이 ICH의 기본 목적은 기구의 명칭에서 보여주듯이 의약품의 시판허가 규제를 효율적인 측면에서 통일화하려는 목적으로 설립되었다.

대상자 보호 보다는 제품의 허가 획득과 시판에 있다면 미국과 같이 **국가간 효율성의 필요성은 인정하되, 자국민의 안전과 권리 보호에는 보다 적극적인 감시 체계를 유지하는 정책을 우선으로 고려되어야** 한다는 의견이다.

미국의 Common Rule과 ICH/GCP는 '효율성'이라는 이유로 지속 심의의 조건 완화 또는 면제를 주장하는 반면, 미국민의 보건을 맡고 있는 미 FDA는 지속 심의에 대한 기존 의무를 그대로 유지하고 있다. 한편, 우리나라 생명윤리법은 약사법과는 달리 한 번 승인된 인간대상연구에 대한 구체적 지속 심의 근거 규정은 없다. 단지 전반적인 관리감독 의무(법 제10조)만 부과하고 있다.

IRB 존재의 이유는 전 세계가 동일하다. "대상자의 안전과 권리보호"를 목적으로 임상시험 계획을 심의하고 존재하여야 하는데 반대하는 사람은 없다는 오늘 날 아이러니컬한 사회적 공감대 속에서, 매년 수행하도록 규정한 지속 심의 주기 의무를 해당 국가 및 기관의 규제 환경에 맞게 구체적인 사항은 IRB 가 기준과 절차를 마련하여 운영할 수 있도록 포괄적인 방향의 개정된 기준을 적용하려면, 고위험 임상시험 계획서의 신규 심의 시 대상자의 안전 및 보호 관리를 위한 지속 심의 주기, 기관의 정기적인 모니터링, 주무관청의 실사를 통한 점검 등의 추가적인 관리방안 마련을 검토해야 한다고 본다.

윤리와 법률이 혼동되거나 혼용되는 우리나라에서는 '**합법적이면 윤리적**'이라는 **논리적 오류**와 '**법에서 금지하지 않으면 허용**'된다는 **윤리적 오류**에서 벗어날 지혜와 사회적 담론이 필요하다고 본다.

¹³ 2024년 의약품 임상시험 실태조사 계획. 2024.2. 식품의약품안전처

¹⁴ USFDA Data Dashboard : <https://datadashboard.fda.gov/ora/cd/inspections.htm>