

< 훈련결과보고서 요약서 >

성 명	우나리	소 속	식품의약품안전처
훈 련 국	미국	훈련기간	2019.10.29. - 2020.10.28.
훈련기관	Amarex Clinical Research	보고서매수	125 매
훈련과제	소아용 의약품 개발 촉진법 도입 방안 연구		
보고서제목	소아용 의약품 개발 촉진법 도입 방안 연구		
내용요약	<p><b>훈련 개요</b></p> <p>-본 훈련은 미국의 Amarex Clinical Research에서 약 1년 (2019.10.29. ~ 2020.10.17.) 간 수행되었음.</p> <p>-Amarex Clinical Research는 제약기업을 포함한 의약품, 바이오 의약품, 의료기기 개발자를 대상으로 미국 FDA 및 유럽 규제기관 허가를 위한 개발 전략 컨설팅, FDA 및 유럽 규제기관 승인·허가 신청, 임상시험 수행 등의 업무를 대행하여 수행하는 CRO (Contract Research Organization, 임상시험수탁기관) 기관임.</p> <p>-훈련 기관에서 regulatory affairs 팀에 소속되어 FDA에 의약품 임상시험 계획 (IND) 승인을 신청하는 프로젝트에 참여하였고, 웹페이지, 논문 등 발표 자료 조사, FDA 주관 세미나 참석 및 훈련 기관 담당자 인터뷰 등을 통하여 훈련 과제를 수행하였음.</p> <p><b>구성</b></p> <p>-보고서는 크게 세 장으로 구성되었는데 제 1장은 인사처 훈련과제인 “소아용 의약품 개발 촉진법 도입 방안 연구” 수행 결과를 보고하였고, 제 2장은 식약처 지정 과제로서, 식약처 허가 심사 제도 개선에 참고할 수 있도록 미국 FDA에서 허가 심사 제도 발전을 위해 중점적으로 수행 중인 사업 및 의약품 개발을 지원하기 위해 운영 중인 프로그램 등을 조사하여 보고하였음. 마지막 제 3장에서는 훈련 기관에서 수행했던 프로젝트 수행 과정과 미국 내 CRO 기관의 예시로써 훈련 기관의 업무를 보고하였음.</p>		

## 제 1장 인사처 훈련과제

본 과제는 의약품 개발 시 소아에 대한 연구를 의무화하고 있는 미국의 제도를 조사·분석하고 소아용 허가 사항 확대를 위한 FDA의 활동을 조사하여, 국내 의약품 허가 시 소아용 의약품 개발을 촉진할 수 있는 제도 도입 방안을 제안하기 위한 목적으로 수행되었음.

### 1. 미국 소아 의약품 개발 촉진 제도

- 미국 소아 의약품 개발 촉진 제도인 PREA, BPCA의 상세 내용을 조사하였고 소아에 대한 새로운 암 치료제 개발을 촉진하기 위해 2020년 새로이 시행된 RACE 제도를 소개하였음.
- 미국의 소아 연구 의무화 법령인 PREA에서는 소아 연구 수행에 따른 인센티브가 주어지지 않음. 새로운 신청 (주성분, 적응증, 제형, 용법용량, 투여경로 등)의 경우 소아 연구를 PREA 법령에 따라 의무적으로 수행해야 하지만, 이에 대한 별도의 인센티브는 없음.
- BPCA는 주로 소아 연구 의무화 이전 허가되어 시판되는 의약품 중 회사 자발적으로 또는 FDA가 필요성을 결정한 약물에 대하여 FDA가 발행한 소아 연구 계획을 이행할 경우 독점 기간 부여의 인센티브가 주어지게 됨.
- 2020년 8월 시행된 RACE for Children Act 법령에서 확인되는 바와 같이 PREA에 따른 의무 대상은 희귀 질환 치료제, 소아암과 같은 중증 질환 치료제로 점차 확대되고 있음. 오랜 기간 소아 연구 의무화 법령을 시행하고 있는 미국에서는 제도가 안정되면서 제도의 적용 범위가 점차 확장되고 있음이 확인됨.
- 소아 연구 의무화 법령 도입 시 ① 의무화 적용 범위 (희귀 질환 치료제, 소아암 등 중증 질환 치료제) ② 소아 연구 계획 항목 ③ 소아 연구 계획 제출 시기 ④ 연기 및 면제의 기준 ⑤ 소아 제형의 개발 ⑥ 인센티브 등의 요소가 고려되고 결정되어야 할 것으로 판단됨.
- PREA에 따른 연기의 기준으로 '소아 연구 완료 전 성인에서의 허가를 위한 준비가 완료된 경우'가 있으며, 이는 FDA가 소아 연구 의무 이행을 위하여 성인에서의 판매 시점을 지연시키지는 않는다는 것을 확인할 수 있음. 따라서, 많은 경우 PREA에 따른 소아 연구는 시판 후 조건으로 부여되게 됨. 국내 소아 연구 의무화 도입의 경우에도 의약품의 빠른 시장 접근을 위해서는 이와 같은 연기 기준의 적용이 필요함.
- BPCA, PREA 법령에서는 FDA가 소아 연구 결과 정보를 대중에게 공개하여 활용할 수 있는 방안을 증가시키도록 규정하고 있음.
- 소아 연구 정보가 긍정적이든 부정적이든 제품 라벨링 반영, ClinicalTrials.gov에 등록 및 결과 보고, 검토 결과 공개를 포함하여 소아 연구 면제가 주어진 사유 중에서도 소아에게서 효과적이지 않거나 안전하지 않을 수 있다는 증거 때문에 면제가 주어진 경우 등 소아 의약품 사용에 도움이 되는 정보의 공개 의무가 법령에 규정되어 있

	<p>음.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 이와 같은 정보 공개는 소아 의약품 사용 시 직접 활용될 수 있을 뿐 아니라 소아 의약품 개발자가 불필요한 연구를 최소화하고 수행된 소아 연구 결과를 최대한 활용할 수 있도록 하기 때문에 국내 의무화 법령 도입 시 함께 추진되어야 하는 내용으로 판단됨.</li> </ul> <p>2. 소아 라벨링 확대를 위한 미국의 공적 연구 영역 (BCA)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PREA 시행 이후 새로 개발된 의약품은 소아 대상 연구 의무가 부과되지만, 이전 개발된 의약품이나 소아 특이적 질환 등 PREA 공백 영역이 존재함. 이에 대하여 미국은 BCA 법령을 적용하여 소아 연구 우선 순위를 정하고 국가가 지원하는 공적 연구를 수행중임. NIH와 FDA가 협조하여 BCA 법령 하에 수행 중인 미국의 공적 연구 지원 활동을 소개하고 연구 결과에 따라 FDA 라벨이 변경된 사례를 조사하여 국내 라벨과도 비교하였음.</li> <li>- 새로운 의약품 개발 시 소아 연구 의무를 부과하는 PREA의 경우 특허가 만료된 오래된 약물이나 회사가 연구를 적절히 수행하지 않는 경우 공백이 발생하며 이에 따라 공적 영역의 지원이 필요함.</li> <li>- 미국은 BCA 법령 하에서 국가 연구 기관인 NIH를 통한 연구 프로그램을 운영하고 있었음. 주요한 역할로 소아 연구가 필요한 우선순위를 정하고 소아 임상 연구를 재정적으로 지원하고 있었음.</li> <li>- 공적 연구 프로그램을 운영하고 우선순위에 따른 체계적인 지원을 수행하는 것은 합리적인 대안으로 판단됨.</li> <li>- NICHD는 우선 순위 선정 과정에서 전문가 위원회의 자문을 수행하고 자문 회의 결과는 홈페이지를 통해 공개함, 우선 순위 목록은 1~2년 단위로 지속적으로 업데이트하여 발표하고 있었음.</li> <li>- 국가가 재정적으로 임상 시험을 지원하는 경우 소아 라벨링 변경 시 제조사에게 돌아가는 경제적 이익을 고려할 때 과정의 공정성 확보가 중요한 부분으로 판단됨.</li> <li>- NIH가 지원하여 수행한 소아 연구 중 FDA 라벨이 변경된 제품을 국내 라벨과 비교한 결과, 대부분은 국내 라벨에 반영되어 있지 않았음. 변경된 라벨에서 신생아의 용법 용량은 출생 시 임신 주수와 출생 후 일수에 기초하여 설정되었음이 확인되었음.</li> <li>- Lorazepam의 소아 연구 결과는 실패한 임상에 대한 정보였음. 소아 임상 연구 결과 유효성을 입증하지 못한 임상 정보의 경우 국내 의약품 처방(사용) 시 참고할 수 있는 정보로서 국내 허가사항 (사용상 주의사항)에 반영될 필요가 있다고 생각함.</li> </ul> <p>3. 미국과 유럽의 소아 의약품 개발 촉진 제도 비교</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 국내 소아 의약품 개발 촉진 제도 도입 시 고려되어야 할 요소들, 즉, 적용 범위, 소아 연구 계획의 제출 시기 및 내용, 연기 및 면제의 기준,</li> </ul>
--	--

	<p>소아 특이적 제형 개발 등에 대하여 미국과 유럽의 제도에서 규정하고 있는 내용을 각각 조사하고 차이점과 유사점을 비교하였음.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 유럽의 소아 연구 의무화 제도는, 미국의 BPCA 법령에서 포함하고 있는 영역인 오래된 약물 중 소아 연구 니즈가 있는 경우나 성인 적응증과 관련 없는 소아 특이적 질환에 쓰이는 약물 영역은 포괄하고 있지 못함.</li> <li>- 미국의 법령은 PREA와 BPCA로 분리되어 운영되어 인센티브가 BPCA에 따른 자발적 연구에만 한정되어 부여되는 점은 소아 연구를 수행한 회사 입장에서는 이견이 있을 수 있으나, 결국 BPCA의 중요한 기능은 PREA 법령으로 포괄할 수 없는 영역에서의 소아 연구를 촉진하는 기능에 해당하는 것으로 생각됨. 또한 공적 영역에서의 소아 연구 지원은 BPCA 법령에서 포괄하는 영역으로 집중되고 있음을 확인함.</li> <li>- 면제와 연기의 기준은 소아 연구 의무화 제도 도입 시 회사의 순응도를 증가시키고 제도가 의약품 개발의 장애로 작용하지 않도록 정착시키기 위해 중요한 요소로 고려되어야 함.</li> <li>- 미국의 경우 면제 기준에 희귀 질환이나 합리적인 노력 이후에도 소아 제형 개발이 어려운 경우 등 실현 가능성에 따른 면제 기준을 포함하고 있으나 유럽은 이를 명확히 명시하고 있지는 않음. 국내 소아 연구 의무화 제도 마련 시에는 도입 단계라는 점을 고려할 때 미국과 같은 실현 가능성에 대한 면제 기준 고려가 필요하다고 생각됨.</li> <li>- 미국과 유럽 모두 연기의 기준에 따라 성인 허가 이후 합의된 시점까지 소아 연구를 수행할 수 있음. 즉, 소아 연구 의무 이행으로 인하여 의약품의 시판을 지연시키지는 않고 있음. 국내 소아 연구 의무화 도입의 경우에도 의약품의 빠른 시장 접근을 위해서 이와 같은 연기 기준의 적용이 필요함.</li> </ul> <p>4. PREA, BPCA 시행 현황/ 5. FDA의 소아 연구 관련 활동</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 미국의 소아 개발 촉진 제도인 PREA, BPCA는 2000년대 초반부터 오랜 기간 시행된 제도로서 현재 FDA 홈페이지에 게재된 각종 현황을 조사하여 오랜 제도 시행의 결과물을 확인하였음. 또한 FDA의 소아 연구 관련 활동과 관련하여 발행된 가이드선의 종류 및 소아 연구 업무를 담당하고 있는 담당 부서를 소개하였음.</li> <li>- 소아 연구에 의한 라벨링 변경 현황을 공개한 Pediatric labeling information database에서 ① 유효성을 입증하지 못한 임상연구 ② 경고항 삽입 ③ 소아 환자에서 안전성 정보 추가 사례는 국내 라벨과 비교하여 사용상의 주의사항 항목에 반영이 필요함.</li> <li>- PREA에 따른 소아 연구는 의무 사항이므로 라벨링 변경 현황, 심사 현황 등에서 PREA에 따른 연구가 가장 높은 비율을 차지하고 있음을 확인할 수 있음. PREA와 BPCA가 동시에 적용된 품목도 일정 부분 존재하며, 자발적 연구에 해당하는 BPCA에 따른 소아 연구도 지속적으로 이행되고 있음이 일정 비율로 확인됨.</li> </ul>
--	--

- FDA 리리카 라벨 예시에서 확인할 수 있는 바와 같이, 소아 연구에 대한 상세한 정보가 라벨에 반영되어 있어서 소비자나 의약품 사용자가 임상 시험 결과를 정확하게 확인할 수 있음. 국내의 경우에도 전문가용 사용상의 주의사항 내 임상시험 정보 항목에 있으므로 이와 같은 형태의 상세 정보 제공이 가능한 상황임.
- 소아 의무화 법령 시행과 함께 FDA에는 새로운 조직으로 OPT가 만들어져서 소아 이슈와 관련된 모든 FDA의 활동을 조정하고 지원하는 역할을 수행하였음. OPT 내에는 소아 전문가와 임상 연구의 윤리적 이슈에 대한 전문가를 포함하도록 법령으로 규정하였음. 또한, PREA와 BPCA에 따른 소아 연구 이행 절차를 지원하고 관련 가이드스를 발간하기 위한 FDA 조직이 CDER의 Office of New Drugs 산하에 별도로 존재함.
- 소아 연구 의무화 법령이 도입된다면 국내에도 해당 법령을 적용하고 법령 이행을 위해 추진되는 소아 연구를 지원하고 심사할 수 있는 별도 조직과 소아 전문 인력 지원이 필수적임.
- FDA와 같이 소아 연구와 관련하여 외부 전문가 자문기구의 도입도 고려할 수 있음.

#### 6. 외삽법

- 소아 대상 연구는 소아의 안전하고 효과적인 의약품 사용을 위하여 필수적이지만, 불필요한 소아 연구를 최소화하기 위하여 기존 자료를 최대한 활용하는 과학적 접근은 법령의 시행과 함께 꾸준히 논의되고 발전되어 왔음. 대표적 접근법인 외삽법에 대하여 FDA 가이드스 및 유럽의 EMA 발간 자료를 통하여 상세히 조사하였음.
- FDA는 소아 연구 의무화를 추진한 초기 시점 (1992년)부터 소아 연구에 extrapolation 개념을 도입하였고 현 PREA 법령에도 extrapolation 적용이 명확히 명시되어 있음, 즉, 과학적 근거를 기반으로 불필요한 소아 연구를 최소화한다는 개념의 접근이 소아 연구 의무화와 함께 추진되었음.
- Full, partial, no extrapolation으로 도식화한 개념은 질병 및 치료 반응의 유사성, 노출-반응 관계 확립을 기반으로 성인이나 다른 소아군에서의 자료를 확장하는 것임.
- EMA가 발간한 reflection paper는 기존 자료를 통한 예측으로 extrapolation concept을 만들고 여기 사용된 지식의 gap에 대하여 extrapolation plan에서 대상 환자군에서의 연구 수행, 자료 생성으로 extrapolation concept을 확정할 수 있는 경우 시판 승인이 되는 framework를 제안하고 있음.
- FDA와 유럽이 성인이나 다른 소아에서의 기존 지식을 최대한 활용하여 소아 연구를 최소화한다는 개념은 동일하며, 과학적·통계적 방법 (PBPK, modelling, simulation)을 활용하여 초기 소아 적용 용량 등에 대한 예측을 강화하도록 적극 권장하고 있다는 점은 공통점에 해당함.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FDA의 경우 step 별로 단계에서 가능한 정보를 통한 의사 결정을 하고 다음 단계로 나가는 알고리즘을 제시하고 있는 반면, 유럽은 sponsor가 가정을 포함하여 만든 컨셉을 기존 지식 및 필요에 따라 생성한 자료들을 통합하여 증명하는 방식의 컨셉을 제시하고 있다는 점이 차이점으로 생각됨.</li> <li>- FDA가 최근 (2019년) 신생아에 대한 가이드언스를 별도로 발표한 것은 신생아는 extrapolation이 적용이 어려운 경우에 해당하며, 또한 소아 연구 의무화를 희귀질환, 신생아 등 연구가 어려운 소아군까지 강화해나가는 경향으로 판단됨.</li> <li>- 국내 심사에서도 소아 의약품의 허가를 신청한 경우, FDA와 EMA의 기본적인 컨셉과 유사하게 외삽 개념을 적용하고 있으나 case by case로 심사하고 있으며 체계화된 가이드언스나 공통된 심사 기준을 공유하고 있지는 않음. 소아 연구 의무화와 함께 extrapolation 개념의 공식적인 도입 및 정리는 필수적이며, 의무화 이전이라도 공통된 심사 기준의 정리는 필요하다고 생각됨.</li> <li>- 2019년 발간된 FDA의 POS 질환에 대한 유효성 full extrapolation 적용 가이드언스는 FDA가 기존 이용 가능한 자료와 허가된 성인 및 소아 POS 약물의 임상 시험 자료를 직접 분석한 자료를 통합하여 full extrapolation 전제가 되는 가정들을 평가하였고 성인과 2세 이상 소아 POS 환자에서 유효성에 대한 full extrapolation이 가능하다는 결론에 도달하여 이를 이후 약물 개발 및 검토에 적용하기 위하여 발표된 가이드언스임.</li> <li>- 외삽법 적용의 전제 중 성인과 소아의 유사한 질병의 진행 양상은 이론적 교과서적으로 입증 가능하나, 치료에 대한 질병의 유사한 반응 및 노출-반응 관계의 유사성은 해당 적응증 소아 환자에서의 약물 사용 경험이 있어야 함.</li> <li>- 즉, 해당 적응증에서 잘 통제된 임상 시험을 수행한 몇 개의 소아 약물이 허가되면 수행되었던 임상 시험 결과를 통합적으로 분석하여 extrapolation의 가능 여부를 평가함으로써 이후의 소아 약물 개발에서의 불필요한 소아 임상 시험을 줄이는 효과를 가져올 수 있음. 따라서, FDA와 같은 규제기관의 적극적 역할이 중요함. 국내 식약처에서도 기존 허가 승인된 자료를 통합하여 이후의 의약품 개발 및 검토에 도움이 될 수 있는 새로운 결론을 도출할 수 있다면 의약품 개발자와 심사자에게 모두에게 큰 도움이 될 수 있다고 생각됨.</li> <li>- 소아 제형 개발, 용량 결정을 뒷받침하는 약동 자료, 장기 안전성 임상 연구는 full extrapolation 적응증에서도 별도 생성되어야 하며, simulations은 약동학적 자료를 대체할 수는 없지만, 약동 시험을 위한 용량 예측에 사용하도록 강력 권고되고 있는 것을 확인함.</li> <li>- 국내 소아 연구 의무화 제도 도입 시 외삽법, 대체 유효성 평가 변수 사용에 대한 개념을 명확히 공개하고 적용시킬 필요가 있다고 생각함.</li> </ul>
--	---

7. Real-world data (RWD), Real-world evidence (RWE)

- FDA가 최근 중점적으로 추진하고 있는 사업으로, real world evidence (RWE)가 허가를 뒷받침하는 자료로서 활용될 수 있도록 평가하는 프로그램 개발은 소아 의약품 개발 임상 연구 영역에서 고전적인 잘 통제된 임상시험을 대체할 수 있는 수단으로 활용될 수 있으므로 해당 프로그램 개발과 관련된 발간 자료를 상세히 조사하였음.
- RWE program은 21st Century Cures Act에 따라 FDA가 가장 우선순위를 두고 추진중에 있는 프로그램에 해당함.
- 기존 FDA는 RWD를 주로 안전성 평가에 사용해 왔고, 제한된 경우에만 유효성에 관한 정보로 사용해 왔는데, RWE program은 유효성에 관한 FDA 의사 결정에 RWE를 활용할 수 있는 가능성을 탐구하는데 초점을 두고 있음. 즉, 실제 허가를 위한 핵심 근거 자료로서 RWE의 사용 가능성을 평가하고 방법을 마련하는 데 초점이 있음.
- 이를 위하여 FDA는 sentinel system 등 각종 시스템을 구축하고 sponsor, 의료 기관, 연구 기관과 협력한 프로젝트를 광범위하고 활발하게 진행하고 있음.
- 획기적인 예산 투자와 FDA 노력은 전통적인 잘 통제된 임상 시험이 불가능한 환자군 또는 적응증에서 RWE를 핵심 근거로 적응증이 추가되는 결실로 이어질 수 있을 것으로 기대됨. 특히 암, 희귀 질환, 희귀 소아 질환 등 off-label 의약품 사용이 불가피한 영역에 RWE가 활용된다면 해당 질환 환자들의 안전하고 효과적인 의약품 사용에 도움이 될 것으로 예상됨.
- RWE 활용의 이점으로 고려해 볼 수 있는 또다른 측면은 허가와 실제 임상 환경의 gap을 줄일 수 있다는 점으로 생각됨. 전통적인 잘 통제된 임상 시험에서 제외되는 다양한 임상 상황 (기저 질환과 컨디션이 복합된 환자군 등)이 RWE에는 포함되어 있으므로 RWE가 허가 근거로서 활용된다는 것은 실제 임상 사용 환경이 허가 시점에 반영되게 되는 결과로 해석됨.
- FDA가 RWE 활용과 관련하여 선도적으로 생성하는 방법론에 대한 결과물이나 가이드스 등은 국내에서 검토하고 공유해나갈 수 있는 부분이지만, 의료기관에서 생성된 자료들과 연계하여 규제기관에서 시스템을 구축하는 부분은 국내 의료 환경에서 필요성 및 가능성을 검토하여 별도로 추진해 나가야 하는 부분에 해당함. 즉, 국내에서도 전세계적으로 활발히 연구되고 도입되고 있는 RWE의 허가 자료로서 활용에 대하여 관심과 노력을 기울여야 한다고 생각됨.

**제 2장 식약처 지정 과제**

식약처 지정 과제는 미국 FDA에서 허가 심사 제도 발전을 위해 중점적으로 수행 중인 사업 및 의약품 개발을 지원하기 위해 운영 중인 프로그램

등을 조사하여 국내 허가 심사 제도 발전에 활용될 수 있도록 소개하고자 수행되었음.

1. 21st Century Cures Act 이행 계획을 통한 FDA 발전 방향 이해

- 의약품 좀 더 빠르고 효율적으로 시장에 진입시킴으로써 환자의 치료 접근성을 향상시키기 위하여 2016년 12월 미국 의회가 통과시킨 “21st Century Cures Act (Cures Act)”법령 중 FDA의 이행 계획을 통해 FDA의 정책 방향을 소개하였음.
- 약물 개발을 위한 평가 수단 (DDTs)를 검토하고 품질을 인정하는 새로운 절차를 만드는 조항은 임상 시험의 품질 향상 및 임상 시험 촉진을 위한 좋은 전략으로 판단됨. 임상 시험 결과 평가를 위한 바이오마커나 결과 평가 변수는 새롭게 발전하고 있으며 이에 대한 품질 확보는 곧 임상 시험 결과의 품질 확보와 직결됨. 새로운 절차에 따라 승인되어 품질이 확보된 DDTs가 공개되고 이를 여러 sponsor에서 활용하게 된다면 임상 시험 프로토콜 개발을 효율적으로 수행할 수 있게 되어 업계에서도 환영할 수 있는 정책으로 판단됨. 다만 새로운 검토 절차를 만드는 과정은 많은 예산과 시간이 필요함을 확인할 수 있음.
- 임상 시험 디자인 현대화를 위한 adaptive clinical trial, real world evidence의 활용은 외국에서 수행된 임상 시험 자료가 다수 포함되어 신청되는 국내 허가 신청에 직접적인 영향을 주는 사안으로 최근 발표된 가이드스 및 이행 과정에 대한 시기 적절한 follow up이 필요함.
- 연속 공정, 지속 생산의 장점과 현재 일반적인 batch 생산의 단점이 법령에 명시되어 있어서 FDA가 추구하는 생산 단계의 발전은 연속 공정, 지속 생산으로 방향 지어져 있음을 확인할 수 있음. 국내 제약 회사도 연속 공정에 대한 관심이 높고 식약처에서 연속 공정을 적극 검토하라는 외부 요구가 많으므로 규제 의사 결정을 위한 식약처의 준비가 시급한 상황임. FDA는 지속 생산 기술에 대한 잘 정의된 과학적 기준을 개발하고 평가를 위한 기준과 정책을 개발하는 이행 계획을 마련하고 있었음.
- FDA가 검토 시간을 절약하기 위하여 일부 변경 신청의 경우 raw data가 아닌 요약 자료로 검토를 수행하겠다는 정책을 제시함. 의약품의 빠른 시장 진입을 위하여 FDA가 자신들의 업무를 분석하고 중요도를 고려하여 검토시간 단축의 수단으로 일부 요약 자료 검토를 제시한 것으로 흥미로움.
- FDA center들 간의 조화와 협력을 위한 intercenter institutes를 설립하는 것이 명시되어 있는데 이는 새로 개발되는 의약품의 경우 의약품/바이오의약품/의료기기가 복합된 의약품이 많고 이를 적절히 검토하기 위해서는 center 간의 조화가 필요하기 때문인 것으로 생각됨. 새로이 개발되는 복합 조합 의약품 검토에 있어서 센터 간 분절된 검토로 인해 발생하는 문제점을 intercenter 설립으로 해결하려는 중요한 노력으로 생각됨.



- 21st Century Cures Act (Cures Act) 이행 계획에는 환자의 의약품 접근성을 향상시키고 의약품의 신속한 시장 진입에 대한 외부의 요구를 받아들이면서 의약품의 안전성과 유효성을 확보를 위한 FDA의 기본 역할을 조화시키고자 하는 FDA의 노력이 포함되어 있다고 생각됨. 지속적으로 발전하는 생산 단계의 기술, 임상 시험 디자인, real world data 활용에 대한 이슈들을 받아들이면서 이를 과학적이고 전문적으로 검토하는 FDA의 역량을 향상시키고자 하는 발전 방향은 이를 뒷받침하는 큰 규모의 예산과 9년이라는 장기간의 시간이 뒷받침되어 현재 꾸준히 이행되고 있다고 생각됨. 국내 의약품 개발 환경과 식약처에 대한 요구도 FDA와 크게 다르지 않으며, FDA의 이행 계획 및 이행 과정을 꾸준히 모니터링 하는 것은 식약처 발전 방향 마련에 참고가 될 수 있다고 생각됨.

2. FDA의 코로나바이러스 치료제 신속 개발 지원 프로그램 (CTAP) 소개

- 코로나바이러스 대유행 상황에서는 치료제 개발을 촉진할 수 있는 FDA의 적극적 역할이 요구됨에 따라, FDA는 코로나바이러스 치료제 개발을 지원하는 프로그램으로 Coronavirus Treatment Acceleration Program (CTAP)를 새롭게 시행하고 있음. CTAP는 FDA가 코로나바이러스 치료제로 개발 중인 품목을 추적하고 특별하게 관리하는 지원 프로그램으로 개발 초기부터 sponsor와 긴밀하게 논의하고 조언하고 신속하게 검토함으로써 개발 과정을 돕고 개발 기간을 단축시키는 것을 주요 내용으로 하고 있음.
- 코로나바이러스 대유행으로 FDA는 진단기기, ventilator, 치료제 등 관련 의료제품을 의료현장에 신속하게 제공하도록 요구받고 있음.
- 이를 위해 제품의 안전성 및 유효성을 확립하기 위해 필요한 충분한 증거에 대한 검토를 일부 생략하고 제한적인 상황 하에서 그 시점에서 이용 가능한 유익성과 위해성에 대한 자료를 판단하여 응급적인 사용을 승인하는 제도를 운영하고 있음 (COVID-19 EUA).
- 진단기기의 경우 COVID-19 EUA가 널리 활용되는 분야로 국내에서도 유사한 제도를 통하여 신속히 COVID-19 진단기기를 의료현장에 제공하였고, 치료제와 비교하면 상대적으로 위해성이 낮기 때문에 충분한 자료가 준비되기 전 긴급 승인을 통한 접근이 효율적이었음.
- 그러나, 치료제의 경우 hydroxychloroquine sulfate (HCQ)와 chloroquine phosphate (CQ)의 EUA 사용 승인 및 철회 과정에서 알 수 있듯이 적절한 임상적 증거를 통한 안전성과 유효성의 확립이 가장 중요한 영역임.
- FDA에서는 신속한 치료제 개발을 지원하기 위해 CTAP 프로그램을 새로이 시행하고 있으며, 이는 FDA 의약품 허가 과정을 생략하거나 제출 자료를 면제하여 검토를 진행하는 것이 아닌 FDA와 sponsor 간 초기 단계부터 상호작용 (advice, track, discussion, information)을 강화하여 개발 시간을 단축하는 내용을 포함하고 있음

- 현재 대유행 상황에서 빠른 접근성은 중요하나, 의약품 허가를 위한 기본적인 조건은 의약품의 안전성과 유효성에 대한 충분한 임상적 증거의 뒷받침임. CTAP는 이를 유지하면서 치료제 개발 시간을 단축하기 위한 지원 프로그램에 해당함.
- CTAP 프로그램의 내용 중 단일 메일 박스를 통한 신청 및 triage team 운영 등을 국내 유사 프로그램 운영 시 참고할 수 있다고 생각됨.
- 특히 pre-IND meeting 신청은 개발자들이 IND 신청을 위한 FDA의 initial advice를 받기 위해 많이 활용하고 있는 활성화된 제도로서, 코로나 바이러스 치료제 개발 단계에서 임상 시험 진입의 시간 단축에 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 예상됨.
- Pre-IND는 임상 개발 계획을 마련하므로 개발 시간 단축에 핵심이 되는 단계이고, 임상 시험 디자인, 제조 및 품질 관련 등 규제기관과 개발자 간 토론할 수 있는 주제가 광범위함. 따라서, 코로나 치료제 개발 뿐만 아니라 의약품 개발 과정에서 규제 기관이 의약품 개발을 촉진하고 도움을 줄 수 있는 pre-IND meeting 제도화를 국내에서도 고려할 수 있다고 생각함.

### 3. FDA 라벨링 적응증 내 'limitations of use' 항에 대한 검토

- 미국은 의료 현장에서 의약품을 허가사항 외로 사용하는 경우에 대한 규제는 없으나, 안전성·유효성이 입증되지 않은 사용 중 불확실성의 우려가 있고 사용이 권장되지 않는 경우에 대한 정보를 적응증 내 'limitations of use (LOU)' 항을 통하여 처방자에게 전달함으로써 사용 제한을 권고하고 있었음.
- 가이드라인에 'LOU'가 기재하는 경우를 개념적으로 기술하고 있지만 명확하고 구체적으로 제시되고 있지는 않으며, 개별 환자의 적절한 처방을 위해 처방자에게 주어져야 하는 정보인지 여부를 FDA가 라벨링 심사 과정에서 케이스 바이 케이스로 판단하는 것으로 생각됨.
- 국내 허가사항 중 사용상의 주의사항에 '금지' '신중투여' '일반적 주의' 항 등이 FDA의 'LOU'가 기재되는 경우를 포함하고 있다고 생각되지만, '불확실성으로 적응증 외 약물의 사용이 권장되지 않는 경우' '의사가 해당 정보를 알게하는 것이 약물 사용의 안전성과 유효성을 확보하는데 중요한 경우' 등은 효능효과 항에 LOU 항목을 신설하여 명확히 기재한다면, 약물의 안전하고 효과적인 사용에 도움이 될 것으로 판단됨. 이는 의료현장에서 허가사항 외로 사용되는 의약품의 안전관리방안이 될 수 있을 것으로 기대됨.
- 국내 의약품 허가사항은 심사 과정에서 함께 검토되고 있으며 별도의 조직 및 가이드라인이 부족한 반면, FDA는 CDER내에 라벨링 관련 조직(Division of Drug Information, Labeling policy team)이 있고 항목별로 가이드라인을 제공하고 있음. 의약품 개발 과정과 허가를 위한 심사 과정의 많은 노력들은 결국 의약품의 안전하고 효과적인 사용을 목표로 하며 이는 의약품 허가사항을 통해 사용자에게 전달되어 이루어지게

됨. 의약품 허가사항에 대한 검토는 허가 심사 과정에서 별도의 조직에서 집중적으로 세밀하게 이루어져야 하며 이를 위한 별도의 조직이 국내에도 필요하다고 생각됨.

#### 4. 경구용 흡입제의 치료학적 동등성 평가에 대한 주요국 규제 비교

- 경구용 흡입제 허가 시 치료학적 동등성 입증을 위해 수행되는 in vitro 및 임상 시험은 미국, 유럽의 요구자료가 차이가 있으므로 국내 심사 시 고려사항을 확인하고자 미국과 유럽의 규제 차이를 비교하였음.
- 국내 경구용 흡입제의 제네릭 및 자료제출의약품(주성분 종류, 함량 동일, 흡입기 제형 상이) 심사에서는 기본적으로 유럽과 같이 in vitro, PK, PD로 구성된 step-wise 접근을 적용하며 FDA의 품목별 가이드라인을 참고하여 심사함.
- 유럽과 미국 규제의 가장 뚜렷한 차이는 FDA는 PK 동등성만으로 경구용 흡입제 제네릭 의약품 허가가 불가능하며, PD 또는 임상 시험 자료가 요구된다는 점에 해당함.
- EMA 가이드라인은 현재 개정 중으로 개정 내용에 대한 시기적절한 follow-up 필요함.
- 경구용 흡입제 치료학적 동등성 평가에서 FDA에서 요구하는 PD 또는 임상 시험은 현실적 어려움과 과학적 타당성을 이유로 필요성에 대한 업계의 문제 제기가 있음.
- FDA는 pre-ANDA meeting에서 대안적 접근법을 업계가 제시하는 경우 논의하겠으며 현재 품목별 가이드라인에서 요구되는 시험에 한정하여 심사하지 않겠다는 입장을 발표함.
- 과학적으로 타당한 대안법들이 향후 FDA 심사에 활용될 가능성이 있다고 생각되며, 추후 품목별 가이드라인 변화와 FDA 허가 보고서를 모니터링하여 국내 심사 시 참고가 필요함.
- FDA 품목별 가이드라인에는 흡입기 제형(dry powder inhalers(DPIs), metered dose inhalers(MDIs))에 따라 별개의 가이드라인을 제시하고 있음. 즉 주성분의 종류 및 함량이 동일하더라도 흡입기 제형이 다른 대조약과의 치료학적 동등성은 인정되지 않으며 이는 국내 자료제출의약품 심사 시 동일하게 적용됨.

#### 5. FDA의 의약품 개발 지원을 위한 소통 프로그램

- FDA가 의약품 개발자와 FDA 허가 승인을 위하여 자료를 제출하는 신청자들을 지원하기 위하여 운영중인 소통 프로그램인 CDER (Center for Drug Evaluation and Research)의 Small Business and Industry Assistance (SBIA)을 소개함.
- 워크샵 및 컨퍼런스 개최, 유튜브 채널을 통한 자료 공유 등 다양한 프로그램이 운영되고 있었는데, 이는 FDA의 최신 규제 정보를 얻는데 도움이 될 수 있고 국내에서도 식약처에서 업체를 지원하기 위한 소통 프로그램 개발 시 참고할 수 있는 자료로서 소개하였음.

### 제 3장 훈련 기관 추진 과제

훈련 기관 Amarex Clinical Research는 미국내 CRO 회사로서 기관내에서 수행했던 업무 경험을 공유하고자 소개하였고, CRO 회사의 주요 업무로서 임상 시험 프로토콜 작성과 FDA 미팅 업무에 대하여 소개하였음.

#### 1. 훈련 기관 수행 프로젝트 (FDA에 IND 승인 신청)

- 훈련 기간 동안 regulatory affairs 팀에 소속되어 FDA에 의약품 임상시험 계획 (IND) 승인을 신청하는 프로젝트에 참여하였는데, 해당 프로젝트는 개발 중인 화학 의약품의 1상 임상시험 승인 신청 및 약물상호작용 임상 시험임.
- FDA IND 제출과 비교하여 국내는 최종 허가 신청 단계에서는 eCTD 제출이 의무화되어 있으나 임상시험 계획 승인 신청 (IND) 단계에서는 eCTD 제출이 의무화 되어 있지 않다는 것이 큰 차이점임. 국내 IND 신청은 관련 규정 (의약품 임상시험계획 승인에 관한 규정, 식품의약품안전처 고시)에 따른 자료를 제출하게 됨.
- 국내 IND 제출 자료는 임상시험용의약품 관련 제조 및 품질에 관한 자료, 약리작용에 관한 자료 (효력시험자료, 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료, 흡수 분포 대사 배설에 관한자료), 독성에 관한 자료 (단회독성, 반복독성, 유전독성, 생식발생독성, 발암성, 기타독성)를 제출하는 데 이는 ICH CTD 문서 구성과 크게 다르지 않으며 현재 신청자나 식약처 심사자는 ICH 가이드라인을 대부분 참고하고 있는 상황임.
- IND eCTD로 제출하는 경우 장점은 우선 의약품 개발 과정과 최종 허가의 연계성이 강화될 수 있다는 점임. eCTD 각 module은 임상시험 단계별 IND 신청과 최종 허가 신청 시 변하지 않는 정해진 구조로서 의약품 개발 과정이 진행되면서 증가되는 정보를 각 module에 업데이트하거나 추가하게 됨. 이는 개발자나 심사자 모두에게 임상 개발 단계에서 알게 된 의약품 정보에 대한 이해를 깊게 하고 증가되는 정보를 다른 정보들과 통합하여 이해하고 판단함으로써 최종적으로 더 안전하고 효과적인 의약품 허가 결정에 도움이 됨.
- 또한, eCTD submission은 IND 및 허가 신청자 입장에서 자료 작성의 효율성을 증가시킬 수 있음. 다국적 임상시험을 수행하는 제약회사의 경우 국제 조화된 ICH module에 따라 IND 신청에 필요한 서류를 준비하게 되는데 여러 국가의 IND 신청 서류를 준비하는 과정에서 eCTD format을 벗어나는 국가에서는 규정 확인과 신청 서류 작성을 위한 추가적인 노력이 필요할 수 있음.
- 국내 의약품 심사 검토서 작성 시 제출된 방대한 자료를 정리하고 요약한 표를 만드는데 시간을 소비하게 되는데 CTD 모듈에서는 요약 모듈 (Module 2)에 표를 요약한 section이 포함하고 있음. 심사 과정에서

추가로 조사한 자료나 논문을 추가하고 해당 모듈별 검토 의견을 적는 시스템으로 검토 결과서가 구성되고 공개된다면, 심사 시간을 효율적으로 운영할 수 있을 것으로 생각됨.

- 따라서, 국내에서도 IND e-CTD 의무화가 바람직하다고 판단됨.
- 다만, 훈련기관 내에서 eCTD 제출은 소프트웨어 프로그램을 통한 기술적인 지원이 필수적이었는데 프로그램 유지를 위하여 소요되는 비용 및 기술적인 문제 등에 대한 구체적인 부분은 다른 팀에서 관리되고 있는 영역으로 파악하기 어려웠던 점이 아쉬웠음.

## 2. CRO 기관 업무 소개

- 훈련 기관인 Amarex의 임상 시험 프로토콜 작성 과정과 FDA와의 미팅 과정을 미국의 CRO 회사의 예시로서 소개함.

## 3. 세미나 참석 현황

- 훈련 기간 중 FDA 주최 워크샵 등 총 5건의 온·오프라인 워크샵에 참석한 현황 보고함.

## 소아 의약품 개발 촉진법 도입 방안 제안 사항

- 국내 소아용 의약품 개발 촉진법 도입을 위해서는 크게 다섯 가지 내용의 추진이 필요함. 첫째는 새로이 개발되고 신청되는 의약품에 대한 의무화 법령 도입으로 해당 법령에는 의무화 적용 범위, 소아 연구 계획 항목, 소아 연구 계획 제출 시기, 연기 및 면제의 기준, 소아 제형의 개발, 인센티브 등의 규정이 포함되어야 함. 둘째는 의무화 적용 범위를 벗어나는 기존 의약품 중 소아 연구가 필요한 영역에 대한 조치 방안으로 공공 자원을 통한 우선 순위 선정 및 소아 연구의 직접 지원이 필요함. 셋째로 추진되어야 할 부분은 소아 연구 정보 공개 확대로서, 라벨링 변경, 소아 연구 디자인 및 결과 공개 뿐만 아니라 법령 이행 과정에서 생성되는 각종 소아 연구 정보가 최대한 공유되고 활용될 수 있도록 정보 공개 확대를 법령으로 추진해야 함. 넷째는 불필요하거나 불가능한 소아 연구를 최소화하기 위한 외삽법 적용 및 적절한 대체 유효성 평가 변수의 사용 등을 추진해야 함. 이에 대한 적용 범위나 기준을 명확히 규정하여 공개한다면 소아 연구 의무화 도입에 따른 업체의 부담을 줄이는 방안이 될 수 있을 것임. 마지막으로 법령 도입 시 이를 적용하고 법령에 따라 이행된 소아 연구를 지원하고 심사할 수 있는 별도 조직과 소아 전문 인력 지원이 필수적임.