

국제 의약품 규제 조화 위원회 조화 가이드라인

ICH 합의 가이드라인

의약품의 안전성 평가를 위해 실사용데이터를 활용하는 약물역학 연구 계획, 설계 및 분석에 대한 일반 원칙

M14

초안

2024. 5. 21. 승인

현재 외부의견 조회 중

ICH 과정의 2단계에서는 해당 ICH 전문가 작업 그룹에서 합의된 합의 초안 텍스트 또는 지침이 국가 또는 지역 절차에 따라 ICH 총회에서 ICH 지역의 규제 당국에 전달되어 내부 및 외부 협의를 거치게 된다.

M14
문서 이력

코드	이력	일자
M14	2단계에 따라 ICH 총회 회원의 지지를 얻고 공개 협의를 위해 발표됨.	2024. 5. 21.

법적 공지: 이 문서는 저작권에 의해 보호되며 항상 이 문서의 저작권이 ICH에 있다는 공증 하에 ICH 로고, 사용, 재생산, 다른 문서에 통합, 적용, 수정, 번역, 또는 배포 될 수 있다. 본 문서가 어떠한 경우로든 적용, 수정, 또는 번역이 되는 경우 명확히 기재/표기를 하거나 변경이 이루어졌다는 사실을 확인하거나 또는 원 문서를 기반으로 한 합당한 단계를 거쳐야만 한다. 원 문서의 적용, 수정, 또는 번역이 ICH에 의해 승인 또는 후원되었다는 표식은 어떠한 경우에도 금한다.

본 문서는 보증서 없이 “원문 그대로” 제공된다. 어떠한 경우라도 ICH 또는 원문의 저자는 문서 사용으로 야기된 모든 소송, 손상, 또는 기타 책임사항에 대한 책임이 없다.

상기 명시된 허가사항은 제 3자가 제공하는 내용에는 적용되지 않는다. 따라서 저작권이 제 3자에게 있는 문서의 경우 재생산은 저작권 소지자로부터 허가를 받아야만 한다.

의약품의 안전성 평가를 위해 실사용데이터를 활용하는 약물역학 연구 계획, 설계 및 분석에 대한 일반 원칙

M14

ICH 합의 가이드라인

목차

- 1 서론
 - 1.1 목표
 - 1.2 배경
 - 1.3 범위
 - 1.4 의약품의 안전성 평가 외의 목적으로 수행된 연구
- 2 일반 원칙
- 3 실사용데이터를 활용한 적절한 근거를 생성하기 위한 프레임워크
- 4 초기 설계 및 실행 가능성
 - 4.1 연구 질문
 - 4.2 실행 가능성 평가
- 5 계획서 작성
 - 5.1 시험 설계
 - 5.2 데이터 소스
 - 5.2.1 관심 안전성 질문을 해결하기 위한 데이터 소스의 적절성
 - 5.2.2 주요 데이터 소스의 특성
 - 5.2.3 데이터 표준화
 - 5.2.4 결측 데이터
 - 5.2.5 데이터 품질
 - 5.2.6 연구 계획서에서 데이터 수집 및 데이터 소스 부분
 - 5.3 목표/연구 집단
 - 5.4 노출, 결과, 공변량
 - 5.4.1 노출
 - 5.4.2 결과
 - 5.4.3 공변량
 - 5.5 비풀림과 교란
 - 5.5.1 선택 비풀림

	5.5.2	정보 비풀림
	5.5.3	불멸 시간 비풀림
	5.5.4	교란
5.6		벨리데이션
6		데이터 관리
6.1		데이터 보유자
6.2		연구자
7		분석
	7.1.1	일차 분석
	7.1.2	결측 데이터
	7.1.3	민감도 분석
8		보고 및 제출
8.1		이상사례, 약물이상반응, 의약품 품질 불만 사항 보고
8.2		규제 당국에 제출하기 위한 연구 문서의 서식 및 내용
9		연구 물질 및 결과의 배포 및 전달
10		연구 문서화 및 기록 보존
11		특정 모집단에서 고려해야 할 사항
11.1		임신 연구
12		용어
13		참조한 규제 가이드라인
14		참조한 비규제 가이드라인
15		참고문헌

1 서론

1.1 목표

이 문서의 목적은 의약품(약물, 백신 및 기타 생물학적 제제)의 안전성 평가를 위해 목적에 맞는 자료를 활용하는 비중재 약물역학 연구의 계획, 설계, 분석 일반 원칙에 대한 국제 표준을 권고하고 관련 조화를 촉진하는 것이다.

이 문서는 계획서 및 보고서의 작성과 심사를 간소화하기 위한 연구 수행 관련 권고 사항과 높은 수준의 우수 사례에 대해 기술한다. 또한 이러한 권고 사항 및 관행은 계획서 및/또는 결과가 보건 당국 전반에서 더 잘 받아들여지고 연구 결과에 따른 의사 결정을 돕는 것을 목적으로 한다. 용어(Glossary)는 이 가이드라인의 목적에 적합한 여러 용어 정의를 기술한다. 처음 사용 시 **굵은 이탤릭체**로 표시되는 경우 용어에 정의되어 있다.

1.2 배경

약물 역학 연구는 허가된 **의약품**의 시판 후 안전성 평가를 지지하기 위한 데이터 소스나 근거로 오랫동안 사용되어 왔다.

다양한 데이터 소스를 통해 실마리 정보가 확인 가능하다. 예를 들어 제품의 품질, 비임상 및 임상 데이터 등(예: 약물 감시 및 약물 역학 자료 등) 의약품의 사용과 해당 사용 결과에 관한 모든 임상 및 과학적 정보가 확인 가능하다. 안전성 우려 또는 실마리 정보의 탐지, 특성 분석 및 평가에서 역학적 방법이 핵심 구성 요소이며 이는 기술 또는 추론적인 방법일 수 있다.

규제 목적을 위해 사용되는 강건한 근거의 생성은 자료의 신뢰도와 타당성, 데이터를 분석하기 위한 정확한 약물 역학적 방법의 적용에 영향을 받는다. 전 세계적으로 규제적 의사결정을 위한 약물 역학 연구의 사용이 증가했으며 보건 당국과 전문가들이 이와 관련해 여러 가이드라인과 우수 사례 문서를 작성했다. 많은 국가와 지역에서 주로 의약품의 안전성을 평가하기 위해 이러한 시험의 계획 및 설계 일반 원칙과 관련된 지침을 발표했다. 또한, 비정부 단체가 이 가이드라인의 범위 외의 추가 세부 정보를 제공하는 연구 설계 및 수행을 위한 프레임워크를 작성중이다(예: Sentinel Innovation Center의 PrinCipled 프레임워크, ISPE/ISPOR의 HARPER(HARmonized Protocol Template to Enhance

Reproducibility) 이니셔티브)[1, 5].

1.3 범위

이 가이드라인은 의약품의 시판 후 안전성을 평가할 목적으로 수행된 **실사용데이터(Real World Data, 이하 RWD)** 활용 연구에 대한 권장 사항을 포함하고 있다. 때로는 RWD 소스만으로는 관심 있는 연구 질문에 대한 답변이 충분하지 않을 수 있으며 연구자들은 연구 목적을 위해 추가 자료를 수집하게 된다. 본 가이드라인의 목적에 따라 특정 연구를 위해 수집된 자료를 1차 자료 수집이라고 한다. 1차 자료 수집은 RWD를 사용한 관찰 연구와 관련이 있을 수 있으므로, 해당되는 경우 본 가이드라인에는 1차 자료 수집에 대한 고려사항도 포함하고 있다.

이 가이드라인은 임상시험과 약물 역학 연구 중 어느 것이 가장 적절한 접근법인지에 대한 지침을 제공하는 것이 아니며, 약물 역학 방법에 대한 포괄적인 정보를 제공하는 것도 아니다. 오히려 이 가이드라인의 목적은 약물역학 연구의 설계, 계획 및 실행을 위한 규제 지침 문서를 조화시키고 규제 검토를 용이하게 하는 것이다. 당사자는 또한 규제 지침에 포함되지 않은 범위 내에서 다른 출처의 모범 사례 지침을 관련성 있게 고려할 수 있다(참조한 비규제 가이드라인 참조).

다음과 같은 유형의 연구는 이 가이드라인의 범위에 해당하지 않는다.

- 국가 또는 글로벌 데이터베이스(예: 국가 수준의 약물감시 시스템)에서 얻은 자발적인 보고서를 사용한 약물감시 연구
- 무작위 대조 시험, 실용적 임상시험, 계획서에 따라 치료가 배정된 단일군 임상시험, 외부 대조군을 사용한 임상시험 등 치료 배정 관련 연구
- **환자 경험 데이터**를 수집하고 분석하는 연구

환자 경험 수집이 시판 후 안전성 연구에서 주목할 만한 사례, 관점, 요구 사항, 우선순위 같은 측면에 대한 정보 제공에 중요한 구성 요소일 수 있다. 이에 대한 상세한 지침이 이 가이드라인의 범위를 벗어나더라도, 여러 규제 기관의 지침이 마련되어 있다(13장 참조한 규제 가이드라인 참조). 연구에 환자 경험 데이터가 포함된 경우 연구자는 추가적인 정보를 위해 관련 출간된

권고사항을 참조할 수 있다.

약물유전체학, 인공지능(AI) 및 RWD 사용과 관련된 기타 신기술 등의 주제는 진화하는 특성을 고려하여 이 가이드라인에서 다루지 않는다.

1.4 의약품의 안전성 이외의 목적으로 수행된 연구

이 문서에 제시된 원칙은 사용(utilization) 연구, 효과성(effectiveness) 연구 등 의약품 안전성 평가 이외의 목적으로 수행되는 시판 후 약물 역학 연구에 적용될 수 있는 권고 사항에 대해 기술한다. 이 가이드라인에 제시된 기본 원칙은 실사용데이터(RWD) 요소가 포함된 경우 연구에 적용될 수 있다.

2 일반 원칙

의약품의 안전성 프로파일은 비임상 연구부터 허가 후 전주기까지 확장되는 진화하는 지식 체계를 반영한다. 허가 후 약물 역학 안전성 연구는 임상 진료에서 사용되는 의약품의 유익성-위해성 프로파일을 더 잘 이해할 수 있는 다른 정보 출처를 추가로 제공한다.

이 가이드라인은 연구 설계와 데이터 소스 선택의 다양하고 반복적인 단계별 프로세스에 대해 기술한다. 연구 질문을 명확히 하고, 연구 모집단, **노출**, 결과 및 공변량을 확인하기 위한 체계적인 프로세스를 수행하고, 실행 가능성(feasibility) 평가의 방향을 설정하기 위한 최소 데이터 요건을 확인하고, 목표 집단 데이터 소스의 대표성을 평가하고 잠재적인 **비뮴률**과 **교란**의 원인에 대해 살펴보는 프로세스를 거친다. 적절한 데이터 소스 및/또는 데이터 수집 접근 방식이 식별된 뒤에는 연구 타당성을 해결하기 위한 접근 방식이 포함된 설계를 더욱 구체화하는 작업이 진행된다. 가이드라인 중 목적에 적합한지 평가하는 부분에서 이러한 활동의 통합에 관해 기술한다. 프로세스 전반에 걸쳐 노출, 결과 및 교란 변수의 정의, 분석, 데이터 관리, 연구실행, 보고, 제출, 결과 배포 및 기타 주요 결정에 대한 기본 근거와 타당성이 문서화되어야 한다. 모든 조작적 측면은 명확하고 투명해야 한다.

이 가이드라인에서는 규제 기관, 의뢰자, 연구 위탁 기관, 학술 단체 등을 포함해 연구를 설계하고 실행하는 책임자를 “연구자”라고 칭한다. 시판 허가신청 의뢰자와 품목허가권자(MAH)가 규제 당국에 제출된 시판 후 안전성 연구의 모든 측면에 대해 궁극적인 책임이 있다.

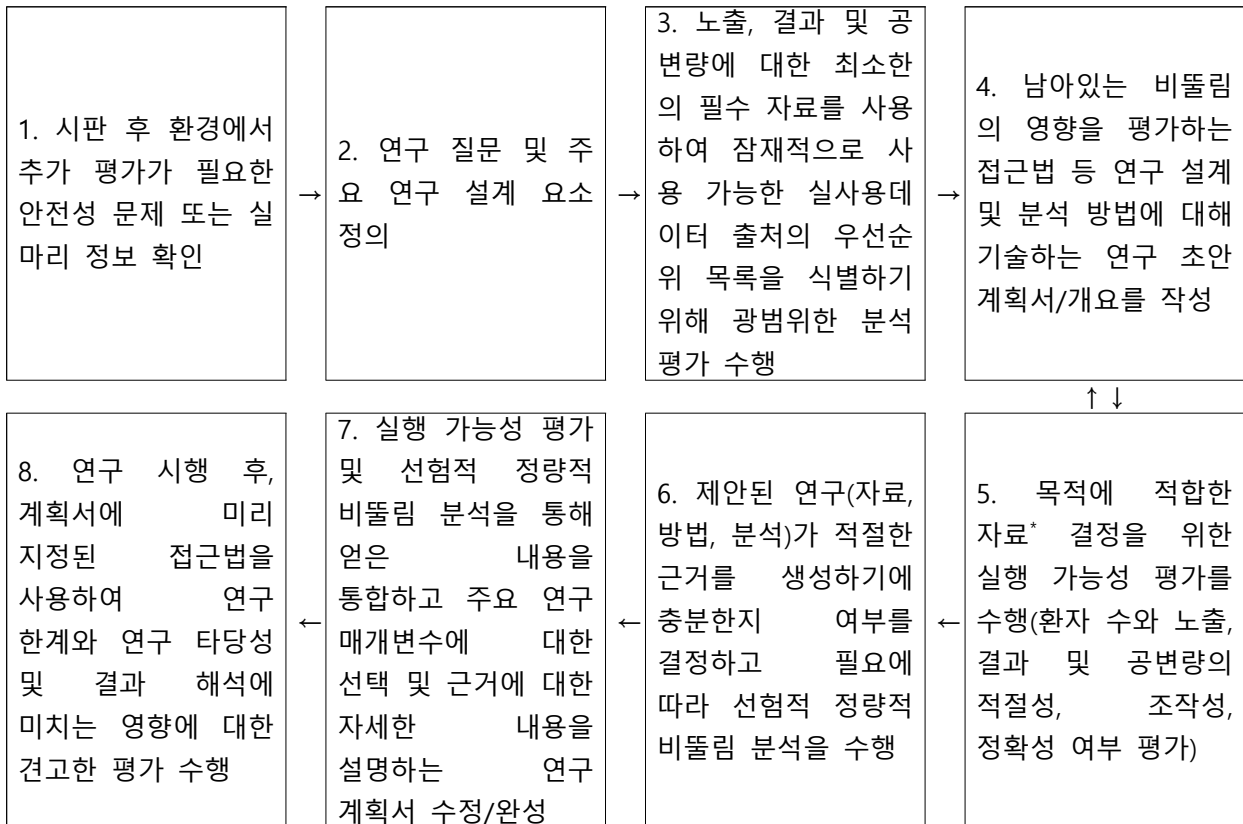
3 실사용데이터를 활용한 적절한 근거를 생성하기 위한 프레임워크

규제적 의사결정을 뒷받침하기 위해 생성된 근거의 효과는 기초 데이터의 적절성과 신뢰도 외에 연구 설계 및 방법론에 영향을 받는다. 적절한 근거를 생성하기 위한 프레임워크(그림 1)를 통해 연구 질문을 먼저 설정한 다음 해당 질문에 답을 구하기 위해 가장 적합한 연구 설계 및 데이터 소스를 결정해야 한다(2). 특정 데이터 소스가 연구 설계 선택권과 도출해 낼 수 있는 추론을 제한할 수 있으므로 연구자는 특정 데이터 소스에 맞춰 연구를 설계하지 않도록 해야 한다. 일반적으로 생성 예정 증거가 연구 질문에 적합한지 확인하려면 프레임워크에 (1) **데이터 적절성** 및 **데이터 신뢰도**, (2) 연구 설계 및 분석 방법의 적절성 (3) 연구 한계에 대한 강력한 정성적/정량적 평가와 그에 따른 근거와 결론 해석의 궁극적 타당성과 신뢰도에 미치는 영향에 대한 통합 평가가 포함되어야 한다. 연구에서 생성된 근거의 적절성 여부에 대한 통합 평가에는 연구 계획서 작성 기간 중의 실행 가능성 평가(feasibility assessment)(예: 이론적 우려 사항의 영향에 대한 논의, 비뚤림이 발생할 수 있는 출처 및 이것이 연구 타당성에 미칠 수 있는 잠재적 영향에 대한 고려 사항)와 연구 수행 후 계획서에 미리 기술된 민감도 분석을 모두 고려해야 한다. **정량적 비뚤림 평가(분석)**는 실행 가능성 평가를 위해 미리 실시하거나 연구 결과 해석을 위해 적용하거나, 또는 두 가지 목적 모두를 위해 사용될 수 있다. 동시에 고려되는 세 가지 구성 요소가 계획서에 따라 연구가 실행될 경우 해당 연구를 통해 특정 규제 문제를 해결하기 위한 적절한 근거가 생성될 수 있는지 여부에 대한 결정이 가능하도록 한다. 다른 출처(예: 홈페이지, 블로그, SNS, 채팅방 등)에서 얻은 사용자 생성 건강 데이터와 관련된 연구는 적절하지 않을 수 있지만 정보를 제공할 수는 있다.

그림 1에서 선형 프로세스를 묘사하고 있지만 적절한 근거의 고려와 평가는 반복적으로 이루어져야 한다[2]. 연구자들은 계획 단계 초기에 규제 기관과 특정

연구의 속성에 대해 논의하는 것이 권장된다. 이 가이드라인의 다음 부분에서 타당성 평가를 허용하는 연구 계획서의 필수 요소에 대해 간략하게 설명할 것이다.

그림 1: 의약품의 안전성에 대한 규제 문제를 해결하기 위해 목적에 적합한 RWD를 사용하여 적절한 근거를 생성하는 프레임워크



*EHR/청구 데이터, 일차 수집 또는 RWD 유형을 사용하는 단일 또는 조합 데이터

4 초기 설계 및 실행 가능성

4.1 연구 질문

연구 질문은 연구 목적과 시험하게 될 사전에 지정된 가설에 대한 간결한 설명이다. 연구 목적이 향후 연구를 위한 가설을 설정할 수도 있다. 연구 질문은 모집단, 중재(비중재 연구의 경우 노출), 대조군, 결과 및 타이밍(PICOT) 양식을 사용하여 작성할 수 있다. 비중재 연구의 경우, “중재”는 노출과 동일한 것으로

간주되어야 한다. 지식 격차, 이전 연구의 장점과 약점, 예상되는 효과 크기 및 중요한 교란 요인을 파악하고 이해하기 위해 문헌을 검토한 후에 구체적인 질문을 작성해야 한다. 연구 질문 작성 시, 연구자는 연구 목표에 따라 어떻게 해당 질문에 답할지에 대한 명확한 근거를 제공해야 한다. 계획서에 연구자는 연구 설계 및 필수/가용한 데이터 유형에 대한 의사결정에 대해 기술하고 근거가 뒷받침되어야 한다. 주의 깊게 작성된 연구 질문은 실행 가능성 평가(feasibility assessment)에서 얻은 정보를 통해 다루게 될 알지 못하는 정보를 강조하고 이 정보가 질문을 더욱 구체화하고 계획서 작성을 이끌어 나갈 수도 있다. 연구자들은 또한 연구 질문 작성을 시작하고 초기 설계 및 실행 가능성 분석을 수행할 때 **표적 시험** 접근 방식이나 **추정대상 모수** 프레임워크와 같은 연구 설계 및 의약품의 위해성 추정을 위한 원칙적인 프레임워크를 고려할 수 있다[3, 5].

4.2 실행 가능성 평가

실행 가능성 평가는 구체적인 연구 질문에 답하고 치료군의 결과를 평가하지 않고 잠재적인 연구의 통계적 정확도에 대한 정보를 얻기 위해 목적에 적합한 데이터를 파악하는 체계적인 프로세스이다. 실행 가능성 평가 수행 시, 주요 목표는 의약품과 관련된 결과를 평가하지 않고 연구 질문에 대해 평가한 데이터 소스의 신뢰도와 적절성에 대해 설명하고 비교하는 것이다. 데이터 소스의 잠재적인 장점과 한계에 대한 자세한 내용은 5장 계획서 작성에서 기술한다.

실행 가능성 평가는 최소한 두 단계로 구성되어야 한다.

- 가용한 데이터 소스가 충분한지 확인하고 데이터 소스 선택 범위를 좁히기 위한 초기 분석
- 후보 데이터 소스에 대한 보다 포괄적인 후속 실행 가능성 평가

연구 질문과 설계 요소 확립 후, 연구자는 연구 질문 별로 주요 설계 요소에 필요한 최소한의 기준을 지정해야 한다. 이 업무를 위해서 RWD 출처의 특성과 임상적 맥락에 대해 이해가 필요하다.

고려해야 할 설계 요소는 다음과 같다.

- 모집단, 노출, 비교군, 결과 및 공변량을 이해하고 정의하기 위해 필요한 데이터

- 결과를 관찰하기 위해 필요한 최소 추적 기간
- 목표 표본 크기/사례 발생률, 관심 지역
- 관심있는 지리적 지역
- 가능한 경우 진단 방법, 선호하는 의약품, 처방집 범위 및 처방 관행 등 보건의료 시스템에 대한 정보

비중재 연구의 설계 초기 단계에서는 환자 수준 또는 분석 데이터 세트 접근에 대한 기대치를 명확히 해야 한다. 의뢰자는 보건 당국이 허가신청을 위해 요구하는 관련 환자 수준 또는 분석 데이터에 접근하기 위해 필요한 제3자 동의를 얻어야 한다.

실행 가능성 평가와 관련된 다른 중요한 요소는 다음과 같다.

- 적절한 진단한 코드가 있는지(특히 희귀 질환의 경우) 여부
- 결과나 노출을 밸리데이션하기 위해 진단의 실험실 확인 및 의료 기록에 대한 접근이 필요한지 여부
- 코딩 알고리즘의 타당성에 대한 근거가 있는지 여부

연구 질문에 따라 데이터 소스 또는 다른 데이터 유형(예: 활력 기록(vital record), 암 레지스트리, 백신 레지스트리)에 연계된 데이터 소스에서 시험대상자의 기록을 보완하기 위해 추가 정보가 수집가능한지 여부와 같은 다른 중요한 기준을 지정하는 것이 적절할 수 있다. 초기 분석 단계의 이 시점에서 연구자가 연구 질문에 답하기 위해 중요하다고 지정한 기준을 가장 만족시킬 가능성이 가장 높은 데이터 소스를 확인할 수 있다. 일부 경우, 연구자가 발표된 정보, 데이터 소스 설명, 메타 데이터 카탈로그, 일부 경우 데이터 소스에서 활용 가능한 단순한 기술 계수를 사용하여 이 초기 분석 단계를 완료할 수 있다.

관리 가능한 수의 가용한 데이터 소스가 연구에 활용될 잠재적 후보로 확인되면, 심도 있는 실행 가능성 평가를 수행해야 한다. 일부 경우, 초기 실행 가능성 분석 중에 목적에 적합한 데이터가 확인될 수 있으며, 이 경우 세부 단계는 고려 중인 데이터베이스에 적용된다. 세부 실행 가능성 단계에서 연구자는 주요 설계 기준에 필요한 특정 데이터가 사용 가능하고 특정 데이터 소스에 포함된 최소 설계 요소의 타당성과 완전성에 대한 충분한 증거가 있는지 확인할 수 있

다.

데이터 소스 선정 시, 데이터의 최신성, 데이터 갱신(refresh) 빈도, 노출 대비 결과에 대한 추적 조사의 완전성을 고려해야 한다. 또한, 연구 수행 중에 생성된 자료 파일을 관련 규제 당국에 제출할 가능성을 결정해야 할 필요도 있다. 데이터 소스 선정의 다른 요소로는 요소 해결에 필요한 시간 대비 연구 결과를 얻기 위한 시급성 간에 상충이 있을 수 있기 때문에 데이터에 대한 사전 경험 이 포함될 수 있다.

데이터 결측 시 잠재적 영향을 평가하는 분석을 수행하여 특정 데이터 소스의 연구 수행 가능성을 추가로 평가할 수 있다. 예를 들어, 호르몬 피임약과 혈전 색전증 사이의 연관성을 평가하는 연구에서 흡연 상태 정보 누락의 영향은 문헌 검토를 통해 흡연과 노출 및 결과의 연관성을 확인한 다음 원하는 효과 추정 범위에 대한 연구 타당성에 미치는 영향을 평가하기 위해 정량적 비뚤림 접근법을 사용할 수 있다. 축약된 데이터 소스 목록을 평가하는 이 단계를 완료하기 위해 다양한 정보 소스가 사용되며, **데이터 보유자**에게 특정 정보를 요청하는 것이 유용할 때도 있다(예: 노출된 환자 수, 표본 크기 산출을 위한 결과 발생률, 공변량의 가용성, 데이터 소스가 목적에 적합한지 검증하기 위한 기타 데이터 쿼리).

세부 평가가 완료된 후 데이터 소스를 비교하고 연구에 사용할 데이터 소스를 선택할 수 있다. 때때로 어느 단계에서든 특정 데이터 소스가 연구 질문 해결에 적합하지 않다는 것이 명백해질 수 있다. 이러한 경우 연구자는 일차 데이터 수집에 대한 실행 가능성 평가를 실시할 수 있다. 이 평가에는 일반적으로 환자 모집단에 관한 정보를 포함하여 의사 및 현장 쿼리가 포함되는데, 이를 통해서 연구 질문에 의미있는 답변을 얻기에 적절한 기간 동안 충분한 수의 시험대상자가 등록되고 추적 가능한지 여부를 결정할 수 있다. 일차 데이터 수집 연구가 제안될 경우 연구자는 연구 기관을 선정하고, 윤리적 승인을 받고, 시험대상자를 등록 및 추적하고, 결과를 산출하는 시간 등의 연구 설정 시간과 이 시기가 적절한지 여부를 고려해야 한다.

또한, 적절한 비교군(또는 기간)을 지정하는 것이 연구 설계의 중요한 부분이며

실행 가능성 평가에서 중요한 고려사항이다. 의료 또는 의약품 보장 범위 (medical or medication coverage)에 대한 정책의 영향이 노출된 시험군과 비교군에서 관찰된 질병의 중증도 수준에 미칠 수 있는 영향을 동시 비교 데이터의 가용성과 함께 고려해야 한다. 그러나 일부 상황(예: 희귀질환 인구 연구)에서는 과거 또는 이전 **표준 치료** 비교군을 고려할 수 있다. 규제 지침에서 적절한 비교군의 특성에 대한 추가 정보를 제공한다.

실행 가능성 평가는 계획서의 설계 의사 결정 관점에서 사용된다. 규제 당국과 논의하고 규제 당국에서 요구하는 경우 실행 가능성 평가 보고서를 단독 문서나 계획서 부속서로 제출할 수 있다. 이 보고서는 타당성 평가 또는 해당 자료원에 대한 탐색적 분석 결과를 포함하여 연구를 설계할 때 평가된 자료원을 설명해야 한다. 의뢰자는 연구에서 관련 자료원을 선택하거나 제외하는 것에 대한 정당성을 제공해야 한다.

최종 접근 방식은 해당 규제 요건을 준수해야 한다. 실행 가능성 평가 수행을 위한 세부 프레임워크, 양식, 체크리스트는 과학 출판물에서 확인할 수 있다.

5 계획서 작성

약물역학 안전성 연구의 설계 및 수행에는 일반적으로 해당 분야 전문가의 참여가 필요하다. 적절한 전문성을 갖춘 숙련되고 균형 잡힌 연구팀이 안전성 연구의 성공적 수행에 매우 중요하며 계획서에 연구팀의 전문 지식과 자격에 대한 설명이 포함되어야 한다. 이러한 인력은 다음과 같은 다양한 영역에서 필수 정보를 제공한다.

- 질병 발현, 원인 경로 및 현재 임상 진료를 이해하기 위한 적절한 의학적 전문 지식을 기반으로 한 노출, 결과 및 공변량 정의
- 데이터 수집을 위한 의도된 목적 및 방법에 따른 기존 전자 보건의료 자료원의 고유한 특성
- 질병 분야 청구 및 코딩 관행
- 일차 자료 수집에 관한 특수한 특징

- 보건의료 자료에 접근할 때 발생하는 잠재적인 개인 정보 보호 및 보안 문제 해결

데이터 확보의 완전성, 노출, 결과 및 공변량 평가의 비뚤림, 데이터 소스 간의 변동성, 시간에 따른 데이터 변화의 영향, 데이터 접근에 대한 거부권 및 조건, 데이터베이스의 해당 국가 또는 지역의 의료 시스템은 연구의 데이터 소스 선정에 영향을 미칠 수 있고 연구 계획서에서 다루어야 하는 중요한 요소이다.

5.1 연구 설계

약물 역학 안전성 연구는 일반적으로 관심 모집단의 유해한 결과의 발생률을 추정하거나 약물 노출과 결과 간의 연관성을 평가하는 것을 목표로 한다.

관찰 약물 역학 안전성 연구에서 코호트, 환자 대조군, 자가 대조군 연구 등 여러 가지 연구 설계가 일반적으로 사용된다. 가장 적절한 연구 설계 선정은 관심 연구 질문, 의약품에 대한 노출과 특정 안전성 관심 결과 간에 가정된 관계(예: 급성 vs 잠복 결과, 생물학적 **타당성**)에 대해 알려진 내용 등 여러 요인에 따라 달라진다.

적절한 비교군(반사실적 경험을 나타내기 위해 고안)의 파악이 연구 설계의 중요한 요소이다. 비교군의 예시로는 다른 의약품 사용자, 비사용자, 과거 대조군 또는 자가 대조 설계에 포함된 환자가 있을 수 있다. 비교군 선정 시 고려 사항으로 질병 내의 특정 적응증, 금기 사항, 질병의 중증도 또는 동반 질환 및 치료 순서가 있을 수 있다. 적응증에 의한 교란요인과 관련된 문제를 줄이기 위해 노출군과 비교군 모집단의 비교 가능성을 최대화하여 평가하는 것이 중요하다.

연구자는 연구 계획서와 최종 보고서에서 특정 연구 설계 선정 근거에 대해 기술해야 한다. 또한 연구자는 분석 계획 및 선정 기간, 점검(lookback) 기간, 추적 기간, 전체 연구 기간과 같은 시간 구성 요소를 명확히 하기 위해 도표(예: 연구 설계 흐름도) 작성을 고려해야 한다. 설계 세부 사항의 시각화를 통해 광범위한 의사 결정자에게 연구 설계를 명확하게 하고 전달하는 것이 쉬워진다. 제안된 연구 설계는 제안된 연구가 규제적 의사결정에 정보를 제공하는 데 사용

될 수 있는 근거를 제공할 수 있도록 프로세스의 초기에 보건 당국과 논의되어야 한다.

초기 활용가능성 분석 후에 연구 설계, 분석, 수행 및 보고의 모든 필수 요소가 미리 지정되어야 한다. 각 연구 요소에 대해, 계획서와 최종 연구 보고서에서 적용 가능한 밸리데이션 연구 등 데이터를 이차적으로 활용하는 연구의 선택된 데이터 소스에서 해당 요소가 어떻게 확인되었는지 기술해야 한다.

5.2 데이터 소스

규제적 의사결정에 데이터 소스를 활용하기 전에 의뢰자는 데이터의 적절성과 신뢰도를 평가하여 데이터가 사용에 적합한지 여부를 고려해야 한다. 이 가이드라인에서 적절성(relevance)이라는 용어는 주요 데이터 요소(환자 특성, 노출, 결과)의 가용성과 연구를 대표하는 환자(목표 집단)의 충분한 수가 포함되며, 신뢰도라는 용어는 **데이터 정확성, 완전성, 이력, 추적 가능성**을 포함한다. 계획서에서 이러한 주요 데이터 특성에 대해 논의하고 이를 기술해야 한다.

약물역학 연구에서는 여러 가지 자료원의 특성을 고려해야 하며, 이는 연구 설계와 결과 해석에 영향을 미칠 수 있기 때문이다. 여기에는 데이터베이스 전체에서 사용되는 코딩 시스템의 차이, 데이터 요소의 표준화, 확보된 진료 설정(예: 1차, 병원, 전문 분야, 재활)이 포함된다. 환자, 서비스 제공자 또는 보건의료 시스템은 자료 수집이나 참여, 환급 청구 방식에 대해 서로 다른 동기(금전적, 사회적 등)를 가질 수 있으며, 이는 기본 데이터의 특성에 영향을 미치고 연구 설계 및 해석에 더 많은 정보를 제공할 수 있다.

최근 몇 년 동안 RWD 정보원의 연합 네트워크가 다양한 지역에서 개발되었다. 네트워크로 또는 데이터 연결을 통해 여러 자료원을 활용할 때 연구자는 기관 또는 자료원 전반에 걸쳐 자료를 조화시키기 위해 취하는 조치를 고려해야 한다(**연합 데이터 네트워크** 참조). 이러한 네트워크 중 일부는 과학적 평가 및 규제 의사결정을 지원하도록 특별히 설계되었으며, 이를 통해 종종 다른 국가의 이러한 연합 네트워크의 자료를 포함하는 연구 수가 늘어나고 있다. 선정한 자료원의 장점과 한계를 이해하는 것이 중요합니다.

5.2.1 관심 안전성 질문을 해결하기 위한 데이터 소스의 적절성

연구자는 특정 연구 질문을 해결하기 위해 데이터 소스와 데이터의 적절성에 대해 이해하고 있다는 것을 증명해야 한다. 선정된 데이터 소스에 대한 이해는 특정 연구 질문을 해결하기 위한 데이터의 적절성과 신뢰도를 포함하며, 적절한 연구 설계 및 분석과 관련되므로 정확한 근거 제공에 있어 중요하다. 계획서 작성 중 실행 가능성 평가에 대한 정보로서, 연구자는 데이터의 적절성, 선정 근거, 대상 환자군의 연구 결과의 일반화에 미치는 영향의 근거를 뒷받침하기 위해 제안된 데이터 소스의 다음과 같은 주요한 영향에 대해 기술해야 한다.

- 선정된 데이터 소스가 연구 요소를 잘 나타내는지 여부(예: 주요 변수의 예측 정도)
- 결과 및 기타 주요 연구 요소(예: 노출, 주요 공변량, 선정/제외 기준)에 대한 밸리데이션 능력
- 연구 목적으로 선택된 데이터 소스의 과거 사용 경험; 제안된 연구의 데이터 소스 사용 근거를 뒷받침하는 목적에 적합한 특성 또는 기타 요소를 입증할 수 있는 약물 역학 연구에서 과거 사용된 관련 인용 출판물 참조 등
- 데이터가 사용 가능해 질 때까지 시간 및 데이터 갱신 빈도
- 의약품의 계층화(예: 일차, 이차), 처방 결정, 환자 적용 범위와 같은 관련 의료 시스템 요소가 하나의 의료 시스템에서 특정 치료를 받는 환자의 질병 중증도 또는 다른 의료 시스템에서 동일한 치료를 받는 환자의 기타 특성에 따라 달라질 수 있는 정도에 영향을 줄 수 있다.
- 연령, 사회-경제적 지위, 건강 상태, 결과에 대한 위험 요인, 의료 시스템(예: 민간 또는 공공/정부 의료) 등 잠재적 교란 변수로 작용할 수 있는 주요 환자 특성
- 연구 질문을 해결하기 위한 데이터 소스의 잠재적인 한계

5.2.2 주요 데이터 소스의 특성

사용된 데이터 소스에 관계 없이 근거 생성 맥락에 대한 정보를 확보해야 한다 (예: 지리적 위치, 데이터가 생성된 환경, 데이터 수집 기간, 데이터 소스에 포함된 모집단의 연령 및 성별 분포와 같은 인구통계학적 정보).

예로는 EHR에서 얻은 데이터, **행정적 보건의료 청구 데이터(청구 데이터)**, 환자 레지스트리 데이터, 환자 생성 데이터 및 인터뷰, 우편 설문조사, 컴퓨터 또는 모바일 애플리케이션 설문지, 디지털 헬스 기술(디지털 헬스 기술 참조)을 통한 측정 등 건강 상태를 알 수 있는 기타 출처에서 수집한 데이터가 있다. 의료 환경 등 지역적 차이가 있지만 공통 데이터 유형에 대한 일반적인 고려 사항은 다음과 같다.

전자건강기록(EHR) 데이터

전자건강기록(EHR) 데이터는 의료 기관에서 확보되며, 이러한 데이터는 해당 특정 기관 내에서 수집된 단편적인 진료를 반영하며 환자의 전체 병력을 반영하지 않을 수 있다(예: 다른 진료 환경에서 결측된 데이터). 의료기관마다 데이터의 구성 요소와 형식이 다를 수 있기 때문에 연구에서 여러 기관의 데이터를 통합할 때 데이터 형식의 표준화가 중요한 문제인 경우가 많다.

주요 임상 정보는 자유 서술 필드(예: 의료 전문가 메모) 또는 컴퓨터 문서의 기타 비표준 정보(예: PDF 기반 방사선 보고서)와 같이 EHR 내에서 구조화되지 않은 데이터인 경우가 많다. EHR 기반 데이터 소스에서 노출 및 결과(예: 환자 프로필 검토)의 추가 특성 분석을 위해 자유 서술이 사용될 수 있다. 데이터 추출의 효율성을 높이기 위해 기존 기술과 신기술(예: 자연어 처리, 촬영 영상의 컴퓨터 비전 또는 실험실 결과 평가) 등의 다양한 접근 방식을 사용하여 비정형 데이터를 계산 가능한 정형 데이터 형식으로 변환하는 경우가 점점 증가하고 있다.

여러 의료 기관의 EHR 데이터를 이차적으로 활용할 경우 사용된 코드(예: 질병명, 의약품명, 실험실 테스트 항목) 등의 데이터의 구성 요소 및 양식의 차이점을 조화하고 접근 방식에 대해 계획서에 기술해야 한다. EHR 데이터는 일반적으로 의료진과의 의료적인 만남에 대해 나타내지만, 실제로 제공된 의료(예: 지시했지만 조제되지 않거나 투여되지 않은 의약품)가 반영되지 않을 수 있으며 추가적인 연계(예: 약국 기록)가 필요할 수 있다. 또한 특정 유형의 개인 정보

보호 문제(예: 성별, 약물 사용 장애, 정신 건강 질환)가 있는 환자의 포괄적인 약물 사용 이력 또는 의료 데이터를 확보하는 것이 어려울 수 있다. 그럼에도 불구하고 이러한 데이터를 확보하지 못할 경우 불완전하거나 오류가 있는 정보로 이어질 수 있다.

청구 데이터

보건의료 청구 데이터베이스는 보통 규모가 크고 건강 보험 프로그램에 보장된 모든 개인의 의료 서비스에 대한 정보를 담고 있다. 일반적으로 건강 보험 프로그램 내에서 개인에게 제공되는 모든 의료 서비스에 대한 청구는 완전히 심사되면(즉, 보험 회사 또는 청구 처리자가 최종 지불 결정을 내리는 경우) 서비스에 대한 보다 완전한 관점을 반영하는 데이터베이스로 집계된다. 일부 데이터베이스는 공개(진행 중) 청구와 종결(지불/거부) 청구가 혼합되어 포함되며 연구자는 이러한 경우 데이터의 동적 특성을 이해해야 한다. 다른 자료원의 연계가 없으면 의료기관 방문, 실험실 테스트 결과, 임신 연구에서 출생자 결과, 다양한 백신, 사고로 인한 부상 및 기타 건강 보험 범위에서 벗어난 의료에 대한 정보를 얻을 수 없는 경우가 많다. 이러한 문제는 의료 보험 보장 범위 정책 및 보험 시스템에서 보장되지 않는 의료 서비스 추구(자기 부담/자가 관리 치료, 근로자의 산재 보험 절차, 자동차 책임 보험 등) 등의 수많은 문제로 인해 발생할 수 있다.

레지스트리

레지스트리는 특정 질병, 질환 또는 노출로 정의된 모집단에서 미리 지정된 균일한 데이터를 수집하는 조직화된 시스템이다. 레지스트리는 레지스트리 엔트리(entry)를 정의하는 특성을 나타내기 위해 “환자 레지스트리” 또는 “품목 레지스트리”로 추가 설명될 수 있다. “환자 레지스트리”는 특정 질병이 있는 환자, 임신 또는 수유 중인 사람과 같은 임상적 특징 또는 선천적 결함이나 분자 또는 유전체 특징과 같은 특정 질환이 있는 개인으로부터 데이터를 수집하는 데 중점을 둔다. “품목 레지스트리”는 의뢰자가 특정 의료 제품 또는 품목 계열에

노출된 환자 데이터를 수집하는 시스템이다.

원래 의도한 것과 다른 이유로 데이터를 수집하기 위해 이미 확립된 레지스트리가 사용될 수도 있다. 연구에서 레지스트리 데이터를 이차적으로 활용하는 경우, EHR 및 청구 데이터와 같은 이차적 출처와 관련된 동일한 고려 사항 및 목적 적합성 평가를 적용하여 연구 질문에 답하기 위한 레지스트리의 적합성을 평가해야 한다. 예를 들어, 레지스트리 모집단, 수집된 데이터 요소[지속성, 데이터 평가 빈도, 시간(달력상), 데이터 품질 수준, 거버넌스(데이터 공유 및 데이터 접근 측면 등) 등]를 고려해야 한다. 추가 고려 사항으로는 레지스트리 유형 및 목표 집단과 관련해 모집단에서 대표성이 있는 환자 선정 방법이 미치는 영향이 있을 수 있다(예: 지리적 요인, 레지스트리 내 총 환자 수, 적절한 대상자 수, 매년 레지스트리에 추가되는 새로운 환자 수, 특정 사유로 인해 매년 삭제되는 환자 수 등). 연구 질문에 답하기 위해 필요한 데이터가 구축된 레지스트리 내에서 정기적으로 수집되지 않는 경우, 외부 데이터 소스와의 연계하거나 다른 수단을 통한 보충 데이터 수집을 모색해야 한다. 경우에 따라 새로운 레지스트리나 기타 연구 설계가 필요할 수 있다(예: 단일군 품목 레지스트리에서 적절한 대조군의 필요성, 기간, 용량 및 투여 경로 등 노출 또는 공변량의 주요 측정 또는 무작위배정이 필요하고 제어가 어려운 채널링 비뮴림).

디지털헬스기술(DHT)를 통해 수집된 데이터

디지털헬스기술(DHT)은 의료 및 관련 용도로 컴퓨팅 플랫폼, 연결성, 소프트웨어 및/또는 센서를 활용하는 시스템이다. 이러한 기술은 일반 건강 관련 애플리케이션 의료 기기까지 광범위한 용도로 사용된다. 여기에는 의료 제품으로 사용, 의료 제품에서 사용 또는 기타 의료 제품(기기, 의약품, 생물의약품)의 보조로 사용하는 기술이 있다. 또한 의료 제품 개발이나 연구에 사용될 수도 있다. 기술적 진보로 인해 전통적인 데이터 소스를 보완하는 데 사용할 수 있고 건강 개입에서 안전성(및 효과성)에 대한 정보를 제공할 수 있는 데이터 소스의 범위가 증가했다. 이러한 기술은 다른 데이터 소스와 동일한 목적 적합성 평가를 받아야 한다. DHTs(예: 버전, 소프트웨어, 하드웨어, 제조사)를 지정하거나 다양한 유형의 기기에서 데이터를 조화가 필요할 수도 있다. 데이터 원본 성숙도에 따라 더 많

은 밸리데이션 작업이 필요할 수 있다.

연합 데이터 네트워크

연합 데이터 네트워크(FDN)는 여러 데이터베이스에 걸쳐 데이터 또는 결과를 결합하는 분산 분석을 가능하게 한다. 연구에 FDN을 사용하기로 선택할 경우 FDN의 데이터를 공통 데이터 모델(CDMs)로 변환하는 것과 데이터가 생성되는 시스템 간의 차이점과 같이 고려해야 할 고유한 특정 문제가 이런 시스템에 발생한다. 연구 조작 측면에 영향을 미치기 때문에 연합 네트워크(중앙 집중 또는 분산)의 거버넌스도 고려해야 한다.

FDN 프레임워크에서 여러 데이터베이스의 데이터 또는 결과를 결합하기 위해 다양한 접근 방식을 적용할 수 있다. 모든 접근 방식에서 데이터 파트너가 기존 환경에서 전자 데이터에 대한 물리 및 조작 관리를 유지하기 때문에 데이터 추출이 항상 로컬로 수행된다는 공통적인 특징이 있다. 그러나 공통 계획서 사용, CDM 사용, 데이터 분석이 수행되는 장소와 방법에 대해서는 차이점이 있다.

CDM에 확보된 데이터 선택은 의도된 사용에 필요한 데이터 측정 유형과 세부 사항에 대해 최적화되어 있다. 따라서 CDM 기반 네트워크의 데이터에는 개별 데이터베이스에 존재하는 모든 출처 정보가 거의 포함되지 않으며 특정 CDM 네트워크에 대해 선택된 데이터 요소가 모든 연구 목적이나 질문에 충분하지 않을 수 있다.

FDN은 다음과 같은 약물 안전성 문제 해결에 도움이 될 수 있는 고유한 장점이 있을 수 있다.

- 사전 구축된 분석을 통해 연구 수행 시간을 줄이거나 연구 모집단의 규모를 늘려 원하는 표본 크기를 얻는 데 필요한 시간을 단축시킨다. 표본 크기가 크면 희귀 사례, 희귀 질병 및 흔하지 않은 약물 노출에 대한 연구를 도울 수 있다.
- 다중 데이터베이스 연구는 약물 안전성 문제가 다양한 모집단 또는 국가 간에 존재하는지 여부에 대한 추가 지식을 제공할 수 있으며 이를 통해 다양

한 약물 효과의 원인 규명, 결과의 일반화 가능성, 정보의 일관성 및 추정치의 비뚤림 영향에 대한 정보를 제공할 수도 있다.

- 기관, 지역사회 또는 국가에 따른 치료 옵션 및 활용 패턴의 차이를 통해 개별 의약품의 효과를 좀 더 잘 이해할 수 있다.
- 용어, 데이터베이스 코딩, 연구 관행을 다루는 다양한 국가의 전문가의 참여가 약물 역학 연구 결과의 일관성을 높여줄 수 있다.

데이터 연계

데이터 연계는 시간이 지남에 따라 개별 환자에 대한 데이터의 폭과 깊이를 확장시켜줄 수 있으며, 밸리데이션 노력을 뒷받침하기 위해 다른 데이터 소스에 대한 접근을 허용하는 데 활용될 수 있다. 청구자료 또는 EHR과 연계된 암 또는 사망 레지스트리 같은 데이터와 연계하면 원래 데이터 소스에 포함되지 않은 데이터를 포함함으로써 더 좋은 품질의 연구 결과를 얻을 수 있다. 데이터에 대해 포괄적으로 이해하고 연계와 이에 따른 연계 데이터의 정확성과 완전성을 평가하는 것이 중요하다. 일부 상황에서는 차트 검토 또는 코딩된 엔트리에 연계된 전자 형식의 텍스트 엔트리가 노출, 결과 또는 공변량 확인에 유용할 수 있다.

개념적으로 데이터 연계는 데이터베이스 내에서(예: 모자 연계) 또는 데이터베이스 전체(예: 인구동태 기록, 바이오뱅크)에서 수행될 수 있다. 연구가 데이터 연계와 관련된 경우, 계획서에서 각 데이터 소스, 연계 될 정보, 연계 방법, 시간 경과에 따른 데이터 연계의 정확성과 완전성에 관해 기술해야 한다. 연구에 추가 데이터 생성(예: 인터뷰, 설문 조사, 컴퓨터 또는 모바일 앱 설문, 디지털 헬스기술을 통한 측정)이 포함되는 경우, 계획서에서 데이터 수집 및 연계 방법, 연계에 사용되는 데이터 요소에 대한 설명, 연계가 불완전하거나 연계된 데이터 소스에서 모순되는 데이터가 발견될 경우 해결 방법에 대해 기술해야 한다.

5.2.3 데이터 표준화

데이터 표준화는 연합 데이터 네트워크 등 다중 데이터베이스 연구와 관련이 있다. RWD 출처에서 얻은 연구 데이터를 표준화할 때 고려해야 할 몇 가지 문제가 있는데, 여기에는 다음을 포함하나 이에 국한되지 않는다.

- 출처에 포함된 정보 유형(예: 진단, 시술, 의약품 등)
- RWD 출처의 다양성과 양식 및 코딩 언어의 일관성 수준(다양한 표준, 용어를 사용하여 지역 및 전 세계적으로 확보된 원시 자료 내 차이점 등)
- 보건의료 시스템의 차이; 비즈니스 프로세스 및 현지 의료 관행 패턴, 데이터베이스 구조, 용어, 코딩 시스템, 공유 시 환자 데이터를 보호하는 데 사용되는 비식별화 방법론 등

특히 진단, 의약품 및 실험실 데이터에 대한 코딩 시스템은 정기적으로 업데이트된다. 따라서 진화/변화에 따른 코딩 시스템 매핑 계획이 계획서 단계에서 해결되어야 한다. 또한 코드 목록에 개별 연구 목적, 방법 및 발생 시간이 반영되기 때문에 다른 연구의 코드 목록을 재사용할 때는 주의해야 한다.

일부 데이터베이스에 자유 서술/구조화되지 않은 구성 요소가 존재하며 이들이 선정 및 제외 기준, 노출, 결과, 추적 조사, 공변량 정의에 사용될 수 있다. 각각의 자유 서술 구성요소는 사용자가 측정 대상, 측정 시기, 진료 환경, 연구 측정 내용을 확보하기 위해 사용된 모든 알고리즘의 출처와 측정 방법의 정의에 사용된 코드 유형(예: 노출, 결과 또는 공변량 정의)에 대해 지정하도록 하는 구조화된 표로 전환될 수 있다. 구조화되지 않은 데이터로부터 구조화된 변수를 생성하는 과정은 연구 문서에 기술되어야 한다.

5.2.4 결측 데이터

결측 데이터는 관심 데이터 소스에서 확보되지 않은 데이터 값이다. 데이터 결측의 발생이 가능한 두 가지 시나리오가 있다. 첫 번째 시나리오는 데이터를 수집하려고 했지만 수집되지 않은 경우이고 두 번째 시나리오는 데이터의 데이터 소스 내 수집을 의도하지 않아 사용할 수 없는 경우이다. EHR 시스템이나 행정적 청구 데이터베이스 내 기록은 환자와 의료 시스템 간의 상호 작용이 있는 경우에만 생성된다. 실험실적 결과나 처방 등에 대한 정보 부족이 (1) 의료진이

지시하지 않은 경우 (2) 지시가 있었지만 수행되지 않은 경우 (3) 수행되었으나 결과(검사, 조제)가 기록되지 않은 경우 또는 (4) 의료 상호 작용의 근거가 있고 결과가 데이터 소스에 저장되었지만 데이터가 접근 가능한 형식이 아니었거나 최종 연구별 데이터 세트가 생성되었을 때 전환 및 큐레이션 프로세스에서 손실되는 경우와 같은 다양한 환경으로 인해 발생할 수 있다. 결국 데이터 처리 방법은 ‘7장 분석’에서 자세히 기술하고 있다.

5.2.5 데이터 품질

계획서 마무리 전에 거버넌스 및 문서화와 같은 근거 생성 프로세스의 각 단계에서 데이터 품질의 기본 결정 요인을 정해야 한다. 약물역학 자료는 데이터 소스에 따라 기록, 수집, 보관 과정에서 엄격한 **품질 관리(QC)**가 부족할 수 있다. 이로 인해 불완전한 데이터, 주요 변수 결측 또는 부정확한 기록이 발생할 수 있다. 이러한 품질 결함이 있을 경우 후속 **데이터 큐레이션**, 적용성 및 데이터의 추적 가능성에 영향을 줄 수 있다.

우수임상시험관리기준(GCP)과 비교할 때 약물역학 자료의 품질 관리 및 **품질 보증(QA)** 절차는 약물역학 자료에 특이적인 지침을 따라야 하고 충족해야 할 세부 품질 표준은 현지 또는 지역 규제 요건을 준수해야 한다(QA 및 QC에 대한 자세한 내용은 ‘6장 데이터 관리’ 참조).

5.2.6 연구 계획서에서 데이터 수집 및 데이터 소스 부분

계획서에서 사용된 데이터 소스와 해당 데이터 소스가 관심 연구 질문 해결에 적합한 이유를 계획서에 기술해야 한다. 또한 계획서에서 노출 및 결과 분류에 사용되는 모든 코딩 시스템(예: 해부학적 치료 화학물질(ATC), 국제질병분류(ICD) 및 데이터 연계에 사용되는 모든 방법)이 명시되어야 한다. 데이터 수집 방법과 절차를 설명해야 한다.

여러 데이터 소스 또는 연구 현장(예: 연합 데이터, 메타 분석 또는 데이터

폴링)의 데이터를 사용하는 연구의 경우, 인구 특성, 임상 진료, 데이터 소스 전반의 코딩에서 차이가 발생할 수 있기 때문에 연구자는 다양한 소스의 데이터를 획득하고 허용 가능한 품질로 통합할 수 있는 방법에 대한 이론적 근거와 절차를 설명해야 한다.

일차 데이터 수집을 통한 연구의 경우, 치료 과정에서 발생하는 이상사례의 식별, 처리 및 보고는 해당 관할 법률 및 규정에 따라 계획서에 기술되어야 한다(‘8장 보고 및 제출’ 참조).

5.3 목표/연구 집단

목표 집단은 추론하려는 모집단이다(예: 주의력 결핍 과잉 행동 장애가 있는 12~16세 아동). 연구 모집단은 연구 질문에 답하기 위해 데이터를 평가할 목표 집단을 대표하도록 한다. 연구 모집단은 선정 및 제외 기준(예: 인구통계학적 요인, 질병, 질병 상태, 중증도, 바이오마커)을 통해 정의되며 특히 다음 요소를 기반으로 식별된다.

- 연구에 포함될 지표 날짜, 정의된 추적 기간, 정의된 점검 기간과 같은 시점(예: 새로운 사용지를 식별하기 위함)
- 연구 모집단을 선정하고 밸리데이션에(5.5장 비뚤림 및 교란 부분 참조) 사용되는 주요 변수(4.2장 실행 가능성 평가 부분 참조)
- 선정 및 제외 기준(5.2.2. 장 데이터 유형 부분 참조)을 충족하기 위한 데이터 요소의 완전성 및 정확성

5.4 노출, 결과, 공변량

초기 실행 가능성 평가에서 관심 노출, 결과 및 공변량이 선택된 데이터 소스에서 적절하게 확보될 가능성이 있는 것으로 나타난 경우 이러한 요소를 정의하고 조작화(operationalizing)해야 한다. 이 과정은 일반적으로 초기 데이터베이스 선정 시기에 시작되는 **개념적 정의**의 생성으로 시작한다. 개념적 정의는 (1) 모집단 선택을 위한 질환을 정의하거나 관심 결과 또는 공변량으로 정의하기 위한 임상 기준 또는 (2) 관심 노출을 정의하기 위한 약물 복용량 측정과 같이 관심 변수에 관한 현재 의학적, 과학적 사고를 반영해야 한다. 개념적 정의에는

노출, 결과 또는 공변량의 특성을 분석하는 데이터 요소에 대한 세부 설명이 포함되어야 한다.

실행 가능성 단계에 확인된 주요 데이터 요소를 사용하여 이 개념적 정의를 **조작적 정의**로 발전시킨다. 조작적 정의는 데이터 소스로부터 가장 완전하고 정확한 데이터를 추출하기 위해서 개념적 정의를 바탕으로 개발한다. EHR이나 청구 데이터를 활용하는 많은 연구에서 조작적 정의는 구조화된 데이터 요소를 사용하는 코드 기반 전자 알고리즘이 될 것이다. 일부 연구에서는 비정형 데이터에서 관련 정보를 추출하거나 정형 및 비정형 데이터 요소를 결합하는 알고리즘을 구축하여 조작적 정의를 도출할 수도 있다. 조작적 정의는 적절한 경우 환자 설문 조사와 같은 추가 데이터 수집을 지정할 수도 있다. 연구자는 노출, 결과 및 공변량 정의를 내릴 때 다음 영역을 고려해야 한다.

- 노출, 결과 및 공변량의 개념적 정의를 선택한 데이터 소스에서 조작할 수 있도록 변환할 수 있는지 여부
- 조작적 정의가 개념적 정의의 모든 요소를 적절하게 나타내는지 여부
- 조작적 정의와 성능 특성이 선택한 데이터 소스에서 적절하고 목적에 적합한지 여부(5.6장 밸리데이션 부분 참조)

개념적 정의는 일반적으로 **표현형**이라고 한다. 계획서에는 계산 가능한 표현형(예: 코딩 체계 및 근거)과 관련 제한 사항(예: 측정 비뉘림, 프록시)으로 종종 언급되는 조작적 정의, 오분류의 잠재적 영향, 이러한 제한을 연구 설계와 분석에서 완화할 수 있는 방법에 대한 자세한 설명이 포함되어야 한다. 비정형 데이터의 경우 자세한 설명, 사용 근거, 결과/노출/공변량을 식별하기 위한 검색 기준, 코드 또는 개념 목록이 제시되어야 한다. 조작적 정의는 계획서 및/또는 통계 분석 계획에 기술되어야 한다.

데이터베이스별 특성과 모집단 및 데이터베이스 전반에 걸친 질병 역학의 변화로 인해 하나의 데이터 소스 또는 연구 모집단에 대해 작성된 조작적 정의가 민감도 및 특이성 측면에서 다른 출처 또는 모집단에서는 다르게 수행될 수 있다. 다른 연구나 데이터베이스에서 사용되거나 밸리데이션된 정의를 활용하거나 적용하는 경우 적용 가능성의 타당성이 확보되어야 한다.

특정 연구에 대한 데이터베이스에서 노출과 결과를 식별할 때 일반적으로 이러한 유형의 정보와 관련된 데이터를 코딩한다. 데이터 소스를 선택할 때 노출과 결과를 정의하기 위한 코딩 시스템의 적절성을 확인해야 한다.

다음 요소를 계획서 개발 중에 고려해야 한다. 자세한 내용은 다음과 같다.

- 데이터 소스/유형 및 구조
 - 노출, 결과 및 공변량 정의 개발 및 이들을 식별하기 위해 사용되는 방법
 - 시점, 자료 유형(정형, 비정형), 변수 유형(범주형, 지속형), 변수 유형의 전환, 코드 유형, 해당 되는 경우 사전 코드 매핑(예: ICD-10에서 MedDRA로), 평가 메커니즘 및 성능 측정 등 조작적 정의 개발 및 성능
 - 연구 질문을 위해 필요한 가용한 데이터 요소의 매핑
 - 변수 타당성 문서화 및 이전에 사용된 알고리즘을 관심 데이터베이스/모집단에 적용하는 것의 적절성
 - 연구 타당성과 해석에 대한 오분류의 잠재적 영향

5.4.1 노출

개념 정의

노출은 제안된 연구에서 평가되는 관심 의약품(및 용량 또는 요법)이다. 관심 의약품을 치료제라고 하며 치료 없음, 표준 치료, 다른 치료제 또는 이들의 조합과 비교할 수 있다.

노출은 과거 노출 여부 vs 비노출, 노출 기간, 사용자 유형(예: 발병률 vs 유병률), 위험 기간(risk periods or risk windows)이라고도 하는 노출 기간(예: 현재 노출 vs 과거 노출), 다중 노출(예: 하나 이상의 의약품 사용 또는 병용 예방접종), 치료 전환, 순서(예: 일차 요법 또는 이차 요법) 또는 복용량(예: 현재 복용량, 누적 복용량) 등 다양한 세분화된 수준으로 정의될 수 있다. 연구 설계의 요건과 데이터의 가용성을 모두 고려해야 한다. 노출 정의에는 의약품 복용량, 제품명, 제형, 함량, 투여 경로, 시기, 빈도 및 기간(해당하는 경우)에 대한 정보가 포함

되어야 한다. 제품 식별의 일부로 제조업체에 대해 기술해야 할 수도 있다(예: 다른 제조업체에서 제조한 동일한 원료의약품 이름을 가진 의약품의 경우). 이를 위해서는 의약품이나 해당 계열 약물의 약리학적 또는 생물학적 특성에 대한 이해가 필요할 수 있다.

조작화 노출

의약품 유형, 경로, 환경별

개념적 정의를 조작적 정의로 해석할 때, 계획서의 장점과 한계에 대한 논의에서 고려되고 타당성이 검증되어야 하는 불확실성이 있으며 그 예시는 다음과 같다.

- 처방된 약이 반드시 조제되는 것은 아니다.
- 조제되는 약이 꼭 사용하거나 투여되는 것은 아니다.
- 환자의 순응도 및 섭취량에 대한 정확한 설명을 제공할 수 있는 능력
- 샘플, 저가 의약품, 비처방 의약품, 직장에서 제공되는 예방 접종 등 데이터 소스에 확보되지 않은 노출
- 노출을 식별하는 데 사용되는 코딩 시스템(예: NDC, RxNorm, HCPCS).

투여 환경을 신중하게 고려해야 한다. 투여가 병원 외에 개인 병인이나 외래 환자 기반(예: 가정 간호)으로 이루어질 수 있으므로 데이터 연계에 대한 잠재적 요건에서 환경 및 치료 패턴을 고려해야 한다.

백신의 경우 제품명, 투여 일정, 다른 백신과 병용 투여, 일부 경우 배치 번호나 투여 경로 및 부위에 대한 세부적인 정보가 필수이다. 이러한 데이터는 백신 접종 레지스트리에 연계가 필요할 수 있다.

의약품 용량, 시기, 노출 기간별

관심 약물에 대한 노출(예: 용량, 투여 요법)을 잘 정의하고 측정해야 한다. 의

약품의 노출 시점(예: 결과의 발생과 연관된 관련 노출 기간)을 고려해야 하며, 이는 “필요에 따라 투여하는 의약품“ 또는 비처방 의약품이 관심 대상인 경우 특히 어려울 수 있다. 노출 기간을 정의할 때 노출 개시일(지표일)이 처방일인지, 조제일인지, 투여일인지를 결정할 필요가 있다. 환자가 반복조제 처방(refill prescriptions)을 정확한 시점에 못할 수도 있고, 조기에 할 수도 있기 때문에 치료에 공백이나 비축이 있을 수 있으며 이것이 데이터에 반영될 수도 있다. 노출 기간이 연속적인지 여부를 판단할 때에는 노출 기간을 구성하기 위한 처방 간에 허용되는 간격과 노출 기간 간격의 허용범위를 고려해야 한다. 노출 기간 완료 조건도 고려하고 명시적으로 정의되어야 하며(예: 지난 6개월 동안 새로운 처방 기록이 없음), 연구에 사용된 데이터세트에서 확보되지 않을 수 있는 다른 환경의 환자에게 약물이 처방될 가능성과 같은 제한 사항을 언급해야 한다.

5.4.2 결과

개념적 정의

관심 결과를 정의할 때는 해당 질환의 임상적, 생물학적, 심리적, 기능적 개념을 기반으로 적절하게 정의한다. 이 개념 정의는 해당 질환에 대한 의학적, 과학적 이해를 반영해야 한다. 결과를 식별하는 방법에 대한 고려사항은 사례가 실제 사건(예: 유병률)으로 식별될 수 있는지 여부와 결과가 악화되거나 재발하는지 여부를 포함해야 한다. 정의에는 결과를 확실하게 할 데이터 요소(예: 징후, 증상, 실험실 및 방사선 검사 결과)를 자세히 설명한 내용이 포함되어야 한다.

임상 결과 정의에는 진단 기준, 측정 방법 및 품질 관리(있는 경우), 측정 도구(예: 설문지 척도 사용), 계산 방법, 측정 시점, 변수 유형, 변수 유형의 변환(예: 정량적 변수에서 정성적 변수로 변환), 평가 변수 사례 평가 메커니즘(예: 평가 변수 사례 위원회 운영 메커니즘) 등이 포함되어야 한다.

결과 조작화

조작적 정의는 연구 목적을 달성하기에 적합한 성능을 갖추고 제안된 연구에서

이용할 수 있는 데이터를 사용하여 독립적으로 구현할 수 있다. 개념적 정의는 진단 및 시술 코드(예: ICD-9-CM, ICD-10, Read, MedDRA), 실험실 테스트(예: 논리적 관찰 식별자 이름 및 코드[LOINC]) 및 값, 또는 비정형 데이터(예: 의사의 진료 기록, 방사선 또는 병리학 보고서), 질문지 척도와 같은 측정 도구를 사용하여 조작화 된다. 시간 경과에 따른 코딩이나 기초 EHR 시스템의 변화를 반드시 고려해야 한다. 비정형 데이터를 사용하는 경우 사용된 방법과 도구에 대한 자세한 설명과 근거, 해당 방법의 밸리데이션을 제시해야 한다.

진단 코드가 한 번 나타나는 것은 해당 진단을 배제하거나 특이성이 충분하지 않음을 나타낼 수 있다. 대신에, 질병이나 진단(예: 혈전색전증 진단 코드 + 항응고제 치료, 아나필락시스 코드 + 에피네프린 사용)만을 기준으로 결과를 조작화 하기보다는, 진단이나 치료에 사용된 의약품, 실험실 데이터, 의료 절차를 결합하여 결과를 타당하게 정의할 수 있는지 고려한다. 결과를 정의하기가 복잡한 일부 연구에서는 진단을 내리는 의사의 전문 분야에 대한 정보가 결과를 결정하는 데 사용된 정보의 품질에 대하여 추가적인 확신을 줄 수 있다. 사망 시점에 환자가 치료 중이 아니었다면 결과로서의 사망은 전자 의료 데이터에 포함되지 않을 것이며 외부 생명 통계 자원과의 연계가 필요할 수 있다.

이전에 개발된 조작적 정의의 사용을 고려할 때, 연구자는 질병, 진단의 추세 변동 또는 최신 데이터를 사용하여 평가해야 할 코딩 관행의 변화를 고려해야 한다. 공개된 결과의 **사례 정의**를 사용할 수 있지만, 특정 RWD 데이터 세트에서 사용할 수 있는 정보와 반드시 호환되는 것은 아니다. 이전 연구에서 평가된 조작적 정의를 사용하도록 제안하는 경우, 동일한 자료원 및 유사한 연구 모집단에서 평가된 정의를 선택하는 것이 이상적이다. 또한 민감도, 특이도, 예측값을 설정하기 위한 선행 연구의 품질도 항상 평가해야 한다. 이전 연구에서 사용되었거나 다른 자료원에서 밸리데이션된 정의의 적용 가능성은 계획서에 제공된 타당성 검증을 통한 외부 타당성 평가에 따라 달라진다.

다중 자료원(데이터베이스, 기관, 현장)의 데이터를 사용하여 연구를 수행하는 경우 진단 코딩, 실험실 참조 범위, 복약 기록 등 출처 간의 데이터 차이를 고려하여 결과를 정의한다. 이러한 요소들 사이의 타이밍과 관계를 반드시 완전하게 이해해야 한다. 예를 들어, 동일한 환자에 대해 청구 데이터의 치료 개시일

과 EHR 데이터의 진단 날짜가 일치하지 않는 상황이 있을 수 있다.

환자 경험을 측정하기 위한 결과(예: 삶의 질, 질병의 주관적 심각도)가 포함된 경우, 계획서에서 결과 평가의 정의, 구성 및 검증 방법과 데이터 수집 절차를 명시해야 한다. 데이터 수집 이유와 데이터를 생성한 의료 시스템의 특성도 설명해야 한다. 이는 이용 가능한 정보의 품질과 잠재적 비뚤림 현상에 영향을 미칠 수 있기 때문이다.

5.4.3 공변량

공변량은 노출도 아니고 관심 결과도 아니지만, 모집단의 특성을 나타내거나 연구 설계 또는 분석에서 고려해야 할 잠재적 교란 요인 또는 효과 변경 인자이기 때문에 측정하는 변수이다. 노출 및 결과에서처럼, 정의는 개념적 정의에서 임상적, 생물학적, 심리적, 기능적 개념에 기반한 조작적 정의로 적절하게 이동한다. 정의에는 공변량 구성에 사용된 데이터 요소에 대한 자세한 설명이 포함되어야 한다.

계획서 작성 중에 교란 및 효과 측정값 변경 가능성을 고려하고 이에 대한 계획을 세워야 한다. 예를 들어, 인구통계학적 변수(예: 연령, 성별, 인종, 민족), 기타 노출(예: 생물학적 활성 생약) 또는 관련 동반 질환에 의한 **효과 변경** 가능성을 연구에서 조사해야 하며, 선택한 자료원에서 관련 효과 변경 인자를 사용할 수 있어야 한다.

- **교란**: 교란은 연관성 측정의 추정치가 다른 요인의 존재로 인해 왜곡될 때 발생한다. 교란 변수는 인과 관계 경로에 속하지 않으면서 노출과 결과 모두와 관련이 있다.
- **효과 변경**: 효과 변경은 단일 노출이 결과에 미치는 효과가 다른 변수, 즉 효과 변경인자의 값에 따라 달라질 때 발생하며, 이는 반드시 인과 경로에 관여할 필요는 없다.

개념적 정의

연구에서 필요로 하는 공변량 정의를 파악하고 이 정의를 주어진 자료원에서 직접 조작화 할 수 있는지 판단해야 한다. 선택된 자료원에서 공변량을 사용할 수 없는 경우, 연구자는 해당 공변량의 프록시(proxy)가 적절한지 고려할 수 있다.

조작적 공변량

개념적 정의에서 조작적 정의로의 전환은 노출 및 결과와 같은 방식으로 진행된다. 공변량은 코호트의 특성화, 성향 점수 개발, 환자 계층화 또는 매칭, 효과 변경 평가 및 교란 조정을 위해 사용될 수 있다. 공변량은 일반적으로 관심 노출이 시작되기 전의 기간(베이스라인) 중 식별 및 평가된다. 기초 공변량 평가는 다양한 기간을 사용하여 수행할 수 있다. 이 록백 기간은 코딩 또는 의료 행위의 변화, 예상되는 진료 빈도, 연구 질문과의 적절성, 연구 검정력에 미치는 영향 등의 요소를 고려하여 선택한다. 공변량은 관찰 기간 동안 정적 또는 시간적 변수로 평가될 수도 있다. 따라서 공변량의 신뢰할 수 있는 평가는 각 공변량에 대한 평가 시기를 포함하여 결과의 타당성에 필수적이다. 주어진 데이터베이스는 이러한 공변량에 대한 정보의 가용성에 따라 연구 질문을 연구하는 데 적합할 수도 있고 적합하지 않을 수도 있다. 연구자는 프로토콜의 모든 공변량에 대해 코드 및 치료 설정을 포함하여 개발된 운영 정의를 제공해야 한다.

5.5 비뿔림과 교란

관심 결과에 대한 노출 효과의 유효하고 정확한 추정치를 얻기 위해서 연구는 반드시 오류의 두 가지 원인을 해결해야 한다. 무작위 오류와 달리 체계적 오류(비뿔림, 교란)는 표본 크기 증가를 통해 해결되지 않는다. 오히려 일반적으로 설계, 수행, 분석 단계에서 해결된다. 역학적 관점에서 비뿔림(예: 설계 또는 측정 오류로 인한 선택 비뿔림이나 정보 비뿔림)과 교란의 개념을 구별하는 것이 유용하다. 이 개념들은 서로 다른 메커니즘에서 발생하며 연구 설계 및 분석에서 서로 다른 방법과 접근법으로 다룰 수 있기 때문이다. 설계 및 수행 단계에서는 모든 잠재적 비뿔림을 평가해야 한다. 예를 들면 선정/제외 기준 또는 추적 조사 상실로 인해 발생할 수 있는 정보 비뿔림 및 선택 비뿔림, 그리고 특히 일부 데이터 요소를 수집할 수 없거나 측정할 수 없을 때 일어날 수 있는 모든 교란을 평가해야 한다. 따라서 결측 데이터의 처리도 계획서의 데이터 관리 부

분(‘6장 데이터 관리’ 참조) 또는 분석 부분(‘7.1, 통계 분석’ 참조)에 미리 명시해야 한다.

제안된 자료원을 평가하여 비뚤림 및 교란을 적절하게 통제하기 위한 중요한 요인에 관한 정보를 입수하기에 적절한지 판단해야 한다. 원본 자료원에서 측정되지 않거나 불완전하게 측정된 중요한 변수를 폭넓게 확보하기 위해 다른 자료원과의 관계 또는 추가 데이터 수집을 고려해야 한다. 비뚤림 및 교란의 원인을 고려하고 설계 단계에서 비뚤림 및 교란의 영향을 평가하기 위한 계획과 함께 해결해야 할 결정의 타당성을 검증하고, 이를 계획서, 분석 계획 또는 최종 보고서에 포함해야 한다.

5.5.1 선택 비뚤림

선택 비뚤림에는 의뢰 비뚤림(referral bias), 자기 선택 비뚤림(self-selection bias), 지속 치료자 비뚤림(prevalent user bias), 추적 조사 차등 소실(시간 관련 비뚤림) 등 다양한 유형이 있다. 다양한 형태의 선택 비뚤림은 (선택되는) 설계 및 분석 단계에서 해결될 수 있다.

일반적인 유형의 선택 비뚤림은 지속 치료자(prevalent user) 비뚤림으로, 약물 역학 연구에 의약품의 지속 치료자가 포함될 때, 즉 연구 추적 조사가 시작되기 전에 이미 한동안 해당 치료제를 복용한 환자가 포함될 때 발생할 수 있다. 지속 치료자는 연구에서 포착되지 않은 약물 요법 초기의 ‘생존자’이다. 이는 시간에 따라 위험이 달라지는 경우 선택 비뚤림으로 나타날 수 있다. 예를 들어, 새로운 약물을 복용하기 시작하고 안전성 사례를 경험한 후 복용을 중단한 시험대상자가 연구에 포함되지 않을 수 있기 때문에 치료 대상자에서 위험이 과소 평가될 수 있다.

5.5.2 정보 비뚤림

정보 비뚤림은 이진 변수나 범주형 변수의 오분류 또는 연속형 변수의 잘못된 측정이 있을 때 발생한다. 결과에 미치는 노출의 영향을 정확하게 추정하기 위해서 내적 타당도를 항상 최적화하고 주요 변수의 오분류를 최소화해야 하지만,

연구 질문 및 규제 목적에 따라 일부 연구에서는 어느 정도의 오분류가 허용될 수 있으며, 이는 사례별로 판단해야 한다. 전반적으로 변수 밸리데이션의 범위(5.6장 밸리데이션 부분 참조)는 필요한 확실성 수준과 잠재적 오분류가 연구 추론에 미치는 영향에 따라 결정해야 한다. 3장에서 논의한 것처럼, **정량적 비뿔림 분석**을 사용하는 계획은 비뿔림 완화 전략을 알리기 위해 비뿔림의 방향과 정도를 평가하고 연구 비뿔림이 연구의 해석에 어떤 영향을 미칠 수 있는지 평가할 때 유용할 수 있다(7장 분석 부분 참조).

5.5.3 불멸 시간 비뿔림

불멸 시간 비뿔림(immortal time bias)이란 관심 결과가 발생할 수 없는 코호트 추적 관찰 기간을 말한다. 불멸 시간 비뿔림 및 기타 시간 관련 비뿔림의 위험을 피하려면 적절한 기준 시점을 선택하는 것이 무엇보다 중요하다. 이 접근 방식은 자격 평가 및 기초 정보를 추적 관찰 시작과 일치시키기 때문에 이러한 위험은 설계 프레임워크(연구 질문 부분 참조)를 통해 완화될 수 있다(4).

5.5.4 교란

연구자들은 일반적으로 연구 질문과 관련된 모든 잠재적 교란 변수를 확보할 수 없으므로 측정되지 않은 교란 또는 잔여 교란이 발생할 수 있다. 약물 역학에서 일반적으로 교란 요인으로 고려하는 것에는 연구 질문에 따라 인구 통계, 치료 적응증, 질병 중증도, 이전 약물 사용 또는 병용 투여, 동반 질환, 예후 특성, 노쇠 등이 있다. 고차원 성향 점수, 음성 대조군, 연구 데이터베이스에서 측정되지 않은 교란 요인에 관한 데이터가 포함된 설문 조사와 같은 외부 자료원과의 연계 등, 측정되지 않은 교란을 해결하거나 평가하기 위해 다양한 접근 방식을 활용할 수 있다. 잠재적 교란 요인의 존재와 영향은 연구 설계 단계에서 고려해야 한다. 방향성 비순환 그래프를 사용하면 변수 간의 관계를 이해하고 종적 연구에서 잠재적 교란 및 중재 효과를 파악할 수 있으며, 분석 부분에서 설명한 대로 정량적 비뿔림 분석을 사용하여 이들의 영향을 평가할 수 있다(7장 분석 섹션 참조).

5.6 밸리데이션

타당도(validity)는 연구에서 개념(변수)이 조작적 정의에 따라 정확하게 측정되는 정도를 말한다. 노출, 결과, 주요 공변량에 관한 밸리데이션은 약물역학 연구의 내적 타당도를 위해 중요하다. 밸리데이션에는 자료원에 따라 다양한 접근 방식이 있다. 여기에는 전체 검증(verification), 부분 검증(verification), 임상 전문가 검토, 환자 청구 검토 또는 프로파일 이력 검토가 포함될 수 있다. 밸리데이션 노력은 필요한 증거 수준에 상응해야 한다. 예를 들면, 모든 잠재적 환자 또는 비환자에 관한 결과 변수를 검증(validate)하거나 환자와 비환자를 식별하기 위한 조작적 정의의 성능을 검증(verify)한다. 연구에 일상적으로 사용되는 데이터베이스의 경우, 주요 변수에 대한 문서화된 검증이 사전에 수행되었을 수 있다. 그러나 이전 밸리데이션 연구의 모든 외삽은 유병률, 선정 및 제외 기준, 위험 요인의 분포 및 분석에서의 모든 차이, 의료 서비스, 절차 및 코딩에 일어난 후속 변경 사항의 영향을 고려해야 한다. 의뢰자는 조기에 규제 당국과 소통하여 부분 밸리데이션 또는 전체 밸리데이션, 혹은 이전에 검증된 정의의 채택 등 제안된 밸리데이션 접근 방식에 대해 논의하고 합의해야 한다. 밸리데이션 접근 방식의 타당성 검증에 자료원, 모집단, 기간, 성능, 참조 표준 및 필요한 증거 수준을 고려한 제안된 정의의 적용 가능성에 대한 논의가 포함되어야 한다.

밸리데이션 연구는 별도의 계획서에 따라 수행해야 한다. 조작적 정의를 검증할 때, 보고할 지표(예: 민감도, 특이도, 양성 예측값, 음성 예측값, 카파 통계)를 미리 지정하고 이에 대한 측정 방법을 설명한다. 조작적 정의를 선택하고 내적 타당도를 뒷받침하기 위한 적절한 밸리데이션 방식을 파악할 때는 위양성 및 위음성 사례 간의 균형을 고려해야 한다. 예를 들어 사례가 드문 경우에는 매우 민감한 접근 방식을 선택하고 모든 사례에 대해 검증해야 할 수 있다.

여러 개의 조작적 정의를 고려하는 경우, 설계 단계에서 비뮌림 분석을 사용하여 각 정의의 성능을 평가하고 정량화해야 한다. 이는 분석 단계에서 수행되는 일반적인 민감도 분석과는 다르다.

6 데이터 관리

약물역학 연구의 데이터 품질 관리는 데이터 소스와 연구 결과의 계획된 사용 등 다양한 요인에 좌우된다. 연구를 시작하기 전에 데이터 관리 및/또는 데이터 큐레이션 계획을 마련해야 한다. 품질 보증 및 품질 관리(QA/QC) 계획은 분석을 수행하기 전에 마련해야 하며, 연구의 무결성을 보존하기 위하여 품질에 영향을 미치는 다양한 요인(예: 데이터 보유자에 의한 데이터 관리, 데이터의 품질 결함, 부적절한 데이터 처리 및 분석 또는 부적절한 교육)을 파악하고 해결해야 한다. 충족해야 할 세부 품질 기준은 현지 또는 지역별 규제 요건을 따라야 한다.

규제 검토를 용이하게 하기 위해 데이터 세트 제출이 규제 요건인 경우, 파일의 맥락, 내용, 구조 및 파일을 생성에 사용된 단계에 대한 설명을 포함해야 한다. 데이터 세트는 제출할 지역의 관련 규제 요건에 따라 보관해야 한다. 데이터와 문서를 새로운 미디어나 새로운 형식으로 이전할 때는 장기적인 가독성을 보장하고 무결성을 유지하기 위해 검증을 받아야 한다.

데이터 관리 계획

데이터 품질 보증 프로세스, 정책 및 절차는 해석 또는 코딩 오류, 데이터 입력, 전송 또는 변환 정확성의 오류, 의도 오류, 부적절한 교육, **데이터 완전성**, **데이터 일관성** 등의 데이터 품질에 대한 잠재적인 위험을 설명해야 한다.

데이터 저장, 관리 및 통계 소프트웨어에 대한 설명이 계획서에 포함되어야 한다. 분석 데이터 세트의 무결성을 확보, 검증, 증진하는 데 사용된 모든 절차는 반복 연구가 가능하도록 매우 상세하게 기록해야 한다. 데이터 보안은 항상 승인받은 개인으로 액세스를 제한함으로써 유지해야 한다.

품질 보증과 품질 관리

6.1 데이터 보유자

데이터 보유자가 사용하는 QA 및 QC 절차에 포함될 수 있는 사항은 다음과 같

다. 데이터 수집 및 관리의 신뢰도 보장, 데이터 수집 관련 기간 동안 데이터 보유자가 수행한 데이터 오류 수정 또는 데이터 판정 정책 변경의 빈도 및 유형, 관심 결과와 관련된 연구 기간 전반에 걸쳐 데이터 품질 및/또는 타당성, 코딩(예: 국제 질병 분류, ICD 코드) 관행의 업데이트 및 변경을 검토하는 peer-review 간행물, 연구 기간 중 주요 데이터 요소의 변화와 그것이 연구에 미치는 잠재적 영향, 시간 경과에 따른 결측 데이터의 정도(즉, 특정 관심 변수에 대해 사용할 수 없는 데이터의 비율), 그리고 이러한 문제를 처리하기 위해 채택된 절차(예: 제외, 대체) 등이다.

6.2 연구자

데이터 보유자가 데이터에 대한 통제권을 유지하고 기초 데이터 품질을 책임지는 동안, 연구자는 데이터 보유자와 함께 데이터 QC 및 QA 절차를 조정하여 투명성을 보장하고 데이터의 장점/한계를 이해하며 규제 당국이 요구하는 품질 기준의 표준을 충족할 책임이 있다. 나아가 연구자는 모든 데이터 정제, 처리 및 분석 데이터세트의 관리 및 품질 보증을 담당한다. 충분한 품질 보증의 필요성과 특정 목적을 위한 합리적인 자원 지출 간의 균형을 맞추기 위하여 품질 보증에 대한 위험 기반 접근 방식이 권장된다. 데이터의 신뢰도와 적절성을 결정하는 데 필수적인 문제를 계획서에서 다루어야 하며, 데이터 추적, 큐레이션, 연구에 적합한 최종 데이터 세트로의 변환을 위한 QA/QC 절차가 포함되어야 한다.

연구자는 서면 절차에 따라 QA/QC 시스템을 구현하고 유지 및 관리할 책임이 있다. 이는 계획서, 현지 법률, 윤리적 고려 사항 및 해당 규제 요건을 준수하여 연구를 수행하고 결과를 생성, 문서화 및 보고하도록 하기 위한 것이다. 이러한 프로세스의 문서화에는 자료원에서부터 최종 연구 분석 데이터 세트에 이르기까지 데이터의 추가, 삭제 또는 변경에 관한 전자 문서(예: 메타 데이터 기반 감사 추적, 품질 관리 절차)가 포함될 수 있지만 이에 국한되지는 않는다. 연구자는 또한 이 특정 연구를 수행하기 위해 데이터 변경 사항과 이러한 변경 사항의 잠재적 영향을 문서화해야 한다. 코드 검사 및/또는 코드 복제 프로세스, 이전에 QA/QC 처리된 분석 코드 사용 여부 등 분석 프로그래밍의 품질 보증 및 품질 관리 방법을 계획서에 설명해야 한다.

7 분석

분석 전략은 비뚤림과 교란의 잠재적 원인을 설명하는 동시에 연구 목표를 다루기 위한 설명적 분석과 추론적 분석을 포함해야 한다. 또한 이 전략에는 측정되지 않았거나 잘못 측정된 교란 및 기타 비뚤림 원인에 대한 경험적 평가도 포함되어야 한다. 통계 분석은 사전에 명시되어야 하며, 활용가능성 평가로부터 얻은 정보를 반영하고, 연구 목표를 달성하도록 개발되어야 한다. 통계분석계획(SAP)의 개요를 계획서에 제공해야 한다. 전체 SAP는 독립된 문서로 제공하거나 계획서의 세부 섹션으로 제공해야 한다. 계획서와 SAP는 상호의존성이 높다는 점을 명심하고, 선택한 접근 방식에 대해 보건 당국과 논의하는 것이 좋다. SAP는 결과에 대한 신뢰를 보장하기 위해 반복 연구를 가능하도록 충분한 세부 정보를 제공해야 한다.

일부 연구에서 데이터 기반 분석이 수행될 수 있으며 사전에 명시된 분석과 사후 분석을 구별하는 것이 중요하다. 공변량 선택에 사용된 것과 같은 사전에 명시된 분석은 계획서 및 분석 계획에 문서화되어야 하며 계획에서 벗어난 내용은 최종 보고서에 문서화되어야 한다. 사후 분석은 종종 결과 해석을 돕기 위해 데이터 관찰에 대한 응답으로 수행되며 최종 보고서에 기술되고 정당화되어야 한다.

연구자는 연구 수행 중에 실시할 분석(예: 측정, 설명적 분석, 추론 분석, 민감도 분석, 정량적 비뚤림 분석)의 타임라인 개발을 고려해야 한다.

고려 중인 데이터베이스 유형이나 연합 데이터 네트워크(FDN)에 의해 분석 전략이 영향을 받기 때문에 다중 데이터베이스 연구를 수행하거나 FDN을 사용할 때는 사전 계획이 필요하다. 메타 분석 기술이 필요할 수도 있는 각 자료원 또는 FDN에서 수행되는 독립적인 관련 분석과 같은 특정 문제를 분석 계획에서 고려해야 할 수 있다.

7.1 통계 분석

7.1.1 일차 분석

분석은 관심 역학 파라미터(예: 위험 또는 비율 차이, 위험 또는 비율의 비)를 비뚤림 없이 추정하는 방향으로 진행되어야 한다. 분석 부분에서는 가정과 조건을 포함하여 통계 분석을 위해 선택한 접근법에 대한 설명과 정당성을 기술해야 한다.

다음의 측면과 요소를 포함하도록 고려할 수 있다. 설명적 분석, 하위 그룹 분석, 분석에 필요한 추정 방법 및 관련 가정, 예상되는 연구 규모/검정력/통계 정밀도 추정, 교란 및 비뚤림(예: 오분류, 선택 비뚤림, 정보 비뚤림, 시간 관련 비뚤림, 결과 타당성에 미치는 영향)에 대한 통제 계획, 모집단 비교가능성 평가, 민감도 분석, 제1종 오류 통제(즉, 순차 분석용), 대표성 평가 및 결측 데이터 처리 계획 등이다.

분석에서 기계 학습 또는 기타 도출 방법을 사용하도록 제안하는 경우 명시해야 할 사항은 사용된 컴퓨터 알고리즘의 가정 및 파라미터, 알고리즘 구축에 사용된 정보의 자료원, 알고리즘 감독 여부(예: 전문가에 의한 입력 및 검토 사용), 방법의 밸리데이션과 관련된 측정 항목 등이다.

7.1.2 결측 데이터

연구자는 기초 데이터에 정보가 존재하거나 존재하지 않는 이유를 이해한 상태에서 계획서와 통계 분석 계획을 작성하고, 결측 데이터를 해결하기 위해 데이터 연결 및/또는 대체를 고려하며 결측 데이터가 연구 결과에 미치는 영향을 다루어야 한다(비뚤림 및 교란 부분 참조). 결측 데이터를 특성화하기 위한 설명적 분석이 포함되어야 한다. 연구 결과 및 중요한 공변량에 대한 통계 분석의 기초가 되는 결측 데이터(예: 무작위 결측, 무작위가 아닌 결측)에 관한 가정이 뒷받침되어야 하며 결측 데이터의 의미를 고려해야 한다. 분석은 통계 분석 계획에 설명된 방법에 따라 결측 데이터를 다루어야 한다. 결측 데이터의 범위와 연구 결과에 미치는 결측 데이터의 의미를 기술해야 한다.

7.1.3 민감도 분석

민감도 분석을 계획할 때 각 분석의 장점과 한계를 포함하여 각 분석의 이론적 근거를 제공해야 한다. 민감도 분석은 선택한 자료원의 설계, 추정 대상 모수, 노출 정의, 결과 정의, 결측 데이터 및 한계와 관련된 가정 등 잠재적으로 중요한 분석에 미치는 가정의 효과를 조사하기 위해 수행해야 한다. 이러한 분석은 불확실성의 정도를 고려할 때 연구 결과를 더 잘 해석하는 데 도움이 된다.

정량적 비뚤림 분석은 잠재적 비뚤림이 연관성 측정에 미치는 영향을 평가한다. 시험계획서는 비뚤림을 정량화하는 데 사용할 지표(예: 민감도, 특이도, 양성 [PPV] 및 음성[NPV] 예측값)를 미리 지정하고 선택한 지표가 관심 변수를 밸리 데이션할 때 어떻게 측정되는지 설명해야 한다. 비뚤림 보정된 효과 추정치의 정밀도는 신뢰 구간을 사용하여 정량화해야 한다. 이러한 분석은 연구 결과의 해석을 용이하게 할 수 있다.

8 보고 및 제출

8.1 이상사례, 약물이상반응, 의약품 품질 불만 사항 보고

연구 수행 중에 확인된 이상사례, 약물이상반응, 의약품 품질 불만 사항은 관련 규제 당국에 보고해야 한다. 규제 보고 요건에 차이가 있으므로 보고 요건은 당사자(예: 품목허가권자[MAH], 기타 의뢰자 또는 신청자, 시험자 또는 독립된 연구 집단) 및 지역마다 다를 수 있다. 허가 후 안전성 데이터 관리에 관한 ICH E2D 가이드라인은 이상사례 및 약물이상반응에 대한 개별 환자 안전성 보고서와 관련하여 품목허가권자(MAH)에게 보고 지침을 제공한다. 기타 보고 요건(및 ICH E2D의 범위를 벗어난 당사자의 경우)에 대해서는 해당 법률 및 규정, 그리고 적절한 경우 약물감시 가이드라인을 참고한다.

8.2 규제 당국에 제출하기 위한 연구 문서의 서식 및 내용

의뢰자는 규제 기관과 제출에 필요한 연구 문서 및 일정을 논의해야 한다. 이러

한 문서는 규제 기관에 따라 다를 수 있으며 활용가능성 평가, 계획서, 분석 계획, 중간 및 최종 보고서를 포함할 수 있다. 규제 기관에서 요구하는 특정 형식과 내용이 없는 경우, 의뢰자는 ISPE/ISPOR의 HARmonized Protocol Template to Enhance Reproducibility (HARPER) [1, 5]과 같이 과학 단체에서 개발한 프레임워크를 문서 개발 가이드로 활용할 수 있다.

9 연구 물질 및 결과의 배포 및 전달

규제 요건에 의해 의무화되지 않은 경우에도, 투명성을 확보하고 과학적 교류를 지원하며 재현 가능한 연구를 수행할 수 있도록 연구자는 연구 자료를 공개할 것을 권장한다. 계획서와 통계 분석 계획은 연구를 시작하기 전에, 연구 보고서는 완료 시에 공개하는 것을 권장한다. 연구 결과의 배포 및 전달 측면에는 과학 포럼, 과학 출판물, 환자 또는 의료진 중심의 커뮤니케이션을 통한 비규제 제출이 포함된다.

의학 문헌에는 연구 보고에 대한 권장 사항을 제공하는 몇 가지 지침이 있다. 여기에는 RECORD 지침, RECORD-PE 체크리스트, 국제의학학술지편집인위원회(ICMJE)에서 제정한 '의학 저널의 학술 연구 수행, 보고, 편집 및 출판에 대한 권고사항'이 포함된다. 또한 연구 내용을 출판할 때는 보고서의 내용을 요약하여 출판물이 보고서와 일관성을 유지하도록 해야 한다. 출판 비뚤함을 피하기 위해 연구 목표나 가설과 관련하여 부정적이거나 결론이 나지 않은 연구 결과가 있더라도 결과를 출판할 것을 권장한다.

연구 시험대상자, 대중, 환자에게 연구 결과를 전달하여 연구 결과와 그 의미를 인지하고 이해할 수 있도록 하는 것이 바람직하다. 관련 안전성 정보 및 연구의 한계를 포함하여 전체 연구 결과의 사실적 요약은 객관적이고 균형 있게 비홍보적(nonpromotional) 방식으로 제공하는 것을 고려해야 한다.

10 연구 문서화 및 기록 보존

연구의 계획과 수행, 결과와 관련된 주요 문서와 기록은 적절한 표준 및 관할 요건을 준수하여 보관해야 한다. 시판 후 안전성 연구에서 RWD를 활용하는 연구의 주요 원칙은 GCP(특히 일차 데이터의 경우) 및 우수 약물역학 관행(특히 **데이터의 이차 사용**의 경우)의 원칙과 유사하다.

- 모든 연구 정보, 문서 및 기록은 정확한 보고, 해석, 검증이 가능하고 관련 개인 정보 보호법에 따라 기밀 유지 및 환자 개인 정보 보호를 보장할 수 있는 방식으로 기록, 처리, 저장 및 보관되어야 한다.
- 문서의 완전성을 보장하고, 우발적이거나 조기 손실을 방지하며, 무단 액세스, 변경, 파괴, 공개 또는 유출을 방지하고, 점검 이력의 유지를 보장하는 시스템이 마련되어 있다.
- 연구 개발, 수행, 보고의 문서화와 관련하여 모든 측면에서 품질을 보장하는 절차를 갖춘 필수 시스템이 마련되어 있다.
- 일차 기록 시스템이 최신 상태로 유지되고 있는지, 모든 주요 문서가 적절하게 정리되어 있는지 확인하기 위해 위험 기반 품질 점검 또는 검토 프로세스를 통해 규제 당국의 요청 시(예: 내부 또는 규제 검사 준비) 즉시 연구 정보를 이용할 수 있고 직접 액세스할 수 있어야 한다.
- 모든 정보는 최소한 해당 규제 요건에서 요구하는 기간 동안 보관된다.

11 특정 모집단에서 고려해야 할 사항

임산부와 수유부, 영유아, 어린이, 청소년/청년, 고령자, 면역력이 약한 환자, 장애 및/또는 희귀 질환이 있는 사람 등 특정(특수) 집단은 승인 전 임상시험에 등록되지 않는 경우가 많다. 따라서 시판 후 약물역학 연구는 이러한 집단에서 의약품의 유익성/위해성 평가를 뒷받침하는 유용한 정보를 제공한다. 이러한 집단을 대상으로 한 연구는 모든 연구에 적용되는 다른 고려 사항(노출, 교란변수 및 결과의 정의 등) 외에도 연구 집단을 정의하는 데 어려움이 있으므로 설계 및 분석과 관련하여 세심한 주의가 필요하다. 예를 들면 소아 모집단에서는 희귀 질환 및 결과로 인한 낮은 표본 크기, 고령자의 경우 다중 동반 질환 및 다약제 복용, 또는 면역력이 저하된 환자에서 사례 또는 질병 특성(예: 지속 기간 및 중증도)을 파악하기 어려운 경우 등이 있다.

11.1 임신 연구

임신 연구에서 데이터를 이차적으로 사용하는 데 따르는 구체적인 어려움으로는 임신 식별, 결과의 복잡성, 재태 연령이나 임신 날짜, 산모 및 유아 결과를 식별하기 위한 검증된 알고리즘의 필요성 등이 있다. 이러한 과제로 인해 자료원 내 연결(예: 모자 연결) 또는 출생 등록과 같은 보완 자료원과의 연결이 필요할 수 있다. 임신 레지스트리는 노출 시기, 재태 연령, 결과, 공변량에 대한 보다 세부적인 임상 정보를 제공할 수 있으나, 참여자 등록 및 유지의 어려움과 선택 비뚤림 등의 문제가 있다.

임신 중 과거 노출과 비노출이라는 이분법적 접근은 임신 중 노출 패턴을 반영하지 못하므로 임신 기간 3개월마다 변화하는 위험을 다루는 접근법을 고려해야 한다. 위험 기간의 정의, 수정(conception) 및 임신 시작일 측정, 의약품 사용 패턴(복용 시작일과 종료일, 용량, 빈도, 기간 등)에 주의를 기울여야 한다. 수정일(conception date)을 추정할 수 있는 재태 연령의 유효한 추정치는 노출 시기를 결정하는 데 중요하며 초음파 또는 실험실 데이터와 같은 연결된 데이터의 가용성이 필요할 수 있다. 재태 기간 중 노출 시기에 대한 정확한 정보는 중요한 노출 시기를 파악하고 특정 효과의 생물학적 타당성을 알리는 데 도움이 될 수 있다. 특히 반감기가 긴 제품의 경우 임신 직전 기간의 노출 정보도 중요한 경우가 많다.

결과에는 산모의 건강에 영향을 미치는 임신 중 결과(예: 자간전증 또는 임신성 당뇨병), 자연유산, 출생/신생아 결과, 출생 후 몇 년 동안 지속될 수 있는 아동 발달 결과가 포함된다. 계획서에는 중증도(예: 주요 선천적 결함)를 포함하여 관심 결과를 정의하기 위한 선행 기준을 명시해야 하며, 많은 부정적인 임신 결과가 임신 기간 동안 상당한 편차를 보인다는 점을 고려해야 한다. 임신 연구 결과 식별에는 고유한 어려움이 있으므로 표준 분류 체계의 사용을 고려해야 한다. 조산과 '재태 연령 대비 저체중아'는 레지스트리에서 확실하게 확인할 수 있지만, 행정 데이터에서는 진단 코드를 통해 확인하거나 재태 연령 및 출생체중 데이터를 사용하여 계산할 수 있다. 데이터 수집 방법에 따라 선천적 결함 감시 레지스트리는 출생, 사산/태아 사망, 선택적 낙태에 대한 판정이 이미 이

루어졌기 때문에 유용하다. 주요 선천성 기형은 산모의 기록, 영아의 기록 또는 두 곳 모두에 기록될 수 있다.

임신 연구에서 비뚤림과 교란에는 가족력과 적응증에 따른 교란이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 분석 계획은 임신 시점과 관련하여 시간에 따라 변화하는 공변량을 고려해야 한다.

12. 용어

이 용어는 ICH 가이드라인에서 얻은 정의를 사용하며 규제 문서로 보완한 다음 전문가 협회 모범 사례 문서 및 문헌과 같은 기타 출처에서 얻은 관련 비규제 모범 사례 문서로 보완한다.

행정적 청구 데이터(Administrative Claims Data)

개인의 의료 시스템 사용 및 해당 치료에 대한 의료 서비스 제공자의 의료비 상황에서 발생하는 데이터

(미국 FDA. Guidance Pharmacoeconomic safety studies using electronic data)

비뚤림(Bias)

결과가 참값으로부터 체계적으로 벗어남

(CIOMS Working Group X에서 제안함. Bias (CIOMS X: Meta-analysis 2016 : Japanese)

사례 정의(Case Definition)

질환에 대한 의학적, 과학적 이해를 반영하는 임상적, 생물학적, 심리적, 기능적 질환 개념

(미국 FDA. Guidance Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data to Support Regulatory Decision Making for Drug and Biological Products)

공통 데이터 모델(Common Data Model)

원시 데이터를 특정 연구와 독립적으로 공통 구조, 형식 및 용어로 표준화하여 여러 데이터베이스/데이터세트에 대한 통합 분석을 허용하는 메커니즘. 구조와 내용을 표준화하면 데이터 전반에 걸쳐 표준화된 애플리케이션, 도구 및 방법을 사용하여 광범위한 질문에 답할 수 있습니다.

(A Common Data Model for Europe? - Why? Which? How? - workshop report EMA/614680/2018)

개념적 정의(Conceptual Definition)

연구 구성(예: 노출, 결과, 공변량)이나 특징을 일반적 또는 질적 용어로 설명한다.

(미국 FDA. Guidance Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products)

교란(Confounding)

교란은 교란변수 또는 교란요인으로 알려진 추가 요인이 존재할 때 발생하며, 이 요인은 노출과 결과 모두와 관련이 있고 노출과 결과 사이의 인과 경로에 있지 않다. 교란은 연구 중인 결과 및 노출에 대하여 관찰된 효과 추정치를 왜곡한다.

(The European Network of Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology)

데이터 정확성(Data Accuracy)

규정된 조건에서 (또는 특정 방법으로 측정한) 측정값이 공칭값 또는 알려진 참값에 근접한 정도

(M10 EWG Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis -- Step 4 (final); 24 May 2022)

데이터 완전성(Data Completeness)

“필요한 데이터가 존재함” (National Institutes of Health 1263 Collaboratory

2014).

(미국 FDA. Guidance Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products)

데이터 일관성(Data Consistency)

임상 현장, 시설, 부서, 시설 내 조직, 제공자 또는 기타 평가자 전반에 걸친 데이터의 관련 일관성

(미국 FDA Guidance Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products)

데이터 큐레이션(Data Curation)

데이터 큐레이션은 특정 임상 연구 질문을 통계적으로 분석하기 위한 원시 자료 큐레이션. 데이터 큐레이션에는 다음 측면들이 포함되나 이에 국한되지 않는다. 데이터 추출(다중 자료원 포함), 데이터 보완 처리(비식별화 또는 익명화, 데이터 손상, 유출, 도난, 변조 또는 무단 액세스로부터 보호), 데이터 정제(편집 확인 및 이상치 처리, 데이터 완전성 처리), 데이터 변환(공통 데이터 모델, 정규화, 자연어 처리, 의료 코딩, 파생 변수 계산), 데이터 품질 관리, 데이터 전송 및 저장 등

(중국 NMPA. Guideline on Using Real-World Data to Generate Real-World Evidence (Trial Version) English Translation)

데이터 보유자(Data Holder)

공공 부문 기관 및 국제기구를 포함한 법인, 또는 해당 법률에 따라 특정 개인 데이터나 비개인 데이터에 대한 접근권을 부여하거나 공유할 권리를 가진 자연인으로 해당 특정 데이터와 관련하여 데이터 주체가 아닌 사람

(Article 2(8) of the REGULATION (EU) 2022/868 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 30 May 2022 on European data governance and amending Regulation (EU) 2018/1724 (Data Governance Act))

데이터 이력(Data Provenance)

‘(데이터베이스, 문서 또는 저장소 내) 데이터 기원과 데이터가 현재 위치에 도달한 방법 및 이유”를 설명하는’ 점점 이력

(FDA Guidance Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products)

데이터 적절성(Data Relevance)

데이터 적절성에는 핵심 데이터 요소(노출, 결과, 공변량)의 가용성과 연구를 위한 충분한 환자 수가 포함된다.

(미국 FDA Guidance. Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision Making for Drug and Biological Products)

데이터 신뢰도(Data Reliability)

데이터 신뢰도에는 데이터 정확성, 완전성, 이력 및 추적 가능성이 포함된다.

(미국 FDA. Guidance Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data to Support Regulatory Decision Making for Drug and Biological Products)

데이터 추적 가능성(Data Traceability)

분석 결과(연구 보고서 내 표, 목록, 그림), 분석 데이터세트, 표 데이터세트 및 원시 자료 간의 관계를 이해할 수 있도록 함

(미국 FDA. technical specifications document Study Data Technical Conformance Guide (October 2019))

디지털헬스기술(Digital Health Technology: DHT)

의료 및 관련 용도로 전산처리 플랫폼, 연결성, 소프트웨어 및/또는 센서를 사용하는 시스템이다. 이러한 기술은 일반적인 건강 앱부터 의료 기기로서의 앱까지 다양한 용도로 사용된다. 여기에는 의료 제품으로서, 의료 제품 내 또는 기타 의료 제품(기기, 약물, 생물학적 제제)의 보조로 사용하기 위한 기술이 포함된다. 이 기술들은 의료 제품을 개발하거나 연구하는 데 사용될 수도 있다.

(미국 FDA. Clinical Trials With Decentralized Elements Guidance for Industry, Investigators, and Other Stakeholders)

효과 변경(Effect Modification)

효과 변경은 단일 노출이 결과에 미치는 영향이 다른 변수, 즉 인과 경로에 반드시 관여할 필요는 없는 효과 변경인자의 값에 따라 달라질 때 발생한다. 교호작용은 결과에 대한 두 노출의 인과적 효과와 두 노출의 효과가 다른 노출의 값에 따라 어떻게 달라지는지에 관심이 있을 때 발생한다.

(ENCePP)

전자건강기록 데이터(Electronic Health Record Data)

전자건강기록(EHR) 시스템 내에 포함된 개별 환자 기록 모음. 일반적인 개인별 EHR은 환자의 병력, 진단, 치료 계획, 백신 접종 날짜, 알레르기, 방사선 영상, 약국 기록, 임상 검사 및 검사 결과를 포함할 수 있다.

(미국 FDA. Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data)

추정대상 모수(Estimand)

임상시험 목표가 제기한 임상 질문을 반영하는 치료 효과에 관한 정밀한 설명. 이는 다른 치료 조건에 있는 동일 시험대상자와 비교했을 때의 결과를 모집단 수준에서 요약한다.

(ICH E9-R1 - Addendum: Statistical Principles for Clinical Trials, Glossary).

노출(Exposure)

노출은 제안된 연구에서 평가되고 있는 관심 의료 제품 또는 요법이다(ICH M14 Expert Working Group).

연합 데이터 네트워크(Federated Data Network: FDN)

데이터가 위치한 노드에서 떠나지 않고도 네트워크의 다른 노드를 통해 데이터를 쿼리하거나 분석할 수 있는 일련의 탈중앙화되고 상호 연결된 노드. FDN의 예로는 DARWIN EU, Sentinel, CNODES, OHDSI, MID-NET이 있다.

(Hallock H, Marshall SE, 't Hoen PAC, Nygard JF, Hoorne B, Fox C, Alagaratnam S. Federated Networks for Distributed Analysis of Health Data. Front Public Health. 2021;9:712569.)

보험청구자료(Medical Claims Data)

치료 및 기타 중재 비용에 대한 의료비 상환을 위해 보험사에 제출한 의료비 청구에 관한 정보 모음. 보험청구자료는 진단명 또는 치료법을 확인하기 위해 세계보건기구(WHO)의 ICD-CM 진단 코드와 같은 표준화된 의료 코드를 사용한다.

(미국 FDA. Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data)

의약품(Medicine)

질병의 진단, 치료, 경감, 처치 또는 예방을 목적으로 사용하는 모든 물질 또는 물질의 조합

(Section 201(g) of the Federal Food Drug and Cosmetic Act (FD&C Act).)

조작적 정의(Operational Definition)

특정 연구에서 연구 구성 요소를 측정하기 위해 연구자가 수행한 데이터별 조작 또는 절차

(미국 FDA. Guidance Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data to Support Regulatory Decision Making for Drug and Biological Products (Draft))

환자 경험 데이터(Patient Experience Data)

모든 사람이 수집하고 질병이나 상태에 대한 환자의 경험에 대한 정보를 제공하기 위한 데이터이다. 환자 경험 데이터는 다음과 관련된 환자의 경험, 관점, 필요 및 우선순위를 포착하는 정보로 해석할 수 있다(이에 국한되지 않음): 1) 상태의 증상 및 자연 병력; 2) 상태가 기능과 삶의 질에 미치는 영향; 3) 치료에 대한 경험; 4) 환자에게 중요한 결과에 대한 의견; 5) 결과 및 치료에 대한 환자 선호도; 6) 환자가 정의한 모든 문제의 상대적 중요성.

(Title III, section 3001 of the 21st Century Cures Act, as amended by section 605 of the FDA Reauthorization Act of 2017 [FDARA])

표현형/표현형 알고리즘(Phenotype / Phenotype Algorithm)

질병(예: 제2형 당뇨병), 혈압 측정, 혈당 수치 또는 항생제 처방 등 건강 또는

헬스케어와 관련하여 관찰 가능하고 측정 가능한 정보. 이를 사용하여 노출부터 결과까지 모든 환자 특성을 정의할 수 있다. EHR로부터 임상 데이터 요소를 쿼리하는 것에 관여하는 실행 가능한 알고리즘으로 해당 사례 정의를 해석하는 것이 표현형 알고리즘이다. 이러한 알고리즘은 임상 코드(예: ICD-10 또는 SNOMED)를 사용하여 건강 기록에서 데이터를 식별하고 추출한다. 이를 ‘전자 표현형’ 또는 ‘전산 표현형’ 이라고 부르기도 한다.

(The Book of OHDSI, <https://ohdsi.github.io/TheBookOfOhdsi/>)

타당성(Plausibility)

데이터값의 신뢰도 또는 정직성

(미국 FDA. Guidance Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data to Support Regulatory Decision Making for Drug and Biological Products citing Kahn et al. 2016).

일차 데이터 수집(Primary Data Collection)

환자, 간병인, 의료 전문가 또는 기타 환자 치료에 관여하는 사람으로부터 직접 데이터를 수집함

(ICH E8에서 발췌)

품질 보증(Quality Assurance: QA)

적절한 품질 기준 및 해당 규제 요건에 맞게 연구 수행, 데이터 생성, 문서화 (기록), 보고가 이루어지도록 보장하기 위해 수립된 모든 계획된 체계적 조치 (E6(R2) Good Clinical Practice (GCP) -- Step 4 (final); 9 November 2016 - Glossary에서 발췌)

품질 관리(Quality Control: QC)

연구 관련 활동의 품질 요건이 충족되었는지 확인하기 위해 품질 보증 시스템 내에서 수행되는 운영 기법 및 활동

(E6(R2) Good Clinical Practice (GCP) -- Step 4 (final); 9 November 2016 - Glossary에서 발췌)

정량적 비뚤림 분석(Quantitative Bias Analysis)

정량적 비뚤림 분석은 연관성 측정에 영향을 미치는 체계적 오류와 관련 있는 방향, 규모, 불확실성을 정량적으로 추정하는 방법에 적용되는 포괄적인 용어이다.

(Lash TL, Fox MP, Cooney D, Lu Y, Forshee RA. Quantitative Bias Analysis in Regulatory Settings. Am J Public Health. 2016;106(7):1227-30.)

실사용데이터(Real-World Data: RWD)

다양한 자료원으로부터 일상적으로 수집되는 환자의 건강 상태 및/또는 의료서비스 제공과 관련된 데이터. 실사용데이터(RWD)의 예에는 전자건강기록(EHR)에서 얻은 데이터, 보험청구자료, 의료 제품 및 질병 레지스트리에서 나온 데이터, 모바일 장치 및 웨어러블에서 얻은 정보를 포함한 환자 생성 데이터, 건강 상태를 알려줄 수 있는 기타 자료원에서 얻은 데이터(예: 특정 의료 시스템에서 수집된 유전적 및 기타 생체분자 표현형 데이터)가 포함된다.

(미국 FDA. Guidance Real-World Data: Assessing Registries To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products DECEMBER 2023, Draft Guidance Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision Making for Drug and Biological Products에서 발췌)

실사용근거(Real-World Evidence: RWE)

실사용데이터(RWD)의 분석에서 도출된 의료 제품의 사용 및 잠재적 유익성과 위해성에 관한 임상 증거

(미국 FDA. Guidance Real-World Data: Assessing Registries To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products DECEMBER 2023)

레지스트리(Registry)

레지스트리는 특정 질병, 질환, 또는 노출로 정의되는 모집단으로부터 사전 지정된 균일한 데이터를 수집하는 조직화된 시스템이다.

(미국 FDA Real-World Data: Assessing Registries To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products DECEMBER 2023, 유럽 EMA Guideline on registry-based studies 24 September 2020에서 발췌)

데이터의 이차적 활용(Secondary Use of Data)

최초의 수집 목적과는 다른 목적으로 기존 데이터를 사용하는 것
(EMA Guideline on registry-based studies)

표준 치료(Standard of Care)

의학 전문가가 특정 유형의 질병에 대한 적절한 치료법으로 인정하고 의료 전문가가 널리 사용하는 치료법. 모범 사례, 표준 의료 또는 표준 요법이라고도 불린다.

(National Cancer Institute Dictionary)

통계 분석 계획(Statistical Analysis Plan)

통계 분석 계획은 프로토콜에 설명된 분석의 주요 특징에 대한 보다 기술적이고 자세한 설명을 담고 있으며, 1차 및 2차 변수와 기타 데이터의 통계 분석을 실행하기 위한 자세한 절차를 포함하는 문서이다.

(E9 Statistical Principles for Clinical Trials -- Step 4 (final); 5 February 1998 - Glossary)

목표 임상시험(Target Trial)

가능하다면 관심 질문에 답할 수 있는 가상의 무작위 임상시험

(채택 근거: National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Care Services; Committee on Developing a Protocol to Evaluate the Concomitant Prescribing of Opioids and Benzodiazepine Medications and Veteran Deaths and Suicides. An Approach to Evaluate the Effects of Concomitant Prescribing of Opioids and Benzodiazepines on Veteran Deaths and Suicides. Washington (DC): National Academies Press (US); 2019 Sep 24. 2, Specifying the Target Trial에서 발췌)

13 참조한 규제 가이드라인

European Medicines Agency. Clinical Trials Regulation (EU) NO 536/2014; 2014 Apr.

European Medicines Agency. Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) - Module III. Revision 1; 2014 Sep.

European Medicines Agency. Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) - Module IX. Revision 1; 2017 Oct.

European Medicines Agency. Guideline on Registry Based Studies. Amsterdam (NL); 2021 Oct.

European Medicines Agency. Guideline on the Content, Management and Archiving of the Clinical Trial Master File (Paper and/or Electronic). London (GB); 2018 Dec.

European Medicines Agency. ICH E2D Post-Approval Safety Data Management. London (GB); 2004 May.

European Medicines Agency. ICH E8 (R1) General Considerations for Clinical Studies. Revision 1. Amsterdam (NL); 2021 Oct.

European Medicines Agency. ICH E9 (R1) Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials to the guideline on statistical principles for clinical trials. Amsterdam (NL); 2020 Feb.

European Medicines Agency. ICH Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). London (GB); 2016 Dec.

European Medicines Agency. ICH Topic E9 Statistical Principles for Clinical Trials. London (GB); 1998 Sep.

European Medicines Agency. Patient experience data in EU medicines development and regulatory decision-making. Outcome of the workshop on 21st September 2022. 17 October 2022, EMA/786952/2022.

European Network of Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). ENCePP Checklist for Study Protocols. Revision 4. EMA; 2018 Oct.

European Network of Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology. Revision 11. Amsterdam (NL): EMA; 2023 July.

FDA, United States. Draft Guidance for Industry: Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products; 2021 Sep.

FDA, United States. United States. Final Guidance: Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data; 2013 May.

FDA, United States. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. Silver Spring (US); 2018 Dec.

FDA, United States. Guidance for Industry: Considerations for the Use of Real-World Data and Real World Evidence To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products; 2023 Aug.

FDA, United States. United States. United States Guidance for Industry: Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data; 2023 Dec.

FDA, United States. Guidance for Industry: Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products; 2023 Dec.

FDA, United States. Patient-Focused Drug Development Guidance Series for Enhancing the Incorporation of the Patient's Voice in Medical Product Development and Regulatory Decision Making; 2023 July.

Health Canada, Canada. Elements of Real-World Data/Evidence Quality Throughout the Prescription Drug Product Life Cycle; 2019 Mar.

ICH. ICH Reflection Paper Proposed ICH Guideline Work to Advance Patient Focused Drug Development; 2021 Jun.

NMPA, China. Guidance for Real-World Data Used to Generate Real-World Evidence; 2021 Apr.

NMPA, China. Guidance on the Use of Real-World Evidence to Support Drug Development and Regulatory Decisions; 2020 Jan.

NMPA, China. Guidance on Using of Real-World Study to Support Pediatric Drug Development and Regulatory Evaluation; 2020 Aug.

MHLW/PMDA, Japan. Basic principles on the utilization of health information databases for Post-Marketing Surveillance of Medical Products; 2017 Jun.

MHLW/PMDA, Japan. Guidelines for the Conduct of Pharmacoepidemiological Studies in Drug Safety Assessment with Medical Information Databases; 2014 Mar.

World Health Organization. A Practical Handbook on the Pharmacovigilance of Medicines Used in the Treatment of Tuberculosis: Enhancing the Safety of the TB patient. Geneva (CH): WHO Press; 2012.

www.fda.gov (Patient-Focused Drug Development Glossary 2018.)

www.fda.gov FDA Patient-Focused Drug Development Guidance Series for Enhancing the Incorporation of the Patient's Voice in Medical Product Development and Regulatory Decision Making 2024.

www.imi-prefer.eu (How to do a patient preference study.)

www.reganudall.org (Real World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data to Support Regulatory Decision Making for Drug and Biological Products Guidance for Industry 2021 Nov.)

14 참조한 비규제 가이드라인

International Society for Pharmacoepidemiology. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP). Washington, DC (US): ISPE; 2015 Jun.

The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement.

The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data Statement for Pharmacoepidemiology (RECORD-PE).

“Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals,” established by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

15 참고문헌

1. Wang SV, Pottgard A, Crown W, Arlett P, Ashcroft DM, Benchimol EI, et al. HARmonized Protocol Template to Enhance Reproducibility of Hypothesis Evaluating Real-World Evidence Studies on Treatment Effects: A Good Practices Report of a Joint ISPE/ISPOR Task Force. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2023;32(1):44-55.
2. Gatto NM, Campbell UB, Rubinstein E, Jaksa A, Mattox P, Mo J, et al. The Structured Process to Identify Fit-For-Purpose Data: A Data Feasibility Assessment Framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(1):122-34.
3. Schneeweiss S, Rassen JA, Brown JS, Rothman KJ, Happe L, Arlett P, Dal Pan G, Goettsch W, Murk W, Wang SV. Graphical Depiction of Longitudinal Study Designs in Health Care Databases. *Ann Intern Med.* 2019 Mar 19;170(6):398-406).
4. Hernan MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol.* 2016;183(8):758-64.
5. Wang SV, Pinheiro S, Hua W, Arlett P, Uyama Y, Berlin JA, Bartels DB, Kahler KH, Bessette LG, Schneeweiss S. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real world evidence studies. *BMJ.* 2021 Jan 12;372:m4856. doi: 10.1136/bmj.m4856. PMID: 33436424; PMCID: PMC8489282.