

신생아 및 미숙아 대상 임상시험 가이드라인 [민원인 안내서]

2024. 9.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

임상심사과

지침·안내서 제·개정 점검표

명칭

신생아 및 미숙아 대상 임상시험 가이드라인

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 정보제공 등 직원 교육용 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞ 지침) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 법령, 고시·훈령·예규와 같은 규정 또는 식약처장이 정한 특정한 사안에 대하여 그 절차 등의 내용을 알기 쉽게 풀어 설명하거나 식약처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞ 안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.		
2024 년 9 월 30 일		
담당자 확 인(부서장)		김미지 이윤숙

이 안내서는 '신생아 및 미숙아를 대상으로 하는 임상시험 시 고려사항'에 대한 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2024년 8월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ “민원인 안내서”란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 임상심사과에 문의하시기 바랍니다.

전화 : 02-2110-8301

팩스 : 02-2110-0830

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	B1-2013-2-001	2013	제정
2	B1-2015-2-059	2015.12.22	가이드라인 명칭변경, 법적효력 문구 통일, 양식표준화, 연락처 현행화
3	안내서-0226-01	-	「식약처 지침서등의 관리에 관한 규정」 개정에 따른 등록번호 일괄 정비 (규제개혁담당관실-3761호,2017.5.16)
4	안내서-0226-02	2024.09.30	부서명 현행화, 용어 수정 등 개정

목 차

I. 서 론	1
1.1. 일반사항.....	1
II. 신생아 및 미숙아를 대상으로 하는 임상시험.....	2
1. 신생아 장기 발달	2
1.1. 심장과 폐.....	2
1.2. 중추신경계.....	3
1.3. 신장과 신기능.....	5
1.4. 간기능.....	6
1.5. 위장관계.....	6
1.6. 면역계.....	8
1.7. 신체 구성.....	8
2. 신생아에서 나타나는 특징적 질환.....	8
3. 신생아 임상연구 시기.....	9
4. 신생아 임상시험 시작 전 고려사항.....	9
5. 제형 및 투여경로.....	10
5.1. 정맥주사.....	11
5.2. 경구투여.....	11
5.3. 기타투여.....	12
5.4. 개발 중 제형의 변경.....	12
6. 용량 탐색.....	12
7. 신생아 임상시험 디자인 특징.....	13
7.1. 연령 및 다른 층화배정 인자.....	14
7.2. 평가변수.....	15
7.3. 약물 유전체학.....	15
7.4. 용량 조절.....	16
7.5. 위약 및 활성 대조군.....	16
7.6. 혈액채취.....	16
7.7. 통증 및 스트레스.....	17
7.8. 안전성 모니터링.....	17

신생아 및 미숙아 대상 임상시험 가이드라인

I. 서론

본 가이드라인은 소아 집단 중 신생아 및 미숙아를 대상으로 하는 임상시험의 대상, 시험계획 및 고려사항 등 임상시험 실시에 관한 권고사항을 연구자 및 업계에 제공함과 동시에 관련 임상시험계획서의 평가에 이를 활용하여 소아를 대상으로 하는 임상시험을 표준화·국제화하고, 약물 사용에 대한 안전성·유효성을 확보할 뿐만 아니라 나아가 소아를 위한 의약품 개발을 촉진하는 데 그 목적이 있다.

1. 일반사항

- (1) 소아 환자에게는 소아 사용이 적절히 평가된 약물을 사용하여야 한다. 소아 환자를 위한 안전하고 효과적인 약물요법을 위해서는 다양한 연령대의 소아용 의약품의 적정한 사용 정보의 개발 및 소아용 제형 개발이 요구된다. 특히 신생아는 환자 집단이 적으며, 질환적인 특수성을 갖고 있으므로 윤리적이고 기술적인 면 (신체 발달 미성숙, 자가평가의 어려움, 특별한 제형개발 필요성, 개체간 변이)에서 임상시험이 수행되기 어려운 취약성을 갖고 있다. 또한 미숙아의 경우 임신 주수, 체중에 따라 발달 정도가 다양하여 약물반응 평가에 각별한 주의가 요구된다.
- (2) 일반적으로 미숙아 및 신생아의 연령은 재태기간(gestational age)¹⁾ 또는 월경 후 연령(post-menstrual age)²⁾으로 표현한다. 미숙아는 재태기간 37주 미만까지를 말하며, 신생아는 미숙아를 포함하여 출생일로부터 28일 미만까지를 말한다. 출생시 체중에 따라 2500g 미만인 경우 저체중, 1500g 미만인 경우 극소저체중, 1000g 미만인 경우 초극소저체중으로 구분한다.
- (3) 본 가이드라인에서 언급되지 않은 소아임상시험에서의 다른 사항은 식품의약품안전처 민원인 안내서 중 「소아 대상 임상시험 가이드라인」 (안내서-0227-02)을 참고한다.

1) 재태기간 : 마지막 정상 생리 시작일로부터 출산까지의 기간을 말하며, 보조생식술로 임신한 경우, 수정일 2주 전부터 계산한다.

2) 월경 후 연령 : 마지막 정상 생리 시작일로부터 계산하는 것으로 '재태 기간'과 '출생 후 연령'*을 더한 값으로 통상 주로 나타난다.

* 출생 후 연령 : 출산일로부터 일, 주, 개월, 년으로 계산한다.

II. 신생아 및 미숙아를 대상으로 하는 임상시험

1. 신생아 장기 발달

신생아의 장기 기능은 대부분 생리적으로 미숙하다. 특히 조산이나 자궁 내 성장 지연 그리고 신생아에게 영향을 줄 수 있는 어떠한 병리학적 상태도 미숙함의 정도를 악화시킬 수 있다. 따라서 신생아는 생리적 과정과 장기 기능이 미숙하여 약동학적, 약력학적 변화가 나타날 수 있고, 이는 신생아에게서 의약품의 유효성과 안전성이 감소할 수 있다. 신생아 집단에 사용되는 의약품 연구에서, 신생아는 출생 후 성숙 정도가 빠르고 신생아의 개체 내, 개체 간 변화의 정도가 다양하다는 점을 고려해야 한다. 또한, 신생아에게 투여한 의약품이 성장 과정에 영향을 줄 수도 있으므로, 중요한 발달 변화는 반드시 확인되어야 한다. 가능하다면 약동학 및 약력학적 변화도 함께 연구되어야 한다.

각 장기의 미성숙시 발생하는 문제는 다음과 같으나, 이외의 장기 (예; 눈, 귀, 면역, 조혈계)도 신생아 시기에 유의하게 성장한다는 점을 고려해야 한다. 각 장기에 미치는 영향에 대해서는 투여하는 의약품의 약동학적, 약력학적 특성과 함께 고려되어야 하며, 각 장기는 서로 연관되어 기능하므로, 하나의 기관만을 독립적으로 평가해서는 안된다.

1.1 심장과 폐

심폐기관 발달은 출생 후 가장 현저한 변화를 보인다. 이러한 변화의 일부는 출생 후 처음 호흡하는 순간에 나타나는 반면, 어떤 변화들은 출생 후 몇 시간 또는 몇 일이 지나서 나타나기도 한다. 폐와 심장의 성숙정도가 약물의 약동학/약력학 관계에 미치는 영향이 고려되어야 한다. 해부학적, 기능적 적응 과정이 복잡하기 때문에 미세한 변화(예: 약물 투여)도 자궁 내에서 자궁 밖 생활로의 순조로운 전환을 방해할 수 있다. 이는 선천적인 심장의 구조적 결함이나 생리적 성숙에 영향을 미치는 조건으로 악화될 수 있다.

적절한 심폐기능은 대부분의 장기 기능(신장혈류, 뇌관류, 간기능)을 유지하는데 필수적이므로, 심장이나 폐 기능에 영향을 줄 수 있는 것은 모두 신생아 임상시험에서 주의깊게 모니터링되어야 한다. 심폐기능은 의약품의 간 대사와 배설, 신장 배설을 유지하게 하는데 기본이 되므로 이 기능에 주는 영향이 고려되어야 한다. 신생아가 심

폐기능장애일 때 나타나는 임상 증상이 어린이나 어른과 다르므로, 이 사항도 임상시험에서 평가되어야 한다. 동맥관 개존증 (動脈管開存症, patent ductus arteriosus), 호흡곤란증후군 등과 같이 신생아의 심장과 폐에서 특징적으로 나타나는 특이 상태도 임상시험 평가 항목으로 설정하는 것을 고려할 필요가 있다. 임상 상황이나 조건에 따라 중화배정을 하는 것이 적절할 수도 있다.

신생아는 심혈관 수용체 (예 : adrenergic)가 대개 미성숙하기 때문에, 치료기간 동안 수용체의 민감도가 떨어지는 것을 포함한 수용체의 성숙화 진행 상태도 고려해야 한다. 특히 유지요법에 용량조절이 필요할 수도 있다. 심장 뿐만 아니라 혈관계 다른 부위의 수용체의 발현이 다르게 나타날 수 있어, 이는 전체 심혈관계에 예상치 못한 변화와 반응을 초래할 수도 있다. 신생아 심폐기능의 미성숙한 경우, 특히 선천적이거나 동반하는 질병이 있는 경우는 특정한 이상반응이 나타날 수 있다. 예를 들어, 신생아 심근에 영향을 주는 심장 기형은 QT 연장과 다형 심실빈맥(Torsade de Points)을 일으킬 수 있다.

신생아 심폐기능 모니터링은 기본적으로 실행하고 임상시험 목적에 맞게 기록되어야 한다. 혈압, 심박, 호흡운동, 맥박산소측정 (pulse oximetry), 경피적 pO₂/pCO₂ 측정, 심전도, 심장초음파, 도플러 초음파 촬영 등과 같이 가능한 비침습적인 방법으로 측정하여야 하고, 방사선 검사(X-ray, MRI)와 실험실적 검사 (blood gases, hematocrit)가 추가되어야 할 필요가 있으면 일상적인 다른 검사와 같은 시기에 하는 것이 좋고 되도록 최소화 하여야 한다.

1.2 중추신경계

뇌 발달 과정에 있어서 신경 증식(neuronal proliferation), 이동(migration), 조직화(organisation), 수초 형성(myelination)과 같은 필수적인 과정이 있는데, 신경 증식 및 radial glia 형성이 이루어지는 재태기간 8~16주가 첫 번째 주요 과정이고, 신경 생성 및 증식을 동반하여 glia multiplication이 이루어지는 출생 후 5개월~1년 기간이 두 번째 주요 과정에 해당한다.

신생아에서 수동확산과 능동운반을 통한 혈액뇌관문 약물 수송은 연령과 관련이 있고 지속적인 성숙에 따른 변화를 겪는다. 이는 의약품의 주성분이나 대사체가 중추신경계로 분포하는 정도에 영향을 끼칠 수 있으며, 이는 약물의 임상적 효과 및 이상반응 정도를 변화시킬 수 있다. 특정 수송체(예: P glycoprotein)의 기질로 알려진 의약품은 특별한 주의가 필요하며, 글루타민산 및 다른 신경전달물질과 상호작용을 일으키는

의약품은 신생아 두뇌 발달에 영향을 준다고 예상되므로, 이러한 사항은 주의깊게 모니터링되어야 한다. 약물 수송체의 뇌 내 존재와 분포는 약물 감수성을 증가 또는 감소하게 하여 기대하지 않은 반응을 초래할 수 있다. 의약품이 중추신경계와 관련된 효능으로 개발되지 않았더라도, 중추신경계로의 분포와 침투 정도 및 잠재된 효과와 신경발달에 미치는 영향 등이 언급되어야 한다.

저혈당증은 출생 전후기 두뇌 손상에 중요한 인자이다. 대사율이 높고 뇌의 유일한 에너지원인 포도당에 대한 의존성으로 인해, 포도당 대사에 영향을 주는 의약품은 두뇌 발달에 영향을 줄 수 있으므로 이는 신생아 임상시험 계획시 고려되어야 한다. 뇌 내 빌리루빈 농도가 상승하면 빌리루빈 뇌증과 심한 두뇌손상 (핵황달)을 일으킬 수도 있다. 빌리루빈 뇌증의 발병기전은 여러 원인이 있는데, 알부민 결합능력, 혈액뇌관문 발달 정도, 산-염기 상태, 손상에 대한 신경계의 감수성, 비결합 및 유리 빌리루빈 농도 간의 상호 작용 등이 이에 관여된다. 이러한 원인적 요소에 영향을 주는 화합물 및 UGT1A1 효소, 간 흡수 수송체(hepatic uptake transporter)인 OATP2, 유출 수송체인 MRP2 등과 상호작용을 하는 화합물, 알부민 결합에 경쟁하는 화합물 등은 빌리루빈 뇌증의 위험을 증가시킬수 있음을 고려하여 신생아 임상시험을 계획하여야 한다. 뇌혈류 자동조절 능력은 미숙한 뇌에서 제한적이다. 혈관작용물질 뿐 아니라 과산소혈증(hyperoxaemia), 저탄산증(hypocapnia), 저산소증(hypoxia)은 출생 후 몇 일간 신생아 뇌혈류에 중요한 영향을 줄 수 있다. 특히 신생아(특히 미숙아)는 혈압, pCO₂의 변화와 일사적인 처치에서도 올 수 있는 스트레스로 인한 뇌출혈의 위험성이 높아 신생아 및 미숙아의 관리에 특별히 신경 써야 한다.

뇌 기능 모니터 방법으로 뇌파검사(electroencephalography; EEG), aEEG (amplitude-integrated EEG), 초음파, 도플러 초음파, 청각유발 전위검사(auditory evoked potential; AEP measurement), 시각유발 전위검사(visual evoked potential; VEP measurement), 뇌척수액 검사, 근적외선분광광도계(near-infrared spectroscopy; NIRS), 자기공명영상(magnetic resonance imaging; MRI), 양전자단층촬영(positron emission tomography; PET)이 있다. 신생아에게 수면제나 마취제가 필요하거나, 뇌척수액검사, PET와 같은 침습적이고 위험할 수 있는 방법은 그 필요성이 충분히 설명되어야 한다. 임상시험을 목적으로 전신마취를 하는 것은 극히 드물지만, 그렇다고 마취제 개발을 방해해서는 안된다.

중추신경계가 미성숙하고 질환의 상태가 심각하거나 수면, 마취 또는 마비로 인해 신생아에서 중추신경계 기능과 이상반응에 대한 임상적 모니터링은 어려우므로, 머리둘레(head circumference)를 측정하는 것이 신생아의 중추신경계 상황을 평가할 수 있

는 가장 손쉽고 유용한 방법이다. 시간에 따른 연속적인 머리 돌려 측정은 귀중한 정보를 제공하며 규칙적인 측정을 통해 수두증과 같은 비정상적 성장을 감지할 수도 있다.

1.3 신장과 신기능

신장 청소능은 사구체 여과율, 세뇨관 분비 및 재흡수가 관여한다. 사구체여과율은 세뇨관 기능보다 빠르게 성숙하는데, 모두 연령, 성숙도뿐 아니라 자궁 내 성장 지연이나 임부와 신생아에게 투여된 신독성 약물과 같은 출생 전후에 나타나는 유해 요인에 의해 달라진다. 태내에서는 신장 혈관 저항성이 높고 혈압이 낮기 때문에, 태아발달 과정 중에는 사구체 여과율이 유의하게 낮게 유지된다. 또한 태아의 세뇨관 기능은 양수 형성에 필요한 저장성(hypotonic) 소변을 생성하도록 되어있다. 출생시와 출생 직후에 혈액학적 변화가 일어나기 때문에, 사구체여과율은 출생 첫 2주에 빠르게 증가하고, 체 표면적으로 교정한 사구체여과율은 서서히 증가하여 1~2살 사이 성인 수준에 이른다.

제태기간 32주 미만의 미숙아는 출생 시 사구체여과율이 낮고, 월경 후 연령 34주 전에는 신장이 완전히 발달되지 않기 때문에 사구체 여과율 발달이 더 늦어지게 된다. 미숙아에서 나타나는 사구체여과율의 기능적 지연은 신생아의 신장 배설능력을 예측할 때 고려되어야 하며 증화가 필요하다. 따라서 신생아 임상시험에서 미숙아의 경우, 월경 후 연령 34주 전과 후, 두 군으로 구별하여야 한다. 월경 후 연령 34주 전에는 사구체여과율이 신장이 다 발달될 때까지 느리게 상승하므로, 출생 후 사구체여과율의 개선 정도는 출생 후 연령 뿐 아니라 월경 후 연령이 관련됨을 유의해야 한다. 신생아의 신세뇨관은 해부학적, 기능적으로 미성숙하고, 세뇨관 주위의 혈류가 충분하지 않아뇨 농축 능력이 낮고, 낮은 뇨 pH가 관찰된다. 세뇨관 기능의 성숙은 사구체여과율 성숙보다 더 시간이 걸린다. 신생아에서 약물 연구를 할 경우 사구체-세뇨관의 기능적 불균형을 고려하여야 하고, 이러한 불균형은 세뇨관 성숙이 완성되는 생후 1-2년까지 지속된다. 신생아의 신세뇨관 상피에서 단백질 수송 시스템의 기능과 신장 배설에 미치는 영향은 아직까지 잘 알려지지 않았다. 그러므로 능동적 세뇨관 분비(active tubular secretion)를 통해 배설된다고 알려진 의약품은 신생아 임상시험에서 특별히 주의해야 한다. 그리고 세뇨관 분비 기전은 유기양이온보다 유기음이온에 대하여 더 성숙도가 빠르게 진행되고 loop 이뇨제에서 나타나는 신장석회증과 같이 신장계에 영향을 주는 특정 약물 이상반응은 미숙아에서만 나타날 수 있다.

혈장 크레아티닌은 생후 첫 몇일간은 상승되어 있으며 모체의 크레아티닌과 낮은 사

구체여과율을 반영한다. 미숙아에서는 상승한 혈장 크레아티닌이 출생 후 몇 주 동안 지속되는데, 이는 세뇨관 크레아티닌 재흡수의 일시적 과정 때문이다. 따라서 신장 기능을 평가하기 위한 혈장 크레아티닌 모니터링은 만삭 신생아(term neonate)³⁾의 경우 생후 첫째 주 후에, 미숙아의 경우는 4주 후에 실시한다. 모니터링하는 방법은 시험약에 따라 다르지만 되도록 침습적이지 않아야 하며, 대상 신생아의 임상 상태, 시험약의 약동학과 약력학, 치료 조건에 맞아야 한다.

1.4 간장과 간기능

간 청소능을 결정하는 간 혈류, 혈장단백결합, 내인성 청소능은 출생 후 유의하게 변화한다. 약물 대사에 관여하는 대부분의 효소 미립체 체계는 출생 시 존재하고, 그 작용은 재태 연령 및 출생 후 연령에 따라 발달한다. 출생 초기 수주 동안 빠르게 성숙하며, 간 청소능은 신생아의 병리학적 상태, 신생아나 임부의 약물 복용, 또는 조산 여부에 따라 영향을 받을 수 있다. 이러한 영향을 예상하기 위해서는 출생 후 성숙 과정과 관련된 효소를 알아야 한다. 주 배설과정과 대사과정은 성인과 다를 수 있다. 안전성을 예측하기 위하여 비임상시험에서 사용된 동물에서의 대사체 노출 정도를 평가하거나, 성인이나 어린이에게서 얻어진 안전성 결과를 평가할 때, 이러한 사항을 고려해야 한다. 물질의 간 대사과정에서 phase I 및 II 대사과정은 규명되어야 한다. 만약 활성형 대사체가 알려져 있다면, 활성형 대사체의 노출로 인한 잠재적인 차이점을 고려해야 한다. 가능하다면, 신생아 간 상태 (microsome, hepatocyte)를 대변할 수 있는 in vitro 환경에서의 약물대사 연구가 선행되는 것이 권고된다. 항전간제, 글루코코르티코스테로이드, 항생제 등과 같은 효소 유도 약물이 태내에서 노출되었을 때, 이는 출생 후 약물 소실을 일시적으로 변하게 할 가능성이 있으므로 임상시험에서 이를 고려해야 한다. 연구대상 약물이 주로 간 대사에 의해 배설되는 경우, 간 기능의 정상 여부가 안전성 평가 및 약동학 데이터 분석 시 공변량으로 설정되어야 한다.

1.5 위장관계

신생아의 위장관계 장기 성숙 정도에 따라 약물이 생체이용률에 미치는 영향에 대해서는 아직까지 잘 알려져 있지 않다. 약물의 위장관계에서의 흡수는 위 및 장의 pH와 운동 정도, 혈류량, 조직의 관류, 표면적, 궤장 기능, 장내 세균총, 장의 수송체와 수용체의 성숙뿐만 아니라 약물 통과 시간 등에 의해 영향을 받는다. 원칙적으로 신생아에

3) 만삭 신생아 : 재태기간 38-42주에 태어난 아기

서는 이런 요소들이 덜 발달되었고 성숙되지 않았다. 태어난 뒤 어떤 환경에 노출이 되었느냐에 따라 (예를 들면 식이 및 약물), 그리고 유전적 환경과 근원적 병태 생리에 따라 이들 인자의 출생 후의 발달 양상도 달라질 수 있다. 출생 후 초기에는 경구로 약물을 투여하는 임상시험에서 생체 이용률의 변화가 고려되어야 하고 가능한 한 정확히 예측되어야 한다. 신생아 환자에게 비경구적 투여만으로 영양을 공급하는 경우, 위장관계의 점막 효소와 수송체 성숙이 지연되고 미세융모 길이가 감소되어 혈류량의 감소를 초래할 수 있다. 영양분의 위장관계 흡수 정도는 영양분의 종류와 양, 경구 투여와 비경구 투여 여부에 따라 영향을 받을 수 있다. 태어난 직후는 위의 pH는 중성이고 24 ~ 48시간 이내에 위산 분비가 일어난다. 태어난 후 위산의 증가는 연령과 관계되고 대략 2년 후 성인의 pH와 같아진다. 그러나 산과 펩신의 생성이 부족할 수도 있다. 신생아의 위 내 높은 pH는 약염기 약물에 대한 생체 이용률을 높이고 약산 약물에 대한 생체 이용률을 낮춘다. 미숙아에서는 위산 분비 기전이 안정화 되지 않아 위의 pH가 높은 상태로 유지된다. 이런 이유로 미숙아에게 산에 불안정한 약물을 경구 투여했을 때 약물의 혈장 농도가 높아진다. 태어난 직후는 췌장과 담즙의 기능이 성숙되지 않았기 때문에 활성화 췌장과 담즙의 분비가 필요한 약물은 생체 이용률이 낮다. 췌장과 담즙 기능 모두 태어난 직후 빠르게 발달하므로 임상시험에서 이와 관련된 생체 이용률 변화는 신중하게 고려되어야 한다.

위장관 운동기능 저하는 신생아의 약물 생체 이용률에 예상치 못한 영향을 끼칠 수 있다. 위장관 운동기능 저하는 약물의 흡수율을 낮추거나 반대로 소장에서의 약물 저류 시간을 늘려서 약물의 생체 이용률을 높일 수도 있다. 게다가 장내 대사에 관여하는 효소의 성숙 정도와 수송체 단백질의 성숙 정도를 알 수 없으므로 신생아에서는 경구투여에 대한 생체 이용률이나 초회 통과효과를 예상할 수 없게 된다. 성인 및 어린이의 경우, 장간순환을 거쳐 glucuronidation이 일어나는데, 이러한 이차적 대사과정을 거쳐 장으로 분비되는 약물은 신생아에서는 glucuronidation 정도가 감소되어 있어 약물의 생체 이용률이나 노출 정도가 달라질 수 있다. 신생아 환자에서는 위장관 운동이 떨어져 있는 경우가 많으므로 이에 대해 신중히 고려하여야 한다. 신생아에 대한 약물 경구 투여를 연구할 때는 어떠한 장 손상도 괴사성 장염의 위험도를 높일 수 있기 때문에 괴사성 장관염(necrotising enterocolitis)에 대한 감수성도 고려하여야 한다. 높은 삼투압으로 인한 장손상이 생길 수도 있다. 신생아에 대한 임상 시험 연구에서 장관 식이의 내복성, 위 머무름 시간, 역류, 복부 팽만, 저하된 각성도, 감염 징후, 육안으로 보이는 혹은 보이지 않는 혈변에 대한 것들은 주의 깊게 관찰해야 한다.

1.6 면역계

신생아는 모체로부터 받은 면역글로불린에 의해 질병으로부터 보호된다. 모체의 면역글로불린 G (Ig G), 특히 Ig G1은 출생 4주 전부터 태반을 통해 태아에게 잘 전달되며 면역글로불린 A는 초유 및 모유를 통해 많이 분비된다. 그러나 신생아/유아기 때의 수동적으로 전해 받은 면역은 태어난 후 몇 달 안에 효과가 떨어지기 때문에 감염이 되기 쉽다. 더 중요한 것은 모체의 항체는 아이가 능동적으로 획득한 항체에 비해 제한적인 면역효과를 갖고 있다. T세포 체계의 다양성이 태아 말기에 확립되므로 태어난 후 흉선이 제거되더라도 즉시 면역결핍으로 이어지지 않는다. T세포 생성 및 선택과 관련되어 있는 흉선 구성 세포인 흉선 표피 세포는 태어난 후 빠르게 퇴화된다. 신생아의 T세포 분비는 어른의 T세포에 비해 높은 인터루킨-10의 분비 정도를 나타내지만 인터루킨-2, 인터루킨-4, 인터루킨-8, 인터페론 감마, TGF와 같은 다른 사이토카인의 분비에 있어서는 어른보다 낮은 정도를 보인다. 개발하고자 하는 약물이 면역능에 영향을 주는 약물일 경우, 면역체계 내의 복잡한 상호작용과 모체로 받은 면역에 대한 방해여부를 잘 고려하여야 한다.

1.7 신체 구성

신생아 시기에 신체 구성의 변화는 약물의 약동학/약력학적 특성을 변화시킨다는 점에서 중요하다. 신체 구성은 임신 주수와 출생 후 연령에 관련되어 변화되는데 출생 후 1년 동안 많은 변화가 나타난다. 연령과 관련된 지방, 근육, 전체 수분량의 변화는 분포 용적과 같은 약동학적 측면에서 중요한 의미를 지닌다. 예를 들어 전체 수분량은 태어난 당시가 가장 높고 그 뒤 4개월 동안 지속적으로 감소한다. 따라서 수용성 약물은 막 태어난 시기에 약물의 분포 용적이 가장 높으므로 기대하는 약물 혈장 농도에 도달시키기 위해 다른 때 보다 많은 양의 약물 투여가 필요할 수 있다. 이에 반해 체지방량은 태어난 당시가 가장 낮고 태어난 후 한달 동안 급격하게 증가한다. 치료를 받고 있는 중에도 신체 구성은 크게 변화될 수 있다. 혈장 단백질 농도와 혈장 단백질 결합률, 혈장 단백질 결합 위치 같은 요소도 신생아에 있어서는 많이 다를 수 있으므로 신생아 중환자들에게는 이런 것들이 매우 중요할 수 있다.

2. 신생아에서 나타나는 특징적 질환

신생아들에게 특별히 나타나는 질환이 있다. 예를 들면 신생아 호흡 곤란 증후군이

나 동맥관 개존증을 들 수 있다. 신생아들에게는 여러 증상이 겹쳐서 올 수 있고, 이로 인하여 여러 가지 약물을 동시에 투여하는 것은 약물 상호작용의 위험성을 초래할 수 있다. 특히 미숙아의 경우 특이적인 감수성으로 인하여 나타나는 괴사성장관염 (necrotizing enterocolitis ; NEC), 미숙아망막병증 (retinopathy of prematurity ; ROP) 같은 질환이 나타날 수 있다. 자궁내에서 성장이 둔화되어 신생아 때 약물에 대한 약동학/약력학적, 유효성 및 안전성 프로파일이 변화될 수 있다.

3. 신생아 임상연구 시기

신생아 임상연구 시기는 질환의 심각성 또는 특이성 및 대상 의약품의 존재 유무 등에 따라 결정된다. 예를 들어 신생아 호흡 곤란 증후군과 같은 신생아 다발질환 또는 특이질환의 경우, 성인에게서 얻어지는 초기 안전성 및 내약성에 관한 자료를 제외하고, 초기단계부터 신생아에게만 임상 연구가 수행되는 것이 타당할 수 있다. 임상프로그램의 시기와 연구에 대해서는 의약품 개발 초기 단계에 규제 기관에 자문하고 그 이후 주기적으로 자문하는 것이 필요하다.

4. 신생아 임상시험 시작 전 고려사항

가능한 한 임상 데이터는 가장 취약성이 적은 집단에서 얻어지는 것이 윤리적이다. 신생아 임상시험 시작 전, 성인에서 수행한 임상시험의 결과를 바탕으로 시험 약물의 약동학 및 안전성 데이터가 확보되어야 하며, 다음의 사항을 고려해야 한다.

- 치료 대상 증상의 신생아 집단에서의 발생률
- 치료 대상 증상의 심각성
- 신생아 집단에서 치료 대상 증상에 대한 대체요법의 사용 가능성 및 적합성 (대체요법의 유효성과 소아 특이적인 안전성 문제를 포괄한 유해반응 프로파일 포함)
- 시험 약물이 신물질 또는 물성이 알려진 계열 의약품의 일종인지 여부
- 시험 약물이 특정한 신생아 적응증을 가지고 있는지 여부
- 신생아 특이적 평가지표 개발의 필요성

- 비임상 안전성 문제를 포함한 ‘성숙/성장’이라는 신생아 고유의 특징을 반영한 안전성 고려사항
- 신생아 제형 개발의 잠재적 필요성

만약 신생아가 아닌 그 보다 연령대가 높은 소아에게도 약물이 사용될 가능성이 있다면, 신생아에게 투여 전 연령대가 높은 소아 집단을 대상으로 하는 임상시험이 수행되는 것이 일반적이다. 만약 신생아에서만 나타나는 질환이라면, 일차적으로 신생아를 대상으로 하는 시험이 수행되어야 하나, 첫 임상시험은 가능한 건강한 성인 자원자를 대상으로 하여 수행하는 것이 바람직하다.

일반적으로 약물 개발 단계에서는 약동학/약력학 시험, 안전성 약리 시험을 포함하여, 단회 및 반복독성 시험, 유전독성시험, 생식 및 발달 독성시험, 국소 내약성 시험 등이 수행된다. 사람에서의 안전성 데이터와 동물 시험에서의 시험 결과가 소아집단에서의 안전성을 예측하고 평가하는데 충분치 않다면, 특별히 발육기 동물을 대상으로 한 시험이 필요할 수 있다. 적당한 동물종을 선택하는데 있어, 비슷한 장기 성숙 정도를 갖는 동물을 선택해야 하며, 사람과 비교하여 생리적인 유사성이 입증되어야 한다. 소아기 세포나 조직을 이용한 시험관 내 시험방법 등도 과학적 정당성에 근거하여 선택되어야 한다. 동물시험과 관련된 자세한 사항은 식품의약품안전처 민원인 안내서 중 「소아용의약품 비임상 안전성 가이드라인」 (안내서-0147-01)을 참고한다.

5. 제형 및 투여경로

신생아의 투여 경로 및 제형은 질환과 임상적 상태에 따라 선택되어야 한다. 매번 임의로 조절하지 않도록 적절한 첨가제를 이용하여 연령에 맞는 제형과 함량이 개발되어야 하며, 새로운 제형의 평가는 신생아에게 투여하기 전 비임상 및 성인 또는 연령대가 높은 소아 집단에서 평가되어야 한다. 신생아의 경우 적절한 용량 계산이 어렵거나 소량을 희석해야하는 어려움 때문에 투약 오류가 발생되기 쉽다. 신생아의 미성숙한 대사능 및 배설능으로 성인이나 어린이에게 적용되는 일반적인 의약품 첨가제가 신생아에서는 독성이 나타날 수 있다. 시험약의 염이나 화학적 기본 골격 또한 신생아의 적절한 전해질 농도를 유지하는 데에 영향을 미치지 않도록 신중히 고려하여야 한다.

5.1 정맥주사

임상적으로 불안정한 신생아 및 미숙아들에게는 약물을 주로 정맥주사로 투여하는 것이 일반적이다. 그러나 신생아는 혈관계가 성숙되지 않았기 때문에 적절한 말초 및 중심 혈관을 찾아 투여하기가 매우 어렵다. 정맥 주사의 가장 흔한 경로는 팔, 다리, 발, 손, 두피의 말초정맥제대정맥 또는 말초정맥이지만 중심정맥처럼 여겨지는 굵은 정맥을 사용하며, 경정맥이나 대퇴부의 정맥을 사용하는 경우는 드물다. 신생아는 혈액제제, 비경구적 종합 영양제(TPN) 또는 체내 수분 유지를 위한 약물 등을 투여하는데 있어서 정맥 투여 경로를 여러 개 확보하는 것이 어려우므로, 시험약이 현재 투여하고 있는 약물과 같은 경로로 투여된다면, 동시 투여가 가능한지에 대한 문제가 고려되어야 한다. 일반적으로 TPN과 약물을 같은 라인으로 투여하는 것은 권장되지 않는다. 신생아에 대한 임상시험 계획 시 정맥 주사하는 방법을 구체적으로 마련해야 한다. 주사하는 과정에서 일어나는 약물 흡착은 약물의 목표 농도에 도달하지 못하게 할 수 있다. 약물 주사 시점과 투여 후 약물 전달 및 흡수에 관한 시간차 등 약동학적 요소가 고려되어야 하며, 설정된 용량이 전부 투여될 수 있는 방안을 마련해야 한다.

약물은 반드시 정확한 용량과 경로로 투여되어야 하며, 투여 부주의로 인한 급성 저혈압 혹은 고혈압, 혈전성 정맥염과 같은 부작용을 피하기 위하여 부차적인 약물 희석 과정이 필요할 수 있다. 정맥 투여시 수분과 전해질의 균형이 맞추어져야 하며, 생리 식염수를 과량 투여하게 되는 경우 고나트륨혈증이 발생할 수 있다. 투여 부위의 국소 내성 및 주사부위 독성에 대한 사항도 연구되어야 하며, 정맥 투여하는 모든 약물은 등장성 용액이어야 한다. 온도, 습도, 광선량과 같은 환경적인 요인도 약물의 안정성에 어떤 영향을 주는지도 고려되어야 한다.

5.2 경구 투여

경구 투여가 가능한 경우 적용할 수 있으나, 아직까지 신생아에 대한 경구 투여 후 흡수 양상과 안전성에 대한 연구 자료는 부족하다. 경구 투여 방법 (튜브 또는 젖병 사용), 투여 간격 및 투여량 등이 구체적으로 고려되어야 한다. 경구 투여를 위한 제형으로는 액상 제형이 가장 흔하다. 투여 용량은 가능한 적은 것이 좋다. 액상은 특히 보존제와 항산화제가 들어가기 쉽기 때문에 이로 인한 잠재적 독성 발현 가능성을 주의해야 한다. 보존제와 항산화제 영향을 배제하기 위하여 일회용 제형이나 무균화 제형으로 투여하는 방법을 고려할 수 있다. 장관 튜브를 통한 약물 투여를 계획한다면, 약물의 점성과 입자 크기, 관내 흡착 정도, 튜브를 통해 주입되는 다른 물질과의 상호작용

등이 고려되어야 한다. 과립, 파우더의 경우는 단위를 정하여 투여량을 표기하는 것이 좋고, 세균 오염이 문제가 될 수 있는 경우, 무균화 제제임을 별도로 표기하도록 한다. 제제의 삼투압 및 맛에 대한 사항도 제형 개발 시 고려되어야 한다.

5.3 기타 투여

신생아에 있어서 직장 투여는 흡수 양상이 일정하지 않아 일반적으로 이용하지 않는다. 만약 직장 투여를 고려한다면 이에 대한 안전성과 유효성, 생체 이용률이 평가된 후 실시되어야 한다. 경피투여는 국소 또는 전신 작용을 목적으로 사용될 수 있으나, 신생아 및 미숙아의 경우 피부 조직이 미성숙하고 피부 투과율이 크므로 전신 흡수를 증가시켜 독성이 나타날 수 있어 주의해야 한다. 근육 주사는 신생아에 있어서 흡수가 느리고 예측 불가능한 경우가 많기 때문에 잘 사용되지 않는다. 또한 주사 부위 통증이 있고 조직 손상을 유발할 수 있다. 흡입 등을 통한 투여 경로도 특별한 경우 고려될 수 있다.

5.4 개발 중 제형의 변경

신생아에서의 임상시험 중 시험약의 제형이 변경되는 경우 생체 이용률 비교에 대한 시험이 요구될 수 있다. 그러한 연구는 신생아 대신 성인이나 어린이에서 수행될 수 있으나, 신생아의 특성을 대표할 수 없다면 신생아에서의 전신 노출을 확인하기 위한 추가적인 약동학 연구가 필요할 수 있다. 예를 들어, 지질 제형의 경우, 신생아에서 췌장의 지방 분해 효소 활성화 및 낮은 담즙 생성률 차이에 따른 생체 이용률 영향에 대한 연구가 필요할 수 있다.

6. 용량 탐색

일반적으로 보통의 약물은 신생아 집단을 위한 약물로 개발되기 전 성인 또는 어린이를 대상으로 하여 개발된다. 따라서 신생아에서 첫 투여하는 안전한 용량을 선택하기 위해서는 이전의 성인 및 어린이를 대상으로 한 임상시험 결과 및 발육기 동물에서의 연구 결과를 총괄하여 결정되어야 한다. 연령 및 생물학적 지표를 고려한 PK/PD 모델링 기술로 최적 용량을 찾게 되며, 이렇게 결정된 용량은 임상적으로 입증되어야 한다. 특별히 신생아 집단에서의 약동학적 특성을 예측할 수 있는 생리학적 기반

약동학 모델 (PB-PK)이 존재한다면 이를 활용할 수도 있다. 성숙 정도가 PK 및 PK/PD 관계에 영향을 미칠 수 있으며, 이는 연령에 따른 용량의 변화가 필요함을 예측하는데 활용될 수 있다.

약물 용량 결정 연구에 있어서 잠재력인 공변량 (출생 후 연령, 월경 후 연령, 재태 기간, 체중, 체표면적, 신 기능, 약물 병용, S-빌리루빈, 식사 양상, 병용치료 등)을 포함 하도록 한다. 신생아의 경우 체표면적을 측정하기가 어려우므로 다른 공변량을 이용하여 적절한 약 용량을 정할 수도 있다. 신생아 집중치료실을 비롯해 병원에서 치료 받는 신생아들은 증상에 따라 여러 가지 약제를 한꺼번에 투여 받는 경우가 많으므로 약 동학 임상시험을 계획할 때 데이터 분석 기간 중 알려진 혹은 잘 알려지지 않은 약물 상호작용을 고려해야 한다. 이 경우 병용한 약물의 약동학적 분석 계획 또한 함께 수행되어야 한다. 일반적인 약동학 특성을 연구하고자 할 경우, 성인을 대상으로 실시하나, 한 약물의 약동학적 특성이 성인의 신체와 신생아의 신체적 차이 때문에 정성, 정량적으로 다르게 나타난다면, 성인의 약동학적 결과가 신생아에 바로 적용되어서는 안 된다. 이런 경우 가능하다면 *in vitro* 약물 대사 데이터나 다른 정보를 근거로 추정해보아야 한다. 만약 신생아에 추천된 일반적인 약 용량이 다른 약물과 병용되어 상호 작용이 일어날 것으로 예상된다면 특별히 병용 약물에 대한 연구가 필요하다. 소아의 약동학 연구와 관련한 자세한 사항은 식품의약품안전처 민원인 안내서 중 「소아 대상 임상시험 가이드라인」 (안내서-0227-02)을 참고한다.

7. 신생아 임상시험 디자인 특징

모든 임상시험에서와 같이 신생아 임상시험도 비뚤림 현상을 배제할 수 있는 모든 방안이 포함되어야 한다. 그러므로 대조군이 없는(uncontrolled) 임상시험은 원칙적으로 유효성을 입증하는 데에는 적합하지 않다. 그러나 안전성을 입증하는 데에는 제한적이지만 이용할 수 있다. 무작위 배정을 실시하고 특히 대조약으로 위약을 사용하는 시험의 경우, 시험 실시 시점에서 시험약과 대조약 간의 효과의 차이에 대한 불확실성이 있어야 하며, 현존하는 치료에 비해 열등한 치료를 받도록 하면 안된다.

신생아를 대상으로 하는 임상시험에서의 시험대상자 수는 통계적 검정력을 충분히 가지면서 유효성을 입증할 수 있는 범위에서 가능한 작은 규모로 실시한다. Adaptive, Sequential, Bayesian 또는 기타 다른 디자인들이 임상시험의 시험대상자 수를 최소화하는데 이용될 수 있다. 그러나 조기 종료의 필요성과 유효한 안전성 정보를 수집하고자

하는 필요성 사이에서 적절한 조화를 이루어야 한다.

신생아 시험에서는 침습적인 과정이나 통증을 피할 수 있는 시험 방법들을 선택하는 것이 필요하나 비침습적인 방법 또는 대리 결과 변수를 선택할 때에는 해당 항목에 대한 검증(밸리데이션)이 필요하다. 더욱이 신생아 임상시험은 신생아 전문센터에서 전문가에 의해 수행되는 것이 바람직하다. 소아에서와 마찬가지로 의약품 임상시험은 윤리적인 측면이 문서화되어 입증되어야 하며, 안전성 측면에서 독립된 안전성 모니터링 위원회를 두어 관리한다.

7.1 연령 및 다른 층화배정 인자

연령별 성장의 차이가 미치는 영향을 최적화하기 위하여 임상적으로 적절한 연령을 그룹화하여 시험대상자를 선정하는 것이 중요하다. 그러나 가능하다면 데이터 분석 중에 연령을 연속 공변량으로 사용하는 방법을 추천한다.

시험약 및 해당 질환의 특성에 따라 환자 집단을 층화 배정하는 것이 적절하거나 필수적일 수 있다. 미숙아와 만삭 신생아 사이에서 약동학 및 약력학의 특성이 차이가 날 수 있으므로, 재태기간에 따른 층화 배정은 빈번하게 실시한다. 연령과 월경 후 연령을 적용하여 층화 배정을 실시하기도 한다. 예를 들어, 신생아의 신장 발달을 고려한 층화 배정은 월경 후 연령 34주 전후를 기준으로 한다. 그러나 PK와 PK/PD 데이터는 연령이나 체중과 같은 연속변수의 공변량의 크기와 관련하여 분석되어야 한다. 몇몇 분석들에서의 층화 배정은 치료 효과의 동질성을 정량하는 수단으로 고려될 수 있다.

다음의 사항을 층화 배정을 위해 사용될 범주로서 고려한다.

- 재태기간 대비 저체중(부당경량아) 여부 또는 장기의 비대(hypertrophy) 여부
- 체중 : 저체중출생아⁴⁾, 극소저체중출생아⁵⁾, 초극소저체중출생아⁶⁾
- 재태기간 (예; < 26주, 26 - 29주, 30 - 33주, 34 - 36주, ≥ 37주)
- 기계적 호흡의 종류, 기간 등
- 혈액학적 문제 또는 심장기능 문제
- 저체온증

4) 저체중출생아 : 출생 시 체중 < 2500g

5) 극소저체중출생아 : 출생 시 체중 <1500g

6) 초극소저체중출생아 : 출생 시 체중 <1000g

- 출산 전 치료 여부 (글루코코르티코 스테로이드, 항생제, 혈액제제 등), 모체 약물 노출 여부
- 당뇨, 자가면역질환 등의 모체 질환
- 혈액학적 효과가 있는 의약품 사용(카테콜아민류), 무호흡-서맥의 효과를 갖는 의약품의 사용(카페인이나 테오필린), 진정 또는 통증 치료, 근 이완 작용을 갖는 의약품의 사용(물핀)
- 감염의 종류, 인큐베이터 환경, 온도 조절, 장관영양 급식 여부
- 수혈
- 정맥영양 또는 경관영양
- 아프가 점수 (Apgar score)
- 선천적 기형
- 혈액 채취 분량 및 시간
- 인종/국가

7.2 평가변수

적절한 1차 평가변수 또는 연령에 맞는 대리 결과변수는 상세히 정의되어야 한다. 특히 재태기간을 계산하는 방법 또한 분명히 정의되어야 한다. 결과변수는 밸리데이션된 과정을 이용하여 평가되어야 한다. 미숙아 망막병증과 같은 미숙아에서의 특이적인 합병증 등은 생존과 함께 최소한 이차 결과변수로 평가되어야 한다. 일반적으로 장기간의 외과적, 정신적 발달과 관련된 결과변수도 평가한다.

7.3 약물 유전체학

신생아에서의 표현형과 유전형 간의 관계는 다른 환자 집단과 비교하여 완전히 다르게 나타날 수 있다. 유전자검사는 별도의 시험대상자의 대리인 동의를 받아야한다. 성인에서 중요한 약물유전학적 차이가 약동학 및 의약품의 유효성과 안전성에 영향을 미친다면 목표 유전자의 약물유전학적 분석이 신생아에서도 이루어지기를 권장한다. 그러한 경우, 유전형과 표현형 간의 관계가 시간 의존적인지에 대한 추가 고찰이 요구될 수 있다.

7.4 용량 조절

미숙아 및 신생아의 경우, 출생 후 몇일 사이에 생리학적 및 병리학적으로 체중, 체표면적, 신체 구성 등에 큰 변화가 나타난다. 예를 들면 출생 후 체중이 출생 당시 체중의 10% 이상 감소하게 되는 경우가 나타날 수도 있고, 미숙아의 경우, 최고 세 배까지 체중이 급격하게 증가할 수 있다. 고정적인 약물의 용량은 안전성과 유효성을 평가하는데 적절치 않을 수 있다. 따라서 실제 체중에 근거하거나 치료적 약물 모니터링을 통해 계속적으로 약물 용량을 조절하는 것이 필요하다.

7.5 위약 및 활성 대조군

신생아에 있어 위약의 사용은 성인이나 어린이의 임상시험에서보다 더욱 제한되어있다. 위약은 표준 치료보다 우선인 경우에 사용될 수 있으며 위약을 사용하는 것이 치료를 하지 않는다는 것을 의미하는 것이 아니어야 한다. 위약의 사용은 치료 효과를 결정하고 다양성을 정량화하는 등의 과학적 사유가 뒷받침되어야 한다. 효과적인 치료법에 대한 근거가 증가할수록 위약 사용의 윤리적인 정당성은 감소될 수 있다. 모든 경우에서 위약의 사용을 가능한 최소화하고 위약 사용에 따른 불가역적인 위험을 피할 수 있어야 하며, 특히 질병이 심각하거나 진행이 빠른 경우에는 위약을 사용할 수 없다. 신생아를 위한 약물로 허가를 받은 약물의 수가 많지 않아, 대조약으로 선택할 수 있는 약물 또한 허가받지 않을 수 있다. 대조약으로 선택하는 것이 적절한 지 여부를 표준 치료에 대한 근거와 관련하여 고려해야 한다. 치료 효과가 불충분한 경우 미리 정해놓은 방법으로 구제 치료가 이루어져야 하고, 미리 정해놓은 범주에 따라 임상시험에서 탈락하도록 조치한다.

7.6 혈액채취

미숙아 및 신생아의 혈액량은 적고, 병리학적인 상황과 관련되어 잦은 혈액 채취를 할 경우 빈혈이 일어날 수 있다. 수혈 (또는 철분 및 에리스로포이에틴 보충 요법)이 혈액 채취를 용이하게 하기 위한 방법으로 사용되어서는 안된다. 혈액 채취 분량 및 횟수는 최소한으로 유지해야 한다. 혈액 채취량을 최소화하기 위하여, microanalytical 방법 또는 microassay 방법이 개발되고 사용되어야 한다. 혈액 이외에 침 또는 뇨에서도 해당 약물의 농도를 측정하는 것이 약물의 전신 노출을 반영하는 것으로 보여지는 경우, 이들에서 약물의 농도를 측정하는 방법을 고려할 수도 있다. 그러나 몇몇 대안적인 방법과 관련된 부담 (뇨 수집백을 피부에 반복적으로 붙이는 행위 등)이 혈액을 채

취하는 행위에 비해 이익이 있는 것인지 여부를 확인해야 한다. 미숙아 및 신생아에서는 실제 혈액 손실량을 정기적으로 모니터링 해야 하며, 예측되는 혈액 손실량은 시험 계획서에 상세히 기록하여야 한다. 혈액 채취는 숙련된 전문가에 의해 수행되어야 한다. 혈액 채취의 반복적 과정을 최소화 할 수 있도록 채취 간격을 조절해야 하며, 통증이나 스트레스를 최소화 하고 합병증의 위험을 최소화 할 수 있어야한다. 다음과 같은 혈액 채취 과정이 권장된다. 임상시험과 관련한 혈액 채취는 4주 동안 전체 혈액량의 3%를 넘어서는 안되며, 1회 채취 시 1%를 넘어서는 안된다. 신생아의 실제 상황 (수면/활동, 빈혈의 중증도, 혈액학 상태) 등도 고려하여야 한다. 신생아의 혈액 전체 부피는 80 ~ 90mL/kg 정도이며, 3%는 2.4 ~ 2.7mL/kg에 해당한다.

7.7 통증 및 스트레스

대부분의 연구들과 시험 과정은 통증을 동반할 위험을 갖고 있다. 통증은 가능한 예방해야하며, 통증 발생을 막을 수 없다면 이를 평가하고 모니터링 하여 적절하게 치료하여야 한다. 통증 수준의 모니터링과 평가는 어렵고 생리학적 파라미터는 동반 질환에 영향을 받을 수 있다. 신생아에서 특별히 사용되는 벨리데이션된 통증 측정 지표 (premature infant pain profile;PIPP, neonatal infant pain scale;NIPS)를 사용하는 것이 권장된다. 신생아에서 반복되는 통증이 발생할 경우 시상하부 뇌하수체 부신피질 축(hypothalamic-pituitary-adrenal-axis)을 자극할 수 있고 NMDA/excitatory amino acid 활성을 증가시키도록 유도하여 뉴론 발달에 손상을 입히는 결과를 초래할 수 있다. 대부분의 임상적 파라미터들은 ECG 모니터링, 뇌 기능 모니터링, 산소 포화도, 뇨 채취, 혈압 측정, 심장과 폐 순환 초음파와 같은 비침습적인 방법으로 측정 가능한 방법을 선택하는 것이 좋다. 예를 들어, pO_2 또는 pCO_2 의 경피 측정은 미숙아 또는 신생아에서 수행하는 것이 쉬우나, 피부 화상의 위험을 수반할 수 있다. 혈액을 채취하는 경우에는 횟수 및 양을 제한해야하고 표준적인 채혈 후 관리를 잘 계획해야 한다. 불가피한 혈액 채취 과정에서의 통증은 경구용 포도당 또는 가능한 국소 마취제를 이용하여 가능한 사전에 처치되어야 한다.

7.8. 안전성 모니터링

입원중인 신생아에서는 일반적으로 호흡, 맥박, 체온, 혈압 등의 활력 징후는 기본적으로 계속 모니터링되어야 한다. 구체적인 연령 또는 재태기간에 적합한 실험실적 수치와 참고 범위 등을 사용하여야한다. 또한 중요하고 대사적으로 높은 활동을 갖는 장기 (골수,

간, 신장) 들의 기능은 혈액 검사를 통하여 모니터링 되어야 한다.

임상시험의 시작과 끝 그리고 장기간 추적 조사에서의 시험대상자 평가를 통하여, 신생아에서의 이상 반응, 장기간 효과 및 성장 관련 문제들이 밝혀져야 한다. 최소한 임상시험의 시작과 끝, 추적 방문 동안, 연구의 종류 및 임상시험용의약품의 종류에 따라 모든 임상시험 참여자가 신경발달 검사 및 발육 정도를 측정하는 검사를 실시하는 것을 고려할 수 있다. 또한 청력검사와 같은 비침습적인 부담되지 않는 검사, amplitude-averaging EEG, 실험실적 측정 검사 등이 이루어질 수 있다. 임상시험 계획서에는 장기간 추적조사 및 신경발달의 모니터링에 대한 구체적인 측정 방법을 포함하고 있어야 한다. 환자는 최소한 취학 연령까지 추적되어야 한다. 외과적 및 정신적 발달 정도에 대한 평가도 이루어져야 한다.

신생아 및 미숙아 대상 임상시험 가이드라인

발행일 2024년 9월 30일

발행인 강석연

편집위원장 이윤숙

편집위원 임상심사과

오우용, 임종미, 장정인, 김미지, 오명주, 이용선

발행처 식품의약품안전평가원 임상심사과
