

Correspondence to:

Nam-Kyong Choi
Department of Health Convergence,
Ewha Womans University,
52 Ewhayodae-gil, Seodaemun-gu,
Seoul 03760, Korea
Tel: +82-2-3277-6585
Fax: +82-2-3277-2867
E-mail: nchoi@ewha.ac.kr

Received: January 6, 2025

Accepted: January 23, 2025

Control Yourself: ISPE-Endorsed Guidance in the Application of Self-Controlled Study Designs in Pharmacoepidemiology

Translators: Eunsun Lim¹, Heehyun Won¹, Jiwon Kim¹,
Younghyo Jeon¹, Ye-Jee Kim², Ju-Young Shin^{3,4,5},
Sun-Young Jung^{6,7} and Nam-Kyong Choi^{1,8}

¹Department of Health Convergence, College of Science and Industry Convergence, Ewha Womans University, Seoul, Korea

²Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

³School of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon, Korea

⁴Department of Biohealth Regulatory Science, Sungkyunkwan University, Suwon, Korea

⁵Department of Clinical Study Design & Evaluation, Samsung Advanced Institute for Health Sciences & Technology (SAIHST), Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

⁶College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul, Korea

⁷Department of Pharmaceutical Regulatory Sciences, Graduate School of Chung-Ang University, Seoul, Korea

⁸Graduate School of Industrial Pharmaceutical Science, College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul, Korea

약물역학에서 자기-대조군 연구 설계 적용에 대한 국제약물역학회 승인 지침

번역: 임은선¹, 원희현¹, 김지원¹, 전영호¹, 김예지², 신주영^{3,4,5}, 정선영^{6,7}, 최남경^{1,8}

¹이화여자대학교 융합보건학과, ²서울아산병원/울산대학교 의과대학 의학통계학과, ³성균관대학교 약학대학, ⁴성균관대학교 바이오헬스규제과학과, ⁵삼성융합의과학원 임상연구설계평가학과, ⁶중앙대학교 약학대학, ⁷중앙대학교 대학원 규제약학과, ⁸이화여자대학교 약학대학 제약산업학과

Abstract

This Study aimed to establish consensus on conceptual foundations, terminology, and methodological relationships among self-controlled “trigger” study designs, which inherently control for time-invariant confounding and assess associations between transient exposures (potential triggers) and acute outcomes. Supported by the International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE), a working group developed standardized guidance comparable to the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). Based on a systematic review of existing literature collectively termed Self-controlled Crossover Observational PharmacoEpidemiologic (SCOPE) studies, the paper clarifies methodological distinctions between outcome-anchored designs (case-crossover [CCO], case-time control [CTC], case-case-time control [CCTC]) and exposure-anchored designs (self-controlled case-series [SCCS]). Key methodological considerations related to exposure, outcome, and timing are outlined, along with standardized terminology and a practical worksheet to facilitate study design. Achieving consensus in these foundational elements will improve clarity, enable critical appraisal, and promote rigorous implementation of future SCOPE studies. Additionally, this abstract was translated and paraphrased into Korean to assist Korean authors in clearly understanding and applying these concepts. This work is endorsed by ISPE. (PeRM 2025;17:1-17)

Key Words: Design; Pharmacoepidemiology; Research; Self-controlled

Copyright © Korean Society for
Pharmacoepidemiology and Risk
Management



This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

약물역학은 인체에서의 약물 작용을 중심으로 한 임상약학과 역학 분야의 연계 학문이다.¹⁾ 의료비 청구(예: 진단, 절차)뿐만 아니라 약물 조제 또는 처방정보를 포함하는 대규모 의료 데이터베이스는 흔히 '실제 임상 환경(real world)'에서 약물 효과 및 안전성 연구를 수행하기 위해 사용된다.²⁾ 코호트 연구와 환자-대조군 연구는 서로 다른 환자그룹을 비교하여 질병(결과) 발생에 대한 약물 노출의 영향을 추정하는 전통적인 역학 설계이다. 코호트 연구는 약물에 노출된 환자와 노출되지 않은 환자 또는 다른 약물에 노출된 환자의 결과 측정값을 비교한다. 환자-대조군 연구는 결과를 경험한 환자와 경험하지 않은 환자 간의 노출 이력을 비교한다. 그러나 임상적 세부 사항 및 생활 방식 요인과 관련된 정보가 측정되지 않으면 군 간에 다른 교란 요인의 보정을 제한하게 되며 이는 약물역학의 전통적인 역학 설계에서 일반적으로 언급되는 한계점이다.²⁻⁴⁾

서로 다른 환자그룹을 비교하는 코호트와 환자-대조군 설계와 달리, 자기-대조 교차 관찰 약물역학(Self-

Box 1. 용어의 의미

자기-대조군 연구 설계의 모든 약물역학의 관찰 연구에 적용을 설명하기 위해서는 자기-대조 교차 관찰 약물역학(Self-controlled Crossover Observational Pharmacoeepidemiology, SCOPE)의 사용을 권장한다. SCOPE 연구 설계는 논의를 용이하게 하기 위한 간단한 약어로, 연구 설계 집단의 특성을 명확하게 식별하는 포괄적인 용어이다. 모든 설계에서는 교차 분석을 위해 환자 자신을 대조군(자기-대조군)으로 사용한다. '자기-대조군(self-controlled)'과 '교차(crossover)'가 중복된다고 볼 수 있지만, 두 용어를 모두 포함함으로써 실험적 연구를 포함한 다른 영역에도 넓게 적용할 수 있다. 따라서 교차시험의 잘 알려진 이점(예: 개인내 시간-불변 교란에 대한 통제)은 관찰 상황에서도 쉽게 나타날 수 있다. '관찰'은 이 설계가 비실험적이라는 것을 의미한다. 마지막으로 '약물역학'은 광범위한 역학 분야에서 약물 비노출 상황에서 쉽게 적용되지 않을 수 있는 약물 연구를 할 때 검토하고 관련성 있는 고유한 특징을 명확히 하는 데 도움이 된다.

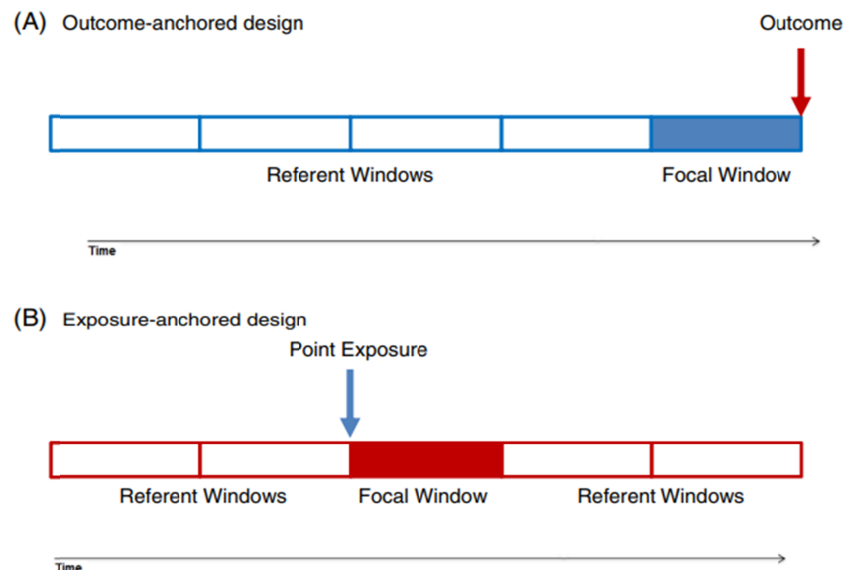


Fig. 1 권장 용어를 사용하여 자기-대조 교차 관찰 약물역학(Self-controlled Crossover Observational Pharmacoeepidemiology, SCOPE) 연구 설계를 간단하게 표현한 그림. 간단히 하기 위해, 연간 인플루엔자 백신과 같이 단일 투여인 노출 지점을 나타냈다. 관심 대상인 주요 관찰기간(초점 구간, 참조 구간)만 표시되어 있지만, 전이(유도, 지연, 휴약) 구간 및 기타 경계(예: 연령 집단)도 고려해야 한다. (A) 결과-고정 설계는 일반적으로 약물역학에서 단방향으로(그림에 표시된 대로), 참조 구간은 결과 발생 이전으로 정의된다. (B) 노출-고정 설계는 보통 양방향으로 의미가 있고, 노출 기준 초점 구간 전후의 참조 구간을 고려한다(색상 그림은 [wileyonlinelibrary.com](https://www.wileyonlinelibrary.com)에서 확인할 수 있음).

Box 2. SCOPE 설계의 주요 두 집단을 구별하는 방법

모든 연구는 모든 연구 설계 특성이 관련되는 단일 시점에서 시작된다. 이 시점은 코호트 연구에서 '입적일(index date)', 환자-대조군 연구에서는 '결과 발생일(outcome date)'로 흔히 지칭된다. SCOPE 연구 간에 공통 언어를 정의하기 위해, '고정(anchor)'이라는 용어를 사용하고 결과-고정(outcome-anchored) 또는 노출-고정(exposure-anchored)을 기반으로 주요 관심 구간을 정의하여 SCOPE 연구를 구분한다. 따라서 SCOPE 연구 설계의 두 가지 주요 집단을 설명하거나 구별할 때 '결과-고정' (환자-교차연구[CCO], 환자-시간-대조군 연구[CTC], 환자-환자-시간-대조군 연구[CCTC])과 '노출-고정'(자기-대조 환자군 연구[SCCS])의 사용을 권장한다. '전향적(prospective)'과 '후향적(retrospective)', '코호트(cohort)'와 '환자-대조군(case-control)', 또는 '미래지향적(forward looking)'과 '과거지향적(backward looking)'이라는 용어의 사용은 권장하지 않는다. 일반적으로 '후향적'을 '전향적'보다, 환자-대조군 연구 설계를 코호트 연구 설계보다 열등한 것으로 간주하는 경향이 있기 때문이다.³⁷⁾ 이러한 이분법적 사고방식은 잘 설계된 관찰 연구의 가치를 제한한다. 이전 연구에서 많은 연구자들이 SCOPE 설계를 '전향적'과 '후향적', '코호트'와 '환자-대조군', 또는 '미래지향적'과 '과거지향적'으로 분류했지만, 본 연구에서는 SCOPE 설계의 주요 두 집단을 구분하기 위한 단어로 '결과-고정'과 '노출-고정'의 사용을 권장한다. 이 권고는 '전향적'과 '후향적'이라는 용어 사용을 자제하는 STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) 지침 문서와 일치한다.³⁸⁾

controlled Crossover Observational Pharmaco Epidemiologic, SCOPE, Box 1)⁵⁻⁹⁾ 연구는 동일한 사람 내에서 노출 혹은 결과의 빈도 또는 비율을 비교한다. 즉 환자는 자신의 비교군이 된다(Fig. 1). 따라서 설계상 SCOPE 연구는 유전적 특성, 건강 행태(비타민 D 보충 등) 또는 건강에 해로운 행동(흡연 등)과 같은 개인 내 안정적이고 서서히 변화하는 교란 요인을 통제한다. 시간에 따른 변화가 적은 교란 요인 통제는 SCOPE 연구의 주요 강점이다. 이와 같은 설계는 개념적으로 '환자단일군(case-only)'을 대상으로 하지만, 새로운 약물이 시장에 출시되는 등 인구 수준의 시간적 추세 또는 시간에 따라 변화하는 개인 내 교란 요인(예: 연령)을 제어하기 위해 비환자군(non-cases)도 포함될 수 있다. 간단하게 설명하기 위해, 원래 개념대로 주요 설계를 소개하며 일부 확장 사항도 언급하고 있다. 본 지침에서는 관심 구간(windows of interest)이 확인되는 주요 관찰 지점을 기준으로 SCOPE 설계를 (1) 결과-기반(outcome-anchored), (2) 노출-기반(exposure-anchored) 그룹으로 나누어 설명한다(Box 2).

SCOPE 연구 설계를 적용한 연구는 증가하고 있지만, 방법론적 특징을 설명하는 데 일관성이 없고 모호한 용어가 사용되어 독자의 이해, 비평 또는 재현을 방해할 수 있다.¹⁰⁾ 본 연구는 국제약물역학회(International Society for Pharmacoepidemiology, ISPE)로부터 SCOPE 연구 설계의 적용과 보고에 대한 지침서를 개발하기 위해 자금 지원을 받아 수행되었다. 이 논문에서는 SCOPE 연구 설계에 영향을 미치는 인과적 추론, 약리학 및 역학의 기본 개념을 간단히 검토한다. 그 다음 공통 언어(common language)와 출판된 예시를 사용하여 SCOPE 설계를 소개한다. 독자를 위해 SCOPE 연구 설계 시 고려해야 할 노출, 결과 및 시간 관련 문제에 대해 유의하도록 주요 연구 설계 특징을 요약하였다. 이 문서는 SCOPE 연구 설계를 처음 접하는 사람에게는 견고한 기본 지식과 연구 설계 소개를 제공하며, 숙련된 방법론자에게는 개념을 명확히 하고 공통 용어를 장려하는 것을 목표로 한다. 이 논문은 ISPE에서 지원하고 인증되었다.

기본 원리

이 섹션에서는 SCOPE 연구 설계에 영향을 미치는 인과적 관계, 약리학 및 역학의 기본 원칙을 간략히 소개한다.

1. 인과관계와 지식의 두 세계

Table 1은 Popper의 지식세계(Popper's Worlds of Knowledge)에 기반하여(Appendix 1)¹¹⁾ 연구자가 만든 가상 세계(본 내용에서는 Study, '연구'라고 지칭함)와 인구를 기반으로 한 실제 현상(Truth, '진실'이라고 지칭함) 사이에서 SCOPE 연구 지침을 차별화하는 공통 언어를 제안하는 내용을 포함하고 있다. 우리의 의도는 완벽하지 않은 측정을 통해 실임상에서 측정하려는 현상과 생물학적(약리학적) 진실 사이의 구

Table 1 인과적 및 관측적 지식 세계의 구분과 시간-관련 단계에 대해 제안된 공통 언어

	‘진실’	‘연구’ 또는 추정
연구되고 있는 현상은...	인과적(생물학)	연구자 주도의(연구 맥락과 관련된)
...에 의해 생산되는...	사실적 관계(인과관계)	추정된 연관성(관찰)
...에 의해 제한되거나 수정되는...	생물학(자연)	측정(연구자의 설계)
...정의의 근거를 형성하는...	인구집단 내 수정사항(약물학)	보건의료(구조) 시스템의 규제 내에서 측정 가능하고 측정된 것 (사용 가능한 데이터)
현상의 시간-관련 단계	인과-효과 과정의 가설 단계	관찰기간
위험	효과 기간 노출이 결과를 유발하는 것이 생물학적으로 타당하다고 여겨지는 기간, 즉 노출-결과 효과 기간	초점 기간 노출이 결과를 초래하는 것이 생물학적으로 타당하다고 가정될 때의 관심 구간으로, 일시적으로 연구 설계 기준과 연결됨 ⁺
기저	기저 기간 노출 이외의 요인에 의해 결과 위험이 결정되는 기간	참조 구간 인구 집단이 관심 노출 이외의 요인으로 인해 결과에 대한 생물학적 위험에 노출되었을 때, 기저 위험을 추정하기 위해 선택된 초점 및 전이 구간 외부의 구간
전이 시간		
유도	유도 구간 사람이 약물에 노출된 후 그 결과가 생물학적으로 일어나기까지의 시간	유도 구간 유도 구간을 포착하기 위해 가설된 관찰기간으로, 별도의 참조 구간으로 모델링하거나 제외할 수 있음
지연	해당되지 않을 보건의료 시스템 또는 데이터 문제로, SCOPE 연구의 상황에 맞는 것만 가능 ⁺	지연 구간 노출이나 결과를 증가 또는 감소시키는 보건 의료 시스템 문제로, 보정하거나 제외할 수 있음
이월	이월 효과 구간 약물을 중단한 후 결과 위험에 대한 약물 효과가 사라질 때까지의 시간 ⁺	휴약 구간 이월 효과의 개인별 변동이 완료된 것으로 간주되는 구간으로, 별도의 참조 구간으로 모델링하거나 제외할 수 있음

⁺개인 간 범위는 인구 기반 발생률 곡선과 효과 기간에 대한 현재 지식을 기반으로 추정될 수 있다.

⁺SCOPE 연구에서 초점 구간은 ‘의심스러운’ 관심 구간으로 제시된다. 노출-결과 위험 구간은 더 명확하게 표시되기는 하나, 안전성 실마리 정보를 연구 중임에도 연관성을 뒷받침할 생물학적 근거가 없는 경우 기술적으로 더 어려울 수 있다. ‘가정된 노출-결과 위험 구간’이라는 용어가 사용될 수 있지만 너무 길어진다. ‘초점’은 효과에 가치를 두지 않고, 간접하며, 연구 수치와 표에 포함시키기에 전략적인 용어이다.

⁺보건의료시스템 문제는 생물학적 문제가 아니라 약물 노출에 영향을 미치는 구조적 문제이다(예: 건강 효과에 따른 백신 편향[healthy vaccine effect]).

별을 명확히 하는 데 도움이 되는 공통 언어를 만드는 것이다. 예를 들어, 약리학에서는 유도기(induction period)를 사용하고, 연구자가 연구에서 유도를 위해 지정한 관찰 기간을 나타내는 유도 기간(induction window)을 사용하도록 권장한다.

2. 약리학

SCOPE 연구는 약물 노출을 대상으로 하므로, 연구설계 결정에는 약동학(신체가 약물에 대해 어떤 작용을 하는지) 및 약력학(약물이 신체에 어떤 영향을 미치는지)의 구성 요소를 포함하여 약리학(‘생물학적 진실’)의 영향을 크게 받는다. 약물 투여, 흡수, 분포, 대사 및 제거는 약물 작용의 속도, 강도 및 지속 시간에 영향을 준다. 따라서 원인과 결과 사이의 그럴듯한 시간적 관계에 대한 약리학적 추론과 유도 기간 및 이월 효과(carry-over effects)의 가설 기간은 관찰 기간의 선택에 영향을 미친다. 임상교차시험 설계(clinical crossover trial)는 종종 이러한 변수를 추정하는 데 사용된다. 약리학적 추론의 예시를 위해 우울증 치료에 사용되는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제인 플루옥세틴(fluoxetine)의 사례를 사용하여 아래에서 생물학적 진실을 기반으로 유도(induction), 효과(effect) 및 이월(carry-over) 기간을 정의한다.

개별 환자에서 유도기간은 약물의 가능한 인과적 효과(임상적 이점 또는 부작용)를 나타내는 데 필요한 시간이다. 이는 환자마다 다르며 약물이 연구대상에게 미치는 영향을 추정하기 어렵게 한다. 연구대상의 유도 기간은 최소 유도기간(minimum induction period)이라고 분류된 개인의 가장 짧은 유도기간으로 정의된다. 임상시험 근거에 따르면 주요 우울 장애(즉, 자살 생각 또는 식욕부진과 같은 우울 증상의 개선)에서 플루옥세틴의 임상적 치료효과를 위한 최소 유도기간은 2-4주이다.¹²⁾ 하지만 플루옥세틴의 임상적 치료효과

를 보고한 일부 환자는 연속적인 치료로 최대 8주 동안 완전한 효과를 얻지 못할 수도 있다.¹³⁾ 대조적으로, 플루옥세틴의 첫 복용으로부터 위장관 출혈, 불면증, 신경과민 또는 성기능 장애와 같은 다른 일반적인 부작용에 이르기까지의 최소 유도기간은 일반적으로 치료 시작 후 2주 이내에 발생한다.¹²⁾ 연구 중인 특정 약물의 노출-결과에 대한 최소 및 최대 유도기간을 이해하는 것은 SCOPE 연구 설계에서 중요하다.

효과 기간(effect period)은 약물로 인한 결과 발생이 생물학적으로 타당한 기간이다. 효과 기간은 유도기 직후에 발생하며 노출로 인한 첫 번째 결과부터 마지막 결과까지 확장되며 '효과'와 관련된 특정 노출 및 결과의 맥락에서만 의미가 있다. 이월 기간(carry-over period)은 노출의 약력학적 잔류 효과가 주요 관심 효과 기간 이후에 발생하는 기간이다. 임상교차시험에서 이월 효과는 첫 번째 치료 단계에서의 노출로 인한 잔류 효과가 두 번째 치료 단계의 치료 인과 효과 추정치로 이월되는 효과로 정의된다.¹⁴⁾ 이월 효과는 충분히 긴 휴약 구간(washout window)을 선정함으로써 완화된다. 예를 들어, 플루옥세틴은 소실 반감기가 4-6 일이고 활성 대사체 중 일부는 더 길다. 용량-반응 및 용량-적정 연구와 같은 약리학적 방법을 사용하여 관심 노출의 실험적 교차 임상시험에 가장 적합한 휴약기간을 결정할 수 있다.¹⁴⁾ 1차 약동학 모델을 따르는 약물의 경우 체내에서 97% 제거하기 위해 혈장 수준에서 약물 소실 반감기의 5배인 최소 휴약 구간이 권장된다.¹⁵⁾ 그러나 조직 결합 및 기타 생리학적 이월 효과 등 다른 요인은 더 오래 지속될 수 있으며 휴약 구간 선정 시 고려해야 한다.¹⁶⁾ 다음 섹션에서는 SCOPE 연구에서 관찰 기간 선정 시 도움이 되는 유행곡선 및 대칭 분석을 살펴본다.

3. 역학

역학은 특정 집단에서 건강 관련 결과의 발생, 분포 및 결정 요인을 연구하는 것이다.¹⁷⁾ 인구 수준의 유행 곡선(epidemic curve) 및 관련 '유도 곡선(induction curve)'은 새로운 SCOPE 연구 설계에서 유도, 효과 및 휴약 구간을 정의하는 데 특히 유용하다. 유행곡선은 질병 발생 사례 수를 시간에 따라 나타낸 그래프이다. 곡선의 모양은 질병의 특성에 대한 가설을 제시하는 데 도움이 된다. 유행곡선은 감염성 질환의 추이를 연구하는 데 일반적으로 사용되나 약물 노출 시작과 관련된 질 발생 수를 표시하여 SCOPE 연구에 정보를 제공할 수 있다. 예를 들어, 자기-대조 환자군(Self-Controlled Case Series, SCCS) 연구 설계는 홍역, 볼거리,

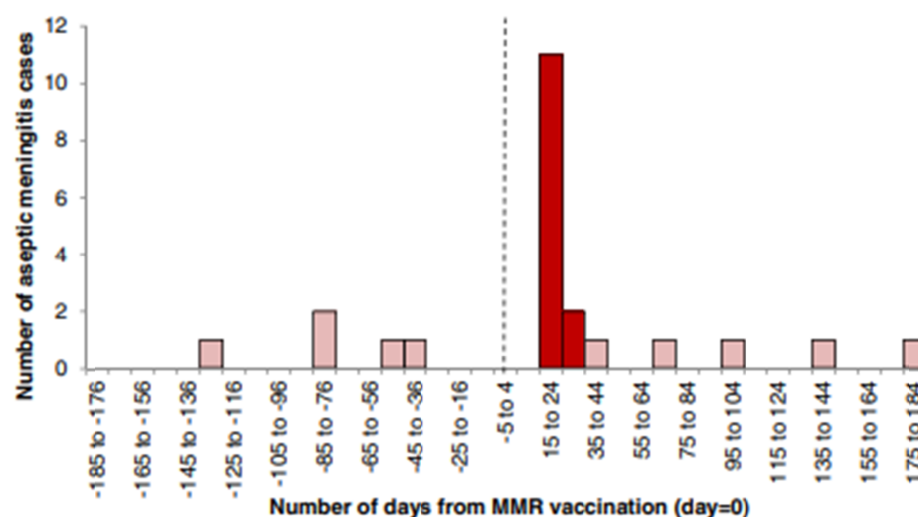


Fig. 2 홍역, 유행성 이하선염 및 풍진(MMR) 백신 접종(0일, 점선)과 무균성 뇌수막염 진단 사이의 모든 간격(일) 분포. 진한 막대는 15일에서 35일 이내에 발생하고, 연한 막대는 15일에서 35일 구간 밖에서 발생한다(색상 그림은 wileyonlinelibrary.com에서 확인할 수 있음).

Box 3. 순서 대칭 분석

순서 대칭 분석(Sequence Symmetry Analysis, SSA)은 대규모 데이터셋에서 알려지지 않고, 예상하기 어려운 연관성에 대한 스크리닝 도구로 1996년에 도입되었다.³⁹⁾ 첫 번째 논문은 심혈관계 약물이 우울증을 유발하는지 여부를 조사했으며, 이는 신규 항우울제 사용의 지표로 표현되었다. 해당 논문은 심혈관계의 복용과 우울증 사이의 연관성이 없는 경우, 심심혈관 약물 사용과 우울증 사이에 연관성이 없다면 두 약물을 먼저 시작하는 사람들의 비율이 동일할 것으로 예상된다고 주장했다. 혈관 약물을 먼저 시작한 사람들과 항우울제를 먼저 시작한 사람들의 수의 비율은 발생률 비율을 통해 추정한다.⁴⁰⁾ 연구는 대칭적인 순서 분포를 보여줌으로써 심혈관 약물과 우울증 사이에 연관성이 없음을 입증했다. SCOPE 설계처럼, 시간에 따라 변하지 않는 교란요인들은 설계에 의해 제거된다.³⁵⁾ 그러나 각 약물(노출 또는 결과 약물) 발생률에서의 시간적 경향 및 생존 편향과 같은 인과 관계 외의 비대칭 분포에 대한 다른 여러가지 가능성 있는 설명이 있다.³⁹⁾ SSA는 처방 뿐만 아니라 진단 또는 수술도 결과로 포함시킬 수 있으며,⁴¹⁾ 처리 과정이 간단하고 최소한의 데이터만 필요로 하기 때문에 분산 네트워크에서, 특히 아시아와 호주에서 스크리닝 도구로 널리 사용되고 있다.⁴²⁾ 관찰 시간대가 제한되는 경우에는(예: 30일) SSA로 계산된 순차 비율이 발생률 비율에 근사할 수 있다. 그러나 SSA는 일반적으로 참조 기준이 교차 요소가 없는 경우를 포함하지 않는 다른 구간이기 때문에 자기-대조적이지 않다. SSA에 대한 일관된 추정을 위한 통계적 성능과 필수 가정을 조사하는 추가적인 연구를 권장한다.

풍진(Measles Mumps Rubella, MMR) 백신 접종 후 급성 수막염 위험이 15-35일 동안 증가한다는 관찰을 기반으로 만들어졌다(Fig. 2).¹⁸⁾

유행곡선 외에도, 연구 대상이 되는 현상의 단계가 거의 알려져 있지 않을 때 전략적으로 순서 대칭 분석(sequence symmetry analysis, SSA, Box 3)을 사용할 수 있다. SSA는 여러 연관성을 동시에 스크리닝할 수도 있다. 최근 대규모 분석에서는 2,000억 개 이상의 시퀀스와 300만 개의 가설을 동시에 검증하였다.¹⁹⁾ SSA는 시간 종속적 교란요인 또는 노출 시간의 유연한 처리를 위한 공식적인 프레임워크를 갖추지 못한 제한점이 있다. 따라서 SSA는 실마리 정보 탐색 및 가설 검증에 좋은 선택이 될 수 있으며, 이후 SCOPE 연구 설계를 사용하여 추가적으로 검증할 수 있다.

SCOPE 연구 설계 개요

모든 SCOPE 연구 설계의 핵심은 환자단일군을 대상으로 한다는 점이다. 비사례를 포함하여 비교하는 하이브리드 방식의 확장도 고려될 수 있다. 각 SCOPE 연구 설계는 비교시간(comparison time)을 추출(sampling)하기 위해 서로 다른 전략을 사용한다. 각 접근 방식의 핵심은 관찰기간 내 초점 구간(focal windows) 동안 관측된 빈도와 관찰기간 내 참조 구간(referent windows) 동안 관측된 빈도를 비교하는 것이다. 초점 구간(노출-결과 위험을 가정한 구간) 동안에 관찰된 빈도(결과 발생률 또는 노출에 대한 오즈비)는 참조 구간인 초점 구간 이외의 구간이나 유도, 지연(lag) 및 휴약 구간과 같은 전이 구간(transition windows)에서 관찰된 '일상적인(usual)' 결과 발생률 또는 '일반적인' 노출에 대한 오즈비와 비교된다. 구체적인 연구 설계에 따라, 비사례에서의 경험(인-시간, person-time)은 시간적 경향에 대처하거나 시간적으로 변동하는 교란을 보정하기 위한 효과 추정치에 기여할 수 있다. 모든 SCOPE 연구 설계의 핵심은 개별 환자에 따라 사전에 정의된 초점 구간과 참조 구간 내에서 관찰된 빈도(노출 또는 결과)를 비교한다는 것이다.

다음 섹션에서는 SCOPE 연구 설계인 Table 2를 설명하고 비교하기 위해 Table 1의 제안된 언어를 채택한다. 독자에게는 전반적인 역학 분야에서 SCOPE 연구 설계의 강점과 한계를 고려하기 위해 최근의 비교 요약본을 참고할 것을 권장한다.^{20,21)} 용어의 다양성은 실제 임상에서 지속될 것으로 생각되지만, 본 연구에서 제안한 공통 용어는 대안적인 SCOPE 접근법 간의 유사점과 미묘한 차이를 보다 잘 이해하는 데 도움이 될 것이다.

1. 결과-고정 SCOPE 연구 설계

결과-고정 연구 설계는 Fig. 3과 같이 일시적 노출 및 급격하게 발병하는 결과에 대한 연구 시 적합하기 때

Table 2 자기-대조 교차 관찰 약물역학연구(SCOPE) 설계 요약

연구 설계	설명 ^{*†}	상대적		
		장점	단점	예시
결과-고정 연구				
환자-교차연구 (CCO) 1991	결과 발생 직전 노출(초점 구간)과 참조 구간(들) 비교; 전이 구간을 제외하고 시간 변동 교란요인 측정을 위해 보정할 수 있음.	- 효율적임: 사례만 있을 경우 적합 - 일반적으로 결과 발생 전 관찰 구간만 고려하기 때문에, 노출이나 관찰 중 결과 관련 변화가 없다는 가정이 필요하지 않음.	- 노출의 시간적 경향성에 민감함(노출 분포를 고정해야 함).	결과: 심근경색 발생 ²³⁾ 노출: 대마 비교: 인터뷰 연구
환자-시간 대조군 연구(CTC) 1995	두 개의 CCO 설계 사용; 하나는 사례를, 다른 하나는 위험노출 집합에서 추출한 비사례를 매칭한 집단을 사용함.	- 노출의 시간적 경향성 통제함. - 매칭을 통해 교란요인(나이, 성별 등) 통제함.	- 비사례 추출이 까다로우며 사례와 동일한 역학 연구에 기반해야 함.	결과: 심근경색 발생 ²⁵⁾ 노출: 아리피프라졸 비교: 새로 시판된 약물 motivated- CTC
환자-환자-시간 대조군 연구 (CCTC) 2011	두 개의 CCO 설계 사용; 하나는 사례를, 다른 하나는 위험노출 집합에서 추출한 미래 사례를 사용함.	- 위(CTC)와 같음. 비사례군에서의 선택편향 감소함.	- 연구기간이 짧으면 미래 사례 선택이 어려워짐. - 미래 사례의 적절성을 위한 시간대(후약) 지정이 까다로움. - 미래 사례의 노출 이력은 생존 중일 때만 존재하며 연구 대상을 대표하지 않을 수 있기 때문에 노출이 사망 위험이 높은 경우 편향 발생함.	결과: 뇌졸중 발생 ²⁷⁾ 노출: 항정신병약물
노출-고정 연구				
자기-대조 환자군 연구 설계 (SCCS) 1995 [†]	초점(노출) 구간 내 결과 발생률과 참조(비노출) 구간 비교. 일반적으로 관찰 중인 모든 시간을 포함하여 유연하게 구간을 설정하고, 시간 변동 교란요인을 보정하기도 함; 전이(예: 지연) 구간을 제외할 수 있음.	- 반복적인 결과에 적합 - 측정된 시간 변동 교란요인을 통제할 수 있음.	- 결과 발생은 후속 노출이나 관찰에 영향을 미치지 않아야함(예외 존재).	노출: 홍역, 유행성 이하선염, 풍진 백신 ²⁸⁾ 결과: 뇌수막염 발생 비교: 나이 영향 보정

SCOPE, Self-controlled Crossover Observational Pharmaco Epidemiologic; CCO, case-crossover; CTC, case-time-control; CCTC, case-case-time control; SCCS, self-controlled case-series.

^{*}구간(초점, 참조, 전이[유도, 지연, 이월])은 Table 1에 설명되어 있다.

[†]분석은 개별 환자에 따라 달라지지만 초점 구간과 참조 구간의 길이가 일치할 때, 관찰 시간이 고정되어 있고 동일하기 때문에 집계 데이터는 동일한 결과를 산출한다.

^{*}모든 구간이 동일한 경우 상대위험도 추정량은 순서 대칭 분석(sequence symmetry analysis, SSA)과 유사하다.

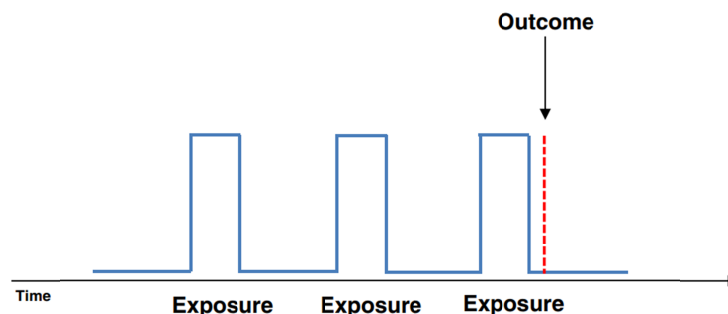


Fig. 3 일시적인 노출 패턴의 예시는 파란색 실선으로 표시됩니다. 이는 노출 기간(봉우리)이 비노출 기간(골짜기)에 이어지는 패턴입니다. 그리고 급작스러운 결과는 빨간색 점선으로 표시되며, 단기간 동안 발생하며 급격하거나 갑작스럽게 시작됩니다(컬러 그림은 wileyonlinelibrary.com에서 확인할 수 있음).

문에 ‘트리거(trigger)’ 설계로 생각하는 것이 좋다. 약물역학에서 결과-고정 연구 설계는 일반적으로 결과-초점 구간(outcome-focal window) 이전에 참조 구간만 고려한다. 이는 결과에 따라 약물 노출 가능성이 변하기 때문에 중요한 고려 사항이다. 하지만 잘 알려지지 않은 이상사례와 같은 일부 결과는 노출 확률이

변하지 않으므로 사전 및 사후 결과 구간을 참조 구간으로 하는 양방향 디자인을 고려할 수 있다. SCOPE 연구를 설계할 때, 연구 맥락과 해당 데이터의 지역 보건으로 체계와 규범을 이해하는 것이 매우 중요하다. 주변 환경 노출을 고려하는 환경 역학과 같은 다른 분야에서는 결과-초점 구간 전후의 참조 구간이 일반적으로 사용된다.²²⁾

1) 환자-교차 연구

환자-교차(Case-crossover, CCO) 연구 설계는 심근경색증(myocardial infarction, MI)과 다양한 급성 노출 요소 간의 관계를 조사하는 면접 조사를 통해 개발되었다.⁵⁾ 환자 자신이 대조군 역할을 함으로써 대조군 선택 비뚤림(control-person selection bias)을 피할 수 있다는 점이 이 디자인을 점진적으로 발전시켰다. 최초의 CCO 연구 중 하나는 MI 발생 직전 몇 시간, 며칠, 몇 주 동안 약물, 불법 약물, 음주, 커피, 흡연, 과도한 운동, 성관계, 분노 상태 및 사별 여부 등을 고려한 환자 면접이었다.²³⁾ 질문은 잠재적인 유발인자(원인 노출)와 MI 발생 사이에 몇 분에서 며칠까지 다양한 효과 기간을 포함하여 구성되었다.

기본 연구 질문은 'MI 직전에 특이한 사항(unusual)이 있었는가?'였다. 예를 들어, 면접 조사한 3,882명의 MI 환자 중 9명은 MI 증상이 나타나기 전 1시간 이내에 마리화나(일반적으로 대마라고 불림)에 노출되었고, 3명은 MI 발생 이전 1시간에서 2시간 사이에 노출되었다.²³⁾ MI 위험에 대한 대마의 효과가 1시간 이내에 사라진다고 가정하면 MI 발생 전 60분을 초점 구간으로 선택하고 1시간에서 2시간 사이(MI 발생 이전 60-120분)를 참조 구간으로 선택하였다. 기저 구간(baseline, 참조 구간에서의 관측)에 노출된 환자는 3명이었고, 이에 따라 상대위험비 값은 3으로 산출되었다(9명의 초점 구간 노출 환자를 3명의 참조 구간에 노출된 환자로 나눈 값). 최대 유도 구간을 알 수 없기 때문에 MI 발생 전 60-120분 내에 발생한 3건의 MI 중 1건 또는 2건이 마리화나에 의해 유발되었을 가능성이 있다. 따라서 결과에서 멀리 떨어져 있는 참조 구간을 사용하는 것이 고려되었다. 총 25명의 환자가 MI 전 2-24시간 이내에 마리화나 사용을 보고했다. MI 관찰기간 이전 2-24시간 동안 예상되는 노출 수는 MI 이전 60-120분 구간에서 시간당 3건 추정치보다 시간당 1건(25/22)에 더 가까웠다.

이전 며칠, 몇 주, 몇 달 동안 평소 대마 노출 빈도에 대해 환자에게 질문하여 훨씬 더 큰 참조 구간 샘플을 얻었다.²³⁾ 이 분석에서 각 환자의 데이터는 *n*-of-1 연구인 것처럼 처리되었으며, 한 환자당 하나의 계층으로 분류된 층화 분석(stratified analysis)이 수행되었고 분석은 개별 환자에 의존하였다. 대상자의 MI 발생 전 1시간 이내, 2시간 이내 마리화나 노출에 대한 맨텔-헨젤 오즈비(odds ratios, OR) 추정값은 다른 기간과 비교하여 각각 4.8 (95% 신뢰 구간 [confidence interval, CI]: 2.9, 9.5)과 1.7 (95% CI: 0.6, 5.1)이었다. 해당 논문은 대마 노출 후 1시간 이내에 MI 위험이 증가하고 이후에는 감소하는 것으로 결론지었다.²³⁾

다른 연구와 CCO 연구의 핵심적인 차이점은 개별 환자에 의존한다는 것이다. CCO 분석 방법에는 맨텔-헨젤 추정, 조건부 로지스틱 및 포아송 회귀분석이 포함된다.²¹⁾

2) 환자-시간-대조군 연구

환자-시간-대조군 (Case-time-control, CTC) 연구 설계는 CCO 연구 설계의 확장으로, 분석에는 매칭된 위험 집합(Risk-set) 표본 대조군 (즉, 표본 추출 시점에 비사례군)과 사례군이 포함된다. CTC 연구 설계는 CCO 설계의 한계인 인구 수준에서 노출의 시간적 경향성(exposure time-trends)을 보정하기 위해 제안되었다.⁶⁾ 새로운 약물이 시장에 출시되면, 이전에 사용되지 않았던 약물에 대한 노출 확률이 본질적으로 증가하게 된다. 동일한 적응증에 대해 처방된 다른 약물이 새로운 약물로 대체되는 경우 사용이 감소할 수 있다. 이러한 인구 수준에서 노출의 시간적 경향성이 고려되지 않으면, CCO 연구에서 의심스러운 연관성

(spurious associations)을 생성할 수 있다. CTC 연구 설계는 인구 수준에서 노출의 시간적 경향성을 보정하기 위해 사례군에서 관찰된 환자군의 CCO 추정치를 시간에 맞춰진 대조군의 CCO 추정치와 비교함으로써 보정한다. CTC 연구 설계는 날짜와 연령을 기준으로 매칭함으로써 연령 추세와 같은 다른 교란요인에 대한 보정을 할 수 있다. 비사례군에서 관측된 연관성은 사례군과 동일한 날짜의 인구 수준에서 노출 시간 추세를 추정한다. 노출 시간 추세에 대해 보정된 추정치는 $OR_{CCO(사례군)}$ 을 $OR_{CCO(비사례군)}$ 로 나누어 얻으며, 조건부 로지스틱 회귀모형을 사용하여 모델링하며,⁶⁾ 신뢰구간을 위해 부트스트래핑이 활용된다.²⁴⁾ 우리는 여기에서 노출 시간 추세에 초점을 맞추지만, CTC를 사용하여 결과 정의에서 진단적 추세도 보정할 수 있다.

(1) 환자-시간-대조군 연구 예시

시장 진입 후 처음 몇 년 동안 새로운 의료 제품의 인구 수준에서 노출 시간 추이는 특히 두드러지게 나타난다.²⁵⁾ 아리피프라졸과 심근경색증 간의 관계를 평가하는 CCO 연구에서는 아리피프라졸이 시장에 진입한 6개월 후부터 4년 동안 매 분기마다 분석을 반복하였다.²⁵⁾ 시장 진입 후 첫번째 관찰 기간에서는 추정된 $OR_{CCO(case)}$ 은 2.7이었다. 시간이 지남에 따라 추정된 OR 값이 감소하였으며, 15번째 분기 평가에서는 $OR_{CCO(case)}$ 이 1.4로 감소하였다. 매칭된(연령, 성별, 날짜) 비사례군에서 추정된 OR의 패턴은 사례군에서의 추정치와 평행하였다; 첫번째 참조 기간에서는 $OR_{CCO(non-case)}$ 이 3.1이었고, 15번째 분기 평가에서는 1.5로 감소하였다. 매칭된 비사례군에서 추정된 노출 시간 추이와 각 관찰 기간에서의 CCO 추정치를 조정한 후 OR_{CTC} 는 일관되게 '영(null)'이었다. 노출에 대한 발생률이 인구에서 안정된 상태에 도달할 때까지 CCO 추정치는 노출 확률의 인구 경향에 편향될 수 있으므로 CTC 디자인이 더 적절하다.

3) 환자-환자-시간-대조군 연구

CCTC 연구 설계는 CTC 연구 설계와 동일한 방식으로 수행되지만, 비사례군은 오로지 미래 사례군에서만 추출된다.^{7,26)} 미래 사례군은 과거 인-시(person-time) 동안 사건의 위험에 노출되어 있으므로, CCTC 디자인에서 비사례군으로 선택될 수 있다. 이 개념은 CTC에서도 적용되지만, 여기서의 차이점은 CCTC가 미래 사례군만을 고려한다는 점이다. 연구자가 사례군 데이터에만 접근할 수 있는 경우, CCTC가 유일한 선택일 수 있다. 인구 수준의 노출-시간 경향을 보정하는 것 외에도, CCTC는 일부 예측 관련 노출-시간 경향을 잠재적으로 보정할 수 있다. 사례군과 아직 발생하지 않은 가까운 미래 사례군을 매칭함으로써, 예측 관련 노출-시간 추세를 완화할 수 있고 이러한 분석은 항정신성 약물 및 뇌졸중과의 연관성 연구에서 수행되었다.²⁷⁾

CTC와 마찬가지로 CCTC도 두 군 간에 유사한 시간 추세를 가정한다. 만약 완전한 인구 데이터가 제공된다면 이를 부분적으로 확인할 수 있지만, 이는 때때로 불가능하다. 노출이 높은 사망률과 관련된 경우에는 CCTC가 적절하지 않을 수 있다. 여기서 연구 설계를 사례(현재 및 미래) 중 노출 패턴으로만 제한할 경우, 일반 인구의 노출 분포가 과소평가되므로 선택 편향을 유발할 수 있다.²¹⁾

2. 노출-고정 SCOPE 연구

노출-고정 설계는 SCCS 및 그 변형이 포함된다(Box 4). 노출-고정 설계는 희귀하거나, 독특한 또는 반복되는 결과가 정확하게 기록되고, 반복되는 발생(결과) 시기가 독립적인 경우에 분석이 가능하다. 어린이 또는 계절성 예방접종과 같이 노출이 예정된 경우, 노출-고정 설계는 자연스러운 선택이 될 수 있다.

1) 자기-대조 환자군 연구 예시

SCCS는 MMR 예방접종과 무균수막염 간의 연관성 연구에서 시작되었다.²⁸⁾ 무균수막염 진단과 MMR 예방접종과의 연관성을 나타낸 그림(유도 곡선)은 시간적 연관성을 시사하며, 예방접종 후 15-35일 후에 무균

Box 4. 그 외 노출-고정 연구설계

노출-고정 연구설계의 다른 유형으로 자기-대조군 위험구간(self-controlled risk interval, SCRI) 연구와 노출-교차(exposure crossover) 연구가 있다. 특히 SCRI는 자기-대조 환자군(SCCS)연구에서 변형된 설계로, 관찰 시간에 더욱 엄격하다. 이 명칭은 백신 안전성 연구에서 Lee et al.(2011)가 처음 사용하였다.⁴³⁾ SCRI는 노출을 기준으로 입적되며, 노출과 관련하여 초점 구간과 참조 구간이 정의된다. 이 분석은 참조(비노출) 구간(들)에 대한 초점(노출) 구간의 상대적 발생률을 둘 중 한 구간에서 확인된 사례만을 이용하여 추정한다.¹⁸⁾ 연구는 참조구간이 초점 구간 앞뒤에 하나씩 배치된, 즉 참조구간이 두 개인 '양방향' 설계를 할 수 있고, 일반적으로는 초점 구간 뒤에만 참조 구간을 배치하는 '단방향' 설계를 한다. 참조 구간과 초점 구간은 연속할 필요가 없다. 예를 들어 휴약 기간 혹은 지연 구간을 고려한 공백이 포함될 수 있다. 구간 길이 또한 다르게 설정할 수 있다. SCRI 모델은 일반적으로 초점 및 참조 구간에서의 발생률이 일정하다고 가정한다. 즉, 연령과 기타 시간적 교란요인의 영향이 일정하다고 가정한다. 그러나 최근 SCCS 설계와 같이 비노출 사례를 포함하거나 일일(daily) 발생률에 대한 외부 정보를 포함하여 연령 및 시간 영향을 통제하는 전략이 보고되고 있다.⁴⁴⁾ 또한, 모든 SCOPE 설계와 마찬가지로, 성별 및 체질량지수와 같은 안정적 교란요인은 연구 설계에 따라 통제된다. 노출-교차 연구는 대규모 경제적 변화에 대한 시계열 분석에서 영감을 받아 설계되었다.⁴⁵⁾ 이러한 결과-기준 연구는 각 개인의 경험이 하나의 층을 구성하고, 시간 0 (time zero)을 노출 시작 시점으로 설정한 고도로 계층화된 시계열 분석으로 볼 수 있다. 유사한 길이의 시간 구간(segments)이 정의되며, 이는 SCCS와 구별되는 특징이다. 연구 설계 설명을 위해, 정신질환 진단을 받은 환자에서 의사의 경고(노출)가 후속 자동차 사고에 미치는 영향을 예시로 조사하였다.⁴⁶⁾ 의사의 경고는 그 효과가 즉각적이고 최소 1년 지속된다고 가정을 하였다. 환자가 운전 전에 관한 의사의 경고를 첫번째로 받은 날짜를 시간 0으로 정의하였다. 시간 0 직후 1년을 초점 구간으로 정의하였다. 시간 0 직전 1년은 지연 구간(lag window)으로 정의하였다. 이는 의사의 경고를 유발한 자동차 사고에 노출되었을 가능성이 매우 높은 시기와 초점 구간 간 비교를 피하기 위함이며, 분석에서 제외하였다. 지연 구간 이전 3년은 3개의 참조 구간으로 정의하였다. 총 23,415명의 환자 중, 참조 구간에서 818건(1000인년당 11.78건), 초점 구간에서 189건(1,000인년당 8.17건)의 자동차 사고가 발생했으며, 이에 따른 의사 경고의 상대위험도(relative risk, RR)는 0.69 (95% CI 0.59-0.81)이다. 따라서 위 예시를 통해, 의사의 경고(노출)는 효과가 있다고 결론지을 수 있다. 분석은 전형적으로 집계하며 개별 환자를 조건화 하지 않으므로 SCOPE 설계 범위를 벗어난다고 볼 수 있다. 그러나 일반화 추정 방정식(generalized estimating equations)^{45,47,48)}을 이용하여 개별 환자를 조건화 한다면 SCRI와 유사해진다.

수막염 사례 수가 증가하는 모습을 보여준다 (그림 2). SCCS에서 독특한 점은 참조 구간은 일반적으로 캘린더 시간을 기준으로 고정된 모든 관찰기간을 포함한다는 것이다. 모든 관찰기간을 포함함으로써 나이 경계와 같은 다른 시간에 따라 변하는 교란요인을 조정하는데 활용할 수 있다. 실제로 이 분석법은 나이와 계절 효과와 같은 시간에 따라 변하는 교란요인을 통제한다. 각 개인의 전체 관찰 기간은 노출 상태 및 연령 그룹과 같은 다른 측정된 시간에 따라 변하는 교란요인을 포함하여 구간으로 나뉘지고, SCCS 모델은 노출된 구간과 참조(비노출) 구간 사이의 발생률 또는 비를 추정하여, 예상되는 시간에 따라 변하는 위험의 각 구간에서 관찰되는 경계(boundaries)를 고려한다. 이 모델은 노출 상태와 시간에 따라 변하는 교란요인(예: 연령 그룹)에 대한 항을 포함한 조건부 포아송 회귀모델을 사용하는데 적합하며, 각 구간의 길이는 오프셋을 사용하여 고려한다.

간단한 예로, 우리는 1988년 10월부터 1991년 12월 사이에 바이러스성 뇌수막염으로 병원에서 퇴원한 2년차 어린이 10명의 코호트를 사용하였다. 이 코호트는 원래 1993년에 처음 발표되었고,²⁸⁾ 2006년에 예시로 재사용되었다.¹⁸⁾ 초점 구간은 MMR 접종 이후 15-35일이었으며, 두 연령군(생후 366-547일 및 생후 548-730일)으로 정의하였다. 백신 접종 후 초점 구간에 대한 추정된 상대 발생률은 12.04(95%CI: 3.00-48.26)였다. 연구에서는 MMR 예방접종이 바이러스성 뇌수막염과 관련 있다는 결론을 내렸다.

SCCS의 사용은 결과가 후속 노출의 확률이나 시기를 바꾸지 않으며, 관찰 종료 시기에도 영향을 미치지 않는다는 가정에 의해 제한되지만 이러한 가정을 피하는 방법들도 존재한다. 예를 들어, 결과의 직접적인 결과로 특정 약물이 처방되는 경우; 차량 사고 후 통증 완화; 노출 이전 시간의 구간(지연 구간)을 분석에서 제외할 수 있다.^{29,30)} 비기술적인 개요나²⁹⁾ SCCS 통계의 확장된 방법론을³⁰⁾ 검토하기를 원하는 독자들은 다른 참고문헌을 참고하도록 권장한다. SCCS는 다른 노출 기반 설계에 활용될 수 있는 유연한 모델링 프레임워크를 제공한다(Box 4). 예를 들어, 관찰 기간에 대해 더 제한적인 자기-대조군 위험구간(self-controlled risk interval, SCRI)가 포함된다. 또한 CCO 설계는 SCCS와 유사한 측면이 있지만, 시계열 분석에 더 가까

운 설계이다. 다른 SCCS 변형은 이 가이드라인의 범위를 벗어난다. 우리는 독자에게 중도절단, 교란 또는 축소된 사건 후 노출을³¹⁾ 위한 SCCS 및 사건 의존 관찰 기간을 가진³²⁾ SCCS와 같이 원래 SCCS 가정이 완 화될 때 사용되는 고급 방법을 참조하도록 제안한다. 또한 독자들은 또한 SCCS의 검정력 및 표본 크기 계산 과 관련된 지침을 얻기 위해 다른 문서를 참고하는 것이 좋다.^{33,34)}

SCOPE 연구 설계 활용 시 주요 고려사항

우리는 SCOPE 연구를 설계할 때 고려해야 할 주요 사항을 두 가지 주요 영역으로 분류한다: (1) 노출 및 결 과 관련 사항 (일시적 노출 및 갑작스럽게 발병하는 결과), 및 (2) 시간 관련 사항.

1. 노출-/결과- 고려사항: 일시적 노출 및 갑작스럽게 발병하는 결과

SCOPE 연구 설계는 일시적인 노출이 갑작스럽게 발병하는 결과에 미치는 영향에 대한 연구 질문에 가장 적합하다. CCO 연구설계는 그림 3에 제시하듯 일시적인 노출을 연구하기 위해 개발되었으며, 노출과 비 노출의 시간 차에서 교차하는 시간의 잠재력을 극대화한다. 비교 분석 시 기여하는 것은 불일치하는 경우만 포함된다(교차와 관련 없이 초점 또는 참조 구간 중 하나에서만 노출이 되는 경우). 만성(지속적인) 약물 사 용은 다수의 동시 노출, 즉, 초점 구간과 모든 참조 구간 동안 노출되는 연구대상자가 나타날 수 있으므로 전 체 효과 추정에 기여하지 않는다. 만성(지속적인) 약물 사용은 노출 오분류에 대한 과민성을 유발할 수 있 다.³⁵⁾ SCCS는 장기적 또는 지속적인 노출을 다룰 수 있지만 효율성은 낮을 수 있다. 그러나 적절한 비노출 비교군이 제공되며 참조 기간이 연령 그룹과 기타 시간 관련 교란 변수 경계를 합리적으로 포함한다면 가능 하다. 따라서 SCOPE 연구설계는 일반적으로 일시적인 노출을 연구하는 데 가장 적합하다.

결과의 정확한 시기는 모든 SCOPE 연구를 적용하는 데 중요하다. 결과에 기반한 초점 및 참조 구간을 정의 하고 노출 오분류를 방지하기 위해 발병 날짜를 정확하게 문서화해야 한다. 이상적인 결과는 응급실 방문이 필요한 천식 악화, 입원이 필요한 심혈관 질환 또는 고관절 골절과 같이 정확한 날짜와 함께 기록된 잘 정의 된 상태 변화이다. 정확한 발병 날짜가 없는 만성 결과, 예를 들어 우울증 발병이나 암 발생과 같은 것은 일 반적으로 결과가 적절한 시간 내에서 포착되지 않을 수 있거나 노출과 결과 간의 시간적 관계가 불분명할 수 있기 때문에 SCOPE 연구설계에 적합하지 않다. 결과 고정 연구설계(예: MMR과 자폐증)에서 지연된 진단 을 포착하기 위해 더 긴 초점 구간을 포함할 수 있지만, 노출 전 발병 및 노출 후 진단인 경우와 같이 발병이 서서히 일어나는 결과는 오분류된다.

SCOPE 연구 설계를 사용하는 적합성은 특정 노출-결과 연구와 관련하여 특히 빠른 유도 구간 및 지속적인

Table 3 SCOPE 연구에 대한 노출-결과 적합성 결정시 고려 사항 요약(색상표는 wileyonline-library.com에서 확인 가능함)

	주의 수준	결과 발생까지 걸리는 시간 (time to onset)*		노출 기간 유형
	빨강(red)	장기(월~년)	> 4주	만성적 복용
	노랑(yellow)	중기(일~주)	4-28일	장기간(> 14일) 복용
	초록(green)	단기간(시간~일) 즉각(분~시간)	1-3일 < 1일	단기간(≤ 14일) 혹은 필요시 복용(PRN) 1회 복용

약어 설명: PRN = pro re nata, 즉 필요시 복용을 뜻함. 이론적으로 적절하며, 정확하게 측정 가능한 경우 허용.

*생물학에 기반하여, 고려 중인 노출-결과에 한함.

Box 5. 가이드라인(엄격한 규칙)이 아닌 지침(방향 제시)

본 지침서의 목적은 SCOPE 연구에 대한 논의를 활성화하고, 새로운 SCOPE 연구를 개발할 때 사고의 틀을 제공하는 데 도움을 주는 것이다. 본 자료는 여러 고려 사항과 관련하여 몇 가지 지침을 제공하지만, 다른 맥락에서 가정이 확장될 수 있다는 것을 인지하고 올바른 추론 방향을 제시한다. 실제로, 방법론적인 혁신은 경계를 밀어내고, '규칙을 깨고', 새로운 것을 시도해보고 실험해야만 일어난다. 따라서 본 자료는 엄격한 준수 대신 다양한 연구 설계를 고려하는데 도움이 되는 지침(방향 제시)을 제공하고자 한다.

Box 6. 고려해야 할 시간-관련 문제 예시

1. 인구 집단 수준 노출 시간 경향

분석을 위해 사용할 수 있는 보건의료시스템과 데이터를 고려하는 것이 중요하다. 다음은 고려해야 할 인구 집단 수준 노출 시간 경향 예시를 나열한 것이다.

- 신약 출시(기존 약물을 대체할 수 있는 신약 사용 증가)
- 약물 시판 중단
- 약물 처방 목록 변경
- 약물치료에 대한 임상진료지침(clinical practice guideline, CPG) 권고사항 변경
- 약물 사용 축소 및 중단 계획
- 규제 변경(예: 코로나19 팬데믹 기간 동안 처방전 없이 약사가 의약품을 조제할 수 있도록 허용)

2. 환자 수준 노출 시간 경향

- 질병 기간 동안 노출은 덜 일반적임(예: 백신 예방접종).
- 노쇠/기능 저하가 증가한 환자는 더 자주 의료서비스를 받을 수 있음. 따라서 결과 발생 직전에 다양한 의료 개입과 약물에 노출될 가능성 더 높음.
- 결과 발생으로 인한 사망 위험이 높은 경우, 결과 발생 후 참조 구간이 노출 측정을 위해 활용되기 어려움.
- 노출이 사망과 관련이 큰 경우, 환자-환자-시간 대조군 연구를 적용한다면 노출 이력이 미래 사례(생존 환자만 사례로 간주)로 제한되기 때문에 기존 집단의 노출 경향이 과소평가될 수 있음.
- 입원 중 노출 오분류
- 결과 발생 후 노출 급기
- 임신 중 노출 수준 변화

3. 인구 집단 수준 결과 시간 경향

- 결과 정의에 영향을 미치는 임상진료지침(CPG) 변경
- 의료 청구 코드 관행 변경(예: International Classification of Diseases, Ninth Revision [ICD-9]에서 Tenth Revision [ICD-10]로 변경)

4. 환자 수준 결과 시간 경향

- 날짜나 계절(예: 얼음과 눈 위험성으로 인한 겨울철 일부 지역 내 낙상과 그로 인한 골절 위험 증가)
- 나이(예: 연령 증가에 따른 심혈관 발생 위험 증가)

효과에 큰 영향을 받는다. 임상 약리학을 기반으로 알려진 유도 구간이 즉시(immediate, < 1일), 단기간(short, 시간-일), 또는 중간 기간(intermediate, 일-주)인 경우 시간 변화와 교란요인의 영향을 제한하기 때문에, 이 설계에 적합하다. Table 3는 전형적인 SCOPE 연구를 대상으로 하는 지침을 제공하지만, 엄격하게 지키는 규칙은 아니다(Box 5). 시간에 따라 변하는 효과가 의심될 경우, 여러 초점 창을 사용하여 다양한 의심되는 위험 기간을 정의하여 비교할 수 있다.

2. 시간 관련 문제 및 역인과관계의 오류

SCOPE 연구는 설계 단계에서 유전학과 같은 시간에 따라 변하지 않는 교란요인을 통제한다. 하지만 모든 관찰 연구와 마찬가지로, SCOPE 연구설계는 시간이 지남에 따라 변하는 위험 요인(교란요인)을 고려해야 한다.³⁶⁾ 이러한 문제는 이 문서 전반에 걸쳐 강조되고 있으며, 결과에 대한 노출 시점(시간)의 가능성을 고려한 부분이 Box 6에 예시로 제시된다. 특히 주목할 점은 역인과관계(reverse causality)의 개념이다. 역인과관계는 A에서 B로의 명백한 연관성이 B에서 A로의 원인 관계로 설명되는 오류이다. 역인과관계는 역학 연구에서 자주 발생하게 되며, 선택(예: 적응증 또는 금기증)과 정보(측정, 즉 질병 결과 또는 노출 시점의 타당성)의 측면을 포함할 수 있다(Box 7). 관찰 시간이 결과 후를 포함하는 설계에서는 결과 시기의 주의 깊은

Box 7. 역인과관계(역인과관계의 오류)

역인과관계(Reverse causation)는 적응증, 금기증, 또는 지연된 진단과 관련된 데이터에서 오류를 초래한다. 다음은 역인과관계를 초래하는 몇 가지 예시이다.

1. 질병의 초기 증상이 잘못 해석됨(정보 편향[질병 진단 시 측정 오류, 원발성 편향이라고도 함] 혹은 선택[적응증] 편향)
 - 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitors, PPIs)와 위장암의 표면적인 연관성으로, 위장암 초기 증상이 위산 관련 소화불량으로 해석되어 PPI치료를 이어진다. 위장암 진단은 이후에 이루어지게 된다. 일반적으로 암 진단 전에 PPIs를 사용하기 때문에 실제 인과관계는 위장암이 PPI 사용을 유발하지만, 그 연관성이 반대로 판단될 수 있다.
2. 결과 발생에 대한 위험 및 우려의 초기 증상으로 발생하는 노출(선택[적응증] 편향)
 - PPI 사용과 역류성 식도염의 표면적인 연관성은 불확실한 소화불량에 대한 PPI 일차 진료 처방으로 설명된다. 나중에 환자는 정밀 검사를 받고, 역류성 식도염 진단을 받게 된다. 따라서 실제 인과관계와 반대로 PPI가 역류성 식도염을 유발한다는 표면적 연관성이 형성된다. 정확한 진단(결과)을 지연하거나 초기에 잘못 분류하게 하여 정보 편향이 발생하는 예시이다.
3. 결과 발생 후 노출 가능성 변화(선택[금기증] 편향)
 - 약물과 결과 발생 사이 표면적 연관성은 의료 사건(예: 결과 발생 또는 입원) 후 더 약한 약물에서 더 강한 약물로 전환되는 것으로 설명된다. 결과 발생 후 약물 전환으로 인해, 약한 약물이 결과를 유발한다는 표면적 연관성이 형성되며, 실제로 약물 전환은 결과 발생에 의한 것이다.
4. 노출 전 결과 발생 가능성이 더 낮음(선택[금기증, 또는 더 구체적으로: 건강 효과에 따른 백신 편향[healthy vaccine effect]])
 - 예방을 위한 백신 접종은 보통 아동이 아프면 연기되기 때문에, 백신 노출 직전에 결과 발생률이 낮은 경우가 많다. 백신 접종 직전의 관찰 구간(지연 구간)을 제외하지 않으면 상대위험도(RR)의 추정치가 과대평가될 수 있으니 주의가 필요하다.

고려와 해당 결과 이후 노출 가능성이 변경되는지 여부가 중요하다. 시간에 따른 변화는 연구 설계 단계에서 통제하거나 배제(예: 지연 시간)하거나 분석에서 보정이 필요할 수 있다. 결과 이후에 영구적인 금기증이 있는 경우, 비교는 결과 이전의 구간(결과 고정 연구 설계) 또는 노출 시작 이후 (노출 고정 연구 설계)에만 이루어져야 한다.

Supplementary Table 1에는 SCOPE 연구의 설계와 검토에서 비판적 사고를 돕기 위한 워크시트가 제공된다.

요약

SCOPE 연구는 1990년대 초기에 개발되었으며, 전통적인 코호트 및 환자-대조군 연구를 보완하여 최근 활용의 확장이 이루어지고 있다. 이러한 연구 설계는 관찰 시점의 구간을 고정하는 방법에 따라 노출-고정 또는 결과-고정 두 가지 주요 유형으로 분류된다. SCOPE 연구 설계는 개인의 고유 경험을 참조로 사용하여 환자의 유전학과 같은 시간에 따라 변하지 않는(안정적인) 개인 내 교란요인을 통제한다. 따라서 이러한 연구설계는 교차 임상 시험과 개념적으로 유사하다. 이러한 연구 설계의 특징은 개별 환자에 조건이 부여된 분석이라는 점이다. 따라서 SCOPE 연구 설계는 관찰의 대조 구간이 실제로 교환할 수 있는 경우 반사실적 추정을 할 수 있다. 핵심적으로 SCOPE 연구 설계는 사례만을 대상으로 하지만, 확장을 통해 인구 시간 추세나 연령과 같은 시간에 따라 변하는 교란요인을 통제하기 위해 비사례 시간을 사용할 수 있다. 또한 이러한 설계는 질병 위험이 연령과 함께 변하는 경우 사람의 연령 또는 계절에 따라 질병이 변하는 경우 캘린더 타임과 같은 개인 내 시간에 따라 변하는 교란요인을 보정할 수 있다. 본 가이드라인에서는 SCOPE 연구의 주요 유형과 SCOPE 연구 설계 시 고려해야 할 주요 문제를 소개하며, 이러한 문제들은 노출(일시적인 것이 이상적), 결과(갑작스러운 것이 이상적), 노출-결과 연관성(빠른 유도 구간과 일정한 효과가 이상적), 시간 추세와 관련이 있다. SCOPE 연구의 주요 제한점은 시간 종속 교란요인과 노출 및 결과의 측정과 관련이 있다. 그러나 이러한 제한점은 SCOPE 연구에만 국한된 것이 아니며, 코호트 및 환자-대조군 연구설계를 포함한

모든 관찰연구에서 중요한 고려사항이다. 결론적으로 SCOPE 연구는 모든 연구와 마찬가지로 시간 추세와 관찰 구간에 대한 신중한 고려가 필요한 약물역학 연구에서 중요한 연구설계이다.

참고

본고에서는 독자의 편의를 위하여 Supplementary Table 2에 용어의 정리 테이블을 제공하였다.

Key Point | 핵심

- 용어 차이에도 불구하고, SCOPE 연구 설계는 시간-불변 교란요인을 제어하기 위한 개념적 기반과 공통 전략을 공유한다.
- SCOPE 연구 설계는 일시적 노출과 갑작스러운 결과 발생과 관련된 연구에 가장 적합하며, 크게 두가지로 나뉜다. 결과-고정 연구 설계(환자-교차연구, 환자-시간-대조군연구, 환자-환자-시간-대조군연구)와 노출-고정 연구 설계(자기-대조 환자군연구)로 각각 다른 연구 질문에 적합하다.
- 본 자료에서 제안한 공통용어와 워크시트는 SCOPE 연구의 설계, 분석 및 검토에서의 비판적 사고를 용이하게 한다.
- SCOPE 연구 설계의 장점은 일시적 노출, 갑작스러운 결과, 노출-결과의 연관성과 잠재적 시간 관련 문제의 정도에 따라 영향을 받는다.

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 재정적인 상충이 없다.

References

1. Public Policy Committee, International Society of Pharmacoepidemiology. Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP). *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2016;25:2-10.
2. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *Journal of clinical epidemiology* 2005;58:323-37.
3. MacMahon S, Collins R. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, II: observational studies. *The Lancet* 2001;357:455-62.
4. Schneeweiss S. Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2006;15:291-303.
5. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *American journal of epidemiology* 1991;133:144-53.
6. Suissa S. The case-time-control design. *Epidemiology* 1995;6:248-53.
7. Wang S, Linkletter C, Maclure M, et al. Future cases as present controls to adjust for exposure trend bias in case-only studies. *Epidemiology* 2011;22:568-74.
8. Farrington C. Relative incidence estimation from case series for vaccine safety evaluation. *Biometrics* 1995;228-35.
9. Tse A, Tseng HF, Greene SK, et al. Signal identification and evaluation for risk of febrile seizures in children following trivalent inactivated influenza vaccine in the Vaccine Safety Datalink Project, 2010-2011. *Vaccine* 2012;30:2024-31.
10. Consiglio GP. Diffusion of methodological innovation in pharmacoepidemiology: self-controlled study designs [dissertation]. Canada: University of Toronto, 2015. Available from: <https://tspace.library.utoronto.ca/handle/1807/69078>.
11. Popper KR. Three worlds. *Mich Q Rev* 1979;28:1-23.
12. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry* 2016;61:540-60.
13. Schweizer E, Rickels K, Amsterdam JD, et al. What constitutes an adequate antidepressant trial for

- fluoxetine? *The Journal of clinical psychiatry* 1990;51:8-11.
14. Cleophas TJ. Carryover bias in clinical investigations. *The Journal of Clinical Pharmacology* 1993;33:799-804.
15. Ito S. Pharmacokinetics 101. *Paediatr Child Health* 2011;16:535-6.
16. Niazi S. *Handbook of Bioequivalence Testing*. London: CRC Press, 2007.
17. Porta M, ed. *A Dictionary of Epidemiology*, 6th ed. Oxford: Oxford University Press, 2014.
18. Whitaker HJ, Paddy Farrington C, Spiessens B, et al. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Statistics in medicine* 2006;25:1768-97.
19. Hallas J, Wang SV, Gagne JJ, et al. Hypothesis-free screening of large administrative databases for unsuspected drug-outcome associations. *European journal of epidemiology* 2018;33:545-55.
20. Baker MA, Lieu TA, Li L, et al. A vaccine study design selection framework for the postlicensure rapid immunization safety monitoring program. *American Journal of Epidemiology* 2015;181:608-18.
21. Mostofsky E, Coull BA, Mittleman MA. Analysis of observational self-matched data to examine acute triggers of outcome events with abrupt onset. *Epidemiology* 2018;29:804-16.
22. Carracedo-Martínez E, Taracido M, Tobias A, et al. Case-crossover analysis of air pollution health effects: a systematic review of methodology and application. *Environmental health perspectives* 2010;118:1173-82.
23. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, et al. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001;103:2805-9.
24. Delaney JAC, Suissa S. The case-crossover study design in epidemiology. In: Borgan Ø, Breslow N, Chatterjee N, Gail MH, Scott A, Wild CJ, eds. *Handbook of Statistical Methods for Case-Control Studies*, 1st ed. London: Chapman and Hall/CRC, 2018:117-131. Available from: <https://doi.org/10.1201/9781315154084-7>.
25. Wang SV, Schneeweiss S, Maclure M, et al. "First-wave" bias when conducting active safety monitoring of newly marketed medications with outcome-indexed self-controlled designs. *American journal of epidemiology* 2014;180:636-44.
26. Wang SV, Gagne JJ, Glynn RJ, et al. Case-crossover studies of therapeutics: design approaches to addressing time-varying prognosis in elderly populations. *Epidemiology* 2013;24:375-8.
27. Wang S, Linkletter C, Dore D, et al. Age, antipsychotics, and the risk of ischemic stroke in the Veterans Health Administration. *Stroke* 2012;43:28-31.
28. Miller E, Farrington P, Goldacre M, et al. Risk of aseptic meningitis after measles, mumps, and rubella vaccine in UK children. *The Lancet* 1993;341:979-82.
29. Petersen I, Douglas I, Whitaker H. Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs. *BMJ* 2016;354.
30. Whitaker HJ, Ghebremichael-Weldeselassie Y. Self-controlled case series methodology. *Annual review of statistics and its application* 2019;6:241-61.
31. Farrington CP, Whitaker HJ, Hocine MN. Case series analysis for censored, perturbed, or curtailed post-event exposures. *Biostatistics* 2009;10:3-16.
32. Farrington CP, Anaya-Izquierdo K, Whitaker HJ, et al. Self-controlled case series analysis with event-dependent observation periods. *Journal of the American Statistical Association* 2011;106:417-26.
33. Musonda P, Paddy Farrington C, Whitaker HJ. Sample sizes for self-controlled case series studies. *Statistics in medicine* 2006;25:2618-31.
34. Li R, Stewart B, Weintraub E. Evaluating efficiency and statistical power of self-controlled case series and self-controlled risk interval designs in vaccine safety. *Journal of biopharmaceutical statistics* 2016;26:686-93.
35. Hallas J, Pottegård A. Use of self-controlled designs in pharmacoepidemiology. *Journal of internal medicine* 2014;275:581-9.
36. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355.
37. Vandenbroucke JP. Prospective or retrospective: what's in a name? *BMJ* 1991;302:249.
38. Vandenbroucke JP, Elm Ev, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Annals of internal medicine* 2007;147:W-163-W-94.
39. Hallas J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis. *Epidemiology* 1996;7:478-84.
40. Wahab IA, Pratt NL, Wiese MD, et al. The validity of sequence symmetry analysis (SSA) for adverse drug reaction signal detection. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2013;22:496-502.
41. Tsiropoulos I, Andersen M, Hallas J. Adverse events with use of antiepileptic drugs: a prescription and

- event symmetry analysis. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2009;18:483-91.
42. Lai EC-C, Pratt N, Hsieh C-Y, et al. Sequence symmetry analysis in pharmacovigilance and pharmaco-epidemiologic studies. *European journal of epidemiology* 2017;32:567-82.
43. Lee GM, Greene SK, Weintraub ES, et al. H1N1 and seasonal influenza vaccine safety in the vaccine safety datalink project. *American journal of preventive medicine* 2011;41:121-8.
44. Li L, Kulldorff M, Russek-Cohen E, et al. Quantifying the impact of time-varying baseline risk adjustment in the self-controlled risk interval design. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2015;24:1304-12.
45. Redelmeier DA. The exposure-crossover design is a new method for studying sustained changes in recurrent events. *Journal of clinical epidemiology* 2013;66:955-63.
46. Lustig AJ, Kurdyak PA, Thiruchelvam D, et al. Physician warnings in psychiatry and the risk of road trauma: an exposure crossover study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2016;77:4989.
47. Hanley JA, Negassa A, Edwardes MDD, et al. Statistical analysis of correlated data using generalized estimating equations: an orientation. *American journal of epidemiology* 2003;157:364-75.
48. Redelmeier DA, May SC, Thiruchelvam D, et al. Pregnancy and the risk of a traffic crash. *CMAJ* 2014; 186:742-50.

Appendix 1. 인과에 대한 철학적 이해 - Popper의 지식의 세계

이 기본 논문에서 우리는 연구자가 만든 가상세계(본 내용에서는 Study, '연구'라고 지칭함)와 인구를 기반으로 한 실제 현상(Truth, '진실'이라고 지칭함)을 구별한다. 우리가 이해하고자 하는 인과적, 생물학적, 진실 측면은 역학자가 관찰을 위해 사용하는 "카메라"와 같은 역할을 하는 연구의 각 측면과 병치되어 있다. 진실은 우리가 관찰하고 이해하려고 노력하는 물질과 에너지, 분자와 움직임, 유기체와 질병 과정의 실임상으로, Karl Popper의 1 세계(World 1)에 해당한다. 2 세계(World 2)는 생물체의 신경계에 존재하는 유한하고 매우 오류 가능성이 높은 지식을 포함한다. 여기에는 역학자의 개별 인식, 의견, 아이디어, 태도 및 연구를 설계하고 수행하는 데 사용하는 기술 등이 포함된다. "연구"는 Popper의 3 세계(World 3)에 나타나는 객관적 지식, 즉 기록된 지식을 의미하며, 그 중 특별한 부분이 근거 기반 의학 문헌에서 "근거"라고 지칭하는 것이다.

이 구분들은 완전히 확실하게 알 수 없는 참된 인과관계인 1 세계에 대한 개념과 용어를 명확히 하는 데 도움이 된다. 2 세계는 우리가 SCOPE 연구를 계획할 때 사용하는 진실, 증거 그리고 방법론에 대해 개인적이며 오류 가능성이 있는 인식들을 말한다. 그리고 3 세계는 그 관계에 대한 불완전한 증거의 현상태와 그 증거를 보완하기 위한 방법들을 나타낸다.

우리는 '기간(period)'이라는 용어를 참된 인과-효과 과정의 시간과 관련된 생물학적 단계(약리학 하에 요약됨)를 나타내기 위해 사용하며, '구간(window)'이라는 용어는 연구자가 현상을 관찰하기 위해 선택한 시간 간격을 나타내기 위해 사용한다.

약리학은 인과 세계(진실)에서 약물 효과를 연구하는 것으로 생각될 수 있는 한편, 역학은 관찰 세계(연구)에서 약물 효과를 연구하는 것으로 볼 수 있다. 우리의 오류 가능성을 줄이는 것이 이 문서의 즉각적인 목적이다. 장기적인 목표는 증거의 불완전성을 줄이는 것이다.