

의약품 개발 시 집단 약동학 활용을 위한 가이드라인

2015. 09.

이 가이드라인은 집단 약동학에 대한 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것으로, 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아님

※ 가이드라인이란 대외적으로 특정한 사안 등에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것임(식품의약품안전처 지침등의 관리에 관한 규정(식약처 예규))

※ 본 가이드라인에 대해 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품 안전평가원 의약품심사부 종양약품과로 문의하시기 바랍니다.

전화 : 043-719-3061

팩스 : 043-719-3050

목 차

1. 서 론	1
2. 배 경	1
3. 집단 약동학 분석	3
3.1. 2-단계 접근법(Two-Stage Approach)	3
3.2. 비선형 혼합-효과 모형 접근법(Nonlinear Mixed-Effects Modeling Approach) ...	4
4. 집단 약동학 모형 접근법을 사용하는 경우	5
5. 연구 계획과 실행	6
5.1. 시료채취 설계	6
5.1.1. 단회-투약직전 시료채취 설계(Single-Trough Sampling Design) ...	7
5.1.2. 다회-투약직전 시료채취 설계(Multiple-Trough Sampling Design) ...	8
5.1.3. 전체 집단 약동학 시료채취 설계(Full Population Pharmacokinetic Sampling Design)	8
5.2. 대상자별 2회 이상 시료채취의 중요성	9
5.3. 시뮬레이션(Simulation)	9
5.4. 연구 계획	10
5.4.1. 부가연구(Add-on)로서의 집단 약동학 연구	10
5.4.2. 단독연구(Stand-alone)로서의 집단 약동학 연구	10
5.5. 연구 수행	11
6. 약물농도 분석(Assay)	12
7. 자료 처리	12

7.1. 자료 정리 및 수정	12
7.2. 결측치(Missing data)의 처리	13
7.3. 이상치(Outlier)	14
7.4. 자료 형태	14
7.5. 자료 완결성(Data Integrity) 및 소프트웨어(Computer Software)	15
8. 자료 분석	15
8.1. 탐색적 자료 분석	15
8.2. 집단 약동학 모형 개발	16
8.2.1. 목적, 가설, 가정	16
8.2.2. 모형 구축	16
8.2.3. 결과 신뢰성	16
8.3. 모형 타당성 검증(Model Validation)	17
8.3.1. 타당성 검증 종류	17
8.3.2. 타당성 검증 방법	18
9. 집단 약동학 결과보고서	20
10. 참고문헌	24

의약품 개발 시 집단 약동학 활용을 위한 가이드라인

1. 서 론

본 가이드라인은 약물 개발 단계에서 집단 약동학(Population Pharmacokinetics)을 이용하여 소집단 간 안전성 및 유효성의 차이를 밝히는 방법에 대한 권장사항을 기술하고 있다. 또한 집단 약동학 분석 시 고려해야 할 과학적, 규제적 요인도 요약되어 있다.

본 가이드라인에서는 집단 약동학 연구 및/또는 분석이 필요한 시점, 집단 약동학 연구의 설계와 수행법, 집단 약동학 자료의 처리와 분석방법, 집단 약동학 모형의 타당성 검증법 및 식품의약품안전처(이하 식약처) 제출용 보고서의 작성법 등에 대해 기술하였다. 본 가이드라인은 집단 약동학에 주안점을 두고 작성되었으나, 이 원칙들은 집단 약력학(Population Pharmacodynamics)과 독성 동태학 연구에도 동일하게 적용 가능하다.

소집단(subgroup)의 안전성 및 유효성 분석은 약물 개발 및 규제 영역에서 급변하는 분야이므로 약물 개발 전 과정에서 제약사와 식약처 간 적극적으로 협의할 것을 권장한다.

제약 산업 종사자와 규제 당국은 대상자 소집단에서의 안전성 및 유효성 분석에 있어 집단 약동학/약력학의 활용에 대해 오랜 기간 동안 관심을 가져왔다. 이러한 관심을 바탕으로 외국에는 다양한 가이드라인이 있다.

- General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs (FDA 77-3040)
- International Conference on Harmonisation (ICH) guidance: E4 Dose-Response Information to Support Drug Registration and E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics

이러한 가이드라인들은 약물 개발에 있어 약동학 평가의 일부로서 집단 약동학 접근법(population pharmacokinetic approach)과 같은 특별한 자료 수집과 분석 기법을 약동학 평가에 사용 하는 근거를 제공한다.

2. 배경

집단 약동학은 약물을 투여받은 시험대상자 집단에서 각 개인 간의 약물농도 차이를 보이는 원인과 차이를 나타내는 원인 요소들 간의 상관관계에 대한 연구이다.

약물의 용량-농도 관계에 영향을 주는 요인으로는 몸무게, 대사 및 배설 능력, 병용약물 투여와 같은 대상자의 인구 역학적, 병태생리학적, 치료적 특징이 있다. 예를 들어, 대부분 신장에서 배설되는 약물의 경우, 동일 약물의 동일 용량이라 하더라도 정상 신기능 환자와 신부전 환자에서 정상상태(steady state)의 약물농도는 일반적으로 큰 차이가 난다. 집단 약동학은 용량-농도 관계에 영향을 미치는 인구 역학적, 병태생리학적 요인을 찾는 것을 그 목적으로 하며, 만일 그 요인에 대한 변화가 임상적으로 의미있는 치료지수(therapeutic index)의 변화와 관련이 있다면 결과에 따라 투여 용량을 적절하게 조절하는데 활용할 수 있다.

의약품 개발에서는 집단 약동학 분석을 수행할 경우 통합적인 약동학 정보를 얻을 수 있다. 이러한 정보는 임상시험 대상자의 상대적으로 희박한 자료(sparse data)에서 뿐만 아니라, 상대적으로 조밀한 자료(dense data) 혹은 이 둘이 혼합된 자료로부터 얻는다. 집단 약동학 접근법에서는 전형적인 약동학 분석 형식으로 수행되지 않기 때문에 통상적인 방법으로 분석이 어려운 임상연구(소아 환자나 노인 환자에서 얻어진 농도 자료, 약물의 용량 또는 농도와 안전성 및 유효성 간의 상관관계에 대한 평가 시 얻어진 자료 등)나 불균형하게 설계된(unbalanced designs) 연구로부터 얻어진 자료도 분석이 가능하다. 전형적인 약동학 연구에서는 일반적으로 건강한 대상자나 엄선된 환자를 대상으로 하며, 그 대상 집단의 평균적인 정보(예, 시간에 따른 평균 혈중 약물농도)가 주된 관심사이다.

전형적인 약동학 연구에서는 엄격한 선정/제외 기준의 적용이나 복잡한 임상시험 설계 및 통제로 개체간 변이를 최소화한다. 하지만, 실제 임상 치료 환경에서는 이러한 개체간 변이에 대한 정보가 매우 중요한데, 임상시험에서는 의도적인 통제에 의하여 개체간 변이에 대한 정보를 명확하게 얻을 수 없게 된다. 또한, 전형적 약동학 연구에서는 하나의 변수(예: 신기능)에만 초점을 맞추므로 여러 변수들 간의 상호작용 연구가 어려워진다.

전형적인 약동학 평가에 비하여, 집단 약동학 접근법의 특성은 다음과 같다.

- 약물의 적응증에 해당하는 전형적인 환자 집단에서의 적절한 약동학 정보 수집
- 약물 개발과 평가에서 약동학적 변이 확인 및 측정
- 약동학에 영향을 줄 수 있는 인구 역학적, 병태생리학적, 환경적, 또는 병용약물과 관련된 요인을 규명하여 약동학적 변이 설명
- 환자 집단에서 발생하는 변이 중 설명되지 않는 변이의 크기를 정량적으로 평가

설명되지 않는 변이는 그 정도가 커지면 약물의 안전성과 유효성이 저하될 수 있으므로 중요하다. 개체간 차이뿐 아니라, 장기간 치료 시 정상상태 농도의 전형적인 변화 정도도

중요한 정보이다. 약물농도 측정 시 발생하는 오류(error)나 설명할 수 없는 일간 또는 주간 약동학적 변이 등에 의해서도 약물의 농도는 차이가 날 수 있다. 이러한 변이(개체내 잔여 변이(residual intrasubject variability), 시점에 따른 변이(interoccasion variability))의 추정에는 치료적 약물 모니터링(Therapeutic Drug Monitoring, TDM)에서 매우 중요하다. 약물농도와 반응, 생리학적 특성 간의 관계에 대한 이러한 지식은 치료적 약물 모니터링이 반드시 필요하지 않은 치료법에서도 용량을 설정하는데 있어 필수적인 정보이다. 전체집단, 소집단, 개인별 대상자에서 최적의 투여 용법을 결정하기 위해서는 위에서 언급한 변이와 관련된 쟁점이 해결되어야 한다. 신약 개발과 허가 검토 과정에서 최적의 투여방법 설정에 대한 중요성이 높아지면서 집단 약동학 분석의 활용이 크게 늘고 있다.

집단 약동학 분석은 이러한 유용한 정보를 허가 전에 제공할 수 있으므로, 약물 개발 과정에서 필요시 적절하게 활용하여야 한다.

3. 집단 약동학 분석

집단 약동학 분석은 개인별 약동학 파라미터가 다르며, 어떤 분포를 보이고, 개인별 차이는 무작위적으로 보이지만, 그렇지 않은 면도 있다는 것을 정량적으로 분석하는 것이다. 개인별로 약동학 파라미터에는 차이가 있으며, 일부는 신장, 체중, 크레아티닌 청소율 등과 같은 고정효과(fixed-effects)로 설명되고, 일부는 무작위적 변이(random variability)이다. 따라서 집단 약동학에서의 관심사는 집단 전체의 약동학 파라미터의 평균값(또는 중앙값 같은 대표값) 이 외에도 산포도(분산, 표준편차)의 정도와 개인별 약동학 파라미터 추정까지도 포함된다. 이것을 추정하는 방법으로 2-단계 접근법(Two-Stage Approach)과 비선형 혼합-효과 모형 접근법(Nonlinear Mixed-Effects Modeling Approach)이 있다.

3.1. 2-단계 접근법(Two-Stage Approach)

2-단계 접근법(Two-Stage Approach)은 약동학 분석에서 전형적으로 사용되는 방법이다. 이 접근법의 첫 번째 단계에서는, 개인별 농도-시간 자료로부터 비선형 회귀를 통해 개인별 약동학 파라미터를 추정하게 된다. 이는 통상 개인별로 시간별 측정값이 10 여개 이상으로 충분히 존재하는 조밀한 자료(dense data)를 이용하게 된다.

첫 번째 단계에서 얻은 개인별 파라미터는 두 번째 단계인 표본의 기술 통계량 계산을 위해 입력 자료(input data)로 활용된다(개인별 파라미터의 평균, 분산, 공분산). 즉, 1 차로 추정된 개인별 파라미터들로부터 다시 인구 전체에서의 평균(또는 중앙값 같은

대표값)이나 산포도(분산, 표준편차) 값들을 추정하는 방법이다. 전형적 통계 접근법(선형 단계 회귀 분석(linear stepwise regression), 공분산 분석(covariance analysis), 군집 분석(cluster analysis))을 이용한 파라미터와 공변량(covariates) 사이의 관계(dependencies) 분석이 두 번째 단계에 포함될 수 있다. 적용 가능한 경우, 2-단계 접근법을 통해 집단의 특성을 나타내는 적절한 추정치를 얻을 수 있다.

일반적으로 파라미터의 평균 추정치는 편향되지 않지만(unbiased) 모든 실제 상황에서 무작위효과(random effects, 분산과 공분산)가 과하게 평가되는(overestimate) 경향이 있다. 이에 자료의 질(quality)과 양(quantity)에 따라 개별 자료에 다른 가중치(differential weighting)를 부여하고, 무작위효과의 공분산의 편향(bias)을 교정하는 방식으로 개선된 2-단계 접근법(global two-stage approach)이 제안되고 있다.

2-단계 접근법은 신약 개발과 평가 과정에 널리 사용되어 왔으므로 이 가이드라인에서는 상세히 다루지 않을 것이다.

3.2 비선형 혼합-효과 모형 접근법(Nonlinear Mixed-Effects Modeling Approach)

비선형 혼합-효과 모형(Nonlinear Mixed-Effects modeling)과 같이 적절한 수학적/통계적 분석을 적용하여 환자 대상의 집단 약동학 연구를 적절하게 수행하는 경우, 광범위한(extensive) 환자 집단에서 수행하여야 하는 임상시험의 대안으로 선호될 수 있다. 개인별 파라미터를 추정하는 전형적인 2-단계 접근법이 적용될 수 없는 희박한 자료(sparse data)에 있어서는 비선형 혼합-효과 모형과 같은 1-단계 접근법(single-stage approach)을 사용해야 한다.

약동학 및 약력학 연구가 환자에서 진행되는 경우는 전형적인 방법보다(예, 건강한 지원자) 덜 엄격하고 덜 제한적인 조건에서 자료가 수집될 수 밖에 없는 점을 고려하여 비선형 혼합-효과 모형 방법이 개발되었다고도 할 수 있다.

비선형 혼합-효과 모형 접근법은 파라미터의 분포 분석이나 집단내에서의 공변량과의 관계와 같이 개인 보다는 전체 집단을 대상으로 한다. 조밀한(dense) 시료채취를 하는 전형적인 약동학 연구 자료와 달리, 비선형 혼합-효과 모형 분석에서는 빈번하지 못한 시료채취, 또는 단편적이거나 균형이 잡히지 않은 관찰이나 시험에서 얻어진 약동학 자료들도 이용될 수 있다. 비선형 혼합-효과 모형 분석을 통해서 약동학과 약력학 파라미터의 분포를 결정하는 집단의 특성을 추정할 수 있다.

비선형 혼합-효과 모형 접근법에서는, 집단의 특성이 고정효과 파라미터(fixed-effects parameters)로부터 도출된 집단 평균값과 무작위효과 파라미터(random-effects parameters)에서 유래하는 분산-공분산 값과 관련된 집단내 변이로 이루어진다. 비선형

혼합-효과 모형 접근법에서는 개인별 농도 자료 전체로부터 집단의 파라미터들이 직접적으로 추정된다. 자료가 희박한(sparse) 경우에도 각 대상자별의 개별성은 유지된다. 집단 약동학에서의 비선형 혼합-효과 모형화 방법에 대한 자세한 내용은 다음에 기술하였다.

4. 집단 약동학 접근법을 사용하는 경우

일반적으로, 약물 개발 단계뿐만 아니라 개발 후에도 집단 약동학 접근법은 대상자의 특성과 투약, 약물 분포 등에 대한 정량적 이해를 높이기 위해 사용된다. 집단 약동학 접근법은 목표 집단에서 설명할 수 있는 변동이나 약물 행태(drug behavior)에 영향을 주는 요인을 찾고자 할 때 도움이 된다. 비선형 혼합-효과 모형을 이용한 접근은 흔히 용량적정(titration) 또는 효과 제어(effect controlled) 연구로 알려진 용량-범위 연구(dose-ranging study)와 같은 조정 가능한 연구 설계(adaptive study design)에서 특히 유용하다.

집단 약동학 모형화는 개체간 약동학 변이로 인하여 목표 집단 중 일부 소집단에서 용량조절이 필요할 수 있다는 정보가 이미 합리적으로 수집된 경우에 더욱 의미가 크다. 집단 약동학 모형이 의미있는 경우는 (1)약물을 투여받게 되는 집단이 상당히 이질적(heterogeneous)인 경우와 (2)치료적 목표 농도 범위(target concentration window)가 상대적으로 좁은 경우이다.

약물 개발의 다음 단계에서 약물이 어떻게 사용될지에 대한 정보를 모으는 1상 임상과 후기 2b상 임상의 반응 표면 모형(response surface model)의 집단 파라미터를 추정하기 위해 집단 약동학 접근법을 사용할 수 있다. 집단 약동학 접근법은 더 유용한 정보를 주는 설계와 실험 분석을 제안함으로써 약물 개발 과정의 효율성(efficiency)과 특수성(specificity)을 증가시켜 준다. 광범위한 시료채취가 이루어지는 1상과 2상 임상연구에서는 복잡한 자료 분석법이 필요하지 않을 수도 있다.

2-단계 접근법을 이용한 자료 분석이 가능하고 공변량에 대한 파라미터의 의존성(dependence)을 모형화하기 위해 표준 회귀 분석을 사용할 수 있다. 그렇지 않으면, 개별 1상 및 2b상 임상연구의 자료를 모아(pooled) 비선형 혼합-효과 모형 접근법을 이용하여 분석할 수 있다.

또한, 집단 약동학 접근법은 초기 2a상과 3상 연구에서 약물 안전성(유효성)에 대한 정보와 고령자과 같은 특수 집단에서의 약동학적 추가 정보를 얻기 위해서도 사용될 수 있으며 시판 후 조사 연구(postmarketing surveillance study, phase 4)에서도 유용하다. 약물 개발에서 3상 및 4상 단계의 임상연구에서는 전체 집단 약동학 시료채취 설계(full population pharmacokinetics sampling design), 즉 다양한 시점에서 각 시험대상

자료부터 1~6회의 시료를 채취하는 설계가 적합하다. 이러한 시료채취 설계(sampling design)는 신약 평가(new drug evaluation), 규제 결정(regulatory decision making), 허가사항 기재(drug labeling) 추가 등에 중요한 정보를 제공한다.

5. 연구 계획과 실행

집단 약동학은 인구 역학적 조건과 병태생리학적 조건이 모형의 파라미터에 미치는 영향을 분석하는데 유용하다. 집단 약동학 연구에 착수하기 전에 모형의 정성적 측면을 잘 파악해야 한다. 집단 약동학 연구를 고려하는 시점에는 사람에서의 예비 약동학 정보(preliminary pharmacokinetic information) 및 약물의 주요 소실 경로 등이 이미 파악되어 있어야 한다.

집단 약동학 연구에서 얻는 희박한 자료(sparse data)만으로는 약동학 모형 선택을 식별할 수 있는 적절한 정보를 제공하지 못할 수 있으므로, 예비 연구를 통해서 약물의 기본적인 약동학 모형을 구축해야 한다.

또한, 집단 약동학 연구를 수행하기 전에 모약물과 임상적으로 의미가 있는 모든 대사체를 측정할 수 있을 정도의 민감도와 특이도를 가진 분석방법이 확립되어야 한다. 적합한 수학적/통계적 분석이 뒷받침된다면, 집단 약동학 연구는 광범위한(extensive) 연구의 적절한 대안이 될 수도 있다.

연구 수행 시작 시점에 집단 약동학의 연구 목적을 명확히 하고 연구의 목적에 맞게 시험을 설계해야 한다.

연구 설계 시에는 시료채취 시점, 개인별 시료채취 횟수, 전체 시험대상자 수 등을 고려해야 한다. 소규모 예비 연구에서 변이에 대한 대략적인 정보가 있으면 시뮬레이션을 통해, 중요한 연구 설계 요소를 예측하거나 유용한 정보를 주는 연구 설계를 알아낼 수 있다. 특히, 소아 환자나 고령 환자와 같이 대상자의 수나 대상자 당 시료채취 횟수에 대한 제한이 심한 경우에는 시험 설계를 어떻게 하는가가 더욱 중요하다. 또한, 정확한 파라미터의 추정과 소집단에서의 차이를 확인할 수 있도록, 특히 관심의 대상이 되는 중요한 소집단의 대상자가 충분히 포함될 수 있게 하여 충분한 정보를 수집할 수 있도록 설계하는 것이 중요하다.

5.1. 시료채취 설계

약동학적 변이에 대한 정보를 얻기 위해 수행되는 시료채취에는 크게 다음의 3가지 방법이 있다.: (1) 단회-투약직전 시료채취 설계(Single-Trough Sampling Design), (2) 다회-투약직전 시료채취 설계(Multiple-Trough Sampling Design), (3) 전체 집단 약동학 시료채취 설계(Full Population Pharmacokinetic Design)

5.1.1 단회-투약직전 시료채취 설계(Single-Trough Sampling Design)

단회-투약직전 시료채취 설계(Single-Trough Sampling Design)에서는, 대상자별로 다음 투약직전 약물의 최저 농도 시점에서 시료채취를 1회 실시하고, 대상자의 혈장 또는 혈청 등에서의 약물농도의 확률분포를 계산한다.

(1) 표본 크기가 크고 (2) 분석 및 시료채취 오차가 적고, (3) 투약법과 시료채취 시점이 모든 대상자에서 동일하다고 가정한다면, 투약직전 약물농도의 히스토그램은 목표 집단에서의 투약직전의 농도(C_{trough})의 변이를 상당히 정확하게 반영할 것이다.

위 3가지 가정을 충족하지 않는 경우에는, 전체 변이를 정확히 반영하지 못할 수도 있다.

단회-투약직전 시료채취 설계에서는 다중 선형 회귀 분석과 같은 간단한 통계 분석을 통하여 대상자의 특성과 투약직전의 약물농도의 관계를 확인할 수 있다. 다만, 투약전 농도로 겉보기 청소율(apparent CL)과 같은 정보는 얻을 수 있지만, 겉보기 분포용적이나, 반감기와 같은 정보는 얻을 수 없다. 또한 개체간 변이 및 잔여 변이와 같은 변이의 구성요소를 구별할 수 없다. 이 방법으로부터 약동학적으로 의미있는 공변량과 소집단 간의 이러한 공변량 차이를 확인할 수 있다.

단회-투약직전 시료채취를 할 경우에, 정확한 시점에 시료를 채취하는데 있어 대상자와 의사에게 어려움이 있을 수도 있다는 점을 고려해야 한다. 약물은 정상상태(steady state)에 도달할 때까지 투여되어야 하고, 투약직전 농도 측정 전에 적어도 마지막 2회의 투약은 반드시 계획대로 이루어져야 한다.

입원 환자를 대상으로 하는 연구와 같이 투약시점 및 시료채취 시점이 정확한 경우가 아니라면, 투약 시점 및 시료채취 시점이 확실하지 않으므로 이 방법은 반감기의 1배 이하의 간격으로 투여하는 약물에만 적용 가능하다. 이러한 자료에는 노이즈(noise)가 많기 때문에 이러한 종류의 연구에서는 표본의 크기가 커야 한다.

단회-투약직전 시료채취 방법은 약물이 정맥투여 되거나 서방성 제제가 아닌 경우라면, 최고 농도 측정이 권장되지 않는다. 최고혈중농도에 도달하는 시간은 약물의 분포와 제거의 모든 과정의 속도와 연관되어 있으며 개체간 차이가 있기 때문에 단순히 추정된 최고혈중농도가 정확하지 않을 가능성이 높다. 또한 최고혈중농도는 정상상태의 평균 농도 또는 농도-곡선하면적과 같이 약물의 효과와 관계있는 약동학 과정과는 무관한 변이에 대한 정보이다.

단회-투약직전 시료채취 방법은 자주 사용되기 때문에 본 가이드라인에서 설명되었지만 알려진 제한점을 고려하면 권장되는 방법은 아니다. 이 방법을 사용할 경우에는 위에 언

급된 제한점들을 고려해야 한다.

5.1.2 다회-투약 직전 시료채취 설계(Multiple-Trough Sampling Design)

다회-투약직전 시료채취 설계(Multiple-Trough Sampling Design)에서는 대부분의 대상자에서 정상상태의 투약직전 농도를 측정하기 위해 2회 이상의 시료를 채취한다.

대상자의 특성과 관련된 약물농도 이외에도 개체간 변이와 잔여 변이를 분리할 수 있다. 이 설계에서는 대상자가 좀 더 상세히 연구되기 때문에 단회-투여직전 시료채취 설계에 비하여 필요한 대상자 수가 감소하며 투약직전 농도와 대상자 특성 간의 연관성을 매우 정밀하게 평가할 수 있다.

청소율의 개체간 변이를 추정하기 위해 비선형 혼합-효과 모형 접근법을 사용해야 한다. 파라미터의 추정을 위해 약동학 모형을 사용하는 경우, 예를 들어, 흡수속도상수와 같은 파라미터를 고정하여 민감도 분석은 반드시 수행되어야 한다. 이는 다른 파라미터들을 추정하거나 그 고정된 파라미터 값이 다른 파라미터 추정에 미치는 영향이 최소인지를 판단하기 위해서이다.

단회-투약직전 시료채취 설계에서의 단점이 다회-투약직전 시료채취 설계에도 존재한다. 개체간 변이와 잔여 변이의 추정치가 편향될(biased) 수도 있고 편향되지 않을(unbiased) 수도 있겠지만, 대상자수가 많지 않은 경우에는 이러한 변이들은 정밀하지 않을 것이다.

투약전 채혈 자료로부터 청소율은 비교적 정확히 추정되는 반면 다른 약동학 파라미터에 대한 정확성은 떨어지는 경향이 있다.

5.1.3 전체 집단 약동학 시료채취 설계(Full Population Pharmacokinetic Sampling Design)

전체 집단 약동학 시료채취 설계는 종종 실험적인 집단 약동학 설계(experimental population pharmacokinetic design) 또는 전체 약동학 스크린(full pharmacokinetic screen)이라고 한다.

이 설계에서는 투약 후 다양한 시간대에 대상자별로 통상 1~6 회 시료를 채취한다. 집단 약동학적 특성을 알아보기 위해, 다른 시점에 대상자별로 가능한 다수의 약물농도를 얻는 것이 중요하다. 이 설계를 적용하면, 연구 집단에서 약물의 약동학 파라미터를 비교적 정확하게 추정할 수 있으며, 비선형 혼합-효과 모형을 사용하여 변이를 설명할 수 있다.

전체 집단 약동학 시료채취 설계에서는 목표 집단과 그 소집단의 인구 역학적, 병태생리학적 특성과 약물의 약동학과의 상관관계를 알 수 있도록 계획하여야 한다.

5.2. 대상자별 2회 이상 시료채취의 중요성

개체내 변이와 관련하여 개인별 약동학 모형에 대한 약물농도 측정값의 분산은 개념상 다음의 두 가지 구성요소로 특징지을 수 있다:

(1) 측정 시점에 따른 약동학 모형의 변이에 기인한 약동학 측정값의 변이(시점에 따른 변이, interoccasion variability), (2) 일종의 노이즈(noise 또는 pharmacokinetic model misspecification)

어떤 경우에는 측정 시점에 따른 변이(시점에 따른 변이)가 개인에서 시간에 따른 공변량 차이에 의한 변이로 설명될 수 있다. 하지만, 노이즈(noise)를 포함한 설명할 수 없는 변이는 약물농도 예측이나 조절에서 제거할 수 없는 불확실성이다. 예로서, 치료역이 좁고 측정 시점에 따른 변이가 큰 약물들은 농도를 조절하기 매우 어렵다. 만일 집단 약동학 연구에서 대상자별로 1회 시점에서만 시료채취를 한 경우에는, 개체내 차이로 나타날 수 있는 시점에 따른 변이가 개체간 차이로 나타날 수 밖에 없다. 이 경우, 치료적 약물 모니터링(TDM)이나 약효에 따른 약물 용량 조절 등을 통하여 개인의 약물 농도를 치료 범위 내에서 쉽게 조절 가능하다고 잘못 판단할 수도 있다. 만약 모든 시험 대상자들에서 정확히 1회만 채혈을 해야 한다면, 2-단계 접근법이나 비선형 혼합-효과 모형 접근법으로 분석할 수는 없고, 바람직하지는 않지만 단순병합법(naive pooled method)으로만 분석할 수 있다. 개체간 변이를 설명할 수 있는 개체간 공변량 분석 또한 무의미할 수 있다. 서로 다른 상황(time-concentration상 다른 시점)에서 2회 이상 시료를 채취하는 것이 개체내 변이를 별도로 추정하는데 도움이 될 수 있다.

결론적으로, 집단 약동학 분석이 가능하기 위해서는 모든 시험대상자는 아니더라도 다수의 시험대상자에서 2회 이상 측정된 농도 값이 존재하는 것이 바람직하다.

5.3. 시뮬레이션(Simulation)

시뮬레이션(simulation)은 연구 설계와 분석의 가치를 객관적으로 분석할 수 있는 도구이며 서로 다른 연구 설계들의 결과를 이해하고 평가하는 도구로서도 유용하다.

연구 설계 시 결점들이 있는 경우 무의미한 자료를 수집하는 결과를 초래하게 되는데 시뮬레이션을 통하여 계획된 집단 약동학 연구에서 사용된 변수와 가정들이 결과에 어떤 영향을 미치는지 확인할 수 있다. 시뮬레이션은 연구 설계에서 선택된 요소들과 채택된 가정들에 대해 평가할 수 있도록 해 준다.

따라서, 시뮬레이션을 통해 약물계량학자(pharmacometrician)는 집단 약동학 연구의 결과를 더 잘 예측하고 연구의 목적에 잘 부합할 수 있는 연구 설계를 선택할 수 있게 된다. 시뮬레이션은 파라미터 추정에 시료채취시 변이의 영향을 통제하기 위한 적절한 자료 분석과 반복적인 시뮬레이션을 포함해야 한다. 가장 유용한 연구 설계를 결정하기 위하여, 대안적인 연구 설계에 대해 시뮬레이션을 할 수도 있다.

5.4. 연구 계획

집단 약동학 연구는 수행될 상황에 따라, 다른 임상시험에 부가적으로 수행(이하, 부가연구, add-on)될 수도 있고, 단독으로 수행(이하 단독연구, stand-alone)될 수도 있다. 계획서에는 시료채취 설계 및 자료 수집 절차에 대한 상세한 내용뿐만 아니라 집단 분석의 목적을 명확히 기술해야 한다. 알아보고자 하는 특정 약동학 파라미터는 먼저 정해두어야 한다.

부가연구에서는, 원래 임상시험 계획과 잘 맞추어 계획을 수립하되, 임상시험 본연의 목적을 우선으로 해야 한다. 연구자들도 임상시험에 집단 약동학 연구가 포함되는 것의 중요성에 대해 충분히 이해하고 있어야 한다. 집단 약동학 연구가 단독으로 수행될 경우에는, 별도의 종합적인 계획서가 준비되어야 한다.

다음 항에서 단독연구와 부가연구에 대해 간략히 설명한다.

또한, 한 가지 이상의 연구로부터 자료를 추출하여 집단 약동학을 평가하고자 하는 경우에도, 집단 약동학 연구에 대한 계획서가 마련되어야 한다.

5.4.1 부가연구(add-on)로서의 집단 약동학 연구

집단 약동학 연구가 임상연구에 추가되는 경우, 집단 약동학 연구의 목적을 명확하게 기술해야 한다. 집단 약동학 연구의 목적이 임상연구의 1차적인 목적과 절충되어서는 안 된다. 대상자 선택 기준과 자료 분석 방법을 집단 약동학 연구 계획서에 명확하게 기술해야 한다. 집단 약동학 분석에 포함할 대상자, 소집단, 그리고 측정할 공변량 등 집단 약동학 분석에 사용되는 자료의 범위를 사전에 정하고 시료채취 설계를 구체적으로 기술하고 소집단을 층화할 경우 이를 명시해야 한다. 다기관 임상연구인 경우, 일부 기관에서는 광범위한 자료를 수집하고, 다른 기관에서는 희박한 자료(sparse data)를 수집하는 것이 유용할 수 있다. 이런 수집 방법은 모형 오지정(misspecification)을 방지하고 유용한 정보를 제공할 수 있는 분석을 할 수 있다는 장점이 있다. 이러한 수집 방법 역시 계획서에 미리 명시해야 한다.

허가 신청 자료로 제출하기 위하여 임상시험 종료 전에 실시간으로 집단 약동학 분석을 수행하는 것은 허용된다.

5.4.2 단독연구(stand-alone)로서의 집단 약동학 연구

단독연구에서는, 약동학 평가와 관련된 실질적이고 구체적인 사항들을 연구 계획서에 포함해야 하며 집단 약동학 연구의 일차 목적과 이차 목적을 각각 명확하게 기술해야

한다. 이차 목적은 일차 목적을 검토한 후 자료분석 시 예상하지 못한 사실들을 탐색하기 위해 할 수 있는 것들을 기술하여야 한다.

시료채취 설계, 자료수집, 자료 확인 절차, 결측치 처리 및 비정상치 처리 방법 등을 계획서에 명확하게 기술해야 한다. 시험대상자, 소집단, 측정될 공변량 등 분석에 사용될 자료도 사전에 정의해야 한다. 시료채취 설계 및 증화방법도 사전에 명확히 기술되어 정해져야 한다. 약물 상호작용을 확인하고자 하는 경우라면, 계획서에 다음을 구체적으로 명시해야 한다. ; (1) 특정 병용약물에 따른 효과, (2) 병용약물의 일일 총 투여량, (3) 잠재적인 상호작용이 있는 약물의 혈중농도.

음식물 섭취에 따른 영향을 평가하고자 하는 경우라면, 음식물의 섭취 후 채혈 시점까지 경과한 시간과 섭취할 음식물의 종류 및 성분 등이 계획서에 구체적으로 명시되어야 한다. 또한 자료 분석 과정(적절한 경우 타당성 검증(validation) 포함)이 구체적으로 명시되어야 한다.

적합한 모형을 찾기 위해 수행되는 집단 약동학 연구에 대해서는 세부사항을 완전하게 기술할 수는 없다. 그러나 상기에 언급한 바와 같이, 계획서는 연구의 목적, 대상자 선정 제외 기준, 약동학 평가 기준, 시료채취 설계, 자료 처리 및 확인 절차, 모형화를 위한 가정, 예상 공변량 목록과 그 근거 자료, 민감도 분석 여부, 타당성 검증 절차 등이 기술되어야 한다. 추가로, 공변량의 포함 또는 제외에 있어서 중요한 모형 구축 방법이 기술되어야 한다. 시간에 따라 변하는 공변량의 경우 특별히 문제가 될 수 있다. 이러한 공변량은 반드시 연구 기간 동안 여러 번 측정해야 한다.

여러 번 측정을 했으나 정보가 불완전한 경우에는 활용 가능한 자료 사이에 대체값을 대치하기 위해(imputation) 모형-기반 기법이 이용된다. 이러한 방법은 시간에 따라 변하지 않는 공변량에도 적용된다.

계획서에는 종종 결측이 예상되는 공변량과 같은 경우 합리적인 방안의 예시들을 포함하도록 해야 한다.

장기간 연구의 경우, 시점에 따른 변이로 인한 야기될 수 있는 사안을 인식하고 기술하여야 한다.

5.5. 연구 수행

집단 약동학 연구는 의약품임상시험관리기준(KGCP) 및 비임상시험관리기준(KGLP)에 따라 수행되어야 한다.

투약 기록에는 투약 및 시료채취 시점에 대해 가능한 정확한 정보를 기술하도록 한다. 시료채취 및 시료채취 기록은 임상시험관리기준에 따라 수행되어야 하며 시료의 처리는 비임상시험관리기준에 따라 수행되어야 한다. 시료채취 기록에 오류가 있는 경우 그 정도와 특성에 따라, 편향(bias)이 야기되거나 정확하지 않은 파라미터들이 추정될 수

있다.

연구 대상자와 연구자 모두, 연구 계획서에 따라 연구가 수행될 수 있도록 노력해야 한다. 순응도를 높이기 위해 계획서는 너무 복잡하지 않은 것이 좋으며, 시료채취 시점이 연구자와 대상자 모두에게 편한 시간대로 설정되어야 하고 시료채취의 필요성을 대상자와 연구자에게 잘 설명해야 한다. 연구자에게 제공되는 지시사항은 명확하고 간결하여야 한다. 연구가 진행되는 동안 의뢰자는 적절한 모니터링을 통해 이러한 측정들이 잘 수행되는지 관리지원해야 한다. 시험기관에는 시료처리와 보관, 그리고 분석 전 시료의 운반 및 보관이 최적의 상태로 진행될 수 있도록 적절한 자원이 제공되어야 한다.

투약이 계획에 따라 정확히 지켜지지 않는 경우, 교란이 발생할 수 있으며 이로 인해 부적절한 결과 해석이 야기될 수 있다. 투약력을 복원하는 경우에는 가능한 객관적인 방법을 사용할 수 있도록 특별한 주의가 요구된다. 특히 해당 집단 약동학 연구가 대규모 임상시험의 한 부분으로 수행되는 경우, 관계자들 간의 의사소통은 성공적인 수행을 위해 매우 중요하다.

6. 약물농도 분석(Assay)

약동학 자료의 올바른 평가는 분석자료의 정확성(accuracy)에 달려있다. 분석자료의 정확성은 분석 방법 검증에 사용되는 기준과 분석시료의 질에 달려 있다. 약동학 자료 분석을 위해 검증된 분석방법을 사용하는 것은 매우 중요하다.

따라서 분석시료를 분석하기 전에 약물 및 대사체 안정성, 분석 감도, 선택성, 회수율, 직선성, 정밀성 및 정확성을 면밀히 검토해야 한다.

집단 약동학 분석에서는 변이를 최소화하도록 주의하여야 한다. 분석시료의 질을 확보하기 위해 연구자나 관계자들은 분석시료 처리와 적절한 표기(labelling)의 중요성에 대한 교육을 받아야 한다.

7. 자료 처리

7.1. 자료 정리 및 수정

실시간 자료 정리를 통해 임상 종료 시까지 집단 약동학 자료가 보관되면서 발생할 수 있는 일반적인 문제들을 방지할 수 있고 시험기관의 임상시험 계획서 준수 정도를 지속적으로 확인할 수 있으며, 연구과정 및 원칙상의 문제점에 대해서는 교정할 수 있는

기회를 가질 수 있다.

약동학 자료의 평가는 안전성 자료 모니터링 위원회(safety data monitoring board)에서 약물의 노출에 따른 안전성을 평가할 수 있도록 하며 약물 간 상호작용에 대한 이해를 높일 수도 있다.

실시간 자료 정리는 임상시험의 약동학적 목적에 부합하도록 농도-시간 자료, 약물 투약력, 공변량 자료를 수정할 수 있는 기회를 제공하고 모형을 만드는 과정을 용이하게 한다. 또한 실시간 자료 정리를 실시하면 실제적인 분석 및 최종 분석을 위한 소프트웨어 사용 계획을 발전시켜, 전반적인 자료 분석 시간을 단축시킬 수도 있다. 추가 집단 약동학 시험을 위한 실시간 자료 분석이 시행될 경우, 눈가림이 유지될 수 있도록 적절한 절차가 필요하다.

자료 편집은 자료의 오류를 찾고 이를 교정하는 일련의 과정을 의미한다. 이러한 과정은 연구 개시 전에 계획되고 연구 계획서에 기술되어야 한다. 일부 자료의 경우(예를 들면, 시료채취 시점의 누락, 약물농도와 관련 없는 투약정보, 투약정보가 없는 약물농도 등)는 분석에 포함되지 않을 수 있는데, 각 자료의 사용 여부에 대한 기준은 사전에 연구 계획서에 기술되어야 한다.

7.2. 결측치(Missing data)의 처리

집단 분석을 위한 자료 정리 후에는, 누락된 공변량 자료와 관련된 쟁점이 기술되어야 한다.

성실하게 연구를 수행하였으나 결측치가 발생하였고 결측치가 발생한 사유에 대한 충분한 기록을 남겼다면, 결측치가 발생했다는 자체만으로 결과가 무효화되는 것은 아니다. 그러나 결측치는 잠재적으로 편향(bias)의 가능성을 시사한다. 따라서 자료의 수집 및 관리에 있어서, 계획서가 요구하는 사항을 만족시키기 위해 항상 노력하여야 하며 결측치 발생 빈도를 최소화시켜야 한다.

많은 대상자에서 공변량에 대한 자료가 풍부한 반면 몇몇에서 공변량 자료 중 일부가 누락되어 있을 수 있다. 이런 경우, 공변량 자료 누락이 있는 모든 대상자를 분석에서 제외하게 되면 표본의 크기가 크게 감소하게 된다. 상당한 주의가 필요하기는 하나, 특정 상황에서는 누락된 공변량을 적절한 값으로 대체(imputation)해 주는 것이 해당 대상자를 자료에서 제외하는 것보다 더 나을 수도 있다. 결측치를 중앙값, 평균, 최빈값 등을 사용하여 대체하는 일부 단순한 방법은 예측치들이 서로 상관관계가 있는 경우, 편향(bias)된 결과를 제시하고 비효율적일 수 있다. 이보다 나은 방법은 모든 다른 예측치를 통하여 각각의 예측치를 추정하는 최대우도법을 사용하는 것이다.

고려할 수 있는 또 다른 방법은 다수 대체법(multiple imputation)으로서, 여러 세트의 대체된 자료를 마치 실제 관측된 자료인 것처럼 분석하여, 정밀도의 추정치로부터 낙

관적인 편향(bias)을 제거하는 방법이다. 그러나 이와 관련된 대체 기법의 수행에 대해서는 아직 충분히 연구되거나 경험의 축적되어 있지 않다. 게다가, 누락된 공변량을 대체하는 경우, 모형에 가정이 하나 더 추가되게 된다. 따라서 누락 자료를 대체하는 경우에는 그 대체 방법, 근거 및 가정이 자세하게 기술되어야 한다. 그리고 특히 누락된 자료가 상당한 경우, 누락된 자료 대체 방법에 따른 분석 결과의 민감도에 대한 평가가 이루어져야 한다.

간혹, 장기간 수행하게 되는 장기 집단 약동학 연구(Longitudinal Population PK)에서 약물농도 자료가 누락되어 문제가 되는 경우가 있다. 자료 누락에 일정한 패턴이 있는 경우, 이를 해결하기 위한 적절한 통계 기법이 적용되어야 한다. 그리고 적용된 통계 기법은 집단 약동학 분석 보고서에 기술되어야 한다. 그러나 농도 자료가 무작위적으로 누락된 경우에는 누락된 자료를 단순히 생략하고 관측된 값만으로 분석을 진행할 수도 있다.

7.3. 이상치(Outlier)

이상치(outlier)의 통계적 정의는 다소 임의적이다. 어떤 측정값이나 결과값을 이상치라고 하는 사유는 통계적으로 설명되어야 하며, 가능하다면 계획서에 미리 정의되어야 한다. 생리적 이유나 시험과 관련된 사례 발생으로 자료를 사용할 수 없는 경우에는 결과보고서에 그 내용을 기술하여야 한다.

이상치는 개체간 변이에 의한 것인지 개체내 변이에 의한 것인지 구분되어야 한다. 집단 약동학은 일반적으로 탐색적인 성격을 가지기 때문에 연구 계획서에 이상치의 처리 방법에 대해 모두 사전에 규정하지는 못했을 수도 있다.

이상치를 제외한 자료세트로 모형을 세워, 최종 모형으로 이상치를 포함한 전체 자료세트를 재분석한다. 이상치를 제외한 자료와 전체 자료 분석 결과 차이를 비교해 볼 수 있다.

추정값에 불가피한 불균형의 영향을 주는 경우가 아니라면, 최소 자승법이나 정규분포에 근거했을 때 극단적인 이상치를 분석에 포함하는 것은 바람직하지 않다. 대부분의 생물학적 현상에서 이상치는 정규 분포보다 훨씬 빈번히 발생한다는 것은 널리 알려져 있다. 예로서, 생물학적 분포는 두꺼운 꼬리 분포를 보인다(heavy tailed).

최근 고안된 몇몇의 완전한(robust) 집단 분석 방법을 이용하면, 이러한 과도한 가중치를 주지 않고 이상치를 분석에 포함시킬 수 있다. 모든 자료가 확인 가능하도록 이상치는 보고서의 부록에 따로 명시되어야 한다.

7.4. 자료 형태

집단 약동학 분석에 사용되는 대부분의 자료는 실험자료와 관찰자료로 특징되는 두 가지 극단적인 자료 형태의 중간 형태를 갖게 된다.

실험자료는 약물투여와 광범위한 채혈 등이 통제되는 전형적인 약동학 연구에서 생성된 것이다. 관찰자료는 대부분의 경우, 약동학이 아닌 다른 목적으로 계획되고 수행된 연구에서 추가적으로 얻어진 약동학 자료이다. 이러한 관찰자료는 최소한으로 통제되며 설계상 제한점들이 있게 된다. 예를 들어 대상자별로 약물의 투여가 다를 수 있으며, 수집되는 약동학 자료의 양이 대상자별로 다를 수 있다.

투약 후 각 대상자에서 시료채취 시점이 다르며, 각 대상자별 시료의 개수도 1~6개로 적은 편이다.

7.5. 자료 완결성(Data Integrity) 및 소프트웨어(Computer Software)

자료 관리는 사전에 수립되어 있는 표준작업지침에 따라 수행되어야 한다. 자료 분석 결과의 타당성은 자료 관리(입력, 보관, 검증 교정, 검색)에 사용된 소프트웨어와 분석 방법의 품질과 그 타당성, 그리고 통계절차에 의해 좌우된다. 자료 관리에 사용되는 컴퓨터 소프트웨어의 이름과 버전, 실행환경과 평가 절차는 문서화되어야 한다. 집단 약동학 분석에 사용되는 소프트웨어가 적절하게 제공되고 관리되는 것은 매우 중요하다.

8. 자료 분석

탐색 및 확증 시험 단계에서의 계획, 설계 및 분석 등 신약 개발의 여러 단계에서 집단 약동학의 모형화가 사용될 수 있다. 따라서 계획서에는 검증될 약동학 모형에 대해 기술해야 한다. 자료 시각화, 모형 검증, 자료 목록과 같이 모형에 대한 세부적인 정보도 제공해야 한다.

집단 약동학 자료 분석은 다음과 같은 3단계의 절차로 수행된다.

(1) 탐색적 자료 분석, (2) 집단 약동학 모형 개발, (3) 모형의 타당성 검증(validation).
자료 분석 계획은 연구 계획서에 명확하게 정의되어야 한다.

8.1. 탐색적 자료 분석

탐색적인 자료 분석은 그래프나 통계적인 기법을 사용하여 집단 분석 자료의 양상과 특징들을 분리하고 밝혀내는 작업이다. 이러한 탐색적인 자료 분석이 기존 모형이 아닌

예상하지 못했던 모형의 개발이나 적용의 계기가 될 수도 있다.

탐색 과정에서 유연성은 매우 중요하다. 연속적인 분석 과정에서 새롭게 밝혀진 자료의 패턴에 따른 대응을 하는 경우나, 자료의 구조를 분석하는 경우 모두에서 유연성은 중요하다.

대부분의 집단 약동학 분석은 자료에 대해 명확한 가정을 바탕으로 수행하게 된다. 따라서 분석의 타당성은 가정들의 타당성에 의해 결정된다. 탐색적인 자료 분석 기법들은 자료의 가정을 확인하거나, 가정이 충족되지 않는 경우에 수정 방향을 제시하는 진단 도구가 된다.

집단 약동학 분석을 위한 탐색적인 자료 분석의 경우 더욱 섬세한 집단 모형 기법이 연계되어야 한다. 탐색적 자료 분석의 수행과 관련된 사항은 집단 약동학 분석 보고서에 잘 기술되어야 한다.

8.2. 집단 약동학 모형 개발

8.2.1. 목적, 가설, 가정

집단 약동학 분석을 시행할 때에는 그 목적을 명확히 하여야 한다. 알고자 하는 가설은 분명하게 기술되어야 하며, 개체간의 무작위효과와 잔차(residual errors)의 분포와 같이 분석에 내재된 가정들 또한 분명하게 기술되어야 한다.

8.2.2. 모형 구축

추후 재현이 가능하도록 집단 모형을 구축하는 단계에 대한 윤곽을 보고서에 잘 기술하여야 한다. 모형 구축 과정에서 교란, 공변량, 파라미터 등을 제거하는 기준과 근거 또한 분명하게 기술해야 한다. 최종 모형에 도달하기 위해 모형을 단순화하는 기준과 근거 역시 명확하게 설명해야 한다.

8.2.3. 결과 신뢰성

분석결과의 신뢰성은 예측농도 대비 관측농도의 그래프(predicted versus observed concentration), 예측농도와 실제 자료를 겹쳐 그린 그래프(predicted concentration superimposed on the data), 파라미터의 사후 추정치 대비 공변량의 그래프(posterior estimates of parameter versus covariate values) 등과 같은 그래프 진단을 통한 상세한 검토로 확인할 수 있다. 파라미터 추정치, 표준오차, 사례 삭제를 통한 진단(case

deletion diagnostics), 민감도 분석을 통한 확인도 적절할 수 있다.

파라미터의 신뢰구간(표준오차)은 비모수적 기법인 잭나이프(jackknife) 또는 프로파일 우도 그래프(profile likelihood plot) 등을 통해 얻어질 수 있다.

통계적 모형의 비선형성과 특정 문제가 수치 계산상의 어려움을 야기하고 추정 알고리즘의 적절치 못한 목적 함수값의 최소화를 야기할 수 있다. 특정 측정값에 민감한 최대우도산출 과정은 모형의 안정성 확인을 위해 사용할 수 있다.

집단 약동학 연구 결과의 질과 모형의 완건성(robustness)을 평가하는 것이 중요하다. 민감도 분석을 통한 모형의 완건성 평가가 그 방법일 수 있다. 완건성에 대한 근거를 제시하는 것은 곧 분석의 결과가 합리적이고 분석자에 의한 영향을 받지 않는다는 것을 보여준다.

8.3. 모형 타당성 검증(Model Validation)

모형 타당성 검증(model validation) 목적은 타당성(validation) 검증 자료 세트에서 모형이 잘 작동되며 잘 적용되는지 여부를 검토하는 것이다. 즉, 타당성 검증은 모형을 구축할 때 사용하지 않은 지표 자료를 사용하여 개발된 모형의 예측성을 평가하는 것으로 정의할 수 있다(예, 모형 파라미터 추정과 함께 모형 형태).

타당성 검증은 분석의 목적에 따라 결정된다. 어떤 모형은 특정 목적에는 적합하지만 다른 목적에서는 적합하지 않을 수 있다. 항상 맞거나 항상 틀린 모형은 없고, 항상 맞거나 항상 틀린 적합(fitting)도 없다. 따라서 선정된 모형 타당성 검증 및 결과의 해석이 적합한지 여부에 분석자의 판단이 주요한 역할을 한다.

현재 집단 약동학 모형의 타당성 검증에 대하여 모두가 일반적으로 동의하는 적절한 통계적 방법은 없다. 미지의 공변량 효과와 비선형성으로 인해, 모형이 복잡하며 정확히 알 수 없기 때문에 타당성 검증 방법의 선택은 분석 목적에 따라 달라질 수 있다.

본 가이드라인에서는 타당성 검증의 예측적 기능에 중점을 두었다.

모든 집단 약동학 모형에서 타당성 검증이 필요한 것은 아니다. 만일 집단 약동학 분석의 결과가 의약품의 허가사항에 반영되어야 하는 경우라면, 모형 타당성 검증이 권장되며, 모형 타당성 검증 절차 또한 계획서에 통합적으로 함께 기술되어야 한다. 만약 집단 약동학 모형 구축의 목적이 약물의 변이 정도가 용량 조절을 권장할 정도는 아니라는 것을 설명하고 허가사항에 기술적인 정보를 추가하기 위한 것이라면, 모형에 대한 타당성 검증 없이 안정성 평가만 수행해도 된다.

타당성 검증 방법은 여전히 평가 중이며 추가적인 시험이 요구될 수 있으나, 일반적으로 아래의 두 가지 종류의 타당성 검증 방법이 사용되어 왔다.

8.3.1. 타당성 검증 종류

첫 번째 종류의 타당성 검증은 외적 타당성 검증(external validation)으로 완성된 모형에 다른 연구의 새로운 자료 세트를 적용하여 모형을 평가하는 가장 엄격한 방법이다.

다른 방법은 내적 타당성 검증(internal validation)으로 자료를 조각내어 나누어서 (datasplitting) 다시 추출하는 기법을 사용하는 방법이다(교차 타당성 검증 (cross-validation), 붓스트랩(bootstrapping)).

자료 조각 기법은 모형 평가를 위해 새로운 자료를 수집하는 것이 현실적으로 어려울 경우에 타당성 검증 자료를 만들어내는 유용한 방법이다. 자료 조각 기법의 단점은 모형의 예측 정확도가 일반적으로 자료를 조각내는데 사용된 표본의 크기에 따라 좌우된다는 점이다.

자료 조각 기법의 예측 정확도를 최대화하기 위해서는, 모형을 구축하고 평가하는데 전체 샘플을 사용하는 것을 권장한다. 좀 더 예측성이 높은 개선된 모형을 얻기 위해서 지표 세트와 타당성 검증 자료 세트를 다시 섞어서 사용하는 경우에는, 자료 조각 기법으로 만들어진 최종 모형이 검증되지 않을 수도 있다. 그러나, 자료 조각 기법을 사용하는 경우에는 무작위로 추출된 2/3 가량의 자료(지표 세트)를 모형을 구축하는데 사용하고, 남은 자료(타당성 검증 세트)를 이용하여 모형의 타당성을 검증하게 된다. 만일 지표 세트가 타당성 검증 과정까지 남게 되는 경우에는, 이를 타당성 검증 세트와 섞어서 사용하고, 최종 모형 결정을 위해 최종 모형이 그 혼합된 자료에 모형에 적합한지 확인해 볼 수 있다.

또 다른 내적 타당성 검증 기법은 재추출(resampling)이다. 재추출 방법에는 교차 타당성 검증(cross-validation)과 붓스트랩(bootstrapping), 두 가지 방법이 있다. 교차 타당성 검증은 자료 조각(data-splitting)을 반복하여 사용하는 방법이다. 이는 (1) 모형 구축을 위해 사용되는 자료 세트의 크기가 다른 방법에 비해 크고 이로 인해 추정과정에서 무시되는 자료가 작다는 장점이 있다. 또한, (2) 단일 샘플의 분할에 의존하지 않기 때문에 변이성이 감소하게 된다.

전체 타당성 검증 과정이 반복될 때에는 정확도에 있어 추정치의 큰 변이로 인하여, 교차 타당성 검증은 효율적인 방법은 아니다.

또 다른 재추출 방법인 붓스트랩은 교차 타당성 검증과 같이 모형 구축에 모든 자료를 사용한다는 장점이 있다. 소아 환자에서처럼 윤리적인 문제나 의학적인 사유로 표본 크기가 제한적일 수밖에 없는 경우, 집단 모형을 평가하는데 매우 유용할 수 있다.

8.3.2. 타당성 검증 방법

문헌이나 허가 자료로 제출되는 모형 타당성 검증의 여러 방법들의 장점과 단점을 위에서 논의하였다.

완벽한 확률 모형의 타당성을 검증하는 기술은 여전히 발전하고 있기 때문에, 새로운 방법의 수용에 대해서도 적극적이어야 한다. 허가 자료로 제출되는 경우에는 모형의 타당성 검증 방법과 선정 근거를 상세하게 기술해야 한다.

여기에서는 집단 모형의 예측 기능을 평가하는데 사용하는 몇 가지 방법들을 간략히 기술하고자 한다.

· 농도의 예측 오차 계산(Calculating Prediction Errors on Concentrations)

농도 자료의 예측 오차는 농도의 실측치와 모형을 통한 예측치 간의 차이를 계산하여 구한다. 계산한 평균 예측 오차는 정확도의 지표로서 사용되고, 평균 절대 오차(또는 평균 절대 제공 오차의 제공근)는 정밀도의 지표로서 사용된다.

이 방법은 한 대상자 당 1개의 자료가 있는 경우 가장 유용하게 사용된다. 그러나 한 대상자 당 1개 이상의 자료가 있는 경우, 각 자료의 예측 오차는 독립적이지 않고 이러한 기능 지표의 추정치는 신뢰도가 낮기 때문에 부적합하다. 그러나 이러한 접근법은 동일한 개체에서 반복적인 비독립적인 실측치가 있는 경우도 고려할 수 있도록 하여, 그 한계를 극복할 수 있게 개선되었다.

· 표준화된 예측 오차의 계산(Calculating Standardized Prediction Errors)

표준화된 예측오차를 계산하면, 개체내 실측치의 변이와 상관관계를 설명할 수 있다. 정규화된 오차의 평균과 분산을 계산하고, 그 평균값이 유의하게 0과 다르며 표준편차가 1에 가까운지를 평가하기 위해 z-test 와 같은 검사를 시행한다. 표준화된 예측 오차의 표준편차에 대한 신뢰구간을 구할 수 있다. 파라미터 추정 시에는 불확실성에 대해 고려하지 않았기 때문에, 타당성 검증 자료 세트를 적용할 경우 이러한 방법이 과도하게 보수적일 수 있다.

· 공변량에 대한 잔차의 도식화(Plotting Residuals Against Covariates)

공변량에 대해 잔차를 도식화하는 것은 농도의 예측 오차에 대한 방법이다. 이 방법은 통계적인 계산 및 검정을 하지 않는다는 점에서 다른 방법들과 차이가 있다. 최종 모형을 고정하고 공변량으로부터 예측한 값과 타당성 검증 자료 세트 간의 잔차를 표현한 간단한 그래프는 공변량 또는 소집단의 측면에서 모형의 임상적 유의성에 대한 정보를 제공한다.

· 파라미터를 통한 타당성 검증(Validating Through Parameters)

파라미터를 통한 타당성 검증 방법은 모형의 파라미터 타당성 검증을 수행하여 농도의 예측오차에 발생할 수 있는 문제들을 방지할 수 있는 방법이다. 공변량이 있는 경우와 없는 경우에 타당성 검증 자료 세트로부터 모형의 파라미터가 예측되며, 이러한 예측에 대한 편향(bias)과 정밀도가 계산된다.

· 사후 예측 확인

새로운 방법인 사후 예측 확인(posterior predictive check)이 현재와 미래 자료 세트의 중요한 임상적 특성이 모형에 의해 충실히 재현이 되는가를 결정하는데 유용할 수 있다. 그러나 이러한 접근법은 아직 널리 통용되고 있지는 않다.

앞서 언급한 바와 같이, 이 방법들은 집단 모형의 예측 기능을 평가하는데 유용하다. 이용할 검사용 자료 세트가 없는 경우에는 붓스트랩 접근법을 사용하는 것이 적절하다. 붓스트랩 시에는, 적당한 횟수(적어도 200회 이상)로 반복하여 얻어지는 붓스트랩 복제 값에 최종 모형을 반복적으로 적합(fitting)시켜서 얻어진 파라미터의 평균값들을 붓스트랩 없이 얻어진 최종 집단 모형 파라미터 추정치와 비교하는 것이다. 그 대안으로서, 교차 타당성 검증을 할 수도 있다. 또한 사후 예측 확인 방법은 현재와 미래의 자료 세트의 중요한 특성이 정확하게 모형을 재현하는가를 확인하는데 유용한 것으로 밝혀져 있다.

모형 구축과 결과의 타당성 검증은 사용된 자료의 질에 의해 결정된다. 모형 타당성 검증과 연구 디자인은 매우 밀접한 관계가 있다. 선형 약동학 모형은 주어진 용량 범위에서만 확인 가능하다. 따라서 모형의 가장 중요한 측면을 결정하기 위해서는 어느 정도의 예상과 심사숙고가 필요하다. 집단 약동학 모형 타당성 검증의 적절한 통계적 방법에 대해 일반적으로 합의된 방법은 없으므로, 타당성 검증의 쟁점에 다음의 질문을 던져 보는 것이 최선일 수 있다. “모형의 부족한 점이 모형으로부터 얻게 되는 실질적인 추론에 인지할만한 영향을 미치는가?”

타당성 검증이 수행된 후보 모형 중에서 예측력이 가장 좋으면서, 가장 단순한 모형이 최종 모형이 된다.

타당성 검토를 위해서는 시각적 예측 확인(visual predictive check), 붓스트랩(bootstrapping), numerical/posterior predictive check, delete-1 method/jack-knife 등을 사용하는 것을 권장한다.

9. 집단 약동학 결과보고서

집단 약동학 연구가 임상연구의 부가연구로 수행된 경우, 모든 연구 결과는 통합되어야 한다. 집단 분석을 위해 여러 개의 집단 약동학 연구가 모아진 경우, 한 개의 집단 약동학 분석 보고서가 작성되어야 한다. 보고서에는 다음과 같은 내용들이 포함되어야 한다.

- (1) 요약
- (2) 서론
- (3) 목적 및 가설과 가정
- (4) 연구자료 및 방법
- (5) 결과
- (6) 논의
- (7) 결과의 적용
- (8) 부록

(1) 요약

집단 약동학 연구 전반에 대한 요약을 기술하며, 여기에는 연구의 맥락과 발견한 사항 및 결론에 대해 충분한 정보를 담고 있어야 한다.

(2) 서론

서론에서는 연구의 일반적인 의도를 간략하게 언급하여야 한다. 특히 임상 개발 단계에서 수행된 경우, 집단 약동학 연구를 수행하게 된 충분한 배경을 설명하고 연구의 특징을 기술하여야 한다.

(3) 목적 및 가설과 가정

연구와 분석의 목적은 보고서의 서론 부분 다음에 명확하게 기술하여야 한다. 일차적인 목적뿐 아니라, 이차적인 목적이 있는 경우 이를 기술하여야 한다. 만일 계획서가 승인된 이후 연구 목적을 수정하고자 하는 경우에는, 변경 사항을 집단 약동학 보고서에 명시하여야 한다. 보고서에는 검정하고자 하는 가설과 사용된 가정은 무엇인가에 대해 명확하게 기술하여야 한다.

(4) 연구자료 및 방법

재료와 방법 부분은 반드시 계획서에 포함하여야 한다. 분석을 위해 여러 연구들의 자료를 합치게 되는 경우, 각 연구의 계획서를 기술하여야 한다.

연구 디자인, 계획한 표본 크기, 선정기준을 포함한 대상자 선정에 대한 정보 및 연구 기관에 대한 정보가 기재되어야 한다. 약물의 이름, 용량, 투여시각, 복약 순응도를 비롯한 약물 치료에 대한 정보도 기술되어야 한다. 또한 농도 분석법 및 자료 수집과 분석 방법에 대해서도 자세하게 기술되어야 한다.

1. 분석법

이 부분에서는 약물의 농도를 측정하는 방법이 기술되어야 한다. 품질관리시료를 비롯한 농도 분석의 성능, 시료의 크로마토그램, 정량 곡선 등의 내용을 포함하고 있어야 하며, 농도 분석법의 타당성에 대해서 기술하여야 한다.

2. 자료

보고서는 반응 변수와 모든 공변량에 대한 정보를 포함하여야 하며, 이러한 정보를 얻은 방법에 대하여 기술하여야 한다. 보고서에는 시료(예, 혈장)를 수집할 때의 시료채취 방법(예, 채혈방법)에 대한 내용과 공변량의 정확도, 정밀도 및 분포에 대한 정보를 포함하여야 한다. 자료 세트의 전자 복사본이 제출되어야 한다. 자료의 질 관리와 편집 절차에 대해서도 언급하여야 한다.

3. 분석방법

이 부분에서는 탐색적 자료분석을 포함하여 모형 구축 및 단순화의 기준과 과정에 대해 자세하게 기술하여야 한다. “(1)선택된 집단 분석 방법, (2)파라미터화 과정 및 무작위효과의 분포 등 모형 구성요소에 대한 가정, (3)이러한 가정의 근거, (4)선택된 모형-적합 방법” 과 같은 연구에서 사용된 자료 분석 방법의 구성요소들은 모두 기술하여야 한다. 추가적으로, 이 부분에서는 유형의 구축과 단순화 단계에서의 대표적인 제어/명령 파일과 분석의 전반적인 흐름도(flow diagram) 뿐 아니라 이상치와 누락된 자료의 처리 방법을 기술하여야 한다.

(5) 결과

주요 분석 결과를 이해하기 쉬운 표와 그래프의 형태로 편집하여야 한다. 모형의 구축에 사용된 진단용 그래프와 검사의 신뢰도가 포함되어야 하고 해석과 적용을 돕기 위해, 결과에 대하여 철저하게 기술되어야 하며 최종 집단 모형 및 주요 중간 단계에서 얻어진 중요한 결과물이 포함되어야 한다.

(6) 논의

모형 구축과 단순화 과정의 근거, 결과의 해석, 계획서 위반, 그래프에 대한 설명과 논의 사항을 보고서에 이해하기 쉬운 문장으로 기술하여야 한다. 예로서, 체중에 따른 용량 조절, 크레아티닌 청소율과 약물의 청소율 간의 관계, 특수 환자 집단에 미치는 영향 등을 비롯하여 모형 개발로 예상할 수 있는 효과에 대해 언급하여야 한다.

(7) 결과의 적용

허가 사항에 정보 추가, 특수집단에서의 약물 용량 조절이나 안전성 정보 추가, 추가적인

연구 등과 같이 분석 결과의 사용에 대한 논의를 기술하여야 한다. 또한 통계적 유의성과 임상적 유의성 간의 관계에 대해 논의되어야 한다. 집단 약동학 분석 결과 특정 약동학 또는 약력학 파라미터에 통계적으로 유의한 차이가 관찰된다고 하더라도 이것은 임상적으로 어떠한 의미가 있는지는 검토되어야 한다. 임상약리학자 등의 전문가와 추가적으로 검토할 필요가 있다.

추가적으로, 용량 조절에 대해 집단 약동학 모형을 적용하여 잠재적으로 가능한 반응에 대해 시뮬레이션한 결과를 그래프로 도식화하는 것을 권장한다.

많은 경우 의사결정이 유의확률(p-value)과 같은 확률(probability)에 기반하여 이루어지나, 정확한 확률을 구할 수 없는 경우도 있으며, 우도(likelihood) 또는 우도비(likelihood ratio)에 기반한 의사 결정이 필요하거나 더 유용한 경우들이 흔히 있다. 또한 유의확률이나 가설 검정(hypothesis test)보다는 파라미터 추정(parameter estimation)이 더 유용한 경우가 많다.

집단 약동학 분석 결과를 검토할 때는 각 약동학/약력학 파라미터의 점 추정치가 통계적으로 유의한 차이가 있는지 여부보다는 그 차이의 크기(차이 또는 비에 대한 점 추정치)가 어느 정도인지, 각 집단의 변이의 크기(분산의 정도)가 어느 정도인지, 어느 한 집단의 변이 정도가 다른 집단의 변이에 포함되는지, 좀 더 효과나 독성에 가까운 지표(AUC, C_{max} 등)들을 시뮬레이션했을 때 그 분포구간이 유사한지 등을 함께 검토하여야 한다.

시뮬레이션을 할 때에는 공변량 간이나 약동학/약력학 파라미터들 간에 독립을 가정할 수 없으므로 상관관계나 공분산을 고려하여야 한다. 또한 임상시험 간의 변이, 매 투약 간의 변이, 추정값의 불확실성도 가능하면 고려하는 것이 좋다.

약물에 대하여 알려져 있는 정보에 따라 요구되는 자료의 수준은 달라질 수 있다.

(8) 부록

부록은 집단 분석에 사용된 자료 세트에서 대표적인 부분을 포함하여야 한다. 중요하다고 간주되는 추가적인 그래프뿐만 아니라, 최종 모형 결과의 인쇄물과 함께 프로그래밍 코드가 포함되어야 한다. 분석이 추가적인 임상시험의 결과로서 수행되거나 독립적인 집단 약동학 연구로 수행되었는지에 상관없이 부록에는 연구 계획서가 포함되어야 한다.

10. 참고문헌

1. US FDA. Guidance for Industry - Population Pharmacokinetics, Feb. 1999.
2. European Medicines Agency, Guideline on Reporting the Results of Population Pharmacokinetic Analysis. Jun. 2007.
3. Beal SL, Sheiner LB. Estimating Population Pharmacokinetics. CRC Critical Rev Biomed Eng 1982;8:195-222.
4. Bonate PL. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation. 2e. Springer. 2011.
5. Ette EI, Williams PJ. Pharmacometrics: The Science of Quantitative Pharmacology. John Wiley & Sons Inc. 2007.
6. Gabrielsson J, Weiner D. Pharmacokinetic & Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications. 4e. Swedish Pharmaceutical Press. 2000.
7. Sheiner LB. Learning vs Confirming in Clinical Drug Development, Clin Pharmacol Ther 1997; 61:275-291.
8. Karlsson MO. Diagnosing Model Diagnostics. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2007; 82:17-20.
9. Kevin Dykstra. Reporting guidelines for population pharmacokinetic analyses. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2015; 42:301-314.

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	B1-2015-2-011	2015.09.	제정

의약품 개발 시 집단 약동학 활용을 위한 가이드라인

발 행 일 2015 월 09월

발 행 인 손 여 원

편집위원장 이 선 희

편집위원 (의약품심사부 종양약품과)

한의식, 김소희, 윤경은, 엄정윤, 박소라, 김동환, 전설희, 김미지

도움주신 분 식품의약품안전평가원 순환계약품과, 소화계약품과,

집단 약동학 가이드라인 실무작업반

발 행 처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 종양약품과
