다국가 임상시험을 이용한 가교자료 생성

파마시아 코리아

지 동 현

=Abstract=

Bridging Data Generation through Multinational Studies

Dong-Hyun Chee

Medical Department, Pharmacia Korea

Since the ICH E5 guidelines were adopted in ICH countries in 1998, the bridging data package became one of new drug approval requirements in Korea for the drugs developed in other countries. However the guideline does not identify methods for bridging between two different populations. Korea is being involved in more multinational clinical trials with New Chemical Entities that were developed in US and Europe. However there have been few attempts to use the studies for bridging purposes and the Korean clinical data from the studies were seldom utilized in bridging for NDA due to the limited number of Korean patients that doesn't have sufficient statistical power for subgroup analyses. There are several literature that proposed statistical approaches and methodology to bridge global clinical data to a new population. This paper suggests possible options how to plan or utilize a multinational study to use the Korean subgroup data for bridging for New Drug Application in Korea.

KEY WORDS : Multinational Studies, Bridging.

전세계적으로 제약산업환경이 점점 경쟁적으로 변화함에 따라 주요 다국적 제약 회사들은 정책적으로 신약 연구개발 활동을 미국이나 유럽 일본 외의 지역으로 급속히 넓혀가고 있다. 특히 아시아 지역은 인구밀도가 높아 피험자 모집이 용이하고, 인종간 가교자료의 필요성이 부각되는 등의 여러 이유들로 해서 임상시험을 수행하는데 매우 중요한 지역으로 인식되게 되었다^{1,2)}.

2001년 1월, 임상시험관리지침이 ICH GCP 수준으로 개정되었고, 2002년 11월 5일, 약사법시행규칙 개정을 통하여 임상시험계획승인(IND)이 신약허가 신청(NDA)으로부터 분리되게 되었다. 이들 일련의 변화는 한국이 다국가 임상시험에 참여하는데 있어 매우 중요한 긍정적인 요인으로 인식되게 되었고, 이를 통해 다국적임상시험에의 참여가 빠르게 증가될 것으로 예측된다.

교신저자 : 지동현

소 속 : 파마시아 코리아

주 소 : 서울시 강남구 대치동 943-19, 135-280

신약의 임상연구의 지상과제 중의 하나는 정해진 자원을 가지고 어떻게 하면 정해진 시간 내에 질 높은 신약신청자료를 준비하느냐 하는 것이고, 그 목적에 부합하기 위하여 가능한 한 많은 나라를 임상시험에 포함시켜 국가 간, 시험기관 간에 경쟁적으로 피험자를 임상시험에 등록시키도록 계획되는 것이 일반화되고 있다.

한국을 신약개발을 위한 다국가다기관임상시험에 포함하고자 하는 목적은 회사마다 다를 수 있으나, 우리나라 입장에서 볼 때, 전세계적인 신약개발의 과정에 기여할 수 있다는 대의명분이 있고, 우리나라의 의료계가 새로운 신약에 대하여 다른 나라들과 같은 시점에서 경험을 얻을 수 있다는 장점이 있다. 또한 글로벌스탠다드에 의해 행하여지는 임상시험에 자주 참여하여 경험을 쌓음으로써 우리나라 임상시험의 기반과 임상시험 환경을 개선시키는 효과를 통해 우리나라 신약개발에 기여할 수 있다. 또한 시험자들이 임상시험의 수행, 결과 발표, 간행 등의 과정을 통하여 국제사회에 더 많이 노출될 수 있고, 마지막으로 외국자본을 유치한다는 경제적인 측면도 생각할 수 있겠다.

1998년 ICH E5 가이드라인이 ICH국가들에서 채택된 이후 그 영향이 비ICH회원국에까지 미치게 되었다. 우리나라도 외국에서 개발된 신약의 경우, 임상시험 단계에서 평가된 민족과 한국인 간의 민족적 차이(ethnic difference)가 약물의 유효성 및 안전성에 영향을 줄 수 있다는 점을 들어 외국개발신약의 평가에 가교시험제도를 도입하고 1999년 12월 12일자로 “의약품 등의 안전성·유효성심사에 관한 규정”을 개정하였다. 또한 신약허가를 신청할 경우 외국 임상자료 뿐 아니라 한국인을 대상으로 하는 임상시험을 실시하여 얻어진 가교자료 및 가교자료 설명서를 제출하도록 하였다. 그러나 다국가다기관임상시험이 의도하는 바, 필요한 수의 피험자를 빠른 시간 내에 여러 국가의 여러

기관에서 정해진 기간 내에 동시에 모집하고자 하는 것임을 고려해 볼 때, 나라 별로 제한된 수의 피험자가 배정되는 것이 일반 적인 추세이며, 이 숫자는 종종 한국인에서의 독립된 분석을 하기에 충분치 않다. 따라서, 비록 국내 신약허가 신청 전에 다국가 다기관 임상시험에 참여했다 하더라도 이 자료를 가교자료로 활용하는 경우는 거의 없었고, 또 이렇게 만들어진 한국인에서의 자료를 어떻게 가교자료로 활용할 것인가에 대한 논의도 거의 없었다고 할 수 있다. 결과적으로, 허가 전 하나의 이상의 다국가 임상시험에 참여하였더라도 가교자료를 생성하기 위한 별도의 임상시험을 한국인에서 실시하고 있는 실정이기도 하다.

현재의 “의약품등의안전성·유효성심사에관한규정”에 의하면 “임상시험례수는 의약품의 특성과 임상시험방법 등에 따라 통계학적으로 타당하게 결정되어야 하나 가교시험 등과 같이 임상시험 연구방법의 특이성이 인정되는 경우 임상시험의 목적에 맞게 합리적으로 시험례수를 정할 수 있다”고 되어 있고, 또 “그 자료의 평가는 해당적응증에 대하여 임상적 유의성이 있는 경우 이를 인정한다”고 되어 있다. 그러나 ‘합리적인 시험례수’나 ‘임상적 유의성’에 대하여 통계학적으로나 임상적으로 그 방법론이나 가능성에 대하여 임상시험을 계획하는 쪽과 승인하는 쪽 모두, 공통의 이해와 연구가 부족하였고 다국가 임상시험에서 얻어진 대부분의 한국인 자료는 국내신약허가에 이용되고 있지 않은 것이 현실이다.

그러나 비록 한국인소그룹분석에서 통계적 유의성을 확보하지 못한다 할지라도 다국가 임상시험을 통하여 한국인에서 만들어진 자료도 신약허가에 있어 귀중한 자료임에는 틀림이 없다. 또 이 자료가 가교자료로 활용되어 질 수 있다면, 많은 회사들이 다국가임상시험에 더욱 활발히 참여하고자 하는 동기를 부여할 수도 있을 것이다.

이에, 과연 다국가임상시험의 결과들을 분석하여

임상적 유의성을 증명하여 가교자료로 사용할 수 있는 방법이 있을지, 혹은 다국가임상시험을 가교자료를 생성하기 위한 시험으로 이용하기 위하여는 어떤 전제들이 필요할 것인지에 대하여 생각해 보는 것도 이 시점에 의미가 있을 것으로 생각된다.

Sarkar³⁾ 등은 “Matched Case-Control Method”를 이용하여 global clinical trial data를 새로운 인구집단에 가교하는 예를 보여 주었다. 이 방법은 새로운 인구집단의 피험자들이 “case”가 되고, global population에서 “matched control”을 선택하는 방법으로 대조군은 case와 유사한 기준시점 특징을 보여주는 피험자를 짝짓기알고리즘(matching algorithm)을 사용하여 선택하게 된다. 그런 다음 두 population간에 치료효과에 대한 차이가 있는지를 two-way ANOVA방법으로 test하였다.

Kawa⁴⁾ 등은 두 인구집단 간의 유사성을 입증하는 방법으로 생물학적동등성에 기초한 방법을 제시하였다. 이 방법은 각기 다른 두 인구 집단에서의 평균의 차이($\delta = \mu_1 - \mu_2$)의 절대값이 임상적으로 의미가 있는 차이(Δ) 보다 크지 않다는 가설을 입증하는 방법이다. 이 경우 Δ 값을 미리 결정하여야 하는데, 이것을 결정하기가 쉽지 않은 경우가 많다. 이 외에 저자들은 외국임상자료의 평균(μ_1)과 가교자료의 평균(μ_2)에 대한 two-sided $100(1-\alpha)$ 신뢰구간의 비를 구해 비교하는 방법과, 외국자료로부터 반복적으로 샘플을 취하여 μ_1 에 대한 신뢰구간을 계속 구한 다음 이들 신뢰구간이 μ_2 를 포함하는가를 보고 유사성을 판단하는 resampling method를 제안하기도 하였다.

다국가임상시험에서의 한국인 소그룹분석자료를 가교자료로 이용하는데 있어서 각국가별 경향을 Odds ratio등과 그 신뢰구간을 이용하여 임상시험 전체의 전반적인 경향과 비교해 볼 수 있을 것이다. 이 때 한국인에서의 소그룹분석결과가 전체적

인 경향에서 벗어나지 않으면 유사한 것으로 판단한다. 이 때, 국가별 피험자의 수가 대체로 작기 때문에 좀 더 관대한 알파와 베타를 수용 할 필요가 있겠다.

그 외에 한국인 자료의 피험자 수가 적어 통계적 유의성을 확보하지 못하는 점을 보완하기 위하여 한국인을 포함하는 여러 다국가 임상시험의 결과를 메타분석해볼 수도 있겠다. 이 때 메타분석에 포함되는 시험들은 동일한 결과변수를 가진 시험이어야 할 것이며, 각 피험자에 대한 개별자료에 접근이 가능한 경우에 더욱 바람직한 방법일 것으로 생각된다.

한국인을 포함하는 다국가임상시험의 수가 단일이거나 적어서 메타분석 등이 어려운 경우, 대안으로 크지 않은 수의 피험자를 대상으로 한 한국인에서의 추가적인 임상시험을 수행하는 것도 다국가 임상시험을 이용하는 한 방법이 될 수 있을 것이다.

마지막으로 다국가임상시험을 설계하는데 있어 가교에 필요한 다른 목표들을 추가 시키는 것이다. 예를 들면, population PK나 용량-반응시험 또는 genotyping등이다. 이러한 정보는 후에 가교를 하는데 중요한 정보를 제공할 수 있을 것이다.

이외에도 다국적시험을 이용하여 가교하는 방법에 대하여 많은 다른 제안들이 있을 것으로 생각된다. 그러나 이런 다양한 시도들을 하기 전, 몇 가지 해보고 싶은 질문이 있다. 첫째로, 이러한 전에 시도되지 않았던 이러한 방법 등을 통하여 가교자료를 생성하는데 대하여 신약허가를 신청하려는 신청자측과 자료를 검토하고 허가를 주는 관계당국 모두 과학적 타당성만 있다면 받아들일 준비가 되어 있는지, 또 이런 다양한 시도로 얻어진 자료를 검토하고 조언할 수 있는 필요한 전문성이 조직 내에 있는지 하는 것이다. 두 번째로 가교자

료를 만드는 쪽이나 검토하는 쪽 모두 통계적 유의성을 보여주지 않는 자료를 검토하고 결론을 내리는 일과 '임상적유의성'에 대한 판단에 대하여 어떤 자신감이 있는가 하는 것이다.

결론적으로, 다국가 임상시험에서 얻어진 한국인 자료를 가교목적으로 사용하는 데는 많은 다양한 접근이 가능할 것으로 생각된다. 그러나 현재 이러한 자료를 이용하는 방법 중 널리 받아들여지거나 합의된 방법은 아직 없으며, 우리나라의 다국가임상시험 참여 및 참여 가능성이 점차 증가함에 따라 이런 방법들을 개발하여야 한다는 필요성은 분명히 존재하고 있다.

다국적임상시험에 참여하고 그 자료를 가교에 사용하고자 생각하고있는 의뢰자들은 다국가시험을 계획하는 과정에서, 향후 얻어질 한국인에서의 자료를 어떤 외국 자료와 비교할 것인지(comparability), 또 이미 만들어진 또는 계획 중인 어떤 임상시험자료와 어떻게 결합하여 사용(combinability)할 수 있을 지에 대해 미리 생각해 보는 것이 좋겠다.

다국가다기관 임상시험 자료의 이용과 이들을 이용한 가교의 방법을 개발해 내고 적용하는데 임상시험의뢰자 뿐 아니라 관계당국, 학계가 함께 공

동의 노력을 기울일 수 있으면 하는 바람이다. 이러한 노력과 경험의 축적을 통하여 궁극적으로 가까운 장래에 '새로운 지역의 인구집단(population in the new region)'에 대한 좀 더 분명한 개념과 정책을 가지게 되기를 희망한다.

참 고 문 헌

1. Chaikin P, Durrleman S, et al. *Insourcing International Clinical Trials to Affiliates : A Business-Driven and Medically Sound Strategy*. *Drug Information Journal*, 2000;34:1293-301
2. Silva J. *Current Practical Issues in Phase III Clinical Trials*. *Drug Information Journal*, 1997;31:1155-6
3. Sarkar S, Ohashi Y, et al. *Bridging Data between Two Ethnic Populations. A New Application of Matched Case-control Methodology*. *Drug Information Journal*, 2002;36:349-56
4. Kawai N, Andoh M, et al. *Statistical Approaches to Accepting Foreign Clinical Data*. *Drug Information Journal*, 2000;34:1265-72