

2×2 생물학적 동등성 시험 적정 피험자 수의 간단한 계산 방법

이영주^{1,2*} · 이홍재¹ · 김한결¹ · 오주희¹ · 신용준¹ · 김영지³ · 김상년³

¹경희대학교 약학대학, ²경희대학교 동서약학 연구소, ³(주)오리엔트파마시아
(2009년 4월 1일 접수 · 2009년 6월 8일 수정 · 2009년 6월 11일 승인)

One-step Sample Size Determination for 2×2 Bioequivalence Study

Young Joo Lee^{1,2*}, Hong Jae Yi¹, Han Gyu Kim¹, Ju Hee Oh¹, Yong Jun Shin¹, Young Gi Kim³ and Sang Nyun Kim³

¹College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

²Kyung Hee East-West Pharmaceutical Research Institute, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

³Orient Pharmacia Inc., Sandaewon-Dong, Jungwon-Ku, Sungnam-Si, Gyeonggi-Do 143-1, Korea

(Received April 1, 2009 · Revised June 8, 2009 · Accepted June 11, 2009)

ABSTRACT – There are several approaches to calculate a sample size for bioequivalence test. Among these approaches, sample sizes determination based on Schuirmann's two one-sided tests procedures has been used most popularly in case of 2×2 bioequivalence study. Here we proposed simple sample size table for conventional 2×2 bioequivalence test based on Schuirmann's two one-sided tests in accordance with Korean Guidelines for Bioequivalence Test. This table will allow researchers with a little statistical background to calculate the sample size for bioequivalence with easy process.

Key words – Bioequivalence, Sample size, Statistical power

생물학적동등성(생동성) 시험이란, 생동성 입증을 위하여 실시하는 생체내 시험의 하나로 주성분이 전신순환혈에 흡수되어 약효를 나타내는 의약품에 대하여 동일 주성분을 함유한 동일 투여경로의 두 제제가 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해 실시하는 시험을 말한다.¹⁾ 따라서 통계적으로 동등함을 입증하기 위해서는 적절한 피험자의 수가 항상 중요한 요인으로 작용하는데, 현재 식품의약품안전청 고시 제 2008-22호에 따르면 “시험예수는 적절한 통계 처리가 가능한 예수로서 주성분의 특성에 따라 적절히 가감하며, 최소 군당 12명 이상을 원칙으로 한다” 로만 규정되어 있다.¹⁾ 생동성 시험의 적절한 통계 처리가 가능한 피험자 수에 대해서는 Phillips 등이 Schuirmann's two one-sided tests²⁾에 기초한 이론³⁾을 발표한 이후, Diletti⁴⁾ 및 Hauschke⁵⁾ 등에 의해 계속 발전되어 왔다. 피험자 수는 우선 생동성의 인정범위(0.8~1.25), 유의수준(type I error), 대조약에 대한 시험약의 예측 편차, 생체이용률의 변동계수(Coefficient of variation)에 의해 결정되며⁶⁾ 이의 계산에는 Diletti⁴⁾과 Hauschke⁵⁾가 제시한 공식이 활용되어 왔으며, 이들 공식을 간략화한 표가 실무에 활용되어 왔다. 다만, 이들

방법은 모든 경우의 수를 포함하기 위하여 상당부분 간략화되어 발표되었기에 정작 국내 실정에 필요한 정확한 피험자 수의 계산에 활용하기에 불편한 점이 있으며, 정형화되어 있는 국내 규정에 비해 다소 복잡하게 구성되어 있다.

따라서 본 연구에서는 생동성 연구에 처음 입문한 사람들도 쉽게 피험자 수를 산출할 수 있는 국내 생동성 규정에 특화된 상세 피험자 수 계산표를 제시함을 목표로 하여 피험자 수 계산에서 가장 중요한 요소인 생체이용률의 변동계수로부터 최적 피험자 수 계산에 활용할 수 있는 방안을 보여주고자 하였다.

실험 방법

피험자 수 산출의 이론적 배경

현재 국내 생동성 규정에서 규정하고 있는 로그 변환에 따른 생동성 적절 피험자 수 산출에는 Diletti 등의 Schuirmann's two one-sided tests에 대한 이론적 배경^{2,4)}을 바탕으로 Hauschke 등이 발표한 공식이 자주 활용되고 있다.⁵⁾ 이 식은 다음과 같이 정의된다.

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)961-9256, E-mail : yj_lee@khu.ac.kr

$$n \geq (t_{\alpha, 2n-2} + t_{\beta/2, 2n-2})^2 \left(\frac{CV_w}{\ln 1.25} \right)^2, \text{ if } \theta = 1$$

$$n \geq (t_{\alpha, 2n-2} + t_{\beta, 2n-2})^2 \left(\frac{CV_w}{\ln 1.25 - \ln \theta} \right)^2, \text{ if } 1 < \theta < 1.25$$

$$n \geq (t_{\alpha, 2n-2} + t_{\beta, 2n-2})^2 \left(\frac{CV_w}{\ln 0.8 - \ln \theta} \right)^2, \text{ if } 0.8 < \theta < 1 \quad (1)$$

$t_{\alpha, v}$, the upper α percentile of the central t distribution with v degrees of freedom

CV_w , the within-subject coefficient of variation

n , the number of subjects per sequence

θ , the ratio of expected means $\theta = \exp(\mu_T)/\exp(\mu_R)$

따라서 이러한 이론적 근거하에 실제 생동성 시험에서는 $CV_w\%$ 에 대한 정보를 바탕으로 θ 를 추정치로 놓고 시험에 필요한 피험자수를 산출할 수 있다. 이 때 Hauschke 등이 제시한 표를 이용하는 것이 간편하나 이 표의 경우, 제시하고 있는 $CV_w\%$ 에 대한 정보가 한정적이라 그간 사용에 다소 불편함이 있어 왔다. 따라서 본 연구에서는 Hauschke의 표를 변형시켜 국내규정에 부합하지 않는 부분은 삭제하여 국내규정에 부합하는 수정 피험자수 산출표를 작성하여 국내 연구자의 편의를 도모하고자 하였다. 특히 Hauschke의 표에서 $CV_w\%$ 의 최대 한계가 30%였으나, 최근 고변동약물이 증가하는 추세를 반영하여 $CV_w\%$ 를 최대 80%까지 확장하여 고변동약물에도 적용가능한 표를 작성하였으며, 국내 현실에 맞게 power를 0.8로 고정하여 표의 해석이 간단히 이루어 질 수 있도록 하였다.

결 과

표의 구성

국내에서 일반적으로 power를 0.8로 규정하는 현실을 반영하여, 수치표의 power는 0.8로 고정하였으며, θ 는 0.9, 0.95, 1, 1.05 및 1.1과 같이 5단계로 구분하여 각 제제의 상황에 맞게 선택할 수 있게 하였다. 특히 $CV_w\%$ 를 10~80%까지 포함하게 폭넓게 구성하여 다양한 실험조건에 모두 부합 할 수 있게 하였으며 아울러 고변동약물에⁷⁾ 대한 예측 정확도를 높이고자, $CV_w\%$ 가 20~50%에 해당하는 영역은 매 1% 마다 정확한 피험자 수가 산출될 수 있도록 구성하였다.

계산실례

계산실례로서 $CV_w\%$ 가 20이고 θ 를 0으로, power를 0.8로 간주할 때 실제 피험자수의 경우 Table I에서 총 피험자

Table I—Total sample sizes needed for bioequivalence test according to the guideline of Korea Food & Drug Administration (2x2 multiplicative model at the power of 0.8)

$CV_w\%$	θ				
	0.9	0.95	1	1.05	1.1
10	12	8	6	8	10
12	16	8	8	8	14
14	20	12	10	10	18
16	26	14	12	14	22
18	30	16	14	16	26
20	38	20	16	18	32
21	40	22	18	20	36
22	44	22	18	22	38
23	48	24	20	24	42
24	52	26	22	26	44
25	56	28	24	28	48
26	60	30	24	30	52
27	66	32	26	32	56
28	70	34	28	34	60
29	74	38	30	36	64
30	80	40	32	38	68
31	84	42	34	40	72
32	90	44	36	44	76
33	94	46	38	46	80
34	100	50	40	48	86
35	106	52	42	50	90
36	110	54	44	54	94
37	116	58	46	56	100
38	122	60	48	60	104
39	128	64	52	62	110
40	134	66	54	64	114
41	140	70	56	68	120
42	148	72	58	70	126
43	154	76	60	74	130
44	160	78	64	76	136
45	166	82	66	80	142
46	174	84	68	82	148
47	180	88	72	86	154
48	188	92	74	90	160
49	194	94	76	92	166
50	202	98	80	96	172
52	216	106	84	102	184
54	230	112	90	110	196
56	246	120	96	116	208
58	260	126	102	124	222
60	276	134	108	132	236
65	316	154	124	150	270
70	358	174	140	170	304
75	400	194	156	190	340
80	444	214	172	210	376

수로서 16명으로 산출되며, CV_w%가 30, 40으로 증가하면, 총피험자수가 32명, 54명으로 증가하게 된다. 아울러 θ 를 0.95 또는 1.05로 간주하면 총 피험자 수는 CV_w%가 20, 30, 40일 경우 각각 20, 40, 66명으로 적정 피험자 수가 계산된다.

결 론

적정 피험자 수는 생동성 시험의 성패를 좌우하는 요소이자 생동성 시험의 비용 및 난이도를 결정짓는 중요한 요인이다. 본 연구에서 제시한 확장된 피험자 수 계산표는 2×2 교차 시험모델에 따라 실시하는 생동성 시험의 적정피험자 수 산출에 효과적으로 이용될 수 있으며, 고가의 전문 통계프로그램의 도움 없이, 통계학적 이론에 익숙하지 않은 연구자도 쉽게 계산이 가능할 수 있게 하였다. 특히 고변동 약물의 경우에도 적용이 가능하도록 하였다. 앞으로 국내의 많은 연구자들에 의해 이 확장 피험자 수 계산표가 제제간의 생동성 시험에 활용되어, 신속하고 정확한 시험진행에 이바지 할 수 있게 되기를 기대한다.

감사의 말씀

이 연구는 서울시 산학연 협력사업 및 식품의약품안전본

부 연구사업(06072의안유154)에 의해 지원되었다. 이에 감사 드린다.

참고문헌

- 1) 식품의약품안전청, *식품의약품안전청 고시 제 2008-22호 생물학적 동등성 시험기준* (2008).
- 2) D.J. Schuirmann, A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **15**, 657-680 (1987).
- 3) K.F. Phillips, Power of the two one-sided tests procedure in bioequivalence, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **18**, 137-144 (1990).
- 4) E. Diletti, D. Hauschke and V.W. Steinijans, Sample size determination: extended tables for the multiplicative model and bioequivalence ranges of 0.9 to 1.11 and 0.7 to 1.43, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **30**, 287-290 (1992).
- 5) D. Hauschke, V.W. Steinijans, E. Diletti and M. Burke, Sample size determination for bioequivalence assessment using a multiplicative model, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **20**, 557-561 (1992).
- 6) C.F.P.M. Products, *Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*, EMEA London (1991).
- 7) S.H. Haidar, B. Davit, M.L. Chen, D. Conner, L. Lee, Q.H. Li, R. Lionberger, F. Makhoulouf, D. Patel, D.J. Schuirmann and L.X Yu, Bioequivalence approaches for highly variable drugs and drug products, *Pharm. Res.*, **25**, 237-241 (2008).