



의약품 임상시험 통계 가이드라인

의약품심사부
의약품심사조정과
박봉서 주무관



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원


1. 가이드라인 소개
2. 주요 개정내용
3. 질의응답



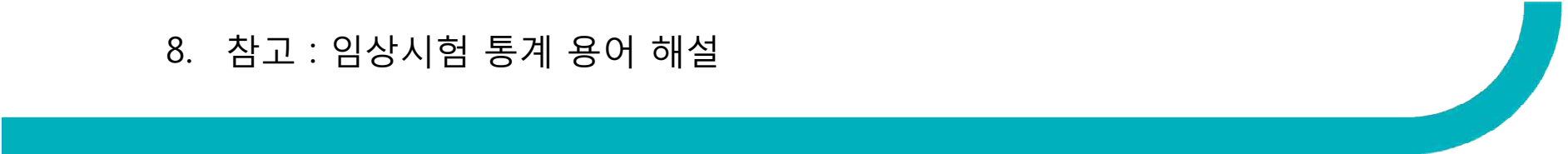
식품의약품안전처
식품의약품안전평가원

가이드라인 소개

“의약품 임상시험 통계 가이드라인” 개정 이력

- “임상시험의 통계 원칙” 제정 (2015.9)
 - ICH E9 가이드라인을 근간으로 임상시험 통계분석의 기본 원칙에 대하여 제시
 - “의약품 임상시험 통계 가이드라인” 마련을 위한 실무작업반 (통계 가이드라인 TF)을 통한 학계, 업계의 의견 수렴
 - 실무작업반(식약처 심사관련부서 13명, 학계 5명, 업계 5명(제약회사3명, CRO 2명))
 - “의약품 임상시험 통계 가이드라인” 개정 (2016.8)
- 

“의약품 임상시험 통계 가이드라인” 내용 소개

- 목차
 1. 서론
 2. 전반적인 임상 개발에 대한 고려
 3. 임상시험 설계 시 고려사항
 4. 임상시험 시 고려사항
 5. 자료 분석 시 고려사항
 6. 안전성과 내약성 평가
 7. 보고
 8. 참고 : 임상시험 통계 용어 해설
- 

1. 서론

1.1 배경 및 목적

- 시판 허가를 위해 제출되는 서류 중 임상시험에 적용되는 **통계학적 방법의 원칙을 통일**하기 위해 쓰여짐.
- 전반적인 임상 개발과 관련된 부분 중 시험약의 임상시험 **설계, 시행, 분석, 평가**에서 의뢰자에게 **방향을 제시**하고자 하였으며,
- 승인 요약 자료를 준비하거나 주로 개발 후기 시기에서의 안전성 및 유효성을 평가하는 전문가들에게 도움을 주고자 함.

1.2 범위 및 방향

- **통계학적 원칙**을 다루고 있으며 특정한 통계학적 과정이나 방법을 명시하지 않음
- 임상시험과 관련된 모든 **통계학적 업무**에 대한 통계학자의 **역할과 책임** 언급
- 지침의 내용은 주로 후기 단계에서 행해지는 내용과 관련되나, 가능한 한 임상 개발의 모든 단계에 적용되어야 함을 언급
- 기술된 원칙 중 대부분은 비뚤림의 최소화하고 정밀도를 최대화 하는 방향

2. 전반적인 임상 개발에 대한 고려

2.1 시험 내용

- 임상시험은 각각의 **특정 목적**을 가지고 **체계적으로 계획**되어야 함(확증, 탐색)

2.2 임상시험의 영역

- 시험단계에 따른 **모집단 선정**의 중요성
- **일차 변수** 및 **이차 변수 결정**시 고려할 사항
- **복합 변수**를 선정시 고려할 사항
- **종합 평가 변수**를 이용해야 하는 경우
- **다중 일차 변수**를 이용해야 하는 경우
- **대리 변수**를 이용해야 하는 경우
- **범주형 변수**를 이용해야 하는 경우

2.3 편향을 억제하기 위한 설계

- **눈가림** 및 **무작위배정**

3. 임상시험 설계 시 고려사항

3.1 임상시험 형태

- 병행설계, 교차설계, 요인설계에 대한 설명

3.2 다기관 임상시험

- 다기관 임상시험을 실시하는 이유 및 고려할 사항

3.3 비교 유형

- 우월성 평가시험, 동등성 또는 비열등성 평가시험
- 용량-반응 관계 평가 임상시험

3.4 집단축차설계

- 중간분석을 가능하게 하는 설계, 통계적 방법이 사전에 충분히 기술되어야 한다

3.5 시험대상자수

- 제기된 문제점에 대하여 신뢰할 만한 답변을 제공할 수 있을 정도로 충분한 수
- 시험대상자수에 대한 근거는 명확하고 타당해야 한다.

3.6 자료 수집과 처리

- 유형과 내용은 계획서를 충실히 따라야 하고 임상시험 수행전에 구체적으로 계획

4. 임상시험 시 고려사항

4.1 임상시험 모니터링과 중간 분석

- 주의 깊은 모니터링은 임상시험 중의 **문제점을 조기에 발견**하고 문제점의 **발생과 재발을 최소화** 시킬 수 있다.
- 중간분석에 대한 내용은 계획서에 기술되어야 한다.

4.2 선정기준 및 제외기준의 변경

- 시험계획서에 구체적으로 표현, 변경된 내용을 계획서에 기술

4.3 임상시험대상자 등록율

- 장기간 모집하는 경우 시험대상자 **등록율을 모니터링**하여 관리

4.4 목표한 시험대상자 수

- **시험대상자수**를 산출하는 경우 계획서에 **근거** 등을 기술

4.5 중간 분석 및 조기 종료

- **중간분석은 사전에 계획**, 특별한 상황에 의해 중간분석이 요구될 경우 계획서 변경

4.6 독립적인 자료모니터링

5. 자료 분석 시 고려사항

5.1 사전에 구체화된 분석계획

- 최종 통계분석의 기본 형태는 **계획서의 통계부분에 기술**되어야 한다.
- 통계분석계획은 맹검해제 이전에 완료되어야 하며 계획서에 기술된 특징에 대하여 기술적이고 자세하게 서술되어야 한다.

5.2 분석 대상군

- **분석 대상자집단**에 대한 정의와 **주분석군의 선정**

5.3 결측치 및 이상치

- **결측치**는 비뚤림을 발생시키는 잠재적인 원인이 되므로 **처리방법을 사전에 정의**
- 이상치의 정의는 통계적 또는 의학적 의미에서 타당하게 설정하는 것이 중요

5.4 자료 변환

- 자료의 변환은 사전에 계획되어야 하고 근거가 분명해야 함

5. 자료 분석 시 고려사항

5.5 추정, 신뢰구간 및 가설검정

- **가설(양측, 단측), 추정치** 대한 기술
- **통계분석방법**에 대한 구체적인 기술

5.6 유의성과 신뢰도에 대한 조정

- **다중성의 발생과 조정방법**에 대한 기술
(다중 일차 변수, 치료법의 다중비교, 중간분석 등)

5.7 하위집단, 교호작용과 공변량

- **공변량** 또는 **하위집단 효과**의 영향에 대한 **보정**의 필요성
- 층화요인을 고려한 분석, 상호작용 등 평가를 위한 분석계획

5.8 자료의 무결성 및 컴퓨터 소프트웨어의 적격성

- 자료처리는 철저하고 효과적인 표준작업지침서에 근거하여 수행
- 자료관리, 자료의 통계적인 처리를 위해 사용한 방법과 소프트웨어 등 관리

6. 안전성과 내약성 평가

6.1 평가 범위

- 임상시험 단계별 안전성 내약성 평가의 의미

6.2 평가변수의 선택과 자료수집

- 약물의 안전성과 내약성을 평가하기 위한 변수들의 특성 및 자료수집과 평가방법

6.3 평가대상 임상시험대상자군 및 자료보고

- 안전성과 내약성 평가를 위한 시험대상자군, 평가변수
- 평가방법에 대한 계획서의 기술
- 유해사례 발생률에 대한 평가 방법

6.4 통계적 평가

- 안전성과 내약성에 대한 평가 결과의 제시방법 및 해석

6.5 통합 요약

- 의약품의 전반적 유용성은 시험약의 개발 기간동안 수행된 일련의 임상시험의 요약을 통한 위해성/유익성 평가를 수행

7. 보고

7.1 평가 및 보고

- 계획된 분석방법과 눈가림 상태에서의 재검토
(이상치, 공변량, 모수적 또는 비모수적 방법 등)
- 개별 시험대상자에 대한 분석 제외 사유 및 치료, 결과와의 상관성 등 문서화
(추적관찰 실패나 치료중지 또는 중대한 계획서 위반 등)
- 기술통계 및 정확한 p값의 제시

7.2 임상 데이터베이스 요약

- 신약개발 과정 중에 수행되었던 임상시험들을 통해 보고된 모든 유효성 안전성 정보에 대한 전반적 요약 및 종합
- (유효성 자료) 개별임상시험의 요약, 메타분석 접근법
- (안전성 자료) 데이터베이스를 통한 독성 평가




식품의약품안전처
식품의약품안전평가원

주요 개정내용

주요 개정 1 : 용어의 명확화 등

- ICH E9 의 영문 표현을 통계용어사전에 수록된 용어 등 널리 사용되는 용어로 변경
 - 비둘림 -> 편향, 묶음단위 -> 블록, 스텝 -> 요원
 - 논리 -> 약물재고 및 배송관리, 상가적 모델 -> 가법적 모델

주요 개정 2 : GCP 준수사항

- **임상시험 시 수행되는 임상시험의뢰자의 역할 상세화**
 - 눈가림유지 및 눈가림 해제 시 고려사항
(시험대상자 수 재조정 시 축소 지양 등)
 - 독립적자료모니터링 위원회 역할 구체화
(임상시험관리기준 준수)
- 

주요 개정 3 : 통계적 고려사항

- **결과의 편향성을 최소화하기 위한 사전계획의 중요성 및 제 1종의 오류제어를 위한 방법 등 통계학적인 고려사항 상세화**
 - 비열등 또는 동등성의 인정 시 고려사항 제시
(기 확인된 위약과 대조약의 효과 차이 내로 설정할 것)
 - 다기관 임상시험 시 기관 간 차이 분석의 필요성 제시
 - 다기관 임상시험의 이질성 탐색의 필요성 제시
 - 결측자료 처리방법에 따른 민감도 분석방법 필요성 제시



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

질의응답



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

감사합니다