S-I-02

가교자료 평가에 필요한 통계

배 균 섭

울산대학교 의과대학 서울아산병원 임상약리학과

서 론

신약 허가에 안전성/유효성 심의는 필수적이다. 안전성/유효성 심의자료가 허가신청 국가에서 만들어진 자료라면 가장 좋을 것이나, 그렇지 않은 경우도 많다. 최근 들어 국내에서도 많은 다국가 임상시험이 시행되고 있지만, 아직 외국에서 만들어진 자료가 주종을 이루며 가교자료가 부족한 경우가 많다. 가교자료는 외국에서 생성한 가교자료일 수도 있고, 다국가 임상시험과정에서 만들어진 자료일 수도 있고, 국내에서 가교목적으로 시행한 가교시험의 자료일 수도 있다. 이를 평가하려면 통계적 고려가 필요한데 이에 대한 통계학자들간의 통일된 의견이 있는 것도 아닌 현실에서 이를 간략히 고찰해보고자 한다.

가교자료란 외국에서의 안전성/유효성 자료를 우리나라 허가 심사자료로도 인정할 만한가를 결정하는 자료이다. 또한 이제까지 ICH-E5 지침에 따라, 민족(ethnicity)간의 유사성(similarity)를 보이고자 하는 자료로 생각되어 왔다. 가료를 위해서는 약동학 자료, 약동-약력(용량-반응)자료, 확증시험자료 등이 있으며, 여러 가지 조건에 따라 적절한 것을 골라 시행해야 한다. 해당자료가 유사하지 않아도, 용량변경을 통해서 허가된 사례들이 있다.

신약이 허가 받으려면 안전하고(safety), 최적 용량/용법(optimum dosing)이 알려져 있으며, 위약이나 기존치료보다 우수하거나, 기존치료에 비해 비열등하여야 한다. 외국에서 의학적으로 유효하다고 입증된 의약품이 국내에서 효과가 없을 확률은 거의 0에 가깝다. 즉, 민족간에 문제가 될 수 있는 것은 안전성/유효성 자체의 문제라기 보다는 용량의 문제인 경우가 대부분이다. 일부 항고혈압제의 경우 흑인과 백인 사이에 유효성이 다르다는 보고가 최근에 나왔지만, 민족이나 인종이 다르다는 이유로 안전성이나 유효성이 다른 것은 드문 현상이며 학술적 연구의 대상이다. 반면에 그간의 경험으로 볼 때 최적 용량은 민족간에 다른 경우가 흔히 있으며, 약동학적 특성이 다를 확률은 더 높은 것으로 보인다. 따라서, 가교는 새 집단에서의 최적 용량을 결정하는 약동-약력 자료의 심의에 중점을 두어야 한다. 최근의 ICH E5 지침 Q&A에서도 조기에 여러 지역에서 충분한 피험자 수로 임상시험을 진행하고, 각 지역에서도 독립적으로 유효성(안전성 언급 없음)을 입증하거나, 용량-반응관계의 유사성을 보이도록 권하고 있다.

본 론

어떤 형태의 가료자료든지 통계에서 볼 때 공통점은 숫자들로 이루어졌다는 것이며, 한 민족에서 나온 숫자들과 다른 민족에 나온 숫자들이 비교대상이다. 이러한 숫자들은 가교자료의 형태에 따라서 약동학 자료(AUC, Cmax, t1/2b, MRT), 약력학(용량-반응) 자료(Emax, EC50, ED50), 유효성 자료(생존시간, 치료성공율, 연속형 측정, 순서형 측정)일 수도 있다.

이 경우 독립(설명)변수는 민족이고 종속변수는 위 측정치들의 분포 특성을 나타내는 어떤 수이다. 분포의 특성에 대표적인 것은 중심의 위치(location)를 나타내는 수들(mean, median)과 퍼진 정도(dispersion)를 나타내는 수들(variance, SD, CV, range)이 있다. 이러한 것들이 두 집단간에 유사한가를 보이는 것인데, 가설 검정(hypothesis test)보다는 신뢰구간 추정(interval estimation)이 중심이 되어야 한다. 이 중 가장 기본적인 것은 평균의 차이에 대한 90% 신뢰구간이다. 혹은 비율에 대한 90% 신뢰구간을 제시하기도 한다. 반면에 dispersion에 대한 평가는 아직 미흡한 실정이다.

가교자료의 독립변수는 범주형이며 1개의 요인(factor)에 2~3개의 수준(level)인 경우가 대부분이지만, 종속변수는 매우 다양하므로 가교자료 평가에도 다양한 통계기법이 사용될 수 있다. 평균의 비교를 위한 분산분석, 비율/분율의 비교, 순서형 자료의 비교, 생존시간 같은 자료의 비교, 반복측정자료의 비교 등이다. 이를 위해서 가장 많이 사용되는 분포는 t-분포, F-분포, 카이제곱분포, 지수분포 등이다. 분포에 대한 검정결과가 만족스럽지 않은 경우에는 비모수적 방법이 더 바람직할 수 있다. 특히 outlier나 influential point가 있는 경우에는 비모수적 방법이 추천된다. 반복측정자료의 경우에는 혼합효과모형이나 집단 약동-약력 모델링을 사용하는 경우도 있다.

기존의 용량-반응 자료를 두 집단간에 비교하는 경우도 있지만, 새로운 용량-반응 연구를 설계한다면, CRM (continual reassessment method), EWOC (escalation with overdose control)등의 기법을 고려하는 것도 바람직하다. 이러한 설계는 기존 종양치료제의 용량 탐색 시험(제2상 시험)에 활용되어 왔는데, 대상자가 많지 않은 다른 치료제의 경우에도 유용할 것으로 보인다.

향후 기대되는 기법으로는 베이지안 통계방법들이다(CRM도 원래는 베이지안 통계이었으나 현재는 변형된 것을 더 많이 사용하고 있다). 기존의 통계 방법은 이전 외국 자료에 대한 정보를 무시하고 검정을 하는 것이다(또한 검정보다는 추정이 바람직하다). 베이지안에서는 사후확률(posterior)은 우도(likelihood)와 사전확률(prior)의 곱에 비례하는데, 가교의 경우에는 이 사전확률에 바로 외국자료이며 이에 대한 정보가 매우 많다는 것이다. 사전확률에 대한 정보가 전혀 없는 경우에 noninformative prior를 주면 기존 통계와 동일한 수식으로 단순화된다. 가교자료의 심의의 중심은 우리나라에서 이 약이 외국에서와 유사할 결과를 보일 가능성이 충분히 높은가를 판단하는 것이다. 따라서, 기존 외국자료에 의한 확률(prior)과 가교자료에 의한 우도(likelihood)를 곱해서, 새로운 지역에서의 확률(posterior)을 구하고, 이것이 합당한 기준(약품마다 다름)을 넘으면 허가로 이어질 수 있어야 한다는 것이다. 베이지안 방법의 단점은 수식이 복잡하여 해석적 해(analytical solution)가 없는 경우가 다수이며, Monte Carlo simulation과 같은 intensive computation 방법을 동원할 수밖에 없다는 것이다.

결 론

가교자료 평가를 위해서는 통계만 독립적으로 생각할 수 없으며, 통계가 모든 판단의 가장 우

위에 있는 것도 아니다. 가교 자료 평가를 포함한 신약의 허가는 하나의 결정이며 기술적으로 통일되어 어느 정부나 동일한 결론에 도달하는 것은 아니다(judgment rather than a technical one). 하지만, 신약허가에서의 통계는 미술에서의 데생에 비유할 수 있다. 피카소, 고흐의 작품을 보면 사실적 소묘와는 거리가 멀다. 하지만, 이런 예술가들이 이렇게 되기에는 튼튼한 그것도 놀라울 정도의 사실적 소묘 실력이 뒷받침되었다. 이와 같이 통계의 개념은 가교자료 평가에 필수적이고, 매우 중요하지만, 통계분석 및 검토 결과가 신약허가 의사결정의 종점이 아니며, 통계가 가진 한계를 알면서 현명히 활용할 수 있어야 한다. 통계숫자는 거짓말을 하지 않지만, 사람은 그것의 사회적/임상적 의미를 잘못 해석할 여지가 충분히 있기 때문이다.

◈ Kyun-Seop Bae ◈

서울시 송파구 풍납2동 388-1, 138-736 울산대학교 의과대학 임상약리학교실, 서울아산병원 임상약리학과 임상연구센터
Tel: 02-3010-4611, **Fax:** 02-3010-4623, **E-mail:** ksbae@amc.seoul.kr

역할 및 책임

연구자로서 제1상~3상 임상시험 수행
임상시험 계획서 및 보고서 작성(임상시험 설계/자료처리/관리/분석) 자문
약물 동력학(Pharmacokinetic/dynamic), 임상시험 모델링 및 시뮬레이션
서울아산병원 임상연구심사위원회(AMC IRB) 위원으로서 임상연구 심사

학업경력

1994. 2 서울대학교의과대학 졸업(의학사)
2000. 2 서울대학교의과대학 대학원 졸업(의학석사, 임상약리학)
2002. 8 서울대학교의과대학 대학원 졸업(의학박사, 임상약리학)

직업경력

1994. 3~1995. 2 서울대학교병원 인턴
1995. 5~1998. 4 경기도청 보건기획단 공중보건의사
1998. 6~1999. 2 서울대학교 의과대학 약리학교실 조교
1999. 3~2002. 5 서울대학교병원 임상약리실 연수의사
2002. 6~2004. 8 울산의대 서울아산병원 임상연구센터 임상강사
2004. 9~현재 울산의대 서울아산병원 임상약리학과 조교수

학회활동

1994. 3~현재	대한의사협회	회원
2000. 2~2001. 12		정보위원회 위원
2001. 9~현재		국민의학지식 향상위원회 모니터링분과 위원
2004. 1~현재		약사위원회 간사
1998. 3~현재	대한약리학회	회원
1997. 12~현재	대한임상약리학회	회원
2003. 10~현재		정보이사
2004. 6~현재		학회 학술지 편집위원
2006. 9~현재	미국임상약리학회(ASCPT)	정회원