

## 가교자료 생성을 위한 시험형태와 분석

장인진

Department of Pharmacology and Director of Clinical Pharmacology Unit,  
Seoul National University, College of Medicine and Hospital

가교자료는 새로운 인구집단에게 기존의 유효성과 안전성의 증거를 외삽(extrapolate)하기 위한 자료이다. ICH E5는 한 개의 임상시험을 통해 가교자료를 생성하는 것을 기본으로 하나 항상 이러한 가교자료 생성 임상시험이 필요한 것은 아니며 특히 외국자료에 대한 경험이 쌓이면 가교자료가 필요 없을 수 있다는 의미를 담고 있다.

반면 필요에 따라서는 3상 임상시험 형태의 확증적 임상시험을 요구할 수도 있다는 내용도 가지고 있다. 이러한 가교자료생성을 위한 임상시험 즉 가교시험은 비교하려는 외국의 임상시험과 유사하고, 적절한 피험자 수가 있어야 하며, 자료의 질이 확보되어야 한다. 이러한 가교시험의 형태는 1상 형태의 약동학/내약성 시험, 2상 형태의 약력학/약동력학 시험, 3상 형태의 유효성/안전성 시험, 4상 형태의 안전성 시험, 그리고 이들의 복합형태가 가능하다.

약동학 시험으로 유사성을 입증하여 약력학자료나 임상자료를 외삽할 수 있는 경우는 그 약물의 용량(또는 농도)-반응의 관계가 알려져 있고 또 두 지역간의 약력학적인 감수성 등의 차이가 없거나 적어도 있다는 증거가 없는 경우를 생각할 수 있다.

대개 외국의 1상 임상시험에서 얻어진 약동학 자료와 비교하게 되므로 병행투여군, 용량증량, 단회/반복 투여가 일반적이며 안전성 관찰을 객관적으로 하기 위해 위약군을 포함하여 이중맹검으로 수행하는 것이 바람직하다. 유사성의 기준은 약력학 특성 (flat or not, therapeutic index, 적응질환 등)에 따라  $\pm 20\% \sim \pm 50\%$ 로 또는 그 이상이나 이하로도 정할 수 있을 것이며 이 기준에 의해 약동학지표인 AUC, Cmax, 청소율, 반감기, 등의 비나 차이의 신뢰구간으로 유사성을 검증할 수 있다. 실제 자료를 이용할 경우 mixed effect modeling을 이용할 수도 있을 것이다.

약력학 자료로 유사성을 보여 유효성 안전성의 임상자료를 외삽하는 dose-finding, dose-response 형태의 연구가 일반적으로 가장 바람직한 가교자료 생성을 위한 연구이다. 이 경우 약력학 지표가 임상적인 의미가 있는 적절한 것이라야 한다. 일반적인 형태는 세 용량군과 위약군을 포함한 교차시험, forced titration, optional titration, 병행투여 등이다. 이들 각각의 연구형태는 질환의 위중함 여부에 따라서 그리고 질병이 안정적인지, 약효가 가역적인지 등의 여부에 따라 서로 장단점이 있으며 자세한 내용은 ICH E4에 기술되어 있다. 유사성의 검증은 약력학 파라메터인 Emax, ED50, EC50, 등의 비나 차이의 신뢰구간을 이용할 수 있으며 피험자의 수는 시뮬레이션을 이용해 구할 수 있다. 또 다른 방법으로는 각 지역간의 용량-반응 관계에서 구하여진 파라메터의 평균과 분산을 이용해 시뮬레이션을 통해 유사성을 증명할 수 있다.

가교목적으로 3상 형태의 확증적인 비교임상시험을 하는 경우는 용량에 대해 확신이 없는 경우, 가교의 경험이 제한된 지역, 내적 요인뿐 아니라 외적요인의 차이가 있는 경우, 약물이 새 지역에 전혀 새로운 경우 등으로 제한된다. 분석은 bootstrapping 등을 이용해 큰 자료 중 일부를 뽑아서 비교하는 경우, mixed effect, Bayesian 방법 등을 이용하여 수행할 수 있다.