

6 이상반응 및 안전성 관련 정보 보고의 심의

1. 목적

IRB가 승인한 연구에서 연구와 관련하여 발생한 중대한 이상 반응 및 연구 참여 중인 연구대상자의 권리, 복지 또는 안전에 중대한 영향을 미칠 수 있는 모든 안전성 관련 정보를 어떻게 다룰 것인지 규정한다.

2. 적용 범위

본 지침은 IRB가 승인한 의약품/의료기기 임상시험에서 시험과 관련하여 발생한 약물/의료기기 이상반응 보고 및 안전성 관련 정보 보고의 심의를 수행하는데 우선 적용된다. 그 외 연구계획서에서 이상반응 및 안전성 관련 정보 보고에 대해 정하고 있어 IRB에 관련 보고를 한다면 본 지침을 적용할 수 있다.

3. 의무

연구자는 약물/의료기기 이상반응 및 안전성 관련 정보 보고와 관련하여 원칙과 절차를 숙지하고 본 지침에 따라 IRB에 보고해야 한다.

IRB는 약물/의료기기 이상반응 및 안전성 관련 정보 보고를 심의하여 연구의 계속 진행여부를 결정하고, 필요할 경우 중재를 할 수 있다.

4. 용어

- 이상사례(Adverse Event, AE): 임상시험 중 연구대상자에서 발생한 모든 의도하지 않은 증후(症候, sign, 실험실 실험 결과의 이상 등을 포함한다), 증상(症狀, symptom) 또는 질병을 말하며, 해당 임상시험용 의약품/의료기기와 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.
- 약물이상반응(Adverse Drug Reaction, ADR): 임상시험용 의약품의 임의 용량에서 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응으로서 임상시험용 의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 경우를 말한다.
- 의료기기이상반응(Adverse Device Effect, ADE): 임상시험용 의료기기로 인하여 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응으로서 임상시험용 의료기기와 인과관계를 부정할 수 없는 경우를 말한다.
- 중대한 이상사례·약물이상반응(Serious AE·ADR): 임상시험용 의약품의 임의 용량에서 발생한 이상사례 또는 이상약물반응 중에서 다음의 어느 하나에 해당하는 경우를 말한다.
 - ① 사망하거나 생명에 대한 위험이 발생한 경우
 - ② 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우
 - ③ 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우
 - ④ 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우
- ⑤ ①부터 ④까지의 사례 외에 약물 의존성이나 남용의 발생 또는 혈액질환 등 그 밖에 의학적으로

중요한 상황이 발생하는 사례

- 중대한 이상사례·의료기기이상반응(Serious AE·ADE): 임상시험에 사용되는 의료기기로 인하여 발생한 이상사례 또는 의료기기이상반응 중에서 다음의 어느 하나에 해당하는 경우를 말한다.
 - ① 사망하거나 생명에 대한 위협이 발생한 경우
 - ② 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우
 - ③ 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우
 - ④ 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우
- 예상하지 못한 약물/의료기기 이상반응: 임상시험자 자료집 또는 의약품/의료기기의 첨부 문서 등 이용 가능한 의약품/의료기기 관련 정보에 비추어 약물/의료기기 이상반응의 양상이나 위해의 정도에서 차이가 나는 것을 말한다.
- 임상시험자자료집(Investigator's Brochure): 임상시험용 의약품/의료기기와 관련된 임상정보 및 비임상 정보를 정리하여 시험자에게 제공하는 자료집을 말한다.
- 인과관계: 의약품/의료기기/생물학적 제제와의 인과관계 평가 기준은 다음과 같다.
 - ① 확실함(certain): 의약품등의 투여·사용과의 전후관계가 타당하고 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환으로 설명되지 아니하며, 그 의약품등의 투여중단시 임상적으로 타당한 반응을 보이고, 필요에 따른 그 의약품등의 재투여시, 약물학적 또는 현상학적으로 결정적인 경우
 - ② 거의 확실함(probable/likely): 의약품등의 투여·사용과의 시간적 관계가 합당하고 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환에 따른 것으로 보이지 아니하며, 그 의약품등의 투여 중단 시 임상적으로 합당한 반응을 보이는 경우(재 투여 정보 없음)
 - ③ 가능함(possible): 의약품등의 투여·사용과의 시간적 관계가 합당하나 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환에 따른 것으로도 설명되며, 그 의약품등의 투여중단에 관한 정보가 부족하거나 불명확한 경우
 - ④ 평가 곤란(conditional/unclassified): 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 추가 자료를 검토 중인 경우
 - ⑤ 평가 불가(unassessable/unclassifiable): 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없고 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우
 - ⑥ 가능성 적음(unlikely): 의약품등의 투여·사용과 인과관계가 있을 것 같지 않은 일시적 사례이고, 다른 의약품이나 화학물질 또는 잠재된 질환에 따른 것으로도 타당한 설명이 가능한 경우
 - ⑦ 관련 없음(not related)

5. 세부 지침

	내용	책임자
1	이상반응보고/안전성관련정보보고 접수	행정간사
2	정규심의 또는 신속심의 여부 결정	위원장, 총무/전문간사, 행정간사
3	이상반응보고/안전성관련정보보고 심의	위원장, 위원
4	IRB 결정 문서화 및 통보	행정간사

5.1 이상반응보고/안전성관련정보보고 접수

- 1) 책임연구자는 모든 약물/의료기기 이상반응 및 안전성 관련 정보를 IRB 전산시스템을 통하여 IRB에 보고해야 한다.
 - ① 본 기관에서 발생한 중대하고 예상하지 못한 약물/의료기기 이상반응(SUSAR)은 “[서식 27] 중대하고 예상하지 못한 약물/의료기기 이상반응(SUSAR) 보고서 (본원)”을 작성하여 보고한다.
 - ② 본 기관 외에서 발생한 중대하고 예상하지 못한 약물/의료기기 이상반응(SUSAR)은 “[서식 28] 중대하고 예상하지 못한 약물/의료기기 이상반응(SUSAR) 보고서 (본원 외 국내/해외용)”을 작성하여 보고한다.
 - ③ 본 기관에서 발생한 중대한 이상사례(SAE) 중 사망 또는 생명을 위협하는 경우에는 “[서식 29] 중대한 이상사례(SAE) 보고서 (본원-사망, 생명을 위협)”을 작성하여 보고한다.
 - ④ 본 기관에서 발생한 중대한 이상사례(SAE) 중 사망 또는 생명을 위협하는 사례가 아니라면 “[서식 30] 안전성 관련 정보 보고서”에 “[서식 29-1] 중대한 약물/의료기기 이상사례 (SAE) 목록 (본원-사망, 생명을 위협 외)”을 첨부하여 보고한다.
 - ⑤ ① ~ ④ 외 안전성 관련 정보 보고는 “[서식 30] 안전성 관련 정보 보고서”를 작성하여 보고한다.
- 2) IRB 행정간사는 제출된 서류가 완전한지 검토한다. 제출된 서류가 완전하지 않으면 심의를 신청한 사람에게 추가 자료 등을 요구할 수 있으며 수정하여 제출된 문서를 다시 검토하여 접수한다.

5.2 이상반응보고/안전성관련정보보고의 기본 원칙

5.2.1 중대하고 예상하지 못한 약물/의료기기 이상반응(SUSAR) 보고 범위

- 1) 본 기관에서 승인된 임상시험과 동일한 계획서로 실시되는 임상시험에서 발생한 이상반응으로서 아래 ①-③ 모두를 만족하는 경우
 - ① 의심되는(Suspected)
 - ② 예상하지 못한(Unexpected)
임상시험자 자료집 또는 의약품/의료기기의 첨부 문서 등 이용 가능한 의약품/의료기기 관련 정보에 비추어 약물/의료기기 이상반응의 양상이나 위해의 정도에서 차이가 나는
 - ③ 중대한(Serious)
 - ㉠ 사망하거나 생명에 대한 위험이 발생한 경우
 - ㉡ 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우
 - ㉢ 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우

- ㉠ 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우
 - ㉡ 약물 이상반응에 한하여, ㉠부터 ㉣까지의 사례 외에 약물 의존성이나 남용의 발생 또는 혈액질환 등 그 밖에 의학적으로 중요한 상황이 발생하는 사례
- 2) 본 기관에서 발생한 SUSAR 보고 시, 중대성(seriousness), 약물과의 관련성(causality), 예측성(expectedness)의 기준, 범주 및 평가 방법은 임상시험계획서, 임상시험자자료집 등이 기준이 된다. 중대성(seriousness) 및 약물/의료기기와의 관련성(causality)은 시험자와 의뢰자가 각각 평가하여야 하며, 평가결과가 일치하지 않는 경우에는 보수적으로 결정하고 각각의 평가결과 및 그 사유를 명시하여야 한다. 예측성(expectedness)은 의뢰자가 평가하되, 임상시험자자료집 등 가용한 의약품/의료기기 관련 정보에 비추어 약물/의료기기 이상반응의 양상이나 위해의 정도에서 차이가 있는 경우 예상하지 못한 것으로 평가하여야 한다.
 - 3) 그 외 예상하지 못한 이상반응 중에서, 연구자가 심각성(severity)과 상관 없이, 연구의 위험과 잠재적 이익에 대한 IRB의 평가를 변경시킬 수 있으며 그 결과 계획서나 동의 과정의 변경이 고려된다고 판단한 경우
 - 4) 그 외에 임상시험계획서나 임상시험자자료집에서 즉시 보고하지 않아도 된다고 정한 사항 외의 기타 이상반응 보고 등을 포함한다.

5.2.2 중대하고 예상하지 못한 약물/의료기기 이상반응(SUSAR) 보고 기한

- 1) 책임연구자는 본 기관에서 발생한 중대하고, 예상하지 못한 모든 약물/의료기기 이상반응을 아래에서 정한 기간 내에 신속히 보고하여야 한다.
 - ① 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우에는 상세한 정보를 충분히 확인하지 못하더라도 연구자가 이 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 7일 이내에 보고하고, 상세한 정보를 모두 보고하지 않은 경우에는 최초로 해당 약물/의료기기 이상반응에 대한 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 15일 이내에 상세한 정보를 포함하여 추가로 보고하여야 한다. 사망사례를 보고한 경우 부검보고서(부검을 실시한 경우만 해당)와 최종 의무기록(terminal medical reports) 등의 추가적인 정보를 제공할 수 있다.
 - ② 그 밖의 중대하고 예상하지 못한 약물/의료기기 이상반응의 경우에는 연구자가 이 사실을 보고받거나 알게 된 날부터 15일 이내에 보고하여야 한다.
 - ③ 보고한 약물/의료기기 이상반응의 추가적인 정보가 있는 경우에는 해당 약물/의료기기 이상반응이 종결(약물/의료기기 이상반응이 사라지거나 추적조사가 불가능하게 되는 것을 말함)될 때까지 보고하여야 한다.
- 2) 책임연구자는 본 기관 외 국내/외 타기관에서 발생한 중대하고, 예상하지 못한 약물/의료기기 이상반응(SUSAR)을 최소한 6개월에 1회 이상 모아서 보고(예를 들어, 연구 승인 후 6개월 단위로 취합 보고)하여야 한다.

5.2.3 안전성 관련 정보 보고 범위

- 1) 본 기관에서 발생한 중대한 이상사례(SAE) 보고

- 2) 연구대상자의 안전을 위협하거나 임상시험의 실시 여부에 영향을 미치거나, 임상시험의 진행과 관련하여 IRB의 결정사항을 변경하게 할 만한 임상시험용 의약품/의료기기의 안전성에 관한 정보
- 3) 임상시험자자료집 개정(update)
- 4) 임상시험용 의약품/의료기기의 안전성에 관한 자료안전성모니터링위원회 결정사항
- 5) 임상시험용 의약품 정기적인 최신 안전성 정보
- 6) 이미 시판 중인 약제에서 보고된 약물/의료기기 이상반응 보고 등

5.2.4 안전성 관련 정보 보고 기한

- 1) 책임연구자는 본 기관에서 발생한 중대한 이상사례(SAE)를 아래에서 정한 기간 내에 신속히 보고하여야 한다.
 - ① 사망 또는 생명을 위협하는 경우에는 상세한 정보를 충분히 확인하지 못하였다도 연구자 인지 일 7일 이내에 보고하고 상세한 정보를 모두 보고하지 않은 경우에는 인지일 15일 이내에 상세한 정보를 포함하여 추가로 보고하여야 한다. 추가적인 정보가 있는 경우에는 최종 관찰 결과까지 보고하여야 한다.
 - ② 그 외 중대한 이상 사례(SAE)는 개별 건이 아닌 축적된 데이터 요약본의 형태로 보고할 수 있다. 단, 사례가 있을 경우 최소한 6개월에 1회 이상 모아서 보고(예를 들어, 연구 승인 후 6개월 단위로 취합 보고)하여야 한다.
- 2) 그 외 임상시험자자료집 개정, 자료안전성모니터링위원회 결정사항, 임상시험용 의약품 정기적인 최신 안전성 정보 등은 신속히 보고한다.

5.3 정규심의 또는 신속심의 여부 결정

- 1) 접수된 약물/의료기기 이상반응 보고 및 안전성 관련 정보 보고가 정규심의 또는 신속심의 대상인지 위원장, 총무/전문간사, 행정간사가 판단하여 결정한다.
- 2) 처음 알려졌거나 드문 사례의 경우 또는 연구 대상자의 권리, 복지, 안전에 나쁜 영향을 미칠 수 있는 경우에는 정규심의에서 다루어 질 수 있다.
- 3) 신속심으로 진행하였다도, 신속심의 위원이 정규심의의 결정이 필요하다고 판단하면 언제든지 본 회의에 상정할 수 있다.

5.4 이상반응보고/안전성관련정보보고 심의

- 1) 해당 보고서의 심의위원으로 초기심의의 사전 심의위원을 심의자로 배정하도록 한다. 만일 초기심의의 사전 심의위원이 없는 경우에는 해당 보고에 대한 전문성과 심의 일정을 고려하여 다른 위원에게 심의를 요청할 수 있으며, 추가로 전문가의 자문이 필요한지 판단하여야 한다.
- 2) IRB는 보고된 약물/의료기기 이상반응 보고 등에 대하여 연구와 관련된 위험을 심의하여, 연구의 계속 진행 여부를 결정하거나 동의서 수정이 필요한 것인지, 좀 더 자세한 정보를 요구할 것인지, 혹은 연구를 일시적으로 중단할 것인지에 대해 검토한다. 또한, 현재 연구에 참여 중인 연구대상자

에게 고지할 것인지 또는 연구계획의 변경이 필요한지를 결정할 수 있다.

- 3) 정규심의 대상 이상반응보고/안전성관련정보보고 심의는 HRPP SOP II.C.2 “정규심의” 절차를 따른다.
- 4) 신속심의 대상 이상반응보고/안전성관련정보보고 심의는 HRPP SOP II.C.3 “신속심의” 절차를 따른다.

5.5 IRB 결정 문서화 및 통보

- 1) IRB 결정에 대하여 심의결과통보서를 준비한다.
- 2) IRB 전산시스템을 통하여 책임연구자에게 통보한다.
- ☞ 결정사항의 통보에 관한 자세한 사항은 HRPP SOP II.C.5 “결정사항의 통보”를 따른다.

6. 관련 문서

- [서식 27] II.D.6 중대하고 예상하지 못한 약물/의료기기 이상반응(SUSAR) 보고서(본원)
- [서식 28] II.D.6 중대하고 예상하지 못한 약물/의료기기 이상반응(SUSAR) 보고서(본원 외 국내/해외 용)
- [서식 29] II.D.6 중대한 약물/의료기기 이상사례(SAE) 보고서(본원-사망, 생명을 위협)
- [서식 29-1] II.D.6 중대한 약물/의료기기 이상사례(SAE) 목록(본원-사망, 생명을 위협 외)
- [서식 30] II.D.6 안전성 관련 정보 보고서(이상반응보고리스트)

7. 참고문헌

- 의약품 등의 안전에 관한 규칙 [별표4] 의약품 임상시험 관리기준 제3호 자목, 제6호 가목, 제7호 카목, 제8호 러목
- 의료기기법 시행규칙 [별표3] 의료기기 임상시험 관리기준 제3호 자목, 제6호 가목, 제7호 카목, 제8호 러목
- AAHRPP Standard II.2.F

8. 개정이력

개정일	변경 전	변경 후	변경 내역
2012.07.02	(연건) IRB SOP ver2.6(2012.04.17) (분당) IRB SOP ver1.1(2011.08.16) (보라매) IRB SOP ver2.0(2010.09.15)	HRPP SOP(2012.07.02)	HRPP SOP 제정
2013.07.17 (ver. 2.0)	2. 적용 범위 4. 용어 5. 세부지침 5.1 기본 원칙 5.2 위원회 심의 이전 5.3 위원회의 심의 및 결정의 통보	2. 적용 범위 4. 용어 5. 세부지침 5.1 이상반응보고/안전성관련 정보 접수 5.2 정규심의 또는 신속심의	2. 적용 범위 이상 약물/의료기기 반응 보고 범위와 안전성 관련 정보 보고 범위 명확히 함. 4. 용어 의약품/의료기기 임상시험 관

		<p>여부 결정</p> <p>5.3 이상반응보고/안전성관련 정보보고 심의</p> <p>5.4 위원회 결정 문서화 및 통보</p>	<p>리기준의 용어 정의 인용</p> <p>5. 세부 지침</p> <p>다른 지침의 세부지침 흐름도와 일관성 있게 수정</p>
2015.04.30 (ver. 2.6)	5.2.4 안전성 관련 정보 보고 기한	5.2.4 안전성 관련 정보 보고 기한	안전성 관련 정보 보고 주기 변경
2016.02.02 (ver. 2.8)	5.2.2 이상 약물/의료기기 반응 (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) 보고 기한 1)	5.2.2 이상 약물/의료기기 반응 (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) 보고 기한 1) 항목 수정	보고일은 ‘근무일 기준’으로 함을 명시
2018.02.20 (ver. 3.2)	2. 적용 범위 3. 의무 4. 용어 5. 세부 지침 6. 관련 문서	2. 적용 범위 3. 의무 4. 용어 5. 세부 지침 6. 관련 문서	<p>개정 KGCP에 따른 전반적 용어 수정</p> <p>사망사례 보고 시 개정 KGCP에 따른 제출 서류 수정</p>
2019.03.20 (ver. 3.4)	5.2.2 약물/의료기기 이상반응 (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) 보고 기한	5.2.2 약물/의료기기 이상반응 (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) 보고 기한 1) 항목 수정	KGCP 개정사항 반영하여 SUSAR 추가 보고에 대한 문구 수정
2021.02.25 (ver. 3.8)	4. 용어 중대한 약물/의료기기 이상반응 5.2.2 약물/의료기기 이상반응 (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) 보고 기한 5.2.3 안전성 관련 정보 보고 범위 5.5 IRB 결정 문서화 및 통보	4. 용어 중대한 약물/의료기기 이상반응 ⑤ 추가 5.2.2 약물/의료기기 이상반응 (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) 보고 기한 5.2.3 안전성 관련 정보 보고 범위 5.5 IRB 결정 문서화 및 통보 ☞ 항목 추가	<p>의약품 등의 안전에 관한 규칙 내 중대한 약물/의료기기 이상반응 정의 추가</p> <p>보고기한 식약처와 일치</p> <p>안전성관련정보보고 범위 집행 위원회 결정사항 반영 SOP 다른 항목과 일관성 유지를 위함</p>
2021.06.10 (ver. 3.9)	4. 용어 인과관계	4. 용어 인과관계 관련있음/없음 대분류 삭제	2021년 식약처 의약품 임상시험 정책설명회 자료 반영
2023.03.01 (ver. 4.1)	4. 용어 5.2.1 약물/의료기기 이상반응 보고 범위 5.2.2 약물/의료기기 이상반응	4. 용어 (수정) 5.2.1 약물/의료기기 이상반응 보고 범위 (수정) 5.2.2 약물/의료기기 이상반응	<p>의약품/의료기기 임상시험 관리기준에서 정한 약물/의료기기 이상반응 등의 용어를 명확히 반영하고자 함.</p> <p>타기관 SUSAR 보고 기한 완</p>

	(Suspected unexpected Serious Adverse Reaction) 보고 기한 5.2.3 안전성 관련 정보 보고 범위	(Suspected unexpected Serious Adverse Reaction) 보고 기한 (수정) 5.2.3 안전성 관련 정보 보고 범위 (수정)	화 보고범위 문구 수정
2024.07.01 (ver. 4.3)	2. 적용 범위 4. 용어 5.1 이상반응보고/ 안전성관련정보보고 접수 5.2.1 약물/의료기기 이상반응 보고 범위 5.2.2 약물/의료기기 이상반응 보고 기한 5.2.3 안전성 관련 정보 보고 범위 5.2.4 안전성 관련 정보 보고 기한	2. 적용 범위 4. 용어 5.1 이상반응보고/ 안전성관련 정보보고 접수 5.2.1 약물/의료기기 이상반응 보고 범위 5.2.2 약물/의료기기 이상반응 보고 기한 5.2.3 안전성 관련 정보 보고 범위 5.2.4 안전성 관련 정보 보고 기한	의약품/의료기기 임상시험 우선 적용 반영 KGCP의 용어 개정 사항 등 반영 이상반응 및 안전성 관련 정보 사안별 접수 서식을 구체적으로 제시 SUSAR 용어를 구체적으로 제시하고 SUSAR 보고 시 고려할 사항 추가 보고 기한 부연 설명 추가 본원 SAE와 기타 안전성 정보 보고 범위를 구분하고 보고 범위 명확화 본원 SAE 중 사망 또는 생명을 위협하는 경우의 보고 기한 추가 및 그 외 보고 기한 부연 설명 추가