

국제약품규제조화위원회(ICH)

ICH 조화지침

소아외삽

E11A

초안 버전

년 월 일 승인됨

현재 공개 협의 중

*ICH 프로세스의 단계에서는 적절한 ICH 전문가 실무 그룹에서 합의한 합의 초안 텍스트 또는 지침을
ICH 총회에서 국가 또는 지역 절차에 따라 내부 및 외부 협의를 위해 ICH 지역의 규제 당국에 전달한다*

E11A 문서이력

코드	이력	날짜
E11A	2 단계에 따른 ICH 총회 구성원의 승인 및 공개 협의 발표	년 월 일

법적 고지 본 문서는 저작권에 의해 보호되며 문서에 대한 ICH 의 저작권이 항상 인정되는 경우 ICH 로고를 제외하고 공용 라이선스에 따라 사용 복제 다른 저작물에 통합 각색 수정 번역 또는 배포될 수 있습니다. 문서의 각색 수정 또는 번역의 경우, 원본 문서에 대한 변경 사항 또는 원본 문서를 기반으로 한 변경 사항에 대해 명확한 라벨 부착 구분 또는 식별을 위한 합리적인 단계를 수행해야 합니다. 원본 문서의 각색 수정 또는 번역이 ICH 에 의해 승인 또는 후원된다는 인상을 주지 않아야 합니다.

본 문서는 어떠한 종류의 보증 없이" 있는 그대로" 제공됩니다. 어떠한 경우에도 ICH 또는 원본 문서의 작성자는 문서의 사용으로 인해 발생하는 모든 청구, 손상 또는 기타 책임에 대해 책임을 지지 않습니다.

위에서 언급한 권한은 제3 자가 제공한 콘텐츠에는 적용되지 않습니다. 따라서 저작권이 제3 자에게 귀속되는 문서의 경우, 이 저작권자로부터 복제 허가를 받아야 합니다.

ICH 조화지침

소아외삽

E11A

ICH 합의지침

목차

1	1. 서론.....	6
2	1.1 지침의 목적.....	6
3	1.2 배경.....	6
4	1.3 범위.....	7
5	1.4 일반 개념.....	8
6	2. 소아 외삽 프레임워크.....	10
7	3. 소아 외삽 개념.....	11
8	3.1 질병 유사성.....	12
9	3.1.1 질병 유사성 평가 시 고려 요인.....	13
10	3.2 약물(약리학) 유사성.....	15
11	3.3 요법 반응의 유사성.....	16

12	3.3.1	요법 반응의 유사성 평가에서의 고려 요인.....	17
13	3.4	기존 데이터의 출처 및 유형.....	18
14	3.5	외삽 개념에서의 안전성 고려사항.....	22
15	3.5.1	안전성 외삽.....	22
16	3.5.2	추가 안전성 고려사항.....	24
17	3.6	소아 외삽 개념의 증거 통합 및 개발.....	25
18	3.7	소아 외삽 개념의 제시.....	28
19	4.	소아 외삽 계획.....	28
20	4.1	용량 선정.....	29
21	4.1.1	언제 용량 범위 데이터를 수집해야 하는가?.....	30
22	4.1.2	생체표지자의 사용.....	31
23	4.1.3	용량 선정을 위한 시나리오.....	31
24	4.1.4	기타 고려사항.....	37
25	4.2	모델 정보 접근법.....	37
26	4.3	유효성 시험.....	39
27	4.3.1	단일군 유효성 시험.....	39

28	4.3.2	외부 대조 시험.....	40
29	4.3.3	동시 대조 유효성 시험.....	40
30	4.3.4	외부 데이터의 통합.....	41
31	4.3.5	기준 데이터 사용의 영향 정량화.....	42
32	4.3.6	소아 임상시험의 제시 및 정당화.....	44
33	4.3.7	분석, 보고 및 해석.....	44
34	5.	소아 외삽 계획에 대한 추가 고려사항.....	47
35	5.1	안전성 계획.....	47
36	5.2	성인 임상시험에 청소년 포함.....	48

1. 서론

1.1 지침의 목적

본 지침의 목적은 소아용 의약품의 개발 및 허가를 지원하기 위한 소아 외삽 사용에 대한 권고안을 제공하고 소아 외삽법을 사용하는 국제 조화를 촉진하는 것이다. 소아 외삽에 대한 접근법의 조화는 지역 간의 상당한 차이 가능성을 감소시켜야 한다. 중요한 것은 조화를 통해 또한 소아 인구가 불필요한 임상시험에 노출되는 것을 줄이고 전 세계적으로 소아용 의품을 보다 적시에 이용할 수 있도록 촉진해야 한다는 것이다.

1.2 배경

소아 외삽을 논의하는 지역 지침은 이전에 다양한 규제 기관에서 발행했다. 소아 외삽의 정의는 ICH E 11(R1) 지침에서 "질병의 경과와 의약품에 대한 예상 반응이 소아 목표 모집단과 기준 성인 또는 기타 소아 모집단에서 충분히 유사하다고 가정할 수 있을 때 소아 모집단에서 효과적이고 안전한 약물 사용을 뒷받침하는 증거를 제공하는 접근방식"으로 되어 있다. 소아 외삽은 두 모집단의 관련 질병 유사성 및 치료에 대한 반응에 대한 평가를 기반으로 기준 모집단에 대해 알려진 것(예: 유효성, 안전성 및/또는 투여량)을 목표 모집단으로 확장할 수 있다.

¹본 문서의 목적상 "질병"은 "질병"과 "상태"를 모두 포함한다.

역사적으로 안전성의 외삽은 일반적으로 허용되지 않는 것으로 간주되었다. 그러나 안전성과 관련하여 기준 모집단과 목표 모집단 간의 유사성과 차이점에 대한 이해는 발전했다. ICH E11(R1) 지침에 기술된 바와 같이, 목표 모집단에서 수집해야 하는 데이터의 범위와 정도를 정의하기 위해 기준 모집단에서 생성된 데이터를 사용하는 원칙은 안전성 데이터 생성에도 적용할 수 있다(3.5 항 참조).

본 지침은 소아용 의약품 개발을 최적화하는 데 있어 소아 외삽 사용을 위한 보다 포괄적인 프레임워크를 제공하기 위해 ICH E11(R1)을 보완하고 확장하기 위한 것이다. 본 지침은 의약품 개발기관과 규제기관에게 소아 외삽을 적용할 수 있는 정도와 소아 인구에서 의약품의 안전하고 효과적인 사용을 지원하는 지식의 격차를 해소하기 위해 수집해야 하는 정보에 대해 도움이 되는 로드맵을 제공한다.

1.3 범위

본 지침은 기존의 이용 가능한 정보를 이해하기 위한 반복 프로세스, 개발 통지에 필요한 정보의 격차 및 소아용 의약품 개발을 위한 외삽을 지원하기 위해 필요할 때 추가 정보를 생성하는 방법을 포함하는 소아용 의약품 개발을 지원하기 위한 도구로서 외삽을 사용하는 프레임워크를 제공한다. 본 지침은 기준 모집단과 소아 목표 모집단 간의 질병 유사성 및 요법 반응의 결정에 영향을 미치는 요인을 평가하는 접근법을 권장한다. 또한, 어떻게 질병의 특성, 약물 약리학 및 요법 반응이 이러한 결정에 영향을 미칠 수 있는지에 대해서도 논의한다.

69 본 지침은 어떻게 통계 및 기타 정량적 도구(예 모델링 및 시뮬레이션)를 사용하여 지식 격차를 메울 수 있는지
70 논의한다. 본 지침은 데이터의 외삽이 소아용 의약품 개발에 중요한 역할을 할 수 있는 모든 상황을 다나열하기 위한
71 것이 아니라 소아 인구에서 의약품의 안전성과 유효성을 지원하기 위해 소아 외삽을 실질적으로 적용할 수 있는 방법을
72 설명한다. 본 지침에서는 다른 유형의 "외삽"은 논의하지 않는다. 예를 들어, 의약품 등록 기준으로 한 지역의 오래
73 임상 데이터를 다른 지역 인구에 대한 외삽을 위해 활용하는 "가교 연구"의 개념에 대해서는 ICH E5 지침을 참조해야
74 한다. 지침 내에서 언급되거나 설명되는 몇 가지 정량적 전략은 있지만, 하나의 포괄적인 지침 가이드는 아니다.
75 임상시험 개발에 사용되는 정량적 접근법의 역할에 관한 몇 가지 기본적인 이해가 예상된다.

76

77 1.4 일반 개념

78 소아 외삽의 사용은 아동의 의약품 사용에 대한 과학적 이해를 증진시키기 위해 필요할 때만 아동이 임상시험에
79 참여하도록 보장한다. ICH E11(R1)에 따라 아동을 임상시험용 의약품에 노출시키는 위험을 정당화하기 위해서는
80 충분한 임상적 유익성 전망이 요구된다. 규제 당국이 성인 주도 약물 개발의 일부로 소아 시험을 요구하는 경우, 이의
81 근거로 기준 질병과 목표(이 경우 소아) 질병 간에 어느 정도의 유사성이 있다는 것을 암묵적으로 가정할 수 있다.
82 따라서, 성인 상태와 관련된 질병에 대한 소아 프로그램에 어느 정도의 소아 외삽을 통합하는 것이 적절할 수 있다.

83

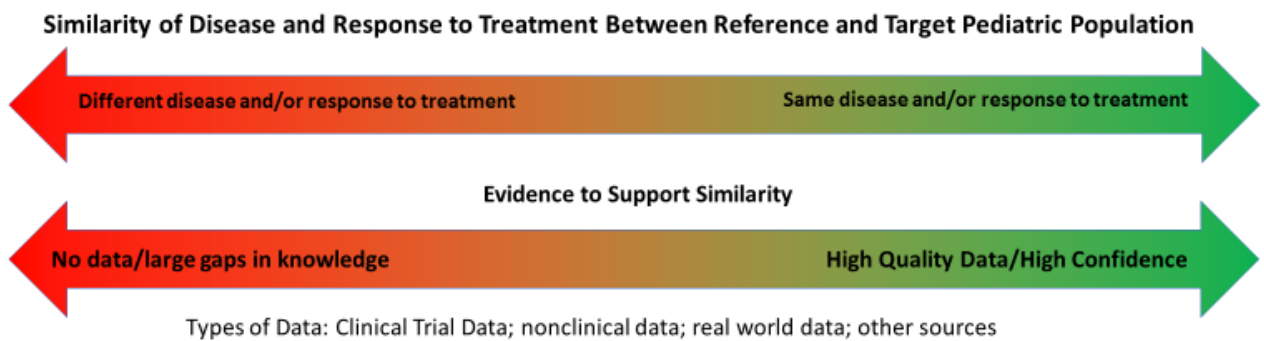
84 소아 외삽에 대한 ICH E11(R1)의 정의에서 "충분히 유사함"은 소아 외삽을 규제기관 고려에서 허용하기 위해
85 초과해야 하는 임계값을 제안할 수 있다. 그러나 질병의 경과와 요법에 대한 예상 반응이 목표 모집단과 기준 모집단
86 간에 충분히 유사하다고 간주될 수 있는지 여부는 단순히 "예 또는 아니요"식의 질문이 아니다. 따라서 본 지침은

87 기존 데이터의 평가를 기반으로 나머지 불확실성을 다룰 수 있는 임상시험 설계를 식별하고자 소아 외삽에 대한 다양한
 88 접근방식을 설명하기 위해 개별 범주에 전체, 부분 또는 없음)를 사용하지 않는다. 본 지침에서 논의한 바와 같이
 89 외삽을 사용하는 것은 차이 유사성의 연속체가 존재할 수 있음을 반영한다. 목표 소아 모집단에 대한 외삽을 지원하는
 90 데이터와 관련된 불확실성이 있을 수 있다. 외삽 접근법은 허용될 수 있는 허용 가능한 불확실성의 수준을 설정하기
 91 위해 임상적 판단을 활용하여 이러한 불확실성을 다루어야 한다(그림 1 참조). 임상시험 설계의 옵션은 해결해야 하는
 92 불확실성의 수준에 따라 달라진다.

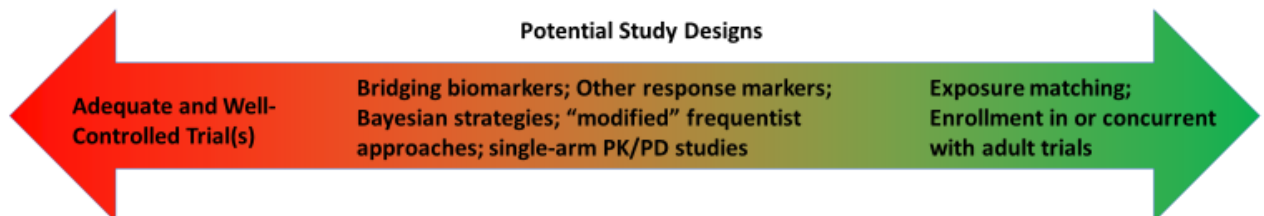
93

94 그림 1: 소아 외삽 접근법

Pediatric Extrapolation Concept



Pediatric Extrapolation Plan



95

96

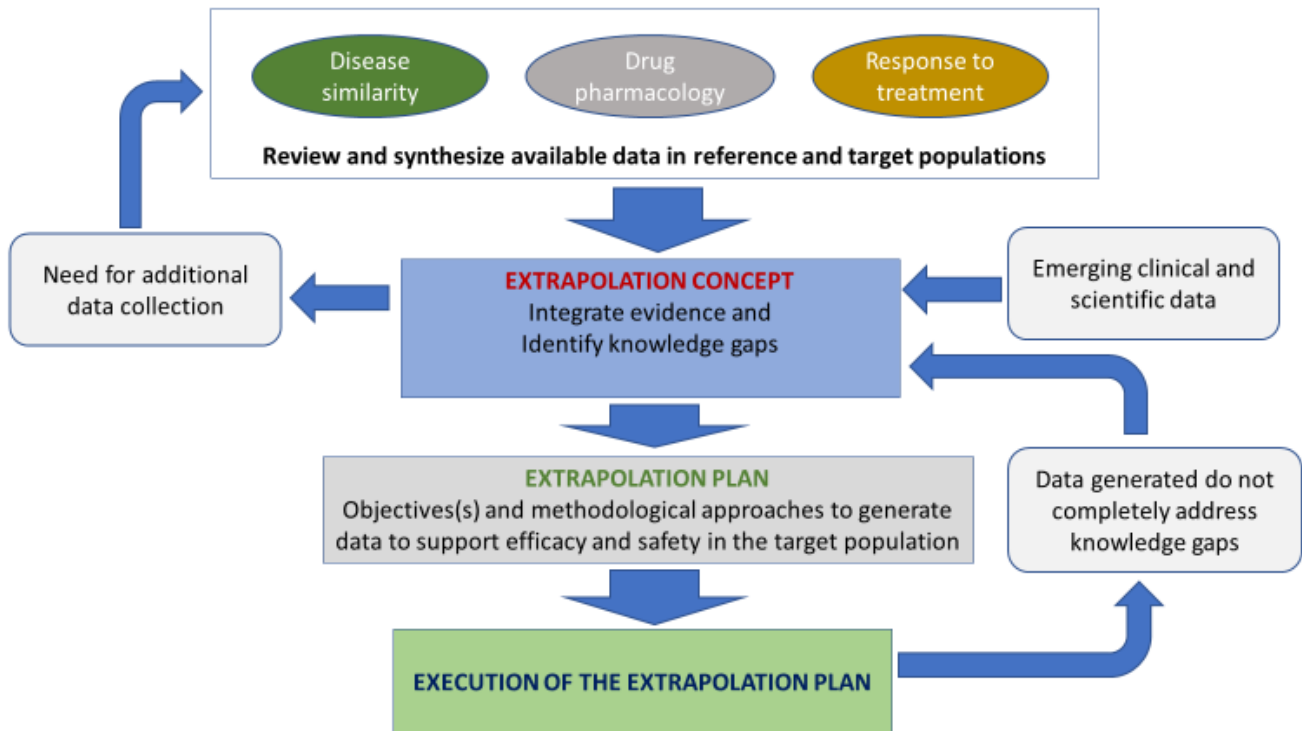
2. 소아 외삽 프레임워크

외삽 프레임워크는 세 부분, 즉 소아 외삽 개념의 개발, 소아 외삽 계획의 작성 및 실행으로 구성된다(그림 2 참조).

첫 번째 단계는 소아 외삽 개념의 개발 단계이다. 이 개념은 질병 정의 요인의 범위, 약물 약리학 및 기준 모집단과 목표 모집단의 요법에 대한 임상 반응에 대한 기존 정보를 포괄적이고 상세하게 검토함으로써 개발된다. 기준 모집단과 목표 모집단에서 요법 효과에 영향을 미치는 요인을 식별해야 한다. 소아 외삽 개념을 개발하기 위해 기존 지식을 검토한 후 데이터를 합성해야 한다. 이러한 데이터를 검토하고 합성하는 방법에는 통계적 방법, 모델링 및 시뮬레이션과 같은 정량적 접근법이 포함될 수 있다. 데이터 합성은 추가 데이터가 필요한 경우 이를 알려주는 중요한 지식 격차를 식별하기 위해서뿐만 아니라 알려진 데이터의 강도를 이해하기 위해서도 수행해야 한다.

소아 외삽 개념이 개발되면 소아 외삽 계획을 개발해야 한다. 이 계획에는 규제 의사결정의 목적을 위한 목표 모집단의 유효성 및 안전성을 지원하기 위해 생성해야 하는 데이터에 대한 목적과 방법론적 접근법이 포함되어야 한다. 또한 새로운 임상 및 과학적 데이터에 기반한 소아 외삽 개념의 진화가 있을 수 있다. 사전 개념에 기반한 기존의 소아 외삽 계획을 포기하는 대신 계획 자체가 현재의 과학적 및 임상적 이해를 반영하도록 수정될 수 있다.

그림 2: 소아 외삽 프레임워크



11 .
115
116 또한 계획 실행에는 설정된 모든 가정을 확인하고 소아 외삽 개념에서 식별된 불확실성을 해결하기 위해 생성된
117 데이터에 대한 검토가 포함되어야 한다. 또한, 후속 소아 개발 프로그램에 대한 소아 외삽 계획에서 다른 접근법을
118 고려할 수 있는지 여부를 확인하기 위해서도 결과를 검토해야 한다.

119
120 **3. 소아 외삽 개념**
121 소아 외삽 개념을 개발하려면 모든 관련 모집단에서 사용의 안전성뿐만 아니라 질병의 유사성, 약물의 약리학 및 치료
122 반응에도 영향을 미치는 요인에 대한 이해가 필요하다.

123

124 3.1 질병 유사성

125 기준 모집단과 목표 모집단 간의 질병의 유사성과 차이에 대한 평가는 소아 외삽 개념을 개발하는 데 중요한 요소이다.
126 역사적으로 소아 외삽은 종종 질병 유사성의 이분법적 결정(예: 예 또는 아니오)을 기반으로 했지만 기준 모집단과
127 목표 모집단 간의 질병 유사성과 차이에 대한 이해는 더 미묘한 차이를 보였다(그림 1 참조).

128

129 질병 유사성의 평가는 기준 모집단과 목표 모집단의 질병이 "정확히 동일"한지 여부를 판단하기 위한 것이 아니라
130 질병이 소아 외삽을 배제하는 정도로 다른지 여부를 판단하기 위한 것이다. 질병에 차이가 있더라도 여전히 소아
131 외삽을 사용할 수 있는 유사성이 있을 수 있다.

132

133 또한, 전체 모집단의 질병이 충분히 유사하지 않더라도 소아 외삽 사용을 지원하기에 충분히 유사한 기준 모집단과
134 목표 모집단 모두에서 질병 하위군을 식별할 수도 있다. 예를 들어, 아동의 해부학적 울혈성 심부전은 성인 심부전과
135 유사하지 않은 반면, 확장형 심근증으로 인한 심부전은 성인 모집단과 소아 모집단에서 유사하므로 확장형 심근증
136 성인에서 확장형 심근증 소아 환자의 외삽이 가능하다.

137

138 모집단 간의 질병 유사성 이해에 대한 신뢰도를 높이기 위해 질병 유사성 평가는 검토된 증거에 존재하는 지식과
139 불확실성의 격차를 파악하고 어떤 추가 증거가 필요한지 식별하기 위해 노력해야 한다. 중요한 것은 질병 유사성의

140 평가는 정적 또는 "일회적" 연습이 아니라는 것이다. 지식을 획득함에 따라 추가 지식은 소아 외삽 개념의 질병
141 유사성 평가에 통합되어야 한다.

142

143 3.1.1 질병 유사성 평가 시 고려 요인

144 소아 모집단과 기준 모집단 간의 질병 유사성 평가에는 다음 요인의 검토가 포함되어야 한다.

145

146 질병의 병태생리학

147 기준 모집단과 목표 모집단 간의 질병의 병태생리학 및 병인학 평가를 수행해야 한다. 관련 정보의 수집에는 기준
148 모집단과 목표 모집단 간의 유사성과 차이를 설명하는 생화학적 정보, 유전적/후성유전학적 정보, 세포, 조직, 기관계
149 정보 및 역학 정보가 포함될 수 있다. 평가에는 또한 차이가 질병의 임상적 표현에서 발병 연령, 연령 의존적 표현형
150 발현 또는 기타 연령 관련 차이에서 달라질 수 있는지에 대한 결정도 포함될 수 있다. 가능한 경우 질병 진행을
151 포함한 질병의 병태생리학에서 공통적인 생체표지자의 평가는 기준 모집단과 목표 소아 모집단 간의 질병 유사성을
152 확립하는 데 종종 도움이 된다. 치료되지 않은 질병 결과의 유사성도 평가해야 한다.

153

154 질병의 정의

155 기준 모집단과 목표 모집단 간의 질병의 정의 및 진단 기준을 평가해야 한다. 기준 모집단과 목표 모집단 간의 유사성과
156 차이 평가 시 다음을 고려해야 한다.

- 157 • 질병을 정의하는 증상 또는 진단 기준은 무엇인가?
- 158
- 159 • 기준 모집단과 목표 소아 모집단의 증상은 얼마나 유사한가?
- 160
- 161 • 증상은 어떻게 측정하는가?
- 162
- 163 • 기준 모집단과 목표 소아 모집단의 질병 증상을 정의하는 데 사용하는 유사한 측정치가 있는가?
- 164
- 165 • 기준 모집단과 목표 소아 모집단에서 발생하는 질병의 아형 예 중증도, 유전학, 분자 표지자 등에 기반이
- 166 있는가?
- 167
- 168 • 기준 모집단과 목표 모집단에서 질병의 아형의 유사성과 차이는 무엇인가?
- 169
- 170 • 질병을 정의하는 데 필요한 다른 고려 요인 예 유전적 후성유전학적 요인 등이 있는가?
- 171

172 *질병의 진행 과정*

173 기준 모집단과 목표 모집단 간의 질병의 유사성과 차이를 평가해야 한다. 평가시 다음 사항을 고려해야 한다.

- 174
- 175 • 기준 모집단과 목표 모집단 간의 질병 임상 과정의 유사성과 차이는 무엇인가? 발병 연령과 같은 요인에
- 176 따라 질병의 진행 과정에 차이가 있는가?
- 177

• 기준 모집단과 목표 모집단 모두에서 질병의 진행을 측정하는 데 도움이 되는 유사한 평가변수 및 또는 생체표지자가 있는가?

• 질병의 단기 또는 장기 결과가 기준 모집단과 목표 모집단에서 유사하고 이러한 결과를 유사하게 측정할 수 있는가?

• 기준 모집단과 목표 모집단 모두에 대해 사용 가능한 요법이 있는가?

• 이러한 요법은 기준 모집단과 목표 모집단의 질병의 진행 과정에 어떤 영향에 발병 및 환자 연령, 요법 빈도, 요법 기간과 관련된 요법 시기를 미쳤는가?

질병 진행의 빈도, 중증도 또는 시기는 기준 모집단과 목표 모집단 간에 다를 수 있지만, 질병 과정의 특정 공통점으로 인해 여전히 소아 외삽을 사용할 수 있다. 예를 들어, 기준 모집단에서 질병 과정을 변경하는 요법이 가능하지만 그 요법이 목표 모집단에서 아직 승인되지 않은 경우, 이로부터 두 모집단 간의 질병 과정이 소아 외삽의 목적으로는 이제 다르다는 결론을 이끌어내서는 안 된다.

3.2 약물(약리학) 유사성

기준 모집단과 목표 모집단 간의 약물의 약리학적 유사성과 차이 평가의 일환으로, 시험약의 기본 흡수, 분포, 대사 및 배설(ADME) 특성과 작용기전(MOA)에 대해 알려진 내용을 검토하는 것은 매우 중요한 것이다. ADME(에

197 단백질 결합, 대사 효소, 운반체, 신장 기능) 및 MOA 특성에 약물 표적의 발현 수준 및 민감도에 대한 신체
198 크기(예 체중, 체표면적[BSA]), 연령, 기관 성숙도, 병용 약물 및 기타 관련 공변량의 잠재적 영향을 고려해야 한다.
199 ADME 프로세스의 차이는 약동학(PK) 매개변수의 차이 및 그에 따른 약물 노출을 초래할 수 있다. 노출은 광범위한
200 개념으로 약물(모약물 및/또는 대사산물)의 전신(또는 다른 생물학적 구획) 노출을 단일 시점(예 최고 또는 최저
201 농도), 시간 간격에 따른 노출(예 AUC_{0-t} 또는 평균 농도) 또는 전체 농도-시간 곡선의 특성에 청소율, 분포
202 용적)으로 측정한다. 또한, MOA 특성의 차이는 기준 모집단과 목표 모집단 간의 노출 반응(E-R) 관계에 차이를
203 초래할 수 있다. 발달 성숙도로 인한 시간 경과에 따른 이러한 특성의 변화를 고려해야 한다.

204

205 3.3 요법 반응의 유사성

206 질병의 유사성과 마찬가지로, 기준 모집단과 목표 모집단 간의 요법 반응의 유사성 및 차이는 연속체로 이해해야
207 한다(그림 1 참조). 요법 반응의 유사성과 차이를 평가하기 위해, 동일한 계열 및 다른 계열의 약물 및 다른 약물에
208 대한 반응을 포함하여 기준 모집단과 목표 모집단 모두에서 사용 가능한 지식을 철저히 검토해야 한다. 마찬가지로
209 약물에 대한 다른 적응증에서 생성된 데이터는 요법 반응의 유사성 또는 차이를 평가할 때 관련 지식의 출처로 제공될
210 수 있다. 목표 소아 모집단과 기준 모집단 간의 노출 반응(E-R) 관계를 알려주는 데이터 평가는 본 평가의 일부가
211 되어야 한다.

212

3.3.1 요법 반응의 유사성 평가에서의 고려 요인

기준 모집단과 목표 모집단 간의 요법 반응의 유사성 정도는 질병의 유사성 정도에도 영향을 미칠 수 있으며, 그 반대의 경우도 마찬가지이다. 목표 소아 모집단과 기준 모집단 간의 요법 반응의 유사성 평가에는 다음 요인의 검토를 포함해야 한다.

약동학 및 약력학(PK/PD)

발달 및 성숙도 변화가 PK/PD 관계와 임상 반응에 미치는 잠재적 영향을 평가해야 한다. 정상 발달, 질병 병리학 및 예상되는 요법 반응에서의 목표 약물과 그 역할에 대한 이해를 평가해야 한다. 예를 들어, 수용체가 생후 6 개월 이내에 존재하지 않는 경우, 이 연령군에서 이 수용체를 목표로 하는 약물에 대해서는 요법 반응이 없을 것으로 예상된다. 기준 모집단과 목표 모집단 간에 다를 수 있는 반응에 영향을 미치는 요인 예: 병용약물, 동반 질환, 기관 기능, 유전자 구성을 평가하여 소아 외삽을 적용할 수 있는 범위에 영향을 미치는지 여부를 평가해야 한다.

반응 평가변수

반응의 유사성을 평가할 때 다음 질문을 고려해야 한다.

- 기준 모집단과 목표 모집단에서 반응 평가변수(예: 임상 생체표지자, 복합체 등)를 어떻게 측정하는가?
- 기준 모집단과 목표 모집단 모두에서 사용된 유사한 평가변수 측정이 있는가?

- 기준 모집단과 목표 모집단에서 반응 평가변수 또는 평가변수 측정값이 다를 경우 평가변수 간의 관계(예 목표 모집단의 생체표지자 평가변수와 관련하여 기준 모집단의 임상 평가변수)는 무엇인가?

요법 반응의 유사성을 평가할 때 목표 모집단과 기준 모집단 간에 측정된 반응의 차이를 초래할 수 있는 연령·성숙도 관련 요인이 있는지 여부를 고려해야 할 수 있다. 많은 소아용 의약품 개발 프로그램의 경우 소아 목표 모집단의 일차 평가변수는 기준 모집단의 일차 평가변수와 다르다. 이 경우 일차 평가변수 및/또는 아차 탐색적 평가변수의 하나 이상의 구성요소를 비교하여 서로 다른 평가변수 간의 관계를 이해할 수 있다.

3.4 기존 데이터의 출처 및 유형

기존 데이터의 사용은 목적에 적합해야 한다(즉, 데이터가 생성된 맥락은 사용하려는 맥락에 적용 가능해야 한다). 기준 모집단과 목표 모집단 간의 유사성과 차이를 평가하기 위해 데이터의 양과 품질을 모두 고려하는 것이 중요하다. 가용한 모든 데이터를 외삽 개념을 설정하고 외삽 계획을 공식화하는 데 사용해야 한다. 이러한 정보에는 또한 진행 중인 성인/소아 개발 프로그램의 데이터 또는 종료된 프로그램의 관련 데이터도 포함될 수 있다. 평가해야 하는 데이터의 출처와 유형의 예는 표 1에 포함되어 있으며 본 항에서 자세히 논의한다. 질병 역리학 및 요법 반응의 유사성과 차이를 뒷받침하는 데 사용되는 데이터의 상당한 중복을 감안하여, 데이터 출처가 표 1에 결합되어 있다.

248 표 1: 질병 및 요법 반응의 유사성 평가를 위한 데이터의 출처 및 유형에

데이터 출처	데이터 유형
임상 데이터	동일한 계열의 약물에 대해 동일한 조건에서의 PK, PK/PD, E-R 및 임상 데이터
	동일한 계열의 약물에 대해 다른 관련 조건에서의 PK, PK/PD, E-R 및 임상 데이터
	다른 계열의 약물에 대해 동일한 조건에서의 PK, PK/PD, E-R 및 임상 데이터
비임상 데이터	동물 모델의 ADME 데이터
	가상 환경 생체/외 및 생체/내 데이터에 질병 반응 PK, PK/PD, 반기전 및 기전
	소아비임상 독성시험 자료
실제 임상 데이터	질병 등록부(지역, 국가 및 국제), 전자 건강 기록, 의료 보험금 청구 데이터베이스를 포함하지만 이에 국한되지 않는 데이터
기타 출처	적절한 생체표지자를 평가하는 데 사용할 수 있는 체계적인 검토 또는 메타분석
	전문조직자침 임상실무자침 합의문서
	발표된 모델 시뮬레이션(예 PK/PD, 기전)

	전문가의견
	표준 치료/진료

249

250 임상 데이터

251 기준 모집단과 목표 모집단 간의 유사성과 차이를 이해하기 위해 동일한 조건 또는 관련 조건을 가진 모집단의 임상
 252 데이터에 대조 임상시험 전향적 관찰 시험 PK, PK/PD 및또는 생체표지자 시험)를 평가해야 한다. 결과가
 253 양성인 음성인 발표된 것이든 미발표된 것이든 현재 진행 중인 시험 및 완료된 시험을 포함하여 약물-약물 계열에
 254 사용할 수 있는 모든 데이터를 평가해야 한다.

255

256 비임상 데이터

257 생체 내 생체 외 및 기상 환경 모델과 같은 비임상 출처의 데이터도 이용 가능 시 평가해야 한다. 기상 환경 모델의
 258 데이터에는 PK 및또는 PD, 반기전 모델 및 기전 모델도 포함될 수 있다. 일반적으로 임상 데이터를 이용할 수 있는
 259 경우 동물 모델의 데이터가 덜 관련될 수 있지만 항상 그렇지는 않다. 특정 상황에서는 특히 임상 데이터를 수집할 수
 260 없는 경우(예 탄저병 또는 흑사병) 비임상 데이터만으로 질병 유사성을 지원할 수 있다.

261

262 실제 임상 데이터(RWD)

263 RWD 가 소아 외삽의 개념과 계획 모두를 지원하는 데 사용될 수 있는 범위는 발전하고 있다. 따라서 RWD 를 소아
264 외삽을 지원하는 데 사용할 수 있는 적정성, 관련성 및 범위는 규제 당국과 논의해야 한다. 소아 외삽 개념의 개발에서
265 전자건강 기록, 청구 데이터베이스 및 등록부를 포함하지만 이에 국한되지 않는 RWD 출처의 데이터 검토를 고려할
266 수 있다. 외삽 계획에서 RWD 의 사용은 나중에 논의된다(4.3.2 항 참조).

267

268 *기타 출처*

269 전문 기관이 개발한 임상 실무 지침을 포함한 전문가 의견을 사용하여 외삽 개념을 지원할 수 있다. 전문 기관에서
270 출간한 임상 실무 지침은 출간되지 않은 전문가 의견보다 더 많은 정보를 제공하는 것으로 간주된다. 단, 출간된
271 지침과 전문가 의견은 표준 치료의 차이에 따라 지역마다 다를 수 있다. 증거의 강도를 평가하지 않고 전문가 의견이나
272 표준 치료에 의존하는 것은 일반적으로 충분하지 않다.

273

274 위에서 설명한 데이터의 출처와 유형은 각각 장단점을 가지고 있다. 데이터의 출처와 유형이 기준 모집단과 목표
275 모집단 간의 유사성을 지원하는 정도에 대한 신뢰도를 위해서는 데이터가 평가되는 맥락뿐만 아니라 각 출처의
276 데이터의 양과 품질에 대한 평가도 필요하다. 외삽 개념을 뒷받침하는 증거의 사용을 정당화하기 위해 모든 데이터에
277 대한 비판적이고 다학제적인 평가를 수행해야 한다.

278

3.5 외삽 개념에서의 안전성 고려사항

전반적인 안전 데이터 수집 및 이상사례 보고 계획의 개발을 위한 기본 고려사항은 다른 지침(ICH E2, ICH E6, ICH E11, ICH E11(R1))에서 논의된다. 본 항은 소아 모집단에 대한 안전성 평가의 전반적인 개발의 일부로서 안전성의 외삽과 관련된 특정 고려사항을 설명한다.

3.5.1 안전성 외삽

목표 모집단에서 수집해야 하는 유효성 데이터의 범위와 정도를 정의하기 위해 기준 모집단에서 생성된 데이터를 적절하게 사용하는 기본 원칙은 안전성 데이터 생성에도 적용할 수 있다(1.2 항 참조). 안전성 데이터의 외삽은 목표 소아 모집단과 관련된 기준 모집단에서 알려진 맞 또는 잠재적 안전성 문제에 대한 가용 지식을 기반으로 고려할 수 있다. 이 분석의 일부로 기타 정보(예: 비임상 기전)를 고려해야 한다. 이러한 데이터는 특정 소아 모집단에서 약물의 예상 안전성 프로파일에 대한 확실성을 높이고 소아 프로그램에서 추가적인 지식 격차를 해소해야 하는지 여부를 결정하는 데 도움이 된다. 안전성이 외삽될 적합성과 범위의 평가는 외삽 개념과 계획에 포함되어야 한다.

목표 모집단에 대한 안전성 데이터의 외삽을 지원하는 안전성 데이터의 출처와 양은 약물 개발 계획 초기에 고려해야 한다. 기준 모집단은 동일한 약물 또는 약물 계열에 노출된 아동 맞 또는 성인을 포함할 수 있다. 데이터는 또한 다른 투여 요법 맞 또는 다른 질병 적응증에 대해 요법을 투여받은 기준 모집단에서도 활용될 수 있다. 성인 임상 시험에 청소년을 등록하거나 동시에 등록하면 청소년 모집단의 안전성을 조기에 평가할 수 있다(5.2 항 참조). 청소년의 안전성 데이터 수집은 또한 젊은 환자의 안전한 약물 사용을 지원하는 중요한 정보를 제공할 수 있다.

297

298 안전성 외삽을 고려할 때 다음 질문을 고려해야 한다

299

300 • 안전성 외삽의 일부로 연구해야 하는 소아 환자의 연령 범위는?

301

302 • 기준 모집단에서 얻을 수 있는 안전성 데이터의 양 품질은?

303

304 • 소아 안전성과 관련된 임상시험용 의약품의 알려진 목표부위 내외 효과가 있는가?

305

306 • 기준 모집단 시험에서 확인되지 않았을 수 있는 소아 모집단의 연령별 장단기 부작용을 설명하기 위해
307 데이터가 필요한가?

308

309 • 기준 모집단의 예상 요법 기간 및 요법 효과 크기는 목표 소아 모집단과 어떻게 비교하는가?

310

311 • 기준 모집단과 목표 소아 모집단에서 예상되는 약물 노출은 어떻게 비교하는가? 특정 PD 효과 또는 임상
312 반응을 목표로 하는 데 필요한 노출은 목표 소아 모집단에서 특정 독성을 예측하는가?

313

314 • 어떤 정보가 이미 목표 모집단에 활용할 수 있는 비임상적 정보(기전적 정보, 생체 외 정보, 생체 내 정보
315 포함)로 알려져 있는가?

316

317 • 안전성의 외삽을 제한할 수 있는 기준 모집단과 목표 모집단 간의 다른 차이(예 안전성 신호를 증폭시킬 수
318 있지만 기준 모집단에는 사용되지 않는 목표 모집단에 사용된 배경 요법)가 있는가?

319

320 외삽될 수 있는 안전성 데이터의 양은 이러한 질문에 대한 답변에 따라 달라질 것이다. 특정 상황에서는 유효성 외삽
321 접근법의 일부로 이미 수집된 안전성 데이터를 초과하여 추가로 수집할 필요가 없다. 수집된 사용 가능한 안전성
322 데이터가 충분하고 관련 안전성 문제를 해결할 수 있다는 확신이 있는 경우 소아 사전승인 프로그램에서 추가 안전성
323 데이터를 수집할 필요가 없다(참고문헌 E11(R1)).

324

325 3.5.2 추가 안전성 고려사항

326 안전성 외삽 평가 수행 후 이미 수집된 데이터 이상으로 추가 안전성 데이터를 수집할 필요가 생길 수 있다. 이는 목표
327 모집단에 남아있는 격차 및 또는 연령별 안전성 우려사항이 있는 경우일 수 있다(예, 골단 성장판이 열려 있는 사춘기
328 전 아동의 성장 속도 감소에 대한 코르티코스테로이드의 영향). 따라서 장기 안전성 데이터는 승인 후 목표 소아
329 모집단에서 수집해야 할 수 있다.

330

331 특정 상황에서는 소아 안전성 데이터 수집을 특별히 고려해야 한다. 예를 들면 다음과 같다.

- 332 • 약물이 새로운 약물 계열의 새로운 분자 개체인 경우
- 333 • 목표 연령과 관련된 안전성 문제가 알려진 경우
- 334 • 기존 모집단에서 아동에게 특히 중요할 수 있는 유의한 안전성 소견이 기록된 경우
- 335 • 약물의 치료자수가 좁은 경우

336

337 궁극적으로 수행해야하는 시험 설계는 목표 모집단의 안전성에 관해 확인된 지식 격차에 따라 달라진다. 또한 적절한
338 과학적 정당성 없이 임의의 표본크기를 사용하는 것은 권장되지 않는다. 규제 당국과 조기에 논의할 것을 권고한다.

339

340 3.6 소아 외삽 개념의 증거 통합 및 개발

341 소아 외삽 개념의 개발 목표는 소아 외삽 사용의 허용가능성을 결정할 뿐만 아니라 설정된 가정을 기술하고, 모든 지식
342 격차를 상술하며, 사용 가능한 증거에 대한 불확실성의 영향을 평가하는 것이다. 본 항에서는 소아 외삽 개념에
343 포함되어야 하는 정보의 검토, 합성 및 발표에 대한 지침을 제공한다.

344

345 *기준 증거의 통합*

346 기준 증거의 통합에는 기준 모집단과 목표 모집단 간의 질병 유사성과 요법에 대한 반응을 평가하기 위한 포괄적인
347 검토가 포함된다. 일단 증거를 검토하고 통합하면 증거의 강도가 평가되고 증거의 격차가 식별된다. 증거를 통합하기
348 위해서는 다음과 같은 문제를 해결해야 한다.

349

350 • 증거의 주요 부분은 무엇이고 증거의 임상적 관련성은 무엇인가?

351

352 • 증거의 강점과 한계는 무엇인가?

353

354 • 시험 결과는 데이터 출처와 유형 전반에 걸쳐 얼마나 일관성이 있는가?

355

- 데이터에 어떤 차이가 존재하며 이러한 차이가 유사성 평가에 어떤 영향을 미치는가?

이러한 질문에 대한 답변은 오삽 개념을 확장하기 전에 권장되는 추가 정보 및 또는 오삽 계획에서 수집해야 하는 추가 데이터에 관해 알려준다.

증거 통합에 사용할 수 있는 방법론

증거를 통합하기 위해 기존 데이터의 정량적 합성을 사용해야 한다(4.2 항 참조). 데이터 합성 시 사전적 및 또는 경험적 접근법의 사용을 고려해야 한다. 모집단 수준 데이터(역학 데이터, 진단 및 비중재 연구 데이터)를 사용할 수 있는 경우 기존 모집단의 시스템 생물학/약리학 데이터 포함을 고려해야 한다. 기존 모집단에서 유효성 데이터를 합성하기 위한 메타분석 기법도 고려해야 한다.

서로 다른 모집단에서 질병의 유사성 및 또는 요법에 대한 반응을 정량적으로 평가하는 데 사용할 수 있는 다양한 접근법이 있다. 가장 적절한 방법은 유사성 평가를 위해 평가되는 매개변수에 따라 달라진다. 기존 모집단과 목표 모집단 간의 반응 유사성을 평가하기 위한 빈도주의적 접근법은 점 추정치와 관련 신뢰구간을 비교하여 알 수 있다. 일반적으로 서로 다른 모집단의 매개변수를 추정하는 데 사용할 수 있는 다양한 정밀도 수준을 고려할 때 순전히 중복되는 신뢰구간에 근거하여 유사성을 선언하는 것은 종종 부적절할 수 있다. 모델 개발 및 질병 및 또는 반응의 유사성을 평가하기 위해 사용된 시뮬레이션에서 불확실성이 정의, 지정 및 기타 방법으로 설명되는 방법에 대한 커뮤니케이션이 권장된다. 또한 불확실성의 정의 또는 표현과 관련된 모든 관련 가정을 명시해야 한다.

374 유사성을 평가하기 위해 사용 가능한 데이터에 대한 다른 탐색적 분석도 고려할 수 있다. 예를 들어, 기준 모집단에서
375 수행된 시험이 여러 연령군에 걸쳐 모집된 경우, 각 연령군의 반응 일관성에 대한 평가를 고려할 수 있다. 하위군
376 전체의 반응 일관성을 평가하는 데 사용할 수 있는 접근법은 다른 ICH 지침(ICH E17 2.2.7 항)에 설명되어 있다.

377

378 기준 모집단과 목표 모집단 간의 질병 맞또는 반응의 유사성 평가 시, 데이터의 내재된 불확실성을 고려할 때 사용
379 가능한 데이터는 결정적인 결론을 도출하는 것을 허용하지 않을 수 있다. 따라서 의뢰자는 제안된 접근법의
380 허용가능성에 대해 규제 당국과 논의할 것을 권고한다.

381

382 *지식 격차 식별*

383 일단 이용 가능한 증거를 통합하면, 지식 격차를 식별해야 한다. 소아 외삽 개념을 확장하기 전에 이러한 지식 격차를
384 해결해야 할 수 있다. 그러나 지식 격차가 있다고 해서 소아 외삽 개념이 절대 확정되지 못하는 것은 아니다. 소아
385 외삽 계획에서는 이러한 지식 격차를 메우기 위해 어떤 데이터를 수집해야 하는지를 다루어야 한다. 지식 격차를
386 식별하기 위해서는 다음과 같은 문제를 다루어야 한다.

387

388 • 식별된 지식 격차는 무엇인가?

389

390 • 이러한 지식 격차에 대해 소아 외삽 개념을 확장하기 전에 추가 데이터 수집이 필요한가? 만약 필요하다면,

391 언제 그리고 어떻게 이러한 데이터를 수집할 것인가?

392

- 393 • 이러한 지식 격차로 인해 소아 외삽 개념을 확장하지 못하는 것은 아니라면, 언제 그리고 어떻게 이러한 지식
394 격차를 소아 외삽 계획에서 다룰 것인가?

395

396 3.7 소아 외삽 개념의 제시

397 소아 외삽 개념의 제시에는 기준 모집단과 목표 모집단 간의 전반적인 유사성, 현재 지식 격차 및 데이터의 제한에
398 대한 요약이 포함되어야 한다. 이 제시에는 다음 내용이 포함되어야 한다.

399

- 400 • 기준 모집단과 목표 모집단 간의 유사성과 차이(질병, 약물(약리학), 요법 반응)에 대한 증거의 평가(즉,
401 전반적인 강점과 약점). 여기에는 증거의 양과 질에 대한 평가도 포함되어야 한다.

402

- 403 • 지식 격차와 그것이 외삽 개념의 신뢰성과 불확실성에 어떻게 영향을 미치는가에 대한 평가. 또한,
404 요약에서는 언제 그리고 어떻게 지식 격차를 해소할 것인지 설명해야 한다.

405

- 406 • 사용 가능한 안전성 정보와 이 안전성 정보가 어떻게 외삽 개념에 영향을 미치는가에 대한 평가.

407

408 4. 소아 외삽 계획

409 소아 외삽 개념이 개발되면 관련 시험을 외삽 계획에 자세히 설명해야 한다. 시험 설계는 외삽 개념에 제시된 대로
410 수집해야 하는 정보를 반영해야 한다. 접근 방식은 기준 모집단에서 효과적이고 안전한 노출을 알아차리는 것부터

411 목표 모집단에서 대조 유효성 및 안전성 데이터를 생성하는 것까지 다양할 수 있다. 소아 외삽 계획에 포함된 시험의
412 설계, 시기, 분석, 해석 및 보고는 아래에서 고려된다.

413

414 4.1 용량 선정

415 목표 노출과 반응을 달성하기 위해서는 시험할 적절한 용량의 평가와 선택이 매우 중요하다. 소아 시험을 시작하기
416 전에 약물의 작용기전, 약물의 약동학(ADME) 및 약물 맞도는 그 활성 대사산물에 대한 예상 노출과 반응에
417 관여하는 모든 기관 및 목표의 생리학적 성숙 효과에 관한 이용 가능한 과학적 정보를 평가해야 한다(3.2 항 참조).
418 용량 선정 계획의 일부로 다른 고려사항(예: 안전성, 제형, 최종 투여 요법)을 통합해야 한다.

419

420 기준 모집단에서 수집된 데이터로부터 개발된 노출 반응(E-R) 관계는 목표 노출 범위의 정당화를 위한 강력한
421 약리학적 기초를 제공할 수 있다. 관련 지식과 이용 가능한 모델을 통합한 후속 시뮬레이션을 수행하여 용량 선정을
422 알릴 수 있다(4.2 항 참조).

423 기준 모집단을 포함한 프로그램에서 항상 노출 반응(E-R) 곡선을 입증해야 안전하고 유효한 용량을 식별할 수 있는
424 것은 아니라는 점에 유의해야 한다. 따라서 소아 집단에서 E-R 곡선을 설정할 필요는 없다. 단 기준 모집단에서
425 입증 가능한 E-R 관계가 없거나 기준 모집단과 목표 모집단에서 유사한 E-R 곡선을 입증할 수 없다고 해서 소아
426 외삽 계획에서 용량 선정 목적으로 노출 일치를 사용할 수 없는 것은 아니다. 그러한 상황에서 노출 일치를 기반으로
427 한 용량 선정은 합리적이고 실용적이며 목표 약물 반응에서 유사한 반응이 달성될 가능성이 높다는 예상에 기초한다.

또한, 소아 환자를 치료용량 이하의 용량에 무작위배정하는 것이 비윤리적일 수 있으며 사용 가능한 안전성 데이터가 더 높은 용량 노출의 평가를 지원하지 않을 수 있는 상황이 있다.

소아 용량 선정의 목적은 종종 소아 유효성/안전성 시험에서 추가 평가를 위해 기준 모집단에서 안전하고 효과적인 것으로 알려진 것과 유사한 노출을 목표로 하는 것이다(4.3 항 참조). 이 설정에서 기준 모집단의 데이터는 목표 모집단의 용량을 예측하기에 충분할 수 있다. 따라서 일부 연령대에서 별도의 PK 시험이 항상 필요한 것은 아니다. 확증 PK 데이터는 간헐적 PK 전략을 사용하여 소아 유효성/안전성 시험의 일부로 수집할 수 있다. 그러나 특정 상황에 치료 범위가 좁은 약물 비선형 PK 맞도는 기준 모집단과 목표 모집단 간의 약물 PK 에 대한 질병의 영향의 잠재적 차이에서는 별도의 PK 시험을 수행해야 한다. 마지막으로, 질병이 있는 성인 기준 모집단에서 PK 데이터를 이용할 수 있고 다른 질병이 있는 기준 소아 모집단에서 노출 범위가 관찰된 경우, 목표 모집단에서 추가 PK 평가가 필요하지 않을 수 있다. 그러나 이 접근법은 약물 PK 에 대한 질병의 영향의 이해에 따라 달라질 수 있다.

438

4.1.1 언제 용량 범위 데이터를 수집해야 하는가?

용량 범위 데이터는 소아 외삽 계획의 일부로 필요할 수 있다. 이러한 상황에는 질병 유사성 맞도는 요법 반응에 불확실성이 있는 경우, 목표 발현에 연령 관련 잠재적 차이가 있는 경우 또는 전신 약물 노출과 요법 반응 간에 상관관계가 없는 경우(예, 국소 작용 약물)가 포함될 수 있다. E-R 시험은 임상적 평가 변수 또는 생체표지자 반응에 따라 달라질 수 있다(4.3 항 및 4.1.2 항 참조). 생체표지자와 질병의 시간 과정에 따라, 다양한 수준의 생체표지자 임상 반응을 달성하기 위한 용량 범위 또는 목표 생체표지자 효과에 대한 환자 내 용량 적정을 고려할 수 있다.

446

447 **4.1.2 생체표지자의 사용**

448 사용 가능한 경우 성인 및 소아 발달 프로그램을 지원하는 데 사용할 수 있는 생체표지자는 소아 질환 진행 및 또는
449 요법 효과를 특이적으로 추적하는 생체표지자와 마찬가지로 바람직하다. 관찰된 생체표지자 시간 과정의 부속물로서
450 약물 요법에 반응하여 그러한 데이터를 설명하는 생리학적 및 또는 기존적 진술은 매우 유익하다. 생리학 기반
451 약동학(PBPK) 모델링 및 정량적 시스템 약리학(QSP) 모델과 같은 모델링 및 시뮬레이션 접근 방식은 아동의
452 생체표지자 전략 및 임상 평가 변수 선택을 지원하는 데 유용할 수 있다.

453

454 검증된 생체표지자를 사용하면 정당성이 덜 요구될 수 있지만, 생체표지자는 검증이 필요할 수도 있고 필요하지 않을
455 수도 있다. 방법론적 고려사항 예: 누락 데이터의 영향 및 가정으로부터의 이탈에 대한 민감도 분석 결과도 제안된
456 평가변수의 평가에 포함해야 한다[ICH E9(R1) 참조].

457

458 생체표지자가 목표 모집단에서 일차 분석으로 사용되도록 제안되었고 기존 모집단에서 측정될 수 없는 경우, 최소한
459 목표 모집단의 관련 임상 결과도 측정하여 변수 간의 관계를 이해해야 한다.

460

461 **4.1.3 용량 선정을 위한 시나리오**

462

4.1.3.1 유효성 확립에 PK 데이터만 필요한 경우

1) 기준 모집단과 목표 모집단 간의 질병 유사성을 뒷받침하는 강력한 증거가 있는 경우 및 2) 기준 모집단의 노출이 목표 모집단에서 유사한 반응을 제공할 강력한 증거가 있는 경우(예, 감염성 질환, 부분 발병 발작, 소아 외상 근거로서 기준 모집단의 효과적인 노출을 목표로 하는 것 즉, 노출 일치)이 합리적일 수 있다. 목표 모집단의 노출 일치시험에서 초기 용량 선정을 뒷받침하기 위해 모델링 및 시뮬레이션 전략을 적용해야 한다(4.2 항 참조). 상대성장 스케일링은 청소율과 분포 용적의 체중 기반 변화를 고려하고 다양한 연령 체중군에서 일관된 노출을 유지하는 데 사용할 수 있다. 모델은 성숙도와 같은 노출의 변동성에 기여할 수 있는 다른 요인도 고려해야 한다. 또한, 모델 정보 용량 선정에는 투여 전략의 실현 가능성과 실용성에 대한 평가를 포함해야 한다. 예를 들어, 고정 용량 조합, 용량 용적 제약 및 약물 기기 조합은 투여 전략에 영향을 미칠 수 있다. PK 데이터를 목표 모집단에서 얻은 후 제안된 제품 라벨링에 대한 최종 투여 요법을 선택하기 전에 시뮬레이션 기법을 통해 제안된 투여 요법을 재평가해야 한다.

평가변수, 목표 노출 측정기준

소아 외상 전략이 일치하는 성인 노출에 따라 달라지는 경우, 목표 노출 측정기준, 범위 및 허용 기준을 사전에 지정해야 하며 질병, 요법, 투여 경로 및 제형의 맥락에서 정의해야 한다. 목표 노출 측정기준은 요법 반응(유효성 및/또는 안전성)과 관련된 노출 범위를 기반으로 해야 하며, 확립된 노출 반응 관계 또는 기준 모집단에서 관찰된 데이터에서 도출할 수 있다. 선택된 목표 노출 측정기준은 요법 반응과 연관되어야 하며, 기준 모집단의 노출 반응 관계에서 이전에 확립된 작용기전과 측정기준을 기반으로 하지만 이에 국한되지 않는 적절한 논의와 정당성을 제공해야 한다. 여러 노출 측정기준을 제시하는 것이 종종 유용하다. 예를 들어, AUC_{0-t} 또는 C_{min} 은 유효성과

상관관계가 있는 반면 C_{max} 는 더 많은 안전성 정보를 제공할 수 있다. 전신 노출이 유효성과 상관없는 경우(예
국소적으로 작용하는 대부분의 약물), 반응의 추가 평가가 필요할 수 있다(4.1.3.2 항 및 4.3 항 참조).

표본 크기

소아 PK 시험의 표본 크기는 시험의 목적을 충족시키기에 충분해야 하며 정량적 방법 모델링 및 시뮬레이션 및 또는
통계적 접근법을 기반으로 해야 한다. 하위군의 적절한 표현(예 체중 범위, 연령 범위)을 고려하고 정당화해야 한다.
표본 크기 정당화와 목표 적응증에서 그 실현 가능성을 위해서는 다음을 포함해야 한다.

- 특정 체중/연령 범위에서 환자의 가용성
- 청소율 및 분포 용적과 같은 소아 모집단에서 주요 PK 매개변수의 정밀도를 입증하기 위한 표본 크기의 적절성
- 사전 지정된 목표 노출 범위(예 기준 모집단의 PK 측정 기준에 대한 사분위수 범위)와 일치하는 표본 크기의 적절성
- 표본 크기를 결정하는 데 사용되는 방법론

499 최적 설계 및 또는 임상 시험 시뮬레이션과 같은 모델링 및 시뮬레이션 기법은 PK 검체의 채취 시기와 수를 정당화하기
500 위해 수행해야 한다. 검체 채취 시기는 가능하면 항상 임상 치료와 일치해야 한다[ICH E11(R1) 2.4.1 항 참조].

501

502 분석과 보고

503 규제 기관 의사 결정에 정보를 제공하기 위해 목표 모집단 및 기준 모집단의 노출 데이터에 대한 다른 표시를 사용할 수
504 있어야 한다. (생물학적 동등성 시험과 비교하여) 모든 의약품 및 의약품 계열에 대한 단일 허용 경계는 소아 외삽
505 설정에서 의미 있는 접근법을 제공하지 않는다. AUC 및 C_{max} 와 같은 주요 노출 측정 기준의 평균 차이에 대한
506 신뢰 구간 평가는 허용 가능한 접근법이 될 수 있다. 신뢰 구간의 선택된 경계는 주어진 소아 적응증에 대한 약물의 치료
507 범위와 제품의 위해성 유약성의 맥락을 반영해야 한다.

508

509 관찰된 성인 및 소아 노출 데이터만을 기술하는 비교보다는 모델 기반 비교 사용 가능한 모든 데이터를 통합할 수
510 있음)가 일반적으로 선호된다. 또한, 평균만을 비교하기보다는 노출 유사성을 확립할 때 개인 간 변동성도 고려해야
511 한다. 사전 정의된 노출 범위 내(또는 외부)에 있는 다양한 연령 체중 범위의 시험 대상자 비율을 시뮬레이션하면 노출
512 유사성에 대한 보다 의미 있는 평가를 제공할 수 있다.

513

514 일반적으로 소아 환자의 PK 에 영향을 미치는 가장 관련 있는 공변량은 체중이다. 최연소 소아 환자(예, 영아 및
515 신생아)에서 연령은 체중 외에도 관련 기관 성숙도를 설명하는 중요한 공변량이다.

516 관련 사전 정의된 노출 측정기준은 체중 및또는 연령 대비 연속 척도로 그래프로 표시해야 한다. 관련 연령 및 체중
517 범위는 표 형식뿐만 아니라 중요한 공변량(예, 용량, 연령, 체중)을 명확하게 시각화할 수 있도록 그림으로도 표시해야
518 한다. 성인 모집단의 기준 범위(예, 관측 데이터 또는 시뮬레이션 데이터 분포의 중앙값과 외부 백분위수)도 그래프와
519 표 형식으로 표시해야 한다.

520 4.1.3.2 유효성 확립에 생체표지자에 대한 영향이 필요한 경우

521 노출 일차만으로는 유효성을 확립할 수 없는 경우, 생체표지자를 외삽 계획의 일부로 사용할 수 있다. 이 경우:

522

523 • 검증된 생체표지자를 대리 평가변수로 사용하는 것을 권장하지만 필수는 아니다.

524

525 • 생체표지자 평가변수의 선택은 기준 모집단과 목표 모집단에서 이용 가능한 데이터에 의해 뒷받침되어야
526 하며 외삽 계획에서 정당화되어야 한다.

527

528 • 기준 모집단의 임상적 유효성과 상관관계가 있는 인과 경로의 생체표지자는 종종 허용 가능하며 목표
529 모집단과의 상관성과 관련하여서도 정당화되어야 한다.

530

531 • 모델은 생체표지자와 임상 유효성 간의 정량적 관계를 추정하는 데 사용될 수 있다(3.6 항 참조).

532

533 생체표지자 효과를 달성하기 위해 용량-노출 사용에 의존하려면 기준 모집단에서 생체표지자 효과와 유효성 간에
534 관계가 있다는 확신을 갖는 것이 중요하다. 모델은 선택된 생체표지자의 기존적 근거를 조사하고, 생체표지자

535 데이터의 분석을 용이하게 하며, 기준 모집단에서 생체표지자와 유효성 간의 관계를 지원 및 또는 확인하는 데 필요한

536 데이터 수집을 최적화할 수 있다(4.2 항 참조).

537

538 *표본 크기*

539 정량적 방법(모델링 및 시뮬레이션 또는 통계적 접근법)을 사용하여 PK/생체표지자 및 생체표지자 평가변수에 대한

540 표본 크기를 도출해야 한다. 시험의 표본 크기는 PK 및 PK/PD 와 같은 주요 동인의 변동성에 따라 달라질 수 있다.

541 PK 및 PK/PD 모두에 대한 시험대상자당 데이터 포인트 시기와 수를 고려하여 적절한 샘플링을 결정해야 한다.

542

543 *분석과 보고*

544 분석에 사용된 데이터는 분석 목표와 관련된 중요한 요소, 즉 목표 모집단의 생체표지자 효과와 기준 모집단의

545 생체표지자 효과 간의 비교에 초점을 맞춰 설명해야 한다. 기준 모집단과 목표 모집단 간의 유사성에 대한 의미 있는

546 평가를 제공하는 생체표지자 효과의 치료 범위를 사전 정의해야 한다.

547

548 결과는 적절한 그래프 및 표 형식의 표시장치(예, 임상 해석을 위한 그림)로 요약해야 한다. 모든 민감도 분석의 영향을

549 포함하여 결과의 임상적 관련성을 논의해야 한다(4.1.3.1 항 *분석과 보고* 참조). 분석과 보고에서는 유효 용량을

550 설정하는 용량-노출-반응 관계를 확인해야 한다.

551

4.1.4 기타 고려사항

본 지침을 통해 강조했듯이 소아 외삽은 연속체로 간주해야 한다. 이 연속체 때문에 개발하는 외삽 계획 유형에는 몇 가지 중복이 있을 수 있다. 예를 들어, 외삽 계획에는 목표 모집단의 PK 수집만 일차 목적으로 하는 시나리오를 포함할 수 있지만 "PK 전용" 접근법으로 신뢰도를 높이기 위해 추가 2 차 임상 결과 측정을 포함할 수 있다. 또한 단일군 PK/PD 시험 설계와 임상 유효성 평가 변수에 의존하는 단일군 비대조 시험 간에도 일부 중복이 있을 수 있다(4.3.1 항 참조). 궁극적으로 모든 외삽 계획에 사용된 특정 시험 설계는 외삽 개념을 기반으로 정당화해야 하고 규제 당국과 논의해야 한다.

4.2 모델 정보 접근법

모델링 및 시뮬레이션 접근법은 예를 들어 시험 설계를 검사 및 알리고 투여 권장사항을 도출하거나 민감도 분석을 수행하는 데 사용할 수 있는 강력한 도구이다. 관련 관계(예 용량 노출, 노출 반응)의 정량화는 용량 선정을 지원하는 시뮬레이션을 수행하기 위한 중요한 기초를 제공한다. 또한, 소아 시험을 수행하기 전에 관련 PK 또는 PK/PD 평가 변수와 관련된 치료 기간의 시뮬레이션을 탐색할 수도 있다. 소아 시험을 완료한 후 모델링 및 시뮬레이션을 사용하여 소아 외삽 개념을 검증할 수 있다. 시뮬레이션이 규제 기관 결정에 사용될 때 모델이 시뮬레이션 목적에 적합하고 모델 가정과 시뮬레이션 설정을 명확하게 보고한다는 정보를 제공하는 것이 중요하다. 일반적으로 이 정보는 의뢰자가 내부 문서 목적으로 생성하는 모델링 및 시뮬레이션 계획의 형식으로 제공되지만 규제 기관과의 상호작용에도 적합하다.

570 다양한 데이터 출처의 가용성은 부분적으로 성인 데이터에 의존하는 하향식 접근법(예: 기존 PK/PD, 모집단 기반
571 PK/PD)과 물리화학적 C_{ss}/C_0 및 전임상 C_{ss}/C_0 데이터에 의존하는 상향식 접근법(예: PBPK, QSP)을 포함한
572 방법론적 접근법을 요구한다. ADME 예측의 경우, 관심대상 데이터에는 약물의 물리화학적 특성, 개별 PK 속성을
573 설명하는 C_{ss}/C_0 데이터, 전임상 C_{ss}/C_0 실험의 PK/PD 데이터 및 성인의 모든 PK/PD 데이터가 포함된다.

574

575 기존 모델(예: 모집단 PK, PBPK, 모집단 PK/PD 모델)을 사용할 경우 관련 신체 크기 및 기관 성숙도와 같은 목표
576 모집단의 특정 특성을 모델에 통합해야 한다. 모델링의 이용 가능한 데이터와 목표에 따라, 기존 모집단의 정보를 목표
577 모집단 분석에 통합하는 데 사용할 수 있는 몇 가지 기법이 있다. 예를 들어, 기존 모집단에 기반한 모델 풀링된
578 데이터셋을 사용한 분석 또는 이전 분포를 사용한 베이저안 접근법을 모델 매개변수로 사용하는 것이다.

579

580 모델 기반 평가를 할 때, 모델의 구성요소들은 시간 의존성과 함께 모델의 구조에서 포착되어야 하는 복잡한
581 상호관계(예: 매개변수 및/또는 가정의 상관관계)를 가질 수 있다. 이러한 특징은 시작 시 모델에 통합되어야 한다.
582 모델 구조 또는 데이터셋의 기초가 되는 모델 방정식과 가정은 전체 전략, 모델 예측 및 불확실성 요소와의 관련성을
583 적절하게 평가할 수 있도록 명확하게 제시해야 한다. 모든 데이터와 모델 요소가 동등하게 가치 있는 것은 아니다.
584 따라서 가정 시험은 외삽 연습의 중요한 측면이며 분석 계획 및 보고서에 통합되어야 한다. 모델 가정의 범위를 고려할
585 때 가정 시험 연습을 완전히 평가하기 위한 다학제적 입력이 있어야 한다.

586

불확실성과 분산의 다양한 출처를 구별하는 것이 중요하다. 예를 들어, 채취한 검체에서 개체 간 고유 변동성 즉, 시험대상자간 변동성이 있으며, 이는 생물학적 현상으로 데이터에 의해 직접 뒷받침될 수 있는 크기이다. 또한, 직접 측정할 수는 없지만 데이터 내용 또는 데이터 내용 부족의 영향을 받는 모델 매개변수에도 불확실성이 존재한다. 추가 데이터를 수집하면 이러한 추정치의 정밀도를 개선하는 데 도움이 될 수 있다. 또한, 선택한 값을 지원하는 데이터가 더 제한적이거나 없는 경우 지정해야 하는 매개변수도 있으며, 이들의 선택에 본질적으로 불확실한 어느 정도의 임의성이 존재한다. 이 모든 것이 결과의 전반적인 불확실성에 기여할 수 있으며, 이러한 불확실성이 가져올 수 있는 다양한 기여는 연습 중에 다루어지고 정당화되어야 한다.

4.3 유효성 시험

소아 외삽 계획에서 유효성 데이터를 생성하기 위해 임상시험이 필요한 경우, 가장 중요한 설계 결정 중 하나는 대조군을 선택하는 것이다. 옵션에는 무작위배정 동시 대조군, 외부 대조군에 대한 공식적인 통계 비교 또는 단일군 시험이 포함될 수 있다. 선택은 소아 외삽 개념에서 식별된 과학적 질문에 의해 영향을 받는다.

4.3.1 단일군 유효성 시험

어떤 상황에서는 단일군 시험이 필요한 증거를 생성하는 가장 적절한 방법일 수 있다. 예를 들어, 기준 모집단의 증거 표준이 단일군 시험인 경우이다. 시험 설계 시 알차 유효성 목적을 평가하는 방법은 미리 지정된 임계값을 사용하여 정의해야 한다.

시험의 표본크기는 임계값이 충족되는지 확인하거나 충분한 정밀도의 추정치를 얻도록 계산해야 한다. 외부 데이터는 결과를 맥락에 맞게 설명하는 데 사용할 수 있다(예, 현재 임상 실무와 관련하여 시험 결과의 맥락을 이해하기 위해 출판된 문헌을 사용하지만 외부 데이터와 유효성을 공식적으로 비교할 필요는 없다).

4.3.2 외부 대조 시험

어떤 상황에서는 외부 데이터를 시험의 공식 대조군으로 사용하는 것이 가능하고 적절할 수 있다. 이는 기준 모집단의 대조군, 다른 RCT의 관련 대조군 또는 목표 모집단의 실사용 증거 출처에서 발생할 수 있다. 이러한 출처 이외의 외부 데이터(다른 소아 모집단, 다른 질병 또는 다른 평가변수)를 사용하는 것은 더 어렵고 정당화되어야 한다.

무작위배정 동시 대조군이 없는 다른 모든 시험과 마찬가지로 인과적 추론을 도출하는 것은 더 어렵다. 데이터는 시험 외부의 데이터 출처와 직접 비교되므로 모집단 간의 차이를 설명하기 위해 적절한 통계 방법을 사용해야 한다. 이러한 시험은 단지 임계값과 비교하는 접근법과 다른 비무작위배정 대조군일지라도 여전히 대조된다는 점을 반영하는 것이 중요하다.

4.3.3 동시 대조 유효성 시험

어떤 상황에서는 지금까지 생성된 데이터와 소아 외삽 개념의 결과가 유익성/위해성 결론을 도출할 수 있는 소아 외삽 계획의 일부로 무작위배정 대조 유효성 시험이 필요할 정도이다. 소아 외삽 개념을 기반으로, 대조 시험의 필요성과

622 외삽 능력은 기준 모집단에서 요구되는 것과 다른 시험 설계로 이어진다. 이렇게 하면 거짓양성 비율, 거짓음성 비율
623 및 기준 모집단에 있는 것과 같지 않은 표본 크기 간에 서로 다른 관계가 발생한다. 표본 크기가 제한되면 거짓양성 및
624 거짓음성 결과의 상대적 중요성을 주의 깊게 고려해야 한다.

625

626 따라서 외삽 옵션은 데이터를 생성하는 데 사용할 수 있지만 전통적인 접근법에 RCT의 빈도주의적 방식으로
627 생성된 0.05 미만의 p 값에 따르지 않는 많은 다양한 설계 옵션을 포함할 수 있다. 외삽 접근법은 단독 유효성 시험에
628 대해 예상하는 것보다 작은 표본 크기를 초래한다. 유의성 임계값이 0.05보다 큰 완화된 성공 기준을 충족하도록
629 시험이 감정될 경우, 이는 사전에 정당화되어야 한다.

630

631 활성 대조 시험에 대한 대안적 접근법은 기존의 제 1 종 오류율을 유지하되 일반적으로 새로운 성인 개발에 사용되는
632 비열등성 한계를 낮추는 것일 수 있다. 특히 그 목적이 유효성 ~~그 자체를~~ 입증하는 것이 아니라 유효성이 외삽 개념에
633 기반한 이전의 기대치와 일치한다는 것을 입증하는 것일 때 그러하다. 얻은 점 추정치가 기준 모집단의 추정치와
634 일치해야 한다는 것을 확인하는 것이 중요하다.

635

636 4.3.4 외부 데이터의 통합

637 어떤 정보를 소아 시험 분석에 통합할지를 확인할 때는 사전 지정된 선정 기준을 이용한 체계적인 검색을 통해 관련
638 데이터를 확인해야 한다. 이상적으로 활용할 정보의 출처는 규제 당국과 사전에 합의해야 한다. 그러나 외부 데이터

639 자체가 아직 사용불가할 수 있다. 예를 들어, 외부 데이터가 목표 모집단의 시험과 병렬로 실행하는 기준 모집단의
640 시험에서 생성되거나 동일 시험의 연령군에 걸쳐 차용된 경우이다.

641

642 분석에 활용할 수 있는 정보 유형에는 개별 환자 데이터 및 또는 다른 출처의 집계 데이터가 포함된다. 기준 모집단의
643 개별 환자 데이터에 액세스할 수 있으면 베이스라인 이후 인자의 분포를 목표 모집단과 비교할 수 있다. 기준 데이터가
644 도출될 시험과 목표 모집단에서 생성된 데이터 간의 잠재적 차이는 가능한 한 분석을 통해 조정하고 설명할 수 있다.

645

646 4.3.5 기준 데이터 사용의 영향 정량화

647 소아 임상 시험의 해석을 뒷받침하기 위해 얼마나 많은 가용 정보가 설계 및 분석에 통합되고 있는지를 사전에 이해하는
648 것이 중요하다. 특히, 기준 모집단에서 생성된 데이터 중 얼마나 많은 데이터가 연습에 사용되고 있는지를 아는 것은
649 관련성이 있지만 또한 기준 모집단에서 생성된 데이터 중 얼마나 많은 데이터가 목표 모집단에서 생성된 데이터의
650 양과 관련되는지도 중요하다. 사용 가능한 정보(기준 데이터 또는 모델링 및 시뮬레이션 연습의 결과를 기반)가 통계적
651 분포로 요약되는 경우, 유효 표본 크기는 얼마나 많은 정보가 사용되고 있는지를 설명하는 좋은 방식이다.

652

653 베이지안 접근법을 사용하는 경우, 사전 정보를 사용하는 다른 방법(예: 사전 또는 검정력 사건의 혼합물 사용)은
654 모델에 사용된 매개변수의 선택에 따라 다른 유효 표본 크기를 갖는다. 이러한 전략을 사용하는 경우, 유효 표본 크기를
655 이러한 매개변수의 다른 값에서 보는 민감도 분석은 설계 특성을 이해하는 데 더욱 도움이 될 것이다. 사용된 접근법에

656 관계없이 제안된 차입 방법은 사전 명시되어야 하며 서로 다른 차입량의 운용 특성에 미치는 영향을 이해하기 위한
657 민감도 분석은 설계 특성을 이해하는 데 더욱 도움이 될 것이다.

658

659 때로는 기준 데이터를 있는 그대로 사용하는 것이 적절하지 않을 수 있으며, 데이터는 목표 모집단과 더 밀접하게
660 일치하도록 모형화해야 한다. 이는 외삽 개념이 여전히 적용 가능하지만 측정된 공변량을 기반으로 정량화하고 예측할
661 수 있는 질병에서 알려진 차이(예, 중증도)가 존재하는 경우일 것이다. 다른 상황에서는 질병이 외삽을 허용하는
662 정도와 유사한 것으로 간주되지만 시험 설계에 알려진 차이(예, 측정된 평가변수가 목표 모집단에서 다르거나 다른
663 시간에 측정됨)가 존재한다. 이 상황에서 기준 데이터를 사용하는 방법은 질병, 약물 역리학 및 요법 반응의 유사성
664 정도에 따라 사례별로 고려해야 한다.

665

666 기준 모집단의 일차 평가변수가 아니더라도 목표 모집단의 일차 평가변수로 생체표지자, 대리 평가변수 또는 임상
667 평가변수를 사용하여 소아 외삽 계획의 토대로 삼을 수 있다[ICH E11(R1) 5.1.1 항참조]. 이 시나리오에서, 기준
668 모집단의 일차 유효성 평가변수에 대한 제안된 평가변수의 상문관계의 강건성 평가를 수행해야 한다. 관련성이 있는
669 경우, 잠재적 소아 평가변수의 평가를 소아 프로그램에 통합하기 전에 성인 개발 프로그램의 일부로 시작하는 것이
670 현명할 수 있다.

671

4.3.6 소아 임상시험의 제시 및 정당화

외삽 계획에 대한 전체 계획된 시험 설계를 나타내는 다이어그램은 특히 설계가 복잡한 경우 유용하다. 예를 들어 적응형 설계가 있거나 각 단계에서 임상 개발의 다른 측면을 평가하는 여러 단계가 있는 시험일 경우가 될 수 있다. 시험 설계를 평가할 때 사전 정의된 기준을 기반으로 어떤 잠재적 결과가 성공적인 시험으로 이어질지 결정하면 시험이 성공으로 선언되기 위해 관찰되어야 할 요법 효과의 크기를 이해하는 데 도움이 될 수 있다. 가장 적절한 임계값 주위에 불확실성이 있는 경우 서로 다른 주요 임계값의 표 또는 그림이 유용할 수 있다.

베이저안 설계를 사용하는 경우 전체 작동 특성을 제공해야 한다. 또한 항상 데이터 분석 결과만 제공해야 한다.

4.3.7 분석, 보고 및 해석

빈도주의 설계를 사용하는 경우 표준 양측 유의수준 5% 이외의 교차하는 대체 임계값을 사전에 합의해야 하며 이 대체 임계값과 비교한 빈도주의 분석은 소아 외삽 개념의 정당성을 제공한다. 평가변수가 기준 모집단에서 목표값과 동일한 경우, 이상적으로는 기준 모집단에서와 동일한 분석 방법을 목표 모집단에서 사용해야 한다. 공식적으로 데이터를 함께 분석하는 것이 적절한 경우 기준 데이터와 목표 데이터를 결합한 빈도주의 메타 분석 접근법을 수행할 수 있다.

외부 데이터를 명시적으로 활용하는 베이저안 설계를 사용하는 경우 분석을 위해 더 많은 선택을 해야 한다. 이 분석은 데이터를 생성할 때 미리 지정하고 업데이트해야 한다. 작동 특성과 기본 매개변수 및 가정 간의 관계를 더 잘 이해하기

689 위한 시각화가 도움이 된다. 베이시안 분석에서 도출된 사후 분포 그림은 베이시안 분포에서 도출된 요약 통계를 더
690 잘 맥락화할 수 있다. 임상시험 외부 데이터를 분석에 통합하는 경우, 보고에서는 이를 명시적으로 설명하고 이러한
691 데이터가 원래 생성된 방법과 시기, 보고 장소와 포함하기에 적합하다고 간주하는 이유에 대한 정당성을 논의해야
692 한다.

693

694 이상적으로는 성공 기준을 설명하고 규제 기관과 사전에 합의할 경우 시험 해석에 도움이 된다. 성공 기준은 p 값일
695 수도 있고, 기준 데이터를 명시적으로 차용한 경우 임계치를 제오한 신뢰할 수 있는 구간과 같은 베이시안 성공 기준일
696 수도 있고, 최소 미리 지정된 양만큼 한 요법이다른 요법보다 더 나을 확률일 수도 있다. 둘 이상의 성공 기준이 적절할
697 수 있다. 예를 들어, 성인에서 허용되는 것보다 더 넓은 비열등성 한계를 사용하는 경우, 주어진 표본 크기 및 분산에
698 대해 비열등성을 충족하기 위해 입증해야 하는 요법 효과의 점 추정치를 지정할 수도 있다. 이는 예상되는 요법 효과에
699 대한 추가적인 안심을 제공함으로써 유효성을 입증하는 데 도움이 될 수 있다. 목표 데이터가 기준 데이터와 얼마나
700 유사한지 이해하고 측정 기준을 사용하여 이러한 유사성을 정의하는 것이 중요하다. 시험에서 관찰된 데이터가 관찰된
701 기준 데이터와 유사하지 않은 경우, 이는 소아 외삽 개념의 적용 가능성과 차용할 수 있는 합리적인 데이터 양을 제한할
702 수 있다.

703

704 그림에도 불구하고, 목표 모집단의 데이터가 효과 점 추정치 측면에서 기준 모집단보다 상당히 우수하지만 표본 크기가
705 작기 때문에 차용 없이 통계적 유의성을 달성하지 못한 경우, 긍정적인 결론을 도출하기 전에(즉, 임계점(tipping
706 point) 분석을 사용하여) 이 기준 데이터에 얼마나 많은 가중치를 부여해야 하는지 이해하는 것이 흥미로울 수 있다.

707

708 통계 모델이 복잡할수록, 가정해야 할 매개변수가 많을수록 적절하고 광범위한 민감도 분석의 필요성이 커진다[ICH
709 E9(R1)]. 이러한 민감도 분석에 대해 미리 논의하고, 일차 분석의 해석이 이러한 매개변수의 변화에 대해 얼마나
710 강력한지 조사하는 것이 유익하다. 이러한 분석은 일차 추정기로 이루어진 가정과 데이터에 대한 다른 한계를 조사하기
711 위해 신중하게 선택해야 한다.

712

713 *소아 임상시험 분석에서의 근거 데이터 활용 방법*

714 사용할 방법을 결정할 때 시뮬레이션은 비뮌림 검정력 및 제1 종 오류율 통제 간의 균형을 최적화하는 관점에서 분석
715 전략의 선택을 알리는 유용한 도구가 될 수 있다. 생성된 데이터가 그에 대한 이전의 믿음과 유사하지 않은 경우
716 차용을 제한하고자 하는 다양한 방법이 존재한다. 예를 들어, 많은 방법 중 가능한 한 가지 방법은 강력한 이전
717 데이터를 사용하는 것이다. 즉, 한 요소는 근거 데이터에 기반한 더 많은 정보를 제공하는 이전 데이터이고 두 번째
718 요소는 근거 증거와 무관한 더 적은 정보를 제공하는 이전 데이터인² 요소 혼합물을 사용하는 것이다. 더 적은 정보를
719 제공하는 구성요소는 적절한 차용 행동을 보장하기 위해 신중하게 선택해야 한다. 이전 데이터 혼합물의 더 많은
720 정보를 제공하는 구성요소에 기반하는 이전 가중치는 외삽 개념의 타당성과 허용 가능성에 대한 이전 믿음으로 간주할
721 수 있다. 값이 1에 가까울수록 신뢰도가 높아진다. 위의 가중치 매개변수와 같이 사전 지정된 매개변수의 작은 변화가
722 시험의 운영상 특성에 큰 변화를 가져오는 경우 이 방법은 충분히 강력하지 않을 수 있다.

723

임계점 분석과 같은 민감도 분석은 근거와 목표 모집단 매개변수의 유사성에 대한 이전 가정의 강도에 대한 결론의 강건성을 후향적으로 평가하는 데 유용한 도구가 될 수 있다. 성인 RCT, 역학 연구 또는 등록 데이터와 같은 여러 다른 출처에서 근거 데이터를 추출할 경우 다양한 출처의 데이터 품질이 다를 수 있으며 새로운 소아 임상시험과의 관련성도 다를 수 있다. 이 경우, 이전 데이터 구축 자체와 데이터를 분석에 포함하기 위해 사용한 방법 모두를 신중하게 고려해야 한다.

5. 소아 외삽 계획에 대한 추가 고려사항

5.1 안전성 계획

위에서 설명한 바와 같이, 외삽 개념에는 안전성 외삽에 대한 논의와 안전성 정보를 기준 모집단으로부터 목표 모집단으로 외삽하기 위한 허용 가능성에 대한 결론을 뒷받침하는 철저한 정당화가 포함되어야 한다(3.5 항 참조). 안전성 데이터 수집 접근법에는 답변해야 하는 과학적 질문, 확인된 지식 격차 및 목표 모집단에서 약물의 안전성을 뒷받침하기 위해 다루고 있는 불확실성이 반영되어야 한다. 안전성 데이터의 외삽이 정당화되는 경우에도 해결해야 할 추가적인 안전성 문제가 있을 수 있다. 사전 전 및 사전 후 안전성 데이터 수집의 필요성을 포함한 포괄적인 안전성 계획을 외삽 계획에서 설명해야 한다.

5.2 성인 임상시험에 청소년 포함

청소년의 성인 임상시험 등록은 필요한 소아 데이터 수집을 가속화할뿐만 아니라 청소년의 안전하고 효과적인 치료에 대한 접근성을 촉진할 수 있다. 역사적으로 소아 임상시험은 성인 개발 완료 이후 맞또는 성인에 대한 약물 승인 이후까지 개시되지 않았다. 결과적으로, 소아 임상시험 등록은 소아의 허가 외 약물 사용으로 인해 늦어질 수 있고 이는 효과적인 치료에 대한 소아 및 청소년들의 접근성을 더욱 지연시킬 수 있다. 일부 질병 맞또는 목표에 적합한 성인 임상시험에 청소년을 포함하면 이 문제를 해결할 수 있다. 어린 이동을 성인 유효성 맞또는 안전성에 외삽하기 위해 청소년 결과를 사용하는 경우, 어린 아동과 청소년 간의 질병과 요법 반응의 유사성 및 불확실성을 다루어야 한다.

성인(예 >18 세) 임상시험에 소아 코호트(예 청소년 하위군 12~17 세)를 포함하기로 한 결정은 질병과 요법 반응이 청소년과 성인 환자 간에 충분히 유사하다고 가정한다. 따라서 청소년과 성인을 단일 임상시험에 포함하는 목적은 외삽 개념의 맥락에서 구성해야 한다. 청소년과 성인 PK 는 일반적으로 유사하기 때문에 청소년 투여를 알리기 위한 추가 데이터는 필요하지 않을 수 있다. 이러한 상황에서는 청소년의 낮은 체중의 영향과 관련된 구체적인 고려사항을 주의 깊게 살펴야 한다.

질병 및 요법 반응이 충분히 유사하다면 청소년과 성인 집단을 단일 유효성 분석으로 결합할 수 있다. 확인된 차이 또는 불확실성을 다룰 수 있도록 청소년 하위군의 별도 분석을 위한 목적과 통계적 방법을 주의 깊게 고려해야 한다.

757 그러한 하위군 분석은 신중하게 해석해야 한다. 탐색적 하위군 분석만을 기반으로 한 유효성 또는 그 부족의 외삽에
758 관한 결론의 강도는 제한적일 수 있다(ICH E9 참조).

759

760 청소년을 성인 임상시험에 포함하는 것과 관련된 다음과 같은 윤리적 및 운영상 문제가 있을 수 있다: (1) 위해성과
761 잠재적 유익성의 허용 가능한 균형에 대한 다양한 표준 (2) 청소년이 위약 대조군(성인 임상시험에서 더 자주 사용될
762 수 있음)에 노출되어야 하는지 여부 (3) 청소년 동의 외에 부모의 허락 필요성 (4) 청소년과 성인 모집단 모두에서
763 동일한 일차 평가변수 사용 (5) 소아 특정 임상시험 실시기관의 필요성 및 (6) 현재 청소년을 배제하는 후속 소아
764 전용 임상시험에 소아 시험자가 참여하려는 의지. 이러한 문제에 직면할 경우, 다른 임상시험 설계도 고려할 수
765 있다(예, 청소년 시험을 성인 시험과 병렬로 실행). 그럼에도 불구하고 질병 및 요법 반응이 청소년 시험대상자와 성인
766 시험대상자 간에 충분히 유사한 경우, 청소년이 성인 임상시험에 포함되지 않거나 병행 시험에 연구되지 않는 이유에
767 대한 강력한 정당성이 있어야 한다.