

임상연구의 설계와 분석의 실제

Design of Randomized controlled trial and Case-Control study

성균관대의대 강북삼성병원 정신건강의학과 전 상 원

Research type

TABLE 10-10 Finding Your Way in the Terminology Jungle

Case-control study	=		Retrospective study
Cohort study	=	Longitudinal study	= Prospective study
Prospective cohort study	=	Concurrent cohort study	= Concurrent prospective study
Retrospective cohort study	=	Historical cohort study	= Nonconcurrent prospective study
Randomized trial	=		Experimental study
Cross-sectional study	=		Prevalence survey

1. 임상시험 설계(디자인)

피험자 수 결정

피험자 수 결정에 고려할 3가지 변수;

- 치료군간 예상되는 효과의 차이 (크기)
- 분석될 최종 평가변수의 다양성 (variability)
- 통계학적으로 유의한 효과를 관찰할 수 있는 희망 확률 (검정력이라고 하며, 일반적으로 최소 80%로 설정한다)

치료군간 예상되는 효과의 차이(1)

- 시험약과 대조약(위약 또는 활성 대조약) 사이에 예상되는 차이
- 예를 들어, 시험약이 피험자의 70%에서 효과가 있을 것으로 기대되는 반면 대조약을 투여받은 피험자의 50% 정도에서만 효과를 기대한다면 효과의 차이는 20%이다.
- 효과의 차이를 결정하는 데는(특히 신약의 2상 임상시험의 경우) 항상 약간의 추측이 사용된다. 이는 다양한 임상시험을 통해 충분한 데이터를 수집하기 전까지는 효과의 차이(크기)에 대한 많은 정보를 가지고 있지 않기 때문이다.

치료군간 예상되는 효과의 차이(2)

- 효과의 크기가 크면 필요한 피험자 수는 적어진다: 즉, 두 가지 치료법의 효과 차이가 크면 더 적은 수의 피험자로도 두 치료군 간의 차이를 통계학적으로 유의하게 증명할 수 있다는 것이다.
- 효과의 크기를 결정함에 있어 1상 및 초기 2상에서는 주로 추측 (educated guess)에 의존하게 되지만 3상 임상시험 단계 정도가 되면 상당히 정확해진다.
- 효과의 다양성 (variability) 역시 통계학적으로 필요한 항목 (statistical parameter)이며 과거의 비임상시험 및 임상시험에서 수집된 정보, 임상시험에 참여하는 시험자들로부터 얻는 지식에 기초하여 통계학자가 결정한다.
- 효과의 크기와 variability가 결정되면 통계학자는 검정력 곡선 (power curve)을 만들 수 있는데 이는 다양한 검정력에 따른 피험자 수를 보여주는 것이다. 이러한 방법으로 치료효과를 증명하기 위한 임상시험에 충분한 수의 피험자들을 산출한다.

중도탈락(Drop-outs)

- 수학적으로 계산한 피험자 수는 임상시험이 최종적으로 종료되는 시점에서 분석을 위해 필요한 피험자 수를 의미한다.
- 피험자는 여러 가지 이유로 인해 도중에서 탈락하기도 하기 때문에 임상시험을 끝까지 완료하지 못하는 피험자를 감안하면 원래 필요한 수 보다 많은 피험자가 연구를 시작해야 한다.
- 만약 피험자의 25% 정도가 중도에 탈락한다고 예상한다면 계산된 피험자 수보다 적어도 25%의 피험자를 더 모집해야 한다. 예를 들어, 피험자 수로 치료군 당 300명의 피험자가 산출되었다면 적어도 75명(25%)을 더하여 군 당 375명의 피험자가 필요한 것이다.
- 필요한 수보다 약간 많은 수의 피험자 수를 모집하는 것이 여러 가지 위험성을 낮추기 때문에 의뢰자에게는 유리하지만 피험자 수가 증가할수록 비용이나 시간적 측면에서 관리하기가 더욱 어려워지므로 적절한 피험자 수를 결정하는 것이 매우 중요하다.

위약 반응 대 위약 효과

(Placebo response versus placebo effect)

- 위약은 활성성분이 들어있지 않은 약이지만 때로는 위약에 명확하게 반응을 나타내는 경우도 있다. 예를 들면, 우울증나 불안 같은 임상시험에서 위약반응이 25~40% 정도 되는 것은 일반적인 일이다.
- 위약효과를 유발하는 요인
: 잦은 병원을 방문, 많은 의학적 검사, 시험자 및 임상시험 코디네이터의 집중적인 관심과 치료
- 위약 투여만으로도 실제 증상이 상당히 호전됨을 보고한 연구들도 많이 있다 (예를 들어, 혈압이 낮아지거나, 수술후의 통증이 완화되거나, 우울증, 불안, 정신분열증 같은 심리상태가 안정된다는 결론) 등
- 위약효과가 실제 임상시험을 진행할 때 여러 가지 면에 상당한 영향을 미친다는 것을 반드시 이해해야 한다.

통계학적 유의성 (Statistical significance)

- 통계학적 유의성은 어떤 사건 (예를 들어 두 치료군 간의 차이)이 단지 확률에 의해서만 일어날 가능성과 관련이 있다.
- 일반적으로 유의수준은 5% 또는 $p=0.05$ 로 한다.
(p =probability)
- 시험약이 유의수준 0.05에서 위약보다 효과가 있다는 것이 의미하는 바는 반드시 그 시험약이 실제 위약보다 우수하다는 것은 아니며 단지 두 치료군 간에 분명한 차이가 있다고 확신할 수 있는 근거를 제공하는 것이다.

임상시험에서 대조군의 사용(1)

(Control group used in clinical trials)

위약 대조군 (Placebo control)

- 하나의 군에는 시험약을, 다른 군에는 위약을 투여한 후 결과를 비교.
- 위약을 사용함으로써 임상시험에 참여하기 때문에 생길 수 있는 심리적 영향을 어느 정도 통제할 수 있고 단순히 질병 자체의 변화 또는 다른 외부적인 요인으로 인해 발생하는 시험약의 이상반응을 보다 객관적으로 평가할 수 있다.
- 미국에서 위약 대조 임상시험은 매우 일반적이고 모든 경우에 FDA에게 가장 선호하는 연구 설계이다. 단, 위약의 사용이 비윤리적인 경우에는 이에 해당하지 않는다.
- 위약의 사용을 억제하는 경우도 있으나 위약 대조군을 사용하지 않으면 활성 치료약이 실제 효과가 있는지를 판단하기 어려운데 이는 관찰된 치료 결과가 시험약의 치료 효과가 아닌 위약의 효과 때문에 나타났을 가능성도 있기 때문이다.

임상시험에서 대조군의 사용(2)

(Control group used in clinical trials)

활성 대조군 (Active comparator control)

- 위약이 윤리적으로 사용될 수 없는 경우에 시험약을 다른 활성 대조약과 비교한다.
- 많은 경우 대조약은 이미 시판되고 있는 제품일 가능성이 많다
- 시험약, 대조약 투여군에서 일정 효과가 관찰되었다고 해도 그 결과는 위약 효과로 인한 것일 수 있으므로 활성 대조군 임상시험에서는 이러한 위약효과를 구분할 방법이 없다.
- 때때로 위약과 활성 대조약이 모두 임상시험에 사용되어 3 종류의 치료군이 생길 수도 있다.

임상시험에서 대조군의 사용(3)

(Control group used in clinical trials)

과거 대조군 (Historical control)

- 같은 피험자에게서 데이터를 얻는 경우와 다른 환자들에게서 얻은 데이터와의 비교하는 2가지 경우가 있다.
- 후자의 방법은 더 이상 새로운 치료법이 없는 경우, 새로운 항암 치료제를 연구하는데 많이 사용된다. 임상시험 결과는 치료하지 않은 유사한 암 환자의 치료율이나 사망률과 비교된다. 예를 들어, 만약 특정 암을 가진, 치료받지 않은 환자의 사망률이 특정 기간동안 35%이고 같은 암의 임상시험 피험자(치료를 받은) 사망률이 25%라고 하면, 이는 시험약의 사용으로 유의한 차이를 이끌어냈다고 할 수 있다.

Minimizing bias

Bias란?

- 임상시험에 관련된 모든 사람- 의뢰자, 시험자, CRA, 임상시험 피험자-에서 생길 수 있다.
- 시험자는 각 환자가 치료 후 보일 반응을 미리 예상해 치료군을 배정하는 식의 bias를 보일 수 있다.
- 또한 bias는 평가자 (시험자, 코디네이터)가 시험약의 치료 효과를 미리 예측하고 피험자에게 결과를 평가하는 경우에도 나타날 수 있다. 평가자가 특정한 시각 (예를 들어 결과를 미리 기대, 예측하는 경우) 편견없이 판단을 내리는 것은 어려운 일이다.

맹검 (Blinding)

맹검이란?

- 임상시험에서 피험자에게 어떠한 치료법이 사용되는지에 대한 정보를 공개하지 않는 것을 말한다. 임상시험에서 주로 맹검되는 사람들은 피험자와 시험자, CRA, 통계학자이다.
- 삼중맹검 (triple blind). 피험자, 시험자, 의뢰자의 CRA, 통계학자 모두 특정 피험자에게 어떤 치료법이 행해지는지 알지 못한다.
- 이중맹검 (double blind). 피험자와 시험자 양쪽 모두 특정 피험자에게 어떤 치료법이 행해지는지 알지 못한다.
- 단일맹검 (single blind). 피험자는 어떤 치료법이 행해지는지 모르지만 시험자는 아는 경우.
- 공개 (open label). 맹검되지 않는다. 피험자와 시험자 모두 어떤 치료법이 행해지는지 아는 경우.

무작위배정 (Randomization)

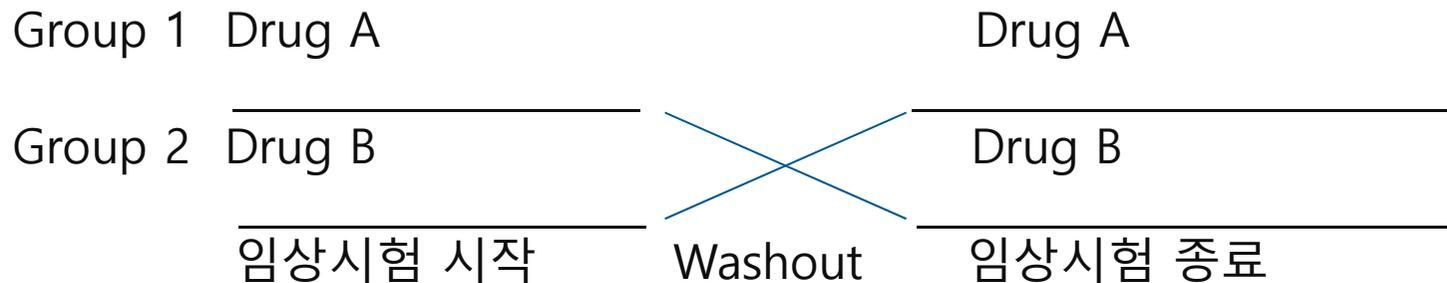
무작위배정이란?

- 피험자가 무작위로 치료군에 배정되는 방법이다.
- 무작위배정 코드는 보통 시판된 computer program에 의해 생성되는 randomization code scheme을 사용해 만든다. 무작위배정은 피험자가 치료군에 배정되는데 있어 일정한 원칙 (패턴)이 없게 함으로써 임상시험에서의 bias를 줄이는데 도움이 된다.
- 이는 또한 어떤 피험자의 맹검을 해제한다고 해도 나머지 피험자들에서는 맹검이 유지되면서 임상시험이 진행될 수 있게 한다.

흔히 사용되는 임상시험 설계(2)

교차 (Crossover)

- 교차설계에서는 각 그룹이 2개의 치료를 모두 받게 되므로 다소 복잡해진다. 교차설계는 평행 임상시험처럼 시작하여, 중간지점을 지나 서로 다른 치료군으로 바뀌게 된다. 대부분의 경우 치료군을 바꾸는 경우 wash-out period를 가지게 된다.



- 교차설계는 평행설계에 비해 variability가 적다.
- Carryover effect를 없애기 위해 반감기의 10배 이상에 해당하는 기간을 washout period로 설정한다.

환자-대조군연구

□ 분석역학 중에서 가장 초기단계에, 또 가장 널리 사용됨.

- 기본개념

연구하고자 하는 질병이 있는 집단(환자군)과 없는 집단(대조군)을 선정하여 질병의 발생과 관련되어 있으리라 생각하는 잠재적 위험요인에 대한 두 집단의 과거 노출율을 비교하는 방법.

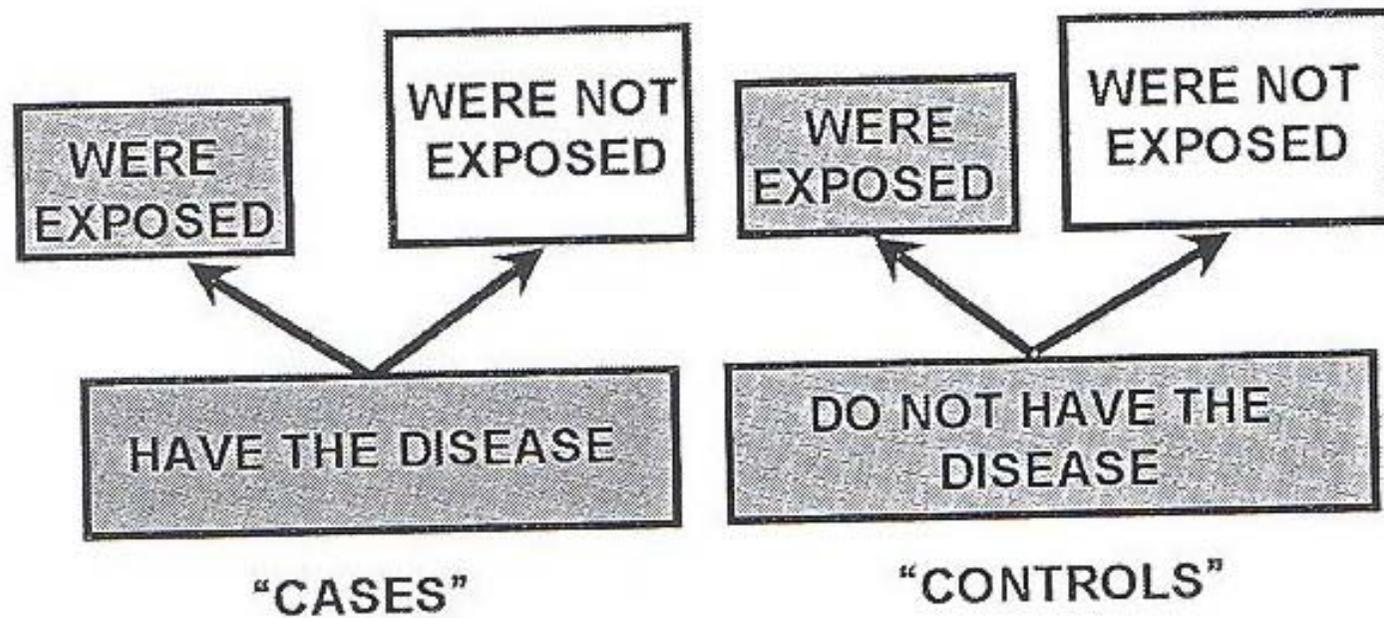


FIGURE 10-1 ▼ Design of a case-control study.

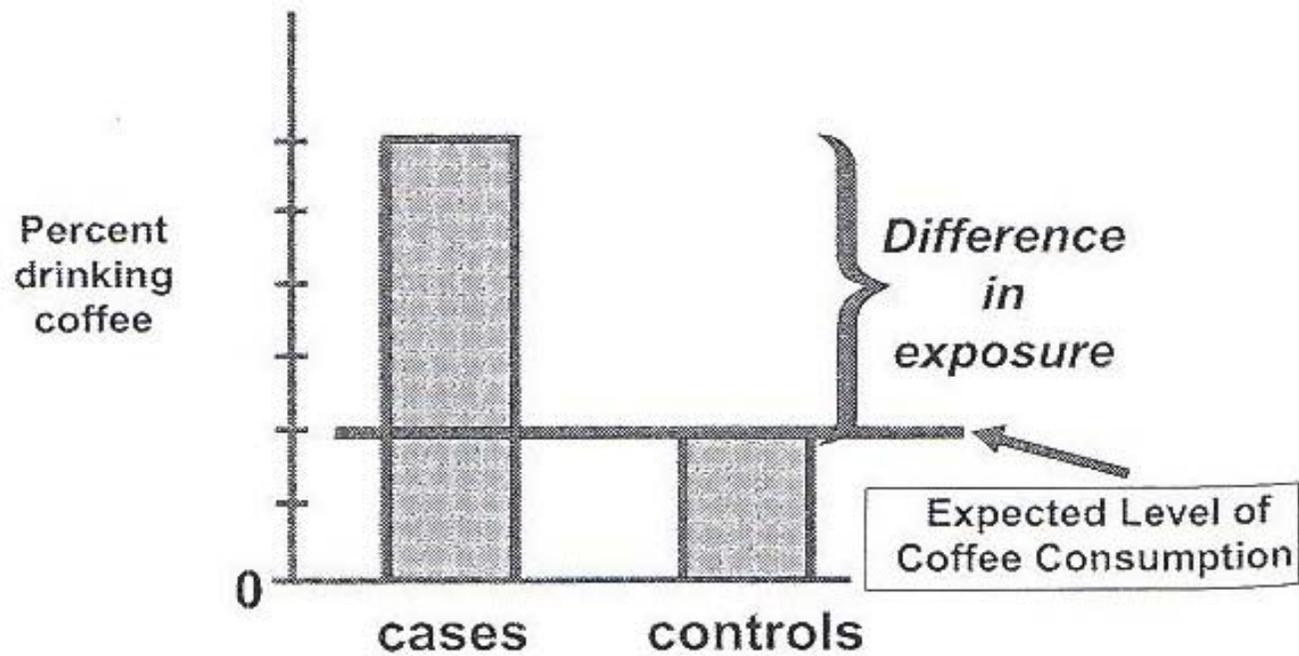


FIGURE 10-3 ▼ Interpreting the results of a case-control study of coffee drinking and pancreatic cancer.

환자군의 출처 (Sources of Cases)

- 병원중심 환자-대조군연구: 가장 흔히 사용
- 지역사회중심 환자-대조군연구:
병원중심 환자-대조군연구보다 수행하기
어려운 반면, 질병 이환율을 구할 수 있다.

환자군의 출처 (Sources of Cases)

□ 유병환자(prevalent case)

발생환자(incident case):

□ 장점:

- ① 질병 진단기준이 과거와 현재가 다를 수 있는 가능성 배제
- ② 과거의 위험요인 노출 여부에 대한 기억이 조금 더 정확.
- ③ 위험요인과 질병과의 시간적 선후관계가 비교적 명확
- ④ 환자군에 여러 상태(질병의 경중, 이 환기간, 치료여부)의 환자가 혼합되지 않는다.
- ⑤ 한 요인이 질병의 발생과 예후에 서로 다른 방향으로 작용하더라도 관계가 없다.

□ 단점: 특히 드문 질병일 경우는 연구에 장기간이 소요되며 충분한 환자수를 확보하기 어렵다.

대조군의 정의 (Definition of Controls)

- 자격기준(Eligibility Criteria)

위험요인에 노출될 가능성이 있는 집단에 한정하여야 함.

특히 병원중심 환자-대조군연구는 연구하려는 위험요인과 관련된 질환을 가진 사람도 제외하여야 함.

예) 아스피린 복용과 심근경색증과의 관계에 대한 연구에서, 만성관절염이나 소화성 궤양 환자는 아스피린을 복용하였을 가능성이 높으므로 대조군으로서의 자격이 없다.

- 대조군의 정의(Definition of Controls)

비교성(comparability)이 높아야 한다.

그러나 일반적으로 환자군과 대조군이 완벽한 비교성을 갖추기는 어렵다. 이러한 문제점은 분석 시에 부분적으로 보완할 수 있다.

대조군의 정의

- 대조군의 출처(Sources of Controls)

□ hospital control : 가장 흔히 사용

장점:

첫째, 대상자를 쉽게 파악할 수 있으며 충분한 표본수를 쉽게 모집할 수 있다.

둘째, 병이 없는 정상인에 비해 과거에 대한 기억이 더 분명하다.

셋째, 특정한 병원을 방문한 사람과 방문하지 않은 사람은 여러 가지 특성이 다를 수 있는데 이러한 점에서 환자군과의 비교성을 높일 수 있다.

넷째, 병원 입원환자는 건강인에 비하여 협조도가 높다.

단점: 이들이 건강인이 아니기 때문에 연구하려는 위험요인에 대한 노출율이 건강인과 차이가 날 수 있다.

대조군의 출처(Sources of Controls)

❖ community control:

- 병원중심 대조군에 비해 선정하는 데 좀 더 많은 노력이 필요하나 환자군과의 비교성은 더 높다.
- 환자군의 친구, 친척, 이웃 등을 대조군으로 선정하면 건강인이면서도 조사에 대한 협조도를 높일 수 있으며, 이외에 사회경제적 상태, 생활환경 등 여러 가지 면에서 환자군과의 비교성을 높일 수 있다.

환자군과 대조군 선정방법

□ 일반적으로 환자군은 선정할 수 있는 모집단의 규모가 제한되어 있기 때문에 전수를 조사하지만, 대조군은 모집단의 규모가 충분하기 때문에 확률표본을 추출하는 경우가 많다.

□ 대조군 추출방법

독립표본:

대응추출(matching): 환자군과 대조군의 비교성을 높이기 위하여 환자군의 특성을 고려하여 대조군을 선정하는 방법.

- 짝추출(pair matching)

- 도수대응추출(frequency matching)

짜추출

짜추출 방법

짜 번호	환자군	대조군
1	여자, 39세	여자, 39세
2	여자, 51세	여자, 51세
3	남자, 43세	남자, 43세
.	.	.
.	.	.
.	.	.
n	.	.

도수내응추출

도수대응추출

환자군의 성, 연령별 분포

연령	남	여
-20	20	30
21-40	30	40
41-60	50	30

대조군의 성, 연령별 분포

연령	남	여
-20	40	60
21-40	60	80
41-60	100	60

연구결과 해석 시 고려 사항

흔히 발생하는 편倚

1) 선택편倚

- 벅슨편倚(Berkson's bias)
- 선택생존으로 인한 편倚(bias due to selective survival)
- 오분류편倚

2) 정보편倚

- 노출에 대한 정보를 이미 질병이 발생한 사람을 대상으로 기억에 의존하여 수집하기 때문
- 흔히 발생하는 정보편倚:
 - 기억회상편倚
 - 오분류편倚



2. 임상시험 계획서 작성 (Developing a Protocol)

임상시험 계획서의 내용(1)

(Contents of a Protocol)

- 임상시험의 명칭 및 단계
- 임상시험의 실시기관명 및 주소
- 임상시험의 책임자, 담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명
- 임상시험용 의약품등을 관리하는 약사의 성명 및 직명
- 임상시험의 의뢰자명 및 주소
- 임상시험의 목적 및 배경
- 임상시험용 의약품등의 코드명이나 주성분의 일반명, 원료약품 및 그 분량, 제형 등
- 대상질환
- 피험자의 선정기준, 제외기준, 목표한 피험자의 수 및 그 근거
- 임상시험의 기간

임상시험 계획서의 내용(2)

(Contents of a Protocol)

- 임상시험의 방법(투여 · 사용량, 투여 · 사용방법, 투여 · 사용기간, 병용요법 등)
- 관찰항목 · 임상검사항목 및 관찰검사방법
- 예측 부작용 및 사용상의 주의사항
- 중지 · 탈락 기준
- 효과 평가기준, 평가방법 및 해석방법(통계분석방법)
- 부작용을 포함한 안전성의 평가기준, 평가방법 및 보고방법
- 피험자동의서 양식
- 피해자 보상에 대한 규약
- 임상시험후 피험자의 진료 및 치료기준
- 피험자의 안전보호에 관한 대책
- 그 밖에 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항

임상시험 계획서의 내용(3)

(Contents of a Protocol)

임상시험 계획서의 목차는 다음과 같다.

- 표지 (Title page)
- 요약 (Summary)
- Abstract (선택사항)
- 목차 (Table of contents)
- 서론 (Introduction)
- 목적 (Objectives)
- 임상시험 설계 (design)
- 무작위 배정 및 맹검 (Randomization and blinding)
- 피험자 선정 기준 (Subject selection)
- 피험자 모집 (Subject enrollment)
- 동의서 취득 (Informed consent)
- 스크리닝 절차 (Screening procedure)
- 피험자의 대체 (Replacement of subject)
- 치료방법 (Treatment)
- 병용약물 (Concomitant medication)
- 검사, 처치 및 관찰 항목 (activities and observations)
- 이상반응 (Adverse event)
- 자료 기록 방법 (Data recording instruction)
- 자료의 질 보증 (Data quality assurance)
- 분석 계획 (Analysis plan)
- 이익과 위험 (Risks and benefits)
- 참고문헌 (References)
- 부록 (Appendices)