

생물학적 동등성 시험의 추가시험에 대한 통계적 고찰

박상규^{1,a}, 남봉현^b, 정윤노^c, 이재영^d, 정규진^e

^a중앙대학교 수학과통계학부, ^b식품의약품안전청 통상통계담당관
^c미국 노스캐롤라이나 대학 생물통계학과, ^d삼성전자 DS부문 경영혁신팀
^e한남대학교 비즈니스 통계학과

요약

제제간의 생물학적 동등성을 입증하는데 실패했을 때 추가시험을 허용하는 새로운 생물학적 동등성 시험기준이 2008년 7월부터 시행하게 되었다. 추가시험의 의미나 시험기준에서 제시하는 절차를 살펴보고 추가시험의 통계학적 의미를 고찰한다. 또한 사례를 통해 추가시험을 고려할 경우 어떤 점에 유의하여야 성공할 수 있을 것인가 논의한다.

주요용어: 생물학적 동등성, 생체이용률, 일관성, 추가시험.

1. 서론

오리지널 의약품의 특허가 만료되면 약효가 동등한 저가의 복제 의약품이 시장에 진입하게 된다. 이때 복제 의약품이 승인되기 위해 오리지널 의약품과 약효가 동등하다는 것을 입증하기 위해 생물학적 동등성(이하 생동성) 시험을 수행하게 된다. 생동성시험이란 제제학적으로 동등한 두 제제의 생동성 입증에 위한 생체 내 시험으로, 두 제제의 생체이용률(bioavailability)을 통계학적으로 비교하는 시험이다. 즉, 두 제제를 각각 복용하고 얻은 생체이용률의 중요지표(예, 혈중농도-시간곡선하면적 AUC, 최고혈중농도 C_{max} 등)들을 통계학적으로 비교하는 실험이다.

국민 건강과 의료 품질을 유지하는데 품질 좋은 복제 의약품을 관리하는 것은 매우 중요하기 때문에 식품의약품안전청은 생동성시험 기준을 고시, 관리하고 있다. 생동성시험 기준은 1988년 10월 28일 국립보건안전연구원 고시 제 1988-1호로 처음 제정된 이래로 1990년 제 1차 개정부터 2007년 9월 식품의약품안전청 고시 제 2007-65호까지 지속적으로 개정 고시되어왔다. 고시된 생동성 시험기준 제 2007-65호의 특징은 일본과 캐나다에서 허용하고 있는 추가시험(add-on test)을 추가한 것이라 할 수 있고, 실제 캐나다 기준을 그대로 사용하고 있다. 하지만 캐나다 규정 (Canada Department of Health, 1992)에서는 추가시험에 대한 통계적 추론 과정에 대한 언급을 생략한 채 SAS GLM 프로시저를 통해 결과 해석 방향만 제시하고 있어 이를 처음 적용하는 한국의 경우 생동성을 연구하는 약제학자 혹은 생물통계학자들의 통계적 모형을 통한 구체적인 추론 과정의 논의가 필요한 실정이다.

본 연구에서는 개정 고시된 부분 중 한 번의 추가시험을 허용한 현 시험기준절차를 알아보고, 사례를 통해 개정된 기준의 통계적 의미를 논해 보고자 한다.

2. 생동성 통계 모형

생동성시험 기준에 따르면 반감기가 긴 의약품을 제외하고는 표 1과 같은 표준적인 2×2 교차 실험

본 연구는 2008년도 식품의약품안전청 용역연구개발사업의 연구비 지원(08182유해물494)에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

¹ 교신저자: (156-756) 서울특별시 동작구 흑석동 221, 중앙대학교 수학과통계학부, 교수. E-mail: spark@cau.ac.kr

표 1: 2×2 교차 설계

		기간	
		1	2
순서	1	R	T
	2	T	R

계를 원칙으로 하고 있다. 여기서 R 은 대조제제, T 는 시험제제를 나타내는데 생동성시험에서는 보통 오리지널 의약품을 대조제제, 복제 의약품을 시험제제라 부른다.

일반적으로 생동성시험 기준에서 유효성분 반감기의 최소한 5배 이상 휴약기간을 두는 것으로 제안하고 있기 때문에 표 1과 같은 2×2 교차설계법을 통한 생동성 통계 모형은 다음과 같이 표현할 수 있다 (Chow와 Liu 2008).

$$y_{jkl} = \mu + g_j + S_{l(j)} + p_k + \pi_{jk} + \epsilon_{jkl} \quad (2.1)$$

$$S_{l(j)} \sim iid N(0, \sigma_s^2), \quad \epsilon_{jkl} \sim iid N(0, \sigma_\epsilon^2), \quad l = 1, \dots, n_{1j}, j, k = 1, 2$$

여기서 y_{jkl} 는 j -번째 순서에 k -번째 기간에 jk -번째 제제를 투여한 l -번째 피험자에서 얻은 AUC 혹은 C_{max} 등을 로그 변환된 생체이용률값을 의미하며, μ 는 전체평균을 나타내고, g_j 는 j -번째 순서효과, p_k 는 k -번째 기간효과, π_{jk} 은 jk -번째 제제 효과(즉, 11, 22는 R , 12, 21은 T)이며 식 (2.2)의 조건을 만족하고 다음과 같은 값을 갖는다.

$$\sum_{j=1}^2 g_j = 0, \quad \sum_{k=1}^2 p_k = 0, \quad \sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^2 \pi_{jk} = 0, \quad \pi_{jk} = \begin{cases} \pi_R, & (j, k) = (1, 1), (2, 2), \\ \pi_T, & (j, k) = (1, 2), (2, 1). \end{cases} \quad (2.2)$$

또한 n_{1j} 는 j -번째 순서집단에 배정된 피험자 수이고, $S_{l(j)}$ 는 j -번째 순서집단에 투입된 l -번째 피험자에게 관측되는 피험자의 변동성을 의미하는 확률변수이고, ϵ_{jkl} 는 j -번째 순서에 k -번째 기간에 l -번째 피험자에게 관측되는 제제의 변동성을 의미하는 확률변수이다. $S_{l(j)}$ 와 ϵ_{jkl} 는 통계적으로 서로 독립을 가정하고, $S_{l(j)}$ 의 분산 σ_s^2 는 피험자에 의한 변동, ϵ_{jkl} 의 분산 σ_ϵ^2 는 제제에 의한 변동을 의미한다. 제제에 의한 변동이 피험자가 시험제제(T)나 대조제제(R)를 복용할 때 구분 없이 σ_ϵ^2 으로 가정되는 의미는 두 제제 간에 차이로 인해 발생하는 변동성의 차이는 없음을 가정하고, 피험자에 의한 변동이 순서집단에 구분 없이 σ_s^2 으로 가정되는 의미는 두 순서집단 간에 차이로 발생하는 피험자 변동성의 차이가 없음을 가정한다는 의미이다.

표 1과 같은 2×2 교차설계법을 통해 생동성시험을 수행한 후 통계 모형 (2.1)을 통해 제제간의 생동성을 평가할 수 있다. 모형 (2.1)에 해당되는 분산분석표는 다음과 같이 얻어진다.

총변동 SST는 피험자 간 변동(Variation due to between subjects) $SS_{Between}$ 과 피험자 내 변동(Variation due to within subjects) SS_{Within} 로 분해된다.

$$\sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^2 \sum_{l=1}^{n_{1j}} (y_{jkl} - \bar{y}_{...})^2 = \sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^2 \sum_{l=1}^{n_{1j}} (y_{jkl} - \bar{y}_{j\cdot l})^2 + 2 \sum_{j=1}^2 \sum_{l=1}^{n_{1j}} (\bar{y}_{j\cdot l} - \bar{y}_{...})^2.$$

피험자 간 변동 $SS_{Between}$ 은 추가로 순서효과에 의한 변동(Sequence effect variation) SS_{Seq} 과 피험자 간 잔차(Inter-subject residual) SS_{Inter} 로 분해될 수 있고, 피험자내의 변동 SS_{Within} 은 다시 기간효과에 의한 변동(Period effect variation) SS_{Period} , 제제효과에 의한 변동(Drug effect variation) SS_{Drug} , 제제에 따른 피험자 내 잔차(Intra-subject residual) SS_{Intra} 로 분해할 수 있다.

표 2: 생동성 통계 모형 (2.1)에서의 분산분석표

요인	자유도	제곱합	$E(\text{평균제곱합})$
피험자 간 변동			
순서효과	1	SS_{Seq}	$\frac{2n_{11}n_{12}}{n_{11} + n_{12}}(g_1 - g_2)^2 + 2\sigma_s^2 + \sigma_\epsilon^2$
피험자 간 잔차	$n_{11} + n_{12} - 2$	SS_{Inter}	$2\sigma_s^2 + \sigma_\epsilon^2$
피험자 내 변동			
제제효과	1	SS_{Drug}	$\frac{2n_{11}n_{12}}{n_{11} + n_{12}}(\pi_T - \pi_R)^2 + \sigma_\epsilon^2$
기간효과	1	SS_{Period}	$\frac{2n_{11}n_{12}}{n_{11} + n_{12}}(p_2 - p_1)^2 + \sigma_\epsilon^2$
피험자 내 잔차	$n_{11} + n_{12} - 2$	SS_{Intra}	σ_ϵ^2
총변동	$2(n_{11} + n_{12}) - 1$		

피험자 간 변동에서 순서효과에 의한 변동 SS_{Seq} 과 피험자 간 잔차 SS_{Inter} 는 다음과 같이 계산한다.

$$SS_{Seq} = \frac{2n_{11}n_{12}}{n_{11} + n_{12}} \left\{ \frac{1}{2}(\bar{y}_{21\cdot} - \bar{y}_{11\cdot} - \bar{y}_{12\cdot} + \bar{y}_{22\cdot}) \right\}^2,$$

$$SS_{Inter} = \sum_{j=1}^2 \sum_{l=1}^{n_{1j}} 2\bar{y}_{j\cdot l}^2 - \sum_{j=1}^2 2n_{1j} \bar{y}_{j\cdot}^2.$$

피험자 내 변동에서 기간효과에 의한 변동 SS_{Period} , 제제효과에 의한 변동 SS_{Drug} , 피험자 내 잔차 SS_{Intra} 는 다음과 같이 얻을 수 있다.

$$SS_{Period} = \frac{2n_{11}n_{12}}{n_{11} + n_{12}} \left\{ \frac{1}{2}(\bar{y}_{12\cdot} + \bar{y}_{22\cdot} - \bar{y}_{11\cdot} - \bar{y}_{21\cdot}) \right\}^2,$$

$$SS_{Drug} = \frac{2n_{11}n_{12}}{n_{11} + n_{12}} \left\{ \frac{1}{2}(\bar{y}_{21\cdot} - \bar{y}_{11\cdot} - \bar{y}_{22\cdot} + \bar{y}_{12\cdot}) \right\}^2,$$

$$SS_{Intra} = \sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^2 \sum_{l=1}^{n_{1j}} y_{jkl}^2 - \sum_{j=1}^2 \sum_{l=1}^{n_{1j}} 2\bar{y}_{j\cdot l}^2 - \sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^2 n_{1j} \bar{y}_{jk\cdot}^2 + \sum_{j=1}^2 2n_{1j} \bar{y}_{j\cdot}^2,$$

이러한 변동은 표 2와 같이 정리될 수 있다.

현재 생동성시험 기준에서는 두 제제의 제제효과의 차이 $\pi_T - \pi_R$ 의 90% 신뢰구간이 생동성 기준 ($\log 0.8, \log 1.25$)에 포함되면 두 제제 간에 생동성을 인정하고, 그렇지 않으면 인정하지 않는다. 제제 효과의 차이 $\pi_T - \pi_R$ 의 90% 신뢰구간은 다음과 같다.

$$\hat{\pi} = \hat{\pi}_T - \hat{\pi}_R = \frac{1}{2}(\bar{y}_{12\cdot} + \bar{y}_{21\cdot} - \bar{y}_{11\cdot} - \bar{y}_{22\cdot}), \tag{2.3}$$

$$\left(\hat{\pi} - t \left(\frac{\alpha}{2}, n_{11} + n_{12} - 2 \right) \sqrt{\frac{MS_{Intra}}{2} \left(\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} \right)}, \hat{\pi} + t \left(\frac{\alpha}{2}, n_{11} + n_{12} - 2 \right) \sqrt{\frac{MS_{Intra}}{2} \left(\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} \right)} \right), \tag{2.4}$$

여기서 $t(\alpha, n_{11} + n_{12} - 2)$ 는 자유도가 $n_{11} + n_{12} - 2$ 인 t -분포표에서 상위 α 에 해당되는 백분위수, MS_{Intra} 는 SS_{Intra} 를 그 것의 자유도 $n_{11} + n_{12} - 2$ 로 나눈 값으로 분산분석표에서 피험자 내 잔차의 평균 제곱합을 의미한다.

3. 추가시험

3.1. 생동성 시험 규정

식품의약품안전청은 2008년 7월부터 개정·시행된 생동성 시험기준에서 추가시험에 관한 규정을 다음과 같이 발표했다(식품의약품안전청, 2007).

제18조의2(추가시험) 제13조에 의거하여 수행한 시험예수로 생동성 입증이 안되는 경우에는 1회에 한하여 추가시험을 실시할 수 있으며, 그 결과는 선행된 결과와 총괄해서 최종 분석되어야 한다. 다만, 제19조 규정에 의한 평가에 이용되기 위해서는 다음 각 호의 1을 모두 만족하여야 한다.

1. 본 시험과 동일한 시험계획서에 따라 시험
2. 군당 최소 12명 이상
3. 본시험과의 일관성(Consistency)을 통계적으로 입증(유의수준 0.05이하)하기 위하여 다음 각 항의 1을 만족하여야 한다. 단, 통계적으로 타당성 있는 다른 방법으로 일관성을 검정할 수도 있다.
 - 가. 본 시험과 추가시험의 잔차평균제곱의 비(두 개 중 작은 값을 분모로 취함)의 값이 대응되는 자유도를 갖는 F -분포의 상위 5%값보다 작아야 한다.
 - 나. 본 시험과 추가시험 간의 제제효과의 교호작용(interaction)이 유의수준 0.05에서 존재하지 않아야 한다.
4. 추가시험 실시 여부를 시험계획서에 명기

3.2. 통계 모형

생동성 시험에서 추가시험에 관한 규정을 가지고 있는 나라는 캐나다와 일본이다. 실제 개정된 추가시험에 관한 한국의 생동성 시험기준은 1992년에 발표된 캐나다의 생동성 시험기준을 원용하고 있다. 추가시험을 허용하는 캐나다의 생동성 시험기준에서도 추가시험의 통계적 추론에 대한 논의는 없고 SAS GLM procedure를 사용할 수 있다는 언급만 있어 이에 대한 논의가 필요하다.

추가시험 진행 절차는 다음과 같다. 첫 번째 2×2 교차설계법을 통한 시험으로 두 제제간의 생동성을 입증하지 못했을 경우 한 번의 추가시험을 수행한다. 만약 두 시험간의 일관성이 확보된다면 두 시험자료를 통합하여 두 제제간의 생동성을 입증한다. 추가시험의 이론적 통계 모형은 다음과 같다.

$$y_{ijkl} = \mu + \rho_i + g_{j(i)} + S_{l(ij)} + p_{k(i)} + \pi_{jk} + (\rho\pi)_{ijk} + \epsilon_{ijkl}, \quad (3.1)$$

$$(i = 1, 2; j = 1, 2; k = 1, 2; l = 1, 2, \dots, n_{ij})$$

여기서 y_{ijkl} 은 i -번째 연구에서 j -번째 순서에 k -번째 기간에 jk -번째 제제를 투여한 l -번째 피험자에서 얻은 로그를 취한 생체이용률값이고, μ 는 전체평균, ρ_i 는 i -번째 연구 효과, $g_{j(i)}$ 은 i -번째 연구에서 j -번째 순서효과, $S_{l(ij)}$ 은 i -번째 연구에서 j -번째 순서의 l -번째 피험자 변동, $p_{k(i)}$ 은 i -번째 연구에서 k -번째 기간효과, π_{jk} 은 jk -번째 제제 효과(즉, 11, 22는 R, 12, 21은 T), $(\rho\pi)_{ijk}$ 은 i -번째 연구와 jk -번째 제제의 교호작용, ϵ_{ijkl} 은 제제변동을 의미한다. n_i 는 i -번째 연구에서의 2 군에 배정된 피험자 합계($n_{i1} + n_{i2}$)를 의미하며, 피험자 변동 $S_{l(ij)}$ 은 서로 독립이며 평균이 0, 분산이 σ_s^2 를 가지는 정규분포를 따르며, 제제 변동 ϵ_{ijk} 는 서로 독립이며 평균이 0, 분산이 σ_e^2 를 가지는 정규분포를 따른다고 한다. 피험자 변동과 제제변동은 역시 상호 독립으로 가정한다. 또한 연구효과(ρ), 순서효과(g), 기간효과(p), 제제효과(π),

연구*제제효과($\rho\pi$)는 다음의 조건을 만족한다.

$$\begin{aligned} \sum_{j=1}^2 g^{j(i)} = 0, \quad \sum_{k=1}^2 p_{k(i)} = 0, \quad \sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^2 \pi_{jk} = 0, \quad \pi_{jk} = \begin{cases} \pi_R, & (j, k) = (1, 1), (2, 2), \\ \pi_T, & (j, k) = (1, 2), (2, 1), \end{cases} \\ \sum_{i=1}^2 \rho_i = 0, \quad \sum_{i=1}^2 \rho\pi_i = 0, \quad \rho\pi_{ijk} = \begin{cases} \rho\pi_1, & (i, j, k) = (1, 1, 1), (1, 2, 2), (2, 1, 2), (2, 2, 1), \\ \rho\pi_2, & (i, j, k) = (1, 1, 2), (1, 2, 1), (2, 1, 1), (2, 2, 2). \end{cases} \end{aligned} \quad (3.2)$$

3.3. 분산분석

생동성 통계 모형 (3.1)에 대응되는 분산분석표는 2장에서처럼 SST를 다음과 같이 피험자 내 변동 SS_{Within} 과 피험자 간 변동 $SS_{Between}$ 으로 분해해 얻는다.

$$\sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^2 \sum_{l=1}^{n_{ij}} (y_{ijkl} - \bar{y} \dots)^2 = \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^2 \sum_{l=1}^{n_{ij}} (y_{ijkl} - \bar{y}_{ijl})^2 + 2 \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \sum_{l=1}^{n_{ij}} (\bar{y}_{ijl} - \bar{y} \dots)^2.$$

총변동 SST는 전체 피험자 $n_1 + n_2$ 명이 교차실험을 통해서 두 번 생체이용률 관측치를 얻은 것이므로 자유도가 $2(n_1 + n_2) - 1$ 이고, 피험자 간 변동 $SS_{Between}$ 은 전체 대상자들의 두 기간 평균 생체이용률을 관측한 것이므로 자유도가 $n_1 + n_2 - 1$, 피험자 내 변동 SS_{Within} 은 전체 피험자 생체이용률을 두 기간 평균 생체이용률과 비교한 것이므로 자유도가 $n_1 + n_2$ 가 된다.

피험자 간 변동 $SS_{Between}$ 은 연구(반복)에 의한 변동(Study effect variability) SS_{Study} , 순서집단에 의한 변동 $SS_{Seq(Study)}$ 와 피험자 간 잔차 SS_{Inter} 로 분해될 수 있고, 피험자내의 변동 SS_{Within} 은 다시 기간 효과에 의한 변동 $SS_{Period(Study)}$, 제제효과에 의한 변동 SS_{Drug} , 연구와 제제효과의 교호작용(Study and Drug Interaction) $SS_{Study*Drug}$, 제제에 따른 피험자 내 잔차 SS_{Intra} 로 분해할 수 있다. 피험자 간 변동에서 연구효과에 의한 변동 SS_{Study} , 순서효과에 의한 변동 $SS_{Seq(Study)}$ 는 다음과 같이 계산한다.

$$\begin{aligned} SS_{Study} &= 2 \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \sum_{l=1}^{n_{ij}} (\bar{y}_{i \dots} - \bar{y} \dots)^2 = 2 \sum_{i=1}^2 n_i (\bar{y}_{i \dots} - \bar{y} \dots)^2, \\ SS_{Seq(Study)} &= 2 \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \sum_{l=1}^{n_{ij}} (\bar{y}_{ij \cdot} - \bar{y}_{i \dots})^2 = 2 \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 n_{ij} (\bar{y}_{ij \cdot} - \bar{y}_{i \dots})^2, \\ SS_{Inter} &= SS_{Between} - SS_{Study} - SS_{Seq(Study)}. \end{aligned}$$

기간효과에 의한 변동 $SS_{Period(Study)}$, 제제효과에 의한 변동 SS_{Drug} , 연구와 제제효과의 교호작용에 의한 변동 $SS_{Study*Drug}$, 피험자 내 잔차 SS_{Intra} 은 다음과 같이 얻을 수 있다.

$$\begin{aligned} SS_{Period(Study)} &= \frac{\left\{ \frac{1}{2} (\bar{y}_{111 \cdot} + \bar{y}_{121 \cdot} - \bar{y}_{112 \cdot} - \bar{y}_{122 \cdot}) \right\}^2}{\left\{ \frac{1}{2} \left(\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} \right) \right\}} + \frac{\left\{ \frac{1}{2} (\bar{y}_{211 \cdot} + \bar{y}_{221 \cdot} - \bar{y}_{212 \cdot} - \bar{y}_{222 \cdot}) \right\}^2}{\left\{ \frac{1}{2} \left(\frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}} \right) \right\}} \\ SS_{Drug} &= \frac{\left\{ \frac{1}{4} (\bar{y}_{111 \cdot} + \bar{y}_{122 \cdot} - \bar{y}_{112 \cdot} - \bar{y}_{121 \cdot} + \bar{y}_{211 \cdot} + \bar{y}_{222 \cdot} - \bar{y}_{212 \cdot} - \bar{y}_{221 \cdot}) \right\}^2}{\left\{ \frac{1}{8} \left(\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}} \right) \right\}} \end{aligned}$$

표 3: 생동성 통계 모형 (3.1)에서의 분산분석표

요인	자유도	제곱합	$E(\text{평균제곱합})$
피험자 간 변동			
연구효과	1	SS_{Study}	$\frac{2n_1n_2}{n_1+n_2}(\rho_2 - \rho_1)^2 + 2\sigma_s^2 + \sigma_e^2$
순서효과	2	$SS_{Seq(Study)}$	$\sum_{i=1}^2 \frac{n_{i1}n_{i2}}{n_i} (g_{1(i)} - g_{2(i)})^2 + 2\sigma_s^2 + \sigma_e^2$
피험자 간 잔차	$n_1 + n_2 - 4$	SS_{Inter}	$2\sigma_s^2 + \sigma_e^2$
피험자 내 변동			
제제효과	1	SS_{Drug}	$\frac{(\pi_R - \pi_T)^2}{\frac{1}{8} \left(\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}} \right)} + \sigma_e^2$
기간효과	2	$SS_{Period(Study)}$	$\sum_{i=1}^2 \frac{n_{i1}n_{i2}}{n_i} (p_{2(i)} - p_{1(i)})^2 + \sigma_e^2$
연구*제제효과	1	$SS_{Study*Drug}$	$\frac{(\rho\pi_1 - \pi_2)^2}{\frac{1}{8} \left(\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}} \right)} + \sigma_e^2$
피험자 내 잔차	$n_1 + n_2 - 4$	SS_{Intra}	σ_e^2
총변동	$2(n_{11} + n_{12}) - 1$		

$$SS_{Study*Drug} = \frac{\left\{ \frac{1}{4} (\overline{y_{111}} + \overline{y_{122}} - \overline{y_{112}} - \overline{y_{121}} - \overline{y_{211}} - \overline{y_{222}} + \overline{y_{212}} + \overline{y_{221}}) \right\}^2}{\left\{ \frac{1}{8} \left(\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}} \right) \right\}}$$

$$SS_{Intra} = SS_{Within} - SS_{Period(Study)} - SS_{Drug} - SS_{Study*Drug}$$

이를 정리하여 생동성 통계모형 (3.1)에 대응되는 분산분석표를 구성하면 다음과 같다. 분산분석표의 구성항목인 제곱합에 기반한 $E(\text{평균제곱합})$ 의 도출을 통해 각 제곱합이 가지는 통계적 의미를 살펴볼 수 있다.

3.4. 일관성 검정과 생동성 판단

두 번 수행된 2×2 교차설계시험을 통합하여 두 제제간의 생동성을 평가하기 이전에 각각 수행된 시험이 같은 조건에서 수행되었는가를 판단하기 위하여 일관성 검정을 수행해야 한다. 새롭게 개정된 시험기준에서는 두 가지 기준으로 일관성을 입증하도록 되어 있다.

첫 번째는 각각 수행된 시험의 실험오차를 유의수준 5%에서 비교하는 것이다. 만약 두 실험오차가 유의한 차이가 존재한다면 두 시험은 같은 조건에서 수행된 것이 아니라고 판단하여 생동성 시험 자료는 통합될 수 없으며 결국 시험은 실패한 것으로 한다. 즉, 원시험의 분산분석표를 통해 얻은 잔차의 평균제곱합을 MSE_o 이라 하고, 추가시험에서 얻은 잔차의 평균제곱합을 MSE_a 라 하자. $MSE_1 \leq MSE_2$ 을 두 잔차의 평균제곱합을 크기 순서대로 나열한 값이라 하고, df_1, df_2 를 이에 해당되는 자유도라고 했을 때 두 시험의 실험오차가 유사한지를 다음과 같은 F -검정을 통해 검정할 수 있다.

$$\frac{MSE_2}{MSE_1} \sim F(df_2, df_1).$$

표 4: 우울증 제제와 복제약의 생동성 시험 자료

순서	원시험				추가시험			
	피험자 번호	기간		피험자 번호	기간			
		1	2		1	2		
1	1	1715	1280	1	1643	2880		
	2	1445	1050	2	2589	2249		
	3	1570	1500	3	1249	1489		
	4	1600	1306	4	1689	1314		
	5	580	628	5	1958	1851		
	6	1060	1279	6	760	844		
	7	760	960	7	2190	1030		
	8	720	940	8	1861	1447		
	9	1070	860	9	2297	2878		
	10	460	340	10	1966	1788		
	11	809	525	11	1567	2013		
	12	990	667	12	2552	1912		
2	13	1200	1209	13	1280	1800		
	14	890	346	14	3412	3512		
	15	220	390	15	2856	2014		
	16	997	617	16	1695	1787		
	17	159	841	17	3830	2626		
	18	1090	1231	18	2371	1280		
	19	1899	1987	19	1871	2544		
	20	1056	716	20	1761	2248		
	21	760	414	21	758	1534		
	22	810	557	22	2116	2238		
	23	811	1180	23	1260	831		
	24	970	1211	24	4190	4790		

두 번째는 표 3에서 계산된 연구와 제제효과의 교호작용의 존재 여부를 검정하는 것이다. 역시 유의수준 5%에서 F -검정한 결과가 유의하다면 연구에 따라 제제효과가 존재할 수 있다는 의미므로 두 시험자료는 통합될 수 없으며 결국 시험은 실패한 것으로 한다.

만약 원시험과 추가시험의 일관성이 통계적으로 확보되었다면 이제 두 시험을 통합하여 두 제제간의 생동성을 평가할 수 있다. 즉, 통합된 자료에 기반한 제제효과의 차이 $\pi_T - \pi_R$ 의 90% 신뢰구간을 식 (2.3), (2.4)처럼 계산하여 생동성을 판단할 수 있다.

4. 예제

다음은 우울증 제제 O에 대한 복제약 C의 생동성 시험 자료 중 CMAX에 대한 시험결과이다. 원 시험에서 두 제제간의 생동성을 평가한 결과 90% 신뢰구간이 (-0.2488, 0.1109)로 생동성 기준인 (-0.2231, 0.2231)에 벗어나 제제간의 생동성을 입증할 수 없었다. 추가시험을 실시하여 일관성 검정을 수행하였다. 원시험과 추가시험의 제제변동을 이용해 F -검정을 수행한 결과 $F = 0.1317/0.0652 = 2.021$ 로 자유도 (22, 22)인 F -분포를 통해 얻은 5% 유의수준 2.048에 미치지 못하여 두 실험을 동등하다고 볼 수 있고, 시험과 제제의 교호작용에 관한 F -검정 결과 역시 0.111로 자유도 (1,44)인 F -분포를 통해 얻은 5% 유의수준 4.062에 미치지 못하여 교호작용 역시 존재하지 않음을 알 수 있다. 이렇게 일관성 검정이 통과되면 두 시험을 동등하다고 볼 수 있어 통합하여 제제간의 생동성을 평가해보면 90% 신뢰구간이 (-0.1553, 0.0600)로 두 제제간의 생동성을 입증할 수 있다.

사례를 통해 일관성 검정을 수행하다 보면 원시험과 추가시험의 피험자 내 변동의 비가 서로 유의

하지 않은 결과를 내기가 쉽지 않음을 알 수 있다. 특히 원시험과 추가시험에서 피험자 내 변동이 2배 이상 차이가 날 경우 5% 유의수준에서 두 시험의 동등성을 입증하기 어렵기 때문에 추가시험에서 지나친 통제로 인한 변동성의 감소는 오히려 독이 될 수 있다.

5. 결론

2008년 7월부터 식품의약품안전청은 생동성시험 기준에서 추가시험을 허용하였다. 국제적으로 캐나다와 일본이 생동성시험에서 추가시험기준을 허용하고 있지만 통계적 관점은 거의 논의가 없다. 본 연구논문은 추가시험의 통계적 모형화라는 관점에서 의의가 있을 것으로 생각된다.

통계적 관점에서의 추가시험은 일관성 검사라는 검토항목이 있어 실제 추가시험을 계획할 때 매우 주의를 요한다. 일관성만 확보되면 피험자 수가 2배 이상 늘어날 수 있어 통계적 관점에서는 검정력이 높아지는 현상으로 제제간의 생동성 평가에 도움이 될 수 있다. 하지만 일관성 검사에서 두 시험의 실험오차가 차이가 나게 되거나 시험간의 제제효과가 차이가 나게 되면 일관성을 확보할 수 없어 추가시험 자료를 통합할 수 없게 된다. 즉, 원시험의 생동성 입증 실패가 원시험의 실험오차가 커서 발생한 것이라 추가시험 수행시 지나친 산포 관리 등은 일관성 확보 실패에 직결될 수 있고, 원시험과 추가시험의 제제효과의 차이도 일관성 확보 실패에 원인이 될 수 있다. 예제를 통해서 언급했지만 원시험과 추가시험의 일관성 확보를 위해서는 시험환경이나 수행절차 등 산포 발생 원인이 될 수 있는 상황을 두 시험에서 최대한 동일하게 유지하는 것이 추가시험 성공의 관건이 될 수 있다. 통계적 관점에서 일관성 확보를 위해 어느 정도 피험자 수를 확보해야 하는지 등 추후에 이에 관련된 연구는 우리 제약산업에 매우 중요한 역할을 하고 있는 품질 좋은 제네릭 의약품의 공급에 기여할 것이라 생각한다.

참고 문헌

- 식품의약품안전청 (2007). 생물학적 동등성 시험기준 (제 2007-65호)
- Canada Department of Health (1992). Guidance for Industry, Conduct and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies - Part A: Oral Dosage Formulations Used for Systemic Effects, Canada.
- Chow, S. C. and Liu, J. P. (2008), *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*, 3rd edition, Chapman & Hall/CRC.

Statistical Considerations of the Add-On Test on Bioequivalence Trial

Sang-Gue Park^{1,a}, Bong-Hyun Nam^b, Yunro Chung^c, Jae-Young Lee^d, Gyu-Jin Jeong^e

^aDepartment of Statistics, Chung-Ang University,

^bInternational Trade and Statistics Office, Korea Food & Drug Administration

^cDepartment of Biostatistics, University of North Carolina

^dBusiness Process Innovation Team(DS), Samsung Electronics Co., Ltd.

^eDepartment of Business Statistics, Han-Nam University

Abstract

The newly revised bioequivalence guideline of Korea allows the add-on test since July 1, 2008 and some discussion from statistical point of view would be needed for a practical use. The statistical model of add-on test is introduced and its two stage testing procedures are discussed. Meaningful statistical points of the add-on test are delivered through an illustrated example.

Keywords: Add-on test, bioavailability, bioequivalence, consistency.

This research was supported by a grant(08182KFDA494) from Korea Food & Drug Administration in 2008.

¹ Corresponding author: Professor, Department of Statistics, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea.
E-mail: spark@cau.ac.kr