

A collection of items including a chessboard, medals, a compass, and glasses. The chessboard is in the top left, with several pieces visible. There are two medals: one with a red ribbon and a white star, and another with a blue ribbon and a white star. A compass is in the bottom left. A pair of glasses is in the center. The background is a light-colored surface.

# 비교임상시험의 설계와 수행

서울의대 예방의학교실  
박병주

# 임상연구의 설계

연구설계의 종류	연구방법	설득력 크기	수행빈도
환자사례보고	관찰	가장 약함	가장 빈번함
환자군 연구	“		
단면적 연구(생태학적 연구)	“		
환자-대조군 연구	“		
코호트 연구	“		
무작위 임상시험	실험	가장 강함	가장 드뭄

**DISCOVERY/SCREENING**

PRE-CLINICAL RESEARCH

SYNTHESIS AND PURIFICATION

ANIMAL TESTING

SHORT-TERM

LONG-TERM

CLINICAL STUDIES

PHASE 1

PHASE 2

PHASE 3

NDA REVIEW

POST MARKETING

ADVERSE REACTION SURVEILLANCE  
PRODUCT DEFECT REPORTING

PHASE 4

SURVEYS/SAMPLING TESTING

POST APPROVAL INSPECTIONS

ACCELERATED APPROVAL

TREATMENT USE

PARALLEL TRACK

INDUSTRY TIME

FDA TIME

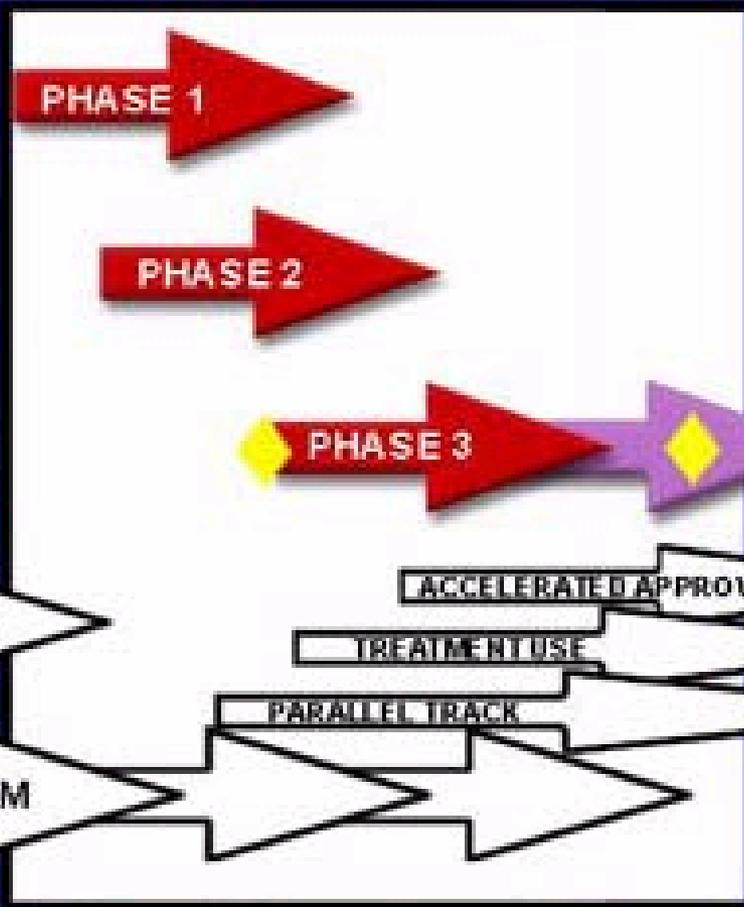
FDA & INDUSTRY TIME

SPONSOR/FDA MEETINGS ENCOURAGED

IND

NDA

ACTION



# 국내 개발 신약



1999. 7. 16. 선플라주

2001. 5. 30. 이지예프

**대웅 이지예프** 제형특  
재조합 인간 상피세포 성장인자

2001. 7. 6. 밀리칸주



2001. 7. 10. 조인스정



# 윤리적 고려사항

- ◆ 임상적 동등성  
(clinical equipoise)
- ◆ 어린이, 임산부, 노인
- ◆ **Informed consent**
- ◆ 무작위 배정
- ◆ 지속적인 모니터링  
→ 신속한 효과판정
- ◆ **KFDA : KGCP(1995, 2001)**
- ◆ **임상시험심사위원회(IRB)**
- ◆ **KAIRB : 2002.3**



# 과학적 고려사항

- ◆ 순응도, 추적조사 가능성
- ◆ 일반화 가능한 치료 내용
- ◆ 치료효과의 객관적 확인

- 대표성있는 대상
- 적절한 연구대상수
- 적절한 비교군 설정
- 무작위 배정

- Blinding
- Endpoint의 결정
- 어떤 상태를 중간결과로?

- 자료수집
- DB구축
- 통계 분석 방법





# 임상시험 연구계획 수립(1)

1. 연구배경(시험약 개발과정)
2. 연구목적
3. 비뚤림을 유발할 수 있는 요인들
4. 연구설계 형태의 결정
5. 비교군 설정
6. 연구대상수 산출
7. 무작위배정 방법
8. 스크리닝, 기초검사, 치료기간 및 치료후 추적관찰기간의 결정
9. 피험자의 선정기준 및 평가방법
10. 피험자 모집 방법

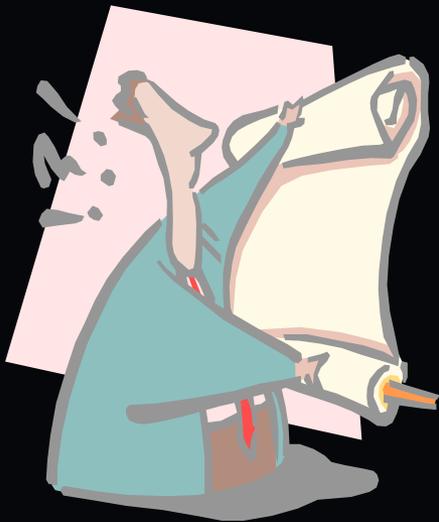


# 임상시험 연구계획 수립(2)

11. 치료계획
12. 시험약의 제형 및 투여용량
13. 시험약 투여방법
14. **눈가림법의 적용**
15. 순응도 평가
16. 약동학 및 약물상호작용
17. **치료효과 평가 항목 및 평가방법**
18. 안전성 평가방법
19. 피해보상에 관한 규약
20. 피험자 동의서 및 설명문
21. 환자증례기록지(CRF)

# 임상시험의 목적

- ◆ 결론을 비뚤어지게 만들 수 있는 바이어스의 최소화
- ◆ 연구목적은 가능한 구체적으로 기술



약물 X의 작용기전을 규명한다(?)

# 연구목적의 과학적 진술

To evaluate the effects of daily dose **T** of medicine **W** in population **X** on parameters **Y** and **Z** by continuous or daily recording of results obtained in tests **A** and **B** during time period **C**, as compared with medicine **D** at dose **E**, under the same experimental condition

- ✓ 전체적 연구추진방법
- ✓ 평가대상 약물의 이름
- ✓ 약물용량 및 용량범위
- ✓ 연구대상 질환 및 특성
- ✓ 평가대상 항목
- ✓ 약물투여방법 및 기간

일반적: 안전성, 효능, 약동학적 성상

구체적 : 차이성, 비열등성, 동등성

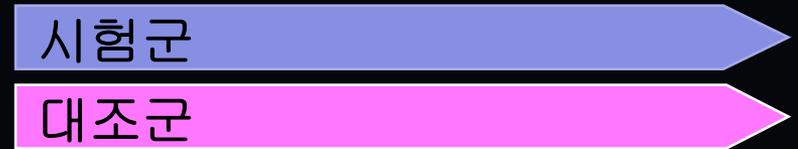


# 연구설계의 형태

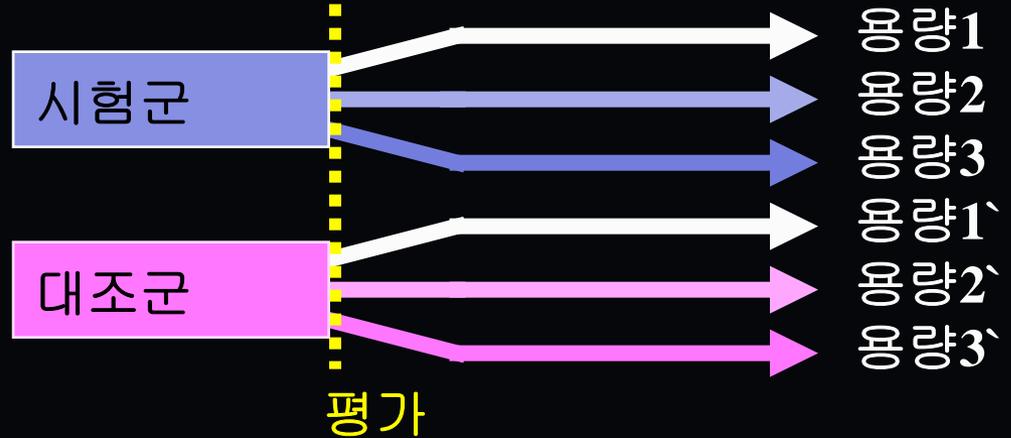
- ◆ 병행 설계 (parallel design)
- ◆ 교차 설계 (crossover design)

# 병행설계(Parallel design)

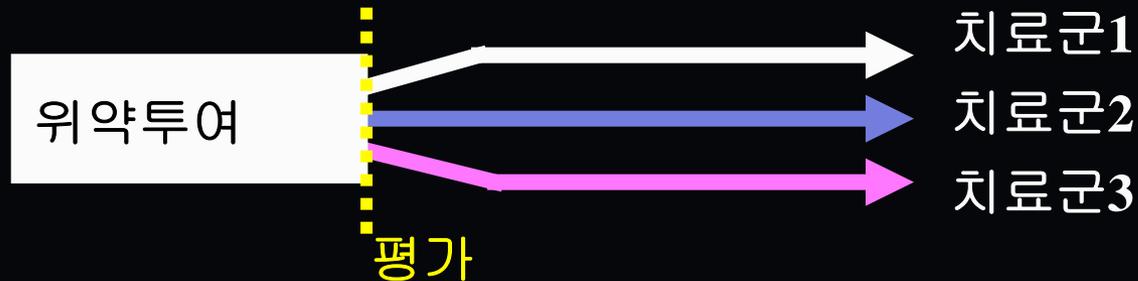
- 병행설계 기본형



- 두 단계 병행설계

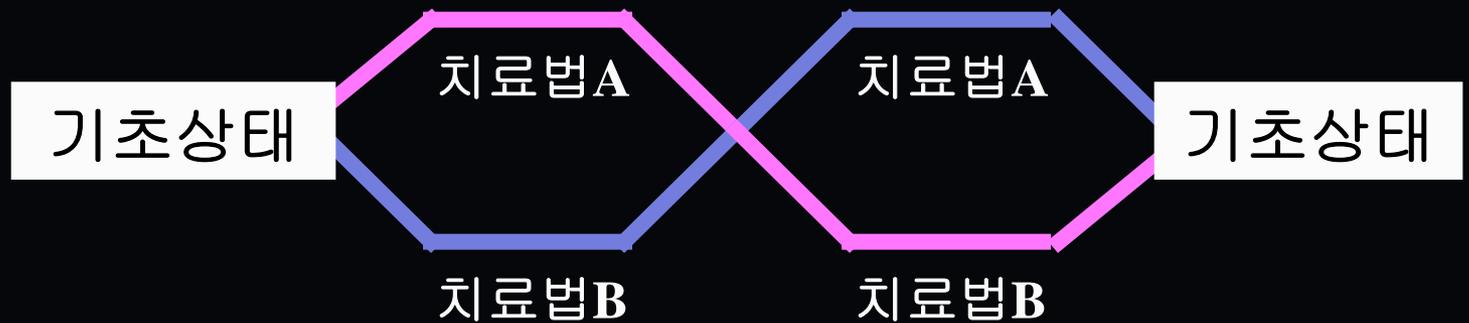


- 위약투여가 선행되는 병행설계

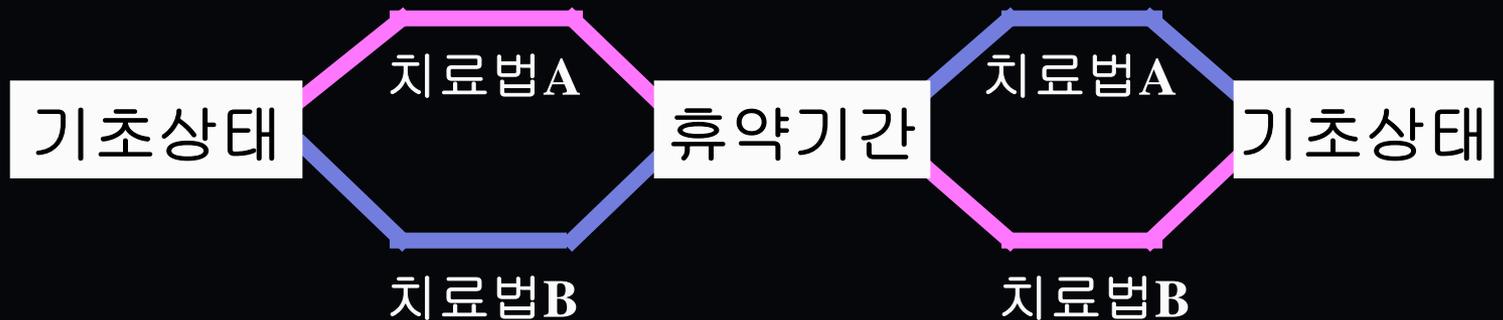


# 교차설계(Crossover design)

- 휴약기간이 없는 단일교차설계



- 휴약기간이 있는 단일교차설계



# 비교군 설정이 없다면?

- ◆ 급성 간염으로 진단받은 환자 100명
- ◆ 새로운 치료제 4주 투여
- ◆ 치료반응 정의
  - 피로도 현저 개선 여부
  - AST 및 ALT의 50% 감소
- ◆ 연구 결과
  - 피로도 개선 80%
  - 간효소치 감소 90%

- ✓ A형? B형? 알코올? 독성물질?
- ✓ 특별한 치료제 사용없이 4주의 안정만으로 피로도개선 및 간효소치 감소가 가능하지는 않은가?
- ✓ 피로도 개선여부는 매우 주관적
- ✓ AST와 ALT 50% 감소의 임상적 의미?



# 비교군 설정이 필요한 경우

- ◆ 시간에 따라 **질병의 경과**가 변하는 경우
  - 치료약에 의한 효과? 시간의 경과에 따른 효과?
- ◆ 새로 개발한 치료제를 **기존의 표준치료제와 비교**하고자 하는 경우
- ◆ 치료효과의 **평가항목이 주관적**이어서 위약 효과가 큰 경우
- ◆ 새로운 치료제의 **여러 용량**에서의 치료효과를 파악하고자 하는 경우

# 과거 비교군과 동시 비교군

## High-dose Vit.C therapy in advanced cancer

- ◆ Cameron & Pauling (1978)

100 given Vit.C  
vs 1,000 non-given  
Used in their earlier study

Mean survival time  
293 days vs 38 days

# Cameron & Pauling

*Proc Natl Acad Sci USA. 1978;75(9):4538-4542*

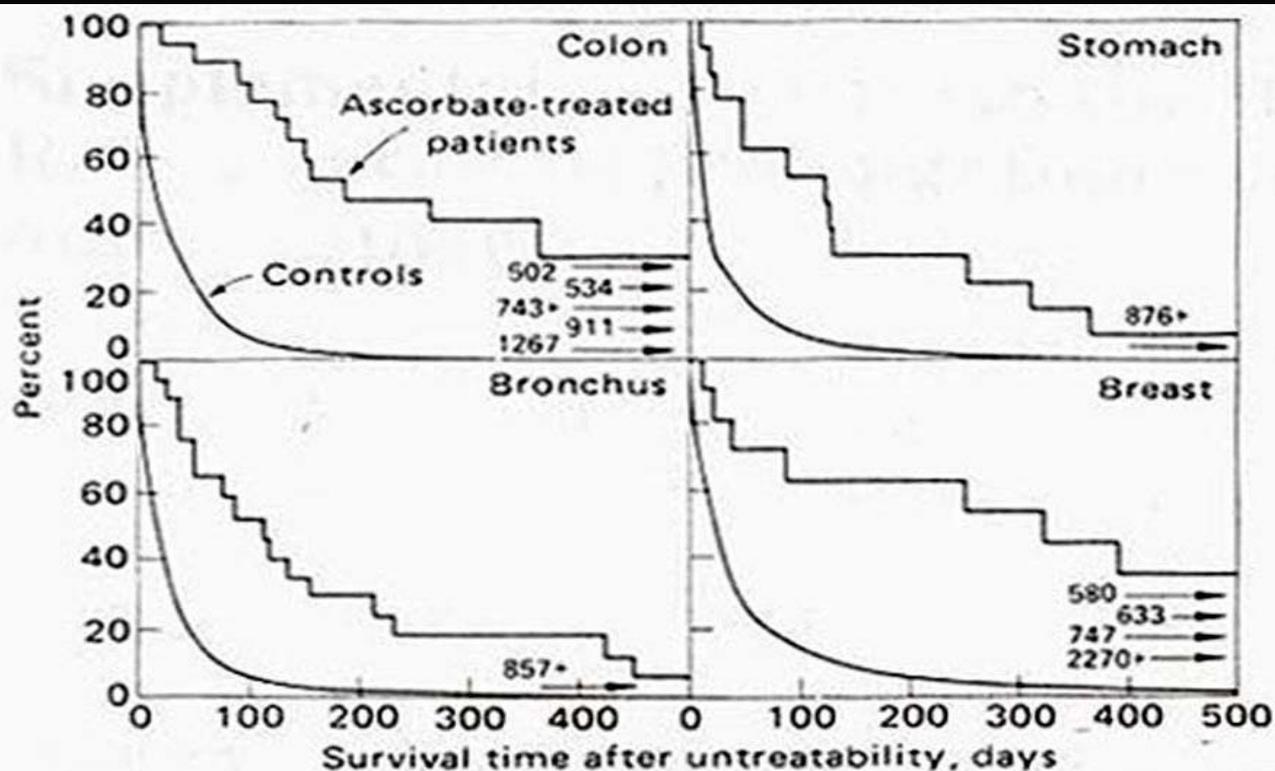


FIG. 1. Fraction of survivors at times after date of onset of terminal stage (untreatability) of ascorbate-treated patients with primary cancer of colon, stomach, bronchus, or breast, compared with that for matched controls (10 per ascorbate-treated patient).

# 과거 비교군과 동시 비교군

## High-dose Vit.C therapy in advanced cancer

- ◆ Edward, Creagan, et al.(1979)

60 given Vit.C  
vs 63 given placebo  
Newly randomized

Median survival time  
51 days vs 25 days

# Edward, Creagan, et al.

*N Engl J Med* 1979;301(13):687-90

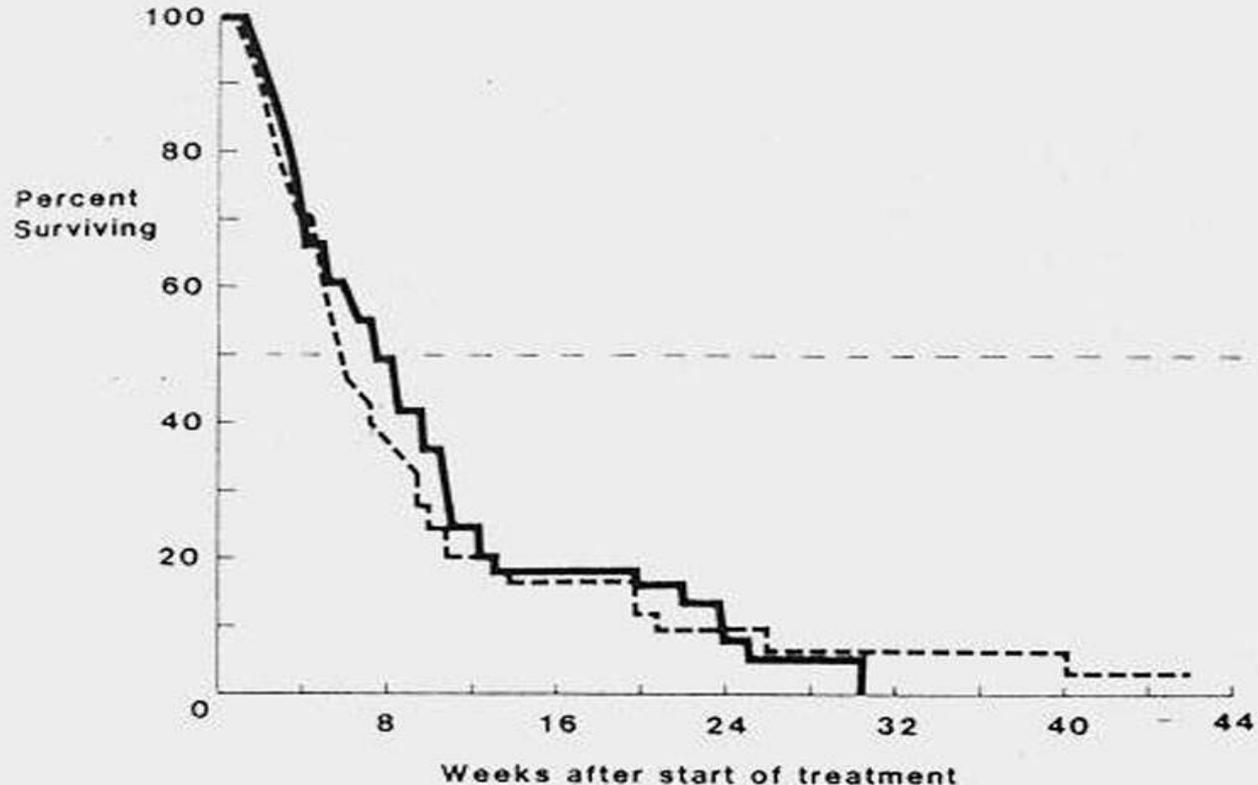


Figure 1. High-Dose Vitamin C versus Placebo and Survival Results in Patients with Advanced Cancer.

The solid line shows survival in 60 patients given vitamin C. The dashed line shows survival in 63 patients given the lactose placebo.



# 동시비교군(Concurrent control)

- ◆ 무치료군(no treatment control)
  - 결과평가기준이 객관적일 때
- ◆ 위약비교군(placebo)
  - 인정된 표준치료제가 없거나
  - 사용중인 치료제의 효과가 입증되지 않은 경우
- ◆ 표준치료제 비교군  
(active control or standard treatment)
- ◆ 저용량 비교군(low dose control)
  - 용량-반응관계 평가

# 비교군이 갖추어야 할 조건

## - 비교성 -

- ◆ 구체적이고 엄격한 선정 및 제외기준 설정
  - 성, 연령 및 병기 등의 기초상태 특성이 비교군과 시험군에서 동일
  - *비교성의 극대화*
  - 연구결과 치료효과의 차이는 두 군에 적용한 치료내용의 차이에 의한 결과!





# 연구대상수의 통계적 산출

## ◆ 연구대상수가 너무 적을 경우

- 통계적 검정력이 낮아져 연구가설을 타당하게 검정할 수 없음

→ 연구결과가 유의하지 않을 때 아무런 결론을 내릴 수 없게 됨

## ◆ 연구대상수가 필요이상으로 많을 경우

- 임상적으로 의미없는 사소한 효과가 통계적으로 유의하게 나타남

- 연구 수행이 어렵고, 과도한 경비 소요

# 대상수 산출의 필요성

20명의 위암환자를 대상으로  
기존의 항암제와 새로운 항암제를 투여  
일정한 기간 동안 추적 관찰한 결과  
새로운 항암제를 투여한 군에서 3명 재발  
기존의 항암제를 투여한 군에서 6명 재발

➤ 새로운 항암제가 기존의 표준제에 비해 재발률을 반으로 감소시키는 탁월한 약물이다?

◆ 2 x 2 table로 재구성

	새로운 항암제	기존의 항암제	계
재발(+)	3	6	9
재발(-)	7	4	11
계	10	10	20

◆  $\chi^2$  법을 이용한 통계적 분석

$$\chi^2 = \sum \frac{(E - O)^2}{E} = 1.82 < 3.84$$

즉,  $p > 0.05$

➤ 새로운 항암제에 의한 재발률이 기존의 표준 항암제에 의한 재발률과 통계적으로 유의한 차이가 있다고 인정할 수 없다!



◆ 통계적 검정력 (statistical power)

$$\alpha = 0.05$$

한군당 sample size = 10일 때

$$Z_{\beta} = -0.64 \text{ 로서}$$

검정력  $1 - \beta = 0.26$  으로서 충분하지 않다!

◆ 적절한 연구대상자수는?

$$\alpha = 0.05$$

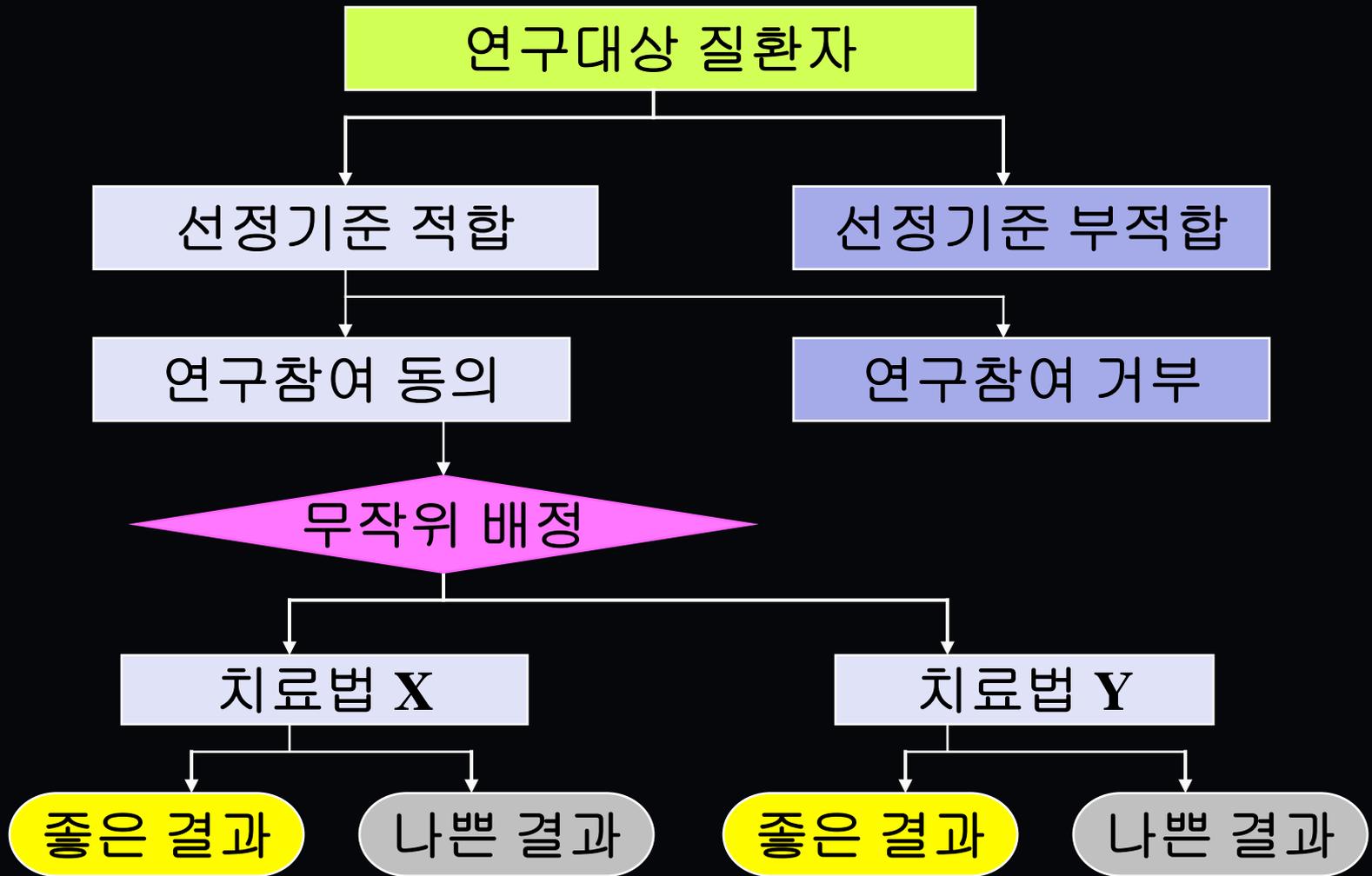
$$\beta = 0.20 \text{ (즉 power} = 0.80)$$

기존 항암제의 재발률 60%

새로운 항암제의 재발률 30%일 때

한군당 42명 총 84명이 필요!!

# 무작위배정 설계 모형





# 무작위배정 이유

## ◆ 윤리적 측면

- 피해와 이익 발생 가능성 동등

## ◆ 과학적 측면

- 비교군간 비교성 극대화
- 통계분석의 전제조건 충족

# 단순 무작위배정



- ◆ 다음 환자에 대한 치료법 배정을 예측할 수 없고
- ◆ 장기적으로는 치료군에 배정되는 환자수가 비슷할 것으로 기대할 수 있으나

Row No.	Column number			
	5	10	15	20
5	00397	56753	53158	.....
	14328	44708	72952	.....
	88534	87112	68614	.....
	97347	87316	73614	.....
	01366	72976	01868	.....
10	20523	21584	93712	.....
	70603	97122	44978	.....
	:	:	:	:
	:	:	:	:

- ◆ *대상자 수가 많지 않은 실제 연구에서는 치료군 간의 환자수에 불균형 초래*



# 연구대상수 불균형 보정

- ◆ Replaced randomization
  - 설정 기준보다 불균형이 심해지는 경우 무작위배정표를 다시 작성하여 대체
- ◆ Biased coin randomization
  - 비교하려는 군들의 환자수에 따라 배정확률을 조정
- ◆ Block randomization
  - 일정한 수의 블록을 만들고 각 블록내에 무작위배정표 작성
- ◆ Stratified block randomization
  - 유의성이 큰 예후요인에 따라 계층을 나눈 후 계층별로 block randomization

# 눈가림법 (Blinding)

- ◆ 평가항목이 주관적 요소가 강할 때

Open label → Information bias

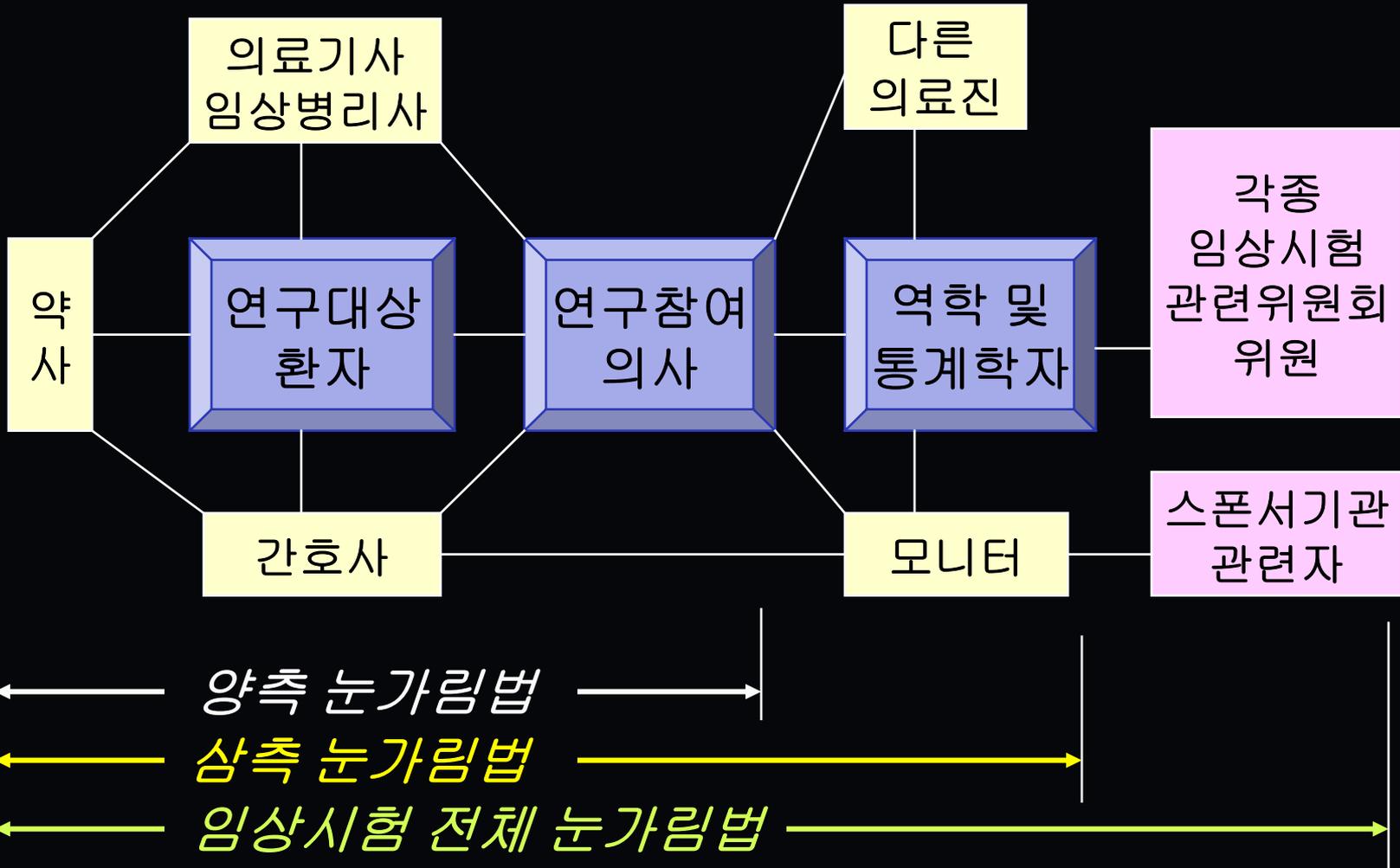


..... Placebo effect가 없어짐



..... 실제보다 과장된 효과

# 눈가림법의 개념

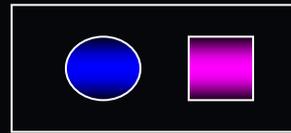
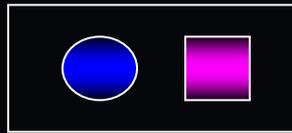
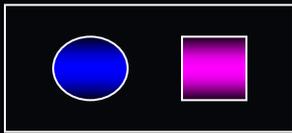


# 양측 눈가림법 적용례

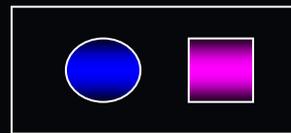
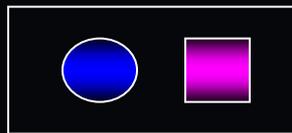
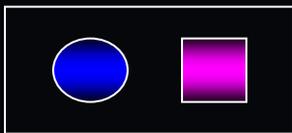
■ 시험자와 피험자 모두 투여군을 모르도록

■ **Double-dummy technique** (동일 용법 유지)

시험군 : SKI 306X 200mg t.i.d.



대조군 : Diclofenac 100mg q.d.



● SKI 306 X

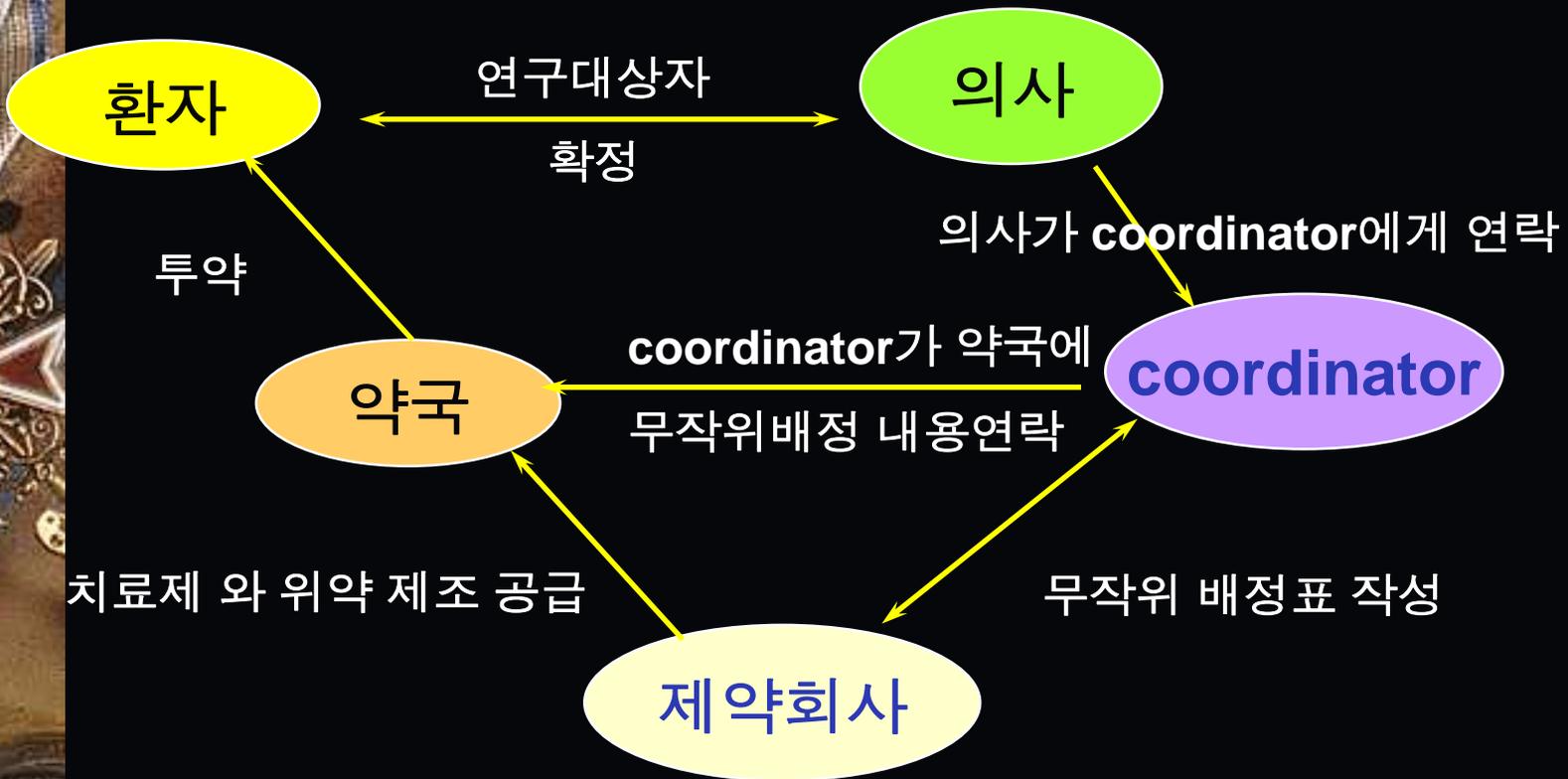
■ Diclofenac

아침

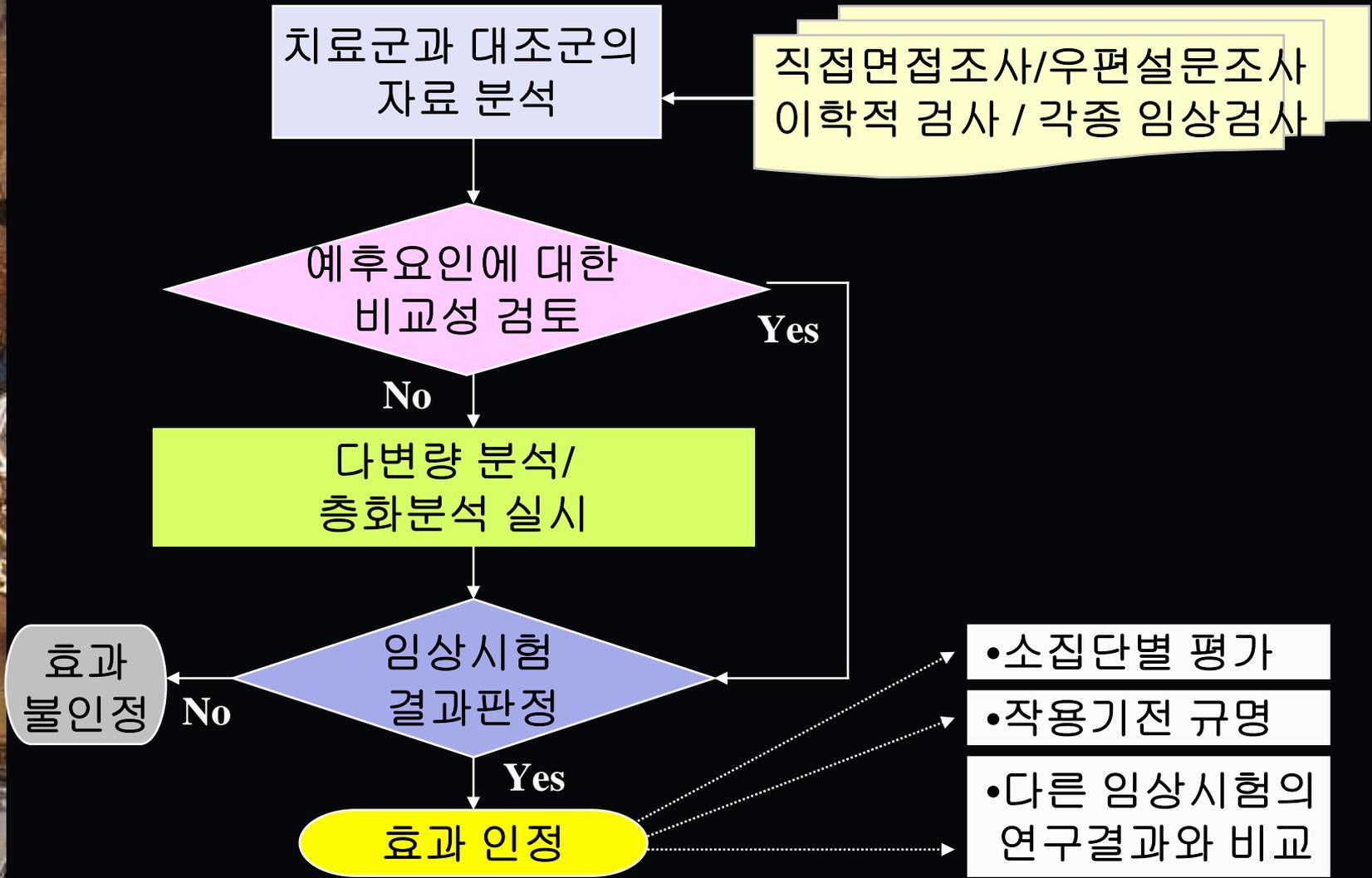
점심

저녁

# 양측 눈가림법 적용 과정



# 기초자료수집



치료군과 대조군의  
자료 분석

직접면접조사/우편설문조사  
이학적 검사 / 각종 임상검사

예후요인에 대한  
비교성 검토

다변량 분석/  
총화분석 실시

효과  
불인정

No

임상시험  
결과판정

Yes

효과 인정

- 소집단별 평가
- 작용기전 규명
- 다른 임상시험의 연구결과와 비교



# 결과관찰 항목의 종류

- ◆ 직접적인 임상상의 변화 파악
  - 사망
  - 심근경색증의 발생 또는 재발
- ◆ 간접적인 내용 파악
  - 종교 축소
  - 혈압의 변동
  - 각종 혈액성분의 혈청농도의 변동
  - 심리학적 검사상의 특점의 변화

*Thank you!*

