

제 6차 임상약리학회 추계학술대회

신약의 안전성을 평가하기 위한 연구대상의 적정규모 - The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety -

서울대학교 의과대학 예방의학교실

안 윤 옥

신약개발과정은 그 전부가 안전성과 약효를 평가하는 일이라고 할 수 있다. 전임상 연구와 임상시험에서의 목표가 단계에 따라 다소 차이는 있으나 결국은 안전성과 약효를 평가하는 것에 귀착한다. 안전성과 약효의 평가는 그 대부분의 경우, 특히 임상시험에서는 동시에 이루어진다. 그러나 장기복용을 하게 되는 약물(이들은 대부분이 생명에 위협적이지 않는 질병에 대한 약물로서 보통 6개월이상 복용하는 경우이고 예를 들면 항고혈압제, 소염진통제, 항궤양제, 항정신성 약물 등이다)에서는 '원치않는 약물반응(Adverse Drug Events, ADE)'이 늦게 나타날 수도 있고 또는 시간이 경과하면서 그 빈도나 심각도가 높아질 수도 있어 안전성을 평가하는 일이 약효평가와 동시에 행할 수 없는 경우가 있다.

6개월이상 장기복용하는 약물의 안전성을 평가하기 위하여 연구대상자의 규모와 연구관찰기간은 얼마가 되어야 할 것인가? 이에 대한 답을 얻기 위하여는 먼저 전제하여야 하는 가정과 조건이 요구된다. 예를 들면, 아주 드물게 일어나는 ADE까지를 모두 알아내고자 하는 것인지 아니면 일정수준 이상의 빈도로 나타나는 ADE만을 대상으로 할 것인지를 정하여야 하며, 또한 나타나는 시기에 대하여도 언제까지로 할 것인지를 정하여야 한다. 이러한 전제사항들을 정함에 있어 이론적 내지는 객관적 기준이나 방법은 있을 수 없고, 단지 관련자들의 합의(Consensus)에 의존할 수 밖에 없다. 일반적으로 ADE의 발현율이 1000명에서 1명이하인 경우를 희귀한 것으로 간주하여 그러한 ADE는 무시해도 괜찮다고 인정하고 있다. 그러나 ICH에서는 신약개발과정에서 이 기준을 채택하고 있지 않다. 처음 3~6개월이내에 약 1% 이상의 빈도로 나타나는 ADE를 대상으로 하자고 합의하고 있다.

통계적인 관점에서 볼 때 발현빈도의 95% 신뢰구간의 상한치가 연구대상자의 1명미만이 되도록 하는 최소의 적정규모는 3N이 된다. 바꾸어 말하면 3N의 연구대상자중 한명에서도 나타나지 않았다면 이는 95% 신뢰구간의 상한치가 1/N이 되지 않는다는 것이다. 요컨대, ICH에서는 6개월 동안의 투여기간으로 300~600명을 적정규모로 산정하고 있다.

투여후 늦게 나타나는 ADE의 가능성이 있다던가 또는 투여기간에 따라 그 발생빈도가 증가하거나 정도가 심해질 수 있는 경우에는 투여관찰기간을 늘리거나 규모를 확대하기도 한다. 이러한 예외적인 상황을 예측하는 경우는 전임상동물실험연구 자료, 유사약물 연구에서의 자료, 역동학적 자료 등등에서 그 근거를 찾게 된다.