

비중재연구 지침 소개

약물, 생물학적 제제와 같은 의약품에 대한 증거 생성에는 다양한 접근 방식이 포함된다. 임상적 유효성 및 안전성 확립을 위해 보건 당국 또는 규제 당국이 요구하는 연구 방법에 따라 연구를 수행하는 임상시험이 있고, 임상시험의 근거가 될 수 있는 의약품 허가 전 비중재연구(Non-interventional study) 및 허가 후 환경에서 수행되는 비중재연구가 있다 [1,2]. 이렇게 임상시험과 비중재연구는 모두 의약품의 유효성과 안전성에 대한 증거를 생성하는 귀중한 수단이며, 연구의 가치는 해당 연구가 제기된 문제를 해결하기 위해 얼마나 적합하게 설계되고 수행되었는지에 달려있다.

임상시험은 국내외 여러 지침에 의해 규정과 표준이 잘 정의되어 있고, 이러한 지침에 따라 연구가 설계되고 프로토콜이 준비되며 프로토콜에 따라 연구가 수행된다. 반면에 비중재연구는 연구대상자가 프로토콜에 따라 특정한 치료나 건강 중재에 할당되는 것이 아닌, 일반 임상 진료를 받는 환자 자료나 건강 기록 자료 등을 이용하는 연구의 한 종류로 [3], 연구 디자인은 환자의 치료 선택이나 건강 중재에 영향을 미치지 않는다는 점에서 임상시험과 다르다. 따라서, 비중재연구의 설계, 자료 수집, 분석 등의 연구 수행에 대한 계획이 임상시험에 비해 정형화되기 어렵다. 또한, 비중재연구는 그 정의나 용어가 아직 통일되어 있지 않고 (EU에서는 비중재연구를 임상시험 이외의 임상연구로 정의하고 있고 (a clinical study other than a clinical trial), 미국 FDA에서는 관찰연구 (observational study)로 명명하고 있다), 지침 또한 좀 더 포괄적인 지침이 요구된다.

연구자간, 기관간, 국가간 자료 공유가 점차 증가하는 추세에 따라, 실제 환경에서 환자의 치료 효과 평가, 인과 관계 추론이 가능해지고 있어서, 비중재연구는 의약품의 유효성 및 안전성을 입증할 수 있는 증거를 생성하는데 있어 점점 더 많은 역할을 하고 있다. 비중재연구는 1차 자료 (즉, 해당 연구의 목적을 위해 특별히 수집된 자료)와 2차 자료 (건강 기록 및 청구 기반 자료 등)를 모두 사용할 수 있다. 2차 자료 사용의 경우, 환자 레벨에서 볼 때 여러 자료 소스를 연결하여 연구 자료를 풍부하게 만들 수 있으나, 연구 이외의 목적으로 자료가 수집된 경우가 많기 때문에, 연구 질문을 해결하기 위한 자료의 품질 및 적합성과 관련하여 여러 어려움에 직면할 수 있다. 따라서 자료의 품질 및 상호운용성, 자료에 대한 접근, 분석 및 규제적 수용에 대한 규제 당국의 명확한 원칙이 요구되고 있다 [4]. ICH는 최근 중재 및 비중재연구를 모두 다루는 E8 "임상연구에 대한 일반 고려 사항"의 개정을 완료하였다 [5]. 그리고 2022년 4월 ICH 관리 위원회는 "의약품의 안전성 평가에 RWD를 활용하는 의약품 역학연구의 계획, 설계 및 분석에 대한 일반 원칙"에 대해 새로운 ICH 지침 제정을 승인하였다 [6]. 2021년 한 해만, 미국 FDA [7,8], 유럽 EMA [9], 영국 MHRA [10], 중국 CDE [11], 대만 TFDA [12], 호주 TGA [13] 및 일본 PMDA [14]에 의한 RWE에 대한 여러 지침 문서(초안 및 최종)가 발표되었다. 비중재연구

구에 의해 생성된 증거의 강도는 과학적 원칙이 얼마나 잘 적용되었느냐에 달려있다. 따라서, 최근 FDA [7] 및 MHRA [10,15] 지침은 높은 수준의 과학성을 유지하기 위한 의뢰사의 책임과 관련된 일반적 원칙을 설명하고 있다.

비중재연구가 높은 수준의 과학성을 갖기 위해 실천해야 할 몇 가지 중요한 원칙은 1) 제기된 연구문제에 적합한 연구디자인 및 연구계획서 작성, 2) 연구 목적에 맞는 변수 선정 및 자료 품질, 3) 검증된 분석방법, 4) 교란(confounding)을 포함한 bias 감소, 5) 연구 수행 및 자료의 투명성, 6) 개인정보 보호, 7) 윤리 검토 등으로, 임상시험에 비해 강조될 부분은 연구를 하려는 의도와 근거, 연구 질문의 성격에 따른 연구 디자인 선택, 자료 수집 방법과 자료 소스의 신중한 선택, 선택된 자료 소스의 연구목적에 대한 적합성 (품질, 이질성, 관련성 등) 및 가용성/상호운용성 평가, 교란 요인을 포함한 잠재적 bias의 위험 요인의 최소화 와 남아 있는 bias의 정량화를 위한 연구설계 및 해결 전략, 연구 수행 및 자료 사용의 투명성이라 할 수 있다 (3). 따라서 높은 수준의 과학성을 갖는 비중재연구의 실행을 위해서는 이러한 부분들을 사전에 고려하여 연구계획에 반영하고, 연구를 수행하는 것이 중요하다 하겠다.

저자소개



김선우 박사 | LSK Global PS 학술 연구 서비스 본부

- Ph.D in Biostatistics (미국 오하이오주립대학교)
- 1994~2021 삼성서울병원 의학통계연구센터 팀장, 수석연구원, 센터장
- 2022~현재 LSK Global PS, 학술연구서비스본부 본부장
- 국내외 의학저널 심사위원, IRB 및 IDMC 위원, 식약처 의료기기 허가 심사 자문 위원 역임

문의: arshq@lskglobal.com (학술연구서비스본부)

- (1) Flynn R et al. Marketing authorization applications made to the European medicines agency in 2018–2019: what was the contribution of real-world evidence? *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(1):90–7.
- (2) Purpura CA et al. The role of real-world evidence in FDA-approved new drug and biologics license applications. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(1):135–44.
- (3) Virginia Acha et al. Principles for good practice in the conduct of non-interventional studies: The view of industry researchers. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2023;57:1199-1208.
- (4) European federation of pharmaceutical industries and associations. regulatory road to innovation 2022 March.
- (5) International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH). Efficacy guidelines Geneva: international council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH); 2022.
- (6) International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH). Multidisciplinary guidelines Geneva: international council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH); 2022.
- (7) Center for Drug Evaluation and Research. Considerations for the use of real-world data and real-world evidence to support regulatory decision-making for drug and biological products: draft guidance for industry. FDA-2021-D-1214. Draft ed. Silver Spring, Maryland: U.S. Food and Drug Administration; 2021. p. 12.
- (8) Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, Oncology Center of Excellence. Realworld data: assessing registries to support regulatory decisionmaking for drug and biological products draft guidance for industry. FDA-2021-D-1146. Draft ed. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2021. p. 17.
- (9) Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on registry-based studies. In: European medicines agency, editor. EMA/426390/2021 Adopted ed. Amsterdam: European Medicines Agency; 2021. p. 35.
- (10) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). MHRA guidance on the use of real-world data in clinical studies to support regulatory decisions. London: www.gov.uk; 2021. p. 5.
- (11) Center for Drug Evaluation. Guideline for real-world data used to generate real-world evidence (Tentative). In: National medical products administration (NMPA), editor. CDE notification No2021/27. Beijing: National medical products administration (NMPA); 2021. p. 57.
- (12) Taiwan Food and Drug Administration. Issues on using real-world data/real-world evidence as drug review technical dossier for drug application, 02-Jul-2021. In: Taiwan Food and Drug Administration, editor. TFDA announcement No1101406217A: Taiwan Food and Drug Administration; 2021. p. 13.
- (13) Therapeutic Goods Administration. Real world evidence and patient reported outcomes

in the regulatory context. In: Therapeutic Goods Administration, editor. Therapeutic Goods Administration; 2021. p. 12.

- (14) Pharmaceutical Evaluation Division, Medical Device Evaluation Division, Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau. Basic concepts on use of registries in approval applications. In: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, editor. PSEHB/PED No 0323/1, PSEHB/MDED No 0323/1. Tokyo: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; 2021. p. 50.
- (15) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). MHRA guideline on randomised controlled trials using real-world data to support regulatory decisions. In: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), editor. London: www.gov.uk; 2021. p. 7.