

EDISON 사이언스 앱을 사용한 비구획분석과 생물학적동등성 분석의 통합

한성필¹, 윤석규¹, 조용순¹, 김형섭¹, 배균섭¹

1 서울아산병원 임상약리학과, 울산대학교, 서울특별시 송파구 올림픽로43길 88
E-mail: 한성필 shan@acp.kr, 배균섭 ksbac@acp.kr



서론

- 생물학적동등성시험(bioequivalence test)는 기존 의약품의 특허가 만료된 후, 해당 의약품을 동일하게 개발하여 판매하고자 할 때 수행하는 임상시험. [1]
- 기존 오리지널 의약품(Reference)과 새로 개발한 의약품 즉 시험약(Test)을 교차연구(crossover study)의 형태로 투여한 뒤, 혈중 농도로부터 구한 약동학적 파라미터(pharmacokinetic parameter) 를 비교하여 평가.
- 비교평가항목은 검체가 혈액인 경우, 1회 투약 시 AUC_t, C_{max}, 반분투약 시 AUC_τ, C_{ss,max}를 주로 사용한다. 다만, 니트로글리세린 설하정과 같이 빠른 약효를 나타내는 제제 등은 T_{max}를 비교평가항목으로 추가.
- 약동학 파라미터는 로그정규분포(log-normal distribution)을 따르고, 대조약과 시험약의 산출된 곡선하 면적(AUC)과 최대 농도 C_{max}의 geometric mean ratio가 0.8 ~ 1.25 이내일 때, 약동학적으로 동등하다고 평가 [2]
- 생물학적 동등성을 평가하는데 통계학은 핵심적인 역할을 수행하고 있고, 통계적 분석을 위해서는 컴퓨터 소프트웨어가 필요. SAS, SPSS 등과 같은 통계처리 프로그램을 혹은 독자 개발된 프로그램으로 통계적 검정을 실시할 수 있음. [3]
- 그러나 각각의 소프트웨어가 사용하기 어렵고 과정이 복잡하며 큰 비용이 소모. 특히 약동학 분석 초보자나 통계학 비전공자가 사용하기 어려움. 본 저자들은 EDISON 사이언스 앱을 사용하여 이 과정을 연속성을 지닌 한 과정으로 통합.
- 본 연구가 제시하는 방법을 통해 쉽고 정확하고 비용이 들지 않는 빠른 비구획분석과 생물학적 동등성 분석이 가능하다는 것을 보이고자 함.

이론 및 계산방법

EDISON 사이언스 앱과 R 패키지

본 분석에서 사용될 EDISON 사이언스 앱은 NonCompartEdison, edisonBE 두 종류이다. 각각 비구획분석과 생물학적동등성 통계 분석을 하게 되며 R 기반 [4] 으로 프로그래밍 되어 있다. 각각은 NonCompart와 BE라는 이름의 R 패키지 형태로 공개되어 배포 되고 있다.

EDISON 사이언스 앱을 제작하는데 사용한 R 코드 및 자료(datasets)는 <https://github.com/asancpt/Edison-noncompart>, <https://github.com/asancpt/edison-BE> 에 각각 공개되어 있다.

모형

$$Y_{ijk} = \mu + S_{ik} + P_j + F_{j,k} + C(j-1, k) + e_{ijk}$$

이때에 μ ; 전체 평균, S_{ik} ; k 번째 sequence에서 i 번째 subject의 효과(랜덤), P_j : j번째 period 의 효과(고정), $F_{j,k}$; k 번째 sequence에서 j 번째 period의 제제의 효과(고정), $C(j-1,k)$; k 번째 sequence에서(j-1) 번째 period의 잔류효과(고정), e_{ijk} : 오차항으로 정의한다. 이 모델에서 사용하는 가정은 1) $S_{ik} \sim N(0, \sigma_s^2)$, 2) $e_{ijk} \sim N(0, \sigma_e^2)$, 3) S_{ik} 와 e_{ijk} 가 독립이라는 세가지 이다. 이때 $(\mu_T - \mu_R)$ 에 대한 $(1-2\alpha) \times 100\%$ 신뢰구간이 $\ln(0.8)$, $\ln(1.25)$ 안에 들어가면 두제제가 생물학적으로 동등하다 결론을 내릴 수 있다.

SAS 코드

SAS는 통계 패키지중에서는 가장 방대하고 다양한 분석을 제공하고 전 세계적으로 생물학적동등성의 판단을 위해 표준으로 사용되고 있다. 다음과 같이 2x2 교차설계 자료를 분석하기 위한 SAS 코드 (PROC GLM, PROC MIXED, SAS version 9.4)를 작성하고 EDISON 사이언스 앱에서 계산된 결과와 비교하였다.

```
PROC GLM DATA=BE OUTSTAT=STATRES; /* GLM use only complete subjects. */  
  
CLASS SEQ PRD TRT SUBJ;  
  
MODEL LNAUCL = SEQ SUBJ(SEQ) PRD TRT;  
  
RANDOM SUBJ(SEQ)/TEST;  
  
LSMEANS TRT /PDIFF=CONTROL('R') CL ALPHA=0.1 COV OUT=LSOUT;  
  
PROC MIXED DATA=BE; /* MIXED uses all data. */  
  
CLASS SEQ TRT SUBJ PRD;  
  
MODEL LNAUCL = SEQ PRD TRT;  
  
RANDOM SUBJ(SEQ);  
  
ESTIMATE 'T VS R' TRT -1 1 /CL ALPHA=0.1;  
  
ODS OUTPUT ESTIMATES=ESTIM COVPARMS=COVPAR;
```

자료의 형태, 자료의 구성요소

2x2 cross-over design이 가장 기본적인 디자인(통상 RT / TR)으로 사용된다. 피험자를 무작위로 두 군으로 나누어 각 군별로 동일 성분의 대조약과 시험약을 각각 투여(제1기 투약)하고 피험자별로 투약 전후 정해진 시간마다 채혈하고 농도 측정한다. 이전에 투여한 약이 모두 배설될 정도로 충분한 기간 경과(보통 반감기의 5배 이상) 후 각 군별로 대조약과 시험약을 바꾸어 각각 투여하고(제2기 투약) 동일하게 혈액 채취 및 혈중농도 측정하게 된다.

본 논문에서는 위와 같은 시나리오로 시뮬레이션을 통해 얻어진 약동학 파라미터를 사용해 자료가 구성되었고, EDISON 사이언스 앱인 NonCompartEdison에서 입력으로 사용될 자료의 형태는 Table 1와 같다. SEQ (sequence), TRT (treatment), SUBJ (subject), and PRD (period, 기)의 자료가 열 형태로 제시되어야 하며 이는 edisonBE 앱에서 사용되는 약동학 파라미터 자료에도 일종의 primary key로 사용되기 때문에 유사한 형태로 보존되어야 한다. 33명의 대상자의 개인별 농도-시간 그래프는 Figure 1에 나타내었다.

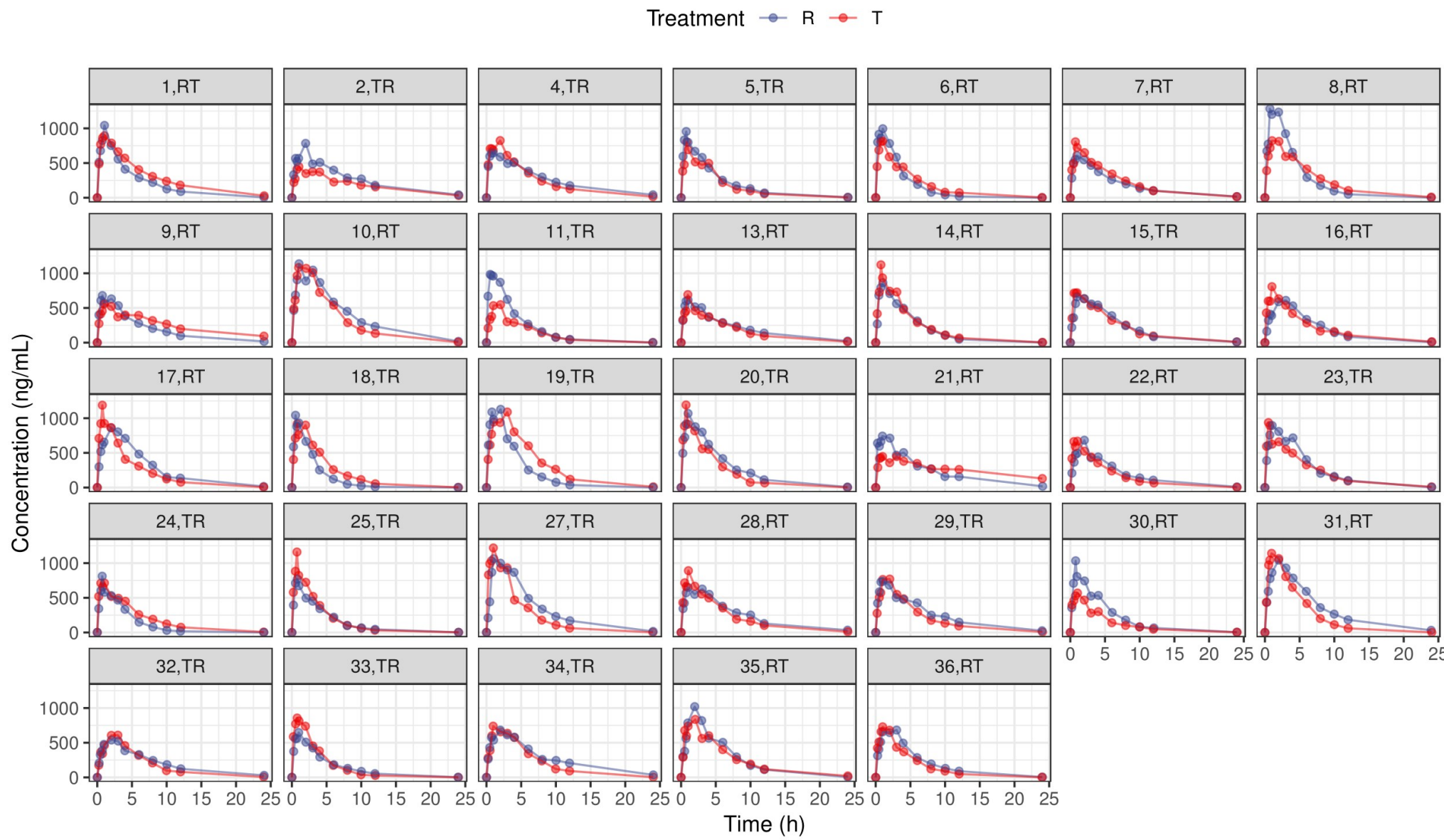


Figure 1. Concentration-time curves of raw data (N=33)

결과

NonCompartEdison 앱을 통한 비구획분석

농도-시간 입력 자료(Table 1)는 NonCompartEdison 앱을 통해서 처리되어 약동학 파라미터가 계산되어 표형태의 출력 자료가 된다. (Table 2) 이것이 다시 edisonBE 앱의 입력자료가 되어 생물학적동등성 분석을 위해 쓰이게 된다.

Table 1. An example of the raw concentration-time data used for EDISON Science Apps. The dataset was simulated based on the 2x2 crossover design

SUBJ	GRP	PRD	TRT	nTIME	TIME	CONC
1	RT	1	R	0	0	0
1	RT	1	R	0.25	0.26	511.3
1	RT	1	R	0.5	0.46	678.79
1	RT	1	R
1	RT	2	T	0	0	0
1	RT	2	T	0.25	0.25	487.62
1	RT	2	T	0.5	0.48	769.6
...
5	TR	1	T	0	0	0
5	TR	1	T	0.25	0.23	382.79
5	TR	1	T	0.5	0.45	477.03
5	TR	1	T
5	TR	2	R	0	0	0
5	TR	2	R	0.25	0.28	596.98
5	TR	2	R	0.5	0.47	832.76
5	TR	2	R
...

Table 2. The raw pharmacokinetic data calculated by NonCompartEdison App

SUBJ	GRP	PRD	TRT	AUClast	Cmax	Tmax
1	RT	1	R	5018.927	1043.13	1.04
1	RT	2	T	6737.507	894.21	1.03
2	TR	1	T	4373.97	447.26	1.01
2	TR	2	R	6164.276	783.92	1.98
4	TR	1	T	5592.993	824.42	1.97
4	TR	2	R	5958.16	646.31	0.97
5	TR	1	T	3902.59	803.7	0.8
5	TR	2	R	4620.156	955.3	0.74

Table 3. Comparison of 90% confidence interval for the ratio of the geometric means of (A) AUC last and (B) C max

(A)			
Analysis	Lower Limit	Point Estimate	Upper Limit
EDISON Science App	0.88944	0.95408	1.02341
SAS: PROC GLM	0.88944	0.95408	1.02341
SAS: PROC MIXED	0.88944	0.95408	1.02341

(B)			
Analysis	Lower Limit	Point Estimate	Upper Limit
EDISON Science App	0.90136	0.97984	1.06515
SAS: PROC GLM	0.90136	0.97984	1.06515
SAS: PROC MIXED	0.90136	0.97984	1.06515

edisonBE 앱을 통한 생물학적동등성 판단

약동학 파라미터가 입력 자료가 되어 edisonBE 앱을 통해 처리되고 생물학적 동등성 판단을 위한 ANOVA 표, 변이 (variability), Least square mean (LSM), geometric mean ratio (GMR)의 90% 신뢰구간, 샘플 수의 계산이 수행된다. (Figure 2) 본 자료로 계산한 AUClast는 생물학적 동등성 기준을 만족하고 있다.

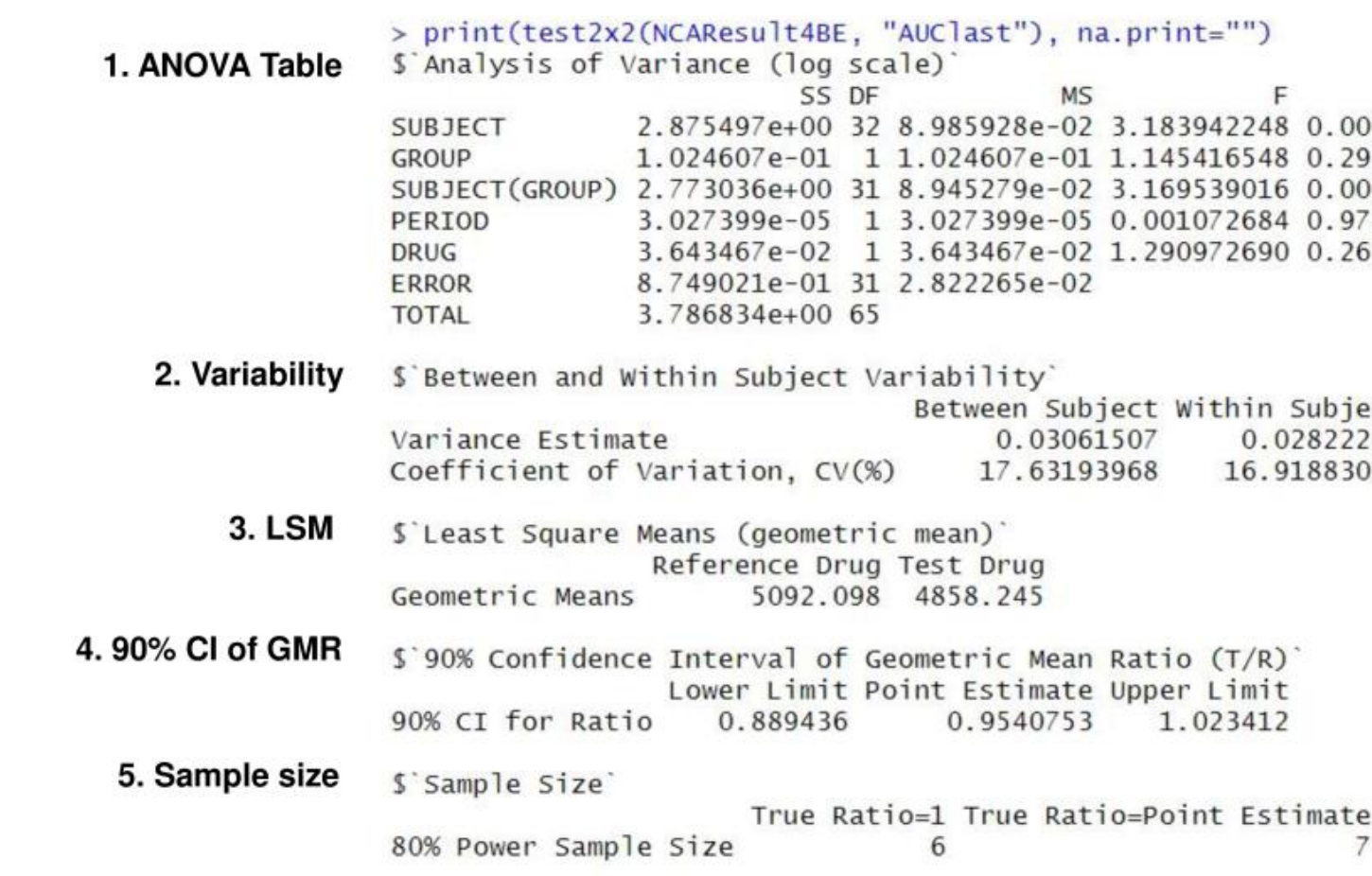


Figure 2. Output format of bioequivalence tests performed by BE R package.

90% 신뢰구간의 SAS 결과값과 비교

위 과정으로 얻어진 계산값은 가장 정확하게 생물학적 동등성을 평가하고 있어 표준으로 사용되는SAS 소프트웨어 결과값과 완전히 동일하였다. (Table 3)

샘플 수 계산

BE 패키지를 통한 분석은 Between subject CV값과 Within Subject CV를 계산한다. 이에 근거하여 80%의 파워로 계산한 샘플수 계산을 수행하며 T/R 비(ratio)가 1일 때와 점추정치일 경우를 각각 계산하여 결과를 출력한다.

본 자료로 계산한 AUClast의 개인간 (between subject) CV값은 17.63%, 개인내 (within subject) CV값은 16.92%인 것을 알 수 있고 80% 파워로 계산한 샘플 수는 GMR이 1인 경우 6명, 점추정치인 0.95와 같은 경우 7명이 나오게 된다. (Figure 2)

결론

본 연구는 EDISON 사이언스 앱을 사용해 쉽고 정확하고 비용이 들지 않는 빠른 비구획분석과 생물학적동등성 분석법을 제시하였다.

현재는 이러한 분석을 위해서 여러 상용 소프트웨어를 필요로 하는 복잡한 단계를 거쳐야 한다. (Figure 3) 따라서 분석 시간이 오래 걸리고 많은 비용이 소모되었다. 본 저자들은 EDISON 사이언스 앱을 사용하여 이 두 과정을 통합하였고, 이로서 농도-시간 자료로부터 비구획분석과 생물학적동등성 통계 분석까지 연속적으로 가능케 하였다.

본 분석에서 학계와 산업계에서 가장 정확하게 생물학적 동등성을 평가한다고 말하는 SAS통계 패키지와의 비교를 통해 EDISON 사이언스 앱을 사용한 생물학적 동등성 분석이 정확한 값을 제시함을 검증할 수 있었다.

학생들의 교육에 효과적인 EDISON 사이언스 앱으로 개발되어 약리학 과목의 필수항목인 약동학의 교육에의 활용도 기대된다. 또한 임상시험 산업계에서도 많은 비용을 절감할 수 있을 것으로 기대된다.

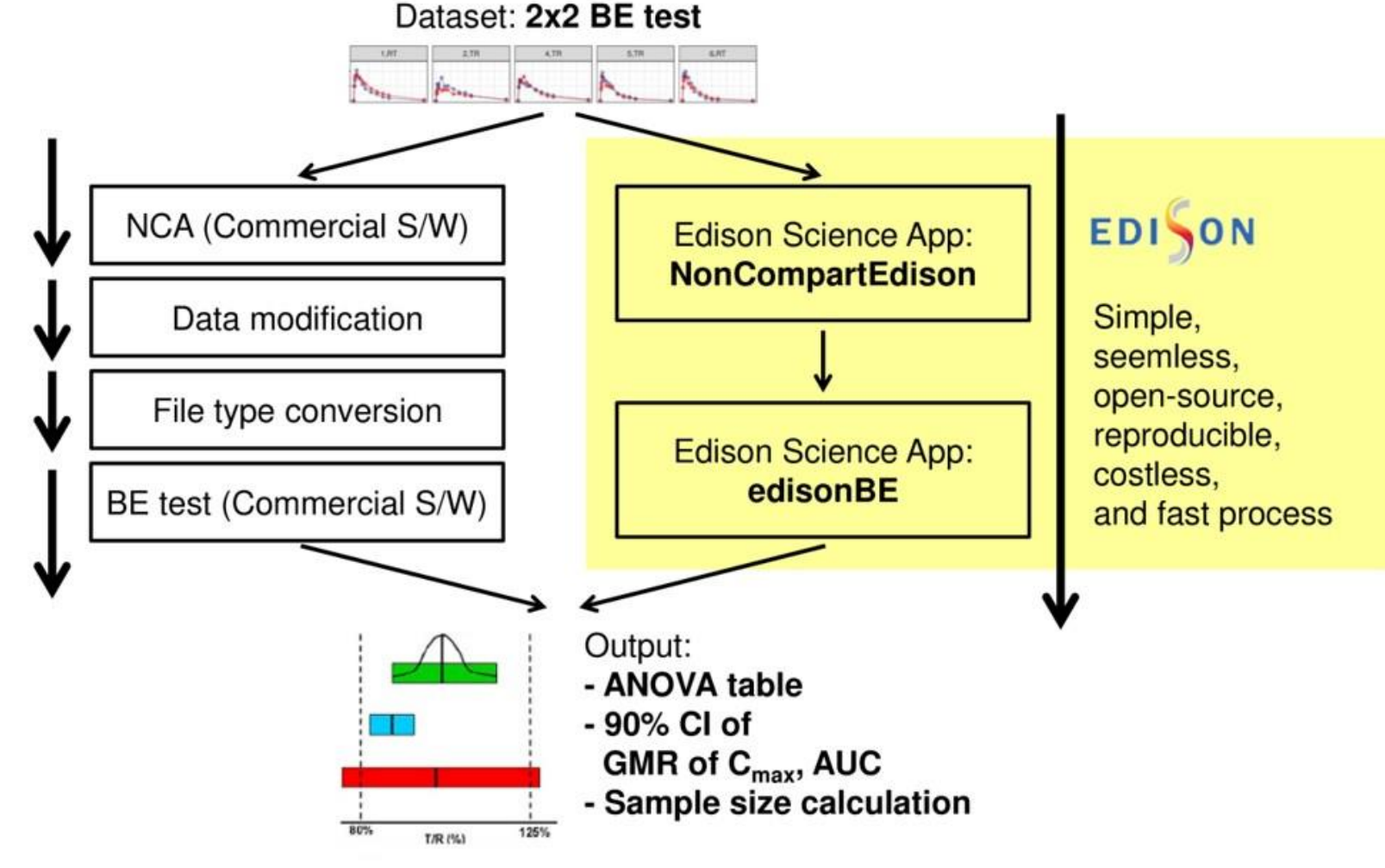


Figure 3. Comparison between a traditional analysis process (left boxes) and the proposed process (right boxes) using EDISON Science Apps.

참고문헌

- 식품의약품안전청. 동등생물의약품 평가 가이드라인. 2009.
- Chow S-C, Liu J-p. Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies. Chapman & Hall/CRC biostatistics series, vol 27, 3rd edn. CRC Press, Boca Raton, 2009
- Yoon S-H, Hwang N-A, Lim Y-C, Lee Y-B, Park J-S. Development of BioEquiv, a Computer Program for the Analysis of Bioequivalence. Journal of Korean Pharmaceutical Sciences 2010;40:1-7. doi: 10.4333/kps.2010.40.1.001.
- R Core Team, R Foundation for Statistical Computing. R: A Language and Environment for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/> 2018