

## 의사-제약회사 상호관계가 연구에 미치는 영향\*

김승후\*\*, 홍정화\*\*\*, 김옥주\*\*\*

### I. 서론

의료에서 가장 기본적인 원칙은 ‘primum non nocere’ 즉 ‘first, do no harm’이라 할 것이다.<sup>1)</sup> 이는 의사가 환자를 돌볼 때 뿐 아니라,

의사가 환자를 대상으로 연구를 수행하는 경우에도 마찬가지이다. 제네바 선언과 헬싱키 선언에서 “나의 환자의 건강이 나의 제일의 관심사이다”라고 천명한 대로 환자의 안전과 안녕이 의사들의 가장 최우선의 관심사이어야 한다. 이 해악금지의 원칙(principle of nonmaleficence)<sup>2)</sup>은 직접 환자를 보는 의사들에게만 해당되는 것은 아니다. 의사를 비롯하여, 보건의료 관련 종사자, 연구자, 편집인, 심사자, 연구기관 행정가, 제약회사의 연구개발 팀 등, 보건의료 관련 영역에서 다양한 역할을 담당하는 모든 사람들이 사람들 반드시 명심해야 할 첫 번째 윤리 원칙이 ‘환자에게 위해가 되는 행위를 하지 말라’는 것이다.

2,500여년 전 “무엇보다도 해를 끼치지 말라(primum non nocere)”를 아포리즘에 남겼던 고대 의사 히포크라테스는 물론, 19세기와 20세기 전반기만 해도 의사들은 개별 환자를 치료하는 주치의로서 스스로를 생각했으며 자신이 돌보는 환자에게 충실하면 되었다. 그러나 19세기 후반기와 20세기에 걸쳐 실험의학에 기초한 의학이 주류 의학으로 정착되고 20세기 중엽에 등장한 항생제와 화학 요법, 20세기 후반기를 거

\* 이 논문은 2010년도 정부재원(교육과학기술부 인문사회연구역량강화사업비)으로 한국연구재단의 지원을 받아 연구되었음(NRF-2010-371-E00002).

교신저자: 김옥주, 서울대학교 의과대학 인문의학교실, 02-740-8378, kim9646@snu.ac.kr

\*\* 울산대학교 의과대학 생화학분자생물학교실 \*\*\* 서울대학교 의과대학 인문의학교실

1) DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Ensuring integrity in industry-sponsored research. Primum non nocere, revisited. JAMA 2010 ; 303 : 1196-1198.

2) 히포크라테스에 의해 제시된 이래 가장 먼저 고려해야 할 의료윤리의 원칙으로 정착된 "Do no harm" 또는 "principle of nonmaleficence"는 한국에서 "악행금지의 원칙"으로 번역되었으나 원래의 뜻을 정확하게 반영한 번역어가 아니다. 의료윤리에서 이 원칙은 의료인이 악(vice)을 행할 의도를 가지고 환자에게 "악행"을 하는 것을 금지하는 명령이 아니라, 의사가 환자를 치료, 진단, 예방, 연구 등을 할 때 위해(harm)나 상해(injury)를 하지 않도록 금지하는 원칙이다. 이 논문에서는 "harm"에 대한 뜻을 살려 "해악금지의 원칙"으로 번역한다.

치며 급속도로 성장한 제약 산업들이 등장하게 되자 사정은 달라졌다. 신약을 환자에게 투여해서 안전성과 효능을 검증해야 하는 신약개발 과정이 확대되면서 의사들을 환자 개인의 주치의의 역할을 넘어서 임상연구자(investigator), 임상시험연구자(trialist)로서의 역할을 하게 되었다. 그 뿐 아니라 20세기 말 이후 20년 동안 임상 연구의 상황은 급격히 변했다. 무엇보다도 기초 연구와 임상 연구 모두 상당한 연구비 투자가 이루어졌다. 20세기에 이루어진 의학 분야의 진단, 치료, 예방에서 의학지식과 의료기술의 발달은 연구비 지원 규모의 확대와 연구 역량의 강화와 긴밀한 상관관계가 있다. 특히 미국의 경우 2차 세계대전 이후부터 국가주도로 투자되기 시작한 생명의학 분야의 연구비는 20세기 말로 가면서 점점 더 회사의 사적 자본에 의존하게 되었다. 그리하여 1990년대 중반까지 산업계에서 연구비를 지원하는 의학연구는 1980년에 32%였으나, 2001년에는 60%가 되었다.<sup>3)</sup> 특히 신약 개발과 관련된 임상시험의 경우 70% 이상이 제약회사가 지원하는 연구비에 의해 시행되고 있다.<sup>4)</sup> 게다가 최근 글로벌 경제위기를 겪으면서 전 세계적으로 정부 차원의 연구비 규모는 현행 유지 또는 감축되는 추세임을 감안한다면 향후 제약회사 연구비에 대한 의학연구의 의존도는 점점 높아질 것으로 예상된다.

의학연구를 둘러싼 현실의 제반 여건들을 고려할 때 향후 제약회사 지원 연구의 빈도도 늘어날 것이며 제약회사가 연구에 긴밀하게 관여하게 될 것으로 보인다. 그와 더불어 과거의 예<sup>5)</sup>에

서도 알 수 있듯이 제약회사 지원 연구의 수행 과정에서 많은 문제점이 발생할 것으로 우려된다.<sup>6)</sup> 그러한 문제점들은 이익추구와 투자자 보호를 최우선 목적으로 하는 제약회사와 진리 탐구와 의학기술의 진보를 추구하는 연구자간의 입장 차이에서 비롯되는 이해상충의 문제에서 나온다.<sup>7)</sup> 정부연구비와 같이 공공기금으로 수행을 하는 연구는 그 결과가 연구비 지원기관의 이익과 직결되지 않기 때문에 연구자들이 자율성과 탐구의 자유를 확보할 수 있다. 그러나 이윤추구를 목적으로 상당한 규모의 투자를 하여 신약을 개발하는 제약회사의 연구에서는 개발 중인 제품에 대한 부정적인 결과는 직접적으로 회사의 이익에 배치된다. 연구자들은 바로 이 지점에서 압력을 받게 되며 연구의 자율성과 관련하여 직간접적으로 영향을 받게 될 소지가 있다. 연구와 관련해서 의사와 제약회사는 공동의 목표도 있지만 상충되는 목표와 가치 속에서 불협화음과 갈등이 생기기도 한다. 의사-제약회사 관계가 연구에 미치는 영향은 의사와 제약회사 양자뿐 아니라 환자 집단, 공중보건 등 사회 전반의 이익과 관련되어 있다. 본 논문에서는 의사-제약회사의 상호관계가 연구에 미치는 영향을 보다 폭 넓은 관점에서 살펴보고자 한다. 제약회사가 의학연구를 지원하는 경우 발생할 수 있는 문제들을 살펴보고 이러한 문제점들을 해결하고 예방하기 위해서 제시되고 실천되는 내용들을 검토하고자 한다.

3) Hampson LA, Bekelman JE, Gross CP. Empirical Data on Conflicts of Interest, ed by Emanuel EJ, Grady C, Crouch RA. The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, Oxford University Press, 2008 : 767-779.

4) Miller FG, Shorr AF. Ethical assessment of industry-sponsored clinical trials: a case analysis, Chest 2002 ; 121 : 1337-1342.

5) Liebson P. The thiazolidinedione controversy in cardiovascular risk, Preventive Cardiology 2010 ; 13(4) : 209-212.

6) DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Ensuring integrity in industry-sponsored research. Primum non nocere, revisited, JAMA 2010 ; 303 : 1196-1198.

7) Drazen JM. Institutions, contracts, and academic freedom, N Engl J Med 2002 ; 347 : 1362-1363.

## II. 제약회사와 연구자간의 파트너십

제약회사와 연구자간의 파트너십은 다양한 측면에서 상호 긍정적인 효과를 창출하여 사회에 기여를 하고 있다. 특히 의학연구와 개발에서 협력을 하여 새로운 약물을 개발하여 환자의 치료나 공중보건에 기여할 수 있다. 제약회사의 입장에서 보면 특정 질병 환자군과 이미 구축된 연구 기반에 쉽게 접근할 수 있으며, 숙련된 의사들의 전문기술 및 지식을 활용할 수 있고, 저널 발표를 통해 그들의 연구성과를 수월하게 전문가 집단에게 전파할 수 있다는 장점들로 인해 의사와의 파트너십이 중요하다. 따라서 이러한 파트너십을 유지하고자 제약회사는 개개 연구자들에게 그들이 투자한 시간과 무형의 지적 역량에 대한 보상을 하게 되는데 바로 이러한 관계적 특성에서 이해상충이 발생할 가능성이 내재되어 있는 것이다. 이러한 장점들에 반해 가령, 경쟁이 심한 분야의 연구일 경우, 투자자가 감소하는 회사의 단기 실적을 올리기 위한 연구일 경우, 또는 연구가 회사의 경영 상태와 맞물려 절박하게 돌아갈 경우에는 회사가 갖는 연구의 결과 및 성과물에 대한 관심과 받는 압박의 정도는 연구자들의 상상을 초월한다. 이러한 압박은 연구에 긍정적으로 작용할 수 있는 반면 연구윤리성에 심각한 타격을 줄 수 있는 각종 유혹들이 등장하게 되는 토양이 되기도 한다. 연구자와 산업 간에 경제적인 연관이 생겨서 이해상충이 발생하면 연구자들은 연구의 타당성, 피험자들에 대한 윤리, 대 사회적인 신뢰에 있어서 문제가 발생할 수 있다. 미국에서는 2000년대에 더욱 심각해진

제약회사 지원 연구의 이해상충 문제에 대한 지침을 제시하기 위해, 의사 전문단체들이 중심이 되어 가이드라인을 제정·공포하였으나 그 자체만으로는 많은 한계가 지적되고 있다.<sup>8)</sup>

## III. 제약회사 지원이 연구에 미칠 수 있는 영향

연구자나 연구기관, 연구프로젝트가 제약회사와 경제적으로 연관되어 있다는 사실이 곧 바로 그 연구에서 연구진실성이나 피험자 보호에서 부정적인 영향을 나타내는 것은 아니다. 또한 제약회사에서 지원하는 모든 연구가 자동적으로 이해상충의 문제가 있다고 간주되는 것은 아니다. 그러나 최근 들어 제약회사에서 자기 회사의 약을 더 좋게, 더 안전하게 보이게 하기 위해 연구의 부정적인 결과는 발표하지 않고 긍정적인 측면을 과장한 사례들이 의학계와 사회의 주목을 받았고, 이 과정에서 실제로 제약산업이 임상 시험에 미치는 영향이 매우 광범위하리라는 인식이 퍼지게 되었다.<sup>9)</sup> 이는 21세기 들어와 제약회사의 미국 식품의약품안전청에 의해 승인되는 신약의 숫자가 줄어들고 새로운 약을 발견·개발한 뒤 상업화하기까지 들어가는 비용이 급격하게 증가한 것과도 상관이 있다. 제약회사들은 신약 허가와 마케팅을 통해서 이미 들어간 천문학적 투자 비용을 회수하려고 다양한 방법을 동원하여 시장을 점유하려고 노력하는 상황에서 식약청에 제출하는 안전성과 유효성에 대한 자료에 대해 일반 대중의 의구심이 늘어나고 있는 것이다.<sup>10)</sup> 1990년대부터 보고된 사례들과 지난

8) Bernard Lo, Marilyn J. Field, Editors; Committee on Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice; Institute of Medicine, Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice, 2009. The National Academies Press.

9) Angell M. Industry-sponsored clinical research: a broken system, JAMA 2008 ; 300 : 1069-1071.

10) Pyke S, Julious S, Day S, et al. The potential for bias in reporting of industry-sponsored clinical trials, Pharmaceut Statist 2011 ; 10 : 74-79.

수년간 발표된 여러 편의 논문들이 제약회사가 개별 연구의 설계와 실행을 지원할 때 이해 상충의 문제가 있으며, 연구에 상당한 영향을 미치는 것을 보여준다.<sup>11)</sup> 또한 제약회사 지원 임상시험의 경우 명백하게 제약회사에게 유리한 결론을 도출하는 경향이 있음을 여러 연구들이 보고하고 있다.<sup>12)</sup> 하지만 이런 연구들이 반드시 편향되거나 타협된 결과를 나타낸 것은 아니다. 산업계는 긍정적 결과가 나올 가능성이 있는 임상시험에만 지원을 하고, 긍정적 결과를 내기에 유리한 임상시험 설계를 지원하는 경향이 있을 수 있다.

그렇다면 제약회사의 지원 연구는 어떠한 범위에서 어디까지 영향을 미칠 수 있는 것일까? 한마디로 연구 주제의 선정에서부터 기획, 설계, 수행, 분석, 보고 및 출간에 이르기까지 거의 전 과정에서 영향을 미칠 수 있다. 1980년대 임상연구를 하는 의학자들은 스스로 주제를 선택하고 연구를 기획·설계·수행하여 결과를 분석하였으나, 1980년대 이래 제약회사는 점차적으로 연구의 모든 단계에 밀접하게 관여하게 되었다. 이제 제약회사는 연구 전반에 걸쳐 영향력을 행사하게 되어 연구의 단계마다 연구진실성에 손상이 가거나 편향(bias)이 발생할 가능성이 늘어났다.

## 1. 임상시험의 기획 단계

### 1) 연구주제 및 연구가설의 선택

임상시험을 기획할 때 제약업체로부터의 연

구비 후원이 영향을 미칠 수 있다. 한 연구에 따르면 상업적 후원을 받는 연구자들은 그렇지 않은 연구자들보다 연구 주제를 선택할 때 이윤을 고려하는 경향이 높으며, 연구 주제를 선택할 때 ‘연구 결과가 상업적으로 적용될 가능성에 의해 다소 혹은 커다란’ 영향을 받는다고 보고했다.<sup>13)</sup> 항협심증 치료에 관한 연구를 수행하는 연구자들을 조사한 다른 연구에서는 대부분의 연구자들이 주제에 대한 관심 때문에 임상적 실험을 시행했지만, 45퍼센트의 연구자들은 제약산업으로부터 기금을 후원받지 않았다면 실험을 시행하지 않았을 것이라고 보고했다. 여러 가지 동기와 요소들이 연구 주제를 선택하는 과정에서 연구자들에게 영향을 미치나, 제약기업의 경제적인 지원 관계는 연구주제 선택에 영향을 미칠 수 있다. 마찬가지로 가설을 설정하거나 가설을 선택할 때에도 제약회사가 지원하는 연구들은 편향이 있을 수 있다.<sup>14)</sup>

### 2) 마케팅 목적의 임상시험

제약회사가 지원하는 연구들 가운데 과학적으로 가치가 없거나 의미가 없는 임상연구를 오직 시장의 관심을 유도하거나 마케팅을 촉진할 목적으로 수행하는 경우가 있다.<sup>15)</sup> 이미 안전성, 유효성 정보가 확보된 약물에 대해 비교군 없이 임상시험을 한다던가, 객관적인 지표가 아닌 주관적인 설문으로 결과를 측정한다던가, 그 약이 병원에서 사용되도록 하기 위해 4상 연구계획서

11) Song F, Parekh S, Hooper L, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. Health Technology Assessment 2010 ; 14 : 46–50, 165–167.

12) Wynia M, Boren D. Better regulation of industry-sponsored clinical trials is long overdue. The Journal of Law, Medicine & Ethics 2009 ; 37(3) : 395, 410–419.

13) Wynia M, Boren D. Better regulation of industry-sponsored clinical trials is long overdue. The Journal of Law, Medicine & Ethics 2009 ; 37(3) : 395, 410–419.

14) Pyke S, Julious S, Day S, et al. The potential for bias in reporting of industry-sponsored clinical trials. Pharmaceut Statist 2011 ; 10 : 74–79.

15) Doucet M, Sismondo S. Evaluating solutions to sponsorship bias. J Med Ethics 2008 ; 34 : 627–630.

를 여러 과의 여러 교수들에게 뿌리는 경우 등 다양한 모습으로 나타난다. 이러한 임상시험들은 시장의 관심을 유도할 목적으로 수행되는 것이다.

### 3) 충분한 검정력이 확보되지 않은 임상시험

위와는 다른 경우로서 충분한 검정력이 확보되지 않은 적은 피험자 수를 가지고 임상시험을 다수 진행하도록 설계하는 경우도 있다. 시판중인 약물을 대상으로 작은 규모의 4상 연구를 다수 수행하는 것이다. 유효성이나 안전성에서 네거티브한 결과는 출간하지 않고 좋은 결과를 다수 논문으로 출판하게 되면 메타분석에서 회사에게 유리한 결과를 도출할 수 있게 하기 위함이다.<sup>16)</sup>

그러면 제약 산업이 후원한 임상시험은 그렇지 않은 연구들보다 질이 낮은가? 그렇지 않다. 그간 제약 산업이 후원한 임상시험과 후원하지 않은 임상시험 사이의 방법론적인 정확성과 질(quality)을 평가하기 위한 연구들이 수행되었다.<sup>17)</sup> 샘플 사이즈 계산, 무작위 배정법, 맹검법과 같은 핵심적인 질적 평가 요소들과 같이 선별된 방법론적 기준으로 구성된 질적 평가 등급 체계를 활용하여 평가하는데, 여러 연구에서 산업 후원 연구가 비산업 후원 연구와 연구방법의 질이 비슷한 것으로 나타났다. 다양한 질적 평가 도구를 이용한 11개의 연구에서는 산업 후원 연구가 비산업 후원 연구보다 연구방법의 질이 동일하거나 더 낮다고 보고해 왔다. 하지만 두 차례 연구를 통해 보충자료인 부록(supplement)

에서 발표한 무작위 임상시험이 원래 학술지에 발표한 것들과 비교해 일반적으로 질이 떨어진다는 점이 발견되었다. 하지만 이러한 평가들은 연구의 전반적인 질을 결정하지는 못한다. 적절한 대조약, 변수, 용량 선정 등 연구 설계의 구체적인 부분에 대한 평가가 등급 체계에 빠져있기 때문에 중요하지만 미묘한 방식으로 편향(bias)을 유발할 수 있다.

## 2. 임상시험의 설계 단계

### 1) 부적절한 대조 약물과의 비교

제약산업이 지원하는 연구에서는 연구결과가 회사의 이윤과 직접 연결되어 있는 경우, 연구계획을 설계하는 제약회사는 회사에 유리하게 연구 결과가 나오도록 연구 설계 단계에서 여러 가지 방법으로 개입할 수 있다. 예를 들면, 기존의 효능이 있는 약물과 비교해야 됴도 불구하고 부적절한 대조 약물과 비교하는 경우가 이에 해당한다. 연구비지원 주체와 비교 약제 선택 간의 관계에 대한 두 차례의 연구에서 산업 후원 연구가 비산업 후원 연구에 비해 비활동성 대조군[위약 또는 비치료(no-therapy)군]을 활용할 가능성이 유의미하게 높은 것으로 확인되었다.<sup>18)</sup>

### 2) 부적절한 용량의 설정

치료 용량보다 적은 용량으로 대조 약물을 사용하는 경우나 부작용을 최소화하고자 시험 약물의 용량을 낮추어 임상시험을 수행하는 경우

16) Doucet M, Sismondo S, Evaluating solutions to sponsorship bias, J Med Ethics 2008 ; 34 : 627-630.

17) Hampson LA, Bekelman JE, Gross CP, Empirical Data on Conflicts of Interest, ed by Emanuel EJ, Grady C, Crouch RA, The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, Oxford University Press, 2008 : 767-779.

18) Wynia M, Boren D. Better regulation of industry-sponsored clinical trials is long overdue. The Journal of Law, Medicine & Ethics 2009 ; 37(3) : 395, 410-419.

도 존재할 수 있다. 예를 들어 전신 균류 감염에 대한 경구 플루코나졸(*fluconazole*)의 산업 후원 무작위배정임상시험에서 흡수력이 떨어지는 경구 약물을 비교 약제로 사용하는 경향이 있으며 따라서 플루코나졸의 성공이 유리하게 한다는 점을 발견하여 보고한 논문이 있다. 임상 실험을 검토한 리뷰 논문에서는 산업 후원 연구에서 산업 제휴 약물의 복용량이 비교 약제의 복용량보다 높은 경향이 있는 것으로 나타났다.<sup>19)</sup>

### 3) 부적절한 연구기간, 선정제외 기준, 변수의 설정

장기 부작용이 나타나기 전 연구가 종료되도록 하는 경우, 즉 원하지 않는 효과가 나타나기 전 연구가 끝나도록 기획하여 축소된 연구를 기획하는 경우도 있다. 원하는 결과가 나오도록 환자군을 선택(*inclusion*)하거나 제외(*exclusion*)할 수도 있다. 또한 발생할 가능성이 있는 특정 부작용을 관찰 항목에서 제외할 수도 있으며, 실제 임상적 경과를 대변하는 지표 대신 그와 무관하거나 상관이 적은 지표를 사용할 수도 있다.

## 3. 임상시험 수행단계

### 1) 환자 등록에 대한 과도한 보상 지급

제약산업 후원 연구에서 연구자에게 환자 등록에 대한 과도한 보상 지급이 이루어질 소지가 있다. 시간을 다투는 신약연구개발에서 임상시험의 성패는 적절한 피험자를 신속하게 임상시험에 등록하는 피험자 모집과 관련된다. 새로운

의약품의 효과와 부작용을 사람을 대상으로 연구하여 시판을 승인하는 과정은 비용과 노력이 많이 들고, 임상연구에 포함된 소수의 피험자에게서 얻은 데이터를 추후 해당 약물치료를 받게 될 전체 인구에 확대 적용해야 하기 때문에 적절한 피험자의 모집이 결정적으로 중요하기 때문이다. 속도 경쟁을 하여야 하는 제약회사의 신약 연구의 경우 피험자를 모집하지 못해 개발과정이 지연되기도 한다. 이와 같이 연구목적에 부합되는 피험자의 신속한 모집은 의뢰자인 제약회사에게 매우 중요하므로 피험자 모집에 관하여 현실적으로 많은 윤리적인 문제가 야기될 수 있다. 미국의 경우 연구를 후원하는 제약회사에서 피험자 모집이 잘 이루어진 기관에게 인센티브로서 보상을 하는 경우도 있다. 이와 관련하여 미국에서는 임상에 참여할 피험자를 연구자에게 소개한 대가로 의사에게 지급되는 일명 “발견자에 대한 지불(*Finder's Fee*)”은 금지되어 있다. 또한 피험자가 잘 모집된 경우에 연구자, 연구 감독관, 피험자 모집관 등에게 추가로 금전적 보상을 하는 일명 “보너스 임금(*Bonus Payment*)”이라고 불리는 것이 임상시험 비용의 증가와 무관한 경우는 금지되어 있다.<sup>20)</sup>

### 2) 검증되지 않은 연구자나 연구기관의 참여

제약산업이 주도하여 신약개발을 위한 임상시험을 하는 경우 자질이 검증되지 않은 연구자나 연구윤리 문화나 제도, 시설이 구비되지 않은 국가 또는 연구기관이 참여하게 될 소지가 있다. 21세기에 들어 미국, 유럽, 일본 등 ICH<sup>21)</sup> 국가 이외에서 임상시험을 수행하는 건수가 계속 증

19) Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003 ; 289 : 454-465.

20) Dunn C, Chadwick G. Protecting study volunteers in research. *Thomson Center Watch*, 2002 : 141-149, 148.

가하고 있다. 전 세계적으로 인체사용을 위한 의약품 등록은 그 기술적, 윤리적 조건을 통일하여 제시하고 있는 이 세 지역에서 주도하는데, 동유럽, 아시아, 남미 등지에서 임상시험의 숫자가 매년 증가하고 있다. 약에 노출되지 않은 환자군 모집 가능성, 피험자 모집의 용이성, 비용절감, 신약 허가 신청을 할 때 제출할 인증적 데이터의 수집, 비교적 덜 까다로운 규제에 의한 임상시험 수행의 용이성 등의 이유로 제약산업들이 소위 제3세계에서 피험자를 모집하고 임상시험을 하는 경우들이 많아졌다.<sup>22)</sup> 이러한 임상시험의 국제화와 관련해서 2000년 미국 보건복지부의 감찰국(Office of Inspector General)에서는 임상시험자료를 검토하여 신약을 승인하는 식품의약품안전청에서 제3세계국가들의 연구자들의 질, 연구윤리위원회(IRB)의 질에 대해 제대로 아는 바가 없으며, 자질이나 역량이 검증되지 않은 연구기관, 연구자, IRB에 의해 임상시험이 수행되거나 검토되고 있다고 비판한 바 있다.<sup>23)</sup>

#### 4. 임상시험 자료의 분석 및 보고단계

##### 1) 자료의 분석에서의 편향

임상시험에서 생산된 자료들이 모아지면 연구자들은 그 자료를 분석하여 해석하고 종합한다. 이 때 제약회사가 지원하는 연구에서는 분석과 해석 과정에서 회사에게 유리하게 편향이

될 수 있다는 우려가 제기되고 있다. 임상시험데이터의 자료는 임상시험계획서에 미리 정해 놓은 대로 분석해야 한다. 임상시험결과의 원 자료를 볼 수 없고 어떻게 분석되었는지를 독립적인 검토가 이루어지지 않는 상태에서 임상시험 결과를 보고한다면, 독자들은 보고된 결과가 임상시험이 이루어진 다음에 나온 데이터를 보고 좋은 결과가 나온 이차변수를 강조하여 기술한 것인지, 원래 계획대로 분석되어 나온 기술인지 알 수가 없게 된다.<sup>24)</sup> 임상시험의 분석과 보고에서 편향이 발생하는 경우, 그것이 미치는 영향은 어느 정도로 편향이 발생했는가와 그 편향에 의해 생기는 효과의 정도에 의해 나타나게 된다. 가장 나쁜 경우는 해로운 치료 약제가 보고와 분석, 또는 출판단계의 편향에 의해 효과가 있는 것으로 보고된다면, 환자들은 해로운 치료법을 받게 되는 때이다. 효과가 없는 치료법이 효과가 있는 것으로 간주되어도 환자는 효과가 없는 치료를 받느라고 효과있는 치료를 받을 수 있는 기회가 박탈된다. 신약 개발 과정에서 효과가 있는 약제라도 그 효과가 과장되어 평가되게 되면, 보통 신약은 기존의 약제보다 비싼데, 실제적인 치료의 이익이 없이 환자들은 경제적인 대가를 지불해야 한다. 이러한 편향은 세레록시브의 장기적인 관절염 안전성 연구(CLASS)에 관한 JAMA에 실린 논문에서 나타났다.<sup>25)</sup> 골관절염과 류마티스성 관절염을 치료하는 과정에서 전통적인 비스테로이드성 항염증 약물(NASIDs)과 세레

21) The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)는 1990년에 확립되었으며, 신약 등록의 과학적, 기술적 측면을 논의하기 위해 미국, 유럽, 일본의 규제당국과 제약 산업이 함께 설립하였다. <http://www.ich.org/>

22) The European Medicines Agency Working Group on Third Country, Clinical Trials Reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted in third countries and submitted in marketing authorization applications to the EMA, London, 26 May 2010

23) Department of Health and Human Services, USA, Office of Inspector General, The Globalization of Clinical Trials A Growing Challenge in Protecting Human Subjects, 2001 OEI-01-00-00190.

24) Pyke S, Julious S, Day S, et al, The potential for bias in reporting of industry-sponsored clinical trials, Pharmaceut Statist 2011 ; 10 : 74-79.

록시브를 비교한 임상시험에서 연구자들은 세레록시브가 전통적인 NSAIDs보다 증상적 궤양과 궤양합병증이 적게 나타난다는 결론을 내렸다. 그러나 이러한 결과는 12개월 동안 계획된 연구로부터 단지 6개월간의 자료만 분석하여 얻은 결과였다. 발표되지는 않았지만 FDA에는 제출된 전체 12개월의 연구에서는 NSAIDs보다 세레록시브가 궤양 합병증을 줄이는 안전한 장점이 입증되지 않았고 오히려 6개월의 결과와 정반대의 결과가 나왔다. JAMA의 편집인은 논문이 발표될 시점에 완료된 연구 자료가 있다는 이야기를 듣지 못했다. 또한 CLASS 연구에 대해 사설(editorial)을 쓴 저자는 전체 12개월 연구 자료를 받지 못한 상태에서 회사가 준 6개월 자료로만 논문을 쓴 것이었다. 이 사설의 저자는 “나는 에디토리얼을 썼다는 것이 너무나 화가 납니다.... 나는 바보 같았어요. 하지만....내가 활용할 수 있었던 것은 논문에서 제시된 6개월짜리 자료였습니다.”<sup>26)</sup>라는 내용이 워싱턴포스트지에 실렸다.

또 하나의 최근 사례로, 항염증성 통증 약제인 로페록시브(Vioxx)에 대한 머크의 연구는 심혈관 질환 위험성을 의도적으로 발표하지 않아서 제약회사가 후원하는 연구의 진실성 문제를 제기하였다.<sup>27)</sup> Vioxx의 심혈관 질환 발현 분석을

보고할 때, 심혈관 질환 결과와는 다른 임상 시험 종료 날짜를 정하여 그 결과를 사용했기 때문에, 사실상 Vioxx를 투여받은 집단에서 발생된 세 번의 심근경색 사례를 빼고서 논문을 발표하였다. 또한 Vioxx가 동맥 혈전증과 같은 심각한 부작용과 관련이 있다는 점을 시사하는 실험 자료는 원고에 포함되지 않았다.<sup>28)</sup> 이 임상시험의 안전성을 평가하는 자문인은 머크(Merck)의 주식을 소유하고 있었고 하루 5000달러의 자문료를 받았다. 세 번의 심근경색 사례를 포함하여 분석한 결과 Vioxx는 심장질환의 위험을 높인다는 것이 밝혀졌고, 2004년 시장에서 회수되었다. 또한 머크는 Vioxx의 안전성에 관한 두 개의 임상시험에서 Vioxx가 심장질환의 사망률을 높인다는 것을 축소하기 위해 자료 분석에 개입했다는 것이 재판과정 중에 밝혀지기도 하였다.<sup>29)</sup> 그동안 88,000명의 미국인들이 Vioxx를 복용해서 심장발작이 일어났고 그 중 38,000명이 사망했다는 보고가 있었다. 또한 그 간의 결과들을 메타 분석한 논문에서는 이 약은 심장부작용에 대한 증거들이 이미 충분히 존재했기 때문에 벌써 수년 전에 회수되었어야 했다는 결론을 내렸다.<sup>30)</sup> 제약산업이 지원하는 연구에서 편향이 생기는 것은 머크에만 국한된 예외적인 사례가 아니라라는 점이 그 후 지적되었다.<sup>31)</sup>

25) Gottlieb S, Researchers deny any attempt to mislead the public over JAMA article on arthritis drug. *BMJ* 2001 ; 323 : 301. Silverstein FE, Faich G, Goldstein GL, Letter: Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA* 2001 ; 286 : 2399. Hrachovec JB, Mora M, Letter: Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA* 2001 ; 286 : 2398. Wright JM, Perry JL, Letter: Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA* 2001 ; 286 : 2398-2399.

26) Hampson LA, Bekelman JE, Gross CP, Empirical Data on Conflicts of Interest, ed by Emanuel EJ, Grady C, Crouch RA, *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*, Oxford University Press, 2008 : 767-779, 772쪽에서 재인용.

27) Expression of Concern: Bombardier et al., "Comparison of upper gastrointestinal toxicity of Rofecoxib and Naproxen in patients with rheumatoid arthritis" *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1520-8.

28) Bruce MP, Furberg CD, COX-2 inhibitors - lessons in drug safety, *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1133-1135.

29) Psaty BM, Kronmal RA, Reporting mortality findings in trials of rofecoxib for Alzheimer disease or cognitive impairment: a case study based on documents from rofecoxib litigation, *JAMA* 2008 ; 299(15) : 1813-1817.

30) Jūni P, Nartey L, Reichenbach S, et al, Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis, *The Lancet* 2004 ; 364 : 2021-2029.

이렇듯 환자 진료과 공중보건에 중대한 부정적 영향을 미칠 수 있는 임상시험 결과의 비뚤함에 대해서 미국의사협회지(Journal of the American Medical Association)에서는 수 차례 논문을 발표한 바 있다.<sup>32)</sup> 임상시험 자료를 분석을 하는 통계학자들이 제약회사에 고용된 피고용인거나 제약회사와 관련이 있는 사람들이어서 통계학자들의 임상시험 결과를 분석할 때 편향이 발생할 우려가 있다는 점이 지적되었다.<sup>33)</sup> 그 뿐 아니라 임상시험 결과를 명성이 있는 연구자의 이름을 통해서 발표했으나, 실제 논문은 제약회사 내부에서 작성되었고 연구자는 이름만을 도용한 유령저자(ghost authorship)의 문제가 제기되었다.<sup>34)</sup> 더욱이 임상시험에 참여하고 논문의 저자인 연구자들에게도 임상시험의 원 자료에 대한 기밀 유지를 우선시하여 임상 시험의 원 데이터(raw data)에 대한 접근을 제한하기 때문에, 제약회사 후원 연구들은 결과 분석과 발표 과정에서 투명성이 확보되지 않는 문제가 제기된다. 오랜 기간 동안 뉴잉글랜드의 학저널(New England Journal of Medicine)의 편집장으로 활동했던 마르샤 안젤(Marcia Angell)은 자신이 이 학술지의 편집인으로 활동하는 동안 제약회사가 회사의 이익을 위해 자료 분석에서 편향을 유도하는 경우를 많이 경험했

다고 한다. 연구의 전 과정을 제약회사가 주관하기 때문에 “극단적인 경우에는 연구자는 연구계획서에 따라서 환자를 제공하고 임상시험결과를 모아주는 고용인보다 더 나을 것이 없다”<sup>35)</sup>는 것이다.

## 2) 자료의 발표에서의 편향

제약회사가 지원하는 연구들은 임상시험 결과를 발표할 때에도 편향을 가져올 수 있다는 주장이 꾸준히 제기되어 왔다.<sup>36)</sup> 시험약이 더 좋고 안전하다는 유리한 결과는 불리한 결과를 내는 연구보다 발표될 가능성이 높다. 따라서 의사들이 환자들에게 진료를 할 때 사용되는 임상적 지침을 만들 때, 저자들이나 임상 의사들이 이용할 증거는 산업계의 치료 약제에 유리한 쪽으로 치우치게 된다. 이런 문제는 유리한 결과를 변형하여 여러 번 출간하는 이중계재에 의해 더욱 악화될 수 있다. 시험약과 관련된 부작용은 최소화되거나 발표되지 않을 수 있어서 편향은 더 악화될 소지가 있다.

이러한 편향성을 나타내는 최근 예는 여러 가지가 있으며, 가장 두드러진 경우는 아이들의 우울증을 치료하기 위한 선별적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibi-

31) DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Impugning the integrity of medical science: the adverse effects of industry influence, JAMA 2008 ; 299(15) : 1833-1835.

32) Fontanarosa PB, Flanagin A, DeAngelis CD. Reporting conflicts of interest, financial aspects of research, and role of sponsors in funded studies, Journal of American Medical Association 2005 ; 294 : 110-111, DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Impugning the integrity of medical science: the adverse effects of industry influence, JAMA 2008 ; 299(15) : 1833-1835. Angell M. Industry-sponsored clinical research: a broken system, JAMA 2008 ; 300 : 1069-1071.

33) Matcham J, Julious S, Pyke S. Proposed best practice for statisticians in the reporting and publication of pharmaceutical industry-sponsored clinical trials, Pharmaceut Statist 2011 ; 10 : 70-73.

34) Ross JS, Hill KP, Egilman DS, et al. Guest authorship and ghost writing in publications related to rofecoxib: a case study of industry documents from rofecoxib litigation, JAMA 2008 ; 299(15) : 1800-1812.

35) Angell M. Industry-sponsored clinical research: a broken system, JAMA 2008 ; 300 : 1069-1071.

36) Hampson LA, Bekelman JE, Gross CP. Empirical Data on Conflicts of Interest, ed by Emanuel EJ, Grady C, Crouch RA. The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, Oxford University Press, 2008 : 767-779. Angell M. Industry-sponsored clinical research: a broken system, JAMA 2008 ; 300 : 1069-1071.

tors, SSRIs)의 사례였다. 한 연구에서 판매허가를 위해 스웨덴의 규제 당국에 제출된 SSRI 약제의 위약대조임상시험 42건을 분석했다.<sup>37)</sup> 시험약이 위약(가짜약, placebo)보다 효과적인 것으로 확인된 21편의 연구 중, 19편(90.5%)의 결과가 발표된 반면, 시험이 위약보다 효과적이지 않다는 21편의 연구 중, 단지 6편(28.6%)만 발표되었다. 게다가 산업계에 유리한 결과를 나타낸 세 편의 연구에서 뽑은 자료는 여러 차례 발표되어 이중계재를 하게 된 반면, 산업계에 유리하지 않은 결과를 나타낸 연구는 이중계재가 되지 않았다.

약물의 부작용에 관한 자료는 발표되지 않고 긍정적인 결과만 논문으로 발표되기 때문에, 실제로 의사들이 진료를 할 때는 비뚤린 정보를 가지고 처방할 위험이 있다. 영국의 연구자들이 다섯 가지 종류의 다양한 SSRIs를 평가한 무작위배정 위약대조 임상시험에서 뽑은 자료를 메타분석하였다. 저자들은 동료심사 학술지에 발표된 논문들과 논문으로 발표되지 않고 영국의 약물안전성위원회(Committee on Safety of Medicines)에서 검토한 자료들을 받아서 비교 분석하였다.<sup>38)</sup> 논문으로 출간된 결과를 보면 연구된 5가지 모든 약물이 위험보다는 이득이 높다는 비율을 나타냈다. 하지만 미발표된 자료까지 함께 분석하여 연구된 4가지 약물의 자료를 보면, 위험성이 이득보다 높게 나타났다. 즉, 실제로는 이익보다는 위험성이 큰 약들이 논문에 발표된 결과로만 보면 이익이 더 크도록 나타난다는 것이다. 처방 지침은 동료심사를 거쳐서 발

표된 논문만을 기초로 해서 만들어지기 때문에, 전체적으로 보면 이렇게 편향되게 나타난 연구 결과들이 의사의 처방에 영향을 미칠 가능성이 높은 우려할 만한 상황인 것이다.

### 3) 부정적인 결과 발표의 억압

제약회사 관련 연구에서는 약이 효과가 없거나 부작용이 많이 나오는 등, 원하지 않은 결과가 나올 경우 연구결과를 발표하지 못하도록 억압하는 일이 문제가 된다. 임상시험에서 좋은 결과가 나온 경우에는 신속하게 반복적으로 출간이 되지만 그 반대의 경우는 출간을 억제하는 것이다. 제약회사가 부작용 결과를 논문으로 출간하지 못하도록 연구자를 소송한 토론토의 낸시 올리베리 사례를 비롯하여 2000년 이전에 벌어진 사례는 제약회사가 계약 위반을 근거로 연구자가 임상시험의 부정적인 결과를 발표하지 못하도록 소송으로 대응하는 것들이었다. 샌프란시스코에 있는 캘리포니아 대학(UCSF)에서 Boots 제약사의 후원을 받아 연구를 진행하던 베티 동(Betty Dong)은 Boots의 브랜드 명칭이 붙은 씬지로이드(Synthroid)와 세 개의 경쟁 제품을 비교하였다. Dong은 네 가지 약이 생물학적 동가성을 지닌다는 점을 발견했지만, Boots에서 그녀의 결과 발표를 막고는 연구에 오류가 있다는 문제 제기를 하였다.<sup>39)</sup> UCSF에서 단독으로 조사한 결과 그 연구는 엄격한 과학적, 윤리적 기준에 따라 시행되었다. Dong이 1994년에 발표를 하기 위해 결과를 제출할 당시,

37) Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, et al. Evidence b(i)ased medicine—selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003 ; 326 : 1171.

38) Whittington DJ, Kendall T, Fonagy P, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004 ; 363 : 1341-1345.

39) Rennie D. Thyroid storm. *JAMA* 1997 ; 277 : 1238-1243. Wise J. Research suppressed for seven years by drug company. *BMJ* 1997 ; 314 : 1145.

Boots에서는 그녀에게 그 연구를 철회하도록 강요하면서 계약서에 담긴 비밀 조약을 언급하였다. 그러다가 1997년에 마침내 식품의약품안전청(FDA)의 압력으로 연구 결과가 발표되었다.

21세기에는 세간의 이목을 끄는 사례(high-profile case) 중에서 이렇게 대응하는 제약회사는 없었던 것으로 보인다. 임상시험 계약서에 자료의 소유권을 제약회사가 갖도록 하거나 임상시험결과를 출간할 때 제약회사의 협의나 논의를 거치도록 하는 등, 출판과 관련된 제약회사의 간섭을 계약의 형식으로 유지하는 일은 계속되고 있으나, 법적인 소송으로 가는 경우는 최근에는 눈에 띄지 않는다. 그러나 여러 가지 방식으로 산업계에서 부정적인 자료의 발표를 막으려는 시도들이 있었다.<sup>40)</sup> 그 중 2004년에 제기된 글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline, GSK)의 사례는 제약회사의 연구의 진실성에 대해 또 다시 대중의 신뢰가 떨어지게 된 경우였다. 2004년 뉴욕의 법무장관인 스피처(Elot Spitzer)는 GSK가 어린이의 우울증을 치료하는 데 이용되는 자사의 약인 파실(Paxil)에 관한 부정적인 자료 발표를 보류함으로써, 뉴욕 주의 법률을 위반했다는 이유로 고소했다.<sup>41)</sup> GSK가 어린이의 우울증을 치료하기 위한 Paxil에 대해 적어도 5차례의 임상시험을 수행했지만 이 연구 결과 중단한 가지만 발표했다는 이유로 고소한 것이다. 발표되지 않은 연구 결과를 보면 이 약의 효능을 입증하지 못했으며 심지어 자살 충동의 위험을 높일 수도 있는 것으로 나타났다. 1998년 GSK 내부 규정에는 ‘부정적인 상업적 효과 가능성을

최소화하기 위해 이런 자료의 배포를 관리’해야 한다고 적혀있었다는 것이다. 이 건과 관련된 회사의 내부 문서에는 “paroxetine이 효능을 입증하지 못했다는 진술은 이 약의 프로파일을 나쁘게 하므로 상업적으로 받아들일 수 없다”<sup>42)</sup>고 되어 있어 이 연구 결과의 발표를 억제하려는 정책이 분명했음을 보여준다. 결국 GSK에서 GSK 약물을 비롯한 모든 GSK 후원 연구의 요약본을 포함하는 공용 데이터베이스를 구축하기로 합의한 후 고소는 취하되었다.

#### 4) 저널 발표의 편향성

부정적인 결과가 나오는 경우에 제약회사의 출간 억압은 결과가 발표되지 못하는 이유 중의 하나이다. 그 외에도 많은 이유로 결과가 발표되지 못하는 것으로 알려져 있다. 이러한 발표 편향성의 원인은 (1) 시험 자료의 발표를 막는 산업계 (2) 동료심사 학술지에서 네거티브 연구결과를 선호하지 않는 편향성 (3) 여러 가지 이유로 자료 발표를 지연하거나 억제하려는 연구자들에 기인하며 이는 산업계와의 연결이 되어 있는 경우도 있지만 부정적 결과를 발표했을 때 이익이 없기 때문인 경우도 있다.

최근 국제 의학 저널 편집자 위원회(ICMJJE)에서는 의학 저널의 편향성이 문제가 된다는 점을 인정했다. ICMJE에서는 ‘안타깝게도 선별적인 실험의 보고가 실질적으로 이행되고 있으며, 임상적 결정에 이용될 증거가 왜곡되고 있다.’라고 발표했다. 몇몇 선별의 편향성이 나타나는 이

40) 제약회사에서 지원하는 연구에서 부정적인 결과를 출간하지 못하도록 한 사례들을 최근의 사례까지 정리한 논문으로는 다음을 볼 것. Song F, Parekh S, Hooper L, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. Health Technology Assessment 2010 ; 14 : 46-50, 165-167.

41) Dyer O. GlaxoSmithKline faces US lawsuit over concealment of trial results. BMJ 2004 ; 328(7453) : 1395. Dyer O. GlaxoSmithKline to set up comprehensive online clinical trials register. BMJ 2004 ; 329(7466) : 590.

42) Kondro W, Sibbald B. Drug company experts advised staff to withhold data about SSRI use in children. CMAJ 2004 ; 170(5) : 783.

유는 저널 편집자들이 긍정적 결과를 지닌 실험을 발표하는 데 ‘열정적인 게 보통이고’, 부정적 결과를 발표하는 데에는 ‘주저하는 게 일반적이라’ 그런 것으로 언급되었다.

최근 의학분야에서 연구결과의 출판에서 결과 발표의 편향이 어떻게 일어나게 되는가에 대해 광범위하게 조사하여 분석한 Song 등의 연구를 보면, (1) 연구결과를 논문으로 작성하지 않는 연구자들에 의해 발생하는 편향 (2) 원고가 투고된 후 동료 심사 과정과 편집인의 출간결정 과정에서 일어나는 편향 (3) 독자들에 의해 유발되어 편집인들에게 간접적으로 영향을 미쳐서 생기는 편향 (4) 연구비 후원기관과 상업적 이익에 의해 발생하는 편향 (5) 연구 디자인과 질, 적은 샘플 사이즈, 적은 효과 등 연구의 다양성에 의해 발생하는 편향 등 상당히 다양하고 많은 원인에 의해 결과가 편향될 수 있고, 이는 보건의료에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.<sup>43)</sup>

#### IV. 제약회사 후원 연구 수행을 위한 지침

이상에서 살펴본 바와 같이 제약회사가 후원하는 연구들은 임상시험의 주제 선택과 발표에 이르기까지 연구의 전 과정에 걸쳐서 편향의 가능성을 지닐 수 있다. 또한 이는 개별 연구자와 제약회사의 의뢰를 받아 수행하는 단일 임상시험 프로젝트나 연구자 개인과 관련된 문제뿐 아니라 이의 범주를 넘어서는 문제도 많다. 따라서 제약회사 후원연구에서 편향을 방지하고 연구결과가 공공의 이익에 봉사하도록 하기 위해서는 제약회사로부터 연구비를 받은 연구자 개인에 대한 정책뿐 아니라, 국제적인 차원에서 다각

적인 시스템을 구축하는 것이 필요하다.

##### 1. 이해상충의 공개

###### 1) 이해상충 공개의 근거

가장 기본적으로 가장 널리 사용되는 방식으로 연구와 관련된 종사자들이 산업계와 맺었던 경제적 관계를 공개하는 것이다. 경제적 관계를 공개를 하는 이유는 이해상충이 가져올 수 있는 부정적 효과를 완화하기 위해서이다. 즉, 특정 연구나 연구자가 관계하는 이익의 특성과 범위에 관해 알려주어, 이 자료의 검토자나 사용자들이 연구의 타당성을 평가할 때 이 정보를 비중 있게 고려하여 다루도록 할 수 있다. 이해상충의 공개정책은 연구자들은 자신의 연구와 관련하여 산업계와 맺고 있는 경제적 관계를 IRB위원, 학술지 편집인, 피험자, 학회 발표를 듣는 청중 등 다양한 사람들에게 공개하도록 요구한다.

###### 2) 의학 저널에서 저자의 이해상충 공개

연구와 관련한 이익 갈등에 대한 논란이 증가하면서 의학 저널에서는 점차 공개 정책을 채택해왔다. 국제의학학술인편집인협회(International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE)의 지침에서 연구 지원의 공급원과 산업계 스폰서의 역할이 저자에 의해 공개되어야 한다고 언급되어 있었지만, 실제로 잘 이행이 되지 않았다. 21세기에 들어 제약회사가 지원하는 연구에서 연구결과가 편향되게 발표되고 연구의 진실성이 큰 문제로 대두되자 ICMJE는 2009년부터 통일된 양식을 만들어 저자들에

43) Song F, Parekh S, Hooper L, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. Health Technology Assessment 2010 ; 14 : 1-220.

게 논문의 원고를 투고할 때 이해상충을 명시하도록 하였다. ICMJE의 지침은 편집인, 동료심사자, 학술지 편집에 관계하는 종사자들도 이해상충을 공개하는 정책을 채택하였다. 동료심사자들은 논문 심의에 영향이나 편향을 줄 수 있는 이해상충이 있으면 편집자에게 이를 알리도록 하고 있다.

제약회사 지원 연구들에서 연구결과의 편향성 때문에 사회적으로 큰 문제가 되었던 스캔들을 겪은 주요 의학학술지들은 연구의 지원과 관련된 이해상충을 보다 철저히 공개하는 정책을 택하였다.<sup>44)</sup> 또한 저자들은 연구의 디자인, 자료 수집과 분석, 데이터의 해석, 결과보고서의 작성, 출간을 위한 결정 등에서 의뢰자의 역할을 기술해야 한다. 또한 편집인들은 논문을 출간하기 전에 연구계획서와 연구계획서를 검토하고, 의뢰자가 저자의 출판권한을 통제하는 경우에는 그 논문을 출간하지 않을 수 있다.

### 3) 피험자에게 연구자의 이해상충 공개

국제지침은 임상시험에 참여하는 피험자에게 연구자가 제약회사와 맺고 있는 경제적 관계를 밝히도록 권고한다. 2000년 헬싱키 선언은 ‘인간에 대한 연구 과정에서 각각의 피험자에게 기금의 원천과 일어날 수 있는 이익의 갈등, 그리고 기관과 연구원의 제후를 적절히 알려주어야 한다’고 명시하였다. 미국의사협회를 포함한 그 밖의 전문가단체들도 피험자에게 경제적인 관계를 공개할 것을 권장한다. 피험자들에게 연구자의 이해상충 공개는 일종의 면죄부와 같은 역할을 하며 실제 피험자는 이해상충이 유발할 수 있

는 문제들을 모두 고려할 만한 위치에 있지 않다는 비판도 있다. 그러나 실제적인 관리가 필요한 이해상충 관계를 피험자에게 공개만 하면 더 이상의 문제가 없는 것으로 간주하는 것이 문제이지 공개하는 것이 연구윤리의 바른 방향이라는 데에는 이견이 없는 것 같다. 피험자들이 연구에 참여할지 고려할 때 정보에 근거한 결정을 내리게 되고 연구 기획에 대한 공공의 신뢰와 투명성을 유지하는 데 도움이 될 것이며, 이러한 이해상충을 피험자들에게 공개하면 연구자와 기관이 산업계와 경제적 관계를 맺는 정도가 제한될 가능성이 있다는 것이다.

이해상충의 공개는 연구와 관련된 사람 모두에게 해당된다. 연구계획을 심의하는 IRB위원이나, 자료가 모아진 후 이를 분석하는 통계학자들도 고용관계나 경제적 이해관계를 명시하여야 한다.<sup>45)</sup>

## 2. 연구계획과 이해상충의 심의와 관리

### 1) 연구윤리심의위원회(IRB)의 심의

국제지침이 명시하는 대로 임상시험은 피험자 보호 장치의 여부와 연구 주제와 연구 설계가 타당성이 있는 결과들을 나올 수 있도록 계획되었는지 연구윤리심의위원회(IRB)에서 심의를 하여야 한다. 각 IRB는 피험자보호에 관한 연구 윤리뿐 아니라 연구 설계의 타당성을 검토하도록 권장되나, 연구윤리심의위원회(IRB)에서의 연구의 과학성을 검토를 하는지의 여부는 각 기관과 나라마다 다양하게 나타난다. 특히 4상 연구에서 마케팅을 목적으로 하는 과학적 타당성이

44) [http://www.icmje.org/ethical\\_4conflicts.html](http://www.icmje.org/ethical_4conflicts.html), 2011년 9월 5일 방문.

45) Matcham J, Julious S, Pyke S. Proposed best practice for statisticians in the reporting and publication of pharmaceutical industry-sponsored clinical trials. *Pharmaceut Statist* 2011 ; 10 : 70-73.

결여된 연구를 피험자에 대한 위해는 적기 때문에 IRB에서 승인할 것인가, 아니면 반려할 것인가는 각 IRB마다 판단이 다를 수 있다. 연구계획서가 과학적 가치가 있는 연구로 설계되어 있으며, 이를 검증할 수 있는 회사 내 혹은 기관 내 심의절차가 제대로 이루어졌는지를 확인하는 것도 필요하다. 연구계획이 제약회사에 의해 후원받을 때, 회사와 이해상충관계에 있는 사람은 IRB의 심의에 참여를 제한하여야 한다.

## 2) 기관의 이해상충 심의와 관리

21세기에 이해상충은 갈수록 더욱 심각하고도 중요한 문제로 부상하고 있다. 미국의 경우 최근 2011년 8월 25일 1995년에 수립되었던 이해상충의 정책을 훨씬 강화한 법규를 발표하였다.<sup>46)</sup> 핵심 내용은 연구기관에게 연구자의 이해상충에 관한 심의와 감독, 공개 및 교육의 책임을 부여한다는 것이다. 연구자는 제약산업 등으로부터 5,000불 이상의 경제적 관계를 가질 경우에 이를 기관에 보고하고, 기관은 이를 심의하여 공개하고 이에 대한 관리 정책을 세우고 집행해야 한다. 또한 그 내용을 웹사이트 등을 통해 공개해야 한다. 연구기관은 적어도 4년에 한 번씩 연구자들에게 이해상충에 관한 교육을 하여야 한다. 연구기관은 연구자뿐 아니라 IRB위원, 기관의 집행부 등의 연구와 관련된 기관 내 구성원 모두에 대해 이해상충에 대한 심의와 감독을 하는 것이 바람직하다.

## 3. 연구계획의 계약에서의 조건

연구자들은 과학자로서의 양심에 따라 자유롭게 연구할 수 있어야 한다. 연구자들은 그들이 수행한 연구결과를 보고할 때, 공정하고 진실한 연구결과를 정확하게 보고할 책임이 있다. 제약회사와 연구를 계약할 때, 연구자들은 연구비를 지원하는 제약회사로부터 임상시험의 결과를 발표하지 못하도록 한다던가, 연구자들이 부적절하다고 생각하는 쪽으로 연구를 발표하도록 하는 등의 부당한 압력을 받아서는 안 된다.<sup>47)</sup> ICMJE의 지침은 연구자들은 신뢰성이 있는 연구결과를 제출해야 할 의무가 있으므로 독립적으로 데이터를 분석하고 논문을 준비할 수 있도록 모든 자료에 접근 가능해야 하고, 이를 방해하는 어떠한 계약이나 협약도 하면 안 된다고 명시하고 있다.<sup>48)</sup> 편집인들은 연구 결과가 상업적인 이익과 직결되어 있는 회사 등에 의해 지원받는 경우, 연구자들에게 다음과 같은 서약을 하도록 하기도 한다. “나는 이 연구에서 모든 데이터에 충분히 접근하였으며, 이 연구 데이터의 진실성과 데이터 분석의 정확성에 대해 완전한 책임을 진다.”

## 4. 임상시험의 사전 등록과 연구계획의 사전 공개

임상시험 결과 분석에서의 편향을 막기 위해서 임상시험 계획은 사전에 공개되어야 한다.<sup>49)</sup> 연구계획서에는 연구 목적, 설계, 변수, 통계 분석 방법이 미리 기술되어야 하고, 이를 보고 연구결과를 심의하는 심사자, 저널 편집장 등이 연

46) <http://grants.nih.gov/grants/policy/coi/> 2011년 9월 5일 방문.

47) Steinbrook R. Gag clauses in clinical-trial agreements. The New England Journal of Medicine 2005 ; 352 : 2160-2162.

48) [http://www.icmje.org/ethical\\_4conflicts.html](http://www.icmje.org/ethical_4conflicts.html), 2011년 9월 5일 방문.

49) Matcham J, Julious S, Pyke S. Proposed best practice for statisticians in the reporting and publication of pharmaceutical industry-sponsored clinical trials. Pharmaceut Statist 2011 ; 10 : 70-73.

구결과가 이미 계획된 대로 분석되었는지를 확인할 수 있다. 논문에 기술된 결과가 처음부터 있던 것인지, 연구 결과가 모두 나온 다음에 후향적으로 더 추가되거나 변형되어 분석된 것인지 검토 가능하다. 따라서 임상시험 계획을 사전에 공개하는 것이 중요해진다. 최근에는 논문을 지면이 아니라 사이버 공간에 전자저널의 형태로 출간하는 경우가 많아져서, 연구계획서를 출간하는 일이 더 쉬워졌다.<sup>50)</sup> 지면의 제한을 받지 않게 되어 사실상 제출 자료의 분량 제한의 의미가 없어졌으며, 관련 문서의 상호 검색과 다른 데이터베이스와의 연결이 용이해졌기 때문에 사전에 계획된 대로 연구가 수행되었는지를 비교적 용이하게 심사자들이 검토할 수 있게 되었다.

임상시험 계획의 사전 공개는 임상시험 등록으로 구현될 수 있다. 모든 임상시험은 첫 피험자를 모집하기 전에 누구나 볼 수 있는 임상시험 데이터베이스에 등록되어야 한다. 임상시험 (clinical trial)의 투명성을 확보하기 위해 그 계획을 포괄적이고 공공적으로 접근할 수 있게 하는 것이다.<sup>51)</sup> 임상시험 데이터베이스 등록은 1990년대부터 논의가 되었으나, 커다란 진전을 보이지 않았다. 2004년 ICMJE가 임상시험 사전 등록 정책을 채택하면서 급격하게 증가하였다. 2005년 5월과 10월 사이에 ClinicalTrials.gov 데이터베이스에 등록된 임상시험의 숫자가 70%가 증가하였던 것이다.<sup>52)</sup> ICMJE는 임상시험 등록기관은 누구나 무료로 접근할 수 있고, 임상시험을 등록하려는 모든 연구자들에게 개방

되어 있어야 하며, 비영리 단체에 의해 관리되는 곳에 등록하도록 요구한다.<sup>53)</sup> 등록된 자료의 타당성을 담보할 수 있는 시스템을 갖추고 있어야 하며, 등록정보는 인터넷이나 전자식 접근방법으로 검색이 가능해야 한다.

## 5. 임상시험 데이터에 대한 접근과 결과의 공개

무엇보다도 수행한 임상시험에 대해 논문이나 보고서를 쓰는 저자들은 모든 임상시험 데이터에 접근할 수 있어야 한다. 논문은 임상시험 과정에서 수집된 자료 전체를 기반으로 결과가 분석되고 해석되어 작성되어야 한다.

임상시험결과는 이를 위해 만들어진 공공의 기관에 공개되어야 한다.<sup>54)</sup> ICMJE가 등록을 요구하는 것은 임상시험 결과가 아니라 시험 계획과 방법이다. 그러나 결과를 공개하지 않는다면 방법을 공개하는 것만으로는 임상시험의 투명성을 확보하지 못하며, 연구결과의 선택적 출간에 따른 편향을 극복할 수 없다는 비판이 꾸준히 제기되었다. 이 공개는 임상시험이 종료되고 난 후에 너무 늦지 않도록 이루어져야 한다. 예를 들어 마지막 피험자 방문 후 일 년 이내 등으로 기준을 정하는 것도 하나의 방법이다. 학술지에 임상시험의 결과가 실릴 경우에, 이 논문은 이전에 이미 공개된 임상시험 계획서와 연결되도록 만들어서 의학계의 독자들하고 메타분석을 하는 연구자들이 원래 계획서를 기반으로 결과를 판단할 수 있도록 해야 한다.

50) Song F, Parekh S, Hooper L, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. Health Technology Assessment 2010 ; 14 : 1-220, 55-57.

51) Bourgeois FT, Murthy S, Mandl KD. Outcome reporting among drug trials registered in ClinicalTrials.gov. Ann Intern Med 2010 ; 153 : 158-166.

52) Matcham J, Julious S, Pyke S. Proposed best practice for statisticians in the reporting and publication of pharmaceutical industry-sponsored clinical trials. Pharmaceut Statist 2011 ; 10 : 70-73.

53) [http://www.icmje.org/publishing\\_10register.html](http://www.icmje.org/publishing_10register.html) 2011년 9월 5일 방문.

54) Matcham J, Julious S, Pyke S. Proposed best practice for statisticians in the reporting and publication of pharmaceutical industry-sponsored clinical trials. Pharmaceut Statist 2011 ; 10 : 70-73.

출간되지 않는 데이터를 공개하고 이 내용도 분석되어야 임상시험 결과의 편향을 예방할 수 있기 때문에 네거티브한 결과의 출간이 수년 전부터 중요한 윤리적인 문제가 되었다. ICMJE에서는 편집인들에게 통계적으로 유의미한 결과가 나오지 않은 임상시험이라도 중요한 주제를 다루며 제대로 수행된 연구일 경우 출간할 것을 권고한다.<sup>55)</sup> 또한 임상시험 결과에 대한 총체적인 평가를 할 수 있도록 메타분석을 하는 연구자들이 수행된 임상시험의 결과에 접근할 수 있게 하는 다양한 제안들이 이루어지고 있다.<sup>56)</sup>

## 6. 독립적인 통계적 분석

임상시험 자료 분석의 독립성과 객관성을 보장하기 위해 임상시험 결과 분석을 독립적인 통계학자에게 의뢰해서 검토를 하는 방향이 추진되고 있다.<sup>57)</sup> 많은 제약회사 후원 임상시험이 어떠한 종류든 설계와 결과에 대해 독립적인 전문가 또는 규제당국의 검토를 받고 있다. 또한 몇몇 학술지에서는 자료 해석의 독립성을 보장하기 위해 독립적인 전문가에 의해 논문의 자료 분석을 학술지에서 검토하는 정책을 수년 전부터 시행해 왔다. 예를 들면 JAMA는 2005년에 산업계 후원 연구에서 일정 기간 동안 발표를 고려해 독립적 통계학자에게 연구 자료 원본을 제공하도록 하는 새로운 이해상충 정책을 발표했다.<sup>58)</sup> 이 통계학자에게 연구 자료 원본과 함께 ‘연구 프로토콜과 자료 분석을 위해 준비된 계획’이 제

공되어야 하고, 통계학자는 ‘분석 계획의 타당성을 확인하고 자료 원본에 대한 독립적 분석을 이행해야 한다.’ JAMA의 정책에서도 산업계 후원 연구를 할 때 상업적 기금을 제공하는 곳에서 고용하지 않은, 연구 자료에 대한 완전한 접근권을 지닌 적어도 한 명의 연구원이 참가해야 할 요건을 담고 있다.

## V. 결론

이상에서 의학연구를 지원하는 경우 발생할 수 있는 문제들을 살펴보고 이러한 문제점들을 해결하고 예방하기 위해서 제시되고 실천되는 내용들을 검토하였다. 먼저 연구과정의 모든 단계마다 발생 가능한 사례들을 구체적인 경험적 근거를 통해 제시하고, 다시 각 단계마다 문제 해결을 위한 이제까지의 노력을 대응해 제시함으로써 관련된 문제를 체계적으로 검토하였다. 이상의 논의는 내용적으로 보면 “의사-제약회사 상호관계가 연구에 미치는 영향”을 넘어서나. 실제로 “의사-제약회사 상호관계”에서 의사가 제약회사의 영향 하에 수동적으로 영향을 받는 측면이 많기 때문이며, 이것이 가져오는 결과는 개인적인 영역을 넘어서 의학연구에 대한 사회의 신뢰와 공중 보건이라는 공공의 이익과 직결되어 있기 때문에, “제약회사 후원 연구가 연구 진실성에 미치는 영향”을 포괄적으로 다루게 되었다.

제약회사가 연구자와 상호작용 하는 것 자체

55) [http://www.icmje.org/publishing\\_1negative.html](http://www.icmje.org/publishing_1negative.html) 2011년 9월 5일 방문.

56) Song F, Parekh S, Hooper L, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technology Assessment* 2010 ; 14 : 1-220, 55-57.

57) Matcham J, Julious S, Pyke S. Proposed best practice for statisticians in the reporting and publication of pharmaceutical industry-sponsored clinical trials. *Pharmaceut Statist* 2011 ; 10 : 70-73.

58) Hampson LA, Bekelman JE, Gross CP. *Empirical Data on Conflicts of Interest*, ed by Emanuel EJ, Grady C, Crouch RA. *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*. Oxford University Press, 2008 : 767-779. Angell M. Industry-sponsored clinical research: a broken system. *JAMA* 2008 ; 300 : 1069-1071.

에 본질적으로 문제가 있는 것은 아니다. 제약회사 지원이 연구에 미칠 수 있는 영향은 연구의 각 단계마다 제약회사와 연구자의 이해상충으로 인해 발생 가능한 문제들이 또한 연구자가 학문적 목적이 아닌 자신의 다른 2차적 이해를 위해 연구를 왜곡할 때 발생할 수 있는 문제들이기도 하다는 점에서 본질적으로는 “의사-제약회사 상호관계” 자체에 문제가 있는 것은 아니다. 다만 제약회사 지원 연구의 경우 제약회사에서 유리한, 호의적인 결과를 도출할 개연성이 높으며 이러한 연구를 통해 얻게 되는 지식이나 정보는 결국은 공중 보건에 위해가 되기 때문에 임상 시험의 건전성 확보가 중요한 것이다. 제약회사 지원

연구의 연구진실성이 의심되는 상황이 지속된다면 결국 그로 인한 피해에서 제약회사 또한 자유롭지 않을 것임은 명약관화한 사실이다. 따라서 한정된 자원을 이용하여 최상의 연구를 기획하고 수행하도록 규정과 제도적인 보완책을 마련하는 것이 필요하다. ㉞

### 색인어

의사-제약회사 관계, 연구윤리, 이해상충, 제약회사지원 임상시험

## Influence of Physician-Pharmaceutical Industry Interaction upon Research

KIM Seong Who\*, HONG Jeong-Hwa\*\*, KIM Ock-Joo\*\*\*

### Abstract

This article examines the influence of physician-pharmaceutical industry interaction upon medical research. We analyze some of the problems arising from pharmaceutical companies' sponsorship of clinical trials, such as biased results caused by multiple trials with predictable outcomes and publication biases. Furthermore, we propose specific measures to address and overcome these problems.

### Keywords

physician-pharmaceutical industry interaction, research ethics, conflict of interest, sponsor-initiated clinical trials

---

\* Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center

\*\* Department of Medical History and Medical Humanities, Seoul National University College of Medicine

\*\*\* Department of Medical History and Medical Humanities, Seoul National University College of Medicine: **Corresponding Author**