

소아용 의약품 개발 촉진법 도입 방안 연구

2020 년 9 월

식품의약품안전처
우 나 리

차 례

서론

1. 국외 훈련 개요	5
2. 훈련 과제 수행 내용	6
2.1. 인사처 훈련 과제	6
2.2. 식약처 지정 과제	7
2.3. 훈련 기관 수행 과제	9

본론

제 1장 인사처 훈련과제	
1. 미국 소아 의약품 개발 촉진 제도	10
1.1. Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)	10
1.2. Pediatric Research Equity Act (PREA)	13
1.3. FDA Safety and Innovation Act (FDASIA)	15
1.4. Research to Accelerate Cures and Equity (RACE) for Children Act	16
1.5. BPCA, PREA에 따른 소아 연구 정보 공개 의무	16
2. 소아 라벨링 확대를 위한 미국의 공적 연구 영역 (BPCA)	19
2.1. NIH 연구 프로그램	19
2.2. NIH 지원을 통한 소아 라벨링 변경	20
3. 미국과 유럽의 소아 의약품 개발 촉진 제도 비교	25
3.1. 제도 비교	25
3.2. 미국과 유럽 간 규제 조화 활동	35
4. PREA, BPCA 이행 현황	37
4.1. 라벨링 변경	37
4.2. FDA가 Written Request (WR)를 발행한 주성분	41
4.3. BPCA, PREA에 따른 심사 현황	42
4.4. 기타 현황	42
5. FDA의 소아 연구 관련 활동	44
5.1. 소아 의약품 개발 관련 FDA 담당 부서	44
5.2. Advisory Committee	44
5.3. 소아 연구 관련 가이드선스	45
6. 외삽법	47
6.1. 배경	47
6.2. 외삽법의 활용	48
6.3. FDA 가이드선스	49
6.4. EMA 발간 자료	55
6.5. 외삽법 적용 사례	63
6.6. 그 밖의 대체 유효성 평가법	65
7. Real-world data (RWD), Real-world evidence (RWE)	67

7.1 배경	67
7.2 FDA 가이드스, 발간 자료	67
제 2장 식약처 지정 과제	
1. FDA의 21st Century Cures Act 이행 계획	74
2. FDA의 코로나바이러스 치료제 신속 개발 지원 프로그램 (CTAP)	81
3. FDA 라벨링 적응증 내 ‘limitations of use’ 항 검토	88
4. 경구용흡입제의 치료학적 동등성 평가에 대한 주요국 규제 비교	93
5. FDA의 의약품 개발 지원을 위한 소통 프로그램	97
제 3장 훈련 기관 추진 과제	
1. 훈련 기관 수행 프로젝트 (FDA에 IND 승인 신청)	99
2. CRO 기관 업무 소개	104
3. 세미나 참석 현황	109
결론	
1. 인사처 훈련과제	110
2. 식약처 지정 과제	116
3. 훈련 기관 추진 과제	121
4. 제안사항	123
4.1. 소아 의약품 개발 촉진법 도입 방안	123
4.2. 세부 제안 사항	123
참고문헌	125

국외훈련개요

1. 훈련국 : 미국
2. 훈련기관명 : 아마렉스 클리니컬 리서치 (Amarex Clinical Research)
3. 훈련분야 : 환경·기술 (의약품 관리)
4. 훈련기간 : 2019. 10. 29.- 2020. 10. 17.

○ 훈련 기관 개요

훈련기관	미국, Amarex Clinical research
주 소	20201 Century Boulevard 4th Floor, Germantown, MD 20874
홈페이지	https://www.amarexus.com
주요 기능	<ul style="list-style-type: none"> ○ Amarex는 미국 FDA, 유럽 EMA 등 규제기관 허가를 위하여 제약기업을 포함한 의약품, 바이오의약품, 의료기기 개발자들에게 개발 전략 컨설팅, FDA 회의 및 허가 서류 제출, 임상시험 관련 업무를 대행하는 CRO (Contract Research Organization, 임상시험수탁기관) 회사 ○ 주요기능 <ul style="list-style-type: none"> - FDA 허가 전략 컨설팅 - FDA 회의 및 허가 서류 제출 - 임상시험을 통한 안전성 유효성 평가 등
연 혁	<ul style="list-style-type: none"> ○ 현 CEO이기도 한 Dr. Kazem Kazempour와 Ms. Sally Breisch에 의해 1998년 공동 설립되어 20여년 이상의 역사를 갖고 있음 ○ 2019년 10월 International health sciences group인 NSF로 합병, CEO Dr. Kazem Kazempour에 의해 계속 운영 * NSF International은 food, water, consumer products, environment 보호를 위한 public health standards와 certification programs 개발하는 글로벌 기업 (http://www.nsf.org)
조 직	<ul style="list-style-type: none"> ○ 업무분야: 임상 통계, 임상시험진행, 임상시험기관 섭외, 개발 전략 컨설팅, 자료 관리, 보고서 작성, 약물 감시, 품질 보증 등의 업무 파트로 구성(Biostatistics/ Clinical Operations/ Clinical Site Feasibility/ Consulting Services /Data Management/ Medical Writing/ Pharmacovigilance/ Project Management/ Quality Assurance/ Regulatory Affairs) ○ Germantown에 위치한 본사에는 약 100여명의 직원이 근무하고 있으며, 계열사로 타이완에 위치한 Amarex Taiwan이 있음
훈련 조직	<ul style="list-style-type: none"> ○ Regulatory affairs team에서 훈련 수행 <ul style="list-style-type: none"> - Director 1명, Regulatory Analyst (7명), Assistant (3명) 총 11명으로 팀 구성 - 역할: <ul style="list-style-type: none"> · FDA Applications and Submissions: IND, IDE, 510(k), NDA, BLA, PMA, ANDA, Orphan Drug Designation and Break-through Therapy Designation · Regulatory Strategy · CMC Expertise · International Regulatory Agency Submissions (CTA, IMPD, MA, CE) and Meetings · GLP, GCP, GMP, GAP Audits and Certifications · Clinical Research Results Evaluation · Clinical Development Plan · Product Development Assessments · Regulatory Affairs IND Enabling Guidance (Pre-Clinical & Manufacturing)

서론

1. 국외 훈련 개요

○ 훈련 개요

- 소아용 의약품 개발 촉진 제도는 의무화 또는 인센티브 제공을 통하여 소아 환자 대상 연구를 유도하여 안전성과 유효성 근거에 따라 의약품이 사용되도록 촉진하는 제도를 의미함. 본 훈련과제 “소아용 의약품 개발 촉진법 도입 방안 연구”는 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. 또한, 미국 FDA에서 허가 심사 제도 발전을 위해 중점적으로 수행 중인 사업 및 의약품 개발을 지원하기 위해 운영 중인 프로그램 등을 조사하여 국내에 소개하고자 함.
- 훈련은 미국의 Amarex Clinical Research에서 약 1년 (2019.10.29. - 2020.10.16.) 간 수행되었음. 훈련 기관인 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. 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, 훈련 기관 SOP 열람 및 담당자 인터뷰 등을 통하여 훈련 과제를 수행하였음.

○ 국내 현황 및 필요성

- 의약품의 허가사항 (효능효과, 용법용량 등)은 개발 단계에서 수행된 비임상, 임상시험 결과를 규제기관에서 과학적으로 심사하여 결정됨. 그러나, 의료 현장에서 소아에게 사용 중인 소아용 의약품은 소아 대상 임상 연구의 부족으로 다수의 의약품이 안전성·유효성이 검증되지 않은 채 허가사항 외(off-label)로 사용 중임. 한 조사 결과에 따르면 국내 허가된 항암제 중 소아에 대한 용법 용량이 설정된 경우는 7.3 %에 불과하다고 함 (2018 국정감사)
- 허가사항 외 사용 비율은 만 2세 미만의 낮은 연령 (신생아, 영아), 희귀·중증의 질환에서 증가하며 이는 약물 부작용 발생 증가의 원인이 됨
- 제약회사는 낮은 시장성과 임상시험 수행의 어려움으로 소아 연구 및 허가 사항 개발에 소극적이므로 제도적인 해결책이 필요함

○ 국외 현황

- 미국, 유럽 등에서는 의약품 개발 단계에서 소아에 대한 연구 계획을 제출하고 면제가 주어지지 않은 경우 소아 임상 연구를 수행하는 소아 연구 의무화 법령이 시행중 (미국 Pediatric Research Equity Act (2003년), 유럽 Pediatric Regulation (2008년))
- 미국은 소아 연구 의무화 법령을 2000년대 초반부터 시행하고 발전시켜 왔으며, 적용 대상을 희귀 중증 질환 치료제로 점차 확대하고 있음 (RACE, 2020)
 - FDA 소아 연구 의무화 규제 제안 (1997.8) → Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) 법안 제정 (2002), Pediatric Research Equity Act (PREA) 법안 제정 (2003) → BPCA, PREA가 FDA Safety and Innovation Act (FDASIA) 영구법으로 재승인 (2012)

2. 훈련 과제 수행 내용

2.1. 인사처 훈련 과제

- 미국의 소아 의약품 개발 촉진 제도는 PREA (21 USC 355a)와 BPCA (21 USC 355a) 법령으로 구분되어 운영되고 있음. PREA 제정 이후 새로 개발되어 허가된 의약품은 PREA 법령에 따라 면제나 연기 승인을 받지 않은 경우 소아 연구를 의무적으로 수행하게 됨, 반면, BPCA는 의무적이 아닌 자발적 소아 연구 수행 영역으로 소아 연구 의무화 이전 허가된 의약품들 중 국가가 선별한 우선순위 또는 제약회사의 자발적 소아 연구 계획 요청에 의해 발행된 Written Request(WR)에 따라 수행되는 연구임. 미국에서 소아 연구 수행에 따른 인센티브는 BPCA 법령에 따라 수행된 경우에 한정하여 주어짐.
- 미국의 소아 연구 의무화 제도를 PREA와 BPCA 법령으로 구분하여 절차, 적용 대상, 소아 연구 시점, 소아 연구 연기 및 면제, 인센티브 제도 등을 조사하였으며 유럽의 소아 연구 의무화 제도 (Pediatric Regulation)와 비교하였음. 또한, BPCA 법령에 따라 특허가 만료된 약물에 대하여 국가 연구 기관인 NIH에서는 소아 연구가 필요한 약물의 우선 순위 선정, 임상 연구 지원 및 교육 담당 프로그램 등을 운영하고 있어 이를 조사하였음.
- PREA, BPCA 이행 결과에 대한 현황 자료를 FDA는 홈페이지에 게재하고 지속적으로 업데이트 하는데, 해당 법령에 의한 라벨링 변경, 심사 통계, 소아 제형 개발의 어려움으로 PREA 부분 면제가 주어진 품목 리스트, PREA 불이행 사례 등이 공개됨. 또한, FDA가 소아 연구를 지원하기 위해 발간한 가이드스를 조사함.

- 성인과 다른 연령의 소아군에서의 임상 시험 결과를 약동학적·약력학적 관계를 활용하여 대상 소아군에 적용하는 외삽법을 FDA는 소아 연구 의무화를 추진한 초기 시점부터 도입하였고 현 PREA 법령에도 외삽법 적용이 명시되어 있음. 과학적 근거를 기반으로 불필요한 소아 연구는 최소화한다는 개념의 접근이 소아 연구 의무화와 함께 추진되었음. 외삽법 적용의 일반적 고려사항을 담은 FDA 가이드언스를 통해 소아 허가 사항 심사에 적용되는 외삽법을 조사하였으며, 유럽 EMA에서 발간한 소아 의약품 개발에서 외삽법 사용에 대한 자료(reflection paper)를 조사하여 FDA 컨셉과 비교하였음. 외삽법 적용 사례로서 부분 발작 (Partial onset seizures) 치료제 소아 적응증 허가 시 제출 자료와 부분 발작의 외삽법 적용에 대한 FDA가이드언스 (2019.9.)를 소개함.
- 실제 사용 증거 (Real world evidence, RWE)를 승인된 의약품의 새로운 적응증 승인 또는 시판 후 의무 사항 이행에 활용할 수 있도록 평가하는 체계 및 방법을 개발하는 것은 21st Century Cures Act (Cures Act)에 따라 FDA에서 추진하고 있는 (2017-2025년) 중점 사업임. RWE는 전통적으로 의약품 허가의 근거가 되는 무작위 임상 시험 결과가 아닌 다른 자원 (환자 기록, 의료 비용 자료, 약물 및 질병 레지스트리 등)으로부터 나온 약물의 사용에 관한 정보 또는 유의성·위험성에 관한 자료로서, FDA의 RWE 평가 체계 확립 시 무작위 임상 시험이 어려운 소아 적응증 추가 분야에 유용하게 활용될 수 있을 것으로 기대됨. FDA의 발간물 (Framework for FDA's Real-World Evidence Program (2018))을 정리하여 소개하였음.

2.2. 식약처 지정 과제 (FDA의 중점 사업 및 의약품 개발 지원 프로그램 조사)

가. FDA의 21st Century Cures Act 이행 계획

- 미국 의회는 의약품을 좀 더 빠르고 효율적으로 시장에 진입시킴으로써 환자의 치료 접근성을 향상시키기 위한 “21st Century Cures Act (Cures Act)” 법령을 통과 시킴 (2016.12.). 법령의 Title III가 FDA 활동과 관련되며, 2017년부터 2025년 회계연도에 걸쳐 9년간 총 \$ 500 millions 예산이 FDA 사업에 주어지는데, FDA가 의회에 제출한 이행 계획 (2017.6.)을 통해 향후 5 - 6년 후까지 완성할 FDA의 중점 사업을 소개함.

나. FDA의 코로나바이러스 치료제 신속 개발 지원 프로그램 (CTAP)

- 훈련 기간 중 미국을 비롯하여 전세계적인 코로나 바이러스 대유행이 있었음. FDA는 의약품의 안전성과 유효성에 대한 충분한 임상적 증거에 기반하여 의약품을

허가하지만, 코로나바이러스 대유행에 따른 위기 상황에서는 신속한 치료제 개발을 촉진할 수 있는 FDA의 적극적 역할이 요구됨. 이에 따라 FDA는 코로나바이러스 치료제 개발을 지원하는 프로그램으로 Coronavirus Treatment Acceleration Program (CTAP)를 새롭게 시행하고 있었음. 코로나바이러스에 대해서 시행 중인 Emergency Use Authorizations (EUAs)와 비교하면 EUAs는 빠른 접근성을 최우선으로 진단기기, ventilator, 치료제 등 코로나바이러스 관련 의료제품 전반을 대상으로 하며, 그 시점의 이용 가능한 증거를 통해 유익성과 위해성을 판단하여 긴급히 사용을 승인하는 제도로서 허가 승인에 해당하지는 않음. 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 핵심 내용으로 하는데 CTAP 프로그램의 세부 내용을 소개함.

다. FDA 라벨링 적응증 내 ‘limitations of use’ 항에 대한 검토

- 2019 CDER Prescription drug labeling conference” 참석 결과 FDA 라벨링 Indications and Usage Section 중 국내 허가사항 효능효과 항에는 없는 limitations of use (LOU) 항목을 소개함. 안전성·유효성이 입증되지 않은 사용 중 불확실성으로 적응증 외 약물의 사용이 권장되지 않는 경우, 의사가 해당 정보를 알게 하는 것이 약물 사용의 안전성과 유효성을 확보하는데 중요한 경우 등을 적응증 내 LOU 항에 기재하였는데 국내에서도 효능효과 항에 LOU 항목을 신설하여 명확히 기재한다면, 약물의 안전하고 효과적인 사용에 도움이 될 것으로 생각되어 소개함.

라. 경구용흡입제의 치료학적 동등성 평가에 대한 주요국 규제 비교

- 4th International Workshop on Global Bioequivalence Harmonization Initiative (GBHI) 워크샵 참석 결과 제네릭 경구용 흡입제 허가 시 치료학적 동등성 평가에 대한 미국, 유럽 등 주요국의 규제 차이를 비교하고 국내 심사 과정에서 고려사항을 검토함

마. FDA의 의약품 개발 지원을 위한 소통 프로그램

- 의약품 개발자와 FDA 허가 승인을 위하여 자료를 제출하는 신청자들을 지원하기 위한 FDA의 대표적인 소통 프로그램은 CDER (Center for Drug Evaluation and Research)의 Small Business and Industry Assistance (SBIA) 프로그램임. 이 메일과 전화를 통한 직접적인 소통과 함께, 워크샵 및 컨퍼런스를 개최하고 유튜브 채널을 통하여 2017년 - 2020년 개최된 워크샵 자료를 공유하고 있으며, 전자

뉴스레터 및 오디오 팟캐스트 제공, 온라인 교육 (CDERLearn) 등 다양한 소통 프로그램을 운영하고 있음. 이와 같은 소통 프로그램은 FDA의 최신 규제 정보를 얻는데 도움이 될 수 있고 국내에서도 식약처에서 업체를 지원하기 위한 소통 프로그램 개발 시 참고할 수 있는 자료로서 소개함.

2.3. 훈련 기관 수행 과제

○ FDA에 IND 승인 신청

- 훈련 기간 동안 Amarex Clinical Research의 regulatory affairs 팀에 소속되어 FDA에 의약품 임상시험 계획 (IND) 승인을 신청하는 프로젝트에 참여하였음. 해당 프로젝트는 타이완 회사의 cap-dependent endonuclease (CEP) inhibitor 기전을 갖는 급성 인플루엔자 바이러스 치료제로서 개발 중인 화학 의약품의 1상 임상시험 승인 신청 및 약물상호작용 임상 시험이었음. IND 신청을 위한 서류 작성 및 프로젝트 진행 과정을 보고하고 국내 IND 신청과 비교하였음.

○ CRO 기관 업무 소개

- 훈련 기관인 Amarex의 임상 시험 프로토콜 작성과 FDA와의 미팅 과정의 업무를 미국 CRO 회사의 예시로서 소개함.

○ 세미나 참석

- 훈련 기간 중 FDA 주최하는 워크샵 등 총 5건의 온·오프라인 워크샵에 참석하였고 (오프라인 3건, 온라인 2건) 세미나 수집 자료 및 참석 결과를 보고함.

본론

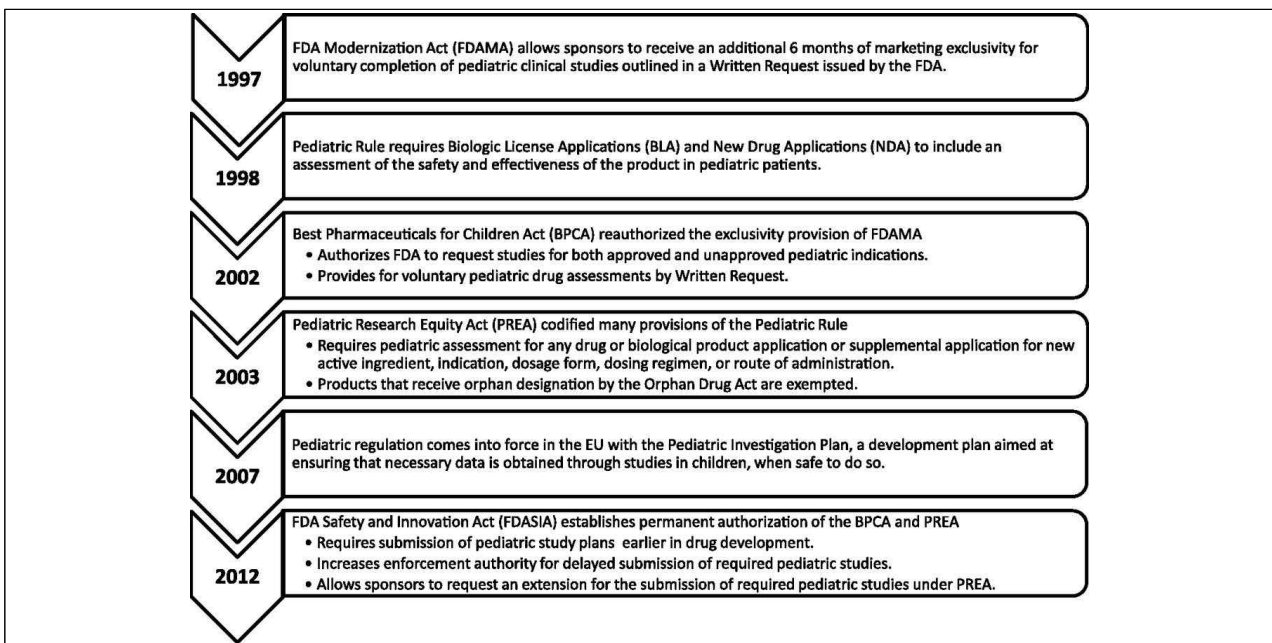
제 1장 인사처 훈련과제

1. 미국 소아 의약품 개발 촉진 제도

○ 법령 연혁

- (1997) FDA Modernization Act (FDAMA)
- (1998) Pediatric Rule
- (2002) Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)
- (2003) Pediatric Research Equity Act (PREA)
- (2012) BPCA, PREA가 FDA Safety and Innovation Act (FDASIA) 영구법으로 재승인

그림 1. Pediatric pharmaceutical regulation timeline¹⁾



1.1. Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)

가. 법령

- BPCA (21 USC 355a: Pediatric studies of drugs)²⁾³⁾

1) 참고문헌 2) Lionetti G et al., Pediatrics. 2013, 132 (5): e1384-e1394

2) 법령 전문 : 참고 문헌 27)

3) Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act)는 Title 21 Chapter 9 of the United States Code에 해당

나. BPCA 역사

- 의회는 1997년 FDAMA 법령에 소아 독점권 (pediatric exclusivity) 개념을 처음 확립함. 이는 FDA가 소아 환자에서의 약물 연구를 독려하고 인센티브를 주는 개념에 해당함. 2002년 BPCA 법령이 시행되었고, 2007년 10월 1일 이전 NDA 파일링된 의약품에 대하여 소아 독점 프로그램을 재승인함. BPCA는 2007년 9월에 FDAAA의 요소로서 새롭게 개정되었고 2010년 의회는 BPCA를 바이오의약품까지 확대함.

다. 개념

- 자발적으로 소아 연구를 수행한 회사에게 인센티브를 제공하는 제도
- FDA가 발행한 Written Request(WR)에 따라 수행된 연구에 대하여 인센티브 제공
- 소아 환자에게 필요한 정보에 대한 니즈 반영
- 승인되거나 승인되지 않은 적응증에 대한 소아 연구 가능
- FDA 승인 절차 필요

라. 주요 내용

- FDA에 의해 발행된 Written Request (WR)에 따라 연구를 수행함
- 회사는 FDA에 Proposed Pediatric Study Request (PPSR)를 제출하여 WR 발행을 요청할 수 있음
- PPSR에는 소아 연구의 이론적 배경, 상세한 연구 디자인, 소아 연령에 적합한 제형을 포함해야 함
- FDA는 회사가 신청한 PPSR 없이도 WR 발행이 가능함 (FDA initiative).
- 회사가 WR을 충족하는 연구를 수행한 경우 인센티브로 소아 독점권 (pediatric exclusivity)이 부여됨
- 회사가 승인된 적응증에 한정하여 PPSR을 제출했을 경우에도 FDA가 발행한 WR은 승인된 또는 승인되지 않은 적응증을 포함할 수 있음

마. 소아 독점권 (Pediatric Exclusivity) 인센티브

- BPCA는 자발적 인센티브 프로그램으로 FDA가 발행한 written request에 따라 소아 연구가 수행되면 이에 대한 보상으로 sponsor가 시장에서의 보호 (독점권)를 얻게됨.
- 주요 인센티브는 Secretary of Health and Human Services (FDA로 위임)가 부

- 여하는 6 개월의 소아 독점권으로, ① 새로운 약물 사용 정보가 해당 소아군의 건강에 이로운 정보인지 ② 약물의 소아 연구에 대한 written request가 만들어졌는지 (연구 완료의 timetable 포함) ③ 완료되어 제출된 연구가 정해진 timetable과 written request의 다른 요소들을 충족하는지 결정 후 부여됨
- 연구 결과의 효과 입증 여부와 관계없이 독점 기간이 부여됨. 특정 소아군에서 약물이 안전하지 않고 사용 되어서는 안됨을 경고하는 경우와 같이 중요한 negative 결과와 라벨링 변경이 있는 경우 존재.
 - 소아 독점권은 독립적으로 부여되는 것이 아니며, 제품에 이미 부여된 특허 또는 시장 보호권의 기간에 추가되어 회사의 active moiety가 동일한 품목에 일괄 부여됨.
 - 독점권은 generic 또는 다른 후발 제품 sponsor의 FDA 승인과 보호된 적응증에 대한 경쟁 제품의 판매 시작을 지연시키므로 인센티브에 해당함. 표 1에서 소아 독점권 인센티브에 따라 연장되는 특허 또는 독점권을 확인할 수 있음.
 - 독점 기간 부여는 FDA의 Pediatric Exclusivity Board에 의해 검토되어 결정됨
 - 2007년 BPCA 개정 시, 의회는 FDA가 소아 독점권 연장을 기존 특허나 시장 독점권이 만료되기 최소 9개월 전에 결정하도록 요구함. FDA는 소아 독점권 부여 결정을 위해 180일을 사용할 수 있음. 따라서, sponsor는 소아 연구 완료와 보고서 제출을 기존 특허와 시장 독점권이 만료되기 1년 이상 전에 제출해야 함

표 1. 소아 독점권 인센티브에 따라 연장되는 특허 또는 독점권

기존 인센티브	기존 인센티브 신청 종류	기존 인센티브로 인한 최초 보호 기간	소아 독점권 부여 시 시장 보호 기간
특허 보호 (Patent Protection) : 특허받은 발명에 대하여 sponsor는 타인이 해당 발명을 만들고 사용하고 판매하는 것을 제한할 수 있음. 주성분, 제형 등을 포괄할 수 있음.	NDA ^a	다양함 (특허 기간은 최대 20년)	특허 기간 + 6 months
신약 독점권 (New chemical entity exclusivity) : 미국에서 새로운 주성분 (active chemical moiety)에 대한 첫 NDA 승인	NDA	FDA는 innovator 승인 후 5년까지 innovator 승인에 의지한 후발 제품 신청을 거절하거나 검토를 시작하지 않음 (특정한 특허 시나리오 존재 시 4년)	5 years + 6 months
새로운 적응증 독점권 (New condition of use exclusivity) : 기존 허가된 주성분의 새로운 적응증에 대한 보호로서 임상 연구 수행이	NDA	FDA는 후발 신청을 받아들이거나 검토할 수 있으나, innovator의 새로운 적응증 승인 이후 3년 간 보호되는 적	3 years + 6 months

요구되는 경우에 해당		응증에 대하여 공식적으로 승인하지 않음	
희귀 의약품 독점권 (Orphan drug exclusivity) : 희귀 질환에 대한 의약품과 바이오의약품에 적용	NDA, BLA	FDA는 경쟁 품목의 신청을 받아들이거나 검토할 수 있으나, 예외적인 경우를 제외하고 동일한 제품과 희귀 적응증을 innovator 승인 이후 7년 간 승인하지 않음.	7 years + 6 months
바이오의약품 독점권 (Biologic product exclusivity) : Innovator 바이오의약품에 해당	BLA	FDA는 12년의 기간 중 일부 기간동안 biosimilar 제품의 신청을 받아들이거나 검토할 수 있음. 그러나 innovator 승인 이후 12년 간 다른 신청에 대해 승인하지 않음.	12 years + 6 months
Biosimilar 제품 신청 제출의 timeline : Reference 바이오의약품에 대한 biosimilar가 FDA 승인을 받지 못하는 기간	BLA	Biosimilar 제품은 reference 제품이 처음 승인된 후 4년간 신청을 제출할 수 없음.	4 years + 6 months
a BLA 신청 제품의 특허는 소아 독점권으로 연장될 수 없음			

1.2. Pediatric Research Equity Act (PREA)

가. 법령

- PREA (21 USC 355c: Research into pediatric uses for drugs and biological products) 45)

나. PREA 역사

- FDA는 1998년 Pediatric Rule을 발표하게 됨. 소아 사용에서의 라벨링 정보 증가를 목적으로 제조사에 정보나 자료를 요구하는 제도. 2002년 10월 U.S. District Court for the District of Columbia는 Pediatric Rule이 FDA의 권한을 벗어난다고 결정함. 2003년 12월 의회는 PREA를 통과시키는데 Pediatric Rule의 규정의 많은 부분이 PREA에 포함됨.
- PREA는 1999년 4월 1일 (Pediatric Rule의 유효일) 이후 FDA에 제출된 신청건에 대해 법령을 적용하였음. Pediatric Rule에 따라 요청된 연구에 대한 면제나 연기를 주었으며, Pediatric Rule의 법원에 의한 번복과 PREA 시행일 사이의 기간을 고려하여 연기 기간을 늘려주었음.

4) 법령 전문: 참고 문헌 28)

5) Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act)는 Title 21 Chapter 9 of the United States Code에 해당

다. 개념

- 새로 개발되는 약물에 대하여 회사가 소아 환자에서 유효성과 안전성 평가를 의무화하는 제도

라. 적용 범위

- New indication, New dosage form, New dosing regimen, New route of administration, New active ingredient

마. 주요 내용

1) 소아 환자 대상 연구 계획인 Pediatric Study Plan (PSP)를 회사가 제출

○ PSP 내용

- ① Overview - Disease condition ② Overview - Drug/Biologic Product ③ Plan for Extrapolation ④ Plan to Request Waiver(s) ⑤ Summary of Planned Nonclinical and Clinical Studies ⑥ Pediatric Formulation Development ⑦ Nonclinical Studies ⑧ Clinical Data to Support Design and/or Initiation of Studies ⑨ Planned Pediatric Clinical Studies ⑩ Timeline of the Pediatric Development Plan ⑪ Plan to Request Deferral ⑫ Agreements with other regulatory authorities

○ PSP 검토 과정

- Sponsor initial PSP 제출 (Day 0) → FDA comments (Day 90) → Sponsor revised initial PSP 제출 (Day 180) → FDA initial PSP에 대한 agreement confirm (Day 210)

2) 소아 연구 시점

- 가능한 의약품 개발 과정에 소아 연구를 수행하도록 독려함, 최종 허가 (NDA/BLA) 신청 전 수행하는 것이 적절함
- PSP 제출 시점
 - End of Phase 2 (EOP2) meeting이 있다면 EOP2 이후 60일 이내 제출
 - EOP2 없다면 FDA와 스폰서가 합의하여 가능한 이른 시간에 제출하며, FDA는 Phase 3 시작 전 제출을 권고함. Phase 3가 없다면 허가 신청 210일 전에 제출되어야 함

3) 연기 (Deferral) 및 면제 (Waiver) 신청

- 연기 및 면제를 신청하고자 하는 경우 신청 근거가 PSP에 포함되어야 하며,

연기와 면제 여부는 품목 허가 (NDA/BLA) 시점에 결정됨

○ 연기

- 성인 허가 후 특정 시점까지 아래의 기준에 따라 연기 가능
 - 소아 연구 완료 전 성인에서의 허가를 위한 준비가 완료된 경우
 - 추가적인 안전성·유효성 자료가 수집될 때까지 연기
 - 그 밖의 적절한 사유 (예: 연구 디자인 또는 결과평가변수 관련 과학적 이슈가 있는 경우 등)

○ 면제

- 소아 연구가 아래의 기준에 따라 면제되는 경우가 있으며, 모든 소아 연령에서 면제되는 경우 (full waiver)와 특정 소아 연령군에서 면제되는 경우 (partial waiver)로 구분
 - 소아 연구가 불가능하거나 매우 현실적이지 않은 경우
 - 소아 환자에서 효과적이지 않거나 안전하지 않다는 강력한 증거가 존재하는 경우
 - 소아 환자에서 이미 존재하는 치료와 비교하여 의미있는 치료적 유의성이 기대되지 않는 경우, 의미있는 수의 소아 환자에서 사용될 것이 기대되지 않는 경우
 - 해당 연령에 필요한 소아 제형을 생산하려는 합리적인 시도가 실패한 경우 (partial waiver만 해당)

바. 표 2. PREA와 BPCA 주요 내용 비교

	PREA	BPCA
대상	의약품, 바이오의약품	의약품, 바이오의약품
의무사항	의무사항으로 부과	자발적 연구
대상 적응증	검토 중인 적응증에 한정	주성분과 관련된 연구, 적응증 이외의 연구 가능
희귀 질환	희귀 의약품 제외 ⁶⁾	희귀 질환에 대해 신청 가능
라벨링	소아 연구 결과는 반드시 라벨링에 포함	소아 연구 결과는 반드시 라벨링에 포함

1.3. FDA Safety and Innovation Act (FDASIA)

가. 배경

- 2012년 BPCA, PREA가 FDA Safety and Innovation Act (FDASIA)라는 영구법으

6) 2020년 RACE 법령 시행 이후, 소아암 관련 분자 타겟에 작용하는 약물은 희귀 질환 면제에 해당하지 않음

로 재승인됨 (Title V of FDA Safety and Innovation Act (FDASIA))

나. 주요 개정 내용

○ PREA 주요 개정 내용

- 연기(deferral)된 연구에 대하여 제출 기한 연장이 가능해짐
- 불이행 시 제재로서 불순응 서신(non-compliance letters)의 발행과 공표.
- FDA가 Pediatric Study Plans 제출 요청이 가능해짐

○ BPCA 주요 개정 내용

- 신생아 연령군이 WR에 명시되어야 함

1.4. Research to Accelerate Cures and Equity (RACE) for Children Act

가. 배경

- RACE는 소아에 대한 새로운 암 치료제 개발 및 접근을 촉진하는 제도로써 2017년 FDA Reauthorization Act (PREA를 개정) 법령의 일부로 제출되어 2018년 8월 18일 법으로 사인됨
- RACE for Children Act는 2020년 8월 18일부터 시행.

나. 주요 내용

- 시행일 이후 제출되는 성인과 소아 환자 대상의 새로운 항암제 (희귀 질환 포함)는 FDA 제출 자료로서 PSP를 포함하는 소아 연구 계획을 제출해야 함.
- PREA에서 희귀 질환 치료제(orphan drugs)에 대한 면제가 없어지고, 소아암의 성장 및 진행과 관련된 분자 타겟 (molecular target)에 작용하는 의약품은 소아 연구가 의무화됨
- 새로운 주성분을 갖는 암 치료제는 임상적 적응증이 아닌 분자 기전에 기반하여 소아 연구가 요구됨
- FDA는 National Cancer Institute, pediatric cancer research community와 협력하여 소아 분자 타겟 목록을 발표하고 가이드스를 제공함 (FDARA Implementation Guidance for Pediatric Studies of Molecularly Targeted Oncology Drugs: Amendments to Sec. 505B of the FD&C Act Guidance for Industry (draft guidance))

1.5. BPCA, PREA에 따른 소아 연구 정보 공개 의무

- 의회는 BPCA 또는 PREA 이행과 관련하여 대중이 접근할 수 있는 정보 제공

을 증가시킬 것을 FDA에 지속적으로 요구함. 의회는 소아 연구 정보가 긍정적이든 부정적이든 제품 라벨링에 반영되도록 하는 법령을 시행하고, FDAAA의 일부로서 FDA 승인된 임상 시험 (phase 1 제외)인 경우 sponsor (또는 시험책임자)가 ClinicalTrials.gov에 등록하고 완료된 연구의 결과를 보고하도록 함.

- 표 3. BPCA와 PREA 관련된 공공 정보 공개 의무 사항

Statute	공개 의무 사항
FDAMA (1997)	<ul style="list-style-type: none"> - FDA는 소아 독점권이 부여되는 경우 public notice를 해야 함 - Written request와 관련하여 request가 만들어지고 이에 따른 연구가 제출되었다는 사실에 대한 공개 의무는 없었음
BPCA (2002)	<ul style="list-style-type: none"> - FDA는 NDA를 위해 수행된 소아 연구의 medical, clinical pharmacology 검토 요약물 공개해야 함
PREA (2003)	<ul style="list-style-type: none"> - FDA가 의약품이나 바이오의약품이 소아군에서 효과적이지 않거나 안전하지 않기 때문에 전체 또는 부분 면제를 주는 경우, 해당 정보는 제품의 라벨링에 반드시 포함되어야 함. - PREA 검토 요약에 대한 공개 의무는 없었음.
BPCA (2007)	<ul style="list-style-type: none"> - FDA는 소아 독점권이 부여되면 결정 후 30일 이내에 notice를 발표해야 함. Written request도 공개해야 함. - FDA는 소아 제형이 개발되어 연구되고 소아 환자에게서 안전하고 유효함이 확인된 약물에 대하여 독점권이 부여된 후 1년 이내에 시장에 소아 제형이 도입되지 않은 것이 확인되면 notice를 발표해야 함. - FDA는 연구 결과에 대한 정보를 포함하는 제품 라벨링을 요청할 수 있음 - FDA는 대중이 쉽고 접근 가능한 방법 (FDA 웹사이트 포함)으로 다음의 정보, 통계 정보를 이용할 수 있는지 추적하고 이를 가능하게 해야 함. <ul style="list-style-type: none"> · 수행된 소아 연구 · BPCA 또는 PREA에 따라 수행된 특정 약물과 사용 (on-label과 off-label 적응증 포함) · BPCA 또는 PREA에 따라 수행된 연구의 종류 (시험 디자인, 참여한 소아 환자 수, 참여한 시험기관 및 국가의 수) · 개발된 소아 제형의 수, 개발되지 않는 소아 제형의 수와 개발되지 않는 이유 · BPCA 또는 PREA에 따라 수행된 연구 결과에 의한 라벨링 변화 · 2007년 BPCA 시행 일 이후에 제출된 보고서 - 보고서 제출일 이후 210일 이내에, FDA는 수행된 소아 연구의 medical, statistical, clinical pharmacology 검토 결과를 공개해야 함.
PREA (2007)	<ul style="list-style-type: none"> - PREA 연기 승인 이후, 의약품 또는 바이오의약품 sponsor는 매년 소아 평가의 상태나 진전에 대한 정보를 제출해야 함. 해당 정보는 FDA 웹사이트를 포함하여 쉽고 접근 가능한 방법으로 공개해야 함. 할 수 있어야 함. - 소아 제형 개발의 어려움으로 FDA가 해당 제형이 필요한 특정한 소아군에 대한 PREA 면제를 주는 경우, 신청자의 제출 (왜 소아 제형이 개발될 수 없는지에 대한 상세한 내용)은 FDA 웹사이트를 포함하여 쉽고 접근 가능한 방법으로 공개되어야 함. - 의약품 또는 바이오의약품이 소아군에서 사용되었을 때 효과적이지 않거나 안

	<p>전하지 않을 수 있다는 증거 때문에 Secretary of the Department of Health and Human Services에서 전체 또는 부분 면제를 주는 경우, 해당 정보는 제품의 라벨링에 포함되어야 함.</p> <ul style="list-style-type: none"> - FDA는 Pediatric Review Committee가 priority review에 대한 자문 횟수, FDA가 자문을 받아들이거나 받아들이지 않은 횟수, 받아들이지 않은 경우 해당 사유 등의 통계 정보가 대중에게 공개되고 이용할 수 있도록 추적하고 조치해야 함. - 소아 평가 제출 이후 210일 이내에, FDA는 웹사이트를 포함하여 medical, statistical, clinical pharmacology 검토 결과를 공개해야 함.
--	--

2. 소아 라벨링 확대를 위한 미국의 공적 연구 영역 (BPCA)

2.1. NIH 연구 프로그램

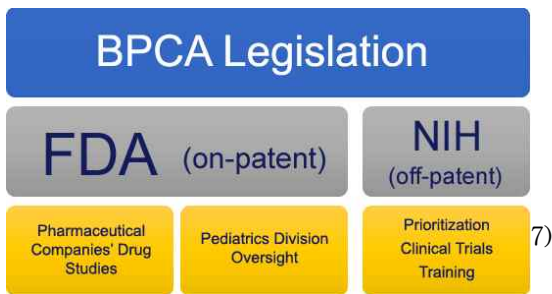
가. BPCA 법령에 따른 소아 연구에서 FDA와 NIH 역할 분담

○ NIH (National Institutes of Health)

- 소아 연구가 필요한 우선순위 선정, 임상 연구 지원, 교육 담당

○ FDA

- 제약회사에서 수행하는 소아 연구에 대한 전반적인 검토를 담당



나. NIH 연구 프로그램

- BPCA에 따라 NIH는 특허 만료 약물의 소아 임상 시험 지원 프로그램을 운영

1) 배경

- FDA Modernization Act (1997, FDAMA)에 따라 FDA가 발행한 WR에 따른 소아 연구를 수행한 경우, 회사는 판매 독점 기간 6개월 연장의 인센티브를 받게 되지만, 특허 만료 의약품이나 제조사가 연구 수행을 거절한 경우는 소아 연구의 공백이 발생
- 2002년 BPCA 법에서는 NIH 연구 프로그램 운영으로 이와 같은 공백을 해결하고자 함. 2017년 BPCA의 NIH 관련 부분이 재승인됨.

2) 주요 내용

○ 운영

- NIH 내 Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)에서 프로그램 운영

○ 내용

- NICHD는 FDA 및 전문가 그룹과 협력하여 다음을 수행함

7) <https://www.nichd.nih.gov/research/supported/bpca/activities>

- 소아 연구 우선순위가 있는 약물 목록을 정하고 이를 공표함
- 소아 임상 연구 지원
- FDA에 소아 라벨링 변경을 위한 결과 제출

○ 소아 연구 우선순위 약물 목록

- 소아 연구가 필요한 우선순위 목록은 12개 특허 만료 약물을 포함하여 2003년 1월에 처음 발표되었으며, 가장 최근 목록은 2019.3. 발표함⁸⁾
(<https://www.nichd.nih.gov/research/supported/bpca/prioritizing-pediatric-therapies>)

○ 소아 임상 연구 지원

- FDA가 발행한 WR을 제조사가 거절하면, NIH는 이미 발행된 WR를 참조하거나 임상 시험 디자인, 대상군, 평가 변수 등을 포함하는 draft WR 또는 Proposed Pediatric Study Requests (PPSRs)를 FDA에 제출함
- BPCA에 따라 NIH는 59개 약물에 대한 25개 임상 시험을 지원하였고, 8개 임상 시험 결과가 라벨링 변경을 위해 FDA에 제출됨
- BPCA에는 소아 임상 연구의 인프라를 개선하기 위하여 소아 임상 약물학 교육 및 Pediatric Trials Network 구축함. NICHD는 Pediatric Pharmacology Research Units (PPRU) (www.ppru.org) 연구 네트워크를 지원함. PPRU은 260개 이상 임상 연구를 수행하였고 23품목 이상의 라벨링 변화에 기여함.

2.2. NIH 지원을 통한 소아 라벨링 변경⁹⁾

가. Sodium Nitroprusside

○ 소아 연구 내용

- Phase II, randomized, double-blind, withdrawal to placebo study examining the efficacy, safety, and tolerability of sodium nitroprusside (SNP) in pediatric subjects. (Objectives) to determine the persistence of the effect of SNP on blood pressure during stable infusion regimens lasting at least 12 hours and to assess the potential for rebound hypertension during a 30 minute blinded phase following administration of SNP for at least 12 hours when infusion is temporarily discontinued.

○ 대상 소아군

8) 참고 문헌 18) NIH [internet]. BPCA Priority List of Needs in Pediatric Therapeutics for 2018 to 2019

9) NICHD 데이터베이스 (NICHD Data and Specimen Hub (DASH) (<https://dash.nichd.nih.gov/>))에서 확인: Explore studies → Research Networks and Initiatives를 BPCA로 선택→24건의 연구가 확인되며 이중 FDA 사이트에서 라벨 변경이 확인되는 품목은 6건

- 총 65명 (11 Early Childhood (2 - 5 yrs), 23 Infant (0 - 1 yr), 31 Middle Childhood (6 - 11 yrs))

○ 국내 소아 허가: 있음

나. Lithium

○ 소아 연구 내용

- The second of two multiphase, multicenter trials that comprehensively examined lithium in the treatment of pediatric patients with bipolar I disorder. In the first phase, the Efficacy Phase, participants were randomized to either lithium or placebo for 8 weeks to determine efficacy. Eligible participants then continued in the Long-Term Effectiveness Phase for a maximum of 24 weeks of lithium treatment. Subsequently, participants meeting response criteria during the Long-Term Effectiveness Phase were eligible to continue in the Discontinuation Phase, when they were randomized to either placebo or lithium treatment for up to 28 weeks. Finally, those participants who experienced a mood relapse during the Discontinuation Phase were enrolled in an Open Label Restabilization Phase and treated with lithium for up to 8 weeks.

○ 대상 소아군

- 총 81명, Children and adolescents 7-17 years of age who meet DSM-IV diagnostic criteria for bipolar I (mania, mixed mania) without psychotic symptoms as determined by a child and adolescent psychiatrist
- 32명 Early Adolescence (12 - 18 yrs), 49명 Middle

○ 국내 소아 허가: 없음

다. Ampicillin

○ 소아 연구 내용

- NICHD-2012-AMP01 study was designed to characterize the pharmacokinetics (PK) and safety of ampicillin administered to infants per standard of care to address gap in pediatric labeling. Methods: The PK analysis include ampicillin data from NICHD-2011-POP01 study. The safety analysis includes ampicillin data from 1) NICHD-2011-POP01 study 2) Pediatric Pharmacology Research Unit (PPRU) study and 3) Pediatrix Medical Group Database. Results: No AEs or SAEs related to study procedures were reported. No serious, unexpected,

suspected, adverse reactions to Ampicillin were reported. From the Pediatrix database Adverse events during ampicillin exposure were uncommon. Shorter dosing intervals were associated with more frequent hematologic AEs for infants of all age groups.

○ FDA 라벨 변경

- Revise pediatric dosing to include neonatal dosing for meningitis and septicemia based neonatal gestational age at birth and postnatal day of life. Add seizures to adverse reactions.

○ 대상 소아군

- 총 68명, All infants with evaluable PK samples and receiving ampicillin while enrolled in the PPRU Antimicrobial PK in High Risk Infants study

○ 국내 소아 허가: 없음

라. Acyclovir

○ 소아 연구 내용

- An open label study to describe the safety and pharmacokinetics of intravenous acyclovir in premature infants with suspected systemic herpes simplex virus (HSV) infection. Dosing group assignments were based on gestational age (GA) and postnatal age (PNA). Protocol version 1.0 (n=13) included four groups, with GA 23-42 weeks and PNA up to 60 days; version 2.0 (n=19) included three groups, with GA 23-34 weeks and PNA <45 days. Acyclovir was administered every 8-12 hours for up to 3 days and was well tolerated. This study was conducted by the Pediatric Trials Network under the Best Pharmaceuticals for Children Act Program. Biospecimens were collected but are not currently available.

○ FDA 라벨 변경

- Neonatal Herpes Simplex Virus Infections:

- PMA of at Least 34 Weeks: 20 mg/kg infused at a constant rate over 1 hour, every 8 hours for 21 days.
- PMA of Less than 34 Weeks: 20 mg/kg infused at a constant rate over 1 hour, every 12 hours for 21 days.
- In neonates with ongoing medical conditions affecting their renal function beyond the effect of prematurity, the doses recommended should be used with caution.

○ 대상 소아군

- Retrospective chart review 49 건
- Medical charts of infants who received acyclovir as standard of care for HSV were reviewed; no participants were enrolled under this protocol

○ 국내 소아 허가

- 신생아 용법·용량 없음
- 소아(3개월-12세) 용량은 체표면적에 따라 계산하며 성인에 준하여 투여한다.
 - 단순포진(단순포진성 뇌염은 제외) 또는 수두대상포진바이러스감염증: 체표면적 m^2 당 250 mg을 8시간마다 투여한다.
 - 수두대상포진에 감염된 면역기능저하 소아 또는 단순포진성 뇌염: 신기능이 정상인 경우 체표면적 m^2 당 500 mg을 8시간마다 투여한다. 신장애 소아 환자는 장애 정도에 따라 적절히 투여량을 조절한다.

마. Meropenem

○ 소아 연구 내용

- An open-label, multiple-dose study to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetics of meropenem in preterm and term infants less than 91 days of age with suspected or confirmed intra-abdominal infections. Biospecimens are available.

○ FDA 라벨 변경

- Gestational age (GA) and postnatal age (PNA)에 따라 신생아 용법용량 기재, 20-30 mg/dose로 국내 소아 용량과 차이

○ 대상 소아군

- 총 200명, Infants less than 91 days of age with suspected or confirmed intra-abdominal infection

○ 국내 소아 허가

- 신생아 용법·용량 없음
- 소아 용법·용량: 3개월 이상의 소아에 대한 세균성 수막염의 경우 병원균의 감수성과 환자의 상태, 감염의 종류에 따라 8시간마다 체중 kg 당 40 mg을 30분 이상에 걸쳐 점적 정맥 주사한다. 또한 증상에 따라 적절히 증감하지만 중증, 난치성 감염증에는 1일 2 g(역가)까지 증량할 수 있다.

바. Lorazepam

○ 소아 연구 내용

- An open-label, multi-center study to evaluate the single dose pharmacokinetics of intravenous lorazepam in pediatric patients aged 3 months to less than 18 years treated for status epilepticus (SE) or with a history of SE. Cohort assignment was based on medical history: Cohort 1 included Emergency Department or hospital patients in SE receiving lorazepam; Cohort 2 included patients with epilepsy admitted for an elective dose of lorazepam. Subjects were stratified by age in each cohort. Participants in Cohort 1 received lorazepam 0.1 mg/kg up to a maximum dose of 4 mg/kg. Participants in Cohort 2 received lorazepam 0.05 mg/kg up to a maximum dose of 2 mg/kg. This study was conducted under the Best Pharmaceuticals for Children Act Program.

○ FDA 라벨 변경

- Add to the Pediatric Use section, Status Epilepticus subsection, information from a randomized, double-blind, superiority-design clinical trial of Ativan versus intravenous diazepam demonstrating a failure to establish the efficacy of Ativan in the treatment of status epilepticus in pediatric patients.

○ 대상 소아군

- 총 69명, Children ages 3 months to less than 18 years with status epilepticus or a history of status epilepticus
- 7 Infant (0 - 1 yr), 12 Early Childhood (2 - 5 yrs), 17 Early Adolescence (12 - 18 yrs), 8 Toddler (13 mo - <2 yrs), 25 Middle Childhood (6 - 11 yrs)

○ 국내 소아 허가

- 없음
- 18세 이하의 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

3. 미국과 유럽의 소아 의약품 개발 촉진 제도 비교¹⁰⁾

3.1. 제도 비교

가. 개요

- 미국과 유럽 모두 소아 연구 의무화 제도가 존재함. 소아 환자에게 안전하고 효과적인 의약품 사용 정보를 제공하기 위한 목적이며, 시기 적절하고 윤리적이며 과학적인 소아 연구를 의무화하고 인센티브를 부여한다는 점에서 동일함
- 소아 의약품 개발 프로그램을 시행하는 주체는 European Medicines Agency (EMA)와 US Food and Drug Administration (FDA)이며, 주요한 차이점은 독점권 부여 과정, 면제 기준, 연구 계획 제출 시점, 제안서 평가, 평가 과정 등이 해당
- 2007년 Pediatric Regulation 시행, 2007년 이래로 EU의 새로운 의약품 (new products, new indications, new routes of administration, new pharmaceutical forms) 신청 시 소아 대상 연구가 의무화됨
- EMA에 의한 제품 특이적 또는 특정 계열의 약물에 대한 면제가 주어지지 않았다면, Paediatric Investigation Plan (PIP)이 요구되고 규정을 충족한 경우 인센티브가 부여됨
- 소아 연구 의무가 면제되는 계열은 generic, hybrid, traditional herbal products, homeopathic remedies, applications under the well-established use legal basis, biosimilar products 해당. 희귀 질환은 면제에 해당하지 않음.

2) 미국

- 1997년 관련 규정이 시작됨, BPCA (인센티브 제공, 자발적 연구)와 PREA (의무화, 인센티브 제공하지 않음)로 분리하여 운영.

○ BPCA

- 판매 독점 기간을 추가하는 인센티브를 제공
- Written Request (WR)에 따라 연구를 수행했다면, 첫 번째 독점 기간이 회사의 동일 주성분 품목 모두에게 부여됨. 두 번째 독점 기간은 연구된 특정 제품에만 추가로 부여됨
- 회사는 발행된 WR에 따른 연구를 자발적으로 수행하게 됨.
- 회사가 Proposed Pediatric Study Request (PPSR)를 FDA에 제출함으로써 WR을 발행하도록 요구할 수 있음.
- 소아 연구 적응증은 성인에서 승인된 적응증에 제한되지 않으며, 소아 환자에서 잠재적 유익성을 갖는 모든 적응증에 해당함.

10) 참고 문헌 1) Dobromir P et al., Ther Innov Regul Sci. 2017 51(3): 360-371

- BPCA는 성인에서 확인되지 않은 적응증에 대한 소아 연구가 수행될 수 있는 가능성을 제공함. 희귀 질환 및 소아 특이적 질환은 BPCA로 접근할 수 있음.
- PREA의 공백에 해당하는 소아 연구 영역을 BPCA가 보완하는 형태의 제도를 운영하고 있음.

○ PREA

- 새로운 의약품 개발 과정에서 회사가 소아 환자를 대상으로 안전성과 유효성을 결정하기를 요구하는 소아 연구 의무화 제도
- New indication, new active ingredient, new dosage form, new route of administration 신청 시 적용
- 성인 적응증에 한정된 의무 사항
- 희귀 질환 치료제 제외, 바이오시밀러는 적용
- 제품 개발 과정에서 PSP 제출을 통해 필요한 소아 연구를 명확히 하게 됨. FDA와 합의된 PSP가 허가 신청 시 제출되어야 함
- 같은 제품이 PSP와 WR을 가질 수 있으며, 의무와 자발적 연구 동시 수행이 가능함. WR에 포함된 연구에 적합하면 인센티브 부여 가능.
- PSP는 PPSR로 제공될 수 없음. 인센티브는 WR에 따른 연구에 대하여 BPCA 규정에 따라 부여됨. 회사가 PREA 규정에 따른 제품을 개발하고 소아 독점 기간을 부여받고자 한다면 PREA에 따른 소아 연구를 제출하기 전 FDA로부터 WR을 획득해야 함. FDA는 WR 발행 전 제출된 연구에 대해서는 소아 독점 기간을 부여하지 않음.
- BPCA 또는 PREA에 따라 수행된 소아 연구에 대하여 FDA는 승인 이후 18개월에 Pediatric Advisory Committee (PAC)에 의한 안전성 검토를 실시함.

3) 주요 내용 비교

- 유럽은 인센티브와 연구 의무가 하나의 법령에서 통일되어 운영되는 반면, 미국은 인센티브와 연구 의무가 분리된 법령으로 운영됨.
- 미국은 PREA에 따라 소아 연구 의무를 이행해야 하며, 소아 독점 기간을 얻기 위해서는 BPCA 절차를 별도로 이행해야 함. BPCA 절차는 FDA가 WR을 발행하는 것이 필요함. PREA에 따른 연구는 독점 기간이 부여되지 않으므로 독점 기간을 부여받기 위해서는 회사가 자발적으로 WR에 따른 연구를 수행해야 함. 회사는 연구를 제안할 수 있지만 FDA가 반드시 WR 발행하여 연구를 요청하지는 않음
- 미국과 유럽은 소아 연구 의무가 요구되는 영역의 차이가 존재함, 미국은 성

인 적응증에 한하여 소아 연구가 요구되며 유럽은 condition이라는 용어를 널리 적용하여 성인 적응증으로 명확히 한정되어 있지는 않음, 미국에서 소아 특이적인 질병은 BPCA에 따라 소아 연구를 수행하게 됨

- 희귀 질환 치료제는 미국 PREA에서 면제되나 유럽은 면제되지 않음
- 바이오시밀러는 유럽에서는 면제되나 미국 PREA에서는 면제되지 않음
- 시판 후 안전성 조사 및 모니터링은 FDA와 EMA 모두 정기적으로 수행됨. 유럽은 성인과 소아 환자에서 동일한 안전성 모니터링이 적용됨. 미국 FDA는 추가적인 의무사항으로 BPCA와 PREA에 따라 평가된 모든 제품에 대하여 승인 18개월 후 소아 환자에 중점을 둔 공적인 안전성 평가를 Pediatric Advisory Committee에 의해서 수행함
- 시판 후 절차는 유럽은 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 소관이며, 미국은 FDA 심사 부서에서 담당함

나. 소아 연구 계획 (Pediatric Development Plan)

1) 유럽

- 모든 새로운 의약품, SPC (Supplementary Protection Certificate) 또는 특허가 적용되는 허가된 의약품으로 새로운 적응증, 투여 경로, 제형에 대한 신청
- 희귀 질환 치료제 (orphan-designated products)는 소아 연구 의무 적용, generic, hybrid, biosimilar biological products, homeopathic, traditional herbal products, 법적으로 well-established use (10년 이상 사용하여 안전성 유효성이 확립된 경우)로 분류된 경우에는 소아 연구 의무에서 제외됨
- 소아 연구 의무는 인센티브와 연결됨. 합의된 PIP에 따른 연구를 수행하는 경우 인센티브 부여됨. 인센티브와 소아 연구 의무가 단일 법령 내에서 이루어지므로 의무 사항을 이행하면 6개월의 SPC/특허의 연장 또는 orphan-designated products에 대해서는 판매 독점 기간 2년 연장 가능.
- 새로운 종류의 판매 승인으로 Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) 존재. 더 이상 지적 재산권을 적용받지 않는 승인된 품목에 대하여 소아 개발 시 인센티브 부여
- PUMA는 소아 사용을 위하여 개발된 품목에 대하여 합의된 PIP에 따라 진행되었을 때 10년의 자료 독점 기간 부여

2) 미국

- PREA는 소아 연구 의무화 법령으로, 새로운 주성분, 새로운 적응증, 새로운 제형, 새로운 용법·용량, 새로운 투여경로의 허가 신청 (NDAs, BLAs) 또는 허

가 사항 변경 신청 시 면제(waiver)를 받지 않았다면 합의된 소아 연구 계획 (pediatric study plan (PSP)) 제출이 요구됨

- FDA는 이미 승인되어 판매되는 의약품 및 바이오의약품에 대하여 회사가 소아 연구 결과를 제출하도록 요구하는 권한이 있음
- 미국은 소아 연구 의무와 인센티브가 별도의 법령에서 별개의 절차로 운영됨. PREA에 따른 의무 이행과 BPCA에 따라 합의된 연구가 동일하지 않으면 인센티브는 부여되지 않음.
- 미국에서 소아 독점 기간을 부여받기 위해서는 FDA가 연구 디자인을 개략적으로 제시한 WR을 발행해야 하며 이에 따른 연구를 수행해야 함.

다. 면제 (Waivers)

1) 유럽

- 특정 상황에서 부분 면제 (Partial waiver) 또는 전체 면제 (full waiver)를 적용
- 세 가지 법적 기준 존재함
 - 특정 의약품 또는 의약품 계열이 소아 환자에서 효과가 없거나 안전하지 않을 것으로 예상되는 경우
 - 사용되는 상황이 성인 또는 일부 소아군에서만 일어나는 경우
 - 소아 환자에서 이미 존재하는 치료와 비교할 때 우월한 치료적 유익성이 나타나지 않을 것으로 예상되는 경우
- 면제는 특정 의약품 또는 전체 의약품 계열에 대하여 부여됨
- 지식의 발전에 따라 면제는 변경 또는 폐지되기도 함. 폐지 시 폐지일로부터 3년의 grace period 후 법적 효력 발생

2) 미국

- FDA가 법적 기준에 근거하여 면제를 승인함
- FDA 스스로 또는 업체의 신청에 의하여 전체 또는 일부 소아군에서 소아 연구 의무를 면제함
- 법적 기준은 다음에 해당
 - 필요한 연구가 불가능하거나 현실적으로 수행이 매우 어려운 경우 (환자 수가 매우 적은 경우 등)
 - 제시된 증거가 일부 또는 전체 소아군에서 효과적이지 않거나 안전하지 않다는 것을 강력하게 뒷받침하는 경우
 - 이미 존재하는 치료를 넘어서는 유의미한 치료적 유익성을 나타내지 않고 상당수의 소아 환자에서 사용되지 않을 것으로 예상되는 경우

- 연령에 적합한 소아 제형을 개발하는 것이 가능하지 않은 경우, 이 경우는 제형이 필요한 소아 연령군에만 면제가 적용되며 소아 제형을 생산하는 것이 불가능한 타당한 이유가 제출되어야 함.

3) 주요 비교

- 미국과 유럽의 면제에 대한 법적 기준은 매우 유사하나 동일하지는 않음. 유럽의 면제 기준에는 희귀 질환과 같이 연구 수행이 매우 어려운 경우(highly impracticable)를 명확히 명시하지 않고 있음. 즉 실현 가능성에 따른 면제 기준은 유럽에는 없음

라. 연기 (Deferrals)

1) 유럽

- 합의된 PIP에 포함된 일부 또는 전체 소아 연구에 대하여 연기가 부여됨. 소아 연구가 성인에 대한 시판 승인 신청 후 시작되고 완료될 수 있음을 의미함
- 연기의 기준
 - 과학적 기술적 사유
 - 공공의 건강과 관련된 사유
 - 소아에서 연구를 시작하기 전 성인에서 연구를 수행하는 것이 적절할 때
 - 소아 연구가 성인에서 연구를 수행하는 것보다 시간이 오래 걸릴 때
- 소아 연구의 완료 시점이 합의되고 명확해야 함. 성인의 계획된 판매 승인 신청 날짜가 미뤄지면 소아 연구 완료일은 미뤄지게 됨

2) 미국

- 소아 연구가 요구되나 신청자가 연구 결과를 NDA, BLA 또는 허가 변경 신청 후 제출하는 것이 허용됨. FDA는 스스로 또는 신청에 따라 소아 연구의 일부 또는 전체를 성인에서의 판매 승인 후 특정 날짜로 연기시킬 수 있음.
- 연기의 기준
 - 소아 연구 완료 전 성인에서 판매 승인이 준비된 경우
 - 소아 연구가 추가적인 안전성 또는 유효성 자료 수집 시까지 지연되는 경우
 - 기타 적절한 사유가 존재하는 경우 (소아 제형의 개발 미완료 등)

3) 주요 비교

- 미국과 유럽은 연기 기준이 유사하나 동일하지 않음. 두 지역 모두 경제적 요인은 연기 기준에 해당하지 않음.

마. 인센티브

- 미국과 유럽 모두 인센티브는 지적 재산권의 연장으로, 유럽은 SPC/특허 기간의 6개월 연장이며 미국은 동일 주성분(active moiety)을 갖는 의약품의 독점기간 6개월 연장임.
- 두 지역 모두 인센티브는 요청된 연구가 새로운 소아 적응증을 갖거나 유효성을 입증했는지 여부와 관계없이 부여됨. 연구 결과는 제품 정보 (라벨링)에 반영되어야 함. 소아 연구 결과로 얻어진 negative 정보 (해당 약물이 소아에서 사용되어서는 안된다) 역시 중요하며 라벨링에 반드시 포함하도록 함.

1) 유럽

- 유럽은 인센티브로 SPC/특허의 6개월 연장 부여
- orphan-designated products는 시장 독점 기간 2년을 추가로 부여함 (기존 10년)
- 특허 만료된 제품에 대해서 Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) 획득 시 10년의 자료 보호 기간 부여

2) 미국

- 동일 주성분(active moiety)을 갖는 회사의 전체 제품에 대하여 6개월의 독점기간 연장 (첫 번째 기간)이 주어지며, 두 번째 기간이 주어지면 연구된 특정 품목에 한정하여 6개월의 독점 기간 연장 부여
- FDA 내부 Board에서 결정, WR에 명시된 연구 수행하고 신청 후 평가됨
- Original WR이 Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) 시행 (2017.9.27.)전 발행되었다면 90일 내, 이후에는 180일 이내 평가가 이루어짐

3) 주요 비교

- 미국의 인센티브는 BPCA와 PREA가 분리된 법령임에 따라 법적 근거와 절차가 분리되어 있음. 유럽은 인센티브와 의무가 하나의 법령으로 통일되어 있으므로 인센티브를 위한 추가 연구는 필요치 않음.
- 미국의 소아 연구 의무는 성인 적응증에 한정하여 적용되며 유럽은 condition이라는 용어를 널리 적용하여 성인 적응증으로 명확하게 한정되지는 않음. 미국에서 성인에서 발생하지 않는 소아 특이적 질병은 BPCA 절차를 통한 접근이 필요함.
- 유럽에서 인센티브는 SPC/특허와 연결됨. 미국은 독점권과 특허 보호가 US

Orange Book에 목록화된 주성분(active moiety)을 포함하는 회사의 모든 의약품에 동시에 적용됨.

- 미국에서 인센티브는 BPCA에 따른 WR 이행 시 부여되며 자발적 연구임. 연구가 PREA에 따라 수행되었다면 인센티브는 없음. 제품이 PSP와 WR이 둘 다 있고 의무 사항인 연구가 WR에 포함된 연구라면 인센티브 부여됨.
- 두 번째 독점 기간 6개월은 미국에서는 가능하나 유럽은 없음. 미국에서 첫 번째 독점 기간은 동일 주성분 (active moiety)에 해당하는 품목에 함께 적용되며 두 번째 기간은 연구된 품목에만 적용됨. 첫 번째 독점 기간과 달리 두 번째 기간은 소아 적응증이 승인된 경우만 적용됨.
- 미국의 소아 독점 기간은 이미 존재하는 판매 독점권과 특허 기간의 끝에 추가됨. Hatch Waxman Act 독점권 (새로운 의약품을 generic 경쟁에서 보호), orphan 독점권, 특허 기간은 동시에 적용됨
- 유럽 PUMA는 합의된 PIP에 포함된 연구에 대하여 10년의 자료 보호 기간을 부여함

바. 소아 연구 계획(PIP, PSP, WR) 평가 절차

1) 유럽

- EMA의 연기 및 면제에 대한 결정은 성인 또는 소아에서 시판 허가 신청 시 필요
- PIP는 개발 초기 단계에서 논의되고 합의되는 것을 권고함. 성인 개발 프로그램 중 소아 개발 프로그램을 포함시킴으로써 회사는 전체 의약품 개발 과정을 효율적으로 진행하게 됨
- 임상시험 승인 전 PIP를 합의하는 것이 바람직함. 유럽에서 임상 시험 승인은 member state의 규제 기관에서 이루어지므로 EMA에 의하지 않은 임상이 진행될 수 있음, PIP가 임상시험 승인 이후 신청된다면 PDCO에 의한 합의는 보장될 수 없으며, 추가적인 요구사항이 PDCO에 의해 발생할 수도 있음
- 회사는 PIP 제안서를 EMA에 제출하고 PDCO에 의해 평가됨, PDCO는 PIP에 대한 과학적 평가와 합의에 대한 책임을 갖고 있음. PDCO의 결정 의견은 10일 이내에 EMA에 의해 적용되어야 함
- EMA가 PIP 결정을 위해 사용하는 최대 시간은 약 7개월로 신청자가 PDCO 요청에 답변하는 기간은 제외됨, 실제로 평균 4.5개월의 신청자 사용 기간을 고려할 때 전체 과정은 평균 1년 정도 소요됨

2) 미국

- FDA는 WR에 PSP의 적응증 및 새로운 적응증을 포함시킬 수 있음. WR은 소아 의무 사항과 조화를 이루지만 완전히 독립적일 수 있으며, WR는 FDA에 의해서 어느 시점에서든 발행될 수 있음.
- WR 개정은 FDA 스스로 또는 신청에 따라 이루어짐
- 회사는 소아 연구를 완료하고 보고서를 WR에 명시된 날짜 이전에 제출하게 됨, FDA는 WR에 따라 수행된 연구를 검토하고 제출된 연구가 WR를 충족하는 지 결정함. FDA의 Exclusivity Board에 의해 연구가 WR를 충족하는 것이 인정되면 첫 번째 독점 기간이 동일 주성분 (active moiety)의 모든 의약품에 대하여 6개월 부여됨. FDA에 의해서 두 번째 WR이 동일한 회사, 동일한 active moiety에 대하여 발행되면 두 번째 독점 기간은 연구된 품목에 한정하여 부여되며 이 경우는 소아 적응증이 승인된 경우에 한함

3) 주요 비교

- 유럽과 미국의 소아 연구 계획인 PIP와 PSP 형식은 거의 동일함
- FDA 검토 부서는 성인 및 소아 의약품 개발에 관한 모든 연구와 자료를 investigational new drug (IND)부터 검토하게 되므로 PSP 신청 시 배경, 제품 특성, 개발에 대한 정보가 덜 상세하게 요구됨, 유럽의 PIP 신청은 EMA에 해당 의약품에 대한 신청이 처음일 수 있으므로 좀 더 상세한 정보가 요구됨
- WR은 미국에만 적용됨. PPSR은 PSP와 별개의 문서로 PSP로 대체할 수 없음.

사. 제출 전 규제기관과의 상담

1) 유럽

- 2015년 이래로 EMA는 개발 초기 소아 연구 관련 상담을 무료로 제공하고 소아 개발의 초기 상담을 권장함. PIP 제출 전 논의를 독려함.

2) 미국

- FDA도 개발 초기 소아 개발에 대한 상담과 대화를 독려함, 논의는 end-of-phase 1 (EOP1) 상담 또는 pre-IND stage에 시작될 수 있으며, 제품이 생명을 위협하거나 심각한 질병 치료에 사용되는 경우 이른 상담을 권장함.

아. 소아 연구 계획 제출 시점

1) 유럽

- 회사는 PIP를 의약품 개발 과정에서 초기에 제출해야 하고 예외적인 경우를 제외하고는 성인에서의 약동학 연구 완료 시점 이전에 제출해야 함

- 성인 약동학 연구의 완료 시점이 불명확한 경우에는 건강한 자원자 또는 환자의 약동학 연구 완료 시점, 초기 내약성 연구 완료 시점, 성인 phase 2 연구 (proof of concept studies) 시작 시점, phase 3 연구 시작 전 제출을 권고함

2) 미국

- PREA에 따라 회사는 initial PSP를 end-of-phase 2 (EOP2) 미팅 후 60일 (calendar days) 이내에 제출해야 함, EOP 2 미팅이 없는 경우 회사는 initial PSP를 phase 3 연구 또는 phase 2/3 연구 전에 제출해야 함
- Phase 3 또는 phase 2/3 연구가 수행되지 않는다면 판매 승인 또는 변경 승인을 제출하기 210일 (calendar days) 이전에 제출해야 함. 심각한 또는 생명을 위협하는 질병의 경우나 소아 환자의 수가 매우 적은 경우에는 initial PSP를 EOP2보다 이른 시점에 제출할 것이 강력히 권고됨. 이와 같은 상황에서 FDA와의 논의는 pre-IND 또는 EOP1의 가능한 이른 시점에 이루어져야 함.
- BPCA에 따라 FDA의 WR을 발행을 요청하기 위한 PPSR는 언제든지 제출할 수 있음. 단, 특허 또는 기존 독점 기간 만료 전 FDA가 PPSR 검토하고 WR 발행 후 연구를 완료하고 보고서를 제출하기에 충분한 시간적 고려는 필요함

3) 주요 비교

- 유럽과 미국의 제출 시점 차이는 최근 점점 줄어들고 있음, 실제로 대부분의 initial PSP와 PIP 제출은 성인 phase 2 연구 시점에서 이루어져야 규제기관과의 시기 적절한 논의가 가능하고 회사의 개발 계획과 조화를 이룰 수 있음.

자. 소아 연구 계획 평가

1) 유럽

- PIP 평가는 EMA의 Paediatric Committee (PDCO)에 의한 평가와 의견이 필요하며 이는 EMA 최종 결정에 기반이 됨. EMA는 제안된 PIP에 대해 제출 30일 이내에 유효함을 확정하고 PDCO에 요약 보고서를 제출함. PDCO는 60~120일 이내에 의견을 채택해야 함. 의견은 채택 10일 이내에 EMA에 의해서 회사로 보내지고 회사가 30일 이내에 재심사를 요청하지 않는다면 의견이 확정되어 EMA가 PDCO의 확정 의견 수령 10일 이내에 PIP에 대한 결정을 발행함.
- EMA가 PIP 평가에 사용할 수 있는 최대 검토 시간은, validation stage 30일, assessment phase 60+60일, decision phase 40일 (신청자 요청에 따라 10일 감소)으로 총 190일임. 평가 기간 중 회사는 PDCO 요청에 대하여 무제한의 시간을 갖게 (clock-stop period)되며, 평균 약 4.5개월이 소요됨.

2) 미국

- FDA의 PSP 평가 과정에서 PeRC는 initial PSP를 75일 이내에 검토하게 됨. 회사와 FDA 간의 면담 (또는 FDA에 의한 회사로의 서면 회신)은 PSP 제출 후 90일 이내 이루어짐. 회사는 합의된 initial PSP를 FDA 면담 또는 서면 의견 수령 후 90일 (calendar days) 이내에 제출해야 함, FDA는 30일 이내에 합의된 initial PSP에 동의함을 확인해야 함. PSP 검토 기간은 총 210일 소요됨.
- FDA에 PPSR 제출 후 회신까지는 약 120일 소요됨.

3) 주요 비교

○ 유사점

- 연구 결과는 라벨링에 반영 (유럽의 Summary of Product Characteristics, 미국의 Package Insert)
- PSP와 PIP에 포함되는 과학적 배경은 품목 정보, 질병 및 치료법, 면제 및 연기 요청, 소아 제형 개발 계획, 비임상 연구 필요성, 임상 전략, 소아 연구 시점, 외삽법의 역할 등으로 구성되어 유사함
- Initial PSP 검토 기간 210일, PIP 검토 기간은 190일과 회사 사용 시간 추가로 유사함

○ 차이점

- PIP 또는 initial PSP의 회사 제출 시점 차이가 존재하나 최근에는 점차 감소하는 경향임.
- 유럽의 PDCO 의견은 법적 구속력이 있으나 미국의 PeRC 의견은 반드시 필요하지만 참조 의견에 해당함

차. 소아 연구 계획의 변경

1) 유럽

- 합의된 PIP는 변경이 가능함. 회사는 합의된 PIP의 주요 내용이 더 이상 적용되지 않거나 적절하지 않은 경우 법적 기준에 근거하여 합의된 PIP의 변경 또는 연기, 면제를 신청하게 됨.
- 변경에 소요되는 기간은 60일 이내임.

2) 미국

- 합의된 initial PSP는 변경 가능함. 유럽과는 다르게 FDA 스스로 또는 회사의 신청에 따라 변경 가능함.

- 회사는 제안된 변경의 타당성, 변경된 경우와 그렇지 않은 경우에 대한 효과 평가를 포함하여 변경을 신청함.
- 변경 검토 시간은 initial PSP 검토 시간과 유사함.
- WR도 FDA 스스로 또는 회사 신청에 의해 변경 가능함.

카. 비교표

○ 표 4. 미국과 유럽의 제도 비교

규정	FDA BPCA /FDASIA 2012	FDA PREA /FDASIA 2012	EU-EMA (Regulation 1901/2006)
적용	인센티브	의무	인센티브와 의무
개발 적응증	잠재적으로 치료적 유익성이 있는 소아 대상 모든 적응증	성인 적응증과 동일	동일한 상황 (condition) 안에서 성인 적응증으로부터 유래됨
의약품	모든 의약품	새로운 의약품과 바이오시밀러	-새로운 의약품 -특허/SPC가 있는 승인된 의약품의 새로운 적응증/경로/제형에 대한 신청
희귀의약품	포함	의무로부터 제외	의무로부터 제외되지 않음
의무부터 제외되는 의약품	N/A (선택 영역)	Homeopathic, generic, traditional herbal products	Homeopathic, generic, hybrid, well-established use, traditional herbal, biosimilar medicinal products
의무여부	선택사항	면제되지 않으면 의무	면제되지 않으면 의무
소아 개발 계획	Written Request	Pediatric Study Plan (PSP)	Pediatric Investigation Plan (PIP)
면제 (Waiver)	N/A	4가지 기준	3가지 기준
계획 제출 시점/면제 신청	언제든 가능	성인에서의 End of phase 2	성인에서의 End of phase 1 (타당한 경우 phase 2 기간 중)
인센티브	동일 주성분(active moiety) 가진 의약품에 대한 6개월의 추가 독점 기간	없음	6개월 SPC/특허 연장, 희귀 의약품은 2년 연장
결정	FDA Review Division (PeRC 조인)	FDA Review Division (PeRC 조인)	PDCO 의견에 따른 EMA
PAC에 의한 18개월 소아 안전성 평가	있음	있음	없음
상담 비용	허가 신청 수수료에 포함	허가 신청 수수료에 포함	소아 개발에 대하여 무료

3.2. 미국과 유럽 간 규제 조화 활동

○ Pediatric Cluster

- 2007년 설립, 소아 의약품 개발에 관한 과학적 정보를 비공식적으로 교환하는 포럼으로 FDA, EMA, 일본, 캐나다, 호주 규제기관 참여

○ Common Commentary

- 2012년 설립, Pediatric Cluster에서 논의된 이슈에 대한 정보를 제공. 이 문서는 비공식, 법적 구속력이 없는 의견으로 회사에 제공됨. 2015년 말까지 총 16건의 common commentaries가 회사에 보내짐, FDA와 EMA는 소아 궤양성 대장염, 크론병, 2형 당뇨병 치료제 개발에 대하여 공동으로 자료를 발표함.

4. PREA, BPCA 이행 현황

4.1. 라벨링 변경

가. 소아 연구 의무화 법령 이행에 따른 라벨링 변경

○ Pediatric labeling information database¹¹⁾

- 2019.8.31. 기준으로 814 품목의 라벨을 변경함, 새로운 소아 연구로 라벨 변경 744 품목
- 새로운 소아 연구 없이 라벨 변경한 품목은 70 품목으로 약 9 %에 해당. 이는 성인 pharmacokinetic 연구나 다른 연구, 관련 문헌 검토 결과, 이미 판매되는 약에 대한 시판 후 안전성 보고 등을 통한 변경임.
- BPCA 단독 이행 190 품목 (23 %), BPCA와 PREA 동시 이행 127 품목 (16 %), PREA 단독 이행 448 품목 (55 %), Pediatric Rule 이행 49 품목 (6 %)으로, PREA에 따른 라벨링 변경이 71 %에 해당
- 데이터베이스에서 814 품목에 라벨링 변경에 대한 상세 정보 (연구된 적응증, 라벨 변경 요약, 해당 법령, 업체명, 치료군 분류, 소아 라벨 변경 날짜, 독점 기간 부여 날짜) 확인 가능
- 예시) Riomet ER, Harvoni Oral Pellets

11) (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdnavigation.cfm?sd=labelingdatabase>)

Riomet ER (metformin hydrochloride)	Harvoni Oral Pellets (ledipasvir and sofosbuvir)
<ul style="list-style-type: none"> • Indications Studied: Type 2 diabetes mellitus in pediatric patients 10 years and older • Label Changes Summary: Safety and effectiveness as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in pediatric patients 10 years and older with type 2 diabetes mellitus have been established. Use of for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of metformin HCl immediate-release tablet in adults with additional data from a controlled clinical study using metformin HCl immediate-release tablets in 73 pediatric patients 10 to 16 years old with type 2 diabetes mellitus. Safety and effectiveness of have not been established in pediatric patients less than 10 years old. • PREA(P): P • Sponsor: Sun Pharmaceutical Industries • Therapeutic Category: Antidiabetic • Pediatric Labeling Date: 08/29/2019 	<ul style="list-style-type: none"> • Indications Studied: Treatment of chronic hepatitis C virus • Label Changes Summary: Expanded indication to pediatric patients 3 to 11 years; previously approved in pediatric patients 12 years and older. Safety and efficacy have not been established in pediatric patients less than 3 years of age. Adverse reactions were similar to those observed in adults. Information on dosing, preparation and administration of oral pellets, PK parameters, adverse reactions, clinical trial. • BPCA(B) and PREA(P): B,P • Sponsor: Gilead Sciences, Inc. • Pediatric Exclusivity Granted Date: 07/23/2019 • Therapeutic Category: Antiviral • Pediatric Labeling Date: 08/28/2019

○ 연도별 소아 라벨링 변경 (2007~ 2018년)

- 표 5. 연도별 소아 라벨링 변경 요약 (2007년 - 2018년) 12)

Type of labeling change	BPCA	PREA	BPCA & PREA
Boxed warning with pediatric information	0	0	0
Expanded Age to Include Pediatric Age Groups Not Previously Included. Includes New Indication in Pediatric Population	2	26	11
Specific Pediatric Dosing Change/adjustment	0	0	1
New or Enhanced Pediatric Safety Information	1	3	1
Safety & Effectiveness Not Established in Pediatrics	2	2	2

- 2018년 가장 많은 라벨 변경은 PREA에 따른 소아 연구 결과로서 소아 적응증 추가에 해당함

나. 소아 적응증 확대 사례 (예시) 리리카 (pregabalin))

○ 소아 적응증 변경 요약

-표 6. 리리카 소아 적응증 변경 요약

Pediatric Labeling Date	12/22/2016	05/03/2018	05/23/2019
-------------------------	------------	------------	------------

12) <https://www.fda.gov/media/77746/download>

Indications Studied	Fibromyalgia	Adjunctive therapy in the treatment of partial onset seizures (POS) in pediatric patients 4 years to 16 years of age	Treatment of partial-onset seizures (POS), to include pediatric patients 1 month to less than 4 years
L a b e l C h a n g e s Summary	*Safety and efficacy in pediatric patients have not been established. *A 15 - w e e k , placebo-controlled trial was conducted with 107 pediatric patients with fibromyalgia, ages 12 through 17 years . *The primary efficacy endpoint of change from baseline to Week 15 in mean pain intensity showed numerically greater improvement for the pregabalin-treated patients compared to placebo-treated patients, but did not reach statistical significance. *The most frequently observed adverse reactions in the clinical trial included dizziness, nausea, headache, weight increased, and fatigue. The overall safety profile in adolescents was similar to that observed in adults with fibromyalgia. *Postmarketing study	*Safety and effectiveness as adjunctive treatment for POS in pediatric patients 4 to less than 17 years of age have been established in a 12-week, d o u b l e - b l i n d , placebo-controlled trial (n = 295). *Safety and effectiveness in patients less than 4 years of age have not been established. *In the trial in pediatric patients for the treatment of partial onset seizures, somnolence was experienced by 21% of Lyrica-treated patients compared to 14% of placebo-treated patients, and occurred more frequently at higher doses. *The most common adverse reactions with Lyrica in the study were somnolence, weight increased, and increased appetite. *Information on dosing, adverse reactions, PK parameters, and clinical trial. *Postmarketing study	*Safety and effectiveness as adjunctive treatment for POS in pediatric patients 1 month to less than 4 years have been established in a 14-day d o u b l e - b l i n d , placebo-controlled study (N=175). Previously approved in 4 years and older. *The youngest subject evaluated was 3 months of age; use in patients 1 month to less than 3 months of age is supported by additional pharmacokinetic analyses. *Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 1 month have not been established. *The most common dose-related adverse reactions (>5%) with Lyrica in this study were somnolence, pneumonia, and viral infection. *Information on dosing, adverse reactions, PK parameters, and clinical trial. *Postmarketing study
BPCA(B) and PREA(P)	P	B,P	B,P
Sponsor	PF Prism CV	PF Prism CV	PF Prism CV
P e d i a t r i c Exclusivity Granted Date:			11/21/2018
Therapeutic Category	Antidepressant	Anticonvulsant	Anticonvulsant

○ FDA 리리카 라벨

- FDA 라벨에는 1달 이상의 소아 및 성인 환자의 부분 발작 치료의 보조 치료가 적응증에 포함되어 있음, 라벨링 정보에 적응증 변경의 근거로서 4세 이상 17세 이하의 부분 발작 환자에서의 소아 연구 결과 및 1세 이상 4세 이하의

소아 환자에서의 연구 결과에 대한 정보가 상세히 기재됨.

- 표 7. FDA 리리카 (Lyrica) 라벨

1 INDICATIONS AND USAGE

LYRICA is indicated for:

- Management of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy
- Management of postherpetic neuralgia
- Adjunctive therapy for the treatment of partial-onset seizures in patients 1 month of age and older
- Management of fibromyalgia
- Management of neuropathic pain associated with spinal cord injury

8.4 Pediatric Use

Neuropathic Pain Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy, Postherpetic Neuralgia, and Neuropathic Pain Associated with Spinal Cord Injury Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

Fibromyalgia

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

A 15-week, placebo-controlled trial was conducted with 107 pediatric patients with fibromyalgia, ages 12 through 17 years, at LYRICA total daily doses of 75–450 mg per day. The primary efficacy endpoint of change from baseline to Week 15 in mean pain intensity (derived from an 11-point numeric rating scale) showed numerically greater improvement for the pregabalin-treated patients compared to placebo-treated patients, but did not reach statistical significance. The most frequently observed adverse reactions in the clinical trial included dizziness, nausea, headache, weight increased, and fatigue. The overall safety profile in adolescents was similar to that observed in adults with fibromyalgia.

Adjunctive Therapy for Partial-Onset Seizures

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 1 month have not been established.

4 to Less Than 17 Years of Age with Partial-Onset Seizures

The safety and effectiveness of LYRICA as adjunctive treatment for partial-onset seizures in pediatric patients 4 to less than 17 years of age have been established in a 12-week, double-blind, placebo-controlled study (n=295) [see Clinical Studies (14.3)]. Patients treated with LYRICA 10 mg/kg/day had, on average, a 21.0% greater reduction in partial-onset seizures than patients treated with placebo (p=0.0185). Patients treated with LYRICA 2.5 mg/kg/day had, on average, a 10.5% greater reduction in partial-onset seizures than patients treated with placebo, but the difference was not statistically significant (p=0.2577).

Responder rates (50% or greater reduction in partial-onset seizure frequency) were a key secondary efficacy parameter and showed numerical improvement with LYRICA compared with placebo: the responder rates were 40.6%, 29.1%, and 22.6%, for LYRICA 10 mg/kg/day, LYRICA 2.5 mg/kg/day, and placebo, respectively.

The most common adverse reactions ($\geq 5\%$) with LYRICA in this study were somnolence, weight increased, and increased appetite [see Adverse Reactions (6.1)].

The use of LYRICA 2.5 mg/kg/day in pediatric patients is further supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults with partial-onset seizures and pharmacokinetic data from adult and pediatric patients [see Clinical Pharmacology (12.3)].

1 Month to Less than 4 Years of Age with Partial-Onset Seizures

The safety and effectiveness of LYRICA as adjunctive treatment for partial-onset seizures in pediatric patients 1 month to less than 4 years of age have been established in a 14-day double-blind, placebo-controlled study (N=175) [see Clinical Studies (14.3)]. The youngest subject evaluated was 3 months of age; use in patients 1 month to less than 3 months of age is supported by additional pharmacokinetic analyses. Patients treated with LYRICA 14 mg/kg/day had, on average, 43.9% greater reduction in partial-onset seizures than patients treated with placebo (p=0.0223). In addition, pediatric patients treated with LYRICA 14 mg/kg/day showed numerical improvement in responder rates ($\geq 50\%$ reduction in partial-onset seizure frequency) compared with placebo (53.6% versus 41.5%). Patients treated with LYRICA 7 mg/kg/day did not show improvement relative to placebo for either endpoint. The most common dose-related adverse reactions ($>5\%$) with LYRICA in this study were somnolence, pneumonia, and viral infection [see Adverse Reactions (6.1)].

○ 국내 허가사항

- 동일 제품 국내 허가사항에는 1달 이상 12세 미만 소아에 대한 정보가 없으며, 소아에서의 안전성 유효성 자료가 충분하지 않다고 기재됨.
- 국내 허가사항 (리리카캡슐, 한국화이자제약(주))

용법용량 중

7. 소아 및 청소년 환자

만 12세 미만의 소아와 만 12-17세의 청소년 환자에 대하여 안전성 및 유효성 자료가 충분하지 않으므로, 투여는 권장되지 않는다.

4.2. FDA가 Written Request (WR)를 발행한 주성분

○ Written Request (WR) 발행 주성분 목록 (19개 성분)

- Ampicillin, Azithromycin, Baclofen, Dactinomycin, Daunomycin, Griseofulvin, Hydrochlorothiazide, Hydrocortisone (Hydrocortisone Valerate), Isotretinoin, Lindane, Lithium, Lorazepam, Meropenem, Methotrexate, Metoclopramide, Morphine, Rifampin, Sodium Nitroprusside, Vincristine
- WR 발행 주성분은 NIH의 연간 우선순위 목록에 수재되며 특히 만료된 의약품으로 오렌지북에서 해당 주성분을 가진 회사 확인이 가능함.

4.3. BPCA, PREA에 따른 심사 현황

- 2007년 이후 PREA에 따라 수행된 소아 연구가 제출됨. 2012년 이후에는 PREA에 따른 소아 연구 결과 제출이 84 %에 해당함.
- 표 8. 심사 현황 (2007년 - 현재)

	2012 - 현재 (품목)	2007년 - 2012년 (품목)	2002년 - 2007년 (품목)
BPCA	52	28	76
PREA	269	105	
BPCA/P REA	9	31	
관련 법령	Act of 2012 (PREA), as amended by FDASIA (Public Law 112-144)	Section 505A(k)(1) of the Act (BPCA) and section 505B(h)(1) of the Act (PREA of 2007)), as amended by FDAAA (Pub. L. No. 110-85)	section 504 of FDASIA (Public Law 112-144)

4.4. 기타 현황

- 소아 제형 개발의 어려움으로 PREA 부분 면제가 주어진 품목
 - 6 품목이 FDA 홈페이지에 게재 (2019.11.29. 현재)
 - 표 9. 소아 제형 개발의 어려움으로 PREA 부분 면제가 주어진 품목

Product Name	NDA Number	Sponsor	Indication	Age Group	Date
Invirase (saquinavir mesylate) Capsules	N D A 20628/S-034	Hoffmann-La Roche, Inc.	HIV-1 infection	0 to < 4 months	11/30/2012
Invirase (saquinavir mesylate) Tablets	N D A 021785/S-011	Hoffmann-La Roche, Inc.	HIV-1 infection	0 to < 4 months	11/30/2012
Q n a s s l (beclomethasone dipropionate) Nasal Aerosol Spray	N D A 202813	Teva	Perennial allergic rhinitis	0 to < 4 years	12/5/2012
Hysingla ER (hydrocodone bitartrate) Extended-Release Tablets	N D A 206627	Purdue Pharma L.P.	Pain severe enough to require daily, around-the-clock, long-term opioid treatment	7 to < 12 years	11/20/2014
Qudexy XR (topiramate extended-release) Capsules	N D A 205122	Upsher-Smith Laboratories, Inc.	Adjunctive therapy in partial onset seizures (POS)	1 to 6 months	3/30/2018
Aemcolo (rifamycin) Delayed-Release Tablets	N D A 210910	Cosmo Technologies, Ltd.	Travelers' diarrhea caused by noninvasive strains of Escherichia coli	3 to 5 years	11/16/2018

○ PREA non-compliance letter

- PREA에 따라 소아 연구 의무를 이행하지 않는 경우의 제재로서 FDA는 불이행 레터를 발행하고 홈페이지에 게재함
- 35개 품목에 대한 FDA non-compliance letter와 sponsor의 response letter가 FDA 홈페이지에 게재되어 있음 (2020.03.13. 기준).
- 게재 이후 요구사항을 충족한 경우 비고란에 fulfilled로 기재되고 non-compliance letter와 회사의 response letter는 삭제됨. 현황표에는 유지
- 표 10. 불이행 레터 발행 관련 법령

505B(d)(1) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, as amended by the Food and Drug Administration Safety and Innovation Act of 2012 (Public Law 112-144)

(1) Beginning 270 days after July 9, 2012, the Secretary shall issue a non-compliance letter to such person informing them of such failure to submit or meet the requirements of the applicable subsection. Such letter shall require the person to respond in writing within 45 calendar days of issuance of such letter. Such response may include the person's request for a deferral extension if applicable. Such letter and the person's written response to such letter shall be made publicly available on the Internet Web site of the Food and Drug Administration 60 calendar days after issuance, with redactions for any trade secrets and confidential commercial information. If the Secretary determines that the letter was issued in error, the requirements of this paragraph shall not apply. The Secretary shall inform the Pediatric Advisory Committee of letters issued under this paragraph and responses to such letters.

5. FDA의 소아 연구 관련 활동

5.1. 소아 의약품 개발 관련 FDA 담당 부서

1) Office of Pediatric Therapeutics (OPT)

- 2002년 BPCA 규정에 따라, OPT 설립함.
- Office of the Commissioner 산하 Office of Clinical Policy and Programs (OCP) 하위 조직, OCP는 FDA의 medical product centers 전반의 주요 정책 이슈와 관련된 임상 프로그램 개발을 지원하는 조직임.
- OPT의 미션은 소아의 혁신적이고, 안전하고 효과적인 의료제품의 접근성을 강화시키는 것으로, 소아 이슈와 관련된 모든 FDA 활동을 조정하고 지원하는 역할을 수행함. 의회는 OPT 조직 내에 한명 이상의 소아 전문가와 소아 임상 연구 수행의 윤리적 이슈에 대한 한명 이상의 전문가를 포함하도록 규정함.

2) Division of Pediatric and Maternal Health (DPMH)

- CDER의 Office of New Drugs 산하 Office of Rare Diseases, Pediatrics, Urologic and Reproductive Medicine (ORPURM) 하위 division.
- DPMH는 의약품 및 바이오의약품의 소아, 임산부, 수유부 대상 연구를 촉진하고 라벨 중 임신과 수유 관련 정보 개선 관련 업무를 관장함. PREA, BPCA에 따라 수행되는 소아 연구 지원 및 가이드스 발간을 담당함.
- DPMH의 역할? To collaborate to develop clinically relevant, evidence-based labeling and other communications that facilitate informed use of drugs and biologics in children, pregnant females, lactating females, and females and males of reproductive potential.

5.2. Advisory Committee

1) Pediatric Advisory Committee

- 2004년 의회가 요청하여 만들어짐. FDA의 formal advisory committee의 하나로 외부 전문가로 구성됨.
- 다음의 사안에 대한 FDA 자문 역할 수행 ① Pediatric research conducted under NDAs, BLAs, and certain other provisions of law ② Research priorities for pediatric therapeutics ③ Ethics, design, and analysis of pediatric clinical trials ④ Certain pediatric labeling changes and labeling disputes under BPCA ⑤ Adverse event reports for products approved under BPCA or PREA and certain other safety issues ⑥ Other pediatric issues or

disputes involving FDA-regulated products ⑦ Research involving child research participants and ⑧ Other pediatric matters related to FDA's regulatory responsibilities.

2) PeRC

- FDAAA 법령의 의무사항으로 설립되었고 CDER가 운영하여 FDA 내의 심사 품질과 일관성을 지원하기 위한 내부 기구
- PeRC는 CDER, CBER, Office of the Commissioner에서 참여함.
- 의회는 PeRC 전문영역을 특정하였는데, pediatrics, biopharmacology, statistics, chemistry, legal issues, pediatric ethics가 포함.
- PeRC는 BPCA와 PREA 관련 소아 이슈를 광범위하게 자문하고 검토하는 역할을 수행함. 예를 들면 ① BPCA 하에서 발행되는 모든 written requests 검토 ② Written requests에 따라 제출된 연구를 검토하고 독점권 부여에 대한 의견 제출 ③ 소아 연구 계획에 대한 자문, PREA에 따른 계획 평가, 면제나 연기에 대한 요청 검토 ④ 소아 연구나 라벨링 변경과 관련하여 제공된 정보 추적과 대중의 정보 이용에 대한 자문

5.3. 소아 연구 관련 가이드런스

○ 표 11. FDA 소아 연구 관련 가이드런스

연번	가이드런스 제목	발행일	FDA 발행 조직	가이드런스 상태
1	Pediatric Study Plans: Content of and Process for Submitting Initial Pediatric Study Plans and Amended Initial Pediatric Study Plans	07/31/2020	CDER, CBER	Final
2	Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Minimum Age Considerations for Inclusion of Pediatric Patients	07/10/2020	OCE, CBER, CDER	Final
3	Development of Anti-Infective Drug Products for the Pediatric Population : Draft Guidance for Industry	06/29/2020	CDER, CBER	Draft
4	Pediatric Study Plans for Oncology Drugs: Transitional Information Until Full Implementation of FDARA Section 504 Questions and Answers: Draft Guidance for Industry	01/15/2020	OCE, CBER, CDER	Draft
5	FDARA Implementation Guidance for Pediatric Studies of Molecularly Targeted Oncology Drugs: Amendments to Sec. 505B of the FD&C Act: Draft Guidance for Industry	12/13/2019	OCE, CBER, CDER	Draft
6	Drugs for Treatment of Partial Onset Seizures: Full Extrapolation of Efficacy from Adults to Pediatric Patients 2 Years of Age and Older Guidance for Industry	09/06/2019	CDER	Final
7	Rare Pediatric Disease Priority Review Vouchers: Draft Guidance for Industry	07/30/2019	OC, OCPP, OOPD, CBER	Draft
8	Pediatric Information Incorporated Into Human Prescription Drug and Biological Products Labeling Good Review Practice	03/28/2019	CDER, CBER	Final

9	Pediatric HIV Infection: Drug Development for Treatment	03/20/2019	CDER, CBER	Final
10	Atopic Dermatitis: Timing of Pediatric Studies During Development of Systemic Drugs	10/03/2018	CDER, CBER	Final
11	E11(R1) Addendum: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population	04/11/2018	CDER, CBER	Final
12	Clarification of Orphan Designation of Drugs and Biologics for Pediatric Subpopulations of Common Diseases: Guidance for Industry	12/19/2017	OC, OCPP, OOPD	Final
13	Pediatric Rare Diseases-A Collaborative Approach for Drug Development Using Gaucher Disease as a Model; Draft Guidance for Industry: Draft Guidance for Industry	12/07/2017	CDER	Draft
14	Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry	10/26/2017	CDER	Draft
15	General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products	12/09/2014	CDER	Draft
16	Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products	02/15/2006	CDER	Final
17	How to Comply with the Pediatric Research Equity Act	09/07/2005	CDER	Draft
18	E11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population	12/15/2000	CDER, CBER	Final

6. 외삽법

6.1. 배경

- FDA는 1992년 Proposed/1994년 Final Regulation on Pediatric Labeling 법령에 소아 유효성 평가에 외삽 (extrapolation) 개념을 도입함
- 현 PREA 법령에도 외삽 개념이 기재되어 있음 (355(c)(2)(B)/(3)(B))
 - 질병의 진행 양상과 의약품의 작용이 성인과 소아에서 충분히 유사한 경우 소아의 유효성은 성인의 적절히 잘 통제된 연구로부터 외삽할 수 있음. 일반적으로 약동 연구 등 소아 환자에서 연구된 다른 정보가 보충될 수 있음.
 - 소아의 특정 연령군에서의 자료가 다른 연령군으로 외삽 될 수 있음. 각각의 연령군별 연구가 필요하지 않을 수 있음.
 - 소아 암에서 분자 타겟 (바이오)의약품 임상 연구에서도 외삽 개념이 동일하게 적용되며 세부 연령군에 적절한 제형을 사용하여 연구가 디자인되어야 함.
- 표 12. 외삽 개념이 기재된 PREA 법령 (355(c)(2)(B)/(3)(B))

§ 355c. Research into pediatric uses for drugs and biological products

(2) Assessments

(A) In general

The assessments referred to in paragraph (1)(A) shall contain data, gathered using appropriate formulations for each age group for which the assessment is required, that are adequate—

(i) to assess the safety and effectiveness of the drug or the biological product for the claimed indications in all relevant pediatric subpopulations; and

(ii) to support dosing and administration for each pediatric subpopulation for which the drug or the biological product is safe and effective.

(B) Similar course of disease or similar effect of drug or biological product

(i) In general

If the course of the disease and the effects of the drug are sufficiently similar in adults and pediatric patients, the Secretary may conclude that pediatric effectiveness can be extrapolated from adequate and well-controlled studies in adults, usually supplemented with other information obtained in pediatric patients, such as pharmacokinetic studies.

(ii) Extrapolation between age groups

A study may not be needed in each pediatric age group if data from one age group can be extrapolated to another age group.

(iii) Information on extrapolation

A brief documentation of the scientific data supporting the conclusion under clauses (i) and (ii) shall be included in any pertinent reviews for the application under section 355 of this title or section 262 of title 42.

(3) Molecularly targeted pediatric cancer investigation

(A) In general

With respect to a drug or biological product described in paragraph (1)(B), the investigation described in this paragraph is a molecularly targeted pediatric cancer investigation, which shall be designed to yield clinically meaningful pediatric study data, gathered using appropriate formulations for each age group for which the study is required, regarding dosing, safety, and preliminary efficacy to inform potential pediatric labeling.

(B) Extrapolation of data

Paragraph (2)(B) shall apply to investigations described in this paragraph to the same extent and in the same manner as paragraph (2)(B) applies with respect to the assessments required under paragraph (1)(A).

6.2. 외삽법의 활용

- 1998년 발간된 가이드스에서 FDA는 질병의 진행 양상과 질병에 대한 효과의 유사성과 관련하여, 일반적인 pathophysiology, 성인과 소아군에서의 질병의 natural history, 일반적인 약물 대사에 대한 증거, 각 환자군에서의 유사한 농도-반응 관계, 해당 약물 또는 치료군, 질병이나 컨디션, 관련 질병이나 컨디션에서 사용되는 다른 약물 사용 경험 등이 뒷받침할 수 있는 증거로 활용될 수 있다고 제시함.
- FDA가 1998년부터 2009년까지 BPCA에 따라 수행된 연구에서 성인에서 소아군으로 유효성 외삽법을 사용한 분석 결과를 아래 표에서 제시함.
- 표 13. FDA Analysis of Use of Extrapolation of Efficacy from Adult to Pediatric Population, Studies Conducted Under BPCA, 1998 to 2009¹³⁾

	No. of Studies with Characteristic/ Total No. of Studies (%)	
Extrapolation of Efficacy from Adults or Other Sources	Use for Products with Written Request	New/Expanded Pediatric Indication Achieved
No extrapolation (two WCT ^a)	29/166 (17)	10/29 (34)
Partial extrapolation (one WCT)	67/166 (40)	35/67 (52)
Partial extrapolation (other)	46/166 (28)	34/46 (74)
Complete extrapolation	24/166 (14)	15/24 (62)
^a WCT indicates data required from an adequate well-controlled safety and efficacy clinical trial or, for oncology products, from a two-stage trial process to assess response and safety.		

6.3. FDA 가이드스

6.3.1. 소아 환자 임상 약물 연구의 일반적 고려사항

가. 배경

○ 제목

- FDA, 소아 환자에서의 clinical pharmacology 일반적 고려사항, 2014
- Guidance for Industry: General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products (*Draft guidance, December 2014, FDA CDER*)

○ 내용

- 소아 의약품 개발 과정에서 소아 환자 대상 임상 연구 수행 시 임상 약물학적 고려사항, 윤리적 고려사항, 소아 연구 계획 디자인 고려사항에 대한 가이드스

나. 주요 내용

1) 소아 연구 계획 디자인

- 새로운 주성분, 새로운 적응증, 새로운 제형, 새로운 용법, 새로운 투여 경로를 신청하는 의약품 및 바이오의약품은 initial pediatric study plan (PSP) 제출해야 함 (505B(e)(1) of the FD&C Act).
- Clinical pharmacology program 개발 시 이용 가능한 모든 정보를 이용하여 modeling 및 simulation을 하는 것은 소아 개발 프로그램의 중요한 부분임.

2) 소아 연구 접근법

13) 참고문헌 17)

- 기본적인 PK, PD, 노출-반응 관계 연구와 함께 소아 의약품 개발 프로그램에서는 연령별 drug metabolizing enzymes, drug excretory systems, 약물 특이적인 transporters 발달 정도도 고려해야 함. 다음 세 가지 extrapolation 접근법으로 구분할 수 있음

○ PK only approach (full extrapolation)

- 소아와 성인 간 유사한 질병의 진행, 치료에 대한 질병의 유사한 반응, 유사한 노출-반응 관계, 약물 (또는 활성 대사체) 농도가 측정 가능하고 임상 반응이 예측될 때 적절한 접근법
- 질병의 pathophysiology, natural history, 소아 및 성인에서의 약물 대사, 농도-반응 관계, 약물의 사용 경험, 같은 치료 계열 약물 또는 같은 질병 상황에서 사용되는 다른 약물의 사용 경험 등의 정보가 질병의 진행과 약물 효과의 유사성을 입증할 수 있음.
- 현재 사용되는 소아 용량이 없거나, 소아 용량에 대한 PK 정보가 불충분하거나 소아 용량과 성인의 노출 관계가 예측되지 않을 때는 소아 용량 확인을 위한 PK 연구가 수행되어야 함. PK 연구는 소아 환자에서의 다른 임상 시험 전 적절한 용량 선택을 위해 먼저 수행되어야 함. simulations을 통해 목표로 하는 노출에 도달하는 용량을 확인해야 함 (예) antibacterial therapeutic area)

○ PK and PD approach (partial extrapolation)

- 소아 성인 간 질병과 치료가 유사하게 반응하지만, 소아 환자에서 노출-반응 관계가 명확하게 정의되지 않았거나 충분히 유사하지 않을 때의 접근법.
- 성인의 노출-반응 관계는 잘 규명되어야 하며 목표는 성인과 비교하여 소아 환자의 적절한 용량의 노출-반응 관계를 규명하고 비교하는 것임. 용량 선택을 위하여 임상적 결과 측정(증상, 징후 등)이나 바이오마커를 평가할 수 있음 (예) 항 부정맥 치료제 sotalol 바이오마커로 heart rate과 QTc에 대한 beta adrenergic blocking effects 평가)
- 유효성 extrapolation에 대하여 불확실성이 남아 있다면 임상적 endpoint를 사용한 적절하고 잘 통제된 임상 시험이 필요할 수 있음

○ PK and Efficacy approach (no extrapolation)

- 소아에서 질병 진행이 성인과 다르며 치료에 따른 질병 진행과 반응이 정의되지 않거나 성인과 유사하지 않은 경우에는 소아 환자에서의 약물의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 임상시험을 수행하게 됨. 임상 시험의 목적은 유효성

및 안전성에 대한 증거를 만들고 소아 용량 설정을 위하여 PK와 노출-반응 관계를 규명하는 것임. 하위 연령군에서의 PK는 유효성 연구에서 얻은 PK 자료를 population PK 분석하여 규명할 수 있음.

- 바이오마커나 임상적 endpoint로 임상적 반응 또는 PD 자료를 얻을 수 있음.
- 모든 연령군별 PK 연구가 항상 요구되지는 않으며, 적절한 정의로 하위군에 대한 용량 범위 설정이 가능할 수 있음. Confirmatory population PK 연구를 추가할 수 있음

○ 그 밖의 접근법

- Urine, saliva collection과 tissue 또는 cerebrospinal fluid를 통한 PK 연구
- 성인이나 다른 소아 연령군에서의 interpolation, extrapolation으로 PK 정보를 얻을 수 있으나 신생아와 같이 아주 어린 연령에서는 extrapolation 적용이 어려움. modeling과 simulation을 통하여 하위 연령군에서 용량 설정의 불확실성을 감소시킬 수 있음.

3) 소아 용량의 선택

- 소아 연구에서 적절한 용량 범위를 선택하는 것이 중요함. 특히 신생아나 유아에게 투여되는 용량에 대한 안전성 정보는 제한적이며, 처음 연구에서 용량 범위 선택 시 주의가 필요함. 다른 소아 환자군에서 연구된 질병의 유사성과 노출-반응 관계, 이전 제형과 새로운 제형 간 상대 생체이용률, 환자군의 나이와 발달 단계, 의약품 또는 바이오의약품의 약물 유전적 특징, 약물의 독성, 다른 소아 환자군의 PK 자료 등을 고려해야 함. 일반적으로 body size (mg/kg) 또는 BSA (mg/m²)로 초기 용량 보정이 필요함.
- 소아 환자에서 별도의 유효성 연구를 수행하지 않는 경우 일반적으로 소아 PK 연구는 성인에서의 전신 노출과 동일한 용량에 도달하는 용량으로 조정함. PK 측정 시 환자 간 변동, 연령군 간 차이, 성인과 소아 간의 차이로 인한 용량, 안전성, 유효성에 대한 영향이 해석되어야 함. 예를 들어 sponsor는 노출 matching에 대한 타당한 기준을 정하고 이에 따라 용량을 선택하는데 이때 simulation을 활용할 수 있음
- *In silico*, modeling 방법 등을 활용하여 소아 환자의 PK/PD 연구 디자인 시 참고할 수 있는 예비 자료를 만들 수 있음. physiologically-based PK (PBPK) *in silico* model도 가능한 접근법으로 PBPK는 소아 의약품 개발 프로그램에서 first-in pediatric PK study를 계획하고, 연구 디자인을 최적화하고, 특정 연령 하위군에서의 시작 용량을 결정하고, enzyme ontogeny에 대한 정보를 제공하

고, 소아 환자에서 organ dysfunction 또는 drug interaction 관련 효과 분석 시 공변량 (covariate)을 개발하는데 사용할 수 있음. 선택된 model에 대하여 다른 연령의 소아 환자나 성인에서 얻어진 *in vivo* PK/PD 자료를 적용하여 점검할 수 있음.

- PK/PD 자료와 관련하여, 용량 범위는 성인과 소아 환자군 사이의 response 차이를 설명할 수 있어야 함. 예를 들면, 항고혈압 약물은 성인군보다 소아군에서 덜 민감하다는 것이 기존 노출-반응 관계와 안전성 자료에서 확인되므로, 소아 연구는 승인된 성인 최대 용량보다 큰 노출을 포함하게 됨. 명확히 다른 노출 범위를 포함하는 연구의 경우 용량 계산에 대한 충분한 정보를 제공하는 것이 바람직함.

4) 소아 제형

- 정확한 용량을 투여할 수 있고 복용을 강화 (용법, 맛 등) 할 수 있는 소아 제형은 소아 임상 연구에서 중요한 부분으로 소아 적응증이 있다면 소아 연령에 적합한 제형이 필요함. 이를 위해서 소아 제형을 개발하고 시험하여야 함.
- sponsor가 소아 제형을 개발하기 위한 합리적인 노력을 하였는데 실패했다면, sponsor는 FDA 승인된 의약품과 상업적으로 이용할 수 있는 원료를 사용하여 licensed pharmacy에서 약사가 조제하는 제형을 개발하고 시험해야 함.
- 소아 연구에서 사용되는 제형의 생체이용률이 성인 제형과 비교하여 규명되어야 함, 필요하다면 승인된 약에 대하여 소아 연령에 적합한 제형과 비교하는 상대 생체이용률이 성인에서 연구되어야 함. 약물과 음식 또는 vehicle interaction이 연구 디자인 시 고려되어야 함.
- 성인을 위한 extended-release 제형 또는 combination products는 소아 환자를 위해 연령에 적합한 제형으로 만들어져야 함.

6.3.2. 신생아 환자 임상 약물 연구의 일반적 고려사항

가. 배경

○ 제목

- FDA, 신생아 환자에서 clinical pharmacology 일반적 고려사항, 2019
- Guidance for Industry: General Clinical Pharmacology Considerations for Neonatal Studies for Drugs and Biological Products (*Draft guidance, July 2019, FDA CDER, CBER*)

○ 내용

- 소아 환자군 전반에 대한 고려사항인 2014년 가이드스를 보충하여 Neonatal

intensive care units (NICUs) 환자군에서의 일반적 고려사항, 연구 디자인 고려사항에 대한 가이드선스

- 성인, 비임상, 다른 소아 연령 연구에서 얻어진 지식이나 자료를 바탕으로 새로운 정량적 접근법을 활용하여 신생아 용량을 예측하거나 적절한 임상 시험 디자인을 설계하는데 활용할 수 있으므로, population pharmacokinetics (PopPK)과 physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling이 신생아 의약품 개발에 중요함

나. 주요 내용

1) 신생아 정의 및 분류

○ 신생아 정의

- 전통적으로 neonatal period는 출생 후 28일로 정의되었으나, 조산아의 경우 신생아 집중 치료실에서 수개월 간 지내므로, ICH E11 addendum (2017.08.18) 정의에 따라 조산아의 경우는 출생이 아닌 출생 예측일로부터 27일, 그 외에는 출생일로부터 27일로 정의함

○ 신생아 분류

- 표 14. 신생아 분류표

Classification based on gestational age (GA) at birth:

- Preterm neonates at the border of viability: 22 to <24 weeks GA
- Extremely preterm neonate: 24 to <28 weeks GA
- Very preterm neonate: 28 to <32 weeks GA
- Moderate-to-late preterm neonate: 32 to <37 weeks GA
- Term neonate: 37 to <42 weeks GA
- Post-term neonate: ≥42 weeks GA at birth

Classification based on weight at birth:

- Preterm neonates at the border of viability: <600 grams
- Extremely low birth weight neonates (ELBW): <1000 grams
- Very low birth weight neonates (VLBW): <1500 grams
- Low birth weight neonates (LBW): <2500 grams

Other classifications:

- Small for gestational age (SGA) neonates: Birth weight less than the 10th percentile
- Large for gestational age (LGA) neonates: Birth weight greater than the 90th percentile

2) 연구 디자인 고려사항

- 신생아는 혈액량이 적어 전통적인 PK 연구가 어렵고 환자 간 개체 차이가 매우 크므로 모든 이용 가능한 정보와 새로운 접근법을 사용하여 연구를 디자인하는 것이 중요함. 따라서, 연구를 디자인하고 용량을 선택하는데 PopPK,

PBPK modeling, PK/PB modeling과 같은 modeling, simulation, 약물학적 고려사항이 중요함.

3) 유효성과 안전성에 대한 증거를 만드는 일반적 접근법

- 신생아 환자군은 질병의 진행이 다를 수 있으므로 다른 환자군 (성인, 다른 소아 환자군)에서의 유효성 외삽은 일반적이지 않음. 신생아에서 연구되는 모든 약물에 대해서는 안전성 자료가 함께 수집되어야 함. 다른 연령의 소아나 성인, 신생아에서 유사한 약물의 사용 경험, 이상 반응의 중증도 등은 안전성 데이터베이스로 활용될 수 있음
- 신생아에서 개발된 대부분의 약은 신생아 적응증에 대하여 적절히 잘 통제된 임상 시험이 요구됨. 연구에 참여하는 신생아의 직접적인 이익은 질환, 중증도, 대체 치료 존재 여부, 성인이나 다른 연령의 소아 및 동물 자료에서 유의한 안전성 우려가 없는 경우 등에 따라 달라짐. 모든 이용 가능한 과학적 정보를 분석하여 신생아에서 약물 개발이 이루어질 수 있음.

4) 연구 환자군

- 신생아에서 clinical pharmacology 연구를 수행할 때 대상군은 연구하고자 하는 disease나 condition을 갖는 신생아여야 하고, 어떤 경우에는 해당 disease나 condition의 위험이 있는 신생아여야 함
- 연령에 따른 변화를 설명하기 위하여 신생아 하위 그룹 간 평가가 필요할 수 있음. 넓은 범위의 신생아가 포함된 경우는 하위 그룹 분석을 계획하는 것이 필요함.

5) 용량 선택

- 신생아 군에 대한 적절한 용량 범위를 선택하는 것이 중요함. 연구자는 모든 기존의 PK, PD 자료 (성인, 다른 소아군 등)를 활용하여 신생아의 초기 용량을 결정해야 함. PK, PD, 바이오마커, 질병 진행 등을 통합하여 임상 시험을 simulations 하는 방법이 초기 용량 결정을 도울 수 있음. post-menstrual age (PMA)와 post-natal age (PNA)도 고려해야 함.
- 신생아는 성장과 발달이 빠르게 변화하므로 짧은 기간 동안 용량 조정이 필요할 수 있음. 신생아 용량 결정 시 유의한 불확실성이 남아있다면 대체할 수 있는 접근법으로서 용량의 titration, adaptive trial designs, therapeutic drug monitoring (TDM)을 사용할 수 있음. TDM은 알려진 약물 독성이 있거나 신생아에서 노출이 높아지는 경우 유용할 수 있음.

- 신생아 특이적인 ADME가 규명된 경우에는 연구에 참여하는 다양한 하위군 간 노출을 최적화하기 위하여 서로 다른 용법이 필요할 수 있음. 때때로 신생아는 다른 소아나 성인보다 높은 노출을 필요로 하므로 고용량 사용 시 이를 뒷받침하기 위한 추가적인 안전성 자료가 필요함.
- 신생아 상태가 특이적인 경우에는 신생아 군에서 first-in-human 연구가 필요할 수 있음.

6) 신생아 제형

- 신생아 연구에서는 신생아 연령에 적합한 제형이 필요함. 약사에 의한 조제를 포함하여 제형을 개발하는 접근은 2014 가이드라인에 기술되어 있음. 신생아는 제형 및 용량과 관련된 어려움이 있음. 주성분, 부형제의 염 형태, 단위 용량의 부피 등 제형과 관련된 모든 요소가 고려되어야 함. 제형은 정확한 용량 투여를 할 수 있게 개발되어야 하며, 특히 작은 단위 용량인 경우 주의해야 함. 신생아 약물 연구에서 parenteral 과 enteral 투여 시 사용되는 tubing과의 interaction 및 함께 투여되는 fluids, enteral nutrition, 다른 치료제와의 interaction 가능성이 존재함.
- 신생아는 투여 경로가 중요함. 대부분의 신생아는 상태가 위중하고 enteral products를 받기 어려운 상태이나 대부분의 의약품은 parenteral 투여로 개발되어 있으므로 다른 투여 경로 (enteral, inhalational, intraocular, transcutaneous, intramuscular, subcutaneous, rectal 등)가 적절한 경우 고려될 수 있음. 다른 소아나 성인에서 사용된 제형과 non-parenteral 제형의 상대 생체이용률이 규명되어야 함. 제형의 생체이용률 연구는 보통 성인에서 수행되나 신생아와 성인 간 흡수에 영향을 주는 발달의 차이가 고려되어야 함.
- 부형제에 대한 고려가 신생아에서 중요한 경우가 있는데 신생아는 미성숙한 기관 기능으로 부형제의 축적이 유의하게 높을 수 있음. 일반적으로 sponsor는 신생아 제형에서 부형제 사용을 최소화하여야 하며 신생아에서 알려진 독성이 있는 부형제는 사용하지는 안됨 (ethanol, propylene glycol, benzyl alcohol).

6.4. EMA 발간 자료

6.4.1. 소아 의약품 개발의 외삽법 사용에 대한 reflection paper

가. 배경

○ 제목

- EMA, 소아 의약품 개발에서 extrapolation의 사용 (2018)
- Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics (*Final, 17 October 2018, EMA/189724/2018*)

○ 내용

- 소아 의약품 개발에서 extrapolation 사용의 일반적 고려사항, proposed framework, extrapolation concept 및 extrapolation plan 제출 및 보고에 대한 가이드선

나. 주요 내용

1) 외삽 (extrapolation) 개념

- 다른 환자 하위 그룹 (source populations), 관련된 conditions, 관련된 의약품에서의 연구를 통하여 얻어진 정보와 결론을 확장하여 target population, condition, 의약품에서 추가적인 evidence 생성 (연구의 종류, 디자인, 필요한 환자 수 등)의 양과 필요를 줄이는 것을 의미함.
- 판매 허가는 임상적 유효성과 안전성에 대한 적절한 evidence에 기초하여 주어짐. 가이드선에서는 extrapolation framework을 제공하여 판매 허가 신청을 위한 evidence를 생성하는데 초점을 두고 있음. 특히 source population (SP)에서 target population (TP)으로의 자료 확장 시 정량적인 방법의 사용을 적극 권장함.
- TP에서 치료 효과에 대한 기대는 SP에서의 효과에 기초할 수 있으며, TP에서 변형될 수 있는 요소들에 대해서는 지식과 가정의 gap이 발생하게 됨. 추가적인 연구가 gap을 설명하기 위해 수행될 수 있으며, 최종적으로 규제 의사 결정을 위해서 이용 가능한 전체 evidence를 통합하게 됨.

2) Extrapolation framework

- 가이드선에서 제안하고 있는 framework은 extrapolation concept → extrapolation plan → mitigation of uncertainty 단계로 구성되어 있으며 각각의 개념은 다음과 같음.

○ Extrapolation concept

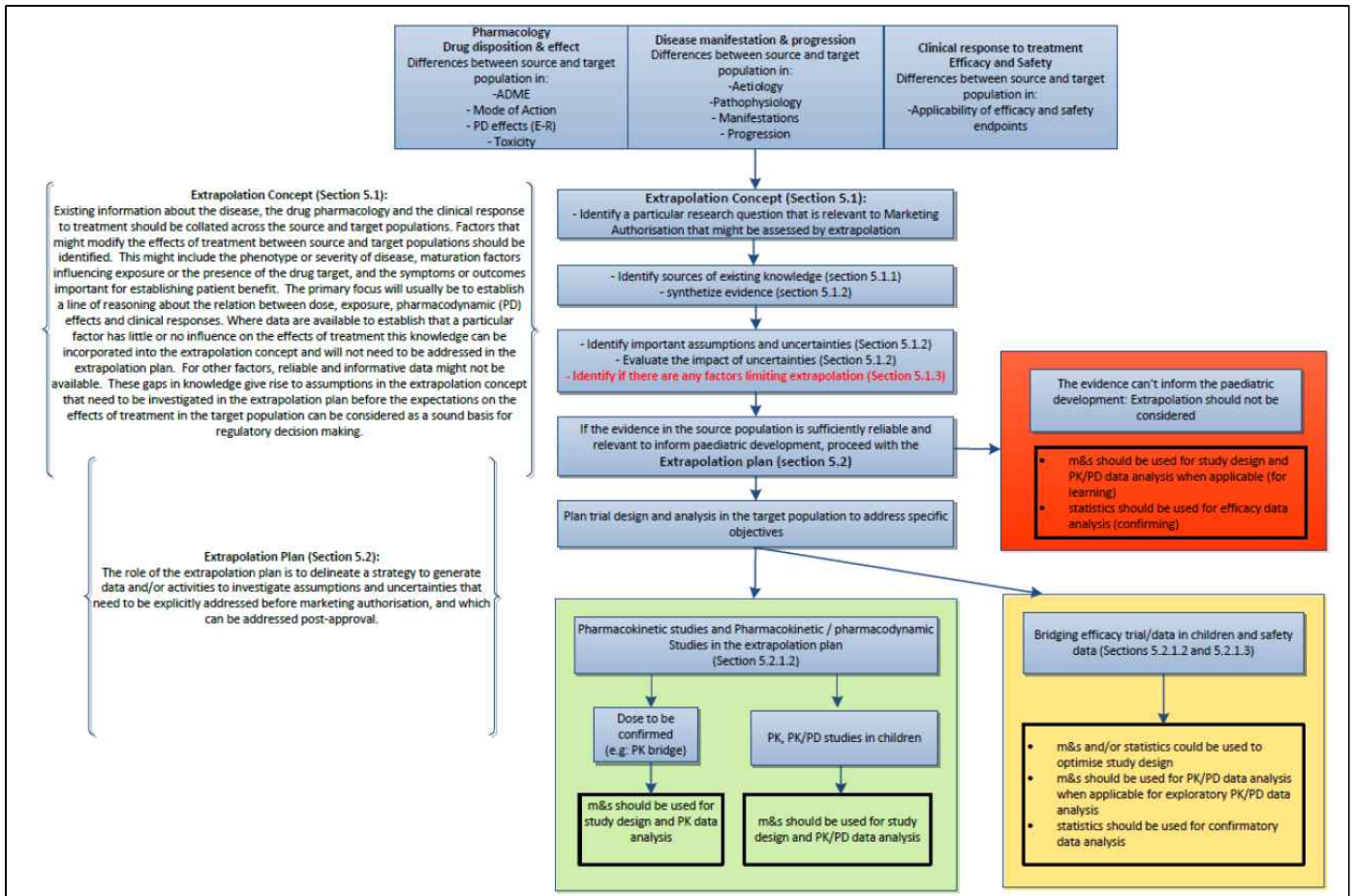
- 질병, 의약품 pharmacology, 치료에 대한 임상 반응에 관하여 존재하는 정보들이 SP와 TP에서 모두 수집되어야 함. TP에서 치료 효과를 변형시킬 수 있는 요소들을 명확히 하여야 함. 질병의 phenotype, 중증도, 약물 노출에 영향을 주거나 약물 target과 관련된 maturation factors, 환자 benefit에 중요한 증상 또는 임상적 결과 등이 이와 같은 요소에 해당함. Extrapolation concept

의 일차적인 초점은 용량, 노출, pharmacodynamic (PD) effects, 임상 반응 간의 관계를 적절히 확립하는 것임. SP에서의 관계 (노출-반응 등)를 TP에 동일하게 적용할 수 있거나 치료에 영향이 거의 없는 요소에 대한 지식은 extrapolation concept에 포함될 수 있으며 extrapolation plan에 포함할 필요는 없음. 그렇지 않은 경우는 지식 및 가정에 대한 gap에 해당하고 이를 extrapolation plan에서 조사해야 함. 가능하다면 정량적인 방법을 사용하여 이용할 수 있는 자료를 모으고 치료 효과의 잠재적 변화를 조사해야 함.

○ Extrapolation plan

- Extrapolation concept에서 확인된 지식과 가정의 gap에 대하여 TP에서의 결론을 도출하기 위해 수행하는 연구의 목적과 접근 방법을 결정함. Evidence를 생성하고 정해진 success criteria에 따라 extrapolation concept을 확인함. SP 자료와 약물 노출 또는 PD 반응의 유사성을 통하여 치료 효과의 중요한 변형이 거의 없다는 것을 확립하거나, 한 두 요소의 영향에 대하여 TP에서 임상 자료 생성을 통한 조사가 필요하거나 또는 지식의 gap에 extrapolation이 적용할 수 없는 경우가 있을 수 있음 (FDA의 full, partial, no extrapolation에 해당).
- 그림 2. Decision Process for extrapolation¹⁴⁾

14), 15) 참고 문헌 19)



○ Mitigation of uncertainty

- Extrapolation 접근법을 통한 결론은 규제 의사 결정에 중요한 자료로 제공되지만, 생성된 자료가 모든 불확실성을 설명하기에 충분하지 않을 수 있음. 예를 들면, 단기 유효성 결과를 통한 환자의 유익성 자료는 시판 승인을 뒷받침할 수 있으나, 자료를 장기 결과로 정량화하는 것은 불가능할 수 있음. 즉, SP와 TP 간 유사한 노출에 기반한 extrapolation은 규제 의사 결정의 근거가 될 수 있으나 임상적 유익성을 정량화하는데 불확실성이 있을 수 있음, 따라서, extrapolation plan은 시판 후에도 불확실성을 감소하기 위해 지속될 수 있고 결과가 라벨링에 반영될 수 있음.

- 그림 3. Extrapolation framework table¹⁵⁾

Extrapolation framework table

SOURCE POPULATION Adults and/or paediatric	Extrapolation concept				
	Mechanisms	Pharmacology Drug disposition & effect	Disease manifestation & progression	Clinical response to treatment Efficacy & safety	
	Quantitative evidence	Age/maturation-related differences in - ADME - mode of action - PD effects (E-R) - toxicity	Age/maturation-related differences in - aetiology - pathophysiology - manifestation - progression - indicators	Age/maturation-related differences; - applicability, - validation of efficacy & safety endpoints	
TARGET POPULATION Paediatrics, different paediatric subgroups	Inference	PB-PK/PD models, Pop-PK/PD models Quantitative systems pharmacology models Covariates: - body size, age, maturation, etc - disease types, severity - comorbidity	Quantitative synthesis of natural disease data Disease progression models Covariates: - age, maturation, etc - disease types, severity - comorbidity	Quantitative synthesis or meta- analysis of treatment data Disease response models Covariates: - age, maturation, etc - disease types, severity - comorbidity	
		<ul style="list-style-type: none"> > existing data > progressive input of emerging data 			
	Extrapolation plan and mitigation of uncertainties	Predict doses to achieve - similar exposure, or - similar PD effect, and - acceptable safety by paediatric subgroup	Describe/predict differences in natural course of disease progression by paediatric subgroup	Given similar drug exposure or PD response, predict degree of differences in - efficacy - safety - benefit-risk balance by paediatric subgroup	
		<ul style="list-style-type: none"> > refine inferences using emerging data 			
		PK studies or PK/PD studies needed for confirmation of doses in target population Pre-clinical mechanistic studies	Epidemiological data - natural disease course - SOC treatment in target population	- Design of clinical studies - Sample size(s) required in target population to conclude on benefit-risk balance	
Confirmation of the Extrapolation Concept	Confirm - modelling approaches - identified assumptions - confirm predicted differences in PK and PD Establish appropriate doses in the target population	Confirm predicted differences in disease progression Conclude on disease progression in target population	Confirm predicted differences in clinical response Conclude on positive benefit-risk in target population		
Further validation	<ul style="list-style-type: none"> > alternatively, adapt extrapolation concept and plan 				
	PK/PD data from - phase III trials - post MA studies	Epidemiological data Other drug developments	Post MA studies Prospective meta-analyses Pharmacoepidemiological data Other drug developments		

3) Extrapolation plan 상세 내용

- TP에서 기존 지식과의 gap을 해결하기 위한 조사 계획인 extrapolation plan은 가이드선 핵심 내용에 해당함.
- Extrapolation plan은 extrapolation concept에서 제시된 치료 효과에 대한 기대가 규제 의사 결정의 근거가 될 수 있도록 가정과 불확실성을 감소시키는 접근법에 대한 계획을 문서화하는 과정임. 규제 의사 결정은 SP에서 이용 가능한 자료와 TP에서 생성된 자료의 evidence를 종합하여 이루어짐. Extrapolation plan은 시판 승인 전 및 승인 이후 규명이 필요한 가정과 불확

실성을 기술함.

- 최초 extrapolation plan은 개발 프로그램 진행 과정에서 업데이트됨. Extrapolation concept과 extrapolation plan은 case-by-case로 다르지만 일반적으로, 중요한 gap은 특정 노출이 치료적 효과를 달성하는 것으로 알려져 있으면 소아 환자에서의 노출 정도를 matching 하기 위한 적절한 용량을 설정하는 것임. 노출의 matching이 충분하지 않고 질병이 치료 효과에 대한 유사성이 있다면 PD 반응을 구할 수 있음. TP에서 PK/PD 관계를 규명하는 접근도 PK 규명과 함께 적절할 수 있음. PD marker를 통한 임상 반응 예측에 불확실성이 남아 있다면, 최소 일부 유효성 자료를 TP에서 생성하는 것이 필요할 수 있으며, 생성해야 하는 임상 자료의 양을 감소시키기 위한 적절한 방법을 사용해야 함.

○ Extrapolation plan 연구 디자인

- 연구 목적은 안전성 탐색, 용량 결정, 유효성 및 안전성 연구의 시험 디자인에 대한 정보 제공, SP와 TP 간 유사한 노출 또는 PK/PD 관계를 확립하기 위한 연구 등이 있음. SP와 TP간 유사한 노출 또는 PK/PD 관계를 확립하기 위한 연구는 미리 정의된 기준에 따라 연구의 성공을 평가하는 것이 중요함. 노출이 유사하지 않은 경우로 평가하는 기준이 미리 정해져야 함. Extrapolation plan의 모든 연구는 관련 규정과 국제적인 방법, 윤리적 기준을 준수해야 함.

○ Extrapolation plan PK, PD 연구

- PK, PD 자료는 extrapolation plan 일부로서 대부분의 경우 필요함. 노출 profile을 확인하고 노출 반응을 변화시킬 수 있는 요소에 대해 조사하고 임상 연구에서 용량을 결정하기 위한 연구임. 모델을 통한 예측으로 PK 또는 PK/PD 연구를 대신하는 것은 physiology, ontogeny, compound properties에 대한 이해가 충분하여 PK, PK/PD 예측에 대한 확실성이 높은 경우에 한정하여 적용 가능하며, 이 경우 모델에 대한 품질 보증 및 규제 기관과 초기부터 과학적 논의를 진행하는 것이 바람직함.
- 다른 소아 연령군에서 용량-노출 반응 관계를 규명한 임상 PK/PD 연구 결과를 활용하여, 임상 유효성/안전성 연구에서 소아 용량을 선정하거나 추가적인 소아 유효성/안전성 연구 없이 소아 용법을 뒷받침하는 extrapolation 근거로 사용할 수도 있음.

○ 디자인 고려사항

- 시험의 목적을 충족시키기 위한 연구 디자인이 만들어져야 함. PK/PD 연구에 대한 일반적 가이드라인 (Guideline on the Role of Pharmacokinetics in the Development of Medicinal Products in the Paediatric Population, *CHMP/EWP/147013/2004*)를 참고할 수 있음
- 연구 디자인을 최적화하는 방법으로, Fisher-Information-Matrix, clinical trial simulations 사용할 수 있으며, 예측되지 않는 PK/PD에 대하여 interim analysis 또는 real time PK/PD 평가 등을 디자인에 반영하는 것을 고려할 수 있음.
- 보통 성인에서 유사한 노출 또는 반응을 가져오는 것으로 예측되는 용량이 소아에서 시험 되지만, 노출 반응 관계가 알려지지 않았거나 성인과 같다고 가정할 수 없을 경우는 더 높은 용량의 시험이 필요할 수 있음.

○ Endpoints와 success criteria

- SP과 TP 간 유사성을 평가하여 노출 metrics, PK/PD, PD endpoint, criteria를 정의해야 함.
- Criteria는 SP에서 dose finding과 노출-반응 관계를 통하여 extrapolation concept에서 개발될 수 있음. extrapolation concept에서 가정을 확인하기 위한 목적의 연구에서 success criteria는 미리 정의되어야 함.
- 만약 extrapolation concept에서 노출-반응 관계가 성인과 소아 하위군에서 동일하다는 것을 확립했다면, PK 연구의 목적은 다른 연령군에서의 용량을 결정하고 성인에서 임상적 유효성과 PK 노출 관계를 확립하는 것임. 구하고자 하는 노출 metrics (AUC_{0-t} , C_{max} 등)와 동등성 범위는 미리 정의되어야 함.
- 모든 소아 하위군에 대한 evidence를 확보하는 것이 불가능할 수 있음. Organ ontogeny와 enzyme maturation effects에 대한 지식을 특정 하위군의 불확실성을 줄이기 위해 도입할 수 있음. 하위군에서 maturation과 body size에 대한 PK 효과를 확인하기 위한 추가적인 PK 연구를 수행할 수 있음. Modelling 과 simulation 접근 (population PK, PBPK 등)은 PK 자료로부터 얻어지는 결론을 강화시킬 수 있으므로 추천됨.

○ Extrapolation plan에서의 치료 연구 (임상적 유효성 연구)

- 치료 연구의 목적은 extrapolation concept에서 기대한 유효성을 확인하는 것임. Extrapolation plans에서 유효성 자료의 생성은 pivotal evidence에 해당함.

○ 디자인 고려사항

- 무작위, 대조군, 이중 맹검 연구가 치료 효과에 대한 bias를 줄이기 위해 선호

됨. 대조군과 비교한 치료 효과 연구는 기저값에서의 변화치 연구보다 SP과 TP 간 비교를 위해 좋은 근거가 됨. 무작위 시험 수행이 불필요하다면, 분석 법과 success 기준은 미리 정해져야 함. Historical controls 사용이나 registry 등을 통한 concurrent 대조군 사용이 일부의 경우 가능할 수 있음. Concurrent control 자료와 historical controls 자료를 통합하는 것은 가능하나 비교에 대한 불확실성이 추가로 발생함. Historical control 결과의 관리 및 평가는 전향적 연구군과 가능한 유사해야 함.

○ 샘플 크기

- 연구는 extrapolation plan 목적에 기초한 적절한 power를 가져야 함. 필요한 샘플 크기에 대하여 질병 또는 TP이 드물거나 윤리적인 이유로 현실적이지 않다면 연구 목적을 수정하는 것이 아니라, success를 위한 기준이나 샘플 크기 계산에 사용된 정보를 별도로 기술해야 함.
- SP에서 자료의 extrapolation을 근거로 감소된 샘플 크기는 정의되어야 하고, 적절한 통계적 접근을 통하여 연구 디자인에 반영되어야 함. 예를 들면 일반적인 5% two-sided 보다 높은 nominal significance level, 넓은 비열등성 마진, 정보를 가져오기 위한 bayesian methods의 사용 (성인 연구, 대조군, 다른 소아 임상 연구로부터 정보) 등이 있을 수 있음.

○ Endpoints

- 적절한 endpoints를 선택하는 것은 시험 디자인의 중요한 부분임. 연구는 임상 일차 평가 endpoints, intermediate endpoints, surrogates를 포함해야 함. 만약 endpoint가 중요한 하위군 간에 공통적으로 적용이 안된다면, 추가적인 연구가 필요함.
- TP에서 임상적 유효성 평가를 위해 선택된 endpoints는 대상 소아 환자군에서 충분히 민감해야 함. 연속형 결과값이 예측과 관찰된 유효성 간 실제 차이를 감지하는데 가장 민감하기 때문에, 반응을보다 extrapolation confirmation에 좀 더 적합할 수 있음.
- Endpoints와 결과 측정 방법은 가능한 빨리 결정하는 것이 권장되며, 가능하다면 성인 연구 시 소아에서 사용할 수 있는 endpoints를 조사하는 것이 권장됨. SP과 TP에서 다른 endpoint가 사용되었고, 해석이 복잡 (예: composite 또는 patient-reported outcomes (PROs))하거나 진행이 느린 conditions에서는 시판 후 supplementary data가 요구될 수 있음.

4) Extrapolation concept에 대한 regulatory confirmation

- Extrapolation plan에 따른 연구에서 생성된 자료가 extrapolation concept에 명시된 지식과 가정의 gap을 설명할 수 있다면, 합의된 success criteria에 따라 extrapolation의 사용은 규제 의사 결정의 근거가 됨.
- 생성된 자료가 extrapolation concept을 확인하지 못한다면, 즉, PK 또는 PK/PD 관계의 유사성이 success criteria를 만족하지 못하거나 TP에서 치료 유효성에 대한 기대가 확인되지 못하는 경우에는, extrapolation concept과 extrapolation plan은 생성된 자료를 반영하여 수정하여야 하고 extrapolation이 가능한 지 다시 고려해야 함.

6.5. 외삽법 적용 사례

가. 부분 발작 (Partial onset seizures (POS))

1) 소아 약물 허가

- 성인 임상 시험 유효성을 4세 이상 소아 POS 환자에서의 유효성으로 외삽 적용한 약물 허가 (eslicarbazepine (2017) lacosamide (2017), pregabalin (2018), brivaracetam (2018))

2) 소아 적응증 승인 letter (예시)

- 품목명: Briviact (brivaracetam) oral tablets, oral solution
- 품목 허가 시 PREA에 따른 시판 후 요구사항에 따라 소아 약동 자료 및 장기 안전성 연구 결과를 제출하여 4 - 16 세 소아 POS 환자 적응증 확장 (2018.5.10.)
- 소아 유효성 자료는 성인 유효성 자료의 외삽으로 별도로 요구되지 않음

○ 약동학 분석 자료

- 4 - 16세 소아 용법·용량을 결정하는 약동 분석 자료 요구됨, POS 성인 환자에서 효과를 나타내는 노출과 소아에서 용량 노출이 유사하다는 것 입증 필요, 성인과 소아 환자 모두에서의 약동학적 자료 요구됨

○ 장기 안전성 연구

- brivaracetam의 1달 - 16세 소아에서 POS의 adjunctive treatment로서 장기 안전성 연구, 일반적인 안전성 평가 모니터링, behavioral 및 cognitive endpoints 포함되어야 함, 최소 200명의 환자가 등록되어야 하고 연령 코호트 간 균형 필요

- 소아 적응증 승인 letter에 1달 - 4세에서의 장기 안전성 연구가 시판 후 요구 사항으로 다시 요구됨

3) POS 외삽법 적용 가이드스 발표 (2019.9.)

○ 제목

- FDA, partial onset seizures 치료 약물: 2세 이상의 소아 환자에서 성인의 유효성의 full extrapolation, 2019
- Guidance for Industry: Drugs for Treatment of Partial Onset Seizures: Full Extrapolation of Efficacy from Adults to Pediatric Patients 2 Years of Age and Older (*September 2019, FDA CDER*)

○ 주요 내용

- 그간 소아 환자에서 POS 치료제 개발을 위하여는 유효성을 입증하기 위해 잘 통제된 한 개 이상의 임상시험, 성인에서 유효한 혈중 농도와 유사한 혈중 농도에 도달하는 소아 용량 결정 및 안전성 및 내약성을 평가하는 소아 환자에서의 공개 임상 시험 자료가 요구되었음.
- 성인에서의 유효성을 소아에게 외삽하는 것은 성인과 소아의 유사한 질병의 진행 양상, 치료에 대한 질병의 유사한 반응, 유사한 노출-반응 관계를 가정할 수 있을 때 적용할 수 있음. POS는 성인과 2세 이상의 소아에서의 pathophysiology는 유사하며, 소아 환자에서 POS 치료 약물의 임상 시험 결과는 성인과 소아에서 치료에 대한 반응 (seizure frequency의 감소)이 유사하였음. FDA는 성인과 소아 환자 모두에서 POS 치료 약물로 허가된 약물의 임상 시험 결과를 활용한 systematic and quantitative analyses를 수행하여, 성인과 4세 이상 소아에서의 노출과 반응 (seizure frequency의 감소) 관계가 유사하다는 결론에 도달함. 이와 같은 분석과 관찰을 종합하여 FDA는 POS 치료에 허가된 성인 유효성이 2세 이상 소아 환자에서 full extrapolation 될 수 있다는 결론에 도달함.
- POS 성인 유효성의 full extrapolation은 2세 이하의 소아나 다른 종류의 seizure에는 적용 안됨

○ 제형 개발

- 소아의 연령, 무게, 신체적인 상태 등을 고려하여 가장 적합한 소아 제형 개발이 별도로 필요함

○ Clinical pharmacology and dosing considerations

- Extrapolation을 뒷받침하기 위하여 주성분과 대사체의 혈중 농도는 2세에서 16세의 소아 환자에서 적절하게 설계된 pharmacokinetic 및 tolerability study를 통해 구해져야 함. 소아 연령이 적절히 분포되어야 하며, 성인에서 효과를 나타낸 약물 농도를 포함하는 용량 범위 전반에 걸쳐 급성 독성을 확인할 수 있는 연구가 설계되어야 함.
- Simulations 사용하여 성인에서의 노출과 유사한 노출에 도달할 것으로 예측되는 소아 용량을 선택해야 함. 샘플 크기 및 샘플 scheme도 소아에서의 약동을 규명할 수 있도록 통계적으로 계획되어야 함. 얻어진 약동 자료는 성인 POS 환자에서 효과적인 노출과 유사한 노출에 도달하는 소아 용량 및 용법 결정에 사용함. 분석 결과는 공개 안전성 시험 시작 전 FDA에 공유되어야 함.

○ Safety considerations

- 안전성 자료는 성인에서 소아로 일반적으로 외삽될 수 없으므로, POS 2세 이상 환자에서 안전성을 평가하는 별도의 임상 시험이 수행되어야 함. 임상시험에는 모든 연령이 포함되어야 하며, 공개 임상 시험으로 수행 가능함. 약물의 안전성 프로파일 등에 따라 다르지만, 일반적으로 최소 100 명의 소아 환자가 최소 6 개월 기간동안 약물에 노출되어야 함. 안전성 시험에서 약물 농도는 앞선 연구에서 소아 환자에서 효과적이라고 결정된 용량 또는 그 이상이어야 하며, 약물과 주요 대사체의 혈중 농도는 중대한, 심각한 이상반응이 나타날 때마다 정량적으로 측정되어야 함.

6.6. 그 밖의 대체 유효성 평가법

6.6.1. 대체 유효성 평가 변수

가. 배경

- 소아 연구의 유효성 평가의 경우 대체 평가 변수의 사용으로 유효성을 평가하는 경우가 있음.
- 소아 연구에서 대체 유효성 평가 변수는 소아 의약품 개발을 위해 유효성을 평가하는데 대상 질환의 성인 연구에서 사용된 평가 변수와 다른 평가 변수를 사용하는 것을 의미함.

6.6.2. 대체 유효성 평가 변수 사용

- 소아 연구에서 대체 유효성 평가 변수의 사용에 대하여 FDA는 다음의 몇 가

지 상황에서의 사용을 고려하고 있음.

- ① 성인의 평가 변수 사용이 불가능한 경우. 예를 들면, 폐기능 측정 평가 변수는 어린 소아가 수행할 경우 결과가 신뢰할 수 없거나 증상에 대하여 self-reporting 하는 평가 변수는 언어를 구사하지 못하는 어린 소아에서는 측정이 불가능한 경우에 해당 ② 성인의 평가 변수가 주어진 상황에서 위험성이 큰 경우. 예를 들면, 측정이 연구 목적으로만 사용 (기대되는 이익은 없는데 magnetic resonance imaging에 의한 측정을 하는 경우 등) 되는데 연구 참가자가 부동 자세를 유지하기 위해서 소아에서는 sedation 과정이 필요할 때 ③ 연구되는 조건이 소아 진단에서 다소 다를 때. 예를 들면, juvenile rheumatoid arthritis와 성인의 rheumatoid arthritis 등 ④ 성인 평가 변수가 소아에 영향을 주지 않는 일반적인 사회 관계 또는 업무 상황에서의 측정과 관련되었을 때 ⑤ 치료 전과 후가 소아의 발달에 영향을 주거나 변화에 영향을 줄 수 있는 경우. 예를 들면 bone mass density 변화 등이 있음.
- 때때로, FDA와 sponsor가 특정 소아 연령군에서 적절한 측정법을 찾지 못한 경우, FDA는 해당 연령군에 대하여 PREA에 따른 면제를 부여하게 됨.

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

7.1. 배경

가. 개념

○ Real-world data (RWD), real-world evidence (RWE)

- RWD는 환자의 건강 상태와 관련된 자료 또는 의료 관계자들이 다음의 다양한 자료원으로부터 수집하는 자료에 해당함
 - Electronic health records (EHRs)
 - Claims and billing activities
 - Product and disease registries
 - Patient-generated data including in home-use settings
 - Data gathered from other sources that can inform on health status, such as mobile devices
- RWE는 전통적인 임상 시험 이외의 자료원으로서 RWD 분석으로부터 만들어진 의약품의 사용과 잠재적 이익 또는 위험성에 대한 자료임
- RWE는 여러 디자인의 임상 시험 또는 분석으로부터 생성될 수 있음 (randomized trials, large simple trials, pragmatic trials, and observational studies (prospective and/or retrospective))

나. RWD, RWE의 활용

- FDA는 RWD와 RWE를 시판 후 안전성 및 이상반응 모니터링, 규제 의사결정에 활용함, 21st Century Cures Act (2016년 통과)에서는 이미 승인된 약의 새로운 적응증 승인과 같은 규제 의사 결정에 RWD, RWE 자료를 활용하는 것에 중점을 두고 있음.
- 미국 health care community는 RWD, RWE 자료를 보험 의사 결정, 임상 가이드런스 개발, 임상적인 의사 결정을 돕는 자료로서 활용함.
- 의료제품 개발자는 임상 시험 디자인을 뒷받침하거나, 혁신적이고 새로운 치료를 개발하기 위한 관찰 연구를 뒷받침하는데 RWD, RWE를 활용함.

7.2. FDA 가이드런스, 발간 자료

7.2.1. 자료 제출 포맷 가이드런스

가. FDA 관련 가이드런스 및 발간 자료

- Guidance for Industry: Submitting Documents Utilizing Real-World Data and

Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics (*Draft Guidance, May 2019, FDA CDER, CBER*)

- Electric source data 사용에 관한 가이드스 (4편)
 - Guidance for Industry: Electronic Source Data in Clinical Investigations (*September 2013, FDA CDER, CDRH, CBER*)
 - Guidance for Industry: Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations (*July 2018, FDA CDER, CDRH, CBER*)
 - Draft Guidance for Industry: Use of Electronic Records and Electronic Signatures in Clinical Investigations Under 21 CFR Part 11 – Questions and Answers (*June 2017, FDA CDER, CDRH, CBER*)
 - Guidance for Institutional Review Boards, Investigators, and Sponsors: Use of Electronic Informed Consent in Clinical Investigations – Questions and Answers (*December 2016, FDA Office of the Commissioner, Office of Clinical Policy and Programs, Office of Clinical Policy, Office of Good Clinical Practice, CDER, CDRH, CBER*)

1) RWD, RWE 활용한 자료 제출 포맷에 대한 가이드스

○ 제목

- Guidance for Industry : Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics (*Draft Guidance, FDA CDER, CBER, May 2019*)

○ 주요 내용

- RWD를 사용하여 RWE를 생성하여 FDA에 regulatory submission 하고자 하는 스폰서가 통일된 형식의 정보를 제출할 수 있도록 돕는 가이드스. RWE를 포함하는 investigational new drug applications (INDs), new drug applications (NDAs), and biologics 21 license application (BLAs) 신청에 해당.
- 표 15. RWE 자료 제출 포맷 주요 내용

IV. IDENTIFYING RWE SUBMITTED AS PART OF A REGULATORY SUBMISSION

In the cover letter accompanying a submission, the sponsor or applicant should identify the submission as containing RWE by including the following information. To facilitate FDA tracking, a sponsor or applicant can include this information in a table or highlight this information in the cover letter.

A. Purpose of Using RWE as Part of the Regulatory Submission

The sponsor or applicant should list the purpose(s) for using RWE in the submission:

- To provide evidence in support of the effectiveness or safety for a new product approval (e.g., collecting information about effectiveness or safety outcomes from an RWD source in a randomized clinical trial)
- To provide evidence in support of labeling changes for an approved product, including:
 - Adding or modifying an indication
 - Change in dose, dose regimen, or route of administration
 - Use in a new population
 - Adding comparative effectiveness information
 - Adding safety information
 - Other labeling changes
- To be used as part of a postmarketing requirement to support a regulatory decision

B. Study Design Using RWE

The sponsor or applicant should list the clinical study design(s) that includes RWE as part of a submission to support a regulatory decision(s) (e.g., a randomized clinical trial, single-arm trial, or observational study).

C. RWD Source(s) Used To Generate RWE

The sponsor or applicant should list all the RWD source(s) used to generate the RWE. RWD sources can include the following:

- Data derived from EHRs
- Medical claims and/or billing data
- Product and/or disease registry data
- Other data sources that can inform on health status (e.g., data collected from mobile technologies, patient-generated data)

7.2.2. RWE 프로그램에 대한 framework

가. Framework for FDA's Real-World Evidence Program

1) 배경

- FDA는 21st Century Cures Act에 따라 RWE program을 확립하여야 하는데, RWE program은 허가된 의약품의 새로운 적응증 허가를 뒷받침하고 또는 허가 후 요구사항을 이행하는 것을 뒷받침하는 자료로서 RWE의 잠재적 사용 가능성을 평가하는 내용으로, RWE program은 framework에 기반하여 확립되게 됨.

2) Framework 개요

- 2018년 12월 발표 (comment period: - 2019.4.16.)
- 의약품, 바이오의약품 해당
- RWE program을 이행하는 FDA의 개괄적인 계획을 포함
 - Internal processes
 - Guidance development
 - Stakeholder engagement
 - Demonstration project

3) RWE program 영역

- RWE가 의약품의 유효성에 관한 라벨링 변경을 뒷받침할 수 있는지 RWE의 potential use를 평가
 - Adding or modifying an indication, such as a change in dose, dose regimen, or route of administration
 - Adding a new population
 - Adding comparative effectiveness or safety information

4) 임상 연구 종류에 따른 RWD / RWE의 활용 범위

- 전통적인 randomized trial, clinical practice settings에서의 trial (RCTs with pragmatic designs), observational studies (prospective data collection, using existing database)에 활용, 연구 종류에 따라 RWE의 활용 범위는 차이가 있으며, 전통적인 RCT에서 observational studies로 갈수록 활용 범위가 증가.

○ Traditional randomized trial using RWD elements:

- RWD to assess enrollment criteria/trial feasibility, RWD to support site selection
- eCRF, selected outcomes identified using EHR / claims data
- Mobile technology used to capture supportive endpoints

○ Trials in clinical practice settings:

- RCTs with pragmatic designs (RCT using eCRF (+/- eHR data), RCT using claims and eHR data)
- Single arm study using external control

○ Observational studies

- Prospective data collection (Registry trials/study prospective cohort study)

- Using existing databases: case-control, retrospective cohort study (HC)

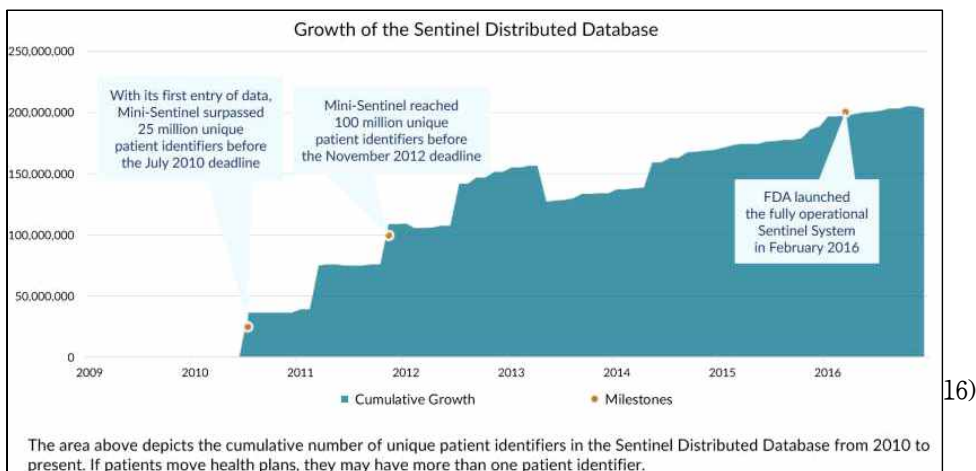
5) 고려 사항

- Whether the RWD are fit for use
- Whether the trial or study design used to generate RWE can provide adequate scientific evidence to answer or help answer the regulatory question
- Whether the study conduct meets FDA regulatory requirements (e.g., for study monitoring and data collection)

6) Sentinel System (sentinel distributed database)

○ 현황

- FDA가 구축하고 있는 환자 데이터베이스로 2010년 시작



- 18 data partners 존재
- Sentinel 5-year Strategic Plan 2019-2023: One strategic aim is to leverage the Sentinel System to accelerate access to and broader use of RWD for RWE generation

○ Sentinel System 활용 사례

- 시판 후 안전성 평가에 주로 활용
 - 항정신병약물 사용 후 뇌졸중의 위험 평가 (Taylor 2017)
 - Ranolazine 약물 사용 후 발작의 위험 평가 (Eworuke 2017)
 - 경구 피임약의 연장 또는 지속 사용 후 정맥 혈전 색전증 위험 평가 (venous thromboembolism) (Meony 2017)
- CBER 시스템

16) 참고 문헌 22)

- Post-Licensure Market Rapid Immunization Safety Monitoring (PRISM) system (백신 안전성 조사)
- Blood Surveillance Continuous Active Surveillance Network (BloodSCAN)
- Sentinel Biologics Effectiveness and Safety (BEST) system

7) FDA demonstration project

- FDA가 RWD/RWE 사용에 관하여 지원하고 있는 프로젝트로 Data, RWE tools, RWE study designs 개발 분야로 구성됨
- Data: Relevancy, Quality, Linkage
- RWE tools: Common data models, Digital technology tools
- RWE study design: Randomized trials, assessment of observational studies

○ Fitness for Use in Regulatory Decisions

- Standardization and Querying of Data Quality Metrics and Characteristics for Electronic Health Data
- Source Data Capture from EHRs
- Harmony-Outcomes Ancillary Study (NCT02465515)
- Informed Collaborations in Oncology
- FDA-Catalyst Program
- FDA MyStudies — Mobile Application

○ Study Designs Using RWD to Support Effectiveness

- Implementation of a Randomized Controlled Trial to Improve Treatment with Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation (IMPACT-AFib) (NCT02082548)
- Hepatitis C Therapeutic Registry and Research Network (HCV-TARGET)
- Effectiveness Research with Real World Data to Support FDA's Regulatory Decision-Making

○ Data Standards and Use of RWD

- Common Data Model (CDM) Harmonization Project

8) FDA가 허가 근거로 RWE 사용한 사례

- 제한적으로 FDA는 일차적으로 oncology, 희귀 질환에서 RWE를 의약품 허가 의 근거로 사용. 대조군 연구가 윤리적이지 않거나 실현 가능하지 않거나, 예비 자료에서 예측하는 effect size가 너무 큰 경우 예외적으로 single-arm

interventional trial에 근거한 허가가 이루어졌는데 이때 임상에서 얻어진 chart reviews로부터 생성된 historical 반응율에 대한 supportive RWE 자료가 활용됨.

- Blincyto (blinatumomab)는 Philadelphia chromosome-negative relapsed 또는 refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia에 accelerated approval로 처음 허가됨. 허가 근거가 single-arm trial의 complete remission (CR) 기간이었으며 반응율은 European Union과 U.S에서 수행되었던 임상 연구와 2,000명 이상의 환자 기록에서 추출한 694명의 비교 환자로부터의 historical data와 비교됨 (Przepiorka et al. 2015). FDA는 임상적인 유익성을 확인하기 위한 무작위 비교 임상 시험을 허가 이후 추가로 수행하도록 함 (Tower study NCT02013167).

제 2장 식약처 지정 과제

1. FDA의 21st Century Cures Act 이행 계획

1) 배경

- 2016년 12월 미국 의회는 의약품을 좀 더 빠르고 효율적으로 시장에 진입시킴으로써 환자의 치료 접근성을 향상시키기 위한 “21st Century Cures Act (Cures Act)” 법령을 통과시킴.
- 법령의 Title III가 FDA 활동과 관련되며, 2017년부터 2025년 회계연도에 걸쳐 9년간 총 \$ 500 millions 예산이 FDA 사업에 주어짐.
- 2017년 6월 의회에 제출된 이행 계획을 통해 FDA의 주요 정책을 소개함.

2) Cures Act 주요 내용

- Cures Act의 Title III FDA 예산 (Innovation Account Funds)은 7가지의 subtitle A ~ G로 구성됨. 각 subtitle과 section(조항)은 표16에서 확인됨.
- 주요 활동으로 real-world evidence 활용을 포함한 임상시험 디자인을 현대화하고 임상 시험 결과 평가를 현대화하여 개발의 속도와 새로운 제품의 검토 속도를 높이고, 과학적, 기술적 전문가를 유지하고 채용함으로써 FDA의 역량을 향상시키고 가속화된 제품 개발 프로그램 (The Regenerative Medicine Advanced Therapy, Breakthrough Devices program)을 새로 만드는 내용이 포함됨.
- 또한, 주요 질환 분야의 약물, 바이오의약품, 의료기기 센터 간 활동을 조절하고 combination products의 규제를 개선하는 역할을 하는 한 개 이상의 내부 기관을 만들 수 있도록 규정하고 있음.

표 16. Complete List of Cures Act Title III Activities Eligible for FDA Innovation Account Funds

Subtitle A	Patient Focused Drug Development
Sec. 3001	Patient experience data
Sec. 3002	Patient-focused drug development guidance
Sec. 3003	Streamlining patient input
Sec. 3004	Report on patient experience drug development
Subtitle B	Advancing New Drug Therapies
Sec. 3011	Qualification of drug development tools
Sec. 3012	Targeted drugs for rare diseases
Sec. 3013	Reauthorization of program to encourage treatments for rare pediatric diseases
Sec. 3014	GAO study of priority review voucher programs
Sec. 3015	Amendments to the Orphan Drug grants
Sec. 3016	Grants for studying continuous drug manufacturing
Subtitle C	Modern Trial Design and Evidence Development
Sec. 3021	Novel clinical trial designs
Sec. 3022	Real world evidence
Sec. 3023	Protection of human research subjects
Sec. 3024	Informed consent waiver or alteration for clinical investigations
Subtitle D	Patient Access to Therapies and Information
Sec. 3031	Summary level review
Sec. 3032	Expanded access policy
Sec. 3033	Accelerated approval for regenerative advanced therapies
Sec. 3034	Guidance regarding devices used in the recovery, isolation, or delivery of regenerative advanced therapies
Sec. 3035	Report on regenerative advanced therapies
Sec. 3036	Standards for regenerative medicine and regenerative advanced therapies
Sec. 3037	Health care economic information
Sec. 3038	Combination product innovation
Subtitle E	Antimicrobial Innovation and Stewardship
Sec. 3041	Antimicrobial resistance monitoring
Sec. 3042	Limited population pathway
Sec. 3043	Prescribing authority
Sec. 3044	Susceptibility test interpretive criteria for microorganisms; antimicrobial susceptibility testing devices
Subtitle F	Medical Device Innovations
Sec. 3051	Breakthrough devices
Sec. 3052	Humanitarian device exemption
Sec. 3053	Recognition of standards
Sec. 3054	Certain class I and class II devices
Sec. 3055	Classification panels
Sec. 3056	Institutional review board flexibility
Sec. 3057	CLIA waiver improvements
Sec. 3058	Least burdensome device review
Sec. 3059	Cleaning instructions and validation data requirement
Sec. 3060	Clarifying medical software regulation
Subtitle G	Improving Scientific Expertise and Outreach at FDA
Sec. 3073	Establishment of Food and Drug Administration Intercenter Institutes

3) FDA 이행 계획 (work plan)

- Cures Act는 9년에 걸쳐 FDA가 법령을 이행하도록 \$500 million를 지원함.

- FDA는 예산 사용 계획에 대한 draft work plan을 개발하여 FDA's Science Board에 제출하였고 2017.5월 public meeting을 거쳐 2017년 6월 이행 계획을 의회로 제출함 (Cures Act 요구 사항 Section 1002 of the 21st Century Cures Act (Public Law 114-255)).
- 이행 계획에 제시된 연도별 예산 사용 계획은 아래와 같음.
- 표 17. Cures Act 이행을 위한 FDA 연도별 예산 (2017 - 2025)

Fiscal Year (FY)	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
\$ (in millions)	20	60	70	75	70	50	50	50	55

- FDA는 홈페이지에 이행 현황을 지속적으로 업데이트 하고 있음 (21st Century Cures Act Deliverables: <https://www.fda.gov/regulatory-information/21st-century-cures-act/21st-century-cures-act-deliverables>).

3) Subtitle 별 이행 계획

○ Subtitle A - Patient-Focused Drug Development (환자 중심 약물 개발)

- 약물 개발과 검토 과정에 환자 참여 필요성을 강조하고 FDA가 환자의 질병 상태와 이용 가능한 치료법에 대하여 환자 관점을 체계적으로 수집하고 사용하도록 촉진하는 법령
- (Section 3001 Patient experience data) FDA는 환자 경험 자료와 관련 정보가 제출되었다면 허가를 위한 검토 시 이를 어떻게 사용하였는지 공개토록 함
- (Section 3002 Patient-focused drug development guidance) FDA가 약물 개발과 규제 의사 결정에 활용될 수 있는 가이드언스를 발행하도록 함. 가이드언스에는 환자 경험 자료를 수집하고 측정하고 분석하는 방법에 대한 접근이 기술되어야 함
- (Section 3004 Report on patient experience drug development) FDA가 일정 기간을 주기로 환자 경험 자료를 규제 의사 결정에 사용한 보고서를 발행토록 함. 특히 허가 신청의 일부로 환자 경험 자료와 환자 중심의 약물 개발을 검토한 내용을 중심으로 보고서를 발행하도록 함
- 총 예산 25.8 (\$ in millions)

○ Subtitle B - Advancing New Therapies (발전된 새로운 치료)

<Sections 3011. Qualification of drug development tools>

- FDA가 약물 개발을 위한 평가 수단 (DDTs, drug development tools, 예를 들면 바이오마커, 임상시험 결과 평가 방법 등)에 대하여 새로운 품질 확보 절차를 확립하도록 요구함. FDA는 DDT 품질에 대하여 시기 적절하고 일관성 있게 검토하고 이에 대한 정보를 공개하는 것을 촉진하기 위하여 새로운 규제 절차를 개발하여야 함. 개발된 새로운 절차에 따라 품질이 인정된 DDT를 sponsor는 허가 신청이나 약물 연구를 위해 사용할 수 있게 됨

<Sections 3012. Targeted drugs for rare diseases>

- 유전자와 변종 단백질 (variant protein)을 타겟으로 하는 약물에 해당하며 심각한 또는 생명을 위협하는 희귀 질환에 속한 환자를 대상으로 하는 미충족 수요 약물의 개발, 검토, 승인을 촉진하기 위한 조항임

<Sections 3013. Reauthorization of program to encourage treatments for rare pediatric diseases>

- 우선 심사 (priority review) voucher program의 적용 범위를 확장하여 희귀 소아 질환에 대하여 신청 하는 sponsor에 적용. 희귀 소아 질환은 출생 - 18세 연령에서 나타나는 심각한 또는 생명을 위협하는 질환으로 Federal Food, Drug, and Cosmetic Act의 section 526 정의를 만족하는 질환에 해당되어야 함
- FY 2018 - FY 2020에 FDA는 가이드스를 개발해야 함, 희귀 소아 질환 신청 검토, IT 및 시스템 개선, 신청 증가에 따른 프로그램 유지에 대한 가이드스 임

<Sections 3016. Grants for studying continuous drug manufacturing>

- FDA가 지속 생산 또는 이와 유사한 품질 관리 기술에 대한 혜택을 만들 수 있도록 함. 지속 생산은 제약 산업에서 batch 기술을 대신하는 새로운 기술로서 batch 기술은 생산 단계에서 많은 중단과 시작이 존재하는 과정으로 이로 인한 비효율성, 시간의 지연, 사람으로 인한 에러 발생의 위험이 증가될 수 있음. 반면 지속 생산은 중단되지 않는 연속 과정으로 중단과 시작 간 사람의 오류가 발생할 가능성을 감소시키며 효율적인 생산으로 생산 가격을 낮추고 생산자가 약물 공급 중단과 리콜에 대해 예방하고 반응할 수 있게 해주는 이점이 있음
- FDA는 지속 생산 기술의 지식 강화를 촉진하는 혜택을 발행할 수 있으며, 잘 정의된 과학적 기준을 개발하고 규제 기관 평가에 대한 명확한 기준과 정책을 개발하여야 함

- 총 예산은 95.3 (\$ in millions)

○ Subtitle C - Modern Trial Design and Evidence Development (현대화된 임상 시험 디자인과 증거의 개발)

<Sections 3021. Novel clinical trial designs>

- FDA가 sponsor를 지원하여 복잡한 adaptive 디자인과 새로운 임상 시험 디자인을 임상 시험 프로토콜에 반영하고 허가 신청 시 이를 활용함으로써 효율적인 의약품 개발을 촉진토록 함
- FDA는 법령 시행 후 18개월에 공공 회의를 개최하고 가이드언스를 발행해야 함. 가이드언스에는 새로운 임상 디자인의 활용 및 FDA 지원, 추천하는 분석 방법 등이 포함되어야 함

※ 관련 가이드언스 발행 : Guidance for Industry: Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics (November 2019)

<Sections 3022. Real world evidence>

- FDA가 이미 승인된 의약품의 새로운 적응증에 대한 승인 또는 시판 후 의무 사항 이행을 위해 real world evidence 사용을 평가하는 프로그램을 확립토록 함. Real world evidence는 무작위 임상 시험 이외의 다른 자원으로부터 나온 약물의 사용에 관한 정보 또는 유익성 또는 위험성에 관한 자료로 정의됨, Real world evidence는 전자 건강 기록, 클레임, 의료 비용 자료, 약물 및 질병 레지스트리 등 다양한 자원으로부터 확보될 수 있음. Real world evidence는 특정된 연구 환경보다 좀 더 광범위한 환자에서의 결과로 시간과 돈을 절약할 수 있고 의약품 개발 및 제품의 안전하고 효과적인 사용을 위한 정보로서 활용될 수 있음.
- FDA는 real world evidence 사용을 평가하기 위한 체계 및 방법을 개발할 것이며 가이드언스를 개발하고 real world evidence를 활용한 규제 의사 결정과 관련하여 workshop을 개최할 것임

<Sections 3023. Protection of human research subjects>

- 법령 시행 3년 안에 FDA의 human subjects regulations은 HHS의 common rule 과 조화되어야 함. 이는 임상 시험 시스템의 효율성을 증가시키고 FDA와 HHS 규정 간의 애매한 지점을 조화하고 취약한 인구 집단을 보호하고 임상 연구자의 부담을 경감시키기 위한 방향이며, 이후 FDA는 새로운 Common Rule regulations의 조항에 대하여 주기적인 업데이트와 검토를 실행하여야 함. 규정

마련 이후 관련 가이드스를 제·개정하고 교육, 지원해야 함

<Sections 3024. Informed Consent Waiver or Alteration for Clinical Investigations>

- FDA는 특정한 최소의 위험성을 갖는 연구에서 만약 사람의 보호에 대한 안전 장치가 충족되는 경우 Institutional Review Board (IRB)가 동의서 요구를 면제 하는 규정을 발행하도록 함. 특정 최소 위험 연구에서 동의서 면제는 진단을 위한 의약품 개발 또는 미충족 수요 치료를 위해 개발되는 의약품의 임상 시험 수행, 특정 비교 효과 연구의 수행을 도울 수 있음
- 총 예산은 57.8 \$ (in millions)

○ Subtitle D - Patient Access to Therapies and Information (치료법과 정보에 대한 환자 접근성)

<Sections 3031. Summary Level Review>

- FDA가 변경 신청 승인 시 보증된 요약 자료를 바탕으로 검토할 수 있도록 허용함, 요약 자료는 약물의 이용 가능한 안전성 자료가 존재하고 FDA에 의해 인정되며 전체 자료가 신청 시 제출되었을 때 사용될 수 있음, 이는 일차 raw datasets을 다시 검토하고 추가적인 자료 분석을 수행하지 않기 때문에 검토의 시간을 줄여주고 검토자의 자원을 절약할 수 있음
- FDA는 이 조항을 일차적으로 암을 적응증으로 하는 약물의 변경 신청에 적용 하게 되며, Oncology Center of Excellence는 이에 대한 정책과 절차를 개발할 것임

<Sections 3033. Accelerated Approval for Regenerative Advanced Therapies>

- FDA가 regenerative advance therapies에 활용할 수 있는 새로운 Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT) Designation 프로그램을 설립하여 기존 expedited programs를 확대해 나감. RMAT designation하에서 sponsor는 FDA와 여러 번 좀 더 초기에 상담을 할 수 있고 이는 효과적인 개발 프로그램을 촉진할 수 있음

<Sections 3036. Standards for Regenerative Medicine and Regenerative Advanced Therapies>

- FDA는 regenerative medicine therapies 개발과 검토를 위한 기준과 통일된 정의를 확립해야 하며, 이는 제품의 생산 과정과 품질 관리에 관한 내용을 포함함

- CBER는 공공 과정을 촉진하기 위해 National Institute of Standards and Technology와 예산을 사용하고 stakeholders와 협력하여 기준과 통일된 용어 정의를 개발하게 됨

<Sections 3038. Combination Product Innovation>

- FDA가 combination products에 대한 규정을 개정하고 현대화하는 조항으로 combination product designations에 대한 명확한 정의를 제공하고 시기 적절하게 내부 center간 협력하고 시판 전 및 시판 후 sponsor에 대한 요구 사항을 명확히 확립할 것을 요구함. sponsor는 FDA에 시판 승인의 기준과 요구 사항을 논의할 수 있는 combination product agreement meeting 등을 FDA에 요구할 수 있으며, FDA는 미팅을 촉진할 수 있는 가이드스를 발행해야 함
- 총 예산은 185.2 \$ (in millions)

○ Subtitle F - Medical Device Innovation (의료 기기 혁신)

- 의료기기 분야와 관련 내용으로 총 예산은 109 \$ (in millions)에 해당

○ Subtitle G - Improving Scientific Expertise and Outreach at FDA (개선된 과학적 전문성과 FDA 활동)

<Sections 3073. Intercenter Institutes>

- FDA가 한 개 이상의 intercenter institutes를 설립하여 주요 질병 영역에서 의약품, 바이오 의약품, 의료기기 간 활동을 조화시키기 위한 절차를 개발하고 이행하도록 요구함
- FDA는 Oncology Center of Excellence (OCE)를 설립하여 medical oncology가 사용되는 모든 의약품, 바이오의약품, 의료기기의 통일된 정책적 접근과 임상 검토가 이루어지도록 함. OCE는 FDA의 암과 관련된 업무의 단일된 창구로서 역할을 하게 됨
- 총 예산은 27 \$ (in millions)

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

1) 배경

- FDA는 의약품의 안전성과 유효성에 대한 충분한 임상적 증거에 기반하여 의 약품을 허가하지만, 코로나바이러스 대유행에 따른 현재의 위기 상황에서는 신속한 치료제 개발을 촉진할 수 있는 FDA의 적극적 역할이 요구됨.
- 이에 따라 FDA는 코로나바이러스 치료제 개발을 지원하는 프로그램으로 Coronavirus Treatment Acceleration Program (CTAP)를 새롭게 시행하고 있음.
- 코로나바이러스에 대해서 시행 중인 Emergency Use Authorizations (EUAs)와 비교하면 EUAs는 빠른 접근성을 최우선으로 진단기기, ventilator, 치료제 등 코로나바이러스 관련 의료제품 전반을 대상으로 하며, 그 시점의 이용 가능한 증거를 통해 유익성과 위해성을 판단하여 긴급히 사용을 승인하는 제도로서 허가 승인에 해당하지는 않음.
- 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 단축하는 것을 핵심 내용으로 함.

2) CTAP란?

- FDA는 코로나바이러스 치료제의 신속한 개발을 지원하기 위한 emergency program으로 Coronavirus Treatment Acceleration Program (CTAP)을 새로이 시행 중. CTAP는 새로운 치료제가 환자에게 가능한 빠르게 사용될 수 있게 하는 동시에 치료제의 유익성과 위해성에 대한 임상적 증거를 확인하는 프로그램임.
- CTPA는 치료제에 중점을 둔 프로그램으로 백신이나 진단기기는 해당하지 않음
- 긴급 사용 승인 제도 Emergency Use Authorizations (EUAs)와는 달리 정식 허가를 지원하는 프로그램임

Emergency Use Authorizations (EUAs)

코로나바이러스에 대한 적응증 허가 전, FDA는 EUAs를 시행할 수 있음. EUAs는 특정한 조건이 충족되는 경우 예를 들면 적절한, 승인된, 이용 가능한 대체 치료가 없고, 약물의 알려진 잠재적인 유익성이 위해성보다 큰 경우에 FDA는 약물의 응급 사용에 대한 EUAs를 공표하게 됨, 이것은 의약품이나 바이오의약품 개발의 일반적인 단계는 아니나 환자의 접근성을 촉진할 수 있다는 점에서 중요할 수 있음, 대부분의 새로운 또는 적응증을 달리하여 개발하는 COVID-19 치료제는 EUAs 보다 pre-IND advice와 IND submission을 통한 치료제 개발이 추천됨

3) CTAP 프로그램 내용

○ Email 설치

- 초기 단계부터 규제기관과 개발자 간 지속적인 토론을 위하여, COVID-19 치료제 개발 신청을 위한 email inbox 설치함 (COVID19-productdevelopment@fda.hhs.gov (CDER), CBERProductJurisdiction@fda.hhs.gov (CBER))
- 이메일 신청을 통해 연구자 및 개발자는 적절한 담당자에게 도움을 받을 수 있고 FDA는 신청을 추적할 수 있음

○ Triage team 검토

- CDER 내 Office of New Drugs (OND)에서 Investigational New Drug (IND) 신청을 관장하여 시험 참가자를 보호하고 임상 시험을 지원함, OND는 COVID-19 scientific/technical triage team을 만들어서 sponsors로부터 제공되는 정보가 완결성 있는지 충분한지 확인하고 검토 부서로 전달함
- 메일을 통한 신청은 triage team에 의해 검토됨. triage team은 경험있는 임상 검토자, scientific 검토자, 정책 전문가와 regulatory project management staff로 구성됨.
- Triage team에서 24시간 내 receipt 발행함.
- 경험있는 임상 reviewers와 regulatory affairs 전문가로 이루어진 triage team에서 regulatory advice를 제공함. 제품 검토 부서로 가기 전 triage team에서 적절한 regulatory submission 형태, 제출에 포함되어야 하는 자료 및 방법 등을 포함하여 다음 단계를 결정함.
- 신청된 COVID-19 치료제에 대한 생산적인 토론이 이루어질 수 있도록 필요한 정보를 추가하여 proposal을 보완하고, FDA 내 적합한 검토 부서로 짧은 요약과 proposal을 보냄

○ 검토 부서와의 토론

- 일단 각각의 신청이 proposals로 발전되면, 다음 단계 중 적절한 형태의 submission으로 검토 부서와의 토론이 진행됨.
- Pre-Investigational New Drug (Pre-IND) 미팅, 임상 시험을 위한 INDs, Emergency Use Authorizations (EUAs), New Drug Applications (NDAs), Biologics License Applications (BLAs)
- EUA 승인은 알려진 또는 예상되는 유익성이 위해성보다 우월하다는 것을 뒷받침할 수 있는 임상 시험 등의 자료가 없다면 승인되지 않음. FDA는 sponsors가 EUAs를 신청하는 것보다 pre-IND meeting request를 제출하는 것을 격려하고, 이 경우 expedited review를 받게 됨.

○ 연구자나 개발자를 위한 가이드런스 발간 및 정보 제공 (FDA 홈페이지)

- Drug Development Inquiries for Drugs to Address the COVID-19 Public Health Emergency
- General advice concerning the development of COVID-19 treatments
COVID-19 Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention
- General advice concerning pre-IND meeting request content for COVID-19 treatments: COVID-19 Public Health Emergency: General Considerations for Pre-IND Meeting Requests for COVID-19 Related Drugs and Biological Products
- Information on expediting quality assessments for products to treat COVID-19 patients and transferring manufacturing to new or alternative sites to avoid supply disruptions: COVID-19 Manufacturing, Supply Chain, and Drug Inspections
- Information on pathways available for administering or studying the use of investigational COVID-19 Convalescent Plasma, including information for institutions interested in participating in the National Expanded Access Treatment Protocol, established through a collaborative effort by FDA and sponsored by the Mayo Clinic: Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma
- Information about the availability of COVID-19 treatments under an Emergency Use Authorization: FDA's Emergency Use Authorization (EUA)

※ CTAP 프로그램에서 시간 단축을 위하여 검토 과정이나 규제 의사 결정 과정을 변화시키지는 않음, 과학적 자료에 기반하여 의사 결정을 하며, 법적 규제적 기준이 적용됨.

4) FDA Voices Articles (CTAP 홍보 자료)

○ (April 20, 2020) “CTAP: The Path Forward.”

- Commissioner Hahn, CBER Director Marks, and CDER Director Woodcock explain FDA’s strategic approach to COVID-19 therapeutic development via a blog post

○ (July 14, 2020) “CTAP: Behind the Scenes.”

- Commissioner Hahn, Acting CDER Director Cavazzoni and CBER Director Marks explain how we built and manage CTAP operations via a blog post

5) CTAP Dashboard (FDA 홈페이지에 CTAP 현황 매달 update)

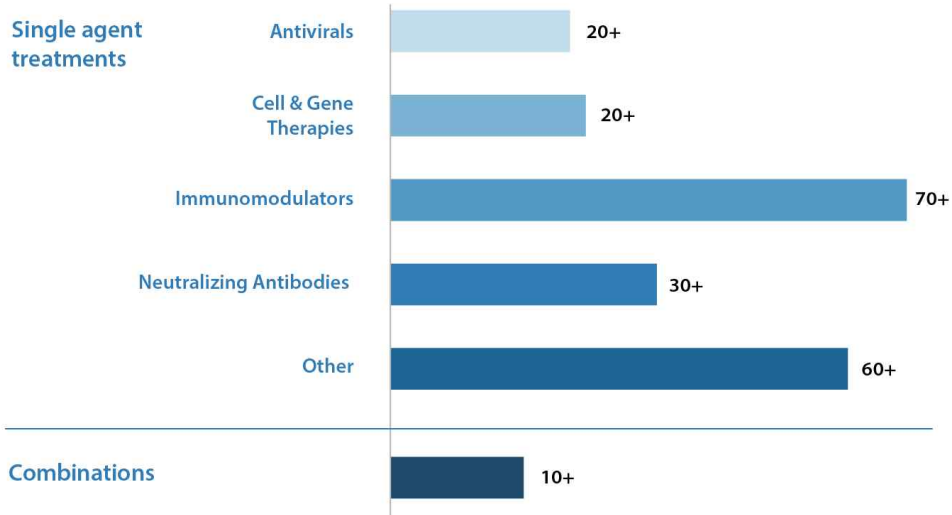
- 표 18. COVID-19 치료제 개발 현황 (June 30, 2020)

510+	230+
Drug development programs in planning stages ¹	Trials reviewed by FDA ²
3	0
COVID 19 treatments currently authorized for Emergency Use	Treatments currently approved by FDA for use in COVID-19

¹Active Pre-INDs. Excludes vaccines.

²Safe to proceed INDs. Excludes vaccines.

Type of COVID-19 Treatment Being Studied



1 Corresponds to number of safe to proceed INDs. Excludes INDs related to vaccines

2 Includes INDs with more than one product

- **Antiviral drugs**

: 바이러스 복제 억제 및 바이러스 감염 치료에 사용되는 약물 (HIV, Herpes, Hepatitis C, influenza 등).

- **Immunomodulators**

: 신체의 면역 반응이 지나치게 나타나서 환자 자신의 신체 기관을 공격하는 경우에 바이러스에 대한 자가 면역 반응을 억제하기 위해 사용

- **Neutralizing antibody therapies**

: 바이러스에 대항하여 싸우는 것을 돕는 항체 약물, 만들어진 항체, 동물 기원 항체 치료, COVID-19 감염되었던 환자로부터 얻어진 항체를 포함하는 blood-derived products (convalescent plasma, hyperimmune globulin) 등

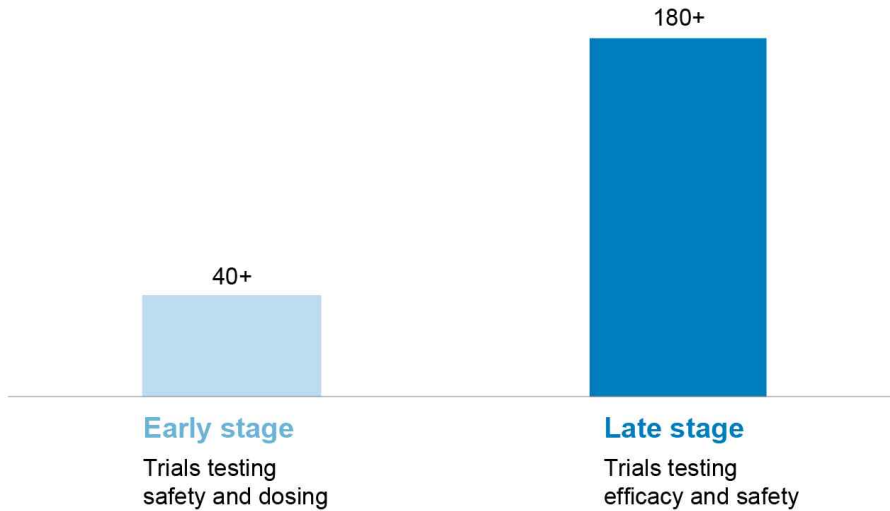
- **Cell therapy products**

: Cellular immunotherapies 및 그 밖의 autologous/allogeneic cells (stem cells and related products 등)

- **Gene therapy products**

: 유전자 발현을 변화시키거나 조정하거나 치료적 사용을 위해 살아있는 세포의 biological 특성을 변형시키는 약물

Stage of COVID-19 Trials in the U.S.



- **Early stage = phase 0, 1, and 1/2**

- Early stage trials은 안전성과 때때로 용량에 대한 시험으로, 보통 EUA나 허가 승인을 뒷받침하는 충분한 증거로서 제공되기는 어려움.

- **Late stage = phase 2, 2/3, 3, 4.**

- Late stage trials은 안전성을 평가하고 치료제의 유효성을 확립함, 법적 기준에 따라 EUA 또는 허가 승인을 뒷받침하기 위해 필요한 충분한 증거를 생성할 수 있음

6) 그 밖의 코로나바이러스 치료제 개발 지원과 CTAP 연계

- 코로나바이러스 치료제와 백신 개발을 촉진하기 위한 또 다른 정부 지원 프로그램인 Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines (ACTIV)는 정부와 기업이 협력하여 코로나바이러스 백신과 치료제 후보 약물에 우선 순위를 두고 빠르게 임상 연구 자원을 확대하여 임상 시험을 진행하는데 초점을 두고 있는 프로그램임.
- CTAP는 ACTIV에 임상 시험 디자인 및 임상 시험 수행 전문가를 제공하여 FDA 규제적 기준에 맞게 개발이 진행되도록 하고 ACTIV에 의해 우선적으로 지원한 치료제의 비임상, 임상 연구를 평가하고 검토하여 안전하고 효과적인 치료제가 좀 더 신속하게 환자에게 사용되도록 하고 있음.
- FDA는 다른 정부 프로그램과 연계하여 기술적인 조언 역할을 하고 있으며, 승인을 위해 제출되는 품목에 대한 검토는 법적 규제적 요구사항 및 이용할 수 있는 과학적 임상적 증거에 따라 평가하게 됨.

6) 현재까지 EUA 사용 승인된 치료제 현황 (3품목, 2020.6.30.)

표 19. EUA 승인 치료제 현황

Date of First EUA Issuance	Products	Authorized Use
05/08/2020	Fresenius Kabi Propoven 2%	To maintain sedation via continuous infusion in patients older than age 16 with suspected or confirmed COVID-19 who require mechanical ventilation in an ICU setting
05/01/2020	Remdesivir for Certain Hospitalized COVID-19 Patients	To only treat adults and children with suspected or laboratory confirmed COVID-19 and severe disease defined as SpO ₂ 94% on room air, requiring supplemental oxygen, mechanical ventilation, or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)
04/30/2020	Fresenius Medical, multiFiltrate PRO System and multiBic/multiPlus Solutions	To provide continuous renal replacement therapy (CRRT) to treat patients in an acute care environment during the COVID-19 pandemic.

3. FDA 라벨링 적응증 내 ‘limitations of use’ 항에 대한 검토

1) 배경

- 의약품 허가는 과학적 근거에 따라 허가사항 (효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 등)을 결정하는 과정에 해당하며, 허가사항을 통해 안전하고 효과적인 의약품 사용정보가 의사, 약사 등 의료종사자 및 소비자에게 제공됨.
- FDA는 의약품 라벨링을 주제로 “2019 CDER Prescription drug labeling conference” 를 개최 (2019.12.4. - 5)하여 업계 대상으로 관련 가이드라인을 소개함.
- 해당 컨퍼런스는 CDER Small business and industry assistance(SBIA) 프로그램의 일환이며 CDER는 해당 프로그램을 통해 업계 대상 컨퍼런스 개최 및 교육 등을 지속적으로 실시중 (<https://www.fda.gov/cdersbialearn>).
- FDA 라벨 ‘Indications and Usage’ Section에 국내 효능·효과 항에 기재되지 않는 ‘limitations of use’ 항목을 소개함. 또한 임상시험 결과에 따른 적응증 기재 시 시험대상자군과 비교하여 적응증을 넓게 또는 좁게 기재하는 상황과 관련하여 가이드라인에 제시된 내용을 소개함.

2) 관련 가이드라인

- Guidance for Industry: Indications and Usage Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products (Draft guidance, July 2018)

3) Limitations of use (LOU)

○ LOU가 기재되는 경우

- 금기로 설정 하기에는 증거가 부족하나 약물의 사용이 권장되지 않는 경우
- 특정 임상 상황에서 약의 사용으로 인한 유익성에 관하여 충분한 불확실성이 있으므로, 일반적으로 그와 같은 상황에서 약을 사용하지 않는 것이 권장되는 경우
- 의사가 해당 정보를 제공받는 것이 약물 사용의 안전성과 유효성을 확보하는데 중요한 경우

* LOU는 약물 사용의 불확실성이 있는 상황에서 입증된 대체 치료가 존재하는 경우 특히 중요할 수 있음

예시1) 특정 임상 상황에서 유효성과 안전성에 관한 타당한 우려 또는 불확실성이 있는 경우

DRUG-X is indicated for the treatment of hypertension in adults and pediatric patients 1 year of age and older.

Limitations of Use

In patients younger than one year of age, DRUG-X can adversely affect kidney development [see Warnings and Precautions (5.X) and Use in Specific Populations (8.4)].

예시2) 약물의 용량, 투여기간, 장기간 사용 등에 대한 고려사항이 있는 경우

DRUG-X is indicated for the treatment of severe spasticity in adult patients with spinal cord injury, brain injury, or multiple sclerosis.

Limitations of Use

Prior to implantation of a device for chronic intrathecal infusion of DRUG-X, confirm a positive clinical response to DRUG-X in a screening phase

[see Dosage and Administration (2.X)].

○ LOU를 기재하지 않는 경우

- Indication에 이미 포함된 정보를 다시 중복해서 기술하는 경우

예) indication에 약물이 다른 약물과 병용하여 사용하는 것으로 명확히 기재되어 있다면, LOU에 다시 해당 약물은 단독으로 사용될 수 없고 병용하여야 한다는 말을 기재할 필요 없음

- 약물이 연구되지 않은 인구집단에서 자료가 없음을 기술하는 것

예) 약물이 심장 이식을 받는 환자에서 거부반응 위험성을 감소시키는 것으로 허가되었다면 폐 이식 환자에서 연구된 바 없음을 기술할 필요는 없음

○ ‘Contraindication’ 과의 구분

- LOU와 contraindication (금지)는 구분되어 사용되어야 함

- contraindication은 약물 사용 시 가능한 치료적인 유익성을 확실하게 넘어서는 위험성 때문에 약물이 사용되어서는 안되는 특정 상황을 기재함

예) 잠재적으로 치명적인 이상 반응 등

○ LOU 관련 국내 허가사항과 FDA 라벨링 비교 (예시)

- 비교 제품: 트렐리지엘립타 ((주)글락소스미스클라인)

- FDA는 적응증 항 내 ‘Limitations of Use’로서 급성 기관지연축 완화목적으로 이 약이 허가되지 않았음을 기재하고 있으며, 국내 허가사항에는 해당 내용이 사용상 주의사항의 일반적 주의 항에 급성 기관지연축 치료에 이 약을 사용한 임상시험 자료는 없다고 기재됨

- 이 약의 대표적 이상반응은 역설적 기관지연축으로 급성 기관지연축 환자에서 해당 이상반응이 나타날 경우 생명을 위협하는 이상반응에 해당하여 FDA의 LOU 정보는 처방자에게 중요한 정보에 해당함. 적응증 내 LOU 항에 해당 정보를 기재하는 것이 약물의 안전한 사용을 고려할 때 효과적으로 판단됨
- 표 20. 트렐리지엘립타 ((주)글락소스미스클라인) 라벨링 비교

	국내 (2018.5.)	FDA (2017.9.)
효능효과 (INDICATIONS AND USAGE)	성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 복합요법 또는 지속성 베타2-효능약과 지속성 무스카린 수용체 길항제 복합요법으로 적절히 조절되지 않는 중등도 및 중증의 만성폐쇄성폐질환의 유지요법 (증상 조절 및 악화 감소)	TRELEGY ELLIPTA is a combination inhaled corticosteroid/anticholinergic/long-acting beta2-adrenergic agonist indicated for the long-term, once-daily, maintenance treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including chronic bronchitis and/or emphysema, who are on a fixed-dose combination of fluticasone furoate and vilanterol for airflow obstruction and reducing exacerbations in whom additional treatment of airflow obstruction is desired or for patients who are already receiving umeclidinium and a fixed-dose combination of fluticasone furoate and vilanterol. <u>Important Limitations of Use</u> <u>TRELEGY ELLIPTA is NOT indicated for the relief of acute bronchospasm or for the treatment of asthma.</u>
사용상의 주의사항	5.일반적주의 ~ 2)급성기관지연축치료 또는 만성폐쇄성폐질환의 급성악화의 치료(예를들어, 구제요법)에 <u>이 약을 사용한 임상시험 자료는 없다.</u>	

4) 임상시험 대상자군과 비교한 적응증 기재

- 적응증에 기재되는 환자군은 임상시험에서 연구된 환자군과 인구학적 정보, 질환 또는 상태의 중등도 측면에서 동일하게 기재(mirror)하나, 때때로 범위가 달라지는 있는 경우가 존재함

○ 시험대상자군보다 넓은 적응증

- 임상적 증거의 일반화 가능 여부, 다른 군에서 질병의 진행 과정이 연구된 군과 일치하는 지 여부, 약물의 전반적인 유익성/위해성 등을 주의깊게 고려한

후 적용할 수 있음

- 적응증을 뒷받침하는 임상에서 제외되었거나 포함되지 않았던 환자군을 포함하는 적응증이 기재될 수 있음 (고령자, 임산부, 특정 병용약물 투여 환자, 질병의 중증도나 단계가 다른 환자 등)
- 예를 들어, 특정 연령의 환자가 등록된 성인 임상, 특정 병용약물을 복용하는 환자가 제외된 임상에서 제외된 환자에서 약물이 안전하지 않거나 효과가 없다는 이용 가능한 증거가 제시되지 않을 때, 시험대상자의 정확한 연령을 기재하거나 특정 병용약물을 복용하는 환자를 제외하기보다 넓은 연령군으로 기재하게 됨 (예: 성인)

○ 시험대상자군보다 좁은 적응증

- 임상시험에서 시험대상자를 무작위 배정할 때, 특정 genomic marker의 유무로 층화 배정이 이루어지고 시험 결과 marker가 있는 대상자에서만 유의성이 나타났을 때, FDA는 이용 가능한 증거가 시험대상자보다 좁은 범위의 군에서만 적응증의 허가를 뒷받침한다고 판단하게 됨

○ 일차평가변수(endpoint)와 적응증 기재

- 적응증에 일차평가변수가 기재되는 예시로 적응증이 ‘for the treatment of insomnia’ 인 경우 약물이 sleep onset, sleep maintenance 또는 두 가지 모두 중 어떤 영역에 영향을 미치는 지 적응증에 기재되어야 개별 환자에서 적절한 처방이 이루어질 수 있음
- 복합 평가 변수를 사용하여 전반적인 효과를 평가할 수 있음. 이 때 적응증은 복합 평가 변수의 개별 평가 요소를 명확히 나타내야 함(예: 심혈관계 사망, 심근 경색, 뇌졸중 등)

4) 국내 규정

- ‘효능효과’ 기재와 관련한 국내 규정은 ‘의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처 고시)’ 제15조에 해당함.
- 표 21. 국내 규정 (의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제15조)

제15조(효능·효과) 효능·효과의 기재는 다음 각 적합한 것이어야 한다.

1. 유효성이 명확하게 실증될 수 있는 질환명 또는 증상명 등을 의학적으로 인정되는 범위에서 되도록 구체적으로 표시하여야 한다.
2. 근거가 불명확하거나 막연하고 광범위한 의미의 표현을 하여서는 아니되며, 중복되거나 지나치게 강조한 표현, 오해 또는 오·남용의 우려가 있는 표현 등을 하여서는 아니된다.
3. 제3조제1항에 따른 신고대상약품의 효능·효과는 이미 허가 또는 신고된 사항에 따르고, 「의약품 표준제조기준」에 적합한 품목의 경우에는 표준제조기준에 따르며, 그 이외의 경우에는 식품의약품안전처장이 따로 정한 바에 따른다.
4. 생약을 정제한 의약품 또는 원료의약품으로서 단독으로 사용하는 사례가 거의 없거나 개별 효능·효과를 부여하기 곤란한 경우에는 “조제 또는 제제용”으로 기재할 수 있다.
5. <삭 제>
6. 방사성의약품 조제용의약품(일명:Cold Vial)은 표지품목의 효능·효과를 함께 기재하여야 한다.
- 7~8. <삭 제>
9. 성별, 연령층 등으로 적용대상이 한정되는 경우에는 그 내용을 명시하는 것을 원칙으로 한다.
10. 복합제의 경우에는 원칙적으로 각 유효성분의 효능·효과가 망라되어서는 아니되며, 별도의 근거가 없을 때에는 주성분의 효능·효과만을 인정하고, 상승 또는 상가작용은 객관성 있는 근거자료에 의해 기재한다.
11. 항생물질제제의 경우에는 적응증과 유효균종을 구분하여 기재할 수 있다. (예: 유효균종 : 포도구균, 적응증 : 편도염)

4. 경구용흡입제의 치료학적 동등성 평가에 대한 주요국 규제 비교

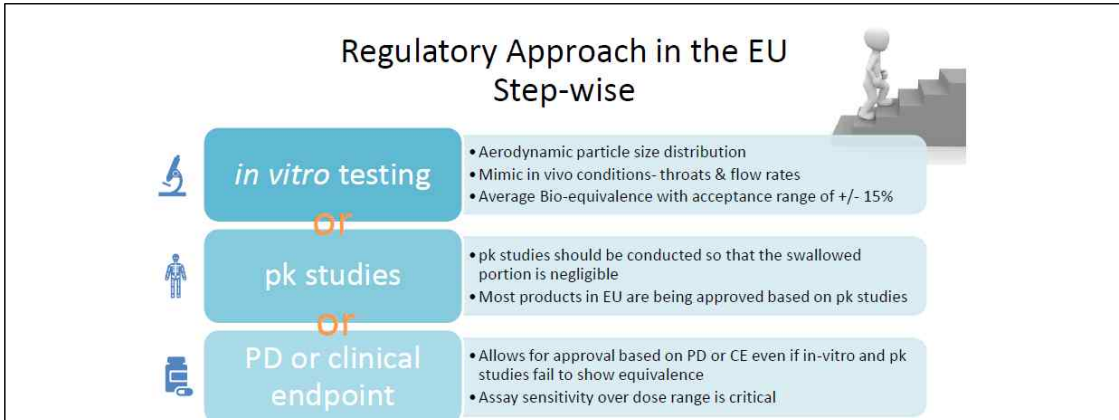
1) 배경

- 천식와 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 치료 및 관리에 사용되는 경구용 흡입제는 대상 질환의 유병률 증가 및 다양한 흡입기 개발 등에 따라 허가 심사 수요가 증가하고 있음.
- 경구용흡입제는 의약품 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제 25조제2항제5호 및 제27조제5항에 따라 제형의 특수성이 인정되는 제제로서 자료제출의약품 및 제네릭의약품 허가 시 생물학적동등성 또는 임상시험성적에 관한 자료(이화학적동등성 조건 미충족 시)를 통한 안전성 및 유효성 입증 이 필요함.
- 메릴랜드주 Bethesda에서 U.S. Food and Drug Administration(FDA), American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS), European Federation for Pharmaceutical Sciences (EUFEPS)가 공동 주최한 “4th International Workshop on Global Bioequivalence Harmonization Initiative (GBHI)” 가 개최 (2019.12.12. - 13) 되었으며, 둘째날 오후 세션이 경구용 흡입제(Orally Inhaled Drug Products (OIDPs))의 생물학적 동등성 평가를 주제(Session IV: Bioequivalence Assessment of Orally Inhaled Drug Products (OIDPs))로 이루어 짐.
- 경구용흡입제의 치료학적 동등성 입증에 대한 주요국의 규제 차이를 비교함.

2) 경구용흡입제 치료학적 동등성 입증에 대한 주요국 규제 비교

○ 유럽

- 3단계로 구성된 step-wise 접근, in vitro, PK, PD 3단계로 치료학적 동등성 입증
 - 가이드라인: Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP)(CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1), 현재 개정 진행 중
- ※ 현 가이드라인에서 PK 시험은 목표 환자군에서 수행한다고 기재된 바와 달리 건강한 지원자에서의 시험이 더 선호된다고 발표함

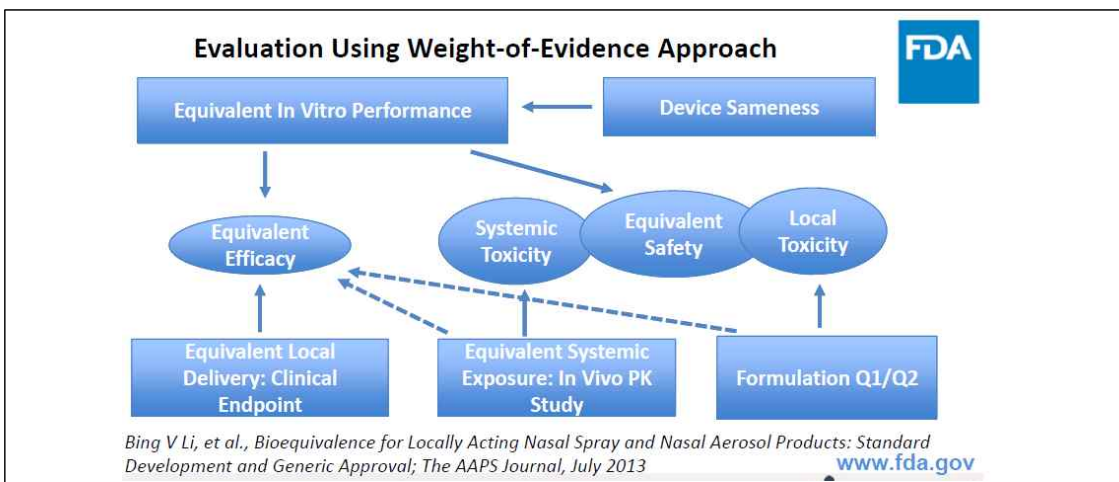


○ 미국

- 제형과 흡입기의 유사성, in vitro 시험, PK, PD 또는 임상 시험 자료가 종합적으로 요구되며 이를 종합하여 치료학적 동등성을 평가하는 Weight of evidence 접근
- 가이드라인: 품목별 가이드라인을 통해 요구되는 시험 및 구체적 시험 디자인 등을 제시

Currently Available OINDP PSGs FDA

DPIs	MDIs	Nasal Solutions	Nasal Suspensions
1. Acclidinium bromide	1. Albuterol sulfate	1. Azelastine hydrochloride (2 PSGs)	1. Azelastine hydrochloride; Fluticasone propionate
2. Albuterol sulfate	2. Beclomethasone dipropionate (2 PSGs)	2. Beclomethasone dipropionate	2. Budesonide
3. Budesonide	3. Budesonide; Formoterol fumarate dihydrate	3. Calcitonin-salmon	3. Fluticasone furoate
4. Fluticasone furoate	4. Ciclesonide	4. Ciclesonide	4. Fluticasone propionate (2 PSGs)
5. Fluticasone furoate; Vilanterol trifenate	5. Fluticasone propionate	5. Cyanocobalamin	5. Mometasone furoate monohydrate
6. Fluticasone propionate (2 PSGs)	6. Fluticasone propionate; Salmeterol xinafoate (2 PSGs)	6. Dihydroergotamine mesylate	6. Triamcinolone acetonide
7. Fluticasone propionate; Salmeterol xinafoate	7. Formoterol Fumarate; Mometasone furoate	7. Fentanyl citrate	
8. Formoterol fumarate	8. Ipratropium bromide	8. Ketorolac tromethamine	
9. Glycopyrrolate	9. Levalbuterol sulfate	9. Naloxone hydrochloride	
10. Indacaterol maleate	10. Mometasone furoate	10. Nicotine	
11. Mometasone furoate		11. Olopatadine hydrochloride	
12. Salmeterol xinafoate		12. Oxymetazoline hydrochloride; Tetracaine hydrochloride	
13. Tiotropium bromide		13. Sumatriptan	
14. Umeclidinium bromide		14. Zolmitriptan	



○ 일본

- 미국과 유사하게 in vitro 시험, PK, PD 또는 임상 시험 자료가 종합적으로 요구되며 이를 종합하여 치료학적 동등성을 평가하는 Weight of evidence 접근

※ 전신 노출 농도를 평가하는 PK 시험에서 대조약과의 동등성 또는 비열등성을 평가함, 유럽 및 미국은 일반적 생물학적 동등성 평가(AUC, Cmax 90% 신뢰구간 80 - 125%) 기준을 적용하는 것과 차이

3) 업계 의견

○ 어려운 점

- FDA 품목별 가이드라인에 따라 수행해야 하는 PD 또는 임상 시험이 고비용으로 제네릭 경구용 흡입제 개발에 장애가 됨. ICS는 FEV1의 시험자간 고변동성에도 불구하고 일반적인 동등성 기준(90% 신뢰구간 80 - 125%)를 적용함에 따라 샘플 크기가 매우 커지므로 현실적으로 수행이 어려움, 유일한 FDA ANDA 승인된 품목(Wixela™, 2019.01. 허가) 등록 시험대상자수가 2725명에 달함

○ 요구 사항

- 동등성 기준(90% 신뢰구간 80 - 125%) 적용이 아닌, 임상적으로 적절한 비열등성 마진에 대한 기준 설정 필요
- FEV1 측정을 4주 후 단일 시점 측정이 아닌 0, 1, 2, 3, 4주 등 다회에 걸쳐 측정하여 AUEC를 평가하는 방법
- 시험대상자 간 변동성을 고려하여 나이, 성별, 인종, 질병의 중등도 등 시험대상자 요인을 공변량으로 포함시켜 샘플 크기 산출
- ICS 평가 임상의 평가 변수를 FEV1이 아닌 기도 염증의 surrogate marker로서 sputum eosinophil을 측정, Health Canada에서 관련 가이드라인 제시 (2018.10)
- 적절한 in vitro와 PK 평가가 이루어진다면 PD 또는 임상 시험은 불필요할 수 있으며 이에 대한 규제 조화를 요구

○ FDA 의견

- 흡입용 코르티코스테로이드(ICS) 포함 제제의 FEV1(Forced expiratory volume in one second) 측정 임상은 결과값의 변동이 크므로 샘플 크기가 매우 커짐 (1500명 이상).

- pre-ANDA meeting에서 폐에서의 국소 침착의 동등성을 평가할 수 있는 적절한 대안을 논의할 수 있음을 발표함. 예로서 ▲추가적인 in vitro 시험+PK ▲추가적인 in vitro 시험+PK+modeling & simulation ▲다른 PD endpoint 등이 될 수 있고 대안이 되는 방법에 대한 논리는 과학적으로 타당하게 제시하여야 함.
- 즉, FDA는 과학적으로 타당한 경우 품목별 가이드라인과 동일하지 않더라도 in vitro, PK, modeling&simulation을 통하여 PD 또는 임상 시험 자료의 면제를 논의할 수 있다는 입장.

5. FDA의 의약품 개발 지원을 위한 소통 프로그램

1) 배경

- FDA는 의약품 개발자와의 시기 적절한 상호 소통을 통해 효율적이고 효과적인 의약품 개발을 촉진하고 공공의 건강을 강화하는 미션에 도달한다는 철학을 발표하고 있음. 의약품 개발자와 FDA 허가 승인을 위하여 자료를 제출하는 신청자들을 지원하기 위한 FDA의 대표적인 소통 프로그램은 CDER (Center for Drug Evaluation and Research)의 Small Business and Industry Assistance (SBIA) 프로그램임. 워크샵 및 컨퍼런스 개최, 유튜브 채널을 통한 자료 공유 등 다양한 프로그램이 운영되고 있는데, FDA의 최신 규제 정보를 얻는데 도움이 되며 식약처에서 업체를 지원하기 위한 소통 프로그램 개발 시 참고할 수 있는 자료로서 소개함.

2) 주요 내용

○ 운영

- CDER 산하의 Office of Communications (OCOMM) 하위의 Division of Drug Information (DDI) 하위의 Small Business and Industry Assistance (SBIA)에서 프로그램 운영.

○ 직접 소통 (전화, 이메일)

- DDI/SBIA 직원이 전화, 이메일을 통한 질의 요청 사항에 답변함. 2019년 6,550 건의 이메일, 3,773 건의 전화, 18건의 서신/편지/소셜 미디어 메시지 등 총 10,355 건의 질의 요청 사항을 처리함.

○ 행사 (워크샵, 컨퍼런스, 웨비나)

- SBIA 프로그램에서 주최하는 주제별 워크샵이 지속적으로 개최되며 온·오프라인 참석 가능 (코로나바이러스로 인해 현재는 virtual meeting으로 개최)
- 워크샵 및 컨퍼런스 자료는 행사 완료 후 유튜브 채널을 통해 공유됨. 2017년부터 2020년까지의 자료 이용 가능 (YouTube → FDA → Playlists → CDER Small Business and Industry Assistance).

○ 교육 (CDERLearn)

- 약물 규제와 심사 관련 주제로 웹 기반 교육 제공 (www.fda.gov/cderlearn)
- 제공 중인 코스

- Bringing an Over-the-Counter (OTC) Drug to Market
- Chemistry, Manufacturing, and Controls (CMC) Perspective of the IND
- Electronic Common Technical Document (eCTD)
- Engaging with the FDA During New Drug Development
- Human Drug Establishment Registration and Drug Listing Compliance
- Overview of the Generic Drug User Fee Amendments of 2012 (GDUFA)
- GDUFA Self-Identification (SPL) Submission – Part 1/Part 2

○ 소식 전달 (홈페이지, 전자 뉴스 레터, 이메일)

- (홈페이지) 행사, 뉴스, 소식 전달 (www.fda.gov/cdersbia, www.fda.gov/cdersbialearn)

- (전자 뉴스 레터) 2달에 한번씩 regulatory issue를 담은 전자 뉴스 레터를 오디오 팟캐스트 다운로드 하는 경우 받게 됨 (www.fda.gov/cdersbiachronicles)

- (CDER SBIA 이메일 업데이트) SBIA 사이트에 가입한 경우, 개인 이메일을 통해 새로운 규정, 뉴스, 새로 발간된 가이드스, 개최되는 행사, 새로운 교육 프로그램에 대한 소식을 받게 됨.

- 그림 4. FDA SBIA 프로그램

<p><홈페이지 워크샵 프로그램></p>	<p><YouTube 시청 (2017-)></p>	<p><회원 가입 시 e-mail 소식 ></p>

제 3장 훈련 기관 추진 과제

1. 훈련 기관 수행 프로젝트 (FDA에 IND 승인 신청)

가. 배경

- 훈련 기간 동안 regulatory affairs 팀에 소속되어 FDA에 의약품 임상시험 계획 (IND) 승인을 eCTD format으로 신청하는 프로젝트에 참여함. IND eCTD 신청을 위한 프로젝트 진행 과정을 소개하고 국내 IND 신청 과정과 비교함. 해당 프로젝트는 타이완 회사의 cap-dependent endonuclease (CEP) inhibitor 기전을 갖는 급성 인플루엔자 바이러스 치료제로서 개발 중인 화학 의약품의 1상 임상시험 승인 신청 및 약물상호작용 임상 시험임.
- 미국은 임상시험승인(IND)과 허가 신청(NDAs, BLAs) 단계에서 eCTD format 제출이 의무화되어 있으며, 국내는 유럽과 같이 허가 신청 단계에서만 eCTD format 제출 의무화되어 있음
- 표 22. 미국, 유럽의 eCTD 제출 의무화 현황

신청단계		US	EU
임상시험승인	의무화	Original INDs IND amendments	-
	의무화 아님	Research INDs (Original and amendments)	Clinical Trial Applications (CTAs)
허가 신청-의무화		NDAs, BLAs	Marketing authorisation applications (MAAs)

나. 프로젝트 수행 내용

<프로젝트 준비 단계>

1) ESG (electronic gate way) account set-up

- FDA에 e-mail과 우편으로 letter (Letter of authorization과 Letter of non-repudiation)를 보내어 스폰서에 해당하는 ESG를 등록

2) Pre-assignment IND number 요청

- FDA CDER NexGen Portal (웹)을 통하여 신청 예정인 IND에 대한 pre-assignment IND 번호를 요청하고 받게 됨 (IND number, Serial number로 관리)

3) Kick-off meeting

- 스폰서 회사와 Amarex 간 프로젝트 진행 목적, 방향 및 일정을 합의하고 공유하는 kick-off virtual meeting 진행

4) 자료 교환

- Amarex의 sharefile (웹) 사이트를 통하여 자료를 업로드하고 다운로드하여 자료

공유. 해당 프로젝트 관련자들에게 제한적인 접근 권한이 허용되었으며, 파일은 30일 이후 사이트에서 자동 삭제됨

<IND 자료 작성 단계>

1) eCTD format

- FDA가 제공하는 최신의 “The Comprehensive Table of Contents Headings and Hierarchy (ver 2.3.2)” 에 따라 eCTD format으로 자료 작성, 웹에서 가장 최신 version 검색하여 사용
- 본 프로젝트에서는 주요 작성 파트가 Module 2 Summary와 Module 3 Quality 중 3.2.P Drug Product였음, 3.2.P는 임상시험용 의약품과 위약 (placebo)에 대하여 각각 작성됨

표 23. CTD 구성 (module 2, module 3)

<p>Module 2 Summaries</p> <p><i>2.2 Introduction to summary</i></p> <p><i>2.3 Quality overall summary</i></p> <p><i>2.4 Nonclinical overview</i></p> <p><i>2.5 Clinical overview</i></p> <p><i>2.6 Nonclinical written and tabulated summaries</i></p> <p>2.6.1 Introduction</p> <p>2.6.2 Pharmacology written summary</p> <p>2.6.3 Pharmacology tabulated summary</p> <p>2.6.4 Pharmacokinetic written summary</p> <p>2.6.5 Pharmacokinetic tabulated summary</p> <p>2.6.6 Toxicology written summary</p> <p>2.6.7 Toxicology tabulated summary</p> <p><i>2.7 Clinical summary</i></p> <p>2.7.1 Summary of Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Methods</p> <p>2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology studies</p> <p>2.7.3 Summary of Clinical Efficacy [indication]</p> <p>2.7.4 Summary of Clinical Safety</p> <p>2.7.5 References</p> <p>2.7.6 Synopses of individual studies</p>
<p>Module 3 Quality</p> <p>3.2.P Drug product [name, dosage form, manufacturer]</p> <p>3.2.P.1 Description and composition of the drug product</p> <p>3.2.P.2 Pharmaceutical development</p> <p>3.2.P.3 Manufacture</p> <p>3.2.P.3.1 Manufacturer(s)</p> <p>3.2.P.3.2 Batch Formula</p>

3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls
 3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates
 3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation
3.2.P.4 Control of excipients [name]
 3.2.P.4.1 Specification(s)
 3.2.P.4.2 Analytical Procedures
 3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures
 3.2.P.4.4 Justification of Specifications
 3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin
 3.2.P.4.6 Novel Excipients
3.2.P.5 Control of drug product
 3.2.P.5.1 Specification(s)
 3.2.P.5.2 Analytical Procedures
 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures
 3.2.P.5.4 Batch Analyses
 3.2.P.5.5 Characterization of Impurities
 3.2.P.5.6 Justification of Specification(s)
3.2.P.6 Reference standards or materials
3.2.P.7 Container closure system
3.2.P.8 Stability
 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion
 3.2.P.8.2 Postapproval Stability Protocol and Stability Commitment
 3.2.P.8.3 Stability Data

2) 스폰서에서 제공받은 자료

○ 비임상시험보고서

- Pharmacology, Safety pharmacology
- Pharmacokinetics (method validation 포함)
- Toxicology, geno toxicology

○ Module 3 임상시험용 의약품 및 위약 관련 문서

- 시험 성적서

- 임상 시험약 batch, R&D batch, nonclinical batch
- Reference standard
- 첨가제 : compendial인 경우 시험성적서만 제출하며, noncompendial 첨가제, 새로운 첨가제, 사람 또는 동물 기원 첨가제 포함 시 추가 자료 필요
- Packaging material

- 기준 규격 및 분석 방법에 관한 자료

- Justification of specifications
- Analytical procedure validation 보고서

- Characterization of impurities
- 미생물 한도 시험 수행하지 않은 경우 이에 대한 rational, 보존제 사용 시 관련 자료
- 제조 관련 자료
 - Batch record
 - Process validation 보고서
 - Overage and justification
 - Development report
 - Physicochemical and biological properties에 관한 자료
 - Pre-formulation report
- 안정성 시험 자료
 - Stability protocol
 - Stability data
- 기타
 - 임상시험자자료집, protocol, ICF, 1572 form, reference paper, 제품 소개자료 등

3) ICH 관련 가이드라인

- ICH M4 : The Common Technical Document 가이드라인을 참고하여 작성
 - M4 (R4) Organisation
 - Organisation of the common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use (step 4, June 15, 2016)
 - M4 implementation working group Questions & Answers (R3) (June 10, 2004)
 - M4Q (R1) Quality
 - The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: quality - M4Q(R1), quality overall summary of module 2, module 3:quality (step 4, 12 September 2002)
 - M4Q implementation working group Questions & Answers (R1) (July 17, 2003)
 - M4S (R2) Safety
 - The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: safety - M4S (R2), nonclinical overview and nonclinical summaries of module 2, organization of module 4 (step 4, 20 December 2002)
 - M4S implementation working group Questions & Answers (R4) (11 November 2003)
 - M4E (R2) Efficacy

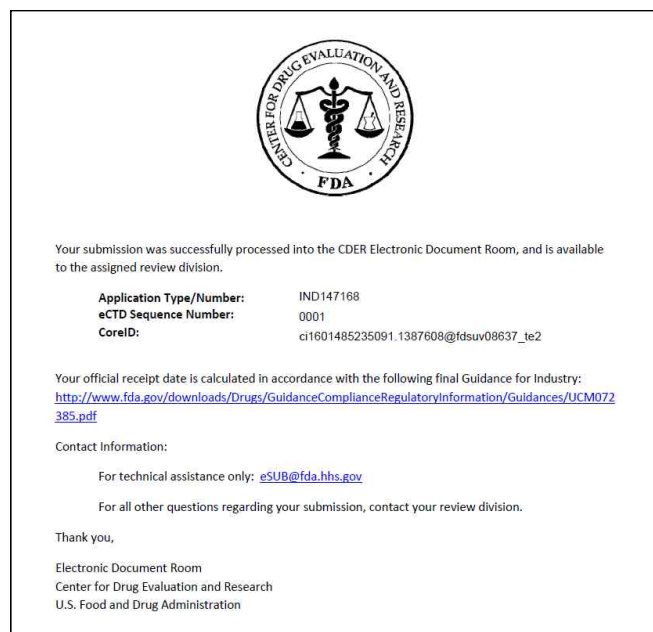
- Revision of M4E guideline of enhancing the format and structure of benefit-risk information in ICH efficacy – M4E(R2) (step 4, 15 June 2016)
- M4E implementation working group Questions & Answers (R4) (June 10, 2004)

4) 작성된 자료 검토

- 초안 작성 → 내부 QC → 스폰서 review → 최종안 작성 → pdf 파일로 processing
- 워드 문서로 작성, tracking 및 comment 기능 사용하여 작성자와 검토자가 상호 검토
- 신청서에 해당하는 1571 form, IND 신청 시 포함되는 3674 form, cover letter w 준비 (Module 1에 포함), 최신의 form을 웹에서 다운로드 받아서 사용
- IND section 간, 문서 내 참조에 대하여 cross-reference 또는 하이퍼링크로 연결시킴, Table of contents, List of tables, List of figures 등 목차도 모두 하이퍼링크로 연결, 프로그램 통해서 하이퍼링크 오류 확인

5) eCTD submission을 위한 pdf processing

- 최종 작성된 각각의 module, 첨부 자료 및 참고 문서 모두를 eCTD submission을 위하여 pdf processing
- 프로그램 (AEGIS)을 통한 오류 확인 및 eCTD 제출 문서로 변환하여 FDA로 eCTD submission, 제출 완료 후 FDA가 receipt 발행
- 그림 5. Receipt of eCTD submission



2. CRO 기관 업무 소개

가. 임상 시험 프로토콜 작성

- 훈련 기관인 Amarex의 임상 시험 프로토콜 작성 과정을 미국 CRO 회사에서 임상 시험 프로토콜 작성하는 예시로서 소개하고자 함.
- 임상 시험 프로토콜 작성에는 project manager, safety and pharmacovigilance department, biometrics department, medical writing department가 관여하고 승인함

1) Draft protocol synopsis

- Medical writer 또는 designee 가 초안 작성
- Literature review, PK/PD/TK data, Non-clinical data, Available clinical data를 검토하여 작성
- 작성된 synopsis는 project manager, safety and pharmacovigilance department, biometrics department, medical writing department가 검토

2) 전체 프로토콜 작성

- Synopsis 기반으로 final word version의 프로토콜 작성
- SOP에 있는 QC 체크리스트에 따라 점검
- Sponsor 검토 후 pdf로 publish 후 project manager, safety and pharmacovigilance department, biometrics department, medical writing department 승인
- 프로토콜 개발 시 참고하는 가이드선스

- ① Guidance for Industry, E6 (R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6 (R1), March 2018
- ② Guidance for Industry, E3 Structure and Content of Clinical Study Reports, ICH E3, July 1996
- ③ Guidance for Industry, E3 Structure and Content of Clinical Study Reports: Questions and Answers (R1), ICH E3, January 2013

○ 프로토콜 작성 경험 인터뷰

- 임상 시험 종류는 sponsor의 약물 개발 프로그램에 따라 진행.
- 개발하는 약물의 종류 (바이오의약품, botanic drug, 합성 의약품 등) 및 대상 질환을 확인 → 이미 개발 경험이 있는 프로토콜이 회사 내에 있는 경우 이를 참조. 그렇지 않은 경우는 clinical trials.gov 사이트에서 FDA에서 승인된 프로

토콜을 검토하여 참고함 → Clinical project manager와 medical writing team에서 sponsor와 상의한 synopsis 작성 → 합의된 synopsis에 따라 구체적인 full protocol로 발전시킴. → Safety 파트와 통계 파트는 각각 clinical team 및 통계 팀과 협조하여 작성함.

- 프로토콜이 개발되면 확보하고 있는 연구자 pool에서 질환에 적합한 연구자에게 프로토콜을 제안하고 임상 시험 연구를 협의함.

나. FDA 미팅

- FDA와의 미팅 과정을 미국 CRO 회사의 예시로서 소개하고자 함.
- Regulatory affairs department에서 담당

1) 관련 규정 및 가이드스

- 21 CFR § 312.47, 21 CFR § 312.82
- Draft Guidance for Industry: Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA Products (FDA CDER, CBER, December 2017)

2) 진행 과정

① FDA Meeting template loaded

- Regulatory and Scientific Analyst (RSA)가 자료 준비
- 중요 주제/문서: Issues to be addressed during the meeting, Historical information about the product, device, indication etc., Clinical development plan and draft protocol, Pre-clinical and clinical information, Chemistry, Manufacturing and Controls (CMC) information, Objectives of the FDA meeting, Participants at FDA expected

② FDA meeting request

- Initial FDA meeting request 가이드스에 따라 항목별로 준비, QC 점검, sponsor 검토 후 FDA에 meeting request 제출
- FDA 담당 division으로 제출

③ FDA meeting package 준비

- FDA는 가이드스에 정해진 날짜 내 요청된 meeting에 대한 답을 주게 되는데, meeting을 하는 것에 동의하면 가능한 날짜를 제시하게 됨. 서면 답변으로 대체하거나 구체적인 설명을 포함하여 meeting을 거절할 수 있음. Type에

따라 initial request 이후 30 - 75 일 사이에 meeting 개최.

- Meeting 날짜 확정 후 FDA는 날짜, FDA 참석자 등을 포함하는 official letter 를 발행.
- FDA가 meeting request를 받아들이면 FDA project manager가 지정한 날짜까지 가이드스에 따라 meeting package 준비. QC 점검, sponsor 검토 후 FDA에 meeting package 제출과 회의에 필요한 수의 자료 출력.
- Meeting에 참석하는 foreign visitor가 있는 경우에는 foreign visitor data request form을 제출해야 함. FDA website에 따르면, 미국 citizen이 아닌 개인을 foreign national로 정의함.
- FDA는 가이드스에 정해진 날짜에 따라 meeting 전 preliminary comments를 제공함, RSA는 meeting에서 좀 더 논의될 질문을 sponsor와 미리 상의하고 이에 대한 정보를 FDA project manager에게 제공함.

④ FDA meeting 참석

⑤ Post-meeting minutes

- 회의 결과인 meeting minutes 준비, QC 점검, sponsor 검토 후 FDA에 minutes 제출
- 공식적인 FDA meeting minutes은 meeting 개최 후 30일 이내에 받게 됨.

○ Type of meeting

- FDA와 sponsors 간의 meetings은 세 개의 type이 존재함. Type A, Type B and Type 3가 이에 해당함.

- 표. 24. Meeting type 및 timelines 요약표

Meeting Type	FDA Response to Request	FDA Receipt of Meeting Package	FDA Preliminary Responses to Requester (if applicable +)	Requester Response to FDA Preliminary Responses (if applicable +)	FDA Scheduled Meeting Date (days from receipt of request)	FDA Meeting Minutes to Requester (if applicable +)
A	14 days	With meeting request	No later than 2 days before meeting	-	Within 30 days	30 days after meeting
B	21 days	No later than 30 days before	No later than 2 days before meeting	-	Within 60 days	30 days after meeting

		meeting				
B (EOP)*	14 days	No later than 50 days before meeting**	No later than 5 days before meeting	No later than 3 days after receipt of preliminary responses	Within 70 days	30 days after meeting
C	21 days	No later than 47 days before meeting***	No later than 5 days before meeting	No later than 3 days after receipt of preliminary responses	Within 75 days	30 days after meeting

†Not applicable to written response only.

* EOP = end of phase

** If the scheduled date of a Type B (EOP) meeting is earlier than 70 days from FDA receipt of the meeting request, the requester's meeting package will be due no sooner than 6 calendar days after FDA response time for issuing the letter granting the meeting.

*** If the scheduled date of a Type C meeting is earlier than 75 days from FDA receipt of the meeting request, the meeting package will be due no sooner than 7 calendar days after FDA response time for issuing the letter granting the meeting. Note that for Type C meetings that are requested as early consultations on the use of a new surrogate endpoint to be used as the primary basis for product approval in a proposed context of use, the meeting package is due at the time of the meeting request.

1) Type A

- 개발 진행 과정의 문제로 즉각적인 논의가 필요한 경우에 해당
- 임상 중단, 논란이 되는 문제 해결이나 FDA의 프로토콜 평가 letter 이후 sponsor가 요청하는 프로토콜 평가 미팅 등이 있음
- Meeting에 대한 written request 후 FDA의 receipt 수령 30일 이내에 개최됨

2) Type B

- Pre-IND meetings (21 CFR 312.82), certain end of Phase 1 meetings (21 CFR 312.82), end of phase 2/pre-phase 3 meeting (21 CFR 312.47), pre-NDA/BLA meetings (21 CFR 312.47)이 해당
- FDA는 일반적으로 잠재적인 한 건의 허가 신청 (NDA, BLA 등) 또는 관련된 제품의 조합에 대해서 여러 Type B meeting 중 1번의 기회를 부여하는 것을 기대하기 때문에, 미팅 요청 시 향후의 개발 과정에서의 needs나 issues를 확장하고 통합하기 위해 노력해야 함.

3) Type C

- 제품 개발과 검토 관련한 FDA와 sponsor 또는 신청자 간 meeting 중 Type A나 Type B에 속하지 않는 meeting이 해당.

○ FDA 미팅 경험 인터뷰

- 훈련 기관에서는 보통 1달에 1 - 2회 정도의 FDA 미팅을 진행함. 미팅에서 논의된 FDA의 recommendation에 대해서 회사는 받아들이거나, 다시 회의를 요청하거나, 거절할 수가 있음. FDA recommendation을 따르지 않고 임상 시험을 진행하는 경우 해당 임상 이후 다음 단계의 임상에서 해당 이슈가 다시 문제가 되어 임상이 중단될 가능성이 있음. 따라서, 미팅에서 나온 FDA recommendation이나 이슈는 FDA와 협의를 마치고 다음 단계로 진행하는 것이 바람직함.

3. 세미나 참석 현황

- 훈련 기간 중 FDA 주최 워크샵 등 총 5건의 온·오프라인 워크샵에 참석함

표 25. 세미나 참석 목록

제목	날짜	주최	주요내용	비고
5th KAPAL Annual Conference	'19.11.7-8	한미생명과학인 협회 (KAPAL)	한미생명과학인협회 연례회의, 식약처 FDA, 한미 연구자, 제약회사, 벤처회사 참석	-
2019 CDER Prescription Drug Labeling Conference ¹⁷⁾	'19.12.4-5	FDA	CDER 주체 라벨링 가이드선 교육	-
4th International Workshop on Global Bioequivalence Harmonization Initiative (GBHI) ¹⁸⁾	'19.12.12-13	FDA, AAPS, EUFEPS 공동 주최	생물학적동등성 관련 규제조화를 주제로 한 국제 워크샵	-
CDER SBIA Webinar: Updates on FDA's Drug-Drug Interaction Final Guidances	'20.4.24	FDA	CDER 주체 약물 상호작용 연구에 대한 최신의 가이드선 (in vitro 및 임상 연구) 소개	온라인 참여
Regulatory Education for Industry (REdI) Annual Conference	'20.8.25-28	FDA	CDER와 CDRH 주체로 연례회의, 의약품 분야는 CDER 조직 변화, RWE, 시판 후 CMC 변경 등의 주제 포함	온라인 참여

17) 참고문헌 29)

18) 참고문헌 25) (비밀번호 :GBHI19)

결론

1. 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.

○ 미국의 소아 의약품 개발 촉진 제도인 PREA와 BPCA는 상호 보완적으로 소아 연구를 촉진하는 기능 수행. 새로 개발되는 약물은 PREA 의무에 따라 소아 연구 수행하고 특허가 지난 오래된 약물, 성인 적응증과 다른 소아 연구는 BPCA에 따라 자발적 연구 수행하고 인센티브 받음. PREA, BPCA의 상세 내용을 조사하였고 소아 대상 새로운 암 치료제 개발을 촉진하기 위해 2020년 새로이 시행된 RACE 제도를 소개하였음.

- 미국의 소아 연구 의무화 법령인 PREA는 새로운 신청 (주성분, 적응증, 제형, 용법·용량, 투여경로 등)의 경우 소아 연구를 무적으로 수행해야 하지만, 이에 대한 별도의 인센티브는 없음.
- BPCA는 주로 소아 연구 의무화 이전 허가되어 시판되는 의약품 또는 성인 적응증과 다른 소아 특이적 질환 치료제 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 미국은 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 포함 여부) 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 소아 연구 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 도입 시 의약품의 빠른 시장 접근을 위해서는 이

와 같은 연기 기준의 적용이 필요함.

- BPCA, PREA 법령에서는 FDA가 소아 연구 결과 정보를 대중에게 공개하여 활용할 수 있는 방안을 증가시키도록 규정하고 있음. 소아 연구 디자인 및 결과, 법령 이행 과정 및 소아 연구 수행 과정에서 생성되는 각종 정보가 최대한 공유되고 활용될 수 있도록 정보를 공개하도록 함.
- 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 공개 등 소아 의약품 사용에 도움이 되는 정보의 공개 의무가 법령에 규정되어 있음.
- 이와 같은 소아 연구 정보 공유·공개는 소아 의약품 사용 시 직접 활용될 수 있을 뿐 아니라 소아 의약품 개발자의 시행착오 및 불필요한 연구를 최소화하고 수행된 소아 연구 결과를 활용할 수 있기 때문에 국내 의무화 법령 도입 시 함께 추진되어야 하는 내용으로 판단됨.

○ PREA 시행 이후 새로 개발된 의약품은 소아 대상 연구 의무가 부과되지만, 이전 개발된 의약품이나 소아 특이적 질환 연구 등은 PREA 공백 영역이 존재함. 이에 대하여 미국은 BPCA 법령을 적용하여 소아 연구 우선 순위를 정하고 국가가 지원하는 공적 연구를 수행중. 특히, FDA가 WR 발행하였으나 회사가 수행을 거절한 경우 국가가 NIH 통한 연구 지원을 수행함. NIH와 FDA가 협조하여 BPCA 법령 하에 수행 중인 미국의 공적 연구 지원 활동을 소개하고 연구 결과에 따라 FDA 라벨이 변경된 사례를 조사하여 국내 라벨 과도 비교하였음.

- 새로운 의약품 개발 시 소아 연구 의무를 부과하는 PREA의 경우 특허가 만료된 오래된 약물이나 회사가 연구를 적절히 연구를 수행하지 않는 경우 공백이 발생하며 이에 따라 공적 영역의 지원이 필요함.
- 미국은 BPCA 법령 하에서 국가 연구 기관인 NIH를 통한 연구 프로그램을 운영하고 있었음. 주요한 역할로 소아 연구가 필요한 우선순위를 정하고 소아 임상 연구를 재정적으로 지원하고 있었음.
- 공적 연구 프로그램을 운영하고 우선순위에 따른 체계적인 지원을 수행하는 것은 합리적인 대안으로 판단됨.
- NICHD는 우선 순위 선정 과정에서 전문가 위원회의 자문을 수행하고 자문회의 결과는 홈페이지를 통해 공개함, 우선 순위 목록은 1~2년 단위로 지속적으로 업데이트하여 발표하고 있었음.

- 국가가 재정적으로 임상 시험을 지원하는 경우 소아 라벨링 변경 시 제조사에게 돌아가는 경제적 이익을 고려할 때 과정의 공정성 확보가 중요한 부분으로 판단됨.
 - 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.
 - 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.
- 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, 소아 특이적 제형 개발 등에 대하여 미국과 유럽의 제도에서 규정하고 있는 내용을 각각 조사하고 차이점과 유사점을 비교하였음.
- 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.
 - 미국의 제도는 PREA와 BPCA로 분리되어 인센티브가 BPCA에 따른 자발적 연구에만 한정되어 부여되는 점은 소아 연구를 수행한 회사 입장에서는 이점이 있을 수 있으나, BPCA의 중요한 기능은 PREA 법령으로 포괄할 수 없는 영역에서의 소아 연구를 촉진하는 기능에 해당하는 것으로 생각됨. 또한 공적 영역에서의 소아 연구 지원은 BPCA 법령하에서 수행되고 있음을 확인함.
 - 면제 및 연기 기준의 합리적 적용은 소아 연구 의무화 제도 도입 시 회사의 순응도를 증가시키고 제도가 의약품 개발의 장애로 작용하지 않도록 정착시키기 위해 중요한 요소로 고려되어야 함.
 - 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.
 - 미국과 유럽 모두 연기의 기준에 따라 성인 허가 이후 합의된 시점까지 소아 연구를 연기할 수 있음. 즉, 소아 연구 의무 이행으로 인하여 의약품의 시판

을 지연시키지는 않고 있음. 국내 소아 연구 의무화 도입의 경우에도 의약품의 빠른 시장 접근을 위해 이와 같은 연기 기준의 적용이 필요함.

- 미국의 소아용 의약품 개발 촉진 제도인 PREA, BPCA는 2000년대 초반부터 오랜 기간 시행된 제도로서 FDA 홈페이지에 게재된 각종 현황을 조사하여 오랜 제도 시행의 결과물을 확인하였음. 또한 FDA의 소아 연구 관련 가이드언스의 종류 및 소아 연구 업무를 담당하고 있는 담당 부서를 소개함.
 - 소아 연구에 의한 라벨링 변경 현황을 공개한 Pediatric labeling information database에서 ① 유효성을 입증하지 못한 임상연구 ② 경고항 삼입 ③ 소아 환자에서 안전성 정보 추가 사례는 국내 라벨과 비교하여 사용상의 주의사항 항목에 반영이 필요함.
 - PREA에 따른 소아 연구가 의무 사항이므로 라벨링 변경 현황, 심사 현황 등에서 PREA에 따른 연구가 가장 높은 비율을 차지하고 있음이 확인됨. PREA와 BPCA가 동시에 적용된 품목도 존재하며, 자발적 연구에 해당하는 BPCA에 따른 소아 연구도 지속적으로 이행되고 있음이 확인됨.
 - 소아 의무화 법령 시행과 함께 FDA에는 새로운 조직으로 OPT가 만들어져 소아 이슈와 관련된 모든 FDA의 활동을 조정하고 지원하는 역할을 수행함. OPT 내에는 소아 전문가와 임상 연구의 윤리적 이슈에 대한 전문가를 포함하도록 법령으로 규정하였음. 또한, PREA와 BPCA에 따른 소아 연구 이행 절차를 지원하고 관련 가이드언스를 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 고려되어야 함.
- 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 가이드언스 및 유럽의 EMA 발간 자료를 통하여 상세히 조사함.
 - FDA는 소아 연구 의무화를 추진한 초기 시점 (1992년)부터 소아 연구에 extrapolation 개념을 도입하였고 현 PREA 법령에도 extrapolation 적용이 명

- 시되어 있음. 실제 BPCA에 따른 소아 연구 현황 통계에서도 외삽법을 광범위하게 적용하고 있음이 확인됨. 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.
 - 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 새로 생성한 자료들을 통합하여 증명하는 방식의 컨셉을 제시하고 있다는 점이 차이점으로 생각됨.
 - FDA가 최근 (2019년) 신생아에 대한 가이드언스를 별도로 발표한 것은 신생아는 extrapolation이 적용이 어려운 경우에 해당하며, 또한 소아 연구 의무화를 회귀질환, 신생아 등 연구가 어려운 소아군까지 강화해나가는 경향으로 판단됨.
 - 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 정리가 필요하며, 의무화 이전이라도 공통된 심사 기준의 정리는 필요하다고 생각됨.
 - 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 발표한 가이드언스임.
 - 외삽법 적용의 전제 중 성인과 소아의 유사한 질병의 진행 양상은 이론적 교

과서적으로 입증 가능하나, 치료에 대한 질병의 유사한 반응 및 노출-반응 관계의 유사성은 해당 적응증 소아 환자에서의 약물 사용 경험이 있어야 함.

- 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 적극적인 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 심사자 모두에게 도움이 될 수 있다고 생각됨.
- 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.
- 국내 소아 연구 의무화 제도 도입 시 외삽법, 대체 유효성 평가 변수 사용이 가능한 경우를 명확히 하고 적용시킬 필요가 있다고 생각함.

○ FDA가 중점적으로 추진하고 있는 사업으로, real world evidence (RWE)가 허가를 뒷받침하는 자료로서 활용될 수 있도록 평가하는 프로그램 개발이 있음. 소아 의약품 개발 임상 연구 영역에서 고전적인 잘 통제된 임상시험을 대체할 수 있는 수단으로 활용될 수 있으므로 해당 프로그램 개발과 관련된 발간 자료를 조사하였음.

- RWE program은 21st Century Cures Act에 따라 FDA가 가장 우선순위를 두고 추진중인 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 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 허가 사항 외 의약품 사용이 불가피한 영역에 RWE가 활용된다면 해당 질환 환자

들의 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 됨.
- FDA가 RWE 활용과 관련하여 선도적으로 생성하는 방법론에 대한 결과물이나 가이드스 등은 국내에서 검토하고 공유할 수 있는 부분이지만, 의료기관에서 생성된 자료들과 연계하여 규제기관에서 시스템을 구축하는 부분은 국내 의료 환경에서 필요성 및 가능성을 검토하여 별도로 추진해 나가야 하는 부분에 해당함.

2. 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 소개함.

○ FDA의 21st Century Cures Act 이행 계획

- 의약품을 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 있으므로 업계에서도 환영할 수 있는 정책으로 판단됨.
- 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 일반적인 batch 생산의 단점이 법령에 명시되어 있어서 FDA가 추구하는 생산 단계의 발전은 연속 공정, 지속 생산으로 방향 지어져 있음이 확인됨. 국내 제약 회사도 연속 공정에 대한 관심이 높고 식약처에서 연속 공정을 적극 검토하라는 외부 요구가 많으므로 규제 의사 결정을 위한 식약처의 준비가 필요함. 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 간 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 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 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.

○ FDA의 코로나바이러스 치료제 신속 개발 지원 프로그램 (CTAP)

- 코로나바이러스 대유행 상황에서는 치료제 개발을 촉진할 수 있는 FDA의 적극적 역할이 요구됨. FDA는 코로나바이러스 치료제 개발을 지원하는 프로그램

램으로 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.

- FDA는 코로나바이러스 대유행으로 진단기기, ventilator, 치료제 등 관련 의료 제품을 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 응급 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 제도로서, 코로나바이러스 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 개발뿐만 아니라 의약품 개발 과정에서 규제 기관이 의약품 개발을 촉진하고 도움을 줄 수 있는 pre-IND meeting 제도 도입을 국내에서도 고려할 수 있다고 생각함.

○ FDA 라벨링 적응증 내 ‘limitations of use’ 항 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 있음.
- 가이드라인에 ‘LOU’가 기재되는 경우를 개념적으로 기술하고 있지만 명확하고 구체적으로 제시되지는 않으며, 개별 환자의 적절한 처방을 위해 처방자에게 주어져야 하는 정보인지 여부를 FDA가 라벨링 심사 과정에서 사안별로 판단하게 됨.
- 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 의료 현장에서 허가사항 외로 사용되는 의약품의 안전관리방안이 될 수 있을 것으로 생각됨.
- 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 전달됨. 의약품 허가사항에 대한 검토는 허가 심사 과정에서 별도의 조직에서 집중적으로 세밀하게 이루어져야 하며 이를 위한 별도의 전문 심사 조직이 국내에도 필요하다고 생각됨.

○ 경구용흡입제의 치료학적 동등성 평가에 대한 주요국 규제 비교

- 경구용 흡입제 허가 시 치료학적 동등성 입증을 위해 수행되는 in vitro 및 임상 시험에 대한 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 있었음.
 - FDA는 pre-ANDA meeting에서 대안적 접근법을 업계가 제시하는 경우 논의 하겠으며 현재 품목별 가이드라인에서 요구되는 시험에 한정하여 심사하지 않겠다는 입장을 발표함.
 - 과학적으로 타당한 대안법들이 향후 FDA 심사에 활용될 가능성이 있다고 생각되며, 추후 품목별 가이드라인 변화와 신규 허가 제품에 대한 FDA 허가 보고서 모니터링이 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.
- 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)를 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 식약처

에서 업체를 지원하기 위한 소통 프로그램 개발 시 참고할 수 있는 자료임.

3. 훈련 기관 추진 과제

- 마지막으로, 훈련 기관인 미국 CRO 회사에서 1년 간 업무를 수행한 경험을 공유하고자 소개하였고, 직접 수행한 업무는 아니지만 CRO 회사의 주요 업무로서 임상 시험 프로토콜 작성과 FDA 미팅 업무에 대하여 소개하였음.
- 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 진행된다면 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 어려웠음.

4. 제안사항

4.1. 소아 의약품 개발 촉진법 도입 방안

- 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 의약품에 대한 국가의 직접 간접적인 지원 정책으로 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 동시에 추진해야 함. 넷째는 불필요하거나 불가능한 소아 연구를 최소화하기 위한 외삽법 적용 및 적절한 대체 유효성 평가 변수의 사용이 필요함. 이에 대한 적용 범위나 기준을 명확히 하여 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.

4.2. 세부 제안 사항

- 본 훈련 과제를 통해 도출된 제안 사항을 표에서 정리함.
- 표. 26. 훈련 과제를 통한 제안 사항

주제	제안 사항
소아 연구 의무화 법령의 포함 요소	<ul style="list-style-type: none"> · ① 의무화 적용 범위 ② 소아 연구 계획 항목 ③ 소아 연구 계획 제출 시기 ④ 연기 및 면제의 기준 ⑤ 소아 제형의 개발 ⑥ 인센티브 등의 요소가 포함되어야 함 · 신생아, 중증 질환, 희귀 질환 포함 여부 등 의무화 적용 범위와 관련하여 제도 안정화 단계에 들어서서 적용 범위를 확장해 나가는 미국과 같은 단계적인 접근이 적절함. · 미국과 유럽 모두 소아 연구 연기의 기준에 ‘소아 연구 완료 전 성인에서의 허가를 위한 준비가 완료된 경우’가 포함되어 있어서, 성인 허가 이후 합의된 시점까지 소아 연구를 연기하여 수행할 수 있음. 국내 소아 연구 의무화 도입의 경우에도 의약품의 시장 접근을 지연시키지 않기 위해서는 이와 같은 연기 기준의 적용이 필요함. · 미국의 경우 면제 기준에 희귀 질환이나 합리적인 노력 이후에도 소아 제형 개발이 어려운 경우 등 실현 가능성에 따른 면제 기준을 포함하고 있음. 국내 소아 연구 의무화 제도 마련 시에는 도입 단계라는 점을 고려할 때 미국과 같은 실현 가능성에 대한 면제 기준 포함을 제안함.
공적 영역에서 수행된 소아 연구 결과	<ul style="list-style-type: none"> · 소아 연구 의무화 시행 시 포함되지 않는 기존에 허가된 특허가 지난 오래된 약물에 대한 별도의 정책이 필요함. 연구가 필요한 의약품에 대한

	<p>우선 순위를 선정하고 지원하는 NIH 프로그램을 참고할 수 있는 사례로서 제안함.</p> <ul style="list-style-type: none"> NIH가 지원하여 수행한 소아 연구 중 FDA 라벨이 변경된 제품을 국내 라벨과 비교한 결과, 대부분은 국내 라벨에 반영되어 있지 않았음. Pediatric labeling information database에서 ① 유효성을 입증하지 못한 실패한 임상 연구 정보 ② 경고항 삽입 ③ 소아 환자에서 안전성 정보 추가 사례는 국내 라벨과 비교하여 사용상의 주의사항 항목에 반영이 필요함.
정보 공개	<ul style="list-style-type: none"> 국내 의무화 법령 도입 시 정보 공개 의무화가 함께 추진되어야 함. 필요한 정보 공개 내용으로 소아 연구 정보가 긍정이든 부정이든 라벨링 반영 의무화, 인센티브 부여 현황 공개, 소아군에서 효과적이지 않거나 안전하지 않을 수 있다는 사유로 소아 연구 면제 시 해당 내용 공개, 의무화 법령에 따른 소아 연구 결과 검토서 공개, 소아 제형의 어려움으로 면제 시 해당 내용 공개 등의 고려될 수 있음.
조직	<ul style="list-style-type: none"> 법령에 따라 이행되는 소아 연구를 지원하고 심사할 수 있는 식약처 내의 별도 조직과 소아 전문 인력 지원이 필수적임. FDA와 같이 소아 연구와 관련하여 외부 전문가 자문기구의 도입도 고려되어야 함.
외삽법	<ul style="list-style-type: none"> 국내에서도 소아 의약품 허가를 신청한 경우, FDA의 기본적인 컨셉과 유사하게 외삽 개념을 적용하고 있으나 case by case로 심사하고 있으므로, 체계화된 가이드스나 공통된 심사기준 정리가 필요함. 소아 연구 의무화 추진시 extrapolation 개념의 공식적인 도입이 필요함. FDA에서 발표한 부분발작 치료제의 외삽법 적용 가이드스와 같이, 식약처에서도 기존 허가 승인된 자료를 통합하여 이후의 의약품 개발 및 검토에 도움이 될 수 있는 새로운 결론을 도출할 수 있다면 의약품 개발자와 심사자에게 모두에게 도움이 될 수 있다고 생각됨. 국내 소아 연구 의무화 제도 도입 시 외삽법, 대체 유효성 평가 변수 사용이 가능한 경우를 명확히 공개하고 적용시킬 필요가 있음.
RWE	<ul style="list-style-type: none"> FDA가 RWE 활용과 관련하여 선도적으로 생성하는 방법론에 대한 결과물이나 가이드스 등은 국내에서 검토해야 할 필요가 있음. 의료기관에서 생성된 자료들과 연계하여 규제기관에서 시스템을 구축하는 부분은 국내 의료 환경에서 필요성 및 가능성을 검토하여 별도로 추진해 나가야 하는 부분에 해당함. 국내에서도 전세계적으로 활발히 연구되고 도입되고 있는 RWE의 허가 자료로서 활용에 대하여 관심과 노력을 기울여야 한다고 생각됨.
라벨링	<ul style="list-style-type: none"> 국내 허가사항 효능효과 항에 limitations of use (LOU) 항목을 신설하여 기재한다면, 의료현장에서 허가사항 외로 사용되는 의약품의 안전하고 효과적인 사용에 도움이 될 수 있을 것으로 생각됨. 의약품 허가사항에 대한 검토는 허가 심사 과정에서 별도의 조직에서 집중적으로 세밀하게 이루어져야 하며 이를 위한 별도의 전문 심사 조직이 국내에도 필요하다고 생각됨.
IND 제출	<ul style="list-style-type: none"> 국내에서도 IND e-CTD 의무화가 바람직하다고 판단됨. 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.

참고문헌

- 1) Dobromir P et al., Pediatric Medicine Development: An Overview and Comparison of Regulatory Processes in the European Union and United States. *Ther Innov Regul Sci.* 2017 51(3): 360-371
- 2) Lionetti G et al., Using Registries to Identify Adverse Events in Rheumatic Diseases. *Pediatrics.* 2013, 132 (5): e1384-e1394
- 2) FDA [internet]. Coronavirus Treatment Acceleration Program (CTAP)
(<https://www.fda.gov/drugs/coronavirus-covid-19-drugs/coronavirus-treatment-acceleration-program-ctap>)
- 3) FDA [internet]. Drug Development Inquiries for Drugs to Address the COVID-19 Public Health Emergency
(<https://www.fda.gov/drugs/coronavirus-covid-19-drugs/drug-development-inquiries-drugs-address-covid-19-public-health-emergency>)
- 4) FDA [internet]. Emergency Use Authorization
(<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#coviddrugs>)
- 5) FDA [internet]. New Pediatric Labeling Information Database
(<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdnavigation.cfm?sd=labelingdatabase>)
- 6) Framework for FDA's Real-World Evidence Program (*December 2018, FDA*)
- 7) Guidance document: Data requirements for safety and effectiveness of subsequent entry inhaled corticosteroid products used for the treatment of asthma (Health Canada, date adopted: 2018/10/16)
- 8) Guidance for Industry: Drugs for Treatment of Partial Onset Seizures: Full

Extrapolation of Efficacy from Adults to Pediatric Patients 2 Years of Age and Older (*September 2019, FDA CDER*)

- 9) Guidance for Industry : FDARA Implementation Guidance for Pediatric Studies of Molecularly Targeted Oncology Drugs: Amendments to Sec. 505B of the FD&C Act (*Draft Guidance, FDA OCE, CDER, CBER, December, 2019*)
- 10) Guidance for Industry: General Clinical Pharmacology Considerations for Neonatal Studies for Drugs and Biological Products (*Draft guidance, July 2019, FDA CDER, CBER*)
- 11) Guidance for Industry: General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products (*Draft guidance, December 2014, FDA CDER*)
- 12) Guidance for Industry : How to Comply with the Pediatric Research Equity Act (*Draft Guidance, FDA CDER, CBER, September, 2005*)
- 13) Guidance for Industry: Indications and Usage Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products (FDA CDER/CBER, Draft guidance, July 2018)
- 14) Guidance for Industry : Pediatric Study Plans for Oncology Drugs: Transitional Information Until Full Implementation of FDARA Section 504 Questions and Answers (*Draft Guidance, FDA OCE, CDER, CBER, January, 2020*)
- 15) Guidance for Industry : Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics (*Draft Guidance, FDA CDER, CBER, May, 2019*)
- 16) Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled

products (OIP)(CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1)

- 17) Institute of Medicine of the National Academies, Safe and Effective Medicines for Children: Pediatric Studies Conducted Under the Best Pharmaceuticals for Children Act and the Pediatric Research Equity Act., National Academies Press., 2012.
- 18) NIH [internet]. Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) Priority List of Needs in Pediatric Therapeutics for 2018 to 2019 (<https://www.nichd.nih.gov/research/supported/bpca/prioritizing-pediatric-therapies>)
- 19) Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics (*Final, 17 October 2018, EMA/189724/2018*)
- 20) State of Paediatric Medicines in the EU, 10 years of the EU Paediatric Regulation, Report from the Commission to the European Parliament and the Council, 2017
- 21) Submission to Congress: Food & Drug Administration Work Plan and Proposed Funding Allocations of FDA Innovation Account
- 22) Webinar: Framework for FDA' s Real-World Evidence Program, Mar 15, 2019 - 발표자료
- 23) Zhaoxia Ren and Anne Zajicek, Review of the Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act - what can the obstetric community learn from the pediatric experience? *Semin Perinatol.* 2015; 39(7): 530-531
- 24) 폐흡입제 동등성 입증 가이드라인(식품의약품안전처, 민원인 안내서, 2015.10)

- 25) “4th International Workshop on Global Bioequivalence Harmonization Initiative (GBHI)” 발표자료

- 26) 21st Century Cures Act

- 27) 21 USC 355a (Pediatric studies of drugs), Title 21-FOOD AND DRUGS, CHAPTER 9-FEDERAL FOOD, DRUG, AND COSMETIC ACT

- 28) 21 USC 355c (Research into pediatric uses for drugs and biological products), Title 21-FOOD AND DRUGS, CHAPTER 9-FEDERAL FOOD, DRUG, AND COSMETIC ACT

- 29) “2019 CDER Prescription drug labeling conference” 발표자료