

# 다지역임상시험의 계획/설계에 대한 일반원칙

## General Principles for Planning and Design of Multi-Regional Clinical Trials (ICH E17)


2017. 7. 5.

안 미 령



식품의약품안전처

# 가이드라인 개발 경과

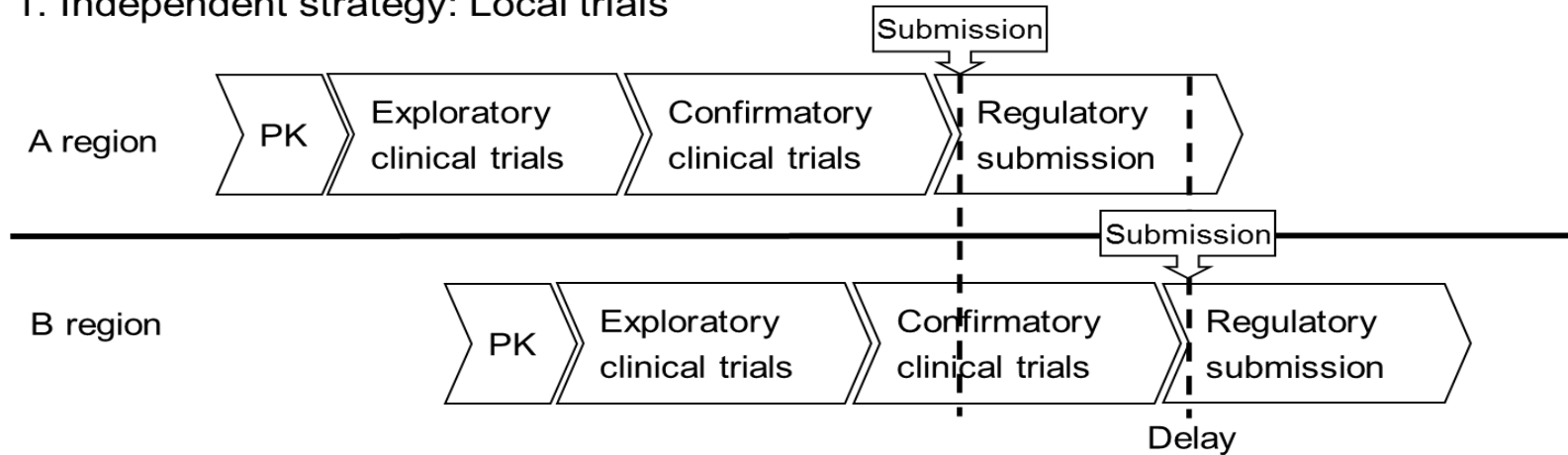
- (2014. 6.) ICH 운영위원회에서 주제 채택
  - (2014. 11 ~ 2016. 6.) 가이드라인 초안 마련 (Step 2)
    - 우리나라는 '14년 10월부터 참여
  - (2016. 6 ~ **현재**) 초안 공개 후, 의견 수렴 및 **가이드라인 수정 중 (Step 3)**
  - (2017. 12) 최종 가이드라인 마련 예정 (Step 4)
- 

# 목적 및 적용 범위

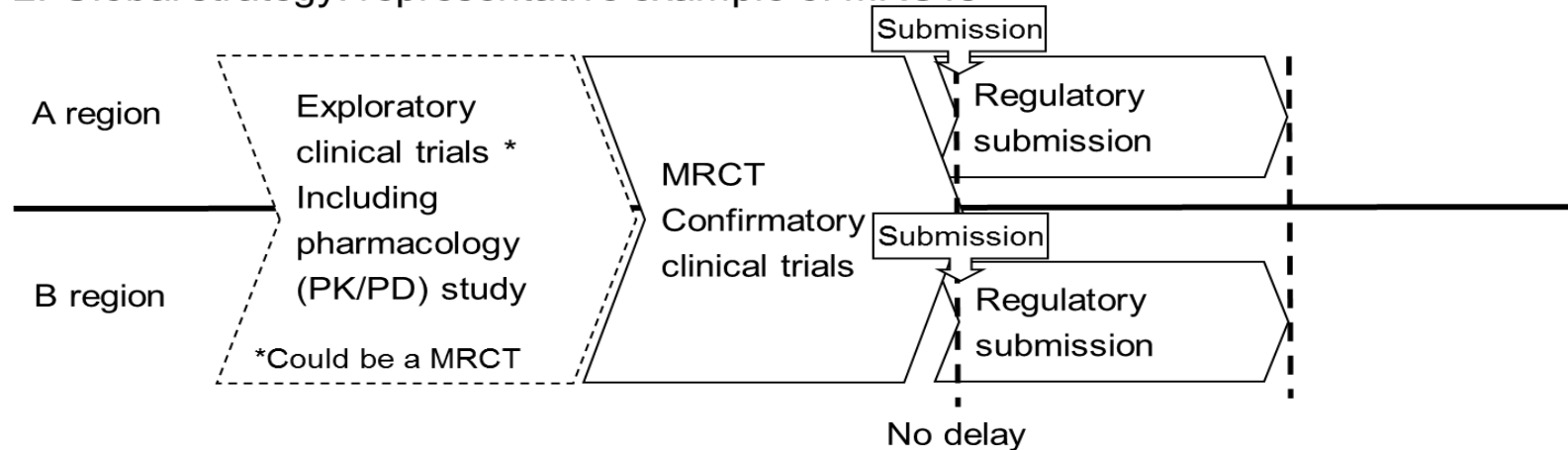
- 의약품 개발의 효율성 증진, 임상시험 중복 실시 지양, 신속한 의약품 도입
- 전세계 의약품 허가 신청 시, MRCTs 자료수용을 증가시키도록 MRCTs의 계획과 설계에 대한 일반원칙 마련

# Simultaneous Global Drug Development

## 1. Independent strategy: Local trials



## 2. Global strategy: representative example of MRCTs



# 공개 가이드라인(안) 구성

## 1. 서론

### 1.1 목적

### 1.2 배경

### 1.3 가이드라인 적용범위

### 1.4 **일반적 원칙**

## 2. 다지역임상시험 계획 및 설계에 관한 일반적 고려사항

### 2.1 전략적 측면

#### 2.1.1. 다지역임상시험의 의의

#### 2.1.2 기본요건 및 주요 고려사항

#### 2.1.3 규제당국과의 과학적 상담

## 2. 다지역임상시험 계획 및 설계에 관한 일반적 고려사항

### 2.2 임상시험의 설계 및 계획서 관련 고려사항

#### 2.2.1 **지역적 차이 및 잠재영향에 대한 사전 고려사항**

#### 2.2.2 시험대상자 선정

#### 2.2.3 치료적 확증 MRCTs의 용량 선정

#### 2.2.4 평가변수의 선택

#### 2.2.5 **시험대상자수 및 지역별 할당**

#### 2.2.6 안전성 유효성 정보 수집

#### 2.2.7 **통계분석계획**

#### 2.2.8 대조군 선택

#### 2.2.9 병용약물

## 3. 용어정의

# 일반 원칙

- 임상시험에 참여하는 전체 시험대상자를 대상으로 치료효과 입증
- 전체 치료 효과가 각 지역에 적용될 수 있는지를 평가하도록 설계
  - 전체 시험대상자 수의 상당한 증가 없이 지역간 임상적으로 의미 있는 치료효과의 차이를 평가할 수 있도록 지역별 시험대상자 수 배정
  - 지역별 배정 및 분석 등 세부사항에 대해 MRCTs 계획 단계에서 명시
- MRCTs 수행시 임상시험의 품질 보증이 중요

# Regional Variability and Potential Impact


- Disease Definition, Methods of Diagnosis, Understanding of Endpoints
- Disease Prevalence, Incidence
- Medical Practice
- Baseline demographics (e.g. Body Weight, age)
- Cultural or Socio-economic factors, Healthcare
- Cultural difference
- Intrinsic factors : Genetic polymorphism of drug metabolism, receptor sensitivity

➤ ICH E5 참조 : Intrinsic and Extrinsic Ethnic Factors





# 시험 대상자 선정

- 모든 지역에서 적용할 수 있는 명확하고 구체적인 선정제외기준을 적용
  - 통일된 진단 및 분류기준 적용
  - 생화학 검사나 유전자 검사 이용 시, 검증된 실험실 이용
  - 주관적 기준에 근거한 선정 시, 모든 지역에 통일되고 검증된 방법 적용
- 

# 평가변수

- ICH E9의 일반사항과 동일
- 문화적 환경에 따른 차이 가능성
- 일차 평가변수
  - 임상적으로 의미 있고, 치료 효과를 감지하기에 민감하고 특이적으로 설정
  - 통일된 정의 필요 : 특히, 지역별로 다르게 이해될 수 있는 경우 (무진행 생존율, 삶의질 평가, 통증척도 등)
- 이차 평가변수
  - 특정지역에서 2차 평가변수 제안가능
  - 계획서에 명확히 기술

# 시험대상자 수 및 지역별 배정

## ■ 전체 시험대상자 수

- 모든 지역에 평균화된 치료효과를 검정하는데 충분한 수로 설정 (ICH E9과 동일한 원칙 적용)
- 다만, **각 지역의 치료효과의 크기** 및 **평가변수의 예상 편차 (variability)의 고려**가 중요
  - 단일 지역 임상시험에 비해 **피험자 수가 증가**할 수 있음


## ■ 지역별 시험대상자 수

- 각 지역의 치료효과를 설명할 수 있도록 지역별 배정
  - 지역별 크기 및 유병률 비례 등록
  - 동일한 시험자수 할당
  - 지역별 효과가 전체 약물효과 비율을 일부 유지하도록 결정
  - 지역내 유의한 결과 도출
  - 고정된 최소한의 대상자 수 할당

# 지역 통합 (Pooled Region)

- 지역 (Region)
  - 지리적 지역, 국가 또는 규제 지역을 의미  
Geographical region, country, regulatory region
- 지역 통합(Pooled Regions)
  - 질환이나 시험약의 **내·외적 요인이 유사할** 경우, 해당 지역 간 자료를 **통합**
- 하위집단 통합 (Pooled subpopulations)
  - 1개 이상의 내적 또는 외적 요인을 공유하는 특정지역의 대상자 일부와 다른 지역의 대상자 일부를 통합

# 통계 분석 계획

- 전체 시험대상자에 대한 치료효과 검증 (Primary Analysis)
  - **Regional Consistency** 평가
    - Descriptive summaries
    - Graphical displays (e.g., Forest plots, Funnel plots)
    - Model-based estimation including covariate-adjusted analysis
    - Test of treatment by region interaction
- **통계적** 및 **임상적 판단**이 함께 이루어져야 함
- 

# 대조군 및 병용약물

- 원칙적으로 모든 지역에서 **동일**
  - 허가용량이 상이한 경우, 과학적 근거 필요
  - 제형 및 제조소 동일, 상이한 경우 타당성 필요
- 미허가 대조약 사용시, 선정의 타당성 설명
  - 표준치료제 대비 사용 사유
  - 미허가 약물 투약에 대한 안전성 고려
- 병용약물의 경우, 의료행태에 따른 차이가 있을 수 있음
  - 시험결과에 미치는 영향을 최소화

# 규제당국과의 상담

- 의약품 허가 시 각 국의 요구사항과 MRCT 자료의 acceptability에 대해 **각 국 규제 당국과 상담** 권장
  - **계획 초기단계**에 상담 후, 규제당국의 의견 반영 필요

# 향후 계획

- 최종 가이드라인 마련을 위한 원격회의 지속 (~2017.11)
  - 통계 관련 사항 논의 예정
- 2017년 하반기 최종 가이드라인 마련 예상