

임상시험 등록(Clinical Trial Registration)

임상시험 등록 관련 체크리스트

- 임상시험 등록의 배경과 목적을 숙지하였는가?
- 임상시험을 시행하기 전에 사전 등록을 완료하였는가?
- 국제의학학술지편집인위원회(ICMJE)에서 인정하는 임상시험 등록 사이트를 알고 있는가?
- 임상시험 등록을 위한 최소 항목을 숙지하고 제시하였는가?

1. 임상시험 등록의 배경

‘근거중심의료’의 개념이 일반화되면서 신약 및 의료기술의 개발뿐 아니라 이미 사용 중인 약물 또는 의료기술 등 의료 서비스 영역의 의사 결정에서도 임상시험을 포함한 다양한 임상연구의 중요성이 강조되고 있다. 근거중심의료란 기존의 임상연구 결과들을 객관적으로 분석하여 축적된 지식을 기반으로 의학적 결정을 내리는 것으로, 진료지침 등을 통해 의료 현장에 전달되고 있다[1]. 의료 서비스 제공자가 합리적 의사 결정을 하기 위해서는 기존 임상연구의 결과에 대해 객관적이고 체계적으로 문헌 고찰을 하는 것이 필수적이다. 체계적 문헌 고찰을 위해서는 분석에 포함되는 임상연구를 객관적으로 선정하는 것이 중요한데, 임상연구 결과를 수집하는 단계에서 발생하는 ‘출판 비뚤림(publication bias)’은 합리적 의사 결정에 주요 장애 요인으로 작용한다.

출판 비뚤림이 발생하는 주요 원인은 첫째, 연구자가 임상연구 결과가 유의하지 않으면 출판하지 않는 경향이 많기 때문이고, 둘째, 의학 학술지 편집자들 역시 새로운 약물이나 의료 기술이 효과가 없거나 연구 대상자 수가 적어 유의한 결과가 나오지 않으면 출판하지 않는 경우가 많기 때문이다. 이러한 출판 비뚤림은 객관적인 의사 결정에 장애 요인으로 작용하며, 이를 해결하기 위한 수단으로 국외에서는 이미 1980년대 이후 임상시험 등록의 필요성이 제기되어 왔다[2].

출판 비뚤림 외에 연구윤리의 측면에서도 임상시험 등록은 필요하다. 임상연구에 대한 정보를 공개함으

로써 의도적으로 연구자가 유리한 결과만 발표할 수 없도록 사전에 방지하고, 불필요한 임상시험을 중복하지 않아 임상시험에 노출되는 임상시험 참가자 수를 줄이고 제한된 연구자원을 효율적으로 배분할 수 있으며, 비윤리적인 임상시험이 수행되지 않도록 임상시험 참가자들의 권리를 보장하는 데 도움이 될 수 있다.

이 외에도 임상시험 등록을 통해 관련 연구자, 개발자, 연구 관리기관 등에 세계적 연구 동향 및 지식을 제공할 수 있다. 또한, 환자를 비롯한 일반인들에게 정보를 공개하여 임상시험에 참여할 기회와 편견이 없는 정보를 제공함으로써 의학적 연구의 공익적 책임을 도모할 수 있다.

최근 몇 년간 임상시험 등록의 중요성은 더욱 부각되었다. 특히 COVID-19 팬데믹 기간 동안 백신 및 치료제 개발에서 임상시험 등록의 투명성은 연구의 신속한 발전에 기여했다. 글로벌 협력과 데이터 공유의 필요성이 대두되었으며, 이에 따라 임상시험 등록이 더욱 강화되었다.

2. 임상시험 등록의 역사

임상시험 등록의 필요성이 제기됨에 따라 초기에는 소규모 연구 그룹을 중심으로 등록 사이트가 개발되기 시작하였는데, 1997년 미국에서 심각한 질환에 대한 신약 개발 시 임상시험에 대한 정보 등록을 법으로 규정하고(FDA Modernization Act 113), 2000년 미국 국립보건원(National Institutes of Health, NIH)에서 ClinicalTrials.gov를 운영하면서 임상시험 등록이 본격화되었다.

국제의학학술지편집인위원회(International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE)는 임상시험을 등록하는 사이트에 필요한 요건을 제시하고 있는데, 첫째, 별도의 비용 없이 누구나 등록과 검색이 가능해야 하고, 둘째, 비영리단체 또는 정부 기관이 운영하며, 셋째, 등록 자료에 대해 검증 과정이 체계화되어 있고 객관성을 유지해야 한다. 초기에 ICMJE는 www.ClinicalTrials.gov, www.ISRCTN.org, www.anzctr.org.au, www.trialregister.nl, www.umin.ac.jp/ctr 등 5개 등록 사이트만 인정하였으나, 2007년 이후에는 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서 운영하는 International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)의 primary registry도 인정하기 시작하였고, 2011년 이후에는 European Medicines Agency에서 운영하는 EudraCT (<https://eudract.ema.europa.eu>)도 함께 인정하기 시작하였다[3]. 2024년 현재 ICTRP의 primary registry는 총 17개로, 호주 및 뉴질랜드의 ANZCTR (<http://www.anzctr.org.au>), 브라질의 ReBec (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>), 중국의 ChiCTR (<http://www.chictr.org>) 및 ITMCTR (<http://itmctr.ccebtcn.org.cn/en-US>), 한국의 Clinical Research Information Service (<http://cris.nih.go.kr>), 인도의 CTRI (<http://ctri.nic.in>), 쿠바의 RPCEC (<http://registroclinico.sld.cu>), 유럽연합의 EU-CTR (<https://www.clinicaltrialsregister>

eu), 독일의 DRKS (<http://www.drks.de>), 이란의 IRCT (<http://www.irct.ir>), 영국의 ISRCTN (<https://www.isrctn.com>), 일본의 jRCT (<https://jrct.niph.go.jp>), 레바논의 LBCTR (<https://lbctr.moph.gov.lb>), 태국의 TCTR (<http://www.clinicaltrials.in.th>), 아프리카의 PACTR (<http://www.pactr.org>), 페루의 REPEC (<https://ensayosclinic-repec.ins.gob.pe/en>), 스리랑카의 SLCTR (<http://www.slctr.lk>) 등이다[4].

3. 임상시험의 사전 등록과 사후 등록

2004년에 ICMJE에서는 회원 학술지에 대해 2005년 7월 이후 시작되는 임상시험의 결과를 발표할 때 첫 임상시험 참가자가 임상시험에 참여하기 전에 ICMJE에서 승인한 등록 사이트에 임상시험에 대한 필수 정보를 사전에 등록하는 것을 의무화하고, 사전 등록되지 않은 임상시험에 대해서는 논문 게재를 거부하도록 하는 권고안을 발표했다. 이후 ICMJE 회원 학술지 이외의 다른 의학 학술지에서도 임상시험 사전 등록을 의무화하는 출판 규정을 도입하면서 사전에 등록되지 않은 임상시험의 국제 학술지 출판이 어렵게 되었다. 임상시험의 사전 등록은 연구윤리 영역에서도 강화되어, 2008년 세계의사협회 총회에서 개정된 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki)에서도 첫 임상시험 참가자가 임상시험에 참여하기 전에 임상시험을 사전 등록하도록 의무화하는 규정이 추가되었다[5]. 미국은 2007년 9월 이후 자국에서 진행되는 제2상에서 4상(phase 2-4) 임상시험의 연구정보에 대한 사전 등록을 법으로 의무화하였고, 2009년부터는 주요 부작용에 대해 보고를, 2010년 9월부터는 임상시험 완료 1년 이내에 기초 결과 보고를 의무화하였다. 국내에서는 보건복지부의 ‘보건의료기술 연구개발사업’에서 지원하는 임상연구 지원과제 외에는 아직 임상시험을 비롯한 임상연구 정보 공개에 대한 의무 등록 관련 제도가 확립되어 있지 않다.

앞서 기술한 바와 같이 임상시험 등록은 원칙적으로 사전 등록을 해야 하는데, 이를 통해 임상시험의 투명성을 극대화하고 임상시험이 종료된 이후 선택적으로 결과를 출간하거나 혹은 출간하지 않는 행위를 예방할 수 있기 때문이다. 따라서 사후 등록, 즉 임상시험이 시작된 이후에 임상시험을 등록하거나 심지어 논문 접수를 할 때 임상시험을 등록하는 행위는 임상시험 등록의 본래 취지에 어긋나는 것이므로 지양해야 한다. 하지만 아직도 주요 학술지에 출간되는 임상시험의 30%가량은 사전 등록이 아닌 사후 등록인 것으로 알려져 있다[6]. 이러한 사후 등록은 주로, 임상시험 연구자가 사전 등록을 해야 한다는 사실을 미처 인지하지 못해서 발생하는 것으로 알려졌다. 따라서 사전 등록률을 높이기 위하여 연구자들에게 이러한 사실을 교육하고, 기관 윤리심의 과정에서부터 임상시험의 사전 등록을 의무화하며 사전 등록 번호를 제출하도록 장려할 필요가 있다.

4. 임상시험 등록 항목

WHO에서는 임상시험 등록 시 입력해야 할 최소한의 항목을 제시하고 있다(표 1). 이는 기존의 20개 항목에 ‘연구윤리 심의’, ‘연구 종료일자’, ‘연구 요약 결과’, ‘개별 임상연구 참가자 정보 공유 계획’ 등 4가지 항목이 추가된 것으로, 최근 임상시험 등록 항목을 확대하자는 의견을 반영한 것이다.

5. 국내 임상시험 등록 현황

최근 국내에서도 임상시험 건수가 급증하면서 국제적 기준에 부합하는 등록 시스템이 필요하게 되었다. 국립보건연구원에서는 ‘임상연구정보서비스(Clinical Research Information Service, CRIS; <http://cris.nih.go.kr>)’ 시스템을 개발하였는데, 이는 2010년 5월 WHO 국제 임상시험 플랫폼(International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP)의 기본 레지스트리에 포함되어 CRIS에 사전 등록된 임상시험이 국제 학술지로부터 인정받을 수 있게 되었다. CRIS는 WHO ICTRP에서 요구하는 최소 필수항목을 포함한 약 60여 개 항목을 등록하도록 하며, 임상시험과 관련된 총 12개 영역(연구 개요, 임상연구 윤리 심의, 연구자, 연구비 지원기관, 연구 책임 기관, 연구 현황, 연구 요약, 연구 설계 및 중재, 대상자 선정기준, 결과 변수, 연구 결과 및 발표, 연구 공유)으로 구성된다[7]. 임상연구 정보는 국문과 영문으로 등록하며, 웹 기반 등록 시스템으로 시간과 공간의 제약 없이 온라인으로 등록과 검색이 가능하다. 국내에서도 2012년 상반기부터 보건의료기술 연구개발사업의 지원을 받는 임상연구에 대해서는 사전 등록이 의무화되었고, 식품의약품안전처에서도 임상시험 허가 승인 시 임상시험 등록을 권고하기 시작하면서 등록 건수가 증가하고 있다. 2024년 12월 현재까지 약 9,990여 건의 임상연구가 등록되어 있으며, 이 중 약 74%는 인간 대상의 물리적 개입이 있는 중재(intervention) 연구이다.

국내 임상연구 등록 관리 시스템의 구축은 국내의 임상시험뿐 아니라 관찰연구 등 임상연구 수행에 대한 정보를 국제적으로 공유하여 근거 평가의 객관성을 향상할 수 있고, 국내 임상연구 우수한 수준을 홍보함과 동시에 임상시험의 윤리적 수행에도 도움을 줄 수 있다. 또한 국어로 정보를 제공하므로 일반인이나 의학 용어에 익숙하지 않은 연구자도 쉽게 사용할 수 있다.

6. 결론

이처럼 객관적 의사 결정을 위해 근거자료를 공유하고 임상연구를 윤리적으로 수행할 수 있도록 임상시험 사

전 등록을 의무화하는 다양한 정책 및 제도의 확립이 국가적으로나 민간 차원에서 추진되어 왔다. 우리나라도 2010년 임상연구 등록 관리 시스템인 CRIS를 구축하여 임상시험을 비롯한 국내 임상연구 정보를 데이터베이스화하고 그 정보를 국내뿐 아니라 WHO에서 운영하는 ICTRP를 통해 국제적으로 공유하고 있다. 하지만 임상시험 등록의 가장 기본적인 목적인 출판 비풀립 등을 방지하려면, 연구 지원기관에서의 등록 의무화뿐 아니라 국내 학술지에서의 사전 등록 의무화, 식품의약품안전처의 법 제도 개선 등 다양한 제도를 통한 보완이 필요하다.

표 1. World Health Organization trial registration data set

1. Primary registry and trial identifying number
 2. Date of registration in primary registry
 3. Secondary identifying numbers
 4. Source(s) of monetary or material support
 5. Primary sponsor
 6. Secondary sponsor(s)
 7. Contact for public queries
 8. Contact for scientific queries
 9. Public title
 10. Scientific title
 11. Countries of recruitment
 12. Health condition(s) or problem(s) studied
 13. Intervention(s)
 14. Key inclusion and exclusion criteria
 15. Study type: Study type consists of 1) type of study (interventional or observational), 2) study design including: method of allocation, masking, assignment and purpose, 3) phase
 16. Date of first enrollment
 17. Sample size
 18. Recruitment status
 19. Primary outcome(s)
 20. Key secondary outcomes
 21. Ethics review
 22. Completion date
 23. Summary results
 24. Individual clinical trial participant-level data (IPD) sharing statement
-

참고문헌

1. 박현영. 임상연구 등록 관련 국내외 정책과 현황. 대한의학회 E-Newsletter 2017;(79). Available from: http://kams.or.kr/webzine/18vol91/index.php?main_num=1
2. Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1986;4(10):1529-41.
3. Clinical Trials Registration: International Committee of Medical Journal Editors. Available from: <http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/clinical-trials-registration/>.
4. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [cited 2024 6th December]. Available from: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/primary-registries>.
5. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki-Ethical principles for medical research involving human subjects, available at <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/doh-oct2008/> [accessed on 6 December 2024].
6. Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Prospective registration trends, reasons for retrospective registration and mechanisms to increase prospective registration compliance: descriptive analysis and survey. *BMJ open*. 2018;8(3):e019983.
7. 질병관리청 국립보건연구원 임상연구정보서비스 CRIS. 입력항목 설명집, available at <https://cris.nih.go.kr/cris/resources/file/explain.pdf> [accessed on 6 December 2024].