

발 간 등 록 번 호

11-1470000-002426-01

임상시험계획서 및 결과보고서의 통계적 고려사항



인 사 말

최근 건강한 삶의 질에 대한 국민의 요구가 높아지고 있고, 고령화에 따른 건강한 삶의 중시 경향과 국제교류 확대에 따른 의약품, 의료기기, 건강기능식품 등의 교역량이 많아짐에 따라서 다국가 임상시험 및 국내임상시험 실시 건 수가 증가하고 있습니다. 이에 따라 의약품 등의 국제경쟁력 확보가 필요하며 국가적으로도 임상시험의 지원을 적극 확대하여 국내 임상시험의 질적 향상 뿐 아니라 임상자료의 활용을 더욱 높여야 할 것입니다.

식품의약품안전청에서는 기 제출된 임상시험계획서 및 결과보고서의 통계 검토 결과의 현황 분석을 통해 빈번하게 발생하는 오류를 확인하고 통계부분에 대한 작성 지침의 필요성을 인식하게 되었습니다. 국내외 문헌 조사 및 자료를 수집하여 통계부분의 계획 및 보고 시 고려되어야 할 사항을 연구하여 국내 임상시험의 질적 향상을 높이는데 도움이 되고자 본 자료집을 작성하게 되었습니다.

본 자료집이 과학적이고 객관적인 임상시험계획서 작성 및 결과 보고에 도움이 되기를 희망합니다.

2009년 12월

식품의약품안전청 기획조정관

왕 진 호

목 차

제1절 임상시험계획서 및 결과보고서 통계 검토의견 현황분석	1
1. 시험계획 관련 현황분석	2
2. 평가변수 관련 현황분석	3
3. 피험자 수 관련 현황분석	3
4. 통계분석 관련 현황분석	4
5. 전체 결과	5
제2절 임상시험계획서에서 통계 부분 작성에 대한 개요	7
1. 임상시험 개요	7
2. 임상시험 목적	8
3. 임상시험 설계	8
4. 분석 대상군	12
5. 통계 분석	14
제3절 임상시험 결과보고서에서 통계 부분 작성에 대한 개요	22
1. 다기관 임상시험	23
2. 동등성 및 비열등성 입증을 위한 활성 대조 연구	23
3. 다중성 문제	24
4. 공분산 분석	26
5. 안전성 평가변수의 분석	27
※ 용어설명	32
※ 참고문헌	45

제1절 임상시험계획서 및 결과보고서 통계 검토의견 현황분석

통상통계담당관실에서 의약품과 의료기기 등의 임상시험계획서와 결과보고서를 통계적으로 검토한 결과 중 통계적으로 부정확하거나 불명확한 방법들에 대한 검토의견을 분석하였다.

각각의 검토의견은 임상시험 전반의 내용을 다루고 있으며 다양한 의견으로 구성되어 있다. 이러한 검토의견들을 효과적으로 확인하기 위해서 임상시험계획서와 결과보고서의 내용들을 통계적 관점과 국내 임상시험의 실정을 고려하여 범주화한 후, 누적된 검토의견을 종합하여 잘못 사용된 통계방법을 범주별로 집계하였다. 범주별로 집계된 오류의 빈도를 확인함으로써 자주 범하는 오류를 확인하였다.

임상시험계획서와 결과보고서 중 통계적으로 오류가 있다고 판단되어 내보낸 40건의 검토의견을 대상으로 현황을 분석하였다. 각 검토의견은 임상시험의 전반적인 내용을 다루는 경우가 대부분이므로 임상시험에 관한 오류를 체계적으로 확인하기 위해서 그 내용을 범주화한 후 범주별 오류를 집계하였다. 범주화는 국내 임상시험의 실정과 통계적 관점을 바탕으로 시험계획, 평가변수, 피험자 수, 통계분석으로 하였다. 정의한 범주를 바탕으로 40건의 검토의견을 분석한 결과를 다음의 표로 나타내었다.

표 1. 전체 오류 현황

구 분	오류 건수	오류율
시험계획	36	16%
평가변수	28	12%
피험자 수	65	29%
통계분석	96	43%
전 체	225	100%

검토의견은 총 40개이지만 하나의 의견은 2개 이상의 범주에서 오류를 범한 경우가 존재하기 때문에 총 오류의 수는 225건으로 계산되었다. 아래는 각 범주별 오류 건수를 나타낸 그림이다.

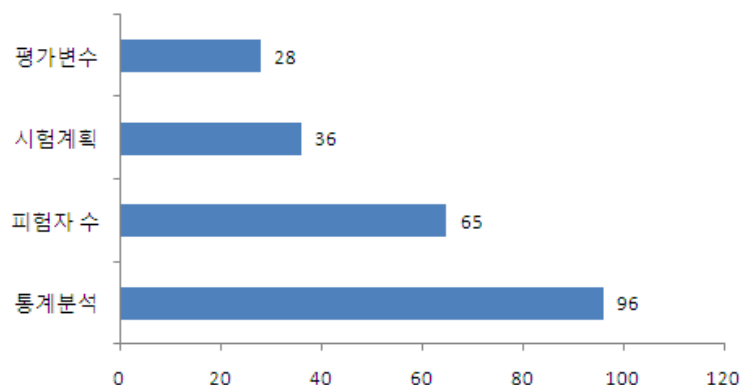


그림 1. 전체 오류현황

범주별 오류의 현황을 확인한 결과 통계분석, 피험자 수, 시험계획, 평가변수 순서로 오류 건수가 많음을 알 수 있었다. 오류에 관한 더욱 자세한 현황을 분석하기 위해서 각 범주를 다시 세분화한 하위 범주를 정의하였다. 하위범주에 관해서는 다음의 1~4에서 분석하였다.

1. 시험계획 관련 현황분석

시험계획의 하위범주는 총 9개로 불명확한 정의, 할당 계획 오류, 피험자 선정·제외 기준 불명확, 시험계획과 실제시험의 불일치, 부정확한 근거에 의한 시험계획, 측정변수 계획 오류, 탈락률 설정 오류, 눈가림 오류, 시험계획 오류로 정의하였다. 시험계획에 대한 하위범주의 오류현황은 다음의 표로 요약하였다.

표 2. 시험계획 하위범주의 오류 현황

구 분	오류 건수	오류율
불명확한 정의	13	36%
할당 계획 오류	5	14%
피험자 선정·제외 기준 불명확	4	11%
시험계획과 실제시험의 불일치	4	11%
부정확한 근거에 의한 시험계획	3	8%
측정변수 계획 오류	2	6%
탈락률 설정 오류	2	6%
눈가림 오류	2	6%
시험계획 오류	1	3%
전 체	36	100%

시험계획의 총 오류 건수는 36건으로 계산되었다. 아래의 그림은 시험계획의 하위범주별 오류 건수를 나타낸 결과이다.

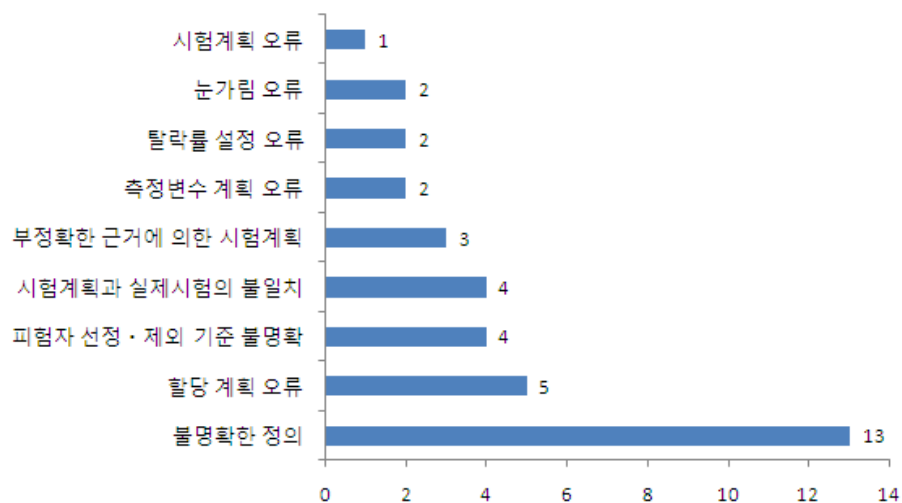


그림 2. 시험계획 하위범주의 오류 현황

2. 평가변수 관련 현황분석

평가변수의 하위범주는 총 2개로 오류내용은 불명확한 정의와 부정확한 근거에 의한 평가변수 정의의 하위범주로 분류하였다. 평가변수에 대한 하위범주의 오류현황은 다음의 표로 요약하였다.

표 3. 평가변수 하위범주의 오류 현황

구 분	오류 건수	오류율
불명확한 정의	21	75%
부정확한 근거에 의한 평가변수 정의	7	25%
전 체	28	100%

평가변수의 총 오류 건수는 28건으로 계산되었다. 아래의 그림은 평가변수의 하위범주별 오류 건수를 그림으로 나타낸 결과이다.

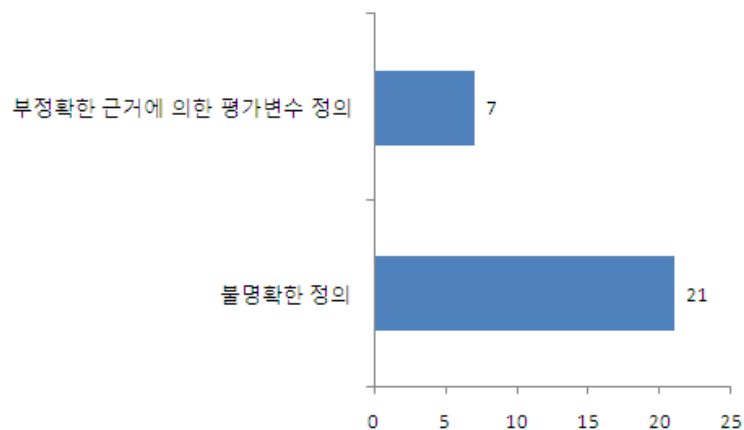


그림 3. 평가변수 하위범주의 오류 현황

3. 피험자 수 관련 현황분석

피험자 수의 하위범주는 총 8개로 오류내용은 부정확한 근거에 의한 피험자 수 산출, 산출 공식 오류, 측정변수 불명확, 가설 오류, 피험자 수 미제시, 불명확한 정의, 피험자 수 변경, 계산 오류로 정의하였다. 피험자 수에 대한 하위범주의 오류현황은 다음의 표로 요약하였다.

표 4. 피험자 수 하위범주의 오류 현황

구 분	오류 건수	오류율
부정확한 근거에 의한 피험자 수 산출	22	34%
산출 공식 오류	14	22%
측정변수 불명확	8	12%
가설 오류	6	9%
피험자 수 미제시	6	9%
불명확한 정의	5	8%
피험자 수 변경	2	3%
계산 오류	2	3%
전 체	65	100%

피험자 수의 총 오류 건수는 65건으로 계산되었다. 아래의 그림은 피험자 수의 하위범주별 오류 건수를 그림으로 나타낸 결과이다.

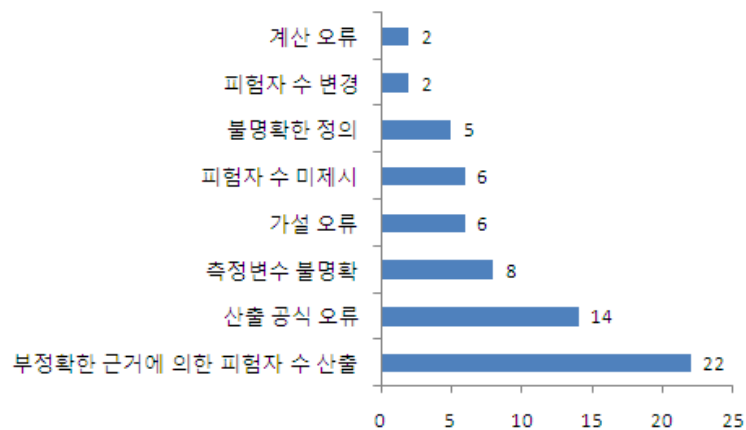


그림 4. 피험자 수 하위범주의 오류 현황

4. 통계분석 관련 현황분석

통계분석의 하위범주는 총 12개로 부정확한 근거에 의한 불명확한 정의, ITT(Intention To Treat)/PP(Per Protocol) 오류, 분석 방법 오류, 주장에 대한 근거 미흡, 다기관 관련 오류, 결측·이상치 처리 오류, 1차 유효성 평가변수와 무관한 분석, 탈락률 관련 오류, 가설검정 오류, 기저값 관련 오류, 통계값 미제시, 통계결과 오류로 정의하였다. 통계분석에 대한 하위범주의 오류현황은 다음의 표로 요약하였다.

표 5. 통계분석 하위범주의 오류 현황

구 분	오류 건수	오류율
불명확한 정의	20	21%
ITT/PP 오류	18	19%
분석 방법 오류	16	17%
주장에 대한 근거 미흡	7	7%
다기관 관련 오류	6	6%
결측·이상치 처리 오류	6	6%
1차 유효성 평가변수와 무관한 분석	5	5%
탈락률 관련 오류	4	4%
가설검정 오류	4	4%
기저값 관련 오류	4	4%
통계값 미제시	4	4%
통계결과 오류	2	2%
전 체	96	100%

통계분석의 총 오류 건수는 96건이 되었다. 아래의 그림은 통계분석의 하위범주별 오류 건수를 그림으로 나타낸 결과이다.

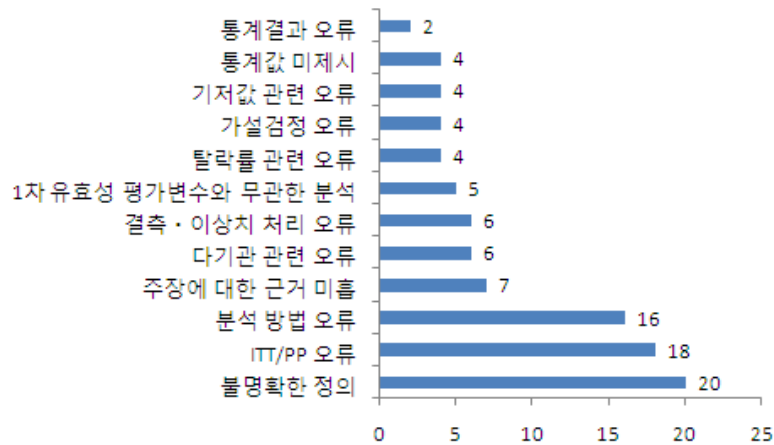


그림 6. 통계분석 하위범주의 오류 현황

5. 전체 결과

임상시험계획서 및 결과보고서 통계 검토의견 현황분석에 대한 전반적인 결과를 보면 시험계획에 대한 하위범주의 오류현황은 총 36건의 오류건수 중 ‘불명확한 정의’에 대한 오류건수가 13건 (36%)으로 나타났으며, 평가변수 하위범주의 오류현황은 총 28건 중 ‘불명확한 정의’ 21건(75%),

‘부정확한 근거에 의한 평가변수 정의’가 7건(25%)으로 나타났다. 피험자 수 하위범주의 오류현황은 총 65건 중 ‘부정확한 근거에 의한 피험자 수 산출’ 22건(34%), ‘산출 공식 오류’ 14건(22%)으로 나타났다. 통계분석 하위범주의 오류현황 결과는 총 96건 중에서 ‘불명확한 정의’ 20건(21%), ‘ITT/PP 오류’ 18건(19%)으로 나타났다. 위의 결과를 볼 때, 임상시험계획서 및 결과보고서에서 흔히 하는 오류는 평가변수, 시험계획, 통계분석의 정의를 불명확하게 하는 것으로 나타났다. 또한 임상시험에서 통계와 관련이 많은 피험자 수 산출과 통계분석 분야에서 주로 오류가 발생하였다.

제2절 임상시험계획서에서 통계 부분 작성에 대한 개요

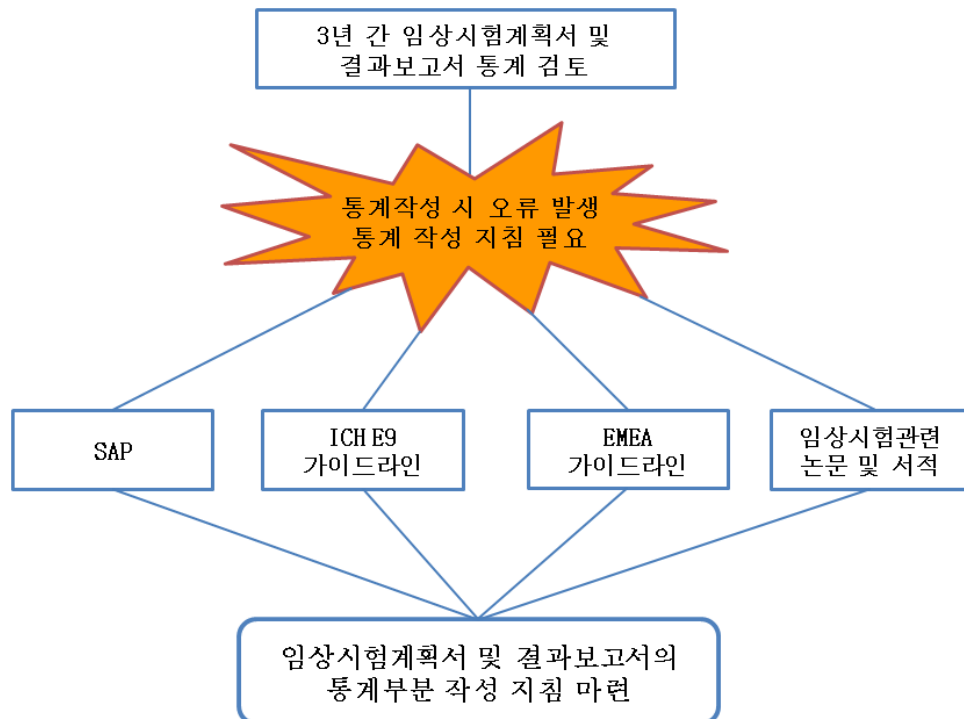


그림 7. 통계부분 작성 지침 마련

1절에서 3년 간 임상시험계획서 및 결과보고서의 통계의견을 검토한 결과 흔히 하는 오류는 평가 변수, 시험계획, 통계분석의 정의를 불명확하게 하는 것으로 나타났다. 또한 통계와 관련이 많은 피험자 수 산출과 통계분석 분야에서 주로 오류가 발생하였다. 대부분의 오류는 정의만 명확히 하면 해결할 수 있는 오류이며 임상시험에서 통계 작성 시 발생하는 오류에 대한 통계 작성 지침의 필요성이 대두되고 있다. 따라서 SAP, ICH E9 가이드라인, EMA 가이드라인, 임상시험관련 논문 및 서적을 통해 임상시험계획서 및 결과보고서의 통계부분 작성의 지침을 마련하여 임상시험에서 오류 및 보완을 줄여 궁극적으로 임상시험의 시간과 비용을 줄이고자 한다. 다음은 임상시험계획서 및 결과보고서의 통계부분 작성 지침에 대한 내용이다.

1. 임상시험 개요

전반적인 통계적 분석 계획에 대한 요약을 기술한다.

2. 임상시험 목적

임상시험의 목적은 하나의 일차 목적으로 끝날 수도 있으나, 필요한 경우 이차 목적을 기술할 수도 있다. 임상시험의 일차 및 이차 목적을 기술할 때에는 일차 및 이차 평가변수의 정의를 명확히 기술한다.

(1) 일차 목적

임상시험의 일차 목적을 기술한다. 연구 목적은 서술형 뿐 아니라 귀무가설과 대립가설의 형태로도 기술될 수 있다.

(2) 이차 목적

임상시험의 이차 목적을 일차 변수에 대한 것과 동일한 방식으로 기술한다.

(3) 연구 수행 동안의 일차 목적의 변경

임상시험 시작 후 임상시험계획서에 기술된 일차 변수가 그 임상시험에 최적이지 않은 것으로 여겨지는 상황이 발생할 수 있다. 이러한 상황은 관찰된 일차 변수의 비율이 예상했던 것보다 현저히 낮아서 이 결과에 대한 치료의 효과를 평가하는 연구의 검정력이 저하된 경우에 가장 흔하게 나타난다. 이것은 최근 비임상(non-trial) 기반 요법을 변경했거나 관심 대상 피험자 하위집단에 보다 건강한 피험자들이 모집된 결과일 수 있다. 이 경우, 임상시험의 치료 효과에 관한 중간 결과로부터 얻어진 지식에 근거하여 일차 목적을 변경하는 것이 아닌 경우에 한하여, 일차 변수를 변경할 수 있다. 임상시험동안 일차 변수를 변경하기 위해서는 임상시험계획서에 미리 계획되어 문서화되어 있어야 하며 세심한 주의가 필요하다.

3. 임상시험 설계

임상시험의 단계(몇 상 임상인지), 눈가림 방법, 처리 배정 방법, 연구 설계(교차, 평행, 단일 치료), 처리군, 대조군, 연구 기간, 관찰항목, 연구기간동안의 관찰항목 관찰 시점에 대한 계획을 기술한다.

(1) 일반적인 설계 및 계획

전반적인 임상시험계획과 설계를 간략하지만 명확하게 기술하도록 한다. 필요에 따라 차트와 다이어그램을 이용하여 임상시험 설계와 계획을 기술할 수 있다. 매우 유사한 임상시험계획이 다른 연구에서 사용된 적이 있는 경우에는 이를 언급하고 중요한 차이를 기술하는 것이 유용할 수 있다. 일반적으로 임상시험계획서에 임상시험 설계와 관련하여 다음의 내용이 포함되어야 한다.

- ① 임상시험 설계 구성(평행, 교차 등)
- ② 연구되는 처리(특정 약물, 용량 및 절차)
- ③ 대조군의 종류 (예; 위약군, 비처리군, 활성 대조군, 용량-반응군, 과거 대조군)
- ④ 눈가림 수준 및 방법(예; 개방형, 이중 눈가림, 단일 눈가림, 평가자 눈가림과 피험자 또는 임상시험자 개방형)
- ⑤ 연구되는 피험자 집단과 피험자 수
- ⑥ 처리 배정 방법(무작위배정, 층화)
- ⑦ 무작위배정-전 기간과 처리-후 기간, 처리 중단 기간을 포함하는 전 임상시험 과정의 순서 및 기간
- ⑧ 단일 및 이중 눈가림 처리 기간

이외에 피험자들이 언제 처리 배정되는지를 명시하도록 한다. 방문 및 평가 시점, 중간 분석 등이 포함되어 있는 순서도를 이용하여 임상시험 설계를 도식적으로 보여주는 것이 도움이 된다.

(2) 피험자 수

임상시험에서 피험자 수는 일차 분석에서 요구되는 연구 대상자 수를 말하며, 임상시험의 주요 목적에 근거하여 결정된다. 만약 피험자 수가 주요 목적과 다르게 결정되는 경우 정당한 사유가 제시되어야 한다.

피험자 수를 결정하는데에는 일차변수, 검정통계량, 귀무가설, 대립가설, 유의수준, 검정력, 탈락율과 순응률 등과 같은 사항들이 필요하고, 임상시험계획서에 결정된 피험자 수와 이러한 피험자 산출 근거값 및 그 근거들이 자세히 기술되어야 한다. 필요할 경우 참고 문헌을 제시한다. 처리간 차이를 입증하기 위한 임상시험에 대해서는, 그 임상시험에서 보이고자 하는 처리간 차이를 명시하여야 한다.

(3) 배정과 눈가림

임상시험수행에서 발생할 수 있는 편의를 피하기 위한 가장 중요한 설계 방법은 눈가림과 처리 배정 방법이다. 이러한 처리 배정 방법과 눈가림 방법을 임상시험계획서에 상세히 기술해야 한다. 다기관 임상시험이 수행되는 경우 시험기관의 수와 시험기관 당 피험자의 수를 임상시험계획서에 명시하도록 한다. 또한 처리 배정 방법에 사용된 소프트웨어와 버전을 명확히 제시하도록 한다.

1) 처리 배정

처리 배정이란 피험자를 각 처리군에 배정하는 것으로 피험자에 대한 처리 배정은 사전에 명확히 정해야 한다. 또한 처리 배정표는 필요한 경우 재현될 수 있어야 한다. 처리 배정 계획표는 임상시험 의뢰자 또는 임상시험 실시기간동안 눈가림이 유지될 수 있는 독립된 기관에서 보관하여야 한다. 임상시험계획서에는 처리 배정의 종류를 기술하고, 임상시험 연구자들이 처리 배정을 미리 알 수 있는 내용(예 블록 크기 등)은 기술하지 않는다.

다기관 임상시험의 경우 처리 배정은 각 기관의 처리 배정이 하나의 기관에서 조절되는 방법이어야 한다. 다기관 임상시험에서 처리 배정이 중앙화되어야 하나 임상시험 실시기관마다 처리 배정 스케줄이 각각 있는 것이 바람직하다. 처리 배정의 종류는 아래와 같다.

① 단순 무작위 배정

주사위나 난수표를 이용하여 뽑혀진 숫자에 의하여 환자를 배정하는 방법으로서 매우 쉽고, 다음 환자에 대한 치료법의 배정을 예측하기가 불가능하고, 확률이론에 의하여 연구 대상자의 수가 늘어가면서 비교대상 치료군에 배정되는 환자수가 비슷해질 것을 기대할 수 있는 방법이다.

② 블록 배정

블록 배정은 처리군 당 피험자 수를 거의 같게 하여 처리군 간의 비교성을 증가시킨다. 블록의 크기는 불균형을 최소화 하도록 충분히 작게 해야 하지만, 블록 내에서 피험자가 어느 치료군에 속했는지 예측하지 못할 만큼의 충분한 크기는 갖추어야 한다.

③ 층화 무작위 배정

중요한 예후인자들에 의한 층화 무작위 배정은 피험자가 속해 있는 층간 또는 층내 현재의 균형 상태에 따라 처리를 배정하는 방법이다.

2) 눈가림

눈가림은 처리 배정을 임상시험 수행자 또는 피험자가 알지 못하게 하는 것으로, 임상시험 참여자들이 처리배정을 앎으로써 임상시험 결과에 영향을 줄 수 있는 편위의 가능성을 줄이는 것이 목적이다. 이러한 눈가림 상태는 임상시험 진행 기간 동안 유지되어야 하고, 임상시험 종료 후 수집된

자료의 질이 적절하다고 판단된 경우에만 특정 사람에게 눈가림이 해제될 수 있다.

임상시험계획서에는 이중 눈가림, 단일 눈가림 등의 눈가림의 종류를 기술해야 한다. 임상시험에 있어 이중 눈가림이 이상적이나 이것을 사용할 수 없는 경우에는 그 사유를 임상시험계획서에 기술하여야 한다. 또한 임상시험계획서에는 눈가림을 수행하는데 사용되는 특수한 절차들(예를 들면, 약에 라벨을 부착하는 방법, 눈가림 파손을 알리는 라벨, 밀봉된 코드 리스트/봉투 등)에 대한 설명과 중대한 이상반응으로 개인 또는 모든 피험자에 대하여 눈가림을 해제하여야 하는 경우 그 절차와 피험자 코드를 열람할 사람을 기술하여야 한다.

연구에서 일부 임상시험자의 눈가림 해제를 허용하는 경우에는 다른 임상시험자들에 대하여 눈가림을 어떻게 유지할지에 대한 방법을 기술해야 한다. 시험 물질의 모양, 형상, 냄새 및 맛과 더불어, 시험약과 위약의 구별이 불가능하도록 하기 위하여 취해진 조치와 구별이 불가능함을 보여주는 증거를 기술하도록 한다. 실험실 측정치가 사용되는 경우에는 이들 측정치들의 눈가림 유지를 위한 조치를 기술하도록 한다. 눈가림이 해제된 자료를 열람하는 자료 모니터링 위원회가 있는 경우에는 전체 연구 눈가림을 확실히 유지하기 위한 절차를 기술하도록 한다. 중간 분석이 수행되는 때에도 눈가림을 유지하기 위한 절차를 명시하도록 한다.

때로는 눈가림이 시도된다 하더라도 최소한 일부 피험자에서 나타나는 명확한 약효로 인해 눈가림이 불완전하게 되는 것으로 알려져 있다. 그러한 문제나 잠재적인 문제들이 인식되어야 하고, 문제의 정도를 평가하거나 문제를 해결하려는 시도가 있었던 경우에는 그 내용을 임상시험 결과보고서에 기술하도록 한다. 눈가림의 종류는 아래와 같다.

① 이중 눈가림

피험자, 임상시험 연구자 둘 다 피험자가 어떤 치료군에 배정되었는지를 모르는 방법이다. 이중 눈가림의 실현이 어려울 경우 이중 위약(double dummy) 방법이 사용 될 수 있다.

② 단일 눈가림

임상시험 연구자는 피험자의 치료 배정을 알지만 피험자는 모르는 방법으로, 어떠한 경우는 그 반대의 경우도 될 수 있다.

③ 공개 눈가림

치료 배정이 모두에게 다 알려져 있는 경우이며, 단일 눈가림과 공개 눈가림은 이중 눈가림이 불가능할 경우 고려해야 한다. 또한 단일 눈가림과 공개 눈가림의 경우 일차 변수가 가능한 한 객관적인 것이어야 한다.

3) 관찰항목 측정 시점

피험자의 관찰 항목 측정을 위한 방문 스케줄 표를 임상시험계획서에 기술하여야 한다. 방문 스케줄 표에는 전체 임상시험의 기간과 피험자 선정 기간, 치료-전 기간, 치료-중 기간, 휴약기 등에

대한 정보가 제시되어야 한다. 또한 분석의 시간적 간격이 명확히 정의되어야 한다.

4. 분석 대상군

분석에 사용될 피험자 분석 대상군을 기술한다. 피험자 하위집단들을 분석할 경우 그 분석 대상군도 기술한다.

(1) 분석 대상군 정의

임상시험계획서에 배정된 대로(ITT; Intent-to-treat) 분석 대상군, 계획서 준응(PP; Per Protocol) 분석 대상군, 안전성 분석 대상군 및 기타 분석 대상군에 대하여 명확하고 상세하게 정의한다. 또한 유효성 및 안전성 분석 대상군으로 어떤 분석 대상군을 주 분석 대상군으로 할 것인지도 기술한다.

(2) 배정된 대로(ITT; Intent-to-treat) 분석 대상군

배정된 대로 분석 대상군은 피험자들이 실제 받은 처리, 임상시험계획서의 단순한 위반, 피험자의 준응 또는 중도탈락과는 상관없이 처음 처리가 배정된 대로 모든 피험자들을 분석 대상군으로 정의하는 것이다.

(3) 계획서 준응(PP; Per Protocol) 분석 대상군

계획서 준응(Per-Protocol 또는 On-Treatment) 분석 대상군은 오직 임상시험계획서에 충분히 준응한 피험자들만이 분석에 고려되어지는 것으로, 여기서 준응이란 최소한의 처리기간, 측정치의 활용가능성, 주요한 임상시험계획서 위반사항이 없다는 것을 말한다. 주요한 임상시험계획서 위반에는 연구 결과를 혼동시킬 수 있는 병용(보조) 약제의 투여나 눈가림 해제 전에 임상시험자 또는 의뢰자가 제기하는 비준응 문제와 피험자 선정/제외 기준, 임상시험의 수행, 피험자 관리 또는 피험자 평가와 관련된 모든 주요한 임상시험계획서 위반이 포함되며, 이는 임상시험계획서에 기술되어야 한다. 이 접근법으로부터 야기될 수 있는 주요한 문제는 피험자를 분석에서 제외시킴으로써 편의가 발생할 수 있다는 것이다.

일반적으로 분석 대상군에 따라 임상시험의 주 분석결과가 변하지 않는 것을 입증하는 것이 중요하다. 따라서 가장 이상적인 것은 배정된 대로 분석 대상군과 계획서 준응 분석 대상군의 두 결과를 제시하고 일치하는 결과를 보이는 것이다. 하지만 두 분석 대상군의 결과가 항상 일치하는 것은

아니므로, 임상시험계획서에 미리 어느 분석 대상군을 주 분석 대상군으로 간주할 것인지 기술하여야 한다. 보통은 주 분석 대상군으로 배정된 대로 분석 대상군을 정의하나, 특별한 경우에는 계획서 순응 분석 대상군을 주 분석 대상군으로 정의할 수 있다. 이러한 경우 주 분석 대상군의 선택이 정당화되어야 하고, 엄격한 규정이 적용되어야 한다. 어느 분석 대상군을 주 분석 대상군으로 하더라도 임상시험 결과보고서에 주 분석 대상군이 아닌 분석 대상군에 대한 결과도 이차적으로 기술하여야 한다. 만약 분석대상군에 따라 분석결과에 차이가 나는 경우 이를 설명하여야 한다.

(4) 안전성 분석 대상군

안전성 분석 대상군은 최소한 1회 시험약을 투여 받은 피험자들로 이루어진다.

(5) 여러 분석에서의 하위 분석 대상군 정의

전체 임상시험에서의 유효성 분석은 배정된 대로 분석 대상군이 사용되는 반면, 하위집단에서의 유효성 분석은 효능 평가 집단에서만 수행될 수도 있다. 이처럼 하위집단 분석은 전체 임상시험의 유효성을 판단하는 분석 대상군과 차이가 있을 수 있으므로, 여러 하위집단에 대한 분석이 필요한 경우, 분석대상이 되는 각 하위집단을 정의하고 각각의 하위집단에 대하여 사용되는 여러 가지 분석 방법을 명확히 제시하여야 한다. 그러나 낮은 순응도, 중도 탈락, 부적격 또는 기타 다른 이유로 분석에서 그 피험자들을 제외시킴으로써 야기되는 결과에 각별히 유의해야 한다.

유효성을 판단하기 위한 모든 연구에 대해서는 비록 그것이 일차 분석으로써 제안된 분석이 아니라 하더라도, 모든 가용 자료를 사용하는 분석을 수행하도록 한다.

임상시험에 있어 자주 중도탈락, 임상시험계획서 위반, 금지약물복용 등의 피험자들을 분석에서 어떻게 처리해야 할지가 문제가 된다.

임상시험에서 몇몇 피험자를 제외하고 분석한 결과를 그 임상시험의 결과로 주장할 수 있는 경우는 피험자를 제외한 후의 결과 비교가 단지 처리만에 의한 영향의 결과라고 확신할 수 있을 때에만 가능하다. 그러나 이러한 경우는 임상시험에서 아주 드물기 때문에 임상시험에 있어 몇몇 피험자들을 분석에서 제외하고 분석하는 것은 임상시험 결과에 영향을 미칠 수 있기 때문에 신중을 기해야 한다. 따라서 임상시험에서는 맨 처음 처리 배정된 대로 분석하는 배정된 대로 분석이 이상적이다. 그러나 이러한 분석은 모든 배정된 피험자들이 임상시험 종료까지 추적 관찰되어야 가능하나 이것은 실제로 불가능하여, 이러한 개념을 가지면서 좀 더 현실적인 Full analysis set(FAS)을 고려하기도 한다.

ICH E9에 따르면 FAS는 ‘배정된 대로 분석’ 원칙의 개념에 가장 근접한 분석 대상군으로, 모든 무작위 배정된 피험자로부터 정당한 사유로 최소한의 피험자를 분석에서 제외시킬 수 있는 분석

대상군이다. 분석 대상군으로부터 편의없이 피험자를 제외할 수 있는 사유는 다음과 같다.

① 피험자 선정/제외 기준을 위반한 피험자

② 한번도 시험약을 투여 받지 않은 피험자

③ 무작위 배정 이후 자료가 전무한 피험자

②, ③의 경우 배제된 피험자들이 처리 효과와 관련이 없어야 한다. 이러한 배제로 인한 잠재적 편향은 철저히 조사되어야 한다.

우월성 검정에서는 FAS가 계획 순응 분석 대상군보다 보수적이기 때문에 FAS 분석대상군이 주 분석 대상군이 된다.

5. 통계 분석

임상시험에 이용되는 통계분석 방법은 임상시험계획서에 명확하고 자세히 기술되어야 한다. 일반적으로 평균, 중앙값, 표준 오차, 표준 편차, 최소값, 최대값, 신뢰구간 등의 제시될 기술 통계량과 검정의 유의수준, 통계분석법 등을 기술한다.

또한 인구통계 또는 기저상태 측정치들이나 병용 요법에 대하여 행해지는 보정, 중도 탈락 및 결측치의 처리, 다중 비교를 위한 보정, 다기관 연구의 특수한 분석, 중간 분석을 위한 보정, 하위집단, 공변량 및 교호작용의 영향을 조사하기 위하여 수행되는 보조적인 추가 분석들 역시 상세히 기술되어야 한다.

(1) 인구 통계치 및 기저상태 특성의 평가

기저상태 자료는 인구통계학적 변수들, 결과에 영향을 미치는 기저의 인자들(피험자들이 투여 받고 있는 약제 포함), 처리 효과를 변화시킬 것 같은 인자들 그리고 이상반응을 예측할 수 있는 인자들을 포함한다. 인구통계 자료에는 연령, 성별, 인종, 체중 및 신장, 신체질량지수(BMI)가 포함될 수 있고, 연구 특성에 맞는 다른 인구통계 자료도 종종 수집된다. 그 외 기저상태 특성에는 병력, 이전 치료, 유효성평가 변수의 기저값, 활력 징후, 신체 검사 등이 포함될 수 있다.

만약 이 인자들이 기저상태에서 처리군 간 불균형을 이룬다면, 이 인자들로 인해 결과에 존재하지 않는 치료 효과가 나타나는 것처럼 보이거나 존재하는 효과가 가려질 수 있기 때문에 이 인자들을 잠재적 교란 요인이라 부른다.

임상시험계획서에는 피험자의 인구통계 자료로 어떤 값들이 어느 시점에서 측정되고, 어떻게 기저상태 특성값을 분석할지에 대해 기술하여야 한다. 또한 임상시험에 따라서는 병력과 이전 치료 요

법이 임상시험에 어떠한 영향을 미치는지 보기 위해서는 임상시험계획서에 이러한 부분도 언급하여야 한다.

(2) 병력

일차 질환과 관련된 현재 병력(기저상태에서 진행 중인 상태) 및 과거 병력(기저상태에서 더 이상 존재하지 않는 상태)이 개별적으로 평가될 수 있다. 이러한 평가를 어떻게 수행할 것인지 임상시험 계획서에 기술하여야 한다. 일차 질환이외의 다른 질환에 대한 병력도 개별적으로 평가할 수 있다. 이때도 평가를 어떻게 수행할 것인지 임상시험계획서에 기술하여야 한다.

(3) 치료 요법

임상시험에 따라서는 과거 치료 요법 및 병용 치료 요법이 임상시험 결과에 영향을 미치는 중요한 인자가 될 수 있다. 이러한 경우 과거 치료 요법 및 병용 치료 요법에 대한 정의를 기술하고, 이에 대한 정보가 어떻게 수집되며, 분석에 대한 계획을 임상시험계획서에 기술하여야 한다.

(4) 일차, 이차 및 기타 유효성 평가변수의 정의 및 평가

일차 및 이차 유효성 평가변수가 임상시험계획서에 명확히 기술되어야 하고, 일차 및 이차 평가변수의 분석을 위해 제안된 통계분석 계획들에 관한 고려사항들이 임상시험계획서에 상세히 기술해야 한다. 또한 이러한 변수들에 대해 중간분석이 실시될 경우 알맞는 중간 분석 스케줄이 상세히 기술되어야 한다.

일차 및 이차 유효성 평가변수는 일차 및 이차 유효성 평가변수의 분석 시 사용되는 변수로 명확히 정의하여야 한다. 예를 들어 일차 및 이차 유효성 평가변수가 여러 시점에서 관측된다면 일차 및 이차 유효성 평가변수는 어느 시점의 값인지 아니면 특정 두 시점간의 변화량인지 등에 대해 정확히 기술하여야 한다. 또한 유효성 평가변수가 한 변수의 관측값이 아닌 여러값의 수식에 의한 것이나 모델의 결과인 경우에는 그 수식과 산출 방법을 구체적으로 제시해야 한다.

일차 및 이차 유효성 평가변수의 정의를 명확히 해야 할 뿐만 아니라, 분석 대상군과 분석방법에 대해서도 명확히 기술하여야 한다. 그 외에 삼차 또는 기타 유효성 평가변수를 정의해야 할 경우 일차 및 이차 유효성 평가변수와 마찬가지로 변수, 분석 대상군, 분석방법에 대해 명확히 기술한다.

분석방법에 있어 일차 및 이차 유효성 평가변수의 평가 방법으로 모델이 사용되는 경우 교호작용항들을 어떻게 처리하고, 자료 변환(로그, 역수, 등)을 어떻게 적용할 것인지에 대한 정확한 모델을

제시한다. 또한 일차 유효성 평가변수를 분석하기 전에 통계적 가정들을 검정해야 하는 경우에는 어떤 검정법과 기준으로 가정을 평가할 것이며, 가정이 위반된 경우 사용되어질 대안 방법들에 대해 임상시험계획서에 명확히 기술해야 한다.

다음은 일차 유효성 평가 변수에 대하여 최소한 기술되어야 하는 내용이다.

- ① 분석의 기초를 이루는 통계 모델을 기술한다. 이 정보는 필요하다면 참고문헌을 이용하여 정확하고 완벽하게 제시하도록 한다.
- ② 귀무가설과 대립가설 같은 정확한 통계 용어로 검정하고자 하는 임상적 주장을 기술한다.
- ③ 효과 추정 및 신뢰 구간 계산에 적용되는 통계 방법들을 기술한다. 필요한 경우 참고 문헌이 포함되어야 한다.
- ④ 사용되는 통계 방법의 가정들을 기술한다. 특히 추론의 타당성을 확인할 필요가 있을 때에는 통계적으로 타당한 범위 내에서 자료가 중요한 가정을 만족함을 보여야 한다.
- ⑤ 자료 변환을 수행하는 경우에는 변환된 자료에 기초한 처리 효과 추정치의 해석과 함께 자료 변환을 선택한 이론적 근거를 기술한다.
- ⑥ 검정통계량, 귀무가설 하에서 검정통계량의 표본분포, 검정통계량 값, 유의 수준(즉, p 값) 및 중간 요약 자료 등이 신속하고 용이하게 검토할 수 있는 형식으로 제공되어야 한다. 제시되는 P 값이 단측인지 양측인지가 기술되어야 한다. 단측검정을 사용한 경우, 단측검정 선택에 대한 이론적 근거를 기술한다.

(5) 다기관 임상시험

다기관 임상시험을 실시할 경우 임상시험계획서에 그 사실을 기술하고, 기관들에서의 임상시험 수행과정과 치료효과 추정 및 가설검정에 사용되는 통계모형을 기술해야 한다. 임상시험 수행과정은 모든 기관에서 유사해야 하며, 이를 위해 연구자 회의를 통해 평가근거, 평가계획을 기관들에서 동일하게 하고, 임상시험 전 연구자들을 교육시키고, 임상시험 중 모니터링을 실시함으로써 기관 간 변이를 줄일 수 있다. 또한 피험자가 적게 등록된 기관들의 통합 방법에 대해 정확하고 상세히 기술해야 한다. 만약 통합을 수행하지 않을 경우에는 이를 분명히 기술한다.

ICH E9에 따르면 다기관임상시험을 수행하는 이유는 두 가지로 첫째는 적절한 시간 내에 충분한 피험자들을 등록하기 위함이고, 둘째는 치료효과의 동질성을 평가하고 일반화의 근거를 제공하기 위함이다.

1) 처리효과의 동질성 평가

① 처리와 기관 간 교호작용

ICH 가이드라인은 다기관임상시험에서 기관 간 처리효과의 일관성을 조사해야 한다고 다음과 같이 기술하고 있다.

“만약 각 기관 당 많은 수의 피험자들로 구성된 임상시험에서 처리효과가 있다면, 기관 간 처리효과의 이질성에 대한 조사가 일반적으로 이루어져야 한다. 이는 결과의 일반화에 영향을 줄 수 있기 때문이다.”

또한 ICH 가이드라인은 이러한 분석으로 각 기관들의 결과에 대한 그래프를 제시하거나 처리와 기관 간 교호작용 검정을 통해 뚜렷한 이질성을 파악할 수도 있다고 기술하고 있다. 그러나 교호작용 검정을 이용할 경우, 임상시험 자체가 주효과를 검정하기 위해 설계된 것이므로 교호작용에 대한 검정은 낮은 검정력을 가진다는 것을 명심해야 한다고 기술하고 있다.

② 정량적 교호작용과 정성적 교호작용

ICH는 처리와 기관 간 교호작용을 정량적 교호작용¹⁾과 정성적 교호작용²⁾으로 구분하였고, 처리와 기관 간 이질성이 발견되었을 경우 어떻게 해야 하는지를 다음과 같이 기술하고 있다.

“치료효과의 이질성이 발견되면, 이를 조심스럽게 해석하여야 하고, 임상시험의 운영이나 피험자의 특성과 같은 다른 가능한 설명³⁾을 찾아내기 위하여 적극적으로 노력하여야 한다.

치료효과와 기관간의 정량적 교호작용이 현저하여 기관 간 치료효과의 이질성이 입증되었으나 이에 대한 설명이 어렵다면 이것은 치료효과 추정량의 건실성을 확고하게 하기 위하여 기관 간 가중치를 달리 한 새로운 치료효과 추정치가 필요하다는 것을 의미할 수도 있다. 정성적 교호작용이 현저한 경우에는 왜 이질성이 발생하였는지를 이해하는 것이 더욱 중요하며 그 설명을 할 수 없는 경우 치료효과를 신뢰성있게 예측하기 위해 추가적인 임상시험이 필요하다는 것을 의미할 수도 있다.”

2) 다기관임상시험 분석에서 기관 결합

다기관임상시험시 분석에서 기관 결합에 대한 일정한 규칙은 없지만 다음이 고려되어야 한다.

- ① 기관의 피험자 수가 작기 때문에 또는 비슷한 피험자 수가 되도록 기관들을 만들기 위해 기관들을 결합하는 것은 과학적 정당성이 없다(CPMP(2003) 'Points to Consider on Adjustment for Baseline Covariates').

1) 기관 간 처리차이의 방향은 같으나 처리차이의 크기가 다른 것

2) 기관 간 처리차이의 방향과 크기가 모두 다른 것

3) 기관 간 등록된 피험자들의 다른 특성들 또는 기관 내 다른 순응들 등

- ② 기관 결합은 유사성에 근거해야 한다.
- ③ 기관 결합의 규칙이 통계적 분석 계획서에 자세히 기술되어야 한다.
- ④ 기관 결합에 대한 어떠한 최종 결정도 눈가림을 풀기 전에 이뤄져야 한다.

(6) 중간분석

공식적 또는 비공식적으로 임상시험에서 수집된 자료를 조사하고 분석하는 과정은 편의를 발생시키고 제1종 오류를 증가시킬 수 있다. 그러므로 임상시험을 종료하기 전 어느 시점에서나 치료군 간에 유효성이나 안전성을 비교 평가하는 중간분석은 비록 처리군이 식별되어 있지 않다 하더라도 사전에 계획되어야 하고 이를 임상시험계획서에 모두 자세히 기술하여야 한다. 또한 이러한 분석으로 인한 통계적 보정의 필요성을 설명하고 보정 분석에 사용된 운영 지침이나 절차를 기술하여야 한다. 코드 해제 없이 이루어지는 자료 모니터링도 비록 이 유형의 모니터링이 제1종 오류의 증가를 야기하지 않는 것으로 여겨진다 하더라도 기술하도록 한다. 중간분석 시행은 눈가림 상태를 유지하기 위해서 철저히 기밀로 유지해야 한다.

중간 분석은 미리 계획되어야 하지만, 특별한 경우 계획되지 않은 중간 분석이 필요할 수도 있다. 이러한 경우 눈가림 상태를 해제하기 전에 임상시험계획서의 변경이 이뤄져야 한다. 계획되지 않은 중간분석을 실시하는 경우, 임상시험 결과보고서에 중간 분석이 필요했던 이유와 눈가림이 어느 정도 해제되었는지를 설명하고 발생할 수 있는 편이의 잠재적인 크기 및 결과 해석에 미치는 영향을 평가해야 한다.

중간분석은 임상시험의 결과를 비뚤리게 하거나, 도출된 결론에 대한 신뢰를 약화시킬 수 있으므로 될 수 있는 한 피해야 한다.

(7) 결측치 처리 방법

임상시험에서 중도 탈락된 피험자들을 무시하고 오직 임상시험을 완료한 피험자들에게만 근거하여 결론을 도출하는 경우에는 오류를 범할 수 있다. 그러나 많은 수의 중도 탈락은 비록 분석에 포함된다 하더라도 편의를 발생시킬 수 있다. 이는 한쪽 처리군에서 조기 중도 탈락이 더 많은 경우나 중도 탈락의 이유가 처리 또는 결과와 관련된 경우에 특히 두드러진다. 비록 조기 중도 탈락의 효과와 편이의 방향조차 결정하기 어려울 수 있다 하더라도, 나타날 수 있는 효과들을 가능한 한 철저하게 탐색하도록 한다.

임상시험계획서에 결측치의 처리 절차, 예를 들면 추정되거나 유도된 자료의 사용과 같은 절차를 기술하도록 한다. 그러한 추정 또는 유도가 어떻게 이루어졌는가에 관한 상세한 설명과 기본 가정은 무엇인지에 대한 상세한 설명을 기술한다.

임상시험의 결과는 배정된 대로 분석 대상군 뿐 아니라 계획서 순응 분석 대상군에 대해서도 평가되어야 한다. 또한 임상시험 결과보고서에는 중도 탈락된 피험자들의 목록과 사유를 제시해야 한다. 그리고 중도 탈락의 효과를 분석함에 있어 중도 탈락 사유, 중도 탈락 시점 및 중도 탈락률 등을 고려하고 치료군간 비교할 필요가 있다. 이러한 것들에 대해 임상시험계획서에 기술하여야 한다.

중도 탈락이 매우 빈번한 경우에는 여러 시점에서 관찰된 증례들을 조사하거나 대부분의 피험자들이 아직 관찰 하에 있고 약물의 완전한 효과가 나타나는 시점들에서 분석을 하는 것이 도움이 될 수 있다. 만약 임상시험에 피험자가 자가 기록의 일지 자료가 포함되는 경우에는 분석에서 이 자료들을 어떻게 처리할 것인가를 숙고해야 한다.

배정된 대로 분석이 이루어지는 경우에는 반드시 임상시험계획서에 결측치 처리 방법에 대해 기술을 하여야 한다.

결측치는 임상시험 편의의 잠재적 요소로 결측치가 발생하지 않도록 임상시험 자료의 수집과 관리에 모든 노력을 기울여야 한다. 그러나 실제 임상시험에서는 이러한 결측치들이 자주 발생한다. ICH E9에서는 이러한 결측치 처리에 대해 임상시험계획서에 결측치 처리방법을 미리 기술하고, 그 방법이 타당하다면, 그 임상시험은 타당한 것으로 간주할 수도 있다고 기술하고 있다.

결측치를 처리하는 데 있어 하나의 완벽한 결측치 처리방법은 없다. 따라서 결측치 처리방법에 따른 임상시험 결과의 민감도를 고려할 필요가 있는데, 결측치 자료가 많은 경우 특히 더 고려할 필요가 있다. 결측치 자료가 많은 경우 여러 다른 결측치 보정 방법들에 의한 민감도 분석 결과가 일관되면 그 결과를 받아들일 수 있으나, 그렇지 않고 민감도 분석 결과가 서로 상이하다면 그 결과를 신뢰하기 어렵다. 결측치 처리 방법으로는 Last observation carried forward (LOCF), Success/failure classification, Worst case/best case imputation 등 많은 방법들이 있다. 각 방법들마다 장단점이 있기 때문에 상황에 맞는 적절한 방법을 선택해야 한다. CPMP(2001) 'Point to consider on missing data'에는 결측치 발생을 피하는 방법으로 1)가능한 결측치를 줄일 수 있는 임상시험 디자인, 2)피험자의 임상시험계획서의 지지에 관계 없이 자료 수집 강화, 3)피험자의 탈락 후 자료 만회를 기술하고 있다.

(8) 그 외 통계 분석에 관련된 문제

1) 통계 가정의 평가

때로는 일차 유효성 평가 변수에 대한 통계 가정의 평가가 필요하다. 가정 검정이 필요한 경우에는 이를 임상시험계획서에 명시하고 임상시험 결과보고서에 그 결과를 제시하여야 한다.

2) 공변량에 대한 보정

공변량을 분석에 이용할 경우 인구통계, 기저상태 측정치, 병용 요법 또는 다른 예후 인자들 중 어떤 인자를 공변량으로 하고 어떤 보정 방법을 사용할 것인지를 임상시험계획서에 기술해야 한다. 공변량 분석에 사용된 공변량 또는 분석 방법이 임상시험계획서에 계획된 것과 상이한 경우에는 그 사유를 기술하고 변경된 분석을 제시할 뿐 아니라 계획된 분석의 결과도 제시하도록 한다.

3) 다중 비교

유의성 검정의 수가 증가할수록 위양성의 수가 증가한다. 일차 평가변수가 둘 이상이거나, 특정 평가변수의 분석이 둘 이상이거나, 처리군이나 조사될 하위집단들이 다수 있는 경우에는 제1종 오류를 조정하기 위하여 사용된 통계 보정방법을 임상시험계획서에 기술하여야 한다. 그러한 보정이 수행되지 않을 시에는 타당한 사유를 제시하여야 한다.

4) 유효성 분석의 분석 대상 집단

유효성 평가에 대한 결론을 어느 분석 대상군으로 판단할지를 미리 임상시험계획서에 기술하여야 한다. 또한 그 선택이 타당한 근거를 제시하여야 한다.

5) 동등성 및 비열등성 입증을 위한 활성 대조 연구

활성 대조 연구가 시험약과 활성 대조약 간의 동등성(비열등성)을 입증하기 위한 것이라면, 중요한 평가변수에 대한 두 약제 간의 비교에 대한 신뢰 수준을 제시하고, 이 신뢰 수준에 의한 신뢰구간과 미리 정의한 동등성(비열등성) 구간과의 관계를 기술하여야 한다.

6) 하위집단 조사

연구 규모가 허용한다면 인구통계 또는 기저값에 따라 정의된 중요한 하위집단들에 대하여 조사하여야 한다. 예를 들면 연령, 성별, 인종별, 질병의 경중도별, 예후 집단별 등에 대해 효과를 비교하는 것이다. 연구의 규모가 너무 작아서 이러한 분석을 수행할 수 없는 경우에는 그러한 사실을 임상시험계획서에 기록하도록 한다. 이러한 분석들은 유효하지 않은 1차 유효성 평가 결과를 구제하기 위한 것이 아니다. 그러나 이러한 분석을 통해 다른 연구에서 조사할 가치가 있는 가설들이 제안되거나 라벨 부착 정보, 피험자 선택, 용량 선택 등을 개선함에 있어 도움을 받을 수도 있다.

7) 안전성 분석

임상시험에서 안전성 분석은 주로 이상반응과 관련이 있으며, 이상반응과 연계되어 임상 실험실 자료, 병용 약제(처리), 활력 징후 및 기타 신체 검사 등도 분석되어야 한다. 임상시험계획서에 이러한 안전성 분석에 대한 내용을 기술하여야 한다.

일반적인 이상반응, 특이한 이상반응, 중대한 이상반응, 조기 중단을 요하는 이상반응 등의 여러 유형의 이상반응을 고려하여 이상반응에 대한 분석 방법과 분석 대상군을 임상시험계획서에 명시하여야 한다. 적절한 경우에는 치료와 관련이 있는 것으로 예상되는 이상반응의 분석 역시 임상시험계획서에 명시할 수 있다. 이상반응의 경중도와 이상반응과 치료와의 관련성에 대한 평가도 명시할 필요가 있다. 또한 치료에 대한 용량 및 기간에 대한 분석이 가능한 경우 이를 명시한다.

이상반응을 종합적으로 제시할 것인지, 아니면 이상반응을 기저상태와 치료에 의한 발생으로 분류할 것인지를 임상시험계획서에 기술한다.

각 이상반응을 어떻게 분류할 것인지도 정의해야 한다. 또한 이상반응을 코드화하기 위하여 사용된 코드 사전의 유형 및 버전을 포함한 코드화에 대한 설명이 명시적으로 제시되어야 한다.

이상반응 이외에 임상 실험실 자료, 병용 약제(처리), 활력 징후 및 기타 신체 검사 등에 대해 정의하고 평가방법에 대해 임상시험계획서에 기술하여야 한다. 병용 약제(처리)는 처리와의 교호작용에 대한 평가 방법 등이 기술되어야 한다.

그 밖의 안전성 변수들을 정의 또는 열거하고 평가 방법을 기술한다.

제3절 임상시험 결과보고서에서 통계 부분 작성에 대한 개요

임상시험 결과보고서는 미리 작성된 임상시험계획서 또는 변경 계획서에 따라 분석된 결과를 작성하여야 한다. 이러한 분석 방법의 변경은 자료의 눈가림 해제 전에 이루어져야 한다. 그러나 분석 방법이 눈가림 해제 전에 계획되어 있지 않았던 것이라면, 결론에 대한 근거로서 어떻게 편의를 배제했는가를 고찰하고 그 사실과 타당한 사유를 임상시험 결과보고서에 기술하여야 한다. 이것은 하위집단 분석의 경우에 있어 특히 중요하다. 그 이유는 하위집단 분석이 사전에 계획된 것이 아니라면 통상 그 분석이 확정적 결론에 적합한 근거를 제공하지 못할 것이기 때문이다.

다음은 일반적으로 임상시험 결과보고서에 기술되어야 하는 내용들이다.

- ① 전체 등록된 피험자들과 선정 제외 기준, 중도 탈락, 부적격 등으로 분석에서 제외된 피험자 수 등을 기술하고, 제외된 피험자들에 대한 목록을 사유와 함께 표로 제시한다.
- ② ITT와 PP 분석 대상이 된 피험자들과 제외된 피험자들에 대해 기술하여야 한다.
- ③ ITT 분석에서 결측이 발생하여 결측 처리를 하였을 경우에는 그 방법을 기술하여야 한다.
- ④ ITT와 PP 분석 대상군 중 어느 것이 주 분석 대상이라 하더라도 두 분석 대상군에 대한 분석결과를 모두 제시하여야 한다. 두 분석 결과가 모순될 때에는 이에 대해 논의되고 설명되어야 한다.
- ⑤ 기저상태 및 인구통계에 대해서는 평균, 표준편차 등의 기술통계량이 기술되어야 한다.
- ⑥ 결과를 평가할 때 모형 가정에 대한 타당성을 검증해야 한다.
- ⑦ 일반적으로 임상시험 결과보고서에는 각 검정마다 검정에 사용된 통계분석방법과 유의수준, p 값, 분산분석표, 추정치 및 신뢰구간이 제시되어야 하고, 이러한 값들을 근거로 결과에 대한 해석이 기술되어야 한다. 예를 들어 임상시험 결과보고서 이표본 t 검정은 t 통계량 값, 자유도, p 값, 총 피험자 수, 각 군에 대한 평균과 분산, 그리고 합동 분산 추정치가 제시되어야 한다.
- ⑧ 이상반응에 대한 분석 결과를 제시한다.

위의 내용은 임상시험에 있어 임상시험 결과보고서를 작성할 때 통계분석 결과에 있어 일반적으로 포함되어야 할 내용으로, 이외에도 임상시험의 특성에 따라 임상시험 결과보고서 작성시 유의해야 할 점들이 있다. 그러한 내용들 중 일부를 다음에 정리하였다. 특히 이상반응 분석에 대한 부분을 자세히 정리하였다.

1. 다기관 임상시험

다기관임상시험에서는 기관 간 처리효과의 일관성을 조사해야 한다. 또한 비록 기관들의 자료가 결합된 분석이 일차 분석이지만, 임상시험 결과보고서에 유효성 평가 변수뿐 아니라 인구통계, 기저상태 및 임상시험 종료에서의 기저값이 기관별로 제시되어야 하며, 필요에 따라 각 임상시험기관별로 임상시험계획서 위반이 요약되고, 같은 위반 사항들을 범주로 묶어 기술한다. 그리고 기관들이 잠재적으로 의미 있는 분석을 행하기에 충분한 수의 피험자들을 가지고 있는 때에는 처리와 기관의 정성적 또는 정량적 교호작용에 대한 가능성을 탐색하도록 한다. 처리와 기관의 교호작용 여부는 각 기관들의 결과에 대한 그래프를 제시하거나 처리와 기관간 교호작용 검정을 통해 뚜렷한 이질성을 파악할 수 있다. 그러나 교호작용 검정을 이용할 경우, 임상시험 자체가 주효과를 검정하기 위해 설계된 것이므로 교호작용에 대한 검정은 낮은 검정력을 가진다는 것을 명심해야 한다. 기관들에서의 극단 또는 대립되는 결과들이 나타나는 경우 이를 기록하고, 연구 수행, 피험자 특성 또는 임상 환경의 차이와 같은 가능성 등을 고려하여 그 사유를 설명하여야 한다. 처리 비교에는 반응에 대한 기관간 차이를 고려한 분석을 포함시키도록 한다.

2. 동등성 및 비열등성 입증을 위한 활성 대조 연구

활성 대조 연구가 시험약과 활성 대조약 간의 동등성(비열등성)을 입증하기 위한 것이라면, 중요한 평가변수에 대한 두 약제 간의 비교에 대한 신뢰구간을 제시하고, 이 신뢰구간과 미리 정의한 동등성(비열등성) 구간과의 관계를 기술하여야 한다.

비열등성 분석과 관련하여 EMEA의 “비열등성 허용한계 설정 시 고려사항(Guideline on the choice of the non-inferiority margin)”의 가이드라인에 따르면 아래의 사항을 권고하고 있다.

- 비열등성 허용한계를 설정할 때는 통계적 사고와 임상적 판단을 종합적으로 고려한다.
- 시험약, 대조약 및 위약을 모두 다루는 세 군 임상시험은 비열등성 허용한계의 선택에 대하여 임상시험 내 타당성 확인이 가능하므로 임상 시험 수행이 보다 용이하다. 이 방법은 권장되는 임상 시험 설계로써 어느 경우에도 사용이 가능하다.
- 비열등성 허용한계를 적절하게 선택함으로써 시험약이 위약보다 임상적으로 우월하다는 것을 입증할 수 있다. 이러한 비열등성 허용한계에 대한 측면들은 3장에서 논의되었다.
- 비열등성 시험의 주요 관점은 단순히 시험약의 유효성을 입증하는 것이 아니라, 시험약과 대조약의 상대적 효과를 증명하는 것이다. 이러한 경우 허용한계의 적절한 선택은 약물이 효과가 있다는 것을 증명하는 것 외에도 시험약이 대조약보다 실질적으로 열등하지 않음을 입증할 수 있다.

- 모든 상황에서 비열등성 시험을 수행하는 것은 불가능하다. 따라서 비열등성 시험의 수행 여부는 치료 영역과 대조약의 측면 모두를 고려하여 결정되어야 한다.
- 시험약이 몇 가지 측면에서 이점을 가지고 있다면, 유효성에 대한 보다 넓은 비열등성 허용한계를 정의하는 것이 가능하다. 그러나 이러한 허용한계가 위약대비 우월성을 입증하지 못할 정도로 크지는 않아야 한다.
- 극단적인 경우에는 비열등성 허용한계를 정의하는 것 대신 0.05보다 큰 유의수준을 사용하는 우월성 시험을 수행하는 것이 인정될 수 있다.

3. 다중성 문제

다중성은 사실상 모든 임상시험에서 존재한다. 만약 이러한 다중성 문제를 적절하게 다루지 않으면, 부적절한 결론이 나올 가능성이 높아지고 약물 효과에 대해 입증되지 않은 주장을 할 수 있다. 임상시험에서 다중 비교를 하는 경우 임상시험계획서에 미리 기술된 다중비교 방법으로 다중비교를 수행한다. 그러나 만약 예측되지 않은 다중비교 상황이 발생한다면, 본페로니(Bonferroni) 방법과 같은 보수적인 접근방법이 필요하다.

임상시험 결과보고서에는 수행된 다중분석 방법과 각 검정의 유의수준과 결과 해석을 기술한다. 하나의 일차 유효성 평가변수에 대해 두 처리군을 비교(일차 유효성 평가변수와 관련하여 단 하나의 귀무가설을 미리 언급하고 중간분석이 없는 경우)하는 확증적 임상시험의 경우 제 1종 오류를 보정할 필요가 없다.

비록 많은 상황에서 다중성의 잠재적 효과에 주의를 기울여야 하지만, 예를 들어 일차 유효성 평가변수를 미리 정의하고 다른 모든 이차 평가변수를 보조적 요소로 규정하는 경우와 같이 다중성을 고려하지 않아도 되는 경우가 많다.

다음은 EMEA의 “임상시험에 있어 다중성에 대하여 고려할 점(Points to consider on multiplicity issues in clinical trials)”의 가이드라인에서 다중성 문제에 대한 내용 중 유의수준 보정이 필요없는 경우를 요약한 것이다.

(1) 임상적 치료효과를 입증하기 위해 둘 이상의 일차 유효성 평가변수가 필요한 경우

통계적 유의성은 모든 일차 유효성 평가변수에서 필요하다. 따라서 다중성에 대한 공식적인 보정은 필요하지 않다.

이 경우, 임상적 치료효과를 충분히 입증하기 위해서는 모든 일차 유효성 평가변수에 대한 각각의

귀무가설이 동일한 유의수준 (예를 들어 0.05)에서 기각되어야 하기 때문에 결과의 해석이 가장 명확하다. 이러한 상황에서는 선호되는 몇 개의 일차 유효성 평가변수만을 선택할 수 없으므로 ‘각각의 제 1종 오류의 수준’이 ‘전체 제 1종 오류의 수준’과 동일하게 정해진다. 이러한 과정은 제 2종 오류 (적어도 하나의 귀무가설이 참이라는 잘못된 결론을 내릴 오류)를 증가시켜, 최악의 경우 제 2종 오류가 개별 가설들의 제 2종 오류의 합으로 나타나기도 한다. 이러한 제 2종 오류의 증가를 고려해야 임상시험의 표본 크기를 제대로 추정할 수 있다.

(2) 둘 이상의 일차 유효성 평가변수가 임상적 적절성에 따라 순위가 매겨진 경우

제 1종 오류의 공식적인 보정은 필요하지 않다. 그러나 귀무가설이 처음으로 기각되지 않은 경우에 해당 변수보다 순위가 낮거나 같은 변수에 근거해서는 확증적 주장을 할 수 없다. 계층적 순서는 자연스럽게 결정되거나 (예를 들어, 시간이나 고려되는 변수의 중요도에 따라 가설을 순서화한다) 혹은 연구자가 정한 우선순위에 따라 결정될 수 있으며, 유의수준 (α)을 축소하거나 분할할 필요가 없다. 그러나 귀무가설을 검정하기 위한 계층적 순서는 임상시험계획서에서 미리 정의되어야 한다. 그러한 절차의 효과는 귀무가설이 처음으로 기각되지 않은 변수보다 낮거나 같은 순위를 갖는 변수에 근거해서는 확증적 주장을 할 수 없다. 낮은 순위의 변수에 해당하는 가설의 경우 제 2종 오류가 증가하는 것이 명백하다.

(3) 분석 대상군

다중분석은 동일한 변수에서 피험자의 다양한 부분집합에 대해 수행될 수도 있다. ICH E9 지침서에서 지적하는 것과 같이 주분석 대상에 대한 피험자 자료의 집합은 임상시험계획서의 통계분석 계획에 정의되어야 한다. 이러한 피험자 부분집합 중 하나 (보통 완전한 집합)가 일차분석용으로 선택된다.

일반적으로 일차분석으로부터 결과의 민감성을 조사하는 목적으로 다양한 피험자의 부분집합 혹은 다양한 측도에 대하여 수행되는 다중분석은 단지 일차분석의 결과에 확신을 증가시키기 위한 것이므로 제 1종 오류의 보정이 요구되지는 않는다.

(4) 안전성 변수에서의 다중성 문제

안전성 변수가 연구의 승인이나 라벨링에서 중요한 역할을 하는 경우, 관측된 효과가 반대 방향으로 나타나거나 안전성의 문제를 일으키는 경우를 제외하고는 일차 유효성 평가변수와 다르게 처리되지 않아야 한다. 이상반응의 경우, 관측된 유의확률 (P 값)과 상관없이 중대성, 중증도 혹은 결과에 따른 실질적 차이에 따라 우려가 제기되므로, 유의확률은 매우 제한적인 의미를 가진다. 일반적

으로 안전성 변수의 분석에서는 제 1종 오류의 보정이 요구되지는 않는다.

4. 공분산 분석

공분산 분석을 하는 경우에 공변량은 임상시험계획서에 미리 언급된 것을 이용한다. 임상시험계획서에 언급되지 않은 공변량을 사용할 경우 그 타당성을 임상시험 결과보고서에 기술하여야 한다. 이러한 공변량은 확증적 임상시험의 일차 분석에서 중요하다.

공분산 분석 모형에는 적은 수의 공변량이 포함되어야 하고, 처리와 공변량의 교호작용을 포함하지 않아야 한다. 만약 사전에 교호작용이 기대될 경우, 임상시험은 특정 하위집단에서 처리효과의 추정치를 구하는 것이 가능하도록 설계되어야 한다.

공변량으로 포함되어야 하는 변수는 층화에 사용된 변수와 ‘원 결과’ 혹은 ‘기저값으로부터의 변화량’ 중 어느 하나로 일차 유효성 평가변수가 정의되었을 때의 연속형 기저값이다. 사후에 관측된 불균형 기저값의 변수를 일차분석의 공변량으로 포함하는 것은 타당하지 않으며, 무작위배정 이후 측정되어 치료효과에 의해 잠재적 영향을 받은 변수는 일차분석에서 공변량으로 포함해서는 안 된다.

공분산 분석과 관련하여 EMEA의 “기저 공변량의 보정에 대하여 고려할 점(Points to consider on adjustment for baseline covariates)”의 가이드라인에 따르면 아래의 사항을 권고하고 있다.

○ 권고사항 :

- ① 층화는 공변량에 대한 처리집단 간 균형을 보증하는데 사용될 수도 있고, 관리적인 이유에서도 사용될 수 있다. 층화에 사용된 변수는 일반적으로 일차모형에 공변량으로 포함되어야 한다.
- ② 일차 유효성 평가변수와 밀접하게 혹은 어느 정도 관련이 있는 것으로 알려진 변수와, 임상적으로 연관이 있는 변수는 또한 일차 분석에서 공변량으로 고려되어야 한다. 이러한 변수들은 연구계획서나 통계분석 계획에 미리 언급되어야 한다.
- ③ 사후에 관측된 불균형 기저값의 변수를 일차분석의 공변량으로 포함하는 것은 타당하지 않다.
- ④ 무작위배정 이후 측정되어 치료효과에 의해 잠재적 영향을 받은 변수는 일차분석에서 공변량으로 포함해서는 안 된다.
- ⑤ 기저값이 연속형인 경우에는 대개 공변량으로 포함되어야 한다. 이는 일차 유효성 평가변수가 ‘원 결과’ 혹은 ‘기저값으로부터의 변화량’ 중 어느 하나로 정의되었을 때 적용된다.
- ⑥ 적은 수의 공변량만이 일차분석에 포함되어야 한다. 자료가 많은 임상시험이 더 많은 공변량들을 포함할 수 있다 하더라도 각 공변량을 포함하기 위한 정당성은 제시되어야 한다.

- ⑦ 사전정보가 없는 경우에는 연속형 공변량과 일차 유효성 평가변수 사이의 연관성을 간단한 함수 형태 (일반적으로 선형, 또는 연속형 척도의 이분화)로 가정하여야 한다.
- ⑧ 결과를 평가할 때, 모형 가정에 대한 타당성을 검증해야 한다. 특히 일반화 선형 모형이나 비선형 모형에서는 잘못된 가정으로 인해 처리효과의 부정확한 추정치가 도출될 수 있으므로 이것이 중요하다. 모형 가정에 대한 타당성은 결과를 평가할 때 확인되어야 한다. 선형모형이라 할 지라도 이상값의 영향에 주의를 기울여야 한다.
- ⑨ 보정된 분석이 제시될 때마다, 모형 가정에 대한 타당성을 평가할 수 있도록 공변량 (적절하다면 범주화된)에 의해 생성되는 하위집단에서 처리효과의 결과가 제시되어야 한다.
- ⑩ 민감도 분석은 사전에 계획되어야 하고 일차 분석 결과의 로버스트성을 조사하기 위해 제시되어야 한다. 모순된 결과는 논의되고 설명되어야 한다. 논리적으로 설명될 수 없는 중요한 차이점 (예를 들어 보정된 분석 결과와 보정되지 않은 분석 결과의 상반된 결론)은 임상시험의 해석에 심각한 영향을 줄 수 있다.
- ⑪ 일차 유효성 평가변수 모형은 처리와 공변량의 교호작용을 포함하지 않아야 한다. 만약 사전에 교호작용이 기대될 경우, 임상시험은 특정 하위집단에서 처리효과의 추정치를 구하는 것이 가능하도록 설계되어야 한다.
- ⑫ 일차분석에 포함되지 않은 공변량의 이해를 돕고 신약개발중인 제약회사들을 돕기 위해 탐색적 분석이 수행될 수도 있다.
- ⑬ 임상시험계획서나 통계분석 계획에 명확히 언급된 대로 수행되고 해석된 일차 분석은 임상시험에서 얻은 결론을 뒷받침하여야 한다. 다양한 대안적 분석방법이 존재할 수 있기 때문에 미리 언급된 분석에 기초한 결과가 가장 신뢰성을 줄 것이다.

5. 안전성 평가변수의 분석

안전성 관련 자료의 분석을 세 가지 수준에서 고려할 수 있다. 첫째 임상시험으로부터 안전성이 평가될 수 있는 정도를 결정하기 위하여 노출의 정도(용량, 기간, 피험자의 수)를 조사하도록 한다. 둘째 흔한 이상반응, 실험실 검사치의 변화 등을 식별하여 합리적인 방식으로 분류하고, 처리군간 비교하며, 시간 의존성, 인구통계 특성치와의 관계, 용량 및 약물 농도와의 관계 등과 같이 이상반응의 빈도에 영향을 미칠 수 있는 인자들에 대하여 분석한다. 마지막으로 통상 약물에 관련된 것으로 확인되었던 아니건 간에, 이상반응으로 인해 연구 참여를 조기 중단한 피험자들이나 사망한 피험자들을 면밀히 조사함으로써 중대한 이상반응과 기타 유의한 이상반응을 식별하도록 한다.

안전성 평가변수와 관련하여 임상시험 결과보고서에는 다음 세 가지 종류의 분석과 기술이 제시되

어야 한다.

- ① 표와 그래프를 이용한 요약된 자료
- ② 개별 피험자 자료 일람표
- ③ 특별한 관심 대상 이상반응에 대한 서술적 설명

(1) 이상반응

치료 개시 전에 발생한 이상반응은 별도로 요약한다.

이상반응은 여러 가지 방식으로 표현될 수 있다. 일반적으로 이상반응이 있는 피험자의 수와 이상반응이 없는 피험자의 수, 그리고 신체 계통별 및 이상반응 대표 용어별 피험자의 수가 각 치료군 별로 제시된다.

사망을 초래한 이상반응과 같은 모든 중대한 이상반응과 중단을 초래한 이상반응을 별도의 표로 제시하도록 한다.

1) 이상반응의 표시

임상시험에서의 모든 이상반응을 기술하고, 보다 상세한 표와 분석을 통해 설명되어야 한다.

임상시험 치료 개시 후 발생한 모든 이상반응을 요약 표들에 표시하도록 한다. 중대한 이상반응이나 기타 유의한 이상반응으로 간주된 활력 징후의 변화 및 실험실 검사치 변화를 표들에 포함시키도록 한다. 각 이상반응과 각 치료군에서 이상반응이 발생한 피험자의 수, 그리고 발생률을 표에 기재하도록 한다. 이상반응들을 신체 계통별로 분류하도록 한다. 정의된 경중도 범주가 사용된다면 각 이상반응을 경중도 범주(예를 들면, 경증, 중등도, 중증)로 세분화 할 수 있다. 또한 이상반응을 관련 없음, 관련 가능성 있음, 관련 개연성 있음, 명백히 관련 있음의 치료와의 인과성으로 분류하여 제시할 수 있다. 이와 같은 인과성 평가를 사용할 때에도 병발 질환을 나타내는 것으로 생각되는 이상반응을 포함한 모든 이상반응, 즉 그것이 약물에 관련된 것으로 여겨지든 아니든 간에, 표에 포함시키도록 한다. 이들 표에 수록된 자료를 분석 및 평가할 수 있도록 하기 위해서는 피험자별 이상반응을 기록하는 것이 중요하다.

비교적 흔한 이상반응으로 국한하여 치료군과 대조군을 피험자 식별 번호 없이 비교하는 추가 요약 표를 임상시험 결과보고서에 제공하도록 한다. 이상반응을 표시함에 있어서는 실제 발생률이 모호해지지 않도록 하기 위하여 임상시험자가 사용한 원래 용어를 표시하고 관련 이상반응들(즉, 대개 동일한 현상을 보이는 이상반응들)을 분류하는 것이 중요하다. 이를 실현하는 방법으로는 표준 이상반응 사전을 이용하는 방법이 있다.

2) 이상반응의 분석

치료군과 대조군의 이상반응 발생률을 비교하고 이를 임상시험 결과보고서에 기술한다. 이러한 분석은 이상반응의 경중도 범주와 치료와의 인과성 범주들에 대해 수행된다.

임상시험의 규모 및 설계가 허용한다면, 약물과 관련이 있는 것으로 보이는 흔한 이상반응들을 투여량과의 관계, 용법과의 관계, 치료 기관과의 관계, 총 투여량과의 관계, 연령, 성별, 인종과 같은 인구통계 특성과의 관계, 기타 기저상태 특징과의 관계, 유효성 결과와의 관계 및 약물 농도와의 관계에 대하여 조사하는 것이 도움이 될 수 있다.

이상반응의 발현 시점과 지속기간을 조사하는 것 역시 도움이 될 수 있다. 연구 결과 또는 시험약, 임상시험용 의약품의 약리학에 따라 다양한 추가 분석이 제안될 수 있다.

모든 이상반응이 엄격한 통계적 평가의 대상이 되어야 하는 것은 아니다. 임상시험이 소규모이고 이상반응의 수가 비교적 적다면, 치료군과 대조군의 비교 분석만으로 충분할 것이다.

3) 피험자별 이상반응 일람표

여러 번에 걸쳐 발생한 동일한 이상반응을 포함하여 각 피험자에 대한 모든 이상반응을 임상시험자가 사용한 원래 용어와 대표 용어를 사용하여 기술하여야 한다. 이상반응 일람표에 다음을 포함시키도록 한다.

- ① 피험자 식별 정보(적절한 경우 연령, 인종, 성별, 체중, 신장)
- ② 이상반응(대표 용어, 보고된 용어)
- ③ 이상반응의 지속기간
- ④ 경중도(예: 경증, 중등도, 중증)
- ⑤ 중대성(중대한/중대하지 않음)
- ⑥ 취해진 조치(없음, 용량 감소, 치료 중단, 특수 치료 실시 등)
- ⑦ 결과
- ⑧ 인과성 평가(예: 관련 있음/관련 없음 그리고 이것이 어떻게 결정되었는지 기술)
- ⑨ 발현 일자 또는 이상반응이 발견된 임상 방문 일자
- ⑩ 시험약 및 임상시험용 의약품의 최종 용량에 관련된 이상반응의 발현 시점(적용 가능한 경우)
- ⑪ 이상반응 시점에서의 치료 또는 가장 최근에 받은 치료
- ⑫ 이상반응 시점에서의 시험약 및 임상시험용 의약품의 용량

⑬ 약물 농도(알려져 있는 경우)

⑭ 시험약/임상시험용 의약품 치료 기간

⑮ 임상시험 동안의 병행 치료

4) 사망, 중대한 이상반응 및 유의한 이상반응 분석

사망, 중대한 이상반응 및 유의한 이상반응은 각별히 유의해야 한다. 사망, 중대한 이상반응 및 유의한 이상반응들이 포함된 일람표를 제공하도록 한다.

시험약의 안전성을 평가하기 위하여 사망과 중대한 이상반응, 치료 중단, 용량 감소 또는 병행 요법의 실시를 요하는 기타 유의한 이상반응의 유의성이 평가되어야 한다. 이들 이상반응 중 어느 것은 이전에 생각하지 못했던 시험약 및 임상시험용 의약품의 중요한 이상반응을 나타내는 것일 수도 있음에 각별히 유의하도록 한다. 특히 중요한 것으로 보이는 중대한 이상반응에 대해서는, 생명표를 사용하거나 이상반응과 시험약, 임상시험용 의약품 치료 시간과의 관계를 보이고 이상반응의 위험성을 시간에 대하여 평가하는 방법이 유용할 수 있다.

(2) 임상 실험실 자료 평가

실험실 자료의 분석을 계획하기 전에 자료의 수신 및 입력될 형식을 이해하는 것이 매우 중요하다. 실험실 검사 이상치를 별도의 자료 일람표에 제시하고 표로 제시한다.

1) 실험실 검사 이상치의 분석

필요한 경우 모든 안전성 관련 실험실 검사의 결과가 처리군별로 제시되어야 하고 혈액 검사, 간 화학, 전해질, 소변검사 등으로 분류되어야 한다. 각 검사에 대하여 처리군별로 이상치를 요약한다. 특별한 관심 대상인 실험실 이상치(잠재적으로 임상적 중요성을 가진 실험실 이상치)에 대해서는 이상치 전후의 정상치들, 관련 실험실 검사치들과 같은 추가 자료도 제공하도록 한다.

(3) 병용 약제

병용 약제 자료가 코드화되어야 하는 경우에는 이상반응에 대하여 사용된 것과 유사한 방법으로 병용 약제를 표시할 수 있다. 병용 약제를 코드화 하는데 사용되는 사전의 유형 및 버전을 명확히 기술한다. 그렇게 하지 않는 경우에는 병용 약제 자료를 자료 일람표에 나타낸다.

임상시험 동안 허용된, 그리고 허용 또는 금지 병행 요법과 관련된 병용 약제 및 기술을 기술하도

록 한다. 허용된 병행 요법이 약제간 상호작용에 의해 또는 연구 평가변수에 대한 직접 효과에 의해 결과에 어떻게 영향을 미칠 수 있는가를 분석하고, 병행 요법과 치료약의 독립적인 효과를 어떻게 확인할 수 있는가를 요약하도록 한다.

(4) 활력 징후와 신체 검사

활력 징후 및 기타 신체 검사의 정량적 분석은 경향성을 조사하기 위하여 수행된다. 몇몇 치료 분야 또는 약물의 경우에는 정성적 분석 또한 이상치 탐지에 적절할 수 있다.

활력 징후 및 신체 검사 소견들을 실험실 변수들에 대한 것과 유사한 방식으로 분석하고 제시하도록 한다.

(5) 기타 안전성 평가

안전성에 관련된 기타 관찰 결과들을 실험실 변수들에 대한 것과 유사한 방식으로 분석하고 제시하도록 한다.

※ 용어 설명 ※

1. 계획서 순응 피험자군(Per Protocol Set)

과학적 모델을 이용하여 분석하였을 때 이들 자료로써 충분히 치료효과를 나타낼 수 있도록 임상 시험 계획서에 순응하여 연구를 종료한 연구대상 집단에서 얻어진 자료를 말한다. 여기서 순응도는 치료의 노출에 대한 고려, 측정치의 활용가능성, 그리고 주요한 임상시험 계획서 위반사항이 없다는 것을 포함한다.

2. 공정한 입회자(Impartial Witness)

해당 임상시험과는 무관하고, 임상시험에 관련된 자들에 의해 부당하게 영향을 받지 않을 수 있는 자로서, 피험자나 피험자의 법적 대리인이 문맹인 경우 서면동의 과정에 입회하여 서면 동의서 및 피험자에게 제공되는 모든 서면정보를 대신하여 읽게 되는 자를 말한다.

3. 관련규정(Applicable Regulatory Requirement)

임상시험의 실시와 관련된 약사법령 및 관련 규정, 고시 등을 말한다.

4. 관리약사(Clinical Trial Pharmacist)

시험기관에서 임상시험용의약품의 인수·보관·조제·관리 및 반납에 대한 책임을 갖는 약사로서 시험기관의 장이 지정한 자를 말한다.

5. 권장용어와 유사용어(Preferred and Included Terms)

유사용어는 연구자가 약물 부작용을 기술하는데 사용하는 각종 다른 용어를 코드화하는데 가장 하위 수준의 용어이고, 권장용어는 전통적으로 부작용 발생의 빈도를 보고하는데 대표적으로 사용하는 용어를 말한다(MedDRA와 같은 계층적인 의학용어 사전에서 분류하여 기록됨). 예를들면, 연구자가 기술한 경우에 유사용어로 point pain으로 코드화 될 수 있으나, 권장용어로는Arthralgia로 보고된다.

6. 근거문서(Source Document)

병원기록·의무기록·피험자기록·메모·병리검사결과·피험자일기 또는 평가점검표·약국의

의약품 불출 기록·자동화 검사기기에 기록된 자료·검사인증서 및 공식사본·마이크로피시·마이크로필름·방사선학적 검사자료·자기테이프·약국기록자료·병리검사실기록자료 등과 같이 근거자료를 담고 있는 모든 문서·자료·기록을 말한다.

7. 근거자료(Source Data)

임상시험을 재현 또는 평가하는 데 필요한 관련 임상 소견·관찰·기타 행위 등이 기록된 원본 또는 원본의 공식 사본에 담겨있는 모든 정보를 말한다.

8. 내용 타당도 (Content Validity)

어떤 변수가 측정하고자 하는 내용을 얼마나 정확히 측정하였는 지의 정도를 나타내는 지표이다.

9. 눈가림(Blinding/Masking)

임상시험에 관여하는 사람 또는 부서 등이 배정된 치료법에 대해 알지 못하도록 하는 절차를 말한다. 단일눈가림은 일반적으로 피험자를 눈가림 상태로 하는 것이며, 이중눈가림은 피험자, 시험자, 모니터, 필요한 경우 자료 분석에 관여하는 자 등을 눈가림 상태로 하는 것이다.

10. 다기관 임상시험 (Multicentre Trial)

하나 이상의 기관에서 단일 계획서에 따라 수행된 임상시험을 말하며, 다기관에서 행해지므로 한 명 이상의 연구자에 의해 수행된다.

11. 대리결과변수(Surrogate Variable)

임상 효과의 직접적인 측정이 쉽지 않거나 불가능한 상황에서 간접적으로 효과를 측정해주는 변수를 말한다.

12. 대리인(Legally Acceptable Representative)

피험자의 친권자·배우자·후견인으로서, 피험자를 대신하여 피험자의 임상시험 참여 유무에 대한 결정을 내릴 수 있는 자를 말한다.

13. 대조약(Comparator)

시험약과 비교할 목적으로 사용되는 위약 또는 개발 중이거나 시판 중인 의약품을 말한다.

14. 독립적 자료 모니터링 위원회(IDMC, Independent Data Monitoring Committee)

독립적 자료 모니터링 위원회는 임상시험의 진행, 자료의 안전성, 임상적인 유효성 평가변수를 정기적으로 평가하기 위해 의뢰자에 의해 설립될 수 있고,이 위원회에서는 임상시험의 지속, 변경, 중단 여부에 대해 의뢰자에게 조언한다.

15. 동등성 평가시험(Equivalence Trial)

두 가지 혹은 그 이상의 치료 반응이 임상적으로 중요하지 않은 양만큼 차이가 남을 입증하는 것을 주목적으로 하는 임상시험을 말한다. 보통 이것은 진정한 치료차이가 임상적으로 받아들일 수 있는 차이의 상한과 하한의 범위내에 있다는 것을 보임으로써 입증할 수 있다.

16. 맹검 검증(맹검 조사)(Blind Review)

계획된 분석을 종료할 목적으로 임상시험의 종료시점과 맹검 해제사이 기간 동안에 연구자료를 검토·평가하는 것을 말한다.

17. 메타분석(Meta-Analysis)

동일한 주제에 대해 수행된 두 가지 이상의 임상시험으로부터 정량적인 증거를 평가할 목적으로 행하는 분석을 말한다. 일반적으로 다른 여러 임상시험의 결과로 제시된 요약 통계량을 통계적으로 결합하는 과정을 가장 흔히 사용하지만, 때로는 원 자료를 결합하여 분석하는 것을 의미하기도 한다.

18. 모니터링(Monitoring)

임상시험 진행 과정을 감독하고, 해당 임상시험이 계획서, 표준작업지침서, 임상시험관리기준 및 관련규정에 따라 실시·기록되는지 여부를 검토·확인하는 활동을 말한다.

19. 모니터링보고서(Monitoring Report)

모니터요원이 의뢰자의 표준작업지침서에 따라 각 시험기관을 방문하거나 임상시험과 관련된 연

락(예 ; 전화, 팩스, 전자우편 등)을 실시하고, 그 내용을 문서로 작성한 보고서를 말한다.

20. 모든 무작위 배정된 피험자 군(Full Analysis Set)

‘배정된 대로 분석’ 원칙에 의해 제공되는 개념과 가능한 한 근접하는 이상적인 연구대상 집단을 말한다. 이것은 모든 무작위 배정된 대상자로부터 최소한의 제외사유가 정당한 연구대상자를 제거한 피험자군이 된다.

21. 무작위배정(Randomization)

임상시험 과정에서 발생할 수 있는 비뚤림(bias)을 줄이기 위해 확률의 원리에 따라 피험자를 각 치료군에 배정하는 과정을 말한다.

22. ‘배정된 대로 분석’ 원칙(Intention-To-Treat Principle)

무작위 배정된 모든 연구대상자는 처음 배정된 치료군에 속한 것으로 하여 주분석을 시행하여야 한다는 원칙이다. 즉, 치료군에 배정된 연구대상자는 계획된 치료에 순응하는지에 상관없이 배정된 군의 구성원으로 추적 관찰되고, 평가되고, 분석되어야 한다는 것이다.

23. 베이지안 접근법(Bayesian Approaches)

미지의 모수(예, 치료효과)에 관한 실제 관측이전의 지식을 사전분포라는 확률분포로 나타내고 여기에 관찰된 자료를 결합하여 사후분포를 제공해주는 자료분석법을 말한다. 여기서 구한 사후분포는 미지의 모수에 관한 모든 통계적추론을 위한 근거로 사용된다.

24. 비뚤림(통계적 & 실행적)[Bias(Statistical & Operational)]

치료효과를 추정하기 위한 임상시험의 계획, 수행 및 결과해석 과정에서 치료효과의 추정치를 참값과 벗어나게 만드는 요소들의 계통적 경향성을 말한다. 연구수행상의 이탈로부터 기인한 비뚤림을 ‘실행적 비뚤림’이라 하며, 위에서 열거한 다른 원인인 분석과 결과해석 단계에서 기인한 비뚤림을 ‘통계적 비뚤림’이라 한다. 예를 들어, 치료군 배정시 예후가 나쁜 피험자들이 계획적으로 한 가지 치료법을 지정받는 것은 조작적 비뚤림이고, 계획서 위반이나 피험자의 결과에 근거하여 분석에서 제외시킴으로써 정확한 치료효과를 평가하는데 영향을 미치는 것은 통계적 비뚤림이다.

25. 비밀보장(Confidentiality)

자료의 직접열람이 허용된 자를 제외하고는 피험자의 신원 또는 의뢰자의 지적 재산 등에 관한 정보가 알려지지 않도록 하는 것을 말한다.

26. 비열등성 평가시험(Non-Inferiority Trial)

새로운 치료약의 결과가 비교하는 약(기존 치료약이나 위약)보다 임상적으로 열등하지 않음을 입증하는 것을 주목적으로 하는 임상시험

27. 비임상연구(Nonclinical Study)

사람을 대상으로 하지 않는 생의학적 연구

28. 상호작용(정성적 & 정량적)[Interaction(Qualitative & Quantitative)]

상호작용은 치료효과의 차이가 연구대상이 되는 약물이 아닌 다른 요인에 의해 영향을 받는 상황을 말한다. 예를 들어 치료군과 대조군간 치료효과의 차이가 각 센터에 따라 변화되는 상황을 말한다. 정량적 상호작용은 치료효과차이의 크기가 요인의 수준에 따라 다르게 나타나는 상황을 말하며, 정성적상호작용은 요인의 적어도 한 수준에서 치료효과 차이의 방향이 다르게 나타나는 것

29. 시험담당자(Subinvestigator)

시험책임자의 위임 및 감독 하에 임상시험과 관련된 업무를 담당하거나 필요한 사항을 결정하는 의사·치과의사·한의사 (이하 의사 등이라 한다) 및 기타 임상시험에 관여하는 사람

30. 시험약

임상시험용의약품 중 대조약을 제외한 의약품

31. 시험자(Investigator)

시험책임자, 시험담당자, 임상시험조정자

32. 시험책임자(Principal Investigator)

시험기관에서 임상시험의 수행에 대한 책임을 갖고 있는 사람

33. 신속심사(Expedite Review)

이 규정에서 정한 바에 따라 임상시험의 실시와 관련하여 정해진 회의일정에도 불구하고 심사위원회가 신속하게 심사하는 것

34. 실태조사(Inspection)

식품의약품안전청장이 임상시험관리기준 및 관련규정에 따라 임상시험이 실시되었는지를 확인할 목적으로 시험기관, 의뢰자 또는 임상시험수탁기관 등의 모든 시설·문서·기록 등을 현장에서 공식적으로 조사하는 행위를 말한다.

35. 안전성과 내약성(Safety & Tolerability)

안전성은 일반적으로 임상검사, 활력징후(vital signs), 임상적인 이상반응(질병, 증상 및 증후) 그리고 다른 특수 안전성 검사(예, 심전도 검사, 안과검사 등)에 의해 임상시험에서 평가되는 연구대상자의 의학적 위험도와 관련이 있다. 내약성은 임상적으로 명백한 이상반응을 연구대상자가 참아낼 수 있는 정도를 나타낸다.

36. 예상하지 못한 이상약물반응(Unexpected Adverse Drug Reaction)

이용가능한 의약품 관련 정보(예를 들어 임상시험자료집 또는 의약품의 첨부문서)에 비추어 이상약물반응의 양상이나 위해의 정도에서 차이가 나는 것을 말한다.

37. 우위성 평가시험(Superiority Trial)

새로운 치료약의 결과가 비교대조 약(기존 치료약이나 위약)보다 우월함을 입증 하는 것을 주목적으로 하는 임상시험을 말한다.

38. 이상반응(Adverse Event, AE)

임상시험용의약품을 투여 받은 피험자에서 발생한, 바람직하지 않고 의도되지 않은 증후(sign, 예;

실험실적 검사치의 이상), 증상(symptom), 질병을 말하며, 해당임상시험용의약품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.

39. 이상약물반응(Adverse Drug Reaction, ADR)

임상시험용의약품의 임의의 용량에서 발생한, 모든 유해하고 의도되지 않은 반응으로서, 임상시험용의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 말한다.

40. 이중 위약(Double-Dummy)

두 치료제가 동일하지 않을 때 맹검법을 유지하기 위하여 사용하는 방법이다. 치료제 A에 대한 위약과 치료제 B에 대한 위약을 준비하여, 각 연구대상자에게 A 치료제와 B위약 또는 A위약과 B치료제 두 가지 경우의 조합 중 한 가지를 배정하게 된다.

41. 일반화(Generalisability & Generalisation)

임상시험의 결과를 시험에 참여한 연구대상으로부터 더 넓은 범위의 환자집단과 임상상황에까지 적용시킬 수 있는 정도를 말한다.

42. 임상시험(Clinical Trial/Study)

임상시험용의약품의 안전성과 유효성을 증명할 목적으로, 해당 약물의 약동·약력·약리·임상적 효과를 확인하고 이상반응을 조사하기 위하여 사람을 대상으로 실시하는 시험 또는 연구를 말한다.

43. 임상시험 관련자료의 직접열람(Direct Access, 이하 직접열람이라 한다)

임상시험 수행 상태 및 결과 평가에 중요한 기록이나 문서를 조사·분석·평가·재구성하도록 허용하는 것을 말하며, 임상시험 관련 자료의 직접열람을 하는 개인 또는 기관 등은 피험자의 신원이나 의뢰자 관련 정보에 대해 비밀보장의 의무를 갖는다.

44. 임상시험 통계전문가(Trial Statistician)

임상시험에 대한 적절한 교육을 받은 사람으로서 임상시험의 수행에 대한 충분한 경험이 있고, 임상시험과 관련된 모든 통계적 업무에 대한 실질적인 책임을 가지고 있는 통계학자

45. 임상시험결과보고서(Clinical Trial/Study Report)

임상시험에서 얻어진 결과를 임상적·통계적 측면에서 하나의 문서로 통합 기술한 것

46. 임상시험계약서(Contract)

임상시험에 관여하는 둘 또는 그 이상의 당사자 간에 이루어지는 서면 합의서로서, 업무의 위임 및 분담, 의무사항, 필요한 경우 재정에 관련된 사항 등이 자세히 기록되고 날짜 및 서명이 기재된 문서

47. 임상시험계획서(Protocol)

해당 임상시험의 배경이나 근거를 제공하기 위해 임상시험의 목적·연구방법론·통계학적 측면·관련 조직 등이 기술된 문서

48. 임상시험기본문서(Essential Document)

임상시험의 수행과 그로부터 얻어진 자료의 질에 대하여 개별적 또는 전체적 평가가 가능하도록 해 주는 문서

49. 임상시험모니터요원(Monitor)

임상시험의 모니터링을 담당하기 위해 의뢰자가 지정한 자

50. 임상시험변경계획서(Protocol Amendment)

계획서의 변경 내용 또는 불명료한 부분이 명확히 기술된 문서

51. 임상시험수탁기관(Contact Research Organization, CRO)

임상시험과 관련된 의뢰자의 임무나 역할의 일부 또는 전부를 대행하기 위하여 의뢰자로부터 계약에 의해 위임받은 개인이나 기관

52. 임상시험실시기관(Institution)

의약품임상시험 실시기관 지정에 관한 규정에 의거 식품의약품안전청장이 별도로 지정하는 의료

기관 또는 특수연구기관으로 실제 임상시험이 실시되는 기관

53. 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)

계획서 또는 변경계획서, 피험자로부터 서면동의를 얻기 위해 사용하는 방법이나 제공되는 정보를 검토하고 지속적으로 이를 확인함으로써 임상시험에 참여하는 피험자의 권리·안전·복지를 보호하기 위해 시험기관 내에 독립적으로 설치한 상설위원회

54. 임상시험용의약품(Investigational Product)

시험약 및 대조약

55. 임상시험의 신뢰성보증(Quality Assurance)

임상시험과 자료의 수집·기록·문서·보고 등에 관한 제반 사항이 임상시험 관리 기준과 관련규정을 준수하였음을 확인하기 위해 사전에 계획된 바에 따라 체계적으로 실시하는 활동

56. 임상시험의 준수(Compliance)

계획서, 임상시험 관리 기준 및 기타 관련규정에 따라 임상시험을 실시하는 것

57. 임상시험의뢰자(Sponsor)

임상시험의 계획·관리·재정 등에 관련된 책임을 갖고 있는 개인, 회사, 실시기관, 단체 등을 말한다.

58. 임상시험자료의 품질관리(Quality Control)

임상시험 관련 행위나 활동이 타당한 수준에서 이루어지고 있음을 검증하기 위해 임상시험의 신뢰성보증 체계에 따라 구체적으로 적용하는 운영 기법 및 활동

59. 임상시험자자료집(Investigator's Brochure)

임상시험용의약품에 관련된 임상 및 비임상 정보를 정리하여 시험자에게 제공하는 편집물

60. 임상시험조정자(Coordinating Investigator)

각 시험기관의 시험책임자 중에서 다기관임상시험에 참여하는 시험자 사이의 의견을 조정할 책임을 부여받은 자

61. 자료모니터링위원회(Independent Data-Monitoring Commitee, IDMC)

주기적으로 임상시험의 진행 상황, 안전성 관련 자료, 중요한 유효성 결과 변수를 평가하고, 해당 임상시험의 계속 진행, 변경 또는 중지를 의뢰자에게 권고하는 독립된 위원회를 말하며, 의뢰자에 의해 조직될 수 있다.

62. 점검(Audit)

해당 임상시험에서 수집된 자료의 신뢰성을 확보하기 위하여 해당 임상시험이 계획서, 의뢰자의 표준작업지침서, 임상시험관리기준, 관련규정 등에 따라 수행되고 있는지를 의뢰자 등이 체계적·독립적으로 실시하는 조사

63. 점검기록(Audit Trail)

점검 절차를 재현할 수 있도록 문서화한 것

64. 점검보고서(Audit Report)

점검 결과에 대한 보고서

65. 점검확인서(Audit Certificate)

점검이 실시되었음을 확인하는 내용

66. 조정위원회(Coordinating Committee)

다기관임상시험의 수행을 조정하기 위하여 의뢰자가 조직하는 위원회

67. 종합평가 변수(Global Assessment Variable)

환자의 상태나 그 변화에 대한 객관적인 변수와 연구자의 전반적인 의견을 통합하는 단일 변수를

말하며, 일반적으로 순서화된 범주형 척도로 나타낸다.

68. 중간분석(Interim Analysis)

임상시험을 공식적으로 종료하기 전 어느 시점에서나 치료군 간에 유효성이나 안전성을 비교·평가하기 위하여 시행하는 분석

69. 중간임상시험결과보고서(Interim Clinical Trial/Study Report)

임상시험 도중에 실시된 분석에 따라 중간 결과를 보고하는 문서

70. 중대한 이상반응/이상약물반응(Serious AE/ADR)

임상시험에 사용되는 의약품의 임의의 용량에서 발생한 이상반응 또는 이상약물반응 중에서 다음 각목의 어느 하나에 해당하는 경우

가. 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우

나. 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우

다. 지속적 또는 의미있는 불구나 기능 저하를 초래하는 경우

라. 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우

71. 중도탈락(Dropout)

임상시험의 연구계획서에서 요구된 마지막 방문까지 계속할 수 없는 이유를 가져 관찰이 중단된 연구대상

72. 중례기록서(Case Report Form, CRF)

개개 피험자별로 계획서에서 규정한 정보를 기록하여 의뢰자에게 전달될 수 있도록 고안한 인쇄되거나 전자 문서화된 서식

73. 취약한 환경에 있는 피험자(Vulnerable Subject)

임상시험 참여와 연관된 이익에 대한 기대 또는 참여를 거부하는 경우 조직 위계의 상급자로부터 받게 될 불이익을 우려하여 자발적인 참여 결정에 영향을 받을 가능성이 있는 피험자(예: 의과대

학·약학대학·치과대학·간호대학의 학생, 병원 또는 연구소 근무자, 제약회사 직원, 군인, 수감자)나, 불치병에 걸린 사람, 시행규칙에서 정한 집단시설에 수용 중인 자, 실업자, 빈곤자, 응급상황에 처한 환자, 소수 인종, 부랑자, 난민, 미성년자, 자유의지에 의해 동의를 할 수 없는 피험자이다.

74. 치료 중 발생한 이상반응(Treatment Emergent)

치료 전에는 없었던 반응이 치료 도중 나타났거나, 어떤 반응이 치료 전의 상태보다 더 악화된 경우

75. 치료효과(Treatment Effect)

임상시험의 치료로 인해 나타난 효과를 말한다. 대부분의 임상시험에서 연구대상 치료효과는 2개 이상의 치료군에 대한 비교에 있다.

76. 통계분석계획(Statistical Analysis Plan)

통계분석계획은 임상시험 계획서에서 언급된 분석의 주요한 특성을 보다 기술적이고 상세하게 포함하고 주 변수와 이차변수의 통계적 분석 수행을 위한 보다 자세한 처리절차를 포함하는 내부문서

77. 평가자간 신뢰도(Inter-Rater Reliability)

서로 다른 평가자가 각기 다른 상황에서 평가하였을 때 그 결과가 동일하게 나타나는 정도

78. 평가자내 신뢰도(Intra-Rater Reliability)

같은 평가자가 다른 상황에서 평가하였을 때 결과가 동일하게 나타나는 정도

79. 표준작업지침서(Standard Operating Procedure, SOPs)

특정 업무를 표준화된 방법에 따라 일관되게 실시할 목적으로 해당 절차 및 수행 방법 등을 상세하게 기술한 문서

80. 피험자(Subject/Trial Subject)

임상시험에 참여하여, 임상시험용의약품을 투여 받는 사람

81. 피험자동의(Informed Consent)

피험자가 임상시험 참여 유무를 결정하기 전에 피험자를 위한 설명서를 통해 해당 임상시험과 관련된 모든 정보를 제공받고, 서명과 서명 날씨가 포함된 문서를 통해 본인이 자발적으로 임상시험에 참여함을 확인하는 절차

82. 피험자식별코드(Subject Identification Code)

피험자의 신원을 보호하기 위해 시험책임자가 각각의 피험자에게 부여한 고유 식별기호로서, 시험책임자가 이상반응 또는 기타 임상시험 관련 자료를 보고할 경우 피험자의 성명 대신 사용하는 것

83. 피험자의 복지(Well-being of the trial subjects)

임상시험에 참여하는 피험자의 육체적 · 정신적 안녕

84. 확률통계적 방법(Frequentist Methods)

동일한 실험 조건이라는 가정하에서 얻어지는 결과의 빈도를 이용하여 유의성검정과 신뢰구간을 구하는 등의 통계적 방법

※ 참고문헌

1. 박병주, 임상시험 관련자를 위한 기본교재, 식품의약품안전청 용역연구사업(임상시험 평가 효율화를 위한 교육프로그램 개발, 2006, 05132임상평181)
2. 이재원, 박미라, 유한나, 생명과학연구를 위한 통계적 방법, 자유아카데미, 2006
3. 의료기기 임상시험계획 승인지침, 식품의약품안전청 고시 제2009-138호
4. 의료기기 임상시험계획서 작성을 위한 길라잡이, 식품의약품안전청 의료기기안전국, 2008
5. 의료기기 임상시험 기반구축을 위한 연구, 식품의약품안전청, 2005
6. 의약품 임상시험계획 승인 지침, 식품의약품안전청 고시 제2009-34호
7. Choice of Control Group in Clinical Trials, ICH E10, step5, 2001
8. Guideline on the choice of the non-inferiority margin, EMEA, 2005
9. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/efficacy.htm>
10. <http://www.konect.or.kr/>
11. <http://www.sapmaker.com/SapMakerSoftwareSolutions.htm>
12. Points to consider on adjustment for baseline covariates, EMEA, 2003
13. Points to consider on multiplicity issues in clinical trials, EMEA, 2002
14. Richard Kay, Statistical Thinking for Non-Statisticians in Drug Regulation, WILEY, 2007
15. Statistical Principles for Clinical Trials, ICH E9, Step4, 1998

임상시험계획서 및 결과보고서에서의 통계적 고려사항

발 행 일 : 2009년 12월

발 행 기 관 : 식품의약품안전청 기획조정관 통상통계담당관

발 행 인 : 왕진호

편 집 위 원 장 : 남봉현

편 집 위 원 : 김은희, 김현정, 김문신, 남은미, 정윤노

연 락 처 : 식품의약품안전청 기획조정관 통상통계담당관

전 화 번 호 : 02) 380-1661, 1662

팩 스 번 호 : 02) 356-2893
