



제 12 강. 임상시험2

이재원 교수
고려대학교 통계학과



주요내용



1. 연구의 중간점검
2. 임상시험계획위배
3. 임상시험계획위배시 분석방법



연구의 중간점검

중간점검의 필요성

1. 임상시험 계획서대로의 진행 여부
 - 임상시험 계획 위배시 해당기관에 즉시 통보 및 준수 강조
 - 임상시험 계획서 수정
2. 독성을 비롯한 치명적인 부작용의 여부
 - 여러 환자에게서 발견 시 투약의 감량 고려
3. 데이터의 체계적인 관리
 - 자료양식 항목 수정

중간점검의 필요성

4. 연구자들의 관심과 의욕 유지

- 환자수, 선행연구와의 비교 등을 연구자에게 제공

5. 임상시험 조기 종료 여부

- 중간분석 (interim analysis)

○○ 중간분석 시 고려해야 할 점 ○○

	효과O	효과X	
A치료군	3	7	10
B치료군	5	5	10

두 치료군의 효과율 차이
= 20% (2명 차이)

	효과O	효과X	
A치료군	60	140	200
B치료군	100	100	200

두 치료군의 효과율 차이
= 20% (40명 차이)

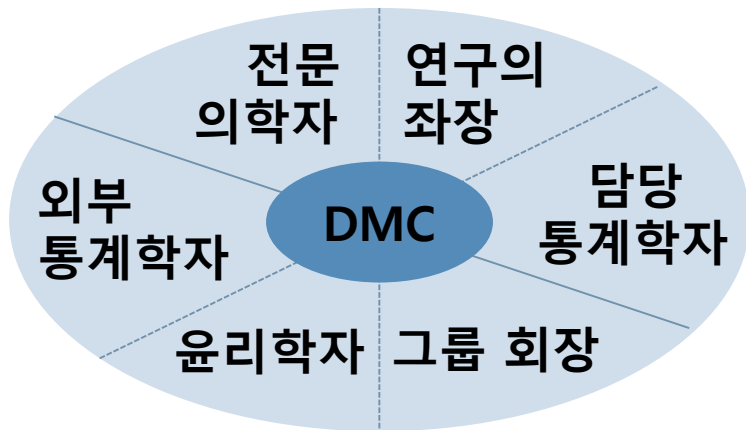
- 중간분석 시점마다 유의성 검정 실시하여 임상시험 종료여부 결정 → 제 1종 오류 증가
- 유의수준 조정 필요

연구점검 위원회

(Data Monitoring Committee, DMC)

- 중간분석 결과가 과학적으로 타당한 것인지 점검,
환자와 공공의 이익이 최대한 보장될 수 있는
결정을 내림

(예) Children's Cancer Group(CCG)



집단축차검정법

(group sequential test)

- 최초분석시기, 분석횟수, 최종분석시기, 유의수준 등의 결정 필요 → 제 1종 오류의 분배

초기분석

매우 작은
유의수준



마지막 분석

정해진 수준과
가까운 유의수준

집단축차검정법

(group sequential test)

처리군 : 2개 이상, 중간분석(최종분석 포함): K번

S_k ($k=1, \dots, K$) : k 번째 중간분석에서 표준화된 검정통계량

(예) 양측검정일 경우 $|S_k| > b_k$ 이면 실험 중단

π_k ($k=1, \dots, K$) : k 번째 중간분석에서 귀무가설이 옳을 때
임상시험을 중단하게 될 확률

집단축차검정법

(group sequential test)

$$\pi_1 + \cdots + \pi_K = \alpha \quad (9.13)$$

$$P_0\{ |S_1| \leq b_1, \dots, |S_{k-1}| \leq b_{k-1}, |S_k| > b_k \} = \pi_k \quad (9.14)$$

$$P_0\{ |S_k| > b_k \text{ for some } 1 \leq k \leq K \} = \alpha$$

기각치 선택 방법

- Haybittle(1971)

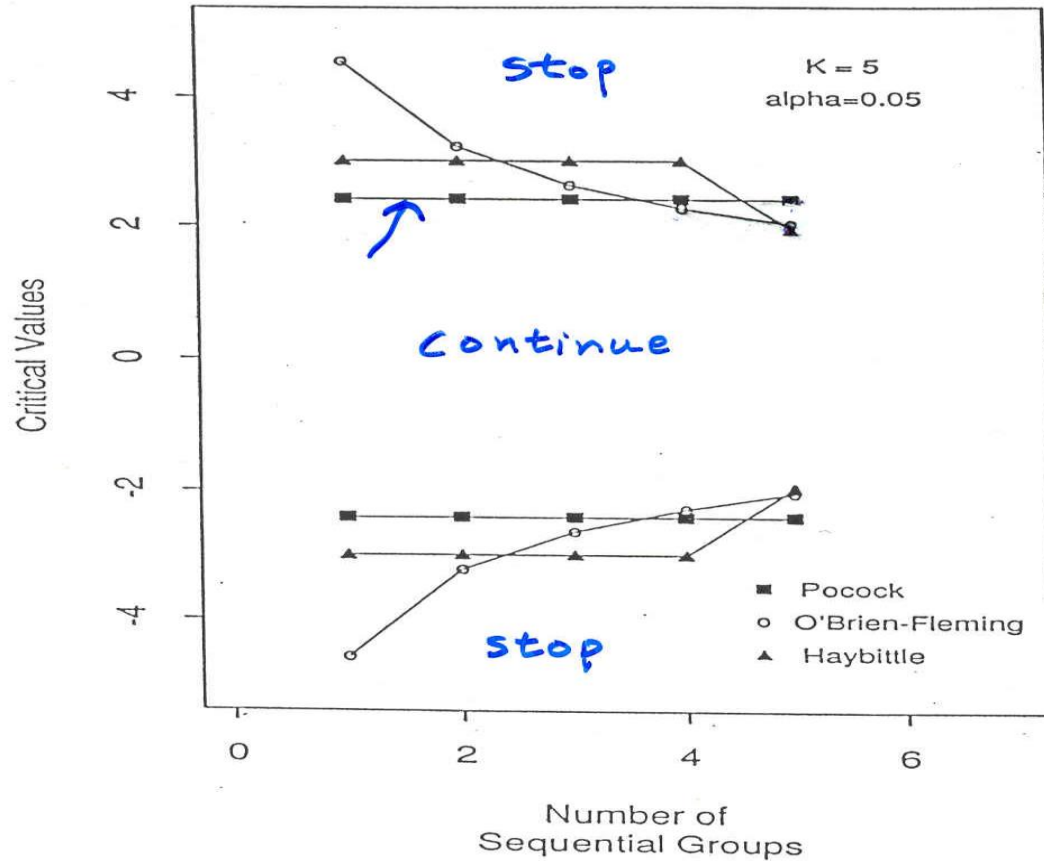
$$\alpha = 0.05, b_1 = \dots = b_{K-1} = 3.0, b_K = 1.96$$

- Pocock(1977)

$$b_1 = \dots = b_K = C_P(K, \alpha)$$

- O' Brien-Fleming

$$b_k = C_B(K, \alpha) \sqrt{K / k}$$



A graphical comparison of the boundaries

기각치 선택 방법

- Lan and DeMets(1983)

$\alpha^*(t)$: 제 1종 오류 분배율함수 ($\alpha^*(0) = 0, \alpha^*(1) = \alpha$)
(type I error spending rate function)

$t_k (0 \leq t_k \leq 1)$: 정보시간 (information time)

$\pi_k = \alpha^*(t_k) - \alpha^*(t_{k-1}) \rightarrow b_1, \dots, b_K$ 계산

장점 : 실험 이전에 중간분석의 횟수를 명시하지 않아도 됨
각 시점 간에 추가된 관측치의 수가 동일하지 않아도 됨

예제 9.4

비호지킨 림프종(Non-Hodgkins Lymphoma) 임상시험에서 두 가지 치료법인 CP와 CVP를 비교하기 위해 종양의 크기가 얼마나 작아지는가를 관찰하였다.

종양의 크기가 반 이하로 줄어들었을 경우를 반응(response)을 보인 것이라고 정의하고, 두 치료법의 반응률을 비교하였다. 2년여 동안 120~130명 정도의 환자가 연구에 참여하였고, 다섯 번의 중간점검을 계획하였다. 중간분석을 실시해 보자.

<표 9.6>

k	반응률		통계량(S_k)	기각치(b_k)	
	CP	CVP		Pocock	O'Brien-Fleming
1	3/14	5/11	1.277	2.413	4.562
2	11/27	13/24	0.959	2.413	3.226
3	18/40	17/36	0.200	2.413	2.634
4	18/54	24/48	1.803	2.413	2.281
5	23/67	31/59	2.062	2.413	2.040

- 마지막 분석 결과를 보면 Pocock의 기각치에서는 유의하지 않지만, O'Brien-Fleming 기각치를 쓰면 유의한 차이를 보임. ($2.040 < S_5 = 2.062 < 2.413$)

임상시험계획서의 예

<National Cancer Institute 가이드라인>

연구의 목적과 필요성

환자의 적격심사기준(eligibility criteria)

처리의 계획

약물에 대한 정보

환자의 선정방법

반응평가의 기준

환자의 관리

독성에 대한 투약용량의 조정계획

임상시험계획서의 예

<National Cancer Institute 가이드라인>

처리의 종료나 환자의 제외에 대한 기준

통계적 고찰

각종 환자기록

참여하는 임상인들의 역할

다기관 실험의 경우 추가되는 몇 가지 사항들



임상시험계획위배

임상시험계획위배 (protocol deviation)

- 임상시험 계획서에 명시한대로 연구가 진행되지 않은 경우 (환자의 중도탈락 등)
- 발생할 수 있는 주요 위배사항들을 연구 설계 시점에서 미리 예측, 가능한 한 이 문제를 그 시점에서 해결할 수 있도록 하는 것이 바람직함

임상시험계획위배의 형태

Wolf and Makuch(1980)

1. 예방할 수 있었던 임상시험계획위배
연구자의 실수로 발생하여 연구결과에 영향을 미침.
연구가 체계적으로 관리되지 못하고 있다는 것을
나타냄
2. 예방할 수 없었던 중요한 위배
현재의 임상계획서가 비현실적인 것이 아닌가를
심각하게 검토해야 함
3. 사소한 위배
치료법의 효율평가에 영향을 미치지 않을 정도

임상시험계획위배의 형태

- 적격심사 기준(eligibility criteria)을 만족하지 못하는 환자를 실수로 연구에 참여시키는 경우
 - 확률화 시험에서 실수로 확률화시키지 못한 환자는 부적격한(ineligible)환자로 간주
 - 분석에서 완전 제외

임상시험계획위배의 형태

- 환자가 비협조(non-compliance)적이거나 환자가 중도탈락(withdrawal)하는 경우
 - 어떤 치료법에 무작위로 할당된 환자가 즉시 다른 치료법을 받기로 결정하는 경우
 - 환자에 대한 평가는 계속하고 분석에 포함

이 외의 여러 가지 돌발상황 등

임상시험계획위배


- 정기적인 점검 필요
- 특정한 상황에서의 반복적인 위배는 원인을 분석하여 제거해야 함

(예) 미국의 대규모 다기관 공동임상시험의 경우

임상시험
계획위배 여부

연구팀좌장과
담당통계학자가
상의해서 결정

결정사항 및
후속조치를
임상의에 통고



임상시험계획위배시 분석방법

○○○임상시험계획위배시 분석방법○○○

- 약정위배대상자를 포함하거나 제외함에 따라
분석결과 영향
- 적격기준을 만족 못하거나 확률화에 실패한 환자
제외하고 나머지 약정위배 환자는 분석에 포함
- 이런 환자를 제외할 경우 확률화의 기본 개념에
반하는 편향(bias)발생

○○○임상시험계획위배시 분석방법○○○

처리의향분석 (Intent-To-Treat Analysis; ITT):

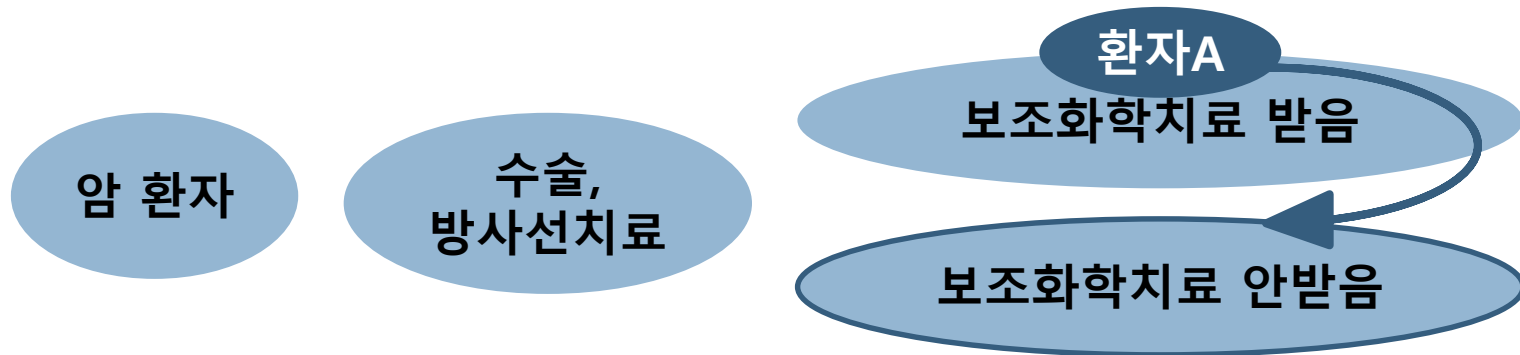
연구대상자가 중도탈락하거나 약정위배에 상관없이
연구시작시 할당된 처리집단으로 간주하고 분석

계획대로의 분석(Per-Protocol Analysis; PP):

연구대상자중 여러 이유로 하여 중도탈락한 경우
이들을 제외하고 분석

처리의향 분석의 예

- 환자A – 건강이 나쁜 상태



이런 경우가 많아지면 보조화학치료를 받는 집단에서 건강상태가 나쁜 환자들이 제외되어 보조화학치료에 유리한 결론을 내릴 수도 있음

처리의향 분석의 예

- 처리의향 분석(ITT)

- 환자가 실제로 어떤 치료를 받았느냐에 관계 없이 처음에 할당된 치료집단으로 간주하고 분석

계획대로의 분석

(Per-Protocol Analysis : PP)

- 임상시험계획서에 기술된 대로 진행된 환자만을 포함하여 분석하는 것
- 두 가지 분석(ITT,PP)을 따로 실시하여 다른 결과가 나타나는지, 결과의 차이가 있다면 어떤 이유에서인지를 살펴볼 필요가 있음

예제 9.5

<표 9.7>은 우울증 치료에 관한 이중 눈가림 (double-blind) 임상시험의 결과를 기록한 것이다.

이 연구의 목적은 새로 개발된 항우울제(저용량, 고용량)와 기존의 항우울제인 아미트립틸린 (amitriptyline)을 비교하는 것이다.

50명의 환자가 연구에 참여하였고, 15명이 항우울제의 부작용 때문에 연구에서 철회(withdrawal)하였다.

우울증 치료 임상시험에서의 평가결과

<표 9.7>

	새치료제		기존의 치료제 (아미트립틸린)
	저용량	고용량	
매우효과있음	2	8	6
효과있음	4	2	8
효과없음	3	2	0
평가받은 환자수	9	12	14
철수한 환자수	6	8	1
총 환자수	15	20	15

○○ 우울증 치료 임상시험에서의 평가결과 ○○

<중도탈락한 환자수 제외>

새 치료제(고용량) : $0.67(=8/12)$

기존 치료제 : $0.43(=6/14)$

새 치료제가 아주 우수함!

<중도탈락한 환자수 포함>

새 치료제(고용량) : $0.4(=8/20)$

기존 치료제 : $0.4(=6/15)$

두 치료제 간에 차이가 없음!

예제 9.6

좌우 경동맥 협착증(bilateral carotid stenosis)에 관한 임상시험에서 수술요법과 약물요법을 비교하는 경우를 들어 보자(cf. Sackett, 1981).

각 환자들에게서 반복되는 일시적 허혈성 발작, 졸중 또는 사망 여부를 관찰하고, 병원에 입원해 있을 동안 사망하거나 졸중을 일으키지 않고 퇴원한 환자들을 대상으로 두 치료법을 비교하였다.

예제 9.6 (계속)

167명의 환자 중에서 16명의 환자가 입원 중에 사망했거나 졸중을 일으켰는데, 그 중 15명이 수술 요법에, 나머지 한 명이 약물요법에 할당되어 있다. <표 9.8>는 16명의 환자를 분석에 포함시킨 경우와 그렇지 않은 경우의 결과이다.

좌우 경동맥 협착증 임상시험 결과

<표 9.8>

처리	결과
<p>(a) 병원 입원 중에 사망했거나 졸중을 일으킨 환자를 제외시킨 경우</p> <p>수술요법 43/79=54%</p> <p>약물요법 53/72=74%</p>	<p>$\chi^2 = 5.98$ p-값=0.02</p>
<p>(b) 병원 입원 중에 사망했거나 졸중을 일으킨 환자를 포함시킨 경우</p> <p>수술요법 58/94=62%</p> <p>약물요법 54/73=74%</p>	<p>$\chi^2 = 2.80$ p-값=0.09</p>

핵심정리

1. 중간점검

- 중간분석 : 임상시험을 성공적으로 수행하기 위해서
임상시험의 진행상황을 도중에 점검하는 것
- 집단축차검정 : 일정한 시점마다 그때까지 누적되어 온
자료를 가지고 계획된 분석을 반복시행
하는 검정방법

2. 임상시험계획위배 : 임상시험계획서에 명시한 대로 연구가
진행되지 않는 경우를 통틀어 말함

3. 처리의향 분석 : 임상시험계획위배가 발생한 경우
환자가 실제로 어떤 처리를 받았느냐에 관계 없이
처음에 할당된 처리집단으로 간주하고 분석



제12강

수고하셨습니다!

