가교자료 생성을 위한 시험형태와 분석

서울대학교 의과대학/서울대학교병원 임상약리실¹,
울산대학교 의과대학 예방의학교실², 아산서울병원³

장인진¹, 이무송², 배균섭³

Study Design and Analysis for Creating Bridging Data

Jang In-Jin¹, Lee Moo-Song², Bae Kyun-Seop³

Seoul National University College of Medicine and Clinical Pharmacology Unit¹,
Department of Preventive Medicine, Ulsan University College of Medicine², Asan Medical Center³

가교(bridging)를 "유효성과 안전성의 증거를 새로운 인구집단(지역)으로 외삽(extrapolation) 하는 것"으로 정의 할 수 있을 것이다. 이를 위한 가능한 임상시험(가교자료 생성 시험 혹은 가교시험)의 형태는 각 임상시험 단계에 해당하는 단순한 형태, 즉 1 상의 약동학 임상시험, 2 상의 약력학 또는 dose-finding 시험, 3 상의 안전성/유효성 확증 시험, 4 상의 안전성 시험 등이 있을 수 있다. 반면 더 복잡한 복합적인 형태도 약물의 특성에 따라 필요할 수 있으며 그 예로써 1 상과 2 상 임상시험 혼합형태로 약동학 자료에 proof of concept (POC)을 위한 약력학 자료가 포함되는 형태나, 2, 3 상 혼합형태로 주로 약력학 지표를 검토하면서 작은 스케일의 확증시험으로 임상적인 무효능 가능성을 배제하는 것 등이 가능한 형태이다.

가교시험은 우선 1) 연구설계 즉 연구종점(endpoint), 연구기간, 용량, 용법, 대조군, 제외/포

함기준, 피험자 수 등이 유사한 것이 유리하고, 2) 기본적으로 적절한 수의 피험자로 검증력을 가져야 하며, 3) 자료의 질 보장이 되어야 한다는 것이 기본 조건일 것이다.

그러나 아직 연구설계에 관해서는 많은 부분에 논란이 있는 상황이다. 우선 안전성/유효성의 자료를 외삽하기 위해서는 가교시험을 통해 비교하려는 두 지역에서 약동학, 약력학, 용량-반응, 또는 안전성/유효성 중 어느 것 하나가 유사함을 증명해야 할 것이다. 그러기 위해서는 "유사함"에 대한 정의가 있어야 하며 이는 수학적/통계학적 유사성이 아닌 임상적인 즉 약물의 특성이나 적응증 등 상황에 따라 달리 적용될 수 있는 유사성이어야 한다.

가교의 조건으로 아무런 임상시험이 필요 없는 경우는

1. 예외인 경우; Orphan 약물, 사용이 시급한 약

교신저자 : 장인진

소 속 : 서울대학교 의과대학/서울대학교병원 임상약리실

주 소 : 서울시 종로구 연건동 28, 110-799

전 화 : (02) 740-8290 Fax : (02) 745-7996 E-mail : ijjang@snu.ac.kr

Diagram of Bridging (1)

2nd Kizatio-Harvard Symposium, 2001

Diagram of Bridging (2)

2nd Kizatio-Harvard Symposium, 2001

물, 위급하고 생명을 위협하는 경우에 쓰이는 약물, 진단약물, 국소작용약물

2. 용법 상 용량 조절이 필요한 약물(Titration Drug) 또는 개체간 변이가 인종간 변이 보다 큰 약물; 이 경우 아직은 가교시험을 면제하기에는 경험이 부족한 면이 있으며 초기 용량이 지역/인종 간에 다를 수 있다는 문제가 있을 수는 있을 것.
3. 치료안전역이 매우 넓고 약력학 특성이 flat한 경우(All-or-None 형태의 반응을 보이는 경우)
4. 잘 알려진 작용기전의 약물
5. 작용기전이나 화학적으로 유사한 약물의 허가/사용 경험이 많은 경우

를 생각할 수 있을 것이다. 그러나 첫째 경우를 제외하고는 아직 가교시험을 면제하기에는 어느 국가나 가교관련 허가의 경험이 부족하다고 할 수 있을 것이다.

위의 그림처럼 약동학자료를 기준으로 가교가 가능한 경우는 먼저 약동학 특성이 같으면 안전성/유효성이 유사할 것이란 가정이 필요하다. 이런 가정은 다음의 경우에 성립될 것이다. 1) 용량(농도)-반응의 관계가 잘 밝혀져 있다. 2) 두 지역 간에 용량-반응이 비슷하다는 증거가 있거나 아니면 다르다는 증거가 없다. 3) 외적요인(extrinsic

factor)이 유사하거나 약물이나 대상 질환의 특성 상 외적요인이 중요하지 않다.

약동학자료로 가교를 할 경우 유사성의 근거에 논란이 있을 수 있다. 즉 약동학 파라미터의 차이를 $\pm 30\%$ 로 볼 것인가 아니면 $\pm 50\%$ 혹은 $\pm 20\%$ 으로 기준을 정하느냐는 약력학적인 특성(flat or steep)이나 치료안전역, 대상질환의 심각성 등을 고려해야 할 것이다. 가장 이상적인 설계형태는 단회투여(혹은 반복투여), 이중맹검, 무작위배정, 위약대조, 증량 시험의 형태이다. 분석은 신뢰구간을 이용하거나 혼합모델(mixed effect model)을 이용하여 지역간 차이를 covariate로 분석할 수 있다.

위 그림은 약력학 자료를 유사성의 근거로 하는 가교 시험의 형태이다. 일본의 경우 약동학 자료는 기본으로 얻고 다음의 표와 같이 약력학 자료를 근거로 가교를 하는 경우가 가장 흔한 경우 였다.

이와 같이 2 상 임상시험 형태의 dose-finding 연구가 가장 이상적인 가교자료 생성시험의 형태라고 할 수 있다. 다른 형태의 2 상 임상시험은 용량-반응시험 또는 concentration-response(randomized concentration controlled trial, RCCT) 또는 약동-약력학 시험이다. 2 상 형태의 가교시험에 필요한 조건으로는 새로운 지역에서도 유사한 효능을 보일 가능성이 많고, 외적요인이 유사하며, 친숙한 약물군으로 약력학적인 종점(endpoint)도 충분히

표 1. 최근 일본에서 행해진 가교자료 생성시험

성분	디자인	피험자 수
fexofenadine	randomized placebo-controlled double-blind dose-finding study	310
oseltamivir	randomized placebo-controlled double-blind phase III study	316
anastrozole	randomized phase II study + clinical pharmacological study	환자 31, 정상인 48
sumatriptan	randomized placebo-controlled double-blind dose-finding study	274
zolmitriptan	randomized placebo-controlled double-blind dose-finding study	289
palivizumab	single arm open trial	31
oseltamivir dry-syrup	single arm open trial	71

개연성이 있고 약동학적인 자료도 충분해야 한다. 구체적으로는 위약을 포함한 3 용량군 이상으로 1) 교차시험, 2) forced titration, 3) optional titration, 4) parallel 군 시험이 가능하다. 이 중 어떤 것을 택할 것인가는 질병의 위중도 등을 고려해야 한다. (자세한 사항은 ICH dose-response 지침을 참고). 유사성의 분석은 약력학 지표를 구하여 신뢰구간을 비교하거나 혼합모델, 시뮬레이션을 이용한 비교 등으로 할 수 있다. 샘플의 크기를 줄이기 위해서 약물유전체 정보를 이용하거나 용량대신 농도곡선하면적을 이용하는 것, 약동학 변이가 큰 경우 RCCT를 이용하는 것, 등을 고려할 수 있다.

세번째로 비교임상시험을 이용한 가교시험이 있다. 이는 용량에 대한 확신이 없을 때, 가교 경험

이 없을 때, 내외적 요인의 차이가 있을 때, 약물이 생소한 군일 때 고려할 수 있다. 이 경우 외국의 큰 임상자료와 국내에서 행해진 작은 자료를 비교하게 되므로 자료의 분석에 있어 resampling을 이용하거나 hierachial 모델을 이용하는 것이 필요하다. 샘플의 크기는 Bayesian 방법, 약물유전체 정보의 이용, 집단약동학(약동-약력) 자료의 이용 등으로 줄일 수 있다.

아직 가교시험과 관련된 많은 문제들이 해결되어야 하며 그 중 일부가 위약 투여의 윤리적인 문제, 다국적 제약기업의 global 개발에 의한 문제들(중점 및 대조약의 차이, 다국적 임상시험에서 한 국가의 샘플 크기 문제) 등이 있다. 향후 가교시험의 수행과 허가의 경험을 축적하면서 많은 것들을 해결해야 할 것이다.

Diagram of Bridging (3)

참 고 자 료

1. Bridging strategies: extrapolating clinical data to new regions for drug development, The First Kitasato University-harvard School of Public Health Symposium.
2. Bridging strategies and pharmacogenomics: extrapolating clinical data to new regions for drug development and introduction of the new

- science and technologies, The 2nd Kitasato University-harvard School of Pubkic Health Symposium*
3. Advancing Global Drug Development Techniques : *Simultaneous, Worldwide Deve-lopment Strategies and pharmacogenomics, The 3rd Kitasato university-Harvard School of Public Health Symposium*
4. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, *Ich Har-monised Tripartite Guideline : Ethnic Factors in The Acceptability of Foreign Clinical Data*
5. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, *Ich Harmo-nised Tripartite Guideline : Dose-Response Information to Support Drug Registration*