

KAIRB Issue Letter No.2



발행처: (사)대한기관윤리심의기구협의회

발행인: 정중우

편집위원회: 정책위원회

· 정책위원회 위원장/간사: 배균섭(서울아산병원)/유소영(서울아산병원)

· 정책위원회 위원: 구영모(서울아산병원), 김성환(성빈센트병원), 노양희(세브란스병원), 백수진(국가생명윤리정책원), 서동인(서울대학교병원), 신임희(대구가톨릭대의료원) (가나다 순)

Copyright ©2021 (사)대한기관윤리심의기구협의회(KAIRB). All Rights Reserved

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

회의진행법과 Robert's Rules of Order

KAIRB 정책위원회

IRB 활동을 원활히 하기 위해 회의 진행을 잘 하는 것이 필요하다. 회의 진행은 진행자의 리더십에 달려있다고 일견 오해할 수 있으나, 회의의 목적이 (편향되지 않은 합리적 결론을 도출하고 그 과정에서 우려되는 갈등의 최소화하는 것)에 있는 만큼 회의체 구성원 모두가 Robert's Rules of Order (이하 RR)에 담긴 정신에 대해 숙지할 필요가 있다. 이에 간단히 회의진행에 관련한 몇 가지 사항을 Robert's Rules of Order를 참고하여 정리해보고자 한다.

영국에서는 다른 나라에 비해 일찍 의회정치가 발달하였고, 미국의 Thomas Jefferson이 의회 논쟁을 효율적으로 하기 위해 'A Manual of Parliamentary Practice (1801)' 같은 문서를 만들었다. 1876년에는 Henry Robert 장군이 이것과 Cushing의 교본, Wilson's Digest 등 당시의 여러 문헌들에 기초하여 의회뿐 아니라 모든 단체에 적용할 수 있는 일반적인 회의규칙으로 'Robert's Rules of Order'를 만들었고, 이것이 서구에 널리 퍼져 있다. 반면에 한국에는 대부분의 사람들에게 아직도 생소한 것이 사실이다.

IRB와 RR이 가정하고 있는 회의는 약간의 차이가 있다. RR에서는 모든 발표자가 자신이나 자신이 대리하는 회원의 이익과 권리를 지키기 위해 논쟁(debate)하고, 회의의 결과를 공개하는 것을 가정하고 있다. IRB는 회원총회, 대의원총회와 같은 일반적인 회의체라기보다는 이사회에 더 가까운 '위원회'이다. 따라서, IRB 회의는 RR이 가정하고 있는 논쟁이라기보다는 토의, 토론(discussion)에 가깝고, 자신(또는 자기가 대리하는 집단)의 이익이라기 보다는 제3자의 연구계획서에 대한 심의(review and judgement)를 목적으로 하며, 자유로운 비판과 토론을 위하여 회의록을 공개하지는 않는 것이 원칙이다. 물론 IRB의 감시기관은 이 회의록을 절차에 따라 열람할 수 있다. 어떻게 보면 '윤리적, 과학적이고 공정한 심의'라는 서비스를 제공하는 기관이라고도 볼 수 있다. 이러한 중요한 차이에도 불구하고 RR은 IRB 회의 진행에 매우 유용하고도 중요한 원칙들을 제시하고 있다.

RR의 원칙을 IRB 회의에 맞게 수정하자면 다음과 유사할 것이다.

- i) 다수의 의사에 따라 결정한다.
- ii) 소수의 의견도 경청하여야 하고, 존중되어야 한다.
- iii) 참석한 개개인의 발언권리가 침해되어서는 안된다.
- iv) 불참한 사람 또는 연구자의 권리가 침해되어서는 안된다.

위의 목적을 위해 대체로 다음의 규칙이 도출될 수 있을 것이다.

1. 모든 위원은 동등한 권리를 갖는다. 회의 참석, 발언, 투표 등
2. 회의정족수가 준수되어야 한다.
3. 일반적인 안건은 출석(재석) 과반수로 결정한다.
4. 한 번에 하나의 안건을 심의한다.
5. 안건은 충분히 토의되어야 한다. 안건발표, 질의/응답 등이 아닌 찬반의견에 대한 발언횟수와 발언 시간은 규정에서 정하거나 의장이 제한할 수 있다.
6. 한 번 결정된 사항은 같은 회의에서 다시 심의하지 않는다 (일사부재의의 원칙). 하지만, 규칙을 위반한 무효 의결이거나, 재심의 동의를 가결되면 가능하다.
7. 다른 위원의 개인적인 사항에 대한 발언은 금지된다. 다른 위원의 발언의 의도나 개성 등은 논의의 대상이 아니다.

현재 RR은 12판까지 나와 있으며, 1915년 판(4판)은 public domain으로서 누구나 무료로 볼 수 있고 비영리적 목적으로 사용할 수 있다. 한국어 번역판은 시중에서 찾기 어려운데, 한국회의법 학회의 9판 번역본이 '로버트 회의진행법(633쪽, '이라는 이름으로 국회도서관에만 소장되어 있는 상태이다. 일반인은 이것을 보려면 국회를 직접 방문하는 번거로움이 있으므로 시중에 판매되는 '표준 회의진행법 교본(증보판, 2021)'을 참고하면 좋을 것이다.

참고문헌

- 1) Robert HM. Robert's Rules of Order. 1915. <https://robertsrules.org/robertsrules.pdf>
- 2) Robert III HM, Honemann DH, Balch TJ et al. Robert's Rules of Order Newly Revised. 12th ed. Public Affairs. 2020.
- 3) 한국회의법학회. 로버트회의진행법 (9판 번역본). 2001.
- 4) 한국회의법학회. 표준 회의진행법 교본. 증보판. 2021.

국가 중앙 IRB, 지역 IRB, 공동 IRB, 위탁 IRB 등과 개별 IRB의 자율성에 대하여

KAIRB 정책위원회

이전부터 개별IRB가 동일한 protocol을 각자 심사하는 것에 따른 비효율성 문제가 많이 지적되어 왔으며 (특히 sponsor가 IIT를 하는 연구자들로부터), 특히 최근의 Covid-19 사태로 인하여 임상시험의 시급한 진행이 필요하여 좀 더 논의가 진행되었다.

미국과 같이 지리적으로 매우 넓고, 다양한 인종, 언어, 문화적 배경을 가진 나라에서는 동일한 임상시험 계획서라 할 지라도 IRB에 따라서 다른 판단을 내리는 것이 충분히 가능하므로 기관별로 IRB를 두어야 할 것이다. 하지만, 우리 나라는 동일 법체계하에 있고, 지리적으로도 매우 가까운 편이며, 동일한 언어를 사용하고 정서적으로도 매우 균질한 편으로서, IRB에 따라서 서로 다른 판단을 내리는 경우가 상대적으로 적다. 이것은 공동IRB의 한 근거가 될 수도 있을 것이다.

모든 것이 완비되지 않은 현시점에서는 중앙 IRB는 초기 심의, 중요한 변경 심의, 지속 심의, SAE 보고 등을 심의하고 개별 IRB에 이를 전달하며, 개별 IRB는 중앙 IRB에서 처리하지 않는 사항들과 SAE 보고 등 해당기관에서 신속히 꼭 알아야 하는 심의 등을 수행하는 것이 실용적일 것이다.

하지만, 이러한 역할분담을 하더라도 개별 IRB의 기존 자율성을 침해하는 것은 바람직하지 않다. 따라서, 공동이나 중앙IRB의 결정사항이라 할 지라도, 개별 IRB가 단순히 승인된 과제로 등록하는 절차(registration as approved)만 밟고, SAE 보고 등을 관리(management)할 것이 아니라, 개별 IRB가 필요하다고 판단하면 '정규심의권' 등을 부여하는 것이 합당하다고 보인다. 현재 병원장(기관장)이 이미 거부권을 가진 상태에서, IRB에는 그것을 부여하지 않는다는 것은 비정상적으로 보인다.

즉, 중앙 IRB/공동 IRB에서 승인한 계획서일지라도 개별 IRB는 이에 대한 거부권(물론 정당한 사유가 있어야 하며, 그 사유를 관계자들에게는 고지하여야 한다.)이 있어야 하며, 등록 또는 신속심의 과정에서 정규심의가 필요하다고 판단되는 경우 그 개별 IRB에서 정규심의를 실시할 수 있어야 개별 IRB의 권한이자 자율성을 침해하지 않을 것으로 보인다.

임상시험 관련 용어에 관한 소고

KAIRB 정책이사 배균섭(울산의대 서울아산병원)

미국 National Institutes of Health(NIH)는 임상시험(clinical trial)을 다음과 같이 정의하였다. (<https://grants.nih.gov/policy/clinical-trials/definition.htm>).

A research study in which one or more human subjects are prospectively assigned to one or more interventions (which may include placebo or other control) to evaluate the effects of those interventions on health-related biomedical or behavioral outcomes.

위 문장을 핵심용어만을 간추려 번역하자면, “사람을 **전향적으로 중재**방법에 배정하여 **의학적** 또는 행동 **결과**에 미치는 **효과**를 평가하는 **연구**”라 할 수 있겠다.

의약품임상시험관리기준(KGCP)에 따르면, 임상시험을 다음과 같이 정의하고 있다.

임상시험용의약품의 안전성과 유효성을 증명할 목적으로, 해당 약물의 약동·약력·약리·임상적 효과를 확인하고 이상반응을 조사하기 위하여 사람을 대상으로 실시하는 시험 또는 연구를 말한다.

법률의 경우에는 해당 법률내에서 사용된 용어의 뜻을 명확히 하기 위해 좁지만 위와 같이 정의하는 경우들이 있다. 하지만, 일선에서 교육하는 입장에서는 위와 같이 한정해서는 곤란하고, 혹자는 KGCP상에 정의된 것이 아니면 모두 임상시험이 아니라고 판단할 수 있으므로, 학계나 병원에서 통용될 수 있으며 좀 더 구체적인 정보를 담고 있는 다음과 같은 정의를 생각할 수 있다.

직접 인간을 대상으로 의학적 방법(질병의 치료, 진단, 예방, 건강증진을 위한 약물요법, 수술법, 의료기기/기구, 행동요법 등)의 특성(안전성, 유효성, 약리학적 특성 등)을 탐색 또는 확증하고자 미리 정해진 프로토콜에 따라 수행하는 임상연구의 일종

학자에 따라서는 후향적 연구(retrospective study)나 인체유래물 연구라도 의학적 수단에 대한 연구라면 임상시험으로 넓게 분류할 수도 있겠으나, NIH의 정의와 부합하게 하자면 위의 정의가 좀 더 적절해 보인다. NIH정의와의 차이는 중재(intervention)을 의학적 수단(medical methods)로 수정했다는 것이다. 이는 치료뿐 아니라, 진단, 예방, 건강증진을 목적으로 하는 수단(tool, methods)도 일반적으로 모두 임상시험의 범주에 포함시키기 때문이다. 또한 NIH 정의에는 효과(effect on outcomes)를 평가하기 위한 것으로 하였는데, 이를 ‘특성을 탐색 또는 확증’으로 변경하였다. 초기 임상시험에서는 효과나 가설이 명확하지 않는 경우도 흔하며, 평가라고 하면 대부분 통계적 검증을 떠올리기 때문에, 실재로는 연구 숫자로는 과반을 차지하는 탐색목적의 임상시험을 반영하기 위해서이다. 또한 기술적 요건으로 반드시 필요한 프로토콜(다자간의 합의된 약속/계획이라는 의미로서 계획서로만 번역하기에는 부족해 보인다.)을 정의에 포함시켰다. 마지막으로 NIH정의에는 ‘연구’라는 더 큰 범주로 정의하였는데, (이와 같은 방식을 類와 種差에 의한 정의라고 한다.) 이보다는 ‘임상연구’라는 좀 더 가까운 용어를 사용하는 것이 바람직하다고 생각한다. 비유하자면 삼각형을 ‘각이 3개인 도형’으로 정의하기 보다는 ‘각이 3개인 다각형’으로 정의하는 것이 좀 더 바람직한 것과 같다.

그러면 임상연구(clinical research)에 대한 정의도 필요한데, 위의 임상시험 정의에 포함되지 않은 후향적 연구, 전향적 관찰 연구, 질병의 자연사 연구, 유병률/발생률 등에 대한 역학연구, 인체의 병태생리 연구를 모두 포괄해야 할 것이어서 다음과 같이 간략히 정의할 수 있을 것이다.

의학적 현상(인간의 질병, 건강상태)과 관련하여 직접 인간을 대상으로 하거나 인체로부터의 물질 또는 관련 기록을 이용한 연구

여기에서 직접(directly)란 절차상 대면하거나 소통하여 채혈, 질문/응답을 구하는 과정이 포함된 것을 말한다.

임상연구와 유사한 용어로 인간연구(human research)나 의학연구(medical research)가 있다. 인간연구란 그 대상이나 ‘인간’이라는 것에 초점을 맞춘 용어이고, 의학연구는 의학적 현상이나 방법을 대상으로 하는 연구로서 이들은 모두 포함관계에 있다. 가장 포괄적인 것부터 나열하자면 다음과 같다.

인간연구 ⊃ 의학연구 ⊃ 임상연구 ⊃ 임상시험

Human research ⊃ medical research ⊃ clinical research ⊃ clinical trial

좀 더 일반적인 용어이자 위 정의에 사용된 용어들의 정의를 사전에 참조하여 정의하자면 다음과 유사할 것이다.

연구(Research): 어떤 대상이나 주제에 대한 미지의 사실을 합리적인 수단을 사용하여 알고자 하는 체계적인 노력
(systematic efforts to know unknown facts of certain object or subject by rational methods)

학문(Discipline, Study): 어떤 분야나 주제에 대하여 체계적인 지식
(systematic knowledge on an area or subject)

의학(Medicine, Medical Science): 질병을 치료, 진단, 예방하거나 건강을 증진시키기 위한 학문
(study on disease treatment, diagnosis and prevention, or health promotion)

의학적 현상(Medical Phenomena): 질병 또는 건강과 관련된 현상
(phenomena related with health or disease)

의학적 방법(Medical Methods): 의학에서의 약물요법, 수술법, 의료기기/기구사용법, 행동요법 등의 모든 방법
(pharmaceutical, surgical, instrumental/device, and behavioral methods of medicine)

프로토콜(Protocol): 다자간에 합의한 계획 또는 그 문서
(a plan or its document agreed among involved persons)

어떤 용어의 정의는 어느 한 사람만의 주장으로 성립될 수 없으며, 여러 사람들의 논의와 토론에 의해서 정하는 것이 바람직하다.
이에 많은 분들의 열린 토론을 기대하며 소고를 마친다.

혼동하기 쉬운 용어

KAIRB 정책위원회

* 선정/포함/제외 기준 (Selection/Inclusion/Exclusion)

임상시험계획서 내에는 selection criteria(선정기준)이 있고, 선정기준 내에 다시 포함기준(inclusion criteria)과 제외기준(exclusion criteria)이 있다. 하지만, 현행 규정상 용어는 selection과 inclusion 모두 '선정'으로 번역하고 있다. 어떤 사람은 selection은 '선정'이 아니라 '채택'으로 번역하면 된다고 하였으나, 국어사전의 의미는 거의 동일하다. 대체로 inclusion criteria는 크게 보아 포함시키는 기준이고, exclusion criteria는 이미 포함된 사람 중에 세부적으로 보아 제외시켜야 할 기준이다.

예를 들어, 특정 진단명을 만족시키는 사람은 모두 포함시키되, 특정 조건(예를 들어, 신장기능에 장애가 있는 경우 등)을 가진 사람은 여기에서 다시 제외시킨다는 의미이다. 나이기준은 논리적으로 보면 포함기준에 넣을 수도 있고, (여집합을 써서) 제외기준으로 할 수도 있지만, 통상 포함기준에 쓴다.

* 가명 vs. 익명

생명윤리 및 안전에 관한 법률에서는 '익명화'의 개념 속에 가명화와 익명화를 모두 포함하고 있다. 반면에 '개인정보보호법' 및 '보건 의료 데이터 활용 가이드라인(이하 가이드라인)'에는 가명과 익명의 개념을 구분하여 사용하고 있다. 또한 새로 나온 가이드라인에는 연구자는 정보처리자가 될 수 없으며, 별도로 정보처리자를 둘 것을 명시하고 있다.

가명정보와 익명정보의 가장 큰 차이는 원정보로 복구 가능성 여부이다.

가명정보는 정보처리자(연구자가 아님)가 추가정보(가명정보 생성시 생성된 정보로서 별도로 보관하여야 함. 예를 들어, matching table이나 특정 algorithm)를 이용하여 원정보를 복구하는 것이 기술적으로 가능하다. (연구자는 당연히 이러한 복구나 역추적 작업을 해서는 안된다.)

반면에 익명정보는 익명처리시 개인식별 정보를 완전히 삭제하거나 ID를 재부여하더라도 (일련번호가 아닌) 무작위로 부여하고, matching table이나 특정 algorithm이 추후 존재하지 않게 함으로써, 정보처리자를 포함한 누구라도 원정보로의 복구를 불가능하게 한 것을 말한다.

* 안전성(safety) vs. 안정성(stability)

안전성은 위해의 가능성이 낮은 것을 의미한다. 이상반응(부작용, 유해반응)이 적게 발생하는 것은 안전성을 보여주는 것이지 안정성을 보여주는 것은 아니다. 반면에 안정성은 물질이 물리화학적으로 변하지 않는 것을 의미한다. 어떤 물질이 상온에서 안정성이 없어서 저온 또는 극저온에서 보관해야 하는 경우가 있다. 임상시험에서는 안전성을 주로 보는 것이고, 안정성이 주 관심사는 아니다. '망원경'을 '만원경'이나 '마난경'으로 발음하는 분들이 있는데, 단순한 발음의 문제라고 보기도 하지만 피해야 할 것이다.

* 최대효과(Efficacy) vs. 효과성(Effectiveness, 유효성)

Efficacy는 일단 약이 체내에 들어간 경우에 얻을 수 있는 최대 효과(maximal achievable effect)를 의미한다. 반면 effectiveness는 환자의 비순응(noncompliance), 탈락(drop-out), 투약오류 등 실제 진료환경에서 발생할 수 있는 여러 경우를 감안해서도 효과가 있는지(우월성 또는 비열등성)를 보는 것이다. 따라서, 효과성은 주로 '있다'와 '없다'의 이분성으로 판단된다. 반면에 efficacy는 최대효과이므로 연속형 변수로 표현되는 경우가 많다. 이와 또 헷갈리는 용어로 potency(현재 적절한 한글번역이 없다)가 있는데, 이는 동일한 효과를 얻는데 필요한 약물용량(또는 농도)이 얼마나 적은가를 나타내는 약리학적 지표일 뿐이다. 하지만, 엄밀한 의미로 사용되지 않을 때는 potent하다고 하면, 단지 '강력(strong)'하다는 것을 의미해서 efficacy와 potency의 복합적인 의미를 나타낸다.

*** 내성(Tolerance) vs. 내약성(Tolerability)**

약이 더 이상 효과가 없어지는 현상을 내성이라고 하고, 인체가 약물에 견디는 성질을 내약성이라고 한다. 따라서, 제 1상 임상시험에서는 tolerance(내성)가 아니라 tolerability(내약성)를 보게 되는 것이다. 많은 마약의 경우에 같은 용량을 주었을 때 약의 효과가 차츰 줄어들기 때문에 점점 더 많은 용량을 주어야 하는데, 이는 내성이 발현되었기 때문이다. 항생제가 더 이상 듣지 않게 되는 경우나 인슐린이 더 이상 효과가 없어지는 경우에는 내성이라고 표현하는 경우도 있는데, 이보다는 저항성(resistance)이라고 표현하는 것이 좀 더 정확하다.

*** 위험(Risk) vs. 이익(Benefit, 편익)**

위험(risk)은 probability of harm(상해의 가능성)인 반면에 benefit에는 확률의 개념이 없다. 논리적으로 엄밀히 말하자면 위험의 반대는 probability of benefit이 된다. 하지만, 위험과 저울질하는 이익은 가능성으로 따지지 않고, 실제 (거의 확실하게 또는 높은 확률로) 받게 되는 것만을 따지게 된다.