

# 한국에서의 가교를 위한 pioglitazone의 AUC - 효과 모델링과 임상시험 시뮬레이션

배균섭<sup>1</sup>, 장우의<sup>2</sup>, 안종호<sup>2</sup>, 정범준<sup>2</sup>, 장인진<sup>3,4</sup>, 신상구<sup>3,4</sup>

서울아산병원 임상연구지원센터<sup>1</sup>, 한국 릴리주<sup>2</sup>, 서울대학교 의과대학 약리학교실<sup>3</sup>, 서울대학교병원 임상시험센터<sup>4</sup>

## 배경 및 목적

Pioglitazone은 thiazolidinedione계열의 당뇨병 치료제로서 세포핵 내의 peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ )에 결합하여 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 한국인에서의 pioglitazone의 약동학적 특성을 알아보기 위한 임상시험이 서울대학교병원 임상시험센터에서 이루어졌고, 그 결과를 바탕으로 서양 백인에서의 결과를 비교하게 되었다.

## 방법

동일한 제형으로 미국에서 수행된 임상시험을 이용하여 AUC-효과(Effect) 모형을 세운 후에 한국인에서의 약동학 결과를 대입하여 한국인에서의 약력학 결과를 유추하기로 하였다. 효과는 실제 제 3상 임상시험에서 사용한 주 평가 변수(Primary endpoint)이자 대리 표지자(surrogate endpoint)인 6개월 치료후의 Fasting Plasma Glucose(FPG) 감소 정도로 설정하였다. NONMEM에서 산출한 약동학 파라미터들의 전형적 수치(typical value)와 그들의 개체간 변이(interindividual variability), 효과의 잔여 변이(residual variability)를 이용하여 Trial Simulator에서 약물 모형(drug model)을 구축하였고 1일 1회, 6개월간 투약하는 제 3상 임상시험을 시뮬레이션하여 그 효과를 추정하였다. 결과의 신뢰도를 입증하기 위해 미국인에서의 예상결과도 함께 구하였다.

## 결과

실제 약동학 시험 결과 한국인에서의 혈중농도는 서양 백인에 비해 높았으며, NONMEM으로 분석한 결과 한국인의 전형적 청소율(typical value of clearance)은 서양 백인에 비하여 40% 감소되어 있었다. 임상시험 시뮬레이션 결과 한국인에서 15, 30mg후 나타나는 약동학적 결과는 서양 백인에서의 30, 45mg과 유사하였다. 서양 백인을 대상으로 한 임상시험에서는 AUC-효과 모형은 Emax 모형으로 선정되었다. 제 3상 임상시험결과 효과는 한국인에서 15mg/일 투여시 6개월 후에는 FPG가 약 35.7mg/dL 정도 감소하며, 이는 서양 백인에서는 30mg/일 투약시 37.7 mg/dL 감소하는 것과 유사하였다. 한국인에서 30mg/일 투약시 55.3mg/dL정도 FPG가 감소할 것으로 추정되었는데, 이는 서양 백인에서 45mg/일 투약시 48.8mg/dL정도 감소하는 것과 역시 유사하였다. 서양 백인에서의 예측효과는 실제 임상시험 결과와도

유사하였으므로 임상시험 모형 및 시뮬레이션 결과에 신뢰성이 있다고 할 수 있다.

### 결론

어떤 약물의 약동-약력 관계가 잘 정립되어 있고, 한국인에서는 약동학 자료만 있는 경우 약동-약력 모델링 및 임상시험 시뮬레이션을 통하여 한국인에서의 제 3상 임상시험 결과를 충분히 예측할 수 있으며, 이를 신약의 시판허가 결정에도 중요하게 사용될 수 있음을 보여주었다.