

KAIRB Issue Letter No.5



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 ©2022 (사)대한기관윤리심의기구협의회(KAIRB)

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.

임상시험의 ‘성공’에 대한 취약성

서동인(서울대학교병원 소아청소년과, KAIRB 정책위원)

중앙 IRB가 생기고, 코로나-19 백신과 치료제 관련 임상시험이 한창 진행 중이다. 해당 임상시험이 IRB에 상정되던 날 우리나라 주요 뉴스는 해당 소식을 대서특필 했다. 우리도 백신을 자체 개발하는 제약 강국이 되었다는 때이른 덕담을 ‘심의 단계에서’ 정부 관계자가 이야기하기도 했다.

임상시험은 통해 새로운 지식을 창출하고, 정책 결정에 기여할 수 있으며, 그 자체가 막대한 시장으로 고용을 창출하고 기반 산업의 발전을 견인할 수 있다. 일부 제약사는 임상시험을 리베이트의 한 형태로 활용하기도 한다. 임상시험은 막대한 비용 지출을 요하지만 성공하면 더 큰 부를 창출할 수 있기에 제약회사 입장에서 임상시험의 성패에 회사의 명운을 걸기도 한다.

임상시험에서 취약성은 그동안 시험대상자에게 주로 고려되어 왔다. 취약한 대상자는 임상시험 참여 단계에서 스스로를 보호하기 위해 활용할 수 있는 가장 강력한 보호장치인 ‘동의과정’을 합리적으로 행사하지 못하는 경우가 많다. 특히 치료적 임상시험에서 연구 대상자는 해당 의약품/의료기기가 그들의 병을 완치시키거나 혹은 좋은 상태를 오래 유지하는 직접적 치료효과를 기대하고 참여한다. 무엇보다도, 자가로 비용을 지불하더라도 구할 수 없는, 이론적으로는 매우 적합한 치료 수단에 노출될 수 있으며, 운이 좋으면 약이 허가를 받아 상용화되기 전까지 무상으로 시험약을 계속 제공받기도 한다. 건강한 대상자가 참여하는 1상 임상시험에서는 경제적 보상이 이익의 주된 항목이 되기도 한다.

그럼 시험자는 왜 임상시험을 수행하는가? 구체적으로 설문조사를 하여 취합한 자료는 없지만, 임상시험을 진행해보면 부수적으로 얻는 이익이 많다. 첫째, 약제의 사용 경험을 통해 최신 지견을 실제로 접해볼 수 있다. 운이 좋아 결과가 좋고 가장 많은 대상자를 등록한다면 영향력지수가 매우 좋은 저널에 주저자로 참여할 기회가 생기기도 한다. 경제적 지원을 받아 연구 인력의 지원을 받을 수 있고, 기관에 지출하는 간접비가 큰 경우 직간접적인 인센티브가 주어지기도 한다. 아울러, 성공적 임상시험을 되풀이하게 되면, 향후 더 좋은 조건의 임상시험을 더 많이 의뢰 받을 기회가 생긴다.

임상시험의 성공은 해당 치료약이 특정 적응증에 효과를 보여 좋은 결과를 이끌어내는 것을 과학적으로 확인하는 데

있다. 엄밀히 말하자면, 효과가 없는 약이거나 문제가 있는 약이라면 이를 명확히 증명하는 것도 성공이라 볼 수 있다. 그러나 효과가 없음을 입증하기 위해 의뢰사가 거액을 후원하고 연구팀과 대상자가 고생한 것을 성공으로 간주하기에는 논란의 여지가 있다.

치료적 임상시험에서 실패는 다음의 세 가지 상황으로 구분할 수 있다. 첫째, 대상자가 부족하거나 특정 이슈가 발생하여 결론 자체를 내리지 못하게 되는 경우, 둘째, 초기에 예상한 것과 결과가 반대로 나오는 경우, 셋째, 방법론 상의 하자로 인해 결론은 도출되었으나 신뢰도가 낮아진 경우이다. 즉, 대상자가 충분히 모집되지 않거나 유효성을 검증하기 위한 drop-out이 많으면 검증이 어렵고, visit window를 지키지 않거나 병용금지 약물을 위반한 경우 ITT 분석은 가능하나 PP 분석에 포함하기 어려워 연구 결과를 일반화하기에 제약이 많을 때도 있다.

임상시험이 실패하면 누가 가장 크게 피해를 보는가? 아주 일반화하기는 어렵겠지만 실패의 유형에 따라 받는 피해의 규모는 달라질 것으로 보이며, 아래의 표와 같이 정리할 수 있다.

표. 치료적 임상시험의 실패 유형에 따른 임상시험 각 주체의 피해 규모

	결론을 못 내리는 경우	결론이 예상과 반대로 나는 경우	결론의 신뢰도가 낮아지는 경우
의뢰자	큰 타격	큰 타격	작은 피해
시험자	큰 타격	작은 피해	큰 타격/작은 피해
시험기관	작은 피해	영향없음	작은 피해
시험대상자	개인의 치료 반응에 따라 피해	개인의 치료 반응에 따라 피해	개인의 치료 반응에 따라 피해
잠재적 대상자	작은 피해	큰 피해	작은 피해

각 주체마다 임상시험에 참여하는 이유가 다르기에 이익의 지향점이 다를 수 있음에 주목해야 한다. 임상시험의 실패는 모두가 피하고 싶은 상황이지만, 실패가 예견되는 상황에서 각 주체는 타격을 최소화하는 방향으로 행동/반응할 우려가 있다. 의뢰자 입장에서 생각해보면, 시판 후 조사에서 중차대한 위험이 발견되는 경우가 가장 큰 타격이겠지만, 이를 제외하고 본다면 이미 출시된 약제의 다른 적응증을 확보하고자 진행한 임상시험에서 결론이 예상과 반대로 나오는 경우가 가장 타격이 크고, 다음이 결론을 못 내리는 경우이며, 신뢰도가 조금 낮아지더라도 부분적이거나 효과가 있다는 결과를 얻는 것이 가장 피해가 적을 것이다. 한편 연구팀 입장에서는 결론이 '효과를 입증할 수 없다'고 나오는 것보다, 반대로 나오더라도 유의하다면 흥미로운 논문 주제가 될 수 있고, 아무 결론을 못 내리는 경우가 가장 아쉬운 상황이 된다. 연구 기관은 간접비를 이미 떼고 시작하기에 과정에 하자가 없다면 결과에 대한 타격이 크지 않은 한편 추후 다른 과제를 수주하는 데 도움이 되느냐에 오히려 영향을 받을 것이다. 시험대상자의 입장에서는 개인적으로 약제의 효과가 좋다면, 연구가 빨리 끝나지 않고 출시까지 더 긴 기간 약제를 무상으로 공급받는 것이 최선이다. 한편으로 반응이 별로인 경우 연구에 끝까지 참여하는 것은 별 이익이 없다. 일부 환자는 자기들끼리 약제를 서로 바꾸어 투약하며 자기에게 맞는 약을 스스로 찾는 경우도 있다.

결론을 내리지 못하는 최악의 상황을 피하기 위해, 시험자는 대상자 모집과 유지에 대해 특히 더 취약하다. 경제적 보상을 목표로 부업수준으로 참여하는 대상자도 나쁘지 않고, 환자모집 사이트나 카페에 과제가 소개되면 반갑고, 참여한 대상자가 친구나 지인을 추천하여 모집이 잘 되면 약간의 보상을 하고싶은 유혹도 느끼게 된다. 병원 직원의 지원에 대해 취약한 대상자의 범위를 직속 고용자로 한정하고 싶은 유혹도 느끼고, 모집 포스터가 가지는 치료와 연구의 혼동을 때로 눈감고 싶을 수 있다. 순응도가 좋지 않은 대상자의 투약기간 미준수를 발견했을 때, 마침 좋은 경과를 보이는 대상자라면 배제를 시킬지 경미한 위반으로 처리하고 계속 끌고 갈 것인지 그게 고민이 되기도 할 수 있다.

취약성은 임상시험 중 완전히 없앨 수 없기에 '사전에' 그 자체를 인지하는 것이 중요하다. 성공이 주는 달콤한 열매로 인해 치료적 임상시험에서 시험자와 의뢰자, 그리고 대상자 모두는 다소간(more or less) 취약한 상태에 있다. 이런 상황에서 내적 외적 갈등을 줄이기 위해서라도 IRB의 심의는 시험대상자의 이익과 위험을 최우선으로 고려해야 하고, 임상시험 프로토콜의 과학적 설계에 보다 많은 부분을 할애해야 한다. 아울러, 프로토콜 내 명확한 기술을 통해 애매한 상황들이 발생하지 않도록 사전 예방하고, 이를 정확히 이행하는가를 자체적으로 감시하는 데 지금보다 더 주의를 기울일 필요가 있다.