

등록번호

안내서-1491-01



외부 대조군 임상시험의 설계 및 수행 시 고려 사항 [민원인 안내서]

2026. 2.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 순환신경계약품과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

외부 대조군 임상시험의 설계 및 수행 시 고려사항

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	☐ 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	☐ 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	☐ 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기저나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	☐ 예(☞지침서) ☒ 아니오
	☐ 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	☒ 예(☞안내서) ☐ 아니오
기타 확인 사항	☐ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2026 년 2 월 10 일

담당자 장 민 교
 확 인(부서장) 김 소 희

이 안내서는 완제 의약품의 외부 대조군 임상시험 설계 및 수행 고려 사항에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가진 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2026년 2월 현재 시점의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품 안전평가원 의약품심사부 순환신경계약품과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3025

팩스번호: 043-719-3000

목 차

1. 서론	1
2. 가이드라인의 일반 원칙과 목적	2
3. 외부 대조군 임상시험의 설계 및 분석	3
3.1. 설계 시 고려사항	3
3.1.1. 개요	3
3.1.2. 연구 집단의 특성	4
3.1.3. 치료의 속성	5
3.1.4. 기준 시점(Time Zero) 지정	6
3.1.5. 결과 평가	7
3.2. 외부 대조군 자료에 대한 고려 사항	9
3.2.1. 임상시험 자료	9
3.2.2. 실사용데이터 자료원	10
3.2.3. 시험군 간 자료 비교 가능성 평가에 대한 고려 사항	10
3.3. 분석 시 고려 사항	12
3.3.1. 일반적 고려 사항	12
3.3.2. 결측 자료	13
3.3.3. 시험군 간 자료 비교 가능성 평가에 대한 고려 사항	14
3.3.4. 추가 분석	14
4. 기타 고려사항	15

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-	2026.02.10.	제정

1. 서론

임상시험의 목적은 질병의 진행 과정에서 나타나는 자연적인 변화나 위약 효과, 비플림 등 다른 요인들로부터 의약품의 효과를 구분하는 것이다. 적절하게 수행된 임상시험에서는 눈가림 상태에서 시험대상자를 시험군 또는 위약군(또는 활성 대조군)에 무작위 배정함으로써 비교군 간 영향을 미칠 수 있는 요소들을 최대한 유사하게 유지하여 관찰된 군 간 차이가 의약품에 의한 것인지 평가할 수 있도록 한다.

그럼에도 불구하고, 희귀의약품과 같이 충분한 시험대상자를 확보하기 어렵고 대조군 설정에 어려움이 있는 경우에는 무작위 배정 임상시험 수행이 어렵기 때문에 외부 대조군 활용을 고려해 왔다. 하지만, **외부 대조군 임상시험(Externally controlled trial)**에서는 시험대상자를 시험군과 대조군에 무작위 배정하지 않으므로, 결과에 영향을 미칠 수 있다고 알려진 요인들이 시험군과 대조군에서 가능한 유사해야 한다. 따라서, 외부 대조군 임상시험을 선택하기 전에 이러한 시험 설계가 평가하고자 하는 결과에 영향을 미치는 다른 요인들로부터 의약품의 효과를 구분해 낼 수 있는지를 먼저 고려해야 한다.

외부 대조군 임상시험 설계의 적절성은 질병의 이질성(예: 임상적 양상, 중증도, 예후), 시험약에 대해 수집된 근거, 관심 결과를 확인하는 접근법, 시험에서 입증하고자 하는 가설(예: 우월성, 비열등성) 등의 요소를 고려하여 개별적으로 판단해야 한다. 특히, 질병의 자연사가 잘 알려져 있고, 중재가 없거나 기존 치료로는 질병이 개선되지 않는다고 판단될 때는, 과거의 자료를 대조군으로 활용할 수 있다. 예를 들어, 종양학 분야에서는 중재 없이는 종양 크기의 감소가 거의 발생하지 않는다는 것이 널리 알려져 있으므로, 객관적 반응률(objective response rate; ORR)이 단일군 시험의 평가변수로 자주 사용된다. 그러나 많은 경우에 외부 대조군 임상시험을 통해 관심 약물의 유효성을 신뢰성 있게 입증하기 어려울 수 있으므로, 의뢰자는 질환의 유병률과 관계없이 보다 적절한 시험 설계를 선택해야 한다. 예를 들어, 외부 대조군 임상시험 설계의 활용 여부를 고려할 때, 해당 시험이 질병의 자연사, 연구 집단의 예후 차이, 치료군 배정에 대한 정보 공개(눈가림 부재), 또는 병용요법의 차이와 같은 기타 요인에 따른 결과와 약물의 효과를 구별할 수 있는지 여부를 판단해야 한다.

2. 가이드라인의 일반 원칙과 목적

이 가이드라인의 목적은 의약품의 안전성 및 유효성을 입증하기 위한 근거자료로서 외부 대조군 임상시험을 수행하고자 하는 경우 고려해야 할 사항을 제시하는 것이다. 이 가이드라인을 통하여 외부 대조군 임상시험을 수행하고자 할 때 일반적으로 발생할 수 있는 문제를 파악하고 해결하는 데 도움을 주고자 하였다. 동 가이드라인과 함께 다음의 가이드라인을 참고한다.

- 의약품 임상시험 대조군 설정 가이드라인
- 의약품 임상시험 통계 가이드라인
- 임상시험에서 추정대상 모수 및 민감도 분석 가이드라인
- 의료정보 데이터베이스 연구에 대한 가이드라인

외부 대조군 임상시험은 시험계획서에 따라 시험약을 투여받은 시험대상자의 결과를 임상시험의 외부 대상자로서 동일한 치료를 받지 않은 집단의 결과와 비교하는 것이다. 외부 대조군(External control arm)은 과거에 치료를 받거나 받지 않은 인구 집단(과거 대조군; historical control)이거나, 같은 기간 동안 치료를 받거나 받지 않은 인구 집단(동시 대조군; concurrent control)일 수 있다.

외부 대조군 임상시험은 다양한 출처의 자료를 대조군으로 활용할 수 있으나, 이 가이드라인에서는 다른 임상시험이나 환자 등록자료(registry), 전자의무기록(EMR), 건강보험 청구자료와 같은 **실사용데이터(RWD; Real World Data)**에서 얻은 환자 수준의 자료를 사용하는 경우를 주로 다룬다. 이 가이드라인에서는 환자 수준 자료가 아닌 다른 유형의 외부 대조군(예: 요약 수준의 추정치를 사용하는 경우 등)이나, 무작위 배정 임상시험에서 대조군을 보완하기 위하여 외부 데이터를 사용하는 것에 대한 고려사항은 포함하지 않는다.

이 가이드라인에서는 잠재적 **비편향(bias)**으로 인해 시험 결과의 타당성(validity)을 낮아지게 하는 요인 등 외부 대조군 임상시험의 설계 및 분석 시 고려사항에 대하여 기술한다. 다양한 실사용데이터 자료원의 신뢰성(reliability) 및 적절성(relevance)에 대해서는 다루지 않는다.

3. 외부 대조군 임상시험의 설계 및 분석

3.1. 설계 시 고려사항

3.1.1. 개요

외부 대조군 임상시험의 비뚤림 가능성을 줄이기 위해서는 설계 단계에서 이를 고려하는 것이 가장 중요한데, 이는 설계 요소를 잘 선택하여 적절한 방법으로 분석하여 치료효과를 추정하면 시험 결과 해석의 신뢰도를 높일 수 있기 때문이다. 시험을 시작하기 전에 외부 대조군의 선정 및 분석 방법을 포함한 시험계획서를 최종적으로 확정해야 하며, 단일군 시험 후에 외부 대조군을 선택하는 방식은 적절하지 않다. 시험계획서 내에 구체적으로 기술되어야 하는 요소는 적합한 자료 출처(자료원 접근 방법 및 실행 가능성 평가 결과 포함), 베이스라인 적격성(선정·제외기준), 적절한 노출의 정의 및 허용 범위, 정의가 명확하게 정립되고 임상적으로 의미있는 평가변수, 적절한 분석 계획, 결측 자료 및 비뚤림의 원인을 최소화하기 위한 접근법 등으로, 이러한 요소는 사전에 명시되어야 한다.

외부 대조군 임상시험 설계 시, 시험 목적에 따라 제기된 임상 질문을 반영한 치료 효과에 대한 설명을 정밀하게 기술하는 **추정대상 모수(estimands)** 체계를 활용할 수 있다. 추정대상 모수는 개념적으로 연구 집단, 시험약과 대조군, 관심 결과(outcome of interest), **병발성 사례(intercurrent events)** 처리 방법, 그리고 주요 측정값(summary measures)으로 구성된다. 추정대상 모수 체계의 여러 요소에 대하여 이후에 개별적으로 기술하고 있으며, 이러한 요소들을 함께 고려하여야 시험 목적, 수행, 분석 및 결과 해석의 일관성을 높일 수 있다.

외부 대조군 임상시험에서는 중요한 **교란(confounding)** 인자 및 비뚤림 원인에 대한 자료를 어떻게 측정하고 분석할 것인지에 대해 사전에 계획해야 한다. 외부 대조군 임상시험에서 교란 요인에 대한 식별 가능성은 개념적 및 실무적 우려로 인해 제약을 받는다.

개념적 우려로는, 외부 대조군 임상시험 설계를 통해 유효성 근거를 제공하기 위해서는 질병의 자연사나 결과에 영향을 미치는 예후 인자(prognostic factor)들에 대한 철저한 이해가 필요하지만 이를 검증하기 어려운 경우가 많다는 점이 있다. 예를 들어, 결과에 영향을 미치는 중요한 예후 인자가 알려져 있지 않은 경우에는 외부 대조군을 설정하는 과정에서 이러한 인자들을 활용할 수 없다.

실무적 우려로는, 의심되는 교란 요인(예: 흡연력, 운동 수행 능력)에 대해 활용

가능한 자료가 일부 환자 또는 시험대상자에서 누락되거나 외부 대조군과 시험군 간에 측정 방식이 다를 수도 있다는 점이 있다. 따라서, 외부 대조군 임상시험이 관심 연구 질문에 적합한 설계인지 결정하기 전에, 외부 대조군 임상시험에서 사용할 자료원에서 알려진 중요한 예후 특성을 평가할 수 있는지 확인해야 한다. 특히, 시험군과 외부 대조군의 차이가 증가할수록 군 간 차이를 관리하기 어려워지는 점을 고려하면(‘3.3. 분석 시 고려사항’ 참조), 외부 대조군의 연구 가능 모집단은 치료군과 가능한 유사해야 한다.

외부 대조군 임상시험에서 측정되지 않은 교란 요인, 눈가림 부재, 기타 비뿔림의 원인을 완전히 제거할 수는 없지만, 교란 요인 및 비뿔림의 정도를 평가하고 비뿔림의 영향을 줄이기 위한 분석법을 적용하는 것이 외부 대조군 임상시험의 수행에 매우 중요하다. 앞에서 언급한 문제들을 고려할 때, 외부 대조군 임상시험은 잘 정의된 관심 결과에 대한 효과 크기가 클 것으로 예상될 때 설득력 있는 결과를 제공할 가능성이 더 크다.

3.1.2. 연구 집단의 특성

외부 대조군 임상시험에서는 무작위 배정이 이루어지지 않기 때문에, 결과에 영향을 미칠 수 있는 환자의 특성이 외부 대조군과 시험군에서 차이를 보일 수 있다는 것이 주요 우려사항이다. 대표적인 예로 인구통계학적 인자(예: 나이, 성별, 인종, 사회경제적 지위, 거주 지역 등)가 있으며, 질병 특성(예: 중증도, 지속 기간, 특정 징후 및 증상, 운동 수행 능력), 예후 또는 예측 바이오마커, 동반질환, 과거 및 현재 치료 이력 등이 군 간 차이가 예상되나 해결이 더욱 어려운 특성이다.

연구 집단의 베이스라인 특성과 관련하여 고려해야 할 사항은 다음과 같다.

- (1) 관련 교란 요인이 알려져 있고 충분히 규명되었는지
- (2) 해당 교란 요인이 적절히 수집되었는지
- (3) 이러한 인자들이 적절한 방법으로 평가되고 비교군 간에 유사하게 측정되었는지
- (4) 연구의 분석법이 비교군 간의 임상적 특성 차이를 충분히 보정할 수 있는지

특별히 고려해야 할 사항은 시험군과 비교 가능한 모집단을 확보하기 위한 선정·제외 기준이 외부 대조군에 얼마나 적절하게 적용될 수 있는지이다. 또한, 동시 대조군을 사용하지 않는 경우, 시험 의뢰자는 관심 질환의 진단 기준 및 기타 관련 베이스라인 요인, 또는 해당 요인에 대한 자료를 확인하는 방법이 자료 수집 기간 동안 변경되었는지에

대해서도 고려해야 한다. 따라서, 외부 대조군을 활용한 임상시험계획서에는 시험군과 외부 대조군에서 유사한 환자를 선정할 수 있도록 선정·제외 기준을 적용할 수 있는지 평가하는 구체적인 계획이 포함되어야 하며, 이 계획은 다양한 실사용데이터(RWD)의 자료원으로부터 가용한 정보의 한계를 고려하여 수립하여야 한다.

3.1.3. 치료의 속성(Attributes of Treatment)

적절하게 설계되고 수행된 무작위 배정 임상시험에서는 일반적으로 관찰된 유효성·안전성의 결과 차이가 시험약에 기인한다고 볼 수 있다. 그러나, 외부 대조군 임상시험에서는 시험군과 외부 대조군 간의 치료와 관련된 중요한 불균형이 잠재적으로 존재할 수 있으며, 이러한 불균형이 문서화되지 않았거나 고려되지 못하였을 수 있어 관찰된 차이를 시험약의 효과로 단정하기는 어렵다. 이러한 불균형은 관심 치료법과 관련된 요인(예: 순응도, 용량, 투여 시작 시점, 치료 기간) 및 추가 치료의 적용과 관련될 수 있다. 이러한 문제는 외부 대조군의 데이터가 실사용데이터(RWD)인 경우 흔히 예상되지만, 다른 임상시험에서 얻은 자료를 활용할 때에도 잠재적 불균형이 존재할 수 있다.

임상시험계획서에는 일반적으로 결과에 영향을 미칠 수 있는 병용 또는 지지요법(일반의약품 포함)의 사용에 대한 자료 수집 계획과 해당 요법의 특성 및 투여에 관한 상세 자료를 기술한다. 예를 들어, 제형, 용량, 함량, 투여 경로, 투여 시점, 투여 빈도 및 기간 등이 포함되며, 특정 의약품의 경우 용량 조절, 중단, 변경을 위한 구체적인 기준을 계획서에 명시한다. 반면, 일상적인 임상 진료에서는 자료의 문서화가 불완전하거나 정확하지 않을 수 있어 실사용데이터의 경우 의약품의 투여에 대한 전반적인 세부 정보나 병용 또는 지지요법의 사용에 대한 정보가 부족할 수 있다. 예를 들어, 추가적인 치료 방법(예: 암 환자 치료 시 방사선 요법 및 외과적 처치)에 대한 적절한 자료가 확보되지 않을 수 있다. 또한, 임상시험계획서와 비교하면 치료나 질병과 관련된 이상 반응의 관리가 미리 정의되거나 일관되게 기술이 되지 않을 가능성이 있다.

임상 진료 데이터 분석 시, 환자가 받는 치료 및 의료 서비스 제공 방식 뿐만 아니라 해당 치료와 관련된 결과 평가에도 영향을 미칠 수 있는 추가적인 요인들이 있다. 그 예시로는 의료 형태, 보험 보장 범위(전문 의약품 급여 포함), 임상 진료 지침의 적용, 최신 치료법의 이용 가능성, 동반 진단 검사(예: 치료제와 함께 사용되는 유전자 검사) 활용 등의 차이가 있다. 응급실 또는 중환자실 이용 가능 여부, 전문 진료 제공 및 연계 수준,

대학병원 및 지역사회 의료 환경 또한 동일한 보건의료체계 또는 지리적 지역 내·외 간에 현저하게 달라질 수 있다. 환자, 의료진 또는 의료 시스템 수준에서 이러한 요인들은 치료 방법 선택에 영향을 미칠 수 있으므로, 외부 대조군 임상시험에서는 이러한 요인들을 적절히 확인하고 설명할 수 있어야 하며, 그렇지 않을 경우 무작위 배정 대조군 임상시험과 같은 다른 설계 방법을 고려해야 한다.

3.1.4. 기준 시점(Time Zero) 지정

외부 대조군 시험 설계 시 직면하는 구체적인 어려운 문제 중 하나는 기준 시점(index date; 시작 시점(time zero 또는 zero time)이라고도 함)을 지정하는 것으로, 이는 결과 변수를 평가하기 위한 관찰 기간의 시작점을 의미한다. 외부 대조군 임상시험에서는 무작위 배정이 이루어지지 않으므로, 시험군과 대조군 간 기준일 설정 방식의 차이가 효과 추정치에 비뚤림을 초래할 수 있다. 무작위 배정 임상시험에서 치료군과 대조군의 기준일은 일반적으로 선정·제외 기준이 충족되었음을 확인하고 각 시험대상자에 대한 치료군이 결정된 시점으로 지정된다. 그러나 실사용데이터를 활용하는 외부 대조군 임상시험에서는 대조군의 기준일이 다양한 방식으로 지정될 수 있다. 기준일이 치료 시작 시점 또는 치료군의 기타 중요한 기준 시점과 시간적 차이가 있는 경우, 관찰된 치료 효과에 비뚤림이 발생할 수 있다.

치료군과 외부 대조군의 기준 시점을 결정할 때에는 두 군 중 한 군에서만 관심 결과가 발생할 수 없는 기간(불멸 시간; immortal time)을 포함하여 분석하지 않도록 유의한다. 외부 대조군 임상시험에서 비교군 간 기준일을 적절히 설정하지 않은 경우, 불멸 시간으로 인한 비뚤림이 발생할 수 있다. 예를 들어, 사망에 이르는 시간(time-to-event)을 평가변수로 하는 외부 대조군 임상시험에서 기준일을 이전 치료에 실패한 시점으로 설정하는 경우를 생각해 보자. 만약 치료군에서의 결과 분석이 실제로 시험약을 투여받은 경우만 포함한다면, 적격성 기준이 확인된 시점(즉, 이전 치료 실패)부터 치료 시작까지의 기간이 불멸 시간이 된다. 즉, 시험대상자가 시험약을 투여받고 분석 대상에 포함되기 위해서는 이 기간 동안 생존해야 한다. 반면, 외부 대조군의 환자는 적격성이 결정된 후(즉, 이전 치료에 실패한 경우) 후속 치료를 받지 않는다면 생존 여부와 관계없이 분석에 포함된다. 따라서, 생존 기간이 매우 짧은 환자는 대조군에는 포함되지만 치료군에는 포함되지 않기 때문에 시험약이 실제보다 더 효과적인 것처럼 보이게 하는 비뚤림(**불멸시간 비뚤림; immortal time bias**)이 발생할 수 있다.

외부 대조군 임상시험에서 불멸 시간과 관련하여 발생할 수 있는 비뚤림을 평가할 때, 기준일 설정과 관련된 임상적 상황을 고려해야 한다. 특히, 치료 전략이 명확하고 식별 가능한 임상 사건(clinical event) 직후에 배정되는 경우, 비교군의 기준일이 해당 사건의 발생 시점에 따라 합리적으로 결정될 수 있다. 예를 들어, 급성 심근경색, 뇌졸중 또는 심부전 입원 후에 치료를 시작하는 경우, 시험군과 외부 대조군 모두에서 시작 시점 식별이 더 수월할 수 있다. 반면에, 심부전 증상의 악화나 잘 조절되지 않는 고혈압과 같이 시험약을 사용하게 되는 사건이 분리되지 않거나 쉽게 식별되지 않는 경우에는 적절한 시작 시점을 지정하는 것이 어렵거나 불가능할 수 있다. 외부 대조군을 무처치군으로 계획할 때, 기준일을 지정하는 것이 특히 어려울 수 있다.

3.1.5. 결과 평가

외부 대조군 임상시험에서 시험약에 대한 눈가림이 이루어지지 않으면, 환자, 보호자, 임상의 또는 시험자가 특정 치료에 대한 정보를 알게 되어 특정 평가 변수에서는 치료 효과 추정에 비뚤림을 유발할 수 있다. 따라서, 가능한 경우 해당 평가 변수에 대해서는 치료 상태를 모르는 상태에서 평가가 이루어져야 한다. 이를 위해 눈가림된 독립적인 중앙 평가와 같은 방법을 통해 외부 대조군 데이터의 재판정(re-adjudication)이 필요할 수 있다. 데이터의 출처 또는 결과 설정 기준에 따라 시험군과 외부 대조군에서 결과 평가 방식이 다를 경우에는 비뚤림이 발생할 수 있다. 외부 대조군 임상시험의 결과가 신뢰성을 갖기 위해서는 시험군과 외부 대조군에서 일관된 평가가 이루어져야 한다.

무작위 배정 임상시험에서는 명확하게 정의되고 신뢰할 수 있으며 임상적으로 의미 있는 결과가 일반적으로 사용되나, 외부 대조군 임상시험에서 고려되는 실사용데이터에서는 이를 확인하고 평가하는 것이 어려울 수 있다. 예를 들어, 잘 통제된 항암제 임상시험에서의 방사선학적 평가변수(예: 객관적 반응률 및 무진행 생존 기간)는 사전에 지정된 영상 평가 빈도와 고형 종양의 반응 평가 기준(RECIST)에 따른 표준화된 측정 기준을 기반으로 한다. 그러나 일상적인 임상 진료에서는 방사선학적 평가 빈도가 일정하지 않으며, 종양 측정을 정기적으로 수행·문서화하지 않을 수 있어, 전자의무기록과 같은 외부 대조 자료를 사용하여 무진행 생존 기간이나 객관적 반응률을 타당하게 평가하기는 어렵다. 앉거나 걷는 능력과 같은 운동 능력 평가에서도 유사한 사항을 고려해야 하는데, 일상적인 임상 진료 시에는 이러한 평가들이 임상시험과 동일하게 엄격한 기준으로 기록되지 않는 경우가 많다. 또 다른 예로, 무작위 배정 임상시험에서는 특정 임상적 상태(예: 내시경으로 확인된 중증 염증성 장질환 활동)를 감지하거나 확인하기

위한 특정 검사를 포함할 수 있지만, 임상 진료에서는 동일한 상태를 확인하기 위해 다양한 전략이 사용될 수 있다. 또한, 임상 진료에서는 최종 결과에 따라 어떤 사건 발생(예: 특정 분류 시스템에 따른 심부전 상태 악화)이 평가되지 않거나, 평가되었더라도 기록되지 않았을 수 있다. 일반적으로, 관심 결과는 객관적이거나 즉각적인 의료적 처치가 필요한 사건(예: 뇌졸중 또는 심근경색)일 경우 임상 기록에 더 잘 기록될 가능성이 높다.

외부 대조군 임상시험에서 결과를 고려할 때, 의뢰자는 시험군과 외부 대조군 간 결과 평가 시기의 일관성도 평가해야 한다. 일반적으로, 실사용데이터에서 결과 평가 시기와 빈도는 임상 진료 과정에서 결정되며 환자의 임상 상태에 영향을 받을 수 있지만, 시험군에서는 결과 평가가 시험계획서에 구체적으로 명시되어 있다. 또한, 외부 대조군의 자료가 실사용데이터가 아닌 다른 임상시험인 경우에도 결과 평가를 위한 접근 방식은 시험군과 다를 수 있다. 따라서, 의뢰자는 외부 대조군 임상시험 자료 분석에서 관심 결과를 전체적으로 어느 기간 동안, 그리고 어떤 간격으로 평가해야 하는지를 먼저 설정해야 한다. 이러한 결정에 따라, 연구 가설을 검증하기 위해 외부 대조군 임상시험의 두 군 모두에서 결과 평가의 활용 가능성과 시점이 충분하고 비교 가능한지 평가할 수 있다.

외부 대조군 임상시험에서 평가할 결과를 선택할 때 고려해야 할 추가적인 과제는 시간이 지남에 따라 임상적, 방사선학적, 혈청학적 또는 기타 결과의 비정상 여부를 정의하는 진단 기준이 변화할 수 있다는 점이다. 전통적인 무작위 배정 임상시험에서는 두 군 모두 유사한 영향을 받지만, 동시에 시험이 이루어지지 않는 외부 대조군을 사용하여 결과를 분석하는 경우(또는 서로 다른 진단 표준치료를 반영하는 비교적 동시의 외부 대조군을 사용하는 경우)에는 진단 기준의 광범위한 이질성 또는 상당한 변화로 인하여 비뚤림이 발생할 수 있다. 비뚤림을 유발할 수 있는 또 다른 문제로 임상시험에서 대리 결과변수로 사용되는 생체표지자가 임상 진료에서는 다른 목적으로 사용될 수 있으며, 임상 진료에서 사용되는 생체표지자가 임상시험에서 사용된 분석법과의 비교 가능성 측면에서 충분히 특성화되지 않았을 수 있다는 점이 있다.

병발성 사례의 기록 방식이 다를 경우 추가적인 문제가 발생할 수 있으며, 이는 관심 결과에 대한 치료 효과의 측정을 방해하거나 해석 가능성을 저해할 수 있다.

예를 들어, 임상시험에서는 관심 약물 투여 후 지지요법의 개시는 시험계획서에 따라 결정되며 연구 방문 중에 기록될 수 있지만, 일상적인 임상 진료 자료에서는 추가적인 치료가 정확하게 기록되지 않아 연구 결과에 대한 치료 효과의 해석에 혼동을 줄 수 있다.

외부 대조군 임상시험에서 관심 결과가 특정 임상 결과 평가를 기반으로 하는 경우에는 다른 고려사항이 적용된다. 임상시험 환경과 비교하면, 일상적인 임상 진료 환경에서는 이러한 평가의 정의와 활용이 표준화되지 않거나 적절한 교육이 이루어지지 않을 수 있으며, 경우에 따라서는 전혀 사용되지 않을 수도 있다. 이러한 불일치는 외부 대조군에서 얻어진 측정값의 변동성을 증가시키거나 비뚤림을 초래할 수 있다. 따라서 무작위 배정 임상시험에서 허용되는 임상 결과 평가 방법이 외부 대조군 임상시험에서는 적합하지 않을 수 있다.

3.2. 외부 대조군 자료에 대한 고려 사항

3.2.1. 임상시험 자료

외부 대조군으로 다른 임상시험의 자료를 활용하는 것은 시험계획서에 기반한 보다 엄격하고 일관된 데이터 수집이 가능하므로 일상적인 임상 진료 과정에서 수집된 자료를 사용하는 것보다 장점이 있을 수 있다. 그러나 임상시험 자료의 사용은 두 군의 선정·제외 기준, 의약품 투여, 치료 패턴(예: 치료 기관 위치), 병용 약물 기록, 이상 사례 및 결과 평가 측면에서 비교 가능해야 한다. 특히 우려되는 비뚤림 요인으로, 이미 결과가 알려진 완료된 임상시험에서 외부 대조군을 선택하는 경우가 있다. 이는 외부 대조군의 결과가 기존 경험과 일치하지 않는 경우 특히 문제가 될 수 있다. 또한, 다른 임상시험의 자료를 외부 대조군으로 활용할 경우, 의뢰자는 결측 자료의 범위와 발생 원인을 고려해야 하며, 시험 결과의 해석 가능성에 미칠 수 있는 영향을 고려해야 한다.

많은 경우에서, 외부 대조군 임상시험의 시험군과 대조군의 자료는 서로 다른 시기에 수집된다. 예측 또는 예후 평가를 위한 생체표지자와 같이 질병의 평가 및 관리 방식(지지요법 포함)이 시간에 따라 변화하는 경우에는 동시에 자료가 수집되지 않는 것이 특히 문제가 될 수 있다. 예를 들어, 특정 암과 관련된 과거 임상시험에서는 최신 생체표지자, 관심있는 특정 유전자 변이 또는 종양 돌연변이 부담에 대한 정보가 포함되지 않았을 수 있다. 따라서 의뢰자는 외부 대조군 임상시험을 계획할 때 특정 임상시험 자료를 외부 대조군으로 사용하는 것이 타당한지 평가해야 한다.

3.2.2. 실사용데이터 자료원

연구 목적이 아닌 환자 자료에서 수집된 실사용데이터를 외부 대조군으로 활용할 때에는, 앞서 언급된 시험대상자 특성의 비교 가능성, 자료 수집 시기와 빈도 그리고 치료 패턴과 관련된 우려 사항을 해결해야 한다. 또한 일상적인 임상 진료 과정에서 수집된 실사용데이터 자료원 활용 시 결측 자료에 대한 우려는 외부 대조 시험 결과의 타당성을 떨어뜨릴 수 있다. 예를 들어, 외부 대조군에서 선정·제외 기준에 부합한 대상자들의 추적관찰이 중단될 수 있다(예: 대상자의 의료진 변경). 또한, 관심 질환이 있는 환자가 포함된 데이터셋이 존재한다고 해서, 적절히 비교 가능한 관련 임상적 특성(예: 관심 결과에 대한 예후 인자)에 대한 충분한 정보를 포함한다는 보장은 없다.

3.2.3. 군 간 자료 비교 가능성 평가에 대한 고려 사항

다음 표는 앞서 논의된 시험군과 외부 대조군 간 자료 비교 가능성에 대한 주요 고려 사항을 요약한 것이다. 각 고려 사항의 적절성은 치료군의 속성, 외부 대조군으로 선택된 자료의 출처, 시험 단계(설계, 수행 또는 분석)에 따라 사례별로 다를 수 있다.

[표 1] 외부 대조 시험 데이터 비교 가능성 평가 고려 사항

비교 항목	데이터 비교 가능성을 평가하기 위한 고려 사항
기간	관심 질환에 대한 표준 치료, 치료 유형, 지지요법, 질병의 반응 또는 진행 여부를 결정하는 기준과 같은 다양한 임상 진료 요소는 시간이 지나면서 변화할 수 있다. 이러한 시간적 차이는 통계 분석만으로 해결하기 어렵다. 시험군과 외부 대조군의 시간적 차이가 시험 결과의 해석에 영향을 미치는지 여부와 어떻게 영향을 미치는지 고려하는 것이 중요하다.
지역	결과에 영향을 미치는 표준 치료 및 기타 요소(예: 의료 접근성)는 지역 및 의료 시스템에 따라 달라질 수 있다. 외부 대조군 임상시험에서 지역 및 의료 시스템의 차이로 인한 교란의 영향을 줄이기 위해서는 시험 대상자 또는 환자의 이러한 차이에 대한 균형을 맞추는 것이 도움이 될 수 있다.
진단	진단 기준은 진료 방식에 따라 차이가 있을 수 있으며, 시험군에서 시험이 수행된 시점과 외부 대조군 자료가 수집된 시점 사이에 변화되었을 수도 있다. 의뢰자는 진단에 사용된 기준과 관련된 임상 검사가 두 군에서 동일하게 수행되고 보고되었는지 고려해야 한다.
예후	인구학적 및 임상적 특성에 따라 그리고 관련 예후 인자에 대한 충분한

비교 항목	데이터 비교 가능성을 평가하기 위한 고려 사항
	정보가 있는 경우에는 이 정보가 시험대상자 또는 환자의 예후 지표를 평가하고, 의약품과 결과 간의 연관성을 비뚤림 없이 평가할 수 있을 정도로 유사하다는 것을 입증하여야 한다.
치료	제형, 용량, 투여경로, 투여 시점, 빈도, 기간 및 용량 조정, 중단, 투여 중지, 순응도에 대한 특정 규칙 등 시험약 투여와 관련된 사항은 시험군에서 사전에 지정하거나 측정할 것이다. 반면, 외부 대조군에서의 대조군 치료의 특정 요소(해당하는 경우)는 자료 출처에 따라 시험계획서에 기술되어 있지 않을 수도 있다. 따라서, 의뢰자는 외부 대조군 자료를 시험군 자료와 유의미하게 비교할 수 있는지 평가해야 한다.
기타 치료 관련 요인	관련이 있는 경우, 다양한 치료 관련 고려 사항은 (1) 이전에 받은 치료(예: 암 환자의 치료 차수(line of therapy)), (2) 관심 결과에 영향을 미칠 수 있는 병용 약물, (3) 관심 치료와 관련된 예측 바이오마커(예: 유전체 검사)를 포함한다. 비교군 사이에 이러한 요인들의 분포가 다르면, 의약품과 결과 간의 연관성 평가에 영향을 미칠 수 있다.
추적관찰 기간	기준일 지정은 시험군과 외부 대조군 간에 일관되게 설정되어야 하며, 추적관찰 기간도 비교군 간에 유사해야 한다.
병발성 사례	관심 치료 시작 후 추가 치료가 다르게 사용되었는지 여부 등 치료군 간 병발성 사례의 적절성을 평가해야 한다.
결과	외부 대조군 임상시험에서 사용된 평가 변수를 외부 대조군과 시험군 전반에 걸쳐 신뢰성과 일관성을 가지고 측정할 수 있는지 여부는 평가 변수의 정의, 외부 대조군의 자료 출처, 제공한 치료에 관한 지식이 결과에 영향을 미칠 수 있는 가능성 등 여러 요인에 의해 영향을 받는다. 또한, 의뢰자는 외부 대조군 임상시험의 모든 군에서 결과 평가 및 평가 시점에 동일한 기준을 적용할 수 있어야 한다.
결측 자료	외부 대조군 임상시험을 수행하기 전에(해당 데이터가 이용할 수 있는 경우), 외부 대조군의 결측 자료 범위를 평가하여 실행 가능성을 검토해야 한다. 이러한 시험의 결과를 분석할 때, 치료군과 외부 대조군의 결측 자료 범위를 평가하여 결측 자료가 미칠 수 있는 영향에 대해 검토해야 한다.

위 표에 나열된 고려사항은 외부 대조군 임상시험의 타당성에 대한 잠재적 요소를 이해하고 관리하는 데 중점을 두고 있다. 외부 대조군 임상시험의 설계에 따라 두 군 간 비교 가능성과 관련된 추가적인 고려가 필요할 수 있다.

3.3. 분석 시 고려 사항

3.3.1. 일반적 고려 사항

외부 대조군 임상시험을 수행하기 전에 의뢰자는 1차 및 2차 평가변수 분석, 통계적 검정력 및 표본 크기 계산, 그리고 제1종 오류 등과 같이 잘못된 결론을 도출하지 않도록 이를 통제하기 위한 분석 방법 등을 사전에 정의하여 통계 분석 계획을 수립해야 한다. 통계 분석 계획은 시험의 치료군 등록 개시 전에 시험계획서와 함께 심사부서에 제출되어야 한다. 또한, 외부 대조군 임상시험의 설계 및 통계 분석 계획에 대한 결정은 주요 변수의 가용성 또는 결측 자료 평가와 같은 사전에 계획된 실행 가능성 분석을 제외하고는 모든 외부 대조군 자료(예: 기존 RWD 출처에서 얻은)의 관찰 결과에 대해 눈가림된 상태에서 이루어져야 한다. 외부 대조군 임상시험을 수행하는 동안, 특히 이미 수집된 데이터를 분석할 때에는 통계 분석 계획을 변경하지 않는 것이 바람직하다. 그럼에도 불구하고 계획을 변경해야 하는 경우, 모든 변경 사항에 대해 날짜를 기록하고, 해당 근거를 제공하며 관련 심사부서와 논의해야 한다.

외부 대조군 임상시험의 데이터 분석에 대한 특정 방법이 권장되지는 않는다. 외부 대조군과 관련하여 모든 시험에 적합한 하나의 통계 또는 분석 방법은 없으며, 가능한 접근 방식에 대해서는 관련 심사부서와 논의해야 한다. 의뢰자는 치료 효과를 평가하기 위하여 선택한 분석 방법에 대한 타당성을 제시하여야 하며, 강점과 한계점에 대한 설명을 제공해야 한다. 일반적으로, 사용되는 분석 방법은 시험군과 대조군 간 베이스라인 특성과 교란 변수의 차이를 설명하기 위한 전략을 포함하여 교란(Confounding)과 비뚤림의 원인을 식별하고 관리할 수 있어야 한다.

이러한 비교를 위해 다양한 통계적 방법이 적용될 수 있으며, 각 방법론은 비뚤림을 보정하는 접근 방식에 따라 복잡성의 수준이 달라진다. 관련된 가정을 명확하게 제시하여야 하며, 제시된 가정을 검토하기 위해 모델 진단과 민감도 분석을 수행해야 한다. 그러나, 중요한 것은 분석 체계(framework)가 복잡해지면 추가적인 가정이 필요하고, 이러한 가정은 입증할 수 없으며 결과의 해석 가능성을 저해할 수 있다는 점이다.

두 군 대상자의 균형을 맞추기 위한 분석법을 적용하더라도, 의뢰자는 주요 공변량에 대해 외부 대조군과 시험군 간의 실제 비교 가능성을 평가하는 추가 분석을 제시해야 한다. 군 간 유사성을 확인하기 위해서는 비교할 특정 인구학적 특성의 선택, 비교 방법, 유사성을 입증할 기준이 필요하다. 예를 들어, 가중치 적용과 같은 균형을

맞추기 위한 방법을 적용한 후에 외부 대조군과 시험군에서 시험대상자의 공변량 통계 분포가 유사한지를 판단하기 위한 사전 임계값¹⁾을 설정할 수 있다.

이용 가능한 과학적 자료에 근거하여 1차 평가변수 분석을 위한 예상 효과 크기도 고려해야 한다. 특히 예상되는 효과 크기가 크지 않은 경우에는 결과에 영향을 미칠 수 있는 비뚤림으로 인해 외부 대조군 임상시험 설계가 적절하지 않을 수 있다. 또한, 의뢰자는 이러한 우려사항을 평가하기 위한 정량적 또는 정성적 비뚤림 분석과 함께 교란 요인 및 비뚤림의 원인이 미치는 영향을 평가하기 위한 사전 계획을 수립하여야 한다. 이렇게 사전에 지정된 분석이 시험 결과의 해석에 도움을 줄 수 있다.

3.3.2. 결측 자료(Missing Data)

제안된 분석 방법에는 결측 자료를 처리하기 위한 전략을 포함하여야 하는데, 결측 자료는 환자 방문 시 수행되는 평가의 유형과 빈도, 추적 관찰의 중단 또는 기타 이유로 선택한 자료원에서 활용할 수 없는 자료를 포함한다. 이러한 상황에서는 결측 자료의 대체 전략과 같은 분석법을 사용할 수 있지만, 이 때에는 결측 자료의 패턴에 관한 가정이 필요하다. 결측 자료에 대한 가정은 검증하는 것이 불가능할 수 있으며, 무작위 배정이 되지 않은 상황에서 치료 효과를 추정하는 데 필요한 다른 가정과 마찬가지로 정당화되기 어려울 수 있다.

결측 자료의 잠재적 영향을 이해하기 위해서, 결측 자료와 관련된 정보(예: 결측 자료가 있거나 없는 환자에서 확인 가능한 특성)를 수집하고 분석하도록 외부 대조군 임상시험을 설계하여야 한다. 앞서 언급한 대로, 1차 분석에서 결측 자료로 인해 발생할 수 있는 잠재적 비뚤림을 해결하는데 통계 분석 방법을 사용할 수 있다. 또한 민감도 분석을 통해 결측 자료 가정에서 발생할 가능성이 있는 위반이 1차 분석 및 기타 핵심 분석 결과에 미치는 잠재적 영향을 평가해야 한다.

일부 경우에는 병발성 사례로 인하여 결측 자료가 발생할 수 있는데, 이는 결과 측정이나 치료 효과 추정에 영향을 미칠 수 있다. 외부 대조 데이터세트에서는 특정 병발성 사례를 탐지하는 것이 어려울 수 있으므로 시험 분석 계획과 적절한 추정 대상 모수는 치료와 관심 결과 모두와 잠재적으로 관련될 수 있는 병발성 사례를 반영해야 한다. 예를 들어, 시험계획서에 따라 수집된 자료와 달리 실사용데이터 자료원에서는

1) 임계값을 결정하는 단일 접근법을 지지하지 않는다. 예를 들어, 중요한 예후 공변량의 통계적 분포를 요약하는 지표로서 표준화된 평균 차이에 대한 임계값을 선택할 수 있다.

병발성 사례의 발생 시점을 포착하지 못할 수 있으며, 이로 인해 무진행 생존과 같은 사건 발생까지의 시간(time-to-event)을 정확하게 평가하기 어렵다.

3.3.3. 가용 자료 오분류(Miss-classification)

외부 대조군 임상시험, 특히 실사용데이터 자료원을 사용하는 외부 대조군에서의 데이터 오분류는 측정값이 후속 분석에서 잘못된 범주에 할당될 때 발생할 수 있으며, 이는 관찰된 의약품-결과 변수 관련성 추정에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 일상적인 임상 진료 중에 수집되는 전자의무기록 자료에는 음주와 같은 생활 습관 특성에 대한 정보가 포함될 수 있다. 낙인 효과 또는 기타 요인으로 인해 음주에 대해 환자가 부정확하게 보고할 가능성 뿐만 아니라, 다양한 자료원 내 또는 자료원 간에 음주량 분류 방식의 차이로 인하여 오분류가 발생할 수 있다. 예를 들어, 일상적인 임상 진료에서는 의료진마다 음주에 대한 정량적 또는 정성적 기술 방식이 다를 수 있으며, 이로 인해 실제 음주량이 동일한 두 환자가 실사용데이터 자료원에서는 서로 다른 범주로 분류될 수 있다.

오분류가 광범위하게 발생하는 경우(특히 치료, 결과 변수 또는 교란 요인과 관련된 정보), 약물-결과 간 연관성에 대해 비뚤린 평가가 이루어질 수 있다. 예를 들어, 앞서 기술한 음주량 오분류 사례는 외부 대조군 임상시험에서 음주가 잠재적으로 중요한 교란 요인(공변량)으로 작용하는 경우에 관련이 있을 수 있다. 오분류가 미치는 잠재적 영향을 평가하기 위해 분석 모델링 기법을 활용할 수는 있으나, 비뚤림을 방지할 수 있는 최적의 전략은 관심 자료에 대해 객관적이고 신뢰할 수 있는 지표를 사용하는 것이다. 예를 들어, 구조화된 설문지를 사용하여 수집된 음주량 정보가 포함된 실사용데이터 자료원은 일반적으로 일상적인 환자 진료 과정에서 수집된 환자 자기평가 또는 임상의가 기록한 값보다 더 신뢰할 수 있다.

3.3.4. 추가 분석

의뢰자는 특정 민감도 분석을 실시하여 시험 결과가 분석 계획의 가정에 얼마나 취약한지 평가할 수 있다. 예를 들어, 사건 발생까지의 시간(time-to-event)에 대한 1차 분석이 비례 위험 모형(proportional hazards)을 가정하는 경우, 비례 위험 모형을 가정하지 않는 통계적 방법을 활용한 추정이 적절한 민감도 분석이 될 수 있다. 마지막으로, 사전에 정의된 보조 분석을 통해 치료 효과에 대한 추가적 이해를 도울 수 있다. 예를 들어, 결과에 대한 예후 인자를 기반으로 사전에 정의한 하위 그룹 분석이 있을 수 있다.

4. 기타 고려사항

의뢰자는 의약품 개발 프로그램 초기에 무작위 배정 임상시험 대신 외부 대조군 임상시험을 수행하는 것이 타당한지 여부에 대하여 개발 전 규제기관과 미리 상의하는 것이 바람직하며, 이를 위하여 (1) 제안된 시험 설계가 타당한 사유, (2) 외부 대조군에 사용할 자료의 출처 및 적합성에 대한 설명, (3) 통계 분석 계획, (4) 자료 제출과 관련된 요건을 충족하기 위한 계획 등을 상세히 설명하여야 한다.

의뢰자는 외부 대조군 임상시험을 수행한 경우, 시험군과 외부 대조군 모두에서 환자 수준의 자료를 제출하여야 한다. 의뢰자가 외부 대조군에 사용된 자료의 소유권을 가지고 있지 않은 경우, 환자 수준 자료를 규제 당국에 제공할 수 있도록 자료 소유권자와 계약을 체결해야 하며 실태조사가 필요한 경우 의뢰자는 외부대조군의 **근거 문서 (Source Documents)** 및 **근거 자료 (Source Data)**에 접근할 수 있도록 보장해야 한다.

용어 정리

비뚤림(Bias): 시험의 설계, 수행, 분석 또는 해석 과정에서 발생하여 관심 결과에 대한 치료의 영향을 잘못 추정하게 만드는 모든 체계적인 오류

교란(Confounding): 치료와 결과 모두와 관련된 또 다른 요인으로 인해 치료가 결과에 미치는 효과의 측정이 왜곡되는 현상

병발성 사례(Intercurrent Event): 치료 시작 후 발생하여 관심 임상 질문과 관련된 측정값의 존재 또는 해석에 영향을 미치는 사례. 치료 변경 또는 중단, 구제 약물 사용, 또는 사망과 같은 최종 사건(terminal event)이 포함될 수 있다.

불멸시간비뚤림(immortal time bias): 결과변수 발생이 가능하지 않은 기간(immortal time)으로 인해 발생하는 비뚤림

실사용데이터(RWD): 의료제공자(의료기관), 보험자, 의료소비자(환자, 일반인) 등 다양한 출처로부터 일상적으로 수집된 의료정보데이터

실사용증거(RWE): 실사용데이터를 분석하여 도출된 의약품의 사용 결과나 잠재적 이익 또는 위해성에 대한 임상적 근거

근거 자료(Source Data): 임상시험을 재현 또는 평가하는 데 필요한 관련 임상 소견, 관찰, 그 밖의 행위 등이 기록된 원본 또는 원본의 공식 사본에 담겨있는 모든 정보(근거 자료는 근거 문서에 포함되어 있음)

근거 문서(Source Documents): 병원기록, 의무기록, 대상자기록, 메모, 병리검사결과, 대상자 일기, 평가점검표, 약국의 의약품 불출 기록, 자동화 검사기기에 기록된 자료, 검사인증서 및 그 공식 사본, 마치크로피시(micofiches), 마이크로필름, 방사선학적 검사자료, 자기테이프, 약국기록자료, 병리검사실 기록자료 등과 같이 근거자료를 담고 있는 모든 문서(전자문서 포함)·자료 및 기록

추정대상 모수(estimands): 임상시험 목표에 의해 제기된 임상질문을 반영하여 치료 효과에 대한 정밀한 설명(다른 치료 조건에 있는 동일한 시험대상자와 비교하였을 때의 결과를 모집단 수준에서 요약)

참고문헌

1. Considerations for the design and conduct of externally controlled trials for drug and biological products(FDA, 2023)
2. Draft concept paper on the development of a reflection paper on the use of external controls for evidence generation and regulatory decision-making(EMA, 2025)
3. Reflection paper on harmonisation of real-world data/evidence(RWD/RWE) for regulatory use (focus on effectiveness)(ICH, 2023)
4. Guidance for Industry – Rare Diseases: Common Issues in Drug Development(FDA. 2023)
5. 의약품 임상시험 대조군 설정 가이드라인(식약처, 2018)
6. 임상시험에서 추정대상 모수 및 민감도 분석 가이드라인(식약처, 2023)
7. 의료정보 데이터베이스 연구에 대한 가이드라인(식약처, 2021)
8. Novel Design and Analysis for Rare Disease(Chow SC, Pong A, Chow SS., Drug Development. Mathematics 2024;12(5):631)
9. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: Revised RECIST Guideline (version 1.1), Eur J Cancer, 2009;45(2):228?247

외부 대조군 임상시험의 설계 및 수행 시 고려 사항

발행일	2026년 2월
발행인	식품의약품안전평가원장
편집위원장	식품의약품안전평가원 의약품심사부장
편집위원	식품의약품안전평가원 의약품심사부 순환신경계약품과
발행처	식품의약품안전평가원 의약품심사부



“청렴한 식약처
국민 안심의 시작”

공익신고자 보호제도란?

– 공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익보호조치, 신변보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

♣ 보호조치 요구 방법

우편(30102) 세종특별자치시 도움5로 20 정부세종청사 7동, 국민권익위원회 공익보호지원과 / 전화 044-200-7773 / 팩스 044-200-7949

【공직자 부조리 및 공익신고안내】 ★★ 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

- ▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 “국민신문고” > 공직자 부조리 신고” 코너
- ▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 “국민소통” > 신고센터 > 부패·공익신고 상담” 코너