

**소아 대상 임상시험 가이드라인
[민원인 안내서]**

2018. 11.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 허가초과의약품평가TF

이 안내서는 소아를 대상으로 하는 임상시험 시 고려사항에 대한 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2018년 11월 30일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ “민원인 안내서”란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의약품심사부 의약품심사조정과/허가초과의약품평가TF에 문의하시기 바랍니다.

전화 : 043-719-2933

팩스 : 043-719-2930

목 차

I. 서론	1
1. 일반사항	1
II. 소아를 대상으로 하는 임상시험	2
1. 소아 의약품 개발단계에서의 고려사항	2
2. 소아 의약품의 제형	3
3. 소아 임상연구 시기	3
4. 소아 시험에 포함시킬 소아 환자의 연령 분류	5
5. 연구의 종류	9
5. 1. 약동학 연구	9
5.1.1. 약동학 연구의 이용	9
5.1.2. 연구디자인	11
5.1.3. 투여용량	12
5.1.4. 연령에 따른 고려사항	13
5.1.5. 대조군의 선정	14
5.1.6. 연구방법	14
5.1.7. 시료수집	16
5.1.8. 시료 분석	17
5.1.9. 결과의 제시	17
5.1.10. 자료 분석	18
5. 2. 상호작용	19
5. 3. 유효성 평가	19
5. 4. 안전성 평가	20
5. 5. 시판 후 정보	20
6. 소아 연구에서의 윤리적 고려사항	21
6. 1. 시험자 (Investigator)	21
6. 2. 임상시험심사위원회 (Institutional Review Board, IRB)	21
6. 3. 대상자 모집	22
6. 4. 대상자 동의	22
6. 5. 유익성 및 위험성 평가	23
6. 6. 위험성 최소화	23
6. 7. 스트레스 최소화	24
[부록 1] 소아 임상시험계획 평가 목록표	25
III. 소아 대상 임상시험 가이드라인 부속서	27

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	B1-2007-2-004	2007	제정
2	B1-2013-2-002	2013	소아 약동학 임상시험 관련 내용 추가
3	B1-2015-2-060	2015.12.22	가이드라인 명칭변경, 법적효력 문구 통일, 양식표준화, 연락처 현행화
3	안내서-0227-01	-	「식약처 지침서등의 관리에 관한 규정」 개정에 따른 등록번호 일괄 정비 (규제개혁담당관실-3761호,2017.5.16)
4	안내서-0227-02	2018.11.30	'Ⅲ. 소아 대상 임상시험 가이드라인 부속서' 추가

소아 대상 임상시험 가이드라인

I. 서론

본 평가가이드라인은 소아를 대상으로 하는 임상시험의 대상, 시험 계획 및 고려사항 등 임상시험 실시에 관한 권고사항을 연구자 및 업계에 제공함과 동시에 관련 임상계획서의 평가에 이를 활용하여 소아에서의 임상시험을 표준화, 국제화하고, 약물 사용에 대한 안전성, 유효성을 확보할 뿐만 아니라 나아가 소아용의약품의 개발을 촉진하는데 그 목적이 있다.

1. 일반사항

- 1) 소아는 취약한 집단으로, 성인의 축소판이 아니라 연령에 따라 고유한 특징을 가진다는 특징이 있으며, 소아에 대한 연령 구분은 ICH 가이드라인을 참조하여 마련한 식약청의 '의약품등연령검토기준 (2012.11.28)'에 따라 신생아 (출생일 ~ 28일 미만), 영아 (28일 ~ 24개월 미만), 어린이 (24개월 ~ 만 12세 미만), 청소년 (만12세 ~ 만 19세 미만)을 뜻한다.
- 2) 소아 환자에게는 소아 사용이 적절히 평가된 약물을 사용하여야 한다. 소아 환자를 위한 안전하고 효과적인 약물요법을 위해서는 다양한 연령대의 소아에 대한 의약품의 적절한 사용 정보와 제형이 개발되어야 한다. 따라서 소아용 제형 및 소아 임상 설계의 발전은 소아용 의약품의 개발을 촉진하는데 도움이 될 수 있다.
- 3) 성인의 질병 또는 상태에 대하여 의약품을 개발할 때 소아에게 사용될 것으로 예측되는 경우는 소아 환자에서의 의약품 효과에 대한 정보를 얻는 것을 목표로 소아 환자군을 의약품 개발과정에 포함시켜야 한다. 그러나 이 과정에서 임상시험에 참여하는 소아 환자의 복지를 침해하지 않아야 하며 개발사, 규제기관, 의료진과 사회 모두 이러한 윤리적인 책임을 공유하여야 한다.

II. 소아를 대상으로 하는 임상시험

1. 소아 의약품 개발 단계에서의 고려 사항

소아에게 사용하고자 하는 의약품의 적절한 사용 정보를 제공하기 위한 소아 임상 연구의 시작 시기는 3.항에 기술하였다. 임상프로그램의 시기와 접근법에 대해서는 의약품 개발 초기 단계에 규제 기관과 논의하고 그 이후에도 주기적으로 자문을 구해야 한다. 이 때 소아 임상개발로 인해 성인에서의 연구가 완료되는 것 또는 성인을 위한 의약품의 사용이 지연되는 것은 아니다.

의약품의 소아 임상개발 추진 여부의 결정과 그 프로그램의 특성을 결정하는데 고려해야 할 사항들은 다음과 같다.

- 대상 질환의 소아 유병률
- 대상 질환의 심각성
- 소아 집단에서 대상 질환에 대한 대체 요법의 존재여부 및 적합성 (대체 요법의 유효성과 소아 특이적인 안전성 문제를 포함한 유해반응 프로필 포함)
- 해당 의약품이 신물질 또는 물성이 알려진 계열 의약품의 일종인지 여부
- 해당 의약품이 특정한 소아 적응증을 가지고 있는지 여부
- 소아 특이적 평가지표 개발의 필요성
- 예상되는 치료 대상 소아 환자의 연령대
- 비임상 안전성 문제를 포함한 '성장'이라는 소아 고유의 특징을 반영한 안전성 고려 사항
- 소아용 제형 개발의 필요성 여부

위 사항들 중 가장 중요한 고려 사항은 개발 중인 의약품이 획기적인 치료법이 될 수 있는 심각한 또는 생명을 위협하는 질환인지 여부이다. 이 경우 비교적 긴급한 상황으로 소아 연구를 조속히 시작할 것을 권장한다.

소아 임상프로그램을 뒷받침하는 비임상시험에서의 안전성 정보는 식약청 평가가이드라인 중 “소아용의약품의 비임상 안전성 평가가이드라인 (2007.12) [B1-2007-2-003]”을 참고할 수 있으며, 통상 반복투여독성, 생식독성, 유전독성시험이 필요하다. 발육기 동물 연구는 진행 중이거나 이미 완료된 독성 연구 결과를 바탕으로 상황에 따라 그 필요성을 고려해야 한다. 그러나 소아 연구를 위한 가장 의미있는 안전성 정보는 성인의

노출 결과로부터 얻어진다는 것을 주목해야 한다.

2. 소아 의약품의 제형

소아에게 정확한 용량을 투여하고 소아 환자의 복약 순응도를 높이기 위해 소아용 제형이 개발되어야 한다. 경구제제의 경우 지역, 국가별로 다른 종류의 착향제, 착색제가 사용될 수 있으며, 여러 연령대의 소아 환자를 위해 액제, 현탁제, 츠어블정 등과 같은 다양한 제형이 필요할 수 있다.

여러 제형에 따라 다양한 농도의 의약품이 필요할 수 있으며 대체 경로를 이용한 약물 송달 시스템의 개발도 고려할 수 있다.

주사제의 경우 정확하고 안전한 용량 적용이 가능하도록 적절한 농도로 개발되어야 한다. 일회용 바이알로 공급되는 의약품은 적정 용량의 일회 투약 포장을 고려해야 한다.

몇몇 첨가제의 독성은 소아 연령군에 따라, 그리고 소아와 성인에서 다르게 나타날 수 있다. (예. 벤질알코올은 미숙아에서 독성을 나타낸다). 신생아용 의약품을 적절히 사용하기 위해서는 주성분 및 첨가제 종류에 따라 새로운 제형을 개발할 필요가 있을 수 있다.

3. 소아 임상연구 시기

임상 개발과정 중 소아 임상연구 시기는 대상 의약품, 치료 대상 질병의 종류, 안전성 고려사항, 대체요법의 안전성과 유효성에 따라 결정된다. 소아용 제형 개발은 어렵고 많은 시간이 걸릴 수 있기 때문에 의약품 개발단계 초기부터 고려하는 것이 중요하다.

소아 임상연구 시기는 해당 의약품이 어떠한 질환에 사용될지에 따라 아래와 같은 세 가지 경우로 나누어 생각할 수 있다.

1) 소아 다발질환 및 소아 특이질환 치료를 위한 의약품

이 경우는 일반적으로 성인에게서 얻는 초기 안전성 및 내약성에 관한 자료를 제외한 모든 개발 프로그램이 소아에게서 수행되어야 한다.

초기단계부터 소아에게만 연구가 수행되어야 하는 경우도 있다. 예를 들어 신생아의 호흡곤란 증후군을 위한 계면활성제나 소아 특이 대사성 질환 혹은 유전질환 치료제가 이에 포함된다.

2) 성인과 소아 모두에게서 발생하는 심각하거나 생명을 위협하는 질환 치료를 위한 의약품 (대체요법이 제한적이거나 없는 경우)

개발 중인 의약품이 획기적인 치료법이 될 수 있는 심각하거나 생명을 위협하는 질환 치료제의 경우 비교적 긴급한 상황으로 소아 연구를 상대적으로 조속히 시작할 필요가 있다. 이 경우 의약품 개발에 있어 소아 환자에 대한 연구는 초기 안전성 결과 평가 및 잠재적인 유익성을 바탕으로 초기단계에 시작되어야 한다. 소아 연구 결과는 시판 허가 신청 자료에 포함 시켜야 하며, 이것이 불가능할 경우 소아에 대한 자료 부족 사유를 상세히 설명하여야 한다.

3) 기타 질병 및 증상 치료를 위한 의약품

이 경우 해당 의약품이 소아 환자에게서 사용되더라도 위의 1), 2)의 경우에 비해 시급성이 적으므로 소아 연구는 임상개발의 후기 임상단계에서 보통 시작하거나, 안전성에 의구심이 있을 경우는 성인에서 시판 후 경험으로 많은 정보가 모아진 이후 수행된다. 개발사는 소아에 대한 임상연구 계획을 명확히 수립하고 임상연구 시기의 타당성을 확보해야 한다.

3)에 해당하는 의약품의 경우 보통 소아에서의 시험은 성인의 제 2상 또는 제 3상 임상시험 시기에 시작된다. 따라서 대부분의 경우 허가승인 자료제출 시점에는 단지 제한적인 소아 정보만이 존재하고, 시판 이후 더 많은 정보가 얻어진다. 많은 신물질이 유효성 부족 또는 허용할 수 없는 이상반응 양상을 이유로 성인의 제 1상과 제 2상 도중 또는 그 이후 개발이 중단되므로, 초기 단계에서의 소아 환자에 대한 임상연구는 유익성이 없는 약물의 불필요한 노출을 가져올 수 있다.

그러나, 심각한 질환이 아니더라도 해당 의약품이 소아 환자에게 유익성이 기대되는 경우, 임상연구의 초기부터 소아에 대한 임상시험이 시작되어 소아에서의 결과가 허가승인 신청 시 제출될 수 있도록 한다. 소아에 대한 정보가 부족한 경우는 그 사유를 상세히 설명하여야 한다. 소아 연구의 시작시점을 결정할 때는 유익성/위험성의 비교 및 치료적 필요성을 주의해서 평가해야 한다.

4. 소아 시험에 포함시킬 소아 환자의 연령 분류

일반적으로 소아 집단의 연령은 출생부터 만19세 미만으로 여겨진다. 소아 집단의 연령 구분은 명확하게 확립되어 있지 않지만 연령 분류는 소아환자의 연구계획을 세우는 데 기본이 된다. 연령군은 의약품의 약리, 다양한 연령군에서의 질병의 발현 및 치료에 대한 반응의 측정 가능성에 따라 유연하게 정의해야 한다. 임상연구 및 결과를 어떻게 연령에 따라 구분해야 하는지에 대한 결정은 소아발육생리 및 약리를 고려해야 한다. 따라서 어떠한 연구가 현재의 소아 약리학적 지식을 반영한다는 것을 보장하기 위해서는 유연성 있는 접근이 필요하다. 연구 연령대는 대상 의약품에 따라 특이적이며 타당해야 한다.

대상 의약품의 배설 과정이 잘 정립되어 있고, 개체 발생 기전이 알려져 있다면 약물동태학 평가를 위한 연령 구분은 배설이 유의하게 변화를 나타내는 전환점을 근거로 선택할 수 있다. 때로는 넓은 연령대에서 결과를 수집하고 공변량으로서 연령의 효과를 관찰하는 것이 더 적절할 수도 있다. 유효성 평가를 위해 다른 연령대의 소아 환자들에게 다른 평가 지표가 적용될 수 있고, 그 연령군은 아래에서 분류한 연령군과 일치하지 않을 수도 있다. 소아 집단을 여러 개의 연령군으로 나누는 것은 필요 환자수를 불필요하게 증가시킬 수 있으며, 장기간의 연구인 경우 소아 환자는 한 연령군에서 다른 연령군으로 이동하는 경우도 있으므로 연구 및 통계 계획은 연령군의 환자수 변화를 고려해야 한다.

식약청의 ‘의약품등 연령검토기준’은 ICH 가이드라인을 참조하여 정하였으며, ICH E11의 연령 분류를 함께 예시하였다.

<‘의약품등 연령검토기준 (2012.11.28)’>

(단위 : 일, 개월, 세)

명칭	한문·영명	연령
신생아	新生兒(Term newborn infants)	출생일 ¹⁾ ~28일 미만
영아	嬰兒(Infants and toddlers)	28일 이상 24개월 미만 ²⁾
어린이	Children	24개월 이상 ³⁾ 만12세 미만
청소년	靑少年(Adolescent)	만12세 이상 만19세 미만

1) ‘출생일’이란 ICH 규정의 ‘0일을 말한다.(예 : 2001년1월1일생)

2) ‘24개월미만’이란 23개월과 1개월 미만의 날까지를 말한다.(예 : 2002년12월31일)

3) ‘24개월이상’이란 24개월과 그 첫날부터를 말한다.(예 : 2003년1월1일)

< ICH 분류에 의한 소아 연령군 구분 >

- 미숙아 (preterm newborn infants)
- 신생아 (term newborn infants, 0~27일)
- 영아 (infants and toddlers, 28일~23개월)
- 어린이 (children, 2세~11세)
- 청소년 (adolescents, 12~18세¹⁾)

1) 미숙아 (preterm newborn infants)

미숙아를 위한 의약품 연구는 미숙아 고유의 병태생리와 치료반응 때문에 특별한 주의가 요구된다. 미숙아 연구의 복잡성과 윤리적 고려사항들로 인해 프로토콜 개발 시 신생아학자 및 신생아 임상약리학자의 전문가적 의견이 반영되어야 한다. 성인이나 고연령의 소아 환자로부터 얻은 유효성 결과를 미숙아에게 외삽할 수 있는 경우는 극히 드물다.

미숙아 군은 동질한 환자 그룹이 아니다. 임신 25주, 500 g 미숙아는 임신 30주, 1,500 g 미숙아와는 매우 다르다. 저체중아는 미성숙한 것인지 성장이 지연된 것인지 구별하여야 한다. 이러한 환자군에서 고려해야 할 중요사항에는 다음과 같은 것들이 포함된다.

- 출생시 재태기간 및 출생 후 연령 (교정연령)
- 신장 및 간장을 통한 배설 기전의 미성숙도
- 단백질합 및 치환 (특히 빌리루빈)
- 대상 의약품의 중추신경계 투과성
- 특이적인 태아 질환 상태 (예. 신생아의 호흡곤란 증후군 (respiratory distress syndrome), 동맥관 개존증(動脈管開存症, patent ductus arterious), 원발성 폐고혈압증 (primary pulmonary hypertension))
- 미숙아의 특이적인 감수성 (예. 괴사대장염 (necrotizing enterocolitis), 뇌실내 출혈 (intraventricular hemorrhage), 미숙아 망막병증 (retinopathy of prematurity))
- 만성노출 시 다양한 용량 용법을 요하는 모든 생리, 약리과정의 신속하고도 다양한 성숙 과정
- 대상 의약품 및 다른 화학물질의 경피 흡수

1) 청소년의 상한연령은 16 ~ 18세로 국가별로 차이 있음. 한국의 경우 통상 성인 임상시험 대상자 선정이 가능함.

미숙아군을 위한 연구계획은 다음과 같은 것을 고려해야 한다.

- 체중 및 연령 (재태기간 및 생후연령) 분류
- 적은량 혈류량 (500 g 미숙아의 혈액량은 40 mL)
- 시험기관당 제한된 대상자 수 및 시험기관 간 미숙아 관리의 차이
- 결과 평가의 어려움

2) 신생아 (term newborn infants, 출생일 ~ 28일 미만)

신생아는 미숙아에 비해 발생학적으로 더 성숙하나, 위의 미숙아에서 언급되었던 대부분의 생리 및 약리학적 원칙이 신생아에게도 적용된다. 체수분량, 지방 함량, 체표면적-체중 비율이 다르므로 고연령 소아와 대상의약품의 분포 용적이 다를 수 있다. 혈뇌장벽 (blood brain barrier)이 완전히 성숙하지 않아 대상 의약품과 내인성 물질 (예. 빌리루빈)이 중추신경계로 침입하여 독성을 나타낼 수 있다. 대상 의약품의 경구 흡수는 고연령의 소아에 비해 예측 가능성이 낮다. 신장 및 간장을 통한 배설 기전이 미성숙하고 급속히 변화하고 있으므로 생후 첫 몇 주에 걸쳐 용량 조절이 필요할 수 있다. 의약품 독성에 대한 감수성 증가의 많은 예가 이러한 제한된 청소율에 기인한다 (예. 클로람페니콜 회색 아기 증후군). 한편으로 고연령군에 비해 몇몇 유해사례 (예. 아미노글리코시드 신독성)에 있어 감수성이 덜 예민하기도 하다.

3) 영아 (infants and toddlers, 28일 ~ 24개월 미만)

이 시기는 중추신경계의 성숙, 면역계 발달 및 신체의 전체적인 성장이 급격하게 이루어지는 시기에서는 경구 흡수는 비교적 안정적이 되어 예측 가능성이 높아진다. 간 및 신장을 통한 배설기능이 급속히 성숙되는 시기이며 1 ~ 2세에 이르면 mg/kg 기준으로 의약품의 배설이 대부분 성인의 수치를 상회한다. 성숙의 발생학적 양상은 특정한 청소 경로들에 좌우되고, 그 성숙 정도에 있어서는 대개 상당한 개인차가 나타난다.

4) 어린이 (children, 24개월 ~ 만 12세 미만)

대부분의 의약품의 배설 경로 (간 및 신)가 성숙되어 있으며, 종종 성인 수치를 초과한다. 의약품 청소율의 변화는 특정 대사 경로들의 성숙도에 좌우된다.

성장과 발달에 미치는 대상 의약품의 효과를 조사하기 위한 특별한 전략이 프로토콜 상 기술되어야 한다. 이 시기에는 중추신경계에 작용하는 약물에 의해 부정적인 영향을 받을 수 있는 정신 운동 발달의 주요한 단계들이 완성된다. 취학 및 인지, 운동 능력의 발달은 어떠한 종류의 유효성 시험에 참여할 수 있을 지에도 영향을 준다. 어린

이에게 미치는 대상의약품의 영향을 측정하는데 있어 유용한 고려인자는 골격 성장, 체중 증가, 학교 출석 및 학업 성적 등이다. 환자 모집시 어린이 연령대 전반을 적절히 대표할 수 있어야 하고, 평가를 위해 같은 어린이 연령대라도 상대적으로 더 어린 환자를 충분히 확보하는 것이 중요하다.

이 카테고리 내에서 연령에 의한 분류는 흔히 불필요하고, 약물동력학적 및/또는 유효성 지표를 바탕으로 환자를 분류하는 것이 적절하다.

어린이군의 경우 2 ~ 4세 어린이의 약동학은 이 연령군 내에서 가장 예측이 불가능하다. 효소 수치로 본 간 성숙에 대한 정보가 증가함에 따라 특히 고연령 어린이에 있어 간장과 체중 간 상관관계에 기초한 예측이 가능하다.

사춘기의 시작은 각 어린이 간 현저하게 다르며, 여아에서 먼저 나타나서 이른 경우에는 만 9세 경에 시작할 수도 있다. 사춘기는 의약품을 대사시키는 효소 활성화에 영향을 줄 수 있어 mg/kg로 기재한 몇몇 의약품 (예. 테오필린)의 필요 용량이 현저하게 감소될 수 있다. 경우에 따라서는 사춘기 전후 환자 연구를 통해 어떠한 대상 의약품에 미치는 사춘기의 영향을 특별히 평가하는 것이 적절할 수 있다. 그렇지 않은 경우라면, 사춘기 발달 단계를 적절히 기록하거나 사춘기의 생물학적 지표를 얻고 사춘기 변화의 잠재적인 영향을 보기 위해 자료를 확인하는 것이 적절할 수 있다.

5) 청소년 (adolescents, 만12세 ~ 만19세 미만)

이 시기는 성적 성숙 시기이므로 약물이 성호르몬의 작용 및 발달을 저해할 수 있다. 연구에 따라서는 임신반응검사와 성생활 및 피임제 사용이 적절할 수 있다.

이 시기는 또한 급속한 성장과 지속적인 신경 인지발달의 시기이다. 사춘기의 시작을 늦추거나 촉진할 수 있는 약물 및 질병은 성장 양상을 변화시켜 사춘기의 급격한 성장에 큰 영향을 가져와 궁극적인 키에 영향을 미칠 수 있다. 인지 및 감정변화를 야기하는 것은 임상시험 결과에 잠재적인 영향을 가져올 수 있다.

많은 질병은 또한 사춘기 부근의 호르몬 변화에 의해 영향을 받는다 (예. 당뇨병의 인슐린 저항성 증가, 초경 부근의 발작 재발, 편두통의 빈도 및 정도 변화 및 천식 악화). 따라서 호르몬 변화는 임상시험 결과에 영향을 미칠 수 있다.

이 연령군의 청소년은 자기 자신의 건강과 투약에 있어서 책임을 가지고 있다. 복약 불순응은 특별한 문제이며 (특히 대상 의약품이 외모에 영향을 미치는 경우 (예. 스테로이드)에 더욱 그러하다) 따라서 임상시험에서는 복약 순응도의 확인이 중요하다. 또한 일반의약품, 알코올, 담배의 기호 사용을 특별히 고려해야 한다.

청소년군의 연령 상한은 국가별로 다양 (16 ~ 18세)하다. 복약 순응도가 문제점으로

존재하기는 하지만 성인의 임상시험에 상위연령의 청소년을 포함시키는 것이 가능하다. 청소년 환자를 대상으로 하는 시험 (성인에 포함된 시험 또는 청소년만을 대상으로 한 시험)은 청소년에 대한 지식과 경험이 있는 연구자가 수행할 것을 고려한다. 약동학 측면에서는 청소년은 보통 성인의 약동학과 유사하다.

5. 연구의 종류

의약품을 한 지역이나, 국가의 소아 환자를 대상으로 연구하는 경우에는 그 결과를 다른 지역이나 국가에서 외삽 적용하는데 영향을 미치는 내인적(예. 약물유전학적) 및 외인적(예. 다이어트) 요인 (ICH E5의 내인적 및 외인적 민족적 요인)을 고려해야 한다.

성인에게 연구되어 승인된 의약품을 동일한 적응증으로 소아에게 사용하려 할 때, 질병 상태가 성인과 소아환자에게 비슷하고, 치료의 결과 또한 유사할 가능성이 높다면, 성인의 유효성 결과를 외삽하는 것이 적절할 수 있다. 이러한 경우 해당 의약품을 사용하려는 모든 소아 환자 연령대에서 약동학시험과 안전성 시험을 수행하여 성인에게 관찰되는 것과 비슷한 혈중 농도를 갖는 소아 용량의 선정이 가능하게 되고, 기존의 성인 임상시험 결과를 함께 고려하여 적절한 사용 정보를 제공할 수 있다. 이 경우 소아임상시험 계획에 성인의 약물동태 자료를 활용하는 것이 바람직하다.

의약품을 상대적으로 고연령인 소아에게 연구되어 승인된 동일한 적응증으로 보다 저연령의 소아에게 사용하려 할 때, 질병 상태가 서로 비슷하고, 치료 결과 또한 유사할 가능성이 높다면 고연령 소아의 유효성 결과를 저연령의 소아에게 외삽 적용하는 것이 가능할 수 있다. 이 경우 그 의약품을 사용하려는 소아 환자 연령군에서의 약동학 시험과 안전성 시험이 이전의 고연령 소아의 임상시험 결과와 함께 고려되어 소아 사용을 위한 적절한 사용 정보를 제공할 수 있다.

혈중 농도가 유효성과 연관성이 없는 것으로 알려져 있거나 추정될 때 또는 소아와 성인 간의 농도-반응 관계가 다를 것으로 예상되는 의약품에서는 약동학에 근거한 연구가 불충분할 수 있다. 이러한 경우는 임상적 또는 약리학적 연구를 해야 한다.

소아환자에서의 질병 진행 및 치료 결과가 성인과 유사할 것으로 예상되나 적절한 혈중 농도가 불확실한 경우, 유효성을 확인하고 약력학적 효과를 나타내는데 필요한 용량과 농도를 정하기 위해 임상적 유효성과 관계된 약력학적 효과를 측정하는 것이 가능하다. 이러한 연구는 소아 환자에서 대상 의약품의 적정 노출 수준이 원하는 치료

적 효과를 나타낸다는 확신을 증가시킨다. 따라서, 안전성 및 기타 관련된 연구와 함께 약동/약력학 (PK/PD) 연구로서 치료적 확증 임상시험을 갈음할 수도 있다.

소아에게서 의약품의 새로운 적응증을 찾고 있거나, 소아와 성인에서의 치료법과 질병의 진행이 다른 양상을 보일 경우는 소아를 대상으로 하는 치료적 탐색 및 치료적 확증 임상시험이 추천된다.

5. 1. 약동학 연구

5.1.1. 약동학 연구의 이용

소아에서의 약동학 연구는 성인과 소아 사이뿐만 아니라 소아의 다른 연령층간의 임상적 유효성과 안전성을 외삽하기 위해 사용된다. 즉, 소아의 용법·용량을 어떻게 성인에게 안전하고 유효한 전신 노출과 거의 같은 정도로 조절하는지를 결정한다. 다른 접근법이 채택될 수 있으나 이에 대한 과학적 타당성이 갖추어져야 한다. 전신에 작용하는 약물의 경우 성인에서 얻은 유효성 데이터와 소아 집단에서의 상관성은 성인과 소아 환자에서 약물의 작용기전뿐 아니라 병인학과 질병의 경로와 같은 여러 가지 인자에 달려 있다. 성인으로부터의 데이터가 관련성이 있다고 인정된다면 약동학 정보는 소아 집단에 대해 유효성을 외삽하기 위해 사용될 수 있다.

- 성인과 소아 환자에서 유사한 노출이 유사한 유효성을 나타낸다고 가정할 수 있으면 약동학 데이터만으로 유효성을 외삽하기 위해 사용될 수 있다.
- 약물 농도와 임상적 유효성 간에 유사한 관련성을 가정할 수 없으면 소아 PK/PD (바이오마커) 데이터가 유효성을 외삽하기 위해 사용될 수 있다. 이 경우 바이오마커는 예측성을 갖추고 있어야 하며, 성인을 대상으로 수행하였다면, 소아 집단에 적용하기 위한 타당성이 있어야 한다. 용량 탐색 연구 또는 다단계 반복 투여 연구에서 PK/PD 연관성 평가가 장려되고, 그러한 정보는 용량 결정을 위해 매우 중요할 수 있다.

소아 연령군 간에 유효성을 외삽할 때 동일한 접근법이 사용될 수 있다. 소아 임상 시험에 참여할 수 있는 환자 수는 제한적이므로, 국소적으로 작용하는 약물뿐 아니라 전신적으로 작용하는 약물에 대한 안전성 평가도 종종 성인에서 얻어진 데이터 또는 소아 집단 내에서 다른 목표군으로 부터 얻어진 데이터로부터 외삽되어야 한다. 그러나 노출량과 부작용의 연관성이 성인과 소아 환자에서 유사하다는 가정 하에 적용할

수 있다는 것을 인식해야 한다. 약물의 전임상과 임상적 약리와 유사한 약물학적 양상을 가진 물질의 알려진 영향을 고려하여 부작용의 발생 정도에 있어 현저한 차이가 있을 가능성이 논의되어야 한다.

소아 집단에 대해 임상적 유효성과 안전성이 충분히 근거가 있다고 하더라도 그 임상 연구가 연구 연령 내의 모든 하위군에서 유효성과 안전성을 갖는다고 할 수 없다. 따라서 하위군 별 약동학 자료가 중요할 수 있다. 또한 어떠한 질병 상태에서 병용되는 의약품이 시험 약물의 동태에 영향을 주지 않는다는 것을 추정할 수 있으면 보통 하나의 적응증으로부터 얻어진 약동학 정보는 다른 적응증에 외삽될 수 있다. 소아 집단에서 약동학 연구의 방법적, 윤리적 어려움이 인식되면 다른 약물로부터 이러한 정보를 얻는 것이 가능할 수 있다. 예를 들면 신장 여과를 통해서만 배설되는 약물의 다양한 연령군에서의 약동학 정보는 유사한 약물 동태와 화학적 특성을 가진 약물의 정보로부터 추정할 수 있다. 제형이 변경될 경우, 제제간의 생물학적 동등성 연구는 성인에서 가급적 수행되어야 하지만, 제제로부터의 흡수가 특정 소아 연령군에서 유의적으로 다를 수 있는 이유가 있을 경우 소아 집단에서 근거 데이터가 필요할 수 있다.

5.1.2. 연구 디자인

의약품의 사용 의도에 따라 용량 조절할 모든 소아 연령군에서 약동학 연구가 수행되어야 한다. 소아 처방과 성인 경구 처방간의 상대적인 생체 이용률 비교는 보통 성인에게서 수행되고, 의약품이 사용되기 원하는 소아 환자 연령군에서 용량 결정을 위한 결정적인 약동학 연구는 그 소아 집단에서 수행해야 한다. 두 가지 방법론의 예를 들어보면, 첫째, 특별한 연령의 소아 환자를 포함하는 것에 중점을 두는 연구방법이 있다. 이 경우, 약물의 치료 지수 및 추가 다른 이용 가능한 데이터에 근거하여, 대조 집단과 비교하여 노출에 있어 가장 주목할 만한 차이가 기대되는 연령 간격의 소아 환자를 포함하는 것이다. 약물 동태의 신뢰할 만한 예측이 가능하다면 특정 연령 간격은 배제(혹은 최소한의 수)가 가능하다. 두 번째 접근법은 가장 흔히 사용되는 것으로, 약물 동태 데이터가 치료하고자 하는 전체 목표 연령 범위를 포함하고 공평하게 분포하도록 하는 것이다. 가능하다면 연령/체중, 신 또는 간 기능 또는 질병 상태 등 특정 약물동태에 영향을 줄 수 있는 인자들에 대해 연구 집단이 균형을 이루어야 한다. 소아 환자의 수는 각 하위군에서 개인 간의 변이(variability)를 측정하기에 충분해야 한다.

소아에서의 약동학 연구는 윤리적인 이유에서 보통 그 질병을 가진 치료로부터 잠재적으로 혜택을 받을 수 있는 환자를 대상으로 수행한다. 이 경우 정상인을 대상으로

한 연구보다 대상자 간 차가 더 크게 나타나지만 그 결과는 임상적 사용을 더 잘 반영한다.

소아 환자에서 약물 동태와 PK/PD 연구의 디자인은 약물 동태학적 특성 (약물 동태의 용량과 시간 의존성, 대사 경로, 활성 대사체의 존재, 단백 결합 등), 투여 경로, 치료 지수, 연구된 소아군, 혈액 샘플 수집의 가능성, 분석 방법의 민감성, 약물 동태 데이터 분석의 방법, 약물 동태 데이터의 적절한 사용 등을 포함한 여러 인자들에 근거해야 한다. 약동학 연구를 디자인할 때 기관 성숙 정도 및 유사한 약물 동태 특성 (간 추출율, 주요 대사 경로에 관련된 효소, 신 배설의 양상과 정도 등)을 가진 약물의 소아 약물 동태에 대한 정보를 활용할 수 있다.

성인에서 선형 약물 동태를 보인 의약품은 소아를 대상으로 하는 단회 투여시험으로 보통 소아 집단에서의 적절한 약물동태 평가가 가능하여 용량결정을 위한 충분한 정보를 제공할 수 있다. 바람직하다면 혈액 채취 빈도를 낮춘 반복 투여 약동학 연구로 이를 확증할 수 있다. 성인의 흡수, 분포, 배설에서 비선형을 나타내거나 성인의 단회 및 반복투여 간에 효력지속 기간의 차이가 있는 경우는 소아 집단에서 반복투여에 의한 항정 상태 (steady-state) 확인이 필요하다. 이러한 연구는 성인의 약동학 파라미터 정보가 도움이 될 수 있다. 대상 의약품의 배설 경로 (신 또는 대사)에 대한 정보 및 이 과정들의 연령에 따른 변화를 이해하는 것이 소아 연구를 계획하는데 흔히 도움을 줄 수 있다.

연구의 디자인은 유효성과/또는 안전성의 적절한 평가를 위해 사용되는 정보를 반영해야 한다. 약물학적 활성 대사체가 유효성 또는 안전성에 영향을 준다면 모체와 대사체의 노출 비율이 대조 연령군에서의 비율과 유사한 경우를 제외하고는 대사체의 약물동태연구를 하는 것이 좋다. 특히 어린 연령군의 경우 혈액 채취가 어려울 수 있고 샘플의 수가 보통 제한된다. 적은 양의 샘플로 가능한 분석 방법을 개발하여 최적의 연구 디자인으로 모든 데이터가 이용가능 하도록 해야 한다. 시험 약물이 대사되지 않고 신장을 통해 주로 소실된다면 또는 용량 선형적 방식으로 신장 배설을 통해 부분적으로 소실된다면 요중 배설 데이터가 소실능(elimination capacity) 기술을 위해 사용될 수 있다.

5.1.3. 투여 용량

신생아 및 영아에게 투여되는 용량의 안전성에 대해서는 정보가 제한적이기 때문에 최초 시험에서의 용량은 신중히 고려해야 한다. 이 때의 고려 인자로는 (1) 성인 제형에 대한 소아 제형의 상대적인 생체 이용률, (2) 소아 집단의 연령, (3) 의약품의 치료

지수 (therapeutic index), (4) 성인 집단으로부터 얻은 약물동태자료, (5) 소아 연구집단의 신체치수 등이 있다. 초기 용량은 성인 용량으로부터 외삽한 체중당 투여량 (mg/체중(kg)) 또는 체표면적당 투여량 (mg/체표면적(m²))에 근거해야 한다. 성인에서의 흡수·분포·대사·배설에 대한 정보는 목표로 하는 소아 집단의 생리적 발달에 대한 이해와 함께 예측 초기 용량을 조정하기 위해 사용되어야 한다. 위에서 말한 고려 인자 및 소아 투약경험이 있느냐에 따라 성인 노출로부터 계산된 용량의 일부를 투여하는 것을 우선 고려해야 한다. 지속적인 임상 관찰과 의약품 및/또는 그 대사체의 체액 중 신속한 분석을 통해 지속적인 용량 조절이 가능해야 한다.

소아에게 사용되는 대부분의 의약품의 추천 용량은 체중당 투여량(mg/kg)에 근거한 것이며, 최대 성인 용량을 초과할 수 없다. 체표면적당 투여량(mg/m²)에 근거한 용량을 택하는 경우가 있기는 하지만, 임상 경험상 키 (특히 작은 어린이 및 영아)를 제거나 체중과 키로부터 체표면적을 계산할 때 오류가 흔히 발생한다. 몇몇 처방(예. 항암제 등 좁은 치료역을 가진 처방)에서는 체표면적에 의한 용량이 필요할 수 있으나 정확한 용량 계산에 특별히 주의해야 한다.

5.1.4. 연령에 따른 고려 사항

집단의 분류는 연령뿐 아니라 임신 연령, 신 기능, 대사 기능 등과 같은 다른 변수에 근거할 수도 있다.

가. 미숙아, 신생아, 영아에 대한 구체적 고려 사항

이 군은 약물 동태연구가 가장 어려운 집단이다. 발달 변화를 방해할 수 있는 모든 가능한 질병의 진행과 함께 흡수, 분포, 대사, 배설에 있어 빠른 발달적 변화는 이 집단에 특성화된 연구 디자인을 필요로 한다. 재태 연령 또는 수태 후 연령에 따라 미숙아들 사이와 같은 영아에서 시간 경과에 따른 약물동력학적 차이가 크게 날 수 있음을 고려해야 한다. 개인 내 및 개인 간의 차이를 고려한 개별적 용량 결정을 가능하게 하기 위해서는 성숙에 따른 약동학적 지표의 변화와 연관된 지표를 발굴하는데 힘써야 한다. 소아 집단 내에서의 약물 동태 연구에서는 재태 연령, 출생 후 연령, 출생과 체중, 현재 체중, 신 기능, 혈청 알부민, 병용 약물, 다른 질병 등과 같은 인자들을 포함하도록 권고한다. 신생아를 연구할 때는 단백질 결합이 매우 높은 약물과 활성 대사체에 대해서도 고려해야 하며, 치료 농도 모니터링 필요 가능성도 고려해야 한다.

나. 어린이에서의 구체적 고려 사항

이 군은 2세 이상-만 12세 미만의 어린이로 구성된다. 2-4세 어린이의 약물동태는 이 군 중 가장 예측이 어렵다. 효소와 관련된 간의 성숙도에 대한 연구 결과가 축적되면서, 간과 체중 간의 관련성에 근거하여 더 나이가 많은 어린이 집단에서의 약동학 데이터에 근거하여 외삽이 가능할 수도 있다. 사춘기 시작은 어린이 개인마다 현저하게 다르다.

다. 청소년에 대한 구체적 고려사항

청소년 환자의 약물 동태는 종종 성인과 유사하다. 많은 경우에 있어 이 군에서는 제한된 확증적 약물 동태 데이터만으로 충분할 수 있다. 사춘기 시작과 관련된 성숙 정도의 개인 간 변이가 용량을 개별화하는 데 중요하다면 사춘기 시작의 모니터링이 고려될 수 있다. 성별 차이가 있을 것으로 생각되면 성에 따른 환자군의 층화 또한 고려될 수 있다.

라. 특정 집단

언급된 것과 같이 특정 경로를 통한 약물 소실 감소의 영향은 성인과 비교했을 때 약물 소실 기관의 성숙 정도에 따라 소아에서 다를 수 있다. 그러므로 소아 연령 그룹 내에서 약물 동태에 대한 간 또는 신장 손상뿐 아니라 약물 대사 효소 결정다형의 영향도 성인에서와 다를 수 있다. 이것은 집단 약물 동태 분석을 이용해 수행될 수 있다.

5.1.5. 대조군의 선정

대조군은 임상적 유효성과 안전성이 확인된 연구 집단에서 측정된 약물 노출 정도를 반영할 수 있는 집단이어야 한다. 결과에 영향을 주는 연구의 특정 인자(예를 들면 생체 분석 방법, 연구 조건)에서 차이가 나지 않는다면 과거 연구 대조군이 사용될 수 있으나, 이러한 대조군을 사용하여 비교하겠다는 계획이 미리 명시되어있어야 하며, 충분한 규모 (2상 및 3상 임상시험으로부터 얻어져 통합된 약물 동태 데이터)이어야 한다.

5.1.6. 연구 방법

약동학 평가를 위한 두 가지 기본 방법으로 일반 약동학 연구와 집단 약동학 연구가 있다.

가. 일반 약동학 연구 (standard pharmacokinetic approach)

일반 약동학 연구는 약동학 평가를 위한 유용한 방법으로 비교적 적은 수 (예. 6 ~ 12명)의 사람을 대상으로 약물을 단회 또는 반복 투여를 하고 상대적으로 빈번하게 혈액을 채취하고 경우에 따라 뇨 샘플을 채취한다. 흡수와 반감기에 따라 정한 특정한 간격으로 샘플을 채취하여 총 및/또는 미결합된 약물 및 관련 대사체의 농도를 분석한다. 모델-의존적 연구와 모델-비의존적 연구 모두 혈중농도-시간곡선하면적(Area Under the Curve, AUC), 최고 혈중 농도 (Concentration at the maximum, Cmax), 청소율, 분포용적, 반감기 등의 약동학적 파라미터와 같은 약동학적 평가를 확립하는데 사용될 수 있다. 데이터는 보통 관련 측정 및/또는 파라미터와 개인 간 편차를 이용하여 표현한다. 이러한 연구에서는 편차의 타당한 평가가 가능한 충분한 수의 대상자를 포함하는 것이 중요하다. 단회 투여에서 또는 반복투여 후 약물을 반복적으로 투여함으로써 약동학 파라미터의 개인 간 편차에 대한 이해를 얻을 수도 있다.

나. 집단 약동학 연구 (population pharmacokinetic approach)

많은 소아 연구에서 바람직한 대체 연구법은 비선형 mixed effects 모델을 이용한 집단 약동학 연구이다. 이 연구는 일반 약동학 연구에서 약동학 측정 및/또는 파라미터를 결정하는데 사용되는 것보다 큰 집단으로부터 간격을 넓혀 드문드문 채혈한다. 집단 약동학 연구는 일반적으로 약물을 치료요법으로 투여하는 환자에게 사용된다. 소아 집단에서 집단 약동학 연구의 또 다른 장점은 채혈이 어려운 상황에서 채혈을 통상적인 임상 방문 동안에 수행하고 다른 혈액 및 뇨 채취와 함께 하면서, 때때로 환자당 2 ~ 4회 이하로 채혈 빈도를 낮추는 것이 가능하다는 점이다. 상대적으로 많은 수의 환자를 연구하고 샘플을 하루 중 다양한 시간에 정해진 환자에게서 반복적으로 채취하므로 집단 약동학 연구가 적절히 디자인된다면 개인 간 및 개인 내 편차의 평가뿐 아니라 집단 및 개인 평균의 평가가 가능하다. 약력학적 지표는 혈액 및/또는 뇨 샘플을 채취 시에도 측정이 가능하여 집단 약동학 연구는 유효성 및 독성의 농도-반응 관계에 대한 이해를 제공할 수 있다.

집단 약동학 연구를 위한 특별한 고려 사항에는 다음과 같은 것이 포함된다.

- 연구 집단, 대상자 수, 연령 분포는 하나의 연구 또는 여러 개의 연구이든 간에 그 의약품이 의도하는 전 소아연령군에 대한 정보를 제공하기에 적절하여야 한다.

- 의약품의 약물 동태에 영향을 미치는 다른 요인들이 연구된다면 (예. 병용처방 또는 질병의 유무), 그 요인을 가지고 있거나 가지고 있지 않은 적절한 수의 대상자를 연구에 포함시켜야 한다.
- 시료 채취 계획은 최소한의 샘플을 사용하여 최대한의 정보를 얻을 수 있도록 신중하게 계획되어야 한다.
- 이전의 성인 또는 소아의 경험으로부터 얻은 의약품의 약물 동태에 대한 지식은 채취 계획을 수립하는데 사용되어야 한다.

5.1.7. 시료 수집

약동학 연구는 안전성에 특히 긴밀한 주의를 기울이면서 소아 집단에서 수행되어야 한다. 채혈량 및 채혈 빈도는 소아 연구에서 일반적으로 중요하다. 소아 연구에서 채취 혈액량은 최소로 해야 한다. 혈액 채취량은 프로토콜에 명시해야 한다. 임상시험심사위원회(IRB)는 연구 목적으로 채취되는 최대 혈액량²⁾ (보통 전체 총 혈액량에 대한 용량 (mL/kg) 또는 백분율(%)로 표기)을 검토해야 한다. 혈액 시료는 직접적인 정맥 천자를 통해 얻거나 정맥 내 카테터를 이용하여 채취할 수 있다. 반복적인 정맥천자는 천자부위의 통증 및 멍을 야기하므로 정맥 내 카테터를 고려해야 한다. 소아 집단에서 채혈의 어려움으로 인해 샘플 채취의 최적 시간을 위한 특별한 방법들이 유용할 수 있다. 채혈량 및 채혈빈도는 미량 약물 분석 방법을 사용하고 채혈 간격을 넓혀 상대적으로 감소시킬 수 있다. 이러한 경우는 특히 신생아를 연구할 때 적합하다. 최신 분석 방법은 미량의 시료로도 약물 농도 측정을 가능케 하지만, 만약 시료량이 이상(異常) 결과들을 재분석하기에 부족하다면 결과의 질에 영향을 미칠 수 있다. 혈액 시료는 순환 혈류로부터 채취해야 하고, 시료 채취 시간, 적절한 시료 운반과 보관, 시료 취급기술이 적절하게 문서화되어야 한다. 뇌척수액 또는 기관지액과 같은 체액 채취는 침습적 방법이므로 임상적으로 필요한 경우에만 사용해야 한다. 혈액 및/또는 혈장 농도와의 상관성이 증명되어 있다면 뇨 및 타액 채취와 같은 비침습적 시료 채취 방법이 충분할 수 있다.

혈액 채취량을 최소화하거나 정맥 천자 수를 줄이기 위한 방법을 아래에 정리하였다.

- 채취 혈액량을 줄일 수 있는 미변화체 및 대사체의 고감도 분석법

2) 미 국립보건원에서는 임상연구 목적으로 채취하는 혈액량은 6주간 최대 총 7 mL/kg (또한 총 450mL)를 넘지 않고, 1회 채혈 시 최대 3 mL/kg를 넘지 않으며, 반복 정맥채혈의 경우 1일 7 mL/kg를 넘지 않도록 권장하고 있다.

- 약동학 분석 및 실험실적 안전성시험 (혈구수, 임상화학검사)을 위해 미량 혈액으로 시험한 경험이 있는 실험실
- 일상 혈액 샘플을 약동학 분석을 위한 시료로서 동시에 사용
- 스트레스 최소화를 위한 내재 카테터 (indwelling catheter)의 사용
- 집단 약물 동태학 및 각 환자로부터 얻는 샘플수를 최소화하는 가장 적절한 채취 간격을 고려한 혈액 채취법 사용

방법 예 >

- ① 전체 집단 혈중농도-시간곡선하면적 (AUC)에서 각 환자당 미리 정해진 시간의 2 ~ 4회로 채혈간격을 넓힌 혈액 채취
- ② 성인 결과 모델로부터 얻어진 가장 유용한 샘플링 시점을 이용한 집단약동학 분석

5.1.8. 시료 분석

약물과 그 대사체들을 분석 대상인 체액에서 정량할 때 사용되는 분석 방법은 정확성, 정밀성, 민감성, 특이성 및 재현성을 가지고 있어야 한다. 이상적으로 그 방법은 상대적으로 신속하고, 적용하기 쉽고, 미량 시료를 사용해야 한다. 단백결합 연구는 중요하다고 생각될 경우 수행할 수 있다.

5.1.9. 결과의 제시

데이터 제시는 성장 단계의 차이에 따른 변이성(variability)을 평가할 수 있고 용량 조절(posology adjustment)에 대한 구분점을 확인할 수 있어야 한다. 전형적인 비구획 분석이 수행되었다면 결과는 다른 공변수(연령, 체중, 체표면적 등)와 개인의 약동학 파라미터 간의 상관성에 대한 그래프뿐 아니라 서로 다른 연령군에서 약물동태 파라미터의 기술적인 통계(평균, SD, 범위, 중간값 등)로 제시되어야 한다. 약동학 파라미터는 보통 AUC, Cmax, Cmin, CL, $t_{1/2}$ 또는 시간에 대한 확립된 유효한 약물 농도이다. 단백결합에서의 차이에 대한 가능성도 고려되어야 한다.

집단 약물 동태 분석을 수행한 경우, 전향적 분석 계획, 데이터의 상세한 기술, 사용된 방법, 모델 선정 기준, 주요한 모델 개발 단계가 포함되어야 한다. 연령 및 성숙도, 신체 치수 등에 의해 증화되었음이 보일 수 있는 곳에 적합한 도식적 분석 (goodness of fit, 파라미터 분포 등)이 포함되어야 한다. 전형적인 특정 파라미터 추정치가 오차범

위 (표준 오차 또는 신뢰구간)와 함께 제시되어야 한다. 관련 약물동태 파라미터에 대한 신체 치수 연령 및 성숙도 등의 영향 또한 그래프에 제시되어야 한다. 적합한 모델 밸리데이션이 수행되어야 한다.

가. 파라미터 측정

혈중 농도 데이터는 약물과 활성 대사체의 약물 동태를 설명하는 파라미터를 측정하기 위해 분석되어야 한다. 용량 조절에 사용되는 가장 중요한 약물동태 파라미터의 선택은 농도-효과와 농도-독성 관계에 대해 이용 가능한 지식을 고려하여 정해야 한다. 파라미터는 비분획 분석 또는 비선형 mixed effects 모델과 같은 모델 의존 접근법을 이용하여 측정될 수 있다.

나. 공변량 분석

키, 몸무게, 체표면적, 신생아의 채태기간 및 출생시 몸무게, 약물의 소실을 담당하는 기관의 기능을 반영하는 관련 실험실적 검사 등과 같은 공변량이 각 대상자로부터 보통 얻어진다. 병용제제 및 최근 약물요법도 기록되어야 하고 이러한 파라미터와 대상 약물의 약물 동태 간의 관계가 적절한 통계기술 및 연구 디자인을 사용하여 검토되어야 한다.

5.1.10. 자료 분석

소아를 대상으로 하는 약동학 시험의 목적은 소아 용량을 성인에게 관찰된 전신 노출 측정값 및/또는 파라미터에 상응하는 양으로 조절하여 소아 환자가 유효하고 안전하게 약물에 노출될 것을 보장할 수 있는 추천 용량을 선택하는 것이다. 관심 있는 약동학적 측정값 및/또는 파라미터의 로그변환한 평균값을 비교하여 결론을 내릴 수 있다. 경우에 따라 적절한 통계법을 이용한 상관성이 성장, 성숙 및 다른 공변량에 의한 약동학적 측정값 및/또는 파라미터들의 변화를 정의하는데 유용할 수 있다.

용량의 선택은 활용 가능한 PK/PD 관련성이나 대조 그룹과 소아 집단에서 노출 대 유효성과 안전성에 대한 기존의 자료에 대한 정보에 근거를 두어야 한다. 대상 소아 집단의 어떤 차이가 용법·용량을 선택하는 것에 영향을 미쳤는지 명시해야 한다. 유효성과 안전성이 확립되어 있는 대조 그룹과 소아 집단의 노출을 비교했을 때, 대부분의 임상 연구는 노출 범위의 끝에서는 유효성과 안전성에서 통계적으로 유의한 차이를 나타내도록 되어있지 않다는 것을 고려해야 한다.

권장 용량에서의 항정 상태 혈중 농도가 권고 용량에서 결정되지 않았으면 치료 동안의 예상 노출에 대한 시뮬레이션이 제공되어야 한다. 시뮬레이션은 시간에 대한 농도의 그래프와 집단에서 예상되는 변이성(variability)을 포함해야 한다. 변이성에 대한 적합한 측정을 포함한 관찰 또는 예측 정상상태 노출 파라미터 대 연령, 체중 또는 다른 적합한 공변수(covariates) 또한 그래프로 제시되어야 한다. 신생아의 경우 약물의 반감기가 매우 길다면 약물의 빠른 작용이 필요하므로 별도의 초기 투여 용량 설정의 필요성이 고려되어야 한다.

나이, 체중, 체표면적 또는 신 기능과 같이 용량 결정에 중요한 역할을 하는 공변수는 잘 반영되어 분석되어야 한다. 예를 들어 체중을 기준으로 용량을 정할 경우 과체중 소아에서의 과노출의 위험과 환자 집단에서의 과체중 소아의 빈도가 고려되어야 한다. 소아의 권장 용량을 결정하는 것에 대한 기초가 되는 연구 집단의 크기는 대상자 간 변이성을 반영할 수 있을 정도이어야 한다. 특히 낮은 연령대의 집단일수록 약물 동태를 예측하기 어려우므로 이러한 사항은 용량을 결정하는데에 중요한 요소이다.

5. 2. 상호작용

전통적인 상호작용 연구는 소아에서 요구되지 않는다. 상호작용 데이터는 종종 성인으로부터 외삽될 수 있다. 그러나 더 어린 소아의 경우 간이 충분히 성숙하지 못했을 때 상호작용에 대한 데이터는 외삽에 의해 측정된 것과 다를 수 있으므로 이러한 경우 외삽의 적절성은 논의되어야 한다. 대사효소의 기여도나 소실 경로 또는 단백질 결합에서 차이가 있다면 그 영향에 대해서 논의되어야 한다. 이러한 경우에는 병용되는 약물에 의한 영향 또는 병용되는 약물에 미치는 영향에 대해 집단 약동학 분석을 통해 연구될 수 있다. 예상치 못한 상호작용이 관찰되거나 용량 조절을 권고하기 위해 상세한 정보가 필요하면 추가의 연구가 필요할 수도 있다. 그러한 연구는 전통적인 디자인으로 할 수도 있으나 또한 산발적인(sparse) 채취를 이용한 모델에 근거할 수도 있다. 경우에 따라 요중 배설 데이터는 혈장 샘플 대체로 사용될 수 있다.

5. 3. 유효성 평가

연구 디자인의 원리, 통계 고려 사항 및 대조군의 선정 등은 ICH E6, E9 및 E10의 내용이 소아 유효성 시험에도 일반적으로 적용되나, 소아 연구 고유의 몇 가지 특징이 있다. 성인 결과로부터 얻은 유효성을 소아 환자에게 외삽하거나 고연령 소아로부터

얻은 유효성을 더 어린 소아에게 외삽하는 것은 5.항 전반부에서 설명하였다. 유효성 시험을 수행할 때, 특정연령 및 소그룹에 따라 다른 평가 지표를 개발, 검증 및 적용해야 할 수도 있다. 통증과 같은 주관적인 증상의 측정은 연령이 다른 환자에 대해 다른 평가 방법이 요구된다. 만성 질환을 가진 소아 환자에게서 의약품에 대한 반응은 질병의 기간 및 그 만성적 효과뿐 아니라 환자의 발달 단계에 따라 다양할 수 있다. 미숙아 및 신생아의 많은 질병은 그 연령에 특이적이거나 특이한 양상을 가지고 있어 고연령 소아 환자의 유효성 데이터를 외삽할 수 없기 때문에 결과 평가를 위한 새로운 방법이 요구된다.

5. 4. 안전성 평가

유해사례 보고에 대해 설명한 ICH E2 및 E6가 소아 연구에도 적용될 수 있다. 연령에 맞는 정상 실험실 검사치 및 임상검사가 유해사례 보고시 사용되어야 한다. 투약사고에서도 안전성 및 약동학 정보를 얻을 수 있고, 용량 의존적인 부작용의 이해를 극대화시키는 기회가 될 수 있다.

의약품은 신체적, 인지적 성장과 발달에 영향을 줄 수 있고, 유해사례 양상은 소아 환자에게 다를 수 있다. 발달 중에 있는 소아는 성숙한 성인기관과 다르게 반응할 수 있기 때문에 소아 환자에서 나타나는 몇몇 유해사례와 약물상호 반응은 성인 연구에서 나타나지 않을 수 있다. 또한 성장 및 발달의 동적인 과정으로 인해 유해사례가 급성으로 나타나지 않고 성장 및 성숙의 후기 단계에서 나타날 수 있다. 환자가 만성 치료를 받는 동안 또는 치료후 기간 동안의 장기 연구 또는 시판 후 약물감시 자료는 골격, 행동, 인지, 성, 면역 성숙 및 발달에 미치는 영향을 평가하기 위해 필요할 수 있다.

5. 5. 시판 후 정보

보통 소아에 대한 정보는 시판 승인 시점에는 제한적이다. 따라서 시판 후 약물감시가 특히 중요하다. 몇몇 경우에는 장기 추적연구가 특정 처방이 소아환자의 성장 및 발달에 미치는 영향을 평가하는데 중요하다. 시판 후 약물감시 및/또는 장기 추적 연구는 소아 집단 내의 소그룹을 위한 안전성 및/또는 유효성 정보를 제공하거나, 전체 소아 집단을 위한 추가 정보를 제공할 수 있다.

6. 소아 연구에서의 윤리적 고려 사항

소아집단은 취약한 집단이므로, 소아 연구 참여자의 권익을 보호하고 심각한 위험성으로부터 보호하기 위해 특별한 방안이 필요하다. 임상 연구에 참여한 대상자 뿐만 아니라 참여하지 않은 소아 모두의 이익을 위해 임상시험은 품질 보장 및 결과 해석이 가능하도록 적절히 디자인되어야 한다. 또한 임상시험 참여자는 비치료적 임상시험과 같은 ICH E6에서 논의된 특수 상황을 제외하고는 임상시험으로부터 이익을 얻을 수 있어야 한다.

6. 1. 시험자 (Investigator)

시험자의 자격과 윤리 준수는 소아 보호를 위한 가장 중요한 보장 수단이다. 시험자는 소아 연구와 관계되는 발달 및 윤리적 문제를 이해해야 한다. 시험자는 대상자로서 소아를 모집하기 전에 연구 대상 의약품의 유효성 및 안전성에 대한 가능한 한 많은 자료를 확보하기 위해 노력하여야 한다.

시험자는 모든 참여자의 기분을 평가하기 위해 모든 노력을 기울여야 하고, 소아의 두려움과 근심을 이해하기 위해 노력해야 한다. 시험자는 임상계획 및 절차에 대한 두려움을 낮추기 위해 대상자와 그 부모에게 효과적인 전달자가 되어야 한다. 이러한 고려는 소아 및 그 부모가 그들의 감정과 두려움과 자발적으로 소통하지 못하거나 꺼려할 수 있기 때문에 중요하다. 시험자는 부모나 소아의 이익을 위하는 다른 개인들의 태도와 욕구를 이해하기 위해 노력하여야 한다.

시험자는 선입견 또는 개인 관심사로부터 자유로울 수는 없으나, 연구 디자인과 시험 수행 또는 결과 발표 및 결론에 영향을 미치는 선입견을 배제하기 위해 노력하여야 한다. 시험자는 연구 참여시 위험성 및 유익성의 균형잡힌 시각을 가져야 한다.

시험자는 과학적 부당 행위에 대해 조심해야 한다. 시험자가 시험을 왜곡시키고 계획으로부터 벗어나게 하거나 결과 해석에 오류를 일으키는 개인적 편견이나 비뚤림을 알고도 용납했을 때는 시험에 참여한 환자를 불필요한 위험에 놓이게 할 뿐 아니라 잘못된 결과보고에 의해 치료 받은 다른 소아를 위험에 놓이게 하는 것이다.

6. 2. 임상시험심사위원회 (Institutional Review Board, IRB)

임상시험심사위원회의 역할은 대상자의 보호를 위해 중요하다. 소아 집단을 포함하

는 임상시험계획을 검토할 때는 임상시험심사위원회에 의해 자문요청 받은 소아 윤리, 임상 및 정신적인 문제에 학식이 있는 임상시험심사위원회 구성원 또는 전문가가 있어야 한다.

6. 3. 대상자 모집

대상자 모집은 부모 및 법적 보호자 또는 참여자에게 부적절한 권유 없이 이루어져야 한다. 보상 및 금전적 대가 지급은 소아임상시험의 내용 중 언급되어야 한다. 보상은 임상시험심사위원회에 의해서 검토되어야 한다.

소아를 대상으로 연구를 수행할 때는 특별히 대상자 선정에 제한해야 할 타당한 이유가 없는 한 그 지역, 국가의 인구학적 특성과 연구하고자 하는 질병을 대표하는 대상자를 포함하여야 한다.

6. 4. 대상자 동의

보통 소아 대상자는 동의가 법적으로 불가능하므로 소아 임상 대상자의 부모 및 법적 보호자에게 임상 참여에 대한 책임이 부여되어 있다. 전체 동의서는 해당 법 및 규정에 따라 법적인 보호자로부터 받아야 한다. 법적인 보호자를 포함한 모든 임상 참여자는 임상시험에 대하여 이해할 수 있는 언어와 용어로 쓰여진 가능한 한 모든 정보를 제공받아야 한다. 연구의 목적, 위험성 및 유익성이 소아 대상자의 지적 연령에 적절한 수준으로 설명되어야 한다. 가능한 상황이라면 소아 대상자에게도 연구 참여 동의를 받는 것이 좋다 (동의 가능 연령은 임상시험심사위원회에 의해 결정되거나 지역법에 의거, 통상 만 7세 이상). 적절한 지적 성숙도를 가진 참여자는 동의서 양식에 자필로 서명하고 날짜를 기재하여야 한다. 어떠한 경우에도 대상자는 임상시험 참여를 거부하거나 임상시험 도중 언제라도 중도에 참여를 포기할 수 있는 권리를 가지고 있음을 알려주어야 한다. 자신의 불편함을 분명히 말할 수 없는 소아 대상자에게는 과도한 스트레스의 징후에 주의를 기울여야 한다. 대상자가 임상시험 참여를 포기한다고 할 때 이를 존중해야 함에도 불구하고, 연구자와 부모 또는 법적 보호자의 의견으로는 소아 환자의 복지가 시험 참여 포기에 의해 위태로워지는 심각하거나 생명을 위협하는 질환을 위한 치료학적 연구의 경우가 있을 수 있다. 이러한 경우 부모 혹은 법적 보호자의 지속적인 동의가 참여를 유지하는데 충분하다. 법적으로 부권에서 독립한 미성년 (예. 결혼, 사법 판결)은 자발적인 동의를 할 수 있다.

상대적으로 덜 취약하고, 동의 가능한 집단에서 얻을 수 있는 정보를 더 취약한 집단 또는 환자가 독립적인 동의를 할 수 없는 집단에서 얻어서는 안 된다. 장애가 있거나 시설에 수용된 소아집단을 대상으로 한 연구는 이러한 집단에서 주로 또는 제한적으로 발견되는 질환이나 상태 또는 이러한 소아환자에서의 질환이나 상태가 의약품의 성질이나 약력학적 효과를 변화시킬 것으로 예상되는 경우에만 한정해야 한다.

6. 5. 유익성 및 위험성 평가

소아 연구는 소아 개인에게 잠재적인 유익성을 가지거나 일반화된 지식을 제공하거나 잠재적 유익성이 잠재적인 위험성을 넘어서는 경우 윤리적으로 허용 가능한 것으로 여겨진다. 유익성은 광범위하게 해석된다. 유익성의 평가는 질병 과정이나 생물학적 기능에 대한 이해, 대상자 개인의 이익을 위한 새로운 치료법의 제공, 본인이 소아 질환 또는 소아 생애에 대한 연구에 이바지했다는 개인 인지의 중요성을 고려하여야 한다. 또한 치료 상태의 심각성과 연구 계획의 위험성이 고려되어야 한다.

계획한 연구의 고유한 위험성은 최대한 광범위하게 평가되어야 한다. 이러한 위험은 이전의 동물시험 및 임상연구 또는 임상 경험으로부터 관찰된 알려진 결과 및 예상 결과와 연구 절차 자체의 위험을 포함하여야 한다. 해당약품 또는 절차가 이전의 연구에서 확인되지 않은 이상반응을 야기할 수 있는지를 인지해야 한다.

소아를 대상으로 수행된 연구는 성인을 대상으로 하는 연구를 고려할 때 일반적으로 고려하지 않는 것들을 포함한 모든 잠재적 위험성을 자세히 조사하여야 한다. 이러한 위험성은 불편, 성가심, 통증, 놀람 및 부모나 익숙한 환경으로부터의 분리, 성장이나 기관 발달의 효과, 생체 시료의 크기나 양 등을 포함한다.

6. 6. 위험성 최소화

임상연구가 치료의 가치를 입증하거나 반증하는데 매우 중요하거나, 심지어 전체에 이익이 되는 경우라 하더라도 대상자는 시험에 참여한 결과로서 장해를 입어서는 안 된다. 알려진 위험을 예측하고 감소시키기 위해 모든 노력을 기울여야 한다. 시험자는 임상시험 시작 전에 그 의약품의 모든 관련된 비임상 및 임상시 나타난 독성에 대해 완벽하게 인지하고 있어야 한다. 소아임상연구의 위험을 최소화하기 위해 시험자는 적절한 교육을 받고 소아 연구에 경험을 가지고 있어 소아에게 나타날 수 있는 이상반응을 평가하고 관리할 수 있어야 한다.

연구 디자인 면에서는 좋은 디자인이어야 함과 동시에 대상자 수와 절차를 간소화하기 위한 노력이 필요하다. 예상치 못한 위험 요소를 인지하였을 때, 연구를 신속히 중단할 수 있는 장치가 필요하다.

6. 7. 스트레스 최소화

반복적인 침습적 방법은 고통스럽고 두려움을 준다. 소아 환자 치료에 경험이 있는 시험자가 연구를 디자인하여 수행하면 불편을 최소화할 수 있다. 위험성과 두려움은 연구 수행 시 침습적인 방법의 종류와 수를 제한하거나 생물학적 효과를 모니터링할 수 있는 비침습적이고 안전한 방법의 진보 또는 개발, 그리고 연구 절차에 대한 대상자의 완전한 준비 및 이해를 통해 감소될 수 있다. 과학적으로 유효한 정보 제공이 가능한 가장 최소한의 비침습적 방법을 사용하기 위해 노력해야 한다.

성인 프로토콜의 단순 수정 및 재작성이 아니라 특별히 소아 집단을 위해 고안되어야 하고, 임상시험심사위원회에 의해 승인되어야 한다.

임상연구에서 환자의 경험이 긍정적이도록 하고, 불편과 스트레스를 최소화하기 위하여 다음의 사항을 고려해야 한다.

- 소아 환자를 상대하고 그 연령에 맞는 요구에 부응할 수 있는 식견 있고 숙련된 연구자
- 연령에 맞는 가구, 놀이 기구, 활동 및 음식의 구비
- 대상자가 보통 치료 받는 병원과 같은 친숙한 환경에서의 연구 진행
- 불편을 최소화하기 위한 방안

예> ① 정맥 카테터 삽입 시 국소 마취

② 반복되는 정맥 천자보다는 내재 카테터를 이용

③ 통상적인 임상 샘플 채취 시 프로토콜에 명시된 혈액 샘플을 채취

임상시험심사위원회는 시간이 경과함에 따라 내재 카테터가 작동하지 않을 때, 프로토콜상의 혈액 샘플을 얻기 위해 얼마나 많은 정맥 천자를 허용할지를 고려해야 한다. 연구 절차를 거부할 수 있는 대상자의 권리는 6.4 대상자 동의 부분에서 언급한 예외를 제외하고는 늘 존중되어야 한다.

[부록 1] 소아 임상시험계획 평가 목록표3)

평가지 주요 고려항목	타당성 (○/×)	평가의견 기재
<p>소아연구에 대한 타당성</p> <p>1. 소아연구를 필요로 하는 과학적 문제를 명확히 도출하였는지 여부</p> <p>2. 소아를 연구에 포함시킴으로서만 과학적 의문이 해결될 수 있는지 여부</p> <p>과학적 근거 / 공중보건</p> <p>3. 성인과 소아사용을 위한 충분한 물리화학적 성질에 대한 자료</p> <p>4. 성인과 목적하는 소아 집단 사용을 위한 충분한 비임상시험</p> <p>5. 성인집단의 이전 사용경험</p> <p>6. 해당 질환을 가진 소아 정보 : 병력 평가, 역학, 발생률, 유병률, 성비, 발생연령, 가능한 경우 지역적 및 인종적 분포</p> <p>7. 연구하고자하는 질환을 가진 소아환자 수 : 가능한 경우 질병상태의 세부 분류에 따른 환자 수</p> <p>8. 승인 및/또는 off-label로 사용되는 다른 치료법</p> <p>9. 처방</p> <p>1) 용량</p> <ul style="list-style-type: none"> · 연령 만이 아닌 체중에 의한 용량 (mg/kg 또는 체표면당 용량) 고려, 가능한한 초기용량 고려 · 용법용량에 사용되는 체중범위의 양극단 체중에서의 최소 및 최대용량 확인 <p>2) 제형 : 예. 현탁제, 액제, 정제, 캡슐제 등</p> <ul style="list-style-type: none"> · 제형에 따른 복용편이성 및 PK의 차이 유무 <p>3) 투여경로 : 예. 경구, 비강스프레이, 국소 패취 등</p> <ul style="list-style-type: none"> · 투여경로와 소아환자의 사용편이성 <p>연구디자인</p> <p>10. 소아연구에 대한 신청계획, 변경 및 변경요청의 타당성 검토</p> <p>11. 신청서(변경 포함) 검토</p>		

3) 본 평가목록은 임상승인평가를 위한 필수자료가 아닌 주요 평가고려사항에 대한 자율적인 체크리스트로 제시하였다.

- | | | |
|---|--|--|
| <p>12. 계획서 기술</p> <ul style="list-style-type: none"> · 선정/제외기준 · 대조군 선정 · 병용처방 · 시험기간 · 평가변수 · 시험 후 평가기간 · 총채혈량 <p>13. 임상시험의 적절한 관리 (예. 소아 전문가 의견)</p> <p>14. 안전성 모니터링 실험실 검사</p> <p>1) 채혈</p> <ul style="list-style-type: none"> - 채혈량 : 체중군 또는 연령군에 의한 채혈량 - 채혈빈도 : 실험실 모니터링 일정 <p>15. 안전성</p> <p>1) 중대한 이상반응 및 예상하지 못한 이상반응</p> <p>2) 기타 유의한 정보 (소아에게 체계적으로 연구되지 못한 알려진 안전성 문제) : 빈도 및 정도, 문헌, 다른 연구, 성인자료</p> <ul style="list-style-type: none"> - 잠재적인 안전성 위험 : 시판후 조사 시 평가될 문제를 고려 <p>윤리적 고려</p> <p>16. 동의서 평가 : 읽기능력 고려</p> <p>1) 동의절차</p> <p>2) 부모 또는 법적보호자의 동의</p> <p>17. 보상</p> <p>1) 보상자 : 부모 또는 대상자</p> <p>2) 보상정도</p> <p>3) 보상일정</p> <p>18. 연구관련 피해보상</p> <p>19. 임상시험심의위원회 구성 (예. 소아 전문가)</p> <p>20. 자료모니터링위원회 구성 (예. 소아 전문가)</p> | | |
|---|--|--|

Ⅲ. 소아 대상 임상시험 가이드라인 부속서

목 차

1. 서론	27
1. 1. 목적 및 범위	27
2. 윤리적 고려사항	28
3. 소아용 의약품 개발 프로그램을 위한 공통된 과학적 접근법	29
4. 연령구분 및 신생아 등 소아 하위그룹	30
5. 소아용 의약품 개발 최적화를 위한 접근법	31
5. 1. 소아용 의약품 개발 시 기존 지식의 활용	31
5.1.1. 소아용 의약품 개발 시 외삽 활용	32
5.1.2. 소아용 의약품 개발 시 모델링과 모의실험 활용	33
6. 소아 임상시험 설계 및 수행의 실제	34
6. 1. 실행 가능성	34
6. 2. 결과 평가	35
6. 3. 안전성 등 장기 임상 시험 수행	35
7. 소아용 제제	36
7. 1. 용량 및 투여	37
7. 2. 첨가제	37
7. 3. 기호성 및 수용성	38
7. 4. 신생아	38
8. 용어 설명	39

1. 서론

1.1. 목적 및 범위

ICH E11(2000) 및 본 안내서 제정(2015.12.) 이후 소아용 의약품 개발과 관련된 규제 및 과학의 발전에 따라 새로운 고려사항이 요구되고 있다. 본 안내서의 범위는 소아를 대상으로 안전하고 효과적이며 윤리적인 의약품 임상 시험을 수행하기 위한 접근을 개괄적으로 설명하고 있으며, ICH 가이드라인, 전 세계 규제 기관, 세계보건기구(WHO), 소아 학회의 관련 문서가 추가로 상세한 지침을 제공한다.

본 안내서는 소아용 의약품 개발과 관련한 규제 관점을 제공하고 내용을 명확화하기 위한 목적으로 작성되었다. 본 안내서에 기재된 “~해야 한다”는 용어의 의미는 각 국 규제 당국에서 별도로 규제하거나 법적 요건에 해당하는 경우를 제외하고 제안 또는 권고일 뿐 필수적인 요건을 의미하지는 않는다.

본 안내서의 III. 2. 윤리적 고려사항, III. 4. 연령구분 및 신생아 등 소아 하위그룹, III. 7. 소아용 제제는 ‘소아 대상 임상시험 가이드라인’ 본문 내용에 추가되는 내용이다. III. 3. 소아용 의약품 개발 프로그램에서 공통된 과학적 접근법은 소아용 의약품 개발과 관련하여 다양한 지역 및 개발 단계에서 발생하는 과학적 논의 사항을 제시한다. III. 5. 소아용 의약품 개발 최적화를 위한 접근법은 외삽관련 주제를 발전시키고 모델링과 시뮬레이션(M&S)을 소개한다. III. 6. 소아 임상시험 설계 및 수행의 실제에서는 실현 가능성, 결과 평가, 안전성 등 장기 임상 시험 수행에 대한 내용을 설명한다. 각 항목들은 소아용 의약품 개발 과정에서 위와 같은 중요한 접근법들을 적용하는데 참고할 수 있는 높은 수준의 지침을 제공하기 위하여 각 주제의 발전하고 있는 특성을 반영한 필수적인 고려사항을 기술한다. 본 안내서는 현재 권고사항을 정의하고 소아용 의약품 개발 프로그램에서 자료의 수용에 있어 지역 간 또는 규제 기관 간 발생할 수 있는 중대한 차이의 가능성을 줄임으로써 결과적으로 소아용 의약품의 신속한 개발을 보장할 것이다.

2. 윤리적 고려사항

본 안내서 II. 6.2.에서는 임상시험심사위원회 및 윤리위원회 (IRB/IEC)의 역할과 책임, 시험 대상자 모집, 부모(법적 보호자)의 동의/허가 및 소아의 동의(용어 설명 참조), 위험과 고통의 최소화 등 소아 임상시험의 윤리적 수행과 관련된 원칙을 다룬다. 이런 윤리적 원칙은 연구에 참여하는 소아 대상자 보호를 보장하기 위하여 전 세계 보건 당

국의 법과 규제 내에 정의되어 있다.

소아용 의약품 개발의 기본 원칙에 따르면 소아는 중요한 소아 보건을 달성할 필요성이 있는 경우를 제외하고는 임상시험에 참여해서는 안 된다. 임상시험이 필요한 경우 예외 상황의 타당성이 입증되지 않았다면 임상 시험용 의약품의 치료 목적에 해당하는 질환/질병이 있는 소아군을 대상으로 임상 시험을 실시해야 한다. 시험 중재 및 과정에서 기대되는 직접적인 임상적 유익성이 없다면 소아 참여로 예측되는 잠재적 위험 및 부담은 일상적인 임상 치료에서 겪는 위험과 부담 정도의 낮은 수준이어야 한다. 임상 시험 참여와 관련되어 수행되는 활동에 대한 부담 역시 최소화되어야 한다. 소아 대상자에 대한 저 위험 이상의 시험 중재 또는 과정은 위험 노출의 타당성이나 중요성을 입증할 충분한 잠재적인 임상적 유익성을 반드시 제시해야 한다. 또한 임상적 위험성과 유익성 간의 균형은 대체할 수 있는 치료법과 반드시 동등 이상 수준이어야 하고 따라서, 소아가 연구에 참여로 인해 불이익이 없도록 해야 된다. 임상시험 결과로 얻은 지식이 소아군의 건강에 기여할 것이란 합리적 기대가 있어야 한다.

부모(법적 보호자)의 동의/허가 및 소아 동의를 위한 윤리적 고려사항의 일반적 원칙은 본 안내서 II. 6.4. 에 기술되어 있으며 계속해서 적용된다. 부모(법적 보호자)의 동의/허가 및 소아의 동의 절차와 임상시험과 관련된 정보는 임상시험 등록 시 부모(법적 보호자)에게 반드시 투명하게 제공되어야 하며 적절하다고 여겨지는 경우 소아에게도 제공해야 한다. 소아의 동의를 얻는 경우 동의서 내 관련된 내용은 소아가 이해할 수 있는 수준으로 제공해야 한다. 소아의 동의 거부나 동의 철회를 존중해야 한다.

장기간 수행되는 임상시험 또는 검체 장기 보관이 필요한 시험 중 소아의 연령 증가, 발달 및 기능의 향상을 고려해 소아의 동의를 재고할 필요성이 있을 수 있다. 임상시험 중 소아가 법적 성인 연령이 되면 임상 시험의 지속적 참여 여부에 대하여 소아 대상자의 동의서가 요구된다. 소아 대상자의 개인정보 및 기밀유지와 관련된 규제를 반드시 준수해야 한다.

소아용 의약품 개발 중 임상 연구의 투명성을 보장하려면 공개적으로 접근할 수 있고 알려진 데이터베이스에 임상시험을 등록하고 임상시험 결과가 공개되어야 한다. 객관적이며 비뚤림 없는 정보는 임상 연구를 강화하고 불필요한 임상 시험을 줄이고, 진료 상황에서 임상 의사의 결정에 도움을 줄 수 있으므로 결과적으로 소아 대상자의 유익

성을 보장할 수 있다.

3. 소아용 의약품 개발 프로그램을 위한 공통된 과학적 접근법

본 안내서 I.1, II. 1에 기술된 일반 원칙이 계속 적용된다. 다지역에서 수행되는 소아용 의약품 개발이 점차 증가함에 따라 지역 간 규제 요건, 시험 운영, 표준 치료 및 문화적 기대의 차이로 인한 어려움이 발생되고 있다. 지역 간 차이로 인하여 각 규제 기관이 소아용 의약품 개발 요건을 통일하는 것이 제한되기도 한다. 이와 같은 차이점을 개선하고 시기 적절하고 효율적인 의약품 개발을 위해 공통된 과학적인 접근법이 요구된다. 이를 위해 다음을 고려해야 한다.

- 소아군에서 사용될 의약품의 의학적 필요성이 무엇인가?
- 고려될 수 있는 적절한 소아 환자군 또는 소아 하위 그룹은 무엇인가?
- 소아 환자군에서 의약품의 사용 목적을 고려할 때 해결해야 할 의약품 개발 프로그램의 주요 이슈는 무엇인가?
- 발달 생리학, 질병의 병태 생리학, 비임상 자료, 성인 또는 소아군 또는 소아 하위 그룹의 자료 또는 관련된 화합물의 자료 등 기존 지식을 고려했을 때 의약품의 안전하고 효과적인 사용을 위하여 부족한 정보는 무엇인가?
- 고려할 수 있는 특정 비임상 시험은 무엇인가?
- 고려할 수 있는 임상시험 또는 방법론적 접근법은 무엇인가?
- 고려할 수 있는 소아 특이적 임상시험 설계의 요소는 무엇인가?
- 고려해야 하는 시험 수행의 실제적 또는 운영적 문제는 무엇인가?
- 다양한 하위 그룹 소아 환자 치료와 최적의 용량 결정 전략을 수행하기 위하여 특정 소아 하위그룹에서 필요한 다양한 조성/제형 또는 전달 장치가 있는가?

공통된 과학적 접근법은 이해관계자 (예. 임상, 환자, 학계 전문가) 의견을 고려하고 최신 지식과 과학적 발전을 기반으로 해야 한다.

규제 당국과 의약품 개발자 간의 초기 상호작용과 의약품 개발 계획 중 소아군에 대한 초기 고려는 공통된 과학적 접근법에 대한 합의를 촉진할 수 있다. 차이점이 확인된 경우, 차이점의 영향을 최소화하기 위하여 기존에 수립된 규제 방침이 활용될 수 있다.

따라서, 지역별 공통된 요건이 아닌 '공통된 과학 접근법'이 안전하고 효과적인 소아용 의약품의 시기적절한 제공과 효율적인 소아용 의약품 개발의 토대이다.

4. 연령구분 및 신생아 등 소아 하위그룹

본 안내서 II. 4에 기술된 일반 원칙이 계속 적용된다. 임상시험에 포함될 소아군의 선정 근거가 제공되어야 한다. 소아 시험 발달 하위그룹을 정의하기 위한 적절한 분류 결정 요인으로 연령 한 가지만을 고려할 수는 없다. 생리학적 발달과 장기 성숙도, 질병 또는 질환의 병태 생리학과 과거 이력, 가능한 치료 방법, 임상시험용 의약품의 약리학은 소아 시험 하위그룹 결정 시 고려하는 요소이다. 또한, 일부 질환에서 연령을 통한 소아 하위그룹의 분류는 과학적 근거가 없을 수 있으며 소아용 의약품 개발을 불필요하게 지연시킬 수 있다. 질환과 치료, 시험 설계에 따라 소아 하위그룹을 성인 시험에 포함시키거나 성인 하위그룹을 소아 시험에 포함시킬 수도 있다.

치료 기술의 발전에 따라 미숙아 등 고위험군인 신생아의 생존률이 높아지고 이로 인해 신생아(newborn infant 또는 “neonate”) 의약품 개발 연구가 특정 질환에 있어 점차 중요해졌다. 신생아는 미숙아, 정상 출생아, 출산예정일 이후 태어난 태아 모두 신생아(neonate)에 포함된다. 신생아 기간은 출생 후 27일이다. 미숙아의 신생아 기간은 출생일부터 시작하여 출산 예정일 이후 27일까지이다. 신생아군은 발달 정도의 차이가 크기 때문에 신생아군에 영향을 미치는 질환의 상태는 큰 차이를 보일 수 있다. 따라서 시험 대상 신생아군 또는 하위그룹의 선정 근거를 주의깊게 고려해야 한다.

5. 소아용 의약품 개발 최적화를 위한 접근법

본 안내서 II. 5의 개념과 ICH E4, E5, E6, E9, E10에 기술된 원칙을 고려해야 한다. 소아 대상 연구의 숫자와 관련된 지식은 ICH E11(2000) 이후 증가했으며, 소아용 의약품 개발을 위한 각국의 규제는 발전해왔다. 그렇지만 소아용 의약품 개발에는 여전히 해결해야 할 문제와 기회가 동시에 존재한다. 다양한 윤리적 고려사항과 실행 가능성의 문제로 인해 소아군 전반에 걸친 자료 생성은 여전히 어렵다. 본 가이드라인에 기술된 원칙에 따라 대안적 접근법을 의약품 개발 과정에 적용할 수 있는 경우 소아용 의약품 개발의 어려움을 해결할 수 있는 기회를 제공할 수 있다. 규제당국과 이런 접근법 수용과 관련하여 선제적인 다각적 논의가 권고된다. 소아용 의약품 개발 계획은 전반적인 의약품 개발 과정에 포함되어 계획되어야 한다. 성인용 의약품 개발이 완료될 때까지 계획을 미루면 소아용 의약품 개발을 위한 의미있는 데이터를 생성할 기회가 제한될 수 있다.

5.1 소아용 의약품 개발 시 기존 지식의 활용

소아용 의약품 개발 시 기존 지식을 활용하여 시험을 설계할 수 있다. 개발 중인 의약품의 기존 지식에는 유사하거나 관련성이 있는 질병/질환이 있는 성인과 소아 환자군을 대상으로 한 임상적 근거를 포함한다. 기존 지식은 비임상 자료, 관련 화합물 자료, 질병 병태생리학, 소아군 또는 하위그룹의 임상 데이터를 포함한다. 이러한 정보의 활용은 소아용 의약품 허가 기준을 낮추지 않으면서 소아용 의약품 개발 프로그램을 최적화시킬 수도 있다. 기존 지식을 토대로 하는 안전성 및 위해성에 대한 고려는 소아 환자의 연령 분류에 따라 시차적으로 환자를 등록 하는 등의 위해성 완화 조치의 필요 여부 결정에 도움이 되어야 한다. 그러나 기존 지식의 활용에 따른 불확실성은 반드시 규명하고 전향적으로 관리해야 한다. 의약품 개발 과정에서 자료가 지속적으로 생성되기 때문에 개발전략 및 방법에 사용된 평가변수에 대한 가정은 새로운 정보 생성에 따라 재검토가 필요할 수 있다. 새로운 정보를 통하여 지속적으로 전략을 알리고 불확실성을 제거해나가기 위한 기회를 제시해야 할 것이다.

소아용 의약품 개발을 최적화하기 위한 추가 방법에는 다른 시험군(성인 또는 소아 하위그룹)으로부터 얻은 정보의 외삽뿐만 아니라 기존 지식을 통합하고 활용하는 M&S를 포함한 통계 및 약물계량학 방법이 포함될 수 있다(이에 국한되는 것은 아니다). 다음 항목에서 소아용 의약품 개발에서 외삽 활용 및 M&S에 대한 일반적인 고려사항을 제시한다.

5.1.1 소아용 의약품 개발 시 외삽 활용

“외삽”이라는 개념은 의약품 개발 시 다른 방법으로 사용된다. “소아 외삽”은 질병의 진행과정과 의약품에 대한 예측 반응이 소아군과 대조군(성인 또는 다른 연령의 소아군)에서 충분히 유사하다는 점을 가정할 수 있을 때 소아군 대상 의약품 사용의 유효성과 안전성에 대한 근거를 제공하는 방법으로 정의된다.

소아 대상 임상연구 시 한 시험군에서 다른 시험군으로의 외삽에 영향을 미칠 수 있는 내적(발달적 특성 등) 및 외적(환경 등) 요인과 같이 다른 약물반응을 초래할 수 있는 모든 요인을 고려해야 한다.

소아 외삽 과정에서 소아군과 대조군 간 질병의 유사성 및 치료에 대한 반응의 유사성 가정을 뒷받침하는 몇 가지 요인을 확인해야 한다. 이는 질병발병학, 질병 진단 기준 및 분류, 질병 진행 측정, 병태생리학, 조직병리학, 병리생물학적 특성 등을 포함한다. 이용 가능한 임상적 치료 방법과 의약품의 작용기전과 약리작용뿐만 아니라 질병의 병태생리학, 생체지표/평가변수, 기관계 생리학(신장, 간, 중추신경계, 골격계, 면역계 등)

과 관련하여 소아군과 대조군 간 차이에 대한 완벽한 이해가 요구된다. 새로운 정보가 생성되면 소아 외삽 과정을 검토하고 확인해야 한다.

대상 시험군에서의 노출-반응 관계, 효과적인 용법·용량 예측 등 질병 및 치료 반응 유사성에 대한 가정은 의약품 사용에 대한 기존의 자료, 발행 문헌, 전문가 패널, 합의서 또는 동일한 치료제 분류 내 다른 제품에 대한 경험에 근거하여 뒷받침될 수 있다. 수집된 모든 자료 및 정보를 통해 외삽법을 재확인하거나 수정·개선할 수 있다. 궁극적으로 소아 외삽을 뒷받침하는 충분한 자료가 있는지 또는 추가 임상정보가 필요한지 여부를 확인하는 활동을 실시해야 한다.

대조군에서 얻은 유효성 자료를 소아군에 외삽할 수 있을 때 대조군의 안전성 자료 또한 소아군에 적용할 수도 있다. 하지만 기존의 자료는 소아군에서의 해당 의약품 사용의 잠재적인 안전성 우려사항 정보를 일부만 제공되기 때문에 추가적인 소아 안전성 자료가 대부분 필요하다[II. 5].

소아용 의약품 개발 전략에서 소아 외삽이 고려될 때 어떤 추가 자료가 필요한 지 확인하기 위해 다음 질문에 대해 평가가 이루어져야 한다:

1. 대조군과 소아군간 질병의 공통된 병태생리학, 질병 경과, 질병 진행 유사성을 뒷받침하는 근거는?
2. 대조군의 유효성 근거가 얼마나 확실하게 뒷받침하는가?
3. 대조군에서 소아군과 관련된 생체지표 또는 대리변수가 존재하는가?
4. 대조군과 대상 환자군 간 노출-반응의 유사성의 근거는 무엇인가?
5. 기존 데이터가 지닌 불확실성 및/또는 제한사항은 무엇이며(예. 임상 또는 과거 자료, 문헌) 소아군에서 남아있는 불확실성은 무엇인가?
6. 불확실성이 남아있는 경우, 외삽법 수용을 위해서는 어떤 추가 정보가 있어야 하는가(예. M&S, 동물, 성인, 소아 하위그룹에서의 정보)?

증거를 축적함에 따라 제안된 외삽법 채택이 재평가 되어야 하고 이는 외삽법 변경이 적절할 수 있을 것이다.

5.1.2 소아용 의약품 개발 시 모델링과 모의실험 활용

임상병리학, 정량적 모델링과 시뮬레이션(M&S) 기술 증진을 통해 의약품 개발에서 모델-정보제공 방법 사용에 있어 발전이 가능해졌다(예. 생리학, 병리학, 약리학을 기반으로 한 수학적/통계적 모델과 시뮬레이션). M&S를 통해 이용가능한 정보를 정량화하고 소아 임상시험 설계 및/또는 용량 설정 전략을 정의하는 데 도움을 줄 수 있다. 소아군에서 자료 수집의 어려움을 고려하면 소아용 의약품 개발 시 부족한 정보를 알아내기 위한 도구가 필요하다. M&S는 불필요한 소아시험을 하지 않도록 도와주며 최소한

의 소아환자에서 알맞은 자료를 생성하도록 해주는 도구의 하나이다. 소아용 의약품 개발에서 M&S의 유용성에는 임상시험 시뮬레이션, 용량 선정, 시험 설계 및 최적화, 평가 변수 선정, 소아 외삽이 있지만 이에 국한되는 것은 아니다. M&S와 더불어 정량적 수학적 모델은 모든 이용 가능한 기존 지식을 기반으로 수립된다. M&S가 잘 수행된다면 M&S를 통해 의약품의 약동학, 약리학, 유효성, 안전성에 대한 정보를 알 수 있다.

M&S를 소아용 의약품 개발에 도입할 때 목적, 방법, 가설, 결과물, 단계별 개발 기간을 포괄하는 종합적인 논의를 통해 수립된 전략 계획이 기반이 되어야 한다. 모델을 수립할 때 모델 사용 고려사항, 기존 데이터 품질 및 정도, 가설 등의 요소에 대하여 고려하는 것이 중요하다. 가설은 모델을 뒷받침하는 수학 및 통계적 추정, 약리학, 생리학, 질병 고려사항, 기존 자료 등 대개 5개 주요 분야를 중심으로 구성된다.

M&S는 복잡하기 때문에 위의 각 추정의 영향을 신중하게 평가해야 한다. 왜냐하면 모델 구축에 대한 각 요소의 영향은 환자군마다 상이할 수 있기 때문이다. 고연령의 소아 환자군의 자료가 어린 연령의 소아 환자군에 적용되지 않을 수 있다는 사실과 함께 연령에 따른 기관의 성숙도를 고려하는 것이 특히 중요하다. 일단 가설이 수립되면 기존 지식의 잠재적 불확실성의 영향 분석을 뒷받침하기 위해 다양한 시나리오가 수립되고 시험되어야 한다.

모델을 재검토하고 개선하기 위한 반복적 검토 과정에서 새로 등장하는 지식이 모델에 적용된다. “배우고 확인하는(learn and confirm)”일련의 주기가 모델 구축과 시뮬레이션/예측에 사용되어야 하고 새로운 정보는 생성 즉시 확인되어야 한다. 일부 모델은 제기되는 질문(들), 모델 신뢰도, 새로 생성된 자료에 따라 주어진 소아용 의약품 개발 프로그램을 지원하는 데 필요할 수 있다.

위험도 평가는 M&S에서 중요한 부분이다. 고려하게 될 위험 요소를 정의하기 위해 전문가와 특정 방법의 임상 및 통계적 결과를 논의해야 한다. 모델 채택과 관련된 위험은 제품 개발 중 의사결정 시 모델의 연관된 기여와 그 결과에 따라 달라진다. 위험은 사용 측면에서 모델의 신뢰도에 따라 평가되고 판단되어야 한다.

6. 소아 임상시험 설계 및 수행의 실제

임상시험 설계와 시행에서 어떤 방법론을 사용할 지 결정하기 전에 소아 임상시험 설계 및 실행에 영향을 미치는 몇 가지 실질적 요소를 고려해야 한다. 세 가지 주요 고려사항은 실행 가능성, 결과 평가, 안전성 등 장기간 임상 수행에 대한 내용이다.

6.1 실행 가능성

소아용 의약품 개발의 경우 임상연구에 적합한 소아 수의 부족, 연구 기관 내 소아 특이적 자원의 부족, 소아 임상시험 전용 네트워크 부족 등 소아용 의약품 개발 특이적으로 임상 시험 실행의 어려움이 있다. 임상시험 기관이 참여 의사가 있는지, 소아 대상자가 접근이 용이한 기관인지, 소아 환자 연구와 임상 진료에 적합한 직원을 둔 기관인지에 대한 고려를 해야 한다.

소아 질환을 연구할 때, 소아 임상연구협력센터의 활용; 소아 임상연구를 위한 임상연구계획 개발, 공통적인 대조군을 통해 동일 질환이나 질병에 대한 여러 가지 치료법을 평가할 수 있도록 협력적인 방식으로 임상시험을 계획 및 수행하는 등록 시스템 개발, 소아 임상연구 네트워크의 향상 등을 포함하여 임상시험 운영 전략을 고려할 필요가 있으며 그 밖의 전략도 고려할 수 있다.

이러한 운영 전략들과 의약품 임상시험 관리기준(GCP) 준수는 임상 시험의 실행 가능성 향상 및 시기 적절하고 효율적인 소아용 의약품 개발 증가로 이어져야 한다.

신체적·정신적인 부담, 참여 용이성 등 소아 및 부모/법적보호자가 예상 가능한 경험에 대한 고려도 이루어져야 한다. 현재 치료 기준이 소아 임상시험 설계와 실행에 영향을 줄 수 있는 의사/환자의 치료 선택에 영향을 줄 수 있다. 소아 및 보호자, 지원 그룹의 의견을 장려하는 전략을 통해 임상시험 참여, 모집, 수용성을 촉진시킬 수 있다.

6.2 결과 평가

본 안내서 II. 5.3에 기술되어 있듯이 특정 연령 및 하위그룹에 대한 다양한 평가변수의 개발, 검증, 채택이 필요할 수 있다. 소아 환자군과 관련된 변수 및 결과 평가방법은 가능한 빨리 확인되어야 한다. 표준화된 평가방법, 수집, 분석, 결과 평가 보고는 소아용 의약품 개발 최적화를 위해 권장된다[II. 5, III. 5]. 가능하다면 알맞은 연령의 소아 참여자를 시험 계획 시 포함하여 직접 결과를 평가하는 것이 중요하다. 연관성이 있는 경우 소아용 프로그램 전에, 성인용 의약품 개발 프로그램에서 가능성 있는 소아용 결과 평가 변수의 평가를 시작하는 것이 좋을 수 있다.

6.3 안전성 등 장기 임상 시험 수행

본 안내서 II. 5.4, 5.5에 제시된 안전성 개념과 ICH E6, ICH E2 주제가 여전히 적용된다. 허가 전 개발 단계에서 드문 빈도의 이상 사례를 파악하지 못할 수도 있고 규모와 기간이 제한된 개발 프로그램에서 소아 특이적 이상 사례가 발견되지 않을 수 있다는 사실을 인지하고 있다. 약물 용량이나 적응증 또는 기타 출처의 정보(예. M&S)에 관계없이 비임상시험 및 성인 임상시험에서 안전성 데이터의 계획된 수집은 특정한 소아 안전성을 확인하기 위한 소아 임상시험과 약물감시 활동의 설계를 향상시켜야 한다.

약물 투여가 소아에게 미치는 장기적인 영향에는 발달, 성장 및/또는 장기/기관계 기능 성숙 등이 있다. 따라서 성장/발달 및 장기 기능에 대한 적절한 기저시점 평가와 정기적인 추적관찰 평가가 계획되어야 하며 가능한 규제당국과 논의를 해야한다. 의약품 개발 프로그램에서 추적관찰 계획을 일찍 수립하는 것은 질병/질환에서 장기적인 영향에 대해 체계적으로 파악하고 평가하며 자료를 해석하는데 도움이 된다.

7. 소아용 제제⁴⁾

본 안내서 II. 2에 기술된 소아용 의약품의 안전하고 정확한 사용을 위한 연령별 소아용 제제 개발의 주요 고려사항이 계속 적용된다.

효과를 최적화하고 투여와 용량 오류의 위험을 줄이기 위한 소아용 제제의 추가 고려사항에는 연령별 제형, 보호자 대상 사용 준비 및 지시 용이성, 수용성(기호, 정제 크기 등), 첨가제 종류 및 분량, 대체 투여 방법, 적절한 포장이 포함되어야 한다.

성인용 제제를 소아군에 사용하는 것이 항상 적절한 것이 아니다.

성인용 제제가 사용되면 안전성 위험을 야기할 수 있다. 의약품 개발 초기에 소아 고려사항을 논의하지 않으면 최종 시판 의약품 사용 시 소아 사용을 위한 조작이 필요할 수 있는데 이는 부정확한 투여 증가, 안정성이나 생체이용률의 변화 또는 환자 수용성의 문제 등 위험성을 증가시킨다.

예시로는 성인 단회 투여용 바이알을 소량으로 나누어 다회 사용, 소아 용량으로 투여하기 위해 성인용 캡슐을 개봉하거나 정제를 으깨어 식품과 혼합하여 사용, 분할선이

4) 본 문서의 목적에 따라 “소아용 제제(pediatric formulations)”라는 용어는 소아용 의약품의 제형, 투여경로, 포장, 계량 또는 투여 장치에 대한 설계 고려사항을 포함한다.

없는 정제를 쪼개어 사용하는 경우가 있다.

기존 제제의 조작성이 불가피하다면 용량 정확성, 안정성, 생체이용률, 안전성에 미치는 영향을 최소화하는 방법을 반드시 찾아야 한다.

임상개발 단계에서 가능한 빨리 소아 연령별 제형의 개발 계획이 수립되어야 한다. 의약품을 개발하는 동안 소아 환자를 보다 일찍 포함하기 위해 기존 제제의 변형이 필요하다면, 연령별 제품과 적용 가능한 비교시험이 계획되어야 한다.

7.1 용량 및 투여

모든 의약품 투여 대상 소아 환자군 범위에서 치료약물농도에 도달하기 위해, 주성분의 제형 또는 함량이 한 종류 이상 필요할 수 있다.

소아용 의약품의 경우, 개발 시 제형을 선정할 때 제품이 투여될 수 있는 환경을 고려해야 한다.

예를 들어, 장기지속형 제제는 보호자가 없는 환경(예. 학교, 어린이집)에서 중요할 수 있다. 그리고 관리 및 보관 조건이 용이한 제형이 다른 제형에 비해 더욱 적합할 수도 있다.

소아용 제형을 개발하는 데 있어 정확한 용량 측정의 용이성과 오차 발생의 위험을 최소화 하기 위해 액체약을 소량 투여하는 방법이 고려사항에 포함되어야 하며, 이는 특히 신생아, 영아, 유아에서 중요하다. 이러한 방법에는 최소 용량과 용량 증가를 정확히 측정할 수 있도록 설계된 눈금이 있는 기기 및/또는 확실하게 표시가 되어 있는 투약기기 제공이 있을 수 있다.

7.2 첨가제

첨가제가 성인에게서 관찰되지 않은(또는 동일한 정도가 아닌) 이상반응을 소아에게서 일으킬 수 있다. 따라서 소아용 의약품에서 첨가제의 사용은 연령, 체중, 성숙도(생리적 발달 관련 신생아 및 미숙아), 투여 간격, 투여기간 및 일반적으로 병용 투여되는 의약품으로 인한 추가적인 첨가제 노출 가능성 등의 요소를 고려해야 한다.

제제 내 첨가제 사용량은 위해성을 최소화하고 제품 성능, 안정성, 기호, 미생물 관리, 제제 균일성을 보장해야 한다.

소아에 중대한 위험을 미치는 첨가제의 경우 대체 첨가제를 항상 고려해야 하며, 첨가제로 인한 위험은 질병의 중증도와 대체 치료법 이용 가능성에 대비하여 평가되어야 한다.

첨가제 선정 시 주성분의 흡수 및 생체이용률에 미치는 잠재적 영향 역시 항상 고려해야 한다.

7.3 기호성 및 수용성

경구 투여 소아용 의약품은 용량 수용과 처방 준수를 보장하기 위해 반드시 기호성이 높아야 한다. 기호성이 높은 제제를 개발하기 위한 전략으로 주성분의 불쾌한 속성을 최소화/제거하고, 기호가 좋은 향미 조성이 고려된다.

맛 차폐는 주성분의 기호성을 향상시키기 위해 필요하다. 맛 차폐는 의약품에서 불쾌한 맛이 나지 않도록 하는 것뿐만 아니라, 이상적으로는 특별한 맛이 나지 않거나 세계 여러 문화권에서 수용될 수 있는 맛이어야 한다.

예정된 제형을 적용할 수 없는 소아군의 경우, 다른 투여 전략이 고려되어야 한다(정제의 분할 또는 으갠, 음식 또는 액체와 함께 투여).

환자 및 보호자 상황을 포함하여 소아 환자군에 대한 대체 방법의 적합성(맛/기호성, 조작 용이 및 조작의 정확성, 여러 요인으로 인한 생체이용률의 잠재적 변경 가능성 등)은 시판용 제제 선정 전에 연구되어야 한다.

소아용 의약품 관리에 있어서 실제 사용 형태 및 관련된 위해성 완화 조치에 대한 이해가 안전하게 투여할 수 있는 의약품 개발에 기여할 수 있을 것이다.

7.4 신생아

전해질, 체액 및 영양적 균형에 미치는 영향 등 신생아를 위한 제제의 조성 요건은 특별한 주의를 요한다.

근육 주사는 통증, 과도한 침투 위험성(예. 뼈, 혈관), 예측 불가능한 의약품 흡수로 인해 가능하다면 지양해야 한다.

마찬가지로 피하 및 정맥주사의 내약성을 평가해야 한다. 신생아의 경우 환경적 조건(예. 온도, 빛), 의약품 투여에 사용된 장비(예. 경장영양공급관)가 의약품 투여와 생체이용률에 영향을 미칠 수 있다.

비경구 제형 개발 시, 신생아에서 정맥투여가 제한되는 경우가 많으므로 그 밖에 흔히 투여되는 비경구 의약품 또는 비경구 영양의 양립성 역시 고려되고, 필요에 따라 조사되어야 한다.

비경구 제형이 신생아에서 사용될 수 있으나, 사용 시 체액 및 전해질 교란 위험성을 최소화하기 위해 주의 깊은 모니터링이 필요하다는 사실을 주지해야 한다.

8. 용어 설명

부모(법적 보호자) 동의/허가(consent/permission):

시험자/의뢰자가 임상 시험에 소아를 등록시키는 것에 대하여, 해당 임상시험과 관련된 모든 정보를 제공받은 부모(들) 또는 법적 보호자가 이해하고 동의하는 것. 부모 동의 또는 부모 허가 등 용어 선택은 개별 지역의 법, 규제, 윤리적 고려사항이 반영될 수 있다.

소아의 동의(assent):

연구의 참여 여부 또는 치료 과정 경험에 대하여 소아의 긍정적인 동의의 표현. 동의나 거부 의사 표현이 부족하거나 없는 것이 소아의 동의로 해석되어서는 안 된다.

모델링과 시뮬레이션(M&S):

의약품과 기관계 간 상호작용을 정량적으로 특징지음으로써 향후 실험에서 의약품과 기관계의 작용 결과를 정량적으로 예측하는데 활용될 수 있는 생리학, 병리학, 약리학을 기반으로 한 계량 약리학/기관계약리학 또는 기타 수학적/통계적 접근 방법 등 일련의 정량적 접근 방법. 모델링과 시뮬레이션에서 기존 지식은 종종 “이전(prior)” 지식이라는 용어가 사용되기도 한다.

소아 대상 임상시험 가이드라인

발행일	2018년 11월
발행인	이 선 희
편집위원장	김 나 경
편집위원	오정원, 김정미, 김은희, 김세은, 우나리 식품의약품안전평가원 의약품심사부 의약품심사조정과
발행처	허가초과의약품평가T/F팀
