

통계와 조사나라 워크숍 2017.09.02

의료기기 임상자료 통계 심사의 소개

발표자: 곽수영

발표 Outline

1. 의료기기 임상자료 심사
 - 의료기기 임상 관련 정의
 - 의료기기 임상자료 심사 과정
2. 의료기기 임상자료 통계 심사
 - 통계 심사 절차 소개
 - 예시:임상시험계획서
 - 예시:임상결과보고서
 - 예시:임상논문, 외국 임상자료

의료기기 임상 심사 관련 정의

의료기기 정의

- 사람이나 동물에게 단독 또는 조합하여 사용
- 기구·기계·장치·재료 또는 이와 유사한 제품

1. 질병을 진단·치료·경감·처치 또는 예방
2. 상해(傷害) 또는 장애를 진단·치료·경감 또는 보정
3. 구조 또는 기능을 검사·대체
4. 임신의 조절

의료기기 임상 심사: 관련 정의

A.기구기계



B.의료용품



품목
분류

C.치과재료



D.체외진단용 시약



의료기기 임상 심사: 관련 정의

의료기기 임상 자료:

임상시험에 사용되는 의료기기 안전성 및 유효성을 증명하기 위하여 사람을 대상으로 시험한 자료

1. 임상시험결과보고서
2. GCP를 준수하는 기관에서 수행되어 작성된 임상자료
3. OECD 국가의 허가 당시 제출된 임상자료
4. SCI급 저널에 발표된 임상논문

의료기기 임상 심사 과정

:평가원 의료기기심사부에서 담당



의료기기 임상자료 통계 심사 절차

MFDS/GRP 2000 의료기기 허가·심사 업무

MFDS/GRP 2303.5

**임상시험 통계분석 검토의뢰
절차에 관한 업무**

의료기기 임상자료 통계 심사

임상시험계획서(변경) 및 임상자료 심사 시

- 의료기기의 안전성.유효성을 확인할 목적으로
- 임상시험의 통계학적 사항들을 심사함
- 예: 임상시험 표본 수 산정, 임상시험 디자인 등

의료기기 임상자료 통계 심사 절차

- 임상시험 통계분석 검토
 - 임상통계 업무 담당자가 해당 건 서류 검토
 - 임상적 유의성 확인 사항
 - 피험자 수 산출 시의 근거 자료 타당성
 - 임상시험의 성공기준(마진값 등)

의료기기 임상자료 통계 심사 예시

- 의료기기 임상시험계획승인에 관한 규정

• 제2조(정의)

- 2. “임상시험계획승인신청”

: 임상시험을 실시하고자 하는 자가 인체를 대상으로 해당 의료기기의 안전성.유효성 자료를 수집하기 위하여 식품 의약품안전처장의 승인을 신청하는 것

- 3. “연구자 임상시험”

: 임상시험자가 허가되지 않은 의료기기의 안전성□ 유효성 또는 이미 허가(신고)된 의료기기의 허가(신고)되지 않은 새로운 성능 및 사용목적 등에 대한 안전성.유효성을 연구하기 위하여 의뢰자 없이 독자적으로 수행하는 임상시험

의료기기 임상자료 통계 심사 예시

- 의료기기 임상시험계획승인에 관한 규정

1. 임상시험계획서

가. 탐색 임상시험계획서

- 안전성에 관한 사항 상세히 포함될 것
- 시험참여자 인원수에 대한 통계 근거자료 및
- 임상유효성의 통계분석적용 제외 가능

나. 확증 임상시험계획서

- 허가 기준에 적합한 임상시험 자료 생성이 가능할 것
- 안전성, 유효성에 관한 사항이 상세하게 작성될 것

의료기기 임상자료 통계 심사 예시

- 의료기기법 시행규칙

- 제20조(임상시험계획의 승인 등)

-임상시험계획서에 포함되어야 할 사항

[임상시험 실시 관련 정보]

1. 임상시험의 제목
2. 임상시험기관의 명칭 및 소재지
3. 임상시험의 책임자·담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명
4. 임상시험용 의료기기를 관리하는 관리자의 성명 및 직명
5. 임상시험을 하려는 자의 성명 및 주소

의료기기 임상자료 통계 심사 예시

- 의료기기법 시행규칙

- 제20조(임상시험계획의 승인 등)

-임상시험계획서에 포함되어야 할 사항

[임상시험 소개]

6. 임상시험의 목적 및 배경

7. 임상시험용 의료기기의 개요(사용목적, 대상질환 또는 적응증을 포함한다)

8. 임상시험용 의료기기의 적용 대상이 되거나 대조군에 포함되어 임상시험에 참여하는 사람(이하 "피험자"라 한다)의 선정기준·제외기준·인원 및 그 근거

의료기기 임상자료 통계 심사 예시

- 의료기기법 시행규칙

- 제20조(임상시험계획의 승인 등)

-임상시험계획서에 포함되어야 할 사항

[임상시험 수행]

9. 임상시험기간

10. 임상시험방법(사용량·사용방법·사용기간·병용요법 등을 포함한다)

11. 관찰항목·임상검사항목 및 관찰검사방법

12. 예측되는 부작용 및 사용 시 주의사항

13. 중지·탈락 기준

의료기기 임상자료 통계 심사 예시

- 의료기기법 시행규칙

- 제20조(임상시험계획의 승인 등)

-임상시험계획서에 포함되어야 할 사항

[임상시험 분석]

14. 유효성의 평가기준, 평가방법 및 해석방법
(통계분석방법에 따른다)
15. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준·평가방법
및 보고방법

의료기기 임상자료 통계 심사 예시

- 의료기기법 시행규칙

- 제20조(임상시험계획의 승인 등)

-임상시험계획서에 포함되어야 할 사항

[임상시험 피험자 관련 및 기타]

16. 피험자동의서 서식

17. 피해자 보상에 대한 규약

18. 임상시험 후 피험자의 진료에 관한 사항

19. 피험자의 안전보호에 관한 대책

20. 그 밖에 임상시험을 안전하고 과학적으로 하기 위하여
필요한 사항

의료기기 임상자료 통계 심사 예시

- 의료기기법 시행규칙

- 제20조(임상시험계획의 승인 등)

-임상시험계획승인 제외 대상

1. 시판 중인 의료기기의 허가 사항에 대한 임상적 효과 관찰 및 이상사례 조사를 위하여 하는 시험
2. 시판 중인 의료기기의 허가된 성능 및 사용목적 등에 대한 안전성·유효성 자료의 수집을 목적으로 하는 시험
3. 체외진단용 의료기기에 대한 시험으로서 식품의약품안전처장이 정하는 시험
4. 시판 중인 의료기기를 사용하는 시험으로서 안전성과 직접적으로 관련되지 아니하거나 윤리적인 문제가 발생할 우려가 없다고 식품의약품안전처장이 정하는 시험

의료기기 임상자료 통계 심사 예시

- 의료기기 임상시험계획서:통계 검토

- [피험자 수 산출 관련]

- 1.임상시험의 목적에 따라 통계가설이 적합하게 설정되었는가?
- 2.산출 근거 문헌이 적절하게 제출되었는가?
- 3.근거 문헌으로부터 수치들이 타당하게 사용되었는가?
- 4.산출 방식(공식, 유의수준과 검정력 등)과 계산이 통계적으로 정확한가?

의료기기 임상자료 통계 심사 예시

- 의료기기 임상시험계획서:통계 검토

- [피험자 수 산출 관련]

- 1.임상시험의 목적에 따라 통계가설이 적합하게 설정되었는가?

[통계 보완 문구]

- 임상시험의 목적에 따라 1차 평가변수에 대한 연구가설을 귀무가설, 대립가설로 나눠 통계적으로 적합하게 설정하시기 바랍니다

의료기기 임상자료 통계 심사 예시

- 의료기기 임상시험계획서:통계 검토

- [피험자 수 산출 관련]

2.산출 근거 문헌이 적절하게 제출되었는가?

3.근거 문헌으로부터 수치들이 타당하게
사용되었는가?

[통계보완문구]

- 피험자 수 산출 관련 설정근거 및 설정값들을 확인할 수 있는 근거문헌 등을 제출하시기 바랍니다.

※피험자 수 산출 시 가중 평균과 최대 표준편차를 XX와 oo
으로 설정한 것에 대한 근거문헌 등.

의료기기 임상자료 통계 심사 예시

- 의료기기 임상시험계획서:통계 검토

- [피험자 수 산출 관련]

4.산출 방식(공식, 유의수준과 검정력 등)과 계산이 통계적으로 정확한가?

[통계보완문구]

- 임상시험의 목적에 따라 연구가설을 귀무가설, 대립가설로 나눠 통계적으로 적합하게 설정하고 유의수준, 검정력, 기존문헌에서의 결과값 등을 고려하여 통계적으로 적합하게 피험자 수 산출하시기 바랍니다

의료기기 임상자료 통계 심사 예시

- 의료기기 임상시험계획서:통계 검토
 - [피험자 수 산출 관련]
 - 4.산출 방식(공식, 유의수준과 검정력 등)과 계산이 통계적으로 정확한가?

[산출 결과 확인 방법]

- Excel
- R software

Excel 대상자수 예시

| Statistical Calculation Worksheet | | | | | | | | | |
|---|--------------------|-----------------|-------------------|-------------------|---------------------|------------------|-------------------------|-----------|------------|
| | | | | | | | | | |
| Reference Value | alpha(α) | beta(β) | Z α | Z $\alpha/2$ | Z β | t(df, α) | Degrees of Freedom(n-1) | n | |
| | 0.013 | 0.20 | -2.24 | -2.50 | -0.842 | 2.63 | 37 | 39 | |
| | | | | | | | | | |
| Scenario 1 One Sample Case (Mean) | | | | | | | | | |
| 임상적 기준(ϵ) | margin(δ) | SD(σ) | alpha(α) | beta(β) | lambda(λ) | Sample Size | Sample Size 올림 처리 | drop rate | total size |
| 0.00 | 1.00 | 1.10 | 0.025 | 0.20 | 1.00 | 9.50 | 10 | 0.10 | 12 |
| | | | | | | | | | |
| Scenario 2 Two Sample Case (Mean) | | | | | | | | | |
| 임상적 기준(ϵ) | margin(δ) | SD(σ) | alpha(α) | beta(β) | lambda(λ) | Sample Size | Sample Size 올림 처리 | drop rate | total size |
| 0.00 | 1.30 | 1.60 | 0.025 | 0.10 | 1.00 | 31.83 | 32 | 0.10 | 36 |
| | | | | | | | | | |
| Scenario 3 One Sample Case (Proportion) | | | | | | | | | |
| 임상적 기준(P-P0) | margin(δ) | P | alpha(α) | beta(β) | lambda(λ) | Sample Size | Sample Size 올림 처리 | drop rate | total size |
| 0.00 | 0.12 | 0.80 | 0.025 | 0.20 | 1.00 | 85.77 | 86 | 0.10 | 96 |
| | | | | | | | | | |
| Scenario 4 Two Sample Case (Proportion) | | | | | | | | | |
| 임상적 기준(P1-P2) | margin(δ) | P1 | P2 | alpha(α) | beta(β) | Sample Size | Sample Size 올림 처리 | drop rate | total size |
| 0.28 | 0.00 | 0.42 | 0.14 | 0.025 | 0.20 | 36.80 | 37 | 0.15 | 44 |
| | | | | | | | | | |
| Scenario 5 Cross-Over Design (Mean) | | | | | | | | | |

Related Statistical Formula

$$n = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 \sigma^2}{(\epsilon - \delta)^2}$$

$$n_2 = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 \sigma^2 (1 + 1/\kappa)}{(\epsilon - \delta)^2}$$

$$n = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 p(1-p)}{(\epsilon - \delta)^2}$$

$$n_1 = \kappa n_2$$

$$n_2 = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2}{(\epsilon - \delta)^2} \left[\frac{p_1(1-p_1)}{\kappa} + p_2(1-p_2) \right]$$

$$(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 \sigma_m^2$$

1 페이지

페이지

R 대상자수 산출 예시

```
##Two sample Equality
n=(z_ha+zb)^2*(p1*(1-p1)+p2*(1-p2))/e^2
n

p=abs(e)/((p1*(1-p1)/n1)+(p2*(1-p2)/n2))^0.5-z_ha
p

power=pnorm(p, mean=0, sd=1)
power

##Two sample Non-inferiority/ Superiority
n=(za+zb)^2*(p1*(1-p1)+p2*(1-p2))/(e-d)^2
n
n/0.85

##Two sample Equivalence
n=(za+zb)^2*(p1*(1-p1)+p2*(1-p2))/(abs(e)-d)^2

##Two sample Alternative Formula
z_ha=1.96
zb=0.842

p1=0.6
p2=0.1
pbar=(p1+p2)/2
e=p1-p2

n=((z_ha*(2*pbar*(1-pbar))^0.5)+(zb*(p1*(1-p1)+p2*(1-p2))^0.5))/e^2
n
n/0.9

m=((1.96*(2*0.48*(1-0.48))^0.5)+1.282*(0.72*(1-0.72)+0.24*(1-0.24))^0.5/(0.72-0.24))^2
m
a=1.96*sqrt(2*0.48*(1-0.48))
b=1.282*sqrt(0.72*(1-0.72)+0.24*(1-0.24))
c=0.69-0.23
d=((a+b)/c)^2
d
```


의료기기 임상자료 통계 심사 예시 :임상시험계획서

- [임상시험 방법 관련]

1. 무작위배정 방법이 구체적으로 제시되었는가?
2. 눈가림 방법을 명시하고 그 방법이 적합한가?

의료기기 임상자료 통계 심사 예시 :임상시험계획서

- [임상시험 방법 관련]

1. 무작위배정 방법이 구체적으로 제시되었는가?

[통계보완문구]

- 무작위배정 시 사용되는 프로그램과 난수표 작성 방법에 대해 구체적으로 기술하시기 바랍니다

의료기기 임상자료 통계 심사 예시

:임상시험계획서

- [임상시험 방법 관련]

2.눈가림 방법을 명시하고 그 방법이 적합한가?

[통계보완문구]

- 맹검 여부와 구체적인 맹검 달성 방식에 대해 기술
하시기 바랍니다

의료기기 임상자료 통계 심사 예시

:임상시험계획서

- [임상시험 방법 관련]

2. 눈가림 방법을 명시하고 그 방법이 적합한가?

[계획서 Example]

C. 이중 맹검 및 해제

본 임상시험에서는 과학적인 결과를 위하여 투여 기간 동안 외형상으로 구분이 불가능하도록 동일한 형상의 위약대조 방법의 이중눈가림을 수행한다.

의료기기 임상자료 통계 심사 예시

:임상시험계획서

- [유효성의 평가기준 및 해석 방법 관련]

1. 분석대상군을 설정하고 적합하게 정의하였는지?
2. 1차/2차 유효성 평가변수에 대한 통계검정방법을 올바르게 적용하였는지?
3. 결측치 처리방법을 정확하게 제시하였는지?

의료기기 임상자료 통계 심사 예시 :임상시험계획서

- [유효성의 평가기준 및 해석 방법 관련]

1. 분석대상군을 설정하고 적합하게 정의하였는지?

[통계 보완문구]

- 분석대상군에 대한 정의를 명확하게 기술하시기 바랍니다
- PP군의 중대한 임상시험계획서 위반사항을 구체적으로 제시하시기 바랍니다

의료기기 임상자료 통계 심사 예시

:임상시험계획서

- [유효성의 평가기준 및 해석 방법 관련]

2.1차/2차 유효성 평가변수에 대한 통계검정방법을 올바르게 적용하였는지?

[통계 보완문구]

- 모든 평가변수에 대한 통계분석계획 및 결측치에 대한 처리방법을 구체적으로 기술하시기 바랍니다
- 동일 변수에 대해 통계검정방법을 2가지씩 제시한 경우, 각 검정방법을 어떤 경우에 적용할지 구체적으로 기술하시기 바랍니다.

의료기기 임상자료 통계 심사 예시 :임상시험계획서

- [유효성의 평가기준 및 해석 방법 관련]

3.결측치 처리방법을 정확하게 제시하였는지?

[통계보완문구]

- 결측치에 대한 처리방법을 구체적으로 기술하시기 바랍니다

의료기기 임상자료 통계 심사 예시

:임상결과보고서

- [통계 심사 검토 사항]
 - 기승인 임상계획서에 명시된 대로 통계분석이 이루어졌는가?
- [통계 보완 문구]
 - 1차, 2차 유효성 평가변수 등 모든 변수들에 대한 통계분석결과를 기승인된 계획서에 따라 제시하기 바랍니다.

의료기기 임상자료 통계 심사 예시

:임상논문/외국 임상자료

- [통계 심사 검토 사항]
 - 통계적으로 타당하게 예수가 결정되었음을 확인할 수 있는가?
 - 결과 분석에 적용한 통계 분석법이 타당한가?



- The End -