

# 현재 국내임상시험에서 독립적 자료모니터링위원회의 필요성

강승호<sup>1</sup>

<sup>1</sup>연세대학교 응용통계학과

(2008년 10월 접수, 2008년 11월 채택)

## 요약

Adaptive Design은 임상시험 도중에 얻어진 자료에 대해 중간분석을 실시한 결과에 따라 임상시험의 중요한 요소들을 변경할 수 있도록 하는 디자인이다. 이러한 시험디자인이 치료적 확증 임상시험에 사용되는 경우, 중간분석은 임상시험에 참여하지 않은 전문가들로 구성된 독립적인 기구에 의하여 수행되어야 하며, 그렇지 않은 경우 bias(뒤틀림)를 유발시킬 수 있음을 여러 국제 가이드라인을 인용하여 지적할 것이다. 국제 가이드라인들은 중간분석의 독립적인 수행을 위하여 Independent Data Monitoring Committee(독립적 자료모니터링 위원회)를 둘 것을 권고하고 있다.

주요용어: 중간분석, 뒤틀림, 독립적 자료모니터링 위원회.

## 1. 서론

최근에 임상시험에 사용되는 디자인으로서 Adaptive Design에 대한 관심이 국내외에서 고조되고 있다 (Chow와 Chang, 2007; Chang, 2008). Adaptive Design에는 많은 종류가 있어서 본 논문에서 이를 다 언급하기에는 지면이 부족하지만, 크게 치료적 탐색 임상시험(exploratory clinical trial)에서 사용되는 디자인과 치료적 확증 임상시험(confirmatory clinical trial)에 사용되는 디자인으로 나눌 수 있다. 본 논문에서는 치료적 확증 임상시험(confirmatory clinical trial)의 수행에 사용되는 Adaptive Design의 필요한 조건에 대하여 논의하고자 한다. 그러므로 본 논문에서 언급하는 Adaptive Design으로는 Group Sequential Design과 Adaptive Seamless Phase II/III Designs 등을 예로 들 수 있다. Group Sequential Design은 미국 등에서 오래전부터 사용되었기 때문에 최근의 관심을 끄는 Adaptive Design은 아니라고 오해할 수도 있지만, Group Sequential Design 역시 Adaptive Design의 한 종류로 볼 수 있다 (Chang, 2008). Adaptive Design과 비슷한 방법으로는 protocol amendments를 통하여 임상시험의 주요 요소들을 변경하는 방법이 있는데, 이는 흔히 Adaptive Strategy라고 불리운다 (Wang과 Hung, 2008). Adaptive Design과 Adaptive Strategy의 차이는, Adaptive Design에서는 변경 가능한 것들이 사전에 정해지는 반면, Adaptive Strategy에서는 사전에 정해지지 않는다는 것이 큰 차이점이다 (Wang과 Hung, 2008). 본 논문에서의 논의는 Adaptive Design으로 한정한다.

Adaptive Design은 임상시험 도중에 얻어진 정보를 이용하여, 임상시험 도중에 임상시험의 중요한 요소들을 변경하고자 하는 디자인으로서, 적절히 사용한다면 대단히 효율적인 방법이 될 수 있다. 우리 인간은 과거에 축적된 경험으로부터 배운 지식을 토대로 끊임없이 새로운 결정을 내리는 adaptive한 삶

본 논문은 연세대학교 신입교원 연구정착금 지원 사업의 지원을 받아 수행된 연구임.

<sup>1</sup>(120-749) 서울 서대문구 성산로 262, 연세대학교 응용통계학과, 부교수. E-mail: seungho@yonsei.ac.kr

을 살아왔으므로, Adaptive Design이란 어떤 면에서 우리에게 매우 자연스러운 방법이다. Adaptive Design에서는 임상시험 도중에 축적된 정보를 분석해서 어떤 결정을 내려야하기 때문에 중간분석이 필수적이다. 중간분석(interim analysis)은 Group Sequential Design에서 사용되어 왔기 때문에, Group Sequential Design에만 적용되는 개념으로 생각하기 쉬우나, 중간분석은 Adaptive Design에서는 필수적인 요소이며, Adaptive Design에 대한 유럽가이드라인의 Executive Summary의 첫 문장은 다음과 같다 (CHMP, 2006).

“In some instances studies can be planned with a so-called adaptive design involving design modifications based on the results of an interim analysis.”

그러므로 본 논문에서는 언급하는 중간분석이란, Group Sequential Design을 포함하는 Adaptive Design에서 사용되는 것을 말하며, ICH E9 (1998)의 용어집에는 다음과 같이 정의되어 있다.

“Interim analysis: Any analysis intended to compare treatment arms with respect to efficacy or safety at any time prior to the formal completion of a trial.”

Adaptive Design에서는 임상시험 도중에 맹점을 해제시켜 중간분석을 실시한 후, 그 결과를 토대로 이후 임상시험을 진행함에 있어 중요한 요소들을 변경할지의 여부를 결정해야 한다. 국제가이드라인들과 관련 문헌에서는 중간분석을 임상시험에 참여하지 않은 제 3자가 실시할 것을 권고하고 있으며, 그러한 역할을 수행하는 기구로서 Independent Data Monitoring Committee(독립적 자료모니터링 위원회, 이하 IDMC)를 둘 것을 권고하고 있다 (ICH E9, 1998; CHMP, 2005; CHMP, 2006; Ellenberg 등, 2002).

본 논문에서는 여러 국제 가이드라인과 문헌들을 조사하여, 이러한 중간분석이 왜 IDMC와 같은 독립적인 기구에 의해서 이루어져야 하며, 그렇지 않을 경우, bias가 발생할 수 있다는 사실들을 정리할 것이다. 이러한 주제는 관련된 생물통계전문가들 사이에서 개인적인 대화로만 이루어져 왔으나, 이번 기회에 이러한 논의를 공론의 장으로 끌어내기를 희망한다.

본 논문은 다음처럼 기술되었다. 2절에서는 임상시험의 결과가 통계적으로 유의한 결과가 나오는 이유 4가지를 살펴보고, 실제로는 유의한 약효가 존재하지 않으나, 통계적으로 유의한 결과가 나올 수 있는 이유 3가지 중에 bias가 차지하는 위치를 살펴볼 것이다. 3절에서는 국제가이드라인과 관련 문헌을 통하여, Adaptive Design의 중간분석은, 임상시험에 참여하지 않은 전문가들로 구성된 독립적인 기구인 IDMC에 의하여 수행되어야 하며, 그렇지 않은 경우 bias를 유발시킬 수 있음을 살펴볼 것이다. 4절에서는 2결과 3결과에서 언급한 이유들 때문에 향후 한국의 임상시험이 발전되기 위해서는 반드시 IDMC의 구성 및 활성화가 필요하다는 점을 지적하였다.

## 2. 임상시험의 결과가 통계적으로 유의한 결과가 나오는 이유

임상시험에서 얻어진 결과가 통계적으로 유의한 경우, 이러한 결과가 발생하는 이유로는 다음의 4가지를 들 수 있다. 이 4가지 이유들을 열거하는 이유는, 임상시험 후에 얻어진 통계적으로 유의한 결과가 정말로 약효가 유의하여 얻어진 것이라고 확신하기 위해서는, 이 4가지를 분명히 이해하고 있어야 하기 때문이다. 본 논문에서는 4가지 이유 중, 특히 bias에 초점을 맞추어 기술하였다. 그 이유는 Adaptive Design에서 중간분석이 독립적인 전문가 그룹으로 이루어진 IDMC에 의하여 수행되지 않으면 bias가 발생할 개연성이 높아지기 때문이다. bias를 다루는데 어려운 점은 bias가 발생했는지 여부, 발생했다면 얼마나 존재하는지 수량화하기가 거의 불가능하다는 것이다. 그러므로 사전에 bias가 최소화되도록 최선을 다하는 것이 매우 중요하다.

**2.1. 자료가 실수로 잘못 되었거나 또는 고의로 조작하는 경우**

Good Clinical Practice (ICH E6, 1996)에서는 원본자료가 실수로 손실되거나, 고의적으로 조작하는 것을 방지하기 위하여, audit trail 장치를 도입할 것을 다음과 같이 요구하고 있다.

“When using electronic trial data handling and/or remote electronic trial data systems, the sponsor should: (c) Ensure that the systems are designed to permit data changes in such a way that the data changes are documented and that there is no deletion of entered data (i.e., maintain an audit trail).”

또한 Good Clinical Practice는 audit trail을 다음과 같이 정의하고 있다 (ICH E6, 1996).

“Audit trail: Documentation that allows reconstruction of the course of events.”

위의 내용들은, 임상시험에서 얻어진 자료에 최종분석 단계에서 data lock을 걸기 전까지 수정을 포함한 모든 과정이 문서화되어야 하며, 나중에 확인이 가능해야함을 의미하고 있다. 자료가 잘못되었다면 그 자료에 근거한 통계분석은 아무런 의미가 없어지기 때문이다.

**2.2. bias가 발생하는 경우**

bias란 ICH E9 (1998)에 의하면 다음처럼 정의되며, 또한 ICH E9에 기술된 많은 원칙들은 bias를 최소화하기 위함이며, bias가 발생할 수 있는 잠재적인 요소들을 찾아내어 제거하는 것이 매우 중요함을 다음처럼 강조하고 있다.

“Many of the principles delineated in this guidance deal with minimizing bias and maximizing precision. As used in this guidance, the term “bias” describes the systematic tendency of any factors associated with the design, conduct, analysis and interpretation of the results of clinical trials to make the estimate of a treatment deviate from its true value. It is important to identify potential sources of bias as completely as possible so that attempts to limit such bias may be made. The presence of bias may seriously compromise the ability to draw valid conclusions from clinical trials.”

예를 들면, 임상시험에서 무작위배정 (randomization)을 하는 것이나, 이중 맹검을 하는 것은 모두 bias를 최소화하기 위함이다. bias가 존재하면 임상시험으로부터 타당한 결론을 이끌어내는데 심각한 오류가 생길 수도 있다.

**2.3. 우연하게 통계적 유의성이 입증되는 경우**

자료가 잘못되지 않았고, bias가 없었다 하더라도, 약효가 없는 경우 (설명의 편익상 우월성 임상시험을 가정한다면 귀무가설이 참인 경우)에도 단순히 우연에 의하여, 임상시험 결과가 통계적으로 유의하게 해석될 수 있다. 통계학에서는 이러한 오류를 1종의 오류라고 부르며, 임상시험에서는 흔히 5%가 사용된다.

**2.4. 정말로 약효가 유의하게 존재하는 경우**

임상시험 후에 얻어진 자료가 통계적으로 유의한 결과가 나온 이유가 정말로 약효가 유의하게 존재하는 경우이다. 모든 조사 및 실험에 해당되는 말이지만, 특히 임상시험에서는, 임상시험 후에 얻어진 자료가

통계적으로 유의한 경우, 그 이유가 정말로 약효가 유의하게 있어서 그런 일이 발생했다고 확신할 수 있는 것이 중요하다. 즉, 자료가 실수로 잘못 되었거나 또는 고의로 조작되지 않아야 하며, 또한 bias가 없어야 한다. 이 두 조건이 만족되어야만 통계학은, 통계적으로 유의한 결과가 우연인지 아니면 정말로 약효가 있는 것인지를 확률적 모형을 사용하여 판단할 수 있게 되는 것이다.

### 3. Independent Data Monitoring Committee(독립적 자료모니터링 위원회: IDMC)

3절에서는 ICH E9과 유럽가이드라인 그리고 Ellenberg 책에 나온 내용들을 인용하여, Adaptive Design이 성공하기 위해서는 Independent Data Monitoring Committee와 같은, 그 임상시험으로부터 독립적인 전문가들로 구성된 위원회에서 중간분석을 수행해야 하며, 그렇지 않을 경우 bias가 발생할 수 있음을 지적할 것이다 (ICH E9, 1998; CHMP, 2005; CHMP, 2006; Ellenberg 등, 2002).

“An independent data monitoring committee may be used to review or to conduct the interim analysis of data arising from a group sequential design”

또한 ICH E9에서는 독립적 자료모니터링 위원회(independent data monitoring committee)에 대해 다음과 같이 설명하였다.

“An independent data monitoring committee that may be established by the sponsor to assess at intervals the progress of a clinical trial, the safety data, and the critical efficacy endpoints, and to recommend to the sponsor whether to continue, modify, or stop a trial”.

중간분석에 대해서는 다음과 같이 정의하고 설명하였다.

“An interim analysis is any analysis intended to compare treatment arms with respect to efficacy or safety at any time prior to formal completion of a trial. Because the number, methods, and consequences of these comparisons affect the interpretation of the trial, all interim analyses should be carefully planned in advance and described in the protocol.”

그리고 중간분석의 수행이 철저히 기밀로 진행되어야 한다고 강조하고 있다.

“The execution of an interim analysis should be a completely confidential process because unblinded data and results are potentially involved. All staff involved in the conduct of the trial should remain blind to the results of such analyses, because of the possibility that their attitudes to the trial will be modified and cause changes in the characteristics of patients to be recruited or biases in treatment comparisons. This principle may be applied to all investigator staff and to staff employed by the sponsor except for those who are directly involved in the execution of the interim analysis. Investigators should be informed only about the decision to continue or to discontinue the trial, or to implement modifications to trial procedures.”

임상시험에서 이중맹검을 사용하는 이유는, 임상시험 연구자가 각 환자들이 어떤 치료군에 배정 받았는지 알게 되면 bias를 일으킬 가능성이 있기 때문이다. 마찬가지로 중간분석에서 맹검이 해제된 자료들을 임상시험 연구자가 볼 수 있게 되면, bias를 일으킬 가능성이 생긴다. 중간분석을 하려면 맹검을 해

제하게 되어, 중간분석에 참여한 사람은 치료군의 약효가 대조군에 비하여 좋으면 얼마나 좋은지, 나쁘면 얼마나 나쁜지, 특정 환자 집단에서 더 효과가 좋은지 아니면 나쁜지 등을 모두 알게 된다. 이것이 바로 bias의 근원이 될 수 있으며, 구체적인 사례는 다음과 같다.

첫 번째는 임상시험 연구자들의 임상시험에 임하는 태도의 변화다. 중간분석의 결과는 아직 일부 자료만을 분석한 것이므로, 그 결과의 패턴이 끝까지 유지된다는 보장은 없다. 하지만 중간분석의 결과가 좋으면 (임상시험을 일찍 종료할 만큼 좋지는 않고) 남은 임상시험에서도 계속 좋을 것이라는 생각을 갖게 할 가능성이 있고, 반대로 중간분석의 결과가 안 좋으면 (임상시험을 일찍 종료할 만큼 나쁘지는 않고) 낙담해서 남은 임상시험을 소홀히 대할 가능성도 있다. 또한 active control을 사용하는 경우 대조약보다 효과가 좋지 않은 시험약을 사용하는 것을 꺼려할 가능성도 있다.

두 번째는 중간분석 전과 후의 환자 구성이 달라지는 경우이다. 중간분석에서 특정 환자 집단에서 약효가 아주 좋거나 아주 나쁘면, 중간분석 후에는 그 특정 집단을 더 많이 임상시험에 참여시키거나 또는 덜 참여하게 해서 bias가 발생할 수도 있다.

세 번째는 치료효과를 비교하는 과정에 bias가 발생할 수도 있다. 이는 임상시험에서 이중맹검을 사용하는 것과 같은 원리이다. 중간분석의 결과는 임상시험 연구자에게 어떤 방향으로든 영향을 미쳐서, 중간분석 이후의 치료효과를 비교하는 과정은 중간분석 이전의 치료효과를 비교하는 과정과 미세하지만 다를 가능성이 있다. 이러한 이유들로 인하여 중간분석의 실시는 철저히 기밀로 진행되어야 한다.

공중보건에 지대한 영향을 미치는 신약에 대한 임상시험의 경우에는, 안전성과 효능에 대한 비교를 모니터링하는 역할이 독립적 자료모니터링 위원회에 주어져야만 한다고 하고 있다.

“For many clinical trials of investigational products, especially those that have major public health significance, the responsibility for monitoring comparisons of efficacy and/or safety outcomes should be assigned to an external independent group, often called an independent data monitoring committee(IDMC), a data and safety monitoring board, or a data monitoring committee, whose responsibilities should be clearly described.”

“When a sponsor assumes the role of monitoring efficacy or safety comparisons and therefore has access to unblinded comparative information, particular care should be taken to protect the integrity of the trial and to manage and limit appropriately the sharing of information. The sponsor should ensure and document that the internal monitoring committee has complied with written standard operating procedures and that minutes of decisionmaking meetings, including records of interim results, are maintained.”

여기서는 제약회사가 모니터링 역할을 하는 경우에도, 다시 한 번 중간분석의 결과가 다른 연구자들에게 알려지지 말아야 함과 그렇게 하기 위해 표준작업지침서를 준수할 것을 강조하고 있다.

### 3.1. ICH E9

ICH E9 (1998)에는 중간분석과 Independent Data Monitoring Committee에 대한 설명이 3 개의 sub-section (3.4절 group sequential designs, 4.5절 interim analysis and early stopping, 4.6절 Role of independent data monitoring committee)에 등장한다. ICH E9에 언급된 중간분석과 Independent Data Monitoring Committee에 대한 설명은 Group Sequential Design에만 국한된다고 볼 수도 있지

만, Group Sequential Design이 Adaptive Design의 한 종류이므로, ICH E9에 나오는 내용은 본 논문에서 언급하고자 하는 Adaptive Design에 적용되어진다고 볼 수 있다. 본 절에서는 ICH E9 (1998)에서 관련된 내용의 원문을 소개할 것이다. ICH E9 (1998)은 중간분석의 독립성을 매우 강조하고 있으며, 중간분석의 독립성이 지켜지지 않을 경우 bias가 발생할 수 있음을 지적하고 있다.

“An IDMC(independent data monitoring committee) may be established by sponsor to assess at intervals the progress of a clinical trial, safety data, and critical efficacy variables and recommend to the sponsor whether to continue, modify or terminate a trial. The IDMC should have written operating procedures and maintain records of all its meetings, including interim results; these should be available for review when the trial is complete. **The independence of the IDMC is intended to control the sharing of important comparative information and to protect the integrity of the clinical trial from adverse impact resulting from access to trial information. The IDMC is a separate entity from an institutional review board(IRB) or an independent ethnics committee(IEC), and its composition should include clinical trial scientists knowledgeable in the appropriate disciplines, including statistics.**”

여기서 임상시험의 무결성을 보호하기 위하여 중간분석 결과의 세세한 정보가 알려지는 것을 막아야함을 재차 강조하고 있으며, 독립적 자료모니터링 위원회에는 관련분야 임상전문가 뿐만 아니라 통계학 전문가도 포함되어야함을 명백히 밝히고 있다. 독립자료모니터링 위원회를 두게 되면 제약회사와 식약청 이외에 제 3의 기관이 독립적으로 임상시험을 모니터링 하게 되는 것이므로, 임상시험 수준이 한 단계 격상하게 될 것이다. 그러므로 우리가 선진국 수준의 임상시험을 논의하고자 한다면, 독립자료모니터링 위원회에 대한 논의를 빼 놓을 수 없을 것이다.

통계학적 측면에서 살펴보면, 독립적 자료모니터링 위원회에 반드시 통계전문가가 포함되어야 한다는 것은, 중간분석시 고도의 통계적인 전문지식을 활용함을 의미하며, 독립적 자료모니터링 위원회가 활성화되면, 통계전문가에 대한 수요가 급증할 것으로 예상된다. 미국에서는 이미 이런 일이 발생했으며 (Ellenberg 등, 2002), 일본의 경우에도 한 임상시험에 두 개의 CRO를 두어, 하나의 CRO는 임상시험을 직접 수행하고, 다른 CRO에서는 독립적 자료모니터링 위원회 역할을 하는 경우가 있다고 한다. 그러므로 국내에서도 임상시험 관련 전문가들 사이에서 독립적 자료모니터링 위원회에 대한 논의를 공론화할 필요가 있다고 본다.

### 3.2. Data Monitoring Committee(자료모니터링 위원회)에 대한 유럽가이드라인

이제 유럽가이드라인 “Guideline on Data Monitoring Committees” (CHMP, 2002)를 살펴보도록 하겠다. 원문을 소개한 후 그 의미를 요약해 볼 것이다.

“A DMC might access unblinded treatment information of an ongoing trial. This implies the potential to introduce bias to future trial results. Thus transparency is important when it comes to the workflow and procedures used by the DMC. Operating procedures describing how the DMC works and how it communicates with other study participants (e.g. with the data centre or the sponsor) should be in place at the start of the trial. Such operating procedures should also describe how the integrity of the study with respect to preventing dissemination of unblinded study information is ensured.”

맹검이 해제된 자료에 접근할 수 있다는 것은 bias를 초래할 수 있음을 강조하고 있고, 맹검이 해제된 자료에 대한 정보가 다른 임상시험 연구자들에게 알려지지 않도록 하는 것이 중요하다고 강조하고 있다.

“If analyses of unblinded data are not prepared by a DMC member but a third party, the working procedures should clearly describe who performs these analyses and the measures foreseen to avoid dissemination of unblinded treatment information. This is especially critical if the analyses are performed by an employee of the study sponsor or a CRO in charge of data analysis at the end of the study. In such a situation, there might be concerns with respect to a possible personal conflict of interest or a possible dissemination (directly or indirectly) of unblinded study information to individuals responsible for the further conduct of the study or future analyses.”

이 역시 중간분석 과정에서 맹검이 해제된 자료에 대한 정보가 외부에 공개되는 것을 막는 것이 중요함을 강조하고 있다. 여기서 “conflict of interest”라는 용어는 임상시험의 결과가 자신의 어떤 경제적, 학문적 이해관계와 충돌하는 경우를 말한다. 예를 들어, 임상시험을 일찍 종료하는 것이 제약회사에 경제적 이득을 가져다 줄 수 있기 때문에, 제약회사는 중간분석에서 임상시험을 일찍 종료할 것을 주장할 수도 있다. 임상시험에 참여한 연구자 중에는, 중간분석 결과를 저명 학술지에 논문으로 내서 학문적 명성을 얻고자 임상시험을 일찍 종료할 것을 주장할 수도 있다. 임상시험 참여자 중에 그 제약회사의 주식을 가지고 있다면, 중간분석 결과가 주식에 영향을 미치므로, 이 또한 “conflict of interest”가 있는 상황이라고 볼 수 있다 (Ellenberg 등, 2002).

### 3.3. Adaptive Design에 대한 유럽 가이드라인

여기서는 Adaptive Design에 대한 유럽가이드라인 “Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design” (CHMP, 2006)을 살펴볼 것이다. 이 문서의 4.1.1 절의 제목은 “The importance of confidentiality of interim results”로서, 본 논문과 관련 깊은 내용을 소개한다.

“Assessment of results from clinical trials involves, amongst other issues, a full discussion of potential sources of bias. In trials that have had interim analyses, it is possible to assess patient demography and to estimate the size of the treatment effect from the data collected before, and after, the interim analysis and check these for consistency. Substantial discrepancies with respect to the types of patients recruited and / or results obtained will raise concern: it will be difficult to interpret the conclusions from the trial if it is suspected that the observed discrepancies are a consequences of (intentional or unintentional) dissemination of the interim results. This problem is usually of even greater importance in situations where treatments cannot be fully blinded or the assessment of results incorporates some subjective element.”

맹검이 해제된 자료에 정보가 의도적이든 비의도적이든 임상시험 연구자들에게 알려지면 bias가 유발될 수 있음을 강조하고 있다. 환자들의 인구학적 특징과 치료군의 약효가, 중간분석 전과 후에 크게 차이가 나는 경우에는, 그 차이에는 bias가 많이 포함되어 있을 가능성이 높아서 임상시험 결과가 해석이 어려울 수 있다.

“Although even substantial discrepancies in the estimated treatment effects could be

simply due to chance, and although most sponsors would plan careful procedures to minimize the risk of communication of interim results, it would always be difficult to convincingly demonstrate that no unblinded interim results have been released. Interim analyses, therefore, always introduce the possibility of damaging the integrity of a trial. To minimize these risks, three important issues need to be considered during the planning stage of the study: (i) is there a need to perform any interim analysis? (ii) is the number of interim analysis justified? and (iii) is the information flow carefully described and controlled? In general, interim data should be provided by an independent statistician to an independent decision-making committee (see Guideline on DMCs): sponsor involvement is discouraged.”

“Although even substantial discrepancies in the estimated treatment effects could be simply due to chance, and although most sponsors would plan careful procedures to minimize the risk of communication of interim results, it would always be difficult to convincingly demonstrate that no unblinded interim results have been released. Interim analyses, therefore, always introduce the possibility of damaging the integrity of a trial. To minimize these risks, three important issues need to be considered during the planning stage of the study: (i) is there a need to perform any interim analysis? (ii) is the number of interim analysis justified? and (iii) is the information flow carefully described and controlled? In general, interim data should be provided by an independent statistician to an independent decision-making committee (see Guideline on DMCs): sponsor involvement is discouraged.”

### 3.4. Ellenberg 등 (2002)의 책

Ellenberg 등 (2002)가 쓴 “Data monitoring committees in clinical trials: A practical perspective”는 Data monitoring committees의 실제적인 측면에 대한 여러 중요한 내용을 다룬 책이다. 다음은 그 책 (Ellenberg 등, 2002)의 내용 중 일부를 요약한 것이다.

“임상시험에 참여하는 연구자들, 제약회사 또는 임상시험에 참여하는 환자들, 임상시험이 진행됨에 따라 임상시험 결과의 경향성을 알게 되면 이는 이후의 임상시험의 진행에 영향을 미칠 수 있으며, 따라서 임상시험 결과의 타당성에도 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어 중간분석의 결과가 임상시험에 참여하는 연구자들의 기대에 못 미치는 경우, 그 이후부터 이 전과는 다른 임상적 조건을 갖는 환자들을 더 많이 모집 할 수도 있다. 이렇게 되면 중간분석 실시 이전과 이후에 모집된 환자가 상당히 이질적인 그룹이 될 가능성이 높으며, 이로 인해 bias가 발생하여, 임상시험 결과의 타당성에 영향을 미칠 수 있다.

또 다른 예로 임상시험에 참여하는 연구자들이나 제약회사는 그 임상시험의 결과에 대해 경제적인 이해를 가지고 있거나 또는 좋은 결과를 내고자 하는 과학적인 이해관계를 가지게 되는 경우가 많다. 이러한 이해관계를 가진 사람들이 중간분석 결과에 대한 세세한 정보를 알게 되면 임상시험의 무결성을 크게 떨어뜨리는 조치를 취할 가능성이 있다. 예를 들어, 중간분석 결과 미리 지정된 주평가변수에서는 별로 효과가 크지 않고, 부평가변수에서 효과가 매우 크게 나타난 중간분석 결과를 제약회사가 알게 된다면, 그 제약회사는 주평가변수와 부평가변수를 바꾸고 싶은 유혹을 느낄 것이다.

이러한 문제점들을 해결할 가장 자연스러운 방법은, 그 임상시험에는 참여하지 않으며, 임

상시험의 결과에 아무런 이해관계가 없으며, 동시에 임상시험의 디자인, 수행, 자료 분석에 전문적인 지식을 가진 사람들로 구성된 위원회에, 중간분석을 맡기는 것이다. 이러한 위원회가 바로 독립적 자료모니터링 위원회(Independent Data monitoring committee)인 것이다.”

#### 4. 결론

저자가 아는 한 현재까지 국내 제약회사가 수행하는 치료적 확증 임상시험에서 독립적 자료모니터링 위원회(Independent Data Monitoring Committee)를 운영한 사례가 없는 것으로 알고 있다. 그 이유는 인식 부족, 전문가 부족, 재정적인 문제 등 여러 가지가 있을 것으로 추측된다. 이처럼 독립적 자료모니터링 위원회가 없는 상태에서, Adaptive Design을 사용하게 되면, 그 임상시험을 시작한 제약회사가 중간분석을 할 수 밖에 없는 상황이 될 것이고, 이는 3절에서 여러 번 지적하였듯이 bias를 초래할 가능성이 높아진다. 여기서 문제는 그 bias의 크기가 얼마나 되는지 수량화하기 대단히 어렵다는 점이다. 이렇게 bias가 발생하면, 2절에서 지적한 바와 같이, 임상시험 후에 얻어진 유의한 결과가, bias에 의한 것인지, 정말로 약효에 의한 것인지 판단하기 어려워진다. 즉 최종적으로 얻은 자료에서 순수한 약의 효과와 bias를 통계학적으로 분리해내는 일이 어려워진다.

Adaptive Design으로부터 타당한 결론을 이끌어내기 위해서는 bias가 발생하지 않도록 매우 주의를 기울여야 하지만, 독립적 자료모니터링 위원회(Independent Data Monitoring Committee)를 두고 잘 시행한다면 매우 훌륭한 디자인이라고 생각한다. 그런 면에서 볼 때, 독립적 자료모니터링 위원회를 만들고, 제약회사와 독립적으로 운용될 수 있도록 관련 전문가들끼리의 논의의 활성화가 시급하다고 본다. 또한 독립적 자료모니터링 위원회에는 반드시 생물통계전문가를 둘 것을 권고하고 있다 (ICH E9, 1998). 그러므로 독립적 자료모니터링 위원회가 활성화되면, 생물통계전문가에 대한 새로운 수요를 창출하게 되어 통계학 발전 및 응용에 기여할 것이다. 우리나라와 가까운 일본의 경우 이미 많은 임상시험에서 독립적 자료모니터링 위원회를 두고 있다. 일본에서는 생물통계전문가를 양성할 수 있는 대학이 대역섯 군데 밖에 없고, 이는 일본 생물통계전문가들이 학연으로 매우 밀접하게 연관되어 있음을 의미한다. 그런 어려움에도 불구하고 일본이 독립적 자료모니터링 위원회를 운영하고 있다는 점은 우리에게 시사하는 바가 크다. 즉, 우리도 관련전문가 그룹, 제약회사, 식약청이 힘을 합치면 단기간 안에 독립적 자료모니터링 위원회를 운영할 수 있다고 생각한다. 독립적 자료모니터링 위원회를 두게 되면, 단기적으로는 제약회사에게 비용과 시간을 요구하게 되어 부담이 될 수 있지만, 장기적으로 보면 임상시험 결과에 대한 객관성 및 신뢰성을 확보할 수 있게 되고, Adaptive Design과 같은 더 발전된 디자인을 사용할 수 있게 되어 궁극적으로는 제약회사에게도 이득이 될 것이다.

위에서 Adaptive Design 수행에 필요한 조건으로 독립적 자료모니터링 위원회를 언급하였지만, 그 외에도 여러 조건들이 더 만족되어야만 한다. 대표적인 예가 clinical data management를 선진국 수준으로 끌어올려야 한다. 2절에서 언급하였듯이 자료가 잘못되면 이후 모든 통계적 분석이 무의미하기 때문이다. 또한 bias는 중간분석에서만 발생할 수 있는 것이 아니므로, 임상시험의 디자인, 수행, 분석, 해석의 전 과정에서 bias가 발생하지 않도록 세심한 주의를 기울여야 한다.

본 논문에서는 치료적 확증 임상시험에 사용되는 Adaptive Design에 대해서만 언급하였다. 하지만 치료적 탐색 임상시험에 사용되는 Adaptive Design에 대해서도 같은 원리가 적용된다. 즉 치료적 탐색 임상시험에 사용되는 Adaptive Design에서도 bias가 발생하지 않도록 하는 것은 여전히 중요하다. 그러므로 중간분석은 독립적인 제 3자가 맡아야 한다.

**참고문헌**

- Chang, M. (2008). *Adaptive Design Theory and Implementation Using SAS and R*, Chapman & Hall/CRC, New York.
- CHMP (2005). Guideline on Data Monitoring Committees.
- CHMP (2006). Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials with planned with an adaptive design.
- Chow, S. C. and Chang, M. (2007). *Adaptive Design Methods in Clinical Trials*, Chapman & Hall/CRC, New York.
- Ellenberg, S. S., Fleming, T. R. and DeMets, D. L. (2002). *Data Monitoring Committees in Clinical Trials: A Practical Perspective*, John Wiley & Sons, New York.
- ICH E6 (1996). International Conference on Harmonization Tripartite Guideline for Good Clinical Practice.
- ICH E9 (1998). Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials.
- Wang, S. J. and Hung, J. (2008). Adaptive Designs in Drug Development, ISBS short course note.

# The Necessity of Independent Data Monitoring Committee in Domestic Clinical Trials

Seung-Ho Kang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Applied Statistics, Yonsei University

(Received October 2008; accepted November 2008)

---

## Abstract

In adaptive designs important components of clinical trials may be changed based on the results of interim analysis. Several international guidelines point out that such interim analysis should be performed by independent experts who do not participate in clinical trials when adaptive designs are used in therapeutic confirmatory clinical trials, and if not, it may cause bias. The international guidelines recommend the establishment of independent data monitoring committee for conducting interim analysis independently.

Keywords: Interim analysis, bias, independent data monitoring committee.

---

---

This work is supported by research grant for new faculties in Yonsei University.

<sup>1</sup>Associate Professor, Department of Applied Statistics, Yonsei University, 262 Seongsanno Seodaemun-ku, Seoul 120-749, Korea. E-mail: seungho@yonsei.ac.kr