

# 고령자를 대상으로 하는 임상시험 평가 가이드라인

2012. 10.



의 약 품 안 전 국

본 가이드라인은 고령자를 대상으로 하는 임상시험 평가의 일반적인 원칙을 제시한 것입니다. 이 원칙은 현재까지의 경험과 과학적 사실에 근거한 것으로, 새로운 과학적 근거가 있을 경우 언제든지 개정될 수 있으며 이러한 사항이 있을 경우 식품의약품 안전청에 의견을 제시하여 주시기 바랍니다.

본 가이드라인은 식품의약품안전청에서 수행한 연구사업 결과와 의약선진국의 가이드라인, 관련 문헌 등을 참조하고, 업계의 의견을 반영하여 마련되었습니다.

또한, 본 가이드라인은 법적인 책임을 가지지 않으며 단지 임상 시험에 대한 식품의약품안전청의 최근 입장을 기술하고 있는 것으로서 특별하게 규정하거나 법적으로 요구하고 있는 사항은 아니며 단지 권고사항입니다. 본 가이드라인에서 사용하는 용어는 제안한다거나 권고한다는 것을 의미하며 반드시 요구하는 것은 아닙니다.

※ 본 가이드라인에 대한 의견이 있을 경우 식품의약품안전청 의약품심사부 순환계약품과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호 043-719-3002~3017

팩스 043-719-3000

# 목 차

1. 서 론 .....	1
1.1. 일반사항.....	1
1.2. 적용범위.....	2
2. 고령자를 대상으로 하는 임상시험.....	2
2.1. 일반적 고려사항.....	2
2.2. 임상시험 수행시 고려사항.....	3
2.3. 시험대상(연령기준 등).....	4
2.4. 연구의 종류.....	5
2.4.1. 약동학 연구.....	5
2.4.1.1. 전형적인 약동학 연구.....	6
2.4.1.2. 약동학적 스크리닝.....	6
2.4.1.3. 집단 약동학 연구.....	7
2.4.2. 신장애 또는 간장애 환자에서 약동학 연구.....	7
2.4.3. 약력학/용량-반응 연구.....	9
2.4.4. 약물상호작용 연구.....	9
2.5. 유효성 평가.....	10
2.6. 안전성 평가.....	12
참고문헌.....	14

## 1. 서론

본 가이드라인은 고령자를 대상으로 하는 임상시험의 시험계획 및 평가방법, 고려사항 등 임상시험 실시에 필요한 권고사항을 임상시험 수행자에게 제공함과 동시에 임상시험계획서의 심사에 활용하여 고령자를 대상으로 하는 임상시험을 표준화·국제화함으로써, 약물 사용에 대한 안전성과 유효성을 확보하는데 그 목적이 있다.

### 1.1. 일반사항

고령자는 노화(aging)가 진행됨에 따라 다음과 같은 특징적인 변화가 나타날 수 있다.

- 1) 약동학 및 약력학 측면의 변화
- 2) 인체구성 성분의 변화
- 3) 다중 약물요법(polypharmacy)과 동반질환의 증가
- 4) 인지와 표현의 장애
- 5) 사회적·육체적 활동의 감소

따라서 고령자에서는 성인과는 달리 윤리적인 문제 뿐만 아니라, 약물의 투여량, 임상 효과, 이상반응, 약물간 상호작용, 동반질환에 의한 영향 등을 고려한 새로운 약물평가 방법이 요구될 수 있다. 이러한 고령자의 특성으로 신약 개발을 위한 임상시험 수행시 고령의 환자군이 연구대상에서 제외되기도 하고, 성인 환자를 대상으로 평가된 약물의 안전성과 유효성 정보가 고령의 환자에게 그대로 적용되기는 어렵다. 따라서 고령자에 대한 특성을 명확히 파악하고 이를 고려하여 안전하고 유효한 약물요법이 시행될 수 있도록 고령자에 대한 임상시험 실시를 고려할 필요가 있다. 최근 고령화에 따른 노인 인구의 증가로 인하여 고령자의 특성을 고려한 임상시험의 중요성은 한층 더 강조되고 있다.

일반적으로 임상시험은 고령자를 포함한 모든 연령층을 대상으로 실시되어야 하나, 해당 약물이 시판된 이후에 주로 치료받게 될 대상 환자군을 대표할 수 있어야 한다. 특히, 고령자에서 발생빈도가 높다고 알려진 질환인 경우(예 : 고혈압, 치매 등) 적절한 비율의 고령자 참여를 고려해야 한다.

## 1.2. 적용범위

본 가이드라인은 해당 약물이 다음과 같은 경우에 해당되어, 고령자에서의 약동학 연구를 포함한 임상 연구의 안전성·유효성 평가를 통하여 적절한 약물사용 방법을 제시하고자 하는 경우에 적용될 수 있다.

- 1) 성인 뿐만 아니라 고령자에게도 적용할 가능성이 있는 경우
- 2) 고령자에게 더 흔히 발생하는 질환(예 : 고혈압)에 사용되는 경우
- 3) 고령자에서 특이적으로 발병하는 질환 즉, 노화질환(예 : 알츠하이머병)에 사용할 목적으로 개발되는 경우

## 2. 고령자를 대상으로 하는 임상시험

### 2.1. 일반적 고려사항

고령자는 노화(aging)가 진행됨에 따라 개인마다 노화의 진행 정도 및 속도가 다르게 나타날 수 있다. 또한, 여러 가지 질환을 동반하지 않는 경우라도 노화로 인해 간장, 신장 등의 생리기능이 저하될 수 있다. 노화에 따른 특징적 변화 및 고려해야 할 사항을 보다 구체적으로 설명하면 다음과 같다.

- 1) 약동학 및 약력학적 측면의 변화 : 노화가 약물의 흡수 정도에 미치는 영향은 많지 않은 것으로 알려져 있다. 다만, 간혈류량 감소 및 간효소의 활성 변화 등으로 인한 대사능력의 저하, 신혈류량 감소로 인한 배설기능 저하 등으로 약동학 프로파일이 달라질 수 있다. 약력학적 측에서는 노화와

관련된 영향이 명확히 알려진 바가 없으나, 약물 수용체의 양적 변화 및 친화성 정도 변화 등으로 인해 약물반응이 달라질 가능성이 있다.

- 2) 인체구성 성분의 변화 : 고령자는 성인에 비해 체지방이 증가하고, 수분이 감소하는 등 인체구성 성분의 비가 변화하므로 체내 축적에 따른 약물 부작용 발생 위험의 증가를 고려하여야 한다. 또한, 혈장 알부민 농도의 감소에 따라 단백결합률 및 분포용적에 영향을 줄 수 있다.
- 3) 다중약물요법(polypharmacy) 및 동반 질환의 증가 : 고령자는 노화와 관련된 질환 이외에도 다른 일반적인 질환들의 유병률이 증가하여 동반질환 및 이에 따른 병용약물이 증가할 수 있다. 따라서, 약물-질병 상호작용, 약물-약물 상호작용 등에 대해 고려할 필요가 있다.
- 4) 인지와 표현의 장애 : 치매 및 우울증과 같은 인지·지각장애나 언어표현상의 장애 등이 발생할 수 있다.
- 5) 사회적·육체적 활동의 감소 : 은퇴와 함께 사회적 활동에서 물러남에 따라 사회적 역할 상실과 함께 육체적 활동의 감소 또는 신체적 건강의 약화 등이 나타날 수 있다.

## 2.2. 임상시험 수행시 고려사항

고령자를 대상으로 한 임상시험의 일차적인 목적은 성인 환자와의 약동학, 안전성, 유효성 등의 비교 또는 고령자에 대한 별도의 임상시험 수행을 통해 적절한 용법·용량을 제시하는데 있다. 이를 위해 우선적으로 고령자에서 약동학 및 약동학적 특성에 대한 연구의 필요성을 확인하고, 경우에 따라 고령자의 특성에 따라 연구 집단을 세분화하여 임상시험을 실시함으로써 성인 환자에서 고려되지 않은 안전성·유효성 정보를 확보할 필요가 있다.

임상시험 각 단계별로 고령자에 대한 해당 약물의 특성을 보다 명확하게 확인할 수 있도록, 윤리적이고 과학적으로 수행되어야 하며, 유용한 근거 확보 후 다음 단계로 진행하는 것이 의학적·윤리적 측면에서 중요하다. 또한, 보다 과학적인 자료를 근거로 대상 고령자의 선정·제외 기준을 상세히 마련하여 해

당 약물에 대한 유효성과 안전성 자료를 폭넓게 확보하여야 한다.

특히 고령자가 참여하는 3상 임상시험인 경우, 임상시험 설계시 다음 사항을 확인하거나 고려할 필요가 있다.

- 1) 안전성, 유효성 및 유용성의 확인
- 2) 대상질환 관련 노인 환자에서의 용법·용량의 적절성
- 3) 이상반응 발현 및 회복 여부
- 4) 투여 중지예 따른 증상재발 여부 등 각종 영향 검토
- 5) 병용빈도가 높은 다른 약제와의 약물상호작용
- 6) 장기 연용에 따른 약효의 변화(내성 출현 등) 및 안전성 증가 우려 등

만일, 고령자에 대한 유사 기전 약물의 사용정보나, 외국에서 이미 허가되었거나 신뢰 가능한 외국의 임상시험 문헌이 있는 경우 해당 자료를 참고하여 임상시험을 계획할 수 있다.

또한 고령자는 취약한 집단이므로, 피험자 선정 및 임상시험 진행시 안전성 측면을 최우선으로 고려하여 신중히 진행하여야 한다. 특히, 노화로 인한 인지 및 지각 장애 또는 언어표현상의 장애가 있거나, 임상시험 진행 중에 이러한 장애가 발생한 우려가 있는 경우 의학적 윤리성을 충분히 고려하여야 한다.

### 2.3. 시험대상 (연령기준 등)

ICH 가이드라인(E7)에 제시된 고령자의 일반적 연령 기준은 만 65세 이상이다. 또한 미국보건복지부(HHS, Department of Health and Human Services) 산하 국립보건원(NIH, National Institute of Health)에서는 만 65세 ~ 만 79세인 경우 ‘고령자(Adult, aged)’로, 만 80세 이상인 경우 ‘만 80세 이상의 고령자(Aged, 80 and over)’로 정의하고 있다.

고령자가 참여하는 임상시험의 경우, 일반적인 연령 기준은 65세 또는 그 이상으로, 최근의 고령화 진행 추세를 고려해볼 때, 가능한 한 다수의 75세 이상의 고령자를 포함시키는 것이 권장된다.

일반적으로 해당 약물 또는 유사기전 약물에 대해 약물 반응과 연령 간에 상관성이 있다고 알려진 경우, 임상시험 수행시 다양한 연령층을 포함하는 것이 권장된다. 또한, 해당 임상시험 결과에 대해 연령에 따른 치료효과 및 안전성 프로파일의 차이 유무를 비교·평가하기 위해 다양한 연령군에 대한 하위군 분석 결과가 제시되어야 한다(예 : 65세 미만, 65~74세, 75~84세, 85세 이상). 이러한 자료는 한 개의 연구만으로는 충분히 확보되지 않을 수 있으며, 경우에 따라 통합분석을 실시할 필요가 있다. 이런 경우 통합 분석하고자 하는 연구들 간의 일관성에 대해 충분히 고려해야 한다.

약물-질병 상호작용(drug-disease interaction)이란 약물사용으로 인해 질병이 악화되는 것을 말하며, 동반된 질환이 많고 질병 관련 증상과 약물 부작용을 구별하기 어려운 고령자에서 더욱 문제가 될 수 있다. 약물-질병 상호작용 평가를 위해서는 연구 결과에 유의한 영향이 없는 한도내에서 동반 질환이 있는 환자를 참여시키는 것이 중요하다. 또한, 특정 동반질환이 있는 환자에 사용될 가능성이 높은 약물인 경우 해당 동반질환이 있는 환자를 반드시 포함시키는 것을 고려해야 한다.

## 2.4. 연구의 종류

### 2.4.1. 약동학 연구

고령의 환자에서의 약동학 연구를 통해 해당 약물 및 대사체에 대한 약동학 특성을 평가하고, 성인 환자와의 비교를 통해 고령의 환자에 대한 용법·용량을 적절하게 설정할 수 있다. 또한, 약동학 평가결과를 기초로 해당 약물의 일차대사 경로, 간대사율(hepatic clearance), 혈장단백질과의 결합정도, 대사정도, 투여방법 및 치료계수(therapeutic index) 등에 대한 특성과 내약성 또는 안전성 등을 고려하여 별도의 환자 대상 임상시험 수행이 필요한 지 여부를 고려할 수 있다.

지금까지 알려진 고령의 환자와 성인 환자간의 차이 중 대부분은 약동학적 차이로, 특히 대사 또는 배설기능(간 또는 신장)의 저하나 약물상호작용과 관련이 있

었다. 따라서 건강한 고령자 또는 고령의 환자에서 약동학 특성이 성인과 다른 지 여부 및 간장 또는 신기능 저하와 같이 어느 연령에서나 발생 가능하나 특히 고령자에서 더 흔한 생리기능 변화가 해당 약물의 약동학 특성에 영향을 주는지를 규명하는 것이 중요하다. 그러나 외용제와 같이 혈액 내 약물 농도가 매우 낮은 경우 약동학 시험 실시가 불가능할 수 있다.

#### 2.4.1.1. 전형적인 약동학 연구 (Formal Pharmacokinetic Studies)

고령자에 대한 전형적인 약동학 연구는 건강한 고령자나 해당 약물의 치료대상 질환을 가진 고령의 환자를 대상으로 실시한다. 초기의 약동학 연구로 건강한 성인과 건강한 고령자 또는 성인 환자와 고령의 환자 사이의 차이점을 평가하기 위해 소수의 사람을 대상으로 정상상태(steady-state)에서 실시되는 예비시험(pilot test)이 해당될 수 있다. 다만, 두 군간 약동학 차이에 대한 통계 분석을 실시하고자 하는 경우 충분한 수의 피험자를 대상으로 단회투여(single-dose)로 실시되는 약동학 연구를 고려할 수 있다. 어떠한 경우라도 연령에 따른 약동학 차이가 임상적으로 유의한 경우, 초기 약동학 연구 실시 후 충분한 수의 피험자를 대상으로 반복투여(multiple-dose) 후 정상상태에서의 약동학 연구를 실시하고 고령자와 성인과의 약동학 차이에 대한 통계적 비교를 실시하는 것이 권장된다.

#### 2.4.1.2. 약동학 스크리닝 (Pharmacokinetic Screening)

고령자를 대상으로 별도의 전형적인 약동학 연구를 실시하지 않고, 3상 임상시험(필요시 2상) 수행시 약동학적 스크리닝 연구를 실시할 수 있다. 이 연구는 연령과 관련된 약동학 차이를 평가하기 위해, 2상 또는 3상 임상시험에서 참여한 충분한 수의 피험자(성인 환자와 고령의 환자)를 대상으로 정상상태에서 적은 횟수(예 : 1~2회)의 최저혈중농도(trough level)를 측정하거나 다른 한정된 시간에서의 혈중농도 측정을 포함한다. 혈중농도를 측정하기 전에 해당 약물의 투여시점, 약물과 음식과의 관계, 인구학적 영향과 질병 요인의 영향(성별, 신기능,

간질환, 위장관 질환 또는 심장질환 유무, 체중 등의 활력징후, 동반질환 등) 등을 확인하여야 한다. 스크리닝 연구에서 고령의 환자와 성인 환자의 차이가 관찰되었으나, 너무 적은 피험자 수 등으로 이에 대한 정보가 충분하지 않은 경우에는 전형적인 약동학 연구가 요구될 수 있다.

스크리닝 연구의 장점은 연령에 따른 영향 이외에도 나이와 관련된 다른 요인(인체구성 성분의 변화, 다른 약물, 병용질환 등) 및 이러한 인자와의 상호작용에 대해서도 평가할 수 있다는 점이다.

#### 2.4.1.3. 집단 약동학 연구 (Population Pharmacokinetic Approach)

고령의 환자(다양한 범위의 고령의 환자군)에서의 약동학 연구는 신장 기능 감소 또는 체중 차이와 같은 다른 인자에 대해 설명되지 않는, 연령과 관련된 차이를 규명하기 위해 평가되어야 한다.

만일 특정 임상시험에 다양한 연령 범위(예 : 65세 및 75세를 초과하는 피험자)의 피험자가 충분히 포함된 경우, 집단 약동학 연구를 통하여 이러한 자료를 제공할 수 있다. 집단 약동학 연구의 적용 가능여부는 대상 환자군, 약물의 약동학, 투여방법 및 분석시 요구사항 등과 같은 여러 인자에 따라 달라진다. 이 연구는 일반적인 약동학 평가에 참여하는 대상군보다 더 넓은 환자군을 대상으로 실시할 수 있으며, 통상 질환의 치료 목적으로 해당 약물을 투여 받는 환자를 대상으로 한다. 이러한 연구의 장점은 채혈을 통상적인 임상 방문 동안에 혈액 및 뇨 채취를 함께 실시하면서, 환자당 채혈빈도를 2~4회로 낮추는 것이 가능하다는 점이다. 상대적으로 많은 수의 환자를 대상으로, 다양한 시간에 대해 각 시간별로 소수의 정해진 환자에서 반복적으로 채혈하므로, 집단 약동학 연구가 적절하게 디자인된다면 개인간 및 개인내 편차의 평가 뿐 아니라 집단 및 개인 평균의 평가도 가능하게 된다.

#### 2.4.2. 신장에 또는 간장애 환자에 대한 약동학 연구

신기능 또는 간기능 저하와 같은 상태는 성인에서도 나타날 수 있으나, 노화

과정으로도 나타날 수 있다. 만일 해당 약물이나 그 대사체가 주로 신장 배설되는 약물이거나, 간에서 대사 또는 배설되는 약물인 경우에는 특히 고령자에서 문제가 될 수 있다. 따라서 신기능 및 간기능 변화에 따른 약동학적 차이 유무를 규명하기 위해 신기능이나 간기능이 저하된 환자 이외에도 고령자를 대상으로 약동학 연구를 수행할 수 있다. 또한, 해당 약물의 배설 양상에 따라 신장애 또는 간장애 환자들을 대상으로 실시한 약동학적 스크리닝 연구결과에서 대상 환자군에서의 약동학 차이가 임상적으로 유의하지 않은 경우 고령의 환자에 대한 추가 임상시험 수행이 요구되지 않을 수 있다.

예를 들어, 혈당강하제인 메트포르민의 경우 신장애 환자에서의 약동학 결과를 근거로 80세 이상의 고령자에서의 사용을 제한하였다. 이 약물은 고령의 환자와 성인 환자 간에 효과 차이가 없다는 임상보고가 있었으나, 여기에는 충분한 수의 고령의 환자가 참여하지 않았다. 또한, 건강한 고령자를 대상으로 한 약동학 연구결과, 성인에 비해 고령자에서 메트포르민의 청소율 감소, 반감기의 연장, 최고혈중농도(Cmax)의 증가가 나타났으나, 이러한 결과 또한 제한적이었다. 이에, 메트포르민이 주로 신장으로 배설되며, 노화가 신기능의 변화와 밀접한 관련이 있다는 점을 종합적으로 고려하여 신장애 환자를 대상으로 한 약동학 연구를 근거로 고령의 환자에서의 주의사항이 다음과 같이 반영되었다.

< 사용상의 주의사항 - 9. 고령자에 대한 투여 중 >

이 약은 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있으며, 부적절한 신기능을 갖는 환자에서는 심각한 약물 부작용의 위험이 있기 때문에, 정상적인 신기능을 가진 환자에게만 사용하도록 한다. 고령화는 간·신기능 감소(간기능의 저하 시는 젖산의 대사능이 떨어져 유산산증이 나타날 수 있다)와 관련이 있으므로, 이 약은 연령이 증가함에 따라 주의하여 투여해야 한다. 용량 결정에 있어 주의하고, 조심스럽고 정기적인 신기능 모니터링에 기초하여야 한다. 일반적으로 고령자에게는 이 약의 최대용량을 투여하지 않는다.

### 2.4.3. 약력학/용량-반응 연구(Pharmacodynamic/Dose-Response Studies)

해당 약물의 약동학 특성 변화와 임상 반응과의 상관성을 분석하고자 하는 경우, 약동학/약력학 상관관계에 대한 정보는 고령자에서의 약물반응 및 특이한 이상반응 등 유효성과 안전성을 예측하고 이를 통해 적절한 용량을 제시하는데 유용할 수 있다. 그러나, 연령과 관련된 약력학적 차이(예 : 주어진 혈중 약물농도에서 치료반응 또는 부작용의 증가 또는 감소 등)에 대해 현재까지 밝혀진 사례가 매우 적기 때문에, 고령의 환자를 대상으로 한 용량 반응이나 다른 약력학 연구가 필수적으로 요구되는 것은 아니다. 다만, 다음과 같은 경우에는 고령의 환자에 대한 별도의 연구의 실시가 권장된다.

- 1) 진정/수면제 및 기타 향정신성의약품 또는 진정작용이 있는 항히스타민제 처럼 주로 중추신경계 작용을 나타내는 약물인 경우
- 2) 해당 약물의 효과나 이상반응에 대한 2상/3상 임상시험 결과의 하위군(고령자와 성인) 비교결과, 약동학적 차이로 설명되지 않는, 연령과 관련된 약물과 효과 또는 부작용 프로파일의 잠재적인 차이가 임상적으로 유의하게 나타난 경우

### 2.4.4. 약물-약물 상호작용 연구

고령의 환자는 성인 환자보다 동반질환과 다중 약물요법이 많으므로 이러한 환자에서의 약물-약물 상호작용(drug-drug interaction) 연구가 중요할 수 있다. 해당 약물이나 해당 질환에서 병용투여가 예상되는 약물 중 치료영역이 좁고, 병용 가능성이 높은 경우 특정 약물-약물간의 상호작용 연구가 실시되어야 한다. 이는 다른 임상시험에 대한 일반적인 사항이기도 하다.

약물-약물 간의 상호작용 연구는 해당 약물 및 그 대사체에 대해 실시되어야 한다. 이 연구의 필요성은 사례별로 검토되어야 하나, 일반적으로 다음의 약물에 대해 실시하는 것이 권장된다.

- 1) 디곡신과 항응고제 : 이 약물은 치료영역이 좁을 뿐 아니라 고령자에게 폭넓게 처방되는 약물로, 많은 약물과의 상호작용으로 인해 혈중농도를

변화시킬 수 있다.

- 2) 간에서 광범위한 대사되는 약물로, 간-효소 유도제(예 : 페노바르비탈) 또는 억제제(예 : 시메티딘)에 의해 영향을 받을 수 있는 약물 : 해당 약물이 간에서 대사배설되는 경우, 간 효소의 활성화에 영향을 준다고 알려진 약물과의 상호작용으로 인해 해당 약물의 혈중농도가 달라질 수 있다.
- 3) Cytochrome P-450(이하 CYP-450) 효소에 의해 대사되는 약물로, 이 효소의 억제제(예 : 퀴니딘(CYP-450 2D6 저해제), 케토코나졸 및 마크로라이드계 항생제(CYP-450 3A4 저해제))에 의해 영향을 받을 수 있는 약물 : CYP-450 효소에 의해 대사되는 경우, 이 효소의 활성화에 영향을 준다고 알려진 약물과의 상호작용으로 인해 해당 약물의 혈중농도가 달라질 수 있다.
- 4) 해당 약물과 병용할 가능성이 높은 약물 : 약동학적 스크리닝 결과 등을 통해 유의한 약물상호작용이 없다고 판정되지 않는 한 약물간의 상호작용 연구가 권장된다.

약물상호작용이 발생하는 모든 경우가 임상적으로 유의한 부작용을 유발하는 것은 아니며, 이 중 대부분은 약물상호작용은 나타나지만 임상적으로 유의한 안전성 문제를 유발하지 않는 잠재적 약물상호작용(potential drug interaction)에 해당된다. 따라서 환자대상 임상시험 수행시 약물상호작용이 발생할 가능성이 있는 모든 약물에 대해 병용투여를 무조건 금지할 필요는 없으나, 용법·용량 조절이 필요한지 여부에 대해서는 충분히 고려해야 한다.

#### 2.4.5. 유효성 평가

일반적으로 연령과 관련한 임상 효과 차이를 충분히 관찰하기 위해 동일한 연구에 성인과 고령의 환자 모두를 포함시키는 권장된다. 경우에 따라 특히 고령의 환자에 사용되는 약물이거나, 연령과 관련된 차이가 관찰되었거나, 임상시험 실시상의 문제가 있을 경우 고령의 환자에 대한 별도의 연구가 권장될 수 있다. 이러한 경우 인지기능 등에 대한 모니터링이 요구될 수 있다. 동일한 연구에 성인 및 고령의 환자가 모두 포함된 임상시험의 경우 치료

군 배정시 연령별로 층화하여 무작위배정하는 것이 권고되며, 인구학적 정보, 유효성 및 안전성 평가결과 등에 대해 연령별 하위군 분석 자료의 제시되어야 한다. 이러한 분석 자료는 동일한 연구에서 수행된 결과가 아닌, 유사하게 수행된 개별 연구결과를 통합하여 분석한 자료로도 제시될 수 있다.

또한 성인 및 고령의 환자에 대한 임상시험 결과의 비교를 통해 임상적으로 유의한 차이가 있는지 여부를 평가하여 고령자에서의 투여 용량이 성인보다 낮게 설정되거나, 임상적 이점을 얻을 수 없는 연령군에 대하여 사용을 제한할 수 있다(예 : 75세 이상의 고령자에게는 사용하지 않는다 등). 경우에 따라, 이러한 평가 결과에 대한 과학적 근거의 확보를 위해 고령자 또는 관심 대상 하위군에 대한 용량(또는 혈중농도) - 반응 연구 등이 요구될 수 있다.

약물개발시 해당 임상시험 단계별 고령의 환자에 대한 임상결과의 적절성 및 필요성에 대해 고려해야 하며, 임상시험 결과에는 이러한 고려사항에 대한 고찰이 포함되어야 한다.

만일, 고령의 환자 참여비율이 매우 낮은 경우 고령자에서 사용이 제한되거나 시판 후 조사를 강화할 것이 요구될 수 있다. 또한 임상시험 결과에 혼동을 주지 않는 범위 내에서 병용요법을 받고 있거나 동반질환이 있는 고령자를 포함시키는 것이 고려되어야 한다. 경우에 따라 이러한 환자를 임상시험에 포함시키는 것이 문제가 될 수 있으며, 이러한 경우 시판 후 조사가 더 적절할 수 있다.

특히, 노인성 질환 중 치매와 같이 인지기능 장애를 나타내는 질환에 대해 설문지 평가 등을 이용한 임상시험을 실시하는 경우, 다음과 같은 사항이 고려되어야 한다.

- 1) 외부적 타당성 검증된 측정도구(인지적, 기능적 또는 전반적) 사용하여야 한다.
- 2) 측정도구가 환자에 대한 증상의 중증도를 현실적으로 적절히 반영하여야 한다.

- 3) 치료에 의한 변화를 감지할 만큼 충분히 민감해야 하고, 신뢰성이 있어야 한다(평가자간 신뢰도 및 검사/재검사의 신뢰도 등).
- 4) 이용하기 쉽고, 측정시간이 짧아서 다른 검사와 병행가능하여야 한다.
- 5) 타당성이 검증된 표준값 확보를 위해 사회적, 교육적, 문화적 배경이 다른 다양한 하위집단에 대해 교정되어야 한다.
- 6) 서로 다른 언어와 문화에서 사용하기 위해 표준화되어야 함. 특히, 평가지표의 국문번역을 사용하는 경우 충분히 타당성이 검증(validation)된 평점척도를 사용하여야 한다.

또한, 설문지 평가자에 대해 다음과 같은 사항이 추가로 고려되어야 한다.

- 1) 각 영역의 평가시 서로 독립적이고 다른 모든 평가변수의 결과를 알지 못하는 다른 평가자에 의해 평가되어야 한다.
- 2) 만약, 환자에서 맹검을 해제시킬만한 이상반응이 나타난 경우, 평가자들은 이 정보에 대한 접근이 차단되어야 한다.
- 3) 평가자는 평가지표에 대한 평가자 간의 오차를 줄이기 위해 정기적으로 충분히 교육을 받아야 한다.

#### 2.4.6. 안전성 평가

고령자에서 해당 약물의 유효성은 입증되었으나, 성인 임상시험에서 나타나지 않았던 이상반응이 새롭게 나타나거나, 심각한 이상반응의 발현이 증가한 경우, 잠재적 위험성보다 유익성이 더 높음을 충분히 설명할 수 있어야 한다. 그러나, 치명적인 이상반응이 많이 발생한 경우, 일부 연령 또는 전체 고령자에 대한 사용이 제한될 수 있다.

항혈소판제인 프라수그렐의 경우 3상 임상시험에 참여한 환자의 연령이 중앙값으로 61세였으며, 75세 이상인 환자가 13% 참여하였다. 유효성 및 안전성에 대한 하위군 분석결과 75세 이상의 환자에서는 증상성 두 개내 출혈과 같은 치명적 출혈 위험성이 더 높게 보고된 반면 유효성에 대한 이점이 높지 않아 75세 이상의 고령자의 사용이 제한되었다.

< 사용상의 주의사항 - 10. 고령자에 대한 투여 중 >

75세 이상인 고령자에서 증상성 두개내 출혈과 같은 치명적인 출혈 위험성이 더 높게 보고되었다. 따라서, 75세 이상의 고령자에서 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

## 참 고 문 헌

1. STUDIES IN SUPPORT OF SPECIAL POPULATIONS: GERIATRICS E7 (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 1993)
2. ICH topic E7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics Questions and Answers (EMA, 2010)
3. GUIDELINES FOR THE STUDY OF DRUGS LIKELY TO BE USED IN THE ELDERLY (FDA Guidelines for industry, 1989)
4. 노인에 대한 의약품 적정사용 정보집 (식품의약품안전청, 2009)
5. 알츠하이머형 치매 치료제에 대한 임상시험평가지침[가이드라인] (식품의약품안전청, 2007)
6. 고혈압 치료제에 대한 임상시험평가지침[가이드라인] (식품의약품안전청, 2009)
7. 신장장애 환자를 대상으로 하는 임상시험평가지침[가이드라인] (식품의약품안전청, 2008)
8. 국내 허가사항 분석

## 의약품평가지침 간행물 목록

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	등록번호	발행부서
1	의약품 잔류용매기준 가이드라인	2003	- (의약품평가지침 1)	B1-2012-2-002	의약품안전국
2	의약품 명명법 가이드라인	2003	- (의약품평가지침 2)	B1-2010-2-007	의약품본부 (의약품규격팀)
3	의약품등 분석법의 밸리데이션에 대한 가이드라인	2004	11-1470000-000519-14 (의약품평가지침 3)	CO-2011-2-007	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
4	마약류진단키트의 기준 및 시험방법 작성 가이드라인	2004	11-1470000-000533-14 (의약품평가지침 4)	-	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
5	경구용의약품의 용출규격 설정 가이드라인	2005	11-1470000-000843-14 (의약품평가지침 5)	B1-2012-2-001	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
6	의약품의 성상표기에 대한 가이드라인	2006	11-1470000-0000929-01 (의약품평가지침 6)	B1-2005-2-001	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
7	피임제에 대한 임상시험평가지침[가이드라인]	2006	- (의약품평가지침 7)	B1-2010-2-014	의약품본부 (기관계용의약품팀)
8	호르몬대체요법제에 대한 임상시험평가지침[가이드라인]	2006	- (의약품평가지침 8)	B1-2011-2-007	의약품본부 (기관계용의약품팀)
9	가교시험 질의 및 응답[해설서]	2006	- (의약품평가지침 9)	CO-2011-2-001	의약품본부 (기관계용의약품팀)
10	체중조절약의 임상평가지침 [가이드라인]	2006	- (의약품평가지침 10)	B1-2010-2-001	의약품본부 (기관계용의약품팀)
11	항암제 임상시험평가지침 [가이드라인]	2006	- (의약품평가지침 11)	B1-2006-2-001	의약품본부 (항생항암의약품팀)
12	우울증치료제에 대한 임상시험평가지침[가이드라인]	2006	11-1470000-001230-01 (의약품평가지침 12)	B1-2006-2-002	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
13	알츠하이머형 치매 치료제에 대 한 임상시험평가지침 [가이드라인]	2007	11-1470000-001231-01 (의약품평가지침 13)	B1-2007-2-006	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
14	간질치료제에 대한 임상시험평가지침[가이드라인]	2007	11-1470000-001232-01 (의약품평가지침 14)	B1-2007-2-007	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
15	범불안장애치료제에 대한 임상시험평가지침[가이드라인]	2007	11-1470000-001233-01 (의약품평가지침 15)	B1-2007-2-002	의약품본부 (마약신경계의약품팀)

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	등록번호	발행부서
16	서방성진통제 개발 및 심사에 대한 질의응답집[해설서]	2007	11-1470000-001422-01 (의약품평가지침 16)	CO-2007-2-002	의약품본부 (마약신경계약품팀)
17	서방성진통제 평가가이드라인 [가이드라인]	2007	11-1470000-001423-01 (의약품평가지침 17)	B1-2008-2-003	의약품본부 (마약신경계약품팀)
18	의약품첨가제 평가가이드라인 [가이드라인]	2007	11-1470000-001424-01 (의약품평가지침 18)	B1-2007-2-008	의약품본부 (마약신경계약품팀)
19	의약품 국제공통기술문서 작성 가이드라인-III. 품질[가이드라인]	2007	11-1470000-001430-01 (의약품평가지침 19)	B1-2007-2-001	의약품본부 생물의약품본부 (마약신경계약품팀)
20	소아를 대상으로 하는 임상시험 평가지침[가이드라인]	2007	- (의약품평가지침 20)	B1-2007-2-004	의약품본부 (기관계용약품팀)
21	경구용 혈당강하제에 대한 임상시험 평가지침[가이드라인]	2007	- (의약품평가지침 21)	B1-2011-2-015	의약품본부 (기관계용약품팀)
22	임상시험에 사용되는 의약품의 품질평가 가이드라인 [가이드라인]	2007	- (의약품평가지침 22)	B1-2011-2-020	의약품본부 (기관계용약품팀)
23	소아용의약품의 비임상 안전성 평가지침[가이드라인]	2007	11-1470000-001606-01 (의약품평가지침 23)	B1-2007-2-003	의약품본부 국립독성과학원 (마약신경계약품팀)
24	고지혈증치료제에 대한 임상시험 평가지침[가이드라인]	2007	11-1470000-001612-01 (의약품평가지침 24)	B1-2008-2-002	의약품본부 (의약품규격팀)
25	2007 의약품우수심사기준	2007	11-1470000-001631-01 (의약품평가지침 25)	-	의약품본부 (의약품규격팀)
26	항생제에 대한 임상시험평가지침	2007	11-1470000-001636-01 (의약품평가지침 26)	B1-2010-2-015	의약품본부 (항생항암약품팀)
27	의약품등의 안전성·유효성심사에 관한 규정 해설서	2007	11-1470000-001637-01 (의약품평가지침 27)	-	의약품본부 (항생항암약품팀)
28	정신분열병치료제에 대한 임상시험평가지침[가이드라인]	2008	11-1470000-001644-01 (의약품평가지침 28)	B1-2008-2-001	의약품안전국 (마약신경계약품과)
29	폐경후여성 골다공증의 예방 및 치료제에 대한 임상시험평가지침[가이드라인]	2008	11-1470000-001665-01 (의약품평가지침 29)	B1-2011-2-021	의약품안전국 (기관계용약품과)

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	등록번호	발행부서
30	신장에 환자를 대상으로 하는 임상시험평가지침[가이드라인]	2008	11-1470000-001710-01 (의약품평가지침 30)	B1-2008-2-005	의약품안전국 (기관계용의약품과)
31	의약품 국제공통기술문서 가이드라인 해설서-Ⅲ. 품질[가이드라인]	2008	11-1470000-001696-01 (의약품평가지침 31)	B1-2011-2-001	의약품안전국 (마약신경계의약품과)
32	의약품 등 시험방법 밸리데이션에 대한 가이드라인 적용을 위한 해설서	2008	11-1470000-001693-01 (의약품평가지침 32)	CO-2011-2-007	의약품안전국 (마약신경계의약품과)
33	의약품등의 의존성 평가지침[가이드라인]	2008	11-1470000-001715-01 (의약품평가지침 33)	B1-2008-2-004	의약품안전국 (마약신경계의약품과)
34	가교자료평가가이드라인 [가이드라인]	2008	11-1470000-001719-01 (의약품평가지침 34)	B1-2011-2-009	의약품안전국 (마약신경계의약품과)
35	용량-반응시험의 설계 및 평가를 위한 가이드라인[가이드라인]	2008	11-1470000-001750-01 (의약품평가지침 35)	B1-2009-2-006	의약품안전국 (기관계용의약품과)
36	우수의약품 개발 가이드라인[가이드라인]	2008	11-1470000-001694-01 (의약품평가지침 36)	B1-2011-2-033	의약품안전국 (마약신경계의약품과)
37	의약품 품질 위해관리 가이드라인[가이드라인]	2008	11-1470000-001695-01 (의약품평가지침 37)	B1-2010-2-002	의약품안전국 (마약신경계의약품과)
38	항암제의 임상시험계획승인신청(IND) 및 품목허가승인신청(NDA)을 위한 비임상시험자료 심사지침	2008	- (의약품평가지침 38)	-	의약품안전국 (항생항암의약품과)
39	의약품등의 품목허가신고·심사규정 중 의약품등의 안전성·유효성 심사 관련 해설서[해설서]	2008	11-1470000-001797-01 (의약품평가지침 39)	CO-2009-2-001	의약품안전국 (항생항암의약품과)
40	의약품동등성심사 해설서[해설서]	2008	- (의약품평가지침 40)	CO-2008-2-002	의약품안전국 (품질동등성평가팀)
41	생물학적동등성시험기준 해설서[해설서]	2008	11-1470000-001741-01 (의약품평가지침 41)	CO-2008-2-003	의약품안전국 (생물학적동등성평가과)

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	등록번호	발행부서
42	2008 의약품우수심사기준	2008	- (의약품평가지침 42)	-	의약품안전국 (의약품기준과)
43	의약품 국제공통기술문서(CTD) 작성 해설서[해설서]	2009	11-1470000-002410-01 (의약품평가지침 43)	CO-2009-2-002	의약품안전국 (소화계약품과)
44	고혈압치료제에 대한 임상시험 평가지침[가이드라인]	2009	11-1470000-002419-01 (의약품평가지침 44)	B1-2009-2-007	의약품안전국 (순환계약품과)
45	소화성궤양 치료제에 대한 임상시험 평가지침[가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 45)	B1-2012-2-004	의약품안전국 (소화계약품과)
46	항생제 임상시험 평가지침[가이드라인]	2010	11-1470000-002440-01 (의약품평가지침 46)	B1-2010-2-015	의약품안전국 (중양약품과)
47	위염 치료제에 대한 임상시험 평가지침[가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 47)	B1-2011-2-003	의약품안전국 (소화계약품과)
48	발모제에 대한 임상시험 평가지침[가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 48)	B1-2010-2-018	의약품안전국 (소화계약품과)
49	항암제 임상시험계획(IND) 및 품목허가(NDA) 승인을 위한 비임상시험자료 심사 지침 (개정판)[가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 49)	B1-2010-2-019	의약품안전국 (중양약품과)
50	치아미백제에 대한 임상시험 평가지침[가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 50)	B1-2010-2-020	의약품안전국 (소화계약품과)
51	경구용고형제제의 다회투여용 용기분류지침[가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 51)	B1-2010-2-021	의약품안전국 (소화계약품과)
52	순환계의약품 복합제 심사지침[가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 52)	B1-2011-2-027	의약품안전국 (순환계약품과)
53	당뇨병 치료목적 복합제 심사지침[가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 53)	B1-2011-2-028	의약품안전국 (소화계약품과)
54	약물상호작용연구 및 표시기재 가이드라인[가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 54)	B1-2011-2-029	의약품안전국 (소화계약품과)

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	등록번호	발행부서
55	의약품 용기 및 포장에 대한 적합성평가를 위한 가이드라인[가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 55)	B1-2011-2-030	의약품안전국 (소화계약품과)
56	「대한민국약전」 개정안 작성지침[가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 56)	B1-2011-2-031	의약품안전국 (의약품기준과)
57	비교용출시험 결과보고서 작성을 위한 길라잡이[가이드라인]	2009	- (의약품평가지침 57)	B1-2009-2-004	의약품안전국 (약효동등성과)
58	제조방법 변경에 따른 의약품 동등성시험 가이드라인[가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 58)	B1-2010-2-017	의약품안전국 (약효동등성과)
59	이화학적동등성시험 결과보고서 작성을 위한 길라잡이[가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 59)	B1-2010-2-003	의약품안전국 (약효동등성과)
60	내인성 물질의 생동성시험 권고사항[가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 60)	B1-2011-2-024	의약품안전국 (약효동등성과)
61	생체시료분석법 밸리데이션 해설서[가이드라인]	2011	11-1470000-002487-14 (의약품평가지침 61)	B1-2010-2-016	의약품안전국 (약효동등성과)
62	항암제 성분별 생동성시험 권고사항[가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 62)	B1-2011-2-004	의약품안전국 (약효동등성과)
63	허가초과의약품평가 및 관리 운영지침[지침]	2011	- (의약품평가지침 63)	A0-2011-2-002	의약품안전국 (허가심사조정과)
64	항암제가교시험면제를 위한 세부지침 항암제가교시험면제를 위한 세부지침 (개정) 항암제가교시험면제를 위한 세부지침 (개정)	2010 2011.3 2011.9	- (의약품평가지침 64) (의약품평가지침 64-1) (의약품평가지침 64-2)	-	의약품안전국 (중앙약품과)
65	허가 후 변경 가이드라인		- (의약품평가지침 65)	-	의약품안전국 (약효동등성과)
66	신규서방성제제 안전성유효성 심사기준[가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 66)	B1-2010-2-022	의약품안전국 (순환계약품과)
67	임상약리시험지침 [가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 67)	B1-2011-2-023	의약품안전국 (순환계약품과)

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	등록번호	발행부서
68	알레르기비염치료제의 임상시험 평가지침[가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 68)	B1-2011-2-032	의약품안전국 (중앙약품과)
69	의약품 안전성약리시험 가이드라인	2012	- (의약품평가지침 69)	-	의약품안전국 (순환계약품과)
70	의약품 등의 임상시험 수행과 품목허가를 위한 비임상시험 가이드라인	2012	- (의약품평가지침 70)	B1-2012-2-007	의약품안전국 (중앙약품과)
71	광학이성질체 의약품의 안전성유효성 평가 가이드라인	2012	- (의약품평가지침 71)	B1-2012-2-011	의약품안전국 (소화계약품과)
72	고령자를 대상으로 하는 임상시험 평가 가이드라인	2012	- (의약품평가지침 72)	B1-2012-2-015	의약품안전국 (순환계약품과)

\* 위 간행물들은 국가기록원, 국립중앙도서관, 식약청 정보자료실에 배포 및 보관되어 있으며, 식약청 홈페이지 (<http://www.kfda.go.kr> → 정보자료 → 법령자료 → 지침, 가이드라인, 해설서 → 사용 중 및 과거 자료)에서 직접 다운받아 보실 수 있습니다.

의약품 평가지침  
고령자를 대상으로 하는 임상시험 평가 가이드라인

---

발행일	2012년 10월
발행인	의약품안전국장 조기원
발행위원	이선희, 손수정, 손경훈, 왕소영, 엄정윤, 주정훈 강미선, 임숙, 김동환, 박정현
발행처	식품의약품안전청 의약품안전국 의약품심사부 순환계약품과

---

식품의약품안전청 의약품안전국 의약품심사부 순환계약품과  
Tel : 043-719-3002~17, Fax : 043-719-3000