

임상시험에서 추정대상 모수(Estimands) 및 민감도 분석 가이드라인

2023. 12.



식품의약품안전처
식품의약품안전평가원

제품화지원팀

지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

명칭

임상시험에서의 추정대상모수 및 민감도 분석 가이드라인
(민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서 · 안내서 중 동일 · 유사한 내용의 지침서 · 안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 ‘예’라고 답하신 경우 기존의 지침서 · 안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서 · 안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법 · 시행령 · 시행규칙) 또는 행정규칙(고시 · 훈령 · 예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시 · 명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 ‘예’에 해당되는 경우에 지침서 · 안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서 · 안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시 · 훈령 · 예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설 · 강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 ‘예’라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. 2023 년 12월 15일 <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> - 2 - <div style="text-align: right;"> 담당자 김건소 확 인(부서장) 정지원 </div> </div>		

이 안내서는 임상시험에서 추정대상 모수(Estimands) 및 민감도 분석에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2023년 12월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 (소관부서 및 소속 기관의 명칭)에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-2919

팩스번호: 043-719-2910

목 차

Contents

A.1. 목적 및 적용 범위	6
A.2. 계획, 설계, 수행, 분석, 해석에 부합하는 프레임워크	9
A.3. 추정대상 모수	10
A.3.1. 추정대상 임상질문에 반영된 병발성 사례	10
A.3.2. 추정대상 임상질문을 정의하는 경우 병발성 사례를 다루기 위한 전략	12
A.3.3. 추정대상 모수의 속성	15
A.3.4. 추정대상 모수의 구성을 위한 고려사항	15
A.4. 임상시험 설계 및 수행에 미치는 영향	19
A.5. 임상시험 분석에 미치는 영향	21
A.5.1. 주요 추정	21
A.5.2. 민감도 분석	23
A.5.2.1. 민감도 분석의 역할	23
A.5.2.2. 민감도 분석의 선택	24
A.5.3. 추가 분석	24
A.6. 추정대상 모수와 민감도 분석의 문서화	25
용어집	27



제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1			
2			
3			

A.1. 목적 및 적용 범위

특정 질환에 대한 치료(약물)의 유익과 위험에 대한 명확한 설명은 제약 회사, 규제 기관, 환자, 의사 및 기타 이해관계자의 의사결정과정에 필요한 정보를 적절히 제공하기 위해 필요하다. 이러한 명확성이 없다면 보고된 ‘치료 효과’가 잘못 이해될 우려가 있다. 본 가이드라인은 임상시험이 다루어야 할 관심 치료 효과에 관해 의뢰자와 규제 기관 사이의 의사소통 뿐만 아니라 임상시험 목표, 설계, 실행, 분석 및 해석과 관련된 분야 간의 소통을 강화하기 위한 구조화된 프레임워크를 제시한다.

본 가이드라인은 ‘의약품 임상시험 통계 가이드라인(ICH E9)’의 부록 같은 개념으로 작성되었다. 본 가이드라인 전체에서 ‘의약품 임상시험 통계 가이드라인(ICH E9)’의 내용을 언급하는 번호는 x.y로 표시하였으며 본 가이드라인의 내용을 언급하는 번호는 A.x.y로 표시하였다.

관심 임상문제(clinical question of interest)에 상응하는 ‘추정대상 모수(Estimand)’ (용어집 A.3 참조)를 구성하면 관심의 치료 효과를 명확하게 기술할 수 있다. 명확성을 확보하려면 할당된 치료의 중단, 추가/대체 치료의 사용 및 사망과 같은 종점 사건 등의 ‘병발성 사례’ (용어집 및 A.3.1 참조)에 대한 사례 깊은 구상이 필요하다. 추정대상 모수에 대한 기술은 이러한 병발성 사례에 관련하여 관심있는 임상적 질문을 반영해야 하며, 본 가이드라인에서는 제기될 수 있는 다양한 관심의 임상 질문을 반영하기 위한 전략(strategy)을 소개한다. 전략의 선택은 예를 들어 치료법, 모집단 또는 관심 변수(평가변수) 등과 같은 임상문제 기술에 적용되어 임상시험의 목적을 보다 명확하게 할 수 있다.

임상시험 데이터의 통계적 분석은 추정대상 모수를 기준으로 하여야 한다. 본 가이드라인은 주요 통계 분석에 따른 결론의 강건성(robustness)을 탐색하기 위한 ‘민감도 분석’ (용어집 참조)의 역할을 명확히 하려 한다.

본 가이드라인은 다음 주제와 관련하여 의약품 임상시험 통계 가이드라인(ICH E9)’의 원칙을 을 명확히 하며 이를 확장한다. 첫째, 의약품 임상시험 통계 가이드라인(ICH E9)’은 무작위 대조 시험에서 치료 정책(treatment policy)의 효과와 관련하여 배정된 대로 분석(ITT) 원칙을 소개하였으며, 계획된 치료 과정에 대한 준수 여부와 관계없이 시험대상자를 추적, 평가 및 분석하도록 하였는데, 이는 무작위 배정의 유지를 통해 통계 검정의 근거를 제공하게 된다. 배정된 대로 분석(ITT) 원칙으로 인해 발생 예상되는^한 여러 가지 결과는 다음과 같다.

- 1) 임상시험 분석에는 연구 질문과 관련한 모든 시험대상자가 포함되어야 한다.
- 2) 시험대상자는 무작위 배정된 대로(as randomized) 분석에 포함되어야 한다.

3) 배정된 대로 분석(ITT) 원칙의 정의(의약품 임상시험 통계 가이드라인(ICH E9)' 용어집 참조)에 기술된 바와 같이, 계획된 치료 과정에 대한 준수 여부와 관계없이 시험대상자를 추적 및 평가하고 이러한 평가를 분석에 사용하여야 한다는 것이다. 이는 무작위 배정은 비교 임상시험의 기초가 되며, 가능한 한 무작위 배정의 이점을 최대한 활용하여 분석하는 것을 목표로 해야 한다는 점에 대해서는 논란의 여지가 없다. 그러나 배정된 대로 분석(ITT) 원칙에 따른 효과 추정치에 항상 규제 및 임상적 의사결정과 가장 연관성이 높은 치료 효과를 보여주는지는 여전히 의문이다. 본 가이드라인에 요약된 프레임워크는 다양한 치료 효과를 설명하기 위한 기본적인 내용과 의사결정 과정에서 신뢰할 수 있는 치료 효과의 추정치를 제시하기 위해 임상시험의 설계와 분석에서 몇 가지 고려해야 할 점들을 제공한다.

둘째, 데이터 처리 및 '결측 데이터' (용어집 참조)에서 일반적으로 고려되는 문제들을 재검토해볼 때 다음의 두 가지 중요한 차이가 있다.

1) 본 가이드라인은 무작위 배정된 치료의 중단과 임상시험에서의 철회를 구별한다. 전자는 추정대상 모수를 통해 임상시험 목적의 정확한 명시 하에 다루어져야 하는 병발성 사례이다. 임상 목표 정확히 명시하면 해결되는 병발성 사례이다. 후자는 통계 분석에서 다루어져야 하는 결측 데이터를 발생시킨다. 예를 들어, 종양학 임상시험에서 치료를 전환한 시험대상자와 임상시험이 완료되어 어떠한 결과 사례(outcome event)를 관측될 수 없는 시험대상자의 사례를 보면 전자는 병발성 사례를 나타내며, 이에 대한 관심의 임상 질문이 명확하여야 한다. 후자는 통계 분석에서 결측 데이터 문제로 다루어져야 하는 관리(administrative) 중도절단(censoring)이다. 추정대상 모수를 명확히 하는 것은 어떤 데이터를 수집해야 하는지와 수집되지 않은 어떤 데이터가 통계 분석에서 결측 데이터 문제로 다루어져야 하는지를 계획함에 있어 기초를 제공한다. 결과적으로 추정대상 모수를 기준으로 하여 결측 데이터로 인한 문제를 다루는 방법을 선택할 수 있다.

2) 본 가이드라인은 각기 다른 병발성 사례에 대한 별개의 결과를 강조한다. 치료 중단, 치료 간 전환, 추가적인 약물 사용 등의 사례들이 발생할 경우 이후의 변수 측정값은 수집 가능한 경우에도 관련성이 없거나 해석하기 어려울 수 있다. 시험대상자의 사망 이후 측정은 존재하지 않는다.

3) 분석 대상자군의 개념과 관련된 문제들은 이 프레임워크에서 고려된다. 5.2절에서는 가능한 한 모든 무작위 시험대상자들을 포함하는 모든 분석 대상자군(full analysis set, 이하 FAS)에 근거하여 우월성 임상시험의 분석을 시행할 것을 강력히 권고한다. 그러나 임상시험에서 동일한 시험대상자에 대한 반복 측정을 포함하는 경우가 종종 있다. 일부 시험대상자들에서 계획된 측정을 무관하거나 해석하기 어렵다는 이유로 제외하게 되면 모든 분석 대상자군(FAS)에서 시험대상자들을 제외하는 것과 비슷한 결과가 도출될 수 있다. 즉 초기의 무작위 배정이 완전히 보존되지 않는다. 그 결과 치료 효과의 가설 검정에 대한 무작위 배정의 이론적 유익과 기저치에서의 교란 요인 균형에 의한 실제적 유익을 감소시킬 수 있다. 또한 시험대상자가 사망할 경우 등에서 결과 변수에 의미 있는 값이 존재하지 않을 수도 있다. 5.2절은 이러한 문제를 직접적으로 다루지는 않지만 해당 치료 효과의 추정에 포함할 시험대상자 모집단과 병발성 사례의 발생을 고려한 분석에 포함되는 각 시험대상자 관찰값을 결정하는 방식으로 관심 치료 효과를 신중하게 정의하여 명확성을 확보한다. 본 가이드라인에서는 계획서 순응 임상시험대상자군(PPS) 분석의 의미와 역할도 재검토하고, 특히 계획서 순응 임상시험대상자군(PPS)의 단순한 분석보다 덜 편향적이고 더 해석하기 쉬운 방식으로 임상시험계획서 위반(protocol violations and deviations)의 영향을 탐색할 수 있는지 여부를 살펴본다.

마지막으로, 강건성(robustness; 1.2절 참고) 개념은 민감도 분석이라는 제목하에 논의를 확장코자 한다. 선택한 분석 방법의 가정에 관한 추론의 민감도와 폭넓은 분석 방식의 선택에 관한 민감도는 구분된다.

합의된 추정대상 모수에 대한 정확한 명시와 추정대상 모수에 부합하며 제3자에 의해 정확히 재현될 수 있을 정도로 구체적으로 사전 정의된 분석 방법을 통해, 규제적 관심은 특정 분석과 관련하여 데이터의 가정 및 제한으로부터의 위반에 대한 민감도에 초점을 맞출 수 있다.

본 가이드라인에 요약된 원칙은 유효성 또는 안전성과 관련하여 치료 효과를 추정하거나 치료 효과와 관련된 가설을 검정할 때마다 적용된다. 주요 초점은 무작위 임상시험에 있으나, 이 원칙은 단일군 시험과 관찰 연구에도 적용할 수 있다. 이 프레임워크는 종적(경시적)사례(longitudinal), 최초 사건까지의 사례(time-to first event), 반복(재발생)사례(recurrent event) 데이터를 포함하는 모든 데이터 유형에도 적용할 수 있다. 이러한 원칙의 적용에서 규제적 관심은 확증적 임상시험에서, 그리고 확증적 결론을 도출하기 위해 사용된 경우 임상시험간의 데이터 통합된 데이터에 대해 더 높아질 것이다.

A.2. 계획, 설계, 수행, 분석, 해석에 부합하는 프레임워크

임상시험 계획은 순차적으로 진행되어야 한다(그림 1). 명확한 임상시험 질문에 따라 알맞은 추정대상 모수를 정의하여 관심이 되는 핵심 임상목표를 도출해야 한다. 추정대상 모수는 특정 임상시험 목적(즉, ‘무엇을 추정할 것인가’, A.3 참조)에 대한 추정 대상을 정의한다. 그런 다음 적절한 추정 방법(즉, 주요 ‘추정량(estimator)’이라고 불리는 분석적 접근법, 용어집 참조)을 선택할 수 있다(A.5.1 참조). 주요 추정량으로부터 기본적인 가정의 위반에 따른 추론의 강건성(robustness)을 탐색하기 위해 동일 추정대상 모수를 대상으로 하는 한 가지 이상의 민감도 분석이 수행되어야 한다(A.5.2 참조).

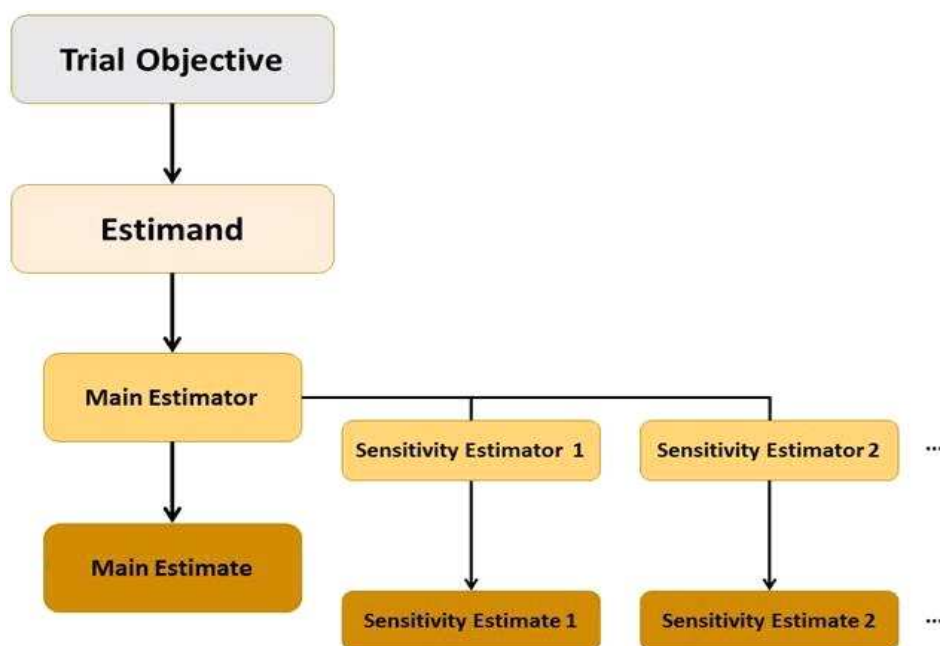


그림 1: 주어진 임상시험 목적에 부합된 추정 대상 목표, 추정 방법 및 민감도 분석

이 프레임워크는 이용하여 추정 대상(임상시험 목적, 추정대상 모수), 추정 방법(추정량), 수치 결과(추정치, 용어집 참조), 민감도 분석을 명확하게 구분하는 적절한 임상시험 계획을 가능하게 한다. 이는 의뢰자의 임상시험 계획과 규제기관의 검토에 도움이 될 것이며, 임상시험의 설계 및 결과 해석의 적절성을 논의할 때 의뢰자와 규제기관 간의 상호작용을 강화할 것이다.

적절한 추정대상 모수의 명시(A.3 참조)는 일반적으로 시험 설계, 수행(A.4 참조), 분석(A.5 참조)의 주요한 결정요인이 된다.

A.3. 추정대상 모수

의약품 개발 및 허가를 위한 핵심 질문은 대체 치료 중인(치료를 받지 못했거나 다른 치료를 받은) 시험대상자와 비교했을 때 치료 결과가 어떻게 다른지 확인하여 치료 효과의 존재를 확인하고 그 크기를 추정하는 것이다. 추정대상 모수란 주어진 임상시험 목적에 의해 제기된 임상 질문을 반영하는 치료 효과에 대한 명확한 설명이다. 이는 다른 치료 조건에 있는 동일한 시험대상자와 비교했을 때의 결과를 모집단 수준에서 요약된다. 추정 목표는 임상시험에 앞서 정의된다. 목표가 정의되면, 대상 치료 효과에 대한 신뢰할 수 있는 효과의 추정을 위해 임상시험을 설계할 수 있다.

추정대상 모수에 대한 기술에는 특정 구성요소의 정확한 명시가 포함되며, 이는 임상적 고려사항뿐만 아니라 병발성 사례가 관심 임상질문에 어떻게 반영되는지를 기초로 하여야 한다.

A.3.1. 관심의 임상 질문에 반영된 병발성 사례

병발성 사례는 관심 임상 질문과 연관된 측정항목의 해석이나 존재에 영향을 미치게 되는 치료 시작 후 발생 사례이다. 추정된 치료 효과를 정확하게 정의하기 위해 대상 임상질문을 기술할 때, 병발성 사례를 다루는 것이 필수적이다.

변수 측정이 병발성 사례에 영향을 받을 수 있으며 치료에 따라 병발성 사례의 발생 여부가 달라질 수 있으므로 치료 효과를 설명할 때 병발성 사례를 고려해야 한다. 예를 들어, 두 시험대상자가 처음에 동일한 치료에 노출되면 같은 측정결과를 제시할 수 있으나, 만약 한 시험대상자가 추가 투약을 받는 경우 두 시험대상자의 치료 측정값 정보에 차이가 있을 수 있다.

또한 약물 복용 필요 여부와 치료를 지속할 수 있는지 여부는 노출되는 치료에 따라 달라질 수 있다. 결측 데이터와 달리, 병발성 사례는 임상시험에서 방지해야 하는 문제점으로 간주되지 않는다. 처방된 치료의 중단, 추가적인 의약품 사용 등의 사례는 임상시험에서와 마찬가지로 임상 진료에서도 발생할 수 있으며, 관심 임상질문을 정의할 때 그러한 사례의 발생을 명시적으로 고려할 필요가 있다.

측정의 해석에 영향을 미칠 수 있는 병발성 사례의 예시에는 배정된 치료를 중단하고 추가 치료나 대체 치료를 사용하는 경우가 포함된다. 추가 또는 대체 치료의 사용은 배경 치료나 동시 치료, 관심 치료법 간 전환 등을 포함하는 다양한 형태가 될 수 있다. 측정의 존재에 영향을 미칠 수 있는 병발성 사례의 예시는 그 자체로 변수를 구성하지 않는 사망이나 하지 절단(당뇨병성 족부 궤양 증상 평가시)과 같은 종점 사례를 포함한다. 발생 여부가 관심 주요 층 결정에 영향을 미치는 임상 사례도 병발성 사례로 고려 될 수 있다(A.3.2 참조). 예시로는 종약학에서 반응기간으로 치료효과를 평가할 때 객관적 반응을 결정하는 종양 수축 여부, 초기 미감염 시험대상자에서 백신 예방접종 후 발생하는 감염의 중증도에 따른 치료 효과를 평가할 때 감염 발생여부 등이 있다.

병발성 사례는 치료 중단 등의 사례 자체로 식별될 수도 있고 더 세분화될 수도 있다. 예를 들어, 치료 중단의 사례는 독성에 의한 중단과 효과부족에 의한 중단으로 구분되어 명시할 수 있다. 또한 계획서에서 명시된 기간이나 용량을 초과하는 추가 투약의 사용에 의한 중단이라면 초과용량 또는 초과정도 등 특정한 크기나 정도가 필요할 수도 있으며, 계획된 시점과의 차이(기간)이 필요할 수도 있다. 치료 중단과 같은 사례는 측정값의 해석에 무기한적으로 영향을 미칠 수 있지만, 단기적 추가치료 등은 해석에 일시적인 영향만을 미칠 것이다. 실제로, 추가 또는 대체 치료는 다양할 수 있다. 대체 치료는 시험대상자가 적절하지 못한 유익을 경험하는 치료를 대체하거나 보충하며, 시험대상자가 지정된 치료에 내성이 없을 때의 대안 또는 질병 증상의 일시적 발작에 대한 단기적인 급성기 치료법으로 사용될 수 있다. 임상시험에서, 추가 또는 대체 치료는 종종 서로 다른 역할로 구분되며 별도로 간주될 수 있는 배경 치료, 구제 약물, 금지 약물 등이다. 다른 전략이 사용되는 경우 각기 다른 병발성 사례들을 구별하는 추가적인 세분화가 필요하다. 예를 들어, 만약 병발성 사례에 있어 치료 지속 중단뿐만 아니라 치료 지속의 중단과 관련된 효과 크기와 시기 등의 원인에 따라서 전략을 선택해야 하는 경우, 이러한 추가적 정보들도 임상시험에서 정확하게 정의되고 기록되어야 한다. 병발성 사례는 이론적으로 만성치료에서 단일 용량을 누락하거나 해당일에 잘못된 시간에 복용한 사례와 같이 치료와 추적조사에 대한 매우 구체적인 세부사항을 반영해야 한다. 그러한 특정 기준이 변수의 해석에 영향을 미치지 않을 것으로 예상되는 경우, 이를 병발성 사례로 다룰 필요는 없다.

병발성 사례는 추정대상 모수를 구성할 때 고려해야 한다. 추정대상 모수는 임상시험 설계 이전에 정의되므로, 임상시험의 중단이나 결측 데이터와 관련된

기타 사유(예: 생존율 결과를 이용한 임상시험에서 관리자에 의한 중도절단 (administrative censoring))는 그 자체로 병발성 사례가 될 수 없다. 임상시험을 중단한 시험대상자는 중단 전에 병발성 사례를 겪었을 수도 있다.

A.3.2. 관심의 임상질문을 정의하는 경우 병발성 사례를 다루기 위한 전략

특정한 병발성 사례의 측면에서 관심 임상질문을 반영하는 다양한 전략에 대한 설명이 아래에 나열되어 있다. 명명 규칙의 사용 여부와 무관하게, 추정대상 모수가 구성된 후에는 전략 선택이 명확해야 한다. 모든 병발성 사례를 같은 전략으로 다룰 필요는 없다. 실제로 병발성 사례와 관련하여 관심 임상질문을 반영하기 위해 서로 다른 전략들이 종종 사용되므로 A.3.4절에서 추정대상 모수를 구성하기 위한 선택 전략과 관련된 몇 가지 고려사항을 제시한다.

치료 정책 전략

병발성 사례의 발생은 관심 치료 효과의 정의와 무관한 것으로 고려하는 전략이다. 즉, 관심 변수의 값은 병발성 사례의 발생 여부와 무관하게 사용된다. 예를 들어 추가 의약품 사용이 병발성 사례인 경우, 관심 변수의 측정값은 시험대상자의 추가 투약 여부와 무관하게 수집된 대로 사용된다.

시험대상자의 치료 지속 여부와 다른 치료(예: 배경 치료 또는 보조 치료)에서 경험의 변화 여부를 고려하여 적용하는 경우, 병발성 사례는 비교 대상이 되는 치료법의 일부로 간주한다. 이러한 경우, ICH E9 용어집(ITT 원칙 하에)에서 치료 정책의 효과로서 설명된 비교 내용을 반영한다.

일반적으로, 병발성 사례가 종말 사례인 경우 병발성 사례 이후에 변수의 값이 존재하지 않으므로 치료 정책을 이행할 수 없다. 예를 들어, 이 전략에 기반한 추정대상 모수는 사망으로 인해 측정이 불가능한 변수로 구성될 수 없다.

가설적 전략

병발성 사례가 발생하지 않는 가상의 시나리오를 구상한다. 관심 임상질문을 반영하는 변수값은 정의된 가상 시나리오에서 변수가 가질 수 있는 값이다.

매우 다양한 가상 시나리오를 구상할 수 있지만, 어떤 시나리오는 다른 것들에 비해 임상적 또는 규제적 관심을 반영하기 쉽다. 예를 들어, 수행할 수 있는 임상시험의 조건과는 다른 조건 하의 치료 효과를 고려하는 것은 임상적 또는 규제적으로 중요할 수 있다.

특히, 윤리적인 이유로 반드시 추가 약물이 필요하다면, 관심 치료효과는 만약 이 추가 약물이 사용가능하지 않았다면 있었을 결과에 대한 것일 수 있다. 이와 다른 가상 시나리오에는 병발성 사례가 발생하지 않거나 다른 병발성 사례가 일어날 것으로 가정하는 것일 수 있다. 예를 들어 이상사례를 겪고 치료를 중단할 시험대상자의 경우, 동일한 시험대상자가 이상사례를 겪지 않거나 이상사례에도 불구하고 치료를 지속한다는 상황을 고려할 수 있다. 이와 같은 가설에 대한 임상적, 규제적 관심은 제한적이며 임상시험과 임상 진료에서 병발성 사례 또는 그 결과가 서로 다르게 나타날 것으로 예상되는 이유와 그 방식에 대한 명확한 이해를 바탕으로 한다.

가설적 전략이 제시되면, 어떤 가상의 시나리오를 구상할지를 분명히 해야 한다. 예를 들어, “만약 시험대상자가 추가 약물을 받지 않는 경우”와 같은 문구는 시험대상자가 추가 약물을 받지 않는 것이 추가 투약이 불가능해서인지 또는 시험대상자가 추가 약물을 원하지 않아서인지에 대한 혼동을 일으킬 수 있다.

복합변수 전략

복합변수 전략은 관심 변수(A.3.3 참조)와 관련된다. 병발성 사례는 그 자체로 시험대상자의 결과에 대한 정보를 제공하기 때문에 변수의 정의에 통합된다. 예를 들어, 독성에 의해 치료를 중단한 시험대상자는 성공적으로 치료되지 않은 것으로 간주될 수 있다. 결과 변수가 이미 성공이나 실패로 정해진 경우, 독성에 의한 치료 중단은 또다른 양상의 실패로 간주될 수 있다. 하지만, 복합변수 전략에서는 이분법적 결과에 한정될 필요는 없다. 예를 들어, 신체적 기능을 측정하는 임상시험에서 기능 이상과 관련된 값으로 인해 시험대상자가 사망한 경우, 변수는 연속적인 척도 중 신체적 기능의 결핍 상태를 대변하는 값으로 구성될 수 있다. 복합변수 전략은 기존 변수 측정이 존재하지 않거나 무의미하나 병발성 사례 자체는 유의미하게 시험대상자의 결과를 설명하는 경우, 예를 들어 사망의 경우, 배정된 대로 분석원칙을 이행하는 것으로 볼 수 있다.

사망과 같은 중점 사례는 복합전략이 필요한 가장 두드러진 예시일 것이다. 만약 치료가 생명을 구한다면 생존한 시험대상자의 다양한 측정치에 미치는 영향이 관심 대상이 될 수 있지만, 관심 요약지표가 생존자들의 일부 수치적 측정치 평균값일 뿐이라고 말하는 것은 부적절하다. 관심 결과는 수치적 측정치와 생존율이다. 예를 들어, 종양학 임상시험의 무진행 생존율은 종양의 성장과 생존에 대한 치료 효과를 측정한다.

치료 중 전략

이 전략에서는 병발성 사례 발생 이전의 치료에 대한 반응에 관심을 둔다. 이 전략에서 사용되는 용어는 관심 병발성 사례에 따라 달라진다. 예를 들어, ‘생전에’라는 용어는 사망을 병발성 사례로 간주할 때 사용된다.

변수가 반복적으로 측정될 경우, 모든 시험대상자에 대한 고정된 시점의 측정값보다 병발성 사례 발생 전의 측정값들이 임상질문에 더 연관된 것으로 여겨진다.

이는 병발성 사례 발생 전의 관심이항(평가)변수 등의 발생에도 적용된다. 예를 들어, 말기 질환이 있는 시험대상자는 사망을 앞두고 있기에 증상 치료를 중단할 수 있지만, 치료의 성공 여부는 사망 전의 증상에 대한 영향으로 측정할 수 있다. 또는 시험대상자는 치료를 중단할 수 있으며, 시험대상자가 치료에 노출되는 기간의 약물이상반응 위험성을 평가하는 것이 관심 대상이 될 수도 있다.

복합변수 전략과 마찬가지로, 치료 중 전략은 병발성 사례 이전의 시간으로 관찰의 관심 시간을 제한함으로써 변수의 정의에 영향을 미치는 것으로 여겨질 수 있다. 비교하는 치료 간 병발성 사례의 발생이 상이한 경우 각별히 주의해야 한다(A.3.3 참조).

주요 층 전략

이는 관심 모집단과 관련된다(A.3.3 참조). 대상 모집단은 병발성 사례가 발생할 수 있는 ‘주요 층’ (용어집 참조)으로 간주될 수 있다. 또는, 대상 모집단은 병발성 사례가 발생하지 않을 수 있는 ‘주요 층’으로 간주될 수 있다. 관심 임상질문은 주요 층 내에서만의 치료 효과와 관련된다. 예를 들어, 백신 접종 후 감염된 시험대상자의 주요 층에서 감염 중증도에 대한 치료 효과를 아는 것이 바람직할 수 있다. 또는, 독성으로 인해 일부 시험대상자가 시험치료를 지속하지 못할 수 있으나, 시험치료를 견딜 수 있는 시험대상자에서의 치료 효과를 아는 것은 바람직할 수 있다.

잠재적인 병발성 사례(예를 들어, 시험의약품 배정 시 치료를 중단한 시험대상자)에 기반한 주요 층화(용어집 참조)를 실제 병발성 사례(주어진 치료를 중단한 시험대상자)에 기반한 하위집합 설정과 구별하는 것이 중요하다. 병발성 사례를 경험한 시험대상자들의 하위집합은 같은 병발성 사례를 경험하는 대조군의 하위집합과 다를 수 있다. 이러한 하위집합의 결과들을 비교하여 치료 효과를 정의할 경우 서로 다른 치료 효과가 시험대상자의 특성 차이로 인한 결과 차이와 혼동될 수 있다.

A.3.3. 추정대상 모수의 속성

아래의 속성들은 관심 치료 효과를 정의하는 추정대상 모수의 구성에 사용된다. 관심 치료 조건과 이와 비교되는 대체 치료 조건(이하 ‘치료’)이 설정될 것이다. 이들은 개별 중재가 될 수도 있고, 표준 치료에 대한 추가 치료 등으로 동시에 적용되는 중재 조합일 수도 있으며, 일련의 중재들로 복잡하게 구성된 치료 요법일 수도 있다(A.3.2의 치료 정책 및 가설적 전략 참조).

임상질문의 대상이 되는 시험대상자 모집단. 이는 임상시험의 전체 모집단, 특정 기저에서 측정된 특성으로 정의된 하위군, 또는 특정 병발성 사례의 발생(또는 맥락에 따라, 비발생)으로 정의되는 주요 층으로 나타낼 수 있다(A.3.2의 주요 층화 전략 참조).

임상질문을 다루기 위해 각 시험대상자에 대해 획득할 변수(또는 평가변수). 변수 설정은 시험대상자의 병발성 사례 경험 여부를 포함할 수 있다(A.3.2의 복합 변수 및 치료 중 전략 참조).

치료, 모집단 변수가 정확히 설정되면 의뢰자와 규제기관의 관심 임상질문에 대한 논의에서 고려할 수 있는 다양한 병발성 사례가 다뤄질 수 있다. 다른 병발성 사례와 관련한 관심 임상질문은 보통 치료 정책 전략, 가설적 치료 전략 또는 치료 중 전략을 사용하여 반영된다.

마지막으로, 변수에 대한 모집단 수준 요약을 명시하여 치료 조건 간의 비교를 위한 기초를 제공한다.

관심 치료 효과를 정의할 때에는, 관찰기간이나 시험대상자 특성과 같은 잠재적 교란 요인에 의한 효과가 아니라 치료에 의한 효과를 확인하는 것이 중요하다.

A.3.4. 추정대상 모수의 구성을 위한 고려사항

관심 임상질문 및 관련 추정대상 모수는 임상시험 계획의 초기 단계에서 지정해야 한다. 대부분의 임상시험에 대한 목표를 정밀하게 지정하는 데 있어, 치료 중단 및 추가 또는 대체 치료의 사용을 반영해야 한다. 일부 환경에서는 사망과 같은 종말 사례를 다루어야 한다. 일부 임상시험의 목표는 임상 사례(예: 반응을 달성한 시험대상자의 반응 기간)와 관련해서만 설명될 수 있다.

추정대상 모수를 구성할 때에는 특정 치료 환경에서 특정 치료와 임상적으로

연관된 것이 무엇인지 고려해야 한다. 고려사항에는 임상시험 대상 질환, 임상적 맥락(예: 대체 치료의 이용 가능성), 치료제 투여(예: 일회성 투여, 단기 치료 또는 만성 투여) 및 치료 목표(예: 예방, 질환 조절, 증상 관리)가 포함된다. 의사결정에 있어 신뢰할 수 있는 치료 효과의 추정치가 도출될 수 있는지 여부 또한 중요하다. 예를 들어, 임상적 결과가 나타나기 전에 다른 어떤 치료법을 사용했는지와 무관하게 치료가 해당 임상적 결과에 미치는 효과를 다루는 임상질문은 추가 투약을 사용할 수 없었던 경우의 치료 효과에 대한 임상질문과 다르다. 환경에 따라 둘 중 하나가 관심의 임상질문일 수 있다. 그러나 두 경우 모두에서, 이러한 치료 효과 추정을 위해 설계된 임상시험이 의학적으로 필요한 추가 투약의 사용 가능성을 포함한 경우가 많다. 두 질문 중 전자의 경우, 추가 치료를 사용한 이후의 값이 연관성을 가진다. 후자의 경우에는 추가 치료 후의 값이 해당 추가 투약의 영향 또한 반영하기 때문에 직접적인 연관성을 가지지 않는다. 추정대상 모수의 선택을 확정하기 전에, 신뢰할 수 있는 추정이 가능하다는 점에 합의하여야 한다. 후자의 경우, 분석에 사용되지 않는 관찰값을 대체하는 방법이 포함된다.

추정대상 모수를 구성하는 경우, 관심의 임상질문과 관련된 치료에 대한 명확한 이해가 필요하다(A.3.3 참조). 관심 치료에 대한 명확한 기준에는 복수의 관련 병발성 사례가 이미 반영되었을 수 있다. 구체적으로, 치료는 배경 치료의 변화, 병용 약물, 추가 또는 후기 요법의 사용, 치료 전환 및 조절 요법과 관련하여 관심 임상질문을 이미 반영할 수 있다. 예를 들어, ‘배경 요법(background therapy) B에 추가된 중재 A, 요건에 따라 투여’로 치료를 규정할 수 있다. 이 경우, 배경 요법 B의 투여량 변화는 병발성 사례로 간주될 필요가 없다. 그러나 추가 요법의 사용은 병발성 사례로 간주될 필요가 있다. 추가 약물의 사용도 반영할 경우(예: 치료 정책 전략의 사용), 치료는 ‘배경 요법 B에 추가된 중재 A, 요건에 따라 투여, 요건에 따라 추가 약물 사용’으로 규정할 수 있다. 대안으로는, 치료가 중재 A로 지정된 경우, 배경 요법의 변화와 추가 요법의 사용을 모두 병발성 사례로 취급한다.

또한 모집단 및 변수 속성에 대한 기준이 어떤 병발성 사례와 관련하여 관심 임상질문을 반영하는 데 사용되어야 하는지 여부를 고려하여 논의해야 한다. 그런 다음 다른 모든 병발성 사례에 대한 전략을 고려할 수 있다. 의사결정에 있어 임상적 관련성이 있고 신뢰할 수 있는 추정이 이루어질 수 있는 추정대상 모수에 도달하기 위해서는 일반적으로 반복적인 프로세스가 필요할 것이다. 일부 추정대상 모수는 특히 임상질문과 관련된 추정대상 모수는 종종 가정을 거의 하지 않은 채로 강건하게 추정될 수 있다. 다른 추정대상 모수는 보다 구체적인

가정을 취하는 분석 방법을 요구할 수 있는데, 이 가정은 정당화하기가 더 어려울 수 있고 그러한 가정의 개연성 있는 변화에 더 민감할 수 있다(A.5.1 참조). 적절한 임상시험 설계를 개발하거나 특정 추정대상 모수에 대해 적당하게 신뢰할 수 있는 추정치를 도출하는 데 있어 심각한 문제가 존재하는 경우 다른 추정대상 모수나 다른 시험 설계 및 분석 방법을 고려해야 한다.

추정대상 모수를 논의하고 구성하는 프로세스를 회피하거나 지나치게 단순화하면 임상시험 목표, 임상시험 설계, 데이터 수집 및 분석 방법 간에 불일치가 발생할 위험이 있다. 신뢰할 수 있는 추정치를 도출할 수 없는 경우 특정 전략의 선택이 불가능할 수 있지만 추정대상 모수를 결정하기 위해 데이터 수집 및 분석 방법을 선택하는 것이 아니라 임상시험 목표와 관심 임상질문 이해로부터 순차적으로 진행하는 것이 중요하다.

임상시험 상황 또한 고려해야 한다. 임상시험계획서에 따른 시험대상자 관리(예: 불내성으로 인한 투여량 조정, 부적절한 반응에 대한 구제치료, 임상시험 평가 부담)가 임상 진료에서 예상된 바와 다르다고 판단되는 경우 이를 추정대상 모수의 구성에 반영할 수 있다.

일단 구성된 후 추정대상 모수는 추정 대상을 분명하고 모호하지 않게 정의해야 한다. 치료 중단과 관련된 병발성 사례를 고려해보자보면 시험약 투여를 지속할 수 있는 주요 환자 층에서 치료중단 전의 치료 효과와 지속기간 중의 치료 효과는 구분되어야 한다. 다만 모든 환자가 치료를 계속할 수 있는 경우라면, 이 두 가지 중 어느 것도 약효과를 대변하는 것으로 받아들여 질 수 없다.

가설적 전략을 사용하는 경우 일부 조건은 다른 조건보다 규제 의사결정에 보다 적합할 수 있다. 따라서 가설적 조건은 치료효과가 해석가능하도록 정량화되어 규제 기관이 취해야 할 결정에 대한 근거가 될 뿐 아니라 실제 임상현장에서 적용가능하도록 기술되어야 한다. 규제 약물을 이용할 수 없었다면 관심 변수의 값이 무엇이었을지에 대한 질문은 중요할 수 있다. 대조적으로, 약물이상반응으로 인해 치료를 중단한 시험대상자가 실제로는 치료를 계속했다는 가설적 조건 하에서 관심 변수의 값이 무엇이었을지에 대한 질문은 임상적 또는 규제적 관심의 대상으로 설명하는 것이 가능하지 않을 수 있다. 모든 시험대상자가 치료를 계속할 수 있다는 가정하에서 효과에 기반한 관심 임상질문은 치료가 계속된 것으로 가정한 가설적 조건에 대한 철저한 논의 없이는 제대로 정의할 수 없다. 치료에 대한 불내성은 그 자체로서 긍정적인 결과를 달성할 수 없다는 근거가 될 수 있다.

또한 치료 정책 전략에 기반한 추정대상 모수를 이용하여 약효과를 기술하면 규

제기관의 의사결정을 돕는데 더 받아들여지기 쉽다. 특히 치료 정책 전략이 아닌 다른 전략에 기반한 추정대상 모수가 임상적 관점으로 더 큰 관심일 수 있으나 신뢰할 만한 추정치와 강건한 분석을 위한 주분석과 민감도 분석의 통계량을 찾아내기 힘든 경우 그러하다. 치료 정책 전략에 기반한 추정대상 모수를 사용하면 연관된 치료 효과의 신뢰할 수 있는 추정치를 얻을 수 있다. 이 상황에서는 임상적 관련성이 더 높다고 간주되는 추정대상 모수를 포함시키고 해당하는 특정 접근방식에 대하여 임상시험 설계 또는 통계적 분석 측면의 한계 논의와 함께 결과 추정치를 제시하는 것이 권고된다. 치료 정책 전략을 기반으로 추정대상 모수를 구성할 때 전략이 사용되는 각 병발성 사례와 관련된 추가적 추정대상 모수 및 분석을 정의함으로써 추론을 보완할 수 있다. 이에 대한 예시로 증상 점수로 부터의 치료 효과와 각 치료에서 추가 투약을 사용하는 시험대상자의 비율을 모두 대조하는 방법을 들 수 있다. 마찬가지로, 치료 중 전략을 사용하는 추정대상 모수는 일반적으로 병발성 사례까지 걸린 시간의 분포에 대한 추가 정보를 수반해야 하며, 주요 층에 기반한 추정대상 모수는 해당 층에 있는 환자의 비율에 대한 정보를 수반할 수 있다.

비열등성 또는 동등성 목표에 기반한 규제 의사결정을 뒷받침하는 추정대상 모수의 구성에 대한 근거가 되는 고려사항은 우월성 목표를 위한 추정대상 모수의 선택에 대한 고려사항과 다를 수 있다. ‘의약품 임상통계 가이드라인’ (ICH E9)에 설명된 바와 같이, 의사결정에서 규제 기관이 직면한 문제는 우월성 연구에 기반한 경우와 비열등성 또는 동등성 연구에 기반한 경우가 다르다. 3.3.2절에 따르면 그러한 임상시험은 사실상 보수적이지 않으며 임상시험계획서 위반, 일탈, 미준수, 시험 철회의 수를 최소화하는 것이 중요하다. 5.2.1절에서는 모든 분석 대상자군(FAS)의 결과가 일반적으로 보수적이지 않으므로 그러한 임상시험에서의 역할이 매우 중대하게 고려되어야 한다고 설명한다. 추정대상 모수가 하나 이상의 병발성 사례에 대하여 치료 정책 전략을 사용하는 경우, 이 분석은 배정된 대로 분석(ITT) 원칙하의 모든 분석 대상자군(FAS)분석과 연관되므로, 비열등성 및 동등성 임상시험에서 유사한 문제를 제기한다. 두 치료군에서의 반응은 무작위 배정된 치료를 중단한 후 또는 처음 무작위 배정된 치료의 유사성과 관련되지 않은 이유로 다른 약물을 사용한 후에 더욱 유사하게 나타날 수 있다. 추정대상 모수는 치료군 간의 차이를 감소시킬 수 있는 이러한 병발성 사례를 직접 처리하도록 구성될 수 있다(예: 치료 중단 및 추가 약물 사용). 전략을 선택할 때, 동일하거나 유사한 활성 물질을 포함하는 치료(예: 바이오시밀러와 대조약의 치료를 비교) 사이에 차이가 있는지 여부를 탐지하도록 설계된 임상시험과, 유효성의 근거를 확립하고 정량화하기 위해 비열등성 또는 동등성 가설을

사용하는 임상시험을 구별하는 것이 중요할 수 있다. 규제기관의 의사결정에 적합한 경우, 추정대상 모수는 치료군간차이를 감지하는 민감도를 우선시하는 방향으로 구성될 수 있다.

A.4. 임상시험 설계 및 수행에 미치는 영향

임상시험 설계는 임상시험 목표를 반영하는 추정대상 모수에 맞춰야 한다. 하나의 추정대상 모수에 적합한 임상시험 설계는 잠재적으로 중요한 다른 추정대상 모수에는 적합하지 않을 수 있다. 치료 효과의 정량화 기준이 되는 추정대상 모수에 대한 명확한 정의는 임상시험 설계와 관련된 선택에 대한 근거가 되어야 한다. 이 추정대상 모수의 정의는 대상 모집단을 식별하는 환자 선정 및 제외 기준, 허용되거나 임상시험계획서에서 금지하는 약물을 포함한 치료, 환자 관리 및 데이터 수집의 다른 측면과 같은 사항을 결정하는 것을 포함한다. 관심의 대상이 예컨대 특정 병발성 사례의 발생 여부에 관계없이 치료 효과를 이해하는 것이라면, 모든 시험대상자의 변수를 수집하는 임상시험이 적합하다. 또는 규제 의사결정을 뒷받침하는 데 필요한 추정대상 모수가 병발성 사례 이후에 변수 수집을 요구하지 않는 경우, 그러한 데이터를 다른 추정대상 모수를 위해 수집하는 유익은 수집의 복잡성 및 잠재적인 단점과 비교 평가되어야 한다.

병발성 사례의 특징, 발생 및 시기에 대한 정보를 제공하는 데이터를 포함하여 추정을 뒷받침하는 것과 관련된 모든 데이터를 수집하려는 노력이 필요하다. 데이터를 항상 수집할 수 있는 것은 아니다. 시험대상자의 의사에 반하는 임상시험에 시험대상자를 계속 포함시킬 수는 없으며, 생존 결과들을 가진 일부 임상시험에서 임상시험 설계에 의하여 관리 중도절단(administrative censoring)된 시험대상자의 데이터가 결측되는 것이 불가피하다. 반대로 치료 중단, 치료 전환 또는 추가 약물 사용과 같은 병발성 사례가 발생한다고 해서 해당 변수를 이후에 측정할 수 없다는 의미는 아니다(단, 측정값은 관련이 없을 수 있다). 사망과 같은 종말사례의 경우, 변수는 해당 병발성 사례 이후 측정할 수 없지만 일반적으로 이러한 데이터를 결측이라고 간주하지 않아야 한다.

추정대상 모수를 평가하는 데 필요한 자료를 수집하지 않으면 후속 통계 추론에서 결측 자료 문제가 발생한다. 통계 분석의 타당성은 시험할 수 없는 가정에 의존할 수 있으며, 이는 결측 자료의 비율에 따라 결과의 강건성을 저해할 수 있다(A.5 참조). 수집 대상의 자료가 결측된 이유에 대한 정보를 수집하는 전향적 계획은 결측 자료와 병발성 사례 발생을 구별하는 데 도움이 될 수 있다. 이는 결과적으로 분석을 개선할 수 있으며 보다 적절한 민감도 분석의 선택으로

이어질 수 있다. 예를 들어, ‘추적조사 실패’는 ‘유효성 부족으로 인한 치료 중단’으로 보다 정확하게 기록될 수 있다. 병발성 사례로 정의된 경우, 이는 결측 자료 문제가 아니라 해당 병발성 사례를 설명하기 위해 선택한 전략을 이용해 반영할 수 있다. 결측 자료를 줄이기 위해, 임상시험에 시험대상자를 유지하기 위한 조치를 이행할 수 있다. 그러나 임상 진료에서 일반적으로 발생할 수 있는 병발성 사례를 줄이거나 회피하기 위한 조치는 임상시험의 외부 타당성을 저해할 위험이 있다. 예를 들어, 임상시험 모집단의 선정이나 독성의 영향을 완화하기 위한 적정 계획 또는 병용 약물의 사용은 동일한 조치가 임상 진료에 이행되지 않을 경우 적절하지 않을 수 있다.

무작위 배정과 눈가림은 잘 통제된 임상시험의 기본 요소이다. 비뚤림을 방지하기 위한 설계 기법은 2.3절에서 다룬다. 특정 추정대상 모수는 준비 기간(run-in) 또는 강화(enrichment) 설계, 무작위 중단(randomised withdrawal) 설계 또는 적정(titration) 설계와 같은 임상시험 설계의 사용을 필요로 하거나 그로부터 유익을 얻을 수 있다. 시험대상자를 시험 치료군과 대조군으로 무작위 배정하기 전에 준비 기간을 사용하여 치료를 견딜 수 있는 주요 시험대상자 층(principal stratum subjects)을 식별하는 것이 관심의 대상일 수 있다. 규제 기관과 임상시험 의뢰자 간의 대화는 제안된 준비기간(run-in)이 대상 모집단을 식별하는 데 적합한지, 후속 임상시험의 설계에 대한 선택(예: 휴약 기간, 무작위 배정)이 대상 치료 효과의 추정 및 연관된 추론을 뒷받침하는지 여부를 고려해야 한다. 이러한 고려사항은 앞서 설명한 임상시험 설계의 사용 및 해당 특정 전략의 사용을 제한할 수 있다.

관심 치료 효과에 대한 정확한 기술은 시험대상자 수 계산에 영향을 미친다. 다른 추정대상 모수에 해당하는 치료효과 추정치나 분산을 암시적으로 또는 명시적으로 보고할 수 있는 과거 연구를 참조할 때에는 각별한 주의가 필요하다. 모든 시험대상자가 분석에 정보를 제공하고 병발성 사례를 반영하는 전략의 영향이 목표 효과 크기와 예상 분산에 포함되는 경우, 일반적으로 계산된 표본 크기를 임상시험을 중단하는 시험대상자의 예상 비율만큼 추가로 부풀릴 필요는 없다.

7.2절에서는 임상시험간의 데이터를 종합하여 요약할 때 관련된 문제를 다룬다. 통합분석을 위하여는 임상시험간 관심 변수에 대한 일관된 정의를 가져야 할 필요성이 강조되며, 이는 추정대상 모수의 구성까지 확장될 수 있다. 따라서 계획 단계에서 임상시험 프로그램 전반에 걸쳐 근거를 종합하려고 구상하는 상황에서는 적합한 추정대상 모수를 구성해서 임상시험계획서에 포함시키고 기여

하는 임상시험 설계를 선택할 때 반영해야 한다. 완료된 임상시험들로부터 추정된 효과크기를 이용하여 비열등성 마진의 크기를 결정하는 메타분석이라던가 단일군 임상시험에서 외부 대조군을 이용하여 해석을 시도할 때 유사한 고려사항이 적용된다. 자료 출처들을 단순히 비교하거나 각 자료 발표 또는 통계 분석에서 다루는 추정대상 모수에 대한 고려와 설명없이 복수의 임상시험의 자료를 통합하는 것은 오해의 소지를 제공한다.

더 일반적으로는, 하나의 임상시험이 통계 검정 및 추정과 관련된 개별적인 여러 추정대상 모수를 도출하는 여러 목표를 가질 가능성이 크다. 이로부터 발생하는 다중성 문제를 다룰 필요가 있다.

A.5. 임상시험에 대한 영향

A.5.1. 주요 추정

대조군 대비 시험군의 치료효과에 대한 추정대상 모수는, 치료를 받고 있는 시험대상자 일부 그룹의 결과를 유사한 대조군 시험대상자 그룹의 결과와 비교하여 추정한다. 주어진 추정대상 모수에 대하여, 신뢰할 수 있는 해석의 기반이 되는 추정치를 제공할 수 있는 적절한 분석 방법 또는 추정량이 구현되어야 한다. 또한 분석 방법은 신뢰구간의 계산 및 통계적 유의성 검정을 뒷받침한다. 해석 가능한 추정치를 구현가능한가라는 질문에 답하기 위한 하나의 중요한 고려사항은 통계분석에서 설정해야 할 가정의 범위이다. 핵심 가정은 추정대상 모수 및 수반되는 주요 및 민감도 추정량과 함께 명확하게 기술해야 한다. 가정은 정당화될 수 있어야 하며 논리적이지 못한 가정은 피해야 한다. 기본 가정으로부터의 잠재적인 일탈에 대한 결과의 강건성은 추정대상 모수에 잘 맞추어진 민감도 분석을 통해 평가되어야 한다(A.5.2 참조). 다수의 혹은 강력한 가정에 의존하는 추정에는 보다 광범위한 민감도 분석이 필요하다. 가정으로부터의 일탈이 미치는 영향을 민감도 분석을 통해 포괄적으로 조사할 수 없는 경우, 해당 추정대상 모수 및 분석 방법의 특정한 조합은 의사결정에 받아들여지지 않을 수 있다.

모든 분석 방법은 가정에 의존하며, 분석방법이 다르면 동일한 추정대상 모수에 해당하는 분석이라 할지라도 다른 가정들에 의존할 수 있다. 그럼에도 불구하고, 어떤 종류의 가정은 각기 다른 전략을 사용하는 추정대상 모수를 위한 모든 분석 방법에 내재되어 있다. 그 예시로, 가설 전략에 의한 시나리오에서 관찰되었을 결과를 예측하기 위한 방법론 또는 주요 층 전략에서 적합한 대상 모집

단을 식별하기 위한 방법론을 들 수 있다. 병발성 사례의 발생을 반영하는 데 사용되는 다양한 전략과 관련된 몇 가지 예시를 아래에 제시하였다. 강조된 문제들은 추정대상 모수, 주요 분석 및 민감도 분석의 합의 전에 의뢰자와 규제 기관이 논의할 핵심 구성요소이다.

주어진 병발성 사례를 다루기 위한 치료 정책 전략에 따른 분석은 임상시험의 설계 및 수행에 따라 더 강력하거나 약한 가정을 수반할 수 있다. 대부분의 시험대상자가 각각의 병발성 사례(예: 치료 중단) 후에도 추적 조사되었다면, 나머지 결측 자료 문제는 상대적으로 사소할 수 있다. 대조적으로, (이 전략과 관련하여 명백히 바람직하지 않은) 병발성 사례 이후 관찰이 중단된 상황에서는, 중단한 시험대상자에 대한 (관찰되지 않은) 결과가 치료를 계속하는 시험대상자에 대한 (관찰된) 결과와 유사하다는 가정은 대개 타당하지 않다. 따라서 결측 자료를 취급하기 위한 다른 방법이 고려되어야 하고 그에 적합한 민감도 분석이 수행되어야 한다.

가설적 전략에 따른 분석은 실제 관찰된 바와 다른 결과를 포함한다. 예를 들어 실제로는 구제약물이 제공되었으나 기록엔 제공되지 않았다는 가정하의 결과를 들 수 있다. 구제 약물 투여 이전의 관측치와 구제 약물이 필요하지 않았던 시험대상자에 대한 관측치는 강력한 가정 하에서만 유의미하다.

복합 변수 전략에서는 병발성 사례의 발생을 결과의 구성요소로 고려함으로써 병발성 사례 이후 자료에 대한 통계적 가정을 피할 수 있다. 잠재적 우려는 추정에 대한 가정보다는 추정된 치료 효과의 해석과 관련이 있다. 추정대상 모수를 해석하기 위하여, 만일 병발성 사례의 발생으로 인하여 실패에 대한 점수가 할당된다면 그 점수는 환자에게 얼마나 유익하지 않은지를 의미있게 반영할 수 있어야 한다(예: 사망은 이상사례로 인한 치료 중단과는 다르게 반영될 수 있다).

치료 중 전략(While on treatment strategy)에 기반하여 구축된 추정대상 모수는 결과를 병발성 사례 발생 시점까지 수집한 경우 추정될 수 있다. 중요한 가정은 해석에 관한 것이다. 치료 중단을 예시로 보면 치료 중의 결과는 개선될 수 있지만, 치료자체가 치료중단을 유발하거나 지연함으로써 치료 기간을 단축하거나 연장할 수 있으며, 이러한 효과는 모두 임상적 유익의 해석 및 평가에 고려되어야 한다.

주요 층 전략을 위한 분석은 일반적으로 강한 가정이 필요하다. 예를 들어, 일부 주요한 층화 방법에서는 시험대상자의 기저치 특성(baseline characteristic)에서 이를 추론하지만, 추론의 정확성을 평가하기 어려울 수 있다. 그러나 이러한 어려움을 간소화된 방법으로 해결할 수 없다. 예를 들어 병발성 사례가 치료와

무관하다고 가정하고 치료군에서 병발성 사례를 경험하지 않은 시험대상자를 대조군에서 병발성 사례를 경험하지 않은 시험대상자와 단순히 비교하는 것을 정당화하기가 매우 어렵다.

적절한 방식으로 병발성 사례를 다루는 추정대상 모수를 정의하고 추정에 필요한 데이터(A.4 참조)를 수집하기 위한 활동을 수행한 이후에도, 생존율 결과를 이용한 임상시험에서의 관리자에 의한 중도절단(administrative censoring)과 같은 일부 데이터가 결측되었을 수 있다. 연관된 데이터의 수집 실패를 병발성 사례와 무관한 데이터를 수집하지 않기로 선택하는 것 또는 이 데이터를 수집하고 사용하지 않는 것과 혼동해서는 안 된다. 예를 들어, 치료 정책 전략에 기반한 추정대상 모수에 대한 정보를 제공하기 위해 시험약물의 중단 이후 수집하기로 했던 데이터는 수집하지 않는 경우 결측된다. 그러나 동일한 데이터 포인트가 다른 전략에서는 무관할 수 있으므로, 이차 추정대상 모수의 목적에서는 수집되지 않은 데이터는 다른 전략의 입장에서는 결측이 아니다. 데이터 수집이 성공적이지 못한 경우, 통계적 분석에서 결측 데이터를 처리하기 위해 가정을 도입하여야 한다. 결측 데이터의 처리는 임상적으로 타당한 가정을 기반으로 해야 하며, 가능하면 추정대상 모수의 설명에서 채택한 전략에 따라야 한다. 이러한 접근 방식은 개별 시험대상자 및 다른 유사한 시험대상자의 기저치 이후(Post-baseline) 데이터와 관찰된 공변량(covariate)을 기반으로 할 수 있다. 유사한 시험대상자를 식별하기 위한 기준에는 병발성 사례의 발생 여부가 포함될 수 있다. 예를 들어 치료중단 이후 데이터 수집이 이루어지지 않은 대상자에 대하여 치료중단은 하였으나 이후 데이터가 잘 수집된 대상자를 이용한 모델을 생각할 수 있다.

A.5.2. 민감도 분석

A.5.2.1. 민감도 분석의 역할

특정한 추정대상 모수를 기반으로 한 추론은 데이터의 한계와 주요 추정량에 대한 통계적 모델에 사용된 가정으로부터의 일탈에 대한 강건성을 가져야 한다. 이 강건성은 민감도 분석을 통해 평가된다. 의약품 정보의 규제적 의사결정 및 표시기재에 중요한 모든 추정대상 모수의 주요 추정량에 대해 민감도 분석을 계획해야 한다. 이는 의뢰자와 규제 기관 사이의 논의 및 합의 주제가 될 수 있다.

주요 추정량을 뒷받침하는 통계적 가정은 문서화되어야 한다. 이때, 동일한 추정대상 모수에 중점을 둔 분석을 하나 이상 사전 지정하여 주요 추정량에서 도

출된 추정치가 해당 가정에서의 일탈에 강건한지 여부를 검증하는 목표를 두고 이러한 가정을 연구해야 한다. 이는 통계적 또는 임상적 유의성 측면에서 결과 해석이 바뀌게 되는 포인트(예: 티핑 포인트 분석), 즉 가정으로 부터의 일탈의 정도로 측정될 수 있다.

가정에서의 일탈에 대한 강건성을 탐구할 목적으로 연구를 수행하는 민감도 분석과는 달리 임상시험 데이터를 보다 완전하게 연구하고 이해하기 위한 목적으로 수행되는 다른 분석은 ‘추가 분석’이라고 부를 수 있다(용어집, A.5.3 참조). 의뢰자와 규제 기관 간에 일차 추정대상 모수가 합의 되고, 주요 추정량이 모호하지 않게 사전 지정되며, 민감도 분석이 도출된 추정치를 해석에 사용할 수 있다고 증명하면, 일반적으로 추가 분석은 평가에서 큰 영향력을 갖지 않는다.

A.5.2.2. 민감도 분석의 선택

민감도 분석을 계획하고 수행할 때, 주요 분석의 여러 측면을 동시에 변경하면 어떤 가정(존재하는 경우)이 관찰된 잠재적 차이의 원인이 되는지를 식별하기가 어려울 수 있다. 따라서 여러 가지 가정의 집합을 기반으로 한 다양한 분석의 결과를 비교하는 대신 민감도 분석을 뒷받침하는 가정이 주요 분석과 어떻게 달라졌는지 명시하는 구조적 접근 방식을 채택하는 것이 바람직하다. 그 이후 여러 가지 가정들에 동시에 변화를 준 민감도 분석이 필요한지를 사례별로 구분하여 고려해야 한다. 서로 다른 분석의 해석 및 연관성을 평가할 때, 검정이 가능한 가정과 검정이 불가능한 가정을 구별하는 것이 유용할 수 있다.

이 프레임워크에서는 결측 데이터와 관련된 민감도 분석의 필요성이 확립되고 그 중요성이 유지된다. 결측 데이터는 특정한 추정대상 모수와 관련하여 정의하고 고려해야 한다(A.4 참조). 특정 추정대상 모수의 관점에서 결측된 데이터와 특정 추정대상 모수와 직접 관련이 없는 데이터를 구별하면 민감도 분석 시 완전히 다른 가정 집합들을 검토할 수 있다.

A.5.3. 추가 분석

민감도 분석을 통해 해당 추정치의 강건성이 검증되는 경우, 임상시험 결과에 대한 해석은 합의한 각 추정대상 모수에 대한 주요 추정량에 중점을 두어야 한

다. 추정대상 모수에 대한 추가 분석은 치료 효과 이해에 추가적인 통찰을 제공하기 위한 의도로 주요 및 민감도 분석 외에 수행될 수 있다. 일반적으로 이 분석은 임상시험 결과의 해석에서 덜 중요한 역할을 한다. 각 임상시험에 대한 추가 분석의 필요성과 유용성을 고려하여야 한다.

5.2.3절에서는 일반적으로 모든 분석 대상자군(FAS)와 계획서 순응 임상시험대상자군(PPS)를 기반으로 한 분석을 계획하여 둘 사이의 차이가 명시적인 논의와 해석의 대상이 되도록 하는 것이 적절하다고 설명한다. 모든 분석 대상자군(FAS)와 계획서 순응 임상시험대상자군(PPS)를 기반으로 한 분석에서 일관된 결과가 도출되면 임상시험 결과에 대한 신뢰도가 높아지는 것으로 나타났다. 또한 5.2.2절에서는 PPS를 기반으로 한 결과에 심각한 비뚤림이 나타날 수 있다고 설명한다. 이 가이드라인에 제시된 프레임워크와 관련하여, PPS 분석을 관련 추정대상 모수에 맞게 구성하는 것이 불가능할 수 있다. 위에서 언급한 바와 같이, PPS 분석은 시험치료를 견디고 지속할 수 있는 시험대상자 등의 주요 층에서 효과 추정 목표를 달성하지 못한다. 왜냐하면 서로 다른 치료를 받는 비슷한 시험대상자들끼리의 비교가 불가능 할 수 있기 때문이다.

병발성 사례 발생이 없다 하더라도 치료 적용 가능 시간(time window) 외 방문 등으로 인한 임상시험계획 위반 및 일탈이 있는 시험대상자는 PPS에서 제외될 수 있다. 마찬가지로, 시험대상자는 임상시험계획서를 일탈하지 않고도 사망과 같은 병발성 사례를 경험할 수 있다. 임상시험계획서 위반 및 일탈과 병발성 사례는 차이가 있음에도 불구하고 측정치의 해석이나 존재에 영향을 미칠 수 있는 사건들은 추정대상 모수의 기술 시 고려되어야 한다. 한편 추정대상 모수와 그 분석방법이 PPS분석이 지향하는 목표에 적합하게 구성될 수도 있다. 이러한 경우, PPS분석으로 추가적인 통찰을 얻기는 힘들 것이다.

A.6. 추정대상 모수와 민감도 분석의 문서화

임상시험계획서는 일차 임상시험 목표에 해당하는 일차 추정대상 모수를 명시적으로 정의 및 지정해야 한다. 임상시험계획서 및 분석 계획은 일차 추정대상 모수와 부합하는 주요 추정량을 사전 지정해야 하며, 이는 알맞은 주분석과 민감도 분석으로 이어져 해당 가정의 일탈에 따른 강건성을 탐구한다.

규제 결정을 뒷받침할 (예를 들어 이차 변수와 관련한) 이차 임상시험 목표의 추정대상 모수는 각각에 해당하는 주요 추정량 및 적절한 민감도 분석과 함께 명시적으로 정의하고 지정해야 한다. 탐색 목적으로 추가적인 탐색적 임상시험

목표를 고려할 수 있으며, 이는 추가적인 추정대상 모수로 이어진다.

일차 추정대상 모수의 선택은 일반적으로 임상시험 설계, 수행, 분석의 주요한 결정요인이 된다. 일반적인 관행에 따라 이와 같은 측면을 임상시험계획서에 제대로 문서화하여야 한다. 이차 추정대상 모수가 핵심 관심 대상인 경우, 필요에 따라 해당 고려사항을 확장하여 지원할 수 있으며, 이 또한 문서화되어야 한다. 이러한 측면 외에도, 임상시험 설계, 수행 및 분석에 대한 일반적인 고려사항은 그대로 유지된다.

추정 대상에 대한 명확성을 확보하는 것이 의뢰자의 유익인 반면, 각 탐색적 목표에 대한 추정대상 모수를 문서화하는 것은 규제적 요구사항이 아니다.

주요 분석, 민감도 분석, 추가 분석의 결과는 임상시험 보고서에 체계적으로 보고되어야 하며, 각 분석이 사전 지정되었는지, 임상시험이 맹검일 때 도입되었는지, 사후에 수행되었는지 여부를 상술해야 한다. 각 치료군에서 각 병발성 사례의 수와 시기를 요약해서 보고해야 한다.

임상시험 도중 추정대상 모수의 변경은 문제가 될 수 있으며, 시험의 신뢰도를 저하할 수 있다. 설계 단계에서 예측하지 못했으며 임상시험 수행 중에 확인된 병발성 사례를 다룰 때, 분석을 위한 선택만이 아니라 추정대상 모수(즉, 추정된 치료 효과 설명)와 임상시험 결과해석에 미치는 영향도 논의하여야 한다. 추정대상 모수의 변경은 보통 임상시험계획서 수정을 통하여 반영하여야 한다.

<용어정의>

추정대상 모수(Estimand):

임상시험 목표에 의해 제기된 임상질문을 반영하는 치료 효과에 대한 정밀한 설명. 이는 다른 치료 조건에 있는 동일한 시험대상자와 비교했을 때의 결과를 모집단 수준에서 요약한다.

추정치(Estimate):

추정량으로 계산한 수치.

추정량(Estimator):

임상시험 데이터를 사용하여 추정대상 모수의 추정치를 계산하기 위한 분석 방법.

병발성 사례(Intercurrent Events):

관심 임상질문과 연관된 측정의 해석이나 존재에 영향을 미칠 수 있는 치료 시작 후 발생한 사례. 추정된 치료 효과를 정확하게 정의하기 위해, 관심 임상질문을 기술할 때 병발성 사례를 다루는 것이 필요하다.

결측 데이터(Missing Data):

주어진 추정대상 모수의 분석에 유용하지만 수집되지 않은 데이터. 존재하지 않는 데이터 또는 병발성 사례로 인해 유용한 것으로 간주되지 않는 데이터와는 구별되어야 한다.

주요 층화(Principal Stratification):

모든 치료와 관련된 병발성 사례의 발생 가능성에 따른 시험대상자의 분류. 두 가지 치료를 사용하면, 주어진 병발성 사례에 따라 4개의 주요 층(어느 하나의 치료에서도 병발성 사례를 경험하지 않을 시험대상자, 치료 A에서 병발성 사례를 경험하나 B에서는 아닌 시험대상자, 치료 A에서 병발성 사례를 경험하나 A에서는 아닌 시험대상자, 두 치료에서 병발성 사례를 모두 경험하는 시험대상자)이 존재한다. 본 문서에서 주요 층(principal stratum)은 주요 층화를 통해 정의한 층(또는 층 조합)을 말한다.

민감도 분석(Sensitivity Analysis):

모델의 가정으로부터의 이탈(deviation)과 데이터의 한계에 대하여 주요 추정량

으로 부터의 추론이 얼마나 강건한지를 알아보기 위해 수행된 일련의 분석들.

추가 분석(Supplementary Analysis):

치료 효과 이해에 추가적인 통찰을 제공하기 위해 주요 및 민감도 분석 이외에 수행된 분석에 대한 일반적인 설명.

[민원인 안내서]

발 행 일 2023년 12월 15일

발 행 인 박윤주

편 집 위 원 장 정지원

편 집 위 원 김문신, 김건소, 박봉서, 정지원, 박애란, 김선희,
이민규

발 행 처 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원
제품화지원팀

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원
제품화지원팀 전화 : 043-719-2919, 팩스 : 043-719-2910