



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

보건학 석사학위논문

적응적 임상시험에 대한 고찰과  
한국에서의 적응적 임상시험  
적용과 발전을 위한 제안

2016년 2월

서울대학교 대학원  
보건학과 보건학전공  
양 송 이

## 국문 초록

신약 개발에 대한 관심과 연구현황은 한국뿐만 아니라 전 세계적으로 의학 및 보건학 분야에서 매우 두드러지게 나타나고 있다. 따라서 보다 효과적인 임상시험을 통하여 시험하고자 하는 임상시험약 또는 치료법의 안전성(safety)과 유효성(efficacy)을 보다 적은 비용과 짧은 시간 내에 입증하여 성공적인 임상시험(clinical trial)으로 이끌어 내기 위하여 통계적, 규제적, 윤리적인 측면에서 많은 연구자들이 노력하고 있다. 지난 2000년대 초반에 미국 식품의약국(United States Food and Drug Administration, 이하 FDA)에서는 신약개발에 있어서 제약 업계에서 계획 준비 중인 의약품의 개발을 위하여 도움을 줄 수 있는 임상시험의 최상경로계획(Critical Path Initiative, 이하 CPI)을 총 76가지의 초기 프로젝트로 총 6개의 광범위한 주제를 개요 서술한 임상시험의 최상경로기회 목록(Critical Path Opportunities List)을 발표하였다. 이 발표로 인하여 적응적 임상시험(adaptive clinical trial) 또는 유연한 임상시험(flexible clinical trial)이 제안되었는데, 이는 임상시험의 중간 분석을 통하여 획득 되어진 정보를 바탕으로 그 임상시험의 한 가지 이상의 명시된 방향의 수정을 가능하게 하는 새로운 방법으로 신약개발의 성공 확률을 증가시킬 뿐만 아니라, 신약 개발의 시간을 감소시킨다고 주장하였다. 이후 이러한 적응적 임상시험에 대한 연구는 활발하게 진행되고 있는 실정이다. 본 연구에서는 적응적 임상시험의 현 상황과 이해를 돕기 위하여 적응적 임상시험의 선행연구의 현황과 적응적 임상시험의 특징과 종류에 대하여 설명하였다. 이에 더 나아가 미국 및 유럽연합 국가에서 설계한 적응적 임상시험의 총 4가지 사례에 대하여 체계적인 고찰을 실시하였다. 총 4가지 사례를 통하여 적응적 임상시험의 장점과 단점/한계점을 결과적으로 도출하였고, 장점으로는 적응적 임상시험은 기존의 전통적인 임상시험(traditional clinical trial)과 비교/대조하여 임상시험에 소요되는 시간을 단축시키고 경제적인 비용을 줄이며 보다 적은 표본 크기(sample size)에 더 높은 검정력(power)으

로 더 나은 연구 결과를 제시하는 데에 큰 의의를 두었다. 하지만 적응적 임상시험의 단점/한계점으로는 적응적 임상시험 사용에 있어서 기존의 임상시험 보다 통계학적, 규제적 및 기술적인 발전과 연구가 더 필요함을 제안하였고, 유효성(efficacy) 결과 도출 및 비효과적인 약물군 및 치료군에 대한 연구의 제한이 있었으며 일반화에 대한 오류 가능성을 배제할 수 없었다. 그리고 본 논문에서는 이러한 결과를 바탕으로 한국에서 적응적 임상시험 사용 시에 어떻게 적절하고 체계적으로 적용해야함을 함께 제시하였다.

.....  
주요어: 적응적 임상시험, 유연한 임상시험, 임상시험, 복합 연구,

적응적 무작위배정, 조기 중단, 안전성, 유효성

학 번: 2013-21879

# 목 차

<b>제1장 서론</b> .....	<b>1</b>
제1절 도입 .....	1
1. 적응적 임상시험에 대한 정의 .....	1
2. 적응적 임상시험에 대한 연구현황 .....	2
3. 적응적 임상시험에 대한 연구 필요성 .....	4
4. 적응적 임상시험에 대한 연구 목적 .....	5
5. 논문의 구성 .....	6
제2절 배경 .....	6
1. 적응적 임상시험의 특징 .....	6
2. 적응적 임상시험의 선행연구 .....	7
제3절 연구방법 .....	11
1. 연구의 요약 .....	11
2. 연구 디자인 내용 .....	12
3. 연구 가설의 설정 .....	13
<b>제2장 본론</b> .....	<b>14</b>
제1절 적응적 임상시험의 분류와 종류 .....	14
1. 적응적 임상시험의 의미상 분류 .....	14
2. 적응적 임상시험의 절차상 분류 .....	15
3. 적응적 임상시험의 종류 .....	16
제2절 적응적 임상시험에 대한 고찰 .....	19
1. 적응적 임상시험 사례 .....	19

2.적응적 임상시험 사례들의 고찰 .....	19
3.적응적 임상시험 사례들의 고찰 결과 분석 .....	35
<b>제3장 결론 .....</b>	<b>40</b>
제1절 연구의 요약 .....	40
제2절 연구의의.....	40
제3절 한계점 .....	41
제4절 향후 연구 방향 .....	41
참고 문헌 .....	43
Abstract .....	53

## 표 목차

<표 1> .....	47
<표 2> .....	49
<표 3> .....	50
<표 4> .....	51
<표 5> .....	52

## 그림 목차

<그림 1> .....	46
<그림 2> .....	46
<그림 3> .....	46
<그림 4> .....	48

# 제1장 서론

## 제1절 도입

### 1. 적응적 임상시험에 대한 정의

신약 개발에 대한 관심은 한국의 의학 및 보건학 분야에서 매우 두드러지게 나타나고 있다. 이에 따라서 신약개발에 필요한 임상시험의 연구 또한 필수 불가결한 것이 되었다. 임상시험을 통하여 그 임상시험약 혹은 치료법의 안전성(safety)과 유효성(efficacy)을 입증함으로써 각 국가를 비롯하여 제약 회사 및 임상시험수탁기관(Clinical Research Organization, 이하 CRO)에서는 임상시험에 필요한 시간과 자본을 위하여 최대한의 노력을 쏟는 것이다. 하지만 최근 들어서 미국 및 유럽연합 국가에서는 임상시험 진행에 있어서 상대적으로 긴 시간과 많은 자본의 투입이 반드시 임상시험약의 안전성과 유효성을 입증하는 데에 필수적인 요소가 아니라는 의견에 목소리를 높이고 있다. 뿐만 아니라 많은 임상시험 결과 및 임상시험과 관련된 연구에서도 이 의견을 뒷받침 하고 있다. Woodcock의 언급에 의하면 신약개발에 있어서 낮은 성공률에는 여러 가지 이유가 있다고 말한다. 우선 첫 번째로 규제적인 허가에 필요한 비용이 증가 추세에 있는 것이다. 이 때문에 미국 식품의약국(United States Food and Drug Administration, 이하 FDA)에서는 2000년대 초반에 신약개발에 있어서 제약 업계에서 계획 준비 중인 의약품의 과학적인 도전을 위하여 도움을 줄 수 있는 임상시험의 최상경로계획(Critical Path Initiative, 이하 CPI)을 발표하였다. 그리고 2006년에 미국 식품의약국(FDA)에서는 총 76가지의 초기 프로젝트를 총 6개의 광범위한 주제로 개요 서술한 임상시험의 최상경로기회 목록(Critical Path Opportunities List)을 발표하였다. 이를 통하여 빠른 속도의 생물학의 발견과 이에 반해서 비교적 더딘 속도의 치료적 개발의 한계성을 극복하고, 보다 집약적이고 경제적인 임상시험에 대한 제안을 하였다. 이는 최상경로 기회목록에서 개요 서술한 총 76가지의 초기 프로젝트를 통하여 임상시험 진행에 있어서 과거 경험들과 축적



된 정보들이 적응적 임상시험(adaptive clinical design)의 사용을 제안하는 것이었다. 이때부터 미국 및 영국에서는 임상시험의 유연성과 유효성을 위하여 적응적 임상시험에 대한 관심이 증대 되었고, 이에 대한 사용이 적극 권장 되었다. 또한 적응적 임상시험의 사용이 신약개발의 성공 확률을 증가시킬 뿐만 아니라 신약개발의 시간을 감소시킨다고 주장하고 있다.

(Chow&Corey, 2011)

그렇다면 적응적 임상시험이란 무엇일까? Ossorio&Ferrero(2013)는 적응적 임상시험(adaptive clinical trial)이란 유연한 임상시험(flexible clinical trial)이라고도 알려져 있으며, 이는 임상시험의 중간 분석을 통하여 획득 되어진 정보를 바탕으로 그 임상시험의 한 가지 이상의 명시 된 방향의 수정을 허용하는 임상시험이라고 정의하고 있다. 여기서 말하는 명시 된 방향이란, 표본 크기, 시험 기간, 연구 대상 피험자 배정, 치료군의 수 또는 연구의 중단 등이 있다. 다시 설명하자면, 임상시험 진행 도중에 어떠한 문제점이 발생하였고, 그 문제점을 보완할 수 있는 B라는 계획이 있다면 기존의 A라는 계획은 B라는 계획에 의해 수정 될 수 있는 것이다. 이렇게 임상시험을 진행하면서 계획을 수정함으로써 임상시험의 목적 달성을 위한 성공률을 더욱 높이는 것이다.

## 2. 적응적 임상시험에 대한 연구현황

적응적 임상시험에 대한 연구현황은 아래와 같이 지난 20년간의 적응적 임상시험에 대한 체계적인 고찰, 임상시험 및 방법론적인 연구 결과를 통하여 적응적 임상시험에 대한 연구가 시간이 지날수록 점점 더 활발하게 이루어짐을 파악할 수 있다. 먼저 코크란(cochrane) 문헌 검색을 통하여 아래와 같은 결과가 검토되었다. 주요어를 적응적 임상시험(adaptive clinical trial)으로, 설정하고 기간을 1996년부터 2006년으로 설정한 후 검색 된 연구는 총 124개로 코크란 리뷰가 2개, 임상시험이 116개, 방법론적인 연구가 5개로 나왔다. 그리고 설정 기간을 2007년부터 2015년으로 변경 한 후 검색 된 연구는 총 680개로 코크란 리뷰가 7개, 임상시험이 666개, 방법론적인 연구가 6개, 메타분

석에 의한 리뷰가 1개로 나왔다. 이를 통하여 지난 20년간, 10년 간격으로 적응적 임상시험과 관련 된 연구 수가 거의 7배가 증가되고, 이 중 임상시험에 대한 연구가 약 5배로 가장 많이 증가됨을 알 수 있었다. 그리고 pubmed 문헌 검색을 통하여 아래와 같은 결과가 도출되었다. 코크란과 마찬가지로 주요어를 적응적 임상시험(adaptive clinical trial)으로 설정하고 기간을 1996년부터 2006년으로 설정한 후 검색 된 연구는 총 293개, 설정 기간을 2007년부터 2015년으로 변경 한 후 검색 된 연구는 총 972개로, 연도별로 살펴보자면 2007년에는 72개, 2008년에는 66개, 2009년에는 78개, 2010년에는 99개, 2011년에는 134개, 2012년에는 150개, 2013년에는 128개, 2014년에는 154개, 2015년에는 91개의 연구 수가 결과적으로 나옴으로써 2010년에서 2011년 사이에 35.4%의 연구 결과가 최고로 증가함에 따라 2010년 2월 미국 식품의약국(FDA)에서 적응적 임상시험에 대한 가이드스(guidance) 초안을 유포한 시점에 적응적 임상시험에 대한 관심이 증대되고 비교적 더 활발한 연구가 시행되었음을 간접적으로 시사할 수 있었다. 또한 구글 학술검색 문헌 검색을 통하여 아래와 같은 결과가 도출되었다. 이 또한 마찬가지로 주요어를 적응적 임상시험(adaptive clinical trial)으로 설정하고 1996년부터 2006년으로 기간 설정한 것은 총 18,500개, 2007년부터 2015년까지 기간 설정한 것은 총 40,300개로 지난 20년간, 10년을 간격으로 적응적 임상시험에 대한 연구가 약 2배 넘게 증가함을 파악할 수 있었다. 이에 대한 증가율을 도식화한 그래프를 그림1, 그림2, 그림3을 통하여 한 눈에 쉽게 살펴 볼 수 있다.

적응적 임상시험에 대한 관심은 제약업계 및 통계적인 방면과 규제를 담당하는 기관 등 여러 방면의 전문가들 사이에서도 크게 증가 되고 있다. 이는 다음에서 제시하는 적응적 임상시험에 대한 연구현황에서 쉽게 살펴 볼 수 있다. 위의 적응적 임상시험에 대한 정의 부분에서 잠깐 언급하였듯이 미국 식품의약국(FDA)에서는 2000년대부터 적응적 임상시험에 대한 집중적인 연구를 계속적으로 유지하고 있다. 또한 유럽연합 국가에서도 적응적 임상시험에 대한 지지와 연구를 계속해 나가고 있다. Lang(2011)에서는 미국과 유럽연합 국가에서는 적응적 임상시험이 거의 일반적인 습관이 되어버렸고, 이

때문에 미국과 유럽연합 국가의 임상시험에 관한 규제 권한을 지휘하는 전문가들은 적응적 임상시험 방법에 대한 확고한 위치와 풍부한 경험을 가지고 있다고 설명한다.

또한 Kairalla et al(2012)과 Gallo et al(2006)에서는 적응적 임상시험 워킹그룹(Adaptive Design Working Group, 이하 AD Working Group)이 2005년에 결성 되었고, 이 워킹그룹은 본래 미국 연구제약 공업협회(Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 이하 PhRMA)가 후원하였으나 현재는 약품 정보협회(Drug Information Association)에서 후원하고 있는 연구모임으로 적응적 임상시험의 이득과 발전 시켜야 하는 부분을 사실에 기반으로 평가함으로써 적응적 임상시험의 광범위한 사용과 적응적 임상시험의 규제적인 승인을 조성/발전시키고, 이를 가능하게 하면서 임상적인 발전에 기여한다고 언급하고 있다.

뿐만 아니라 Lang(2011)은 유럽연합 국가 및 미국의 제약업계에서는 피험자의 모집 수가 비교적 적게 필요하고 임상부분에서 개발적인 시간 소모가 훨씬 감소하는 적응적 임상시험을 사용하여 신약 개발 및 백신 개발 부분에서 많은 혜택을 보았다고 언급하고 있다. 이처럼 적응적 임상시험의 연구현황은 미국 및 유럽연합 국가에서 계속적으로 유지하고 있는 실정이다.

### 3. 적응적 임상시험에 대한 연구 필요성

기존의 임상시험이 신약개발에 있어서 한국을 비롯하여 전 세계적으로 높은 성공률을 가져다 준 것은 사실이다. 또한 효과적으로 잘 설계 된 기존의 임상시험은 의학적인 치료법 개발에 큰 도움을 주었다. 하지만 Brown et al(2009)은 이러한 기존의 임상시험에서는 때때로 여러 가지의 한계점이 있다고 주장하고 있다. 먼저 기존의 임상시험의 경우에는 확실한 개입, 차이의 고수 또는 소모, 혹은 시험약의 다양한 복용량을 비롯하여 각각의 필요에 의한 개입에 맞춘 개인적인 선호를 담당하는 복잡한 보건 의학 및 의료 개입에서 오는 혜택/이득을 평가하는 면이 상대적으로 부족하다고 설명한다. 그리고 기존의 임상시험은 임상시험을 진행하면서 얻을 수 있는 축적 된 정보들이

표본 크기나 피험자 할당 조정 또는 연구 가설 수정에 사용 되는 것을 사실상 불가능하게 한다고 언급하였다. 이에 따라서 기존의 임상시험의 대체 가능한 적응적 임상시험(adaptive clinical design)에 대한 연구자들의 관심은 증대 될 뿐만 아니라, 빠른 속도로 증가되고 있는 생물의학 발견에 더불어, 본 적응적 임상시험의 올바른 적용과 발전을 위한 고찰의 필요성이 대두되고 있는 실정이다.

#### 4. 적응적 임상시험에 대한 연구 목적

현재까지 살펴 본 내용으로 적응적 임상시험에 대한 연구는 학술적, 통계적, 규제적인 방안을 비롯하여 제약업계 뿐만 아니라 국가적으로도 활발하게 진행되고 있다. 그렇다면 본 논문에서 저자가 연구하려는 목적은 무엇이 있을까? 저자는 두 가지의 목적을 본 논문에서 설명하고자 하며 동시에 이 두 가지의 목적은 현재까지 제공 된 연구들과 다르게 차별적으로 한국에서의 적응적 임상시험의 적용과 발전을 위한 제안으로 강조하고자 한다.

먼저 두 가지의 목적과 동시에 차별성은 다음과 같다. 첫 째로는 임상시험의 발전을 위한 적응적 임상시험의 특징 및 종류와 선행연구들의 체계적인 고찰이다. 이를 통하여 저자는 현재 적응적 임상시험의 상황과 이해를 독자들에게 더욱 쉽게 알리고자 한다. 둘째로는 미국 및 유럽연합 국가에서 실시한 적응적 임상시험에 대한 실제의 체계적인 고찰이다. 이 체계적인 고찰을 통하여 기존의 전통적인 임상시험(traditional clinical trial)과 비교/대조한 적응적 임상시험의 장점과 단점/한계점을 시사하고, 이를 바탕으로 미국 및 유럽연합 국가에서의 적응적 임상시험을 한국의 임상시험에서 어떻게 효과적으로 적용하고 발전할 수 있는지를 제안 하고자 한다.

한국에서의 신약개발/치료법 및 임상시험의 발전의 속도는 빠르게 증가하고 있다. 이는 지리적으로 한국이 아시아의 중심에 있을 뿐만 아니라 의약 및 의료분야에서 높은 질을 보장하고 있으며 이러한 높은 질의 의료기관들이 구성된 임상시험 참여 기관들의 밀집이 상대적으로 조밀하게 분포하고 있기 때문에 임상시험을 실시하기에 굉장히 좋은 조건을 가졌다고 할 수 있다. 따

라서 보다 유연하고 효과적인 임상시험 기반이 되는 구조를 가진 적응적 임상시험에 대한 제안은 필수 불가결한 것이며 이에 대한 올바른 적용이 기대되는 것이다. 이에 저자는 본 논문을 통하여 미국 및 유럽연합 국가에서 사용되고 있는 적응적 임상시험에 대한 체계적인 고찰을 진행하면서 한국에서의 적응적 임상시험의 적용과 발전을 위한 제안을 하고자 하는 것이다.

## 5. 논문의 구성

본 논문의 구성은 다음과 같다. 제2절에서는 적응적 임상시험의 배경에 대하여 설명하면서 적응적 임상시험의 특징을 정리하고 적응적 임상시험의 선행연구에 대하여 살펴본다. 제3절에서는 본 연구의 연구방법에 대하여, 제2장 본론에서는 본 연구의 목적인 적응적 임상시험의 종류를 분석하고, 이를 바탕으로 미국 및 유럽연합 국가에서 설계한 적응적 임상시험에 대한 체계적인 고찰의 실증 분석을 적응적 임상시험의 장점과 단점/한계점으로 분류하여 기술하였다. 제3장 결론에서는 체계적인 고찰을 통한 연구 결과를 간단히 설명하고, 의의와 한계점 및 향후 연구 방향에 대하여 논의하였다.

## 제2절 배경

### 1. 적응적 임상시험의 특징

적응적 임상시험은 연구자가 임상시험의 시작 초기에 그의 잘못된 가정을 수정할 수 있고 시작 단계에서부터 가장 잘 설계되어진 임상시험 디자인을 만들 수 있도록 도움을 받을 수 있으며 새롭게 얻어진 정보를 임상시험에 사용할 수 있을 뿐만 아니라 임상시험의 긍정적인 혹은 부정적인 결과에 대한 문제 해결을 신속하게 처리할 수 있다(Chow&Corey,2011). 이렇게 함으로써 임상시험 개발에 소비되는 시간을 단축할 뿐만 아니라, 임상시험 진행에 필요한 시간도 단축할 수 있는 것이다(Chow&Corey,2011). 따라서 적응적 임상시험은 일반적인 임상시험이 가지고 있지 않은 유연성(flexibility)과 효율성(efficiency) 및 편리성(feasibility)을 가지고 있다. 하지만 임상시험 중간에 변

경/수정이 가능한 적응적 임상시험은 처음 설계 될 때의 임상시험 그 자체의 타당성(validity)과 통일성(integrity)을 반드시 유지해야 한다. 이 때문에 통계적인 방법과 규제적인 방법에서의 중요성을 간과 할 수 없다. Goozner(2012)에 의하면 의뢰사가 중간 분석을 통하여 임상시험 계획서를 변경하게 될 때 제 1형 오류나 긍정 오류를 범할 수 있는 잠재적인 편향을 고려하지 않을 수가 없다고 언급한다. 또한 이 부분은 미국 식품 의약국이나 미국 국가 관리 당국에서도 간과할 수 없는 문제이기도 하다. 뿐만 아니라 Chow&Chang(2008)은 임상시험 또는 임상시험의 통계적인 측면에서 적응적 임상시험에 의한 수정이 적용될 때 데이터 수집 시 편향이 일어나서 목표 표본 수에 대한 변경이 일어나므로, 이는 결국 시험하고자 하는 가설과 해당하는 통계적인 시험과의 불일치 또는 모순이 발생할 수 있다고 한다. 즉 이러한 불일치 또는 모순은 결과적으로 시험하고자 하는 약 또는 치료법의 통계적인 추론의 정확성과 신뢰도에 영향을 줄 뿐만 아니라 시험하고자 하는 약 또는 치료법의 비 편향성에 영향을 주고 올바른 평가를 위한 알맞은 통계적인 방법론을 생물통계학자들이 개발 하는 데에 어려움을 준다.

이러한 적응적 임상시험의 특징들을 바탕으로 현재까지 미국 및 유럽연합 국가 등에서의 적응적 임상시험의 선행연구는 지속적으로 진행되고 있다. 다음으로 적응적 임상시험의 선행연구는 어떠한 것들이 있는지 조금 더 자세히 살펴보도록 하자.

## 2. 적응적 임상시험의 선행연구

지난 20년간부터 현재까지 적응적 임상시험의 선행연구는 활발하게 이루어지고 있다. 선행연구를 지속적으로 진행하면서 적응적 임상시험이 그의 유연성, 효율성 그리고 편리성을 가질 수 있도록 하고, 임상시험 자체의 타당성과 통일성을 유지하여 통계적이고 규제적인 측면의 고려사항을 보다 효과적으로 해결 할 수 있도록 연구하는 것이다. 그렇다면 적응적 임상시험의 선행연구에 대하여 좀 더 자세히 살펴보도록 하자.

먼저 적응적 임상시험이라는 것 자체가 확실한 절차와 방법이 정해진 것은

아니다. 임상시험 진행이 비교적 활발하게 진행되고 있는 국가에서라도 적응적 임상시험은 아직 활발하게 연구 진행 중인 새롭고 혁신적인 또 다른 임상시험의 제안이라고도 할 수 있겠다. Elsäßer et al(2014)은 제안하는 적응적 임상시험 설계 자체가 비 표준적이고 이에 세부적인 적용을 설명하고 있지만 또 그 것을 계획하고 지휘하고 해석하는 데에 참여하는 제약회사나 임상시험 및 제약 산업계의 규제 기관은 경험이 제한되어 있으므로 규제 기관과의 초기 대응이 중요하다고 언급하고 있다. 이러한 이유로 규제 기관의 선행 연구가 다음과 같이 활발히 진행되고 있다.

2007년에 유럽 의약품 감독국(Europe Medicines Agency, 이하 EMA)에서 출판한 적응적 임상시험으로 설계 된 확증적인 임상시험 단계에서의 방법론적인 문제를 충분히 숙고하는 감상문(Reflection Paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials Planned with an Adaptive Design)에서는 유럽 의약품 감독국이 의약품 개발자들에게 형식적인 절차로서의 과학적인 조언(Scientific Advice, 이하 SA)과 프로토콜 조언(Protocol Advice, 이하 PA)을 제공하여 주로 확증적인 임상시험 단계(confirmatory setting)에서의 적응적 임상시험 활용을 중점적으로 설명한다고 말한다(Elsäßer et al, 2014). Elsäßer et al(2014)은 이 감상문에서는 ICH(International Conference on Harmonization) E9의 가이드라인 문서에서 설명하고 있는 임상시험의 통계적인 원칙이 적응적 임상시험에도 똑같이 적용되어야 한다고 강조하고 있다. 그리고 제 1형 오류의 통제를 비롯하여 시험하고자 하는 적응증의 효과에 대한 정확한 추론과 신뢰간격은 반드시 요구되는 조건임을 강조하면서 각각 다른 임상시험 시험 절차에서 나온 결과의 일관성을 평가하는 방법도 사전적으로 계획되어야 한다고 설명한다. 뿐만 아니라 이 감상문에서는 중간 분석도 정당화 되어야 한다고 언급하는데, 이는 중간 분석 결과가 임상시험 도중에 도출되지 않으면서 계속 진행되고 있는 임상시험의 통합성을 보호하기 위해서는 임상시험 의뢰사와 독립 된 통계학자가 이상적으로 지휘하고 이를 임상시험 의뢰사와 독립 된 위원회에 분석 된 결과를 제공하는 것을 원칙으로 하는 것을 강조한다고 말하고 있다.

2010년 2월 미국 식품의약국(FDA)에서는 적응적 임상시험에 대한 가이드스(guidance) 초안을 유포하여, 앞서 설명한 유럽 의약품 감독국과는 조금 다르게 임상시험의 초기 단계에서의 적응적 임상시험 적용을 주로 설명하지만, 이 외에도 확증적 임상시험 절차에서의 적용 가능한 적응적 임상시험의 종류들을 잘 이해된(well understood) 임상시험과 의뢰사와 규제 기관의 적응적 임상시험에 대한 경험 부족으로 인한 덜 이해된(less well understood) 임상시험으로 나뉘어 설명하고 있다(Elsäßer et al, 2014). Elsäßer et al(2014)은 미국 식품의약국에서 유포한 적응적 임상시험에 대한 가이드스 또한 유럽 의약품 감독국에서 출판한 적응적 임상시험으로 설계된 확증적인 임상시험 단계에서의 방법론적인 문제를 충분히 숙고하는 감상문(Reflection Paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials Planned with an Adaptive Design)에서 강조한 제 1형 오류의 통제가 확증적 임상시험에서 반드시 고려되어야 하는 주된 통계적인 관심거리라고 언급하였고 중간 분석된 결과가 임상시험을 진행하는 연구자 및 임상시험 진행자들에게 노출되어 이로 인하여 발생 할 수 있는 가동상의 편향을 주의하여 임상시험 자체의 통합성이 유지되어야 함을 강조한다고 설명한다. 즉 유럽 의약품 감독국(EMA)과 미국 식품의약국(FDA)에서는 적응적 임상시험에서의 비슷한 맥락에 대하여 연구하고 있는 것이다.

적응적 임상시험을 진행하면서 그 것을 설계하고 진행하는 과정에서 보여지는 사실적인 묘사가 담긴 시뮬레이션 형태의 모의 적응적 임상시험이 필요하다. 이를 통하여 적응적 임상시험을 적용하는 것이 더욱 효과적이고 편리하기 때문이다. 이와 관련된 선행연구는 다음과 같이 ADAPT-IT(Adaptive Designs Accelerating Promising Trials Into Treatments) 프로젝트와 베이시안 디자인(bayesian design)이 있다.

미국 국립 보건원(Natioanl Institute of Health, 이하 NIH)과 미국 식품의약국(FDA)의 지원을 받으면서 미국의 미시간 대학교(University of Michigan), 사우스캐롤라이나 의학 대학교(Medical University of South Carolina)와 베리 컨설턴트(Berry Consultants, LLC)의 여러 학문 분야에 걸



친 팀이 실제 확증적 단계의 임상시험(confirmatory phase trial)에서 적응적 임상시험의 방법을 어떻게 적용시켜서 실행하는지를 연구하고 있는 적응적 임상시험의 증가를 촉망하는(Adaptive Designs Accelerating Promising Trials Into Treatments, 이하 ADAPT-IT)프로젝트는 확증적 임상시험 단계에서의 가장 잠재 가능성이 있는 가치인 적응적 임상시험 적용 방법을 확인하고 양적으로 특징을 묘사할 뿐만 아니라 이러한 혁신적인 계획들을 시도하기 위해 노력을 아끼지 않는 주요 이해 관계자들의 열정과 고려사항을 이끌어 내고 이해하는 데에 대단히 중요한 목적을 둔다(Connor et al, 2015; William et al, 2012). 이 프로젝트는 주로 신경 응급 치료법의 개발에 적응적 임상시험을 평가한다. 예를 들자면 무작위 배정, 다기관 3상, 고혈당으로 인한 급성 허혈성 뇌졸중 환자에서의 정맥 인슐린 주사로 인한 혈당 조절과 피하 인슐린 주사로 인한 혈당 조절을 비교하는 임상시험(The Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort, 이하 SHINE)에서 반응에 의한 적응적 무작위배정(response-adaptive randomization)과 무익 분석(futility analysis), 초기 성공 중단 분석(early success stopping analysis)을 적용한 적응적 임상시험을 진행하고 있으며, 이 프로젝트는 임상시험 전문가들로 구성된 팀의 의견과 상호작용이 포함 된 적응적 임상시험의 연구를 계속해서 진행하고 있다(Legocki et al, 2015; Connor et al, 2015).

베이시안 디자인(bayesian design)은 베이시안(bayesian) 원칙을 사용한 적응적 임상시험으로 추론의 자연적인 것에 대한 전제/가정과 치료 효과 증거의 통계적인 강조를 기초로 하는 것이 기존의 임상시험과 다르다는 것을 강조하는데 목적을 두고 활발히 연구 중에 있다. 더 자세하게 설명하자면 베이시안 디자인에서는 제 1형 및 제 2형 오류 및 신뢰 구간 등의 기초가 되는 가설적으로 반복되는 연구에서 나온 결과의 추론과 같은 특징들 대신 과학적인 추론을 바탕으로 정리한 논리의 특징적인 일관성에 중점을 두고 임상시험이 진행 되면서 축적되는 데이터로 인한 정보 변경의 불확실성을 강조하고 있는 것이다. 베이시안의 원칙으로 보면 치료법에 대한 모든 정보가 뒤에 포함되어 있고 실질적으로 연구에서 데이터가 만들어 지는 그 시점에는

어떠한 정보도 추가하지 않는다. 이로써 베이시안 디자인은 초기 중도나 관찰되는 치료의 효과들에 근거한 치료법 배치 방법과 후분배의 사용과 같은 다양한 방법의 임상시험 디자인을 효율적으로 사용할 수 있는 것이다(Lai et al, 2012).

결과적으로 현재 연구되고 있는 ADAPT-IT 프로젝트나 베이시안 디자인은 적응적 임상시험에 대한 적용이 기존의 임상시험과 어떠한 식으로 다르게 진행되고 분석되는지와 또 그에 대한 효과가 얼마나 큰지를 보여주고 있다.

### 제3절 연구방법

#### 1. 연구의 요약

본 연구는 적응적 임상시험(adaptive clinical trial)의 종류에 대하여 설명하고 이들이 미국 및 유럽 연합국가에서 어떻게 사용되었는지를 파악하며 이러한 적응적 임상시험에 대한 실증 분석을 통하여 고찰 되어진 결과를 한국에서 어떻게 적용하여 발전하는지를 제안하고자 한다.

본 연구에서는 다음과 같이 체계적인 고찰의 문헌 검색이 실시되었다. 먼저 코크란 라이브러리(cochrane library)를 통하여 제목, 초록, 주요어를 ‘adaptive [OR] flexible [AND] clinical trial [OR] clinical design’ 으로 설정하고 기간을 1996년부터 2015년까지로 설정하였다. 이렇게 설정된 연구 결과 수는 코크란 리뷰가 총 1229개, 기타 리뷰가 221개, 임상시험이 1119개 그리고 방법론적인 연구가 총 1580개이었다. 그리고 구글 학술(google scholar) 검색에서는 주요어를 ‘adaptive clinical trial’ 로 설정한 후 기간 설정을 1996년부터 2015년까지 설정한 후, 총 58,800개의 연구 결과가 나왔다. 뿐만 아니라 pubmed 검색에서는 주요어를 ‘(((adaptive) OR flexible) AND clinical trial) OR clinical design’ 으로 설정 한 후 기간 설정을 1996년부터 2015년까지로 임상시험 및 리뷰, 전문, 사람 대상으로 제한을 설정하였다. 이에 총 89,968개의 연구 결과 수가 나왔다. 이렇게 나온 연구 결과를 토대로 기존의 전통적인 임상시험(traditional clinical trial)과 적응적 임상시험(adaptive clinical trial)의 임상시험 방법과 결과의 비교/대조가 가능한 임상시험 연구

들을 바탕으로 체계적인 고찰을 실시하였고 이 밖에 적응적 임상시험의 특징, 종류, 연구현황 및 선행연구들을 파악할 수 있는 임상시험 연구 및 체계적인 고찰 연구들의 체계적인 검토를 실시하였다.

## 2. 연구 디자인 내용

본 연구는 적응적 임상시험과 관련 된 연구 내용들을 바탕으로 질적 평가의 체계적인 고찰 연구로 진행 되었다. 주로 임상시험이 활발하게 진행되고 있는 미국 및 유럽연합 국가에서 진행 된 연구 내용들을 바탕으로 먼저 적응적 임상시험의 종류를 파악하였다. 적응적 임상시험의 종류는 크게 의미상으로 총 3가지의 적응 방법으로 다음과 같이 전향적 적응(prospective adaptation), 동시발생 적응(concurrent/ad hoc adaptation), 후향적 적응(retrospective adaptation)으로 분류된다. 이렇게 의미상으로 분류되어진 임상시험의 3가지 종류는 각각 세분화된 적응적 임상시험의 종류들로 구성된다. 뿐만 아니라 적응적 임상시험의 종류는 크게 임상시험의 절차별로 총 3가지의 연구 방법으로 다음과 같이 탐색적 연구(exploratory study), 확증적 연구(confirmatory study), 탐색적 연구와 확증적 연구가 합쳐진 복합 연구(combined study)로 분류된다. 이 또한 앞서 설명한 의미상으로 분류되어 세분화 된 적응적 임상시험 종류와 비슷하게 각각 세분화된 적응적 임상시험의 종류들로 구성된다. 저자는 이렇게 의미상/절차별로 분류되어진 적응적 임상시험의 종류들과 더 나아가 세분화 된 적응적 임상시험의 종류들을 정의하고 적용 방법을 제시하면서 그의 특성을 바탕으로 체계적인 분석으로 설명하고자 하였다. 그리고 분석 되어진 임상시험 종류들 중에서 미국 및 유럽연합 국가에서 설계 된 적응적 임상시험의 사례를 제시한 연구들을 바탕으로 이 연구들이 선택한 적응적 요소의 특징이 기존의 전통적인 임상시험(traditional clinical trial)과 어떻게 다른지 파악하고, 그 임상시험에 선택된 적응적 요소가 어떻게 효과적으로 적용되었는지를 파악하는 동시에 기존의 임상시험과 적응적 임상시험의 결과를 비교/대조하며, 이를 바탕으로 적응적 임상시험의 장점과 단점/한계점을 체계적으로 고찰하여 미국 및 유럽연합 국가에 비해

비교적 적응적 임상시험에 대한 이해가 부족한 한국의 임상시험 설계에 적응적 임상시험을 올바른 적용을 제안하고 이에 한국의 적응적 임상시험 발전을 제안하고자 한다.

### 3. 연구 가설의 설정

본 연구는 미국 및 유럽연합 국가에서의 적응적 임상시험에 대한 체계적인 고찰을 통하여 한국에서의 적응적 임상시험을 어떻게 적용하고 이에 발전을 제안하는지를 제시하였다. 실제로 미국 식품의약국(FDA)에서는 2010년 2월에 적응적 임상시험이 제약 산업계 쪽에서 널리 사용됨을 권장하기 위하여 적응적 임상시험을 위한 가이드라인 초안을 발표하면서 적응적 임상시험이 임상적인 발전의 성공 확률을 높여줄 뿐만 아니라 임상시험으로 소요되는 시간을 비롯하여 임상적인 발전의 소요 시간을 단축 시켜 줄 것이라고 설명하였다(Chow&Corey,2011). 또한 적응적 임상시험의 증가를 촉망하는 ADAPT-IT(Adaptive Designs Accelerating Promising Trials Into Treatments)프로젝트를 사용하여 진행한 무작위 배정, 다기관 3상, 고혈당으로 인한 급성 허혈성 뇌졸중 환자에서의 정맥 인슐린 주사로 인한 혈당 조절과 피하 인슐린 주사로 인한 혈당 조절을 비교하는 임상시험(The Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort, 이하 SHINE)이 기존의 임상시험 보다 낮은 평균 표본 크기와 약간 더 높은 검정력(power)을 나타내는 경향이 결과적으로 분석됨으로써 적응적 임상시험의 사용이 기존의 임상시험이 가지는 검정력(power)은 비교적 더 높으면서 표본 크기는 더 작게 하여 더욱 효과적인 임상시험을 진행 할 수 있음을 결과적으로 시사한다(Connor et al, 2015). 따라서 본 연구에서 체계적으로 고찰된 적응적 임상시험 사례들은 기존의 임상시험 보다 더욱 높은 성공률과 단축된 연구 시간을 바탕으로 더 높은 검정력(power)과 효과적으로 연구에 필요한 최소한의 표본 크기를 나타내지만 이 밖에 통계적이고 규범적이고 기술적인 면에서 한계점으로 다가와 이러한 적응적 임상시험의 장점과 단점/한계점들이 한국에서의 적응적 임상시험의 적용과 발전에 유의하게 영향을 미칠 것이다.

## 제2장 본론

### 제1절 적응적 임상시험의 분류와 종류

#### 1. 적응적 임상시험의 의미상 분류

적응적 임상시험의 종류는 크게 의미상으로 총 3가지로 다음과 같이 전향적 적응(prospective adaptation), 동시발생 적응(concurrent/ad hoc adaptation), 후향적 적응(retrospective adaptation)으로 분류된다. 먼저 전향적 적응(prospective adaptation)은 설계에 의한 적응(by design adaptation)이라고도 명칭 하는데, 사실 기존의 통계적인 계획이 바탕이 되어 전향적으로 계획된 적응법이라면 이 적응법이 의미하는 것 보다는 그렇게 유연한 성질을 지니지 않을 것이라고 설명한다(Chow&Corey, 2011). 그리고 Chow&Chang(2008)은 전향적 적응은 임상시험 계획서로 인한 실행이고, 이는 적응적 무작위배정(adaptive randomization), 안전성으로 인한 초기 임상시험 중단(stopping a trial early due to safety), 중간 분석에서의 무익과 유효성 판단(futility or efficacy at interim analysis), 실패자의 탈락(dropping the loser) 및 표본 크기 재평가(sample size re-estimation) 등을 포함한다고 설명한다. 반면에 동시발생 적응(concurrent/ad hoc adaptation)을 보면 임상시험 계획서가 변경되는 것은 임상시험의 실재를 반영하는 것으로써 이는 연구자로 하여금 연구 중에 시험하고자 하는 치료법의 임상적인 효과성을 확인하게 함으로써 임상시험의 유연성을 증가 시킬 수 있다고 설명한다(Chow&Corey, 2011). 그리고 Chow&Chang(2008)는 동시발생 적응은 임상시험 진행 도중에 변경이나 수정이 이루어지는 것이고, 주로 임상시험 계획서의 변경으로 인하여 실행되며, 이 적응법은 선정/제외 기준의 수정(modification in inclusion/exclusion criteria), 기준, 처방 및 투약 계획과 치료기간의 평가 가능함(evaluability criteria, dose/regimen and treatment duration), 임상시험 가설 또는/그리고 최종 목적의 변경(changes in hypotheses and/or study endpoints) 등을 포함한다고 설명한다. 후향적 적응

(retrospective adaptation)은 본 임상시험의 타당성(Validity)와 통일성(integrity)을 해치지 않는 범위 내에서 임상시험 데이터 분석을 위한 가장 적합한 통계적인 방법을 발전시키는 데에 주로 적용된다(Chow&Corey, 2011). Chow&Chang(2008)은 후향적 적응은 주로 데이터 잠금(data lock) 및 눈가림 해제(unblinding of treatment codes) 전에 통계적인 계획을 수정 및 변경 하는 것이고 규제적인 검토자의 의견 일치로 실행된다고 설명한다.

<표 1>은 현재까지 제시된 적응적 임상시험의 의미상의 분류에 대하여 정의와 적응적 임상시험 종류에 대하여 한 눈에 살펴 볼 수 있다.

## 2. 적응적 임상시험 절차상의 분류

적응적 임상시험의 종류는 크게 임상시험의 절차별로 총 3가지의 연구 방법으로 다음과 같이 탐색적 연구(exploratory study), 확증적 연구(confirmatory study), 탐색적 연구와 확증적 연구가 합쳐진 복합 연구(combined study)로 분류된다. Ossorio et al(2013)과 Kairalla et al(2012)은 적응적 임상시험은 탐색적 연구(exploratory study) 혹은 학습 단계(learning stage)에서 가장 흔하게 사용되는데, 이는 탐색적 연구 자체가 신약 개발 및 치료법 개발을 위한 초기 단계의 임상시험이기 때문이므로 시험약의 독성(toxicity)과 유효성(efficacy)을 더욱 효과적이고 유연하게 살펴 볼 수 있고 생체 표지자(bio-marker) 반응에 대한 파악이 가능하기 때문이라고 설명한다. 뿐만 아니라 초기 임상시험 단계이므로 규제적인 기관의 통제를 받을 가능성도 낮기 때문에 적응적 임상시험에서 우려하는 제 1형 및 2형 오류에 대한 통제가 조금 덜 강조 된다고 하겠다. 발달 단계상으로 더 후기의 임상시험으로 탐색적 연구와 확증적 연구가 합쳐진 복합 연구(combined study)가 다루어지는데, 이 연구 중 임상시험의 1상 및 2상이 합쳐진 단계가 최근 들어 사용 선호도가 높아진 경우인데, 이는 연구가 두 가지의 초기 임상시험 단계를 포함하고 있기 때문에 비교적 적은 수의 피험자를 상대로 신약의 독성과 유효성을 파악 한 후에 결과가 중간 분석되어, 이 결과를 바탕으로 더 많은 수의 피험자를 상대로 신약 및 새로운 치료법의 안전성을 동시에 살펴

볼 수 있기 때문이다. 이 밖에 임상시험의 2b상 및 3상이 합쳐진 단계도 복합 연구에 포함된다(Ossorio et al, 2013; Hung et al, 2006). 복합 연구의 경우 두 가지 단계의 임상시험을 동시에 실시함으로써 시간 및 비용적인 면에서 선호도가 높은 연구 절차라고 고려되는 것이다. 이러한 복합 연구에서 더 후기의 임상시험으로 확증적 연구(confirmatory study)가 있는데, 이는 확인을 하는 임상시험 단계로 적응적 무작위 배정 디자인(adaptive randomization design), 그룹 순차 디자인(group sequential design), 표본 크기 재평가 디자인(sample size re-estimation design) 또는 그룹 순차 디자인(group sequential design)과 표본 크기 재평가 디자인(sample size re-estimation design)을 포함한 복합 디자인을 포함한다(Kairalla et al, 2012).

그림 4는 적응적 임상시험의 절차상의 분류와 종류를 한 눈에 살펴 볼 수 있다.

### 3. 적응적 임상시험의 종류

다음으로 위에서 살펴 본 적응적 임상시험의 의미상/절차상 분류에서 나누어진 임상시험의 여러 가지 종류들에 대하여 간단히 살펴보도록 하자.

#### 1) 적응적 무작위배정 디자인(adaptive randomization design)

적응적 무작위배정 디자인은 임상시험의 성공 확률을 높이기 위하여 치료군 배정의 다양하고 동일하지 않은 확률을 수정할 수 있도록 하는 설계이고 주로 치료군에 의한 적응적 무작위배정(treatment-adaptive randomization)과 균형 잡힌 공변량(covariance)을 가진 치료군을 포함할 수 있는 더 높은 확률을 제공하는 공변량에 의한 적응적 무작위배정(covariate-adaptive randomization)과 치료군의 결과를 파악하고 이 결과를 바탕으로 무작위 배정 확률을 변경하도록 하는 반응에 의한 적응적 무작위배정(response-adaptive randomization)을 포함한다. 하지만 본 디자인은 초기에 참여한 피험자의 반응에 의하여 파악된 정보를 바탕으로 변경/수정 될 수 있는 설계이므로 비교적 피험자 수가 작거나 임상시험 기간이 짧은 설계에서 자주 사용된다.

(Kairalla et al, 2012; Chow&Chang, 2008)

## 2) 그룹 순차 디자인(group sequential design)

그룹 순차 디자인은 제 1형 오류를 통제하며 진행 된 중간 분석 통하여 제시된 임상시험 결과의 안전성 및 그 임상시험의 결과가 임상적으로 유의할 것인지 아닌지의 결과를 바탕으로 기존의 임상시험에서 계획된 기간보다 이르게 임상시험을 중단하거나 추가적인 적응(adaptation)법을 사용하여 설계를 변형시키는 디자인이고, 이를 조기 중단(early stopping)이라고도 일컫는다. 이 때 중간 분석의 결과는 반드시 임상시험을 조기 중단을 실시할 만큼 중요한 결과이어야 한다. 또한 그룹 순차 디자인의 경우 중간 분석 자체가 순차적으로 모집되는 피험자의 데이터에서 나온 것을 바탕으로 진행되기 때문에 한 번에 피험자 그룹을 모집하여 데이터 결과를 만드는 공중 보건 분야보다는 임상 의약 시험 분야에서 빈번하게 사용되고 있다.

(Chow&Chang, 2008; Brown et al, 2009)

## 3) 표본 크기 재평가 디자인(sample size re-estimation design)

표본 크기 재평가 디자인은 중간 분석을 통한 데이터를 바탕으로 표본 크기 수정 및 표본 크기 재평가를 허용하는 디자인이며 이러한 수정 및 재평가는 치료 효과의 크기, 조건부의 권한 또는/그리고 재현 확률의 기준을 기본으로 눈가림 및 눈가림 해제 임상시험 모두에게 적용될 수 있다. 이 디자인의 경우 기존의 임상시험에서 표본의 크기가 작은 채로 중간 분석되어 표본 크기 수정 및 표본 크기 재평가를 허용한다면 이는 통계적으로 유의한 결과물이 아니므로 편향적이 될 수 있으므로 주의해야 한다.

(Chow&Chang, 2008)

## 4) 실패자 탈락 디자인(drop-the-loser design)

실패자 탈락 디자인은 임상시험에서 하위 치료군의 탈락을 허용하고 추가적인 치료군을 추가 시키도록 허용하며 가장 효과적인 치료군을 골라내는 디자인(pick-the-winner design)이라고도 명칭 한다. 실제로 하위군 탈락 디자인의 경우 신약 개발 임상시험에서 신약의 적정 투여량이 확실하지 않은 2상 단계에서 유용하게 적용된다. 하지만 이 디자인의 경우 하위군 탈락의 기준과 결론이 굉장히 중요한 역할을 하고 탈락된 하위군의 데이터에서 용량 반



응에 관한 유용한 정보가 있을 수 있음을 고려해야 한다. 하위군 탈락 디자인은 두 단계로 이루어지는데 첫 번째 단계에서 제시된 결과를 바탕으로 하위군을 탈락 시키고 두 번째 단계에서 상위군의 임상시험을 진행하여 결과를 이끌어 내는 것이다. 이 때문에 하위군 탈락이 이루어지는 첫 번째 단계에서는 임상시험의 결론을 이끌어 낼 수 없다.

(Chow&Chang, 2008)

#### 5) 적응적 용량 결과 디자인(adaptive dose finding design)

적응적 용량 결과 디자인은 용량 증가(dose escalation)이라고도 일컫는데, 이 디자인은 임상시험의 다음 단계에서의 필요한 용량을 결정하기 위하여 최소 유효 선량(minimum effective dose, 이하 MED) 그리고/또는 최대 내량(maximum tolerable dose, 이하 MTD)을 파악하고 용량의 독성과 효과를 찾아내기 위하여 초기 임상시험에서 주로 적용된다. 이 디자인은 앞서 적응적 선행연구에서 설명한 베이시안 디자인(bayesian design)과 함께 결합한 연속 재평가 방법(continual re-assessment method, 이하 CRM)로 종종 사용된다.

(Chow&Chang, 2008; Ossorio et al, 2013)

#### 6) 적응적 연속 2/3상 디자인(adaptive seamless phase II/III design)

적응적 연속 2/3상 디자인은 기존의 임상시험 2상과 3상을 중간에 끊어짐 없이 연속하여 하나의 시험으로 설계하는 디자인으로 치료제의 유효성 분석에서는 적응적 임상시험이 적용되기 전/후에 모집된 피험자에게서 나온 모든 데이터를 사용하여 최종적으로 결과 분석한다. 그리고 본 임상시험 설계는 치료제의 독성(toxicity)과 치료제의 비효과성 또는 심각한 부작용 초래가 고려가 된다면 2상에서 임상시험 절차를 중단할 수가 있다. 또한 본 디자인은 앞서 설명한 절차상으로 분류된 적응적 임상시험의 탐색적 연구(exploratory study)와 확증적 연구(confirmatory study)가 합쳐진 복합 연구(combined study)에 포함되고 보통 2상인 탐색적 연구에서는 신뢰 간격(confidential interval)에 대한 연구에 중점을 두는 반면에 3상인 확증적 연구에서는 임상시험 결과의 검정력(power)을 파악하는 데에 집중한다.

(Chow&Chang, 2008, Lu et al, 2011)

## 제2절 적응적 임상시험에 대한 고찰

### 1. 적응적 임상시험 사례

본론의 제1절에서 살펴 본 적응적 임상시험의 분류와 종류는 의미상 및 임상시험 절차상으로 그 범위가 매우 방대하였다. 실질적으로 앞서 설명한 적응적 임상시험의 종류 5가지는 적응적 임상시험의 모든 종류가 다 포함되었다고 할 수 없다. 그리고 실제 적응적 임상시험에서는 이러한 종류들이 2가지 이상 혼합되어 사용되는 복잡한 상황을 제시하기도 한다. 그만큼 적응적 임상시험의 범위는 생각보다 넓고 자세하며, 이 때문에 적응적 임상시험이 적용된 사례들을 바탕으로 어떠한 적응법이 사용되었고 어떻게 적용되었는지 체계적으로 고찰할 필요가 있다. 다음으로는 적응적 임상시험이 비교적 널리 사용되고 있는 미국 및 유럽 연합 국가에서 사용된 사례들을 총 6가지의 맥락으로 체계적으로 분석하고자 한다. 본 체계적인 고찰에서 분석된 6가지의 맥락은 다음과 같다. 먼저 연구에서 사용된 적응적 임상시험의 주요한 특징을 기존의 임상시험과 비교/대조하고, 연구에서 사용된 적응적 임상시험의 종류를 제시한다. 그리고 사용된 적응적 임상시험이 어떻게 효과적으로 적용되었는지를 파악하고 이를 바탕으로 기존의 임상시험의 결과와 비교/대조한다. 마지막으로 사례에서 제시된 적응적 임상시험의 장점과 단점/한계점을 시사하고 결론으로 도출한다.

### 2. 적응적 임상시험 사례들의 고찰

#### 1) 사례1

본 사례에서는 임상시험의 1상과 2상이 합쳐진 복합 연구(combined study)로 진행되었다. 적응적 디자인을 적용하지 않은 기존의 임상시험은 1상에서는 신약의 투여용량(dose finding)을 결정하고 2상에서는 신약의 증량투여(dose expansion)를 결정하는데, 이 두 가지 결과의 조사가 순차적으로 따로 진행

되는 것이 원칙이다. 따라서 같은 신약이라고 하더라도 두 임상시험 단계에서 조사된 결과들이 통계적 및 임상적인 결정을 위한 공유가 어렵다고 볼 수 있다. 예를 들어 동일한 용량의 신약을 조사함에 있어서 1상에서 신약의 유효성에 대한 결과가 도출되었다고 하더라도 이 결과가 2상에서 신약의 유효성의 결과에 거의 아무런 영향을 끼치지 않는 것이다. 뿐만 아니라 두 가지의 임상시험이 따로 진행됨에 따라서 피험자 모집에 있어서 더 많은 시간이 소모되고 1상 및 2상에 모집되는 피험자가 다른 특징을 가지면서 편향된 추론이 야기 될 수도 있다. 마지막으로 기존의 임상시험으로 디자인 된 1상 및 2상 임상시험은 각기 다른 두 가지의 임상시험 계획서를 사용하여 임상시험을 진행하여야 하므로 연구자가 두 가지 임상시험 계획서를 따로 검토하고 결과적인 정보의 검토를 각기 따로 진행하여야 하므로 시간적인 소모와 경제적인 낭비가 불가피 한 것이다. 이에 임상시험의 1상과 2상의 진행에 있어서 중간에 끊어짐이 없는 연속적인 새로운 임상시험에 대한 필요성을 고려하게 되었고, 이로써 본 사례에서 제시한 1상과 2상의 복합 연구(combined study)가 제시 된 것이다. 본 사례에서 적용된 적응적 임상시험은 신약의 투여 선량 증가량(dose escalation), 투여 선량 결정량(dose graduation), 적응적 무작위 배정 디자인(adaptive randomization), 조기 중단(early stopping)이다. 이렇게 적용 된 적응적 임상시험은 앞서 설명한 기존의 임상시험과는 다르게 1상에서 조사 된 안전성과 유효성의 기준을 바탕으로 투여 선량 결정량(dose graduation)에 통과된 피험자 군은 곧바로 2상에서 무작위 배정 과정을 거치면서 대조군과 비교된다. 즉 1상과 2상의 임상시험 진행에 있어서 중간에 끊어짐이 없는 것이다. 그리고 2상 임상시험의 개시가 반드시 1상 임상시험의 종료 시점에서 실시되는 것이 아니라 1상의 투여용량(dose-finding) 결정과 2상의 무작위 배정(randomization)이 동시에 진행 되는 것이다. 뿐만 아니라 조사 된 결과를 바탕으로 뒤의 추론(posterior inference)이 사용되어 1상과 2상에서 도출 된 결과가 본 임상시험의 통계적이고 임상적인 결론을 내릴 때에 효과적으로 공유 될 수 있도록 디자인을 설정하였다.

그렇다면 어떻게 적응적 임상시험이 진행되었는지 절차상/통계상으로 더

자세히 살펴보도록 하겠다. 먼저 본 임상시험의 1상에서는 시험하고자 하는 약의 최대 내량(maximum tolerated dose, 이하 MTD)을 파악하고자 한다. 수정된 독성 확률 간격(modified toxicity probability interval, 이하 mTPI)을 사용하여 신약의 독성(toxicity)을 검토하고, 검토된 기준을 바탕으로 신약의 투여 선량 증가량(dose escalation) 조사를 시행한다. 수정된 독성 확률 간격(mTPI) 디자인은 독성 확률 간격 방법을 조사하는데, 이 때 유닛 확률 질량(unit probability mass, 이하 UPM) 결과를 검토한다. 먼저 신약의 독성에 대하여 정량 이하, 정량, 과다 선량에 대하여 계산하고 이는 시험하고자 하는 약의 최대 내량(MTD)보다 각각 더 낮거나, 비슷하거나, 더 높은 것으로 해석할 수 있다. 만약 약의 최대 내량(MTD)보다 낮게 나왔다면 용량을 증가하고 높게 나왔다면 용량을 단계적으로 줄이고 정량으로 나왔다면 그대로 두는 것이다. 이렇게 계산된 세 가지 기준의 간격과 확률 분포를 통하여 그 간격들의 길이로 유닛 확률 질량(UPM)이 계산되어 수정된 독성 확률 간격(mTPI)이 결과적으로 도출된다. 그리고 가장 큰 결과치로 나온 수정된 독성 확률 간격(mTPI)이 본 임상시험약의 투여용량(dose-finding)이 결정되는 것이다. 본 임상시험에서는 1상에서 총 5가지의 용량(dose)들을 바탕으로 위의 방법으로 투여용량(dose-finding) 결정을 시행하고, 이후 2상 임상시험에서 전달되기 위하여 투여 선량 결정(dose graduation)을 적용하였다. 이를 임상시험의 1상에서 결정되어진 투여 선량을 절차상으로 중간에 끊어짐 없이 바로 2상 임상시험 진행으로 넘기는 것인데 이는 본 임상시험에서 가장 중요한 단계라고 볼 수 있다. 투여량 결정(dose-finding)에서 통과된 용량들은 곧바로 가장 적합한 유효성(efficacy)과 낮은 독성(toxicity)을 조사하기 위하여 검토된다. 이 부분에서는 각 용량의 피험자 수에 대한 유효성의 확률(efficacy probability)과 독성(toxicity)의 확률이 계산된다. 그리고 계산된 확률들은 연구자들이 설정한 가장 최대의 독성과 가장 최소의 유효성의 한계점 기준으로 고정된 탈락 기준 분포 검토에 사용된다. 이를 바탕으로 높은 사후 확률(posterior probability)과 함께 낮은 독성과 타당한 유효성을 가진 용량이 결국 투여 선량 결정(dose graduation)에 통과하여 2상의 적응적 무작위 배

정(adaptive randomization) 진행을 위하여 전달되는 것이다. 본 임상시험에서는 1상에서 조사된 5가지의 용량 중 2가지의 용량이 투여 선량 결정(dose graduation) 법칙에 통과되어 2상으로 전달되었다. 이후 시간적인 소모와 경제적인 낭비의 최소화를 위하여 본 임상시험에서는 2상에서의 적응적 무작위 배정을 위하여 1상에서 도출된 유효성의 결과를 포함 시킨다. 적응적 무작위 배정(adaptive randomization) 절차는 더 효과적인 용량의 군에 더 많은 피험자를 배정을 목표로 둔다. 따라서 임상시험 진행 도중 관찰되는 신약에 대한 피험자의 반응 데이터 즉, 유효성 분포를 바탕으로 조사되는 용량군에 대한 피험자의 무작위 배정 분포를 계속적으로 업데이트한다. 본 임상시험은 조기 중단(early stopping)도 적용되었다. 조기 중단은 독성 확률이 연구자가 설정한 기준치를 넘은 경우 특정한 용량의 독성 확률 기준치 초과로 인하여 그 특정한 용량의 다음 용량을 본 임상시험 진행 1상 및 2상에서 바로 제외시키는 경우 유효성 확률이 연구자가 설정한 기준치 보다 낮을 경우에 실시된다.

본 적응적 임상시험은 실제 임상시험이 아닌 시뮬레이션으로 임상시험으로 진행되었고 기존에 실시되었던 임상시험 결과와 함께 비교/대조하기 위하여 XJT 디자인과 conventional 디자인의 결과를 함께 분석하였다. XJT 디자인의 경우 본 적응적 임상시험 디자인과 비슷하지만 1상에서 진행되는 투여 선량 증가량(dose escalation) 결정을 조사하는 용량에서 6명의 환자 중 독성을 경험하는 환자가 1명을 초과하지 않는다면 증가량을 허용하는 형식으로 진행하였고 이 용량의 안전성이 확정되면 용량군과 대조군의 2:1의 무작위배정 분포로 진행하면서 이후 더 효과적인 용량군에 더 많은 환자를 무작위 배정하는 적응적 무작위배정을 적용하였다. Conventional 디자인의 경우 1상에서는 알고리즘을 기초로 한 3+3 법칙을 사용하여 투여 선량 증가량(dose escalation) 결정을 조사하는데, 3+3을 간단하게 설명하자면 다음과 같다. 3+3 법칙은 기존의 임상시험에 빈번히 사용되는 법칙으로 3명의 피험자를 먼저 용량군에 배정하고 이후 투여 용량 한계 독성(dose limiting toxicity)이 발견되는 시점에 또 다른 3명의 피험자를 동일한 용량군에 배정하여 진행하면서 본 용량에서 임상시험 진행을 멈추어야 할지 용량 증량을 진행할 수 있는지

를 결정하는 것이다(Chow & Corey, 2011). 그리고 차후로 2상에서는 투여 용량(dose-finding) 결과 조사를 위하여 실시되는데 conventional 디자인은 1상과 2상이 순차적으로 각각 따로 진행되는 점에서 앞서 설명한 기존의 임상 시험과 비슷하다고 할 수 있다. 3가지의 디자인의 최대 피험자 수는 180명으로 각각 제한하였고 3가지의 독성 기준과 6가지의 유효성 기준(변화 없음, 유효성 증가, 유효성 감소, 유효성이 증가하다 다시 감소, 유효성이 감소하다 다시 증가, 유효성이 증가하다 일정)으로 2가지의 피험자 응답 결과 비율을 바탕으로 총 36개의 시나리오를 바탕으로 5가지 용량에 대한 결과적인 분석을 실시하였다. 먼저 본 사례의 적응적 임상시험과 XJT 디자인의 결과가 먼저 비교/대조 되었는데, 이는 이후 비교되는 conventional 디자인과 같은 제 1형 오류 비율을 결과적으로 도출하기 위함이었다. 결과적으로 본 사례에서 적용된 적응적 임상시험이 XJT 디자인과 conventional 디자인에서 사용된 피험자 수 보다 약 50%정도 작게 배정되었지만 검정력(power)에 있어서는 별 차이가 없었다. 그리고 conventional 디자인의 경우 모든 시나리오에서 최대 기준치로 설정한 피험자 수인 180명을 조금 덜 넘겼지만 거의 180명의 피험자 수를 임상시험에서 배정하여 진행하였고 XJT 디자인의 경우 conventional 디자인 보다는 더 작은 피험자의 수가 임상시험 진행에서 배정되었다. 결론적으로 본 사례의 임상시험은 XJT 디자인과 비교하여 실시된 모든 시나리오에서 더 높은 검정력(power)을 도출하였고 conventional 디자인과 비교하여 더 작은 피험자 수를 요구하였다.

본 임상시험의 한계점으로는 유효성과 독성의 결과적인 도출이 같은 시각에 측정될 수 있다고 추정하였지만 실제로는 유효성 응답의 측정치가 독성 결과처럼 시시각각 빠르게 도출될 수 없었으므로 이 추정을 만족할 수 없었다. 이에 유효성 결과의 기준을 독성 결과처럼 비교적 짧은 시간 내에 측정할 수 있는 결과로 재해석 할 수 있는 기준을 고려해야함 향후 연구 방향으로 내세웠다.

본 사례에서 실시된 적응적 임상시험은 결과적으로 더 작은 샘플 크기와 함께 임상시험의 1상과 2상의 진행이 동시에 진행된다는 점에서 신약 개발의

시간적인 소모를 줄이는 데에 의의가 있다. 이는 더 작은 샘플 사이즈는 피험자 모집과 배정에 있어서 소모되는 시간을 줄일 수 있고 두 가지의 임상시험이 동시에 진행되는 점에서 임상시험 계획서 및 결과 분석의 검토와 관련된 행정적인 일에 소모되는 시간을 줄일 수 있기 때문이다.

(Pan et al, 2014)

## 2) 사례2

본 임상시험은 간질 지속 상태의 세 가지 치료들을 비교를 통한 3상 유효성 연구(comparative effectiveness research)를 베이시안 적응적 디자인(bayesian adaptive design)을 바탕으로 실시한 시뮬레이션 연구이다. 적응적 디자인을 적용하지 않은 기존의 임상시험은 유효성 연구(comparative effectiveness research)에서 시판되는 약들의 유효성 분석을 통하여 어떠한 약이 가장 효과가 있는지를 검토하게 된다. 하지만 유효성 연구 진행 시 다른 어떠한 연구보다 더 많은 표본 크기, 더 오랜 시간의 소모, 더 높은 임상시험 비용이 요구된다. 이는 유효성 연구 자체가 현재 시판되고 있는 약들을 대상으로 어떠한 약이 더 효과가 있는지를 입증하는 것이기 때문에 임상시험 약군과 대조군을 비교하는 연구보다도 더 큰 가변성(variability)의 환경에서 매우 작은 효과 크기를 발견하기 때문이다. 이 때문에 적응적 임상시험을 통한 유효성 연구의 효과적인 시행이 필요하고 본 사례에서 진행 된 적응적 임상시험은 적응적 무작위 배정(adaptive randomization)과 조기 중단(early stopping)이다. 본 사례에서 진행된 적응적 임상시험은 기존의 임상시험과는 다르게 베이시안 디자인(bayesian design)을 사용하여 유효성을 확률을 계산하여 어떠한 약이 가장 효과가 있고 가장 효과가 없는지를 도출하였다. 이렇게 도출되는 결과를 바탕으로 피험자의 무작위 배정을 가장 효과적인 군에 더 많이 배정 시키면서 적응적 무작위배정을 적용하였고, 연구자가 유효성 확률의 기준치를 설정하여 이 기준치의 값에 따라 진행되는 임상시험의 성공(success) 또는 무익(futility)에 의한 조기 중단을 적용하였다.

그렇다면 어떻게 적응적 임상시험이 진행되었는지 절차상/통계상으로 더 자세히 살펴보도록 하겠다. 본 임상시험은 총 3가지의 시판되는 약물의 효과

를 검토한다. 이 때 최대 720명의 피험자가 배정되어 90%의 검정력(power)을 제공할 것을 기본으로 하고 다른 두 약물군에 비해서 적어도 15%의 더 높은 유효성을 가지게 되면 이 약물군은 가장 효과적인 약물임을 입증하는 것으로 가설을 두었다. 재 스크리닝 피험자 수, 치료군의 교차시험 가능성, 손실자료를 고려하여 본 임상시험에 모집되는 최대 피험자 수는 720명에서 795명으로 설정하고, 이 중 최소 400명에서 최대 795명의 피험자 등록을 설정하였다. 그리고 각 약물군에서의 반응에 대한 확률과 각 약물군에 등록된 피험자 수와 관찰되어진 반응의 수에 따라 가장 높은 반응 확률과 가장 낮은 반응 확률을 검토하였고 이를 통하여 가장 효과적인 약물군을 조사하였다. 적응적 무작위 배정의 시작은 각 약물군의 피험자 배정이 100명이 되는 시점, 즉 총 300명의 피험자가 배정이 된 시점에 실시함을 원칙으로 하고, 적응적 무작위 배정은 가장 높은 반응을 결과에 따라 실시된다. 배정되는 피험자 수가 가변성의 결과와 역비례 하므로 가장 효과적인 약물군에 더 많은 피험자를 배정시킴으로써 가변성의 축소를 예상하는 것이다. 또한 총 400명의 피험자가 무작위 배정된 시점부터 추가로 100명의 피험자가 무작위 배정이 되는 시점마다 임상시험 성공 또는 실패로 인한 조기 중단을 실시하는데, 이 때 성공으로 인한 조기 중단은 가장 높은 확률이 97.5%의 확률을 보일 때에, 실패로 인한 조기 중단은 반응률이 적어도 25%인 사례가 5% 미만일 때로 설정한다. 이렇게 설정되어진 디자인을 바탕으로 적응적 임상시험의 시뮬레이션 연구를 진행하는데 먼저 첫 번째 분석은 총 300명의 피험자가 무작위 배정된 시점에 진행하게 된다. 이 때 1번, 2번, 3번 약물군의 반응률이 51%, 55%, 64%로 각각 도출되었고, 3번 약물군에서 가장 효과적인 반응률을 나타내는 확률이 88%로 가장 높았고 1번 약물군에서 가장 낮은 효과의 반응률을 나타내는 확률이 70%로 가장 높았다. 이에 다음 추가 100명의 피험자 배정은 1번, 2번, 3번 약물군에 각각 12%, 22%, 66%로 적응적 무작위 배정 적용이 실시되어 가장 효과적인 반응률을 나타내는 약물군에 더 많은 피험자의 수를 배정하게 된다. 그 다음으로 400명의 피험자가 배정된 시점에 두 번째 중간 분석이 실시되는데 1번, 2번, 3번 약물군의 반응률이 각각 51%, 59%,



64%로 도출되었고, 앞서 분석한 결과보다 2번과 3번 약물군에서의 반응률의 차이가 5%로 감소하고 3번 약물군에서 가장 효과적인 반응률을 나타내는 확률이 88%에서 83%로 감소하였다. 이에 다음 추가 100명의 피험자 배정은 2번 약물군에 가장 많이 실시되었다. 뿐만 아니라 400명의 피험자 배정 시부터 조기 중단에 의한 결정이 시작됨으로 이를 함께 검토하였다. 성공으로 인한 조기 중단은 가장 높은 확률이 97.5%의 확률을 보일 때, 실패로 인한 조기 중단은 반응률이 적어도 25%인 사례가 5% 미만일 때로 설정하였는데, 본 결과로는 이에 해당하는 것이 없으므로 조기 중단 없이 시뮬레이션을 계속적으로 실시하였다. 다음 500명의 피험자가 배정 된 시점에서 실시 한 세 번째 중간 분석 결과 3번 약물군의 반응률이 94%였고 이는 성공으로 인한 조기 중단의 가장 높은 확률인 97.5%의 확률을 넘기지 못하였으므로 계속 시뮬레이션은 진행되었고 추가 100명의 피험자 배정은 1번, 2번, 3번 약물군에 각각 8%, 23%, 69%로 적응적 무작위배정을 실시하였다. 이후 600명의 피험자 모집이 완료되는 시점에 중간 분석을 실시하였고 이 때 3번 약물군에서 가장 효과적인 반응률을 나타내는 확률이 99.2%로 결과 도출되었고 이는 성공으로 인한 조기 중단의 설정 확률보다 높기 때문에 3번 약물군의 성공으로 인한 조기 중단으로 결론지었다. 결론적으로 3번 약물군이 가장 효과적이고 1번 약물군이 가장 비효과적임을 나타내었다. 마지막으로 본 임상시험에서는 검정력, 제 1형 오류, 표본 크기 분포 및 피험자의 분포 등과 관련된 통계적인 요인들을 총 6가지의 시나리오로 구성하였는데, 구성되는 시나리오는 각 약물군의 반응률에 따라서 균등하게 설정하였고, 각 시나리오마다 1000번의 넘는 시뮬레이션을 통하여 검증함으로써 통계적인 편향을 감소 시켰다. 시뮬레이션을 진행 된 본 적응적 임상시험은 기존의 전통적인 방식의 임상시험 결과와 함께 비교/대조 되었다. 적응적 임상시험의 검정력(power)는 90%, 표본 평균이 483명, 가장 효과적인 약물군의 더 많은 피험자 분포율이 48%로 기존의 전통적인 임상시험 결과인 검정력(power)이 88%, 표본 평균이 497명, 가장 효과적인 약물군의 더 많은 피험자 분포율이 33%과 비교/대조하여 비슷한 검정력(power)를 가지면서 더 작은 표본 크기로 월등한 약물군에 더 많

은 피험자가 배정되는 결과를 도출하면서 앞서 설명한 유효성 연구에 대한 기존의 임상시험의 한계를 잘 극복하였다.

본 임상시험의 한계점으로는 적응적 임상시험의 적용으로 가장 윤행한 약물군의 피험자 배정을 증가시킴에 따라서 가장 효과적인 약물군의 파악이 쉬웠지만 적응적 임상시험 적용으로 가장 비효과적인 약물군에 가장 적은 피험자가 배정됨에 따라서 이 약물군에 대한 세부적인 파악이 어렵다는 점이다. 그리고 적응적 무작위배정은 임상시험 도중에 관찰되는 반응률의 결과에 따라 적용되는 만큼 반응률의 결과 도출이 비교적 긴 시간 후에 가능한 임상시험약이나 치료방법의 경우 적응적 무작위 배정 적용이 어렵다는 것이다. 뿐만 아니라 적응적 무작위 배정 적용에 따라서 각 약물군의 피험자 수가 시시각각 변화함에 따라서 초래될 수 있는 모수 측정에 의한 편향 가능성을 언급하였는데 이는 각 약물군의 피험자 수 변화가 임상시험의 전체 반응률과 같은 결과를 변화 시킬 만큼 선정/제외 기준의 극적인 변화와 연관 될 때에 매우 주의하기 때문에 크게 고려할 사항이 아니라고 언급하고 있다.

본 사례에서 실시된 적응적 임상시험은 결과적으로 비슷한 검정력(power)로 더 작은 표본 크기와 더 효과적인 약물군의 더 많은 피험자 배정의 결과를 도출하여 기존의 임상시험으로 유효성 연구 진행 시 초래되는 다른 어떠한 연구보다 더 많은 표본 크기, 더 오랜 시간의 소모, 더 높은 임상시험 비용이 요구되는 한계점을 극복할 수 있음을 시사한다. 또한 가장 효과적인 약물군에 더 많은 피험자 군을 배정함으로써 가변성(variability)을 감소시키는데 의의가 있다.

(Connor et al, 2013)

### 3)사례3

본 사례는 앞서 설명한 사례2와 동일하게 유효성 연구(comparative effectiveness research)에 대한 베이시안 디자인(bayesian design)을 적용한 연구로 항고혈압 및 지질농도를 낮추는 심혈관계의 1가지의 통제 약물과 3가지 시판되는 약물의 유효성을 관찰한다. 그리고 실제 기존의 임상시험 연구로 실시되었던 환자의 데이터를 근거로 시뮬레이션 연구가 진행된다. 연구자들은 이 연구를 통하

여 베이시안 디자인을 사용한 유효성 연구가 기존의 임상시험 설계로 도출된 표본 크기와 임상시험 소모 기간이 더욱 효과적이고 기술적으로 실현가능한 것인지 검증하고자 하고, 유효성 연구가 기존에 전통적인 임상시험 방법으로 진행 된 연구의 목적을 그대로 유지하면서 어떻게 베이시안 디자인이 적용이 되는지 세부적으로 설명하고자 한다. 그리고 본 연구가 실제 임상시험에서 진행 된 피험자의 데이터를 사용하여 진행되므로 잠정적으로 고려되는 편향을 막기 위하여 적응적 임상시험 설계 및 연구에 적극적으로 참여하는 설계팀들은 기존의 임상시험에서 도출 된 결과들에 대하여 눈가림을 실시하였다. 본 연구에서 실시된 적응적 임상시험과 기존의 임상시험 방법의 가장 큰 차이점은 적응적 임상시험은 편측 검정(one-sided test)을 사용하였고 기존의 임상시험은 양측 검정(two-sided test)을 사용한 것이다. 예를 들어 등록되는 피험자가 통제 집단과 비교 집단에 각각 배정되고 비교 집단에 등록된 피험자의 치료제에 대한 반응률이 비교적 좋지 않고 통계적으로 유의하지 않는 결과를 나타낸다면 이 연구는 성공하지 못할 것이며 이 연구를 분석하는 자료모니터링 위원회(Data Monitoring Committee)에서는 반응률이 낮은 비교 집단에 피험자가 계속적으로 배정되는 것을 원치 않을 것이다. 따라서 본 연구에서는 이러한 단점을 최소화하기 위하여 편측 검정(one-sided test)를 사용하여 이후 등록되는 피험자가 보다 효과적인 약물군에 더 많이 배정되도록 하였다. 이렇게 본 연구에서는 편측 검정을 기본으로 기존의 임상시험과 다르게 조기 중단(early stopping), 약물군 탈락(arm dropping) 및 적응적 무작위배정(adaptive randomization)을 적용하여 적응적 임상시험 시뮬레이션 연구를 실시하였다.

그렇다면 적응적 임상시험 연구가 어떻게 진행되었는지 살펴보도록 하자. 먼저 본 연구에서는 본 연구에서 유효성을 연구하고자 하는 약물군들에 대한 연구 결과들의 체계적인 고찰을 통하여 선행 연구로부터 연구 추론을 이끌어 내었다. 우선 체계적인 고찰을 통하여 이끌어 낼 수 있는 선행 연구들은 크게 비정보적(non-informative) 데이터와 정보적(informative) 데이터가 있는데, 연구하고자 하는 통제약물 및 세 가지 약물의 정보적 선행 연구가 본 연

구에서 사용하는 실제 일차적인 종점 데이터와 일치하는 것이 없었다. 결국 체계적인 고찰을 통한 선행 연구로부터의 추론 설정은 비정보적 데이터를 통해서만 실시할 수 있었다. 그리고 본 임상시험을 더욱 효과적으로 진행할 수 있는 적응적 임상시험의 요소들을 파악하였다. 이 때 총 세 가지의 적응적 임상시험 종류가 고려되었는데 이는 적응적 무작위배정(adaptive randomization), 약물군 탈락(arm dropping) 및 조기 중단(early stopping)이었다. 무작위 배정 및 약물군 탈락은 임상시험의 치료 단계(treatment stage)에서 적용될 수 있다. 그리고 치료 단계 및 추적 단계(follow-up stage)와 같은 임상시험의 모든 단계에서 연구의 성공 및 실패의 절점에서 조기 중단을 실시할 수 있다. 적응적 무작위 배정은 임상시험 진행 도중 주기적으로 실시되는 중간 분석을 통하여 시뮬레이션을 통하여 임상시험 설계자가 설정한 한계점을 바탕으로 더욱 효과적인 약물군에 더 많은 피험자를 배정함으로써 피험자에게 더 좋은 치료를 받을 수 있도록 할 뿐만 아니라 더욱 효과적인 약물군에 더 많은 피험자가 배정되어 연구의 검정력(power)이 더욱 높게 나올 수가 있다. 또한 주기적인 중간 분석을 통하여 연구에서 설정된 일차적인 목표 달성하고 연구에서 설정된 성공에 의한 조기 중단 한계점에 도달하며 이후 데이터가 이 연구의 결론에 더 이상 큰 차이점을 도출하지 않을 것이라고 결정된다면 성공에 의한 조기 중단을 실시하여 임상시험에 소모되는 기간을 단축시킬 수가 있다.

적응적 무작위 배정은 확률에 근거한 적응적 무작위배정(probability-weighted adaptive randomization)과 정보에 근거한 적응적 무작위배정(information-weighted adaptive randomization), 이렇게 총 두 가지의 방법으로 실시되었다. 먼저 기존의 임상시험에서는 적응적 무작위배정을 사용하지 않았으므로 통제 약물에 36.55%의 피험자를 배정하고, 나머지 세 약물군에 각각 21.15%의 피험자를 배정하였다. 즉 통제 약물군에 더 많은 피험자 배정을 한 것이다. 하지만 적응적 무작위배정을 실시한 본 연구는 통제 약물군의 위험 비율(hazard ratio) 결과와 가변성(variability)의 차이를 근거로 피험자 배정을 진행하였다. 확률에 근거한 적응적 무작위배정(probability-weighted adaptive randomization)

에서는 10,000번째 피험자 등록 시점을 시작으로 3개월에 한 번씩 무작위배정 확률을 재검토하였는데, 이는 통제 약물군과 비교하여 유효성이 연구되는 3가지 약물군의 위험 비율(hazard ratio)이 가장 낮게 나온 약물군에 더 많은 피험자를 배정하면서 연구의 검정력(power)을 높이고자 한다. 그리고 정보에 근거한 적응적 무작위배정(information-weighted adaptive randomization)에서는 동일하게 측정되는 위험 비율(hazard ratio)을 가진 약물군 중에서 가변성(variability)이 높은 군에 더 많은 피험자를 배정하여 그 약물군의 유효성 결과에 정확함을 높이고자 한다.

적응적 약물군 탈락은 사후 확률에 근거한 적응적 약물군 탈락(posterior probability-based adaptive arm dropping)과 예측 확률에 근거한 적응적 약물군 탈락(predictive probability-based adaptive arm dropping), 총 두 가지의 방법으로 실시되었다. 먼저 기존의 임상시험에서는 피험자 등록이 종료되기 전까지는 어떠한 이유에서라도 약물군의 탈락이 이루어지지 않았다. 하지만 본 적응적 임상시험에서는 뒤의 확률에 근거한 적응적 약물군 탈락(posterior probability-based adaptive arm dropping)을 사용하여 피험자 무작위배정 확률이 낮은 약물군을 탈락시키는 것인데, 이 때 확률에 근거한 적응적 무작위배정(probability-weighted adaptive randomization)의 한계점을 0.05로 설정하고 정보에 근거한 적응적 무작위배정(information-weighted adaptive randomization)의 한계점을 0.10으로 설정하여 이 한계점보다 낮은 무작위배정 확률을 가진 약물군을 탈락시키는 방식으로 진행한다. 하지만 다음 중간 분석에서 탈락 된 약물군이 다시 한계점보다 높은 무작위배정 확률을 가진다면 연구에 다시 참여하여 치료 단계 및 추적 단계를 받을 수 있도록 한다. 예측 확률에 근거한 적응적 약물군 탈락(predictive probability-based adaptive arm dropping)은 관찰된 데이터 결과를 바탕으로 통제 약물군에 피험자의 3분의 1이 배정되고 3가지 약물군에 남은 3분의 2의 피험자들을 동일하게 배정 시킨다. 이렇게 배정 된 피험자의 데이터를 분석하여 각 3가지 약물군 중 어떠한 약물이라도 통제 약물군과 비교하여 예측 검정력(predictive power)의 차이가 10% 미만이면 그 약물군의 탈락이 결정되고 탈락 된 약물

군에 배정 된 피험자들은 남은 약물군에 다시 배정되도록 한다.

본 연구에서 조기 중단(early stopping) 법칙은 연구의 성공(success)과 무익(futility) 두 가지의 기준으로 치료 단계(treatment stage)와 추적 단계(follow up treatment)에서 모두 진행된다. 그리고 무익에 의한 조기 중단은 중간 분석이 실시되는 어떠한 시점에서든 적용이 가능하지만, 성공에 의한 조기 중단은 관찰되는 데이터의 가변성(variability) 효과와 큰 가변성을 띄는 데이터를 기초로 성공에 의한 조기 중단으로 인해 초래되는 제 1형 오류를 피하기 위하여 30,000번째 피험자의 등록이 이루어진 시점부터 실시할 수 있도록 설정한다. 따라서 본 임상시험의 첫 번째 중간 분석이 10,000번째 피험자 등록 시점부터 시작되어 3개월에 한 번씩 실시되므로 성공에 의한 조기 중단은 첫 번째 중간 분석 시에는 해당사항이 없는 것이다. 임상시험 도중 진행되는 중간 분석 시에 각 3가지의 약물군들과 통제 약물군 간의 위험 비율(hazard ratio)을 검토한다. 그리고 성공 및 무익에 의한 조기 중단의 위험 비율을 1로 설정하여 도출되는 위험 비율을 중간 분석 시 마다 성공 및 실패의 기준으로 살펴보고 성공의 확률 기준을 넘어선 약물군은 성공에 의한 조기 중단을 실패의 확률 기준을 넘지 못한 약물군은 실패에 의한 조기 중단을 선언하는 것이다. 그리고 모든 조기 중단에 의한 확률 분포는 편측 1형 오류 비율의 2.5%를 넘지 않아야함을 원칙으로 한다.

이렇게 설정 된 적응적 임상시험 종류를 바탕으로 기존의 임상시험 진행 시 도출 된 피험자의 데이터를 바탕으로 베이시안 디자인(bayesian design)을 적용한다. 이 때 총 7가지의 디자인이 설정되는데 이는 앞서 설명한 총 3가지의 적응적 무작위 배정 방법인 기존의 임상시험에서 사용된 무작위 배정법, 확률에 근거한 적응적 무작위배정(probability-weighted adaptive randomization), 정보에 근거한 적응적 무작위배정(information-weighted adaptive randomization)과 총 3가지의 적응적 약물군 탈락법인 기존의 임상시험에서 사용된 약물군 탈락을 사용하지 않는 방법, 사후 확률에 근거한 적응적 약물군 탈락(posterior probability-based adaptive arm dropping)과 예측 확률에 근거한 적응적 약물군 탈락(predictive probability-based adaptive arm dropping)이 균등하게

합쳐진 것이다. 이렇게 설정되어진 7가지의 디자인 중 본 연구에서 가장 효과적으로 적용될 것 같은 디자인을 선택하여야 하는데, 이 선택의 기준은 시뮬레이션 연구를 통하여 도출된 표본 크기, 임상시험 기간, 검정력(power), 성공 및 실패에 의한 조기 중단 확률, 가장 효과적인 약물군의 피험자 배정 분포 결과이다. 이러한 선택의 기준을 기본으로 총 7가지의 디자인을 시뮬레이션 연구한 결과 연구자들은 가장 최상의 디자인이 확률에 근거한 적응적 무작위배정(probability-weighted adaptive randomization)과 사후 확률에 근거한 적응적 약물군 탈락(posterior probability-based adaptive arm dropping)이 적용된 디자인이 제 1형 오류를 통제하는 동시에 가장 높은 검정력(power)을 가지고 아무런 효과가 없는 약물군에 대한 탈락이 가장 효과적으로 이루어지고 성공적인 약물군에 대한 조기 중단이 가장 빨리 이루어지며 가장 효과적인 약물군에 가장 많은 피험자의 분포를 가질 것으로 결과 도출하였다. 즉 결과적으로 기존의 임상시험에서 사용한 방법인 적응적 무작위 배정이 없고 약물군 탈락을 사용하지 않은 군과 비교하여 검정력(power)에서는 선택된 디자인이 79%로 기존의 임상시험 검정력(power)이 70%로 도출되었으므로 9% 더 높았다. 그리고 선택된 디자인에서 가장 효과적인 약물군을 선택하는 검정력(power)가 76%로 기존의 임상시험의 검정력(power)보다 3% 더 높았다.

이렇게 선택되어진 디자인으로 유효성 연구가 진행이 되는데 본 연구에서는 아직 이 결과가 도출이 되지 않았다. 또한 본 연구에서는 적응적 무작위 배정(probability-weighted adaptive randomization)과 사후 확률에 근거한 적응적 약물군 탈락(posterior probability-based adaptive arm dropping)이 적용된 디자인이 베이시안 디자인을 적용한 유효성 연구에 가장 최상의 것임을 결과적으로 도출하였지만, 결국 위의 제시된 7가지 디자인 모두를 기존의 임상시험에서 검토된 피험자의 데이터를 적용하여 모두 검토하여야 한다고 언급한다. 이는 시뮬레이션을 연구된 결과에는 한계점이 있고 실제로 연구된 결과와 다르게 나올 수 있기 때문이라고 설명한다.

본 연구의 한계점으로는 본 연구가 실제적인 임상시험이 아닌 시뮬레이션

을 통한 연구라는 것, 본 연구 설명 자체가 베이시안 디자인의 유효성 연구의 세부적인 적용 방법에 중점을 두어 자료모니터링 위원회(Data Monitoring Committee)가 어떠한 식으로 본 연구의 데이터를 도출했는지 통계적인 설명이 부족하다는 것, 기존의 임상시험에서 도출된 피험자의 데이터를 사용함에 있어서 장점 설명이 부족하다는 것, 베이시안 디자인 설계 시 살펴본 선행 연구가 비정보적인 선행 연구 밖에 없었다는 것이다.

본 사례에서 실시된 적응적 임상시험은 결과적으로 가장 효과적인 약물군에 가장 많은 피험자를 배정하면서 배정되는 피험자로 하여금 가장 효과적인 약물군의 치료를 받도록 하고 더 많은 피험자의 데이터로 가변성(variability)을 줄이면서 연구의 통계적인 검정력(power)을 높인다는 장점을 가진다. 뿐만 아니라 적응적 약물군의 탈락 및 조기 중단을 사용하여 효과적이지 않은 약물군에 임상시험 기간과 경제적인 비용이 소모되는 것을 방지하여 임상시험 개발적인 면에서 큰 이점을 가져다준다는 데에 의의가 있다.

(Connor & Luce et al, 2013)

#### 4)사례4

본 사례는 적응적 임상시험 사용에 대한 피험자들의 선호도를 알 수 있는 아주 재미있는 결과의 임상시험이다. 기존의 전통적인 임상시험은 피험자를 무작위로 각 군에 배정함으로써 임상시험 도중에 피험자의 반응에 대한 결과 분석이 무의미하다. 하지만 반응에 대한 적응적 무작위배정(response-adaptive randomization)이 적용된 적응적 임상시험의 경우 피험자의 반응에 대한 결과 분석이 필수 불가결하다. 반응률에 대한 적응적 임상시험 디자인은 임상시험에 이미 배정된 피험자의 반응 데이터 결과를 사용하여 효과적으로 잘 진행되고 있는 치료군을 더 우월하게 평가하고 이 치료군에 더 많은 피험자들이 배정될 수 있도록 효과적인 피험자 배정에 보다 적극적인 목표를 일삼는다. 이로써 기존의 임상시험보다 적응적 임상시험에 더 많은 피험자의 참여가 기대됨을 가설로 설정한다. 본 임상시험에서 적용된 적응적 임상시험은 앞서 언급하였듯이 반응률에 대한 적응적 무작위배정(response-adaptive randomization)이다.



그렇다면 적응적 임상시험이 어떻게 효과적으로 적용되었는지 살펴보도록 하자. 본 임상연구는 횡단면의 무작위적 설문 형태로 진행되었고 뇌졸중이나 다른 치명적인 질병 증상이 없는 18세 또는 18세 이상의 교외의 대학병원 응급실 내원 환자를 대상으로 실시되었다. 환자들은 동일한 임상시험 계획서가 사용된 반응률에 대한 적응적 무작위배정이 사용된 가설적임 시험 또는 기존의 무작위배정이 사용된 가설적인 시험에 대한 영상 시청에 무작위로 배정된다. 그리고 연구자와 본 연구에 대한 동의서 검토와 함께 인구통계학 및 뇌졸중 증상 지식에 대한 설문조사를 실시하고, 이후 환자에게 본 임상시험의 피험자 배정은 절반정도가 완료됨을 알려면서 환자 본인이 시청하였던 영상의 임상시험에 참여할 것인지의 참여 의사를 조사한다. 총 418명의 피험자가 등록되었고, 이 중 208명의 피험자가 반응률에 대한 적응적 무작위배정 임상시험 영상을 시청하고 210명의 피험자가 기존의 무작위배정이 사용된 임상시험 영상을 시청하였다. 이 때 피험자의 나이, 성별, 뇌졸중, 고혈압, 당뇨, 심방 세동 및 심장마비에 대한 병력, 교육 정도, 종교 및 뇌졸중에 대한 사전 지식에 대한 요인들이 두 군 간에 균일하게 분포되도록 하였다. 결론적으로 반응률에 대한 적응적 무작위배정 임상시험 영상을 시청한 208명의 피험자 중 140명(67.3%)이 임상시험 참여 의사에 동의하였고, 기존의 무작위배정 임상시험 영상을 시청한 210명의 피험자 중 114명(54.3%)이 임상시험 참여 의사에 동의하였다. 즉 참여의사에 대한 동의 결과는 각 군 간에 13%의 차이를 보이며 반응률에 대한 적응적 무작위배정을 사용한 적응적 임상시험에 참여하는 동의률이 더 높았다. 또한 영상 시청에 대한 이해도 역시 적응적 무작위배정을 시청한 군이 더 정확하게 진행 될 임상시험 배정 방법에 대하여 이해하였다. 따라서 계층화된 분석을 바탕으로 본 임상시험 계획서 및 배정 방법에 더 이해도가 높은 피험자가 임상시험 참여에 동의할 확률이 더 높음을 시사하였다.

본 임상시험의 한계점으로는 참여 피험자의 평균 나이가 43세로 반응률에 대한 무작위배정 임상시험에 대한 피험자의 선호도가 나이에 의한 일반화의 가능성을 감소시킬 수 있다는 것이다. 그리고 피험자들이 시청한 영상은 가

설적인 뇌졸중에 대한 임상시험이라는 점이다. 실제 뇌졸중에 진단된 환자의 경우 뇌졸중의 증상 중 하나로 인지장애가 있는데 이러한 인지장애를 가진 사람들은 실제로 위의 설명된 임상시험으로 자신의 동의 의사에 대하여 쉽게 결정내릴 수 없다. 이에 본 임상시험에서는 동의 의사 자체가 환자를 직접 돌봐온 가족 구성원이나 대리인의 결정에 의하여 평소 환자의 선호도가 간접적으로 영향을 미칠 수 있다고 언급하고 있다. 뿐만 아니라 본 임상시험의 결과의 일반화이다. 임상시험이 교외의 응급실에서 진행된 만큼 다른 지역 및 나라 또는 기타 의료 부서에서 도출된 결과로 일반화 될 수 없다는 점에서 마지막 한계점으로 설정하였다.

결론적으로 본 임상시험 결과는 반응률에 의한 적응적 무작위배정(response-adaptive randomization)이 적용된 적응적 임상시험 디자인이 임상시험에 참여하고자 하는 피험자에게 더욱 매력적인 요소로 설득 될 수 있음을 시사한다.

(Tehrani & Meurer, 2014)

<표 2>는 현재까지 살펴 본 4가지 사례들의 주요한 특징, 적응적 임상시험 종류, 적응적 임상시험의 효과적인 적용 방법 및 결과와 한계점을 기존의 임상시험과 비교/대조한 설명을 한 눈에 살펴 볼 수 있다.

### 3. 적응적 임상시험 사례들의 고찰 결과 분석

지금까지 살펴 본 사례들의 고찰 결과 분석을 적응적 임상시험의 장점과 단점/한계점으로 결과 도출하는 방식으로 살펴보도록 하겠다.

먼저 적응적 임상시험의 장점은 총 두 가지로 크게 설명된다.

첫째, 적응적 임상시험의 사용은 임상시험에 소요되는 기간을 단축시키고 비용을 줄이는 데에 상당한 의미를 가져다준다. 사례1에서는 1상과 2상의 두 가지 임상시험이 기존의 임상시험과 다르게 중간에 끊임없이 연속되어 동시에 진행되었다. 기존의 임상시험은 각 임상시험 단계가 따로 진행 되는 것이 원칙이다. 하지만 사례1에서는 임상시험의 1상과 2상이 동시다발적으로 실시되어 시험하고자 하는 약의 독성(toxicity) 결과를 근거로 투여 선량 증가량

(dose escalation)을 파악하면서 이렇게 파악된 용량을 근거로 신약의 유효성 (efficacy) 결과를 근거로 용량 확장 및 비교(dose expansion and comparison) 진행을 실시하였다. 이렇게 두 가지의 임상시험 절차를 한 번에 실시함으로써 연구자들의 임상시험 계획서 검토 및 결과 분석에 필요한 시간이 상당히 줄어들 뿐만 아니라 행정적이고 규범적인 면에서 필요한 시간 및 경제적인 소모가 감소하는 것이다. Lang(2011)은 유럽 연합 국가 및 미국의 제약 산업계에서는 백신 개발을 위하여 적응적 임상시험을 많이 사용하려고 하는데, 이는 임상시험 절차의 시간이 기존의 임상시험 진행 시 보다 현저하게 줄어들기 때문임을 강조하였다. 그리고 사례1에서 1상의 독성(toxicity) 분석을 통하여 비효과적인 용량이 2상으로 더 이상 전달되지 않고 사례2와 사례3에서 가장 비효과적인 치료군의 조기 중단(early stopping)와 가장 비효과적인 약물군의 탈락(arm dropping)을 적용함으로써 임상시험에 소요되는 시간과 비용을 충분히 감소시킬 수 있다. 뿐만 아니라 사례2와 사례3에서 적용된 적응적 무작위배정 디자인(adaptive randomization design)으로 가장 효과적인 치료군에 더 많은 피험자를 배정시킴으로써 피험자로 하여금 더욱 효과적인 치료를 받도록 제공하였는데, Lang(2011)은 이 부분 또한 피험자를 더욱 효과적인 치료군에 배정시킴으로써 시험하고자 하는 약의 유효성 (efficacy)에 대하여 더욱 빠르고 효과적으로 파악할 수 있고 피험자를 이상 반응(side effect)과 같은 부작용의 위험에 노출시키지 않을 수가 있다는 점에서 임상시험의 기간과 비용을 감소시키고, 더 나아가 임상시험의 부작용 위험에서 초래되는 도덕적인 문제를 감소시키는 방법이라고 설명하였다. 따라서 한국에서의 적응적 임상시험 적용 시 시험하고자 하는 약 또는 치료법의 독성(toxicity) 및 유효성(efficacy)을 파악하고자 한다면 1상 및 2상을 복합적으로 연구하는 적응적 방법 혹은 2상 및 3상을 복합적으로 연구하는 적응적 방법을 사용하고 피험자 모집 중의 중간 분석 결과를 바탕으로 피험자 분포의 확률을 보다 나은 치료군으로 배정할 수 있는 적응적 무작위배정 디자인 (adaptive randomization design)을 사용하여 임상시험의 기간과 비용을 줄이면서 한국의 임상적인 측면에서 효과적인 기대를 제공해야 할 것이다.

둘째, 적응적 임상시험의 사용은 기존의 임상시험과 비교하여 더 나은 연구 결과를 나타내는 데에 효과적인 임상시험이라는 의의를 준다. 사례1, 사례2, 사례3의 체계적인 고찰을 보면 피험자가 등록되는 도중에 일정한 시점에 중간 분석을 실시하는데, 이 결과를 근거로 적응적 무작위 배정(adaptive randomization) 및 조기 중단(early stopping)을 적용하면서 기존의 전통적인 임상시험 결과와 비교하였을 때 더 적은 피험자 수가 약물군에 배정되고 더 작은 표본 크기로 더 높은 검정력(power)을 결과적으로 도출하였다. 뿐만 아니라 가장 효과적인 약물군에 더 많은 피험자 수를 배정함으로써 그 약물군의 감소된 가변성(variability)과 함께 높은 검정력(power)을 결과적으로 도출할 수 있었다. Lang(2011)은 적응적 임상시험은 학술적으로 보았을 때 적응적 임상시험이 학술적인 질병 발전에 있어서 큰 장점을 가지고 제약업계를 적응적 임상시험 사용에 끌어들이는다고 언급하고 있다. 즉 기존의 임상시험보다 더 작은 표본 크기로 더 낮은 가변성(variability)과 더 높은 검정력(power)을 가짐으로써 더 효과적으로 임상시험을 진행하면서 더 나은 결과를 나타내는 점에서 큰 장점이 있는 것이다. 따라서 한국의 적응적 임상시험에서 시험하고자 하는 치료군의 무작위배정 시 중간 분석들을 통하여 적응적 무작위배정 디자인(adaptive randomization design)을 사용하고 비효과적인 치료군은 조기 종료(early stopping) 규칙을 적용하면서 표본 크기와 연구력의 더 나은 연구 결과를 제공하도록 해야 할 것이다.

다음으로 적응적 임상시험의 단점/한계점은 총 네 가지로 크게 설명된다.

첫째, 적응적 임상시험 사용은 통계학적, 규제적 및 기술적인 발전 및 연구가 필요하다. 앞서 살펴본 선행연구에서 미국 식품의약국(FDA) 및 미국 의약품 감독국(EMA)에서는 적응적 임상시험의 사용을 권장하면서 이에 적합한 가이드라인 및 설명을 제공하고 있다. 또한 ADAPT-IT 프로젝트나 베이시안 스터디(bayesian study) 등과 같은 시뮬레이션 및 적응적 임상시험 적용으로 실시되는 임상시험은 계속적으로 연구되고 있다. 하지만 Lang(2011)은 전 세계적으로 적응적 임상시험의 적용을 최대한 잘 활용될 것이지만 이 사용에 대한 방법 및 기술과 활용에 대한 것은 적극 공유될 것을 권장하고

있다. 이는 현재까지 적응적 임상시험에 대한 명확한 방법과 임상시험의 타당성(validity)과 통일성(integrity)을 약화 시키지 않게 하는 통계적인 적용 및 적응적 임상시험으로 그의 안전성(safety)과 유효성(efficacy)이 파악되어 이를 윤리적으로 그리고 임상시험 절차대로 진행되었는지 체계적으로 검토하고 승인하는 규제적인 방면에서 뚜렷한 가이드라인이 없기 때문이다. 이에 대하여 사례3에서는 자료모니터링 위원회(Data Monitoring Committee)의 자료 분석에 있어서 통계적인 기준에 대한 설명이 부족한 점을 설명하며 이에 대한 기준과 설명이 명확하게 제시되어야 하는 점을 향후 연구해야할 주제로 제시하고 있다(Connor & Luce et al, 2013). 뿐만 아니라 사례3에서 베이스안 디자인의 설계를 위한 선행 연구 고찰 시에 비정보적인(non-informative) 선행 연구만 고찰이 가능하였다. 이는 적응적 임상시험에 대한 선행 연구가 아직까지 미흡한 점을 단적으로 보여주고 있으며 기술적인 연구가 더 필요함을 시사한다. 또한 사례2에서는 주기적으로 업데이트되는 무작위배정에 대한 피험자 수가 급격히 변화함에 따라 초래 될 수 있는 통계적인 오류가 선정/제외 기준에 영향을 받으며 결론적 크게 편향되지 않을 것임을 설명하며 통계적인 오류가 고려해야할 사항이 아니라고 설명하지만 이에 대한 자세한 설명이 통계적으로 설명되어 있지 않다(Connor et al, 2013). 따라서 한국에서도 이러한 점을 근거로 적응적 임상시험의 경험을 단계별로 실시하면서 적응적 임상시험이 한국에서 효과적이고 올바르게 적용될 수 있도록 적응적 임상시험의 통계적이고, 기술적이며, 규제적인 방면에서의 연구 및 발전에 큰 관심을 두어야 할 것이다.

둘째, 적응적 임상시험에서의 유효성(efficacy)결과 도출은 단기간의 결과만 가능하다. 사례1에서는 유효성(efficacy)과 독성(toxicity)의 결과 도출을 동시에 할 수 있음을 추정하였다. 또한 1상에서 검토된 유효성 결과를 2상에서 피험자를 적응적 무작위배정하면서 사용하였다. 하지만 독성 결과에 비해 치료의 유효성은 단기간 내에 도출 될 수 없는 것이 일반적이다. 특히나 치료 단계(treatment stage)가 짧은 반면에 비교적 긴 시간 이후에 측정될 수 있는 평가변수(endpoint)를 가진 적응증의 연구라면 치료제나 치료방법에 대한 유

효성 결과 도출은 적응적 임상시험에서는 실현 불가능한 것이다(Pan et al, 2014). 따라서 한국에서도 이러한 한계점을 근거로 치료 단계가 짧은 반면 유효성 결과 도출이 비교적 오랜 기간이 소요되는 연구에 대하여는 적응적 임상시험 적용을 고려해보아야 할 것이다. 무조건 적응적 임상시험을 배제하는 것 보다는 짧은 시간 내에 도출 될 수 있는 평가변수(endpoint)를 개발하는 것도 하나의 방법이 될 수가 있겠다.

셋째, 적응적 임상시험에서는 가장 비효과적인 치료군에 대한 구체적인 검토가 어렵다. 사례2에서 적용된 적응적 무작위배정 방법은 더 효과적인 치료군에 더 많은 피험자 군을 배정함으로써 이 치료군의 검정력(power)과 가변성(variability)이 포함 된 연구 결과를 최상으로 이끌기 위함이다. 하지만 가장 비효과적인 치료군에 대하여는 점점 더 작은 수의 피험자 군이 배정됨으로써 연구의 결론으로는 비효과적인 치료군의 제시만 있을 뿐 가장 효과적인 치료군처럼 세부적인 검토가 어렵다. 이에 대하여 임상시험 연구 자체가 가장 효과적인 치료군에 대한 발견과 이에 대한 설명이 가장 중점적으로 요구된다고 하지만 신약 개발에 있어서는 가장 비효과적인 약물군이 어떠한 부작용이 있으며 어떠한 이유로 비효과적인지를 구체적으로 설명할 필요는 있다(Connor et al, 2013). 따라서 한국에서도 이러한 한계점을 근거로 비효과적인 치료군의 세부적인 설명이 필요할 경우에는 적응적 임상시험 사용을 고려해 볼 필요가 있다.

넷째, 적응적 임상시험 진행으로 도출 된 결과는 일반화의 오류 가능성이 있다. 사례4에서 설명한 바와 같이 적응적 임상시험에 대한 피험자 참여도가 한정된 곳에서 진행되었으며 참여 피험자의 평균 나이가 43세로 장소 및 나이 면에서 일반화의 오류를 범할 수 있음을 제시하였다(Tehranisa & Meurer, 2014). 그리고 적응적 임상시험 연구 자체가 시뮬레이션으로 많이 진행되면서 이 결과를 바탕으로 적응적 임상시험 연구의 장려를 촉구하는 연구가 많은 만큼 아직 연구의 범위 및 결과가 일반화 될 수 있을 정도로 넓은 것이 아니다. 따라서 한국에서도 이러한 한계점을 근거로 적응적 임상시험 연구들에서 도출된 결과의 일반화의 오류 가능성을 충분히 고려하여야 한다.

## 제3장 결론

### 제1절 연구의 요약

본 연구는 적응적 임상시험의 현 상황과 이해를 돕기 위하여 적응적 임상시험의 선행연구의 현황과 적응적 임상시험의 특징과 종류에 대하여 설명하였다. 이에 더 나아가 미국 및 유럽연합 국가에서 설계한 적응적 임상시험에 대한 체계적인 고찰을 통하여 검토된 적응적 임상시험의 장점과 단점을 근거로 한국에서의 적응적 임상시험에 어떻게 적용하고 발전할 수 있는지를 제안하고자 하였다. 이에 미국 및 유럽연합 국가에서의 적응적 임상시험이 적용된 4가지 사례를 바탕으로 어떠한 적응적 임상시험 종류가 사용되었고 기존의 전통적인 임상시험(traditional clinical trial)과 어떻게 다르게 적응적 임상시험이 적용되었는지를 파악하였으며, 이에 대한 결과를 비교/대조할 뿐만 아니라 한계점을 동시에 설명하였다. 그리고 이 고찰을 통하여 적응적 임상시험의 장점과 단점/한계점을 도출하여 이를 근거로 한국에서는 적응적 임상시험 적용 시에 어떠한 점에 주의하여야 하는지 어떠한 점을 더 발전 시켜야 하는지를 구체적으로 제시하였다.

### 제2절 연구 의의

최근까지 나온 적응적 임상시험에 대한 연구들은 사실상 적응적 임상시험에 대하여 지대한 관심을 이끌고 있는 임상시험 강국인 미국 및 유럽 연합 국가에서 대부분 진행되었다. 또한 진행된 연구들은 주로 적응적 임상시험의 장점, 한계점, 발전 가능성에 대하여 설명하였으며, 이 밖에 적응적 임상시험을 사용한 사례 연구의 결과가 다루어졌다. 하지만 본 논문에서는 적응적 임상시험의 현재 연구현황 및 선행연구의 실재를 파악하고, 적응적 임상시험의 의미상/절차상 분류와 종류를 설명하면서 적응적 임상시험에 대한 더 큰 관심을 끌 수 있도록 좀 더 풍부한 설명을 제공하는 이론적인 기반이 될

것이다. 또한 적응적 임상시험이 효과적으로 적용된 사례들을 기존의 임상시험 방법과 결과와 함께 비교/대조하며 체계적으로 고찰하면서 이에 대한 결과를 바탕으로 한국에서의 적응적 임상시험의 올바르게 효과적인 적용을 제안 하면서 한국에서의 실제 연구의 실무적인 발판이 될 것이다.

### 제3절 한계점

차후 연구에서는 다음과 같이 다양한 측면에서 보완이 이루어져야 할 필요성이 있다.

첫째, 본 연구는 적응적 임상시험이 사용 된 사례들을 체계적으로 분석 및 고찰하여 결과와 시사점을 제시하는 질 평가로 이루어졌다.

이 때문에 양적인 평가와는 달리 주관적인 평가가 이루어졌을 가능성을 간과할 수 없다. 따라서 질 평가에 대한 객관성을 시사해 주는 타당한 근거 제시가 필요할 것이고 이 밖에 사례 분석 보다는 실제 적응적 임상시험 연구를 바탕으로 통계적으로 그 결과의 유의함을 분석할 수 있는 연구가 필요할 것이다.

둘째, 본 연구는 적응적 임상시험의 체계적인 고찰 시에 적응적 임상시험에서 중요시 되는 통계적이고 규제적인 검토가 세부적으로 이루어지지 않았다. 이는 현재까지 연구 된 적응적 임상시험들의 연구방향이 적응적 임상시험의 사용 제안 및 구체적인 방법에 대하여 주로 다루어 진 것들이고 통계적이고 규제적인 방면에 대한 설명이 부족하기 때문이다. 향후 연구에서는 적응적 임상시험의 통계적이고 규제적인 고찰이 충분히 제시되어 적응적 임상시험의 부족한 측면을 발전시킬 필요성이 있다.

### 제4절 향후 연구 방향

향후 연구에서는 적응적 임상시험의 질적인 평가보다는 실제 임상시험의 적응적 임상시험 적용을 토대로 구체적인 연구모형과 디자인 내용을 설명하고 연구 가설 설정을 바탕으로 이 가설이 통계적으로 유의한지를 결과로



제시하고 적응적 임상시험의 적용이 제안되어야 할 것이다. 뿐만 아니라 적응적 임상시험 사용이 통계적이고 규제적인 측면에서 어떠한 장점과 한계점이 있는지를 적응적 임상시험 사례의 통계적이고 규제적인 결과의 체계적인 고찰을 통하여 제시할 수 있어야 할 것이다. 이러한 지속적인 연구를 통하여 한국에서의 적응적 임상시험의 이론적이고 실무적인 의의를 강화시킬 것이다.

## 참고문헌

1. Brown, C.H., Have, T.R.T., Jo, B., Dagne, G., Wyman, P.A., Muthén, B., & Gibbons, R.D. (2009). Adaptive Designs for Randomized Trials in Public Health. *Annu Rev Public Health*, 30, 1-25. doi:10.1146/annurev.publhealth.031308.10022.
2. Berry, D.A. (2010). Adaptive Clinical Trials: The promise and the Caution. *Journal of Clinical Oncology*, 10, 606-609.
3. Connor, J.T, Broglio, K.R, Durkalski, V., Meurer, W.J., & Johnston, K.C. (2015). The Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort(SHINE) trial: an adaptive trial design case study. *Trials*, 16:72. doi:10.1186/s13063-015-0574-8.
4. Connor, J.T., Elm, J.J., & Broglio, K.R. (2013). Bayesian Adaptive Trials for Comparative Effectiveness Research: An Example in Status Epilepticus. *J Clin Epidemiol*, 66(8 0), S130-S137. doi:110.1016/j.jclinepi.2013.02.015.
5. Connor, J.T., Luce, B.R., Broglio, K.R., Ishak, K.J., Mullins, C.D., Vanness, D.J., Fleurence, R., Saunders, E., & Davis, B.R. (2013). Do Bayesian adaptive trials offer advantages for comparative effectiveness research? Protocol for the RE-ADAPT study. *Clinical Trials*, 10, 807-827.
6. Chow, S., & Chang, M. (2008). Adaptive design methods in clinical trials—a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 3:11. doi:10.1186/1750-1172-3-11.
7. Chow, S., & Corey, R. (2011). Benefits, Challenges and obstacles of adaptive clinical trial designs. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6:79. Retrieved from <http://www.ojrd.com/content/6/1/79>.
8. Elsässer, A., Regnstrom, J., Vetter, T., Koenig, F., Hemmings, R.J.,

- Greco, M., Papaluca-Amati, M., & Posch, M. (2014). Adaptive clinical trial designs for European marketing authorization: a survey of scientific advice letters from the European Medicines Agency. *Trials*, 15:383. Retrieved from <http://www.trialsjournal.com/content/15/1.383>.
9. Gallo, P., Chuang-Stein, C., Dragalin, V., Gaydos, B., Krams, M., & Pinheiro, J. (2006). Adaptive designs in clinical drug development—An executive summary of the PhRMA working group. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 16, 275–283. doi: 10.1080/10543400600614742.
10. Goozner, M. (2012). Controversy *Trials Adaptive Clinical Trials*. *Oxford Journal*, 104(18), 1347–1348.
11. Hung, H.M.J., O'Neill, R.T., Wang, S., & Lawrence, J. (2006). A Regulatory View on Adaptive/Flexible Clinical Trial Design. *Biometrical Journal*, 48(4), 565–573. doi:10.1002/bimj.200610229.
12. Kairalla, J.A., Coffey, C.S., Thomann, M.A., & Muller, K.E. (2012). Adaptive trial designs: a review of barriers and opportunities. *Trials*, 13:145. Retrieved from <http://www.trialsjournal.com/content/13/1/145>.
13. Legocki, L.J., Meurer, W.J., Frederiksen, S., Lewis, R.J., Durkalski, V.L., Berry, D.A., Barsan, W.G., & Fetters, M.D. (2015). Clinical trialist perspectives on the ethics of adaptive clinical trials: a mixed-methods analysis, 16:27. doi:10.1186/s12910-015-0022-z.
14. Lu, M., Freytag, S.O., Stricker, H., Kim, J.H., Barton, K., & Movsas, B. (2011). Adaptive Seamless Design for An Efficacy Trial of Replication-Competent Adenovirus-mediated Suicide Gene Therapy and Radiation in Newly-diagnosed Prostate Cancer(ReCAP Trial). *Contemp Clin Trial*, 32(3):453–460. doi:10.1016/j.cct.2011.01.013.
15. Lang, T. (2011). Adaptive Trial Design: Could We Use This Approach to Improve Clinical Trials in the Field of Global Health?. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 85(6), 967–970.

doi:10.4269/ajtmh.2011.11-0151.

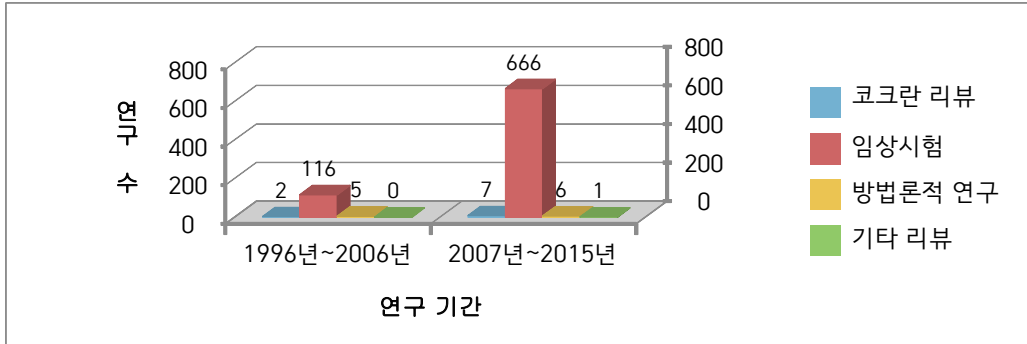
16. Lai, T.L., Lavori, P.W., & Shih, M. (2012). Adaptive Trial Designs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 52, 101-110. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010611-134504.

17. Meurer, W.J., Lewis, R.J., Tagle, D., Feters, M.D., Legocki, L., Berry, S., Connor, J., Durkalski, V., Elm, J., Zhao, W., Frederiksen, S., Silbergleit, R., Palesch, Y., Berry, D.A., & Barsan, W.G. (2012). An Overview of the Adaptive Designs Accelerating Promising Trials Into Treatments (ADAPT-IT) Project. *Ann Emerg Med*, 60(4), 451-457. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.01.020.

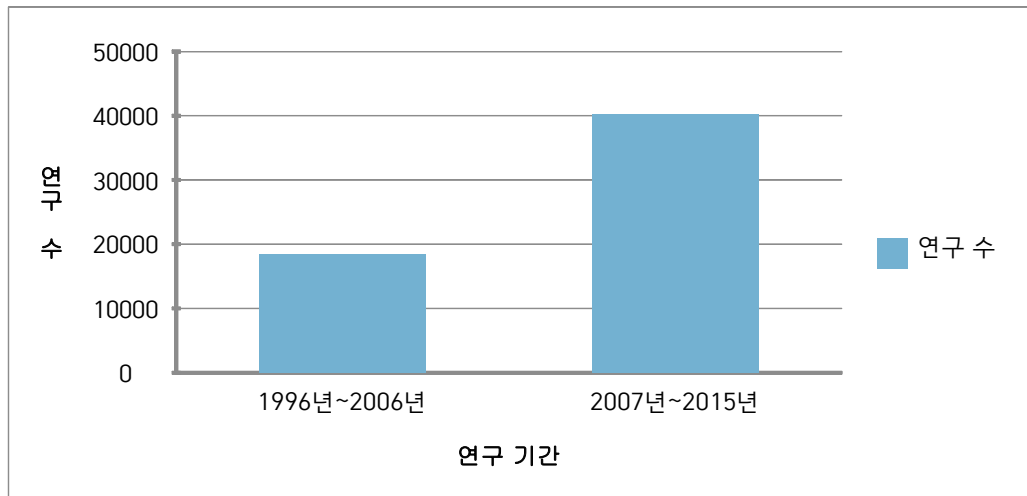
18. Ossorio, M.F., & Ferrero, F. (2013). Adaptive designs in clinical research. *Arch Argent Pediatr*, 111(5), 372-376.

19. Pan, H., Xie, F., Liu, P., Xia, J., & Ji, Y. (2014). SAERS: A Seamless Dose Escalation/Expansion with Adaptive Randomization Scheme. *Clin Trials*, 11(1), 49-59. doi: 10.1177/1740774513500081.

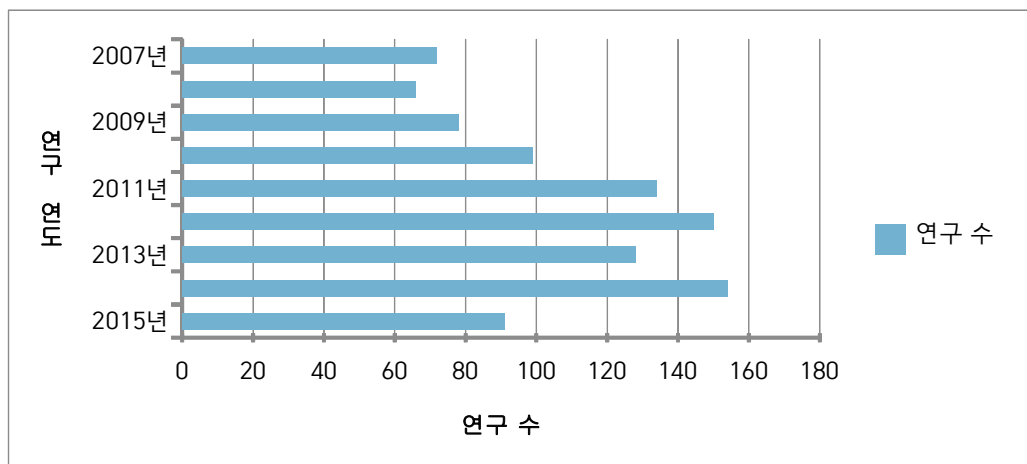
20. Tehranisa, J.S., & Meurer, W.J. (2014). Can response adaptive randomization increase participation in acute stroke trials?. *Stroke*. 45(7), 2031-2133. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005418.



<그림 1> 적응적 임상시험 연구현황에 대한 코크란 문헌 검색 결과



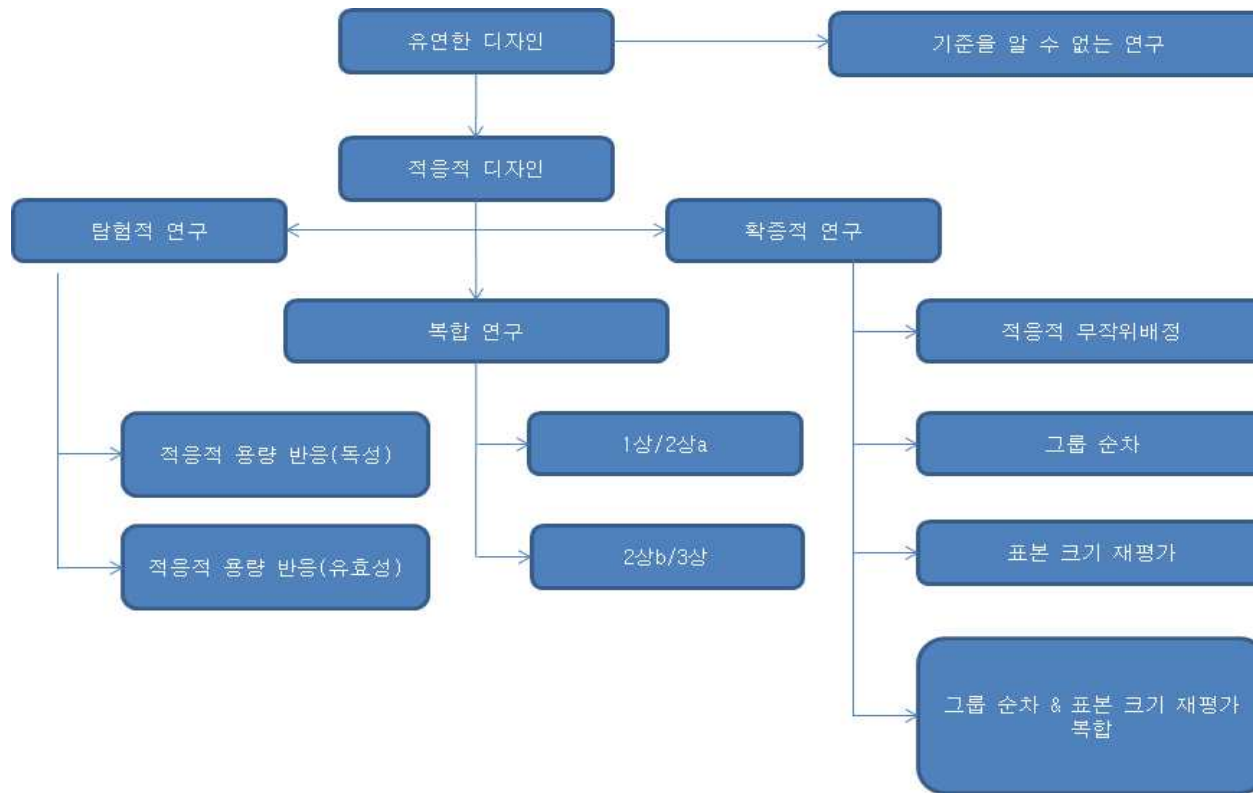
<그림 2> 적응적 임상시험 연구현황에 대한 pubmed 연간 문헌 검색 결과



<그림 3> 적응적 임상시험 연구현황에 대한 구글 학술 문헌 검색 결과

<표 1> 적응적 임상시험의 의미상 분류

구분	정의	적응적 임상시험 종류
전향적 적응 (prospective adaptation)	설계에 의한 적응 (by design adaptation) 이라고도 명칭, 임상시험 계획서로 인한 실행	적응적 무작위배정(adaptive randomization), 안정성으로 인한 초기 임상시험 중단(stopping a trial early due to safety), 중간 분석에서의 무익과 유익(futility or efficacy at interim analysis), 실패자의 탈락(dropping the loser), 표본 크기 재평가(sample size re-estimation)
동시발생 적응 (concurrent/ ad hoc adaptation)	임상시험 진행 도중의 수정 및 변경, 임상시험 계획서의 변경으로 인하여 실행	선정/제외 기준의 수정(modification in inclusion/exclusion criteria), 기준, 처방 및 투약 계획과 치료기간의 평가 가능함(evaluability criteria, dose/regimen and treatment duration), 임상시험 가설 또는/및 최종 목적의 변경(changes in hypotheses and/or study endpoints)
후향적 적응 (retrospective adaptation)	데이터 잠금(data lock) 및 눈가림 해제(unblinding of treatment codes) 전의 수정 및 변경, 규제적인 검토자의 의견 일치로 실행	통계적인 계획의 수정 및 변경



<그림 4> 적응적 임상시험의 절차상 분류 (Kairalla et al, 2012)

<표 2> 적응적 임상시험 사례 고찰 (사례1)

구분	Adaptive Clinical Trial	Traditional Clinical Trial
주요 특징	1상과 2상 임상시험이 합쳐진 복합 연구(combined study) 1상과 2상 임상시험의 결과 공유가 가능함. 1상과 2상 임상시험이 중간에 끊임없이 동시에 진행되므로 임상시험 계획서 및 결과적인 정보가 함께 이루어짐.	1상과 2상 임상시험이 순차적으로 따로 진행됨. 1상과 2상 임상시험의 결과 공유가 불가함. 1상과 2상 임상시험의 임상시험 계획서 및 결과적인 정보 검토가 따로 이루어짐.
임상 시험 진행 방법	1상: 수정 된 독성 확률 간격(mTPI)을 사용하여 신약의 독성(toxicity)을 검토하고, 검토 된 기준을 바탕으로 신약의 투여 선량 증가량(dose escalation) 조사를 시행함. 시험하고자 하는 약의 최대 내량(maximum tolerated dose, 이하 MTD)을 파악함. 1상 -> 2상: 높은 사후 확률(posterior probability)과 함께 낮은 독성(toxicity)과 타당한 유효성(efficacy)을 가진 용량이 투여 선량 결정(dose graduation)에 통과하여 2상으로 전달됨. 2상: 더 효과적인 용량의 군에 더 많은 피험자를 배정을 목표로 하는 적응적 무작위배정(adaptive randomization) 적용됨.	XJT 디자인: 1상에서 진행되는 투여 선량 증가량(dose escalation) 결정을 조사하는 용량에서 6명의 환자 중 독성을 경험하는 환자가 1명을 초과하지 않는다면 증가량을 허용하는 형식으로 진행하였고, 이 용량의 안전성(safety)이 확정되면 용량군과 대조군의 2:1의 무작위배정 분포로 진행하면서 이후 더 효과적인 용량군에 더 많은 환자를 무작위 배정하는 적응적 무작위배정(adaptive randomization)을 적용함. Conventional 디자인: 1상에서는 알고리즘을 기초로 한 3+3 법칙을 사용하여 투여 선량 증가량(dose escalation) 결정을 조사하고, 2상에서는 투여 용량(dose-finding) 결과 조사가 진행되고 이 두 가지 임상시험이 순차적으로 따로 진행됨.
결과	적응적 임상시험, XJT, Conventional 디자인 간의 검정력(power)의 차이가 없음. 모집 된 표본 크기 수가 적응적 임상시험 > XJT 디자인 > Conventional 디자인으로 결과 도출됨.	
한계점	유효성(efficacy)과 독성(toxicity)의 동시다발적 입증 불가함.	피험자 모집 및 임상시험 계획서 및 결과적인 정보 검토에 따른 시간적인 소모와 경제적인 낭비가 불가피함. 1상과 2상 임상시험에 각각 다른 피험자가 배정되므로 편향된 추론이 야기 될 수 있음.



<표 3> 적응적 임상시험 사례 고찰 (사례2)

구분	Adaptive Clinical Trial	Traditional Clinical Trial
주요 특징	베이시안 디자인(bayesian design)을 적용한 유효성 연구(Comparative Effectiveness Research)를 시행함.	기존의 유효성 연구(Comparative Effectiveness Research) 시행함.
임상 시험 진행 방법	<p>적응적 무작위배정(adaptive randomization): 각 약물군의 피험자 배정이 100명이 되는 시점, 즉 3가지 약물군들에 총 300명의 피험자가 배정이 된 시점에 실시함을 원칙으로 하고, 유효성을 확률을 계산하여 어떠한 약이 가장 효과가 있고 가장 효과가 없는지를 도출하여 도출된 결과를 토대로 피험자의 무작위 배정을 가장 효과적인 군에 더 많이 배정함.</p> <p>임상시험의 성공(success) 또는 무익(futility)에 의한 조기 중단(early stopping): 연구자가 유효성 확률의 기준치를 설정(성공으로 인한 조기 중단은 가장 높은 확률이 97.5%의 확률을 보일 때에, 실패로 인한 조기 중단은 반응률이 적어도 25%인 사례가 5% 미만일 때로 설정)하여 이 기준치의 값에 따라 조기 중단을 선언함.</p>	<p>조기 중단(early stopping) 이 없고, 시판되는 3가지 약물군에 일정한 피험자 수 배정을 진행하고 이에 대한 유효성을 평가함.</p>
결과	검정력(power)는 90%, 표본 평균이 483명, 가장 효과적인 약물군의 더 많은 피험자 분포율이 48%임.	검정력(power)이 88%, 표본 평균이 497명, 가장 효과적인 약물군의 더 많은 피험자 분포율이 33%임.
한계점	<p>가장 비효과적인 약물군에 가장 적은 피험자가 배정됨에 따라서 이 약물군에 대한 세부적인 파악이 어려움.</p> <p>반응률의 결과 도출이 비교적 긴 시간 후에 가능한 임상시험약이나 치료방법의 경우 적응적 무작위 배정 적용이 어려움.</p> <p>모수 측정에 의한 편향 가능성이 있음.</p>	<p>시판되고 있는 임상시험약군과 대조군을 비교하는 연구이므로 더 큰 가변성(variability)의 환경에서 매우 작은 효과 크기를 발견함.</p> <p>다른 어떠한 연구보다 더 많은 표본 크기, 더 오랜 시간의 소모, 더 높은 임상시험 비용이 요구됨.</p>

<표 4> 적응적 임상시험 사례 고찰 (사례3)

구분	Adaptive Clinical Trial	Traditional Clinical Trial
주요 특징	베이시안 디자인(Bayesian design)을 적용한 유효성 연구(Comparative Effectiveness Research)를 시행함. 편측 검정(one-sided test)을 사용함.	기존의 유효성 연구(Comparative Effectiveness Research)를 시행함. 양측 검정(two-sided test)을 사용함.
임상 시험 진행 방법	본 연구에서 유효성을 연구하고자 하는 약물군들에 대한 연구 결과들의 체계적인 고찰을 통하여 선행 연구로부터 연구 추론을 이끌어냄. 적응적 무작위배정(adaptive randomization), 약물군 탈락(arm dropping) 및 조기 중단(early stopping)이 적응적 임상시험 요소로 파악됨. 선택 된 적응적 임상시험 종류를 바탕으로 기존의 임상시험 진행 시 도출 된 피험자의 데이터를 바탕으로 베이시안 디자인(bayesian design)을 적용하여 총 7가지 디자인 구성하고, 가장 최상의 디자인을 선택함. 가장 최상의 디자인을 사용하여 유효성 연구 진행함.	중단(early stopping) 및 약물군 탈락(arm dropping)이 없고, 항고혈압 및 지질농도를 낮추는 심혈관계의 1가지의 통제 약물의 유효성을 평가하기 위하여 일정한 피험자 수 배정을 진행하고 이에 대한 유효성을 평가함.
결과	연구의 가변성(variability)이 감소되고, 연구의 통계적인 검정력(power)이 증가되고, 임상시험 기간과 경제적인 비용이 소모되는 것을 방지함. (예측에 의한 것임.)	설명 없음.
한계 점	시뮬레이션 연구로 진행되고 통계적인 설명이 부족함. 기존의 임상시험에서 도출 된 피험자의 데이터의 설명 및 장점 설명이 부족함. 베이시안 디자인 설계 시 살펴 본 선행 연구가 비 정보적인 선행 연구 밖에 없었음.	시판되고 있는 임상시험약군과 대조군을 비교하는 연구이므로 더 큰 가변성(variability)의 환경에서 매우 작은 효과 크기를 발견함. 다른 어떠한 연구보다 더 많은 표본 크기, 더 오랜 시간의 소모, 더 높은 임상시험 비용이 요구됨.

<표 5> 적응적 임상시험 사례 고찰 (사례4)

구분	Adaptive Clinical Trial	Traditional Clinical Trial
주요 특징	반응에 대한 적응적 무작위배정(response-adaptive randomization)이 적용됨.	반응에 대한 적응적 무작위배정(response-adaptive randomization)이 적용되지 않음.
임상시험 진행 방법	횡단면의 무작위적 설문 형태로 진행되었고 뇌졸중이나 다른 치명적인 질병 증상이 없는 18세 또는 18세 이상의 교외의 대학병원 응급실 내원 환자를 대상으로 실시함. 반응에 대한 적응적 무작위배정(response-adaptive randomization)이 적용된 가설적인 임상시험 영상을 시청하도록 한 후 임상시험 참여에 대한 결정을 문의함.	횡단면의 무작위적 설문 형태로 진행되었고 뇌졸중이나 다른 치명적인 질병 증상이 없는 18세 또는 18세 이상의 교외의 대학병원 응급실 내원 환자를 대상으로 실시함. 반응에 대한 적응적 무작위배정(response-adaptive randomization)이 적용되지 않은 기존의 전통적인 임상시험이 적용된 가설적인 임상시험 영상을 시청하도록 한 후 임상시험 참여에 대한 결정을 문의함.
결과	208명의 피험자 중 140명(67.3%)이 임상시험 참여 의사에 동의함.	210명의 피험자 중 114명(54.3%)이 임상시험 참여 의사에 동의함.
한계점	나이에 의한 일반화가 어려움. 피험자들이 시청한 영상이 가설적인 뇌졸중에 대한 임상시험이므로 실제 결과와 다를 수가 있음. 임상시험 진행 지역 및 장소의 한계로 인한 임상시험의 결과의 일반화가 어려움.	설명 없음.

## Abstract

# Systematic review on the adaptive clinical trials and proposal for the application and development of the adaptive clinical trial in Korea

Songi Yang

Public Health & Public Health

The Graduate School

Seoul National University

The interest and study into the new medicines are currently arising in the field of the medicine and public health in the world as well as in Korea. Therefore, a plethora of investigators in the field of the statistics, regulatory and ethics put their efforts to lead the successful clinical trials with the shorter time and the lower cost while proving the safety and efficacy of the new drug or treatment. In the year of early 2000, the United States Food and Drug Administration announced the Critical Path Opportunities List which contained a total of 76 initial projects with a total of 6 broad topics related to adaptive clinical trial referred from Critical Path Initiative(CPI) to assist for the drug medicine scientific challenge which was planned by the drug industry into the new drug

development. This announcement suggested the adaptive clinical trial or flexible clinical trial; the clinical trial is defined as the alternative design allows the modifications to the trial based on the interim analysis after its initiation, and the FDA mentioned that the adaptive clinical trial would make the success more easily with the shorter period and the lower cost of the clinical trial. After that, the study of the adaptive clinical trial is continuously going along.

This paper explained about the current status of the advanced researches, characteristics and types of the adaptive clinical trial to assist the understanding and the current status of the adaptive clinical trial. Moreover, the systematic review of the four adaptive clinical trials which were performed in reality or with the forms of simulation in the US(United States) and EU(European Union) nations.

As the result of these four systematic reviews, the analysis elicits the advantages and disadvantages / limitations of the adaptive clinical trial. As the advantages of the adaptive clinical trial compared with the traditional clinical research, the adaptive clinical trial makes the trial with a shorter duration and a lower cost, and provides the more successful study results with a bigger power and a smaller sample size than the ones from traditional clinical research. On the other hand, the adaptive clinical trial would require a deeper enthusiasm into the study experience and reference of the statistics, regulatory and methodology as the limitation compared to the traditional clinical research. Moreover, the adaptive clinical trial tends to limit the deduction of the efficacy response and the research in the least effective treatment or study drug. Finally, one the limitation of the adaptive clinical trial is the possibility of the fallacy of generalization.

In conclusion, the paper makes a proposal on correct and specific

application and development of the adaptive clinical trial in Korea with the deducted result of the systematic review on this paper.

.....

keywords : adaptive clinical trial, flexible clinical trial, clinical trial, combined study, adaptive randomization, early stopping, safety, efficacy

Student number: 2013-21879