

머 리 말

식품의약품안전처는 안전하고 유효하며 우수한 품질의 의약품을 국민에게 제공하기 위하여 제약업계의 의약품 개발단계부터 허가·심사, 시판 후 관리에 이르기까지 합리적이고 예측가능하며 투명하고 일관된 업무 수행을 통해 국민들에게 신뢰성을 확보하고자 지속적으로 노력해 왔습니다.

신뢰받는 의약품 허가·심사를 목표로 2004년부터 우수심사기준(Good Review Practice)를 도입하여 심사절차 및 평가기준의 문서화·표준화 공개, 심사결과 정보공개, 심사자 교육 프로그램 등을 운영하고 있습니다.

2011년도 ‘의약품 우수심사기준’ 개정판 이후 2014년도 ‘의약품 우수심사기준’ 개정판에서는 심사업무의 전문화 및 세분화에 따른 표준작업지침서 확대를 위해 ‘의약품등 심사결과정보공개 처리지침’ 등 31개 표준작업지침서를 개정하고, ‘일반의약품 허가사항 작성지침’ 등 10개의 표준작업지침서를 제정 하였습니다.

본 표준작업지침서를 발간하는데 각 분야에서 수고해주신 의약품 심사부 직원들에게 감사드리며, 향후에도 실무 경험이 바탕이 된 효율적인 표준 작업지침서의 제·개정이 지속되길 바랍니다.

의약품 허가·심사를 담당하는 전 직원이 본 우수심사기준 표준작업지침서 내용을 숙지하여 신뢰성 있는 의약품 허가·심사로 국민에게 우수한 의약품을 제공하도록 제약업계의 실질적인 안내자 역할을 할 수 있기를 기대합니다.

2014. 2. 5.

의약품심사부장 이 선 희

Contents

GRP-SOP-2014-1	표준작업지침서를 위한 표준작업지침서	1
GRP-SOP-2014-2	의약품심사부 과별 민원업무 분장	9
GRP-SOP-2014-3	의약품 품목허가 신청시 심사절차에 대한 지침	17
GRP-SOP-2014-4	의약품 품목허가신고 심사 흐름도	47
GRP-SOP-2014-5	의약품 품목허가 신청서 작성요령	55
GRP-SOP-2014-6	의약품 임상시험계획승인 신청시 심사절차에 대한 지침	75
GRP-SOP-2014-7	의약품 임상시험계획(변경)승인 신청자료 작성요령	85
GRP-SOP-2014-8	의약품 임상시험계획서 평가시 일반적 고려사항	121
GRP-SOP-2014-9	의약품 임상시험계획(변경)승인 검토서 작성지침	133
GRP-SOP-2014-10	의약품 안전성·유효성 심사자료 평가시 일반적 고려사항 ..	157
GRP-SOP-2014-11	의약품 안전성·유효성 검토서 작성지침	177
GRP-SOP-2014-12	개개의 안전성·유효성 결과 요약표 작성지침	223
GRP-SOP-2014-13	의약품 임상통계 심사자료 평가시 일반적 고려사항	261
GRP-SOP-2014-14	의약품 임상통계 검토서 작성지침	275
GRP-SOP-2014-15	의약품 기준 및 시험방법 심사자료 평가시 일반적 고려사항 ..	285
GRP-SOP-2014-16	의약품 기준 및 시험방법 검토서 작성지침	295
GRP-SOP-2014-17	CTD에 의한 신약 기준 및 시험방법 검토서 작성지침	335
GRP-SOP-2014-18	원료의약품등록 심사자료 평가시 일반적 고려사항	393
GRP-SOP-2014-19	원료의약품 등록 검토서 작성지침	405
GRP-SOP-2014-20	생물학적동등성시험 심사자료 평가시 일반적 고려사항	413

Contents

GRP-SOP-2014-21	생물학적동등성시험 검토서 작성지침	425
GRP-SOP-2014-22	의약품동등성시험 심사자료 평가시 일반적 고려사항	439
GRP-SOP-2014-23	의약품동등성시험 검토서 작성지침	457
GRP-SOP-2014-24	의약품동등성시험 신뢰성 조사 평가지침	469
GRP-SOP-2014-25	이화학적동등성시험 심사자료 평가시 일반적 고려사항	487
GRP-SOP-2014-26	이화학적동등성시험 검토서 작성지침	495
GRP-SOP-2014-27	의약품 허가사항 작성지침	507
GRP-SOP-2014-28	항암제 허가사항 작성지침	579
GRP-SOP-2014-29	일반의약품 허가사항 작성지침	605
GRP-SOP-2014-30	맞춤형 대화방 진행절차에 대한 지침	621
GRP-SOP-2014-31	의약품등 심사결과 정보공개 처리지침	629
GRP-SOP-2014-32	의약품 재심사 신청자료 작성요령	657
GRP-SOP-2014-33	의약품 재심사자료 평가시 일반적 고려사항	699
GRP-SOP-2014-34	의약품 재심사자료 검토서 작성지침	713
GRP-SOP-2014-35	의약품 심사자 교육훈련에 대한 표준작업지침서	735
GRP-SOP-2014-36	허가 외 사용 의약품 승인에 관한 안전성·유효성 평가 검토서 작성지침	749
GRP-SOP-2014-37	의약품 심층검토 (Peer Review) 진행절차에 대한 지침	775
GRP-SOP-2014-38	의약품심사부 민원상담 처리절차	789
GRP-SOP-2014-39	통/번역의뢰서 작성지침	805

SOP number: GRP-SOP-2014-01

Version : 1.4

Date : 2014.01

표준작업지침서를 위한 표준작업지침서

Standard Operating Procedure(SOP) for SOP

2014. 01



식품의약품안전처

MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2008	GRP-SOP-2008-20	1.0	표준작업지침서를 위한 표준작업지침서(안)	박인숙
2	2010	GRP-SOP-2010-1	1.1	표준작업지침서를 위한 표준작업지침서	이광문
3	2011	GRP-SOP-2011-1	1.2	상 동	이수정
4	2013	GRP-SOP-2013-1	1.3	상 동	엄정윤
5	2014	GRP-SOP-2014-1	1.4	상 동	박혜진

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	의약품심사조정과	보건연구사	박혜진	
책임감수자	의약품심사조정과	보건연구관	김호정	
확인자	의약품심사조정과	과장	김혜수	

<개요>

목적

이 지침은 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원의 의약품 우수심사기준(Good Review Practice; 이하 GRP)에 근거한 의약품의 허가·심사 시 필요한 안전성·유효성과 기준 및 시험방법 심사 등의 업무에 관한 각종 표준작업지침서(Standard Operating Procedure; 이하 SOP)의 제정, 개정 및 관리에 대한 절차를 규정하여 허가심사 업무의 표준화를 기하기 위함이다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 의약품심사조정과(전화: 043-719-2908 이메일: skyjin80@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목차>

1. 용어 정의
 - 1.1. 우수심사기준(Good Review Practice, GRP)
 - 1.2. 표준작업지침서(Standard Operating Procedure, SOP)
 - 1.3. GRP 실무위원회
2. 권한 및 책임
 - 2.1. 승인자(의약품심사부장)
 - 2.2. 의약품심사부(의약품심사조정과 등 6개부서)
3. SOP 제·개정절차
 - 3.1. SOP의 제정, 개정, 검토, 승인 절차
 - 3.2. SOP등록번호 부여 체계
 - 3.3. SOP 작성 시 전반적인 유의 사항
4. 기록보관

<본문>

1. 용어 정의

1.1. 우수심사기준(Good Review Practice, GRP)

의약품 허가심사의 과정, 서식, 내용, 관리와 관련된 사항을 표준화하고 심사자의 주관적 편견을 최소화하여, 최종 심사결과의 품질을 향상시키고 일관성과 투명성, 효율성 및 공정성을 제고하여 심사의 신뢰성을 확보하는 수단을 말한다.

1.2. 표준작업지침서(Standard Operating Procedure, SOP)

의약품 허가심사 관련 업무수행에 필요한 사항을 구체적으로 문서화하여 실무자가 업무를 수행하는데 있어 지침이 되도록 하는 문서를 말한다.

1.3. GRP 실무위원회

GRP 운영 전반에 대하여 협의하고, 표준작업지침서의 적정성 등의 자문을 위하여 필요 시 식약청 내부의 전문가 그룹, 관련 업계 또는 학계의 전문가 그룹으로 구성한다.

2. 권한 및 책임

2.1. 승인자(의약품심사부장)

- (1) 적절하고 기술적으로 타당한 표준작업지침서 SOP가 작성되고 준수되는지를 확인한다.
- (2) SOP 의 제정, 개정 및 효력정지 등을 승인한다.
- (3) 유효 SOP의 지속적인 교육이 실시되는지 확인한다.
- (4) 재검토 대상 SOP의 유지, 개정, 효력발생 여부를 결정한다.

2.2. 의약품심사부(의약품심사조정과 등 6개부서)

- (1) 의약품심사조정과장은 부서 직원 중에 SOP 문서관리책임자를 선임하며, 필요시 의약품심사부 각 부서의 장은 각 부서의 SOP 문서관리책임자를 따로 지정 할 수 있다.
- (2) 의약품심사부 소속 각 부서는 SOP 제·개정이 필요한 경우 SOP 제·개정 요청서를 작성하여 의약품심사조정과에 제출한다.
- (3) 의약품심사조정과는 SOP 제·개정 요청서를 검토하여 반영하고 제·개정하며, 의약품 허가심사 관련 SOP 목록을 유지하고 관리한다(SOP 원본 및 전자화일 포함)

(4) 의약품심사조정과는 승인 완료된 SOP에 대하여 의약품심사부 소속 심사자 등을 대상으로 교육을 실시한다.

(5) SOP 교육실시 후에는 완료보고서를 작성하여 의약품심사부장에 제출한다.

3. SOP 제·개정 절차

3.1. SOP의 제정, 개정, 검토, 승인 절차

3.1.1. SOP는 타당한 사유 발생 시 제·개정하는 것을 원칙으로 한다. 의약품심사부 각과는 필요시 SOP 제·개정 요청서를 작성하여 의약품심사조정과에 요청하며, 제정, 개정이 요구되는 SOP에 대하여 의약품심사조정과는 SOP의 제목, 적용범위 등을 결정한다.

3.1.2. 의약품심사조정과는 SOP의 적정성 확보 등을 위하여 필요한 경우 GRP 실무위원회와 협의한다.

3.1.3. 의약품심사조정과는 SOP의 초안 및 양식의 적정성을 등을 검토하고, 적합한 경우 의약품심사부 소속 각 부서에 공지하여 의견을 수렴한다. (15일 이내).

3.1.4. 의약품심사조정과는 수렴된 의견을 검토하여 완성본을 작성하고, SOP번호를 부여하며, 외부공개 여부를 검토하고 승인자에게 승인을 받는다.

3.1.5. 의약품심사조정과는 SOP 제·개정 완성본 및 전자화일을 보관하고 규제개혁법무담당관에 등록번호 부여 등을 요청한다. 이에 대한 세부적인 사항은 「식품의약품안전처 지침등의 관리에 관한 규정」(식약처 예규)에 따른다.

3.1.6. 의약품심사조정과는 교육 계획을 수립하고 교육을 실시하며 교육실시 완료보고서를 의약품심사부장에 제출한다.

3.2. SOP등록번호 부여 체계

SOP의 등록번호는 아래와 같이 부여한다. 단, SOP 개정 시에는 발행년도를 개정년도로 변경 부여한다.

GRP-SOP	발행년도	등록번호
Good Review Practice SOP	4자리 숫자로 표기	각 SOP 별로 일련번호를 지정

예) GRP-SOP-2014-1

3.3. SOP 작성 시 전반적인 유의 사항

3.3.1. SOP는 법령, 허가규정, GRP 정책 등을 고려하여 작성되어야 한다.

3.3.2. 항목 및 순서

원칙적으로 SOP 표준양식에 따라 다음과 같은 항목 및 순서로 작성한다.

- (1) 표지
- (2) 변경 이력
- (3) 개요(목적, 공개여부, 유효일, 연락처 (담당부서) 등의 순서로 기재한다)
- (4) 목차
- (5) 본문(해당 업무절차를 기재한다)
- (6) 부록(필요시 첨부한다)

3.3.3. 표현

- (1) 기재 내용은 명확하고 정확한 표현을 사용한다.
- (2) 약사법 및 관련 규정 또는 참고문헌을 인용하는 경우는 그 기재 내용을 정확하게 기록한다.

3.3.4. 사용 소프트웨어

- (1) 사용 소프트웨어는 「훈글」을 이용한다.
- (2) 「훈글」로 도표 등의 작성이 곤란한 내용에 대해서는 「마이크로소프트 오피스」를 사용할 수 있다. 다만, 페이지를 한정하는 등 최소한의 사용에 한한다.
- (3) 부득이한 사유로 기타 소프트웨어의 사용 필요시, 그 외의 소프트웨어를 이용할 수도 있다.

3.3.5. 약호 및 약칭

본문 중에 약호 또는 약칭을 이용할 때, 그 사용 방법이 일반적이지 않으면 근원이 되는 어형·명칭을 명확히 알 수 있도록 처음 기재 시 그 의미를 함께 기재한다.

4. 기록 보관

이 SOP의 원본 및 전자파일은 의약품심사조정과 SOP 문서관리책임자가 보관·관리한다.

SOP number: GRP-SOP-2014-2

Version : 2.4

Date : 2014.01

의약품심사부 과별 민원업무 분장

Review Responsibility Allotments in Drug Evaluation Department

2014. 01

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2006	1-1	1.0	의약품심사팀의 민원서류 분류 방법	
2	2007	GRP-SOP-2007-0	2.0	의약품본부 평가부 민원서류 심사업무 분장	박인숙
3	2010	GRP-SOP-2010-2	2.1	의약품심사부 과별 민원업무 분장	이광문
4	2011	GRP-SOP-2011-2	2.2	상동	이수정
5	2013	GRP-SOP-2013-2	2.3	상동	엄정윤
6	2014	GRP-SOP-2014-2	2.4	상동	박혜진

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	의약품심사조정과	보건연구사	박혜진	
책임감수자	의약품심사조정과	보건연구관	김호정	
확인자	의약품심사조정과	과장	김혜수	

<개요>

목적

이 지침은 식품의약품안전평가원 의약품심사부내 소속 부서별 업무를 명확히 분장하여, 의약품 허가신청 시 안전성·유효성 심사, 기준 및 시험방법 심사, 사전검토 등 허가·심사 업무에 적정을 기하기 위함이다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침서에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 의약품심사조정과(전화: 043-719-2908 이메일: skyjin80@korea.kr)에게로 연락바랍니다.

<목차>

본문

<붙임 1> 의약품심사부 과별 민원업무분장

<붙임 2> 안전성·유효성심사와 관련하여 제출되는 의약품동등성 자료 검토부서

<본문>

1. 의약품심사부 과별 민원업무는 <붙임 1>과 같이 분장한다.
※ 의약품분류는 「의약품등 분류번호에 관한 규정」(식약처 예규)에 따른다
2. 안전성·유효성심사와 관련하여 제출되는 의약품동등성 자료 검토부서는 <붙임 2>와 같다.

<붙임 1>

의약품심사부 과별 민원업무분장

담당과	민원업무분장
의약품심사조정과	의약품 품목허가·심사와 관련한 예비검토 및 조정 허가초과의약품평가TF- 재심사계획서 보고서 심사(2012.12.21)
의약품규격과	710 조제용약 731 방부제 741 캡셀류 799 따로 분류되지 않고 치료를 주목적으로 하지 않는 의약품 (안유가 포함되지 않은 것) 원료의약품(신약원료 제외) 등록에 관한 자료 심사 원료의약품의 품질심사 제네릭의약품 기준 및 시험방법 심사
순환계약품과	110 중추신경계용약 120 말초신경계용약 190 기타의 신경계 및 감각기관용의약품 중 기타의 신경계의약품 210 순환계용약 264 진통, 진양, 수렴, 소염제 330 혈액 및 체액용약 799 기타의 치료를 주목적으로 하지 않는 의약품 (금연보조제 및 안유가 포함된 것으로서 순환계약품과 효능군인 것) 800 마약 해당 분류번호 원료의약품(신약원료) 등록에 관한 자료 심사
종양약품과	140 알레르기용약 220 호흡기관용약

담당과	민원업무분장
	261 외피용살균소독제 262 창상보호제 263 화농성질환용제 265 기생성 피부질환용제 266 피부연화제(부식제를 포함) 269 기타의 외피용약 410 조직부활용약 420 종양용약 430 조직세포의 치료 및 진단 목적 490 기타의 조직세포의 기능용의약품 610 항생물질제제 620 화학료법제 640 기생동물에 대한 의약품 720 진단용약 739 기타의 공중위생용약 799 따로 분류되지 않고 치료를 주목적으로 하지 않는 의약품 (안유가 포함된 것으로서 종양약품과 효능군인 것) 해당 분류번호 원료의약품(신약원료) 등록에 관한 자료 심사
소화계약품과	130 감각기관계용약 190 기타의 신경계 및 감각기관용의약품 중 감각기관용의약품 230 소화기관용약 240 호르몬제(항호르몬제를 포함) 250 비뇨생식기관 및 항문용약 267 모발용제(발모, 탈모, 염모, 양모제) 290 기타의 개개의 기관용 의약품 310 비타민제 320 자양강장변질제 340 인공관류용제 390 기타의 대사성 의약품 799 따로 분류되지 않고 치료를 주목적으로 하지 않는 의약품 (안유가 포함된 것으로서 소화계약품과 효능군인 것) 해당 분류번호 원료의약품(신약원료) 등록에 관한 자료 심사

담당과	민원업무분장
약효동등성과	생물학적동등성시험 계획서 심사 생물학적동등성시험 결과보고서 심사 생물학적동등성시험의 신뢰성 심사 생물학적동등성시험 재평가 심사 의약품동등성시험 결과보고서 심사(제조수입품목허가(신고)/변경포함) 생물학적동등성시험계획서 승인 정보공개 대체조제약 생물학적동등성 심사

* 다만, 효능·효과가 항균·항진균·항바이러스제에 의한 경우는 종양약품과에서 담당.

<붙임 2>

안전성·유효성심사와 관련하여 제출되는 의약품동등성 자료 검토부서

관련조항	제출자료		검토부서	주무부서
다음에 해당하는 Generic에 한함 ○ 제25조제2항제3호 - 89.1.1. 이후 신약과 동일 의약품 제조/수입 (자료제출의약품 포함) - 의약품동등성확보고시 의약품 - 허가 후 변경수준이 생동성 ○ 제25조제2항제4호 - 의약품 재평가결과 공시 후 기허가 품목과 동일한 품목 제조/수입 ○ 제25조제2항제5호 - 특수제형(경피흡수제, 이식제, 서방형제제, 설하정, 구강붕해정, 정량용분무제제 중 폐에 적용하는 흡입제 등)	- 생동성시험자료 - 이화학적동등성시험 자료 (폐에 적용하는 흡입제 포함) - 비교임상시험성적에 관한 자료	생동성시험계획서 생동성시험결과보고서 ※ 외국생동 포함 ※ 비교임상시험성적에 관한 자료(생동디자인)	약효동등성과	약효동등성과
		이화학적동등성시험 자료 (폐에 적용하는 흡입제 포함)	약효동등성과	약효동등성과
		비교임상시험성적에 관한 자료 (생동디자인제외)	해당과	약효동등성과
○ 제28조제6항 - 제제개선(유효성분 투여경로 동일, 함량 다른 경우) ○ 별표1 1. 새로운염(이성체)을 유효성분으로 함유한 의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 - 새로운 조성(복합제) 7. 새로운 제형(동일 투여 경로) - '89.1.1 신약과 제형이 다른 동일투여경로의 최초 품목 포함	- 생동성시험자료 - 비교임상시험성적에 관한 자료 - 비교용출시험자료	생동성시험계획서 생동성시험결과보고서 ※ 외국생동 포함 ※ 비교임상시험성적에 관한 자료(생동디자인)	약효동등성과	해당과
		비교임상시험성적에 관한 자료 (생동디자인제외)	해당과	
		비교용출시험자료	약효동등성과	

관련조항	제출자료		검토부서	주무부서
○ 별표1의 주4 - 환자의 복약 순응도를 위한 함 량 증감				
※ 자료범위 근거: 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 (식약처 고시) - 생동성시험 : 생물학적동등성시험 - 해당과 : 순환계약품과, 중양약품과, 소화계약품과 - Generic 의약품 : 이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류, 함량, 제형, 효능·효과, 용법·용 량 등이 동일한 의약품				

SOP number: GRP-SOP-2014-3

Version : 1.7

Date : 2014.01

의약품 품목허가 신청시 심사절차에 대한 지침

Guidance on the Review Process of a New Drug Application

2014. 01

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2006	1-3	1.0	품목허가신청 절차 및 심사	
2	2007	GRP-SOP-2007-1-1	1.3	의약품등 품목허가 신청시 심사절차에 대한 지침	임화경
3	2010	GRP-SOP-2010-3	1.4	의약품 품목허가 신청시 심사절차에 대한 지침	이광문
4	2011	GRP-SOP-2011-3	1.5	상동	우선욱
5	2013	GRP-SOP-2013-3	1.6	상동	엄정윤
6	2014	GRP-SOP-2014-3	1.7	상동	박혜진

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	의약품심사조정과	보건연구사	박혜진	
책임감수자	의약품심사조정과	보건연구관	김호정	
확인자	의약품심사조정과	과장	김혜수	

<개요>

목적

이 지침은 민원서류 심사과정의 편리성 및 효율성을 향상시키기 위하여 식품의약품 안전처 민원사무처리지침에 의거하여 의약품심사부에서 수행되는 품목허가(변경) 심사절차를 구체적으로 설명하기 위함이다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 의약품심사조정과(전화: 043-719-2908 이메일: skyjin80@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목차>

1. 운영원칙
2. 의약품심사부서의 민원서류 분류방법
3. 품목허가(변경)신청 및 심사 절차
4. 민원원탁회의 진행 절차
5. 품목설명회 진행 절차
6. 중앙약사심의위원회 부의 절차
7. 품목관리자대상 품목의 심사 절차

<붙임 1> 예비심사카드

<붙임 2> 민원원탁회의 회의록

<붙임 3> 중앙약사심의위원회 관련 서식

<본문>

1. 운영원칙

- 심사과정의 효과적이고 효율적인 운영은 일차적으로 식품의약품안전처 의약품심사부의 책임이다.
- 심사과정 중 민원인의 능동적인 참여는 중요하다. 민원인은 심사과정의 효율성을 최대화시키고 완전한 품목허가 신청 자료를 제출할 책임을 갖는다.¹⁾
- 식품의약품안전처 직원의 내부 심사검토기한 준수는 최적의 심사 수행에 중요하다. 심사과정에 효율성 및 일관성을 보증하는데 도움이 되는 내부 심사 검토기한에 대한 계획을 세우고 잘 관리하여야 한다. 잘 관리된 심사절차는 식약처 직원이 심사과정 중 발생하는 예상하지 못한 사건이나 발견들을 충분히 수용하고 적절하게 고려할 수 있도록 심사에 필요한 시간과 자원을 할당하는데 도움을 준다.
- 식품의약품안전처와 민원인 사이의 효과적이고 시기적절한 커뮤니케이션은 심사과정을 향상시킨다. 식약처와 민원인 사이의 커뮤니케이션은 다양한 시각을 이해할 수 있도록 도와준다. 심사자는 민원인과 커뮤니케이션하는 동안 대두되는 심사 쟁점사항을 심사과 다른 구성원들에게 제기하여야 하며 중요한 문제는 문서화하여야 한다. 민원인에게 적합한 시기에 이메일, 전화, 민원설명회와 같은 신속한 커뮤니케이션 수단을 이용하도록 권장한다.
- 식품의약품안전처 직원은 공문 발송전 예정되거나 계획된 행정조치를 민원인에게 알려서는 안 된다. 신청서에 대한 행정조치 결정은 결재권자에 의한 유효한 정보의 심사가 완전히 끝난 후에만 가능하다. 그러므로 신청 심사기간동안 민원인과의 커뮤니케이션은 일반적으로 추가 보완자료의 요청, 허가되기 전에 시정되어질 필요가 있는 미흡한 사항의 전달, 초안 기재사항의 예비 설명으로 제한되어 있다. 식약처 직원은 민원인에게 민원서류의 신청사항에 대한 행정조치가 아직 결정되지 않았음을 명확히 하여야 한다.

2. 의약품심사부서의 민원서류 분류방법

기본적인 민원서류 접수 및 발송 등 처리에 관한 일반적 사항은 일차적으로 식품의약품안전처 민원사무처리지침(식약처 훈령)에 따라 수행한다.

1) 완전한 품목허가신청 자료에 대한 세부사항은 GRP-SOP-2014-5 '의약품 품목허가신청서 작성요령'을 참조한다.

2.1. 의약품심사부 의약품심사조정과의 책임

- 민원서류가 올바르게 분류되어 신청되었는지 확인하고 생물학제제, 생약(한약) 제제, 의료기기에 해당되는 경우 접수 창구인 의약품정책과에 알려준다.
- 접수담당자는 각 서류를 해당 품목관리자에게 분류한다.
- 품목관리자는 예비심사를 한 후 의약품심사부내 민원서류 업무분장 지침 '의약품심사부 민원서류 심사업무 분장'에 따라 해당 심사과에 협의한다.

2.2. 심사부내 해당과 분류담당자의 책임

- 해당과 분류담당자는 과내 심사자에게 서류를 할당한다.
- 분류가 잘못된 경우는 품목관리자와 상의한 후 해당과로 직접 이송한다.
- 2개 이상의 과에 해당되는 민원서류는 분류번호에 따라 주관과로 이관하고, 관련 적용증에 대하여 해당과에 심사의뢰 한다.

2.3. 품목관리자의 책임

- 품목관리자는 5일간의 예비심사 단계에서 제출 자료가 미비한 사항을 확인하고 이를 신청인에게 알려주며 다음의 사항을 확인하고 신청서의 중요한 미흡한 사항이 있는 경우 신청자에게 알려 적절한 시기에 수정할 수 있도록 하여야 한다.

2.3.1 세부확인사항

- 품목관리자는 서류가 올바르게 할당되었는지 재확인하고, 해당이 아닌 경우 분류담당자에게 통보하고 재분류한다.
- 5일간의 예비심사 단계에서 제출 자료가 미비한 경우 이를 신청인에게 구두 또는 공문으로 보완요청 한다.
- 보완요청사항 및 심사기간동안 신청내용 중 관심을 일으킬 수 있는 주요 쟁점 사항을 미리 파악한 후 예비심사카드에 기록한다.
- 신약 또는 자료제출의약품, 안전성·유효성 심사 제외대상 여부를 확인한다. 이러한 확인을 위하여 품목관리자는 청 내 KiFDA시스템을 이용하여 유사품목의 국내 허가현황(주성분, 제형, 효능·효과, 용법·용량 등)을 확인하고 신청민원서류 심사를 위한 해당 적용조항을 부여한다.
- 민원서류의 신청사항 및 심사기간 등이 올바르게 되었는지 확인한다.
일반적으로 발생하는 오류사항은 아래와 같다.

- 안전성·유효성심사제외대상품목이 자료제출의약품으로 신청되는 사례가 있다.
이 경우 민원인에게 지체 없이 알려 신청사항을 변경하여야 한다.
- 심사 처리기한이 신청사항과 달리 산정되는 경우가 있다.
- 안전성·유효성 심사 제외대상 여부를 확인하기 위하여 의약품분류가 전문의약품 및 일반의약품으로 제대로 신청되었는지 파악하여야 한다.
- 심사자는 허가신청 자료의 적용조항, 제출자료 종류 및 자료요건을 안전성·유효성 제출자료 점검표, 기준 및 시험방법 제출자료 점검표를 참조하여 확인한다.
- 품목관리자는 품목설명회 신청, 개량신약 등의 신청 및 민원이력 등에 대한 사항을 면밀히 검토하여 예비심사카드에 기록한 후 해당 심사과에 서류를 협의한다.
- 관련 양식 : <서식 1> 예비심사카드

2.4. 심사자의 책임

- 심사자는 예비심사카드 및 신청 사항을 확인하고 신청서의 중요한 미흡한 사항이 있는 경우 신청자에게 알려 적절한 시기에 수정할 수 있도록 하여야 한다.

2.4.1 세부 확인사항

- 심사자는 서류가 올바르게 할당되었는지 재확인하고, 해당이 아닌 경우 과내 분류담당자에게 통보하고 서류를 해당과 또는 해당 심사자에게 이관한다.
- 다른 과로 심사의뢰가 필요한 경우 품목관리자와 확인하고 해당과로 심사의뢰한다.
- 심사기간 동안 신청내용 중 관심을 일으킬 수 있는 주요 쟁점사항을 미리 파악한다.
- 심사자는 허가신청 자료의 적용조항, 제출자료 종류 및 자료요건을 안전성·유효성 제출자료 점검표, 기준 및 시험방법 제출자료 점검표 및 예비심사카드를 참조하여 확인한다.

3. 품목허가(변경)신청 및 심사 절차

민원인이 제출하는 품목허가 신청 자료의 작성에 대한 사항은 ‘의약품 품목허가 신청서 작성요령’을 참조한다.

의약품등의 품목허가를 받고자 하는 경우는 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법에 대한 심사 그리고 제조 및 품질관리기준(GMP)실시 상황평가를 받아야 하며, 품목허가 신청 시 제출하여야 하는 자료는 다음과 같다.

- 안전성·유효성 심사 사전검토 결과통지서 또는 안전성·유효성 심사에 필요한 자료
- 기준 및 시험방법 심사 사전검토 결과통지서 또는 기준 및 시험방법에 관한 자료
- 의약품동등성시험자료
- 등록대상 원료의약품을 사용하는 품목의 경우 원료의약품등록신청서 및 첨부자료 또는 원료의약품등록 공고번호
- 의약품 제조 및 품질관리기준(GMP)실시 상황평가에 필요한 자료
- 수입품의 경우 그 품목의 제조 및 판매에 관한 자료

위 품목허가를 위하여 안전성·유효성 심사 및 기준 및 시험방법 심사는 또한 품목허가신청 전에 사전검토를 신청할 수 있다. 신청 종류는 다음과 같으며 또한 변경허가 신청 시에도 동일하게 적용된다.

3.1. 품목허가(변경)신청 종류 및 제출방법

3.1.1. 품목허가(변경)로 신청하는 경우

① 안전성·유효성 심사 불필요품목

이 경우는 안전성·유효성 심사제외대상에 해당되는 품목이거나, 허가신청 전에 이미 안전성·유효성 심사 사전검토를 받고 사전검토 결과통지서와 함께 제출되는 경우에 해당된다. 기준 및 시험방법에 대한 심사 시기는 안전성·유효성과 동일하다.

가. 안전성·유효성 심사 제외대상 품목의 경우 : 품목허가신청서 + 자사기준 또는 기준 및 시험방법 심사 사전검토 결과통지서 + 의약품 제조 및 품질관리기준(GMP)실시 상황평가에 필요한 자료

나. 안전성·유효성 심사 대상품목의 경우 : 품목허가신청서 + 안전성·유효성 심사 사전검토 결과통지서 + 자사기준 또는 기준 및 시험방법 심사결과 사전검토 결과통지서 + 의약품 제조 및 품질관리기준(GMP)실시 상황평가에 필요한 자료

② 안전성·유효성 심사 필요품목

안전성·유효성 심사 대상품목으로 허가신청과 동시에 안전성·유효성 심사를 의뢰하는 경우에 해당된다. 이때는 신약 및 자료제출의약품의 검토기간은 70 일이다.

가. 품목허가신청서 + 안전성·유효성 심사의뢰 + 자사기준 또는 기준 및 시험 방법 심사 사전검토 결과통지서 + 의약품 제조 및 품질관리기준(GMP)실시 상황평가에 필요한 자료

3.2. 제출민원별 검토기간 및 수수료

3.2.1. 허가신청서 검토기간

분류	검토기간
허가신청서	25일
변경허가	20일

3.2.2. 안전성·유효성 심사 검토기간

분류	검토기간
신약	70일
자료제출의약품	70일
변경심사	55일

3.2.3. 기준 및 시험방법 심사 검토기간

분류	검토기간
신 약	55일
기허가의약품과 주성분의 규격 및 분량, 제형이 동일한 의약품, 자료 제출의약품	55일
체외진단용의약품, 방사성의약품	55일
변경심사	50일

3.2.4. 수수료(의약품 등의 허가 등에 관한 수수료 규정, 제2013-179호, 2013.04.29)

종 목	전자민원	방문·우편 민원
1. 의약품제조업허가 또는 조건부제조업허가 신청, 의약품제조업 신고, 위탁제조판매업의 신고	252,000원	280,000원
2. 의약품등 제조업자, 품목허가를 받은 자, 위탁제조 판매업 신고를 한 자, 검사기관 등으로 지정받은자의 변경허가·신고신청		
가. 약사법 제89조제3항에 따른 제조업자등의 지위 승계신고 (단, 법인 내 대표자 변경은 다목을 따른다)	189,000원	210,000원
나. 소재지 변경	126,000원	140,000원
다. 가목 또는 나목 외의 변경	38,000원	43,000원
3. 의약품의 품목허가 또는 조건부 제조품목 허가 신청		
가. 신약(신규 생물의약품 포함)	3,726,000원	4,140,000원
나. 희귀의약품 (약사법 제34조에 따라 임상시험계획승인을 받아 임 상시험을 실시하고 작성한 임상시험성적서를 첨부 하여 허가신청한 경우)	1,863,000원 (931,500원)	2,070,000원 (1,035,000원)
다. 가목 및 나목 외의 의약품	1,134,000원	1,260,000원
라. 가목부터 다목 중 다음 각 1)부터 5)까지 중 심사 가 완료되었거나 필요 없는 경우 해당금액 제외		
1) 가목 의약품의 안전성·유효성 심사	1,935,000원	2,150,000원
2) 가목 의약품의 기준 및 시험방법 심사	1,170,000원	1,300,000원
3) 나목 의약품의 안전성·유효성 심사	1,449,000원	1,610,000원
4) 다목 의약품의 안전성·유효성 심사	513,000원	570,000원
5) 다목 의약품의 기준 및 시험방법 심사	306,000원	340,000원
마. 가목 및 다목에서 의약품 제조 및 품질관리기준 실시 상황평가가 필요없는 경우 해당금액 제외	207,000원	230,000원
4. 수출용 의약품 품목허가·신고 신청 (허가신청의 경우 「의약품등의 품목허가·신고·심사 규 정」 제3조제9항에 따라 허가하는 경우에 한함)	108,000원	120,000원
5. 의약품 품목허가사항의 변경허가신청		
가. 희귀의약품(희귀의약품지정 해제에 한함)	2,097,000원	2,330,000원
나. 가목 외의 의약품 (수출용 의약품을 시판하고자 하는 경우 포함)	1,053,000원	1,170,000원
다. 가목 및 나목에서 다음 각 1)부터 4)까지 중 심 사나 검토가 완료되었거나 필요 없는 경우 해 당금액 제외		
1) 안전성·유효성 심사	513,000원	570,000원

종 목	전자민원	방문·우편 민원
2) 기준 및 시험방법 심사 (회귀의약품지정 해제인 경우)	153,000원 (1,170,000원)	170,000원 (1,300,000원)
3) 의약품동등성시험 자료에 대한 검토	153,000원	170,000원
4) 의약품 제조 및 품질관리기준 실시 상황평가	207,000원	230,000원
6. 의약품 품목신고		
가. 의약품	720,000원	800,000원
나. 가목에서 다음 각 1)부터 3)까지 중 심사나 검토가 완료되었거나 필요 없는 경우 해당금액 제외		
1) 기준 및 시험방법 심사	306,000원	340,000원
2) 의약품동등성시험 자료에 대한 검토	99,000원	110,000원
3) 의약품 제조 및 품질관리기준 실시 상황평가	207,000원	230,000원
7. 의약품 품목 변경신고		
가. 의약품(수출용 의약품을 시판하고자 하는 경우 포함)	765,000원	850,000원
나. 가목에서 다음 각 1)부터 4)까지 중 심사나 검토가 완료되었거나 필요 없는 경우 해당금액 제외		
1) 기준 및 시험방법 심사	153,000원	170,000원
2) 의약품동등성시험 자료에 대한 검토	99,000원	110,000원
3) 생물학적동등성시험 결과보고서에 대한 심사 (단, 단독심사 신청 시 제17호의 의약품 안전성·유효성 심사로 처리)	252,000원	280,000원
4) 의약품 제조 및 품질관리기준 실시 상황평가	207,000원	230,000원
8. 등록대상 원료의약품 등록 신청	513,000원	570,000원
9. 등록대상 원료의약품 변경 등록 신청	252,000원	280,000원
10. 규격품대상한약의 한약재 품목신고	27,000원	30,000원
한약재 제조 및 품질관리기준 실시 상황평가가 필요한 경우 해당금액 추가	207,000원	230,000원
11. 규격품대상한약의 한약재 품목변경신고	14,000원	15,000원
한약재 제조 및 품질관리기준 실시 상황평가가 필요한 경우 해당금액 추가	207,000원	230,000원
12. 의약외품 품목허가		
가. 신물질함유 의약외품 (약사법 제2조제7호다목에 따른 물품에 한함)	1,872,000원	2,080,000원
나. 가목 외의 의약외품	459,000원	510,000원
다. 가목 및 나목에서 다음 각 1)부터 4)까지 중 심사나		

종 목	전자민원	방문·우편 민원
검토가 완료되었거나 필요 없는 경우 해당금액 제외		
1) 가목 의약외품의 안전성·유효성 심사	1,035,000원	1,150,000원
2) 가목 의약외품의 기준 및 시험방법 심사	621,000원	690,000원
3) 나목 의약외품의 안전성·유효성 심사	252,000원	280,000원
4) 나목 의약외품의 기준 및 시험방법 심사	153,000원	170,000원
다. 나목에서 제조 및 품질관리기준 실시 상황평가가 필요한 경우 해당금액 추가	207,000원	230,000원
13. 의약외품 품목허가사항의 변경허가 신청		
가. 의약외품	355,000원	395,000원
나. 가목에서 다음 각 1) 및 2) 중 심사가 완료되었거나 필요 없는 경우 해당금액 제외		
1) 안전성·유효성 심사	252,000원	280,000원
2) 기준 및 시험방법 심사	76,000원	85,000원
다. 가목에서 제조 및 품질관리기준 실시 상황평가가 필요한 경우 해당금액 추가	207,000원	230,000원
14. 의약외품 품목신고		
가. 의약외품	207,000원	230,000원
나. 가목에서 기준 및 시험방법 심사가 완료되었거나 필요 없는 경우 해당 금액 제외	153,000원	170,000원
다. 가목에서 제조 및 품질관리기준 실시 상황평가가 필요한 경우 해당금액 추가	207,000원	230,000원
15. 의약외품 품목 변경신고		
가. 의약외품	103,000원	115,000원
나. 가목에서 기준 및 시험방법 심사가 완료되었거나 필요 없는 경우 해당금액 제외	76,000원	85,000원
다. 가목에서 제조 및 품질관리기준 실시 상황평가가 필요한 경우 해당금액 추가	207,000원	230,000원
16. 생물학적제제 등 단위별 심사신청		
가. 최초 단위별 심사	1,863,000원	2,070,000원
나. 이미 단위별 심사를 완료한 품목의 허가신청	1,863,000원	2,070,000원
17. 의약품등 안전성·유효성 심사의뢰		
가. 신약(신규 생물약품 포함)	1,935,000원	2,150,000원
나. 가목 외의 의약품	513,000원	570,000원
다. 신물질 함유 의약품 (약사법 제2조제7호다목에 따른 물품에 한함)	1,035,000원	1,150,000원

종 목	전자민원	방문·우편 민원
라. 다목 외의 의약외품	252,000원	280,000원
18. 의약품등 기준 및 시험방법 심사의뢰		
가. 신약(신규 생물의약품 포함)	1,170,000원	1,300,000원
나. 가목 외의 의약품	306,000원	340,000원
다. 신물질함유 의약외품 (약사법 제2조제7호다목에 따른 물품에 한함)	621,000원	690,000원
라. 다목 외의 의약외품	153,000원	170,000원
19. 의약품등 기준 및 시험방법 변경심사의뢰		
가. 의약품	153,000원	170,000원
나. 의약외품	76,000원	85,000원
20. 신약등의 재심사 신청	513,000원	570,000원
21. 생물학적제제, 의약외품 제조(수입)관리자의 승인 신청 (의약외품의 경우 약사법 제2조제7호가목에 따른 물품에 한함)	12,000원	14,000원
22. 출하승인성적서의 외국어 번역문(매통)	12,000원	14,000원
23. 허가사항 등의 영문증명 또는 확인신청(1통) (2통 이상 시 추가 1통 당)	25,000원 (4,000원)	28,000원 (5,000원)
24. 의약품등 허가증, 승인서 등의 재발급신청	1,800원	2,000원
25. 멸종 위기에 처한 야생 동·식물의 수출입·반입허가	126,000원	140,000원
26. 의약품등 사전 검토 신청		
가. 안전성·유효성에 관한 신청		
1) 신약(신규 생물의약품 포함)	1,611,000원	1,791,000원
2) 그 외의 의약품(희귀의약품 포함)	513,000원	570,000원
3) 신물질함유 의약외품	1,035,000원	1,150,000원
4) 그 외의 의약외품	252,000원	280,000원
나. 기준 및 시험방법에 관한 신청		
1) 신약(신규 생물의약품 포함)	649,000원	722,000원
2) 그 외의 의약품	278,000원	309,000원
3) 신물질 함유 의약외품	564,000원	627,000원
4) 그 외의 의약외품	130,000원	154,000원
다. 의약품등 제조 및 품질관리기준에 관한 신청	85,000원	95,000원
라. 의약품등 임상시험계획 승인에 관한 신청	513,000원	570,000원
마. 생물학적 동등성시험계획 승인에 관한 신청	513,000원	570,000원
바. 의약품등 개발계획에 관한 신청		
1) 의약품	1,552,000원	1,725,000원

종 목	전자민원	방문·우편 민원
2) 의약품	1,337,000원	1,485,000원
사. 그 밖에 의약품등의 품목허가·신고 등에 필요한 자료 (단, 국내 개발 희귀의약품으로 지정된 품목의 경우 가목2), 라목 및 바목의 수수료를 면제한다)	108,000원	120,000원
27. 임상시험계획 승인 신청	513,000원	570,000원
28. 임상시험계획 변경승인 신청	256,500원	285,000원
29. 생물학적 동등성시험 계획 승인 신청	513,000원	570,000원
30. 생물학적 동등성시험계획 변경승인 신청	256,500원	285,000원
31. 의약품등 임상시험실시기관 지정 신청	342,000원	380,000원
32. 의약품등 임상시험실시기관 변경지정 신청	171,000원	190,000원
33. 비임상시험실시기관 지정 신청	342,000원	380,000원
34. 비임상시험실시기관 변경지정 신청	171,000원	190,000원
35. 생물학적 동등성시험실시기관 지정 신청	342,000원	380,000원
36. 생물학적 동등성시험실시기관 변경지정 신청	171,000원	190,000원
37. 품질검사기관 지정 신청	342,000원	380,000원
38. 품질검사기관 지정사항 변경 신청	171,000원	190,000원

3.3. 신청 및 심사절차

3.3.1. 민원서류 접수 전

민원인은 민원서류를 접수하고자 하는 경우 접수 30일전까지 해당과 또는 심사자에게 미리 접수사실을 전화, 이메일 등으로 알리도록 권장한다. 의약품 허가 신청 전에 민원인은 사전검토를 요구할 수 있다. 사전검토 진행절차는 '의약품등의 사전 검토에 관한 규정'을 참조한다.

3.3.2. 민원서류 접수

민원인은 전자적 수단을 이용하여 민원서류를 신청하고자 하는 경우 민원의 전자적 신청 및 처리에 관한 규정(식약처 고시)에 따라 신청하여야 한다.

3.3.3. 민원서류 접수 후

- 심사과정에 대한 절차는 5단계로 진행 된다; (1) 예비심사 : 제출자료 요건 적정성 심사 (2) 심사부 1차 심사 (3) 필요 시 보완 후 의약품심사조정과에 통보하고 의약품심사조정과에서 심사조정 (4) 필요 시 보완 후 심사부 2차 심사, 필요시 자문위원회 모임 준비 및 수행 (5) 의약품심사조정과 최종 심사

- 심사자는 업무처리단계별로 가능한 한 검토기간 및 처리기한을 초과해서는 안 된다. 미리 지정된 검토기한은 각각의 심사활동을 처리하는데 충분한 시간으로 설정되어 있다. 이러한 검토기한은 직원부족, 과도한 업무량, 신청의 복잡성과 같은 요소를 근거로 심사과에 따라 조절될 수 있다. 이러한 변경은 조심스럽게 고려되어야 하며, 검토기한의 연장은 민원인에게 통보하여야 한다. 의약품심사부내심사 절차는 [표 1]에 제시된 바와 같다.
- 품목 허가 신청 시 '의약품등 사전검토 결과 통지서'를 첨부한 경우는 심사부와 협의를 생략할 수 있다.
- 각 단계별 결재 시기는 결재권자의 의사결정 시간을 고려하여 공문발송예정일 2~3일전에 결재를 올릴 수 있도록 한다.

3.3.4. 업무 흐름도

[표 1] 의약품심사부 심사 절차 (예비심사→조정결과 회신)

단계명	검토기한		활동	책임
	신약 (90/120일)	자료제출 (90/120일)		
예비심사	~5일	~5일	품목관리자는 5일 이내에 자료요건에 대해 심사하고 예비심사카드를 작성하여 의약품심사부 해당과에 협의한다. - 신청사항 확인, 적용조항, 자료요건의 타당성 검토 - 국내 허가현황(KiFDA 이용), 외국 현황, 희귀의약품 상태를 파악 - 허가조건상태 - 민원이력사항 확인 해당 과에서는 접수된 서류를 해당 심사자에게 배정한다.	의약품심사조정과 해당과
심사계획	~20일	~20일	예비심사카드 및 적용조항에 따른 제출 자료의 범위 및 요건 재확인 - 타 심사과 심사의뢰사항이 있는 지 검토 - 부적합한 자료가 많은 경우는 1차 심사 및 보완시기를 검토기한보다 앞서서 수행할 수 있다. 주요 쟁점사항 파악 (예: 가교대상여부) - 품목설명회 신청한 경우 신청자, 품목관리자와 상의하여 설명회 일정을 확정한다. - 개최시기는 별도로 지정되어 있지 않으나 일반적으로 전체 검토기간(일반적으로 안전성·유효성 심사기간) 1/3시점 이전에 실시한다.	해당과
심층검토	1차 보완 요청 전	1차 보완 요청 전	- 품목관리자가 해당과에 심사의뢰 시 작성·송부하는 예비심사카드에 심층검토 대상 여부 명기 * 심사자가 심층검토 요청 가능 (→ 품목관리자) - 심층검토 참여자는 심사자 심사 결과(발표)에 대하여 유익성/위해성 평가 중심으로 보완요구사항, 최종 회신(적합, 반려) 타당성 의견 제시 - 품목관리자는 논의내용을 위주로 심층검토결과를 작성, 최종 결과는 심사자(발표)와 협의하여 작성 후 열람 제한 웹 폴더 게시 - 심사자(발표)는 최종 심층검토 결과를 반영하여 최종 심사결과 회신 (→ 의약품심사조정과) - 품목관리자는 심층검토 결과를 ‘의약품심사조정검토서’에 기재하여 이력관리	의약품심사조정과 해당과
1차 심사 및 보완 요청	~ 30-35 일	~ 30-35 일	1차 심사 수행 필요시 품목설명회 개최 - 품목관리자가 행정적인 절차를 진행 한다	심사자 의약품심사조정과 해당과

			보완자료요청(전체 심사기간의 2/3시점 이내에 보완 요청한다.) - 보완은 1회에 한하며 의약품심사조정과에서 민원인에게 직접 보완자료를 요청하며 보완기간은 근무일 기준으로 60일 이내이다. - 민원인의 보완기간동안은 심사자서류검토기간에 산정되지 않는다. - 일괄보완대상 품목인 경우 의약품심사조정과에서 보완사항을 취합하여 보낸다.	
보완연장 및 독촉	-	-	민원인이 보완자료 제출기한을 연장 요청하는 경우는 민원인이 요청하는 기간동안 전체 2회에 한하여 할 수 있다.	민원인
2차 심사	~ (1차 보완접수 후+15일)	~ (1차 보완접수 후+15일)	보완자료가 접수되면 2차 심사 수행 - 보완사항 이행 여부 확인 - 보완자료 심사 - 보완접수 후 검토기간 중 남은 기간 동안 검토하여 처리한다. - 임상시험결과보고서에 대한 신뢰성 확보를 위해 실태조사가 필요한 경우 임상제도와 협의 및 요청	해당과
재보완 요청			제출한 보완자료가 미비한 경우는 재 보완자료를 요청한다. 이때 재보완기간은 10 근무일내로 한다.	심사자
검 토 결과회신	~ (2차 보완접수 후+10일)	~ (2차 보완접수 후+10일)	심사결과(적합, 시정적합, 반려)를 품목관리자에게 회신하며, 이때 검토서 및 심사정보공개에 위한 자료목록 등을 KIFDA에 탑재하여 결제를 진행한다. 반려 또는 취하인 경우에는 민원이력카드를 담당자가 작성하며 허가서류인 경우 작성된 민원이력카드를 품목관리자에게 송부한다.	해당과
조 정 결과회신			품목관리자는 해당 심사부의 회신사항을 확인한 후 품목허가의 타당성을 검토한다. - 제품명, 원료약품 및 그 분량, 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 저장방법, 사용기간, 기준 및 시험방법 등 품질에 관한 사항을 검토한다. 필요시 해당과와 협의한다. - 시정사항을 기쁘다 시스템에서 확인한다. - 협의결과를 의약품안전정책과에 회신한다.	의약품심사조정과

약심부의	필요시 개최 (처리기한은 중앙약사심의위원회 개최 시점부터 40일 연장) 장)	해당과에서는 중앙약사심의위원회 전문가 자문 필요시, 품목관리자에 요청한다. 품목관리자는 주관부서(의약품정책과)에 요청한다. 이때 약심 결과보고서 작성 기간 및 추가 심사검토기간을 고려하여 처리기한 연장 도 함께 요청한다. (약심 결과보고서는 개최시점부터 30일 이내에 작성하고, 결과보고서 작성일로부터 10일 이내에 검토결과를 회신한다.)	해당과, 의약품심사조정과, 의약품정책과, 중앙약사심의위원회

4. 민원원탁회의 진행 절차

4.1. 목적

의약품 허가·심사 민원 중 반복·지연된 민원 및 사회적 현안 민원 등에 대하여 민원인과 관련부서가 함께 참여하여 적극적 해결하기 위함이다.

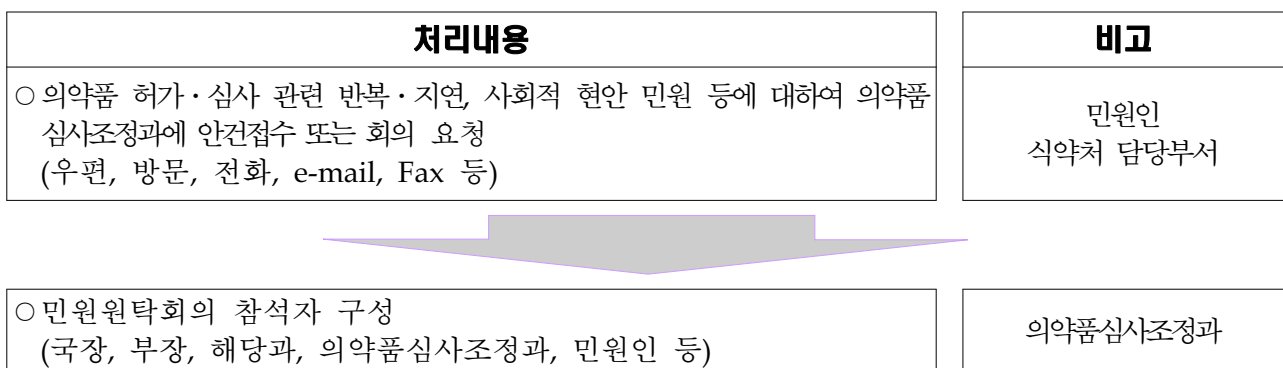
4.2. 방침

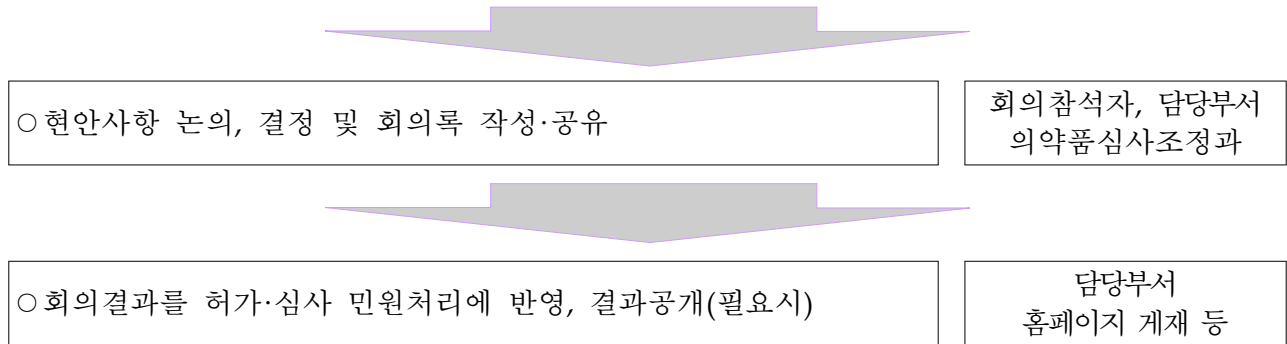
식약처내에서 검토되는 의약품의 허가·심사 관련 모든 민원을 대상으로 하며, 민원인과 식약처 담당부서에서 민원원탁회의를 요청하고, 개최여부는 의약품심사조정과장과 심사부 해당과장이 의약품안전국장 및 의약품심사부장과 협의를 통해 결정한다.

4.3. 운영방법

- 의약품안전국장, 의약품심사부장, 과장, 심사자, 민원인, 전문가 등으로 구성하며, 위원장은 안전에 따라 의약품안전국장 또는 의약품심사부장으로 한다.
- 회의개최 시기는 주1회를 원칙으로 하되 수시로 개최할 수 있다.
- 신청은 민원인은 누구나 방문, 우편, 전화, e-mail, Fax 등으로 할 수 있으며, 허가 심사 주요민원, 의약품안전관리 및 제도·정책관련 민원 등을 대상으로 한다.
- 회의를 통하여 민원에 대한 수용, 보완, 불수용 여부를 즉시 결정하며, 필요시 회의결과를 우리처 홈페이지 등에 게재하여 지속적인 피드백을 실시하며, 참석자 결재를 받아 담당부서에서 민원사무 처리에 반영한다.
- 회의록은 해당사안 담당부서에서 작성하고 의약품심사조정과에 통보하며 의약품심사조정과는 회의결과에 대한 기록을 유지한다.

4.4. 처리 절차





관련 양식 : <서식 2> 회의록

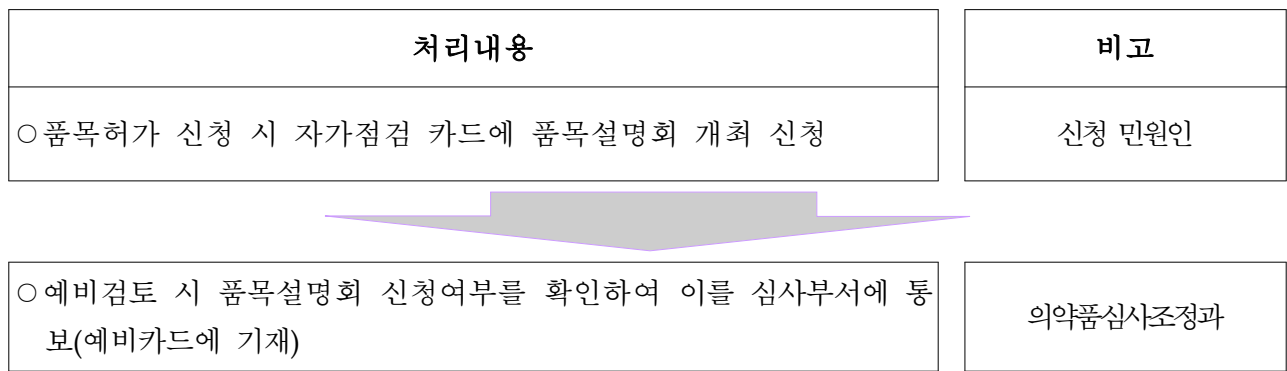
5. 품목설명회 진행 절차

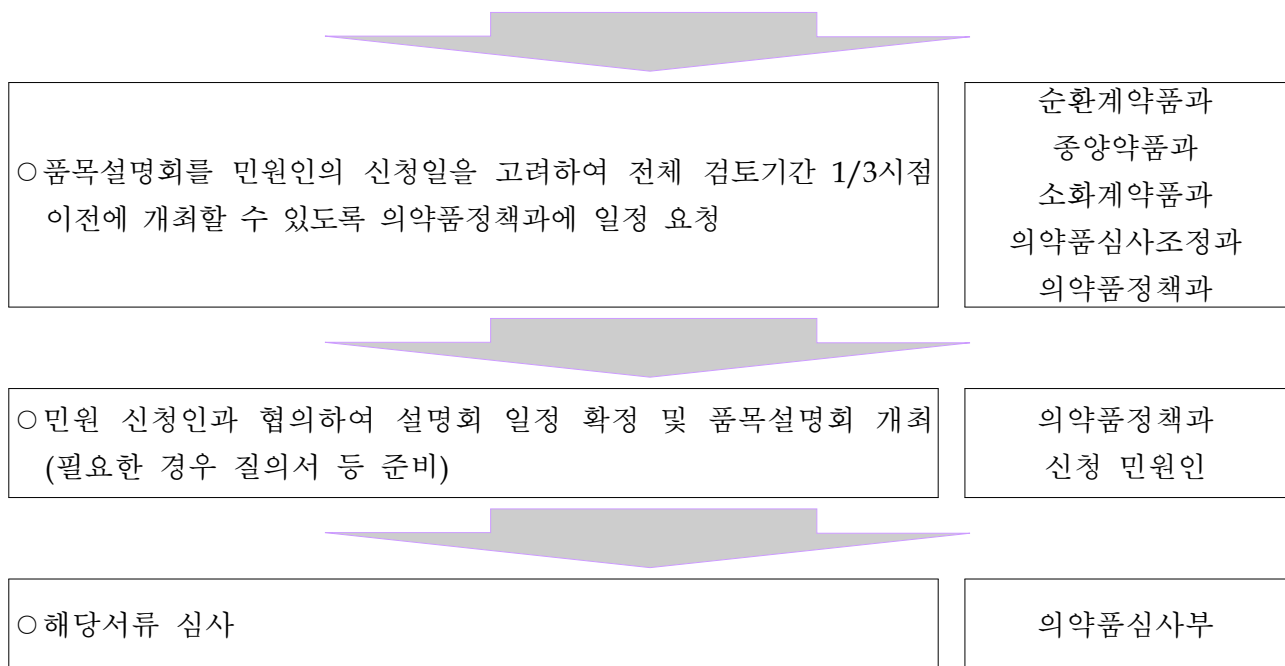
5.1. 품목설명회 대상 및 참석자

- 신약 및 개량신약을 우선 실시. 추후 자료제출의약품까지 확대
- 참석자 : 민원인, 의약품심사부내 관련과 및 의약품정책과

5.2. 품목설명회 절차

- 1) 민원인이 허가신청 시 품목설명회 개최일자 신청
- 2) 예비검토 시 품목설명회 신청여부를 확인하여 예비카드에 기재 후 심사부서에 통보
- 3) 의약품심사조정과는 품목설명회를 민원인의 신청일을 고려하여 전체 검토기간 1/3시점 이전에 개최할 수 있도록 민원인과 일정 및 장소를 협의하여 의약품정책과에 요청하고 일정 및 날짜가 확정되면 심사부내 해당과에 통보한다.
- 4) 품목설명회 개최(필요한 경우 질의서 등 준비)





6. 중약약사심의위원회 부의 절차

- 1) 중약약사심의위원회(이하: 중약약심) 회의개최 계획보고를 작성하여 의약품심사부장에게 보고하고<서식 3>, 의약품정책과에 회의개최를 공문으로 요청한다.
- 2) 회의개최 요청시, 중약약심 개최에 따른 민원서류심사 지연을 의약품정책과에 요청한다.
- 3) 해당과는 회의개최 계획보고서 및 회의개최요구서<서식 4>를 의약품정책과에 보낸다.
- 4) 의약품정책과에서는 중약약심에 회의개최를 요청한다. 중약약심은 회의개최요구서에 따라 약심위원을 위촉하고, 회의 개최일을 약심위원 및 민원서류담당자에게 알려준다.
- 5) 민원서류담당자는 회의자료<서식 5>를 회의개최일 14일 이전에 중약약심에 발송하고, 중약약심은 중약약심회의위촉위원이 회의개최일 7일 이전에 받을 수 있도록 조치한다.
- 6) 회의당일 : 회의 진행 절차
 - 회의진행은 중약약심에서 진행한다.
 - 순서
 - 지난회차 회의결과 설명
 - 진행절차를 간단히 소개한다.

위원장을 선출한다.

약심부위에 대한 제안사유 설명한다.(민원서류 담당과)

위원장의 진행에 따라 회의를 시작한다.

- 회의록 작성 (참석자 서명)

7) 담당부서는 회의록 및 회의결과를 참조하여 해당 건에 대한 조치방향을 정하고 내부결재를 득한다.

8) 담당부서는 정해진 조치방향에 따라 해당 건을 처리한다.

관련 양식

<서식 3> 중앙약사심의위원회 회의개최 계획보고

<서식 4> 중앙약사심의위원회 회의개최요구서

<서식 5> 중앙약사심의위원회 회의자료

7. 품목관리자대상 품목의 심사 절차

7.1 품목관리자 제도의 목적

허가 신청품목의 예비검토 및 심사의 컨트롤타워 역할 수행의 일환으로 품목관리자(Product Manager, PM)제도를 마련하여, 심사초기부터 신청품목에 대한 심사자, 민원인간의 상호이해 증진 및 문제점 조기인식으로 심사업무의 효율성 및 예측성 강화하기 위함이다.

7.2. 품목관리자대상 품목

- 안전성·유효성 심사가 포함된 허가신청 품목(기준 및 시험방법 면제품목 또는 기준 및 시험방법 사전검토 결과통지서 첨부 품목 포함)
- 안전성·유효성 심사 사전검토 신청품목
- 안전성·유효성 심사 면제 허가신청품목(의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제1항제1호 내지 4호 해당품목)
- 다만, 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호 해당품목은 제외

7.3 품목관리자대상 품목의 심사 절차

- 1) 예비심사 시 품목관리자대상 품목 및 심층검토 대상 등을 파악하여 해당품목을 예비심사카드에 기재하고

- 2) 품목관리자대상품목인 경우 품목관리자명을 예비심사카드에 기재 및 민원신청 담당자에게 이를 알려준다.
- 3) 보완 후 검토일을 고려하여 의약품심사조정과에서는 각 해당과 민원 심사기간 (안전성·유효성 심사기간)을 협의검토기간으로 주되, 각 해당과에서 검토 후 보완이 있을 경우 보완 후 검토일을 고려하여 의약품심사조정과로 회신한다.

※ 안전성·유효성 심사 불필요 허가인 경우

- 의약품동등성자료 추가검토가 없는 경우 검토기간 지연 없음, 각과 검토의 회기간은 허가는 20일, 허가변경은 16일
- 의약품동등성자료의 추가검토가 필요한 경우 각과 검토의회기간은 40일, 의약품심사조정과 담당자 검토기간은 전후 합쳐 10일, 민원서류 지연통보기간 30일

- 4) 품목관리자대상품목의 경우 품목관리자는 각과 심사담당자와 협의하여 상담 등에도 참여한다.

<붙임 1> 예비심사카드

<서식 1>

의약품 예비심사카드

심사자

심사일

가

민원신청 개요

①접수번호			③회사명			⑤신청사 담당자 (전화)	
②접수일			④제품명				
(최초)기한			구분				
⑥신청 구분	☐ 제조 ☐ 수입	☐ 회귀 ☐ 소분	☐ 완제 ☐ 원료	☐ 허가 ☐ 사전검토	☐ 신고	☐ 변경	☐ 생약·생약 추출물 함유
	신속심사 대상		☐ AIDS, 암 등 생명을 위협하는 질병 등 치료의약품 ☐ 현존치료법으로 치료가 불가능한 신속도입 필요의약품 ☐ 희귀의약품, ☐ 항암제, ☐ DNA칩 등 환자치료·산업발전에 필요 의약품 ☐ AIDS, 암 등에 사용되는 천연물신약 ☐ 신약(개량신약 포함) 또는 국내 임상시험성적자료 제출 의약품				
	개량신약 분류가능성 여부 (전문만 해당)		☐ (가) 기허가와 유효성분 종류·배합비율 다름 ☐ (나) 기허가와 유효성분은 동일, 투여경로 다름 ☐ (다) 기허가와 명백히 다른 효능·효과 추가 ☐ (라) 동일유효 성분의 새로운 염(이성체) 의약품(국내 최초) ☐ (마) 제제개선에 따른 함량 또는 용법·용량 개선				
	신청요약						
	동일품목	업체명			제품명		
	유사품목	업체명			제품명		
	완제	☐ 전문 ☐ 일반		☐ 단일 ☐ 복합		☐ 정제 ☐ 캡슐제 ☐ 좌제 ☐ 기타제제	
		☐ 신약 ☐ V 자료제출의약품 ☐ '89.1.1이후 신약과 동일 의약품 ☐ 생동확보 필요대상					
		☐ 방사성의약품 ☐ 체외진단용의약품 ☐ 의동 실시대상					
		☐ 마약류 ☐ 한외마약 ☐ 향정제외 인정품목 ☐ 오남용우려의약품					
☐ 위탁제조(비교용출자료 원용) ☐ 위탁제조(생동자료 원용, 공동신청) ☐ 위탁제조(생동계획서 제출) ☐ 위탁제조(비교용출시험계획서 제출)							
주성분	명칭			규격	☐ 공정서·고시규격 ☐ 별규(기사용) ☐ 별규(신규)		

	첨가제	명칭 규격	[] 공정서·고시규격 [] 별규(기사용) [] 별규(신규)	
	원료	[] 유효성분 [] 첨가제	[] 제조 [] 소분	[] 완제 기허가 [] 완제 기허가 없음
	허가 조건 관련	[] 시판용 [] 수출용 [] 생동조건 [] 의동(비교용출시험등) 조건		
		[] 재심사(6년) [] 재심사(4년) [] 재심사(잔여기간) [] 재심사면제 [] 양도·양수 [] 치료적 확증시험 조건부 [] 기타()		
⑦ 주 성 분 및 함량				
⑧ 효능 ·효과				⑨ 분류번호
⑩ 보완 사항 등				
⑪ 종합 의견	○ 자료요건 - 관련규정 : 허가규정 제25조제2항제7호 및 제27조제7항 - 제출자료 :			
	○ 특이사항 - 제형 : - 효능·효과, 용법·용량, 주의사항 : - 품질관련 사항 :			
	○ 원료약품의 분량 명칭 평가 - (신규성분·명칭) : - DMF 대상성분 :			
	○ 담당자 통화여부 및 확인내용 - 담당자 명 : 일시 : - 주요내용 :			
	○ 기타 본 심사·허가에서 유의해야할 의견 -			
	○ 수수료 재검토 필요여부 -			

<붙임 2> 민원원탁회의 회의록

<서식 2> 회의록

일 시	2014.01. .(요일) 00:00 - 00:00					
장 소						
안 건	☐ ----- 조치방안 논의 -					
회의내용 및 결과	1. 주요 논의 내용 - - 2. 회의 결과 ☐ ○ - - - ※ ☐ ○ - - ※					
참 석 자	부서(직급)	성 명	서 명	부서(직급)	성 명	서 명
	의약품심사부장			----- 과장		
	----- 과장			의약품심사조정과 장		
	----- 과장			담당부서 사무(연구) 관		

<붙임 3> 중앙약사심의위원회 관련 서식

<서식 3>

중앙약사심의위원회 회의개최 계획보고

☐ 안 건 명 :

☐ 위원회명 :

☐ 일 시 :

☐ 개 요

○

○

○ 검토경위

☐ 자문사항

<서식 4>

중앙약사심의위원회 회의개최요구서

○ 회의개최요구

안 건 명	
분 과 위 원 회 명	
회 의 일 시(장 소)	

확인자(과장급) :

작성자(담당자) :

○ 소분과위원위촉

분과명	이름	소속	참석여부	위촉여부

중앙약사심의위원회

<서식 5>

중앙약사심의위원회 회의자료

심의안전번호	제 호
심 의 년 월 일	2014.01.01

심
의
사
항

<회의안전명을 기재한다.>

중 앙 약 사 심 의 위 원 회
의 약 품 소 분 과 위 원 회
안전성정보평가소분과위원회

제 안 자	식품의약품안전처
제출년월일	2014. 01 01

제 안 사 유

○

○

○

○ <자문사항 기재>

가.

나.

다.

목 차

제안사유	1
1. 개요	3
일반적 사항 및 신청 허가사항	3
국내 기허가 제품과의 비교	8
외국의 사용현황	11
2. 임상시험 성적에 관한 자료	82
I. 요약	82
II. ○○○ 임상시험자료	84
III. ○○○ 임상시험자료	100
IV. ○○○ 임상시험자료	109
3. 민원인 입장 설명	200

SOP number: GRP-SOP-2014-4

Version : 1.4

Date : 2014.01.

의약품 품목허가신고 심사 흐름도

Diagram of Drug Approval Review Process

2014. 01

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2008	GRP-SOP-2008-	1.0	의약품 등 품목허가 신고심사 흐름도	박인숙
2	2010	GRP-SOP-2010-4	1.1	의약품 품목허가신고 심사 흐름도	이광문
3	2011	GRP-SOP-2011-4	1.2	상동	이수정
4	2013	GRP-SOP-2013-4	1.3	상동	엄정윤
5	2014	GRP-SOP-2014-4	1.4	상동	박혜진

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	의약품심사조정과	보건연구사	박혜진	
책임감수자	의약품심사조정과	보건연구관	김호정	
확인자	의약품심사조정과	과장	김혜수	

<개요>

목적

이 지침은 의약품 인·허가 업무처리 과정을 도식화하여 쉽고 명확히 파악하게 하기 위함이다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 의약품심사조정과(전화: 043-719-2908 이메일: skyjin80@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목차>

1. 임상시험계획서 심사 시 표준 운영 절차
2. 원료의약품등록(DMF) 자료 심사 시 표준 운영 절차
3. 의약품의 품목허가 신청 시 표준 운영 절차
4. 제네릭의약품의 품목허가신청 시 표준 운영 절차
5. 허가외 사용 의약품 안전성·유효성 평가 시 표준 운영 절차

<본문>

1. 임상시험승인계획서 심사 시 표준 운영 절차

단계명	검토기한		활동	책임	관련 공문 양식 ²⁾
	최초심사	변경심사			
접수	0일	0일	민원인이 소비자담당관실로 신청 접수, 신청 자료의 특성에 따라 해당부서로 분류 - 의약품, 생약제제, 생물학적제제, 의료기기	소비자담당관실	
심사서류 분류	~2일	~2일	효능·효과 등 신청사항에 따라 의약품심사부 해당과에게 협의 의뢰	임상제도과	
			접수된 서류를 해당 심사자에게 배정.	해당 심사과 분류담당자	
제출자료 요건 및 심사계획	~5일	~5일	신청사항 확인, 적용조항 부여 - 신청사항, 검토기한 재확인 - 국내·외 임상시험진행 및 허가현황 파악	심사자 & 결재권자	
			적용조항에 따른 제출 자료의 범위 및 요건 검토 - 부록1. 임상시험계획승인 제출자료 점검표를 사용한다.		
			주요 쟁점사항 파악 - 민원설명회 필요 여부		
1차 심사 및 보완내용 회신	~20일	~20일	1차 심사 수행 (필요시 타부서 의뢰)	심사자	
			1차 심사 수행 후 보완사항이 있을 경우 임상제도과로 보완 내용을 송부.	심사자 & 결재권자	
1차 보완자료 요청			심사부에서 회신된 보완자료 민원인에게 일관 보완 - 보완은 민원인에게 직접 보완자료를 요청하며 보완기간은 30일 이내임. - 민원인의 보완기간 동안은 심사자 서류검토기간에 산정되지 않음.	임상제도과	
민원 설명회 및 심층검토			별도의 검토기한은 요구되지 않음. 개최시기는 별도로 지정되어 있지 않으나 일반적으로 1차 심사 초기, 보완 중, 2차 심사 중에 실시.	심사자 & 민원인	
보완연장 및 독촉	-	-	민원인이 보완자료 제출기한을 연장 요청 하는 경우는 2회에 한하여 각각 처리기간(30일)이내에 할 수 있음.	민원인	
			보완자료가 제출기한 내에 제출되지 않은 경우 제출기한을 10일 이내에 한하여 독촉한다.		
2차 심사	~ 24일	~24일	보완자료가 접수되면 2차 심사 의뢰	임상제도과	

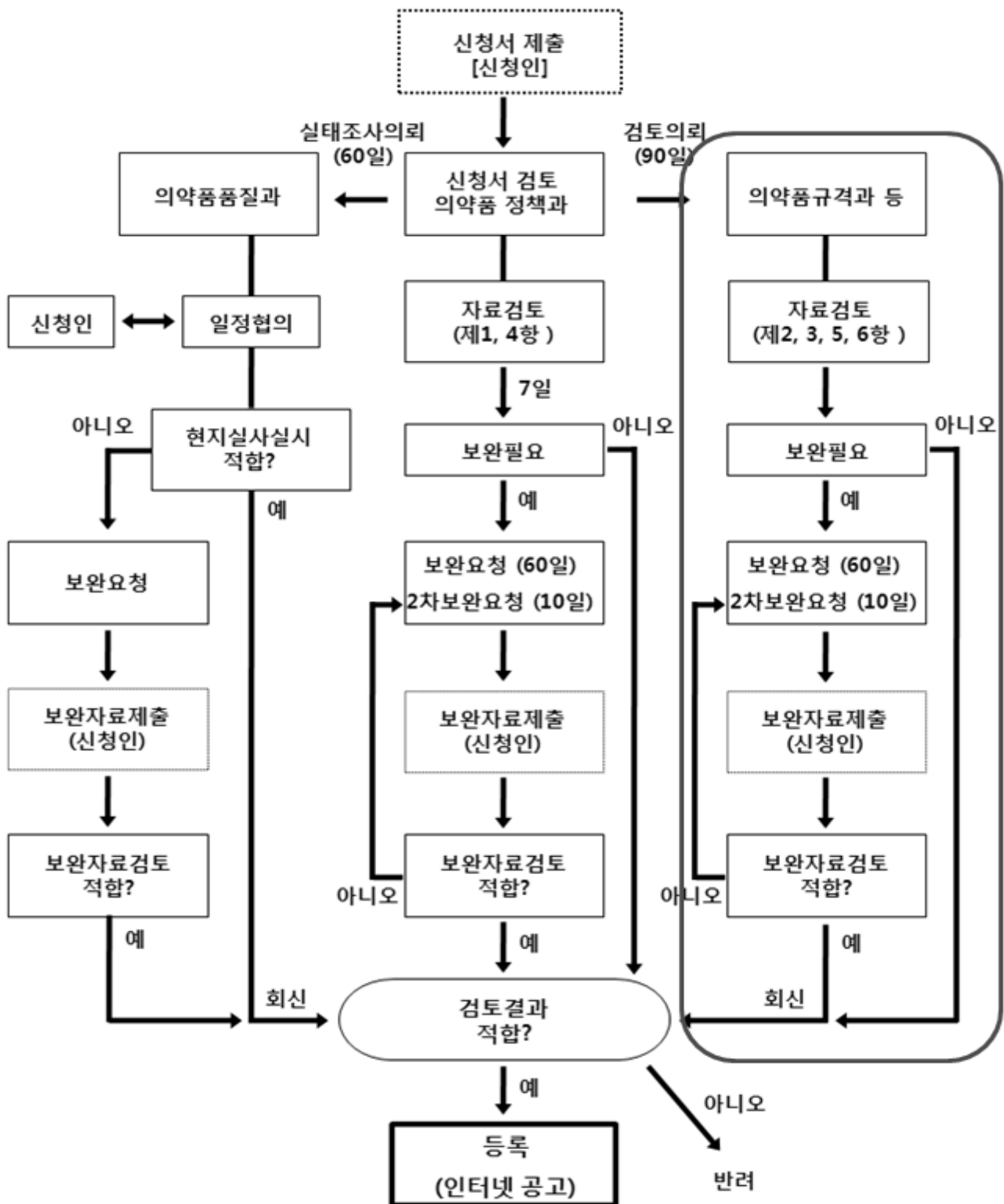
			2차 심사 수행 - 보완사항 이행 여부 확인 - 보완자료 심사 - 보완접수 후 검토기간중 남은 기간 동안 검토하여 적절 여부를 임상제도과에 회신(제출한 보완자료가 미비한 경우는 재 보완사항을 임상제도과에 회신함)	심사자 & 상위검토자	
재보완 요청			- 제출한 보완자료가 미비한 경우는 민원인에게 재보완자료를 요청한다. 이때 재보완기간은 10일내로 한다. 다만 보완자료제출을 이미 독촉하였을 경우에는 재보완을 요청할 수 없다	임상제도과	
결과송부	~ 26일	~ 26일	심사결과(적합, 시정적합, 검토의견 등)를 임상제도과로 송부한다.	심사과 & 결재권자	
결과회신	~ 30일	~ 30일	의약품심사부 해당과의 검토결과를 반영하여 최종 승인 여부를 판단한다.	임상제도과	

검토기간 및 수수료

분류	검토기간	수수료(방문(전자))
최초심사	30일	570,000(513,000)
변경심사	30일	285,000(256,500)

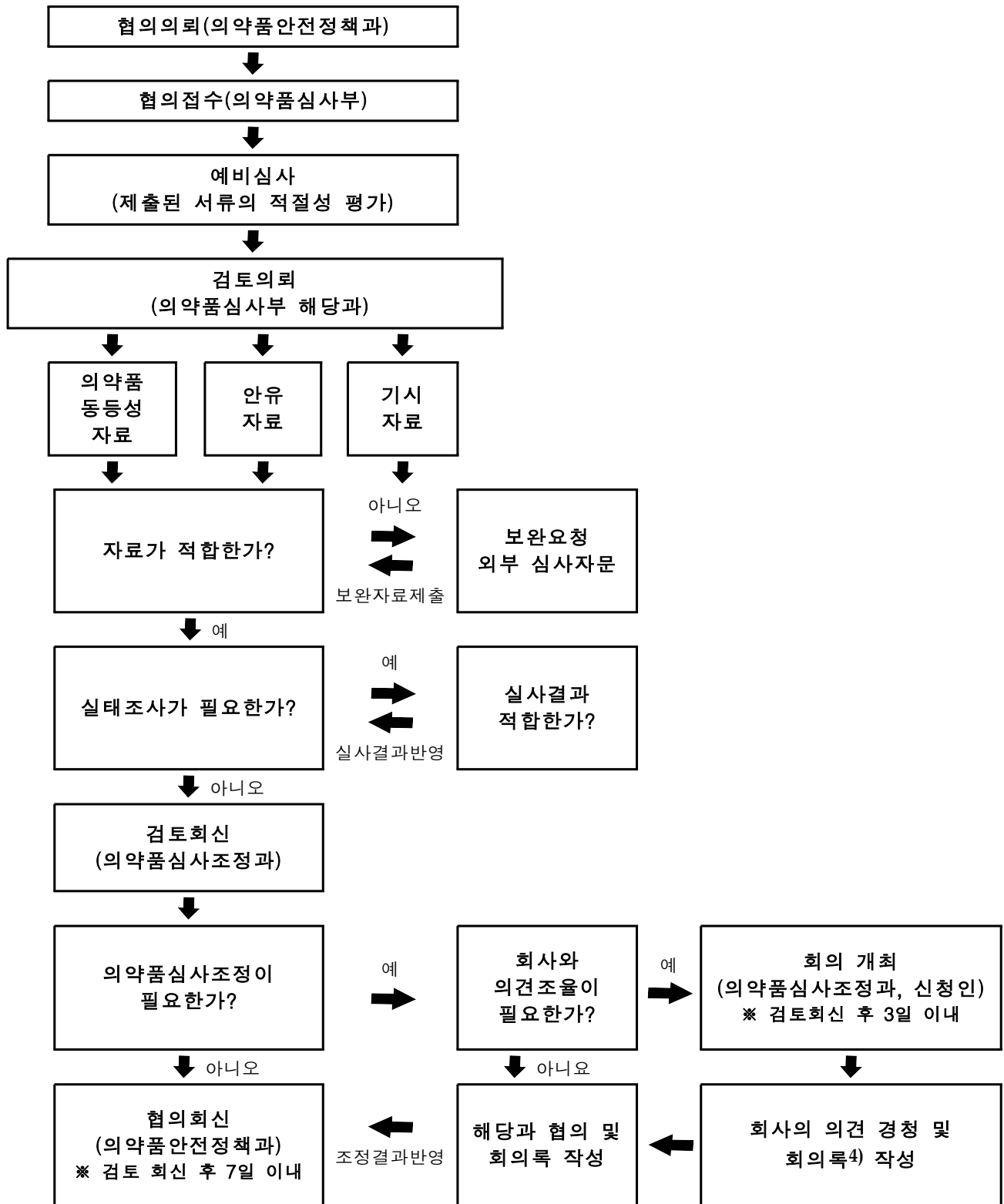
1) 처리기한은 민원사무처리에 관한 법률 제6조에 따른다(민원사무의 처리기간을 8일 이상으로 정하는 경우에는 "일"단위로 계산하고 초일을 산입하되, 공휴일을 산입하지 아니한다.)

2. 원료의약품등록(DMF)자료 심사 시 표준 운영 절차³⁾



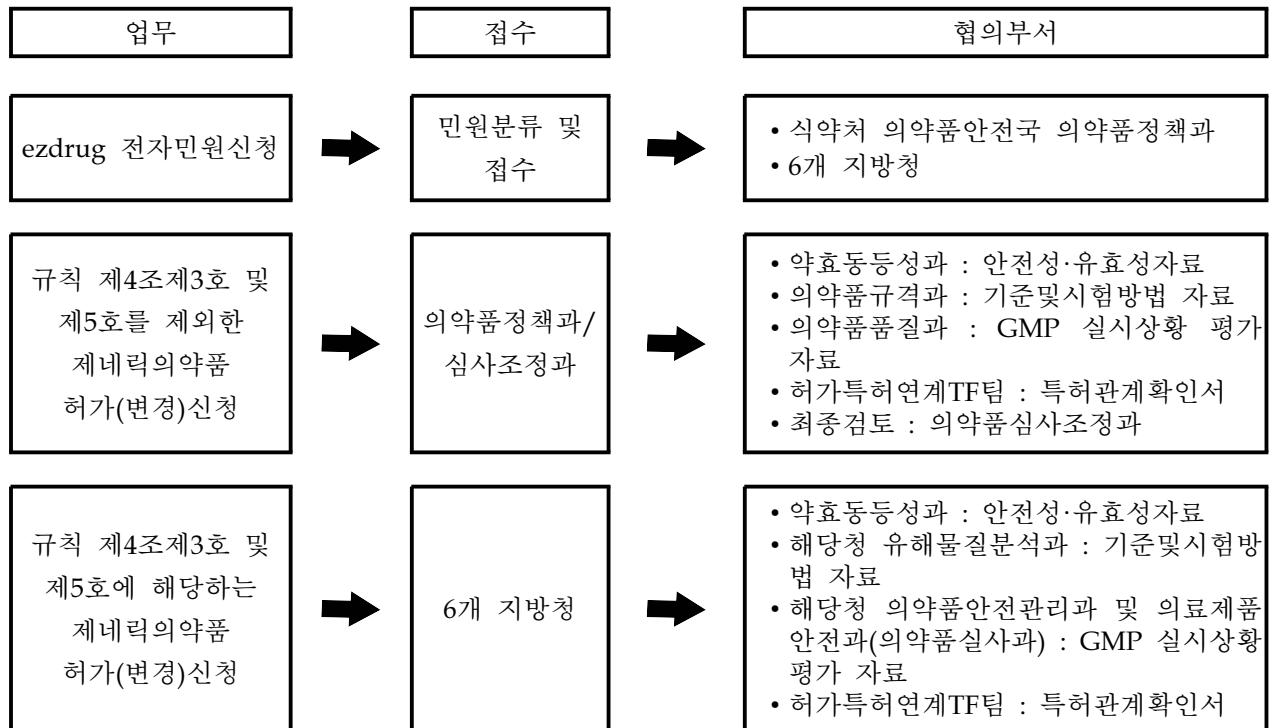
3) 의약품심사부 처리절차 □ 안 표시

3 의약품의 품목허가 신청 시 표준 운영 절차

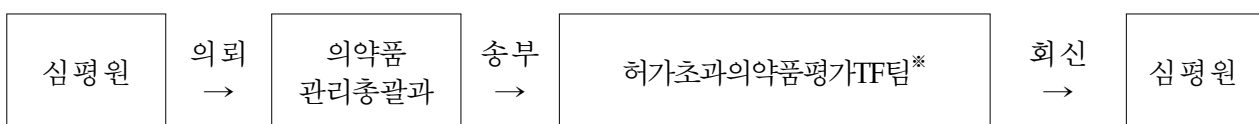


4) 회의록은 붙임1 약식에 따라 작성한다. 작성된 회의록은 의약품안전관리시스템에 첨부한다.

4 제네릭의약품의 품목허가신청 시 표준 운영 절차



5 허가외 사용 의약품 안전성·유효성 평가 시 표준 운영 절차



※ 바이오생약심사부 해당 품목은 바이오생약심사부에 협의의뢰하여 결과 회신받아 심평원에 송부

SOP number: GRP-SOP-2014-5

Version : 1.5

Date : 2014.01.

의약품 품목허가 신청서 작성요령

Guidance on Document Preparation for a New Drug Application

2014. 01.

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2006	1-2	1.0	품목허가신청자료 작성요령	
2	2007	GRP-SOP-2007-1-2	1.1	품목허가신청자료 작성요령	왕소영
3	2010	GRP-SOP-2010-5	1.2	의약품 품목허가 신청서 작성요령	이광문
4	2011	GRP-SOP-2011-5	1.3	상동	우선욱
5	2013	GRP-SOP-2013-5	1.4	상동	엄정윤
6	2014	GRP-SOP-2014-5	1.5	상동	박혜진

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	의약품심사조정과	보건연구사	박혜진	
책임감수자	의약품심사조정과	보건연구관	김호정	
확인자	의약품심사조정과	과장	김혜수	

<개요>

목적

이 지침은 민원인으로 하여금 ‘의약품 품목허가 신청서’ 작성을 용이하게 돕기 위함이다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 의약품심사조정과(전화: 043-719-2908 이메일: skyjin80@korea.kr)로 연락 바랍니다.

<목차>

I. 양식 및 제출 서류

1. 신청서 작성 양식
2. 의약품 제조판매(수입)품목 허가신청 제출자료
3. 의약품의 『안전성·유효성』 및 『기준 및 시험방법』 심사
4. 국제공통기술문서

II. 작성 요령

1. 품목허가 신청서 항목별 작성 요령
2. 『안전성·유효성』 및 『기준 및 시험방법』 심사 신청서 항목 작성
3. 『안전성·유효성』 및 『기준 및 시험방법』 심사 내용 작성 요령
4. 국제공통기술문서 작성

III. 자료 작성 시 유의사항

<본문>

I. 양식 및 제출 서류

1. 신청서 작성 양식

이 지침에서는 별도로 관련 양식을 첨부하지 않았으며, 의약품 품목허가 관련 신청서는 방문신청의 경우 의약품 등의 안전에 관한 규칙의 서식(식약처홈페이지 <http://www.mfds.go.kr> → 정보자료 → 법령자료)을 이용하거나, 전자적으로 신청할 경우 식품의약품안전처 의약품사이트(<http://ezdrug.mfds.go.kr>)에서 '민원서식기' 프로그램을 다운받은 후 '민원서식 작성기'를 이용하여 품목 허가신청서 등을 작성한다.

2. 의약품 제조판매(수입)품목 허가신청 제출자료(의약품 등의 안전에 관한 규칙 제4조)

- 1) 의약품 제조판매(수입)품목 허가신청서
- 2) 제9조에 따른 안전성·유효성 심사에 관한 자료
- 3) 제10조에 따른 기준 및 시험방법에 관한 자료
- 4) 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 품목의 경우에는 생물학적 동등성시험에 관한 시험자료 또는 비교임상시험 성적서에 관한 자료. 다만, 식품의약품안전처장이 고시하는 품목의 경우에는 비교용출시험자료 등 생체를 이용하지 아니하는 시험자료로서 식품의약품안전처장이 고시하는 자료를 제출한다.
 - 가. 1989년 1월 1일 이후 제조판매·수입 품목허가를 받은 전문의약품으로서 신약에 해당하는 의약품(제형이 다른 동일투여경로의 품목을 포함)
 - 나. 가목에 해당하는 품목을 제외한 전문의약품으로서 이미 제조판매·수입 품목허가를 받은 것과 성분이 동일한 정제·캡슐제 또는 좌제. 다만, 상용(常用) 의약품, 고가(高價) 의약품, 단일성분의 의약품 또는 의약품 동등성 확보가 필요한 의약품으로서 식품의약품안전처장이 고시하는 것이어야 함.
- 5) 수입품의 경우 그 품목의 제조 및 판매에 관한 다음 각 목의 서류
 - 가. 생산국의 정부 또는 공공기관에서 그 품목이 생산국의 법령에 적합하게 제조되고 있음을 증명하는 제조증명서
 - 나. 허가 또는 등록국의 정부 또는 공공기관에서 그 품목이 그 국가의 법령에 적합하게 판매되고 있음을 증명하는 판매증명서
- 6) 일반의약품 중 단일성분의 의약품으로서 이미 제조판매·수입 품목허가를 받은 정제·캡슐제 또는 좌제와 성분이 동일한 의약품을 허가받으려는 경우에는 비

교용출시험자료 등 식품의약품안전처장이 고시하는 자료

7) 아래 구분에 따른 평가 자료. 다만, 희귀의약품의 경우에는 제출하지 아니한다.

가. 의료용고압가스, 방사성의약품, 원료의약품 중 한약재 및 약리활성이 없는 성분(첨가제 등), 그 밖에 인체에 직접 적용하지 아니하는 제품(체외진단용 의약품, 소독제 등)과 이에 사용되는 원료의약품을 제외한 의약품 및 의약품 중 내용고형제, 내용액제의 경우에는 별표 1의 의약품 제조 및 품질 관리기준 실시상황 평가에 필요한 자료

8) 법 제31조의2제1항에 따른 원료의약품(이하 "등록대상 원료의약품"이라 한다)을 사용하는 품목의 경우에는 원료의약품에 관한 아래의 자료. 다만, 의약품등의 안전에 관한 규칙 제15조제1항에 따라 이미 등록된 원료의약품의 경우에는 제출하지 아니한다.

가. 제조소의 명칭, 제조소의 소재지, 제조소 책임자의 성명을 적은 자료

나. 저장방법 및 사용기간을 적은 자료

다. 제15조제1항 각 호의 자료

9) 의약품의 주성분을 제조하는 제조업자의 명칭 및 소재지 등에 관한 자료로서 식품의약품안전처장이 고시하는 자료

10) 법 제31조제2항·제3항에 따라 의약품을 제조업자에게 위탁제조하여 판매하려는 의약품의 경우에는 수탁제조업자의 명칭 및 소재지 등을 적어 넣은 위수탁 제조계약서

11) 법 제31조의3제2항(법 제42조제4항에 따라 준용되는 경우를 포함한다)에 따라 의약품 특허목록에 등재된 의약품(이하 "등재의약품"이라 한다)의 안전성·유효성에 관한 자료를 근거로 의약품의 제조판매·수입 품목허가를 신청하는 경우에는 별지 제5호서식의 특허관계 확인서와 그 사유를 적은 서류 및 근거자료

3. 의약품의 『안전성·유효성』 및 『기준 및 시험방법』 심사 제출 자료

1) 안전성·유효성 심사의뢰서 및 기준 및 시험방법 심사의뢰서

2) 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

3) 구조결정·물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

4) 안정성에 관한 자료

5) 독성에 관한 자료

6) 약리작용에 관한 자료

7) 임상시험성적에 관한 자료

- 8) 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 9) 국내 유사제품과의 비교검토 및 해당 의약품 등의 특성에 관한 자료
- 10) 생물학적동등성 시험에 관한 자료

4. 국제공통기술문서

- 제1부 신청내용 및 행정정보 등(품목허가신청서 포함)
- 제2부 자료 개요 및 요약
- 제3부 품질평가자료
- 제4부 비임상시험자료
- 제5부 임상시험자료

* 세부사항: 의약품 품목허가·신고·심사 규정 별표3 참조

5. 기준 및 시험방법 변경 심사의뢰

- 1) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 2) 기준 및 시험방법 변경사유 및 그 근거자료(기준 및 시험방법 심사에 필요한 자료 참고), 변경대비표
- 3) 기허가사항의 사본(허가증사본을 포함) 또는 사전검토 심사결과통지서 (허가 받지 않은 경우에 한함)

6. 체외진단용의약품

- 1) 안전성·유효성 심사를 의뢰하는 경우
 - 가. 개발경위, 측정원리 및 방법, 외국의 사용현황, 임상진단상의 의의에 관한 자료
 - 나. 용법·용량의 설정근거에 관한 자료
 - 다. 사용상의 주의사항 설정에 관한 자료
 - 라. 시험결과에 대한 임상적 고찰
 - 마. 동일목적으로 사용되는 다른 체외진단용의약품과의 상관성에 관한 자료
- 2) 기준 및 시험방법 심사를 의뢰하는 경우
 - 가. 개발 경위 및 국내·외 사용현황에 관한 자료
 - 나. 성능시험에 관한 자료
 - 다. 표준물질 및 시약·시액에 관한 자료
 - 라. 저장방법 및 사용(유효)기간 설정에 관한 자료

- 마. 안전성에 관한 자료
- 바. 효능시험에 관한 자료
- 사. 검체 및 표준물질

II. 작성 요령

1. 품목허가 신청서 항목별 작성 요령

품목허가 신청서에 있는 의약품 품목허가·신고·심사규정 제9조에서 정한 각 항목에 대한 작성 요령은 아래와 같다. 자세한 사항은 의약품 우수심사기준(GRP) 중 GRP-SOP-2014-27 의약품 허가사항 작성지침을 참고한다.

1) 제품명

품목의 제품명은 이미 품목 허가된 다른 의약품의 명칭과 동일하지 아니하여야 하며 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제10조에 맞게 작성한다.

2) 분류번호 및 분류

분류번호는 「의약품등 분류번호에 관한 규정」(식약처예규)으로 정한 바에 따르며, 일반 또는 전문의약품 분류 여부는 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제11조에 맞게 작성한다.

3) 원료약품 및 그 분량

원료약품 및 그 분량은 안전성과 유효성을 보장하는 제형을 선택하고 이를 제조하기 위해 필요한 원료약품 및 그 분량을 제제학적으로 합리적이고 타당하게 작성하여야 하며 세부 내용은 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제12조에 맞게 작성한다.(아래 작성 사례 참조)

제품합량구분	합량기준	배합목적	성분명	규격	분량	단위	비고
이 약	1정(250mg)중	주성분	피리독신염산염	KP	25	밀리그램	
		부형제					
		활택제					
		부형제					
		캡슐제					

※ 첨가제(보존제)의 경우, 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처고시) 제12조제5

항제3호 관련 [별표 8] 의약품용 보존제 및 그 사용범위에 따라 허용범위인지를 확인하여야 한다.

4) 제조방법

「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제14조에 맞게 품목의 특성에 따라 현대과학기술 수준에서 물리화학적, 생물학적, 생명공학적인, 약제학적으로 합리적이고 타당하게 작성한다.

5) 효능·효과

효능효과의 기재는 유효성이 명확하게 실증될 수 있는 질환명 또는 증상명 등을 의학적으로 인정되는 범위에서 되도록 구체적으로 작성하는 등 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제15조에 맞게 작성한다.

6) 용법·용량

용법용량은 해당 제품의 약리학·제제학적 자료, 임상시험성적에 관한 자료 등 명확한 근거를 바탕으로 합리적이고 타당하여야 하여, 원료약품 및 그 분량, 효능효과 등에 맞추어 적합하게 기재하는 등 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제16조에 맞게 작성한다.

7) 사용상의 주의사항

사용상의 주의사항은 그 의약품이 안전하고 합리적으로 사용될 수 있도록 필요한 최신의 안전성 관련사항을 모두 기재하는 등 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제17조에 맞게 작성한다.

8) 포장단위

의약품의 포장단위는 가급적 작은 포장단위로 취급상 편리하도록 하여야 하고, 그 의약품의 용법용량과 특수성에 적합하게 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제18조에 맞게 작성한다.

9) 저장방법 및 사용(유효)기간

저장방법은 물리화학적 특성을 고려하여 안정성이 보장될 수 있도록 밀폐, 기밀, 밀봉 용기 등으로 구분하고, 구체적인 보관조건·유의사항 등을 병기하고 사용(유효)기간은 제조일로부터 ○개월과 같이 기재하는 등 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제19조에 맞게 작성한다.

10) 기준 및 시험방법

기준 및 시험방법은 품질관리에 적정을 기할 수 있도록 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제20조에 맞게 작성한다.

11) 제조원 등

제조원은 제조업자 중 제조판매품목허가증을 보유한 자의 경우에는 제조소 소재지를 기재하되, 위탁제조 시에는 수탁제조업소의 소재지, 완제소분제조 시에는 원제조업소의 소재지를 각각 기재하는 등 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제21조에 맞게 작성한다.

12) 허가조건 등

수출용, 군수용 등 허가조건은 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제22조에 맞게 작성한다.

2. 『안전성·유효성』 및 『기준 및 시험방법』 심사 신청서 항목 작성

안전성·유효성 심사의뢰서(신청서) 기재요령은 아래 사항을 참조하여 작성한다. 이 지침은 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」의 서식을 기준으로 기술하였으며 민원 서식기를 이용하여 전자적으로 신청하는 경우에는 각 항목별 안내에 따르며 아래 사항을 참조하여 작성한다. 제조방법, 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 기준 및 시험방법 등은 별첨으로 작성한다. 아래 3) 제품명부터 11) 저장방법 및 사용(유효)기간의 기재 시에는 일차적으로 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」을 참조한다.

1) 의뢰인

의뢰인 란의 제조(영업)소의 명칭, 업허가(업신고, 수입자)번호, 제조(영업)소의 소재지, 성명, 주민등록번호 : 신청품목의 제조소 또는 영업소의 소재지를 기재한다. 신청품목의 제조소 소재지 기재란은 하단에 있으므로 동 심사와 커뮤니케이션 할 수 있는 담당자의 영업소 소재지를 기재하여도 무방하다.

2) “제조원”의 제조업소명, 제조국, 소재지

신청품목이 제조되는 회사명, 제조국, 제조소의 소재지를 기입한다. 제조과정 중 일부과정을 위탁생산인 경우 위탁생산자의 회사명, 제조소 등을 함께 기재한다.

3) 제품명

4) 구분

전문의약품, 일반의약품, 원료의약품 중 하나를 기재한다. 의약품분류는 「의약품 분류기준에 관한 규정」(식약처예규)을 참조하여 설정한다.

5) 원료약품(원자재) 및 그 분량(성분 및 배합비율)

6) 성상(형상 및 구조)

7) 제조방법

8) 효능·효과

9) 용법·용량

10) 사용상의 주의사항

전문의약품, 일반의약품에 따라 기재순서가 다르다. 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제17조(사용상의 주의사항)에서 제시한 순서대로 기재한다.

11) 저장방법 및 사용(유효)기간

예) 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 : 36개월

12) 기준 및 시험방법

13) 비고

의약품의 분류번호, 재심사대상의약품여부, 신약여부, 허가조건이 붙은 경우에 대한 참고사항을 기재한다.

3. 『안전성·유효성』 및 『기준 및 시험방법』 심사 내용 작성 요령

심사의뢰서의 근거가 되는 첨부자료를 제출할 때 아래와 같이 목차를 작성하여 제일 앞에 첨부하고 목차에 따라 세부 자료를 첨부한다.

< 작성 사례 >

적용조항: 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조8호(자료제출의약품) 및 [별표1]
II 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품

자료 구분	자 료 번 호 ^{주1)}																																	
	1	2														3				4						5			6		7	8		
		가								나						가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다			가	나
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	1)	2)	3)	가	나			다	가
규정	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	△	△	△	○	△	△	○	×	○	○
제출 여부																																		

※ '제출여부'는 해당자료 제출여부에 따라 ○, ×를 표시한다.

< 심사 자료 목록 >

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 구조결정에 관한 자료
 - 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
 - 3) 제조방법에 관한 자료
 - 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 6) 시험성적에 관한 자료
 - 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
 - 8) 용기 및 포장에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
 - 2) 제조방법에 관한 자료
 - 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 5) 시험성적에 관한 자료
 - 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
 - 7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 - 가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료
- 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
 - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 2) 의존성
 - 3) 항원성 및 면역독성
 - 4) 작용기전독성
 - 5) 대사물
 - 6) 불순물
 - 7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
 - 2) 흡수
 - 3) 분포
 - 4) 대사
 - 5) 배설
 - 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 1) 생물약제학 시험보고서
 - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서

- 4) 약력학(PD) 시험 보고서
- 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
- 6) 시판 후 사용경험에 대한 보고서
- 7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

< 심사자료 세부 작성방법 >

1) 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

아래 항목에 맞추어 3내지 5페이지 정도로 간단하게 기재한다.

- ① 개요 : 당해 의약품에 대한 판단에 도움을 줄 수 있도록 6하원칙에 따라 명료하게 기재한다(예 : 언제, 어디서, 누가, 무엇으로부터 추출, 분리 또는 합성하였고 발견의 근원이 된 것은 무엇이며, 기초시험·임상시험 등에 들어간 것은 언제, 어디서 였나 등)
- ② 약물의 작용기전 : 일반적인 작용기전을 간단히 설명한다.
- ③ 해당 질환에 대한 개요
- ④ 질환에 대한 일반적인 치료법
- ⑤ 약물의 특징점
- ⑥ 외국의 허가 및 국내 허가 계획 : 국내외 허가현황에 관한 것으로서 해당국, 제약회사명, 허가일자 등을 기재하고, 외국의약품집에 수재현황을 의약품집명, 수재년도, 수제품명을 기록한다. 국내 임상시험을 실시한 품목의 경우 승인된 임상시험계획에 관한 사항을 간략하게 기술한다.

(예시)

- ○○○은 acetylcholinesterase 억제효과를 통하여 알츠하이머약물로 개발하였으며 물리화학적성질 및 비임상시험자료를 통하여 안전성을 확보하였음.
- 독일 ○○사가 1994. 9.월에, 영국에는 1999. 7. 15.에 허가를 득함. 미국에서는 ○○○사에서 2004. 11. 10.에 허가를 득함.
- 국내외 개발현황에 관한 자료 : 영국 CPP(1999. 7. 15.), 미국허가(2004. 11. 10.,), 영국의약품집(2004), 독일의약품집(2004)

2) 구조결정·물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

- ① 주원료의 구조결정 및 물리화학적, 생물학적 성질에 관한 자료 : 주성분에 대한

명칭, 일반명, 코드명, 규격, 정의, 화학구조 등을 기재.

합성경로와 스펙트럼 분석 결과 등에 기초하여 구조결정한다. 이때 이성체 (isomerism), 입체구조 또는 결정다형 등에 대한 정보를 포함하여 기재한다.

- ② 최종 원료규격의 기원, 본질, 조성, 제조방법, 유효성분 함량기준, 순도시험(비소 등 중금속 함유기준 등) 등 구조결정·물리화학적 성질과 생물학적 활성, 함량, 순도 등 생물학적 성질을 기재한다.
- ③ 기준 설정의 근거는 실측치, 실측통계치, 안정성 시험결과 및 안전성·유효성에 관한 고찰 등에 관하여 구체적으로 기재한다.
- ④ 실측치 및 실측통계치에 대한 자료는 제조번호, 로트크기, 제조년월일 및 제조 장소를 기재한다.

(예시)

- 일반명 : ○○○○
- 코드명 :
- 구조식, 분자식 : $C_5H_{10}N_2O_7P_2H_2O$ (MW 290.1)
- 구조결정 : 원소분석, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, 질량스펙트럼, 적외선분광법, 자외선분광법, X-ray 회절법 이용하여 규명
- 물리화학적 성질
 - 노란색 결정 혹은 결정성 분말
 - 용해성 : 디메틸포름아마이드·메탄올(1:1), 메탄올에 비교적 잘 녹음. 물에는 잘 녹지 않음.

용매	디메틸포름아마이드· 메탄올	메탄올	물
○○○1g을 녹이는데 필요한 용매의 양(ml)	25	50	10,000
약전표현	녹는다	조금 잘 녹는다	거의 녹지 않는다

- 융점 : 250-254℃
- 흡습성 : 25℃에서 1일부터 5일까지 흡습성이 유지됨. 5일후 33%RH 2.1%, 53%RH 9.2%, 75%RH 10.3%, 97%RH 13.1%의 흡습성이 인정됨.
- 결정 : 바늘 모양 및 블록모양의 한종류의 결정을 지님. 결정다형이 아님.
- 유연물질 : 4종이며 tR=6, 15, 25, 30분에서 검출됨.
0.1%이상의 물질은 유연물질 A (tR=25분)은 ○○○임.
- 강제분해생성물
고체상태 : ◇◇◇ 180℃, 10시간 가열로 tR=25분(○○○), tR=30분의 유연 물질 피크가 현저히 증가함.

보관조건	◇◇◇의 잔존율(%)	분해생성물(min)
실온	99.63	
180℃, 10시간 가열	66.25	tR=25, 30
일광, 60일 노출	99.48	Not Detected
자외부램프, 20일 노출	99.67	Not Detected

액체상태 : 염산-염화칼륨완충액(pH1.0), 초산-초산나트륨완충액(pH5.0)에서 분해 산물 관찰되지 않음. 붕산-염화칼륨-수산화나트륨완충액 (pH9.0)에서 수종의 분해산물이 검출됨.

⑤ 기준 및 시험방법과 그 근거자료 :

원료의약품에 대한 자료

- 가. 명칭 : 원료의약품의 명칭에 대한 정보를 기재한다.
- 나. 구조 : 상대적 및 절대 입체화학 특성을 포함한 구조식(광학이성체의 경우 그 입체구조), 분자식 및 분자량이 기재되어야 하며 그 표기방법은 대한약전에 따른다.
- 다. 일반적 특성 : 물리화학적 특성(성상, 용해도, 흡습성, pH, 융점, 해리정수, 분배계수 및 분배비, 결정다형, 선광도, 이성체 등) 및 기타 중요한 특성에 대해 기재한다. 특허를 취득한 경우 특허등록 현황(국내·외에서 특허등을 취득한 경우에는 특허등록 현황 등을 첨부한 자료)을 제출한다. _
- 라. 제조방법
- 마. 기준 및 시험방법 작성 근거자료 및 기준설정근거
- 바. Validation 자료
- 사. 3 batch의 제조기록서 및 시험성적서(3롯트 이상의 실측치 및 1롯트 당 3회 이상 실측치)
- 아. 유연물질에 관한 자료(해당사항이 있는 경우에 한함)
- 자. 표준품 및 시약에 관한 자료 : 약전 및 공정서 이외의 표준품은 해당 표준품을 제출

완제의약품에 관한 자료

- 가. 원료약품 및 분량 : 주성분 및 첨가제의 규격, 배합목적, 사용량에 대한 자료, 첨가제의 기준이 자사기준일 경우 기준 및 시험방법 작성 근거자료
- 나. 제조방법 : 제형의 특성상 필요할 경우 제형 선택 사유 포함
- 다. 기준 및 시험방법 작성 근거 자료 및 기준치 설정 근거 자료
- 라. Validation 자료
- 마. 유연물질에 관한 자료(해당사항이 있는 경우에 한함)

바. 시험성적서(3롯트 이상의 실측치 및 1롯트 당 3회 이상 실측치)

사. 표준품 및 시약에 관한 자료 : 약전 및 공정서 이외의 표준품은 해당 표준품을 제출

⑥ 특허를 취득한 경우 특허등록현황(국내·외에서 특허 등을 취득한 경우에는 특허등록 현황 등을 첨부한 자료)을 제출한다.

* 3) ~ 6) 자료의 요약서 양식 및 예시는 'GRP-SOP-2014-11 의약품 안전성·유효성 검토서 작성지침'의 '부록 3 시험 종류별 요약서 양식 및 작성 지침'을 참고할 것

3) 안정성에 관한자료 : 식품의약품안전처장이 정한 '의약품등의 안정성시험기준'에 적합한 자료로서 사용기간의 타당성에 대한 기술이 첨부되도록 한다.

- 시험종류, 시험조건, 용기형태, 재질, batch number 및 scale, 측정시기, 결과를 아래 예시된 표와 같이 기재한다. 필요시 제조장소, 제조년월일, 시험항목 등을 기재.
- 용기형태 및 재질은 보통 의약품이 직접 닿는 직접용기에 대하여 기재하고, 이차용기에 대해서는 개별시험자료에 기재한다.
- 용기형태는 보통 blister, strip 포장, 앰플, 바이알, 프리필드시린지, 병 등을 기재하고 이 용기의 재질은 blister의 경우 사용된 필름재질, 여러 개인 경우 다 기재하고, 병 등은 본체와 뚜껑으로 구분하여 기재하고, 바이알의 경우도 본체, 고무, 캡 등으로 구분하여 기재한다.

가. 장기보존시험 또는 가속시험자료

나. 가속시험자료

- ① 안정성 요약과 결론 : 실시한 시험의 종류, 사용한 시험계획서 그리고 시험결과를 요약하여 기재한다. 예를 들어, 보관조건과 사용기간(유효기간)에 대한 결론을 기재하고, 필요시 사용 시 보관조건과 사용기간(유효기간)을 포함한다.
- ② 허가 후 안정성 시험 계획 : 장기보존시험 자료가 제시한 사용기간을 충족하지 못하는 경우에는 허가 후 안정성 시험 계획과 stability commitment를 기재한다.
- ③ 안정성 자료 : 안정성 시험의 결과는 적절한 양식(예를 들어, 표, 그래프, 설명)으로 기재한다. 안정성 시험에 사용한 기준 및 시험방법, 밸리데이션 정보가 포함되어야 하나, 다른 항에서 기재한 경우 인용할 수 있다.

4) 독성에 관한 자료

- ① 요약표 : 각 독성시험 별 요약표를 표준요약서 양식에 따라 작성하여 첨부한다.
- ② 독성에 관한 자료 : 식품의약품안전처장이 정한 "의약품 독성시험 기준"에 적합한 자료 또는 시험방법 및 평가기준 등이 과학적, 합리적으로 타당성이 인정되는 자료를 제출한다.

가. 단회투여 독성 시험 자료

나. 반복투여 독성 시험 자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식·발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

- 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
- 2) 의존성
- 3) 항원성 및 면역독성
- 4) 작용기전독성
- 5) 대사물
- 6) 불순물
- 7) 기타

5) 약리작용에 관한 자료

- ① 요약표 : 각 약리시험 별 요약표를 표준 요약서 양식에 따라 작성하여 첨부한다.

- ② 약리작용에 관한 자료 :

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리 시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6) 임상시험성적에 관한 자료

- ① 요약표 : 각 임상시험 별 요약표는 표준요약서 양식에 따라 작성하여 첨부한다.

- ② 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

- 1) 생물약제학 시험보고서

- 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
- 3) 약동학(PK) 시험보고서
- 4) 약력학(PD) 시험 보고서
- 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
- 6) 시판 후 사용경험에 대한 보고서
- 7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

7) 외국의 사용현황 등에 관한 자료

① 외국의 허가 현황

(예시)

- 영국 CPP (1999. 7. 15. 허가)
- 미국허가 (2004.11.10.)

② 외국의 허가 근거자료 (CPP, US Approval letter or EU Commission Decision 등)

8) 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 특성에 관한 자료

: 국내 유사제품과의 허가사항 비교표

9) 자료제출 증명 :

: 관련 내용에 대한 허가당국에 제출했던 임상 또는 비임상 자료의 자료 제출 증명서를 제출한다.

4. 국제공통기술문서 작성

「의약품의 품목허가·신고·심사규정」의 「[별표 3] 의약품 국제공통기술문서 작성방법」 및 해설서를 참조한다.

Ⅲ. 자료 작성시 유의사항

1. 종합포털이지드럭(<http://ezdrug.mfds.go.kr>)의 민원서식기를 이용하여 작성한다.
2. 용지는 A4 사이즈로 하여 충분한 여백을 두고 작성한다.
3. 글꼴과 크기는 굴림체 또는 신명조체로 10~12포인트가 권고된다.
4. 많은 시험을 통합한 자료는 표준화된 용어를 사용하고, 동의어를 통일된 용어로 통일한다.

5. 약어는 앞부분에 정의한다.
6. 서면자료 제출 시에는 문서를 찾는 것을 용이하게 하기 위하여 그 문서에 선행하는 견출지에 식별자를 사용하여야 한다.
7. 목차를 포함한 첨부서류 앞에 제출 자료에 대한 요약표 및 '의약품의 품목허가·신고·심사규정' 제출 자료의 범위를 작성 첨부한다.
8. 심사의뢰서의 '비고'란에 심사의뢰 사유를 기재 한다. (예. '효능·효과추가' '허가조건 삭제')
9. 번역자의 날인 및 이력에 관한 사항을 첨부하여 의약학 전문지식을 갖춘 자임을 입증한다.
10. 보완자료 제출 공문의 경우 안유심사의뢰서의 최초접수일, 접수번호, 보완공문번호에 대한 내용을 포함시킨다.
11. 안유심사 신청 시 기시심사가 안유심사보다 먼저 완료된 경우 기시심사에 따른 수정사항을 이행하여 안유심사의뢰서를 작성한다.
12. 자세한 사항은 의약품 우수심사기준 표준작업지침서(SOP)를 참고하여 작성한다.

SOP number: GRP-SOP-2014-6

Version : 1.6

Date : 2014.01

의약품 임상시험계획승인 신청시 심사절차에 대한 지침

Guidance on the Review Process of an Investigational
New Drug Application

2014. 01.



식품의약품안전처
MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2006	2	1.0	임상시험계획(변경)승인신청시 심사절차에 대한 표준작업지침서	
2	2007	GRP-SOP-2007-2-1	1.2	임상시험계획(변경)승인신청시 심사절차에 대한 표준작업지침서	김남수
3	2010	GRP-SOP-2010-6	1.3	의약품 임상시험계획승인 신청시 심사절차에 대한 지침	오우용
4	2011	GRP-SOP-2011-6	1.4	상동	승호선
5	2013	GRP-SOP-2013-6	1.5	상동	우선욱
6	2014	GRP-SOP-2014-6	1.6	상동	우선욱

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	종양약품과	보건연구사	우선욱	
책임감수자	종양약품과	보건연구관	안미령	
확인자	종양약품과	과장	박윤주	

<개요>

목적

이 지침은 민원서류 심사과정의 편리성 및 효율성을 향상시키기 위하여 식품의약품 안전처 민원사무처리지침(식약처 훈령)에 의거하여 의약품안전국 및 의약품심사부에서 수행되는 임상시험계획승인신청 처리절차를 구체적으로 설명하기 위함이다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 종양약품과(전화: 043-719-3054 이메일 :swwoo@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목차>

1. 운영원칙
 2. 의약품심사부서의 민원서류 분류방법
 3. 임상시험계획(변경)승인신청 및 심사 절차
 4. 내부 전문가회의 진행 절차
 5. 민원설명회 진행 절차
- <붙임 1> 임상시험계획승인계획서 제출자료 점검표

<본문>

1. 운영원칙

- 심사과정의 효과적이고 효율적인 운영은 일차적으로 식약처의 책임이다.
- 심사과정 중 민원인의 능동적인 참여는 중요하다. 민원인은 심사과정의 효율성을 최대화시키고 완전한 임상시험계획(변경)승인 신청서를 제출할 책임을 갖는다.⁵⁾
- 식약처 직원의 내부 심사검토기한 준수는 최적의 심사 수행에 중요하다. 심사과정에 효율성 및 일관성을 보증하는데 도움이 되는 내부 심사 검토기한에 대한 계획을 세우고 잘 관리하여야 한다. 잘 관리된 심사절차는 식약처 직원이 심사과정 중 발생하는 예상하지 못한 사건이나 발견들을 충분히 수용하고 적절하게 고려할 수 있도록 심사에 필요한 시간과 자원을 할당하는데 도움을 준다.
- 식약처와 민원인 사이의 효과적이고 시기적절한 커뮤니케이션은 심사과정을 향상시킨다. 식약처와 민원인 사이의 커뮤니케이션은 다양한 시각을 이해할 수 있도록 도와준다. 심사자와 구성원은 민원인과 커뮤니케이션하는 동안 대두되는 심사쟁점사항을 다른 심사과 구성원들에게 제기하여야 하며 중요한 문제는 심사자들에게 의해 문서화되어야 한다. 민원인에게 적합한 시기에 이메일, 전화, 민원설명회와 같은 신속한 커뮤니케이션 수단을 이용하도록 권장한다.
- 식약처 직원은 공문 발송전 예정되거나 계획된 행정조치를 민원인에게 알려서는 안 된다. 신청서에 대한 행정조치 결정은 결재권자에 의한 유효한 정보(임상제도과를 포함한 심사과 직원의 상담 및 활동을 통한)의 심사가 완전히 끝난 후에만 가능하다. 그러므로 신청 심사기간동안 민원인과의 커뮤니케이션은 일반적으로 추가 보완자료의 요청, 신청이 승인되기 전에 시정되어질 필요가 있는 미흡한 사항의 전달, 초안 기재사항의 예비 설명으로 제한되어 있다. 식약처 직원은 민원인에게 민원서류의 신청사항에 대한 행정조치가 아직 결정되지 않았음을 명확히 하여 민원인이 식약처 직원의 최종 행정조치에 대한 불만 토로 및 불이행을 막는다.

2. 의약품심사부서의 민원서류 분류방법

기본적인 민원서류 접수 및 발송 등 처리에 관한 일반적 사항은 일차적으로 식품의약품안전처 민원사무처리지침(식약처 훈령)에 따라 수행한다.

2.1 임상제도과의 역할

- 임상시험계획(변경)승인신청 검토전반을 총괄한다.

5) 임상시험계획승인 신청자료에 대한 세부사항은 “GRP-SOP-2014-7 의약품 임상시험계획(변경)승인 신청자료 작성요령”을 참조한다.

- 민원서류가 올바르게 분류되었는지 확인하고 생물의약품, 의료기기, 생약제제(한약제제)에 해당되는 경우 해당부서로 이관한다.
- 민원서류의 신청사항 및 제출서류 등이 올바르게 작성되었는지 확인한다.
일반적으로 발생하는 오류사항은 아래와 같다.;
- 임상시험을 추가하고자 할 때 의약품 임상시험계획 승인에 관한 규정(식약처고시) 제9조에 따른 임상시험계획의 변경으로 신청하지 않고 새로운 임상시험계획을 신청하는 경우
- 의약품 임상시험계획 승인에 관한 규정 제10조에 의한 임상시험계획서 변경 승인 대상이 아닌데 변경승인 신청하는 경우
- 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제24조제2항 규정에 의한 임상시험계획서에 포함되어야 할 내용이 일부 포함되지 아니한 경우
- 신청내용을 검토하고 필요한 경우 의약품심사부내 민원서류업무분장지침 (GRP-SOP-2014-2 의약품심사부 민원서류 심사업무 분장)에 따라 해당과로 협의 의뢰한다.

2.2 순환계약품과의 책임

- 심사부 공통사항 처리 및 복합민원(예시, 의료기기-의약품 복합제, 생물학적제제-의약품 복합제)의 분류 등을 해당부서와 협의한다.

2.3 심사과내 분류담당자의 책임

- 신청한 예상 효능·효과가 각 과의 업무분장에 따라 분류되었는지 확인한다.
- 심사과 분류담당자는 과내 심사자에게 서류를 할당한다.
- 분류가 잘못된 경우는 해당 심사과로 이관한다. 필요한 경우 사유를 기입한다.
- 복합민원의 경우는 의약품심사부 의약품심사조정과와 함께 해당부서와 협의하여 재분류한다.

2.4 심사자의 책임

심사자는 제출 자료가 미비한 사항을 심사 초기에 확인하고 가능한 빠른 시간 내에 이를 신청인에게 알려주는 것이 중요하다. 다음의 사항을 확인하고 신청서의 중요한 미흡한 사항이 있는 경우 신청자에게 알려 적절한 시기에 수정할 수 있도록 하여야 한다.

2.4.1 세부확인 사항

- 심사자는 서류가 올바르게 할당되었는지 재확인하고, 해당이 아닌 경우 과내 분류담당자에게 통보하고 서류를 해당 심사과에 이관한다.
- 심사기간동안 신청내용 중 관심을 일으킬 수 있는 주요 쟁점사항을 미리 파악한다.
- 민원서류의 신청사항 및 심사기간 등이 올바르게 되었는지 확인한다.
일반적으로 발생하는 오류사항은 아래와 같다;
 - 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제24조제1항에 명시된 자료 중 의약품 제조 및 품질관리기준에 맞게 제조되었음을 증명하는 서류 또는 자료와 자가 기준 및 시험방법을 미제출한 경우
 - 임상시험계획에 대한 변경(새로운 임상시험계획서 추가, 임상시험에 사용되는 의약품의 변경 등)과 임상시험계획서 변경(선정기준, 제외기준 등 변경)이 구분되지 않고 신청되는 경우
 - 위약(이중위약 포함)의 원료약품 및 그 분량, 제조원, 제조방법, 기준 및 시험방법이 누락된 경우
 - 시험약의 encapsulation 등 별도의 제제화를 했는데 원료약품 및 그 분량, 제조원, 제조방법, 기준 및 시험방법, CMC자료를 제출하지 않은 경우
 - 약물유전학 검사, 대사체학 등 임상시험의 본래 실시 목적과 직접적으로 관련이 없는 평가항목이나 평가계획이 계획서에 포함되어있는데 본 연구목적에서 누락되어있는 경우
 - 유효성, 안전성 평가 시 시험대상자가 작성하는 평가지/질문지/시험대상자일지가 영문으로 작성된 경우
- 심사자는 적용조항, 제출자료 종류 및 자료요건을 임상시험계획승인 신청 점검표를 참조하여 확인한다(부록 1 참조).

3. 임상시험계획승인(변경)신청 및 심사 절차

민원인이 제출하는 임상시험계획승인 신청서의 작성에 대한 사항은 GRP-SOP-2014-7 임상시험계획(변경)승인 신청자료 작성요령을 참조한다.

3.1. 검토기간

분류	검토기간	방문(전자)
최초심사	30일	570,000(513,000)
변경심사	30일	285,000(256,500)

3.2. 신청 및 심사절차

3.2.1. 민원서류 접수 전

민원인은 민원서류를 접수하고자 하는 경우 접수 전에 해당 심사과 또는 심사자에게 미리 접수사실을 전화, 이메일 등으로 알리도록 권장한다. 민원서류 신청 전에 민원인은 사전검토제를 이용할 수 있다. 사전검토 진행절차는 '의약품등의 사전 검토에 관한 규정'을 참조한다.

3.2.2. 민원서류 접수 후

심사과정에 대한 절차는 5단계로 진행된다; (1) 제출자료 요건 및 심사계획, (2) 1차 심사, (3) 필요시 보완 후 2차 심사, (4) 필요시 내부 전문가회의 준비 및 수행, (5) 임상제도과의 최종검토이다. 심사자는 업무처리단계별로 가능한 한 검토기간 및 처리기한을 준수하도록 한다. 미리 지정된 검토기한은 각각의 심사활동을 처리하는데 충분한 시간으로 설정되어 있다. 이러한 검토기한은 직원부족, 과도한 업무량, 신청의 복잡성과 같은 요소를 근거로 심사과에 따라 조절될 수 있다. 이러한 변경은 조심스럽게 고려되어야 하며, 검토기한의 연장은 민원인에게 통보하여야 한다. 절차는 [표 1]에 제시된 바와 같다. 각 단계별 결재 시기는 결재권자의 의사결정 시간을 고려하여 공문발송예정일 2~3일전에 결재를 올릴 수 있도록 한다.

[표 1] 임상시험승인계획서 심사 절차

단계명	검토기한		활동	책임	비고
	최초심사	변경심사			
접수	0일	0일	민원인이 소비자담당관실로 신청 접수, 신청자료의 특성에 따라 해당부서로 분류 - 의약품, 생약제제, 생물학적제제, 의료기기	소비자담당관실	
심사서류 분류	~2일	~2일	효능·효과 등 신청사항에 따라 의약품심사부 해당과에게 협의 의뢰	임상제도과	
			접수된 서류를 해당 심사자에게 배정.	해당 심사과 분류담당자	
제출자료 요건 및 심사계획	~5일	~5일	신청사항 확인, 적용조항 부여	심사자 & 결재권자	
			- 신청사항, 검토기한 재확인		
			- 국내·외 임상시험진행 및 허가현황 파악		
			적용조항에 따른 제출자료의 범위 및 요건 검토 - 부록1. 임상시험승인계획서 제출자료 점검표를 사용한다. 주요 쟁점사항 파악 - 민원설명회 필요 여부		
1차 심사 및	~20일	~20일	1차 심사 수행 (필요시 타부서 의뢰)	심사자	

보완내용 회신			1차 심사 수행 후 보완사항이 있을 경우 임상제도과로 보완 내용을 송부.	심사자 & 결재권자	
1차 보완자료 요청			심사부에서 회신된 보완자료 민원인에게 일관 보완 - 보완은 민원인에게 직접 보완자료를 요청하며 보완기간은 30일 이내임. - 민원인의 보완기간 동안은 심사자 서류검토기간에 산정되지 않음.	임상제도과	
민원 설명회 및 심층검토			별도의 검토기한은 요구되지 않음. 개최시기는 별도로 지정되어 있지 않으나 일반적으로 1차 심사 초기, 보완 중, 2차 심사 중에 실시.	심사자 & 민원인	
보완연장 및 독촉	-	-	민원인이 보완자료 제출기한을 연장 요청 하는 경우는 2회에 한하여 각각 처리기간(30일) ⁶⁾ 이내에 할 수 있음. 보완자료가 제출기한 내에 제출되지 않은 경우 제출기한을 10일 이내에 한하여 독촉한다.	민원인	
2차 심사	~ 24일	~24일	보완자료가 접수되면 2차 심사 의뢰 2차 심사 수행 - 보완사항 이행 여부 확인 - 보완자료 심사 - 보완접수 후 검토기간중 남은 기간 동안 검토하여 적절 여부를 임상제도과에 회신(제출한 보완자료가 미비한 경우는 재보완사항을 임상제도과에 회신함)	임상제도과 심사자 & 상위검토자	
재보완 요청			- 제출한 보완자료가 미비한 경우는 민원인에게 재보완자료를 요청한다. 이때 재보완기간은 10일내로 한다. 다만 보완자료제출을 이미 독촉하였을 경우에는 재보완을 요청할 수 없다	임상제도과	
결과송부	~ 26일	~ 26일	심사결과(적합, 시정적합, 검토의견 등)를 임상제도과로 송부한다.	심사과 & 결재권자	
결과회신	~ 30일	~ 30일	의약품심사부 해당과의 검토결과를 반영하여 최종 승인 여부를 판단한다.	임상제도과	

※ 임상시험계획변경이라 함은 계획서 변경, 계획변경(계획서추가, 원료약품분량 변경 등)을 포함한다.

6) 처리기한은 민원사무처리에 관한 법률 제6조에 따른다(민원사무의 처리기간을 8일 이상으로 정하는 경우에는 "일"단위로 계산하고 초일을 산입하되, 공휴일을 산입하지 아니한다

4. 내부 전문가회의 진행 절차

4.1. 심층검토(Peer Review)

- 1) 심사과정에서 제기되는 주요 쟁점사항이 있을 경우 동 회의를 통해 다른 모든 심사과의 관련 심사자들과 논의 한다.

4.2. 평가협의회

- 1) 평가협의회는 민원서류 검토 적정을 기하기 위하여 필요시 개최할 수 있다. 회의는 임상제도와 및 해당 심사과로 구성하며 필요시 다른 심사과도 추가될 수 있다.
- 2) 회의를 부의한 과에서 회의 안건, 회의일자, 참석자 대상을 명기하여 부의한다.
- 3) 회의 부의에 앞서 사전 회의 개최에 대하여 유선으로 논의한다.
- 4) 회의를 개최한 후 회의록을 남긴다.
- 5) 부의한 과에서 회의결과에 대한 공문결재(공문 기안 시 해당과장 또는 사무관 협조를 구하고 회의록을 첨부한다)를 득한 후 해당과에 통보한다. 필요시 다른 심사과에게도 이를 알려야 한다.
- 6) 필요한 경우 지연통보 하여야 한다.

5. 민원설명회 진행 절차

심사의 적정성을 기하기 위하여 민원인 또는 심사자가 설명회를 요청할 수 있다.

5.1. 신청시기 및 신청자

- 1) 민원서류접수 이전, 접수 후 심사초기 또는 보완기간에 신청할 수 있다.
- 2) 심사자 또는 민원인이 신청할 수 있다.

5.2. 회의절차

- 1) 민원설명회는 민원인(또는 심사자)이 회의안건, 회의일자를 명기하여 부의한다.
- 2) 민원인(또는 심사자)은 회의안건, 회의일자, 회의장소를 민원인과 사전협의하여 회의개최 14일 이전에 통보한다.
- 3) 민원인은 발표 및 회의 자료를 회의개최 5일 이전에 제출한다. 필요시 심사자는 회의개최 전에 관련 논의사항에 대하여 사전협의를 거쳐 회의 당일 이에 대한 조치사항을 지시할 수 있도록 하여야 한다.
- 4) 회의 당일 진행절차 (주 진행은 신청자가 한다.)
 - 참석자 소개
 - 발표내용 (예시, 주로 아래와 같으며 회의목적에 따라 선택할 수 있다.)
 - 의약품 정보
 - 회의안건에 대한 설명
 - 질의 및 처리방안 논의

<붙임 1>

임상시험계획승인계획서 제출자료 점검표

<적용조항 >

검토할 내용 :

제출자료 항목	자료범위	제출여부	적합성	비고 (검토자 의견)
1. 개발계획				
2. 서론				
3. 구조결정, 물리화학적 및 생물학적성질에 관한 자료(위약포함)				
4. 비임상시험성적에 관한 자료				
가. 약리작용에 관한 자료				
(1) 효력시험자료				
(2) 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험에 관한 자료				
(3) 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료				
나. 독성에 관한 자료				
(1) 단회투여독성시험자료				
(2) 반복투여독성시험자료				
(3) 유전독성시험자료				
(4) 생식발생독성시험자료				
(5) 발암성시험자료				
(6) 시험물질특성에 따른 기타독성시험자료(국소독성, 의존성, 항원성 및 면역독성 등)				
5. 임상시험성적에 관한 자료 (제출가능 한 경우)				
6. 임상시험계획서				
7. 근거자료목록				
8. 임상시험자자료집				

※ 제출안해도 되는 란은 '해당사항 없음.'으로 기재.

※ 제출하여야 하는 란은 미제출의 경우 X로 표기,

SOP number: GRP-SOP-2014-7

Version : 1.5

Date : 2014.01

의약품 임상시험계획(변경)승인 신청자료 작성요령

Guidance on Document Preparation for an Investigational
New Drug Application

2014. 01.

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2006	2-1	1.0	임상시험계획(변경) 승인신청자료 작성요령	
2	2007	GRP-SOP-2007-2-2	1.1	임상시험계획(변경) 승인신청자료 작성요령	김소희
3	2010	GRP-SOP-2010-7	1.2	의약품 임상시험계획(변경) 승인 신청자료 작성요령	오우용
4	2011	GRP-SOP-2011-7	1.3	상동	김지영
5	2013	GRP-SOP-2013-7	1.4	상동	박소라
6	2014	GRP-SOP-2014-7	1.5	상동	박소라

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	종양약품과	보건연구사	박소라	
책임감수자	종양약품과	보건연구관	안미령	
확인자	종양약품과	과장	박윤주	

<개요>

목적

이 지침은 국내에서 임상시험을 실시하고자 할 때에 임상시험계획(변경)승인 신청 자료의 작성을 용이하게 돕기 위함이다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 종양약품과(전화: 043-719-3061
이메일 : srpark426@korea.kr)로 연락바랍니다.

* 근거법규

약사법 제34조

의약품등의안전에관한규칙 제24조, 제30조

의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정

마약류 관리에 관한 법률 제57조

<목차>

I. 처리기간 및 수수료

II. 제출서류

III. 세부자료작성요령

<붙임 1> 시험 종류별 요약서 양식 및 작성지침

<본문>

I. 처리기간 및 수수료

분류	검토기간	방문(전자)
최초심사	30일	570,000(513,000)
변경심사	30일	285,000(256,500)

II. 제출서류

가. 임상시험계획승인 신청 시

1. 임상시험계획승인(변경승인)신청서 1부(의약품등의안전에관한규칙 별지 제23호 서식)
2. 임상시험계획서 1부
3. 의약품 제조 및 품질관리기준에 맞게 제조되었음을 증명하는 서류 또는 자료
4. 자가 기준 및 시험방법
5. 안전성·유효성 관련하여 식약처장이 정하여 고시한 자료

나. 임상시험계획변경승인 신청 시

1. 임상시험계획승인(변경승인)신청서 1부(의약품등의안전에관한규칙 별지 제23호 서식)
2. 임상시험계획승인서
3. 임상시험계획서 또는 임상시험변경계획서 1부
4. 안전성·유효성 관련하여 식약처장이 정하여 고시한 자료
5. 그 밖에 변경에 필요한 서류

III. 세부자료작성요령

세부자료작성요령에 대한 안내와 함께 작성예시를 포함하여 기술하였다.

1. 개발계획

아래의 사항을 고려하여 다음 항목별로 기술한다.

- 최소한 개발 첫해와 그 다음해에 실시될 전반적인 계획을 간략하게 기술한다.
- 임상시험실시에 대한 이론적 근거, 임상시험 대상 적응증, 임상평가방법과 임상시험용 의약품의 예측되는 중대한 위험성을 기술한다.
- 계획하고자 하는 임상시험계획서별로 임상시험의 형태, 예상 시험대상자 수 등에 대한 개략적인 정보를 반영한 자료를 기술한다.

- ① 임상시험계획서 번호
- ② 제목
- ③ 개발 배경
- ④ 임상시험 실시에 대한 이론적 근거
- ⑤ 임상시험 대상 적응증
- ⑥ 임상평가 방법
- ⑦ 예측되는 이상반응 및 기 수행한 임상시험의 이상반응 요약
- ⑧ 임상시험계획서 별 임상시험의 형태와 예상 시험대상자 수

2. 서론

다음 사항을 항목별로 기술한다.

- ① 임상시험용 의약품에 대한 세부적인 정보 (의약품의 명칭, 주성분, 효능군, 구조식 (알려진 경우), 제형, 투여경로 등의 간단한 개요)
- ② 예정 임상시험의 목적 및 기간
- ③ 임상적 사용 경험. 가능한 경우, 다른 임상시험, 다른 나라 등에서의 임상시험 또는 시판 경험 등 임상시험용 의약품의 안전성과 관련 있는 이전의 사람에서의 경험(clinical experience)
- ④ 다른 나라에서 안전성 또는 유효성을 이유로 임상시험 중 또는 시판 후 허가가 취하된 경우, 해당 국가명 및 취하된 사유

3. 구조결정, 물리화학적 및 생물학적 성질에 관한 자료(위약포함)

- 임상시험단계별로 요구되는 CMC 정보가 다를 수 있으므로 [임상시험에 사용되는 의약품의 품질평가 가이드라인(2007.5.)]을 참조하여 작성한다.

- 일반적으로 원료의약품, 임상시험용 의약품, 위약, 대조약으로 나누어 기재한다.

3.1. 원료의약품

3.1.1. 주원료의 구조결정 및 물리화학적, 생물학적 성질에 관한 자료

: 주성분에 대한 명칭, 일반명, 코드명, 규격, 정의, 화학구조 등을 기재

3.1.2. 제조원 : 제조자의 명칭 및 주소 등

3.1.3. 기준 및 시험방법

확인/함량/순도를 확인하기 위한 허용범위 및 분석방법을 포함하여야 한다.

3.2. 완제의약품

3.2.1. 원료약품 및 그 분량

- 제형, 함량별로 구분하여 작성한다(대조약 및 위약 포함)

3.2.2. 제조원 및 제조방법

3.2.2.1. 일반사항 - 제조자의 명칭 및 주소 등

3.2.2.2. 제조공정도 - 그림 등으로 제시

3.2.2.3. 제조공정 설명 - 서술식으로 제조단계별로 요약

3.2.3. 기준 및 시험방법

- 제형, strength 별로 구분하여 작성한다.

3.2.4.1. 시험약의 기준 및 시험방법 - 기준 및 시험방법 항목으로 나누어 기재한다.

시험항목과 시험기준을 원료 및 제제별로 간단히 기재

3.2.4.2. 위약의 기준 및 시험방법

제출 가능한 위약의 조성과 품질관리에 관하여 간략하게 설명한다.

3.2.4. 임상시험용 의약품의 기준 및 시험방법에 따른 품질관리 결과 등이 포함된 자료

- 시험성적서를 검토하고 제조일, 제조번호 및 적합여부를 기재한다.

3.2.5. 안정성

- 임상시험단계별로 요구되는 안정성시험 수준이 다를 수 있다.
- 현재까지 실시된 장기보존시험, 가속시험, 가혹시험의 결과를 종합하여 적절한 양식(예를 들어, 표, 그래프, 설명)으로 기재한다. 예를 들어, 보관조건과 사용기간(유효기간) 또는 재검사일에 대한 결론을 기재하고, 필요시 사용시의 보관조건과 사용기

간(유효기간)을 포함한다.

- 시험종류, 시험조건, 용기형태, 재질, batch number 및 scale, 측정시기, 시험결과를 아래 예시된 표와 같이 기재한다. 필요시 제조장소, 제조년월일, 시험항목 등을 기재한다.
- 용기형태 및 재질은 보통 의약품이 직접 닿는 직접용기에 대하여 기재하고, 이차용기에 대해서는 개별시험자료에 기재한다.
- 용기형태는 보통 blister, strip 포장, 앰플, 바이알, 프리필드시린지, 병 등을 기재하고 이 용기의 재질은 blister의 경우 사용된 필름 재질, 재질이 여러 개인 경우 모두 기재하고, 병 등은 본체와 뚜껑으로 구분하여 기재하고, 바이알의 경우도 본체, 고무, 캡 등으로 구분하여 기재한다.
- 계획된 경우 안정성시험일정을 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태 /재질	batch	batch scale	측정시기 (month)	결과

<안정성 시험 일정>

보관 조건 시험항목	25±2℃/60±5%RH (장기)	40±2℃/75±5%RH (가속)

4. 비임상시험성적에 관한 자료

임상시험의 실시가 합리적으로 안전하다는 결론을 내린 근거가 된 실험동물 및 in vitro에서 수행된 약리 및 독성시험 요약자료로, 계획된 임상시험의 기간 및 특성에 따라 필요한 동물의 종류, 기간, 범위 및 기타 시험의 요건이 다르다.

4.1. 독성시험자료

동물 및 in vitro 시험에서 약물의 독성작용에 대한 통합요약자료(integrated summary)로 약물의 특성 및 임상시험 단계에 따라 다음의 자료를 포함한다: 단회투여

독성, 반복투여독성, 생식발생독성, 약물의 투여경로 또는 사용 조건에 따른 특수독성 (예, 흡입, 피부 또는 안독성), 기타 약물의 독성에 관한 in vitro 시험자료. 임상시험의 안전성을 주로 뒷받침하는 각 독성시험에 대해서는 표 형태로 제출.

[표 1] 독성 요약자료(예시)

시험종류		시험 번호	종 및 계통	투여방법 주1)	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과	비고 주2)
단회투여 독성시험									
반복투여 독성시험									
유전독성시험	복귀돌연변이								
	염색체 이상								
	소핵								
생식·발생 독성시험	Seg I								
	Seg II								
	Seg II								
	Seg III								
면역독성시험	항원성								
	기타면역독성								
발암성시험									
의존성시험									
국소독성시험 (국소내성시험)									

주1) 원칙적으로 임상 사용 투여경로와 동일하게 투여한다. 단회투여독성시험의 경우 투여경로는 적어도 2개의 투여경로로 시험한다(다만, 임상적용경로가 정맥인 경우에는 정맥투여로만 시험해도 무방하다) [현행 규정]

주2) 미실시인 경우 사유를 기재하도록 한다.

예시1> 생식발생독성시험 : 반복투여독성시험에서 생식기관에 대한 검토가 수행 되었으며, 본 IND 신청은 임상 2상 시험에 대한 것이므로 제출하지 않음.

예시2> 면역독성시험 : 반복투여독성시험에서 면역계 이상이 없었으므로 제출하지 않음.

4.2. 약리작용에 관한 자료

가능한 경우 다음의 자료를 제출한다: 1) 동물에서의 약리효과 및 작용기전, 2) 약물의 흡수/분포/대사/배설에 관한 자료. 일반적으로 개별 동물 자료 또는 개별 시험결과 없이 요약보고서만으로 충분하다. 대부분의 경우에, 5쪽 이하의 요약으로 충분하다. 약 리자료가 없는 경우, 없다는 사실을 간단히 기술한다.

4.2.1. 효력시험

- 약물의 약리작용 및 작용기전에 대한 설명과 함께 수행된 시험에 대하여 요약·작성한다.
- 효력시험은 가능하면 관련 효능별, 시험항목별로 구분하여 작성하되, 시험모델명, 동물종, 투여경로, 투여용량, 결과 등을 필요시 요약표의 형태로 작성한다.

4.2.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 시험항목, 시험계, 동물종, 투여경로, 기간, 용량 등을 기재한다.
- 시험항목에는 기관계별, 세부항목 순으로 기재한다.
- 아래 표와 같이 작성한다. 필요시 행으로 늘려서 가로로 작성한다.

[표 2] 일반약리시험인 경우

시험항목	세부항목	시험 번호	GLP 여부	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg) or 적용농도(mole)	시험결과
일반행동	다차원관찰법						
중추신경계	자발운동량						
	수면						
	운동협조성						
	경련						
	통증						
	체온						
자율신경계	적출기니픽회장						
	적출마우스수정관						
호흡기계	동물시험						
순환기계	동물시험						
	적출심장						
소화기계	장관수송능시험						
	위액분비억제시험						
비뇨기계							
기타	간기능						
	용혈작용						

[표 3] 안전성약리시험인 경우

시험항목	세부항목	시험 번호	GLP 여부	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg) or 적용농도(mole)	시험결과
심혈관계 (순환기계)	혈압		yes	마우스(ICR), ♂, 군당 5수	po & iv	20, 40, 80	
	심박수/심전도						
	재분극						
	전도이상						
호흡기계	호흡률						
	호흡기능						
중추신경계	운동성						
	행동변화						
	운동협조성						
	감각/운동신경의 반사반응						
	체온						

4.2.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

4.2.3.1. 흡수

- 동물종별, 단회 및 반복투여 시, 투여경로, 투여형태, 흡수율, 속도, 초회통과 효과 등이 포함된 체내동태 평가자료를 기재한다.
- 필요시 그림이나 표로 작성할 수 있다.

4.2.3.2. 분포

- 동물에 대한 단회 및 반복투여 시험이 수행되었으며, 기관 및 조직으로의 분포, 시간에 따른 변화, 축적에 대한 결과 등을 기재한다.

4.2.3.3. 대사

- 동물에서의 시험 약물 및 그 주요 대사체가 규명 및 분석되었는가?
- 동물에서의 추정 대사경로와 대사율 및 속도가 규명되었는가? 더 나아가, 주된 대사효소 및 필요한 경우 그 분자형태(molecular type)가 규명되었는가?
- 대사효소에 대한 약물의 효과(억제 또는 유도)가 시험되었는가?

4.2.3.4. 배설

- 동물에서의 시험약물과 그 주요 대사체의 배설경로, 배설량 및 배설율이 규명되어야 하며, 필요한 경우, 배설에 영향을 주는 인자를 기술한다. 담즙배설 및 장

간순환이 있는가?

5. 임상시험성적에 관한 자료

이용 가능한 약동학, 약력학, 용량반응, 안전성·유효성 결과 등을 요약·기술한다.

① 개요

- 임상시험의 단계별, 디자인별, 적응증별 종료된 임상시험의 건수, 지금까지 임상 시험에 참여한 총 시험대상자수 등을 기재한다.
- 필요한 경우, 진행 중인 임상시험의 목적, 디자인, 시험대상자군, 결과변수 등에 대하여 기재한다.
- 요약표의 작성은 약물의 특성에 따라 임상단계별로 작성할 수 있으며, 임상시험 디자인별(용량별, 위약 또는 활성약 대조시험, 공개시험, 이중눈가림 등)로 적절히 기술할 수 있다. 시험번호/저널명 등을 기재할 경우 부록의 시험별 자료 (Individual study review)의 검색이 쉽도록 부록의 시험목차에 그 시험번호/저널명을 기재한다.
- 제출한 임상시험자료의 건수, 단계별 건수 등을 기재할 수 있다.

② 임상약리시험자료

- **약동학적 특성 요약** : 주요 약동학적 특성(흡수/분포/대사/배설) 및 약물-약물, 약물-시험대상자군(여성/노인/어린이), 약물-질병(간질환/신질환) 상호작용을 요약 기술한다. 필요한 경우 그래프/표 등을 적절히 사용한다.
- **약력학적 특성 요약** : 약물의 작용기전 등 주요 약력학 시험자료를 기술한다.

③ 유효성 평가

- 해당 질환 환자군에서의 치료적 탐색 임상시험 및 치료적 확증 임상시험 자료를 요약한다. 해당 임상시험계획과 유사한 유효성 입증에 실패한 대조임상시험의 경우도 기술한다(예: 가설입증에 실패한 임상시험의 결과, 대상 시험대상자군을 변경한 경우 등).
- 해당 임상시험계획을 평가하는 데 직접적으로 관련이 없는 임상시험의 경우에는 원칙적으로 포함하지 않는다.

④ 안전성 평가

- 기 임상시험에서의 사망, 중대한 이상반응, 이상반응으로 인하여 임상시험에서

탈락한 시험대상자, 용량-의존적 이상반응, 기타 임상적으로 중요한 이상반응 등을 기술한다.

- 빈번히 보고되는 이상반응, 검사실 이상반응 등을 요약한다.

6. 임상시험계획서

의약품등의 안전에 관한 규칙 제24조제2항의 규정에 적합한 임상시험계획서로서 아래와 같은 사항을 고려한다.

- ① 일반적으로 제1상 임상시험의 임상시험계획서는 제2상 및 제3상에 비해 더 간결하고 융통성 있게 제출 할 수 있다. 제1상 임상시험계획서는 연구의 개괄-예상 시험대상자수, 안전성 제외기준, 투약기간, 용량, 용량결정방법 등 투약계획 -에 주로 집중하여야 하며, 필수적인 생명징후 모니터링 및 혈액화학검사 등과 같은 안전성에 중요한 요소들에 대해서 자세히 기술하여야 한다.
- ② 제2상 및 제3상 임상시험의 경우, 임상시험의 모든 면을 기술하는 자세한 임상시험 계획서가 제출되어야 한다. 제2상 및 제3상 임상시험의 임상시험계획서는, 임상시험이 진행됨에 따라 임상시험자가 임상시험 디자인으로부터 벗어나는 것이 필요할 수도 있다고 예상되는 경우, 그러한 경우의 대안(alternatives or contingencies)이 처음부터 포함되도록 설계되어야 한다. 예를 들어, 단기 대조 임상시험에서 비반응자(non-responders)를 다른 요법으로 조기에 교차 투여하는 계획을 포함하도록 할 수 있다.
- ③ 임상시험계획서는 상기한 임상시험의 단계에 따른 차이점을 반영하는 특정 요소와 상세사항을 포함하여 다음의 사항을 포함하여야 한다:
 - 임상시험의 명칭 및 단계
 - 임상시험의 실시기관의 명칭 및 주소
 - 임상시험의 책임자, 각 시험기관 별 담당자 및 공동연구자의 성명과 직명
 - 임상시험용 의약품 등을 관리하는 약사의 성명 및 직명
 - 임상시험의 의뢰자명의 명칭 및 주소
 - 임상시험의 목적 및 배경
 - 임상시험용 의약품 등의 코드명이나 주성분의 일반명, 원료약품 및 그 분량, 제형 등
 - 대상질환
 - 시험대상자 선정 및 제외 기준, 목표한 시험대상자의 수 및 그 근거
 - 임상시험 기간
 - 임상시험의 방법(투여·사용량, 투여·사용방법, 투여·사용기간, 병용요법 등)

- 관찰항목, 임상검사항목 및 관찰검사방법
- 예측 부작용 및 사용상의 주의사항
- 시험대상자의 임상시험 참여 중지·탈락 기준
- 효과 평가기준, 평가방법 및 해석방법(통계분석방법)
- 부작용을 포함한 안전성의 평가기준, 평가방법 및 보고방법
- 시험대상자 동의서 양식
- 피해자 보상에 대한 규약
- 임상시험 후 시험대상자의 진료 및 치료기준
- 시험대상자의 안전보호에 대한 대책
- 대조군, 시험대상자/연구자/분석자의 비뚤림을 방지하기 위한 방법 등 임상시험 디자인
- 용량 결정 방법, 계획된 최대용량, 각시험대상자의 약물에의 노출 기간
- 임상 절차, 실험실 검사 및 시험대상자에서 약물의 유효성을 모니터하고 위험을 최소화하기 위한 기타 방법

7. 임상시험자자료집

- ① 원료의약품, 제형, 구조식(알려진 경우)의 간략한 기술
- ② 알려진 범위 내에서 임상시험용 의약품의 동물 및 사람에서의 약리작용 및 독성 요약
- ③ 알려진 범위 내에서 임상시험용 의약품의 동물 및 사람에서의 약동학 자료
- ④ 이전 임상시험에서의 안전성 및 유효성 자료의 요약
- ⑤ 임상시험용의약품 또는 유사 의약품의 이전 경험에 근거하여 예측되는 가능한 위해도 및 부작용, 주의사항 또는 임상시험의 일부로서 특별히 수행되어야 할 모니터링 기재

8. 의약품 제조 및 품질관리기준에 맞게 제조되었음을 증명하는 서류 또는 자료

: 제조업자의 경우 의약품제조업허가증 또는 GMP적합인정서 사본, 수입자의 경우 시설 기준령시행규칙 제9조(의약품등의 수입자의 시설기준)에 적합한 시설을 갖추고 이를 입증하는 자료를 제출하여야 함. 단, 의약품등의안전에관한규칙 제30조(임상시험의 실시 기준 등) 제1항9호의 규정에 의하여 임상시험용의약품을 수입하고자 하는 자는 GMP기준에 적합하게 제조된 의약품을 수입하여야 하며, 동 GMP기준 적합유무를 먼저 확인 후 임상시험을 실시하여야 함

9. 임상시험계획변경승인신청 자료 작성

제출이 필요한 항목에 대해서는 '임상시험계획 승인신청 자료 작성'의 작성요령을 참고한다.

10. 기타 유의사항

- ① 임상시험계획서는 번역을 하도록 하고 임상시험자자료집은 필요한 경우 요약 번역한다.
- ② 보완자료 제출 공문의 경우 임상시험계획승인(변경승인)신청서의 최초접수일, 접수번호, 보완공문번호에 대한 내용을 포함시킨다.

<붙임 1> 시험종류 별 요약서 양식 및 작성지침

- 아래의 요약서에 따라 시험종류 별로 작성한다.
- 종류별 시험건수가 많은 경우 일련번호를 부여한다.
- 시험종류 별 요약서 목록
 - 1) 안정성시험
 - 2) 독성시험자료 요약표
 - 3) 단회 및 반복투여 독성시험
 - 4) 유전독성시험
 - 5) 면역독성시험
 - 6) 피부감작성시험
 - 7) 항원성시험
 - 8) 발암성시험
 - 9) 국소독성시험 - 안점막자극시험
 - 10) 국소독성시험 - 피부자극시험
 - 11) 국소내성시험
 - 12) 독성동태시험
 - 13) 효력시험
 - 14) 일반약리시험(또는 안전성약리시험)
 - 15) 흡수분포대사배설시험
 - 16) 임상시험

회 사	
제품명	
검토내용	☐ Pre-IND ☒ IND(최초) ☐ IND(변경승인)

안정성시험자료 요약서

시험구분		장기보존시험/가속시험/가혹시험 중 선택 기재					
자료의 종류		☐ 국내실시(안정성시험기준에 적합, 기초자료첨부) ☐ 외국시험자료					
신청 저장방법		기밀, 15-30℃, 24개월					
시험 약물	약물명	성분명		제품명(제형)		Code 명	
	함량	100mg			200mg		150mg
	Batch (Lot)	8MMS367 (000310/10-14)	8MKC264 (001122/06-09)	8MMS364 (000310/18-21)	8MKC265 (001122/10-15)	8MCE129 (020522/01-02)	
	생산량						
	제조일						
	제조소						
	포장	HDPE PVC/PVDC Alu foil open dish	HDPE PVC/PVDC Alu foil open dish	HDPE PVC/PVDC Alu foil open dish	HDPE PVC/PVDC Alu foil open dish	HDPE Alu foil open dish	
시험조건		온도	25℃	25℃	40℃	50℃	
		습도			75%RH		
		광선	HIL 8.4 × 10 ⁶ Lux	UVA 1400watt hrs/m ²			
		시험 간격	0, 4일, 2주, 4주 (4주간)	0, 4일, 2주, 4주 (4주간)	4, 9, 13주	4, 9, 13주	
기시범항목							
안정성 시험항목		성상, 역가(HPLC), 순도(HPLC), 용출, 봉해, 미생물한도, 수분, 확인, 함량균일성, X-ray diffraction *미생물한도, 확인, 함량균일성, X-ray diffraction는 시험개시때만 시험하였음 *광안정성은 성상과 역가, 순도시험만 수행하였음					
시험결과		제품이 빛에 민감하지 않음					
결론							
검토의견		안정성데이터 결과표					

회 사	
제 품 명	
검 토 내 용	☐ Pre-IND ☒ IND(최초) ☐ IND(변경승인)

(단회, 반복) 투여독성 시험 자료 요약서

		Study No.								
시험명										
GLP 준수여부		☐ Yes ☐ No ☐ 2003.1.1이전 수행 ☐ 허가시 제출자료 ☐ 국내외 전문기관								
시험물질(성분명)										
시험동물		종	☐ 마우스 ☐ 랫드 ☐ 개 ☐ 원숭이 기타()							
		계 통								
투여경로		☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 ☐ 근육 기타()								
투여기간 (관찰기간)										
투여형태		☐ Solution(용해상태) ☐ Suspension(현탁상태) ☐ Colloid								
투여량(ml/kg)										
시험내용		실험군	(1)		(2)		(3)		(4)	
		투여농도 (mg/kg)								
		실험동물 (M/F)	M	F	M	F	M	F	M	F
		군당 동물수								
검토자의견 (시험결과)										

회 사	
제 품 명	
검 토 내 용	☐ Pre-IND ☒ IND(최초) ☐ IND(변경승인)

유전독성시험자료 요약서

		Study No.			
시험명					
GLP 준수여부		☐ Yes ☐ No ☐ 2003. 1. 1 이전 수행 ☐ 허가시 제출자료 ☐ 국내외 전문기관			
시험물질(성분명)					
시험계	종	☐ Salmonella typhimurium ☐ E. coli (복귀돌연변이시험) ☐ CHO, CHL, V79 (염색체이상시험) ☐ L5178Y-3.7.2C (마우스림포마시험) ☐ 마우스 ☐ 랫드 (소핵시험) 기타() (삽입돌연변이)			
	계 통				
	동물수	수 컷		암 컷	
투여경로		☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 ☐ 근육 기타()			
투여기간					
투여형태		☐ Solution(용해상태) ☐ Suspension(현탁상태) ☐ Colloid			
투여농도					
실험내용	적용한 시험법				
	세포독성시험				
	용량선정근거				
	대조군의 선정 및 농도				
	in vitro 시험의 경우 직접법과 대사활성법 적용				
	처리 · 투여시간				
시험결과		세포독성 : 유전독성 :			

회 사	
제 품 명	
검 토 내 용	☐ Pre-IND ☒ IND(최초) ☐ IND(변경승인)

유전독성 모든 시험법을 위 요약서에 작성가능하도록 작성하였음
 시험된 숫자만큼의 요약서 숫자가 나오게 됨 (5개의 시험이 수행된 경우 각 시험요약서 5페이지와 아래의 요약서 한 페이지가 작성됨)

I. 유전독성 요약	복귀돌연변이시험	☐ 양성	☐ 음성
	염색체이상시험	☐ 양성	☐ 음성
	마우스림포마시험	☐ 양성	☐ 음성
	골수소핵시험	☐ 양성	☐ 음성
	추가유전독성시험	☐ 양성	☐ 음성
	삼입돌연변이	☐ 양성	☐ 음성
II. 검토 의견			
III. 임상시험시 권고 사항			

회 사	
제품명	
검토내용	☐ Pre-IND ☒ IND(최초) ☐ IND(변경승인)

생식발생독성시험자료 요약서

		Study No.					
시험명							
시험의 종류	☐ 수태능 및 초기배 발생시험 ☐ 배·태자 발생시험 ☐ 출생전후발생 및 모체기능시험						
GLP 준수여부	☐ Yes ☐ No ☐ 2003. 1. 1 이전 수행 ☐ 허가시 제출자료 ☐ 국내외 전문기관						
시험물질(성분명)							
시험동물	종	☐ 랫드 ☐ 토끼 ☐ 마우스 ☐ 원숭이 기타()					
	계통						
	동물수	수컷		암컷		차산자	
투여경로	☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 ☐ 근육 기타()						
투여기간							
투여형태	☐ Solution(용해상태) ☐ Suspension(현탁상태) ☐ Colloid						
투여농도 (mg/kg)							
시험결과	- 수컷 (F0): - 암컷 (F0): - F1 새끼(이유전) : - F1 수컷 : - F1 암컷 : - F2 새끼 :						
검토의견							

회 사	
제 품 명	
검 토 내 용	☐ Pre-IND ☒ IND(최초) ☐ IND(변경승인)

면역독성시험자료 요약서

		Study No.			
시험명					
GLP 준수여부	☐ Yes ☐ No ☐ 2003. 1. 1 이전 수행 ☐ 허가시 제출자료 ☐ 국내외 전문기관				
시험물질(성분명)					
시험동물	종	☐ 마우스 ☐ 랫드 ☐ 기니픽 ☐ 원숭이 기타()			
	계 통				
	동물수	수 컷		암 컷	
실험내용 및 결과					
검토의견					

회 사	
제품명	
검토내용	☐ Pre-IND ☒ IND(최초) ☐ IND(변경승인)

피부감작성시험자료요약서

				Study No.							
시험명											
자료의 요건		☐ Yes ☐ No ☐ 2003. 1. 1 이전 수행 ☐ 허가시 제출자료 ☐ 국내외 전문기관									
시험물질(성분명)											
시험동물		종 ☐ 마우스 ☐ 랫드 ☐ 기니픽 ☐ 원숭이 기타()									
		계 통				주 령					
		동물수	수 컷			암 컷					
시험내용						투여경로		투여기간			
		감작 I		☐ 피내 ☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 기타()							
		감작 II		☐ 피내 ☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 기타()							
		야기		☐ 피부 ☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 기타()							
		실험군		(1)		(2)		(3)		(4)	
		실험동물성		M / F		M / F		M / F		M / F	
		실험동물수									
		실험물질									
		감작 I 농도									
		감작 II 농도									
야기 농도											
시험결과											
검토의견											

회 사	
제품명	
검토내용	☐ Pre-IND ☒ IND(최초) ☐ IND(변경승인)

항원성시험자료 요약서

				Study No.				
시험명								
자료의 요건		☐ Yes ☐ No ☐ 2003. 1. 1 이전 수행 ☐ 허가시 제출자료 ☐ 국내외 전문기관						
시험물질(성분명)								
시험동물		종 ☐ 마우스 ☐ 랫드 ☐ 기니픽 ☐ 원숭이 기타()						
		계 통			주 령			
		동물수	수 컷	암 컷				
실험내용		투여경로					투여기간	
		감작 I	☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 ☐ 근육 기타()					
		감작 II	☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 ☐ 근육 기타()					
		야기	☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 ☐ 근육 기타()					
		실험군	(1)	(2)	(3)	(4)		
		실험동물성	M / F	M / F	M / F	M / F		
		실험동물수						
		실험물질						
		감작 I 농도						
		감작 II 농도						
야기 농도								
시험결과								
검토의견								

회 사	
제품명	
검토내용	☐ Pre-IND ☒ IND(최초) ☐ IND(변경승인)

발 암 성 시 험 자 료 요 약 서

		Study No.							
시험명	보고서 제목을 기재하되 시험동물, 투여경로, 투여횟수가 포함되어야 함								
GLP 준수여부	☐ Yes ☐ No ☐ 2003.1.1이전 수행 ☐ 허가시 제출자료 ☐ 국내외 전문기관								
시험물질(성분명)									
시험동물	종	☐ 마우스 ☐ 랫드 기타()							
	계 통								
투여경로	☐ 경구(사료혼입) ☐ 경구(bolus) ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 ☐ 근육 기타()								
투여기간									
투여형태	☐ 사료혼입 ☐ Solution(용해상태) ☐ Suspension(현탁상태) ☐ Colloid								
투여농도									
실험내용	실험군	(1)		(2)		(3)		(4)	
	투여농도 (mg/kg)								
	실험동물 (M/F)	M	F	M	F	M	F	M	F
	군당 동물수								
시험결과									
검토의견									

회 사	
제 품 명	
검 토 내 용	☐ Pre-IND ☒ IND(최초) ☐ IND(변경승인)

국 소 독 성 (안 점 막 자 극) 시 험 자 료 요 약 서

				Study No.			
시 험 명							
GLP 준수여부		☐ Yes ☐ No ☐ 2003.1.1이전 수행 ☐ 허가시 제출자료 ☐ 국내외 전문기관					
시 험 물 질 (성 분 명)							
시 험 동 물	종	☐ 토끼 ☐ 마우스 ☐ 랫드 ☐ 기니픽 ☐ 원숭이 ☐ 기타()					
	계 통						
	동물수	수 컷			암 컷		
투여방법		☐ 세척 ☐ 비세척					
적용시간							
투여용량							
투여형태		☐ Solution ☐ Suspension ☐ 고체 혹은 반고체 기타()					
시 험 결 과	실험군	평 가					
	대조군						
	세척군						
	비세척군						
검 토 의 건							

회 사	
제 품 명	
검 토 내 용	☐ Pre-IND ☒ IND(최초) ☐ IND(변경승인)

국 소 독 성 (피 부 자극) 시 험 자 료 요 약 서

				Study No.			
시 험 명							
GLP 준수여부		☐ Yes ☐ No ☐ 2003.1.1이전 수행 ☐ 허가시 제출자료 ☐ 국내외 전문기관					
시 험 물 질 (성 분 명)							
시 험 동 물		종		☐ 토끼 ☐ 기타()			
		계 통					
		동물수	수 컷		암 컷		
투여방법		☐ 찰과부위 ☐ 비찰과부위					
적용시간							
투여용량							
투여형태		☐ Solution ☐ Suspension ☐ 기타()					
시 험 결 과							
검 토 의 건							

회 사	
제 품 명	
검 토 내 용	☐ Pre-IND ☒ IND(최초) ☐ IND(변경승인)

국소내성 시험 자료 요약서

		Study No.							
시험명									
GLP 준수여부	☐ Yes ☐ No								
시험물질(성분명)			Lot No.						
시험동물	종	☐ 마우스 ☐ 랫드 ☐ 기니픽 ☐ 비글견 ☐ 원숭이 기타()							
	계 통								
투여경로	☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 ☐ 근육 기타()								
투여기간									
투여형태	☐ Solution(용해상태) ☐ Suspension(현탁상태) ☐ Colloid								
투여농도									
시험내용	실험군	(1)		(2)		(3)		(4)	
	투여농도 (mg/kg)								
	실험동물 (M/F)	M	F	M	F	M	F	M	F
	군당 동물수								
시험결과									
검토의견									

회 사	
제품명	
검토내용	☐ Pre-IND ☒ IND(최초) ☐ IND(변경승인)

독성동태시험자료요약서

		Study No.			
시험명					
GLP 준수여부	☐ Yes ☐ No				
시험물질(성분명)			Lot No.		
시험동물	종	☐ 마우스 ☐ 랫드 ☐ 기니픽 ☐ 원숭이 기타()			
	계 통				
투여경로	☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 ☐ 근육 기타()				
투여기간					
투여제형	☐ Suspension ☐ Capsule				
체취시료	☐ 혈장 ☐ 조직 ☐ 배설물(노)				
분석방법	☐ HPLC-UV ☐ Radioimmunoassay				
실험계획	☐ 독성시험과 병행 ☐ 추가 별도시험 수행				
실험내용 및 결과	실험군	(1)	(2)	(3)	(4)
	투여농도 (mg/kg)				
	시료채취시간(day)				
	C _{max}				
	T _{max}				
	AUC				
	C _{time}				
	기타 (배설물)				
검토의견					

회 사	
제품명	
검토내용	☐ Pre-IND ☒ IND(최초) ☐ IND(변경승인)

효력시험자료 요약서

시험명			
자료의 적합성	☐ 허가당시제출자료 (허가국) ☐ 전문학회지(sci) ☐ 국내외기관 ☐ GLP		
	Publication : 학회지 경우 학회지명, 권(호):페이지-페이지, 년도 순으로 기재하고, 사내보고서 (internal report)인 경우는 study number를 기재한다. 예시) American Journal of Medicine, 109(1):9-14, 2000 (ISSN: number 기재) internal report CTD805-002		
시험목적			
시험약물	대상약물	성분명	
	대조약물	양성	
		음성	
시험내용	시험계	1) 동물시험모델명, 시험법명 등을 기재함. (whole animal/적출기관/조직/혈액 및 세포) 예시) 1. Ach, DA receptor binding assay 2. AChE 활성도 측정 3. PC12 cell에 대한 patch-clamp technique 4. in situ hybridization 5. Carrageenan Induced Foot Edema법을 이용한 항염증모델 6. Isolated guinea pig ileum preparation	
	시험방법	1) 동물실험인 경우 시험동물 : 시험동물의 종류, 계통, 동물수(수컷, 암컷), 주령(체중)을 기재한다. 투여방법 : 시험약물의 투여경로, 투여량, 투여기간(투여횟수) 등을 기재한다. 시험방법 : 시험계에 대한 간단한 실험방법을 설명함. 2) In vitro, ex vivo인 경우 세포주 : 세포주명, 분양기관 등을 기재한다. 적출장기 : 동물종류, 적출기관, 조직 등을 기재하고, 조직보존상태를 기재 적용농도 : 시험물질의 적용농도, vehicle을 기재함. 시험방법 : 시험계에 대한 간단한 실험방법을 설명함.	
평가지표	혈압 / 혈당치		
통계방법	Dunnett test / Student paired t-test		
결과 (도표화 자료 등)			
결론			
검토의견			

회 사	
제 품 명	
검 토 내 용	☐ Pre-IND ☒ IND(최초) ☐ IND(변경승인)

일반약리시험(안전성약리시험)자료 요약서

* 수행된 일반약리 또는 안전성약리시험을 다음 표에 요약한다.

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg) or 적용농도(mole)	시험결과	GLP 여부	study #
일반행동	다차원관찰법	마우스(ICR), ♂, 군당 5수	po & iv	20, 40, 80		yes	
중추신경계	자발운동량					no	
	수면						
	운동협조성						
	경련						
	통증						
자율신경계	체온						
	적출기니픽회장	영양액종류 (tyrode액)	in organ bath	1, 100μM			
	적출마우스수정관	Mg ²⁺ -free Krebs액					
호흡기계	동물시험	토끼(NZW) ♂ 군당3수	iv	0.5, 1, 2, 4			
순환기계	동물시험						
	적출심장						
소화기계	장관수송능시험	마우스					
	위액분비억제시험	랫드					
비뇨기계							
기타	간기능						
	용혈작용						

회 사	
제품명	
검토내용	☐ Pre-IND ☒ IND(최초) ☐ IND(변경승인)

흡수분포대사배설 시험자료 요약서

시험제목						
자료의 적합성	☐ 허가당시제출자료 (허가국) ☐ 전문학회지(Sci) ☐ 국내외기관 ☐ GLP					
	Publication : 학회지명 vol:페이지, 년도 (ISSN :), SCI 등재여부					
시험목적						
시험물질	성분명 (Code 명)				제품명	
	투여량 (투여형태포함)		투여경로		투여기간	
비교물질	성분명 (Code 명)				제품명	
	투여량 (투여형태포함)		투여경로		투여기간	
시험동물	수컷 : 암컷 :					
시험방법	흡수 : 채혈간격, 분석방법(분석대상포함), 평가변수 등을 포함 기재 분포 : 분석방법(분석대상포함), 평가장기 등을 포함 기재 대사 : 분석방법(분석대상포함)을 포함 기재 배설 : 체노 및 체변간격, 분석방법(분석대상포함)을 포함 기재					
시험결과	흡수 : 약동학 평가파라미터(Cmax, Tmax, AUC, T _{1/2} , CL, Vd 등), 생체이용률, 흡수율 등을 표 형식으로 기재하고, 동물종간 차이 등에 대하여 비교분석함. 분포 : • 분포용적, 혈장단백결합(혈장단백의 종류와 비결합분율), 혈구세포 이행비율 등을 기재 • 동물에 대한 단회 및 반복투여 시험이 수행되었으며, 기관 및 조직으로의 분포, 시간에 따른 변화, 축적에 대한 결과 등을 기재 • 태반, 태아, 유즙으로의 이행에 대한 여부 대사 : 1상 대사 및 2상 대사경로, 대사체 종류 및 구조, 대사율, 대사체의 약리학적 효과 등을 기재 배설 : 시험약물과 그 주요 대사체의 배설경로, 배설량 및 배설율 기재 - 예시 1. 흡수 : rat를 대상으로 단회 및 반복투여시 약물의 모체 및 대사체에 대한 체내동태는 아래표와 양식으로 기재					

parameters	단위	단회투여				반복투여			
		parent drug		metabolite		parent drug		metabolite	
		10mg	30mg	10mg	30mg	10mg	30mg	10mg	30mg
AUC _{inf}	μg/ml·h								
AUC _{0-t}	μg/ml·h								
C _{max}	μg/ml								
T _{max}	hr								
T _{1/2β}	hr								
CL/F	L/h/kg								
CL _R	L/h/kg								
Fe	%								
R	%								
MRT	hr								
Vd/F	L/kg								

2. 분포 :

- 혈액-혈장농도비 (R_B) = 사람 1.2075±0.008, 랫드 1.3674±0.043
- 혈장단백결합율 : 비결합형분율(f_p) 사람 0.0419±0.002, 랫드 0.0761±0.004
결합정수(Ka) 사람 4.43×10M, 랫드 5.73×10M
랫드 혈장 친화력이 사람혈장보다 큼
- 랫드 (IV, 0.05 μCi/g rat) :
30분에 위장관>신장>이하선>간>폐>비장>눈주위>비장>뼈>췌장>근육>척수>뇌>심장
3시간에 위장관>신장>간>췌장>이하선>눈주위>근육>폐>비장>뼈>비장>척수>뇌>심장
24시간에는 위장관과 간에 잔존, 나머지 장기에서는 거의 나타나지 않았음.
- 임신랫드 : 이 약물은 작은 양이 태자로 이행, 비임신랫드와 같이 장간순환이나 장관 내 분비로 인해 위장관에서의 잔존율이 높음.

3. 대사 : 주요대사체는 abc-carbosylate이며, 간에서 포합과정(glucuronization)을 거쳐 생성됨. 활성대사체는 아니나, 체내에서 2시간 이내 30% abc-carbosylate로 대사됨.

4. 배설 : bile duct-cannulated 흰쥐에 50mg/kg의 용량으로 단회정맥투여하여 ○○○ 및 ○○○ 대사체의 뇨, 변 담즙에서의 배설율을 측정한 결과, ○○○ 및 ○○○ 대사체의 배설함으로 뇨로 9.05%, 변으로 0.23%, 담즙으로 29.36% 배설됨. 총 투여량의 38.64%가 배설되었으며, ○○○로는 0.27%, ○○○ 대사체의 형태로는 38.06%가 배설됨. 이중 담즙으로의 배설에서 27.1% 이상이 4시간 이내에 배설되었으며, 뇨중 배설 또한 총 투여량의 7.99%이상이 24시간내에 대부분이 배설됨.

(예시)

주로 담즙으로 배설됨.

항목	랫드 (PO) - 3%CMC현탁액	
	Single (10mg/kg)	반복(10mg/kg, bid, 7일)
AUC ₍₀₋₁₀₈₀₎ (ng · min/mL)	80154.55±9024.19	63020.85±42564.50
Xbile ₍₀₋₁₀₈₀₎ (ug/kg)	1018.1±129.9	572.6±300.5
Xurine ₍₀₋₁₀₈₀₎ (ug/kg)	1257.0±264.3	854.6±641.7

	항목	랫드 (PO, 10mg/kg)	
		paste제 제	glycerol제 제
	AUC ₍₀₋₁₄₄₀₎ (ng · min/mL)	74,963.46±38,931.70	88,754.59±25,429.88
	Xurine ₍₀₋₁₄₄₀₎ (μg/kg)	210.0±203.3	350.5±132.86 ^{a)}
	Xbine ₍₀₋₁₄₄₀₎ (μg/kg)	985.4±517.1	1122.8±146.2 ^{a)}
	Absorption fraction	0.909±0.0803	0.959±0.0344
결론			
검토의견			

* 흡수/분포/대사/배설 중 해당사항을 구분하여 기재할 것

회 사	
제품명	
검토내용	☐ Pre-IND ☒ IND(최초) ☐ IND(변경승인)

임상시험자료 요약서 (번호 : 순서대로)

시험명																																																
임상단계		Study code.																																														
자료의 적합성		☐ 허가당시제출자료 ☐ 전문학회지 ☐ 국내외기관 Publication : 학회지명 vol:페이지, 년도 (ISSN :), SCI 등재여부																																														
시험기관		기관명/지역																																														
시험목적																																																
대상질환 및 시험대상자수																																																
시험 약물	대상약물																																															
	대조약물																																															
시험 내용	시험방법																																															
	투여방법 (투여경로) 투여기간	예시 :																																														
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>투여군</th><th>투여용량</th><th>시험대상자수</th><th colspan="2">투약방법</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>시험군</td><td>2.5 mg</td><td>9</td><td colspan="2">시험약 2.5mg 1정과 대조약 위약 1정을 12주간 투약</td></tr> <tr> <td>대조군</td><td>5.0 mg</td><td>9</td><td colspan="2">대조약 2.5mg 1정과 시험약 위약 1정을 12주간 투약</td></tr> </tbody> </table>				투여군	투여용량	시험대상자수	투약방법		시험군	2.5 mg	9	시험약 2.5mg 1정과 대조약 위약 1정을 12주간 투약		대조군	5.0 mg	9	대조약 2.5mg 1정과 시험약 위약 1정을 12주간 투약																													
		투여군	투여용량	시험대상자수	투약방법																																											
시험군	2.5 mg	9	시험약 2.5mg 1정과 대조약 위약 1정을 12주간 투약																																													
대조군	5.0 mg	9	대조약 2.5mg 1정과 시험약 위약 1정을 12주간 투약																																													
평가 변수	약동학 약력학 유효성 안전성 기타																																															
결과 (도표 화자 료 등)	인구학적 정보 약동학 약력학 유효성 안전성 기타	예시)																																														
		- 임상약리시험인 경우 :																																														
		시험약물을 단회투여한 결과 용량비례적으로 AUC, Cmax 등이 증가하였음.																																														
		<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">PK study</th><th colspan="4">평균 ± 표준편차</th></tr> <tr> <th>parameter</th><th>단위</th><th>10mg</th><th>20mg</th><th>40mg</th><th>80mg</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td><td>μg/mL</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>T_{max}</td><td>h</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>AUC_(0-t)</td><td>μg · h/mL</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>AUC_(0-∞)</td><td>μg · h/mL</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>T_{1/2}</td><td>h</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>					PK study		평균 ± 표준편차				parameter	단위	10mg	20mg	40mg	80mg	C _{max}	μg/mL					T _{max}	h					AUC _(0-t)	μg · h/mL					AUC _(0-∞)	μg · h/mL					T _{1/2}	h				
		PK study		평균 ± 표준편차																																												
		parameter	단위	10mg	20mg	40mg	80mg																																									
		C _{max}	μg/mL																																													
		T _{max}	h																																													
		AUC _(0-t)	μg · h/mL																																													
		AUC _(0-∞)	μg · h/mL																																													
T _{1/2}	h																																															

회 사	
제품명	
검토내용	☐ Pre-IND ☒ IND(최초) ☐ IND(변경승인)

결과 (도표 화자 료 등)	인구학적 정보 약동학 약력학 유효성 안전성 기타	- 치료적 확증 시험인 경우 : 1) 1차 유효성 평가변수 : 시험약은 이완기 혈압을 000mmHg 감소시켰으며, 이는 대조약과 통계적으로 유의한 차이가 없었음.																																																					
		<table><tr><td></td><td colspan="2">시험약 (N=43)</td><td colspan="2">대조약 (N=43)</td></tr><tr><td>sDBP (mmHg) mean ± SD</td><td>visit 2</td><td>visit 4</td><td>visit 2</td><td>visit 4</td></tr><tr><td>95% CI</td><td colspan="2"></td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>p value</td><td colspan="2"></td><td colspan="2"></td></tr></table>		시험약 (N=43)		대조약 (N=43)		sDBP (mmHg) mean ± SD	visit 2	visit 4	visit 2	visit 4	95% CI					p value																																					
			시험약 (N=43)		대조약 (N=43)																																																		
		sDBP (mmHg) mean ± SD	visit 2	visit 4	visit 2	visit 4																																																	
		95% CI																																																					
		p value																																																					
		2) 2차 유효성 평가변수 : 시험약의 반응률은 000%로, 이는 대조약과 통계적으로 유의한 차이가 없었음.																																																					
		<table><tr><td></td><td colspan="2">기저치의 10mmHg 감소</td><td colspan="2">90mmHg 미만으로 감소한 환자</td></tr><tr><td></td><td>ITT</td><td>PP</td><td>ITT</td><td>PP</td></tr><tr><td>시험군</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>대조군</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>p-value</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		기저치의 10mmHg 감소		90mmHg 미만으로 감소한 환자			ITT	PP	ITT	PP	시험군					대조군					p-value																																
			기저치의 10mmHg 감소		90mmHg 미만으로 감소한 환자																																																		
			ITT	PP	ITT	PP																																																	
시험군																																																							
대조군																																																							
p-value																																																							
예시																																																							
1) 이상반응 : 이상반응에 대한 처치는 시험약 투여군에서 00건, 대조군 투여군에서 00건 (총 00건)에서 아무런 처치가 이루어지지 않았고, 시험약의 감량은 한명도 없었음. 총 00건에서 시험약이 중단되었음. 주요이상약물반응은 두통, 오심 구토 등이었음.																																																							
<table><tr><td></td><td colspan="3">시험대상자수 (%)</td></tr><tr><td></td><td>total</td><td>시험군</td><td>대조군</td></tr><tr><td>무작위배정수</td><td>95</td><td>47</td><td>48</td></tr><tr><td>이상반응 (환자수, %)</td><td>22 (25%)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>이상반응 (건수, %)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td colspan="3">시험대상자수 (%)</td></tr><tr><td></td><td>total</td><td>시험군</td><td>대조군</td></tr><tr><td>무작위배정수</td><td>95</td><td>47</td><td>48</td></tr><tr><td>중대한 이상반응 (환자수, %)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>중대한 이상반응 (건수, %)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>시험약 관련 이상반응 (환자수, %)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>시험약 관련 이상반응 (건수, %)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td rowspan="2">시험약 관련 이상반응 종류</td><td colspan="2">시험군</td><td>대조군</td></tr><tr><td colspan="2">치욕비대 (경증) 약간의 부종 (중등도) 빈뇨 (중등도) 위장관 distress (경증) 얼굴홍조 (경증) 배뇨기관 (중등도) 호흡곤란 (중등도)</td><td>졸음 (경증) 구강건조 (경증) 발진 (중등도) 얼굴부종 (경증) 가슴빠근함 (경증) 가려움등 (중등도)</td></tr></table>		시험대상자수 (%)				total	시험군	대조군	무작위배정수	95	47	48	이상반응 (환자수, %)	22 (25%)			이상반응 (건수, %)					시험대상자수 (%)				total	시험군	대조군	무작위배정수	95	47	48	중대한 이상반응 (환자수, %)				중대한 이상반응 (건수, %)				시험약 관련 이상반응 (환자수, %)				시험약 관련 이상반응 (건수, %)				시험약 관련 이상반응 종류	시험군		대조군	치욕비대 (경증) 약간의 부종 (중등도) 빈뇨 (중등도) 위장관 distress (경증) 얼굴홍조 (경증) 배뇨기관 (중등도) 호흡곤란 (중등도)		졸음 (경증) 구강건조 (경증) 발진 (중등도) 얼굴부종 (경증) 가슴빠근함 (경증) 가려움등 (중등도)
	시험대상자수 (%)																																																						
	total	시험군	대조군																																																				
무작위배정수	95	47	48																																																				
이상반응 (환자수, %)	22 (25%)																																																						
이상반응 (건수, %)																																																							
	시험대상자수 (%)																																																						
	total	시험군	대조군																																																				
무작위배정수	95	47	48																																																				
중대한 이상반응 (환자수, %)																																																							
중대한 이상반응 (건수, %)																																																							
시험약 관련 이상반응 (환자수, %)																																																							
시험약 관련 이상반응 (건수, %)																																																							
시험약 관련 이상반응 종류	시험군		대조군																																																				
	치욕비대 (경증) 약간의 부종 (중등도) 빈뇨 (중등도) 위장관 distress (경증) 얼굴홍조 (경증) 배뇨기관 (중등도) 호흡곤란 (중등도)		졸음 (경증) 구강건조 (경증) 발진 (중등도) 얼굴부종 (경증) 가슴빠근함 (경증) 가려움등 (중등도)																																																				
결론																																																							
검토의견																																																							

SOP number: GRP-SOP-2014-8

Version : 1.6

Date : 2014.01.

의약품 임상시험계획서 평가시 일반적 고려사항

General Considerations for Investigational New Drug Application Review

2014. 01.



식품의약품안전처
MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2006	11	1.0	임상시험계획서 평가시 일반적 고려사항	
2	2007	GRP-SOP-2007-10	1.2	상동	김소희
3	2010	GRP-SOP-2010-8	1.3	상동	오우용
4	2011	GRP-SOP-2011-8	1.4	상동	정주연
5	2013	GRP-SOP-2013-8	1.5	상동	박소라
6	2014	GRP-SOP-2014-8	1.6	상동	박소라

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	종양약품과	보건연구사	박 소 라	
책임감수자	종양약품과	보건연구관	안 미 령	
확인자	종양약품과	과장	박 윤 주	

<개요>

목적

이 지침은 임상시험계획(변경)승인신청과 관련된 임상시험계획서 심사 시 심사 핵심 사항 및 평가 시 고려사항에 대한 목록을 제공하기 위함이다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침서에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 종양약품과(전화: 043-719-3061 이메일 : srpark426@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목차>

1. 계획서 검토 전 고려사항
2. 임상시험의 명칭 및 단계
3. 임상시험의 실시기관의 명칭 및 주소
4. 임상시험의 책임자, 담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명
5. 임상시험용 의약품 등을 관리하는 약사의 성명 및 직명
6. 임상시험의 의뢰자명 및 주소
7. 임상시험의 목적 및 배경
8. 임상시험용 의약품 등의 코드명, 주성분의 일반명, 원료약품 및 그 분량, 제형 등
9. 대상질환
10. 시험대상자의 선정기준, 제외기준, 목표한 시험대상자의 수 및 그 근거
11. 임상시험의 기간
12. 임상시험의 방법(투여, 사용량, 투여·사용방법, 투여·사용기간, 병용요법 등)
13. 관찰항목·임상검사항목 및 관찰검사방법
14. 예측 부작용 및 사용상의 주의사항
15. 시험대상자의 임상시험 참여 중지·탈락 기준

16. 효과 평가기준, 평가방법 및 해석방법(통계분석방법)
17. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준, 평가방법 및 보고방법
18. 시험대상자 설명문 및 동의서
19. 피해자보상에 관한 규약
20. 임상시험 후 시험대상자의 진료 및 치료기준
21. 시험대상자의 안전보호에 관한 대책
22. 그밖에 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항

<본문>

1. 계획서 검토 전 고려사항

1.1. 임상시험용 의약품의 안정성, 순도, 역가 등 품질관리가 임상시험단계에 적절한가?

1.1.1. [임상시험에 사용되는 의약품의 품질평가가이드라인(2007.5.)]을 참조한다.

1.1.2. 임상시험용 의약품의 원료약품 및 그 분량의 변경이 있을 경우 그 변경이 해당 의약품의 약동학적 양상에 영향을 미치지 않는다는 것을 입증할 수 있는 추가자료(안정성시험, 용출시험 또는 생체흡수율시험 등)를 확보하였는가?

1.2. 동물에서의 안전성 자료는 계획된 임상시험을 충분히 뒷받침할 수 있는가?

1.2.1. 동물모델 및 관련종 선택의 적절성

1.2.2. 투여기간 및 투여경로의 적절성

1.2.3. PK/PD 평가

1.2.4. 독성을 나타내는 목표 기관(target organ) 확인

1.2.5. 연구수행 될 특별한 환자군에서의 안전성

1.3. 소아 및 고령자에 대한 임상 계획이 있는가?

1.4. 다음 단계에 계획된 임상시험에 필요한 PK-PD 자료가 수집되고 있는가?

1.5. 임상시험자자료집이 최신의 내용으로 update 되어 있으며 연구자에게 필요한 내용을 적절히 포함하고 있는가?

1.6. 임상시험이 윤리적으로 설계되었으며 참여하는 시험대상자에게 기대되는 이익이 있는가?

2. 임상시험의 명칭 및 단계

2.1. 실시하고자 하는 임상시험의 목적 및 내용을 명확히 나타내어 줄 수 있는 제목인가?

2.2. 임상시험계획서의 번호, 작성일자 및 버전이 있는가?

3. 임상시험의 실시기관의 명칭 및 주소

3.1. 임상시험 해당단계에서 실시기관으로 지정된 기관인가?

4. 임상시험의 책임자, 담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명

4.1. 시험책임자, 시험담당자의 인원수는 적절한가?

4.2. 시험책임자, 시험담당자는 임상시험을 수행할 수 있는 적절한 자격을 가지고 있는가?

4.3. 임상시험에 참여하는 임상시험검사실, 다른 의료부서 또는 기술부서가 있는 경우 명칭 및 주소가 기재되는가?

5. 임상시험용 의약품 등을 관리하는 약사의 성명 및 직명

5.1. 임상시험용 의약품을 적절히 관리할 수 있도록 관리약사를 지정하고 있는가?

6. 임상시험의 의뢰자의 명칭 및 주소

6.1. 의뢰자의 회사명, 대표자명 및 주소를 기재하였는가?

7. 임상시험의 목적 및 배경

7.1. 임상시험의 목적

7.1.1. 임상시험의 목적이 구체적이고 명확하게 설정되었는가?

7.1.2. 임상시험의 목적을 달성하기 위한 안전성·유효성 평가방법이 적절히 기술되었는가?

7.2. 임상시험의 배경

7.2.1. 전반적인 제품개발계획이 자세하고 적절하게 기술되어 있는가?

7.2.2. 지금까지 실시된 비임상시험 및 임상시험에 대한 결과를 기술하였는가?

7.2.3. 그 결과는 본 임상시험의 이론적 근거로 충분한가? (예를 들어, 시험목적 또는 용량선택의 적절성)

7.2.4. 자료가 있는 경우 사람에 대해 이미 알려졌거나 잠재적인 위험성과 유의성에 대한 내용이 포함되어 있는가?

8. 임상시험용 의약품 등의 코드명이나 주성분의 일반명, 원료약품 및 그 분량, 제형 등

8.1. 시험약, 대조약, 위약으로 각각 나누어 기재하였는가?

8.1.1. 원료약품 및 그 분량은 제조원, 제형, 주성분명과 규격 및 그 분량을 기재하였는가?

8.1.2. 새로운 첨가제를 사용하였거나 첨가제 중 과민반응 등 이상반응을 일으킨다고 알려진 성분이 포함되어 있다면 이에 대해 설명하였거나 별도 기재하였는가?

8.2. 라벨링

8.2.1. 의약품등의안전에관한규칙 제69조제6항의 기재사항을 임상시험에 사용되는 의약품의 용기나 포장에 기재하는가?

8.3. 임상시험에 사용되는 의약품의 보관

8.3.1. 품질을 유지할 수 있도록 적절한 보관조건을 설정하였는가?

8.4. 임상시험에 사용되는 의약품의 수불관리

8.4.1. 약물을 교부받는 환자, 교부날짜 및 수량, 반납된 미사용 약물 등에 대한 교부기록에 대한 언급이 있으며, 관리체계가 적절한가?

9. 대상질환

9.1. 임상시험의 목적을 고려하여 시험하고자 하는 대상질환을 구체적으로 명시하였는가?

10. 시험대상자의 선정기준, 제외기준, 목표한 시험대상자의 수 및 그 근거

10.1. 선정·제외기준

10.1.1. 성, 인종(필요한 경우), 연령, 체중, 질병정도, 동반질환, 임신, 병용약물 등을 고려하여 시험대상자의 선정·제외기준이 적절하게 설정되었는가?

10.1.2. 환자의 인구학적 배경 및 중요한 정보가 적절히 수집되는가?

10.2. 목표한 시험대상자 수 및 그 근거

10.2.1. 각 군 당 시험대상자 수는 통계적 가설 검정을 위한 검정력을 확보하기에

충분한가?

10.2.2. 시험디자인을 고려하여 시험대상자 산출방법 및 그 근거가 제시되었으며 타당한가?

10.2.3. 예상 탈락률이 적절하게 설정되었는가?

11. 임상시험의 기간

11.1. 임상시험계획승인일로부터 예상되는 임상시험기간이 명시되었는가?

12. 임상시험의 방법(투여·사용량, 투여·사용방법, 투여·사용기간, 병용요법 등)

12.1. 임상시험의 설계

12.1.1. 시험목적 달성할 수 있도록 시험디자인이 과학적, 객관적, 합리적, 윤리적으로 설계되었는가?

12.1.2. 시험설계 및 가설에 대한 기술(우월성, 비열등성 등)이 명확하고 임상시험의 목적에 타당한가?

12.1.3. 임상시험 진행과정에 대한 개략도가 있는가?

12.1.4. 임상시험에서 발생할 수 있는 비뚤림을 최소화 하기 위한 방법(예, 무작위 배정방법, 맹검방법)을 설정하였는가?

12.1.5. 무작위배정을 사용할 경우 그 방법이 적절하게 이루어지는가?

12.1.6. 맹검법을 사용할 경우 맹검유지방법(예, encapsulation, double-dummy 등)은 타당한가?

12.1.7. 대조약의 선정은 타당한가?

12.1.8. 중간분석이 계획된 경우 맹검유지방법이 타당한가?

12.1.9. 무작위배정코드유지 및 맹검해제 절차가 타당하게 기술되었는가?

12.1.10. 순응도 평가는 적절한가?

12.2. 투여·사용량, 투여·사용방법 및 투여·사용기간

12.2.1. 사람에게 처음 적용하는 임상시험의 경우 비임상시험에서의 약동 및 독성 시험결과를 고려하여 사람에게 적용될 초기시작용량이 적절한가?

12.2.2. 용량 증가 계획 및 최대용량은 적절히 설정되었는가?

12.2.3. 임상시험 전에 투여된 약물의 wash-out period를 두었는가?

12.2.4. Wash-out period를 별도로 설정하지 않았을 경우 타당한 근거가 있는가?

12.2.5. 맹검유지가 필요한 경우, 투여방법이 맹검유지에 적절한가?

- 12.2.6. 시험약의 투여방법(투여용량, 투여횟수 등)을 설정한 근거가 타당한가?
- 12.2.7. 대조약의 종류, 투여량 및 투여방법은 적절한가?
- 12.2.8. 임상시험의 목적을 고려할 때 투여기간은 적절한가?
- 12.2.9. 용량증가 이전에 정보/추적조사가 충분한가?
- 12.2.10. 용량증가 이전에 노출기간은 적절하였는가?

12.3. 병용요법 등

- 12.3.1. 허용되는 병용약물이 있는 경우 병용약물명과 투여기간 등이 명확하게 설정되어 있는가?
- 12.3.2. 약물상호작용 등을 고려하여 병용약물 허용이 윤리적, 과학적으로 타당한가?
- 12.3.3. 병용치료나 표준치료가 계획서에 구체화되어 있으며 관리되고 있는가?

13. 관찰항목·임상검사항목 및 관찰검사방법

13.1. 관찰항목·임상검사항목

- 13.1.1. 대상질환 및 평가변수에 따라 관찰 및 검사항목이 타당하게 설정되었는가?
- 13.1.2. 비임상시험 등에서 예측되는 잠재적인 이상반응에 대하여 평가가 이루어지는가?(예를 들면, QT 연장, 면역원성 등)
- 13.1.3. 방문일별로 관찰 및 검사항목이 구체적으로 설정되었으며 타당한가?
- 13.1.4. 방문허용일(visit window)이 적절하게 설정되었는가?

13.2. 관찰검사방법

- 13.2.1. 검사방법이 타당한가?
- 13.2.2. 전체 일정이 이해하기 쉽게 요약되어 있는가?

14. 예측 부작용 및 사용상의 주의사항

- 14.1. 임상시험용에 사용되는 의약품의 구조, 작용기전, 유사약물의 경우에서 추정되는 예측부작용을 적절히 기재하였으며, 사용상의 주의사항이 타당하게 설정되었는가?
- 14.2. 그 내용이 시험대상자를 위한 설명문에도 적절히 반영되었는가?

15. 시험대상자의 임상시험 참여 중지·탈락기준

- 15.1. 투여중지, 시험대상자 등록 중지, 용량증가 중지기준, 탈락기준 등이 적절하고 명확한가?
- 15.2. 중도탈락자에 대한 평가방법을 기술하였는가?

16. 효과 평가기준, 평가방법 및 해석방법(통계분석방법)

16.1. 효과의 평가기준 및 평가방법

- 16.1.1. 일차평가변수 및 이차평가변수의 정의가 명확한가?
- 16.1.2. 일차평가변수 및 이차평가변수의 설정이 타당한가?
- 16.1.3. 검증된 평가방법을 사용하는가?
- 16.1.4. 평가변수가 적절한 시점에 평가되는가?
- 16.1.5. 방문허용일(visit window)이 적절하게 설정되었는가?
- 16.1.6. 다기관임상시험의 경우 임상시험의 평가차이를 최소화할 수 있는 표준화된 방법을 사용하는가?

16.2. 해석방법(통계분석방법)

16.2.1. 일반사항

- 16.2.1.1. 분석 대상군(예, 무작위 배정된 모든 시험대상자, 약물이 투여된 모든 시험대상자, 통계처리가 가능한 모든 시험대상자, 평가 가능한 시험대상자 등)의 정의는 명확하게 설정되었는가?
- 16.2.1.2. 통계분석계획이 설정되었는가?
- 16.2.1.3. 공변량분석이 계획된 경우 타당한 사유가 있으며 그 방법이 기술되었는가?
- 16.2.1.4. 결측치 처리방법에 대한 기술이 있으며 타당한가?
- 16.2.1.5. 중간분석이 계획되어 있다면 중간분석을 하는 것이 타당한가?
- 16.2.1.6. 임상시험 종료 기준이 정의되어 있는가?

16.2.2. 평가변수

- 16.2.2.1. 중간분석계획 및 다중성 등을 고려하여 일차평가변수에 대한 분석방법이 명확하고 합리적인가?
- 16.2.2.2. 전체분석계획에서 이차평가변수의 역할은 명확한가? 또한 분석계획은 적절한가?
- 16.2.2.3. 안전성자료의 분석 및 분석계획은 적절한가?

17. 이상반응을 포함한 안전성의 평가기준, 평가방법 및 보고방법

17.1. 안전성 평가기준 및 평가방법

- 17.1.1. 이상반응의 정의가 명확하고 타당한가?
- 17.1.2. 이상반응의 중증도 평가 및 시험약과의 인과관계 평가 기준이 적절한가?
- 17.1.3. 이상반응을 경험한 시험대상자에 대한 적절한 모니터링계획이 있는가?
- 17.1.4. 추적관찰이 필요한 이상반응이 명확히 제시되었는가?
- 17.1.5. 추적관찰기간 및 관찰방법을 기재하였는가?
- 17.1.6. 비정상적인 검사실 수치를 나타내는 시험대상자들에 대한 관찰이 적절하게 수행되었는가?
- 17.1.7. 다기관 임상시험의 경우 임상연구자간 및 의뢰자간 안전성정보자료를 공유하는 계획이 있는가?
- 17.1.8. 다기관임상시험의 경우 임상시험의 평가차이를 최소화할 수 있는 표준화된 방법을 사용하는가?

17.2. 이상반응 보고방법

- 17.2.1. 보고대상인 이상반응에 대한 내용의 기록 및 보고방법이 적절하게 기재되어 있는가?
- 17.2.2. 안전성자료의 신속보고 및 안전성자료에 기입될 내용, 자료의 기밀유지 등에 대한 언급이 있는가?

17.3 안전성모니터링위원회의 역할이 적절하게 기재되어 있는가?

18. 시험대상자 설명문 및 동의서

- 18.1. 시험대상자 또는 대리인에게 제공되는 정보(설명서)에는 “의약품 임상시험 관리기준(의약품등의안전에관한규칙 별표4)” 제17조제10항의 내용이 빠짐없이 기재되어 있는가?
- 18.2. 의학용어 등의 전문용어 사용을 자제하고 시험대상자가 이해하기 쉽도록 작성되었는가?
- 18.3. 동의서는 시험대상자, 시험자, 필요한 경우 대리인 및 공정한 입회자의 성명, 서명, 날짜를 기재할 수 있도록 작성되었는가?
- 18.4. 시험대상자에 대한 보상이 제시된 경우 종료하지 못한 시험대상자에 대한 보상방안도 제시되었는가?

18.5. 본 임상시험의 목적 외에 탐색적 목적으로 수행하는 검사나 유전자 검사 등 본 시험참여와 관련성이 적은 시험이 동시에 진행되는 경우 해당 시험에 대한 정보가 충분히 제공되고 별도의 동의서가 작성되었는가?

19. 피해자보상에 관한 규약

19.1. 이상반응 발생 시 의료비용에 대한 책임소재가 명시되었는가?

19.2. 이상반응 발생 시 보상범위, 보상내용 및 기준이 명확하게 설정되었는가?

20. 임상시험 후 시험대상자의 진료 및 치료기준

20.1. 완치되지 않은 시험대상자에게 제공되는 치료 및 치료비용에 대한 설명이 기재되었는가?

21. 시험대상자의 안전보호에 관한 대책

21.1. 시험대상자가 응급상황에 처했을 때 취할 수 있는 조치를 기재하였는가?

22. 그 밖에 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항

22.1. 계획서에 명시되지 않은 사용으로 생긴 정보들은 수집되는가?

22.2. 임상시험의 신뢰성 보증을 위한 관리체계를 기술하고 있는가?

22.3. 환자 다이어리 등을 이용하여 시험대상자가 직접 기재하는 경우 기재방법 등에 대한 교육에 대한 언급이 있는가?

SOP number: GRP-SOP-2014-9

Version : 1.6

Date : 2014.01

의약품 임상시험계획(변경)승인 검토서 작성지침

Guidance on Investigational New Drug Application Review Templates

2014. 01.

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2006	6	1.0	임상시험계획(변경) 승인 검토서 작성지침	
2	2007	GRP-SOP-2007-6	1.2	상동	김소희
3	2010	GRP-SOP-2010-9	1.3	의약품 임상시험계획(변경) 승인 검토서 작성지침	오우용
4	2011	GRP-SOP-2011-9	1.4	상 동	정주연
5	2013	GRP-SOP-2013-9	1.5	상 동	박소라
5	2014	GRP-SOP-2014-9	1.6	상 동	박소라

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	종양약품과	보건연구사	박 소 라	
책임감수자	종양약품과	보건연구관	안 미 령	
확인자	종양약품과	과장	박 윤 주	

<개요>

목적

이 지침은 의약품의 임상시험계획(변경)승인신청 시 심사자로 하여금 검토서 작성에
적정을 기하게 하기 위함이다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침서에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 종양약품과(전화:
043-719-3061 이메일 : srpark426@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목차>

I. 임상시험계획(변경)승인 검토서 구성

임상시험계획(변경)승인 검토서

<붙임 1> 검토의견

<붙임 2> 임상시험계획서 검토 요약표

<붙임 3-1> 임상시험계획(변경)승인 검토 요약

<붙임 3-2> 임상시험계획(변경)승인 검토 요약(품질)

<본문>

I. 임상시험계획(변경)승인 검토서 구성

이 검토서의 구성 및 내용은 다음과 같으며, 검토서 작성에 대한 안내와 함께 작성예시를 포함하여 기술하였다. 기술방법은 서술식이나 개조식으로 작성한다. 임상시험계획서 요약표는 계획서별로 각각 작성한다. 신청내용 중 품질에 관한 신청사항이 있을 경우 별도의 검토요약서에 작성할 수 있다.

구 성	내용 및 설명
임상시험계획(변경)승인 검토서(표지)	- 결재선 - 신청품목에 대한 이력 등 정보 - 임상시험계획서 제목 및 대상질환 - 검토결과 - 참고사항
<붙임1> 검토의견(보완사항, 시정사항 또는 권고사항)	- 보완사항 - 시정사항 또는 권고사항
<붙임2> 임상시험계획서 검토 요약표	
<붙임3-1> 임상시험계획(변경)승인 검토 요약	
<붙임3-2> 임상시험계획(변경)승인 검토 요약(품질)	
적용조항 및 자료제출 범위표	- 제출자료 범위표
<종합적 검토의견>	- Overall summary
<약어>	- 부분별 총괄개요
1. 개발계획	- 독성·약리·임상자료 총괄요약
2. 서론	- 물성에 관한 자료(구조결정, 물리화학적 및 생물학적성질에 관한 자료 총괄요약)
3. 물성에 관한 자료	
4. 비임상시험성적에 관한 자료	
- 효력 및 일반약리작용에 관한 자료 - 흡수, 분포, 대사, 배설에 관한 자료 - 독성에 관한 자료 (단회투여, 반복투여, 유전, 생식발생, 발암성, 기타 국소, 의존성, 항원성 및 면역독성 등)	
5. 임상시험성적에 관한 자료(제출가능한 경우)	
6. 임상시험자자료집	
기타	- 회사가 제출한 각 시험별 요약자료 (확인후 첨부)

임상시험계획승인 검토서

(□최초, □추가, □변경)

년 월 일

담당자	연구관	과 장

①신청자		②문서번호	
③제품명 (코드명)		④일반명 (코드명)	
⑤원료약품 및 그 분량			
⑥저장방법 및 사용기간			
⑦시험제목 및 임상단계			
⑧시험목적 적응증			
⑨국내외사용현황 (기승인사항)			
⑩관련조항			
⑪검토결과			
※ 참고사항 1) 결재시 참조될 사항을 기재한다. (예를 들어, 국내개발신약, 글로벌임상시험인 경우 국내 목표 시험대상자수, 타국가 승인 여부 등) 2) 기허가현황이나 검토경위를 기재한다. 3) 임상시험계획(서)변경의 경우 주변경사항에 대한 내용을 기재한다. 붙임 1. 검토의견(보완사항, 시정사항 등) 2. 임상시험계획서 검토 요약표 3-1. 임상시험계획(변경)승인 검토 요약 3-2. 임상시험계획(변경)승인 검토 요약(품질)			

<붙임1> 검토의견

<보완사항> -

“의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령 현 법령번호와 법령일자 기재한다.) 제24조, 제30조 및 별표4 의약품 임상시험 관리기준(제30조 관련)” 및 “의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정(식품의약품안전처고시 현 고시번호와 고시일자 기재한다.)”에 근거하여 다음의 자료를 보완하여 제출하시기 바랍니다.

1. 동 지침 제5조 제3호에 의거한 구조결정, 물리화학적 및 생물학적 성질에 관한 자료 (위약포함).
2. 동 지침 제5조 제4호에 의거한 비임상시험성적/임상시험성적에 관한 자료
3. 임상시험계획서 중
 - 용법·용량 설정에 대한 근거자료
 - 목표 시험대상자수 산출 근거자료(임상적 허용오차, 변화량, 표준편차 등 설정 근거자료)
4. 동 지침 제5조 제7호에 의거한 임상시험자자료집. 끝.

<시정사항> -

1. “예측 이상반응 및 사용상의 주의사항”항에 유사계열약품인 “○○○(주) □□□정”의 사용상의 주의사항 중 “약물상호작용”항을 반영하여 재설정하고, 시험대상자 설명문에도 반영하여 주시기 바랍니다.
2. 저장방법에서 ‘밀폐용기’를 ‘기밀용기’로 시정하시기 바랍니다. 끝.

<회신사항> -

1. 임상시험용의약품의 사용[유효]기간: “재검사일자: 24개월 초과시 ‘의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)’ 등에 따라 자체 재검사”. 끝.

<붙임 2> 임상시험계획서 검토 요약표

①시험제목				
②적응증 (대상질환)				
③임상단계				
④실시기관 및 책임자				
⑤연구설계				
⑥임상시험기간				
⑦모집 시험대 상자수 및 실시 기관				
⑧시험목적				
⑨ 임 상 시 험 용 의약품	시험약	대조약	위약	병용약
⑩선정기준				
⑪제외기준				
⑫중지·탈락기준				
⑬임상시험종료				
⑭투여방법 및 투약기간				
⑮용량조절				
⑯병용금지약품 등(병용, 병용금 기, 기타)				
⑰추적관찰				
⑱관찰항목/방법				

①⑨평가항목/방법	
②⑩가설	
②⑪목표 시험대 상자수 및 그 근거	
②⑫통계분석방법	
②⑬시 험 대 상 자 동의서	
②⑭검토의견	

<붙임 3-1> 임상시험계획(변경)승인 검토 요약 -

임상시험계획승인을 위한 제출자료의 범위 [별표]

구분 \ 제출자료	개발 계획	서론	물성 에 관한 자료※	비임상시험성적에 관한 자료									임상 시험적 에 관한 자료	근거 자료 목록	임상 시험자 자료집
				효 력 시험 자료	일반 약리 자료	흡수 분포 대사 배설에 관한자 료	독성에 관한 자료								
							단회 독성	반복 독성	유전 독성	생식 발생 독성	발암 성	기타 독성			
자료 범위7)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	○	○
제출 여부8)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	○	○	○

<심사자 종합적 검토의견>

- 기원 및 개발경위부터 임상시험자료집까지 전반적 사항에 대한 심사자의 종합적 검토의견을 기재
- 주로 자료의 보완이나 적합/시정적합에 직접적으로 관련된 사항을 위주로 기재

<약어>

- 동 검토서에 사용되는 약어에 대한 설명을 필요시 작성한다.

1. 개발계획

- 최소한 개발 첫해와 그 다음해에 실시될 전반적인 계획을 간략하게 기술한다.
- 임상시험실시에 대한 이론적 근거, 임상시험 대상 적응증, 임상평가방법과 임상시험용의약품의 예측되는 중대한 위험성을 기술한다.
- 계획하고자 하는 임상시험계획서별로 임상시험의 형태, 예상 시험대상자 수 등에 대한 개략적인 정보를 반영한 자료를 기술한다.

2. 서론

- 임상시험용의약품에 대한 세부적인 정보(의약품명칭, 주성분, 효능군, 제형, 투여 경로 등), 예정 임상시험의 목적 및 기간, 임상적 사용경험, 임상시험 중단 또는 판매 중단 된 의약품의 경우에는 그 사유를 간략하게 기술한다.

7) 임상시험계획승인지침 적용조항에 따라 제출하여야 하는 자료 목록을 ○, △, ×로 기재한다.

8) 신청회사에서 제출한 자료 목록을 ○, ×로 기재한다.

3. 물성에 관한 자료

- 임상시험계획승인 검토요약(품질)을 참조한다.

4. 비임상시험성적에 관한 자료

4.1. 독성시험자료

- 독성시험에 관한 자료는 개별 시험보고서 없이 요약자료의 형태로 제출될 수 있으며, 시험별 요약표를 제출하였는지 확인한다.
- GLP에 의해 수행된 자료인지 확인한다.

4.1.1. 개요

- 제출자료의 적합성 여부를 판단한다.
- 서술식으로 작성하되, 1~1/2페이지 정도로 전체 독성시험자료를 요약한다.
- 독성이 관찰되지 않은 독성시험도 이를 기재한다. (예 : 토끼를 이용한 피부자극 시험에서 자극성이 없었다)

① 단회투여독성시험

- 각 시험동물(설치류, 비설치류)에서의 개략적인 치사량 및 공통적인 독성을 기재한다.

② 반복투여독성시험

- 각 독성시험자료를 요약하기 보다는 모든 반복투여독성시험(설치류, 비설치류, 각 투여기간별)로 공통되는 독성을 우선기재 한다.
(예 : 혈액학적검사 중 백혈구 감소가 랫드 200mg/kg/day 용량 및 비글견에서 50mg/kg/day 이상용량에서 관찰되었다.)
- 회복군을 둔 경우에는 독성 회복경향 여부를 포함하여 기재한다.
- 무독성량(NOAE)을 파악한다.
- 독성동태시험결과가 있는 경우 이를 포함한다.

③ 유전독성시험

- 복귀돌연변이시험, 염색체이상시험 및 소핵시험에 대한 양성/음성여부를 포함한다.

④ 생식·발생독성시험

- 시험계가 대상 환자군(신청 효능효과에 설정된 환자군)에 맞게 실시되었는지 여부를 평가한다.
- 모체 및 F1에서의 NOAE를 기재한다.
- 용량 의존적으로 독성이 증가하거나, 다른 군에 비해 독성이 심각한 경우 이

를 포함한다.

- 독성동태시험결과가 있는 경우 이를 포함한다.

⑤ 기타독성시험

- 시험결과를 간략히 서술한다.

- 필요한 경우 아래 요약표를 작성한다.

(예시)

시험종류		study #	종 및 계통	투여방법 ^{주1)}	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과	비고 ^{주2)}
단회투여 독성시험			랫드	피하	단회		Yes		
			비글견	피하	단회		No		
반복투여 독성시험			랫드	피하	2~4주				
			랫드	피하	6개월				
			마우스	피하	3개월				
			비글견	피하	6개월				
			원숭이	피하	12개월				
유전독성 시험	복귀돌연변이		-	-					
	염색체 이상		-	-					
	소핵		-	-					
생식·발생 독성시험	Seg I		랫드						
	Seg II		랫드						
	Seg II		토끼						
	Seg III		랫드						
면역독성 시험	항원성		기니픽						
			기니픽						
	기타면역독성		-						
발암성시험			-						
의존성시험			-						
국소독성시험 (국소내성시험)			토끼	피하					
			토끼	근육					

주1) 원칙적으로 임상 사용 투여경로와 동일하게 투여한다.

주2) 미설시인 경우 사유를 기재하도록 한다.

예시1> 반복투여독성시험 : 제1상 임상시험(단회)을 수행하고자 하므로 1개월 이상의 설치류/비설치류 반복투여독성시험은 제출하지 않음.

예시2> 생식발생독성시험 : 반복투여독성시험에서 생식기관에 미치는 영향이 나타나지 않는 등 검토가 수행되었으며, 본 IND 신청은 임상 2상 시험에 대한 것이므로 제출하지 않음.

예시3> 면역독성시험 : 반복투여독성시험에서 면역계 이상이 관찰되지 않았으므로 제출하지 않음.

4.1.2. 검토의견

- 독성시험에 관한 자료에 대한 전체적인 검토의견을 작성하되, 독성시험 결과에 대한 체계적인 고찰 특히 사람에 있어서 나타날 수 있는 위험요인에 중점을 둔다.

4.2. 약리작용에 관한 자료

- 약리작용에 관한 자료는 개별 시험별 보고서 없이 요약자료의 형태로 제출할 수 있고,
- 정보가 없을 경우 간단히 없다고 기재할 수 있으며,
- 약리작용에 관한 자료는 임상시험을 할 수 있을 만큼 약물이 안전한지를 평가하고 독성시험자료를 평가하는데 보조적으로 필요한 자료인 만큼, 일반적으로 임상 1상 시험의 IND 신청에 있어서는 약리작용에 관한 비임상 정보가 부족함이 임상시험계획을 승인하지 않는 이유가 되지 않는다.

4.2.1. 효력시험

- 약물의 약리작용 및 작용기전에 대한 설명과 함께 수행된 시험에 대하여 요약·작성한다.
- 효력시험은 가능하면 관련 효능별, 시험항목별로 구분하여 작성하되, 시험모델명, 동물종, 투여경로, 투여용량, 결과 등을 필요시 요약표의 형태로 작성한다.

(예시)

[표 1] ○○ 효력시험성적 요약

(1) AChE 억제효과와 기억력 증진작용					
시험 항목	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험성적
AChE 활성	Ellman's method	in vitro		50 - 300 μ M	IC ₅₀ = 37.8 μ M
기억력 증진	Passive avoidance test (Scopolamine 1 mg/kg, i.p.)	Rat, ♂ 복강	1회	6.25 mg/kg	control group level 까지 유의성 있게 회복
			7일(1일 1회)	6.25 mg/kg	유의성 있게 회복
		Rat, ♂ 경구	1회	20, 30, 40 mg/kg	유의성 있게 회복
			7일(1일 1회)	10, 20 mg/kg	유의성 있게 회복
	8-arm radial maze test (Scopolamine 1 mg/kg, i.p.)	Rat, ♂ 복강	1회	6.25 mg/kg	scopolamine 단독투여군 보다 유의성 있게 error수 감소
		Rat, ♂ 경구	1회	10, 20 mg/kg	1일부터 2일에서 유의성 있게 error수 감소

4.2.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 시험항목, 시험계, 동물종, 투여경로, 기간, 용량 등을 기재한다.
- 시험항목에는 기관계별, 세부항목 순으로 기재한다.
- 필요한 경우 아래표와 같이 작성한다. 필요시 행으로 늘려서 가로로 작성한다.

[표 2] 일반약리시험인 경우

시험항목	세부항목	study #	GLP 여부	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg) or 적용농도(mole)	시험결과
일반행동	다차원관찰법		yes	마우스(ICR), ♂, 군당 5수	po & iv	20, 40, 80	
중추신경계	자발운동량		no				
	수면						
	운동협조성						
	경련						
	통증						
	체온						
자율신경계	적출기니픽회장			영양액종류 (tyrode액)	in organ bath	1, 100μM	
	적출마우스수정관			Mg ²⁺ -free Krebs액			
호흡기계	동물시험			토끼(NZW) ♂, 군당 3수	iv	0.5, 1, 2, 4	
순환기계	동물시험						
	적출심장						
소화기계	장관수송능시험			마우스			
	위액분비억제시험			랫드			
비뇨기계							
기타	간기능						
	용혈작용						

[표 3] 안전성약리시험인 경우

시험항목	세부항목	study #	GLP 여부	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg) or 적용농도(mole)	시험결과
심혈관계 (순환기계)	혈압		yes	마우스(ICR), ♂, 군당 5수	po & iv	20, 40, 80	
	심박수/심전도						
	재분극						
	전도이상						
호흡기계	호흡률						
	호흡기능						
중추신경계	운동성						

	행동변화						
	운동협조정						
	감각/운동신경의 반사반응						
	체온						

4.2.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

4.2.3.1 분석방법

- 생체시료 중의 분석법에 관해서 분석방법의 검출한계 및 정량한계를 포함해 간단하게 기재한다.

4.2.3.1. 흡수

- 동물종별, 단회 및 반복투여 시, 투여경로, 투여형태, 흡수율, 속도, 초회통과 효과 등이 포함된 체내동태 평가 자료를 기재한다.
- 필요시 그림이나 표로 작성할 수 있다.

(예시)

- 랫드

단회 및 반복투여 : suspension (3%CMC용액에 고주파 분쇄한 현탁액)

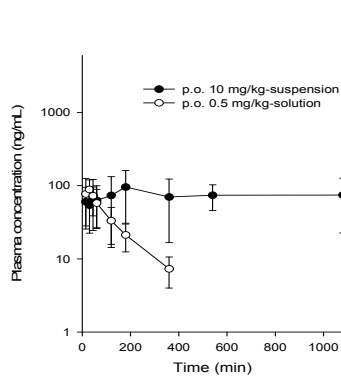


그림2. 단회투여시 혈장농도

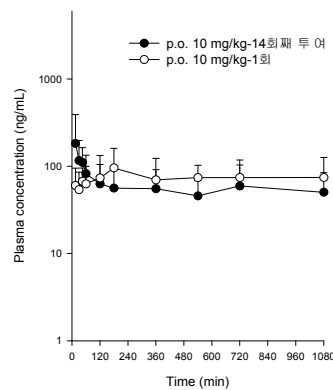


그림3. 반복투여시 혈장농도

- 비글견 : 생체이용률 88.52%, 전신클리어런스 58.14mg/min/kg

Parameters	I.V.	P.O.-solution	P.O.-single	P.O.-multiple
	10 mg/kg	10 mg/kg	100mg (1정/개)	1정, bid 7일
AUCt (ng · min/mL)	8,682.07±1,304.21	7,685.58±2,785.33	138,576.05±89,283.93	193,444.17±127,420.20
CLt (ml/min/kg)	58.14±8.87			
t _{1/2,β} (min)	31.03±5.41	49.87±35.43		
MRT (min)	30.59±2.00	50.83±8.50		
Vss (ml/kg)	1911.07±148.82			
Bioavailability(F,%)		88.52		

#Mean±S.D.(n=2~4), ○○ 장용정 100mg-tablet

4.2.3.2. 분포

- 분포용적, 혈장단백결합(혈장단백의 종류와 비결합분율), 혈구세포 이행비율 등이 결정되었는가?
- 동물에 대한 단회 및 반복투여 시험이 수행되었으며, 기관 및 조직으로의 분포, 시간에 따른 변화, 축적에 대한 결과 등을 기재한다.
- 태반, 태아, 유즙으로의 이행에 대한 여부

(예시)

- 혈액-혈장농도비 (R_B) = 사람 1.2075±0.008, 랫드 1.3674±0.043
- 혈장단백결합율 : 비결합형분율(f_p) 사람 0.0419±0.002, 랫드 0.0761±0.004
결합정수(K_a) 사람 4.43×10M, 랫드 5.73×10M
랫드 혈장 친화력이 사람혈장보다 큼
- 랫드 (IV, 0.05 μCi/g rat) :
30분에 위장관>신장>이하선>간>폐>비강>눈주위>비장>뼈>췌장>근육>척수>뇌>심장
3시간에 위장관>신장>간>췌장>이하선>눈주위>근육>폐>비장>뼈>비강>척수>뇌>심장
24시간에는 위장관과 간에 잔존, 나머지 장기에서는 거의 나타나지 않았음.
- 임신랫드 : 이 약물은 적은 양이 태자로 이행, 비임신랫드와 같이 장간순환이나 장관내 분비로 인해 위장관에서의 잔존율이 높음.

4.2.3.3. 대사

- 동물에서의 시험 약물 및 그 주요 대사체가 규명 및 분석되었는가?
- 동물에서의 추정 대사경로와 대사율 및 속도가 규명되었는가? 더 나아가, 주된 효소 및 필요한 경우 그 분자형태(molecular type)가 규명되었는가?
- 대사효소에 대한 약물의 효과(억제 또는 유도)가 시험되었는가?

(예시)

- 간대사를 거치며 담즙으로 배설됨. 대사체- 황산포합체(M1),
- 대사경로 scheme

4.2.3.4. 배설

- 동물에서의 시험약물과 그 주요 대사체의 배설경로, 배설량 및 배설율이 규명되었는가? 필요한 경우, 배설에 영향을 주는 인자가 시험되었는가?
- 담즙배설 및 장간순환이 있는가?

(예시)

주로 담즙으로 배설됨.

항목	랫드 (PO) - 3%CMC현탁액	
	Single (10mg/kg)	반복(10mg/kg, bid, 7일)
AUC ₍₀₋₁₀₈₀₎ (ng · min/mL)	80154.55±9024.19	63020.85±42564.50
Xbile ₍₀₋₁₀₈₀₎ (ug/kg)	1018.1±129.9	572.6±300.5
Xurine ₍₀₋₁₀₈₀₎ (ug/kg)	1257.0±264.3	854.6±641.7

항목	랫드 (PO, 10mg/kg)	
	paste제제	glycerol제제
AUC ₍₀₋₁₄₄₀₎ (ng · min/mL)	74,963.46±38,931.70	88,754.59±25,429.88
Xurine ₍₀₋₁₄₄₀₎ (μg/kg)	210.0±203.3	350.5±132.86 ^{a)}
Xbine ₍₀₋₁₄₄₀₎ (μg/kg)	985.4±517.1	1122.8±146.2 ^{a)}
Absorption fraction	0.909±0.0803	0.959±0.0344

4.2.4. 검토의견

- 약리시험결과에 대한 종합적 검토 의견을 작성한다. 효력시험, 일반약리시험 또는 안전성약리시험, ADME에 대한 순으로 기재한다.

(예시)

- 일반약리시험결과 정맥투여 시 순환기계중 혈압을 떨어뜨리는 경향을 보였으며, 원칙적으로 임상투여경로와 동일하여야 하나, 일반적으로 경구투여후의 약물의 반응 및 독성이 정맥투여시보다 적게 나타나므로 ~~~~.

5. 임상시험성적에 관한 자료

5.1. 개요

- 임상시험의 단계별, 디자인별, 적응증별 종료된 임상시험의 건수, 지금까지 임상 시험에 참여한 총 시험대상자 수 등을 기재한다.
- 필요한 경우, 진행 중인 임상시험의 목적, 디자인, 시험대상자군, 결과변수 등에 대하여 기재한다.
- 요약표의 작성은 약물의 특성에 따라 임상단계별로 작성할 수 있으며, 임상시험 디자인별(용량별, 위약 또는 활성약 대조시험, 공개시험, 이중맹검 등)로 적절히 기술할 수 있다. 시험번호/저널명 등을 기재할 경우 부록의 시험별 자료 (Individual study review)의 검색이 쉽도록 부록의 시험목차에 그 시험번호/저널명을 기재한다.
- 주요 약동학적 특성(흡수/분포/대사/배설) 및 약물-약물, 약물-시험대상자군(여성/노인/어린이), 약물-질병(간질환/신질환) 상호작용을 요약 기술한다. 필요한 경우 그래프/표 등을 적절히 사용한다.
- 약동학시험시 사용된 분석법에 대한 개요를 분석법 밸리데이션의 적합성 여부를 기재한다.
- 제출한 임상시험자료의 건수, 단계별 건수 등을 기재하고, 자료의 적합성 여부를 기재한다.

(예시)

- 임상시험성적자료 : 총 14건, 1상 임상약리 임상자료 5건, 2상 치료적 탐색 임상자료 6건, 3상 치료적 확증 임상자료 3건
- 제출된 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같다.

[표1] 임상약리 및 치료적 탐색 임상시험

시험번호/저널명	시험시작 년도월	시험종류/디자인/ 대상시험대상자군	대상 시험대상자군	투여기간	용법용량	시험대상자수	
						N	시험약군(n)/ 대조(위약)군(m)
	2002.1.	단회 용량증가 alternating panel 약동/안전성 시험	건강한 성인 남성(18-45세)	단회	1,3,6,12,25,50,100,200,400mg(공복시); 50mg(식후)	16	시험약 12 위약 4
	2003.1.	반복투여 4-panel 약동/안전성 시험	건강한 성인 남성(18-45세)	10일	30,6-,125, 200mg, 1일1회	32	시험약 24 (panel당 6) 위약 8 (panel당 2)
		흡수/분포/대사/배 설					
		여성 약동학					

		노인 약동학					
		간장애 환자					
		신장애 환자					
		약물상호작용				위약10, 시험약 단독 10, simvastatin 단독 10, 시험약+simvastatin 10	
		음식영향 약동학					
		다기관 무작위 이중맹검 위약대조 4-period crossover 약력학시험 (IIa)	고트리글리세리드 혈증 환자, 18-70세 TG 177-885 TC < 232	12주 (placebo run-in 4주)	50, 100, 200, 400mg 1일1회		
		다기관 무작위 이중맹검 위약대조 4-period crossover 용량설정 약력학시험 (IIb)					

PK study		평균 ± 표준편차			
parameter	단위	10mg	20mg	40mg	80mg
C _{max}	μg/mL				
T _{max}	h				
AUC _(0-t)	μg · h/mL				
AUC _(0-∞)	μg · h/mL				
T _{1/2}	h				

필요한 경우 PK parameter를 요약한 표를 작성한다.

- 시험약물을 단회투여 한 결과 용량비례적으로 AUC, C_{max} 등이 증가하였음.
- 시험약물을 1일 1회 14일간 반복투여 시 14일째 혈중농도는 단회투여 후 24시간째의 혈중농도와 유사함.
- 건강한 성인 남성(18-45세)에게 OO 200mg을 1일 1회 14일간 simvastatin 20mg과 병용투여 시 OO의 전신노출(AUC)이 OO 단독투여시보다 50% 증가하였으며 simvastatin의 전신노출(AUC)은 12% 증가하였으나 임상적인 유의성은 없으므로 병용투여 시 별도의 용량조절은 필요하지 않다.
- 건강한 성인 여성과 남성(18-45세)에게 OO 200mg을 1일 1회 7일간 반복투여 시 여성에서의 혈중농도(AUC)가 남성에서보다 10-20% 증가하였으나 임상적인 유의성은 없다.

[표2] 치료적 확증 임상시험 Efficacy : 고트리글리세리드혈증 hypertriglyceridemia
OO 4g/day로 투여한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험

시험번호/저널명	디자인	선정기준 대상 시험대상자군	투여 기간(주)	식이 요법 ^{주1)}	시험대 상자수 (N)	K85군 (N)	위약군 (N)	용법용량	고지혈증 type
고트리글리세리드혈증(단일요법)									
	다기관, 무작위, 이중맹검, 위약대조	18~70세 TG 177-885 TC ≥201	12	10	112	55	57	○○ 2g BID	
	다기관, 무작위, 이중맹검, 위약대조	18~70세 TG 177-885 TC ≥201	12	10	55	29	26	○○ 2g BID	
고트리글리세리드혈증 & post MI									
	무작위 이중맹검 위약대조	18~70세 TG 177-885 TC ≤386	12	8	53	26	27	○○ 2g BID	고트리글리세리드혈증 &MI
	무작위, 이중맹검, 위약대조, 4-arm	18~70세 TG 177-442 TC ≤250	8	8	342)	17	17	○○ 2g BID (1, 4g BID군도 포함)	
중증고트리글리세리드혈증(병용요법, statin add-on)									
	무작위, 이중맹검 위약대조	18-75세 TG 500-2000	16	4	43	22	21	○○ 2g BID	중증 고트리글리세리드혈증 IV형
	무작위, 이중맹검 위약대조	18-70세 TG 500-2000	6	6	41	20	21	○○ 2g BID	중증 고트리글리세리드혈증 IV형
총 합			6~16주	4~10주	763	312	228		

1차 유효성 평가변수는 혈청TG의 Baseline에서 endpoint로의 변화량임. Baseline은 식이요법기간동안 최소 2지점 측정치의 평균값임. TG(트리글리세리드), TC(총콜레스테롤)의 단위는 mg/dL로 임상자료의 mmol/L를 환산한 것임.

환산식 mg/dL = (mmol/L × 분자량)/10. MI=심근경색.

주1) 식이요법 : ○○ 투여전 식이요법을 실시하였고 투여기간동안 지속적으로 실시함.

5.2. 검토의견

- 신청한 임상시험의 실시근거가 될 수 있는 사항을 위주로 기재한다.
- 기 임상시험에서의 사망, 중대한 이상반응, 이상반응으로 인하여 임상시험에서 탈락한 시험대상자, 용량-의존적 이상반응, 기타 임상적으로 중요한 이상반응 등을 기술한다.

6. 임상시험자자료집

- 최신의 내용으로 update된 임상시험자자료집의 제출유무를 기재한다.
- 임상시험자자료집 만 제출해도 되는 경우에는 임상시험계획승인지침 제4조제2호 내지 제5호의 정보를 체계적으로 요약정리 한다.

<붙임 3-2> 임상시험계획(변경)승인 검토 요약(품질) -

임상시험계획승인을 위한 제출자료의 범위

관련규정	「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제24조제1항								
	[별지 제23호서식] 의약품기본정보					3호	4호		
자료범위	제형 및 성상	원 약 분 량	제 조 방 법	제조원 및 소재지	저장방법 및 사용(유효)기간	자가기준 및 시험방법	*안전성·유효성과 관련하여 식품의약품안전처장이 정하여 고시한 자료 (구조결정, 물리화학적 및 생물학적성질에 관한자료)		
							원료 규격	새로운 첨가제	시험 성적서
제출여부									안정성 자료

*의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정(식품의약품안전처고시) 제4조 및 제5조

<심사자 종합적 검토의견>

- “원료약품 및 그 분량”, “제조방법”, “기준 및 시험방법”항목과 “저장방법과 사용기한” 등 품질에 관한 전반적 사항에 대한 심사자의 종합적 검토의견을 기재

(예시) 동 품목은 의약품의 기본정보가 제출되었고, “원료약품 및 그 분량”은 ○○○하고, “제조방법”은 ○○○하고, “기준 및 시험방법”항목은 ○○○하고 “저장방법과 사용기한” 등이 ○○○하여 임상시험용의약품으로 적합한 것으로 사료됨

<약어>

- 동 검토서에 사용되는 약어에 대한 설명을 필요시 작성한다.

1. 구조결정, 물리화학적 및 생물학적 성질에 관한 자료(위약포함)

- 일반적으로 원료의약품, 임상시험용의약품, 위약, 대조약으로 나누어 기재한다.

1.1. 원료의약품에 관한 자료

1.1.1. 원료물질 규격

- 구조식, 물리화학적, 생물학적 특성 등

1.1.2. 검토의견

1.2. 완제의약품에 관한 자료

1.2.1. 원료약품 및 그 분량에 관한 자료

1.2.1.1 원료약품 및 그 분량

- 제형, strength별로 구분하여 작성한다(대조약 및 위약 포함)
- 새로운 첨가제를 사용하는 경우 이에 대한 설명
- 첨가제 규격이 공정서 규격이 아닌 경우 '별규'가 작성되어 있는지 확인한다.
- 임상시험용의약품의 원료약품 및 그 분량의 변경사항이 있는지를 기재한다.

1.2.1.2. 검토의견

1.2.2. 제조방법에 관한 자료

1.2.2.1. 제조원 및 제조방법

1.2.2.2. 검토의견

1.2.3. 기준 및 시험방법에 관한 자료

- 제형, strength 별로 구분하여 작성한다.

1.2.3.1. 시험약의 기준 및 시험방법에 관한 자료

1.2.3.1.1 시험약의 기준 및 시험방법

- 제형별 시험항목의 설정이 타당한지 검토한다.
- 시험대상자의 안전에 영향을 줄 수 있는 시험항목은 반드시 설정한다.
예) I.V 주사제의 제제학적시험 항목(무균시험, 불용성미립자시험, 불용성이물시험, 엔도톡신시험 또는 발열성물질시험 등)

1.2.3.1.2. 검토의견

1.2.3.2. 위약의 기준 및 시험방법에 관한 자료

1.2.3.2.1 위약의 기준 및 시험방법

- 주성분이 존재하지 않는 것을 확인할 수 있는 시험항목이 설정되어 있는지 확인

1.2.3.2.2. 검토의견

1.2.4. 임상시험용의약품의 기준 및 시험방법에 따른 품질관리 결과 등이 포함된 자료

1.2.4.1. 기준 및 시험방법에 따른 품질관리 결과 등이 포함된 자료

- 시험성적서를 검토하고 제조일, 제조번호 및 적합여부를 기재한다.

1.2.4.2. 검토의견

1.2.5. 안정성시험에 관한 자료

1.2.5.1. 안정성시험자료

- 1로트 이상의 안정성시험 자료가 제출되었음을 확인한다.
- 현재까지 실시된 장기보존시험, 가속시험, 가혹시험의 결과를 종합하여 기재한다.
- 시험종류, 시험조건, 용기형태, 재질, batch number 및 scale, 측정시기, 결과를 아래 예시된 표와 같이 기재한다. 필요시 제조장소, 제조년월일, 시험항목 등을 기재한다.
- 용기형태 및 재질은 보통 의약품이 직접 닿는 직접용기에 대하여 기재하고, 이차용기에 대해서는 개별시험자료에 기재한다.
- 용기형태는 보통 blister, strip 포장, 앰플, 바이알, 프리필드시린지, 병 등을 기재하고 이 용기의 재질은 blister의 경우 사용된 필름재질, 여러 개인 경우 다 기재하고, 병 등은 본체와 뚜껑으로 구분하여 기재하고, 바이알의 경우도 본체, 고무, 캡 등으로 구분하여 기재한다.
- 계획된 경우 안정성시험일정을 기재한다.

(예시)

시험종류	시험조건	용기형태 / 재질	batch	batch scale	측정계획 (월)	측정시기 (월)	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PVC/PVDC foil & Alu-foil	001 002 003	pilot production primary	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24	0, 3, 6, 9, 12	수분함량이 증가하는 양상이나, 기준 내 적합 12개월간 안정
가속시험	40℃/75% RH	PVC/PVDC foil & Alu-foil	001 002 003	Lab pilot primary	0, 3, 6	0, 3, 6	수분함량이 증가하는 양상이나, 기준 내 적합 가속조건하에서 6개월간 안정

- 재검사일자로 신청하였을 경우 다음 예와 같이 처리한다.

예) 안정성시험계획서 36개월, 장기보존수행 24개월

(심사부 → 임상제도과) 회신사항: “재검사일자: 24개월 초과시 ‘의약품등의 안정성 시험기준(식약처고시)’ 등에 따라 자체 재검사”

(임상제도과 → 민원인) 승인사항: “재검사일자: 제조일로부터 36개월(24개월 초과시 ‘의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)’ 등에 따라 자체 재검사)”

- 위약의 안정성시험자료는 별도로 요구하지 않음

- 대조약의 경우 재포장 과정이 안정성에 영향을 미치지 않거나 더 안정한 상태로 보관되는 경우에는(예, 보관조건이 양호한 상태로 변경하는 경우, encapsulation 등) 새로이 안정성시험을 수행하지 않는다. 다만, 재포장으로 인하여 안정성이 영향을 받는 경우에는 재포장 상태에서 실시한 안정성시험 자료를 제출한다.

1.2.5.2. 검토의견

SOP number: GRP-SOP-2014-10

Version : 1.5

Date : 2014.01.

의약품 안전성·유효성 심사자료 평가시 일반적 고려사항

General Considerations for a Drug's Safety & Efficacy Review

2014. 01.

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2006	9	1.0	안전성·유효성 심사자료 평가시 일반적 고려사항	임화경
2	2007	GRP-SOP-2007-9	1.1	의약품 안전성·유효성 심사자료 평가시 일반적 고려사항	임화경
3	2010	GRP-SOP-2010-10	1.2	상동	오우용
4	2011	GRP-SOP-2011-10	1.3	상동	정주연
5	2013	GRP-SOP-2013-10	1.4	상동	서현옥
5	2014	GRP-SOP-2014-10	1.5	상동	서현옥

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	순환계약품과	보건연구사	서현옥	
책임감수자	순환계약품과	보건연구관	강주혜	
확인자	순환계약품과	과장	손수정	

<개요>

목적

이 지침은 의약품 허가신청시 안전성·유효성 심사 자료의 심사 핵심사항 및 평가 시 고려사항에 대한 목록을 제공하기 위함이다.

공개여부

공개

연락처

이 지침에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 순환계약품과(전화: 043-719-3016, 이메일 : hoseo@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목차>

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적성질에 관한 자료(기준 및 시험방법 포함)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
5. 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험 자료
7. 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 첨부문서
참고문헌

<본문>

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 일반적 고려사항

안전성·유효성 심사 자료를 평가하기 위해서 의약품의 기초정보를 포함한다.

- 1) 관련 질환에 대한 병인적 상태, 환자분포, 발병율, 치료율 등 역학적 현황, 치료 약제 현황 등이 설명되었는가?
- 2) 당해 의약품에 대한 판단에 도움을 줄 수 있도록 6하 원칙에 따라 명료하게 기재된 자료(예 : 언제, 어디서, 누가, 무엇으로부터 추출, 분리 또는 합성하였고 발견의 근원이 된 것은 무엇이며, 기초시험·임상시험 등에 들어간 것은 언제, 어디서였나 등)
- 3) 제안된 효능·효과 및 약리 기전은 무엇이며 국내 기허가 품목 중 유사기전으로 작용하는 제제가 있는가?
- 4) 제안된 용법·용량, 투여기간, 투여경로는 무엇인가?
- 5) 약물 및 제형의 화학적 또는 물리화학적 중요사항은 무엇인가?(제형의 모든 세부사항은 여기에 기술하지 말고 생물약제학 섹션에 기술할 것)
- 6) 신청제제에 대한 특이사항이 있는가?(예, 기존 치료제에 비해 부작용 발현을 감소시킴. 제제개선을 하여 흡수율을 증가시킴 등)
- 7) 국내 임상시험을 실시한 품목의 경우 승인된 임상시험계획에 관한 사항이 간략하게 기술된 자료

1.2. 임상시험자료에 대한 고려사항

- 1) 대상질환의 치료학적 방법 및 현재의 약물요법이 기록되었는가?
- 2) 신청된 제품에 대한 특징이 적절한가? 뒷받침하는 자료가 있는가?
- 3) 최신의 해외 개발 및 판매현황이 기록되었는가?
- 4) 국내외 신청, 승인 및 퇴출 등 역사가 적절히 기술되었는가?
- 5) 유사한 약물에 관한 정보(목록)가 적절히 주어졌는가?
- 6) 식약처에서 개최한 사전상담의 상세사항이 적절히 기술되었는가?
- 7) 소아 적응증이 예측되는 경우 소아개발 프로그램이 설명되었는가?

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적성질에 관한 자료(기준 및 시험방법 포함)

2.1. 일반적 고려사항

- 1) 의약품으로서의 기본적 요건에 대한 판단에 도움이 되는 안전성·유효성 검토와 관련된 사항인 최종 원료규격의 기원, 본질, 조성, 제조방법, 유효성분 함량기준, 순도시험(비소 등 중금속 함유기준 등) 등을 기재한 구조결정·물리화학적 성질에 관한 자료가 제출되었는가?

2.2. 구조결정 및 물리화학적 성질 등

- 1) 주성분 명칭, 화학식, 구조식, 분자식, 분자량에 대하여 설명되었는가?
- 2) 최종 원료(주성분 및 첨가제) 규격의 기원, 본질, 조성, 제조방법, 유효성분 함량기준, 순도시험(비소 등 중금속 함유기준 등)이 제시되어 있는가?
- 3) 생물학적 활성, 함량, 순도 등을 기재한 생물학적 성질에 관한 자료

2.3. 기준 및 시험방법

- 1) 심사대상품목의 품질수준과 규격 등을 확인할 수 있는가?

2.4. 완제의약품 설계

- 1) 약제학적 변경, 특히 서방성 및 기타 방출제어 의약품의 경우, 의약품설계 개념이 상세히, 그리고 타당하게 설명되었는가?
- 2) 첨가제의 주성분 사용례, 주성분 1일 최저사용량의 1/5이 초과하지 않는가?
- 3) 새로운 첨가제를 사용하였는가?
- 4) 보존제를 사용하는 경우 종류와 사용범위가 “의약품의품목허가신고심사규정 [별표 8]”에 적합한가?
- 5) 착색제로서 타르색소를 사용하는 경우 관련규정에 적합한가?
- 6) 의약품등의안전에관한규칙에 따라 카페인함량은 품목허가 제한을 받을 수 있다.

2.5. 기타

- 1) 국내·외에서 특허 등을 취득한 경우에는 특허등록 사본 등을 첨부한 자료

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 일반적 고려사항

- 1) 의약품등의 안정성시험기준(식약처고시) 또는 ICH 기준에 적합한가?
- 2) 시험결과보고서에 시험기초 자료가 포함되어 있는가?
- 3) 안정성시험에서 분해산물의 조사가 적절한가? 적절한 시험항목과 기준이 설정되

었는가? 시험방법이 적절한가?

- 4) 안정성시험이 적절한 규모로 제조된 3로트에 대하여 실시되었는가?
- 5) 사용기간과 저장방법이 제출자료에 근거하여 적절히 신청되었는가?
- 6) 여러 함량으로 신청되었을 경우 함량별로 적절한 안정성 시험이 수행되었는가?
- 7) 포장용기, 재질에 대한 설명이 있는가?

4. 독성에 관한 자료

4.1. 일반적인 고려사항

- 1) GLP를 준수하여 의약품등의 독성시험기준(식약처고시)에 적합하게 시험이 수행되었는가? 의약품등의 독성시험기준에 따른 시험이 아닌 경우 시험방법 및 평가기준 등이 과학적·합리적으로 타당한가?
- 2) 주요 대사산물, 약물의 유연물질 및 분해생성물의 독성에 대해서 평가하였는가?
- 3) 광학이성체가 활성물질에 존재하는 경우, 라세믹체 또는 한 종류의 이성질체로 개발하는데 대한 배경 및 뒷받침자료가 독성연구(단회투여, 반복투여시험 등)를 통해 설명되는가?
- 4) 의약품 개발 중 제형 또는 조성의 변경에 있어서 적용된 시험이 적절하고 명확한가?
- 5) 의약품 개발 중 주성분의 변경에 있어서 독성동태학시험을 통해 설명되고 있는가?

4.2. 개개 시험별 고려사항

4.2.1. 단회투여독성 시험

- 1) 어떤 용량단계에서 사망례가 있었는지, 용량설정 이유의 타당성이 설명되는가?
- 2) 임상투여경로로 시험하였는가? 이와 다르다면 그 타당성이 설명되는가? 신약의 경우 2경로 이상 투여경로로 시험하였는지?
- 3) 대략의 치사량(광범위하게 최소)이 조사되었는가?
- 4) 성별에 따른 차이가 시험자료에 언급되었는가?
- 5) 대략의 치사량이 임상용량에 근접하지는 않았는지?
- 6) 독성 조사결과(findings)와 시험물질간의 상관관계가 연구되었는지?
- 7) 일반 조사결과(독성 증상)와 임상시험 등에서 관찰된 이상반응의 비교에서 어떠한 상관관계가 있는지 적절히 연구되었는가?

4.2.2. 반복투여독성 시험

- 1) 용량결정 적절성이 설명되었는가?
- 2) 임상투여경로로 시험하였는가? 이와 다르다면 그 타당성이 설명되었는가?
- 3) 독성동태(TK)연구가 수행되었는가?
- 4) 용량단계의 타당성이 설명되었는가?
- 5) 고용량군에서 어떤 독성이 나타났는가?
- 6) 성별에 따른 차이가 시험자료에 언급되었는가?
- 7) 독성시험결과의 특이적 독성증상에 대한 시험약과의 인과관계 및 발현기전(onset mechanism)이 연구되었는가?
- 8) 일반시험결과(독성 증상)와 임상시험 등에서 관찰된 이상반응의 비교에서 어떠한 상관관계가 있는지 적절히 연구되었는가?
- 9) 필요시 회복시험이 수행되었는가?
- 10) 자료가 적절한 통계학적 처리가 되었는가?
- 11) 무독성용량 추정의 설명이 타당한가?
- 12) 무독성용량과 임상용량간의 상관성이 연구되었는가?

4.2.3. 유전독성시험

- 1) 원칙적으로 최소한 아래 3종류의 개별 유전독성시험이 수행되었는가?
- 2) 3종류의 시험결과가 종합적으로 평가되었는가?
- 3) 실시된 시험에서 양성결과가 관찰되었다면, in-vivo 유전독성 잠재성이 적절히 연구되었는가?

4.2.3.1. 세균을 이용한 복귀돌연변이 시험

- 1) 시험이 적절한 세균 균주 및 세포를 사용하였는가?
- 2) 적절한 시험방법으로 수행되었는가?
- 3) 적합한 용량을 사용하여 시험하였는가?
- 4) 음성 및 양성대조군이 적절한 결과를 나타내었는가?
- 5) 적합한 수의 plate를 사용하였는가?
- 6) 적절한 평가가 이루어졌는가?

4.2.3.2. 포유류 배양세포를 이용한 염색체이상시험

- 1) 시험이 적절한 세균 균주 및 세포를 사용하였는가?
- 2) 적절한 시험방법으로 수행되었는가?
- 3) 적합한 용량을 사용하여 시험하였는가?

- 4) 음성 및 양성대조군이 적절한 결과를 나타내었는가?
- 5) 적합한 수의 plate를 사용하였는가?
- 6) 적절한 평가가 이루어졌는가?

4.2.3.3. 설치류 소핵시험

- 1) 적합한 용량을 사용하여 시험하였는가?
- 2) 적절한 평가가 이루어졌는가?

4.2.4. 생식발생독성시험

- 1) 용량설정 근거가 설명되었는가?
- 2) 임상투여경로로 시험하였는가? 이와 다르다면 그 타당성이 설명되었는가?
- 3) 시험계가 생식에 대한 영향을 적절히 평가할 수 있으며 대상 환자군(신청 효능 효과에 설정된 환자군)에 맞게 실시되었는가?
- 4) 고용량군에서 어떤 독성이 나타났는가?
- 5) 독성시험결과의 특이적 독성증상에 대한 시험약과의 인과관계 및 발현기전(onset mechanism)이 연구되었는가?
- 6) 무독성용량 추정의 설명이 타당한가?
- 7) 무독성용량과 임상용량간의 상관성이 연구되었는가?
- 8) 자료가 적절한 통계적 방법으로 처리 되었는가?

4.2.5. 발암성 시험

- 1) 발암성 시험이 수행되었는가? 그렇지 않다면 타당한 근거가 있는가?
- 2) 임상투여경로로 시험하였는가? 이와 다르다면 그 타당성이 설명되었는가?
- 3) 용량결정 시험이 수행되었는가?
- 4) 용량단계의 타당성이 설명되었는가?
- 5) 저용량군 및 고용량군의 결과가 용량 선택 이유와 일관성이 있는가?
- 6) 시험의 종료시험에서 시험약물이 아닌 다른 원인들이 사망의 원인인 비율이 적절한 수준인가?
- 7) 발암기전을 포함한 신생물 시험결과가 연구되었는가?
- 8) 비-신생물 병변에 대해서도 안전성이 연구되었는가?
- 9) 자료가 적절한 통계적 방법으로 처리 되었는가?

4.2.6. 기타 독성 시험

4.2.6.1. 국소독성시험(국소내성 시험 포함)

- 1) 국소독성시험이 수행되었는가? 그렇지 않다면 타당한 근거가 있는가?
 - 작용기전이 연구되었는가?
 - 인체에서의 안전성이 연구되었는가?

4.2.6.2. 의존성 시험

- 1) 의존성시험이 수행되었는가? 그렇지 않다면 타당한 근거가 있는가?
 - 작용기전이 연구되었는가?
 - 인체에서의 안전성이 연구되었는가?

4.2.6.3. 항원성 시험

- 1) 항원성시험이 수행되었는가? 그렇지 않다면 타당한 근거가 있는가?
 - 작용기전이 연구되었는가?
 - 인체에서의 안전성이 연구되었는가?
- 2) 피부외용제인 경우에는 피부감작성시험이 실시되었는가?

4.2.6.4. 면역독성 시험

- 1) 독성시험결과가 연구되었는가?
 - 작용기전이 연구되었는가?
 - 인체에서의 안전성이 연구되었는가?

4.2.6.5. 피부 광감작성 시험

- 1) 독성시험결과가 연구되었는가?
 - 작용기전이 연구되었는가?
 - 인체에서의 안전성이 연구되었는가?

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 일반적인 고려사항

- 1) 제출된 약리시험자료의 요건이 “의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제7조제5호”에 적합한가?
- 2) 자료가 현재 수준의 과학적 근거에 기초하여 작성되었는가?
- 3) 시험 자료가 종합적으로 관찰되었으며 어떤 이상이 없었는가? 이상이 발견되었다면 그 타당성이 설명되었는가?

- 4) 시험 자료가 재현성이 있는지 검증되었는가?
- 5) 다양한 약리학적 연구의 결과들에 있어서 실험모델 및 실험방법 설정이 타당하게 설명되었거나 연구되었는가?
- 6) 시험들이 흡수·분포·대사·배설 및 일반적인 동물 종, 실험실적 조건 등 약리시험 결과를 상호 비교 할 수 있도록 실시되었는가?
- 7) 투여시 생체내에서 생성되는 각각의 대사산물(특히 활성 대사체; 라세믹체인 경우 광학이성체)의 약리학적 작용이 연구되었는가?
- 8) 임상에서 잠재적으로 병용될 수 있는 약물과의 약동학적/약력학적 약물상호작용이 고려되었는가?
- 9) 통계학적 처리를 통해 시험자료가 적절히 분석되었는가?

5.2. 개개 시험별 고려사항

5.2.1. 효력시험자료

5.2.1.1. 작용기전

- 1) 작용기전에 대하여 연구되었는가?
- 2) 국내외에 있는 동일 치료군의 기허가 약물과의 비교약리시험이 이루어졌는가?

5.2.1.2. 효력시험

- 1) 적절한 실험실적 시험계가 선택되었는가?
- 2) 용량 상관성이 있는가?
- 3) 작용이 선택적인가?
- 4) 적절한 대조군이 선택되었는가?
- 5) 제출된 일련의 시험이 임상적 효과를 지지하는가?

5.2.2. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

- 1) 중추신경계, 심혈관계, 호흡기계의 core system에 미치는 영향에 대한 시험이 이루어졌는가?
- 2) 적절한 실험실적 시험계가 선택되었는가?
- 3) 사용된 용량 또는 농도범위가 적절한가?
- 4) 인체에서의 임상용량으로 외삽하는 것이 연구되었는가?
- 5) 작용기전 등으로 인해 예측되는 이상반응이 연구되었는가?

5.2.3. 흡수·분포·대사·배설시험 자료

5.2.3.1. 일반적인 고려사항

- 1) 시험약물의 ADME 특성을 파악하기 위한 적절한 약동학시험 파라미터와 방법이 선택되었는가?
- 2) 최신의 수준의 과학을 근거로 자료가 작성되었는가?
- 3) 비임상 약동학 자료가 독성약리시험과 상호비교(cross-reference)가 가능하며, 임상 약동학 자료가 임상시험과 상호비교가 가능한가?
- 4) 종차(species difference; 동물 대 동물, 동물과 사람 간)가 적절히 연구되었는가?
- 5) 필요시 시험약물이 광학활성을 가지는지, 치료학적 효과 및 이상반응 발생에 중요하다고 생각되는 대사체의 약동학이 시험되었는가?

5.2.3.2. 개별 고려사항

5.2.3.2.1. 정량분석

- 1) 약동학 시험에 사용된 정량분석 및 분석방법의 타당성을 설명하는 자료가 있는가?
- 2) 시험약물 등의 농도를 측정할 수 없는 경우 이것의 배경이 설명되었는가?

5.2.3.2.2. 제제(product) 및 주성분원료(substance)

- 1) 시험약물 및 주성분(지표물질 markers 포함)이 시험목적에 위해 적절히 선택되었는가?

5.2.3.2.3. 흡수

- 1) 약물투여후 흡수율과 속도 및 초회통과 효과가 평가되었는가?
- 2) 임상투여경로를 통한 흡수가 평가되었으며, 또한 필요한 경우 흡수에 영향을 미치는 인자들(음식의 영향을 포함)에 대해서 시험되었는가?

5.2.3.2.4. 분포

- 1) 분포용적, 혈장단백결합(혈장단백의 종류와 비결합분율), 혈구세포 이행비율 등이 결정되었는가?
- 2) 동물에 대한 단회 및 반복투여 시험이 수행되었으며, 기관 및 조직으로의 분포, 시간에 따른 변화, 축적에 대해서 시험되었는가?
- 3) 태반, 태아, 유즙으로의 이행에 대해서 시험하였는가?

5.2.3.2.5. 대사

- 1) 동물에서의 시험약물 및 그 주요 대사체가 규명 및 분석되었는가?
- 2) 동물에서의 추정 대사경로와 대사율 및 속도가 규명되었는가? 더 나아가 주된 효소가 규명되었는가?
- 3) 대사효소에 대한 약물의 효과(억제 또는 유도)가 시험되었는가?

5.2.3.2.6. 배설

- 1) 동물에서의 시험약물과 그 주요 대사체의 배설경로, 배설량 및 배설율이 규명되었는가? 필요한 경우, 배설에 영향을 주는 인자가 시험되었는가?
- 2) 담즙배설 및 장간순환이 있는가?

5.2.3.2.7. 약물상호작용 등에 관한 자료

- 1) 임상에서의 약물상호작용을 예측할 수 있는 *in vitro* 시험 또는 *in vivo* 시험이 적절히 실시되었는가?

6. 임상시험 자료

6.1. 일반적 고려사항

6.1.1. 제출자료목록 및 요건 확인

- 1) 제출된 임상시험자료의 요건이 “의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)” 제7조제6호에 적합한가?
- 2) 외국임상자료를 평가하는 경우 그것이 ICH-E5에 근거한 임상시험자료집(clinical data package)인가?
- 3) 국내에서 수행한 모든 임상시험결과가 신청 자료로 제출되었는가?
- 4) 외국 임상자료의 경우, 수행된 시험이 목록화 되어 있는가?
- 5) 제출된 자료에 참조된 것 이외에 다른 중요한 시험이 수행되었는가?

6.1.2. 임상적 고려사항: 전반적 개발 프로그램의 평가

- 1) 전반적인 개발 프로그램 안에서 각 시험의 역할이 규정되어 있으며, 연이은 단계로의 진행 근거가 설명되었는가?
- 2) 임상시험계획서의 내용과 결과의 평가에 있어서 통계학적 분석 계획, data cleaning, 통계적 분석 및 통계적 고려사항 등이 통계학자(생물통계학자)에 의해

적절히 연구되었는지, 그리고 이러한 결과가 진행되고 있는 이어지는 단계로부터의 프로그램에 적절히 반영되었는가?

6.2. 개별 임상시험 고려사항

6.1.2. 임상시험결과보고서(findings)

6.1.2.1. 시험디자인

- 1) 비교시험에 있어서 통제방법이 적절하였는가? 특히, 평행시험이 아닌 방법으로 수행되었을 경우 그 결과가 적절히 해석되었는가?
- 2) 통제 환경(control configuration)을 위해 목적과 일치하는 디자인이 선택되었는가?
- 3) 신청 효능·효과의 타당성을 입증할 수 있는 적절한 피험자군을 대상으로 시험하였는가?
- 4) 제출된 임상시험자료에 기술된 시험약의 투여용량 및 투여방법은 신청 용법·용량과 일치하는가?
- 5) 시험약을 평가하기에 적절한 투여기간으로 실시되었는가?
- 6) 기존 치료약물의 효과를 배제하기 위한 휴약기가 있었는가?
- 7) 병용 치료요법의 역할이 명확하며, 그것이 시험 약물의 평가에 부정적인 효과를 미쳤는가?
- 8) 등록 및 배정방법이 적절하였는가?

6.1.2.2. 인구학적 정보 (피험자 프로파일)

- 1) 포함/제외 기준에 적합한 피험자가 참여하였는가? 또한 피험자 적절성이 보증되었는가?
- 2) 피험자 모집과정이 적절하였는가?
- 3) 비교시험에 있어서, patient profile의 그룹 간 편차의 증거는 없는가?

6.1.2.3. 시험계획서 준응성

- 1) 환자에게 올바른 약물을 올바른 시간에 투여하였는가? (약물 준응도)
- 2) 시험계획서에 따라 용량조절, 용량유지, 투약중단이 이루어 졌는가?
- 3) 유효성평가 : 임상시험계획서에 명기된 시점에서 유효성 변수들(endpoints)이 적절하게 평가되었는가?
- 4) 안전성평가 : 임상시험계획서에 명기된 시점에서 안전성 변수들(endpoints)이 적절하

게 평가되었는가?

- 5) 임상시험계획서에 미리 명기된 대로 시험자 할당과 맹검(blinding)이 수행되었는가?
그리고, 그 방법이 적절한가?
- 6) data cleaning은 어디에서 수행되었는가? 그 기준은 명료하게 기술되었는가? 치료군들
간 동등하게 수행되었는가?

6.1.2.4. 시험자 모집

- 1) 미리 예정된 시험자수가 모집되었는가?

6.1.2.5. 제외/탈락

- 1) 제외사례들이 제외기준과 일치하는가?

6.1.2.6. 일반적 임상약리 (PK-PD)

약물과 제품의 PK 및 PD 성질 및 상호 용량 관계에 관한 정보를 제공한다.

- 1) 신청 용법·용량 범위 이상에서 약물의 체내동태를 평가하였는가?
- 2) 시험약물 및 그 대사체의 체내동태를 평가하였는가?
- 3) PD 평가항목이 clinical endpoint 및 surrogate marker와 상관관계가 있는가?
- 4) 특정 집단(소아, 고령자, 신장질환자, 간질환자 등)에 대한 임상약리시험을 수행하였는가?
- 5) 약물상호작용시험을 수행하였는가?
- 6) 설정된 용량 및 주장을 위한 임상 및 임상 약리 시험의 설계 특징은 무엇인가?
- 7) 반응 결과 변수 또는 (전체를 PD라 칭해지는) 생체지표(biomarker)를 설정한 배경
은 무엇인가? 임상 연구들과 임상 약리 연구에서 어떻게 측정되었는가?
- 8) 유효성에 대한 노출-반응 관계의 특성은 무엇인가? (용량-반응, 농도-반응)상관관계
가 있다면 원하는 임상 결과 변수 또는 약리학 반응의 시작점(onset) 또는 종료점
(offset)을 설명할 것.
(필요하다면, 용량-농도 관계가 선형인지 비선형인지와 장기투여 시 PK 변수가 어
떻게 변하는지 설명하라.)
- 9) 안전성에 대한 노출-반응 관계의 특성은 무엇인가? (용량-반응, 농도-반응) 상관관계
가 있다면 원치 않는 임상 결과 변수 또는 약리학 반응의 시작점(onset) 또는 종료
점(offset)을 설명할 것.
(필요하다면, 용량-농도 관계가 선형인지 비선형인지와 장기투여 시 PK 변수가 어
떻게 변하는지 설명하라.)
- 10) 약물이 QT 간격이나 QTc 간격을 연장시키는가?
- 11) 의뢰자에 의해서 선정된 용량과 용법이 알려진 용량-농도-반응 관계와 일치하는

가? 용량 및 투여와 관련하여 밝혀지지 않은 문제는 없는가?

- 12) 약물 및 주요 대사체의 PK 특성은 무엇인가?
- 13) 단회 투여 및 반복 투여의 PK 변수는 무엇인가?
- 14) 환자에서의 약물 및 주요 대사체의 PK 변수들은 건강한 지원자와 비교하여 어떠한가?
- 15) 약물 흡수, 분포, 대사, 배설의 특성은 무엇인가? (pH 및 수송체에 대한 논의를 포함할 수 있다. 단백 결합을 포함한다. 여기에는 배설율, 대사경로, 대사를 담당하는 효소 및 약물 비율 클리어런스에 대한 자료를 포함할 수 있다.)
- 16) PK 변수에 근거하여, 어느 정도나 용량-농도 관계에 선형성 또는 비선형성이 있는가?

6.1.2.7. 유효성

- 1) 유효성 자료는 임상시험계획서에 명기된 대로 기술되었는가?
- 2) "최대분석군을 이용한 분석", "평가 가능한 사례들을 이용한 분석" 또는 "임상시험계획서대로 완전히 수행한 피험자에 대한 분석"과 같은 다른 분석군간 data variation이 조사되었는가?
- 3) 치료효과 부족이나 이상반응 등과 관련된 중도탈락이 있었는가?
- 4) 유효성평가변수와 목표치료군(target population)은 과학적으로 유효한가?
- 5) 일차평가변수는 전문가집단의 적절한 평가 기준 또는 임상적인 평가 지침 등에 의한 의학적 연구 후에 설정되었는가? 그렇지 않다면, 타당성(validity)은 적절하고 완전하게 설명되었는가?
- 6) 평가의 신뢰성을 확인할 지표 또는 방법이 채택되었는가?
- 7) 임상시험계획서에 명기된 유효성 평가방법인가?
- 8) 유효성 일차변수에 대한 결론은 무엇인가?
- 9) 유효성, 용량, 노출기간(exposure period), 약동학, 인구학적 정보(나이, 성별, 민족적 origin 등)와 질병의 중증도 간의 관계는 조사되었는가?
- 10) 대조군과 비교한 시험군의 비열등성 및 동등성이 적절하게 검증되었는가?
- 11) 일차평가변수로부터 얻은 통계학적으로 유의한 데이터는 임상적으로도 유의하다고 해석될 수 있는가?
- 12) 일차평가변수 이외의 다른 변수들은 시험약에 대한 신청 효능·효과를 뒷받침하기에 충분히 연구되었는가?
- 13) 이차평가변수들에 근거한 분석결과는 일차평가변수를 지원하는 데이터를 구성하고 있는가? 또한, 다른 관점에서 신청 효능·효과를 뒷받침하기에 충분한 데이터를 구성하고 있는가?

6.1.2.8. 안전성

- 1) 사망 : 국내 및 해외 임상시험, 시판 후 안전성 정보 및 사례보고를 포함하는 전반적인 개개 피험자 자료들로부터 평가되었는가?
- 2) 사망 이외의 중대한 이상반응(SAE) : 임상시험계획서에 명기된 유해사례 절차보고에 따랐는가?
- 3) 제외 및 탈락에서의 이상반응 : 인과관계 여부와 무관하게 모든 제외 및 탈락에 대한 자료가 수집되었는가?
- 4) 기타의 이상반응 : 시험약 등의 투여를 계속하기 위해 용량 감소를 필요로 하는 이상반응 또는 새로운 전처치요법(pre-treatment) 및 병용요법을 필요로 하는 이상반응이 평가되었는가?
- 5) 비정상적인 검사실 수치
 - 비정상적인 검사실 수치에 대한 해석이 각각의 수치 변화로부터가 아닌 관련 검사실 수치 변화 및 주관적이고 객관적인 증상으로부터 완전하게 이루어졌는가?
 - 실험실적 검사에 대하여 적절하게 관리(Lab test compliance)되었는가? 안전성 평가 시 결측치의 영향이 조사되었는가?
 - 중앙 실험실적검사 결과는 개개 임상시험기관으로부터 얻은 검사실 수치들과 구분되었는가?
 - 기저치(baseline) 검사실 수치로부터의 변화에 대한 평균값(mean value) 또는 중앙값(median value)이 각각의 변수에 대해 보고되고 조사되었는가?
 - 비정상치(deviant value)를 보여주는 사례들이 조사되었는가?
 - 비정상적인 검사실 수치에 의한 제외 및 탈락이 조사되었는가?
 - 비정상적인 검사실 수치를 나타내는 피험자들에 대한 관찰이 적절하게 수행되었는가?
 - 용량-의존성, 시간-의존성, 약물-인구 상호작용, 약물-질환 상호작용, 약물-약물 상호작용의 면에서 비정상적인 검사실 수치들이 이상반응으로서 분석되었는가?
 - 시험기간 동안 비정상적인 발견이 나타난 사례에 대해 임상시험 후 추적관찰조사가 시행되었는가?

6.1.2.9. 통계학적 고려사항

- 1) 임상시험계획서 및 통계학적 계획에 명기된 대로 통계학적 분석이 수행되었는가?
- 2) Key code disclosure 이후 통계학적 분석이 적절하게 수행되었는가?
- 3) Data cleaning이 적절하게 수행되었는가? 맹검(blinding)이 시험과정 동안 유지되었는가?
- 4) 분석으로부터 선정 및 제외기준이 타당한가?
- 5) 중도탈락자에 대한 통계학적 처리가 타당한가?
- 6) 일차변수 등의 비교에 대한 통계학적 분석 방법이 적절한가?

- 7) 사용된 통계학적 분석방법, 유의수준, specific p value, 단측검정 및 양측검정이 통계분석 결과에서 구별되도록 되어있는가?
- 8) 중간분석을 수행하는 동안 맹검은 어떻게 유지되었는가?
- 9) 중간분석은 적절히 수행되었는가? 어떤 종류의 데이터를 분석하였는가?
- 10) 다중변수가 정의된 경우, 그리고 중간분석이 기술된 경우, 적절한 다중성 보정 (multiplicity adjustments)이 수행되었는가?
- 11) 시험 진행이 적절하게 기록되고, 근거문서(source data)는 접근가능한가?
- 12) Good quality monitoring이 수행되고 문제가 발견되면 적절한 조치가 취해졌는가?

6.2. 임상적 고려사항들 : 유효성과 안전성의 교차 평가 (cross-evaluation)

6.2.1. 유효성의 증거

6.2.1.1. 신청 효능·효과와 유효성의 범위

- 1) 신청 효능·효과 및 유효성이 임상시험에 의해 확증되었는가?
- 2) 선정/제외기준 등은 연구되었는가?
- 3) 신청 효능·효과 및 유효성에 대한 기술방법은 의학적으로 타당한가?
- 4) 신청 효능·효과 및 유효성은 외국자료와의 비교하였는가? 또한 유사약물 허가자료와의 비교 시 타당한가?

6.2.1.2. 용법·용량

- 1) 비임상 및 임상자료, 국외 용법·용량에 근거하여 신청 용법·용량의 타당성이 검증되었는가?
- 2) 특정 집단(소아, 고령자, 간장애환자, 신장애환자, 질환의 중증도 등)에서의 용량 변화에 대한 필요성과 용량설정근거가 연구되었는가?

6.2.1.3. 기타 교차시험

- 1) 유효성과 약동학적/약력학적 분석, 피험자 프로파일과 질환의 중증도 등 간의 관련성이 조사되었는가?

6.2. 허가신청 자료를 통한 안전성의 상호비교

- 1) 허가신청 시점에서 사용 가능한 최근의 안전성 자료 (임상시험 이상반응 보고, 참고문헌 자료, 정기안전성정보, 해외 자료 포함)에 근거하여 평가되었는가?
- 2) 신청 효능·효과가 비치명적 질환과 관련이 있고, 장기 투여가 예상될 경우, 적절한 안전성 데이터베이스가 첨부자료로서 제출되었는가?
- 3) 유의한 차이(significant difference)면에서만 안전성 평가가 논의되었는가?

- 4) 이상반응은 표로 작성되고 분석되었는가?
- 5) 검사실 수치의 비정상적인 변수들은 표로 작성되고 분석되었는가?
- 6) 이상반응과 인구학적 정보의 관련성 : 안전성과 용량, 약동학, 인구학적 정보(나이, 성별, 인종 등), 중증도 간의 관련성은 조사되었는가?
- 7) 이상반응의 용량-반응성(dose-responsiveness)은 조사되었는가?
- 8) 이상반응의 발생시점은 조사되었는가?
- 9) 이상반응 기간은 조사되었는가?
- 10) 이상반응 등의 발현에 대한 조사연구는 수행되었는가?
- 11) 약물상호작용에 의해 유발된 이상반응 연구는 수행되었는가?
- 12) 신체 기관(organ)에 대한 이상반응이 연구되었는가?
- 13) 약물금단증상(drug withdrawal syndrome)과 약물의존성에 대한 가능성이 조사되었는가?
- 14) 사람의 생식기관에 대한 영향이 조사되었는가?
- 15) 과용량에 대해 조사되었는가?

6.2.3. 전반적인 자료 평가

6.2.3.1. Risk/benefit 평가

- 1) 모든 임상자료로부터 약물의 risk/benefit와 연관하여 적응증에 대한 유효성이 설명되었는가?

6.2.3.2. Strength of evidence

- 1) 제출된 자료들이 허가신청의 근거를 구성할 수 있는가?

6.2.3.3. General potential

- 1) 피험자 등록 기준(선정기준, 제외기준)이 적절한가? 시험약이 사용되었던 목표 치료군에 대해 외삽가능성(extrapolatability)를 가지고 있는가?

6.2.3.4. 특별한 피험자군에 대한 시험

- 1) 특별한 피험자군에 대한 안전성과 유효성 변수들이 분석되고 시험되었는가? 그리고, 사용상의 주의사항 등에 반영되었는가?

7. 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 첨부문서

7.1. 효능·효과

- 1) 효능·효과(Indication and effects)에 대한 기술이 임상시험의 피험자군과 질환을 정확하게 나타내고 있는가? 임상시험의 피험자군과 질환에서의 유효성과 안전성이 검증되었는가?

7.2. 용법·용량

- 1) 각각의 임상개발단계에서 용량반응 관계가 적절하게 연구되었는가?
- 2) 용법·용량에 대한 기술이 임상시험에서의 유효성 및 안전성 검증 목적과 일치하는가? 투여횟수 및 간격 등 용법용량의 타당성이 약동학적으로 증명되었는가?
- 3) 용량조정이 필요한가? 용량조정이 필요한 경우 근거자료가 있는가?
- 4) 투여기간에 대한 지침이 필요한가? 그렇다면, 이것이 용법·용량에 포함되어야 하는가? 또는 사용상의 주의사항(용법·용량에 대한 사용상의 주의사항)에 충분히 포함되어 있는가?
- 5) 성별과 음식의 영향이 사람의 약동학적 연구에 언급된 경우, 또한 고령자, 간장애환자, 신장애환자, 그리고 약물대사효소 및 다른 유전적 결함을 가진 환자와 같은 배경 인자에서 기인한 경우, 그러한 특정한 정보가 제공되었는지 그리고 필요한 경우 수치화된 약동학적 정보 및 유효성과 안전성 정보에 기초한 이러한 정보가 용법·용량에 제공되었는가?
- 6) 국외에서 수행된 임상시험자료를 가지고 허가신청하는 경우, 가교시험 등을 통해 용량이 검증되었는가?
- 7) 점적투여의 경우, 용액(solution)의 종류와 양 및 점적속도 등에 대한 자료가 근거자료에 따라 용법용량 항에 적절히 기술되어 있는가?

7.3. 사용상의 주의사항

- 1) 일반의약품과 전문의약품과 구분하여 작성되었는가?
- 2) '경고', '금기', '중대한 주의사항' 등의 항목에 기술된 기허가 유사약물에 대한 사항이 설명되어 있고 해당 약물 투여 시에도 주의되어야 함이 적절히 기재되었는가?
- 2) 임상 데이터 및 시판 후 의약품을 사용할 것으로 예상된 피험자 집단을 고려하여 경고, 금기, 및 신중투여 항이 적절히 기재되었고 모순 없이 기재되었는가?
- 3) 외국임상시험자료를 근거로 사용상의 주의사항을 설정한 경우 가교시험 등 국내에서 별도로 수행한 임상시험결과를 적절히 기술하였는가?
- 4) 필요한 부분에 효능효과에 관한 주의, 용법·용량에 관한 주의가 적절히 기재되었는가?

- 5) 상호작용 또는 기타 관련된 항에 약물동태학적 상호작용 등에 대한 중요한 정보가 적절히 기재되었는가?
- 6) 시판 후 유의성 있는 수의 고령자에 사용될 것으로 예상되는 약물에 대해 약물동태학적 연구 및 임상 연구 등을 통해 고령자에서의 적절한 경험이 있는지, 그리고 수집된 자료를 근거로 고령자에서의 사용 항이 적절히 기재되었는지?
- 7) 임신 중 분만 또는 수유기 등의 시기에 투여에 대해 비임상시험, 임상시험, 국외에서의 경험, 역학조사 등에서 수집된 자료를 근거로 적절히 설명되어 있는가?
- 8) 태아에 있어서 특별한 이상반응과 약물대사에 대한 정보가 임상시험과 참고문헌 등을 통해 얻어졌는가?, 이런 정보가 "소아에 대한 투여" 항에 적절히 기재되었는가?
- 9) 비임상시험의 중요발견 사항이 쉽게 눈에 띄 수 있도록 별도의 항목으로 적절히 경고되었는가?

참고문헌

1. 일본 PMDA Considerations for Approval Application Data etc. for New Drugs etc.
2. USFDA CDER 가이드스

SOP number: GRP-SOP-2014-11

Version : 2.0

Date : 2014.01.

의약품 안전성·유효성 검토서 작성지침

Guideline on a Drug's Safety & Efficacy Review Templates

2014. 01.



식품의약품안전처
MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2006	4	제정 (1.0)	의약품 안전성·유효성 검토서 작성지침	임화경
2	2007	GRP-SOP-2007-4	1.1	상동	임화경
3	2010	GRP-SOP-2010-11	1.2	상동	오우용
4	2011	GRP-SOP-2011-11	1.3	상동	정주연
5	2013	GRP-SOP-2013-11	1.4	상동	서현옥
6	2014	GRP-SOP-2014-11	2.0	상동	조일영

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	순환계약품과	보건연구사	조일영	
책임감수자	순환계약품과	보건연구관	강주혜	
확인자	순환계약품과	과장	손수정	

<개요>

목적

이 지침은 의약품 품목허가(변경허가를 포함)신청 시 안전성·유효성심사에 대하여 심사자로 하여금 안전성유효성검토서 작성에 적정을 기하게 하기 위함이다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 시까지

연락처

이 지침서에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 순환계약품과(전화: 043-719-3014, 이메일 : iych010@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목차>

1. 목적
2. 정의
3. 방침
4. 책임사항
5. 안유검토서 작성에 관한 사항
6. 별첨자료
별첨자료 I. 안전성·유효성 검토서

<본문>

1. 목적

이 지침은 의약품 품목허가(변경허가를 포함)신청 시 안전성·유효성심사 결과를 기록하기 위한 절차를 규정하고 심사자로 하여금 안전성·유효성 검토서 작성에 적정을 기하게 하기 위함이다.

2. 정의

- 안전성·유효성 심사(이하 '안유심사')는 의약품 품목허가를 뒷받침하는 독성, 약리, 임상자료에 관한 종합적인 요약 및 분석이다. 안유심사는 신청 허가사항(proposed label)에서 유효성, 안전성 및 유익성/위험성과 관련된 가장 중요한 과학적, 임상적, 규제적 검토사항에 초점을 맞추어야 한다.
- 안전성·유효성 심사자(이하 '안유심사자')는 독성, 약리, 임상을 심사하는 심사자를 말하며, 심사담당자(1차심사자, primary reviewer), 심사검토자(연구관), 부서의 장을 포함한다.
- 안전성·유효성 검토서(이하 '안유검토서')는 안유심사 내용의 구성, 목차, 배치 및 순서를 표준화한 양식이다. 검토서는 신청 효능효과가 안전하고 유효한 지를 뒷받침하는 증거에 대한 안전성·유효성 심사자의 평가 및 결론, 시험방법의 적절성, 규제적 권고사항 등의 내용을 포함한다. 검토서는 안유심사의 각 요소를 기록하는데 일관성을 유도하고 정보를 신속히 조회할 수 있도록 해준다.

3. 방침

- 안유검토서는 의약품심사부내 모든 안유심사자가 사용한다.

- 안유검토서는 의약품의 품목허가(변경허가) 신청 시 안유심사결과를 문서화하기 위해서 사용되어야 한다.
- 필요하다면 신청사항에 따라(예. 제25조제2항제7호에 따른 단순 변경) 안유검토서는 변경이 가능하다. 그러나 이러한 변경은 향후 부서간 합의를 거쳐, 검토서 양식의 변경사항을 반영하여 본 지침을 개정하여야 한다.

4. 책임사항

- **심사담당자**(주무관 또는 심사관)는 안유검토서를 이용하여 신청사항의 적합여부에 대한 심사를 완성해야 한다. 심사담당자는 심사검토자, 부서의 장과 함께 과학적·규제적 사항에 대하여 논의를 함으로서 과학적으로 신뢰성 있는 완전한 심사 결과를 제시하여야 한다. 이들 의견교환은 심사의 결과도출에 도움을 주며 심사의 질을 높일 수 있다.
- **심사검토자**(연구관)는 심사담당자에게 안유검토서의 일관된 사용을 독려하고, 안유심사 처리기한내에 심사와 관련한 과학적 내용과 규제사항에 대하여 심사담당자와 상호의견을 교환하도록 노력해야 한다.
- **부서의 장**(과장)은 안유심사의 쟁점사항(review issues)에 대하여 과학적·규제적 처리방향 및 최종 행정 조치 방향을 제시한다. 또한 안유검토서 내에 이들의 처리방향에 대한 정당성을 문서화할 수 있도록 격려해야 한다.

5. 안유검토서 작성에 관한 사항

5.1. 일반원칙

안유검토서는 다음의 4가지 중요한 원칙에 따른다.

- 식약처내 안유심사자 및 다른 부서간 협력과 원활한 의사소통을 위하여, 안유검토서의 내용은 과학적·임상적·규제적 쟁점사항과 검토절차에 따라 기술함으로서 읽는 사람이 논리적으로 따라갈 수 있도록 해야 한다.
- 품목허가신청(변경허가를 포함) 시 안유심사 품질을 최적화하기 위하여 심사시 대두되는 중요한 쟁점사항은 심사부내 심층검토(peer review)를 통하여 다른 심사자와 소통함으로서 이를 공유하도록 한다.
- 시간과 노력을 최대한 효율적으로 활용하기 위하여 안유심사는 중요한 쟁점사항들과 심사절차의 시간 관리에 초점을 맞추어야 한다.
- 과학적 심사에 대한 엄격한 준수와 양질의 심사를 위하여 안유심사는 독성학, 약리학, 임상약리학, 임상 및 이들의 치료에 있어서 현재의 학문적 흐름을 따르고 있음을 입증해야 한다.

5.2. 구성

안유검토서는 크게 1) 결재란이 포함된 표지부분, 2) 검토의견(행정조치사항; 적합/시정적합/보완/권고), 3) 안전성유효성 검토요약으로 구성되며, 각 부분별 주요 내용은 다음과 같다. 필요시 임상통계검토서를 포함할 수 있다.

안전성유효성 검토요약은 기본자료(예를 들어, 개개의 안전성·유효성 결과 요약표)가 끝부분에, 종합과 개요는 앞부분에 위치해야 한다. 이러한 구성은 읽는 이로 하여금 세부사항을 살펴보기 전에 전반적인 요약 정보를 이해할 수 있도록 한다. 이러한 경우 심사자는 개요를 작성할 때 개개의 안전성·유효성 결과 요약표와 상호참조가 되게 하고 중복기재를 피한다.

[표1] 안유검토서의 구성

구 성	내 용 및 설 명
표지	- 결재란 - 신청품목에 대한 정보 - 검토결과 - 참고사항
붙임1. 시정사항/보완사항	- 시정사항 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 저장방법 및 사용기간에 대한 시정내용 - 보완사항
붙임2. 안전성·유효성 검토요약	- 전체 요약(Overall summary) 심사자 종합의견 자료의 적합성 확인 독성·약리·임상자료 총괄 개요 및 요약표 - 개별 시험 검토(Individual study review) 목차에는 시험제목 및 시험번호를 기재 각 시험별 요약서를 작성함.
붙임3. 임상통계검토서(필요시)	임상통계심사자에게 전문 심사를 의뢰한 경우에 해당한다.

5.3. 작성서식 안내

검토서 양식은 반드시 한글워드 소프트웨어의 서식으로 작성되어야 한다. 한글워드의 표준서식은 아래와 같다(별첨자료 I. 안전성유효성 검토서 참조).

- 용지 : A4 (210 × 297mm), 세로방향
- 여백 : 위쪽 20mm, 아래쪽 15mm, 오른쪽 20mm, 왼쪽 20mm, 머리말 15mm, 꼬리말 15mm
- 줄 간격 : 180%
- 글꼴 : 휴먼명조(또는 굴림)
- 글자크기 : 11 폰트
- 행의 정돈 : 양쪽정렬
- 페이지 수 : 가운데 바닥 (예, 1/6)

5.4. 일반적 준수사항

- 안유심사한 결과를 문서화하기 위하여 안유심사자는 본 지침에 첨부된 안유검토서

양식을 사용해야 한다.

- 문체는 국어기본법에 따라 어문규범에 맞게 작성하며 모호해서는 안 되며 간결하고 명료해야 한다. 검토서는 식약처 내부뿐만 아니라 의약전문가, 대국민 등의 외부인에게도 일부 제한되어 공개되므로 가능한 한 모든 독자들이 이해할 수 있는 언어로 작성되어야 한다. 예를 들어 약어는 최대한 줄이거나 약어표를 추가하고, 생소한 용어에 대해서는 설명을 추가한다.
- 검토서 작성 시 검토의견과 시험결과 요약은 서술식이나 개조식으로 연역적 방법(글의 첫머리에 결론이 오며 이를 뒷받침하는 세부사항이 뒤에 오는 방식)으로 기술한다.
- 검토서에 제목과 세부제목을 기록하고, 번호를 부여하고 순서대로 작성한다. 필요시 하위제목을 추가할 수 있다. 자료제출이 해당되지 않거나 면제되는 경우 해당 제목을 삭제하지 않고 '해당없음' 또는 '면제근거'를 기재한다.
- 전체에 걸쳐 글자크기는 **11폰트**로 하며 제목 및 하위제목은 **굵게(bold)**로 구분하여 작성하고, 글자크기를 다양하게 하지 않는다.
- 민원인이 제출한 자료를 그대로 인용(복사하여 붙여넣기)하는 경우 당해 정보(민원서류 중)의 출처를 기록한다. 예를 들어 모듈 위치, 모듈번호, 쪽번호, 표나 그림을 기재한다.
- 심사자는 안유심사 시 민원인으로부터 간단한 추가자료(CPP, 의견서 등)를 받은 경우, 민원인이 자료를 제출한 일자와 자료목록을 검토서에 기재하고, 관련 자료는 의약품안전관리시스템에 업로드한다.
- 안유심사 시 민원인이 제출하지 않았으나 심사자가 필요에 의해 추가로 인용한 참고문헌이 있는 경우, 이를 모두 부록에 목록화하여야 한다.

- 검토서 작성 시, 형식의 일관성을 유지하기 위하여 한글 프로그램의 ‘차례만들기, 책갈피, 하이퍼링크, 스타일, 주석 지정’과 같은 기능을 사용할 것을 권장한다.
- 제출자료를 요약하는 경우 당해 시험보고서 번호를 함께 기재하여 출처를 제공할 수 있다. 제출자료 요약 사이사이에 심사자가 의견을 추가하는 경우, 이를 화살표 (⇒)를 사용하여 강조할 수 있다.
- 보완이 요청되었던 품목의 경우 보완 전, 후 검토서를 동일한 검토서 파일 내에 작성한다. 보완 후 검토서(예. 2차 검토서)가 보완 전 검토서(예. 1차 검토서) 앞에 오도록 위치해야 한다.

5.5. 점검항목

- 심사자는 검토서 작성 후 안유검토서의 완성도 평가를 위해서 아래 항목을 점검한다.

안유검토서 점검항목	
✓	검토서를 표준서식에 따라 작성하였습니까?
✓	검토서에 철자 및 문법상의 오류는 없습니까?
✓	검토서 양식의 모든 항목을 작성하였습니까? 그렇지 않은 경우, 타당한 이유를 설명하였습니까?
✓	민원인이 추가로 제출한 자료를 검토서 해당 항목에 요약 기재하고 그 목록을 부록항에 기재하였습니까?
✓	한 명 이상의 심사자가 검토서를 작성한 경우, ‘심사자’ 등과 같은 항목에 이를 명확하게 기재하였습니까?
✓	검토서 내 심사자 의견을 일관성 있게 작성하였습니까?
✓	검토서에 최종 시정사항(허가사항) 및 시정근거를 붙임으로 작성하였습니까?
✓	최종 허가사항을 ‘의약품의품목허가·신고·심사규정’의 품목허가항목 기재법에 따라 적합하게 작성하였습니까?

별첨자료 I. 안전성·유효성 검토서

안 전 성 유효 성 검 토 서

(□최초, □변경)

년 월 일

담당자	연구관	과 장

종류 : 품목허가신청/허가변경/사전검토

① 회 사 명		② 문서번호	접수번호(접수일자) 부서처리기한 : 전체처리기한 :
③ 제 품 명		④ 구분	제조, 전문, 113(항전간제)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	단위제형 중 주성분명, 규격, 함량 기재한다		
⑥ 성 상			
⑦ 신청효능·효과	신청 효능효과를 기재한다		
⑧ 신청용법·용량	신청 용법용량을 기재한다		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	신청 저장방법 및 사용기간을 기재한다		
⑩ 기원 및 개발경위			
⑪ 약리작용기전			
⑫ 국내외 사용현황	외국의약품집, 관련 CPP 등을 통하여 공식적으로 확인된 경우에만 기재한다.		
⑬ 관련조항	허가신고심사규정 중 적용되는 조항을 기재한다.		
⑭ 검토결과	“적합”, “시정적합”, “보완” 중 1개를 기재하고 이에 대한 시정 또는 보완 내용에 대하여 간략히 기술한다.		
<참고사항>			
1) 결재 시 참조될 사항이 있는 경우 기재한다. (예를 들어, 재심사대상품목인 경우 해당 품목에 대한 허가조건이나 검토경위 등)			
2) 사전검토 여부 및 사전검토결과 등을 기재한다.			

3) 기허가 현황이나 검토경위를 기재한다.

1. 심사자

- 기준 및 시험방법 심사 : ○○○ 주무관
- 임상통계 심사 : ○○○ 주무관

2. 민원심사이력

- 2013. . . 제조판매품목허가신청(접수번호)
- 2013. . . 자진취하/반려/부적합
- 2013. . . 사전검토의뢰(의뢰사항과 회신내용을 기재한다)
- 2013. . . 보완자료 요청

- 붙임 1. 보완사항/시정사항
2. 보완사항 및 이행결과
 3. 안전성·유효성 검토요약
 4. 임상통계검토서 (필요시)

붙임 1. 검토의견(보완사항) - 제품명, 회사명을 기입한다.

의약품의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시 현 고시번호와 고시일자 기재한다.)에 근거하여 다음의 자료를 제출하여 주시기 바랍니다.

- 1) 제7조제1호에 적합한 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
- 2) 제7조제5호에 적합한 효력시험자료, 일반약리시험자료
- 3) 신청제품으로 시험한 효능·효과, 용법·용량을 입증할 수 있는 제7조제6호에 적합한 임상시험성적에 관한 자료.

붙임 1. 검토의견(시정사항) - 제품명, 회사명을 기입한다.

의약품의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시 현 고시번호와 고시일자 기재한다.)에 따라 검토한 결과 아래와 같이 시정하였습니다.

☐ 효능·효과

☐ 용법·용량

☐ 사용상의 주의사항

☐ 저장방법 및 사용기간

끝.

붙임 2. 보완 사항 및 이행결과

1. 신청 사항의 용법용량 중 소아투여에 대한 근거자료를 제출할 것

⇒ 보완 답변서 1번

- 소아를 대상으로 한 임상시험 결과보고서(번호/저널명)를 제출하였으며 동 결과에 근거하여 소아에 대한 용법용량은 인정 가능함

2. 제출하신 임상시험(번호/저널명)에 사용된 정제와 품목 허가 신청 품목이 동등함을 입증할 수 있는 자료를 제출할 것

⇒ 보완 답변서 2번

- 임상시험에 사용된 정제와 품목 허가 신청 품목간의 의약품동등성을 입증할 수 있는 비교 용출시험자료(또는 생동성시험자료)를 제출

붙임 3. 안전성·유효성 검토요약 - 제품명, 회사명을 기입한다.

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호

[별표1] I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

제출자료 구분		자료번호																					
		1	2		3				4						5				6		7	8	비고
			가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
					1)	2)	1)	2)															
제출범위	○	해당없음	해당없음	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	해당없음	해당없음	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○		

면제여부 :

목차

[심사자 종합의견 및 행정사항]	16
[약어 및 정의]	16
1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료	16
1.1. 제품정보	16
1.2. 기원 및 개발경위	17
1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법	17
1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점	17
1.5. 신청품목의 허가신청전 민원이력에 관한 사항	17
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)	18
2.1. 원료의약품(Drug substance)	18
2.1.1. 일반정보	18
2.1.2. 원료 규격	18
2.2. 완제의약품(Drug product)	18
2.2.1. 원료약품 및 그분량	18
2.2.2. 기준 및 시험방법	18
3. 안정성에 관한 자료	19
3.1. 원료의약품의 안정성	19
3.2. 완제의약품의 안정성	19
3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황	19
3.4. 안정성에 대한 심사자의견	19

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)	21
4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)	21
4.2. 독성시험자료 개별 요약	22
4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)	22
4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)	23
4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)	23
4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)	23
4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험	24
4.2.4.2. 배·태자발생시험	24
4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험	24
4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타	24
4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)	25
4.2.6. 기타독성시험	25
4.3. 독성에 대한 심사자의견	25
5. 약리작용에 관한 자료	26
5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)	26
5.2. 효력시험	26
5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)	28
5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험	28
5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서	28
5.4.2. 흡수	28
5.4.3. 분포	29
5.4.4. 대사	29
5.4.5. 배설	30
5.5. 약리에 대한 심사자의견	31
6. 임상시험성적에 관한 자료	32
6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)	32
6.2. 임상시험자료집 개요	32
6.3. 생물약제학시험	33
6.4. 임상약리시험	33
6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성	35
6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK	35
6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK	35
6.4.4. 집단 약동학시험	35
6.4.5. 약력학시험(PD)	35
6.5. 유효성 및 안전성	35
6.5.1. 유효성·안전성시험 개요	35

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)	36
6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)	37
6.5.4. 기타 임상시험	37
6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서	37
6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서	37
6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론	37
6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론	38
6.6. 가교자료	38
6.6.1 가교시험	38
6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가	38
6.6.3. 가교자료평가	41
6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견	41
6.7. 임상에 대한 심사자의견	42
7. 외국의 사용현황에 관한 자료	42
8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료	43
9. 기타	43
10. 부록	44
부록 1. 참고자료 목록	44
부록 2. 제출자료 목록	44
부록 3. 개개 시험별 요약자료 (선택사항)	46

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 기원 및 개발경위부터 임상시험자료까지 전반적으로 검토한 결과, 심사자의 종합적 검토 의견을 기재한다. 여기에는 주로 자료의 보완이나 적합/시정적합에 직접적으로 관련된 사항을 위주로 기재하며 의약품의 일반적 유의사항이나 허가조건과 관련된 사항을 포함한다.

[약어 및 정의]

- 동 검토서에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

이 항목에서는 다음을 포함한다.

- 제품명
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class)
- 민원인이 신청한 효능효과, 용법용량, 대상환자 연령 등을 요약 기재
- 약리작용 기전
- 기타 약물의 간단한 설명
- 당해 의약품의 간단한 특징점에 대해 기술한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 당해 의약품에 대한 판단에 도움을 줄 수 있도록 6하 원칙에 따라 명료하게 기재한다.
예를 들어 언제, 어디서, 누가, 무엇으로부터 추출, 분리 또는 합성하였고 발견의 근원이 된 것은 무엇이며, 기초시험·임상시험 등을 시작한 것은 언제, 어디서였는지 등
- 국내외 허가현황에 관한 것으로서 해당국, 제약회사명, 허가일자 등을 기재하고, 외국 의약품집의 수재현황과 관련하여 의약품집명, 수재년도, 수제품명을 기록한다.

(작성예시)

- ○○○은 acetylcholinesterase 억제효과를 통하여 ○○○치료약물로 개발하였으며 물리화학적성질 및 비임상시험 자료를 통하여 안전성을 확보하였음.
- 독일 ○○사가 1994. 9.에, 영국에는 1999. 7. 15.에 허가를 득하였다. 미국에서는 ○○사에서 2004. 11. 10.에 허가를 득함.
- 국내·외 개발현황에 관한 자료 : 영국 CPP(1999. 7. 15.), 미국허가(2004. 11. 10.), 영국 의약품집(2004), 독일의약품집(2004)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 이 의약품의 제안된 대상 적응증에 대한 일반적인 특성(관련 질환에 대한 병인적 상태, 환자분포, 유병률, 치료율 등의 역학적 현황 포함)을 간단히 기재한다.
- 대상 적응증의 원인, 진단기준에 대해 간단히 서술한다.
- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법 : 국내 기허가 품목 중 유사한 기전으로 작용하는 제제 및 동 적응증의 치료제 현황 등에 대해 간단히 기재한다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이 성분 또는 이 성분계열의 알려진 일반적인 부작용이나 특성에 대해 서술한다.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

다음의 사항을 간략히 기술한다.

- 국내 임상시험을 실시한 품목의 경우 승인된 임상시험개발계획에 관한 사항, 임상시험을 목록화하여 제시
- 사전검토를 받은 경우 사전검토요청사항과 이들 결과에 관한 사항

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

- 동 항목은 안전성유효성 심사항목은 아니나, 안전성유효성 심사의 판단에 도움이 되기 위해서 의약품으로서의 기본적 요건에 대한 사항을 기재한다.
- 주성분 및 첨가제(서방성기제 등 특이한 경우 또는 새로운 첨가제인 경우)의 원료규격을 기재하며, 새로운 첨가제 또는 주성분의 유연물질, 분해생성물에 대한 안전성평가 여부를 위하여 그 종류와 기준을 기재한다.
- 기준 및 시험방법 심사결과 및 DMF 대상여부 및 진행상황을 기재한다.

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분(원료)에 대한 명칭, 일반명(코드명), 기원, 정의, 화학구조 등을 기재한다.

2.1.2. 원료 규격

- 주성분 또는 첨가제에 대한 규격을 제시한다. 자사의 규격인 경우 별도로 작성한다.

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 원료약품 및 그분량

- 완제의약품(Drug product)의 원료약품 및 그분량을 기재한다.

2.2.2. 기준 및 시험방법

- 완제의약품(Drug product)의 시험항목과 시험기준을 간단히 기재한다.

(작성예시) (공정서에 있는 원료규격을 예시로 작성한다)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

- 사전검토 회신 : 순환계약품과-○○○호(2013.6.2.)

2.1. 원료의약품

2.1.1. 일반정보

- 주성분 명칭(일반명) : ○○○
- 구조식, 분자식 : $C_6H_{60}N_6O_7P_6H_2O$ (MW ○○○.○)

2.1.2. 규격

- 성상 황색의 결정 또는 결정성 가루, 약간 특이한 냄새, 맛은 쓰다.
- 함량 96.0~102%

- 확인시험 정성반응, 자외부 흡수스펙트럼, 적외부 흡수스펙트럼
- pH 4.0~5.0
- 순도시험 용해상태, 중금속(20ppm이하), 비소(2ppm이하), 총유연물질(1.0%이하)
- 수분
- 검조감량
- 강열잔분
- 염화물
- 저장법 차광 기밀용기

2.2. 완제의약품

2.2.1. 원료약품 및 그분량

- 완제의약품(Drug product)의 원료약품 및 그분량을 기재한다.

2.2.2. 기준 및 시험방법

- 함량 95.0~105.0%,
- 성상 황색~미황색을 띤 장용성 필름코팅정제
- 확인시험
- 봉해시험
- 용출시험 2액 pH 6.8; 30분에 80%이상

3. 안정성에 관한 자료

- 원료의약품 및 완제의약품의 안정성에 관한 검토는 품질심사에서 담당하고 있으므로 향후 “GRP-SOP-20123-13-의약품 기준 및 시험방법 검토서 작성지침”으로 이전될 예정이다.
- 원료의약품과 완제의약품으로 구분하여 적절한 표로 제시한다.
- 원료의약품의 안정성 시험자료는 DMF와 중복될 수 있으며, 안전성·유효성 검토 시 당해 의약품의 판단에 도움이 되는 경우가 있을 수 있으므로 회사가 제출한 경우는 기재토록 한다. 그러나 안전성유효성심사에 검토한 것이 원료의 DMF 안정성시험을 인정하는 것은 아니다.
- 시험종류, 시험조건, 용기형태, 재질, batch number 및 scale, 측정시기, 결과를 아래 예시된 표와 같이 기재한다. 필요시 제조장소, 제조년월일, 시험항목 등을 기재한다.
- 용기형태 및 재질은 보통 의약품이 직접 닿는 직접용기에 대하여 기재하고, 이차용기에 대해서는 개별시험자료에 기재한다.

- 용기형태는 보통 블리스터(blister), 스트립(strip) 포장, 앰플, 바이알, 프리필드시린지, 병 등으로 기재하고 용기의 재질이 여러 가지인 경우 모두 기재한다. 블리스터인 경우 사용된 필름재질을 기재하고 병인 경우에는 본체와 마개로 구분하여 기재하고 바이알의 경우에도 본체, 고무, 마개 등으로 구분하여 기재한다.

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태 / 재질	batch	batch scale	측정시기 (month)	결과
장기보존시험	25℃/60% RH				0, 3, 6, 9, 12	
가속시험	40℃/75% RH				0, 3, 6	
가속시험	1,200,000 lux				24hr	

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청품목의 저장방법에 대한 신청사항을 기재한다.
- 외국의 CPP, 의약품집 등 공인된 자료에 수재된 사항을 기재한다.

3.4. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료약품 및 그분량, 성질, 제조방법, 기준 및 시험방법 등을 검토하여 저장방법과 사용기한의 기재사항이 적절한지 검토하고, 그 항목들의 근거를 뒷받침하는 자료가 충분한 지를 기재한다.

(작성예시)

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태 / 재질	batch	batch scale	측정시기 (month)	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	Alu/Alu-	001	production	0, 3, 6, 9, 12	수분함량이 증가하는

		foil blister	002 003			양상이나, 기준 내 적합 12개월간 안정
가속시험	40℃/75% RH	Alu/Alu- foil blister	001 002 003	production	0, 3, 6	수분함량이 증가하는 양상이나, 기준 내 적합 가속조건하에서 6개 월간 안정
가속시험	1,200,000 lux	Alu/Alu 직접노출	004		24hr	

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
- 스위스 CPP : 3년, 30℃ 이상에서 보관하지 말 것. blisters; aluminium foil, upper side; PVC/PVDC foil (Storage condition, Shelf-life 기재)

3.4. 안정성에 대한 심사자의견

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월로 인정

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- 제출 자료의 적합성 여부를 판단하고 적합한 자료에 한해서만 아래 요약표를 작성한다.
- 본 항에 포함되어야 할 사항 : 각 독성시험의 GLP 수행 여부
- 서술식으로 작성하되, 1/2~1페이지 정도로 전체 독성시험자료를 요약한다.
- 독성이 관찰되지 않은 독성시험도 이를 기재(예 : 토끼를 이용한 피부자극시험에서 자극성이 없었다.)한다.
- 요약표는 아래와 같이 작성한다.

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
단회투여 독성시험	랫드	피하	단회		Yes	
	수컷 비글견	피하	단회		No	
반복투여 독성시험	랫드	피하	주 1회 (총 5 회)			
	랫드	피하	6개월			
	마우스	피하	3개월			
	수컷 비글견	피하	6개월			
	원숭이	피하	12개월			

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
유전독성 시험	복귀돌연 변이						
	염색체 이상						
	소핵						
생식·발생 독성시험	Seg I	랫드					
	Seg II	랫드					
	Seg II	토끼					
	Seg III	랫드					
면역독성 시험	항원성	기니픽					
		기니픽					
	기타면역 독성	-					
발암성시험		-					
의존성시험		-					
국소독성시험 (국소내성시험)		토끼	피하				
		토끼	근육				

4.2. 독성시험자료 개별 요약

각 독성시험결과의 작성 원칙은 다음의 내용이 포함되게 기술한다

- 시험명, 시험물질, 시험동물, 투여경로, 투여기간, 투여형태, 투여량, 실험내용, 결과 등
- 가능하면 비임상시험 전반에 걸쳐 농도, 용량 등의 단위를 통일하여 작성한다.

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 각 시험동물(설치류, 비설치류)에서의 개략적인 치사량(또는 최대내약량, 다른 독성 파라미터 가능) 및 공통적인 독성을 기술한다.
- 시험물질 관련 주요 임상증상, 체중변화, 육안적소견을 기재하며, 별도의 독성이 없는 경우는 기재하지 않는다.

(작성예시)

Wistar 랫드를 이용한 단회투여독성시험[시험번호 011149]에서 100 mg/kg, 200 mg/kg, 500 mg/kg 용량으로 경구 투여한 결과, 투여 후 3~5일 사이에 200mg/kg, 500mg/kg 투여군에서 암수 각 1마리가 사망하였다. 200mg/kg 투여후 시험동물은 운동성이 감소하였고 사망 직전 웅크림을 보였으며, 1마리는 설사 증상을 보였다. 사망동물의 경우 사후 관찰시 위점막 또는 장점막 전체가 붉어짐이 관찰되었으나, 시험종료 후 생존동물의 해부 검사에서는 뚜렷한 장기 변화가 관찰되지 않았다.

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 각 시험동물(설치류, 비설치류)에서의 무독성량(NOEL) (또는 최대내약량, 다른 독성 파라미터 가능)등을 기술하고, 시험물질 관련 주요 임상증상, 체중변화, 육안적소견을 기재하며, 별도의 독성이 없는 경우는 기재하지 않는다.
- 각 독성시험자료를 요약하기 보다는 모든 반복투여독성시험(설치류, 비설치류, 각 투여기간별)에서 공통되는 독성을 우선기재한다.
(예: 혈액학적검사 중 백혈구 감소가 랫드 200 mg/kg/day 용량 및 비글견에서 50 mg/kg/day 이상 용량에서 관찰되었다.)
- 회복군을 둔 경우에는 독성 회복경향 여부를 포함한다.
- 독성동태시험결과가 있는 경우 이를 포함한다.
- 용량 반응 상관관계 및 인체노출 시 안전역등에 대한 정보가 있는 경우 기술한다.

(작성예시)

비글견에서, 무른 변 및 구토의 발생 증가를 동반한 국소 위장관 자극의 징후와 적혈구 계 세포량의 경미한 (10%) 감소가 4주 및 39주 반복투여 연구의 500 mg/kg/day 용량, 그리고 13주 연구의 100 mg/kg/day 이상의 용량에서 관찰되었고 모두 투여 중단 시 회복됨. 13주 연구에서, 500 mg/kg/day 수컷 1마리는 현미경으로 관찰할 때 아주 적은 출혈에 해당하는 흑색 병소가 위 점막에 있었고, 39주 연구에서, 500 mg/kg/day 수컷 1마리는 장출혈의 돌발성 발현 후 제172일에 빈사 상태에서 안락사됨. 이 개의 임상적 및 사후 소견은 특발성 출혈성 위장염과 일치함. 39주 연구에서 NOEL은 100 mg/kg/day임.

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 복귀돌연변이시험, 염색체이상시험 및 소핵시험에 대한 양성/음성여부를 포함한다.
- 유전독성에 대한 영향을 기술한다.
- 용량-반응 상관관계 및 인체노출 시 안전역 등에 대한 정보가 있는 경우 기술한다.

(작성예시)

박테리아를 이용한 복귀 돌연변이 시험에서 돌연변이 유발 잠재력이 음성이었으며, 사람 말초 혈액 림프구 배양액에서 염색체 이상의 유발에 대해 음성이었고, in vivo 랫드 소핵 시험에서 음성이었음. 이와 같은 연구 자료에서 유전독성이 나타나지 않음을 확인함.

4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

- 모체 및 F1에서의 NOEL를 기재한다.
- 용량의존적으로 독성이 증가하거나, 다른 군에 비해 독성이 심각한 경우 이를 포함한다.
- 독성동태시험결과가 있는 경우 이를 포함한다.

- 수태능 및 초기배 발생시험, 배·태자 발생시험, 출생전후발생 및 모체기능시험 등을 포함한다.

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

4.2.4.2. 배·태자발생시험

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타

(작성예시)

4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- 수컷/암컷 랫드, 0, 4, 6, 8 mg/kg (0, 24, 36, 48 mg/m²), 경구(위관)투여.
- 수컷은 교배 전 4주, 교배 동안부터 사망까지 최소 5주 투여. 암컷은 교배 전 2주, 교배 동안 및 교배 후 7일째까지 매일 투여.
- OOO를 투여한 모든 치료 동물에서 전신 노출이 나타났음. 노출은 용량과 거의 비례하여 증가. OOO 혈장 농도는 치료 1일, 치료 36일(수컷) 또는 임신 7일(암컷)에 유사. 반복 투여 후에 OOO 혈장 농도 변화 없음. OOO의 혈장 농도는 암컷보다 수컷에서 두 배 이상.
- 8 mg/kg이 투여된 한마리 수컷은 체중 감소 및 전신적으로 나쁜 임상 상태로 인해 치료 19일째 부검 시행.
- 6 또는 8 mg/kg을 투여한 수컷에서 낮은 빈도로, 암컷에서 드물게, 묽은 배설, 구강 및 코와 주둥이 부분의 외피형성, 구강 및 코와 주둥이 부분의 붉어지는 임상 증후 발생.
- 대조군과 비교했을 때 6 또는 8 mg/kg을 투여한 수컷에서 용량 의존적으로 일시적인 전반적 평균 체중 감소(각각 0.72배 또는 0.55배) 관찰. 8 mg/kg을 투여한 암컷에서 짝짓기 전과 초기 임신 동안 체중 감소.
- 교미 이전 평가된 발정 주기, 교배능, 생식력, 교배율, 임신율, 생식 지표는 OOO에 의한 영향 없음.
- 착상 수와 생존 배아의 수는 8 mg/kg (각각 대조군의 0.88배 및 0.82배)에서 약간 적었는데, 이러한 효과는 주로 모체 체중 감소와 약간 적은 황체 수의 결과(대조군의 0.91배)였으며 특성 생식 독성이라기보다는 일반적인 독성 효과로 고려됨.
- NOAEL=8 mg/kg (AUC_{0-24h}는 OOO 일일용량 50 mg/day 투여시의 환자 노출의 1.3 배(수컷), 0.51배(암컷) 수준).

4.2.4.2. 배·태자발생시험

- 임신 랫드 16 mg/kg(96 mg/m²), 토끼 10 mg/kg(120 mg/m²), 경구(위관) 투여.
- 유의한 유해 효과나 기형을 나타내지 않았음.
- 랫드에서 유해한 효과가 나타나지 않은 것은, 임신 암컷 랫드에서 나타난 바와 같이 약물이 태반을 통과하지 않는 것으로 판단됨.
- 랫드 NOAEL=8 mg/kg, 토끼 NOAEL= 2.5mg/kg (AUC_{0-24h}는 50 mg/day 투여시 환자 노출의 2.2배(랫드), 0.30배(토끼) 수준).

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 이유 전 6 또는 8 mg/kg 투여받은 암컷에서, 출생 체중, 자손의 체중 감소 (8 mg/kg 에서 수컷과 암컷은 대조군의 0.91배).
- 기능 발달 지표, 성적 성숙, 학습 및 기억 평가를 포함한 행동 평가에 대한 영향 없음.
- 자손에서의 적지만 측정가능한 전신 약물 노출은 수유를 통한 것으로 예측됨 (OOO 경구 투여시 수유 랫드의 모유로 약물이 분비되는 것을 보여준 약동학 시험과 일치).
- F1의 교배능이나 자손의 생식능에는 영향이 없으며, 체중에 대한 영향은 상대적으로 적음.
- 최고 전신 노출 용량인 6 mg/kg에서 어미의 총 전신노출(AUC_{0-24h})은, 50 mg/day 일일용량을 투여한 환자 노출의 0.23배.

4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- 시험물질에 의한 발암여부를 성별, 투여용량 등에 따라 기재한다.
- 독성동태시험결과가 있는 경우 이를 포함한다.
- 용량 반응 상관관계에 대한 정보가 있는 경우 기술한다.

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- 품목의 특성에 따라 기타독성시험을 실시한 경우, 시험결과를 간략히 서술한다.
- 대사체, 유연물질 등에 대한 독성시험을 실시한 경우, 시험결과를 간략히 서술한다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 전반적으로 고찰하고, 주요 독성에 대해 기술한다.
- 다음을 고려하여 동물에서의 영향이 인체에서도 나타날지 여부와 관련하여 기술한다.
 - 중요한 관찰 사항 및 인체 안전성에 대한 유의성을 기술
 - 선정된 동물모델 및 시험에서 사용한 용량 및 투여기간에 대한 타당성 검토

- 연구에서의 미흡한 점을 기술
- 독성평가자의 견해가 시험책임자와 결론이 다른 경우 타당한 과학적 근거와 함께 의견을 제시
- 사용상의 주의사항에 반영해야 하는 부분은 시정사항을 여기에 기재한다.
 - “임부 및 수유부에 대한 투여”항에 생식발생독성에 관한 사항
 - “12.기타”항에 유전독성, 발암성에 관한 사항

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- 약리작용시험에 대한 전반적 개요를 작성한다.
- 제출자료에 대한 요건을 기재한다. 안전성약리시험의 경우 GLP에 따른 수행 여부를 기재한다.
- 서술식으로 작성하되, 1/2~1페이지 정도로 전체 약리시험자료를 요약한다.

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- 효력시험은 가능하면 관련 효능별, 시험항목별(*in vitro*, *in vivo*)로 구분하여 작성하되, 시험모델명, 동물종, 투여경로, 투여용량, 결과 등을 제시하여 작성한다. 필요시 요약표를 작성할 수 있다.
- 가능하면 비임상시험 전반에 걸쳐 농도, 용량 등의 단위를 통일하여 작성한다.

(작성예시)

○○의 효력시험을 *in vitro* 및 *in vivo*에서 실시하였다.

그 결과 Ellman's method로 측정한 ○○의 AChE의 억제효과에서 IC₅₀ 값은 37.8 μM 이었고 non-competitive manner로 억제하였다. 기억력 증진 효과에서는 rat를 이용하여 Scopolamine-induced amnesia 모델을 만들어 passive-avoidance test와 8-arm radial maze test를 실시하였으며 대조군으로는 tacrine(6.25 mg/kg)을 사용하였다. ○○의 투여경로는 복강, 경구로 하였다. passive-avoidance test의 복강 투여군 중 단회투여(6.25 mg/kg)군에서는 감퇴된 기억력을 거의 control group level까지 유의성 있게 회복하였다. 7일간 반복 투여군에서도 유의성 있게 기억력을 회복시켰다. 경구투여 시에는 단회투여군과 반복투여군 모두에서 기억력을 유의성 있게 회복시켰다. 8-arm radial maze test에서 복강, 경구 투여에서 모두 error수가 유의성 있게 감소되었다.

Rat를 이용한 항허혈 효과에 대한 passive-avoidance test에서 ○○을 7일간 1일 1회(6.25

mg/kg) 반복 투여한 군은 거의 정상 수준으로 latency time이 회복되었다. 항허혈 효과에 대한 조직병리학적 검사에서 뇌경색 부위가 유의성 있게 감소하였고, 해마부위의 신경세포 손상 정도도 대조군에 비해 현저히 감소되었다. Entorhinal cortex에 전기소작하여 만든 기억력 감퇴동물(Rat)에 대한 ○○의 효과에 대한 passive-avoidance test에서 ○○ 반복투여군에서 latency time이 거의 sham control level까지 회복되었고, 조직병리학적 검사에서 뇌세포의 손상이 현저히 감소되었다. PC12 cell을 사용한 ○○의 Amyloid Precursor Protein(APP) 대사에 미치는 영향에서 ○○의 농도의존적으로 β APPs의 분비량이 증가하였다. PEP enzyme source를 사용한 Prolyl Endopeptidase(PEP) 활성화에 대한 영향에서 0.4 μ g/mL농도로 ○○를 처리하였을 때 35% 이상을 억제하였다.

○○의 AChE억제와 기억력 증진작용, 항허혈, ECL모델에 대한 효과, APP 대사, PEP 활성화에 대한 작용을 검토하여 그 결과를 표 1에 나타내었다.

[표 1] ○○ 효력시험성적 요약

(1) AChE 억제효과와 기억력 증진작용					
시험 항목	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험성적
AChE 활성	Ellman's method	in vitro		50~300 μM	IC ₅₀ = 37.8 μM
기억력 증진	Passive avoidance test (Scopolamine 1 mg/kg, i.p.)	Rat, ♂ 복강	1회	6.25 mg/kg	control group level 까지 유의성 있게 회복
			7일(1일 1회)	6.25 mg/kg	유의성 있게 회복
		Rat, ♂ 경구	1회	20, 30, 40 mg/kg	유의성 있게 회복
			7일(1일 1회)	10, 20 mg/kg	유의성 있게 회복
	8-arm radial maze test (Scopolamine 1 mg/kg, i.p.)	Rat, ♂ 복강	1회	6.25 mg/kg	scopolamine 단독투여군 보다 유의성 있게 error수 감소
		Rat, ♂ 경구	1회	10, 20 mg/kg	1일부터 2일에서 유의성 있게 error수 감소
(2) 항허혈 효과					
시험 항목	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험성적
조직 병리학적 검색	MCA의 인위적인 폐쇄에 의한 허혈모델	Rat, ♂ 복강	7일(1일 1회)	6.25 mg/kg	▶ 뇌경색부위가 유의성 있게 감소(전두엽극에서 6mm부근) ▶ 신경세포의 손상이 대조군에 비해 현저하게 적음
학습 및 기억 검사	Passive avoidance test(허혈모델)	Rat, ♂ 복강	7일(1일 1회)	6.25 mg/kg	Latency time이 거의 정상적으로 회복
(3) Entorhinal cortex에 전기소작하여 만든 기억력 감퇴동물에 대한 JES9501의 효과					
시험 항목	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험성적
학습 및 기	Passive avoidance	Rat, ♂	7일(1일 1회)	6.25 mg/kg	Latency time이 거의

억검사	test(ECL rat)	복강			control group까지 회복
조직병리학적검색	ECL rat	Rat, ♂ 복강	7일(1일 1회)	6.25 mg/kg	대조군에 비해 뇌세포 손상이 현저히 감소
(4) APP(Amyloid Precursor Protein) 대사에 미치는 영향					
시험항목	시험계	동물종 투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험성적
APP 대사	PC12 cell	in vitro		1, 10, 100 μ M	APP의 분비량이 JES9501의 농도 의존적으로 증가
(5) PEP 활성화에 대한 영향					
시험항목	시험계	동물종 투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험성적
PEP 활성화	PEP Enzyme source	Rat brain (in vitro)		0.4 μ g/mL	35% 이상억제

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- 제출 자료의 적합성 여부를 판단하고 적합한 자료에 한해서만 아래 요약표를 작성한다. 필요시 횡으로 늘려서 가로로 작성한다.
- GLP 준수여부 등을 기재한다.
- 시험항목에는 기관계별, 세부항목 순으로 기재한다.

[표 2]

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg)/ 적용농도(mole)	시험결과	GLP 여부	study #
중추신경계	다차원관찰법 (Irwin시험)	마우스(ICR), ♂, 군당 5수	po & iv	20, 40, 80		yes	
호흡기계	동물시험	토끼(NZW) ♂ 군당3수	iv	0.5, 1, 2, 4			
순환기계	in vivo (Telemetry)						
	in vitro (HERG assay)						

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

- 전체 ADME시험에 대한 규모를 작성한다.

5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서 (CTD 4.2.2.1)

•

5.4.2. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- 동물종별, 단회 및 반복투여 시, 투여경로, 투여형태, 흡수율, 속도, 초회통과 효과, 용량비례성 등이 포함된 체내동태 평가 자료를 기재한다.

- 필요시 주요 약동학적 변수들에 대해 그림이나 표로 작성할 수 있다.
- 가능하면, 비임상 시험 전반에 걸쳐 농도, 용량 등의 단위를 통일하여 작성한다.

(작성예시)

- 랫드

단회투여 : suspension (3% CMC용액에 고주파 분쇄한 현탁액)

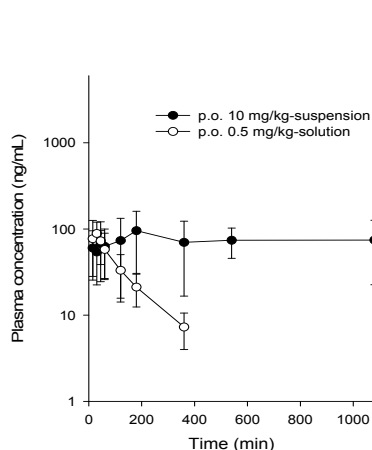


그림2. 단회투여시 혈장농도

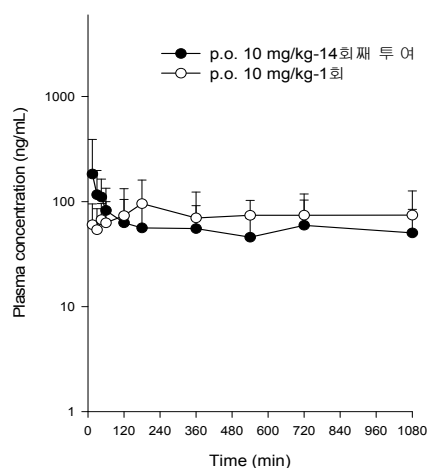


그림3. 반복투여시 혈장농도

- 비글견 : 생체이용률 88.52%, 전신클리어런스 58.14mg/min/kg

Parameters	I.V. 10 mg/kg	P.O.-solution 10 mg/kg	P.O.-single 100 mg (1정/개)	P.O.-multiple 1정, bid 7일
AUCt (ng · min/mL)	8,682.07±1,304.21	7,685.58±2,785.33	138,576.05±89,283.93	193,444.17±127,420.20
CLt (ml/min/kg)	58.14±8.87			
t _{1/2β} (min)	31.03±5.41	49.87±35.43		
MRT (min)	30.59±2.00	50.83±8.50		
V _{ss} (ml/kg)	1911.07±148.82			
Bioavailability(F,%)		88.52		

#Mean±S.D.(n=2~4), ○○ 장용정 100mg-tablet

5.4.3. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- 분포용적, 혈장단백결합(혈장단백의 종류와 비결합분율), 혈구세포 이행비율 등을 기재한다.
- 동물에 대한 단회 및 반복투여 시험이 수행된 경우, 기관 및 조직으로의 분포, 시간에 따른 변화, 축적에 대한 결과 등을 기재한다.
- 태반, 태아, 유즙으로의 이행 여부를 기재한다.

- 모체 또는 대사체에 대한 친화력이 높은 특정 조직이 있는 경우 독성시험에서 해당 장기 독성과의 연관성에 대해 기술한다.

(작성예시)

- 혈액-혈장농도비 (R_B) = 사람 1.2075 ± 0.008 , 랫드 1.3674 ± 0.043
- 혈장단백결합률 : 비결합형분율(f_p) = 사람 0.0419 ± 0.002 , 랫드 0.0761 ± 0.004
 결합정수(K_a) = 사람 $4.43 \times 10^4 M$, 랫드 $5.73 \times 10^4 M$
 랫드 혈장 친화력이 사람 혈장보다 큼
- 랫드 (IV, $0.05 \mu Ci/g$ rat) :
 30분에 위장관>신장>이하선>간>폐>비장>눈주위>비장>뼈>췌장>근육>척수>뇌>심장
 3시간에 위장관>신장>간>췌장>이하선>눈주위>근육>폐>비장>뼈>비장>척수>뇌>심장
 24시간에는 위장관과 간에 잔존, 나머지 장기에서는 거의 나타나지 않았음.
- 임신랫드 : 이 약물은 작은 양이 태자로 이행, 비임신랫드와 같이 장간순환이나 장관 내 분비로 인해 위장관에서의 잔존율이 높음.

5.4.4. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- 동물에서의 시험 약물 및 그 주요 대사체를 기재한다.
- 동물에서의 추정 대사경로, 대사율 및 속도, 주된 효소 및 필요한 경우 그 분자형태 (molecular type)를 기재한다.
 - 다이어그램 형태로 구조식과 함께 대사경로, 관여 효소를 그림으로 표시
 - Phase I(P450) 및 Phase II(포합체형성)를 구분하여 기재
- 대사효소에 대한 약물의 효과(억제 또는 유도)여부를 기재한다.
 - 병용 투여가 예상되는 약물과의 상호작용 고려

(작성예시)

- 랫드에 X $10mg/kg$ 을 정맥 투여하면 간에서 CYP3A4에 의하여 투여량의 30%가 M7로 변화되며 주로 담즙으로 배설됨. 나머지 모체약물 및 M4, M7은 각각 Glucuronyl 포합체를 형성하여 투여량의 각각 20%, 13%, 23%가 투여 후 검출됨
- 대사경로 scheme 제시

5.4.5. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- 동물에서 시험약물과 그 주요 대사체의 배설경로, 배설량 및 배설률, 필요한 경우, 배설에 영향을 주는 인자를 기재한다.
- 담즙 또는 유즙 배설 및 장간순환 여부를 기재한다.

(작성예시)

10mg/kg [^{12}C] X를 수컷 및 암컷 랫드에 단회 경구 투여 하였을 때 방사능 용량의 대부분인 90%는 24시간 이내 분변에서 회수되었으며, 나머지 7%는 뇨에서 회수되었다. 별도의 담즙배설 시험에서 수집기간 24시간 동안 담즙에서 방사능 용량의 49%가 회수되었다. 10mg/kg 장간순환 여부를 관찰하기 위하여 [^{12}C] X를 랫드에 투여한 후 채취한 담즙을 십이지장 내 재주입하였을 때 담즙에서 방사능 용량의 약 34%가 회수되었다.

항목	랫드 (PO) - 3%CMC현탁액	
	Single (10mg/kg)	반복(10mg/kg, bid, 7일)
AUC ₍₀₋₁₀₈₀₎ (ng · min/mL)	80154.55±9024.19	63020.85±42564.50
Xbile ₍₀₋₁₀₈₀₎ (ug/kg)	1018.1±129.9	572.6±300.5
Xurine ₍₀₋₁₀₈₀₎ (ug/kg)	1257.0±264.3	854.6±641.7

항목	랫드 (PO, 10mg/kg)	
	paste제제	glycerol제제
AUC ₍₀₋₁₄₄₀₎ (ng · min/mL)	74,963.46±38,931.70	88,754.59±25,429.88
Xurine ₍₀₋₁₄₄₀₎ (μg/kg)	210.0±203.3	350.5±132.86 ^{a)}
Xbine ₍₀₋₁₄₄₀₎ (μg/kg)	985.4±517.1	1122.8±146.2 ^{a)}
Absorption fraction	0.909±0.0803	0.959±0.0344

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 약리시험결과에 대한 종합적 검토 의견을 작성한다. 효력시험, 일반약리시험 또는 안전성 약리시험, ADME에 대한 순으로 기재한다.
- 효력시험
 - in vitro 및 in vivo 시험에서 입증된 치료 효과에 대해 기술
 - 주요 약리 작용 기술
- 일반약리시험 또는 안전성약리시험
 - Core Battery 내 각 시험계별로 주요 안전성 이슈에 대해 기술
 - 추가 안전성 시험 자료가 제출된 경우 기술
- ADME
 - 약물의 투여에서 배설까지의 일련의 과정에 대하여 서술

(작성예시)

• X는 ABC 수용체와 결합체를 형성하여 XYZ의 하위 신호 전달 체계를 억제하였다. 이러한 결과는 in vivo에서 제시된 항OOO효과를 뒷받침하며, X성분의 약리기전을 제시하였다. 안정성 약리시험에서 관찰된 소견에서는 사람에 대한 잠재적인 영향은 미미할 것으로

판단된다. 비임상 시험에서 X의 약동학적프로파일은 적절하게 규명되었으며, 주로 분변을 통해 대사되었고, 주대사체의 약리학적 효과는 관찰되지 않았다.

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험결과보고서의 GCP 준수여부에 대하여 기재한다.
- 임상제도과에서 GCP 수행결과를 회신한 경우 당해 공문번호와 그 결과를 기재한다.
- 제출한 임상시험자료의 요건에 관한 사항으로서, 외국 임상자료인 경우 SCI 등재 문헌, 허가 당시 제출자료 증명인지 여부를 기재한다.
(예시) 호주의 허가 당시 제출자료 증명서

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상프로그램 전체를 파악할 수 있도록 전체 임상시험에 대한 현황을 간략히 기재한다.
 - 일반적으로 임상시험자료의 전체 건수, 단계별 건수 등을 기재한다. 적합한 자료를 중심으로 아래와 같이 요약한다.
- 요약표의 작성은 임상단계별로 작성할 수 있으며, 임상시험 디자인별(용량별, 위약 또는 활성약 대조시험, 공개시험, 이중맹검 등)로 작성할 수 있다. 심사자에 따라 임상시험번호/저널명 또는 시험제목을 기재한다. 시험번호/저널명 등을 기재할 경우 부록의 시험별 자료(Individual study review)의 검색이 쉽도록 부록의 시험목차에 그 시험번호/저널명을 기재한다.
- 안전성유효성을 뒷받침하는 결정적 핵심 임상시험(pivotal 또는 core study)을 구분해서 작성한다.

(작성예시)

6. 임상시험성적에 관한 자료

- - 임상시험성적자료 : 총 34건, 1상 24건, 2상 6건, 3상 4건
 - 1상시험으로 단회투여, 반복투여
 - 간장애, 신장애, 연령의 영향을 평가
 - 약물상호작용시험 2건
 - 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 OOO study, OOO study이고 기타 임상시험은 OOO 시험, OOO시험임.

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 당해 시험방법과 결과에 대하여 간단히 요약 기재하며, 필요시 요약표(예시 참조)로 작성할 수 있다.
- 각 시험의 결과를 해당 항목에 간략히 작성하고 이를 요약한 표 및 그래프 등을 첨부한다.
- 생물약제학시험에는 다음의 사항이 포함된다.
 - 생체이용률시험(BA), 비교생체이용률시험(BE), 식이영향평가 등
 - 제제의 개발과정에서 제제처방이나 제조방법이 변경되는 경우, 변경 전후 의약품을 비교하는 약동학(PK) 시험이나 비교용출시험
 - (식이영향평가) BA 및 BE 판정에 대한 음식물의 영향(음식물의 종류 또는 음식물의 섭취시간에 의한 영향)에 대한 시험
 - 다른 함량의 제제에 대한 생물학적동등성판정을 포함한 비교생체이용률
 - 유효성을 검증한 임상시험에 이용한 제제와 시판용 제제와의 비교생체이용률

(작성예시)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기 간	평가항목	결과
생물약제학 시험								
1상		food-effect in A정 20mg	공개, 무작위배정 2-period 교차시험	건강한 남성 16명	공복 또는 고지방식이 후 A정 20mg 투여	단회	<약동학> 혈장 및 뇨에서의 A의 대사체농도 <안전성> 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	• PK 파라미터 요약 • 이상반응: 발진(1건), 설사(1건), 콜레스티라민 투여 기간 중 소화불량(2건)
1상		주성분 원료규격에 따른 생체이용률 비교 (미분쇄원료 제 vs 분쇄원료로 제조한 정제)	공개, 무작위, 단회 투여, 3X3 교차시험	건강한 남성 27명	• treatment A: 14 mg 1정 (unmilled) • treatment B: 14 mg 1정 (milled) • treatment C: 7 mg 2정 (unmilled) • 휴약기: 21일	단회	<약동학> C_{max} , T_{max} , $AUC_{0-120hr}$, AUC , $T_{1/2Z}$ <안전성> 이상반응, 임상실험실적 검사, 활력징후, ECG	• PK 파라미터 • 원료의 milling과 관계없이 14mg 두 정제가 생물학적으로 동등 • 14mg 1정과 7mg 2정은 생물학적으로 동등

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 각 시험의 결과를 해당 항목에 간략히 작성하고 이를 요약한 표 및 그래프 등을 첨부한다.
 - 투과성시험(예: 장관흡수, 혈액뇌관문 통과), 단백질결합, 간대사
 - 대사에 의한 약물-약물 상호작용에 대한 시험

- 건강한 사람과 환자에서 PK/PD 관계에 대한 시험
- 완제의약품의 PK 및 PD
- PK와 PK/PD 관계에 영향을 미치는 내적, 외적 요인의 영향에 대한 시험

• 요약표 작성(예시)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과										
임상약리시험																		
1상		A의 대사체인 B의 정맥 투여시의 안전성 및 예비 약동학과 초기 뇨 대사체 생성에 관한 연구	공개, 단일군	건강한 남성 6명	B를 10mg, 2hr IV inf.	단회	<약동학> A의 혈중농도 뇨 중 B 대사체 분석 <안전성> 이상반응, 실험실적 검사 콜레스티라민 투여시 혈중농도	· B를 IV 투여시 A의 경구투여와 유사한 PK 양상을 보임										
1상		건강한 남성 자원자에서 A와 B의 약물 상호작용에 관한 제1상, 단회투여, 공개-지표, 무작위, 2-way 교차시험	공개, 무작위배정 2-way 교차시험	건강한 남성 21명	· A의 단독투여 (70mg QD D8) 또는 B와의 병용투여 (600mg QD, D1~D22) · 휴약기: 21일	단독: 8일 병용: 22일	<약동학> C_{max} , t_{max} , AUC_{0-360h} , $AUC_{0-\infty}$, CL/F, $t_{1/2}$ <안전성> 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	· PK 파라미터 · 투여기간 중 12건의 경증의 이상반응이 보고됨										
1상		경증 및 중등도의 간장애를 가진 남성과 정상 간기능 자원자를 비교한 약동학 및 내약성에 관한 공개-지표 시험	공개, 3군 병행시험	(1군) 경증 간장애 환자 9명 (2군) 중등도 간장애 환자 8명 (3군) 건강한 자원자 8명	· 공복시 A 14mg 단회 경구 투여	단회	<약동학> 1st: C_{max} , AUC_{last} , $C_{max,u}$, AUC_u 2nd: $t_{1/2eff}$, $R_{ac,pred}$ <안전성> 이상반응, 임상실험 실적 검사, 활력징후, ECG	· PK 파라미터 · 경증 간부전환자에서 두통(4명), ALT 증가(1명), 구갈(1명), 인두염(1명), 척수신경근염(1명), 중등도 간부전환자에서 비인두염(1명), 두통(2명), 건강한 피험자에서 두통(2명) 관찰										
1상		건강한 성인에서 A의 단계적 용량 증가를 통한 선형성 평가 연구	공개, 단일군	건강한 성인 40명	· A를 1, 2, 4, 8mg 단회 경구 투여	단회	<약동학> 1st: C_{max} , AUC_{last} 2nd: $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, $t_{1/2\gamma}$, CL, V_{ss} <안전성> 이상반응, 임상실험 실적검사, 활력징후	· PK 파라미터 <table><tr><td>용량 (mg)</td><td>1</td><td>2</td><td>4</td><td>8</td></tr><tr><td>AUC*</td><td>326</td><td>668</td><td>1297</td><td>2634</td></tr></table> * 단위: ng·h/mL · A의 약물 노출도에 선형성이 입증됨 (예. AUC)와 용량 사이에 선형성이 입증됨	용량 (mg)	1	2	4	8	AUC*	326	668	1297	2634
용량 (mg)	1	2	4	8														
AUC*	326	668	1297	2634														

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

- 약동학적 파라미터와 함께, 단회투여시 PK, 반복투여시 축적성여부, 용량비례성(약동학적 선형성)을 기재한다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 연령(소아, 노인)
- 성별(남성, 여성)
- 인종
- 유전적 다형성 (예, CYP2D6, CYP2C19 등)
- 신장장애 환자
- 간장애 환자

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 약물-약물상호작용(DDI)
- 식이(자몽주스 등)
- 흡연
- 음주

6.4.4. 집단 약동학시험

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 건강한 사람과 환자에서의 PD 및 PK/PD
- QT 시험
- 운전 능력 평가
- 생체표지자 시험

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 신청 적응증에 대한 안전성유효성을 평가한 2상 및 3상 시험 일람표와 함께 전반적 개요를 작성한다.

임상시험의 배치순서는 핵심임상시험(pivotal, core clinical trial), 비핵심시험, 기타 임상시험, 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서, 시판후 조사 결과이다.

- 검토지침은 “의약품 안전성·유효성 심사자료 평가시 일반적 고려사항”을 참조한다.
- 신청 적응증이 2개 이상인 경우 구분하여 기재한다.
- 용량-반응, 상대적 유효성, 장기간 유효성, 특수 환자집단의 유효성이 포함될 수 있다.
- 무작위배정, 눈가림, 대조약의 선택, 환자군 선택, 교차시험 또는 무작위 철회계획 등의 디자인특성, run-in 기간을 두는 것, 다른 보강 방법, 시험평가변수, 시험기간, 사전에 계획한 분석방법 등 시험디자인의 중요한 특징을 기재한다.

(작성예시)

- 안전성유효성 임상시험 일람표

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
2상		PD 위약대조 이중맹검	만성요통환 자 51명 *급성악화(35 명)	S정 ²⁾ 240mg/일(BID) 19명 위약 16명 아세틸시스테인	4주	보조약제: 트라마돌만 허용(rescue medication)	약력학 *platelet aggregation	S의 240mg/일, 4주 투여 시 혈 소판응집영향 없음. 출혈시간 을 연장시키지 않음.
§ Efficacy : 통증완화								
3상		위약대조 이중맹검 무작위 평행군	18~75세 만성요통환 자에서의 급 성악화 210명	S정 ²⁾ 120mg/일(BID) 70명 240mg/일(BID) 70명 위약 70명	4주	보조약제: 트라마돌만 허용(rescue medication)	*Pain-free 환자수 *트라마돌 치료환자수 *Arhus Pain Index	위약에 비해 통 증을 경감시켜줌
§ Efficacy : 골관절염								
2상		위약대조 이중맹검	남자>18세 여자>50세 hip or knee 골관절염 환자 78명	S정 ¹⁾ 240mg/일(BID) 39명 위약 39명	2주	병용금지: 다른진통제, NSAIDs, systemic corticosteroid	WOMAC VAS 등	

¹⁾1정중 ○○○ extract 340 mg (총△△으로서 30mg, 8%)

²⁾1정중 ○○○ (8-14:1) 393.24 mg (총△△으로서 30 mg, 7.5%)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 허가신청된 적응증에 대한 대조임상시험은 이 섹션에 기재한다.
- 대조임상시험은 대조군 유형에 따라 나뉜다.
 - 위약대조군(활성대조약이나 다른 용량 등 위약 이외의 대조를 동시에 비교할 수 있다.)

- 치료하지 않은 대조군
- 용량-반응 대조 (위약 없음)
- 활성대조약 (위약 없음)
- 유효성을 검토한 모든 시험에서 환자의 인구통계학적인 특성과 기초적인 특성을 설명한다.
- 시험결과 비교는 일차평가변수를 중심으로 기재한다. 그러나 유효성시험마다 일차평가 변수가 다른 변수 또는 시점에 차이가 있을 경우에는 전체 시험을 통해 얻은 중요한 데이터를 비교하는 것이 유용하다.
- 소아에 대한 적응증이 있는 경우 소아에서의 유효성에 대해 반드시 기재해야 한다.
- 본 항에서는 개개의 임상시험결과보고서 및 다른 관련보고서(예: 일부지역에서 통상적으로 제출되고 있는 안전성에 관한 통합해석)의 결과를 정리해 대상이 되는 환자집단에서 신청의약품의 안전성에 관한 데이터를 요약하여 기술한다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 개개의 시험 결과를 비교분석하거나 복수시험의 데이터를 합친 분석방법이 있다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 이미 약물이 시판되고 있다면, 신청자가 얻을 수 있는 모든 시판 후 자료(주기적인 안전성 갱신보고서를 포함하여)를 요약한다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 의약품의 유효성의 특징을 나타내는 모든 데이터를 요약한다. 이 요약에는 최종적인 결론의 증명에 관계없이 모든 데이터의 해석 결과를 포함시키며, 관련된 시험이 서로 어느 정도 결론을 확립하는데 유용한가를 고찰해야 한다.
- 유효성에 관한 데이터 간에 중대한 모순이 있으면 이를 기재하며 추가 검토를 필요로 하는 것을 분명하게 한다.
- 용법·용량의 내용을 증명하는 임상약리시험 자료와 상호대조해야 한다. 권장 용량 및 투여 간격, 개개의 환자에 있어서의 용량 조절, 특별한 환자 집단에 대한 용량 변경의 필요성(소아, 고령자, 간기능 및 신기능 장애가 있는 환자 등), 용량-반응 또는 농도-반응 관계(PK/PD) 등이 포함된다.

- 약물의 유효성을 평가하기 위한 시험결과에는 결론이 명확하지 않거나 부정적 결과를 가진 시험도 포함하여 요약하고 비교한다. 결과변수, 대조군, 시험기간, 통계방법, 환자집단, 투여량과 같은 시험계획의 차이가 있으면 이를 모두 명시한다.
- 특정 집단에서의 유효성에 관한 개개의 시험결과 또는 전체 자료의 분석을 통한 개괄적인 평가를 한다. 부분집단으로 비교하는 목적은 대상이 되는 모든 부분집단 특히 우려할 만한 이유가 있는 부분집단에서 주장하는 치료 효과가 일관되게 얻어지는지를 보기 위함이다.
- 특별히 관심이 가는 요인은 일반적으로 우려되는 요인(예 : 노인)이나 해당약품의 약리작용과 관련이 있거나 또는 약물개발 초기단계에 발생한 특별한 문제로부터 나타날 수 있다.
- 해당용법용량(권장 초기용량과 최대용량, 용량적정방법, 개인별 용법)을 결정하기 위해 사용된 개개의 시험결과를 총괄적으로 분석해 얻은 결과를 요약한다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 검토지침은 “의약품 안전성·유효성 심사자료 평가시 일반적 고려사항”을 참조한다.
- 안전성 자료의 기재는 다음 세가지를 고려한다.(ICH E3)
 - 노출정도(용량, 기간, 환자수, 환자유형)를 고려하여 안전성자료를 평가한다.
 - 비교적 흔하게 발생하는 이상반응과 임상실험실적 검사치 변화를 확인, 분류하여 그것들의 발현에 관해 요약한다.
 - 중대한 이상반응(ICH E2A 참조)과 기타 의미있는 이상반응(ICH E3)을 확인하고, 이런 증상 발현에 대해 요약한다. 특히 장기간 사용하는 의약품에 대해 시간에 따른 발현빈도를 검토한다.

임상적 안전성 자료를 통해 얻어진 신청의약품의 안전성결과는 표와 그림으로 자세하고 명확하며 객관적인 방법으로 설명한다.
- 특정집단 및 상태에서의 안전성을 평가한다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 국내에서 별도로 가교시험(약동학, 약동약력학, 3상시험 등)을 수행한 경우 여기에 시험방법과 결과를 요약한다.

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 아래 표와 같이 작성한다.

	Less	More likely	Comments										
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	- 검토의견 및 근거자료목록을 명기 - 신청한 치료용량 범위 내에서 투여용량과 혈중농도의 선형성 여부(용량-농도 상관관계가 성립되는지 여부)를 기술한다. - 예시 : 단회투여 (10~320mg) 및 반복투여(2.5~40mg) 결과 선형적인 약물동태를 나타냄. (근거 : study No. 22577, 22588) <table><tr><td>용량 (mg)</td><td>1</td><td>2</td><td>4</td><td>8</td></tr><tr><td>AUC*</td><td>326</td><td>668</td><td>1297</td><td>2634</td></tr></table> * 단위: ng·h/mL	용량 (mg)	1	2	4	8	AUC*	326	668	1297	2634
용량 (mg)	1	2	4	8									
AUC*	326	668	1297	2634									
Pharmacodynamic	Flat	Steep	- 용량 증가에 따른 임상적 효과의 변화율 또는 권장되는 용법용량 범위 내에서 유효성과 안전성에 대한 약리학 곡선(혈중약물농도-치료효과 곡선, 용량-반응 곡선)이 완만한지 여부를 평가한다. - 완만한지 급격한지는 확일적으로 정하기 어려우므로 질병의 특성 및 치료용량 범위 등을 함께 고려하여 판단한다. - 예시 : 2.5~80mg까지 용량증가에 따라 혈압강하효과가 완만하게 강하하는 경향을 나타냄 (SE866/09). 혈압강하효과는 2.5~20mg에서 더 많이 강하하였고, 20mg 이후에는 완만한 강하효과를 나타내었음. (근거 : study No. 22587, 22569)										
Therapeutic range	Wide	Narrow	- 임상적 효과가 나타난 용량 범위와 용량에 따른 이상반응 양상을 고려하여 치료역을 판단한다. - 예시 : 10, 20, 40mg이 사용가능한 용량이며, 고령환자, 경증 또는 중등도 신장질환자, 간장질환자에서도 용량조절이 필요하지 않음. (근거 : study No. 22587, 22569, 22859)										
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	- 약물대사는 신장배설분획과 대사분획의 비중을 우선적으로 검토한다. 대사분획이 클수록 민족적 감수성이 높을 가능성이 있다. - 대사경로가 하나인지 광범위한지 기술하고, 해당 대사효소가 유전적 다형성을 나타내는지 검토한다. - 예시 : 체내에서 빠르게 estsr hvdrolysis 반응이 일										

	Less	More likely	Comments
			어나 올메사탄으로 바뀜 (active metabolite). 다른 어떤 대사체도 혈장, 혈액, 뇨 또는 변에서 발견되지 않았음. 대사체는 뇨나 변으로 그대로 배설됨. (근거 : study No. 22456, 22589, 22356)
Bioavailability	high	Low	· 생체이용률을 기재한다. · 생체이용률이 높은 경우 약물 흡수효과에 덜 민감하고, 생체이용률이 낮은 경우 약동학 지표의 개인차가 클 수 있다. · 예시 : 94.5%의 높은 생체이용률을 가지며 음식에 의하여 영향을 받지 않음. (근거 : study No. 22587, 22569)
Protein binding	Low	High	· 혈장 단백 결합률을 기재한다. 분포용적을 함께 고려하여 혈장 단백질결합의 포화 가능성을 검토한다. · 예시 : 95%의 혈청 알부민과 결합. (근거 : study No. 22587, 22569)
Drug interaction	Little	High	· 약물상호작용 가능성을 기재한다. 주 대사경로가 하나인 경우 특히 유의하여 평가한다. · 예시 : 디곡신, 와파린과 병용시 약물상호작용이 나타나지 않았음. 또한 ooo의 생체이용률은 제산제와 병용시 크게 변화하지 않았음. cytochrome P450에 의해 대사되거나, 이에 영향을 주지 않음. (근거 : study No. 22587, 22569)
Mode of action	Non-systemic	Systemic	· 작용기전이 비전신적인 경우, 흡수에 대한 인종간 차이를 고려하지 않을 수 있다. · 예시 : 전신작용을 나타냄.
Inappropriate use	Little potential	High	· 약물 오용 가능성을 평가한다(특히, 진통제, 진정제). · 예시 : 전문 의약품으로 의사의 감독하에 사용됨.
Multiple co-medication	Little	High	· 다른 약물과 병용 투여될 가능성이 높은지 기술하고 · 특히, 병용 가능성이 높을 것으로 예상되는 약물과의 상호작용을 검토한다. · 예시 : 다른 NSIADs와 마찬가지로 여러 약물과 병

	Less	More likely	Comments
			용투여가 예상되나 주로 위장관 보호약물 등 은 안전성 측면에서 문제가 없음.

6.6.3. 가교자료평가

- 외국 모시험(mother study)과 국내 가교임상시험과의 비교분석한 결과를 요약하여 기재한다.
- 한국인이 포함된 다국가 임상시험결과를 바탕으로 하는 경우도 전체 임상시험결과, sub group (한국인 vs 비한국인, 한국인 vs 아시아인 등)별로 구분하여 비교분석한다.
- 비교항목은 적절히 추가한다.

구분	한국인 대상 가교시험	외국시험 Protocol No :
대상환자		
대상약물		
투여방법 및 기간		
유효성 평가결과		
안전성 평가결과		

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 약물의 감수성 평가: 각 항목을 분석한 후 전체적인 민족적 감수성을 종합적으로 평가한다.
- 임상적 결과변수를 이용하여 특정한 외국 임상자료의 새로운 국가로의 적용여부를 평가하기 위한 시험(ICH E5)인 가교시험의 결과를 요약한다. 유효성 자료를 새로운 지역에 적용할 만한 정보뿐만 아니라 지역간 시험대상자의 유효성의 유사성에 대해 요약한다. 이러한 자료를 설명하기 위해 독립적인 항을 만들 수 있다.
- 가교자료의 종류가 약물의 특성에 맞게 설정되었는지 평가하고, 그 결과를 기술한다.
 - 한국인이 포함된 다국가 임상시험자료를 바탕으로 민족적 영향을 평가하고자 하는 경우, 한국인 대 전체시험대상자간에 유효성, 안전성에 차이가 없는지 비교하고, 한국인 대 비한국인, 한국인 대 아시아인 등 민족적 영향 평가에 참고가 될 수 있는 분석 결과에 대하여도 기술한다.
 - 국내에서 가교시험을 실시한 경우, 단일 임상시험으로서의 유의성을 먼저 평가하고 주요 결과변수들을 외국 임상자료와 비교하여 평가한다. 비교하고자 하는 외국임상자료와 시

협조건의 유사성을 규명하기 위해 시험디자인 및 시험환자군의 인구학적 비교가 선행되어야 한다.

- 상기 내용을 바탕으로 가교자료 평가의 결론을 도출한다.
 - 용법용량 변경 없이 외국임상자료의 국내 적용이 가능하다.
 - 용법용량 변경 없이 외국임상자료의 국내 적용이 가능하나, 시판 후 추가적인 자료의 수집이 권고된다.
 - 외국임상자료의 국내 적용이 가능하나 용법용량의 변경이 필요하다.
 - 현재까지의 가교자료로는 외국임상자료의 국내적용이 어려우므로 추가 임상시험이 필요하다.

(작성예시)

- 한국인과 서양인간의 경증, 또는 중등증 본태성 고혈압 환자를 대상으로 ○○○○ 20mg과 ○○○○ 50mg을 투여한 결과, ○○○ 투여군의 확장기 혈압강하 효과가 ○○○○에 비해 비열등한 것으로 나타났으며, 내약성도 우수하였다. 이러한 결과는 한국인과 외국인간의 유효성 평가결과 비교 시 한국인에서 효과가 더 우수한 것으로 나타났으며, 안전성평가결과를 비교 시 이상반응 발현율 및 내약성 측면에서 유사하게 나타난 바, 외국의 허가사항을 한국인에서 용량조정 없이 적용가능하다고 사료됨.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 검토의견은 아래와 같이 구분하여 작성한다. 각각에 대한 검토지침은 “의약품 안전성·유효성 심사자료 평가시 일반적 고려사항”을 참조한다.
신청품목의 임상시험성적에 관한 자료에 대해 전반적으로 고찰하고, 주요사항에 대해 기술한다.
- 신청 효능효과 및 용법용량의 타당성에 대해 기술한다. 외국자료의 경우 가교 평가한 결과를 반영하는 경우도 함께 기술한다.
- 임상에 근거하여 효능효과, 용법용량에 대한 시정사항이 있는 경우 다음과 같이 비교표를 작성한다. 신청사항에 대한 전반적인 시정은 ‘9. 기타’ 항에 기술한다.

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과			
용법용량			

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 외국의 사용현황을 아래 예시와 같이 기재한다.

(예시)

- 영국 CPP (1999.7.15. 허가), 미국허가 (2004.11.10.)
- 영국의약품집 (2004), ROTE LISTE (2004)

구분	신청품목	영국CPP	영국의약품집 (2004)	ROTE LISTE (2004)	미국 (2004.11.10)
제품명					
회사명					
허가일자					
분류	전문/회귀/일반				
주성분 및 그 분량					
효능·효과					
용법·용량					
사용상의 주의사항					

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

구분	기허가품목 1	기허가품목 2	신청품목
제품명			
효능효과			
용법용량			
사용상의 주의사항			

9. 기타

- 허가사항을 시정하고자 하는 경우 “의약품 허가사항 작성지침”을 참고하여 작성한다. 특히 사용상의 주의사항은 국어기본법에 따라 작성되었는지, 오탈자는 없는지 면밀히 검토하여 시정하여야 한다. 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항은 허가 후 민원인뿐만 아니라, 의료전문가, 환자, 소비자에게도 제공되기 때문이다. 영문약어를 사용하는 경우 한글과 병기하여야 한다.

- 신규품목 허가 신청 시 시정사항 및 그 근거를 아래표와 같이 작성한다.

구분	신청사항	시정사항	시정근거
제품명			
효능효과			
용법용량			
사용상의 주의사항			

- 변경허가 신청 시 시정사항을 아래표와 같이 작성한다.

구분	기허가사항	신청사항	시정사항
제품명			
효능효과			
용법용량			
사용상의 주의사항			

10. 부록

부록 1. 참고자료 목록

- 당해 품목 심사를 위하여 민원인이 제출한 자료 외에 심사자가 별도로 수집한 자료를 목록화하여 기재하고, 관련 자료의 파일을 본 검토서 뒤에 첨부하여 보관하여야 한다. (현재 의약품안전관리시스템에 검토서 업로드가 가능하므로, 참고자료는 종이문서로 기록보관하고, 전자화가 가능한 이후부터는 시스템에 별도로 업로드한다.)

(예시)

1. 미국 최신 허가현황
2. 국내 및 미국의 안전성정보 (FDA Safety Report)
3. 심사에 활용한 문헌 또는 심사가이드라인, 진료지침

부록 2. 제출자료 목록

- 민원인이 제출한 안전성유효성심사자료를 목록화하여 기재한다.
- 하기 자료번호는 허가심사규정에 의한 것으로, 제출되지 않은 자료번호는 삭제하지 않고

‘해당없음’으로 기재하며, 임의로 번호를 바꾸지 않는다.

- 신약으로 신청된 경우 제출자료 목록의 일련번호를 CTD의 번호로 작성하여야 한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

- 4.가.1 4-Week subchronic toxicity study of ○○○ by oral administration to Sprague-Dawley rats. (Study No. 12617/99)
(○○○의 SD랫드를 이용한 4주간 경구 반복투여독성시험)

4.가.2.

4.가.3.

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

- 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
- 2) 흡수
- 3) 분포
- 4) 대사
- 5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

6.가.1)1.

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료 (해당없음)

부록 3. 개개 시험별 요약자료 (선택사항)

- 개개 시험별 요약은 심사자가 필요한 경우에만 사용할 수 있다.
- 민원인이 개개 시험별 요약자료를 제출한 경우 해당 자료의 위치만을 기재하여 상호참조할 수 있게 한다.
- 민원인의 자료를 그대로 복사하여 붙이는 경우 출처와 자료의 위치를 기재하여야 한다.
- 개별 시험 요약서 양식 및 작성지침은 별도의 'GRP-SOP-2014-12 개개의 안전성유효성 작성지침'을 참고한다.

SOP number: GRP-SOP-2014-12

Version : 1.0

Date : 2014.01.

개개의 안전성·유효성 결과 요약표 작성지침

Guideline on Review of Individual Study Reports for Drug Products

2014. 01.



식품의약품안전처
MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2014	GRP-SOP-2014-12	1.0	개개의 안전성·유효성 결과 요약표 작성지침 제정	조일영

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	순환계약품과	보건연구사	조일영	
책임감수자	순환계약품과	보건연구관	강주혜	
확인자	순환계약품과	과장	손수정	

<개요>

목적

이 지침은 의약품 품목허가(변경허가를 포함)신청 시 안전성·유효성 심사의 일환으로서 개개 시험별 요약표를 작성하는데 적정을 기하게 하기 위함이다. 동 지침은 GRP-SOP-2014-11 의약품 안전성·유효성 검토서 작성지침과 함께 사용되어야 한다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 시까지

연락처

이 지침서에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 순환계약품과(전화: 043-719-3014, 이메일 : iycho10@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목차>

1. 시험종류 별 요약서 양식 및 작성지침
2. 시험종류 별 요약서 목록

<본문>

1. 시험종류 별 요약서 양식 및 작성지침

- 시험종류 별로 아래의 요약서에 따라 작성한다.
- 종류별 시험건수가 많은 경우 일련번호를 부여한다.

2. 시험종류 별 요약서 목록

- 1) 안정성시험
- 2) 단회독성시험
- 3) 반복투여독성시험
- 4) 유전독성시험
- 5) 생식발생독성시험 - 수태능 및 초기배 발생시험
- 6) 생식발생독성시험 - 배태자발생시험
- 7) 생식발생독성시험 - 출생전후발생 및 모체기능시험
- 8) 발암성시험
- 9) 면역독성시험
- 10) 피부감작성시험
- 11) 항원성시험
- 12) 국소독성시험 - 안점막자극시험
- 13) 국소독성시험 - 피부자극시험
- 14) 국소내성시험
- 15) 독성동태시험
- 16) 효력시험
- 17) 일반약리시험(또는 안전성약리시험)
- 18) 흡수분포대사배설시험
- 19) 임상시험

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

안정성시험자료 요약서

시험구분		장기보존시험/가속시험/가혹시험 중 선택 기재					
자료의 종류		☐ 국내실시(안정성시험기준에 적합, 기초자료첨부) ☐ 외국시험자료					
시험기관							
시험기간							
신청 저장방법		기밀, 15-30℃, 24개월					
시험 약물	약물명	성분명		제품명(제형)		Code 명	
	함량	100mg			200mg		150mg
	Batch (Lot)	8MMS367 (000310/10-14)	8MKC264 (001122/06-09)	8MMS364 (000310/18-21)	8MKC265 (001122/10-15)	8MCE129 (020522/01-02)	
	생산량						
	제조일						
	제조소						
	포장	HDPE PVC/PVDC Alu foil open dish	HDPE PVC/PVDC Alu foil open dish	HDPE PVC/PVDC Alu foil open dish	HDPE PVC/PVDC Alu foil open dish	HDPE Alu foil open dish	
시험조건		온도	25℃	25℃		40℃	50℃
		습도				75%RH	
		광선	HIL 8.4 × 10 ⁶ Lux	UVA 1400watt hrs/m ²			
		시험 간격	0, 4일, 2주, 4주 (4주간)	0, 4일, 2주, 4주 (4주간)		4, 9, 13주	4, 9, 13주
기시법항목							
안정성 시험항목		성상, 역가(HPLC), 순도(HPLC), 용출, 봉해, 미생물한도, 수분, 확인, 함량균일성, X-ray diffraction *미생물한도, 확인, 함량균일성, X-ray diffraction는 시험개시때만 시험하였음 *광안정성은 성상과 역가, 순도시험만 수행하였음					
시험결과		제품이 빛에 민감하지 않음					
시험자결론							

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

단회투여독성 시험 자료 요약서

										Study No.			
1. 시험명													
2. 시험책임자													
3. 시험기관													
4. 시험기간													
5. GLP 준수여부 ☐ Yes ☐ No ☐ 2003.1.1.이전 수행 ☐ 허가시 제출자료 ☐ 국내외 전문기관													
6.시험물질(성분명)										Lot No.			
7. 시험동물		종		☐ 마우스 ☐ 랫드 ☐ 개 ☐ 원숭이 기타()									
		계 통											
		동물수	수 컷			암 컷							
8. 투여경로		☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 ☐ 근육 기타()											
9. 투여기간 (관찰기간)													
10. 투여형태		☐ solution(용해상태) ☐ suspension(현탁상태) ☐ colloid											
11. 투여량(ml/kg)													
12. 실험내용		실험군		(1)		(2)		(3)		(4)			
		투여농도 (mg/kg)											
		실험동물 (M/F)		M	F	M	F	M	F	M	F		
		군당 동물수											
		사망동물수											
13. 평가		☐ 임상증상 ☐ 사료/물 섭취량 ☐ 체중측정 ☐ 노검사 ☐ 혈액학적검사 ☐ 혈액생화학적검사 ☐ 장기중량 ☐ 병리육안검사 ☐ 병리조직검사 ☐ 기타 ()											
14. 시험자결론													

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

	평가항목	(2)		(3)		(4)	
		M	F	M	F	M	F
혈액학적 검사	☐ 체중측정						
	☐ 사료/물섭취량						
	☐ 총적혈구수(RBC)						
	☐ 평균적혈구용적(MCV)						
	☐ 평균적혈구헤모글로빈량(MCH)						
	☐ 평균적혈구헤모글로빈농도(MCHC)						
	☐ 총백혈구수(WBC)						
	☐ 혈색소량(HB)						
	☐ 헤마토크리트치(Hct)						
	☐ 혈소판수(PLT)						
	☐ 총단백(TP)						
혈액생화학 학적검사	☐ 알부민						
	☐ 총빌리루빈(T-BILI)						
	☐ 총콜레스테롤(T-Chol)						
	☐ 트리글리세라이드(TG)						
	☐ 혈당(Gluc)						
	☐ 아스파테이트아미노기전이효소(AST)						
	☐ 알칼린 포스파타제(ALP)						
	☐ 락테이트탈수소효소(LDH)						
	☐ 알라닌아미노기전이효소(ALT)						
	☐ 혈액요소질소(BUN)						
	☐ 감마글루타밀트랜스펩티다제(γ -GT)						
	☐ 크레아티닌(CK)						
	☐ 염소(Cl)						
	☐ 칼슘(Ca)						
	☐ 나트륨(Na)						
	☐ 칼륨(K)						
	☐ 인(P)						
D = decrease, I = increase, $\checkmark$ = present							

		(1)		(2)		(3)		(4)	
		M	F	M	F	M	F	M	F
장기중량	☐ 간(Liver)								
	☐ 폐(Lung)								
	☐ 심장(Heart)								
	☐ 흉선(Thymus)								
	☐ 뇌하수체(Pituitary)								
	☐ 비장(Spleen)								
	☐ 자궁(Uterus)								
	☐ 뇌(Brain)								
	☐ 악하선(Submaxillary glands)								
	☐ 전립선(Prostate gland)								
	☐ 난소(Ovary-좌/우)								
	☐ 신장(Kidneys-좌/우)								
	☐ 부신(Adrenal glands-좌/우)								
	☐ 갑상선(Thyroids-좌/우)								
	☐ 고환(Testes -좌/우)								
	☐ 부고환(Testes-좌/우)								
D = decrease, I = increase, $\checkmark$ = present									

회 사	
제 품 명	
검 토 내 용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

		(1)		(2)		(3)		(4)	
		M	F	M	F	M	F	M	F
병리조직 검사	☐ 부신(Adrenal glands)								
	☐ 대동맥(Aorta)								
	☐ 뼈(Bone)								
	☐ 골수(Bone marrow smear)								
	☐ 뇌(Brain)								
	☐ 맹장(Cecum)								
	☐ 자궁경부(Cervix)								
	☐ 결장(Colon)								
	☐ 십이지장(Duodenum)								
	☐ 부고환(Epididymis)								
	☐ 식도(Esophagus)								
	☐ 눈(Eye)								
	☐ 나팔관(Fallopian tube)								
	☐ 담낭(Gall bladder)								
	☐ 심장(Heart)								
	☐ 회장(Ileum)								
	☐ 공장(Jejunum)								
	☐ 신장(Kidneys)								
	☐ 후두(Larynx)								
	☐ 간(Liver)								
	☐ 폐장(Lung)								
	☐ 장간막임파절(Mesenteric In.)								
	☐ 난소(Ovaries)								
	☐ 췌장(Pancreas)								
	☐ 부갑상선(Parathyroid)								
	☐ 인두(Pharynx)								
	☐ 전립선(Prostate gland)								
	☐ 직장(Rectum)								
	☐ 좌골신경(Sciatic nerve)								
	☐ 정안(Seminal vesicles)								
	☐ 피부(Skin)								
	☐ 골격근(Skeletal muscle)								
	☐ 척수(Spinal cord)								
	☐ 비장(Spleen)								
	☐ 흉골(Sternum)								
	☐ 위장(Stomach)								
	☐ 고환(Testes)								
	☐ 흉선(Thymus)								
	☐ 갑상선(Thyroids)								
	☐ 기관(Trachea)								
	☐ 혀(Tongue)								
	☐ 방광(Urinary bladder)								
	☐ 자궁(Uterus)								
	☐ 질(Vagina)								
, √ = present,									

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

반복투여독성 시험 자료 요약서

										Study No.			
1. 시험명													
2. 시험책임자													
3. 시험기관													
4. 시험기간													
5. GLP 준수여부 ☐ Yes ☐ No ☐ 2003.1.1.이전 수행 ☐ 허가시 제출자료 ☐ 국내외 전문기관													
6.시험물질(성분명)										Lot No.			
7. 시험동물		종		☐ 마우스 ☐ 랫드 ☐ 개 ☐ 원숭이 기타()									
		계 통											
		동물수		수 컷				암 컷					
8. 투여경로 ☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 ☐ 근육 기타()													
9. 투여기간 (관찰기간)													
10. 투여형태 ☐ solution(용해상태) ☐ suspension(현탁상태) ☐ colloid													
11. 투여량(ml/kg)													
12. 실험내용		실험군		(1)		(2)		(3)		(4)			
		투여농도 (mg/kg)											
		실험동물 (M/F)		M	F	M	F	M	F	M	F		
		군당 동물수											
		사망동물수											
13. 평가		☐ 임상증상		☐ 사료/물 섭취량				☐ 체중측정				☐ 뇨검사	
		☐ 혈액학적검사		☐ 혈액생화학적검사				☐ 장기중량					
		☐ 병리육안검사		☐ 병리조직검사				☐ 기타 ()					
14. 시험자결론													

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

	평가항목	(2)		(3)		(4)	
		M	F	M	F	M	F
혈액학적 검사	☐ 체중측정						
	☐ 사료/물섭취량						
	☐ 총적혈구수(RBC)						
	☐ 평균적혈구용적(MCV)						
	☐ 평균적혈구헤모글로빈량(MCH)						
	☐ 평균적혈구헤모글로빈농도(MCHC)						
	☐ 총백혈구수(WBC)						
	☐ 혈색소량(HB)						
	☐ 헤마토크리트치(Hct)						
	☐ 혈소판수(PLT)						
혈액생화학 학적검사	☐ 총단백(TP)						
	☐ 알부민						
	☐ 총빌리루빈(T-BILI)						
	☐ 총콜레스테롤(T-Chol)						
	☐ 트리글리세라이드(TG)						
	☐ 혈당(Gluc)						
	☐ 아스파테이트아미노기전이효소(AST)						
	☐ 알칼린 포스파타제(ALP)						
	☐ 락테이트탈수소효소(LDH)						
	☐ 알라닌아미노기전이효소(ALT)						
	☐ 혈액요소질소(BUN)						
	☐ 감마글루타밀트랜스펩티다제(γ -GT)						
	☐ 크레아티닌(CK)						
	☐ 염소(Cl)						
	☐ 칼슘(Ca)						
	☐ 나트륨(Na)						
	☐ 칼륨(K)						
	☐ 인(P)						
D = decrease, I = increase, $\checkmark$ = present							

		(1)		(2)		(3)		(4)	
		M	F	M	F	M	F	M	F
장기중량	☐ 간(Liver)								
	☐ 폐(Lung)								
	☐ 심장(Heart)								
	☐ 흉선(Thymus)								
	☐ 뇌하수체(Pituitary)								
	☐ 비장(Spleen)								
	☐ 자궁(Uterus)								
	☐ 뇌(Brain)								
	☐ 악하선(Submaxillary glands)								
	☐ 전립선(Prostate gland)								
	☐ 난소(Ovary-좌/우)								
	☐ 신장(Kidneys-좌/우)								
	☐ 부신(Adrenal glands-좌/우)								
	☐ 갑상선(Thyroids-좌/우)								
	☐ 고환(Testes -좌/우)								
	☐ 부고환(Testes-좌/우)								
D = decrease, I = increase, $\checkmark$ = present									

회 사	
제 품 명	
검 토 내 용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

		(1)		(2)		(3)		(4)	
		M	F	M	F	M	F	M	F
병리조직 검사	☐ 부신(Adrenal glands)								
	☐ 대동맥(Aorta)								
	☐ 뼈(Bone)								
	☐ 골수(Bone marrow smear)								
	☐ 뇌(Brain)								
	☐ 맹장(Cecum)								
	☐ 자궁경부(Cervix)								
	☐ 결장(Colon)								
	☐ 십이지장(Duodenum)								
	☐ 부고환(Epididymis)								
	☐ 식도(Esophagus)								
	☐ 눈(Eye)								
	☐ 나팔관(Fallopian tube)								
	☐ 담낭(Gall bladder)								
	☐ 심장(Heart)								
	☐ 회장(Ileum)								
	☐ 공장(Jejunum)								
	☐ 신장(Kidneys)								
	☐ 후두(Larynx)								
	☐ 간(Liver)								
	☐ 폐장(Lung)								
	☐ 장간막임파절(Mesenteric In.)								
	☐ 난소(Ovaries)								
	☐ 췌장(Pancreas)								
	☐ 부갑상선(Parathyroid)								
	☐ 인두(Pharynx)								
	☐ 전립선(Prostate gland)								
	☐ 직장(Rectum)								
	☐ 좌골신경(Sciatic nerve)								
	☐ 정안(Seminal vesicles)								
	☐ 피부(Skin)								
	☐ 골격근(Skeletal muscle)								
	☐ 척수(Spinal cord)								
	☐ 비장(Spleen)								
	☐ 흉골(Sternum)								
	☐ 위장(Stomach)								
	☐ 고환(Testes)								
	☐ 흉선(Thymus)								
	☐ 갑상선(Thyroids)								
	☐ 기관(Trachea)								
	☐ 혀(Tongue)								
	☐ 방광(Urinary bladder)								
	☐ 자궁(Uterus)								
	☐ 질(Vagina)								
	V = present, 발생한 레수를 란에 기재								

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

유전독성시험자료 요약서

				Study No.			
1. 시험명							
2. 시험책임자							
3. 시험기관							
4. 시험기간							
5. GLP 준수여부							
☐ Yes ☐ No ☐ 2003. 1. 1 이전 수행 ☐ 허가시 제출자료 ☐ 국내외 전문기관							
6. 시험물질(성분명)						Lot No.	
7. 시험계	종		☐ Salmonella typhimurium(복귀돌연변이시험) ☐ E. coli (복귀돌연변이시험) ☐ CHO, CHL, V79 (염색체이상시험) ☐ L5178Y-3.7.2C (마우스림포마시험) ☐ 마우스(소핵시험) ☐ 랫드 (소핵시험) 기타() (삼입돌연변이)				
	계 통						
	동물수	수 컷			암 컷		
8. 투여경로							
☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 ☐ 근육 기타()							
9. 투여기간							
10. 투여형태							
☐ solution(용해상태) ☐ suspension(현탁상태) ☐ colloid							
11. 투여농도							
13. 실험내용 및 결과	적용한 시험법						
	세포독성시험						
	용량선정근거						
	대조군의 선정 및농도						
	in vitro 시험의 경우 직접법과 대사활성법 적용						
	처리 · 투여시간						
	양성판정근거						
14. 시험자결론							

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

생식발생독성시험자료요약서 (I)
-수태능 및 초기배 발생시험

		Study No.				
1. 시험명						
2. 시험책임자						
3. 시험기관						
4. 시험기간						
5. GLP 준수여부	☐ Yes ☐ No ☐ 2003. 1. 1 이전 수행 ☐ 허가시 제출자료 ☐ 국내외 전문기관					
6. 시험물질(성분명)			Lot No.			
7. 시험동물	종	☐ 마우스 ☐ 랫드 ☐ 기니픽 ☐ 원숭이 기타()				
	계 통					
	동물수	수 컷		암 컷		차산자
8. 투여경로	☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 ☐ 근육 기타()					
9. 투여기간						
10. 투여형태	☐ solution(용해상태) ☐ suspension(현탁상태) ☐ colloid					
11. 투여농도						
12. 용량설정근거						
12. 실험내용	실험군	(1)	(2)	(3)	(4)	
	투여농도 (mg/kg)					
	독성시험기준 제5조와 유사한가?					
	투여시 동물의 주령					
	교배시점에 대한 정의					
	제왕절개시점					
	첫 투여한 날짜					
	특기사항					
13. 평가	☐임상증상 ☐혈액학적검사 ☐병리육안검사 ☐사료/물 섭취량 ☐혈액생화학적검사 ☐병리조직검사 ☐체중측정 ☐장기중량 ☐기타 () ☐노검사					
14. 시험자결론						

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

시험결과	항 목	A	B	C	D	E
수컷	독성동태 - AUC ()					
	No. Evaluated					
	No. Died or Sacrificed Moribund					
	임상 증상					
	체중 (%) ^a					
	사료섭취량 (%) ^a					
	Mean No. Days Prior to Mating					
	No. of Males that Mating					
	No. of Fertile Males					
암컷	독성동태 - AUC ()					
	No. Evaluated					
	No. Died or Sacrificed Moribund					
	임상 증상					
	부검시 관찰					
	교미전 체중 (%) ^a					
	임신기 체중 (%) ^a					
	교미전 사료섭취량(%) ^a					
	임신기 사료섭취량(%) ^a					
	Mean No. Estrous Cycles/14days					
	Mean No. Days Prior to Mating					
	No. of Females Sperm Positive					
	No. of Pregnant Females					
	No. Aborted or with Total Resorption of Litter					
	Mean No. Corpora Lutea					
	Mean No. Implantations					
	Mean % Preimplantation Loss					
	Mean No. Live Conceptions					
	Mean No. Resorptions					
	No. Dead Conceptuses					
	Mean % Postimplantation Loss					
15. 결론	· 무독성량(NOEL) - 수컷 : - 암컷 : - F1 새끼 :					

^a : 약물투여 후, 용매대조군의 경우 군 평균값을 나타내고, 약물투여군의 경우 용매대조군에 대한 백분율로 표기한다. 통계학적 유의성은 백분율에 근거한 것이 아니라 실제값에 근거하여 산출한 결과를 표기한다.

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

생식발생독성시험자료 요약서 (II)

-배 · 태자 발생 시험

					Study No.								
1. 시험명													
2. 시험책임자													
3. 시험기관													
4. 시험기간													
5. GLP 준수여부 ☐ Yes ☐ No													
☐ 2003. 1. 1. 이전 수행 ☐ 허가시 제출자료 ☐ 국내외 전문기관													
6. 시험물질(성분명)						Lot No.							
7. 시험동물		종		☐ 마우스 ☐ 랫드 ☐ 기니픽 ☐ 원숭이 기타()									
		계 통											
		동물수		수 컷		암 컷		차산자					
8. 투여경로 ☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 ☐ 근육 기타()													
9. 투여기간													
10. 투여형태 ☐ solution(용해상태) ☐ suspension(현탁상태) ☐ colloid													
11. 투여농도													
12. 용량설정근거													
12. 실험내용		실험군		(1)		(2)		(3)		(4)			
		투여농도 (mg/kg)											
		독성시험기준 제5조와 유사한가?											
		투여시 동물의 주령											
		교배시점에 대한 정의											
		제왕절개시점											
		첫 투여한 날짜											
		특기사항											
13. 평가		☐ 사망률 ☐ 임상증상 ☐ 체중 ☐ 사료섭취량 ☐ 독성동태학											
		☐ 황체수 ☐ 생존태자수 및 사망배태자수 ☐ 태자의 개체 체중											
		☐ 태자의 이상 ☐ 태반의 육안적관찰 ☐ 병리조직검사											
14. 시험자결론													

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

시험결과	항 목	A	B	C	D	E
암컷 어미	독성동태 - AUC ()					
	No. Pregnant					
	No. Died or Sacrificed					
	Moribund					
	임상 증상					
	체중 (%) ^a					
	사료섭취량 (%) ^a					
	부검시 관찰					
	No. Aborted or with Total Resorption of Litter					
	No. of Fertile Males					
	Mean No. Corpora Lutea					
	Mean No. Implantations					
	Mean % Preimplantation Loss					
F1 새끼	No. Litters Evaluated					
	No. Live Fetuses					
	Mean No. Resorptions					
	No. of Litters with Dead Fetuses					
	Mean % Postimplantation Loss					
	Mean Fetal Body Weight (g)					
	Fetal Sex Ratios					
	임신기 사료섭취량(%) ^a					
	Fetal Anomalies :					
	- Gross External					
	- Visceral Anomalies					
	- Skeletal Anomalies					
15. 결론	- Total Affected Fetuses (Litters)					
	· 무독성량(NOEL)					
	- 암컷 어미 :					
	- F1 새끼 :					

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

생식발생독성시험자료요약서 (III)
-출생전후발생 및 모체기능시험

					Study No.				
1. 시험명									
2. 시험책임자									
3. 시험기관									
4. 시험기간									
5. GLP 준수여부 ☐ Yes ☐ No ☐ 2003. 1. 1. 이전 수행 ☐ 허가시 제출자료 ☐ 국내외 전문기관									
6. 시험물질(성분명)						Lot No.			
7. 시험동물		종 ☐ 마우스 ☐ 랫드 ☐ 기니픽 ☐ 원숭이 기타()							
		계 통							
		동물수	수 컷		암 컷		차산자		
8. 투여경로 ☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 ☐ 근육 기타()									
9. 투여기간									
10. 투여형태 ☐ solution(용해상태) ☐ suspension(현탁상태) ☐ colloid									
11. 투여농도									
12. 용량설정근거									
12. 실험내용		실험군	(1)	(2)	(3)	(4)			
		투여농도 (mg/kg)							
		독성시험기준 제5조와 유사한가?							
		투여시 동물의 주령							
		교배시점에 대한 정의							
		조정된 한배새끼수/조정되지 않은 한배새끼수							
		첫 투여한 날짜							
		특기사항							
13. 평가		☐ 사망률 ☐ 임상증상 ☐ 체중 ☐ 사료섭취량 ☐ 독성동태학 ☐ 부검시 육안적관찰 ☐ 착상 ☐ 형태이상 ☐ 출산자 ☐ 사산자 ☐ 출생시 체중 ☐ 이유전후의 생존율, 성장, 체중 ☐ 차세대의 성숙 및 수태능 ☐ 차세대의 신체적발달 ☐ 체세대의 감각기능 및 반사 ☐ 차세대의 행동 ☐ 병리조직검사							
14. 시험자결론									

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

시험결과	항 목	A	B	C	D	E
암컷 어미	Toxicokinetics - AUC ()					
	No. Pregnant					
	No. Died or Sacrificed Moribund					
	임상 증상					
	임신기 체중 (%) ^a					
	수유기 체중 (%) ^a					
	임신기 사료섭취량 (%) ^a					
	수유기 사료섭취량 (%) ^a					
	부검시 관찰					
	Mean Duration of Gestation (days)					
F1 새끼 (이유전)	Abnormal Parturition					
	No. Litters Evaluated					
	Mean No. of Implantations					
	Mean No. Pups/Litter					
	Mean No. Liveborn Pups/Litter					
	No. of Litters with Stillborn Pups					
	Postnatal Survival to Day 4					
	Postnatal Survival to Weaning					
	No. of Total Litter Losses					
	Change in Pup Body Weights (g)					
F1 수컷 (이유후)	Pup Sex Ratios					
	Pup Clinical Signs					
	Pup Necropsy Observations					
	No. Evaluated Postweaning Per Litter					
	No. Died or Sacrificed Moribund					
	임상 증상					
	부검시 관찰					
	체중 변화 (g)					
	사료섭취량 (%)					
	포피 분리					
F1 암컷 (이유후)	청각 기능					
	활동량					
	학습능 및 기억능					
	Mean No. Days Prior to Mating					
	No. of Males that Mated					
	No. of Fertile Males					
	No. Evaluated Postweaning					
	No. Died or Sacrificed Moribund					
	임상 증상					
	부검시 관찰					
F1 암컷 (이유후)	교배전 체중 변화 (g)					
	임신기 체중 변화 (g)					
	교배전 사료섭취량 (%)					
	임신기 사료섭취량 (%)					
	질개구 평균기간 (일)					
	청각 기능					
	활동량					
	학습능 및 기억능					
	Mean No. Days Prior to Mating					
	No. of Females Sperm-Positive					
F2 새끼	No. of Pregnant Females					
	Mean No. Corpora Lutea					
	Mean No. Implantations					
	Mean % Preimplantation Loss					
	Mean No. Live Conceptuses /Litter					
	Mean No. Resorptions					
F2 새끼	No. Dead Conceptuses					
	Mean % Postimplantation Loss					
	Feta Body Weights (g)					
	Feta Sex Ratios (% males)					
	Fetal Anomalies					
결론	· 무독성량(NOAEL) - 암컷 어미 : - F1 수컷 : - F1 암컷 :					

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

발암성 시험자료 요약서

										Study No.			
1. 시험명		보고서 제목을 기재하되 시험동물, 투여경로, 투여횟수가 포함되어야 함											
2. 시험책임자													
3. 시험기관													
4. 시험기간													
5. GLP 준수여부		☐ Yes ☐ No ☐ 2003. 1. 1. 이전 수행 ☐ 허가시 제출자료 ☐ 국내외 전문기관											
6. 시험물질(성분명)										Lot No.			
7. 시험동물		종		☐ 마우스 ☐ 랫드 기타()									
		계 통											
		동물수		수 컷				암 컷					
8. 투여경로		☐ 경구(사료혼입) ☐ 경구(bolus) ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 ☐ 근육 기타()											
9. 투여기간													
10. 투여형태		☐ 사료혼입 ☐ solution(용해상태) ☐ suspension(현탁상태) ☐ colloid											
11. 투여농도													
12. 실험내용		실험군		(1)		(2)		(3)		(4)			
		투여농도 (mg/kg)											
		실험동물 (M/F)		M	F	M	F	M	F	M	F		
		군당 동물수											
		실험중사망/부검동물수											
		실험종료후 부검동물수											
13. 평가		☐ 임상증상 ☐ 사료/물 섭취량 ☐ 체중측정 ☐ 뇨검사 ☐ 혈액학적검사 ☐ 혈액생화학적검사 ☐ 장기중량 ☐ 병리육안검사 ☐ 병리조직검사 ☐ 기타 ()											
14. 시험자결론													

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

	평가항목	(2)		(3)		(4)	
		M	F	M	F	M	F
혈액학적 검사	☐ 체중측정						
	☐ 사료/물섭취량						
	☐ 총적혈구수(RBC)						
	☐ 평균적혈구용적(MCV)						
	☐ 평균적혈구헤모글로빈량(MCH)						
	☐ 평균적혈구헤모글로빈농도(MCHC)						
	☐ 총백혈구수(WBC)						
	☐ 혈색소량(HB)						
	☐ 헤마토크리트치(Hct)						
	☐ 혈소판수(PLT)						
	☐ 총단백(TP)						
혈액생화학 학적검사	☐ 알부민						
	☐ 총빌리루빈(T-BILI)						
	☐ 총콜레스테롤(T-Chol)						
	☐ 트리글리세라이드(TG)						
	☐ 혈당(Gluc)						
	☐ 아스파테이트아미노기전이효소(AST)						
	☐ 알칼린 포스파타제(ALP)						
	☐ 락테이트탈수소효소(LDH)						
	☐ 알라닌아미노기전이효소(ALT)						
	☐ 혈액요소질소(BUN)						
	☐ 감마글루타밀트랜스펩티다제(γ -GT)						
	☐ 크레아티닌(CK)						
	☐ 염소(Cl)						
	☐ 칼슘(Ca)						
	☐ 나트륨(Na)						
	☐ 칼륨(K)						
	☐ 인(P)						
D = decrease, I = increase, $\checkmark$ = present							

		(1)		(2)		(3)		(4)	
		M	F	M	F	M	F	M	F
장기중량	☐ 간(Liver)								
	☐ 폐(Lung)								
	☐ 심장(Heart)								
	☐ 흉선(Thymus)								
	☐ 뇌하수체(Pituitary)								
	☐ 비장(Spleen)								
	☐ 자궁(Uterus)								
	☐ 뇌(Brain)								
	☐ 악하선(Submaxillary glands)								
	☐ 전립선(Prostate gland)								
	☐ 난소(Ovary-좌/우)								
	☐ 신장(Kidneys-좌/우)								
	☐ 부신(Adrenal glands-좌/우)								
	☐ 갑상선(Thyroids-좌/우)								
	☐ 고환(Testes -좌/우)								
	☐ 부고환(Testes-좌/우)								
D = decrease, I = increase, $\checkmark$ = present									

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

		(1)		(2)		(3)		(4)	
		M	F	M	F	M	F	M	F
병리조직 검사	☐ 부신(Adrenal glands)								
	☐ 대동맥(Aorta)								
	☐ 뼈(Bone)								
	☐ 골수(Bone marrow smear)								
	☐ 뇌(Brain)								
	☐ 맹장(Cecum)								
	☐ 자궁경부(Cervix)								
	☐ 결장(Colon)								
	☐ 십이지장(Duodenum)								
	☐ 부고환(Epididymis)								
	☐ 식도(Esophagus)								
	☐ 눈(Eye)								
	☐ 나팔관(Fallopian tube)								
	☐ 담낭(Gall bladder)								
	☐ 심장(Heart)								
	☐ 회장(Ileum)								
	☐ 공장(Jejunum)								
	☐ 신장(Kidneys)								
	☐ 후두(Larynx)								
	☐ 간(Liver)								
	☐ 폐장(Lung)								
	☐ 장간막임파절(Mesenteric In.)								
	☐ 난소(Ovaries)								
	☐ 췌장(Pancreas)								
	☐ 부갑상선(Parathyroid)								
	☐ 인두(Pharynx)								
	☐ 전립선(Prostate gland)								
	☐ 직장(Rectum)								
	☐ 좌골신경(Sciatic nerve)								
	☐ 정낭(Seminal vesicles)								
	☐ 피부(Skin)								
	☐ 골격근(Skeletal muscle)								
	☐ 척수(Spinal cord)								
	☐ 비장(Spleen)								
	☐ 흉골(Sternum)								
	☐ 위장(Stomach)								
	☐ 고환(Testes)								
	☐ 흉선(Thymus)								
	☐ 갑상선(Thyroids)								
	☐ 기관(Trachea)								
	☐ 혀(Tongue)								
	☐ 방광(Urinary bladder)								
	☐ 자궁(Uterus)								
	☐ 질(Vagina)								
	D = decrease, I = increase, V = present								

회 사	
제 품 명	
검 토 내 용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

유선, 림프절, 타액선, 척추, 대퇴골, 기관지, 하수체

	실험동물군	grade 동물수	(1)		(2)		(3)		(4)	
	병변		M	F	M	F	M	F	M	F
장기이름		0								
		1								
		2								
		3								
		4								
		5								
		0								
		1								
		2								
		3								
		4								
		5								
		0								
		1								
		2								
		3								
		4								
		5								
		0								
		1								
		2								
		3								
		4								
		5								
		0								
		1								
		2								
		3								
		4								
		5								
		0								
		1								
		2								
		3								
		4								
		5								
		0								
		1								
		2								
		3								
		4								
		5								
	0=발견되지 않음, 1=minimal, 2=slight, 3=moderate, 4=moderately severe, 5=severe									

회 사	
제 품 명	
검 토 내 용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

면역독성시험자료요약서

		Study No.			
1. 시험명					
2. 시험책임자					
3. 시험기관					
4. 시험기간					
5. GLP 준수여부	☐ Yes ☐ No ☐ 2003. 1. 1. 이전 수행 ☐ 허가시 제출자료 ☐ 국내외 전문기관				
6. 시험물질(성분명)			Lot No.		
7. 시험동물	종	☐ 마우스 ☐ 랫드 ☐ 기니픽 ☐ 원숭이 기타()			
	계 통				
	동물수	수 컷		암 컷	
8. 실험내용 및 결과평가					
9. 시험자결론					

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

피부감작성시험자료요약서

										Study No.																							
1. 시험명																																	
2. 시험책임자																																	
3. 시험기관																																	
4. 시험기간																																	
5. 자료의 요건 ☐ Yes ☐ No ☐ 2003. 1. 1. 이전 수행 ☐ 허가시 제출자료 ☐ 국내외 전문기관																																	
6. 시험물질(성분명)										Lot No.																							
7. 시험동물																																	
		종		☐ 마우스 ☐ 랫드 ☐ 기니픽 ☐ 원숭이 기타()																													
		계 통								주 령																							
		동물수		수 컷								암 컷																					
8. 실험내용														투여경로				투여기간															
														감작 I		☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 ☐ 근육 기타()																	
														감작 II		☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 ☐ 근육 기타()																	
														야기		☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 ☐ 근육 기타()																	
														실험군		(1)		(2)		(3)		(4)											
														실험동물성		M / F		M / F		M / F		M / F											
														실험동물수																			
														실험물질																			
														감작 I 농도																			
														감작 II 농도																			
야기 농도																																	
9. 시험결과														감작률(%)		등급		감작률(%)		등급		감작률(%)		등급		감작률(%)		등급					
														3hrs																			
														48hrs																			
														72hrs																			
														등급(감작률) I (0~8) : 매우 약함 II (9~28) : 약함 III (29~64) : 보통 IV (65~80) : 강함 V (81~100) : 매우 강함																			
10. 시험자결론																																	

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

항 원 성 시 험 자 료 요 약 서

				Study No.			
1. 시험명							
2. 시험책임자							
3. 시험기관							
4. 시험기간							
5. 자료의 요건 ☐ Yes ☐ No ☐ 2003. 1. 1. 이전 수행 ☐ 허가시 제출자료 ☐ 국내외 전문기관							
6. 시험물질(성분명)				Lot No.			
7. 시험동물							
종		☐ 마우스 ☐ 랫드 ☐ 기니픽 ☐ 원숭이 기타()					
계 통						주 령	
동물수		수 컷				암 컷	
8. 실험내용							
		투여경로					투여기간
감작 I		☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 ☐ 근육 기타()					
감작 II		☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 ☐ 근육 기타()					
야기		☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 ☐ 근육 기타()					
실험군		(1)	(2)	(3)	(4)		
실험동물성		M / F	M / F	M / F	M / F		
실험동물수							
실험물질							
감작 I 농도							
감작 II 농도							
야기 농도							
9. 시험결과							
ASA		☐ A ☐ M ☐ R ☐ S ☐ D	☐ A ☐ M ☐ R ☐ S ☐ D	☐ A ☐ M ☐ R ☐ S ☐ D	☐ A ☐ M ☐ R ☐ S ☐ D		
A=Asymptomatic, M=Mild, R=Moderate, S=Severe, D=Death							
PCA		3hrs					
		48hrs					
10. 시험자결론							

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

국소독성(안점막자극)시험자료요약서

				Study No.			
1. 시험명							
2. 시험책임자							
3. 시험기관							
4. 시험기간							
5. GLP 준수여부 ☐ Yes ☐ No ☐ 2003. 1. 1.이전 수행 ☐ 허가시 제출자료 ☐ 국내외 전문기관							
6. 시험물질(성분명)						Lot No.	
7. 시험동물		종 ☐ 토끼 ☐ 마우스 ☐ 랫드 ☐ 기니픽 ☐ 원숭이 ☐ 기타()					
		계 통					
		동물수	수 컷			암 컷	
8. 투여방법 ☐ 세척 ☐ 비세척							
9. 적용시간							
10. 투여용량							
11. 투여형태 ☐ Solution ☐ Suspension ☐ 고체 혹은 반고체 기타()							
12. 실험내용		관찰항목 ☐ 각막 ☐ 혼탁된 각막의 범위 ☐ 홍채 ☐ 결막 ☐ 배출물					
		관찰시간 ☐ 1일 ☐ 2일 ☐ 3일 ☐ 7일 ☐ 10일 ☐ 13일 (기타)					
13. 시험결과		실험군					
		대조군					
		세척군					
		비세척군					
14. 시험자결론							

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

국소 독성 (피부 자극) 시험 자료 요약서

				Study No.		
1. 시험명						
2. 시험책임자						
3. 시험기관						
4. 시험기간						
5. GLP 준수여부	☐ Yes ☐ No ☐ 2003. 1. 1.이전 수행 ☐ 허가시 제출자료 ☐ 국내외 전문기관					
6. 시험물질(성분명)				Lot No.		
7. 시험동물	종	☐ 토끼 ☐ 기타()				
	계 통					
	동물수	수 컷		암 컷		
8. 투여방법	☐ 찰과부위 ☐ 비찰과부위					
9. 적용시간						
10. 투여용량						
11. 투여형태	☐ Solution ☐ Suspension ☐ 기타()					
12. 실험내용	관찰항목	☐ 홍반 및 가피 ☐ 부종				
	적용부위	☐ 비찰과 ☐ 찰과				
	관찰시간	☐ 24h ☐ 72h				
13. 결과		1차피부자극지수	평 가			
	대조군		☐ A	☐ B	☐ C	☐ D
	실험군(1)		☐ A	☐ B	☐ C	☐ D
	실험군(2)		☐ A	☐ B	☐ C	☐ D
	실험군(3)		☐ A	☐ B	☐ C	☐ D
	실험군(4)		☐ A	☐ B	☐ C	☐ D
	1차피부자극 지수평가	A = 0.0-0.5 (비자극성) C = 2.1-5.0 (중등도 자극성)	B = 0.6-2.0 (약한 자극성) D = 5.1-8.0 (강한 자극성)			
14. 시험자결론						

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

국소내성 시험 자료 요약서

										Study No.			
1. 시험명													
2. 시험책임자													
3. 시험기관													
4. 시험기간													
5. GLP 준수여부		☐ Yes ☐ No											
6. 시험물질(성분명)										Lot No.			
7. 시험동물		종		☐ 마우스 ☐ 랫드 ☐ 기니픽 ☐ 비글견 ☐ 원숭이 기타()									
		계 통											
		동물수		수 컷						암 컷			
8. 투여경로		☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 ☐ 근육 기타()											
9. 투여기간													
10. 투여형태		☐ solution(용해상태) ☐ suspension(현탁상태) ☐ colloid											
11. 투여농도													
12. 시험내용		실험군		(1)		(2)		(3)		(4)			
		투여농도 (mg/kg)											
		실험동물 (M/F)		M	F	M	F	M	F	M	F		
		군당 동물수											
		사망동물수											
13. 평가		☐ 주사부위 반응 ☐ 기타 ()											
14. 결과													
15. 시험자결론													

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

독성동태시험자료요약서

										Study No.			
1. 시험명													
2. 시험책임자													
3. 시험기관													
4. 시험기간													
5. GLP 준수여부		☐ Yes ☐ No											
6. 시험물질(성분명)								Lot No.					
7. 시험동물		종		☐ 마우스 ☐ 랫드 ☐ 기니픽 ☐ 원숭이 기타()									
		계 통											
		동물수		수 컷				암 컷					
8. 투여경로		☐ 경구 ☐ 피하 ☐ 정맥 ☐ 복강 ☐ 근육 기타()											
9. 투여기간													
10. 투여제형		☐ suspension ☐ capsule											
11. 채취시료		☐ 혈장 ☐ 조직 ☐ 배설물(뇨)											
12. 분석방법		☐ HPLC-UV ☐ Radioimmunoassay											
13. 실험계획		☐ 독성시험과 병행 ☐ 추가 별도시험 수행											
14. 실험내용 및 결과		실험군		(1)		(2)		(3)		(4)			
		투여농도 (mg/kg)											
		시료채취시간(day)											
		C _{max}											
		T _{max}											
		AUC											
		C _{time}											
		기타 (배설물)											
14. 시험자결론													

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

효력시험자료 요약서

시험명					
자료의 적합성	☐ 허가당시 제출자료 (허가국) ☐ 전문학회지(Sci) ☐ 국내외기관 Publication : 학회지의 경우 학회지명, 권(호):페이지-페이지, 년도 순으로 기재하고, 사내보고서 (internal report)인 경우는 study number를 기재한다. 예시) American Journal of Medicine, 109(1):9-14, 2000 (ISSN: number 기재) internal report CTD805-002				
시험목적					
시험약물	대상약물	성분명		Lot No.	
	대조약물	양성			
		음성			
시험내용	시험계	1) 동물시험모델명, 시험법명 등을 기재함. (whole animal/적출기관/조직/혈액 및 세포) 예시) 1. Ach, DA receptor binding assay 2. AChE 활성도 측정 3. PC12 cell에 대한 patch-clamp technique 4. in situ hybridization 5. Carrageenan Induced Foot Edema법을 이용한 항염증모델 6. Isolated guinea pig ileum preparation			
	시험방법	1) 동물실험인 경우 시험동물 : 시험동물의 종류, 계통, 동물수(수컷, 암컷), 주령(체중)을 기재한다. 투여방법 : 시험약물의 투여경로, 투여량, 투여기간(투여횟수) 등을 기재한다. 시험방법 : 시험계에 대한 간단한 실험방법을 설명함. 2) In vitro, ex vivo인 경우 세포주 : 세포주명, 분양기관 등을 기재한다. 적출장기 : 동물종류, 적출기관, 조직 등을 기재하고, 조직보존상태를 기재 적용농도 : 시험물질의 적용농도, vehicle을 기재함. 시험방법 : 시험계에 대한 간단한 실험방법을 설명함.			
평가지표	혈압 / 혈당치				
통계방법	Dunnett test / Student paired t-test				
결과 (도표화 자료 등)					
시험자결론					

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

안전성약리시험(일반성약리시험)자료 요약서

시험명						
자료의 적합성	☐ 허가당시제출자료 (허가국) ☐ 전문학회지(SCI) ☐ 국내외기관 Publication : 학회지의 경우 학회지명, 권(호):페이지-페이지, 년도 순으로 기재하고, 사내보고서 (internal report)인 경우는 study number를 기재한다. 예시) American Journal of Medicine, 109(1):9-14, 2000 (ISSN: number 기재) internal report CTD805-002 (보고서 작성일 : 2000. 7. 14.)					
시험기관				연구책임자		
				시험기간		
시험항목	일반행동에 미치는 영향 / 중추신경계에 미치는 영향					
세부항목	다차원 관찰법 / 자발운동량에 미치는 영향					
시험약물	대상약물	성분명			Lot No.	
	대조약물	양성 음성				
시험내용 및 결과	시험항목	세부항목	시험방법/유발물질	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg) or 적용농도(mole)
	중추신경계	다차원관찰법	Irwin법 Open-field법	마우스(ICR), ♂, 군당 5수	po & iv	20, 40, 80
	호흡기계	호흡률, 호흡기능 (tidal volume, 헤모글로빈의 산소농도)		토끼(NZW) ♂ 군당3수	iv	0.5, 1, 2, 4
	순환기계	혈압, 심박수, 심전도 적출심장				
통계방법	Dunnett test / Student paired t-test					
시험결과 (도표화 자료 등)						
시험자결론						

※ 시험명(study title)별로, 즉 study number별로 요약서를 작성한다. 예를 들어 1개 study내에서 모든 시험항목이 실시된 경우 요약서는 1개로 작성하고, 2개 이상으로 분리하여 실시된 경우는 2개 이상의 요약서를 작성한다. 각 study 내용에 따라 '시험내용 및 결과'항의 시험항목을 적절히 삭제 및 추가하여 적용한다.

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

흡수분포대사배설*시험자료 요약서

시험제목						
자료의 적합성	☐ 허가당시제출자료 (허가국) ☐ 전문학회지(Sci) ☐ 국내외기관					
	Publications : 학회지명 vol:페이지, 년도 (ISSN :), SCI 등재여부					
시험기관						
시험기간				보고서작성일		
시험목적						
시험물질	성분명 (Code 명)		Lot No.		제품명	
	투여량 (투여형태포함)		투여경로		투여기간	
비교물질	성분명 (Code 명)		Lot No.		제품명	
	투여량 (투여형태포함)		투여경로		투여기간	
시험동물	수컷 : 암컷 :					
시험방법	흡수 : 채혈간격, 분석방법(분석대상포함), 평가변수 등을 포함 기재 분포 : 분석방법(분석대상포함), 평가장기 등을 포함 기재 대사 : 분석방법(분석대상포함)을 포함 기재 배설 : 채뇨 및 채변간격, 분석방법(분석대상포함)을 포함 기재					
시험결과	흡수 : 약동학 평가과라미터(Cmax, Tmax, AUC, T _{1/2} , CL, Vd 등), 생체이용률, 흡수율등을 표 형식으로 기재하고, 동물종간 차이 등에 대하여 비교분석함. 분포 : • 분포용적, 혈장단백결합(혈장단백의 종류와 비결합분율), 혈구세포 이행비율 등을 기재 • 동물에 대한 단회 및 반복투여 시험이 수행되었으며, 기관 및 조직으로의 분포, 시간에 따른 변화, 축적에 대한 결과 등을 기재 • 태반, 태아, 유즙으로의 이행에 대한 여부 대사 : 1상 대사 및 2상 대사경로, 대사체 종류 및 구조, 대사율, 대사체의 약리학적 효과등을 기재 배설 : 시험약물과 그 주요 대사체의 배설경로, 배설량 및 배설율 기재 - 예시 1. 흡수 : rat를 대상으로 단회 및 반복투여시 약물의 모체 및 대사체에 대한 체내동태는 아래표와 양식으로 기재					

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

parameters	단위	단회투여				반복투여			
		parent drug		metabolite		parent drug		metabolite	
		10mg	30mg	10mg	30mg	10mg	30mg	10mg	30mg
AUC _{inf}	μg/ml*h								
AUC _{0-t}	μg/ml*h								
C _{max}	μg/ml								
T _{max}	hr								
T _{1/2β}	hr								
CL/F	L/h/kg								
CL _R	L/h/kg								
Fe	%								
R	%								
MRT	hr								
Vd/F	L/kg								

2. 분포 :

- 혈액-혈장농도비 (R_B) = 사람 1.2075±0.008, 랫드 1.3674±0.043
- 혈장단백결합율 : 비결합형분율(f_p) = 사람 0.0419±0.002, 랫드 0.0761±0.004
결합정수(K_a) = 사람 4.43×10M, 랫드 5.73×10M
랫드 혈장 친화력이 사람혈장보다 큼
- 랫드 (IV, 0.05 μCi/g rat) :
30분에 위장관>신장>이하선>간>폐>비강>눈주위>비강>뼈>척추>근육>척수>뇌>심장
3시간에 위장관>신장>간>척추>이하선>눈주위>근육>폐>비강>뼈>비강>척수>뇌>심장
24시간에는 위장관과 간에 잔존, 나머지 장기에서는 거의 나타나지 않았음.
- 임신티드 : 이 약물은 작은 양이 태자로 이행, 비임신티드와 같이 장간순환이나 장관 내 분비로 인해 위장관에서의 잔존율이 높음.

3. 대사 : 주요대사체는 abc-carboxylate이며, 간에서 포합과정(glucuronization)을 거쳐 생성됨. 활성대사체는 아니나, 체내에서 2시간 이내 30% abc-carboxylate로 대사됨.

4. 배설 : bile duct-cannulated 흰쥐에 50mg/kg의 용량으로 단회정맥투여하여 ○○○ 및 ○○ ○ 대사체의 뇨, 변, 담즙에서의 배설율을 측정한 결과,○○○ 및 ○○○ 대사체의 함으로 뇨로 9.05%, 변으로 0.23%, 담즙으로 29.36% 배설됨. 총 투여량의 38.64%가 배설되었으며, ○○○로는 0.27%, ○○○ 대사체의 형태로는 38.06%가 배설됨. 이중 담즙으로의 배설에서 27.1% 이상이 4시간 이내에 배설되었으며, 뇨중 배설 또한 총 투여량의 7.99% 이상이 24시간내에 대부분 배설됨.

(예시)

회 사	
제 품 명	
검 토 내 용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

	주로 담즙으로 배설됨.		
	항목	랫드 (PO) - 3%CMC현탁액	
		Single (10mg/kg)	반복 (10mg/kg, bid, 7일)
	AUC ₍₀₋₁₀₈₀₎ (ng · min/mL)	80154.55±9024.19	63020.85±42564.50
	Xbile ₍₀₋₁₀₈₀₎ (ug/kg)	1018.1±129.9	572.6±300.5
	Xurine ₍₀₋₁₀₈₀₎ (ug/kg)	1257.0±264.3	854.6±641.7
	항목	랫드 (PO, 10mg/kg)	
		paste제제	glycerol제제
	AUC ₍₀₋₁₄₄₀₎ (ng · min/mL)	74,963.46±38,931.70	88,754.59±25,429.88
	Xurine ₍₀₋₁₄₄₀₎ (μg/kg)	210.0±203.3	350.5±132.86 ^{a)}
시험자결론	Xbine ₍₀₋₁₄₄₀₎ (μg/kg)	985.4±517.1	1122.8±146.2 ^{a)}
	Absorption fraction	0.909±0.0803	0.959±0.0344

* 흡수/분포/대사/배설 중 해당사항을 구분하여 기재할 것

회 사	
제품명	
검토내용	☐ IND(변경승인) ☒ NDA ☐ Pre-IND ☐ 허가사항 변경

임상시험자료 요약서 (번호 : 순서대로)

시험명																	
임상단계				Study code.													
자료의 적합성		☐ 허가당시제출자료 ☐ 전문학회지 ☐ 국내외기관 Publications : 학회지명 vol:페이지, 년도 (ISSN :), SCI 등재여부															
시험기관	기관명			연구책임자													
				시험기간													
시험목적																	
대상질환 및 피험자수																	
시험 약물	대상약물																
	대조약물																
시험 내용	시험방법																
	투여방법 (투여경로)	예시 :															
	투여기간																
	선정기준																
	기타																
평가 변수	약동학	<table border="1"> <thead> <tr> <th>투여군</th> <th>투여용량</th> <th>피험자수</th> <th>투약방법</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>시험군</td> <td>2.5 mg</td> <td>9</td> <td>시험약 2.5mg 1정과 대조약 위약 1정을 12주간 투약</td> </tr> <tr> <td>대조군</td> <td>5.0 mg</td> <td>9</td> <td>대조약 2.5mg 1정과 시험약 위약 1정을 12주간 투약</td> </tr> </tbody> </table>				투여군	투여용량	피험자수	투약방법	시험군	2.5 mg	9	시험약 2.5mg 1정과 대조약 위약 1정을 12주간 투약	대조군	5.0 mg	9	대조약 2.5mg 1정과 시험약 위약 1정을 12주간 투약
	투여군					투여용량	피험자수	투약방법									
시험군	2.5 mg	9	시험약 2.5mg 1정과 대조약 위약 1정을 12주간 투약														
대조군	5.0 mg	9	대조약 2.5mg 1정과 시험약 위약 1정을 12주간 투약														
약력학																	
통계분석	유효성																
	안전성																
결과 (도표 화자 료 등)	인구학적 정보	예시)															
	약동학 약력학 유효성	- 임상약리시험인 경우 : 시험약물을 단회투여한 결과, 용량비례적으로 AUC, Cmax 등이 증가하였음.															

SOP number: GRP-SOP-2014-13

Version : 1.1

Date : 2014.01.

의약품 임상통계 심사자료 평가시 일반적 고려사항

General Considerations for Statistical Review

2014. 01.

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2013	GRP-SOP-2013-37	1.0	의약품 임상통계 심사자료 평가시 일반적 고려사항	박봉서
2	2014	GRP-SOP-2014-13	1.1	의약품 임상통계 심사자료 평가시 일반적 고려사항	박봉서

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	순환계약품과	보건연구사	박봉서	
책임감수자	순환계약품과	보건연구관	강주혜	
확인자	순환계약품과	과장	손수정	

<개요>

목적

이 지침은 의약품 품목허가 신청 또는 임상시험계획(변경)승인 신청 시 임상통계 심사 자료의 심사 핵심사항 및 평가 시 고려사항에 대한 목록을 제공하기 위함이다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침서에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 순환계약품과(전화: 043-719-3007 이메일 : pbs97@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목차>

약어 및 용어정의

I. 임상결과보고서 평가 시 고려사항

1. 일반적 검토사항
2. 임상시험의 특성에 따른 검토사항

II. 임상시험계획서 평가 시 고려사항

1. 임상시험 목적 및 가설
2. 임상시험 설계
3. 분석 대상군
4. 통계 분석

<표> 시험대상자수 산출 계산식

<본문>

약어 및 용어정의

FAS(Full analysis set)

: 무작위배정 된 시험대상자들 중에서 분석에서 제외되는 시험대상자의 수를 최소화하고, 제외되는 경우에는 그 타당성을 입증한 시험대상자들의 집합

ITT(Intention-to treat), 배정된 대로

: 무작위 배정된 대로 분석을 시행하여야 한다는 원칙

PP(Per Protocol Set), 계획서 준응

: 임상시험계획서에 준응하여 연구를 종료한 시험대상자들의 집합

SAS(Statistical Analysis System)

: 통계분석용 통합패키지

SPSS(Statistical Package for the Social Science)

: 통계분석용 소프트웨어

I. 임상결과보고서 평가 시 고려사항

임상결과보고서는 미리 작성된 최종 임상시험계획서에 따라 분석된 결과를 이용하여 작성되어야 한다. 또한 분석방법의 변경은 자료의 눈가림 해제 전에 이루어져야 한다. 분석방법이 눈가림 해제 전에 계획되어 있지 않았던 것이라면, 편의를 배제하기 위한 조치와 타당한 사유를 임상결과보고서에 기술해야 한다.

본문에 기술된 고려사항은 아래의 지침과 함께 적용되어야 한다.

- 임상시험 통계지침(식약청, 2000)
- Statistical Principles for Clinical Trials(ICH E9, 1998)

1. 일반적 검토사항

- 시험 기초자료를 이용한 통계분석 결과의 타당성에 대한 검토가 필요한 경우, 통계 분석 프로그램(SAS, SPSS 등)을 이용하여 분석을 실시한다.
 - 최종 임상시험계획서에 따라 분석이 실시되었는가?
 - 임상결과보고서에 기술된 통계분석 결과에 오류는 없는가?
- 전체 등록된 시험대상자들과 선정/제외기준, 중도탈락, 부적격 등으로 분석에서 제외된 시험대상자 수 등을 기술하고, 제외된 시험대상자들에 대한 목록을 사유와 함께 표로 제시하였는가?
- 배정된 대로(ITT 또는 FAS) 분석 및 계획서 순응(PP) 분석 대상이 된 시험대상자들과 제외된 시험대상자들에 대해 기술되어 있는가?
- 배정된 대로(ITT 또는 FAS) 분석에서 결측이 발생하여 결측 처리를 하였을 경우, 그 방법이 기술되어 있는가?
- 배정된 대로(ITT 또는 FAS) 분석과 계획서 순응(PP) 분석 대상군에 대한 분석결과를 모두 제시하였는가? 두 분석 결과가 모순된 경우, 이에 대해 논의되고 설명되었는가?
- 기저상태 및 인구통계에 대하여 평균, 표준편차 등의 기술통계량이 기술되어 있는가?
- 결과를 평가할 때 모형 가정에 대한 타당성을 검증하였는가?
- 각 검정마다 검정에 사용된 통계분석방법과 유의수준, 유의확률, 분산분석표, 추정치 및 신뢰구간이 제시되어 있는가?
- 이상반응에 대한 분석 결과를 제시하였는가?

2. 임상시험의 특성에 따른 검토사항

2.1. 다기관 임상시험

- 다기관 임상시험에서 기관 간 처리 효과의 일관성을 평가하였는가?
- 인구통계, 기저상태 및 임상시험 종료에서의 측정값이 기관별로 제시되어 있는가?
- 기관별로 임상시험계획서 위반이 요약되어 있는가?

2.2. 동등성 및 비열등성 입증을 위한 활성 대조 연구

- 활성대조 연구가 시험약과 활성대조약 간의 동등성(비열등성)을 입증하기 위한 것인가?
- 중요한 평가변수에 대한 두 약제 간의 비교에 대한 신뢰구간을 제시하고, 이 신뢰구간과 미리 정의한 동등성(비열등성) 구간(한계)과의 관계를 기술 하였는가?

2.3. 다중성 문제

- 임상시험계획서에 미리 기술된 다중비교 방법으로 다중비교를 수행하였는가?
- 다중성 문제와 관련하여 다음의 유의수준 보정이 필요 없는 경우에 해당하는가?
 - 임상적 처리효과를 입증하기 위해 둘 이상의 일차 유효성 평가변수에 대해 모두 평가하는 경우
 - 둘 이상의 일차 유효성 평가변수가 임상적 적절성에 따라 순위가 매겨진 경우
 - 분석대상군(결과의 민감성을 조사하는 목적으로 다양한 부분집합에 대해 수행하는 경우)
 - 안전성 변수에서의 다중성 문제
- 유의수준 보정이 필요 없는 경우에도 충분한 검정력이 확보되었는가?

2.4. 공분산분석

- 공분산분석을 하는 경우 공변량은 임상시험계획서에 미리 언급된 것을 이용하였는가?
- 층화에 사용된 변수가 일차모형에 공변량으로 포함되어 있는가? 포함되어 있지 않다면 층화 변수에 따른 민감도 분석을 실시하였는가?
- 무작위배정 이후 측정되어 처리효과에 의해 잠재적으로 영향을 받은 변수가 일차 분석에서 공변량으로 포함되어 있지 않은가?
- 결과를 평가할 때, 모형 가정에 대한 타당성을 검증하였는가?
- 일차분석결과에 대하여 사전에 계획된 민감도 분석결과를 통해 타당성을 검토하였는가?

2.5. 안전성 평가변수의 분석

- 안전성 평가변수와 관련하여 다음 세 가지 종류의 분석과 기술이 제시되어 있는가?
 - 표와 그래프를 이용한 요약된 자료
 - 개별 시험대상자 자료 일람표
 - 특별한 관심 대상 이상반응에 대한 서술적 설명
- 안전성 평가변수의 시험군별 또는 관심있는 집단별 비교를 위해 신뢰구간이나 유의 확률이 함께 제시되어 있는가?

II. 임상시험계획서 평가 시 고려사항

본문에 기술된 고려사항은 아래의 지침과 함께 적용되어야 한다.

- 임상시험 통계지침(식약청, 2000)
- Statistical Principles for Clinical Trials(ICH E9, 1998)

1. 임상시험 목적 및 가설

- 임상시험의 목적이 기술되어 있는 가?
 - 임상시험의 목적은 하나의 일차 목적으로 끝날 수도 있으나, 필요한 경우 이차 목적을 기술할 수 있으며, 목적 기술 시에는 서술형 뿐 아니라 귀무가설과 대립가설의 형태로도 기술할 수 있다.
- 임상시험의 목적에 맞는 가설이 기재되어 있는 가?
 - 임상시험계획서에 가설이 기재되어 있는 경우에는 계획서의 내용을 기재하고, 임상시험계획서에 가설이 별도로 기재되어 있지 않은 경우에는 임상시험의 목적과 평가방법 등을 종합적으로 고려하여 가설을 기재한다.

2. 임상시험 설계

임상시험의 단계, 눈가림 방법, 처리 배정 방법, 연구 설계(교차, 평행, 단일 치료), 처리군, 대조군, 연구기간 동안의 관찰항목, 관찰시점에 대한 계획이 기술되어 있는가?

2.1 일반적인 설계 및 계획

- 전반적인 임상시험 계획과 설계를 간략하지만 명확하게 기술한다. 필요한 경우 표와 그림을 이용하여 임상시험 설계와 계획을 기술할 수 있다.
- 다른 연구에서 사용된 적이 있는 유사한 임상시험 계획과 비교할 필요가 있는 경우 차이를 기술할 수 있다.
- 임상시험 설계와 관련하여 다음의 내용이 기술되어 있는가?
 - 임상시험 설계 구성(평행, 교차 등)
 - 처리군에서의 약물종류, 용량 및 투여방법 등의 기술
 - 대조군의 종류(예: 위약군, 비처리군, 활성대조군, 용량-반응군, 과거 대조군 등)
 - 눈가림 수준 및 방법(예: 공개 눈가림, 이중 눈가림, 단일 눈가림)
 - 연구되는 시험대상자 집단과 시험대상자 수
 - 처리 배정 방법(무작위배정, 층화)

2.2 시험방법

- 우월성 시험, 동등성 시험, 비열등성 시험 등 해당하는 시험방법을 기술한다.

2.3 평가변수의 정의

- 일차 유효성 평가변수는 임상시험의 목적에 맞게 정의되어 있고, 유효성을 확인할 수 있는 타당하고 객관적인 평가변수인가?
- 일차 유효성 평가변수가 명확히 이해할 수 있도록 작성되어 있는가?
 - 일차 및 이차 평가변수는 어느 시점의 값인가? 아니면 변화량 또는 변화율인가?
 - 평가변수가 여러 변수들을 이용한 수식이나 모델의 결과값이라면 수식과 산출방법이 구체적으로 제시되어 있는가?

2.4 시험대상자수

- 시험대상자수는 임상시험의 주요 목적에 근거하여 결정되었는가?
 - 주요 목적과 다르게 결정되는 경우 정당한 사유가 제시되었는가?
- 임상시험계획서에 결정된 시험대상자수와 그 산출 근거값 및 근거들이 자세히 기술되어 있는가?
 - 시험대상자수 산출과 관련하여 일차변수, 검정통계량, 귀무가설, 대립가설, 효과크기(또는 한계값), 표준편차, 유의수준, 검정력, 탈락률과 순응률 등 이 제시되어 있는가?
 - 시험대상자수 산출 근거값에 대한 근거자료는 타당한가?
 - 시험대상자수 산출 계산식 또는 시험대상자수 산출 프로그램 결과는 타당한가?

2.5 디자인(시험군, 대조군)

- 평행설계, 교차설계 등 임상시험 디자인이 구체적으로 기술되어 있는가?
- 평행설계, 교차설계 등의 비교임상의 경우 시험군과 대조군에 대해 정의되어 있는가?
- 부득이하게 단일군 임상시험을 수행하여야 하는 경우 비교임상이 불가능한 사유가 명기되어 있는가?

2.6 처리 배정과 눈가림

- 임상시험 수행에서 발생할 수 있는 편의를 피하기 위한 처리배정방법과 눈가림방법이 임상시험계획서에 상세히 기술되어 있는가?
- 시험대상자에 대한 처리 배정은 사전에 명확히 정해져 있는가?
 - 처리 배정의 종류를 기술하였는가?

- 임상시험 연구자들이 처리 배정을 미리 알 수 있는 내용(예: 블록 크기 등)이 기술되어 있지 않은가?
- 눈가림 상태는 임상시험 진행 기간 동안 유지되는가?

3. 분석 대상군

3.1 분석 대상군 정의

- 임상시험계획서에 배정된 대로(ITT)분석 대상군, 계획서 순응(PP) 분석 대상군, 안전성 분석 대상군 및 기타 분석 대상군에 대하여 명확하고 상세하게 정의되어 있는가?

3.2 배정된 대로(ITT) 분석 대상군

- 임상시험계획서의 단순한 위반, 시험대상자의 순응 또는 중도탈락과 상관없이 처음 처리가 배정된 대로 모든 시험대상자들이 분석 대상군으로 정의되어 있는가?

3.3 계획서 순응(PP) 분석 대상군

- 임상시험계획서에 충분히 순응한 시험대상자들로 정의되어 있는가?

3.4 안전성 분석 대상군

- 안전성 분석 대상군은 최소한 1회 시험약을 투여받은 시험대상자들로 정의되어 있는가?

3.5 하위집단 분석 대상군

- 하위집단 분석이 필요한 경우, 분석 대상이 되는 각 하위집단을 정의하고 각각의 하위집단에 대하여 사용되는 여러 가지 분석 방법을 명확히 제시하였는가?

4. 통계 분석

4.1 인구 통계치 및 기저상태 특성의 평가

- 임상시험계획서에 시험대상자의 인구통계 자료로 어떤 값들이 어느 시점에서 측정되고, 어떻게 기저상태 특성 값을 분석할지에 대해 기술되어 있는가?

4.2 병력

- 일차 질환과 관련된 현재 병력 및 과거 병력 등에 대한 평가를 위해 어떤 병력들이 조사되고 어떻게 분석할지에 대해 기술되어 있는가?

4.3 치료요법

- 과거 치료요법 및 병용 치료요법이 임상시험 결과에 미치는 중요한 인자로 예상되는 경우 과거 치료요법 및 병용 치료요법에 대한 정의를 기술하고 자료수집 방법과 분석계획을 임상시험계획서에 기술하였는가?

4.4 일차, 이차 및 기타 유효성 평가변수의 정의 및 평가

- 일차 및 이차 유효성 평가변수가 임상시험계획서에 명확히 기술되어 있는가?
- 일차 및 이차 평가변수의 분석을 위해 제안된 통계분석 계획이 임상시험계획서에 상세히 기술하였는가?
- 중간분석이 실시될 경우, 중간분석 일정을 상세히 기술하였는가?
- 일차 유효성 평가변수에 다음의 내용이 기술되어 있는가?
 - 분석의 기초를 이루는 통계 모델을 정확하고 완벽하게 제시(필요한 경우 참고문헌 포함)하였는가?
 - 귀무가설과 대립가설 등 임상적 주장을 기술하였는가?
 - 효과 추정 및 신뢰 구간 계산에 적용되는 통계 방법들을 기술(필요한 경우 참고문헌 포함)하였는가?
 - 사용되는 통계방법들의 가정을 기술하였는가?
 - 자료변환을 수행하는 경우 변환된 자료에 기초한 처리 효과 추정치의 해석방법과 자료변환을 선택한 이론적 근거를 제시하였는가?
 - 분석결과 제시 형식을 기술하였는가?

4.5 다중검정

- 그룹 수가 세 개 이상인 경우, 주평가변수가 두 개 이상인 경우, 중간분석이 디자인된 임상시험 등 다중검정을 실시해야 하는 경우, 다중검정에 대한 내용을 기술하였는가?
- 확증적 분석인 경우, 다중검정으로 인한 제1종 오류를 보정하였는가?

4.6 다기관 임상시험

- 다기관 임상시험을 실시할 경우 그 사실을 임상시험계획서에 기술하였는가?
- 임상시험에서 기관 간 처리효과가 동질한가?
 - 기관과 처리의 교호작용이 있는 경우 원인과 관련된 내용을 기술하였는가?
 - 추가적인 임상시험이 필요지 않은가?

4.7 중간 분석

- 임상시험을 종료하기 전 어느 시점에서나 치료군 간에 유효성이나 안전성을 비교 평가하는 중간 분석은 비록 처리군이 식별되어 있지 않다 하더라도 사전에 계획되어 있는가?
- 중간분석 계획을 임상시험계획서에 기술하였는가?
- 코드 해제 없이 이루어지는 자료 모니터링과 관련하여 비록 이 유형의 모니터링이 제1종 오류의 증가를 야기하지 않는 것으로 여겨진다 하더라도 임상시험계획서에는 기술되어 있는가?

4.8 결측치 처리 방법

- 임상시험계획서에 결측치의 처리 방법에 대해 기술되어 있는가?
- 결측치 처리방법에 따른 민감도 분석을 기술하였는가?

4.9 그 외 통계 분석에 관련된 문제

- 평가변수에 대한 통계 가정의 평가가 필요한 경우 이를 임상시험계획서에 명시하였는가?
- 공변량을 분석에 이용할 경우 인구통계, 기저상태 측정치, 병용요법 또는 다른 예후인자들 중 어떤 인자를 공변량으로 하고 어떤 보정 방법을 사용할 것인지를 임상시험계획서에 기술하였는가?
- 유효성 평가에 대한 결론을 어느 분석 대상군으로 판단할지를 미리 임상시험계획서에 기술하였는가? (필요시) 해당 대상군으로 선택한 타당한 근거를 제시하였는가?
- 동등성 및 비열등성 입증을 위한 활성 대조연구의 경우, 타당한 근거와 함께 정의된 동등성(비열등성) 한계를 기술하였는가?
- 안전성 분석
 - 이상반응, 임상실험실 자료, 병용 약제, 활력 징후 및 기타 신체검사 등 안전성 분석에 대한 내용을 임상시험계획서에 기술하였는가?
 - 각 이상반응을 어떻게 분류할 것인지도 정의하고 이상반응을 코드화하기 위하여 사용된 코드 사전의 유형 및 버전을 포함한 코드화에 대한 설명이 명시되어 있는가?

<표> 시험대상자수 산출 계산식

디자인	최소 시험대상자수 산출에 대한 공식
단일 평균 $H_0: \mu = \mu_0$	$n = \frac{\sigma^2(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(\mu - \mu_0)^2}$
두 집단 평균 $H_0: \mu_1 = \mu_2$	$n = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$
k 집단 평균 (pairwise) $H_0: \mu_i = \mu_j$	$n = \max\{n_{ij}\}, \text{ for all interested comparison}$ $n_{ij} = \frac{2\sigma^2(z_{1-\alpha/(2\tau)} + z_{1-\beta})^2}{(\mu_i - \mu_j)^2}$ ※ $\tau \leq \frac{k(k-1)}{2}$: comparison of interest
k 집단 평균 (Simultaneous) $H_0: \mu_1 = \dots = \mu_k$	$n = \lambda / \Delta$ ※ $\Delta = \frac{1}{\sigma^2} \sum_{i=1}^k (\mu_i - \bar{\mu})^2, \bar{\mu} = \frac{1}{k} \sum_{j=1}^k \mu_j$ ※ λ: non-centrality parameter
두 집단 비교 (비모수 검정) $H_0: M_1 = M_2$	$n_1 = kn_2,$ $n = \frac{(z_{1-\alpha/2} \sqrt{k(k+1)/12} + z_{1-\beta} \sqrt{k^2(p_2 - p_1)^2 + k(p_3 - p_1^2)})^2}{k^2(0.5 - p_1)^2}$ $p_1 = P(y_i \geq x_j), \hat{p}_1 = \frac{1}{n_1 n_2} \sum_{i=1}^{n_2} \sum_{j=1}^{n_1} I\{y_i \geq x_j\}$ $p_2 = P(y_i \geq x_{j1} \text{ and } y_i \geq x_{j2}), \hat{p}_2 = \frac{1}{n_1 n_2 (n_1 - 1)} \sum_{i=1}^{n_2} \sum_{j_1 \neq j_2} I\{y_i \geq x_{j1} \text{ and } y_i \geq x_{j2}\}$ $p_3 = P(y_{i1} \geq x_j \text{ and } y_{i2} \geq x_j), \hat{p}_3 = \frac{1}{n_1 n_2 (n_2 - 1)} \sum_{i_1 \neq i_2} \sum_{j=1}^{n_1} I\{y_{i1} \geq x_j \text{ and } y_{i2} \geq x_j\}$
단일 비율 $H_0: p = p_0$	$n = \frac{p(1-p)(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(p - p_0)^2}$
두 집단 비율 (1:1 배분) $H_0: p_1 = p_2$	$n = \frac{\{z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}\}^2}{(p_2 - p_1)^2}$ or $n = \frac{2\bar{p}(1-\bar{p})(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(p_2 - p_1)^2}, \text{ ※ } \bar{p} = (p_1 + p_2)/2$
동질성 평가(χ^2) $H_0: p_{1j} = \dots = p_{ij}$	$n = \delta_{\alpha, \beta} \left[\sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(p_{ij} - p_{i.} p_{.j})^2}{p_{i.} p_{.j}} \right]^{-1}$ ※ δ: non-centrality parameter
McNemar 검정 $H_0: p_{10} = p_{01}$	$n = \frac{[z_{1-\alpha/2} \sqrt{p_{01} + p_{10}} + z_{1-\beta} \sqrt{p_{10} + p_{01} - (p_{01} - p_{10})^2}]^2}{(p_{10} - p_{01})^2}$ ※ $p_{00} = P(x_{i1} = 0, x_{i2} = 0), p_{01} = P(x_{i1} = 0, x_{i2} = 1)$ $p_{10} = P(x_{i1} = 1, x_{i2} = 0), p_{11} = P(x_{i1} = 1, x_{i2} = 1)$

※ $z_{1-\beta}$: $(1-\beta)100\%$ 검정력에 해당하는 정규분포의 단측 백분위 점

※ $z_{\alpha/2}$: 양측 유의수준 α 에 해당하는 정규분포의 백분위 점

SOP number: GRP-SOP-2014-14

Version : 1.1

Date : 2014.01.

의약품 임상통계 검토서 작성지침

Guidance on a Statistical Review Templates

2014. 01.

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2013	GRP-SOP-2013-38	1.0	의약품 임상통계 검토서 작성지침	박봉서
2	2014	GRP-SOP-2014-14	1.1	상동	박봉서

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	순환계약품과	보건연구사	박봉서	
책임감수자	순환계약품과	보건연구관	강주혜	
확인자	순환계약품과	과장	손수정	

<개요>

목적

이 지침은 의약품 품목허가 신청 또는 임상시험(변경)계획서 신청 시 임상통계 심사자로 하여금 검토서 작성에 적정을 기하게 하기 위함이다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침서에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 순환계약품과(전화: 043-719-3007 이메일 : pbs97@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목차>

1. 임상통계 검토서의 구성
2. 임상통계 검토서 (표지)

<붙임 1-1> 검토의견(보완사항, 시정사항, 권고사항)(임상결과보고서)

<붙임 1-2> 검토의견(보완사항, 시정사항, 권고사항)(임상시험(변경)계획서)

<붙임 2-1> 임상통계 검토요약(임상결과보고서)

<붙임 2-2> 임상통계 검토요약(임상시험(변경)계획서)

<본문>

I. 임상통계 검토서의 구성

이 검토서의 구성 및 내용은 다음과 같으며, 검토서 작성에 대한 안내와 함께 작성 예시를 포함하여 기술하였다. 기술방법은 서술식이나 개조식으로 작성한다. 임상시험계획서의 임상통계 검토요약은 계획서별로 각각 작성하며, 임상결과보고서의 검토요약은 임상시험별로 각각 작성한다.

구 성	내용 및 설명
임상통계 검토서(표지)	- 결재선 - 임상시험계획서 제목 및 적응증 - 시험대상자수, 임상단계 - 연구방법 및 평가지표 - 검토결과 - 참고사항
<붙임 1-1> 검토의견(임상결과보고서)	- 보완사항 - 시정사항 또는 권고사항
<붙임 1-2> 검토의견(임상시험(변경)계획서)	- 보완사항 - 시정사항 또는 권고사항
<붙임 2-1> 임상통계 검토요약(임상결과보고서) 1. 시험제목 2. 대상 적응증 3. 임상단계 4. 연구 디자인 5. 무작위배정 방법 및 눈가림 6. 시험목적 7. 평가항목/방법 8. 가설 9. 시험대상자수 10. 통계분석결과 11. 종합적 검토의견	
<붙임 2-2> 임상통계 검토요약(임상시험(변경)계획서) 1. 시험제목 2. 대상 적응증 3. 임상단계 4. 연구 디자인 5. 무작위배정 방법 및 눈가림 6. 시험목적 7. 평가항목/방법 8. 가설 9. 목표 시험대상자수 및 그 근거 10. 통계분석방법 11. 종합적 검토의견	

임상통계검토서

년 월 일

담당자	연구관	과 장

①신청자		②문서번호	
③제품명 (코드명)		④구분*	
⑤원료약품 및그 분량			
⑥시험제목			
⑦대상 적응증			
⑧임상단계		⑨시험대상자수	
⑩연구방법			
⑪평가지표			
⑫검토결과			

※ 참고사항

- 1) 결재시 참조될 사항을 기재한다. (예를 들어, 임상시험의 목적(가교, 허가목적 2상), 유사 디자인 임상시험의 검토결과 등)
- 2) 임상통계 검토시 발견된 특이사항이나, 추가검토 요청사항 등을 기재한다.

<붙임 1-1> 검토의견 (보완사항, 시정사항, 권고사항) (임상결과보고서)

<붙임 1-2> 검토의견 (보완사항, 시정사항, 권고사항) (임상시험(변경)계획서)

<붙임 2-1> 임상통계 검토요약 (임상결과보고서)

<붙임 2-2> 임상통계 검토요약 (임상시험(변경)계획서)

* 신청서류를 구분하여 작성한다. ① 임상결과보고서 ② 임상시험(변경)계획서

<붙임 1-1> 검토의견 (임상결과보고서)

<보완사항> -

의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시 현 고시번호와 고시일자 기재)에 근거하여 다음의 자료를 제출하여 주시기 바랍니다.

1. 제7조제6호에 적합한 임상시험성적에 관한 자료로서,

- 가. 제출한 기초자료를 근거로 계산한 값과 결과보고서의 값이 다른 다음의 사항에 대해 재검토 후 필요시 수정
 - 2차 유효성 평가변수 중 ‘평균 ○○ 횟수의 변화량’의 FAS 분석군에 대한 공분산 분석의 p-value값
 - 1차 유효성 평가변수의 성별 효과를 고려한 민감도분석 분석결과를 제시할 것. 끝.

<붙임 1-2> 검토의견 (임상시험(변경)계획서)

<보완사항> -

“의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령 현 법령번호와 법령일자 기재) 제24조, 제30조 및 별표4 의약품 임상시험 관리기준(제30조 관련)” 및 “의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정(식품의약품안전처고시 현 고시번호와 고시일자 기재)”에 근거하여 다음의 자료를 보완하여 제출하시기 바랍니다.

1. 임상시험계획서 중

- 목표 시험대상자수 산출 근거자료(임상적 허용오차, 변화량, 표준편차 등 설정 근거 자료)를 제시하고,
- 이차 평가변수의 시험군과 대조군의 비교를 위한 통계분석방법 기술할 것. 끝.

<시정사항> -

- 1. “일차 평가변수의 위험률”을 “종합 평가변수의 위험률”로 수정할 것. 끝.

<권고사항> -

- 1. 일차 유효성 평가시 무작위배정시 고려했던 층화요인에 대한 효과를 고려해 분석할 것을 권고합니다. 끝.

<붙임 2-1> 임상통계 검토요약 (임상결과보고서)

1. 시험제목

- 임상시험 결과보고서의 제목을 기재

2. 대상 적응증

- 임상시험의 대상질환(환자)을 기재

3. 임상단계

- 임상단계 기재 (예시: 치료적 확증시험, 가교시험 등)

4. 연구 디자인

- 투여군, 투여용량, 투여일정 등 전체적인 연구 디자인을 알 수 있도록 기술

5. 무작위배정 방법 및 눈가림

- 무작위배정 방법, 층화여부 기술
- 눈가림방법 등을 기술

6. 시험목적

- 예시) ooo 환자에 대하여

<1차목적>

1) AB-123을 24주간 투여시와 위약 투여시의 □□□에 대한 효과를 비교평가

2) AB-123의 안전성과 내약성을 평가

<2차목적>

7. 평가항목/방법

- 유효성 평가변수, 안전성 평가변수로 나누어 기재

- 예시)

유효성 평가변수: 24주 투여 후 기저치 대비 LDL-C 변화율

안전성 평가변수: 이상반응, 신체검사, 활력징후 및 체중, 실험실 검사

8. 가설

- 우월성/비열등성 등을 명확히 기술

9. 시험대상자수

- 모집환자군, 완료환자군 등 기재

- 예시) 본태성 고혈압 환자 112명 모집, 100명 완료

- 분석에 필요한 경우 각 분석모집단 별 탈락 시험대상자에 대한 정보를 기술

10. 통계분석결과

- 분석군별 유효성, 안전성, 탐색적 분석결과에 대해 재분석 결과와 비교평가

- 예시)

아시아인 대상 시험		위약군	시험군	활성대조군
결과 보고서	n	323	338	333
	Mean at baseline(SD)	12.59(4.912)	12.09(4.110)	12.13(3.667)
	Mean change from baseline to end of treatment (SD)	-1.69(3.824)	-2.12(3.022)	-1.54(2.943)
	Adjusted mean difference from placebo (95% CI)	-	-0.57 (-1.04, -0.09)	0.03 (-0.44, 0.51)
	P-value	-	0.019	0.895
재분석 결과	n	323	338	333
	Mean at baseline(SD)	12.5903(4.117)	12.0907(4.1097)	12.1311(3.6672)
	Mean change from baseline to end of treatment (SD)	-1.6904(3.8239)	-2.1228(3.0224)	-1.5395(2.9435)
	Adjusted mean difference from placebo (95% CI)	-	-0.5661 (-1.0389, -0.0933)	0.0318 (-0.4427, 0.5062)
	P-value	-	0.0190	0.8955

- 결과보고서에 포함되어있지 않은 내용 중 임상시험의 결과에 영향을 미칠 것으로 예상되는 요인이 있는 경우 분석결과를 추가로 기재

11. 종합적 검토의견

- 임상시험 결과보고서의 임상통계와 관련된 전반적 사항에 대한 심사자의 종합적 검토의견을 기재
- 여기에 작성되는 사항은 주로 자료의 보완이나 적합/시정적합에 직접적으로 관련된 사항을 위주로 기재

- 예시)

“시험대상자의 임상시험 참여상태”에서 기술된 시험군의 ITT분석 대상자는 166 명이고, 분석결과표의 ITT분석 대상자는 157명으로 일차하지 않으므로, 시험대상자의 탈락여부를 재확인한 후 ITT분석 대상군에 대해 일관되게 기술할 것.

<붙임 2-2> 임상통계 검토요약 (임상시험(변경)계획서)

1. 시험제목

- 임상시험계획서의 제목을 기재
- 임상시험번호, 버전, 날짜 등을 포함하여 기재

2. 대상 적응증

- 임상시험의 대상질환(환자)을 기재

3. 임상단계

- 예시) 3상 추가, 연구자임상 등

4. 연구 디자인

- 투여군, 투여용량, 투여일정 등 전체적인 연구 디자인을 알 수 있도록 기술

5. 무작위배정 방법 및 눈가림

- 무작위배정 방법, 층화여부 기술
- 눈가림방법 등을 기술

6. 시험목적

- 예시) ooo 환자에 대하여

<1차목적>

1) AB-123을 24주간 투여시와 위약 투여시의 □□□에 대한 효과를 비교평가

2) AB-123의 안전성과 내약성을 평가

<2차목적>

7. 평가항목/방법

- 유효성 평가변수, 안전성 평가변수로 나누어 기재
- 예시) 유효성 평가변수: 24주 투여 후 기저치 대비 LDL-C 변화율
안전성 평가변수: 이상반응, 신체검사, 활력징후 및 체중, 실험실 검사

8. 가설

- 우월성/비열등성 등을 명확히 기술

9. 목표 시험대상자수 및 그 근거

- 예시) 총 360명의 시험대상자를 각 투여군당 120명씩 무작위배정
임상시험 참여중단한 시험대상자를 고려하여 투여군당 약 100명의 환자 결과가 분석될 것임.
1차 분석은 시험약 투여전 대비 LDL-C 변화량.
30% 표준편차를 고려하면 투여군간 시험약 투여 이전 대비 LDL-C 변화량에서 20%의 차이를 보이기 위한 90%의 검정력을 가짐.

10. 통계분석방법

- 분석의 일반적 원칙 기재
- 일차 및 이차 유효성 평가변수의 분석방법, 분석모집단 등 기재
- 안전성 평가변수의 분석방법, 분석모집단 등 기재
- 결측자료 분석방법 기재
- 중간분석을 실시하는 경우 중간분석 시기 및 평가방법 기재
- 다중성 보정이 필요한 경우 다중성 보정방법 기재

- 예시)

평가방법: 마지막 6개월 방문시의 OO 판정을 받은 비율을 계산하여 카이제곱 검정을 통해 분석하고 차이에 대한 95% 신뢰구간을 구함.

결측치 처리방법: 일반적으로 LOCF를 기본으로 하지만 경우에 따라 가장 보수적이라고 생각되는 다른 방법을 적용할 수 있고 그 사유를 보고서에 자세히 기록할 예정이나 어떤 결측치 처리방법을 이용할 것인지 계획서 내에 분명하게 기술해야함.

11. 종합적 검토의견

- 임상시험(변경)계획서의 임상통계와 관련된 전반적 사항에 대한 심사자의 종합적 검토의견을 기재
- 여기에 작성되는 사항은 주로 자료의 보완이나 적합/시정적합에 직접적으로 관련된 사항을 위주로 기재

SOP number: GRP-SOP-2014-15

Version : 1.4

Date : 2014.01

의약품 기준 및 시험방법 심사자료 평가시 일반적 고려사항

General Considerations for Specification Review

2014. 01.

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2006	10		의약품 기준및시험방법심사자료 평가시 일반적 고려사항	
2	2007	GRP-SOP-2007-12	1.0	기준및시험방법 심사자료 평가시 고려사항	김미정
3	2010	GRP-SOP-2010-12	1.1	의약품 기준 및 시험방법 심사자료 평가시 일반적 고려사항	고용석
4	2011	GRP-SOP-2011-12	1.2	상동	김보연
5	2013	GRP-SOP-2013-12	1.3	상동	박정현
6	2014	GRP-SOP-2014-15	1.4	상동	임종미

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	소화계약품과	보건연구사	임종미	
책임감수자	소화계약품과	보건연구관	송영미	
확인자	소화계약품과	과장	김은정	

<개요>

목적

이 지침은 의약품 허가신청 시 기준 및 시험방법 심사자료의 심사 핵심사항 및 평가 시 고려사항에 대한 목록을 제공하기 위함이다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 소화계약품과(전화: 043-719-3114, 이메일 : bellbeauty@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목차>

1. 일반적 고려사항
2. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료
3. 국내외에서의 사용현황에 관한 자료
4. 원료의약품에 관한 자료
 - 가. 구조결정에 관한 자료
 - 나. 물리화학적 성질에 관한 자료
 - 다. 제조방법에 관한 자료
 - 라. 기준 및 시험방법에 관한 자료
 - 마. 시험성적에 관한 자료
 - 바. 표준품 및 시약시액에 관한 자료
5. 완제의약품에 관한 자료
 - 가. 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
 - 나. 제조방법에 관한 자료
 - 다. 기준 및 시험방법에 관한 자료
 - 라. 시험성적에 관한 자료
 - 마. 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

참고문헌

<본문>

1. 일반적 고려사항

- 1) 허가신청서 또는 기준 및 시험방법 검토의뢰서 상의 “성상”, “원료약품 및 그 분량”, “제조방법”, “기준 및 시험방법” 항목의 기재사항이 적절한가? 그 항목들의 근거를 뒷받침하는 자료가 충분한가?
- 2) 품질 관련 우리처 고시에 기초한 내용이 적절하게 반영되어 있는가?, 또는 국제공통기술문서(CTD), ICH 가이드라인을 반영하였는가.
- 3) 제품의 특이사항 및 기준변경의 경우 변경사항이 기재되어 있는가?
- 4) 시험자료(기준 확립에 대한 근거자료 포함)의 적절한 통계처리 등 실측치가 수학적적으로 표현되어 있는가?

2. 기원 또는 발견 및 개발의 경위에 관한 자료

- 1) 당해 의약품에 대한 판단에 도움을 줄 수 있도록 6하 원칙에 따라 명료하게 기재된 자료(예 : 언제, 어디서, 누가, 무엇으로부터 추출, 분리 또는 합성하였고 발견의 근원이 된 것은 무엇인가)
- 2) 제형개발경위는 무엇인가? (예, 용법, 용량, 투여기간, 투여경로, 화학 또는 물리화학적 사항, 기타 특이사항 등)

3. 국내외에서의 사용현황에 관한 자료

- 1) 외국의 사용현황에 관한 자료 또는 국내 유사제품 현황이 기재되어 있는가?
- 2) 공정서 수재여부 등 규격 검토에 참고할 수 있는 내용이 기재되어 있는가?

4. 원료의약품에 관한 자료

- 원료의약품이 DMF 성분인가? DMF 성분인 경우 설정한 규격이 DMF 승인규격과 일치하는가?

가. 구조 결정에 관한 자료

※ 해당하는 사항만 선택적으로 확인

- 1) 제조방법에 따른 합성경로도 및 순도시험의 항목설정에 관련된 원료, 용매, 정제 방법 등을 제시하고, 제출된 구조결정자료 및 광학이성질체 근거자료가 주성분에 대한 화학구조를 입증하는 자료로 타당한가?
- 2) 적절한 구조분석법이 선택되었는가?
- 3) 측정된 화학원소분석치가 이론값에 근접하는가?

- 4) 자외부흡수스펙트럼 측정하기 위해 적절한 용매와 농도가 선정되었는가?
- 5) 적외부흡수스펙트럼의 흡수밴드상에서 특징적인 흡수패턴이 기술되었는가?
- 6) 핵자기공명스펙트럼상에 구조적이상성(abnormalities)이 있는가?
- 7) 분자이온피크 또는 fragment 이온들이 질량스펙트럼 상에서 검출되었는가? 이론적인 fragmentation equation이 제시되었는가?
- 8) 해당 성분의 표준품이 아닌 최종 제품에 대한 구조결정 자료를 제출하였는가? 표준품과의 비교시험 시 표준품의 스펙트럼자료가 제출되었는가?

나. 물리·화학적 성질에 관한 자료

※ 해당하는 사항만 선택적으로 확인

- 1) batch 마다 물리화학적 성질의 상당한 변이성이 있는가?
- 2) 성상, 용해도, 흡습성, 융점과 열분석치, 분배계수, pH 등의 자료를 제시하였는가?
- 3) 결정성과 결정다형성(수화물 포함)이 IR 스펙트럼 및 X선회절자료, 시차주사열분석법(DSC) 또는 특허자료 등으로 고찰되었는가?
- 4) 광학이성체의 경우 선광성의 유무가 제시되어 있는가?
- 5) 이성체의 혼합물인 경우 이성체의 분리·분석법 및 이성체비에 관한 자료가 있는가?

다. 제조방법에 관한 자료 (원료의약품으로 합성공정이 있는 경우)

- 1) 상세한 제조방법, 제조공정도, 화학반응식이 기재되어 있는가?
 - 화학반응식은 출발물질부터 최종 원료의약품까지 각 반응단계에 따라 출발물질, 중간생성물질, 최종원료의약품의 구조식, 화학명 및 분자량을 기재하였는가?
 - 제조방법에 회수율을 기재하였는가?
- 2) 출발물질로부터 최종제품까지의 합성경로에 대한 적절한 근거자료를 제출하였는가? (SCI논문, 특허자료 등)
- 3) 제조기록서 및 제조일지를 제출하였는가? (수입 소분 원료의약품인 경우 생략 가능)
- 4) 공정서 및 기타 인정된 규격에 수록된 시약, 용매를 별첨규격으로 설정한 경우, 해당 공정서 및 인정 규격 동등이상으로 설정되었는가?

라. 기준 및 시험방법에 관한 자료

- 1) 원료의약품의 규격이 공정서 규격인가 별첨규격인가?
 - 별첨규격인 경우 별첨규격을 작성하고 그에 대한 근거자료를 제출하였는가?

- 2) 시험방법에 대한 분석법밸리데이션 자료를 제출하였는가? 필요한 요건을 충족시켰는가?
- 3) 의약품 함량기준에 따라 적절한 시험항목이 설정되어 있는가?
 예) “기준: 이 약을 건조한 것을 정량할 때..” → 건조감량 항목이 있는가?
 “기준: 이 약을 정량할 때 환산한 무수물에 대하여...” → 수분 항목이 있는가?
- 4) 확인시험법 관련
 - 확인 시험법은 해당 성분의 특이성을 나타낼 수 있는 시험법으로 설정되어 있는가?
 - 예) 적외부 및 자외부흡수스펙트럼측정법의 경우 표준스펙트럼이 정의되어 있는가? 또는 적합한 표준품과의 비교가 설정되어 있는가? 설정되어 있지 않은 경우 해당성분의 특이성을 나타내는 특정 흡수극대 파수 또는 파장이 설정되어 있는가?
 - 염 형태인 성분인 경우, 해당 염에 대한 확인시험법이 설정되어 있는가?
- 5) 유연물질 및 분해생성물 관련
 - 유연물질 및 분해생성물 기재 시 제출 자료에 근거하여 한도치를 원료약품에 대한 백분율(%) 또는 질량으로 설정하였는가?
 - 유연물질 기준은 실측통계치 및 안정성시험(가혹시험, 장기보존시험)의 결과와 안전성을 고려하여 타당한 근거를 제시하였는가?
 - 유연물질(출발물질, 중간체, 부산물 및 분해산물)이 이론적으로 형성 가능한 화합물인지?
 - 유연물질 구조를 밝혀야 하는 농도에서 타당하게 구조를 확인 및 규명하였는가?
 - 제제의 용법·용량 고려시 안전성을 입증해야 하는 농도에서 입증자료는 타당하게 제출되었는가?
 - 시험방법 중, 표준품을 사용하지 않고 크로마토그램을 이용하여 시험하는 경우 피크면적 측정범위, 정량한계 및 상대피크유지시간 등 유연물질을 확인할 수 있는 방법을 기재하였는가? 상대피크유지시간 및 상대반응계수가 설정되어 있다면 설정근거자료를 제출하였는가? 총유연물질의 양 측정을 위한 총 분석시간이 기재되었는가?
- 6) 이성체가 분리된 성분인 경우, 이성체비를 기재하였는가?
- 7) 잔류용매 시험항목 관련
 - 제조방법에 사용한 유기용매에 대한 잔류용매 시험항목을 설정하였는가?
 - 설정한 유기용매의 기준은 의약품 잔류용매기준지침 또는 ICH 가이드라인을 따라서 설정하였는가?

마. 시험성적에 관한 자료

- 1) 시험성적서의 시험항목 및 기준이 설정한 기준 및 시험방법과 동일한가?
- 2) 시험방법이 설정한 기준 및 시험방법과 동일한가? 크로마토그래프법의 경우 사용한 칼럼, 분석조건, 분리도, 상대피크유지시간 등이 설정한 시험방법에 적합한가?

바. 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

- 1) 신물질의 경우, 표준품을 정제 시 정제법을 기재하고, 핵자기공명스펙트럼 등을 통해 엄밀하게 검증되었는가? 또한 함량 계산 시 순도의 보정이 필요 없을 정도로 충분히 규명되었는가?
- 2) 약전 및 공정서 수재 이외의 시약·시액에 대한 조제법에 관한 자료가 제출되었는가?

5. 완제의약품에 관한 자료

가. 원료약품 및 그 분량에 관한 자료

- 1) 제12조제2항에 적합한 기준단위로 작성하였는가?(별표8의 2 참조)
- 2) 주성분 (제조원 포함) 규격이 별첨규격인 경우, 그에 대한 근거자료는 제출되었는가?
- 3) 첨가제 관련
 - 첨가제의 배합목적이 제제학적으로 타당하게 설정되었는가? 배합목적에 대하여서는 우리처 첨가제정보망(<http://addrug.mfds.go.kr>)을 활용할 수 있다.
 - 첨가제의 설정한 규격이 해당 공정서의 품목인가? (공정서 시약·시액에 수재되어 있으면 해당 첨가제의 설정 규격이 인정되지 않음) 해당 공정서에 따라 상세기재할 사항들이 원료약품 및 그 분량에 기재되었고 그에 대한 근거자료를 제출하였는가?(예, 포비돈의 K값 등)
 - 첨가제의 규격이 별첨규격인 경우, 그에 대한 근거자료는 제출되었는가?
 - 착향제 외의 성분이 “식첨”으로 설정되어 있는가? 설정되어 있는 경우에는 별첨 규격으로 설정하도록 함.
 - 원칙적으로는 모든 첨가제의 분량을 기재하여야 한다. 다만, 다음과 같이 미량 투입하는 첨가제는 “적량”으로 기재할 수 있다.
 - ① 코팅제, 환의제, 장용피제, 활택제, 광택제
 - ② 감미제, 착색제(내복용의약품에 사용하는 타르색소의 경우 원료약품 총 분량의 0.1%이하인 경우에 한함), 착향제
 - ③ 현탁화제, 유화제, 용해보조제

- ④ 안정제, 등장제, pH 조절제, 점도조절제
- ⑤ 용제, 기재(캡셀제 포함)
- ⑥ 타르색소(황색4호 제외)
- 식약처장이 인정한 타르색소를 착색제로 사용하였는가?
만약 그 외의 타르색소가 사용된 경우 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조 제2항제1호에 의한 안유심사대상품목이다.

나. 제조방법에 관한 자료 (제제의 특성상 필요한 경우 자료제출)

- 1) 주성분의 제조원 및 주소를 기재하였는가? 일부 위·수탁 공정이 있는 경우 각 공정단계별 실제 제조소를 맞게 기재하였는가?
- 2) 주성분이 DMF 공고 성분인 경우, 해당 DMF 공고번호를 기재하였는가?
- 3) 첨가제 중, 최종제품이 동물유래성분을 함유하거나 제조과정 중 동물유래성분을 사용하는 경우, 기원동물 사용부위를 기재하였는가? 반추동물 유래성분의 경우는 전염성해면상뇌증(TSE)감염을 방지하기 위한 원료선택(반추동물의 원산국, 반추동물의 연령 등) 또는 처리방법 등을 추가로 기재하였는가?
- 4) 제조과정 중 유기용매를 사용하는 경우 제제학적으로 타당한가? 사용목적과 용매의 명칭, 규격, 단위제형당 사용량이 기재되었는가?
- 5) 포장 용기 관련
 - 최종 포장용기의 재질을 맞게 기재하였는가?
 - 주사제인 경우, 용기에 대한 규격을 기재하였는가? 설정한 규격에 적합한 성적서를 제출하였는가?
- 6) 제제 설계의 타당성 및 평가에 관한 검토결과를 제출하였는가?
 - 제제학적 변경, 특히 서방성 및 기타 방출제어형의 경우, 약품설계 개념이 상세히 타당하게 설명되었는가?

다. 기준 및 시험방법에 관한 자료

- 1) 신청한 제형의 특성에 맞게 대한민국약전 제제총칙 및 의약품의 품목허가·신고·심사규정 별표 13에 해당되는 시험항목을 설정하였는가?
- 2) 기준규격 설정에 대한 근거자료는 제출되었는가?
 - ① 기준설정은 실제 측정치에 근거하였는가?
 - ② 성상관련
 - 신청서에 기재된 성상과 기준 및 시험방법에 기재한 성상이 동일한가? 검체는 제출하였는가? 제출한 검체와 설정한 성상이 동일한가?
 - 캡슐제는 내용약품의 성상도 명확하게 기재하였는가? 또한 캡슐의 색 또한 기

재하였는가?

- 주사제, 점안제, 액제(내복용), 정량분무용 제제인 경우, 용기의 형상에 대하여도 기재하였는가?

- 특수제형인 경우 제제학적 구분이 가능하도록 기재하였는가?

③ 경구용 고형제의 경우 경구용의약품의 용출규격 설정지침 또는 공정서 수재방법에 따라 적절한 용출기준 및 시험방법이 설정되었는가? 용출시험 대신 봉해시험만 설정된 경우 타당한 사유(예, 사용기한동안의 봉해율속성 factor)가 제시되었는가?

④ 유연물질 관련

- 유연물질과 분해산물에 대한 한도치(보고, 구조결정, 안전성한도)가 설정되었는가?

- 안정성시험 결과 시간이 경과함에 따라 증가하는 유연물질이 있을 경우 개개 및 총유연물질에 대한 기준이 설정되었는가?

- 안전성 검증을 위해 요구되는 상한치 이상의 유연물질의 독성에 대한 고려(safety margin 등)가 충분한가?

3) 시험방법은 밸리데이션 되었는가?

- 시험방법에 대한 분석법밸리데이션 자료를 제출하였는가? 필요한 요건을 충족시켰는가?

- 순도시험, 확인 및 함량시험의 밸리데이션이 적절한가?

- 밸리데이션은 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인을 참조한다.

라. 시험성적에 관한 자료

1) 시험성적서의 시험항목 및 기준이 설정한 기준 및 시험방법과 동일한가?

2) 제출한 시험방법이 설정한 기준 및 시험방법과 동일한가? 크로마토그래프법의 경우 사용한 칼럼, 분석조건, 분리도, 상대피크유지시간 등이 설정한 기준 및 시험방법에 적합한가?

마. 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

1) 약전 및 공정서 수재 이외의 시약·시액에 대한 조제법에 관한 자료가 제출되었는가?

2) 기 허가가 없는 주성분의 표준품인 경우 표준품의 정제법을 기재하고, 핵자기공명 스펙트럼 등을 통해 엄밀하게 검증되었는가? 또한 함량 계산 시 순도의 보정이 필요 없을 정도로 충분히 규명되었는가?

참고문헌

1. 의약품의 품목허가·신고·심사규정
2. 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인 적용을 위한 해설서 (2012)
3. 의약품 국제공통기술문서 작성 가이드라인 - III. 품질 (2007)
4. 서방성 진통제 평가 가이드라인 (2007)
5. 의약품 첨가제 평가 가이드라인 (2007)
6. 의약품 첨가제방 홈페이지 (<http://addrug.mfds.go.kr>)
7. 의약품의 성상표기에 대한 가이드라인 (2006)
8. 경구용의약품의 용출규격 설정 가이드라인(2005)
9. 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인 (2012)
10. 의약품 명명법 가이드라인 (2003)
11. 의약품 잔류용매기준지침 (2012)
12. 일본 의약품제조지침
13. Consideration for Approval, PMDA
14. USFDA CDER 가이드스

SOP number: GRP-SOP-2014-16

Version : 1.5

Date : 2014.01

의약품 기준 및 시험방법 검토서 작성지침

Guidance on a Drug's Specification Review Templates

2014. 01.



식품의약품안전처
MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2006	3	1.0	의약품 기준및시험방법 검토서 작성지침	
2	2007	GRP-SOP-2007-3	1.1	상 동	김미정
3	2010	GRP-SOP-2010-13	1.2	상 동	고용석
4	2011	GRP-SOP-2011-13	1.3	상 동	박소영
5	2013	GRP-SOP-2013-13	1.4	상 동	김은정
6	2014	GRP-SOP-2014-16	1.5	상 동	임종미

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	소화계약품과	보건연구사	임종미	
책임감수자	소화계약품과	보건연구관	송영미	
확인자	소화계약품과	과장	김은정	

<개요>

목적

이 지침은 의약품 허가신청 시 기준 및 시험방법에 대하여 심사자로 하여금 검토서 작성에 적정을 기하게 하기 위함이다.

유효일

다음 개정 전까지

공개여부

공개

연락처

이 지침에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 소화계약품과(전화: 043-719-3114, 이메일 : bellbeauty@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목차>

I. 기준 및 시험방법 검토서 구성

기준 및 시험방법 검토서 (표지)

<붙임 1> 시정사항/보완사항

<붙임 2> 기준 및 시험방법 검토요약

<본문>

I. 기준 및 시험방법 검토서 구성

동 검토서의 구성은 다음과 같다.

구 성	내용 및 설명
기준 및 시험방법 검토서 (표지)	- 결재선 - 신청품목에 대한 정보 - 검토결과 - 신청된 기사에 대한 시정내용 - 보완사항
<붙임 1> 시정사항/보완사항	
<붙임 2> 기준 및 시험방법 검토요약	- 종합 검토의견 기재
적용조항 및 자료제출 범위표	- 제출자료 범위표
1. 기원, 발견 및 개발경위	
2. 국내외에서의 사용현황에 관한 자료	
3. 원료의약품에 관한 자료	- 원료의약품에 대한 정보
가. 구조결정에 관한 자료	
나. 물리화학적 성질에 관한 자료	
다. 제조방법에 관한 자료	
라. 기준 및 시험방법에 관한 근거 자료	
마. 시험성적에 관한 자료	
바. 표준품 및 시약시액에 관한 자료	
사. 용기 및 포장에 관한 자료	
4. 완제의약품에 관한 자료	- 완제의약품에 대한 정보
가. 원료약품 및 그 분량에 관한 자료	
나. 제조방법에 관한 자료	
다. 기준 및 시험방법에 관한 근거 자료	
라. 시험성적에 관한 자료	
마. 표준품 및 시약시액에 관한 자료	
바. 용기 및 포장에 관한 자료	
<부록>	
1. 제제학적 시험항목	
2. 제제별 기준 및 시험방법 자료 체크리스트	

기 준 및 시 험 방 법 검 토 서

(☐ 최초, ☐ 변경)

년 월 일

담당자	연구관	과 장

① 회 사 명		② 문서번호	
③ 제 품 명		④ 구분	☐ 의약품 ☐ 수입 ☐ 제조 ☐ 분류번호 ()
⑤ 원료약품분량			
⑥ 성 상			
⑦ 신청효능효과			
⑧ 신청용법용량			
⑨ 신청저장방법 및 사용기간			
⑩ 기원 및 개발경위	신청 의약품의 개발경위를 기재		
⑪ 국내외 사용현황			
⑫ 관련조항	의약품의 품목허가·신고·심사규정 (식약처고시 현 고시번호와 고시일자 기재한다.)		
⑬ 검토결과			
<참고사항>			

- 붙임 1. 시정사항/보완사항
2. 기준 및 시험방법 검토 요약

<붙임 1> 시정사항

(예시)

시정사항 (⊕⊕⊕(주), ☆☆☆☆ 정)

1. 000의 별첨규격 중,

가. 잔류용매시험 항목에서, 하단에 “기준 : 에틸렌글리콜 1,000ppm 이하, 이소프로판올 0.1 % 이하”를 삽입 기재하고.

2. 제제의 기준 및 시험방법에서,

가. 제제균일성 시험방법에서 “영국약전”을 “대한민국약전”으로 시정하고,

나. 용출시험방법 계산식의 “000000”을 “□□□□□□□”으로 시정하기 바랍니다. 끝.

<붙임 1> 보완사항

(예시)

보완사항 (⊕⊕⊕(주), ☆☆☆☆ 정)

「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식품의약품안전처고시 호 고시번호와 고시일자 기재한다.)에 근거하여 다음의 자료를 제출하여 주시기 바랍니다.

1. 000 별첨규격에서

가. 결정다형 1 및 2를 가지고 있는 바, 결정다형시험을 설정하지 않은 타당한 사유를 제출하고,

나. 유연물질 선정근거 및 기준설정 근거 자료를 제출하고,

다. 유연물질시험방법 중 상대반응계수(RRF)를 설정한 근거 자료를 제출하고,

2. 제제의 기준 및 시험방법에서

가. 용출시험 규격설정근거 자료를 제출하고,

나. 유연물질 선정근거 및 기준설정 근거 자료를 타당한 것으로 재제출하시기 바랍니다. 끝.

<붙임 2> 기준 및 시험방법 검토요약

1. 종합 검토의견 기재사항

① 회사명 (제품명)	
② 문서번호	
④ 구 분	☐ 수입 ☐ 제조
⑤ 종합 검토의견	

2. 제출자료 범위에 따른 검토사항

<제출자료의 범위; [별표 1] 의약품의 종류 및 제출자료의 범위>

구분 \ 제출자료	자 료 번 호 ^{주1)}																
	1	2															7
		가								나							
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	
I..신 약	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
II.자료제출의약품																	
1.새로운염(이성체)을 유효 성분으로 함유한 의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	×	△	△	○	○	○	○	×	○
2. 새로운 효능군 의약품	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감	○	※	※	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	○
4. 새로운 투여경로 의약품	○	×	×	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	○
5. 새로운 용법·용량 의약품	○	△	△	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	○
6. 새로운 기원의 효소·효모·균 제제(약리학적으로 거의 동등)	○	△	△	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	○
7. 새로운 제형 (동일투여경로)	○	△	△	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	○

○ : 자료를 제출하여야 하는 것

△ : 개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것

× : 자료가 면제되는 것

※ : 새로운 이성체 및 염류 등인 경우에 제출하여야 하는 것

주1. 자료번호 1부터 7까지는 제5조제1항제1호부터 제7호까지의 자료를 말한다.

<제출자료의 범위; [별표 14] 기타 의약품의 종류 및 제출자료>

구분 \ 자료번호 ^{주1)}	1	2	3						4				
			가	나	다	라	마	바	가 ^{주3)}	나	다	라	마
1. 기허가의약품과 주성분의 규격 및 분량, 제형이 동일한 의약품	×	○	×	×	×	△	○	△	△	△	△	○	△
2. 표준제조기준에 의하여 제조되는 의약품 ^{주4)}	△	△	×	×	×	△	○	△	×	×	△	○	△
3. 원료의약품으로 허가(신고)받는 의약품(신약제외)	△	○	○ ^{주2)}	○ ^{주2)}	○	○	○	△					

○ : 자료를 제출하여야 하는 것

△ : 개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것

× : 자료가 면제되는 것

주 1) : 자료번호 1부터 4까지는 다음의 자료를 말한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발의 경위	4. 완제의약품에 관한 자료
2. 국내외에서의 사용현황에 관한 자료	가. 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
3. 원료의약품에 관한 자료	나. 제조방법에 관한 자료
가. 구조결정에 관한 자료	다. 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
나. 물리화학적 성질에 관한 자료	라. 시험성적에 관한 자료
다. 제조방법에 관한 자료	마. 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
라. 기준 및 시험방법에 관한 근거자료	
마. 시험성적에 관한 자료	
바. 표준품 및 시약·시액에 관한 자료	

주 2) 원료의약품등록제도에 의해 공고번호를 부여받은 원료는 공고번호로서 갈음할 수 있다.

주 3) 첨가제의 규격이 별첨규격인 경우 첨가제 규격에 관한 근거자료를 제출한다.

주 4) 제4조제2항단서조항에 해당하는 품목은 제외한다.

1> 기원 또는 발견 및 개발의 경위에 관한 자료

- 일반적인 개발경위를 설명

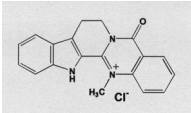
2> 국내외에서의 사용현황에 관한 자료

- 외국의 사용현황에 관한 자료 또는 국내 유사제품 현황 여부
- 규격검토에 참고할 수 있는 내용기재 (공정서 수재여부 등)

3> 원료의약품에 관한 자료

가. 구조 결정에 관한 자료

○ 주성분의 화학구조를 입증하는 자료

	명칭	일반명	구조식, 분자식	구조식
1. 주성분 (예 시)	○○○○	△△△△	C ₂₁ H ₁₅ N ₃ OCl (MW 400.808)	
2. 원료 합성공정	☐ 합성경로도	☐ 원료	☐ 용매	☐ 정제방법
3. 구조결정자료	☐ 원소분석	☐ UV	☐ IR	☐ NMR
	☐ MASS	☐ 기타 ()		
4. 광학이성질체	☐ 입체구조에 관한 자료 ()			
5. 중합체 등 구조결정이 어려운 경우	☐ 균일한 조성 또는 역가로 생산됨을 입증하는 자료			
검토 의견				

※ 해당하는 사항만 선택적으로 확인

나. 물리·화학적 성질에 관한 자료

검토 의견	

- 주성분의 물리·화학적 성질은 기준 및 시험방법의 시험항목 설정의 근거가 되는 자료로 실측치에 대한 자료를 포함하고 있어야 함
- 실측치에는 시험에 사용되는 표준품에 대한 자료 포함하고 있어야 함
 - 성상 : 색, 형상, 냄새, 맛 등에 대한 자료
 - 용해도 : 용해도는 포화용액의 농도로부터 판정한 자료
 - 흡습성
 - 용액의 pH

- 용점 (분해유무 포함) 및 열분석치
- 해리정수
- 분배계수 및 분배비 : 옥탄올/물 계 등의 분배계수 자료, pH영향을 포함한 분배비에 대한 자료 등
- 결정다형 : 결정다형의 유무, 결정형간의 상호관계, 각 결정형의 물리적성질에 관한 자료. 바늘 모양 및 블록모양은 한 종류의 결정을 지님. 결정다형이 아님.
- 선광도 : 선광성의 유무, 광학이성질체인 경우는 반드시 기재해야 함
- 이성체(광학이성체 등) : 이성체의 혼합물인 경우는 이성체의 분리·분석법에 관한 자료 및 이성체비에 관한 자료

예) 일부 항목에 대한 예시는 다음과 같음.

- 용해도 : 디메틸포름아미드·메탄올(1:1), 메탄올에 잘 녹음. 물에는 녹지 않음
(대한민국약전에 의함)

용매	디메틸포름아미드· 메탄올	메탄올	물
ooo 1g을 녹이는데 필요한 용매의 양(ml)	25	50	10,000
대한민국약전표현	녹는다	조금 잘 녹는다	거의 녹지 않는다

- 흡습성 : 25℃에서 1일부터 5일까지 흡습성이 유지됨. 5일후 33%RH 5.0%, 53%RH 6.2%, 75%RH 7.7%, 97%RH 50%의 흡습성이 인정됨.
- 용액의 pH : 사용된 용매에서의 pH
- 용점(분해유무 포함) 및 열분석치 : 200-204℃

다. 제조방법에 관한 자료 (원료의약품으로 합성공정이 있는 경우)

1. 화학반응식에 관한 근거자료	☐ 유 ☐ 무
3. 3 로트 이상의 제조기록서 및 제조일지	☐ 유 ☐ 무
4. 최종제품에 대한 구조결정자료 및 각 로트 당 3회 이상의 실측치가 포함된 시험 성적서	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
5. 합성에 사용된 원료약품의 규격	☐ 공정서() ☐ 산업규격() ☐ 자사기준
검토 의견	

라. 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

1. 규격설정 근거자료	☐ 유 ☐ 무
2. 순도시험에 관한 자료	☐ 유연물질에 대한 자료 ☐ 화학구조에 대한 자료 ☐ 안전성을 입증하는 자료
3. 검토가 필요한 항목	☐ 함량시험 ☐ 잔류용매시험 ☐ 건조감량 ☐ 강열감량 ☐ 수분 ☐ 기타 ()
검토 의견	

※ 함량시험 : 정밀성, 정확성, 직선성, 범위 등에 대하여 식약처의 “의약품등 시험방법 밸리데이션에 대한 가이드라인” 또는 공인된 방법(예: ICH Guideline, 공정서)에 따라 자료를 제출하고, 시험법의 타당성에 대한 근거자료를 제출한다. 다만, 정량법을 설정할 수 없는 경우에는 그 구체적인 이유 및 설정하지 않아도 품질확보에 지장이 없다는 근거자료를 제출한다. 분석법 밸리데이션자료의 경우 밸리데이션 과정에서 얻어진 모든 데이터 및 밸리데이션 파라미터를 이용하여 그 정당성 여부를 평가한다. 관련 데이터 및 밸리데이션 파라미터를 산출하기 위해 사용된 계산공식이 있어야 하며 평가되어야 할 밸리데이션 파라미터(특이성, 정확성, 정밀성, 검출한계, 정량한계, 직선성, 범위 및 완전성 등)는 분석법의 목적에 따라 결정되며 분석법의 목적에 따라 요구되는 파라미터를 작성한다.

마. 시험성적에 관한 자료

바. 표준품 및 시약시액에 관한 자료

사. 용기 및 포장에 관한 자료

4> 완제의약품에 관한 자료

가. 원료약품 및 그 분량에 관한 자료

나. 제조방법에 관한 자료 (제제의 특성상 필요한 경우 자료제출)

다. 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

1. 규격설정 근거자료	☐ 유 ☐ 무
2. 순도시험에 관한 자료	☐ 분해생성물에 대한 자료 ☐ 분해생성물의 화학구조에 대한 자료 ☐ 분해생성물의 안전성을 입증하는 자료
3. 검토가 필요한 항목	☐ 확인 ☐ 유연물질 ☐ 용출시험(경구투여 고형제제) ☐ 엔도톡신시험 ☐ 무균시험 ☐ 함량시험 ☐ 제제균일성 ☐ 기타 ()
검토 의견	

라. 시험성적에 관한 자료

마. 표준품 및 시약시액에 관한 자료

바. 용기 및 포장에 관한 자료

<부록 1>제제학적 시험항목 (제34조제3항 관련)

제형 시험항목	경피흡수제	과립제	관류제	검제	산제	안연고제	액상제제 ¹⁾ (내용)	액상제제 ²⁾ (외용)	에어로솔제	외용 반고형제제 ³⁾
금속성이물시험 ⁷⁾	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×
단위분무량시험 ⁸⁾ 또는 단위분무당함 량시험 ⁹⁾	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
무균시험 ¹⁰⁾	×	×	○	×	×	○	×	×	×	×
미생물한도시험 ¹¹⁾	×	△	×	×	△	×	○	△	△	○
불용성미립자시험 ¹²⁾	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
불용성이물시험 ¹³⁾	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
붕해 또는 용출시 험 ¹⁴⁾	○	○	×	○	△	△	△	△	×	×
알코올수시험 ¹⁵⁾	△	×	×	×	×	×	△	△	△	×
엔도톡신 또는 발 열성물질시험 ¹⁶⁾	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×
입도시험 ¹⁷⁾ 또는 입 자도시험 ¹⁸⁾	×	○	×	×	○	○	△	△	△	△
점착력시험 ¹⁹⁾	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×
질량(용량)편차 (또는 실용량시험 ²⁰⁾), 제제균일성시험 ²¹⁾	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
형상시험 ²²⁾	△	×	×	×	×	×	×	×	×	×

시험항목 \ 제형	이식제	점안제	점이제 점비제 ⁴⁾	정량 분무용 제제 ⁵⁾	정제, 캡슐제 ⁶⁾	좌제	주사제	침부제 카터플 라스마 제	투석제	트로키 제	환제
금속성이물시험 ⁷⁾	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
단위분무량시험 ⁸⁾ 또는 단위분무당합 량시험 ⁹⁾	×	×	△	○	×	×	×	×	×	×	×
무균시험 ¹⁰⁾	○	○	△	×	×	×	○	×	△	×	×
미생물한도시험 ¹¹⁾	×	×	○	○	×	○	×	×	×	△	△
불용성미립자시험 ¹²⁾	×	○	×	×	△	×	○	×	△	×	×
불용성이물시험 ¹³⁾	×	○	×	×	×	×	○	×	△	×	×
붕해 또는 용출시 험 ¹⁴⁾	○	△	×	△	○	○	△	△	×	△	○
알코올수시험 ¹⁵⁾	×	×	×	△	×	×	×	△	×	×	×
엔도톡신 또는 발 열성물질시험 ¹⁶⁾	△	×	×	×	×	×	△	×	○	×	×
입도시험 ¹⁷⁾ 또는 입 자도시험 ¹⁸⁾	×	△	△	△	×	×	△	×	×	×	×
점착력시험 ¹⁹⁾	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×
질량(용량)편차 (또는 실용량시험 ²⁰⁾), 제제균일성시험 ²¹⁾	○	○	○	△	○	○	○	×	○	○	△
형상시험 ²²⁾	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×

○ : 원칙적으로 설정할 필요가 있는 시험항목

△ : 개개 품목의 제제특성에 따라 판단하여 설정할 필요가 있는 시험항목

× : 설정할 필요가 없는 시험항목

1) 방향수제, 시럽제, 액제, 엑스제, 엘릭서제, 유동엑스제, 유제, 현탁제, 전제 및 침제, 주정제, 틴크제, 다제 등

2) 로션제, 리니먼트제, 방향수제, 액제, 유제, 현탁제, 가글제 등

3) 연고제, 크림제, 페이스트제, 젤제 등

- 4) 단위분무량시험 또는 단위분무당함량시험은 정량분무 되는 제제에 대해 적용하고, 무균제제인 경우 미생물한도시험 대신 무균시험을 설정한다.
- 5) 일정량씩 분무되는 용기에 든 제제(정량분무용 액제, 에어로솔제, 산제, 흡입제 등)
- 6) 질정은 좌제의 시험항목을 준용한다.
- 7) 「대한민국약전」 일반시험법 금속성이물시험법에 따른다.
- 8) 1회 분무되는 총량을 설정하는 것이다. 1회 분무량이 적은 경우에는 여러번 분무한 값을 분무횟수로 나눈 값을 단위분무량으로 할 수 있으며 이 경우 용기당 10회 이상 분무하여 시험한다. 적어도 용기 3개에 대하여 시험하는 것을 원칙으로 한다.
- 9) 1회 분무되는 주성분을 양을 설정하는 것이다. 1회 분무시 함량이 적은 경우에는 여러번 분무하였을 때 함량을 분무횟수로 나눈 값을 단위분무당함량으로 할 수 있으며 이 경우 용기당 10회이상 분무하여 시험한다. 적어도 용기 3개에 대하여 시험하는 것을 원칙으로 한다. 폐에 적용하는 흡입제는 유효입자량시험을 추가 설정한다.
- 10) 「대한민국약전」 일반시험법 무균시험법에 따른다. 투석제는 복막투석액에 한해 무균시험을 수행한다.
- 11) 「대한민국약전」 일반시험법 미생물한도시험법 및 「대한민국약전 외 일반시험법」 중 미생물한도시험에 따른다.
- 12) 「대한민국약전」 일반시험법 점안제의 불용성미립자시험법 또는 주사제의 불용성 미립자시험법에 따른다.
- 13) 「대한민국약전」 일반시험법 불용성이물시험법에 따른다.
- 14) 「대한민국약전」 일반시험법 봉해시험법 또는 용출시험법에 따른다. 용출시험을 우선하여 설정하는 것을 고려하며, 서방성제제는 용출시험을 설정하는 것을 원칙으로 한다.
- 15) 「대한민국약전」 일반시험법 알코올수축정법에 따라 시험한다. 에탄올을 4%이상 함유한 내복용제제에 대하여 설정한다.
- 16) 「대한민국약전」 일반시험법 엔도톡신시험법 또는 발열성물질시험법에 따른다. 피내, 피하 및 근육내 투여만으로 쓰는 것을 제외한 주사제 및 주사용수성용제(주사용수는 제외)에 대하여 설정하며, 엔도톡신을 우선하여 설정한다.
- 17) 「대한민국약전」 일반시험법 입도시험법에 따른다. 과립제, 산제에 대하여 설정한다.
- 18) 제7조의 제출자료에 따른다. 안연고제와 현탁성 제제 등에 대하여 설정한다.
- 19) 「대한민국약전」 반창고항의 점착력시험 또는 제8조의 제출자료에 따른다.

- 20) 「대한민국약전」 일반시험법 주사제의 실용량시험법에 따른다. 액상주사제, 쓸 때 녹여쓰는 주사제의 첨부된 용제에 대하여 설정한다.
- 21) 「대한민국약전」 일반시험법 제제균일성시험법, 「대한민국약전 외 일반시험법」 중 질량편차시험에 따른다. 정량분무용제에서 총 분무횟수를 설정하는 경우에는 질량(용량)편차시험을 설정하지 않는다.
- 22) 「대한민국약전」 반창고항의 형상시험 또는 「대한민국약전」 거즈항의 형상시험에 따른다. 검체 5개에 대하여 시험하는 것을 원칙으로 한다.

<부록 2> 제제별 기준 및 시험방법 자료 체크리스트

회 사		제품명	
성분명		제 형	
신 청	☐ 신약 ☐ 자료제출의약품 ☐ 제너릭의약품 ☐ 기타		

기준 및 시험방법 자료 Check List
(고형제제-과립제,정제,캡슐제,좌제,환제등)

1. 원료약품의 분량	☐ 원료규격 확인 ☐ 배합목적 ☐ 주성분 공급처		
2. 주성분 기준 및 시험방법	☐ 공정서 수재	☐ 별첨규격 (동일성분 허가 유/무)	
	☐ 한글명/영명	☐ 구조식 ☐ 분자식 및 분자량	
	☐ 제조방법	☐ 성상 ☐ 확인	
	☐ 순도	☐ 건조감량, 강열잔분 또는 수분 ☐ 기타	
	☐ 함량기준 및 정량법		
	1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)	
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준	
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
		검토 의견	
		☐ 유연물질	
		1. 기 준	☐ 공정서() ☐ 자사기준 (%)
		2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ TLC ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	

		정량한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		검출한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
	4. 유연물질에 대한 정보	☐ 보고수준			
		☐ 화학구조 : (유연물질의 화학구조를 기재,			
		☐ 원소분석 ☐ UV ☐ IR			
		☐ MASS ☐ NMR ☐ 기타			
		☐ 안전성 자료			
		☐ 유전독성 ☐ 반복독성시험			
	검토 의견				
	☐ 잔류용매				
1. 기준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)				
2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ 기타				
	☐ 공정서 () ☐ 자사기준				
3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음				
	직선성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	정확성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	정밀성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	특이성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	정량한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	검출한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
검토 의견					
3. 제제 기준 및 시험방법	☐ 동일품목허가 유/무		☐ 기준및시험방법 근거		
	☐ 정상		☐ 확인		☐ 순도
	☐ 봉해		☐ 질량편차/함량균일성		☐ 기 타
	☐ 유연물질				
	1. 기준	☐ 공정서()			
		☐ 자사기준 (%)			
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ TLC ☐ 기타			
		☐ 공정서 () ☐ 자사기준			
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음			
		직선성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		정확성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		정밀성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		특이성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		정량한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
검출한계		☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
4. 유연물질에 대한	☐ 보고수준				

	정보	☐ 화학구조 : (유연물질의 화학구조를 기재) ☐ 원소분석 ☐ UV ☐ IR ☐ MASS ☐ NMR ☐ 기타 ☐ 안전성 자료 ☐ 유전독성 ☐ 반복독성시험
	검토 의견	
	☐ 용출	
1. 기 준	☐ 공정서 (%) ☐ 자사기준 (%)	
2. 시험방법	☐ 공정서 (, 법) ☐ 자사기준 () ☐ 용출액 (, mL)	
3. 분석조건	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준 ☐ 이동상 ()	
4. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
	직선성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
	정확성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
	정밀성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
	특이성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
검토 의견		
☐ 함 량		
1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)	
2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준	
3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
	직선성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
	정확성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
	정밀성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
	특이성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
검토 의견		
4. 밸리데이션 자료	☐ 유	☐ 무 (필요항목:)
5. 시험성적서	☐ 유	☐ 무 (필요항목:)
6. 검체	☐ 제조번호	☐ 로트크기
7. 제조방법	☐ 유	☐ 무
8. 저장방법	☐ 유	☐ 무

회 사		제품명	
성분명		제 형	
신 청	☐ 신약 ☐ 자료제출의약품 ☐ 제너릭의약품 ☐ 기타		

기준 및 시험방법 자료 Check List (주사제)

1. 원료약품의 분량	☐ 원료규격 확인 ☐ 배합목적 ☐ 주성분 공급처		
2. 주성분 기준 및 시험방법	☐ 공정서 수재	☐ 별첨규격 (동일성분 허가 유/무)	
	☐ 한글명/영명	☐ 구조식 ☐ 분자식 및 분자량	
	☐ 제조방법	☐ 성상 ☐ 확인	
	☐ 순도	☐ 건조감량, 강열잔분 또는 수분 ☐ 기타	
	☐ 함량기준 및 정량법		
	1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)	
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준	
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
		검토 의견	
		☐ 유연물질	
		1. 기 준	☐ 공정서() ☐ 자사기준 (%)
		2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ TLC ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정량한계 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 검출한계 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	

	4. 유연물질에 대한 정보	☐ 보고수준 ☐ 화학구조 : (유연물질의 화학구조를 기재, ☐ 원소분석 ☐ UV ☐ IR ☐ MASS ☐ NMR ☐ 기타 ☐ 안전성 자료 ☐ 유전독성 ☐ 반복독성시험	
	검토 의견		
☐ 잔류용매			
	1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)	
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준	
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
		직선성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
		정확성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
		정밀성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
		특이성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
		정량한계	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
		검출한계	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
	검토 의견		
3. 제제 기준 및 시험방법	☐ 동일품목허가 유/무 ☐ 기준및시험방법 근거		
	☐ 성상 ☐ 확인 ☐ 순도		
	☐ 불용성미립자 ☐ 불용성이물시험 ☐ 질량편차/함량균일성		
	☐ 기 타 ☐ 무균시험 (☐ 배지성능시험, ☐ 미생물발육저지활성시험)		
	☐ 유연물질		
	1. 기 준	☐ 공정서() ☐ 자사기준 (%)	
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ TLC ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준	
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
		직선성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
		정확성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
		정밀성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
		특이성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
		정량한계	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
		검출한계	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
	4. 유연물질에 대한 정보	☐ 보고수준 ☐ 화학구조 : (유연물질의 화학구조를 기재) ☐ 원소분석 ☐ UV ☐ IR	

	☐ MASS ☐ NMR ☐ 기타 ☐ 안전성 자료 ☐ 유전독성 ☐ 반복독성시험	
검토 의견		
☐ 용출		
1. 기 준	☐ 공정서 (%) ☐ 자사기준 (%)	
2. 시험방법	☐ 공정서 (, 법) ☐ 자사기준 () ☐ 용출액 (, mL)	
3. 분석조건	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준 ☐ 이동상 ()	
4. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
검토 의견		
☐ 함 량		
1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)	
2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준	
3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
검토 의견		
4. 밸리데이션 자료	☐ 유	☐ 무 (필요항목:)
5. 시험성적서	☐ 유	☐ 무 (필요항목:)
6. 검체	☐ 제조번호	☐ 로트크기

7. 제조방법	☐ 유	☐ 무
8. 저장방법	☐ 유	☐ 무

회 사		제품명	
성분명		제 형	
신 청	☐ 신약 ☐ 자료제출의약품 ☐ 후발의약품 ☐ 기타		

기준 및 시험방법 자료 Check List
(경피흡수제 • 첩부제 • 카타플라스마제)

1. 원료약품의 분량	☐ 원료규격 확인 ☐ 배합목적 ☐ 주성분 공급처		
2. 주성분 기준 및 시험방법	☐ 공정서 수재 ☐ 별첨규격 (동일성분 허가 유/무)		
	☐ 한글명/영명 ☐ 구조식 ☐ 분자식 및 분자량	☐ 분자식 및 분자량	
	☐ 제조방법 ☐ 성상 ☐ 확인	☐ 확인	
	☐ 순도 ☐ 건조감량, 강열잔분 또는 수분 ☐ 기타	☐ 기타	
	☐ 함량기준 및 정량법		
	1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)	
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준	
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
		검토 의견	
		☐ 유연물질	
		1. 기 준	☐ 공정서() ☐ 자사기준 (%)
		2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ TLC ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	

		특이성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		정량한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		검출한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
	4. 유연물질에 대한 정보	☐ 보고수준			
		☐ 화학구조 : (유연물질의 화학구조를 기재, ☐ 원소분석 ☐ UV ☐ IR ☐ MASS ☐ NMR ☐ 기타			
		☐ 안전성 자료			
		☐ 유전독성 ☐ 반복독성시험			
	검토 의견				
	☐ 잔류용매				
1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)				
2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준				
3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음				
	직선성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	정확성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	정밀성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	특이성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	정량한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	검출한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
검토 의견					

3. 제제 기준 및 시험방법	☐ 동일품목허가 유/무		☐ 기준및시험방법 근거		
	☐ 성상		☐ 확인	☐ 형상	
	☐ 점착력		☐ 함량균일성	☐ 기타	
	☐ 유연물질				
	1. 기 준	☐ 공정서() ☐ 자사기준 (%)			
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ TLC ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준			
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음			
		직선성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		정확성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		정밀성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
특이성		☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
정량한계		☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	검출한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
4. 유연물질에 대한 정보	☐ 보고수준				
	☐ 화학구조 : (유연물질의 화학구조를 기재) ☐ 원소분석 ☐ UV ☐ IR ☐ MASS ☐ NMR ☐ 기타				
	☐ 안전성 자료				

	☐ 유전독성 ☐ 반복독성시험	
검토 의견		
☐ 용출		
1. 기 준	☐ 공정서 (%) ☐ 자사기준 (%)	
2. 시험방법	☐ 공정서 (, 법) ☐ 자사기준 () ☐ 용출액 (, mL)	
3. 분석조건	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준 ☐ 이동상 ()	
4. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
	직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
	정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
	정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음		
검토 의견		
☐ 함 량		
1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)	
2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준	
3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
	직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
	정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
	정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음		
검토 의견		
4. 밸리데이션 자료	☐ 유	☐ 무 (필요항목:)
5. 시험성적서	☐ 유	☐ 무 (필요항목:)
6. 검체	☐ 제조번호	☐ 로트크기
7. 제조방법	☐ 유	☐ 무
8. 저장방법	☐ 유	☐ 무

회 사		제품명	
성분명		제 형	
신 청	☐ 신약 ☐ 자료제출의약품 ☐ 후발의약품 ☐ 기타		

기준 및 시험방법 자료 Check List (점안제•안연고제)

1. 원료약품의 분량	☐ 원료규격 확인 ☐ 배합목적 ☐ 주성분 공급처		
2. 주성분 기준 및 시험방법	☐ 공정서 수재(DAB)	☐ 별첨규격 (동일성분 허가 유/무)	
	☐ 한글명/영명	☐ 구조식 ☐ 분자식 및 분자량	
	☐ 제조방법	☐ 성상 ☐ 확인	
	☐ 순도	☐ 건조감량, 강열잔분 또는 수분 ☐ 기타	
	☐ 함량기준 및 정량법		
	1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)	
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준	
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
		검토 의견	
		☐ 유연물질	
		1. 기 준	☐ 공정서() ☐ 자사기준 (%)
		2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ TLC ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	

		특이성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		정량한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		검출한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
	4. 유연물질에 대한 정보	☐ 보고수준			
		☐ 화학구조 : (유연물질의 화학구조를 기재, ☐ 원소분석 ☐ UV ☐ IR ☐ MASS ☐ NMR ☐ 기타			
		☐ 안전성 자료			
		☐ 유전독성 ☐ 반복독성시험			
	검토 의견				
	☐ 잔류용매				
1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)				
2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준				
3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음				
	직선성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	정확성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	정밀성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	특이성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	정량한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	검출한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
검토 의견					

3. 제제 기준 및 시험방법	☐ 동일품목허가 유/무	☐ 기준및시험방법 근거			
	☐ 성상(용기포함)	☐ 확인	☐ pH		
	☐ 순도	☐ 질량(용량)편차/ 함량균일성	☐ 무균		
	☐ 불용성이물	☐ 불용성미립자	☐ 입자도시험		
	☐ 유연물질				
	1. 기 준	☐ 공정서() ☐ 자사기준 (%)			
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ TLC ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준			
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음			
		직선성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		정확성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		정밀성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		특이성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		정량한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		검출한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
	4. 유연물질에 대한	☐ 보고수준 ☐ 화학구조 : (유연물질의 화학구조를 기재)			

정보	☐ 원소분석 ☐ UV ☐ IR ☐ MASS ☐ NMR ☐ 기타		
	☐ 안전성 자료		
	☐ 유전독성 ☐ 반복독성시험		
	검토 의견		
☐ 함 량			
1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)		
2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준		
3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음		
	직선성	☐ 유	☐ 무 ☐ 해당없음
	정확성	☐ 유	☐ 무 ☐ 해당없음
	정밀성	☐ 유	☐ 무 ☐ 해당없음
	특이성	☐ 유	☐ 무 ☐ 해당없음
검토 의견			
☐ 보존제			
1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)		
2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준		
3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음		
	직선성	☐ 유	☐ 무 ☐ 해당없음
	정확성	☐ 유	☐ 무 ☐ 해당없음
	정밀성	☐ 유	☐ 무 ☐ 해당없음
	특이성	☐ 유	☐ 무 ☐ 해당없음
검토 의견			
☐ 기 타			
4. 밸리데이션 자료	☐ 유	☐ 무 (필요항목:)	
5. 시험성적서	☐ 유	☐ 무 (필요항목:)	

6. 검체	☐ 제조번호	☐ 로트크기
7. 제조방법	☐ 유	☐ 무
8. 저장방법	☐ 유	☐ 무

회 사		제품명	
성분명		제 형	
신 청	☐ 신약 ☐ 자료제출의약품 ☐ 후발의약품 ☐ 기타		

기준 및 시험방법 자료 Check List (에어로솔제• 정량분무용제제)

1. 원료약품의 분량	☐ 원료규격 확인 ☐ 배합목적 ☐ 주성분 공급처		
2. 주성분 기준 및 시험방법	☐ 공정서 수재	☐ 별첨규격 (동일성분 허가 유/무)	
	☐ 한글명/영명	☐ 구조식 ☐ 분자식 및 분자량	
	☐ 제조방법	☐ 성상 ☐ 확인	
	☐ 순도	☐ 건조감량, 강열잔분 또는 수분 ☐ 기타	
	☐ 함량기준 및 정량법		
	1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)	
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준	
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
		검토 의견	
		☐ 유연물질	
1. 기 준		☐ 공정서() ☐ 자사기준 (%)	
2. 시험방법		☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ TLC ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준	
3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음		

		정량한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음				
		검출한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음				
	4. 유연물질에 대한 정보	☐ 보고수준							
		☐ 화학구조 : (유연물질의 화학구조를 기재, ☐ 원소분석 ☐ UV ☐ IR ☐ MASS ☐ NMR ☐ 기타							
		☐ 안전성 자료							
		☐ 유전독성 ☐ 반복독성시험							
	검토 의견								
	☐ 잔류용매								
	1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)							
3. 제제 기준 및 시험방법	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ 기타							
		☐ 공정서 () ☐ 자사기준							
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음							
		직선성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음				
		정확성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음				
		정밀성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음				
		특이성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음				
		정량한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음				
		검출한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음				
	검토 의견								
3. 제제 기준 및 시험방법	☐ 동일품목허가 유/무		☐ 기준및시험방법 근거						
	☐ 성상		☐ 확인	☐ 순도					
	☐ 용량편차/내용량		☐ 내용압력	☐ 안정성					
	☐ 단위분무량시험		☐ 총분무량횟수	☐ 미생물한도					
	☐ 유연물질								
	1. 기 준	☐ 공정서()							
		☐ 자사기준 (%)							
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ TLC ☐ 기타							
		☐ 공정서 () ☐ 자사기준							
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음							
		직선성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음				

	정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정량한계 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 검출한계 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 4. 유연물질에 대한 정보 ☐ 보고수준 ☐ 화학구조 : (유연물질의 화학구조를 기재) ☐ 원소분석 ☐ UV ☐ IR ☐ MASS ☐ NMR ☐ 기타 ☐ 안전성 자료 ☐ 유전독성 ☐ 반복독성시험

4. 밸리데이션 자료	☐ 유	☐ 무 (필요항목:)
5. 시험성적서	☐ 유	☐ 무 (필요항목:)
6. 검체	☐ 제조번호	☐ 로트크기
7. 제조방법	☐ 유	☐ 무
8. 저장방법	☐ 유	☐ 무

회 사		제품명	
성분명		제 형	
신 청	☐ 신약 ☐ 자료제출의약품 ☐ 후발의약품 ☐ 기타		

기준 및 시험방법 자료 Check List (반고형제제)

1. 원료약품의 분량	☐ 원료규격 확인 ☐ 배합목적 ☐ 주성분 공급처		
2. 주성분 기준 및 시험방법	☐ 공정서 수재 ☐ 별첨규격 (동일성분 허가 유/무)		
	☐ 한글명/영명	☐ 구조식 ☐ 분자식 및 분자량	
	☐ 제조방법	☐ 성상 ☐ 확인	
	☐ 순도	☐ 건조감량, 강열잔분 또는 수분 ☐ 기타	
	☐ 함량기준 및 정량법		
	1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)	
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준	
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
		검토 의견	
		☐ 유연물질	
		1. 기 준	☐ 공정서() ☐ 자사기준 (%)
		2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ TLC ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	

	정량한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
	검출한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
	4. 유연물질에 대한 정보	☐ 보고수준		
		☐ 화학구조 : (유연물질의 화학구조를 기재, ☐ 원소분석 ☐ UV ☐ IR ☐ MASS ☐ NMR ☐ 기타		
		☐ 안전성 자료		
		☐ 유전독성 ☐ 반복독성시험		
		검토 의견		
	☐ 잔류용매			
	1. 기준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)		
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준		
3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음			
	직선성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
	정확성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
	정밀성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
	특이성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
	정량한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
	검출한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
검토 의견				

3. 제제 기준 및 시험방법	☐ 동일품목허가 유/무	☐ 기준및시험방법 근거			
	☐ 성상	☐ 확인	☐ 순도(유연물질)		
	☐ pH	☐ 질량(용량)편차	☐ 미생물한도		
	☐ 함량				
	1. 기준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)			
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준			
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음			
		직선성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		정확성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		정밀성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		특이성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
	검토 의견				
	☐ 보존제				
	1. 기준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)			
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준			
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음			
		직선성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		정확성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음

		정밀성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		특이성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
	검토 의견				
	☐ 기 타				
4. 밸리데이션 자료	☐ 유		☐ 무 (필요항목:)		
5. 시험성적서	☐ 유		☐ 무 (필요항목:)		
6. 검체	☐ 제조번호		☐ 로트크기		
7. 제조방법	☐ 유		☐ 무		
8. 저장방법	☐ 유		☐ 무		

신약 기준 및 시험방법 자료 총괄 Check List

1. 기원 또는 발견(개발) 경위 및 외국에서의 사용 현황에 대한 자료	☐ 기원 또는 발견(개발)의 경위 (유 / 무 / 해당사항 없음)		
	☐ 외국에서의 현황 (유 / 무 / 해당사항 없음)		
2. 구조 결정에 관한 자료	☐ 합성법 [합성경로도, 순도시험 설정에 관련된 원료, 용매, 정제방법등]		
	☐ 기기 분석에 관한 자료[원소분석, UV · Vis, IR, NMR, Mass]		
	☐ 광학이성체 등의 경우에는 그 입체구조		
3. 물리화학적 성질에 관한 자료	☐ 성상 : 색, 형상, 냄새, 맛 (유 / 무 / 해당사항 없음)		
	☐ 용해도 : 물, 에탄올, 에텔, pH에 따른 영향, 시험에 사용하는 용매 (유 / 무 / 해당사항 없음)		
	☐ 흡습성, pH, 해리정수 (유 / 무 / 해당사항 없음)		
	☐ 융점, 열분석치 (유 / 무 / 해당사항 없음)		
	☐ 분배계수, 분배비 (유 / 무 / 해당사항 없음)		
	☐ 선광도 (유 / 무 / 해당사항 없음)		
	☐ 결정다형 (유 / 무 / 해당사항 없음)		
	☐ 이성체 (유 / 무 / 해당사항 없음)		
☐ 유연물질 (유 / 무 / 해당사항 없음)			
☐ 기타 시성치 (유 / 무 / 해당사항 없음)			
4. 표준품에 관한 자료	☐ 표준품 (유 / 무) ☐ 시약/시액 (유 / 무)		
5. 제형	☐ 고형제제 (확산정)	☐ 주사제	☐ 경피흡수제()
	☐ 점안제()	☐ 에어로솔제()	☐ 액상제제()
	☐ 기타()		

SOP number: GRP-SOP-2014-17

Version : 1.3

Date : 2014.01

CTD에 의한 신약 기준 및 시험방법 검토서 작성지침

Guidance on Specification Templates of Drug Application

2014. 01.



식품의약품안전처
MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2010	GRP-SOP-2010-26	1.0	CTD에 의한 신약 기준 및 시험방법 검토서 작성지침(안)	정신애
2	2011	GRP-SOP-2011-26	1.1	상동	최선옥
3	2013	GRP-SOP-2013-25	1.2	상동	박정현
4	2014	GRP-SOP-2014-17	1.3	상동	임종미

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	소화계약품과	보건연구관	임종미	
책임감수자	소화계약품과	보건연구관	송영미	
확인자	소화계약품과	과장	김은정	

<개요>

목적

의약품허가신청시 CTD에 의한 신약의 기준 및 시험방법 검토를 위하여 1차 심사자의 검토서 작성에 적정을 기하기 위함이다.

방침

- 본 검토서는 식약처 내 모든 의약품의 기준 및 시험방법 심사자를 대상으로 한다.
- 본 검토서는, 해당의약품의 특성을 고려하여 필요 시 심사자 판단에 따라 적절히 수정하여 적용할 수 있다.

유효일

다음 개정 전까지

공개여부

공개

연락처

동 검토서 사용시 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 소화계약품과 (전화: 043-719-3114, 이메일: bellbeauty@korea.kr)에게로 연락바랍니다.

<목 차>

구 성	내용 및 설명
기준및시험방법 검토서 (표지) <붙임1> 시정사항/보완사항 <붙임2> 기준및시험방법검토요약 적용조항 및 자료제출 범위표 1. 제1부 신청내용 및 행정정보 등 2. 제2부 자료개요 및 요약 3. 제3부 품질평가 자료 - 3.2.S. 원료의약품에 관한 자료 3.2.S.1. 일반정보 3.2.S.2. 제조 3.2.S.3. 특성 3.2.S.4. 원료의약품의 관리 3.2.S.5. 표준품 또는 표준물질 3.2.S.6. 용기 및 포장 3.2.S.7. 안정성 - 3.2.P. 완제의약품에 관한 자료 3.2.P.1. 완제의약품의 개요와 조성 3.2.P.2. 개발경위 3.2.P.3. 제조 3.2.P.4. 첨가제의 관리 3.2.P.5. 완제의약품의 관리 3.2.P.6. 표준품 및 표준물질 3.2.P.7. 용기 및 포장 3.2.P.8. 안정성 <부록> 1. 제제학적 시험항목 2. 제제별 기준및시험방법 자료 체크리스트	- 결재선 - 신청품목에 대한 정보 - 검토결과 - 신청된 기사에 대한 시정내용 - 보완사항 - 제출자료 범위표 - Overall summary 부분별 총괄개요 자료의 적합성 확인 기사자료 총괄 요약표

<본문>

기 준 및 시 험 방 법 검 토 서

(☐ 최초, ☐ 변경)

년 월 일

담당자	연구관	과 장

① 회 사 명		② 문서번호	
③ 제 품 명		④ 구분	☐ 의약품 ☐ 수입 ☐ 제조 ☐ 분류번호 ()
⑤ 원료약품분량			
⑥ 성 상			
⑦ 신청효능효과			
⑧ 신청용법용량			
⑨ 신청저장방법 및 사용기간			
⑩ 기원 및 개발경위	신청 의약품의 개발경위를 기재		
⑪ 국내외 사용현황			
⑫ 관련조항	의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약처고시 <u>현</u> 고시번호와 고시일자 기재한다.)		
⑬ 검토결과			
<참고사항> 붙임 1. 시정사항/보완사항 (허가신청시) 2. 기준및시험방법 검토 요약			

<붙임 1> 시정사항

(예시)

시정사항 (⊕⊕⊕(주), ☆☆☆☆ 정)

1. 000의 별첨규격 중,

가. 용매시험 항목에서, 하단에 “기준 : 에칠렌글리콜 1,000ppm 이하, 이소프로판올 0.1 % 이하”를 삽입 기재하였음.

2. 제제의 기준 및 시험방법에서,

가. pH 항의 시험방법에서 “영국약전”을 “대한민국약전”으로 수정하고,

나. 실용량 항의 시험방법은 ‘대한민국약전 제제총칙 중 주사제의 실용량시험법에 따라 시험한다’로 수정하였습니다. 끝.

<붙임 1> 보완사항

(예시)

보완사항 (⊕⊕⊕(주), ☆☆☆☆ 정)

의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시 현 고시번호와 고시일자 기재한다.)에 따라 다음의 자료를 제출하여 주시기 바랍니다.

1. 원료약품및분량을 제조방법에 따라 재작성하기 바랍니다.

2. 동 규정 제5조제④항에 근거하여,

가. 화학명 및 분자량, 사용되는 용매 및 반응조건을 포함하여 신청한 제조방법에 적합하게 화학반응식을 재작성하기 바랍니다.

3. 제8조제①항제3호다목 제조방법에 관한 자료 중,

가. 최종제품에 대한 구조결정자료(고찰자료 포함)를 제출하기 바랍니다. 끝.

<붙임 2> 기준및시험방법 검토요약

1. 종합 검토의견 기재사항

① 회사명 (제품명)			
② 문서번호			
④ 구 분	☐ 의약품	☐ 의약외품	☐ 수입 ☐ 제조
⑤ 종합 검토의견			

2. 제출자료 범위에 따른 검토사항

<제출자료의 범위; 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제6조 및 [별표 3]>

자료제출목록	자료제출여부
제2부. 자료개요 및 요약	○
제3부: 품질평가자료	
3.1. 자료목차	
3.2. 본문	
3.2.S. 원료의약품	
3.2.S.1. 일반정보	○
3.2.S.1.1. 명칭	○
3.2.S.1.2. 구조	○
3.2.S.1.3. 일반적특성	○
3.2.S.2. 제조	○
3.2.S.2.1. 제조원	○
3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정관리	○
3.2.S.2.3. 원료관리	○
3.2.S.2.4. 주요공정 및 중간제 관리	○
3.2.S.2.5. 공정밸리데이션 및 평가	○
3.2.S.2.6. 제조공정개발	○
3.2.S.3. 특성	○
3.2.S.3.1. 구조 및 기타특성	○
3.2.S.3.2. 순도	○
3.2.S.4. 원료의약품의 관리	○
3.2.S.4.1. 기준	○
3.2.S.4.2. 시험방법	○
3.2.S.4.3. 시험방법 밸리데이션	○
3.2.S.4.4. 뱃치분석	○

3.2.S.4.5. 기준설정 근거	○
3.2.S.5. 표준품 또는 표준물질	○
3.2.S.6. 용기 및 포장	○
3.2.S.7. 안정성	○
3.2.S.7.1. 안정성 요약과 결론	○
3.2.S.7.2. 허가후 안정성 시험계획 및 이행서약	○
3.2.S.7.3. 안정성 자료	○
3.2.P. 완제의약품	○
3.2.P.1. 완제의약품의 개요와 조성	○
3.2.P.2. 개발경위	○
3.2.P.2.1. 완제의약품의 조성	○
3.2.P.2.1.1. 원료의약품	○
3.2.P.2.1.2. 첨가제	○
3.2.P.2.2. 완제의약품	○
3.2.P.2.2.1. 제제 개발	○
3.2.P.2.2.2. 과다투입량	○
3.2.P.2.2.3. 물리화학적 및 생물학적 특성	○
3.2.P.2.3. 제조공정개발	○
3.2.P.2.4. 용기 및 포장	○
3.2.P.2.5. 미생물학적특성	○
3.2.P.2.6. 적합성	○
3.2.P.3. 제조	○
3.2.P.3.1. 제조원	○
3.2.P.3.2. 배치조성	○
3.2.P.3.3. 제조공정 및 공정관리	○
3.2.P.3.4. 주요공정 및 반제품 관리	○
3.2.P.3.5. 공정 밸리데이션 및 평가	○
3.2.P.4. 첨가제의 관리	○
3.2.P.4.1. 기준	○
3.2.P.4.2. 시험방법	○
3.2.P.4.3. 시험방법 밸리데이션	○
3.2.P.4.4. 기준 설정근거	○
3.2.P.4.5. 사람 또는 동물유래첨가제	○
3.2.P.4.6. 새로운 첨가제	○
3.2.P.5. 완제의약품의 관리	○
3.2.P.5.1. 기준	○
3.2.P.5.2. 시험방법	○
3.2.P.5.3. 시험방법의 밸리데이션	○
3.2.P.5.4. 배치분석	○
3.2.P.5.5. 불순물 특성	○
3.2.P.5.6. 기준설정근거	○
3.2.P.6. 표준품 및 표준물질	○
3.2.P.7. 용기 및 포장	○
3.2.P.8. 안정성	○
3.2.P.8.1. 안정성 요약과 결론	○
3.2.P.8.2. 허가 후 안정성시험 계획 및 이행서약	○
3.2.P.8.3. 안정성 자료	○

1. 제 1부 신청내용 및 행정정보

1) 품목허가신청·신고자료의 당해 의약품에 대한 판단에 도움을 줄 수 있도록 6하

원칙에 따라 명료하게 기재된 자료(예 : 언제, 어디서, 누가, 무엇으로부터 추출, 분리 또는 합성하였고 발견의 근원이 된 것은 무엇인가)

- 2) 제형개발경위는 무엇인가? (예, 용법, 용량, 투여기간, 투여경로, 화학 또는 물리화학적 사항, 기타 특이사항 등)
- 3) 품목허가신청·신고 자료의 수집·작성업무를 총괄하는 책임자에 대한 정보 및 진술·서명자료가 제출되었는가?
- 4) 외국어 자료의 경우, 품목허가신청·신고 자료의 번역 책임자의 진술 및 서명자료가 제출되었는가?
- 5) 자료사용 허여, 양도·양수 계약서, 위·수탁계약서 등 증명서류(해당되는 경우에 한함)가 제출되었는가?

2. 제 2부 품질평가자료 요약

- 1) 한글로 작성하여 제출하였는가?
 - 제2부 자료 전체를 제출하도록 하며, 번역자료의 경우 제2.3부 품질평가자료에 대해서만 제출하도록 함. 단, 제2부 자료의 원문이 영어가 아닌 외국어로 작성된, 영어로의 번역자료 제출하도록 함.

3. 제3부 품질평가 자료

3.2.S.> 원료의약품

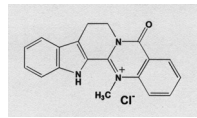
3.2.S.1. 일반정보

3.2.S.1.1. 명칭

- 3.2.S.1.1. 명칭에는 의약품 명칭 표준화방안을 고려한 원료의약품에 대한 모든 적절한 명칭을 기재한다. 또한 원료의약품을 확인하기 위하여 사용한 코드나 약어 또는 관용명이 있는 경우 이를 병기한다.
 - 국제일반명칭(INN)
 - 공정서 수재 명칭: 공정서에 수재가 되어 있을 경우
 - 각 국가 허가 명칭(full name으로 기재)
 - 구조화학명(IUPAC 명칭)
 - 일반명을 정하기 전에 회사 또는 연구소에서 부여한 원료의약품 코드
 - 기타 명칭(예, 특성을 나타내는 명칭)
 - Chemical Abstracts Service(CAS) 등록번호

3.2.S.1.2. 구조

- 상대적 및 절대 입체화학 특성을 포함한 구조식, 분자식 및 분자량을 기재한다.

	화학명	일반명(INN)	분자식	구조식
1. 주성분 (예 시)	○ ○ ○ ○	△ △ △ △	C ₂₁ H ₁₅ N ₃ OCl (MW 400.808)	

3.2.S.1.3. 일반적 특성

검토 의견	

- 주성분의 물리·화학적 성질은 기준 및 시험방법의 시험항목 설정의 근거가 되는 자료로 실측치에 대한 자료를 포함하고 있어야 함
- 실측치에는 시험에 사용되는 표준품에 대한 자료 포함하고 있어야 함.
- 다음과 같은 사항들을 포함시킨다.
 - 성상
 - 용해도 : 주요용매에 대한 용해도, pH가 다른 수용액(37℃)의 용해도 기재
(예시) 디메틸포름아마이드·메탄올(1:1), 메탄올에 잘 녹음. 물에는 녹지 않음 (대한민국약전에 의함)

용매	디메틸포름아마이드·메탄올	메탄올	물	0.1N HCl (pH 1)	0.01N HCl (pH 2)	0.15M 초산완충액(pH 4.0)	0.15M 인산염완충액(pH 6.0)	0.15M 인산염완충액(pH 8.0)
ooo 1g을 녹이는데 필요한 용매의 양(ml)	25	50	10,000					
약전표현	녹는다	조금 잘 녹는다	거의 녹지 않는다					

- 흡습성 : (예시) 25℃에서 1일부터 5일까지 흡습성이 유지됨. 5일후 33%RH 5.0%, 53%RH 6.2%, 75%RH 7.7%, 97%RH 50%의 흡습성이 인정됨.
- 해리정수(pKa, pKb) : 원료의약품의 pKa 값과 정의된 농도에서의 용액의 pH가 기재되어야 하며, 염의 경우에는 염기나 산의 해당 값을 기재한다.
(예시) 수용액에서 적정 시 두 개의 pKa 3.2와 8.1을 가짐
- 용액의 pH : 사용된 용매에서의 pH
- 융점(분해유무 포함) 및 열분석치

- 분배계수 및 분배비 : 옥탄올/물 계 등의 분배계수 자료, pH영향을 포함한 분배비에 대한자료 등
- 결정다형 : 결정다형의 유무, 결정형간의 상호관계, 각 결정형의 물리적성질(결정다형간 용해도 비교분석자료 등)에 관한 자료
예시) 바늘 모양 및 블록모양은 한 종류의 결정을 지님. 결정다형이 아님.
- 선광도 : 선광성의 유무, 광학이성질체인 경우는 반드시 기재해야 함
- 이성체(광학이성체 등) : 이성체의 혼합물인 경우는 이성체의 분리·분석법에 관한 자료 및 이성체비에 관한 자료

3.2.S.2. 제조

3.2.S.2.1. 제조원

- 원료의약품의 제조 또는 시험을 수행할 각 제조소의 이름, 주소 및 제조 책임 범위에 대한 정보를 기재한다.
- 위/수탁 관계가 수행 될 때에는 제조 및 품질관리의 위/수탁 관계를 나타내고 수탁업자의 이름, 주소를 기재한다.
- 여러 시설이 있는 제조소에서는 건물 번호 또는 다른 구체적인 확인 정보를 기재하여 해당 원료의약품의 제조 위치를 명확히 기재한다.
- 무균 원료의약품을 제조하는 제조소의 경우, 무균지역(청정도 표시)을 포함하여 기재한다.

3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정관리

1. 제조(합성)공정에 대한 흐름도	☐ 분자식 ☐ 분자량 ☐ 수율 ☐ 출발물질의 화학구조 ☐ 중간체(화학구조) ☐ 시약(필요시 화학구조) ☐ 원료의약품에 대한 입체화학구조 ☐ 작업조건 ☐ 사용 용매
2. 제조공정방법	☐ 원료약품의 양 ☐ 용매 ☐ 촉매와 시약 ☐ 주요공정단계에 대한 확인 ☐ 공정관리 ☐ 장비와 작업조건(예: 온도, 압력, pH, 시간 등)
3. 제조공정관리	☐ 작업조건 ☐ 환경관리 ☐ 제조공정 시험 ☐ 중간체 시험
4. 대체공정	☐ 유 (☐ 재가공 ☐ 재작업 ☐ 재사용 ☐ 재생) ☐ 해당없음
5. 대체공정의 타당성	☐ 유 ☐ 무
검토 의견	

- 원료의약품 제조 공정에 대한 제조공정 흐름도(flow diagram)와 순차적 제조공정 방법 및 제조공정관리에 대한 내용을 3.2.S.2.2에 기재한다. 또한, 대체 공정이 사용될 경우에는, 그에 대한 정보도 기재하며, 대체 공정에 대한 정당성을 보증해야 한다. 정당성(justification)에 대한 자료는 3.2.S.3.2(예: 중간체의 불순물 비교 자료)에 기재하여야 한다.
 - 원료의약품의 입체화학구조를 포함하는 제조(합성)공정에 대한 흐름도를 기재한다.
1. 제조공정흐름도(flow diagram)
 2. 제조공정방법
 3. 제조공정관리
 4. 재가공, 재작업, 재사용, 재생공정

3.2.S.2.3. 원료 관리

- 원료의약품의 제조에 사용한 각각의 원료(예: 원료물질, 출발물질, 용매, 시약, 촉매)가 어느 공정에서 사용되었는지를 명확하게 작성한다.
 - 이들 물질에 대한 품질관리 방법 등을 기술한다.
- 원료의약품의 제조 또는 정제에 사용되는 물질(출발물질, 시약, 용매, 보조물질)의 기준 및 시험방법, 사용 목적에 대한 정보를 3.2.S.2.3에 기재한다. 제조공정흐름도와 제조공정 방법(3.2.S.2.2) 부분에 각 원료가 사용되는 시점과 분량을 기재한다.
 - 필요한 경우 원료의약품의 제조에 사용되는 물질들의 시험방법과 기준에는 미생물 오염을 관리하기 위한 시험방법과 허용기준을 기재한다.
 - 특정 원료물질의 품질이 원료의약품의 품질에 주요한 영향을 끼칠 수 있고, 공정서에 수재되어 있지 않은 방법으로 그 물질을 관리하고 있다면, 그 물질을 분석하는 방법에 대한 적절한 밸리데이션 자료가 제출되어야 한다.
1. 출발물질
 - 원료의약품의 출발물질의 목록
 - 원료의약품의 출발물질의 제조공정흐름도(잘 알려진 합성의약품의 경우는 제외)
 - 출발물질의 정당성 확보 자료(출발물질에 대한 불순물 개요 포함, 출발물질에 존재하는 불순물들이 원료의약품 제조(합성)과정을 거쳐 제거/증가 되거나 또는 다른 물질로의 전환가능성에 대한 정보)
 2. 시약, 용매 및 공정 보조제
 - 시약, 용매 및 보조물질 목록
 - 기준 및 시험방법(시험항목, 허용기준, 분석방법(예: GC, HPLC))

검토 의견	

3.2.S.2.4. 주요공정 및 중간체 관리

- 주요 공정 : 3.2.S.2.2에서 명시한 주요공정 관리를 위한 시험방법 및 허용기준(실측치를 포함한 설정근거)을 기재한다. 주요공정의 예는 다음과 같다.
 - 여러 가지 다양한 물질들의 혼합 공정
 - 상 변화 및 상 분리 단계
 - 온도 및 pH의 관리가 중요한 단계
 - 필수 분자구조가 유도되는 중간체 또는 중요한 화학 치환의 결과로 생성된 중간체
 - 원료의약품에 치명적인 불순물을 유입시킬 수 있는 중간체 제조단계 또는 존재하는 불순물을 제거하는 중간체 제조단계
 - 최종 정제 단계
 - 원료의약품의 균질성에 영향을 끼칠 수 있는 단계
 - 원료의약품이 경구용 고형제로 만들어질 경우, 최종 사용에 있어 용해도에 영향을 끼칠 수 있는 특성(예, 입자도, 압축도, 기밀도 등)에 영향을 끼칠 수 있는 단계
- 중간체 : 공정 중에 생산된 중간체의 품질관리 방법 등을 기재한다.
 - 일반적으로 함량시험과 불순물시험을 포함한다.

예시) 수입 원료의약품 근거자료 중 중간체에 대한 기준과 시험방법

시험	시험방법	기준
성상	육안 관찰	회백색 가루
확인	HPLC	검액과 표준액에서의 주피크 유지시간이 동일함
함량	HPLC	97.5% 이상

검토 의견	

3.2.S.2.5. 공정 밸리데이션 및 평가

- 무균공정과 멸균에 대한 공정 밸리데이션 또는 평가결과를 기재한다.

- 재가공과 재작업에 대한 밸리데이션 자료는 제출하지 않아도 되나, 재가공 및 재작업이 일상적으로 수행되거나 그 작업이 원료의약품의 확인, 품질, 순도 및 함량에 영향을 미치는 가능성이 있는 경우에는 밸리데이션 자료를 제출하여야 한다.
- 비무균제품인 경우 밸리데이션 유무 또는 실시계획을 간단하게 기재한다.

검토 의견	

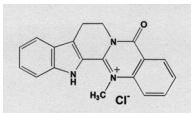
3.2.S.2.6. 제조공정개발

- 개발과정 중 비임상시험, 임상시험, 스케일 업, 소규모 실험생산(pilot), 필요 시 생산스케일 배치 생산에 사용된 원료의약품의 제조공정 및 제조소에 중대한 변경에 대해서는 변경 내용의 설명 및 고찰을 기재한다. 이와 관련된 원료의약품 배치 분석자료를 3.2.S.4.4에 기재한다.

3.2.S.3. 특성

3.2.S.3.1. 구조결정 및 기타 특성

○ 주성분의 화학구조를 입증하는 자료

	명칭	일반명	분자식	구조식
1. 주성분 (예 시)	○ ○ ○ ○	△ △ △ △	C ₂₁ H ₁₅ N ₃ OCl (MW 400.808)	
2. 구조결정자료	☐ 원소분석	☐ UV	☐ IR	☐ NMR
	☐ MASS	☐ 기타 ()		
3. 광학이성질체	☐ 입체구조에 관한 자료 ()			
4. 중합체 등 구조결정이 어려운 경우	☐ 균일한 조성 또는 역가로 생산됨을 입증하는 자료			
5. 결정다형 (수화물 유무에 대해 표시)	☐ 유() (분석방법: 구조결정, 적외분광법, 열분석기(Differential Scanning Calorimetry, Thermogravimetry), X선회절분석(X-ray Diffractogram), 수분, 융점 등) ☐ 해당없음			
검토 의견				

3.2.S.3.2. 순도

- 원료의약품의 제조, 정제 및 보관 동안 발생하는 실제적이고 잠재적인 불순물을 기재하며, 모든 종류의 불순물(예: 유기물, 비유기물, 잔류용매)에 대하여 설명하고 기재하여야 한다.
- 원료의약품에 규정되어 있는 적격성평가 수준 또는 확인수준을 초과하여 검출되는 불순물은 모두 확인해야 한다.
- 다음 사항은 불순물에 대해 기재하여야 할 자료의 대표적 예시이다.

불순물 화학적 명칭	구조	생성 기전	검출에 사용된 분석방법	실제 검출 여부	비고 (대표크로마토그램 등)

- 구조 규명 자료 그리고/또는 불순물 혹은 잠재적 불순물의 물리적 혹은 화학적 성질에 대한 자료
- 합성 경로의 요약 또는 만약 불순물 혹은 잠재적 불순물이 독립적으로 조제되었다면 조제 방법
- 만약 확인이 불가능 하다면 불순물의 확인을 위해 시도한 시험의 요약
- 적절한 연구에 대한 전후 참조와 예상된 불순물의 적격 수준의 도표(연구 배치번호 포함).
- 원료의약품의 실제 배치에서 검출된 실제 불순물들의 검출 수준에 대한 요약

검토 의견	

3.2.S.4. 원료의약품의 관리

3.2.S.4.1. 기준

원료의약품의 규격에 대한 각 시험항목 (성상, 확인, 순도, 수분, 잔류용매, 무균시험, 엔도톡신, 정량법 등 해당 시험항목), 분석방법명(육안, HPLC, GC, Karl-Fisher, pH meter 등 시험방법명) 및 허용기준 등에 대해 다음의 예시와 같이 표 형식으로 작성한다.

(예시)

시험항목	기준 (예시)	근거자료	검토의견
성상	☐ 정상 (이 약은 흰색 내지 노란색을 띠는 고체) ☐ 용해도		

	(pH 1 수용액에서 매우 녹기 어려우며, pH 4 수용액에서 거의 녹지 않는다. 0.1 mol/L 염산에 매우 녹기 어렵고, 인산염완충액과 피페리딘완충액에 거의 녹지 않는다.) ☐ 용점 (해당없음)		
확인시험	1) 적외부스펙트럼측정법 2) 염화물 확인		
불순물 순도시험			
수분			
잔류용매			
무균시험			
엔도톡신			
정량			

3.2.S.4.2. 시험방법

원료의약품에 대한 시험방법과 시험법 문서번호를 시험항목별로 표로 작성하고 각 시험방법에 대해 간략하게 다음의 예시와 같이 표 형식으로 작성한다.

(예시)

시험항목	시험방법(예시)	근거자료 (밸리데이션 유무 포함)	검토의견
성상	육안으로 관찰한다.		
확인시험	1) 적외부스펙트럼측정법 미국약전 일반시험법 <197A> 적외부스펙트럼측정법 2) 염화물 확인시험 미국약전 일반시험법 <191> 염화물시험법		
순도시험			
수분			
잔류용매			
무균시험			
엔도톡신			
정량			

3.2.S.4.3. 시험방법의 밸리데이션

- 3.2.S.4.1, 3.2.S.4.2의 표를 참고하여 검토한다.
- 시험방법 밸리데이션의 목적은 의약품의 시험에 이용하는 시험방법이 사용되는 의도에 적합한 지를 입증하는데 있다. 밸리데이션 항목, 시험방법 문서번호, 밸리데이션 보고서 번호를 표 형식으로 작성한다. 구체적인 밸리데이션 보고서는 부록으로 첨부할 수 있다.
- 시험방법의 유형에 따라(확인시험, 정량 불순물시험, 한도 불순물 시험, 정량법) 수행해야 할 밸리데이션 항목(정확성, 정밀성- 반복성 및 실험실 내 정밀성, 특이성, 검출한계, 정량한계, 직선성, 범위)은 달라지며 자세한 사항은 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인을 참조한다.

3.2.S.4.4. 배치 분석

- 현재까지 생산하여 각종 배치(비임상시험, 임상시험, 안정성시험, 시험생산 배치 등)가 공정 밸리데이션 및 실생산 배치가 있을 경우 이를 포함하여 허가 자료 중에 언급된 배치에 대해 그 분석결과를 요약된 표로 정리하여 기재한다. 이에 배치번호, 제조 스케일, 제조일, 제조방법, 제조장소, 용도, 시험항목, 시험결과 등을 포함한다.
- 신약의 경우 개발과정이 길고 개발과정에서 여러 가지 규격 변경이 가능하므로, 규격에 준하여 배치분석을 해야하며, 최종적으로 확정된 분석법 및 결과와의 연관성에 대해 언급하여야 한다.

3.2.S.4.5. 기준설정근거

1. 규격설정 근거자료	☐ 유 ☐ 무			
2. 순도시험에 관한 자료	유연물질	Name	Origin	Justification
		Impurity A	Degradation impurity(hydrolysis of ester moiety)	metabolite
		Impurity B	process impurity	qualification threshold
		Impurity C	Process impurity	qualification threshold
		Impurity D	Degradation impurity(oxidation)	qualification threshold
		Structure unknown	process impurity	qualification

		(RRT 2.55)		threshold
		Any unknown impurity		identification threshold
		Total impurities		
	잔류용매			
	중금속			
3. 검토가 필요한 항목	☐ 함량시험 ☐ 잔류용매시험 ☐ 건조감량 ☐ 강열감량 ☐ 수분 ☐ 기타 ()			
검토 의견				

3.2.S.5. 표준품 또는 표준물질

- 약전 및 공정서 수재 이외의 시약·시액은 조제법에 관한 자료 제출여부 기재
 - 표준품은 필요에 따라(기 허가 없는 경우 등) 표준품 정제법에 관한 자료 제출여부 기재
- 유연물질 표준품 포함

3.2.S.6. 용기 및 포장

- 일차 포장재의 구성성분과 기준 및 시험방법을 포함하는 용기 및 포장재에 대한 설명을 기재한다. 성상, 확인시험 및 필요 시 주요 치수를 포함한 적합한 도면을 포함하고, 공정서 이외의 시험방법은 밸리데이션 자료를 제출한다.
- 비기능성 이차 포장재에 대해서는 간단하게 기재한다. 기능성 이차 포장재에 대해서는 추가정보를 기재한다.
- 예를 들면 적합성은 재료의 선택, 습기나 빛으로부터의 보호, 용기흡착, 유리 또는 구성성분의 안전성을 포함한다.

검토 의견	

3.2.S.7. 안정성

- 원료의약품의 온도, 습도, 빛 등 다양한 환경요인의 영향 하에서의 품질의 변화를 평

가하고 보관조건, 재시험(retest)기간 또는 유효기간 설정에 필요한 정보를 얻기 위해 실시하는 시험이다. 이에 장기보존시험, 가속시험, 중간시험, 가속시험(광선, 온도, 습도 조건 포함, 원료의 경우 수용액 상태에서의 시험조건(광선, 온도, pH) 포함), 분해물 유도시험(forced degradation study)을 포함하며 계획서 작성, 시험방법, 결과 작성 및 재시험기간 또는 유효기간 설정 등의 구체적인 사항은 의약품등의안정성시험기준(식약처고시)에 준하여야 한다.

3.2.S.7.1. 안정성 요약 및 결론

- 수행한 시험의 유형(가속, 장기, 가속), 수행계획서, 시험의 결과를 요약하여 기재한다. 보관조건과 재시험날짜 또는 유효기간 등과 관련된 결론을 기재한다.

3.2.S.7.2. 허가 후 안정성시험 계획 및 이행 서약

예) Post-approval stability protocol and stability commitment

	Stability Data Currently Available	Lots	Comments
Three production lot(Commercial lots)	12 months at 25℃/60% RH	AA101, AA102, AA103	Manufactured in AA(Validation Lots)
Primary stability studies	36 months at 25℃/60% RH 6months at 25℃/60% RH	BB101, BB102, BB103	Manufactured in BB at approximately 25% of commercial scale
Confirmatory photostability	Per ICH	CC101	Completed

3.2.S.7.3. 안정성 자료

- 안정성 시험 결과는 표, 그래프, 설명과 같은 적절한 양식으로 기재한다. 시험방법에 대한 밸리데이션 자료를 제출한다.

3.2.P.> 완제의약품

3.2.P.1. 완제의약품의 개요와 조성

- 제형에 대한 사항에 대한 설명 (형태, 색상, 분할선 등)
- 조성(제형의 모든 배합성분 및 단위제형당 분량, 경우에 따라 과다투입량), 배합목적 및 규격 기재
- 첨부용제가 있을 경우, 이에 대한 기재
- 제제에 사용된 용기와 마개의 유형, 필요시 첨부용제의 용기와 유형 기재
- 사용된 첨가제 중 허용한도를 초과한 것이 있는지 검토함.

- 보존제 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정 [별표8]의 허용한도 확인
- 주성분으로 사용되거나, 약리작용이 있는 첨가제의 경우, 1일 사용량이 동일투여 경로의 1일 최저 상용량의 1/5를 초과하지 않아야 함.

예시) 제품명, O(함량) mg 정의 처방

배합목적	성분명	규격	이론처방량(mg/정)	% w/w (1정 질량에 대한 성분의 %)
주성분	AAA	USP	O mg	
첨가제	BBB			
계			O mg	100.00
포장용기			PTP(PVC/Aluminum) XX정	

3.2.P.2. 개발경위

- 선택한 제형의 적절성에 대한 내용 기재
- 배치 간 재현성, 제제성능, 완제품의 품질에 영향을 미칠 수 있는 제제 조성 및 주요공정 기재
- 첨가제의 선택 기준 및 역할에 대한 검토 내용 기재
- 무균 또는 비무균, 미생물학적 특성 기재
- 사용용기 및 마개의 선정사유(첨부용제의 사용용기 및 마개 포함) 및 적합성 기재
- 제조공정 기재

3.2.P.2.1. 완제의약품의 조성

3.2.P.2.1.1. 원료의약품

- 원료의약품과 첨가제와의 배합적합성 기재
- 서방성제제 또는 특수제형인 경우, 원료의약품과 첨가제와의 배합적합성 작성 및 근거자료 제출 유무 기재
 - 예 : 첨가제 배합조성에 따른 방출 양상 등
- 완제의약품의 성능에 영향을 미치는 원료의약품의 물리화학적 특성 기재
 - 예 : 용해도, 수분, 결정다형, 입자분포도 등
- 복합제의 경우, 원료의약품간의 배합적합성 기재

3.2.P.2.1.2. 첨가제

- 첨가제의 선택사유 및 분량 기재
- 첨가제의 국제 일반명칭 및 규격, 국내외 사용근거 및 사용례 기재
- 처음 사용되는 첨가제의 경우, 안전성(독성시험결과 등)에 대한 내용 기재

- 배합목적과 관련하여 완제의 성능에 영향을 미칠 수 있는 특성에 대한 검토내용 기재
- 주성분과의 배합적합성에 대한 검토내용 기재

예시) 주성분과 첨가제를 혼합시킨 용액을 제조한 후 제조공정과 유사한 조건에서 보관시, 주성분의 안정성 등을 확인

첨가제 종류	혼합후 주성분의 양(%)	유연물질의 양(%)
히프로멜로오스	92	0.1
유당	35	10
.	.	.
.	.	.

- 원료약품 및 그 분량에 기재된 명칭 검토 - 성분명칭표준안 참고
- ※ 최종제품에 존재하지 않아도, 제조 시 투입되는 모든 성분(예: 공정보조물 등)에 대하여 기재함.

3.2.P.2.2. 완제의약품

3.2.P.2.2.1. 제제개발

- 제형의 개발경위 및 변화과정 기재
 - 제제 개발시의 주요 특성 : 예) 용해도(물에 거의 녹지 않음), 안정성(산에 불안정함)
 - 제형의 개발 방법 (주요 특성과 관련) : 예) 주성분의 용해도를 높이기 위해 유기산을 solubilizer로서 사용하고, 주성분의 안정성을 고려하여, 유기산 층과 주성분층이 분리된 펠렛으로 개발함.
 - 개발과정 중 제형의 변화과정 : 예) 개발과정 중 두가지 제제가 연구되었으나, ~~한 사유로 현재 제제를 선택하였음.
 - 첨가제의 선택사유 (첨가제 등급의 선택사유 포함) : 예) 히프로멜로오스의 선택사유 및 히프로멜로오스의 점도에 따른 용출양상 확인.
 - 최종 제제의 최적화 과정 : 예) 여러 조성에서의 안정성, 용출양상등의 비교 검토 내용
- 임상시험용 제제와 생산용 제제의 조성에 차이가 있는 경우, 비교용출 시험 또는 생물학적 동등성 시험결과 및 조성변경의 내용, 근거 등에 대한 내용 기재

3.2.P.2.2.2. 과다투입량

- 과다투입량이 있는 경우, 그 타당성에 대한 근거자료 제출여부 및 검토 내용 기재
 - 원칙적으로 과다투입은 적절치 않으며, 제조과정 중 손실로 인한 경우, 타당성이 인정되면 과다투입이 가능함.

3.2.P.2.2.3. 물리화학적 및 생물학적 특성

- 완제의약품의 성능과 관련된 물리화학적·생물학적특성에 대한 내용 기재
 - 예 : 흡입제 에어로솔의 입자시험, 용출시험 또는 붕해시험 등의 설정 근거정보와 선택한 시험법의 개발과정과 적합성에 관한 정보 기술
- 기시험 항목의 설정 근거나 배경에 대한 내용 기재

3.2.P.2.3. 제조공정 개발

제조공정 개발	☐ 제조공정 선정 및 사유 - 주요공정 선정 - 주요공정 파라미터(CPP) 확인 과정 - 제조공정의 최적화 - 제조규모 확대 시 공정 변수 및 제조공정 등에 대한 내용 ☐ 멸균방법 기재 및 타당성 (무균 제품의 경우) ☐ 주요 임상시험용 배치와 생산용 배치의 제조공정에 차이 (☐ 유 ☐ 무) - 있는 경우, 각 공정의 차이점 및 완제의약품의 성능에 미치는 영향
검토 의견	

- 제조공정도 기재 여부 및 제조공정의 선정, 관리 개선사항에 대한 설명 기재
 - 제조단계별 제조공정의 선정 사유 및 근거
 - 선정된 제조공정과 제제의 품질과의 관련성
 - 주요공정변수의 설정근거 및 기준
 - Scale-up의 경우, 공정 변수 및 제조공정 등에 대한 내용

제조공정	주요공정변수 기준	주요공정변수의 설정근거	제조공정의 선정사유 및 근거	제제의 품질과의 관련성
원료칭량				
결합액의 조제				
혼합				용출에 대한 영향이 큼
제립				함량균일성에 대한 영향이 큼
건조				완제의약품의 순도에 대한 영향이 큼
정립				
활택				

타정				정제의 정도와 부서지는 정도에 영향이 큼
필름코팅액 조제				
필름코팅				
포장				

- 무균 제품의 경우, 멸균방법 기재하고, 그 타당성에 대한 검토내용 기재
- 주요 임상시험용 배치와 생산용 배치의 제조공정에 차이가 있는 경우, 두 공정 사이에 완제의약품의 성능에 영향을 미치는 차이점에 대하여 기재

3.2.P.2.4. 용기 및 포장

- 1차포장재 선택의 타당성 입증
- 용기 및 포장의 적합성에 대하여 기재
 - 물질의 선택, 습기 및 빛으로의 보호, 직접용기 구성성분과 의약품과의 적합성, 직접용기 구성재료의 안정성, 성능 등에 대하여 기재
 - 완제의약품의 품질 확보를 위해 필요한 용기 및 포장의 주요 특성 및 검토내용
 - 투약 장치를 사용하는 경우(예: 점적피펫, 펜 주사장치, 흡입기 등), 가능한 제품 사용 상황을 모의시험조건에서 정확한 투여량이 재현성 있게 전달되는지를 입증하는 것이 중요
- 용기의 재질 및 규격 기재

3.2.P.2.5. 미생물학적 특성

- 비무균 제품의 경우, 미생물한도 시험을 실시하거나 실시하지 않는 사유에 대하여 기재
- 무균제품의 경우, 미생물 오염을 방지하기 위한 용기 및 포장의 보전성(integrity)에 대한 검토내용 기재
- 보존제를 함유하는 제품의 경우, 보존제의 선택사유 및 보존력 시험결과 기재

3.2.P.2.6. 적합성

- 용제에 녹이거나 희석시켜 사용하는 제품의 경우, 용제 및 투약용기와의 적합성을 검토할 수 있는 내용 기재
 - 용제와의 혼합 후 안정성
 - 약물이 용기 및 장치에 흡착되는지 여부
 - 혼합하여 투여하는 약물이 있는 경우, 약물간의 적합성 및 상호작용에 대한 검토

3.2.P.3. 제조

3.2.P.3.1. 제조원

- 제조원, 실험기관의 명칭, 주소, 책임소재 기재
- 위수탁 공정이 있는 경우, 각 공정단계별 실제 제조소 기재 여부

3.2.P.3.2. 배치 조성

- 제제의 모든 조성, 과다투입량을 포함한 배치 당 분량, 규격 기재
- 3.2.P.1. 완제의약품의 내용과 조성과의 연관성 검토
- 과다투입량의 타당성이 3.2.P.2. 개발경위와의 연관성 여부 검토

3.2.P.3.3. 제조공정 및 공정관리

제조공정 및 공정관리	가. 제조공정 흐름도	다음의 각 제조공정 단계가 구분되는지 확인 ☐ 원료투입 ☐ 각 제조공정 ☐ 주요공정(critical step) ☐ 공정관리 ☐ 반제품 시험 ☐ 최종제품 품질관리
	나. 제조공정 및 관리	☐ 각 공정 단계별 세부 설명 (포장 포함) ☐ 생산규모 ☐ 사용장비 (유형, 용량) ☐ 공정 확인지표 (시간, 온도, pH 등) ☐ 원료 등의 재가공 (☐ 유 ☐ 무) - 있는 경우, 타당성 검토
검토 의견		

- 제조공정 흐름도 작성
- 주요공정과 공정관리, 반제품의 시험 또는 최종제품 품질관리가 이루어지는 단계 기재
- 단계별 제조공정 및 생산규모 상세기재 (포장공정 포함)
 - 단계별 조작시간(혼합시간, 건조시간 등), 장비명칭, 장비성능(사양)까지 기재
 - 새로운 공정, 품질에 직접적 영향을 주는 공정에 대해 상세 기재
 - 제조공정 흐름도와 상세기재된 제조공정이 일치되는지 확인
- 공정단계별 확인지표 기재
 - 주요공정의 경우, 3.2.P.3.4.에 설정 근거 제시
- 원료의 재가공이 있는 경우, 타당성에 대한 검토 기재
- 실생산 배치와 파일럿 배치의 제조량에 차이가 있는 경우, 그 검토 내용 기재

(변경내용 위주로)

- 동일한 제조공정 및 장비를 사용하는지 확인

3.2.P.3.4. 주요공정 및 반제품 관리

주요공정 및 반제품 관리	가. 주요공정	☐ 주요공정 설정 ☐ 주요공정 파라미터(CPP) 기준 범위 설정 근거 ☐ 주요공정 관리 시험항목 및 규격 ☐ 주요공정 관리 시험항목 및 규격 설정 근거 (시험결과 포함)
	나. 반제품 관리	☐ 반제품 (☐ 유 ☐ 무) ☐ 반제품 기준 및 시험방법 ☐ 반제품 보관조건
검토 의견		

- 3.2.P.3.3.제조공정 및 공정관리 항에서 확인된 주요공정의 기준 및 시험방법 기재 여부
- 반제품의 품질관리 및 보관조건 기재

3.2.P.3.5. 공정 밸리데이션 및 평가

공정 밸리데이션 및 평가	☐ 주요공정 밸리데이션 및 평가 결과 - 배치 정보 • 배치번호 • 제조일자 • 제조크기 - 사용한 원료의약품 배치 정보 - 밸리데이션 정보 • 주요공정 및 반제품 포함 여부 • 각 공정의 공정 파라미터 일치 여부 • 주요공정 관리 시험결과 일치 여부 • 완제품의 배치분석 결과 적합 여부 • 결론 및 조치사항
검토 의견	

- 제조공정에서 사용된 주요공정과 주요 분석에 대한 밸리데이션 및 평가의 결과를 상세하게 기재한다(예: 멸균공정, 무균 공정 또는 충전에 대한 밸리데이션). 필요하다면 바이러스성 안전성 평가를 3.2.A.2에 기재한다.

3.2.P.4. 첨가제의 관리

3.2.P.4.1. 기준

- 첨가제의 규격 타당성 검토
- 공정서 규격인 경우, 해당 공정서에 수재여부 확인
 - 공정서 시약·시액 항에 수재되어 있으면 해당 첨가제의 설정규격 인정되지 않음
 - 해당공정서에 따라 상세기재할 사항들이 원료약품 및 그 분량에 기재되었고, 그에 대한 근거자료 제출여부 확인. (예 : 포비돈 K값, KP 미결정셀룰로오스의 부피밀도, 평균중합도, 건조감량 등)
 - 인정하는 외국 공정서 범위(공정서 및 의약품집 범가지정, 식품의약품안전처 고시 제2009-98호) : 미국약전(USP), 일본약전(JP), 영국약전(BP), 유럽약전(EP), 독일약전(DAB), 프랑스약전(FP)
 - 식첨규격의 경우 배합목적이 “착향제”인 경우에만 인정하며, JPC, JPE 등의 규격은 인정하지 않음. (별규로 설정해야 함.)
- 새로운 첨가제(제제에 처음 사용되는 것, 새로운 투여경로로 사용되는 것)는 제조방법, 특성 및 품질관리방법에 대해 원료의약품과 동등수준의 자료가 필요하다.

3.2.P.4.2. 시험방법

- 별첨규격인 경우, 시험방법 상세 기재 여부 확인 (장비, 시약, 시액 포함)
- 공정서 규격인 경우, 공정서 명을 기재하는 것으로 같음

3.2.P.4.3. 시험방법 밸리데이션

- 공정서 규격인 경우, 생략
- 밸리데이션 자료 제출 여부
 - 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인에 따라 항목을 설정하고, 근거자료 제출하였는지 검토 (“의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인 적용을 위한 해설서” 참고)

3.2.P.4.4. 기준 설정 근거

- 공정서 규격인 경우, 생략
- 시험항목 설정의 타당성 및 기준설정 근거 제출여부 (공정서 기준, 시험 실측치, 안정성시험 결과 등..)

3.2.P.4.5. 사람 또는 동물유래 첨가제

- 사람 또는 동물유래 첨가제의 경우, 기원 및 규격, 실시된 시험에 대한 설명, 바이러스성 안전성 시험 등 기재 여부 및 근거자료 제출여부
- 반추동물 유래성분의 경우, TSE 감염 방지를 위한 원료선택(반추동물의 원산국, 반추동물의 연령 등), 처리방법에 대한 자료 제출 여부 → 제조방법에 기재여부 확인

3.2.P.4.6. 새로운 첨가제

- 완제의약품에 처음으로 사용되거나, 새로운 투여경로에 사용되는 첨가제에 대해 안전성을 입증하는 자료, 제조, 특성, 품질관리에 대한 사항 기재
- 새로운 첨가제의 안전성에 대한 자료는 안전성·유효성심사시 검토함.

※ 3.2.A.3.에 기술되어 있는 경우, 요약만 기술

3.2.P.5. 완제의약품의 품질관리

시험항목	기준	기준설정근거	시험방법	시험방법 밸리데이션																	
성상	백색~회백색의 원형 정제 - 의약품의 품목허가·신고·심 사규정 제13조에 따라 기재하였는지 검토		육안관찰																		
확인시험	함량시험법에 따라 시험 시 표준액과 동일한 피크유지시간 - 모든 주성분에 대하여 확인시험이 설정되었는지 검토		HPLC	☐ 특이성																	
순도시험	유연물질 A 1.5% 이하 유연물질 B 0.5% 이하 유연물질 C 0.3% 이하 개개유연물질 각각 0.2% 이하	■ 규정에 따른 자료 제출 범위 <table><tr><th colspan="4"><1일 최대투여량> - 30mg</th></tr><tr><td rowspan="4">1일 최대투여량 2g 이하</td><td>0.01% 초과 시</td><td>자료 제출</td><td></td></tr><tr><td>0.2% 또는 2mg 초과 시</td><td>구조자료 제출</td><td>유연물질 A, B, C</td></tr><tr><td>0.5% 또는 0.2mg 초과 시</td><td>독성자료 제출</td><td>유연물질 A</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table>	<1일 최대투여량> - 30mg				1일 최대투여량 2g 이하	0.01% 초과 시	자료 제출		0.2% 또는 2mg 초과 시	구조자료 제출	유연물질 A, B, C	0.5% 또는 0.2mg 초과 시	독성자료 제출	유연물질 A				HPLC -이동상 -칼럼 -유속 -검출기 -검액농도 -표준액농도 -시스템적합성	☐ 정확성 ☐ 정밀성 (반복성, 실험실내 정밀성) ☐ 특이성 ☐ 정량한계 ☐ 직선성 ☐ 범위
<1일 최대투여량> - 30mg																					
1일 최대투여량 2g 이하	0.01% 초과 시	자료 제출																			
	0.2% 또는 2mg 초과 시	구조자료 제출	유연물질 A, B, C																		
	0.5% 또는 0.2mg 초과 시	독성자료 제출	유연물질 A																		

		■ 유연물질의 생성기전 및 실측치 <table><tr><td>유연물질의 명칭</td><td>생성기전 및 근거</td><td>배치분석 및 안정성시험</td></tr><tr><td>유연물질 A</td><td>가수분해 산물</td><td>- 배치분석 : 0.2%이하 검출 -안정성; 24개월 장기 1.1% 검출</td></tr><tr><td>유연물질 B</td><td></td><td></td></tr><tr><td>유연물질 C</td><td></td><td></td></tr><tr><td>개개유연물질</td><td></td><td></td></tr><tr><td>총유연물질</td><td></td><td></td></tr></table> ■ 가혹시험 결과 <table><tr><td>가혹조건</td><td>주성분 함량(%)</td><td>주성분 피크 purity</td><td>생성된 분해산물</td></tr><tr><td>0.1N HCl</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>0.1N NaOH</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>3% H₂O₂</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>UV light</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>습도(90%RH)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>미처리</td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	유연물질의 명칭	생성기전 및 근거	배치분석 및 안정성시험	유연물질 A	가수분해 산물	- 배치분석 : 0.2%이하 검출 -안정성; 24개월 장기 1.1% 검출	유연물질 B			유연물질 C			개개유연물질			총유연물질			가혹조건	주성분 함량(%)	주성분 피크 purity	생성된 분해산물	0.1N HCl				0.1N NaOH				3% H ₂ O ₂				UV light				습도(90%RH)				미처리					
유연물질의 명칭	생성기전 및 근거	배치분석 및 안정성시험																																																
유연물질 A	가수분해 산물	- 배치분석 : 0.2%이하 검출 -안정성; 24개월 장기 1.1% 검출																																																
유연물질 B																																																		
유연물질 C																																																		
개개유연물질																																																		
총유연물질																																																		
가혹조건	주성분 함량(%)	주성분 피크 purity	생성된 분해산물																																															
0.1N HCl																																																		
0.1N NaOH																																																		
3% H ₂ O ₂																																																		
UV light																																																		
습도(90%RH)																																																		
미처리																																																		
용출 시험	30분, 80%(Q)이상	- “경구용의약품의 용출규격설정가이드“ 참고하여 기준 및 규격의 설정 근거자료 검토	HPLC -이동상 -칼럼 -유속 -검출기 -검액농도 -표준액농도 -시스템적합성	☐ 정확성 ☐ 정밀성 (반복성, 실험실내 정밀성) ☐ 특이성 ☐ 직선성 ☐ 범위																																														
제제 균일성 시험	KP 함량균일성시험	- KP 제제균일성시험에 따르는 경우, 질량편차시험이 적용가능한 제제 인지, 함량균일성시험을 적용해야 하는 제제인지 확인																																																
함량 시험	95.0~105.0%	-의약품의 품목허가·신고·심사규정 제32조제1항의 함량 기준 확인	HPLC -이동상 -칼럼 -유속 -검출기 -검액농도 -표준액농도 -시스템적합성	☐ 정확성 ☐ 정밀성 (반복성, 실험실내 정밀성) ☐ 특이성 ☐ 직선성 ☐ 범위																																														
엔도톡신	0.5EU/mL 이하	- 대한민국약전 일반정보의 “엔도톡신 규격값의 설정” 확인	KP 엔도톡신시험법, 겔화법	- 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제7조에 따라, 반응간섭인자에 대한 자료 제출																																														
무균	무균이어야 함		KP 무균시험법, 멤브레인필터법	- 의약품등의 품목허가·신고·																																														

시험			심사규정 제7조에 따라 배지의 성능시험 및 미생물발육저지 활성시험에 대한 자료 제출
검토의견	예) ①제출된 시험방법의 밸리데이션자료 및 규격설정 근거자료가 타당하며, ②유연물질기준 (0.10 % 이하)에 따라 유연물질의 화학구조에 대한자료가 제출되어 검토한바 타당하였으며, ③ 함량시험 및 잔류용매시험에 대하여 ‘의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인’에 따른 시험법의 타당성에 대한 근거자료가 제출되어 타당한 바, 제출된 기준및시험방법에 관한 자료는 타당함. ※ 기준 및 시험방법 검토 시 확인사항. • 신청한 제형의 특성에 맞게 의약품의 품목허가·신고·심사규정 별표 13(<부록1>참고)에 해당되는 제제학적시험항목 설정 여부 확인 • 시험방법 상세 기재 여부 (장비, 시약, 시액 등 포함) • 제출한 근거자료(밸리데이션 자료)와의 시험방법 일치 여부 • 시험에 사용된 시약의 화학명, 시액 조제법 등의 기재여부 (공정서 시약인 경우 제외) • 결과값을 산출하기 위한 계산식의 타당성 검토 • 시험에 필요한 정보들의 기재여부 - 예 : 유연물질 시험법 중 유연물질 표준품을 사용하지 않는 경우, 각 유연물질의 상대유지시간 및 상대반응계수 등이 기재되어야 하고 근거자료가 제출되어야 함. • 분석조건 등의 상세기재 여부 - 예 : HPLC의 경우, 검출기, 칼럼의 종류, 칼럼온도, 이동상, 유량, 시스템적합성, 피크면적 측정시간 등이 기재되어야 하고, 근거자료가 제출되어야 함. • 설정한 시험항목의 밸리데이션 자료 제출여부 (공정서 시험법인 경우 같음) • 의약품등 분석법의 밸리데이션 가이드라인에 따라 항목을 설정하고, 근거자료 제출하였는지 검토하여 기재		

3.2.P.5.4. 배치분석

- 배치 정보 기재 여부 확인 (제조번호, 배치 크기, 제조일자, 제조원, 제조목적, 사용된 원료의약품의 제조번호)
- 설정한 기준에 적합 여부 확인
 - 실측치를 확인할 수 있는 시험항목의 경우, 실측치를 기재하고 적합여부가 기재되어야 함. (실측치 없이 적합/부적합만 기재되어 있으면 안됨.)

3.2.P.5.5. 불순물 특성

- 완제의약품의 제조 및 안정성 시험시 관찰된 불순물들에 대한 검토내용 및 시험결과 기재여부

- 불순물의 생성기전, 구조 등의 기재 여부

불순물 화학적 명칭	구조	생성 기전	검출에 사용된 분석방법	실제 검출 여부	비고

3.2.P.6. 표준품 및 표준물질

- 약전 및 공정서 수재 이외의 시약·시액은 조제법에 관한 자료 제출여부 기재
- 표준품은 필요에 따라(기 허가 없는 경우 등) 표준품 정제법에 관한 자료 제출여부 기재
 - 유연물질 표준품에 대한 자료 포함.

3.2.P.7. 용기 및 포장

- 일차 포장재의 재질 및 규격 기재 여부
 - 개요와 확인방법(필요시 도면을 포함한 주요치수) 기재
 - 밸리데이션된 자사시험방법 기재
- 비기능성 이차포장재 및 기능성 이차포장재에 대해 기재

3.2.P.8. 안정성

3.2.P.8.1. 안정성 요약과 결론

- 실시한 안정성 시험의 종류, 시험계획 및 시험결과를 요약 기재하고 그 결과 및 사용기간에 대한 결론을 기재한다. (예시)

시험종류	시험조건	용기형태/ 재질	batch	batch scale	측정시기 (month)	결과
장기보존시험	25℃/60%RH	PVC/PVDC foil & Alu-foil	001 002 003	pilot production primary	0, 3, 6, 9, 12	수분함량이 증가하는 양상이나, 기준 내 적합 12개월간 안정
가속시험	40℃/75%RH	PVC/PVDC foil & Alu-foil	001 002 003	Lab pilot primary	0, 3, 6	수분함량이 증가하는 양상이나, 기준 내 적합 가속조건하에서 6개월간 안정
가속시험 (광선, 온도, 습도)	1,200,000 lux	alum-alum 직접노출	004		24hr	
	105℃					
	90%RH					

- 필요시, 사용 시의 보관조건과 사용기간에 대해 검토할 수 있는 자료(용해 또는 회석 후의 제제의 안정성)의 제출여부
-예 : 점안제의 경우 개봉 후 안정성 시험자료 제출하도록 함

3.2.P.8.2. 허가 후 안정성 시험계획 및 이행서약

- 외삽한 안정성 시험결과를 인정받은 경우 제출

3.2.P.8.3. 안정성 자료

- 안정성시험결과(실측치) 기재 여부

<부록 1>제제학적 시험항목 (제34조제3항 관련)

제형 시험항목	경피흡수제	과립제	관류제	검제	산제	안연고제	액상제제 ¹⁾ (내용)	액상제제 ²⁾ (외용)	에어로솔제	외용 반고형제제 ³⁾
금속성이물시험 ⁷⁾	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×
단위분무량시험 ⁸⁾ 또는 단위분무당함 량시험 ⁹⁾	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
무균시험 ¹⁰⁾	×	×	○	×	×	○	×	×	×	×
미생물한도시험 ¹¹⁾	×	△	×	×	△	×	○	△	△	○
불용성미립자시험 ¹²⁾	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
불용성이물시험 ¹³⁾	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
붕해 또는 용출시 험 ¹⁴⁾	○	○	×	○	△	△	△	△	×	×
알코올수시험 ¹⁵⁾	△	×	×	×	×	×	△	△	△	×
엔도톡신 또는 발 열성물질시험 ¹⁶⁾	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×
입도시험 ¹⁷⁾ 또는 입 자도시험 ¹⁸⁾	×	○	×	×	○	○	△	△	△	△
점착력시험 ¹⁹⁾	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×
질량(용량)편차 (또는 실용량시험 ²⁰⁾), 제제균일성시험 ²¹⁾	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
형상시험 ²²⁾	△	×	×	×	×	×	×	×	×	×

제형 시험항목	이식제	점안제	점이제 점비제 ⁴⁾	정량 분무용 제제 ⁵⁾	정제, 캡슐제 ⁶⁾	좌제	주사제	침부제 카터플 라스마 제	투석제	트로키 제	환제
금속성이물시험 ⁷⁾	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
단위분무량시험 ⁸⁾ 또는 단위분무당합 량시험 ⁹⁾	×	×	△	○	×	×	×	×	×	×	×
무균시험 ¹⁰⁾	○	○	△	×	×	×	○	×	△	×	×
미생물한도시험 ¹¹⁾	×	×	○	○	×	○	×	×	×	△	△
불용성미립자시험 ¹²⁾	×	○	×	×	△	×	○	×	△	×	×
불용성이물시험 ¹³⁾	×	○	×	×	×	×	○	×	△	×	×
붕해 또는 용출시 험 ¹⁴⁾	○	△	×	△	○	○	△	△	×	△	○
알코올수시험 ¹⁵⁾	×	×	×	△	×	×	×	△	×	×	×
엔도톡신 또는 발 열성물질시험 ¹⁶⁾	△	×	×	×	×	×	△	×	○	×	×
입도시험 ¹⁷⁾ 또는 입 자도시험 ¹⁸⁾	×	△	△	△	×	×	△	×	×	×	×
점착력시험 ¹⁹⁾	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×
질량(용량)편차 (또는 실용량시험 ²⁰⁾), 제제균일성시험 ²¹⁾	○	○	○	△	○	○	○	×	○	○	△
형상시험 ²²⁾	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×

○ : 원칙적으로 설정할 필요가 있는 시험항목

△ : 개개 품목의 제제특성에 따라 판단하여 설정할 필요가 있는 시험항목

× : 설정할 필요가 없는 시험항목

1) 방향수제, 시럽제, 액제, 엑스제, 엘릭서제, 유동엑스제, 유제, 현탁제, 전제 및 침제, 주정제, 틴크제, 다제 등

2) 로션제, 리니먼트제, 방향수제, 액제, 유제, 현탁제, 가글제 등

3) 연고제, 크림제, 페이스트제, 겔제 등

- 4) 단위분무량시험 또는 단위분무당함량시험은 정량분무 되는 제제에 대해 적용하고, 무균제제인 경우 미생물한도시험 대신 무균시험을 설정한다.
- 5) 일정량씩 분무되는 용기에 든 제제(정량분무용 액제, 에어로솔제, 산제, 흡입제 등)
- 6) 질정은 좌제의 시험항목을 준용한다.
- 7) 「대한민국약전」 일반시험법 금속성이물시험법에 따른다.
- 8) 1회 분무되는 총량을 설정하는 것이다. 1회 분무량이 적은 경우에는 여러번 분무한 값을 분무횟수로 나눈 값을 단위분무량으로 할 수 있으며 이 경우 용기당 10회 이상 분무하여 시험한다. 적어도 용기 3개에 대하여 시험하는 것을 원칙으로 한다.
- 9) 1회 분무되는 주성분을 양을 설정하는 것이다. 1회 분무시 함량이 적은 경우에는 여러번 분무하였을 때 함량을 분무횟수로 나눈 값을 단위분무당함량으로 할 수 있으며 이 경우 용기당 10회이상 분무하여 시험한다. 적어도 용기 3개에 대하여 시험하는 것을 원칙으로 한다. 폐에 적용하는 흡입제는 유효입자량시험을 추가 설정한다.
- 10) 「대한민국약전」 일반시험법 무균시험법에 따른다. 투석제는 복막투석액에 한해 무균시험을 수행한다.
- 11) 「대한민국약전」 일반시험법 미생물한도시험법 및 「대한민국약전 외 일반시험법」 중 미생물한도시험에 따른다.
- 12) 「대한민국약전」 일반시험법 점안제의 불용성미립자시험법 또는 주사제의 불용성 미립자시험법에 따른다.
- 13) 「대한민국약전」 일반시험법 불용성이물시험법에 따른다.
- 14) 「대한민국약전」 일반시험법 봉해시험법 또는 용출시험법에 따른다. 용출시험을 우선하여 설정하는 것을 고려하며, 서방성제제는 용출시험을 설정하는 것을 원칙으로 한다.
- 15) 「대한민국약전」 일반시험법 알코올수축정법에 따라 시험한다. 에탄올을 4%이상 함유한 내복용제제에 대하여 설정한다.
- 16) 「대한민국약전」 일반시험법 엔도톡신시험법 또는 발열성물질시험법에 따른다. 피내, 피하 및 근육내 투여만으로 쓰는 것을 제외한 주사제 및 주사용수성용제(주사용수는 제외)에 대하여 설정하며, 엔도톡신을 우선하여 설정한다.
- 17) 「대한민국약전」 일반시험법 입도시험법에 따른다. 과립제, 산제에 대하여 설정한다.
- 18) 제7조의 제출자료에 따른다. 안연고제와 현탁성 제제 등에 대하여 설정한다.
- 19) 「대한민국약전」 반창고항의 점착력시험 또는 제8조의 제출자료에 따른다.

- 20) 「대한민국약전」 일반시험법 주사제의 실용량시험법에 따른다. 액상주사제, 쓸 때 녹여쓰는 주사제의 첨부된 용제에 대하여 설정한다.
- 21) 「대한민국약전」 일반시험법 제제균일성시험법, 「대한민국약전 외 일반시험법」 중 질량편차시험에 따른다. 정량분무용제에서 총 분무횟수를 설정하는 경우에는 질량(용량)편차시험을 설정하지 않는다.
- 22) 「대한민국약전」 반창고항의 형상시험 또는 「대한민국약전」 거즈항의 형상시험에 따른다. 검체 5개에 대하여 시험하는 것을 원칙으로 한다.

<부록 2> 제제별 기준 및 시험방법 자료 체크리스트

회 사		제품명	
성분명		제 형	
신 청	☐ 신약 ☐ 자료제출의약품 ☐ 제너릭의약품 ☐ 기타		

기준 및 시험방법 자료 Check List
(고형제제-과립제,정제,캡슐제,좌제,환제등)

1. 원료약품의 분량	☐ 원료규격 확인 ☐ 배합목적 ☐ 주성분 공급처		
2. 주성분 기준 및 시험방법	☐ 공정서 수재	☐ 별첨규격 (동일성분 허가 유/무)	
	☐ 한글명/영명	☐ 구조식 ☐ 분자식 및 분자량	
	☐ 제조방법	☐ 성상 ☐ 확인	
	☐ 순도	☐ 건조감량, 강열잔분 또는 수분 ☐ 기타	
	☐ 함량기준 및 정량법		
	1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)	
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준	
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
		검토 의견	
		☐ 유연물질	
		1. 기 준	☐ 공정서() ☐ 자사기준 (%)
		2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ TLC ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	

		정량한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		검출한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
	4. 유연물질에 대한 정보	☐ 보고수준			
		☐ 화학구조 : (유연물질의 화학구조를 기재,			
		☐ 원소분석 ☐ UV ☐ IR			
		☐ MASS ☐ NMR ☐ 기타			
		☐ 안전성 자료			
		☐ 유전독성 ☐ 반복독성시험			
	검토 의견				
	☐ 잔류용매				
1. 기준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)				
2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ 기타				
	☐ 공정서 () ☐ 자사기준				
3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음				
	직선성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	정확성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	정밀성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	특이성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	정량한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	검출한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
검토 의견					
3. 제제 기준 및 시험방법	☐ 동일품목허가 유/무	☐ 기준및시험방법 근거			
	☐ 정상	☐ 확인	☐ 순도		
	☐ 봉해	☐ 질량편차/함량균일성	☐ 기 타		
	☐ 유연물질				
	1. 기준	☐ 공정서()			
		☐ 자사기준 (%)			
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ TLC ☐ 기타			
		☐ 공정서 () ☐ 자사기준			
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음			
		직선성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		정확성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		정밀성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		특이성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
정량한계		☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
검출한계		☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
4. 유연물질에 대한	☐ 보고수준				

	정보	☐ 화학구조 : (유연물질의 화학구조를 기재) ☐ 원소분석 ☐ UV ☐ IR ☐ MASS ☐ NMR ☐ 기타 ☐ 안전성 자료 ☐ 유전독성 ☐ 반복독성시험
	검토 의견	
	☐ 용출	
1. 기 준	☐ 공정서 (%) ☐ 자사기준 (%)	
2. 시험방법	☐ 공정서 (, 법) ☐ 자사기준 () ☐ 용출액 (, mL)	
3. 분석조건	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준 ☐ 이동상 ()	
4. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
	직선성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
	정확성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
	정밀성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
	특이성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
검토 의견		
☐ 함 량		
1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)	
2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준	
3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
	직선성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
	정확성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
	정밀성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
	특이성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
검토 의견		
4. 밸리데이션 자료	☐ 유	☐ 무 (필요항목:)
5. 시험성적서	☐ 유	☐ 무 (필요항목:)
6. 검체	☐ 제조번호	☐ 로트크기

7. 제조방법	☐ 유	☐ 무
8. 저장방법	☐ 유	☐ 무

회 사		제품명	
성분명		제 형	
신 청	☐ 신약 ☐ 자료제출의약품 ☐ 제너릭의약품 ☐ 기타		

기준 및 시험방법 자료 Check List (주사제)

1. 원료약품의 분량	☐ 원료규격 확인 ☐ 배합목적 ☐ 주성분 공급처		
2. 주성분 기준 및 시험방법	☐ 공정서 수재 ☐ 별첨규격 (동일성분 허가 유/무)		
	☐ 한글명/영명 ☐ 구조식 ☐ 분자식 및 분자량		
	☐ 제조방법 ☐ 성상 ☐ 확인		
	☐ 순도 ☐ 건조감량, 강열잔분 또는 수분 ☐ 기타		
	☐ 함량기준 및 정량법		
	1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)	
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준	
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
		검토 의견	
		☐ 유연물질	
		1. 기 준	☐ 공정서() ☐ 자사기준 (%)
		2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ TLC ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정량한계 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 검출한계 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	

	4. 유연물질에 대한 정보	☐ 보고수준 ☐ 화학구조 : (유연물질의 화학구조를 기재, ☐ 원소분석 ☐ UV ☐ IR ☐ MASS ☐ NMR ☐ 기타 ☐ 안전성 자료 ☐ 유전독성 ☐ 반복독성시험	
	검토 의견		
☐ 잔류용매			
	1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)	
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준	
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
		직선성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
		정확성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
		정밀성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
		특이성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
		정량한계	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
	검출한계	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
	검토 의견		
3. 제제 기준 및 시험방법	☐ 동일품목허가 유/무 ☐ 기준및시험방법 근거		
	☐ 성상	☐ 확인 ☐ 순도	
	☐ 불용성미립자	☐ 불용성이물시험 ☐ 질량편차/함량균일성	
	☐ 기 타	☐ 무균시험 (☐ 배지성능시험, ☐ 미생물발육저지활성시험)	
	☐ 유연물질		
	1. 기 준	☐ 공정서() ☐ 자사기준 (%)	
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ TLC ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준	
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
		직선성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
		정확성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
		정밀성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
		특이성	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
		정량한계	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
	검출한계	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
4. 유연물질에 대한 정보	☐ 보고수준 ☐ 화학구조 : (유연물질의 화학구조를 기재) ☐ 원소분석 ☐ UV ☐ IR		

	☐ MASS ☐ NMR ☐ 기타 ☐ 안전성 자료 ☐ 유전독성 ☐ 반복독성시험	
검토 의견		
☐ 용출		
1. 기 준	☐ 공정서 (%) ☐ 자사기준 (%)	
2. 시험방법	☐ 공정서 (, 법) ☐ 자사기준 () ☐ 용출액 (, mL)	
3. 분석조건	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준 ☐ 이동상 ()	
4. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
검토 의견		
☐ 함 량		
1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)	
2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준	
3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
검토 의견		
4. 밸리데이션 자료	☐ 유	☐ 무 (필요항목:)
5. 시험성적서	☐ 유	☐ 무 (필요항목:)
6. 검체	☐ 제조번호	☐ 로트크기

7. 제조방법	☐ 유	☐ 무
8. 저장방법	☐ 유	☐ 무

회 사		제품명	
성분명		제 형	
신 청	☐ 신약 ☐ 자료제출의약품 ☐ 후발의약품 ☐ 기타		

기준 및 시험방법 자료 Check List
(경피흡수제 • 첩부제 • 카타플라스마제)

1. 원료약품의 분량	☐ 원료규격 확인	☐ 배합목적	☐ 주성분 공급처	
2. 주성분 기준 및 시험방법	☐ 공정서 수재	☐ 별첨규격 (동일성분 허가 유/무)		
	☐ 한글명/영명	☐ 구조식	☐ 분자식 및 분자량	
	☐ 제조방법	☐ 성상	☐ 확인	
	☐ 순도	☐ 건조감량, 강열잔분 또는 수분	☐ 기타	
	☐ 함량기준 및 정량법			
	1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)		
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준		
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음		
		검토 의견		
		☐ 유연물질		
		1. 기 준	☐ 공정서() ☐ 자사기준 (%)	
		2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ TLC ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준	
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음		

		특이성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		정량한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		검출한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
	4. 유연물질에 대한 정보	☐ 보고수준			
		☐ 화학구조 : (유연물질의 화학구조를 기재, ☐ 원소분석 ☐ UV ☐ IR ☐ MASS ☐ NMR ☐ 기타			
		☐ 안전성 자료			
		☐ 유전독성 ☐ 반복독성시험			
	검토 의견				
	☐ 잔류용매				
1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)				
2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ 기타				
	☐ 공정서 () ☐ 자사기준				
3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음				
	직선성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	정확성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	정밀성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	특이성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	정량한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	검출한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
검토 의견					

3. 제제 기준 및 시험방법	☐ 동일품목허가 유/무		☐ 기준및시험방법 근거		
	☐ 성상		☐ 확인	☐ 형상	
	☐ 점착력		☐ 함량균일성	☐ 기타	
	☐ 유연물질				
	1. 기 준	☐ 공정서() ☐ 자사기준 (%)			
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ TLC ☐ 기타			
		☐ 공정서 () ☐ 자사기준			
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음			
		직선성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		정확성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
정밀성		☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
특이성		☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
정량한계		☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
검출한계		☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
4. 유연물질에 대한 정보	☐ 보고수준				
	☐ 화학구조 : (유연물질의 화학구조를 기재) ☐ 원소분석 ☐ UV ☐ IR ☐ MASS ☐ NMR ☐ 기타				
	☐ 안전성 자료				

	☐ 유전독성 ☐ 반복독성시험	
검토 의견		
☐ 용출		
1. 기 준	☐ 공정서 (%) ☐ 자사기준 (%)	
2. 시험방법	☐ 공정서 (, 법) ☐ 자사기준 () ☐ 용출액 (, mL)	
3. 분석조건	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준 ☐ 이동상 ()	
4. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
	직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
	정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
	정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음		
검토 의견		
☐ 함 량		
1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)	
2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준	
3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
	직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
	정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
	정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음		
검토 의견		
4. 밸리데이션 자료	☐ 유	☐ 무 (필요항목:)
5. 시험성적서	☐ 유	☐ 무 (필요항목:)
6. 검체	☐ 제조번호	☐ 로트크기
7. 제조방법	☐ 유	☐ 무
8. 저장방법	☐ 유	☐ 무

회 사		제품명	
성분명		제 형	
신 청	☐ 신약 ☐ 자료제출의약품 ☐ 후발의약품 ☐ 기타		

기준 및 시험방법 자료 Check List (점안제•안연고제)

1. 원료약품의 분량	☐ 원료규격 확인 ☐ 배합목적 ☐ 주성분 공급처		
2. 주성분 기준 및 시험방법	☐ 공정서 수재(DAB) ☐ 별첨규격 (동일성분 허가 유/무)		
	☐ 한글명/영명 ☐ 구조식 ☐ 분자식 및 분자량		
	☐ 제조방법 ☐ 성상 ☐ 확인		
	☐ 순도 ☐ 건조감량, 강열잔분 또는 수분 ☐ 기타		
	☐ 함량기준 및 정량법		
	1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)	
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준	
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
		검토 의견	
		☐ 유연물질	
		1. 기 준	☐ 공정서() ☐ 자사기준 (%)
		2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ TLC ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	

		특이성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		정량한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		검출한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
	4. 유연물질에 대한 정보	☐ 보고수준			
		☐ 화학구조 : (유연물질의 화학구조를 기재, ☐ 원소분석 ☐ UV ☐ IR ☐ MASS ☐ NMR ☐ 기타			
		☐ 안전성 자료			
		☐ 유전독성 ☐ 반복독성시험			
	검토 의견				
	☐ 잔류용매				
1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)				
2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준				
3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음				
	직선성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	정확성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	정밀성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	특이성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	정량한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	검출한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
검토 의견					
3. 제제 기준 및 시험방법	☐ 동일품목허가 유/무	☐ 기준및시험방법 근거			
	☐ 성상(용기포함)	☐ 확인	☐ pH		
	☐ 순도	☐ 질량(용량)편차/ 함량균일성	☐ 무균		
	☐ 불용성이물	☐ 불용성미립자	☐ 입자도시험		
	☐ 유연물질				
	1. 기 준	☐ 공정서() ☐ 자사기준 (%)			
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ TLC ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준			
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음			
		직선성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		정확성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		정밀성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		특이성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		정량한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		검출한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
	4. 유연물질에 대한	☐ 보고수준			
☐ 화학구조 : (유연물질의 화학구조를 기재)					

정보	☐ 원소분석 ☐ UV ☐ IR ☐ MASS ☐ NMR ☐ 기타		
	☐ 안전성 자료		
	☐ 유전독성 ☐ 반복독성시험		
	검토 의견		
☐ 함 량			
1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)		
2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준		
3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음		
	직선성	☐ 유	☐ 무 ☐ 해당없음
	정확성	☐ 유	☐ 무 ☐ 해당없음
	정밀성	☐ 유	☐ 무 ☐ 해당없음
	특이성	☐ 유	☐ 무 ☐ 해당없음
검토 의견			
☐ 보존제			
1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)		
2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준		
3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음		
	직선성	☐ 유	☐ 무 ☐ 해당없음
	정확성	☐ 유	☐ 무 ☐ 해당없음
	정밀성	☐ 유	☐ 무 ☐ 해당없음
	특이성	☐ 유	☐ 무 ☐ 해당없음
검토 의견			
☐ 기 타			
4. 밸리데이션 자료	☐ 유	☐ 무 (필요항목:)	
5. 시험성적서	☐ 유	☐ 무 (필요항목:)	

6. 검체	☐ 제조번호	☐ 로트크기
7. 제조방법	☐ 유	☐ 무
8. 저장방법	☐ 유	☐ 무

회 사		제품명	
성분명		제 형	
신 청	☐ 신약 ☐ 자료제출의약품 ☐ 후발의약품 ☐ 기타		

기준 및 시험방법 자료 Check List (에어로솔제• 정량분무용제제)

1. 원료약품의 분량	☐ 원료규격 확인 ☐ 배합목적 ☐ 주성분 공급처		
2. 주성분 기준 및 시험방법	☐ 공정서 수재	☐ 별첨규격 (동일성분 허가 유/무)	
	☐ 한글명/영명	☐ 구조식 ☐ 분자식 및 분자량	
	☐ 제조방법	☐ 성상 ☐ 확인	
	☐ 순도	☐ 건조감량, 강열잔분 또는 수분 ☐ 기타	
	☐ 함량기준 및 정량법		
	1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)	
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준	
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
		검토 의견	
		☐ 유연물질	
1. 기 준		☐ 공정서() ☐ 자사기준 (%)	
2. 시험방법		☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ TLC ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준	
3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음		

		정량한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		검출한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
	4. 유연물질에 대한 정보	☐ 보고수준			
		☐ 화학구조 : (유연물질의 화학구조를 기재, ☐ 원소분석 ☐ UV ☐ IR ☐ MASS ☐ NMR ☐ 기타			
		☐ 안전성 자료			
		☐ 유전독성 ☐ 반복독성시험			
	검토 의견				
	☐ 잔류용매				
	1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)			
2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준				
3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정량한계 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 검출한계 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음				
	검토 의견				
3. 제제 기준 및 시험방법	☐ 동일품목허가 유/무	☐ 기준및시험방법 근거			
	☐ 성상	☐ 확인	☐ 순도		
	☐ 용량편차/내용량	☐ 내용압력	☐ 안정성		
	☐ 단위분무량시험	☐ 총분무량횟수	☐ 미생물한도		
	☐ 유연물질				
	1. 기 준	☐ 공정서() ☐ 자사기준 (%)			
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ TLC ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준			
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음			

	정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 정량한계 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 검출한계 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음 4. 유연물질에 대한 정보 ☐ 보고수준 ☐ 화학구조 : (유연물질의 화학구조를 기재) ☐ 원소분석 ☐ UV ☐ IR ☐ MASS ☐ NMR ☐ 기타 ☐ 안전성 자료 ☐ 유전독성 ☐ 반복독성시험

4. 밸리데이션 자료	☐ 유	☐ 무 (필요항목:)
5. 시험성적서	☐ 유	☐ 무 (필요항목:)
6. 검체	☐ 제조번호	☐ 로트크기
7. 제조방법	☐ 유	☐ 무
8. 저장방법	☐ 유	☐ 무

회 사		제품명	
성분명		제 형	
신 청	☐ 신약 ☐ 자료제출의약품 ☐ 후발의약품 ☐ 기타		

기준 및 시험방법 자료 Check List (반고형제제)

1. 원료약품의 분량	☐ 원료규격 확인 ☐ 배합목적 ☐ 주성분 공급처	
2. 주성분 기준 및 시험방법	☐ 공정서 수재 ☐ 별첨규격 (동일성분 허가 유/무)	
	☐ 한글명/영명	☐ 구조식 ☐ 분자식 및 분자량
	☐ 제조방법	☐ 성상 ☐ 확인
	☐ 순도	☐ 건조감량, 강열잔분 또는 수분 ☐ 기타
	☐ 함량기준 및 정량법	
	1. 기 준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
		직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
		정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
		정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
		특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음
	검토 의견	
	☐ 유연물질	
	1. 기 준	☐ 공정서() ☐ 자사기준 (%)
2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ TLC ☐ 기타 ☐ 공정서 () ☐ 자사기준	
3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
	직선성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
	정확성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
	정밀성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	
	특이성 ☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음	

		정량한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		검출한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
	4. 유연물질에 대한 정보	☐ 보고수준			
		☐ 화학구조 : (유연물질의 화학구조를 기재, ☐ 원소분석 ☐ UV ☐ IR ☐ MASS ☐ NMR ☐ 기타			
		☐ 안전성 자료			
		☐ 유전독성 ☐ 반복독성시험			
	검토 의견				
	☐ 잔류용매				
	1. 기준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)			
2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타				
	☐ 공정서 () ☐ 자사기준				
3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음				
	직선성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	정확성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	정밀성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	특이성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	정량한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
	검출한계	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
검토 의견					

3. 제제 기준 및 시험방법	☐ 동일품목허가 유/무		☐ 기준및시험방법 근거		
	☐ 성상		☐ 확인	☐ 순도(유연물질)	
	☐ pH		☐ 질량(용량)편차	☐ 미생물한도	
	☐ 함량				
	1. 기준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)			
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타			
		☐ 공정서 () ☐ 자사기준			
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음			
		직선성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		정확성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		정밀성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		특이성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
	검토 의견				
	☐ 보존제				
	1. 기준	☐ 심사규정 ☐ 자사기준 (%)			
	2. 시험방법	☐ HPLC ☐ GC ☐ UV ☐ 적정 ☐ 기타			
		☐ 공정서 () ☐ 자사기준			
	3. 밸리데이션 자료	☐ 유 ☐ 무 ☐ 해당없음			
직선성		☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	
정확성		☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음	

		정밀성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
		특이성	☐ 유	☐ 무	☐ 해당없음
	검토 의견				
	☐ 기 타				
4. 밸리데이션 자료	☐ 유		☐ 무 (필요항목:)		
5. 시험성적서	☐ 유		☐ 무 (필요항목:)		
6. 검체	☐ 제조번호		☐ 로트크기		
7. 제조방법	☐ 유		☐ 무		
8. 저장방법	☐ 유		☐ 무		

신약 기준 및 시험방법 자료 총괄 Check List

1. 기원 또는 발견(개발) 경위 및 외국에서의 사용 현황에 대한 자료	☐ 기원 또는 발견(개발)의 경위 (유 / 무 / 해당사항 없음)									
	☐ 외국에서의 현황 (유 / 무 / 해당사항 없음)									
2. 구조 결정에 관한 자료	☐ 합성법 [합성경로도, 순도시험 설정에 관련된 원료, 용매, 정제방법등]									
	☐ 기기 분석에 관한 자료[원소분석, UV · Vis, IR, NMR, Mass]									
	☐ 광학이성체 등의 경우에는 그 입체구조									
3. 물리화학적 성질에 관한 자료	☐ 성상 : 색, 형상, 냄새, 맛 (유 / 무 / 해당사항 없음)									
	☐ 용해도 : 물, 에탄올, 에텔, pH에 따른 영향, 시험에 사용하는 용매 (유 / 무 / 해당사항 없음)									
	☐ 흡습성, pH, 해리정수 (유 / 무 / 해당사항 없음)									
	☐ 융점, 열분석치 (유 / 무 / 해당사항 없음)									
	☐ 분배계수, 분배비 (유 / 무 / 해당사항 없음)									
	☐ 선광도 (유 / 무 / 해당사항 없음)									
	☐ 결정다형 (유 / 무 / 해당사항 없음)									
	☐ 이성체 (유 / 무 / 해당사항 없음)									
	☐ 유연물질 (유 / 무 / 해당사항 없음)									
	☐ 기타 시성치 (유 / 무 / 해당사항 없음)									
4. 표준품에 관한 자료	☐ 표준품 (유 / 무) ☐ 시약/시액 (유 / 무)									
5. 제형	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;"> ☐ 고형제제 (확산정) </td><td style="width: 33%;"> ☐ 주사제 </td><td style="width: 33%;"> ☐ 경피흡수제() </td></tr> <tr> <td> ☐ 점안제() </td><td> ☐ 에어로솔제() </td><td> ☐ 액상제제() </td></tr> <tr> <td> ☐ 기타() </td><td></td><td></td></tr> </table>	☐ 고형제제 (확산정)	☐ 주사제	☐ 경피흡수제()	☐ 점안제()	☐ 에어로솔제()	☐ 액상제제()	☐ 기타()		
☐ 고형제제 (확산정)	☐ 주사제	☐ 경피흡수제()								
☐ 점안제()	☐ 에어로솔제()	☐ 액상제제()								
☐ 기타()										

SOP number: GRP-SOP-2014-18

Version : 1.4

Date : 2014.01

원료의약품등록 심사자료 평가시 일반적 고려사항

General Consideration for Review of Drug Master File

2014. 01.



식품의약품안전처
MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2010	GRP-SOP-2010-30	1.0	원료의약품신고 심사자료 평가시 일반적 고려사항(안)	명용
2	2011	GRP-SOP-2011-30	1.1	상동	변정아
3	2012	GRP-SOP-2012-30	1.2	원료의약품등록 심사자료 평가시 일반적 고려사항	김은정
4	2013	GRP-SOP-2013-27	1.3	상동	김은정
5	2014	GRP-SOP-2014-18	1.4	상동	유지혜

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	의약품규격과	보건연구사	유지혜	
책임감수자	의약품규격과	보건연구관	김지연	
확인자	의약품규격과	과장	박인숙	

<개요>

목적

원료의약품등록 심사자료의 review point 및 평가시 고려사항에 대한 목록을 작성한 것이다.

방침

- 동 표준작업 지침은 의약품심사부 심사자를 대상으로 한다.
- 동 표준작업 지침은 해당 원료의약품의 특성을 고려하여 필요시 심사자 판단에 따라 적절히 수정하여 적용할 수 있다.

유효일

다음 개정 전까지

공개여부

공개

연락처

이 지침에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 의약품규격과(전화: 043-719-2956, 이메일 : jibong9077@korea.kr)에게로 연락바랍니다.

<목 차>

1. 일반적 고려사항
2. 제조·품질관리에 필요한 시설에 관한 자료
3. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
4. 구조결정에 관한 자료
5. 물리화학적 성질에 관한 자료
6. 안정성에 관한 자료
7. 제조방법, 포장·용기, 취급상의 주의사항 등에 관한 자료
8. 등록대상 원료의약품에 대하여 품목별로 실시상황이 KGMP에 맞거나 이와 동등 이상임을 입증하는 자료
9. 원료의약품의 시험성적서, 분석방법, 사용된 용매 등에 관한 자료

<본문>

1. 일반적 고려사항

- 1) 원료의약품 등록에 관한 규정의 제2조(등록대상 원료의약품의 지정) 1호 내지 3호에 해당하는 원료의약품인가?
- 2) 원료의약품 등록에 관한 규정 제3조(자료의 작성요령)에 따라 자료가 작성되었는가?
- 3) 외국어로 작성된 자료는 그 원문과 함께 주요 사항에 대한 한글요약문이 제출되었는가?
- 4) 다음 어느 하나에 해당하는 경우에는 타당한 사유를 제출하여 자료의 일부 또는 전부를 생략할 수 있다.
 - ① 원료의약품의 반제품을 수입하여 원료의약품을 제조하는 경우
 - ② 동일한 제조소에서 제조한 동일분류(일반, 무균), 동일제조방법(합성, 발효, 추출)에 속하는 원료의약품을 이미 등록필한 경우
 - ③ 원료의약품 GMP 평가를 받아 이미 시판하고 있는 경우
 - ④ 안전성·유효성 심사나 기준 및 시험방법 심사 또는 허가신청 시 이미 제출한 자료인 경우
- 5) 품질검사를 위하여 3회 시험을 실시할 수 있는 양의 시험용 원료의약품을 제출하였는가?

2. 제조·품질 관리에 필요한 시설에 관한 자료

- 1) 제조소의 위치, 시설, 설비 등 제조소 전반에 관한 자료로서 '의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령' 제3조, 같은 령 시행규칙 제2조 및 제7조의 규격에 적합한 자료를 제출하였는가?[제조소의 평면도, 작업환경관리구역의 표시도면(청정도표기), 공조시설계통도, 압축공기계통도, 용수처리계통도 등 포함]
- '의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령' 제3조(의약품 등 제조소의 시설 기준 등)
 - ① 의약품 또는 의약외품(이하 "의약품등"이라 한다) 제조소에는 다음 각 호의 시설 및 기구를 갖추어야 한다.
 1. 제조 작업을 하는 작업소
 2. 원료·자재 및 제품의 품질을 관리하는 시험실
 3. 원료·자재 및 제품을 보관하는 보관소
 4. 제조 및 품질관리에 필요한 시설 및 기구
 - ② 의약품등 외의 물품을 제조하는 자가 의약품등을 제조하려는 경우 해당 물품

제조를 위한 시설이 다음 각 호의 요건을 갖춘 때에는 그 물품 제조를 위한 시설을 의약품등 제조소의 시설로 갈음할 수 있다.

1. 의약품등 외의 물품 제조를 위한 시설이 제1항 각 호에 적합할 것
2. 의약품등과 의약품등 외의 물품이 상호 간에 오염될 우려가 없을 것

③ 의약품의 제조업허가 또는 의약외품의 제조업신고를 한 자(이하 "의약품등의 제조업자"라 한다)는 의약품등 상호 간에 오염될 우려가 없는 경우에는 해당 의약품등의 제조소 시설을 다른 의약품등의 제조소 시설로 갈음할 수 있다.

- '의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 시행규칙' 제2조(의약품 제조소의 시설 기준)

① 「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령」(이하 "영"이라 한다) 제3조제1항제1호에 따른 작업소(이하 "작업소"라 한다)는 다음 각 호의 기준에 따라야 한다.<개정 2009.7.1, 2010.09.20, 2013.3.23, 타법개정>

1. 무균제제(無菌製劑)(주사제·점안제 및 연고제를 말한다. 이하 같다)의 작업소, 페니실린제제의 작업소, 성호르몬제제의 작업소, 생물학적 제제의 작업소 및 그 밖의 제제 작업소는 각각 분리되어 있을 것. 다만, 사(死)백신(교차 오염 위험성이 있는 포자형성균 등을 이용하는 경우는 제외한다)을 제조하는 경우 밸리데이션 등을 통하여 충분한 오염방지 대책이 마련되고 교차 오염될 우려가 없으며 균주, 세포주, 조직 등을 무독화하거나 불활화 처리한 후에는 제제 작업소를 분리하지 아니할 수 있다.

2. 주사제의 작업소, 점안제의 작업소, 내용고형제의 작업소, 내용액제의 작업소, 외용액제의 작업소, 연고제의 작업소 및 그 밖에 제조공정이 서로 다른 제형(劑形)의 작업소는 각각 구획되어 있을 것

② 제1항제1호 및 제2호에도 불구하고 폐쇄식 기계설비 등에 의하여 교차 오염될 우려가 없는 작업소는 분리하거나 구획하지 아니할 수 있다.

③ 작업소에는 다음 각 호의 시설을 두어야 한다. 다만, 식품의약품안전처장이 해당 의약품의 제조방법이 원료 합성 등과 같이 특수하다고 인정하는 경우에는 안전을 확보할 수 있는 적절한 조치를 취하고 그 시설의 일부를 작업소 외에 둘 수 있다. <개정 2013.3.23>

1. 해당 제조소에서 제조하는 의약품의 제조 등에 필요한 용수시설
2. 쥐·해충·먼지 등을 막을 수 있는 시설
3. 위생적인 화장실·탈의실 및 수세시설
4. 소독시설(무균제제·내용액제·연고제의 작업소의 경우에만 해당한다)

④ 작업소에는 제조하는 의약품의 종류·제형·제조방법 및 제조시설에 따라 필

요한 작업실을 두어야 한다. 다만, 의약품의 품질에 영향을 미치지 아니하는 범위에서 원료의 칭량(稱量)작업실, 제품의 포장작업실 또는 용기의 세척작업실은 각 작업소별로 두지 아니할 수 있으며, 식품의약품안전처장이 해당 의약품의 제조방법이 원료 합성 등과 같이 특수하다고 인정하는 경우에는 작업실을 두지 아니할 수 있다. <개정 2013.3.23>

⑤ 제4항에 따른 작업실에는 다음 각 호의 시설을 설치하여야 한다.

1. 작업대
2. 가루가 날리는 작업실에는 가루를 제거하는 시설
3. 흡습성제제를 취급하는 경우에는 습도 조절시설
4. 건조설비가 있는 경우에 그 건조설비의 가열장치는 자동온도 조절이 가능한 시설

⑥ 영 제3조제1항제2호에 따른 시험실(이하 "시험실"이라 한다)은 다음 각 호의 구분에 따라야 한다.

1. 미생물시험을 하는 경우 : 일반시험실과 구획된 무균시험실[무균시험실에는 무균실이나 무균적 조건을 갖춘 무균시설이 있어야 하고, 무균실의 경우 외부와 직접 통하지 아니하도록 전실(前室)을 두어야 함]이 있을 것
2. 동물시험을 하는 경우 : 일반시험실과 분리되어 위생적인 상태를 유지할 수 있는 동물시험실(동물시험실에는 시험동물의 사육 및 동물시험에 필요한 시설과 기구가 있어야 함)이 있을 것

⑦ 영 제3조제1항제3호에 따른 보관소(이하 "보관소"라 한다)는 위생적이어야 하며, 품질에 영향을 미치지 아니하도록 원료·자재 및 제품별로 각각 구획되어야 한다. 다만, 보관소가 원료·자재 및 제품별로 뒤섞일 우려가 없도록 설비된 경우에는 구획하지 아니할 수 있다.

- ‘의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 시행규칙’ 제7조(원료의약품 작업소의 시설 기준) 원료의약품 작업소(한약재제조소의 작업소는 제외한다. 이하 같다)는 제2조에 따른 기준 외에 작업소의 종류에 따라 다음 각 호의 기준에 따라야 한다.

1. 원료의약품 작업소 중 여과·분쇄·정제 및 충전 작업을 하는 작업실은 제3조 각 호의 기준
2. 무균제제의 원료의약품 작업소의 시설은 제4조 각 호(같은 조 제1호다목 및 라목은 제외한다)의 기준
3. 페니실린제제의 원료의약품 작업소 또는 성호르몬제제의 원료의약품 작업소의 시설은 제5조제1항 각 호의 기준. 이 경우 해당 작업소의 시설은 다른

작업소의 시설과 분리되어 있어야 한다.

4. 생물학적 제제의 원료의약품 작업소의 시설은 제6조 각 호의 기준

- 2) 우리 처 「제조소 총람(Site Master File) 작성안내(2010.1.21.)」에 따른 자료로 1)항의 자료를 갈음하여 제출할 수 있다.

3. 기원 또는 발견 및 개발의 경위에 관한 자료

- 1) 당해 의약품에 대한 판단에 도움을 줄 수 있도록 6하 원칙에 따라 명료하게 기재된 자료(예 : 언제, 어디서, 누가, 무엇으로부터 추출, 분리 또는 합성하였고 발견의 근원이 된 것은 무엇이며, 기초시험·임상시험 등에 들어간 것은 언제, 어디서였나 등) 및 국내 임상시험을 실시한 품목의 경우 승인된 임상시험계획에 관한 사항이 간략하게 기술된 자료를 제출하였는가?
- 2) 기등록된 원료의약품과 본질적으로 동일한 원료의약품을 개발하고자 하는 경우에는 상기 자료를 제출할 수 없으므로 이 물질을 개발하게 된 경위 및 타 제품과의 차별점이 될 수 있는 요소들 즉 공정개선 사항, 수율 개선 및 순도(impurity profile) 개선 등에 관한 사항을 기재하였는가?

4. 구조결정에 관한 자료

※ 해당하는 사항만 선택적으로 확인

- 1) 제출된 구조결정자료 및 광학이성질체 근거자료가 주성분에 대한 화학구조를 입증하는 자료로 타당한가?
- 2) 적절한 구조분석법이 선택되었는가?
- 3) 측정된 화학원소분석치가 이론값에 근접하는가?
- 4) 자외부흡수스펙트럼 측정하기 위해 적절한 용매와 농도가 선정되었는가?
- 5) 적외부스펙트럼의 흡수밴드상에서 특징적인 흡수패턴이 기술되었는가?
- 6) 핵자기공명스펙트럼상에 구조적이상성(abnormalities)이 있는가?
- 7) 분자이온피크 또는 fragment 이온들이 질량스펙트럼상에서 검출되었는가? 이론적인 fragmentation equation이 제시되었는가?
- 8) 해당 성분의 표준품이 아닌 최종 제품에 대한 구조결정 자료를 제출하였는가? 표준품과의 비교시험시 표준품의 스펙트럼자료가 제출되었는가?
- 9) 중합체 등과 같이 주성분의 구조 조성이 명확하지 않은 원료의약품은 가능한 한 물리·화학적 성질에 관한 자료를 제출하였고, 제조공정으로부터 균일한 조성 또는 역가를 가지는 의약품이 생산됨을 입증할 수 있는 자료가 제출되었는가?

5. 물리화학적 성질에 관한 자료

※ 해당하는 사항만 선택적으로 확인

- 1) batch 마다 물리화학적 성질의 상당한 변이성이 있는가?
- 2) 성상, 용해도, 흡습성, 융점과 열분석치(분해유무), 분배계수, 용액의 pH, 해리정수 등이 설정한 기준에 적합한가?
- 3) 성상은 색, 형상, 냄새, 맛 등을 기재하였는가? 다만, 냄새 및 맛은 시험자의 건강에 영향을 줄 수 있는 경우에는 기재하지 않는다.
- 4) 용해도를 규정하는 용매는 물, 에탄올, 에틸 등으로 하며, 물에 대한 용해도는 pH 에 따른 영향도 기재하였는가? 그 외에도 시험에 사용하는 용매는 모두 용해도를 기재하였는가? 용해도는 포화용액의 농도로부터 판정할 수 있다.
- 5) 융점 기재시 분해의 유무가 함께 기재되었는가?
- 6) 해리정수에 대하여 원료의약품의 pKa 값과 정해진 농도에서 용액의 pH가 기재되었으며, 염의 경우에는 염기나 산의 해당값을 기재하였는가?
- 7) 옥탄올/물 계 등의 분배계수/분배비는 pH 영향을 포함하여 기재하였는가?
- 8) 결정성과 결정다형성(수화물 포함)이 적외부스펙트럼 및 분말 X선회절자료, 열분석법(DSC 등) 또는 특허자료 등으로 고찰(결정다형의 유무, 결정형간의 상호관계, 각 결정형의 물리적 성질 포함)되었는가?
- 9) 광학이성체의 경우 선광성의 유무가 기재되어 있는가? 선광성의 유무 및 선광성이 확인된 것(예, 광학이성체 등)은 측정 용매의 영향도 기재되었는가?
- 10) 이성체의 혼합물인 경우 이성체의 분리·분석법 및 이성체비에 관한 자료가 있는가?
- 11) 최종산물 관련 유연물질(출발물질, 중간체, 부산물 및 분해산물)이 이론적으로 형성 가능한 화합물인지? 해당 유연물질의 검출 또는 분석법에 대한 검토결과가 기재되었는가?
- 12) 안정성 시험(가혹시험 포함)에서 검출된 화합물의 구조 및 성질에 대해 충분히 고려된 후에 유연물질이 선정되었는가? 구조 및 독성, 그리고 증가 경향 등이 있다면 유연물질로 선정할 수 있다.
- 13) 유연물질 구조를 밝혀야 하는 농도에서 타당하게 구조를 확인 및 규명하였는가?
 - 원료의약품 중에 0.1% 이상 함유되어 있는 유연물질 및 0.1% 미만이라도 강한 독성 또는 약리작용이 예측되는 유연물질은 가능한 한 그 화학구조를 명확하게 기재하며 구조결정을 할 수 없는 경우에는 그 검토과정을 기재하였는가?
- 14) 실생산 로트와 기타 로트 사이에 유연물질의 종류 또는 양에 현저한 차이가 있는 경우에는 이에 대한 검토결과를 기재하였는가?
- 15) 안정성 시험항목의 선정, 저장법의 설정 및 제제 설계를 위한 자료 또는 순도시험(유연물질)의 설정 근거로 습도, 온도 및 빛의 영향을 고려한 조건에서의 분해 생성물,

또는 산성, 중성 및 알칼리성 수용액 혹은 수성현탁액의 분해 생성물을 정성·정량적으로 검토한 자료가 활용되었는가?

16) 필요시 실측치에 시험에 사용되는 표준품에 대한 자료가 포함되어 있는가?

6. 안정성에 관한 자료

- 1) 원료의약품의 사용기간을 알 수 있는(입증할 수 있는) 최근 생산 배치의 자료인가?
- 2) 구체적인 시험방법으로 기준 및 시험방법에 관한 자료가 제출되었는가?
- 3) 시험기초자료로 분석크로마토그램을 포함한 시험내용을 검토할 수 있는 자료로서 최소 1로트 이상이 제출되었는가?
- 4) 장기보존 시험에서 시판할 제품과 재질이 동일한 포장용기를 사용하였는가? 또는 안정성에 영향을 미치지 않는 다른 재질의 포장용기를 사용하였는가?
- 5) 장기보존 시험은 3로트 이상에 대하여 시험하였는가?
- 6) 장기보존 시험은 “의약품등의안정성시험기준”(식약처고시)에서 정하는 온도, 습도 조건에서 시험하였는가?
- 7) 장기보존 시험은 “의약품의품목허가·신고·심사규정(식약처고시)” 또는 “의약품등의안정성시험기준(식약처고시)”에서 정한 최소기간(신약의 경우 12개월 이상) 이상 시험하고 설정한 사용기간 이상 시험할 계획을 제출하였는가?
- 8) 장기보존 시험은 “의약품등의안정성시험기준”(식약처고시)에서 정하는 측정시기에 따라 시험하였는가?
- 9) 장기보존 시험은 기준 및 시험방법에 설정한 전 항목을 시험하였는가? 다만, 확인 시험 등 시간에 따른 안정성과 무관한 것으로 판단되는 항목에 대해서는 시험항목 일부를 생략할 수 있다.
- 10) 가속 시험은 “의약품등의안정성시험기준”(식약처고시)에서 정하는 온도, 습도 조건에서 시험하였는가?
- 11) 가속 시험 시험기간은 6개월 이상을 원칙적으로 시험하였는가?
- 12) 가속 시험은 시험개시 때를 포함하여 일정한 간격의 3개 시점 이상 시험하였는가?
- 13) 가속 시험에서 유의성있는 변화가 발생하면 중간조건시험에서 시험하였는가?
- 14) 가속 시험에서 광선, 온도, 습도의 3조건을 검체의 특성을 고려하여 시험하였는가?
- 15) 가속 시험에서 수용액상태에서의 시험조건(광선, 온도, pH)을 포함하여 시험하였는가?
- 16) 안정성 시험 자료에 근거하여 적절한 사용기간이 제시되었는가?

7. 제조방법, 포장·용기, 취급상의 주의사항 등에 관한 자료

○ 제조방법에 관한 자료

- 1) 상세한 제조방법, 제조공정도, 화학반응식이 기재되어 있는가?
 - 전 제조공정에 사용된 물질, 용매, 시약, 촉매 등이 포함된 flow chart 및 chemical scheme (온도, 압력, 교반조건, 반응시간 등 간단한 반응조건 기술)이 제출되었는가?
 - 조품을 정제하거나 일부 가공한 반제품형태의 주성분에 대해서는 출발물질 제조방법에 대한 자료가 제출되었는가?
- 2) 제조방법에 회수율을 기재하였는가?
- 3) 사용된 모든 물질, 용매, 시약, 촉매 등의 목록과 개개 물질의 기준 및 시험방법을 제출하였는가?
- 4) 각 공정별 검사 방법을 제출하였는가?
- 5) 주요 핵심물질의 목록(예, 제조공정 중간단계의 생성물질 등에 대한 명칭, 구조식, 수율 등)과 개개 물질의 기준 및 시험방법을 제출하였는가?
 - 주요 핵심물질 : 화학반응을 통해 화학적인 기본구조의 변화가 생긴 단계의 생성물질로서, 고체상태로 분리 가능한 중간체(생성된 중간체가 반응 전의 것과 기본 골격이 다른 화학구조를 갖는다 하더라도 용액상태로 반응이 연속되어 넘어가는 경우는 제외)

○ 포장·용기에 관한 자료

- 6) 최종원료의약품 포장방법 및 용기의 선정 사유 및 직접포장용기의 규격, 성적서를 제출하였는가? 또한 직접포장용기는 안정성시험에 사용된 포장, 용기와 동일한가?
- 7) 포장방법 및 용기의 변경 시에는, 변경하고자 하는 포장 및 용기를 사용한 안정성 자료를 제출하였는가?
- 8) 직접의 용기 외에 2차 포장 용기 및 재질에 대한 자료를 제출하였는가?

○ 취급상의 주의사항

- 9) 취급상의 주의사항에 관한 자료로서 취급상의 주의를 요하는 독성, 반응성 등에 대한 내용을 기술하며, 빛, 온도, 충격 등 운반도중에 일어날 수 있는 여러 가지 조건에 대한 원료의 안정성 고려 내용에 관한 자료를 제출하였는가?
- 10) Material Safety Data Sheet (MSDS) 자료 중 Handling & Storage 항에 해당하는 자료 중 관련 자료를 발췌하여 제출할 수 있다.

8. 등록대상 원료의약품에 대하여 품목별로 실시상황이 KGMP에 맞거나 이와 동등 이상임을 입증하는 자료

- 1) 의약품등의안전에관한규칙 별표 1에 적합한 식품의약품안전처에서 발행한 원료의

약품 GMP 증명서를 제출하였는가?

- 2) 외국 GMP 증명서의 경우에는 생산국 정부가 발행한 GMP 증명서를 제출하였는가?

9. 원료의약품의 시험성적서, 분석방법, 사용된 용매 등에 관한 자료

- 1) 원료의약품에 대한 기준 및 시험방법을 제출하였는가? 대한민국약전 또는 식품의약품안전처장이 인정한 공정서 이외의 분석방법을 사용하였을 경우, 입증자료(시험항목 설정 사유, 시험방법 밸리데이션 자료 및 기준 설정 근거자료 등)를 제출하였는가? (필요 시, 기허가 사항과 비료할 수 있다)
- 2) 기시험에 따라 3 로트 시험성적서를 제출하였는가?
- 3) 시험성적서에는 제조번호, 제조규모, 제조년월일이 기재되었는가?
- 4) 시험기초자료는 분석크로마토그램을 포함한 시험내용을 검토할 수 있는 자료로서 최소 1로트 이상 제출하였는가?
- 5) 제조공정 중 유기용매를 사용한 경우에는 유기용매의 종류, 사용이유, 최종제품의 유기용매잔류기준, 잔류량 및 시험방법에 관한 자료를 제출하였는가?
- 6) 유기용매의 경우 “의약품잔류용매기준가이드라인” 또는 ICH 가이드라인에 적합한가?
- 7) 공정서 이외의 시험방법은 “의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인” 또는 공정서 등에 기재된 공인된 방법에 따라 검증한 자료를 제출하였는가?

SOP number: GRP-SOP-2014-19

Version : 1.6

Date : 2014.01

원료의약품 등록 검토서 작성지침

Guidance on Drug Master File Review Templates

2014. 01.



식품의약품안전처
MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2006	5		원료의약품신고 검토서 작성지침	
2	2007	GRP-SOP-2007-5	1.1	상동	이주현
3	2010	GRP-SOP-2010-14	1.2	상동	고용석
4	2011	GRP-SOP-2011-14	1.3	상동	명용
5	2012	GRP-SOP-2012-14	1.4	원료의약품등록 검토서 작성지침	김은정
6	2013	GRP-SOP-2013-14	1.5	상동	김은정
7	2014	GRP-SOP-2014-19	1.6	상동	유지혜

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	의약품규격과	보건연구사	유지혜	
책임감수자	의약품규격과	보건연구관	김지연	
확인자	의약품규격과	과장	박인숙	

<개요>

목적

이 지침은 원료의약품(변경)등록서 검토를 위하여 심사자로 하여금 검토서 작성에
적정을 기하게 하기 위함이다.

유효일

다음 개정 전까지

공개여부

공개

연락처

이 지침에 대하여 문의사항 및 의견이 있는 경우 의약품규격과 유지혜(전화:
043-719-2956, 이메일 : jibong9077@korea.kr)에게로 연락 바랍니다.

<목차>

원료의약품등록 검토서 (표지)

<붙임 1> 시정사항/보완사항

<붙임 2> 원료의약품등록 검토요약

<본문>

동 표준작업 지침의 구성은 다음과 같다.

구 성	내용 및 설명
원료의약품등록 검토서 (표지)	- 결재선 - 신청품목에 대한 정보 - 검토결과
<붙임 1> 시정사항/보완사항	- 신청된 기사에 대한 시정내용 - 보완사항
<붙임 2> 원료의약품등록 검토요약	
1. 기원 또는 발견 및 개발경위	- 총괄개요 (Overall summary)
2. 구조결정에 관한 자료	부분별 총괄개요
3. 물리화학적 성질에 관한 자료	자료의 적합성 확인
4. 안정성에 관한 자료	총괄 요약표
5. 제조방법, 포장·용기, 취급상의 주의사항 등에 관한 자료	
6. 원료의약품의 시험성적서, 분석방법, 사 용된 용매 등에 관한 자료	

원료의약품등록 검토서

(☐ 최초, ☐ 변경)

년 월 일

담당자	연구관	과 장

① 신청자		② 문서번호	
③ 일 반 명		④ 구분	☐ 수입 ☐ 제조
⑤ CAS No.			
⑥ 제조소/제조국			
⑦ 제조소책임자			
⑧ 투여경로			
⑨ 신청저장방법 및 사용기간			
⑩ 원료규격 허가사항			
⑪ 사용현황			
⑫ 관련조항	원료의약품 등록에 관한 규정 (식약처고시 현 고시번호와 고시일자 기재한다.)		
⑬ 검토결과			
<참고사항> 붙임 1. 회신사항 2. 원료의약품등록 검토요약			

<붙임 1> 시정사항

(예시)

시정사항 (⊕⊕⊕(주), ☆☆☆☆)

1. 신청저장방법에서 및 사용기간에서 “밀폐용기, 재시험기간 : 6개월”을 “밀폐용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월”로 시정.

<붙임 1> 보완사항

(예시)

보완사항 (⊕⊕⊕(주), ☆☆☆☆)

「원료의약품 등록에 관한 규정」(식품의약품안전처고시 현 고시번호와 고시일자 기재한다.)에 따라 검토한 결과, 다음의 자료를 제출하여 주시기 바랍니다.

1. 원료의약품등록에 관한 규정 제4조제1항제2호나목 규정에 적합한 안정성 시험 자료
2. 동 규정 제4조제1항제3호 규정에 적합한
 - 가. 단위공정에 있어서 사용된 원료약품의 규격 및 시험방법
 - 나. 포장, 용기의 규격에 대한 자료
3. 동 규정 제4조제1항제5호가목 규정에 적합한 원료의약품 시험성적서에 대한 근거 자료
4. 동 규정 제4조제1항제5호다목 규정에 적합한
 - 가. 잔류용매 시험성적서에 대한 근거 자료
 - 나. 제조공정 중에 사용된 유기용매로서 최종 원료에 기준이 설정되지 않은 잔류용매에 대한 미설정 근거자료 (밸리데이션 자료 포함).

<붙임 2>

원료의약품등록 검토요약

신고인		성분명	
제조소			
분 류	☐ 신물질원료의약품 ☐ 별표1 원료의약품		

원료의약품등록 품질 자료 Check List

1. 기원 및 개발경 위에 관한 자료	☐ 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료(유 / 무 / 미흡)
2. 구조 결정에 관한 자료	☐ 기기 분석에 관한 자료 [Mass, NMR, IR, UV, 원소분석 기타 :]
	☐ 광학이성질체 등의 경우에는 그 입체구조 (유 / 무 / 해당사항 없음 / 미흡)
3. 물리화학적 성질에 관한 자료	☐ 국내외 특허 (유 / 무 / 해당사항 없음)
	☐ 성상 : 색, 형상, 냄새, 맛 (유 / 무 / 해당사항 없음 / 미흡)
	☐ 용해도 : 물, 에탄올, 에테르, pH에 따른 영향 (유 / 무 / 미흡)
	☐ 흡습성, pH, 해리정수 (유 / 무 / 해당사항 없음 / 미흡)
	☐ 융점, 열분석치 (유 / 무 / 해당사항 없음 / 미흡)
	☐ 분배계수, 분배비 (유 / 무 / 해당사항 없음 / 미흡)
	☐ 선광도 (유 / 무 / 해당사항 없음 / 미흡)
	☐ 결정다형 (유 / 무 / 해당사항 없음 / 미흡)
	☐ 이성체비 (유 / 무 / 해당사항 없음 / 미흡)
	☐ 기타 시성치 (유 / 무 / 해당사항 없음 / 미흡)
	☐ 유연물질 요약 (유 / 무 / 미흡)
4. 안정성에 관한 자료	☐ 안정성시험에 사용한 로트에 대한 자료 (제조일자, 로트 번호, 로트 크기, 포장용기) (유 / 무 / 미흡)
	☐ 장기보존 (유 / 무)
	☐ 가속시험 (유 / 무)
	☐ 가혹시험 (유 (온도, 습도, 광) / 무)
	☐ 안정성시험 결과표 (유 / 무 / 미흡)
	☐ 시험결과 근거자료 (유 / 무 / 미흡)
	☐ 시험방법 (유 / 무 / 미흡)
	☐ 책임자의 서명 및 요약설명 (유 / 무 / 미흡)
☐ 저장방법 및 사용기간의 타당성 (유 / 무 / 미흡)	

5. 제조방법, 포장,용기, 취급상의 주의사항 등에 관한 자료	☐ 제조방법 (전 제조공정, 제조공정도, 화학반응식) (유 / 무 / 미흡)
	☐ 단위공정에 사용된 원료약품의 각 규격(기준 및 시험방법) (유 / 무 / 미흡)
	☐ 단위공정에 있어서 원료약품의 사용량 및 수율에 대한 자료 (유 / 무 / 미흡)
	☐ 공정별 검사방법에 대한 자료 (유 / 무 / 해당없음)
	☐ 주요 핵심물질의 목록과 개개 물질의 기준 및 시험방법 (유 / 무 / 해당없음)
	☐ 포장, 용기에 관한 자료 (유 / 무 / 미흡) ※ 직접포장용기는 규격/성적서 포함
	☐ 취급상의 주의사항 (빛, 온도 등 보관 및 운반 중 주의사항) (유 / 무 / 해당없음)
6. 원료의약품의 시험성적서, 분 석 방법, 사용된 용매 등에 관한 자료	☐ 기시험 기허가 (유 / 무)
	☐ 시험에 사용한 로트에 대한 자료 (제조일자, 제조번호, 로트크기) (유 / 무 / 미흡)
	☐ 3로트에 대한 시험성적서 (유 / 무 / 미흡)
	☐ 시험성적서 근거자료 (유 / 무 / 미흡)
	☐ 분석방법 기허가 (유 / 무)
	☐ 자사기준 (정량법, 유연물질, 잔류용매) (유 / 무) - 밸리데이션 자료 포함 여부 (여 / 부)
	☐ 유연물질 (유 / 무 / 해당사항 없음) 유 → 기허가 동일 (여 / 부)
※ 참고사항	☐ 잔류용매 시험성적서 (유 / 무 / 미흡)
	☐ 시험성적서 근거자료 (유 / 무 / 미흡)
	☐ 제조공정에 사용된 유기용매의 종류, 사용이유, 기준, 잔류량 및 시험방법에 관한 자료 (유 / 무 / 미흡)
	분류 : ☐ 일반 ☐ 무균 제조방법 : ☐ 합성 ☐ 발효 ☐ 추출

SOP number: GRP-SOP-2014-20

Version : 2.3

Date : 2014.01.

생물학적동등성시험 심사자료 평가시 일반적 고려사항

General Considerations for Bioequivalence Review

2014. 01.



식품의약품안전처
MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2007	GRP-SOP-2007-13	1.3	생물학적동등성시험 평가시 일반적 고려사항	이은주
2	2010	GRP-SOP-2010-15	2.0	생물학적동등성시험 심사자료 평가시 일반적 고려사항	김소희
3	2011	GRP-SOP-2011-15	2.1	상 동	정서정
4	2013	GRP-SOP-2013-15	2.2	상 동	이윳모
4	2014	GRP-SOP-2014-20	2.3	상 동	이윳모

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	약효동등성과	보건연구사	이윳모	
책임감수자	약효동등성과	보건연구관	조창희	
확인자	약효동등성과	과장	서경원	

<개요>

목적

이 지침은 생물학적동등성 심사 자료의 심사 핵심사항 및 평가 시 고려사항에 대한 목록을 제공하기 위한 것이다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 약효동등성과(전화: 043-719-3160, 이메일 : vanuatu@kfda.go.kr)로 연락바랍니다.

참고사항

* 생동성시험 검토서 작성지침은 현재 운영되고 있는 의약품동등성시험기준(식약처고시)과 의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령)에 따라 작성되었습니다.

<목차>

1. 생물학적동등성시험 계획서
2. 생물학적동등성시험 결과보고서

참고문헌

<별첨 1> 생물학적동등성시험 계획서 구비 요건 체크리스트

<별첨 2> 생물학적동등성시험 결과보고서 구비 요건 체크리스트

<본문>

1. 생물학적동등성시험 계획서

1.1. 일반적 고려사항

생물학적동등성시험 계획서를 평가하기 위해서 다음의 사항을 확인한다.

- 1) 제출 자료의 목적을 제조(수입)품목허가/신고, 제조(수입)품목변경허가/신고, 재평가, 대체조제 등에 따라 구분한다.
- 2) 생물학적 동등성시험 관리기준 (식약처고시) 제3조의 2에 따라 식품의약품안전처장에게 시험 계획서의 변경승인을 받아야 하는 목적으로 제출하였는지는 신청내용을 검토한 후 별도로 구분한다.
- 2) 대조약이 제출자료 목적에 맞는가?
 - ① 제조(수입)품목허가/신고, 재평가, 대체조제 : 대조약의 적합성 여부를 확인한다.
-생물학적동등성시험 대조약 선정공고 참고(식약처 홈페이지→공고)
 - ② 제조(수입)품목변경허가/신고 변경 : 의약품동등성시험기준에 따라 변경 전 의약품(생동/임상 입증 품목)이 대조약이 되며, 공고된 대조약과의 생동시험도 가능하다.

1.2. 생물학적동등성시험 계획서 고려사항

- 1) 의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령)에 따른 <별첨1> 각 호의 사항이 시험계획서에 포함되어 있는가?
- 2) 시험책임자 및 시험담당자의 선임이 적정한가?
 - ① 시험책임자 및 시험담당자의 이력서를 확인한다.
 - ② 담당의사, 담당약사, 분석담당자 등이 선임되었는지 확인한다.
- 3) 시험대상자의 선정은 적절한가?
 - ① 원칙적으로 시험대상은 건강한 성인지원자를 대상으로 한다.
: 식약처장이 인정하는 경우에는 환자로 시험대상을 적절히 바꿀 수 있다.
 - ② 시험대상자의 건강검진 항목이 적절한지 확인한다.
 - ③ 대조약의 사용상의 주의사항에 따라 시험대상자 제외기준이 설정되었는지 확인한다.
 - ④ 시험약이 성별에 따른 금기사항이 있는지 확인한다.
- 4) 시험대상자의 관리는 적절한가?
 - ① 음식물과 음료의 섭취는 주의 깊게 조절되어야 하며, 투약 전 10시간동안 절

식하도록 하는지 확인한다.

② 투약 전후 1시간 동안은 물 섭취를 제한하는지 확인한다.

③ 시험대상자는 투약 후 적어도 2시간까지는 누워있어서는 안되며 위장관계 혈류 및 운동성에 미치는 영향을 최소화하기 위하여 자세와 행동을 유사하게 유지시키도록 하는지 확인한다.

5) 시험예수는 적절한 통계처리가 가능한 예수로써 주성분의 특성에 따라 적절히 가감되었으며, 최소 군당 12명이상인가?

6) 시험책임자가 시험대상자에게 시험내용을 충분히 설명한 후 시험대상자의 자유 의사에 의한 시험참가 동의를 받는가?

시험대상자설명문의 내용 적절성(이상반응, 사용상의 주의사항, 채혈량, 건강검진 항목 등 포함여부)

7) 시험대상자에 대한 피해보상 내용이 포함되어 있는가?(건강검진 후 탈락된 시험대상자의 보상여부 포함), 개인정보보호법에 따른 관련조항을 준수할 수 있는 내용이 계획서에 반영되어 있는가?

8) 시험방법은 적절한가?

① 시험은 2 x 2 교차시험으로서 공복상태에서 시험약과 대조약을 투약하는가? 아닌 경우 타당한 근거를 제시하였는지 확인한다.

② 서방성제제인 경우, 공복시험 외에 식후시험을 추가로 실시하도록 계획하였는지 확인한다.

9) 대조약 선정이 적절한가? 시험약의 생산규모 및 품질 및 함량 등이 적절한가?

10) 비교용출시험은 생물학적동등성시험대상 생산로트와 동일한 시험약과 대조약에 대하여 실시하는가?

① 의약품동등성시험기준에 따른 비교용출시험을 실시하는 것을 권고 한다.

② 해당품목의 기준 및 시험방법의 용출시험방법에 따라 비교용출시험을 실시할 수 있다.

11) 투약량은 임상 상용량을 투여하여 시험을 실시하는가?

임상 상용량을 1회 투약하는 것을 원칙으로 한다. 다만, 시험가능한 분석방법이 검출한계가 높아 1회 투약량으로 분석상 문제가 있는 경우 원칙적으로 1일 최대허용량 범위 내에 투약할 수 있다.

12) 혈액의 채취 시점 및 빈도가 적절한가?

① 혈액의 채취는 생체이용률의 평가에 필요한 파라메타를 모두 산출할 수 있도록 충분한 빈도로 적절한 시점에서 하는가?

채혈횟수는 원칙적으로 12회 이상으로 tmax전 적어도 2회 이상 채혈하고 소실반감기의 3배 이상 또는 AUCt가 무한시간의 AUC의 최소 80%이상에 해당

되는 시간까지 채혈한다. 채뇨는 채혈의 경우에 준한다.

- ② 소실반감기의 3배 이상 또는 AUCt가 무한시간의 AUC의 최소 80%이상에 해당되는 시간까지 채혈하지 않고 72시간까지 채혈하는 경우, 반감기가 길고 분포와 청소율의 시험대상자 내 변동이 적은 약물이라는 근거자료가 첨부되어 있으며 그 내용이 타당한가?
- ③ 반복투약시험의 경우, 최고혈중농도와 최저혈중농도를 확인할 수 있는 충분한 빈도로 채혈하는가?
- 13) 휴약 기간은 유효성분 반감기의 최소 5배 이상 설정되어 있는가?
- 14) 분석대상은 원칙적으로 미변화체로(즉, 원료약품분량의 주성분) 혈액 또는 뇨 중의 유효성분 또는 이들과 비례관계가 인정된 활성대사체이거나, 복합제의 경우 원칙적으로 유효성분 전부에 대하여 실시하는가?
- 15) 분석방법은 선택성, 직선성, 정확성, 정밀성 및 충분한 감도가 확인된 시험방법인가?

2. 생물학적동등성시험 결과보고서

2.1. 일반적 고려사항

- 1) 최종 승인된 생동성시험계획서에 따라 시험을 수행한 결과보고서인지 확인한다.
- 2) 생동성시험계획서를 식약처에서 승인 받은 후 변경이 있는 경우 변경 심의된 시험계획서도 확인한다.

2.2. 생물학적동등성시험 결과보고서 고려사항

- 1) 의약품동등성시험기준(식약처고시)에 따른 <별첨2> 각호의 사항이 시험결과보고서에 포함되어 있는가?
- 2) 시험대상자선정기준에 적합한 시험대상자를 선정하였으며, 건강진단 결과는 정상 기준에 적합한 시험대상자가 시험에 참가하였는가?
 - ① 시험대상자선정기준에 적합한 시험대상자가 선정되었는지 확인한다.
 - ② 시험대상자의 이전 생동성시험 참가여부(3개월 중복 시험대상자)를 시험기관에서 검토하였는지 확인한다.
 - ③ 건강진단항목의 결과치는 기관의 각 시험항목 정상참고치 이내인지 확인한다.
 - ④ 시험대상자에 대한 투약 및 채혈이 담당의사의 건강진단서 발행 이후인지 확인한다.
- 3) 시험대상자는 시험 지원 신청 후 시험책임자의 시험에 대한 설명을 들은 후

- 참가동의서를 작성하고 건강진단을 받은 후 그 결과가 적합하다고 담당의사가 건강진단서를 발행한 이후에 생동성 시험에 참가하였는가?
- 4) 투약 전 후의 시험대상자 관리는 적절하였으며, 채혈은 담당의사 관리 하에 이루어졌는가?
 - 5) 중도탈락자가 있는 경우 사유가 명시되었는가?
 - 6) 증례기록서에는 채혈 전 후의 청진, 문진 기록이 있으며, 이를 시험담당의사가 확인 후 서명하였는가?
 - ① 증례기록서에 시험약에 대한 정보, 시험의뢰자, 시험기관, 의료기관, 시험대상자번호, 시험대상자성명(이니셜로 기입), 시험책임자, 시험담당자 성명 등이 기재되어 있는지 확인한다.
 - ② 스크리닝 양식에 흡연, 음주, 약물복용력, 약물과민증, 이전약물시험참여여부, 기왕력 등의 정보가 모두 기입되었는지 확인한다.
 - ③ 건강검진 항목에 따른 검사결과 내역이 모두 기입되었는지, 검사 결과치는 기관의 각 시험항목 참고치 이내인지 확인한다.
 - 7) 검체 처리 및 분석은 밸리데이션 이후에 실시하였는가?
 - ① 분석법 밸리데이션은 “생체시료분석법 밸리데이션 가이드라인 (B1-2013-2-007)”을 참조하여 검토한다.
 - ② 분석방법은 분석대상 성분의 실제 농도를 정확하게 측정할 수 있는 선택성, 직선성, 정확성, 정밀성 및 충분한 감도 등이 확인된 방법인지 확인한다.
 - ③ 제출된 밸리데이션 자료가 전체 밸리데이션 자료인지, 부분 밸리데이션 자료인지 확인하고, 원칙적으로 전체 밸리데이션 자료를 검토한다.
부분 밸리데이션을 제출한 경우에는 그 사유가 타당한지 확인하고, 사유가 타당한 경우에 한하여 이전에 완료된 밸리데이션 자료를 검토한다.
 - ④ 정밀성 평가 시 각 농도별로 측정된 시험 내/시험 간 정밀도는 변동계수 (Coefficient of Variation; CV)가 15% 이내인지, 최저정량한계에서 CV가 20% 이내인지 확인한다.
 - ⑤ 정확성 평가 시 평균값은 최저정량한계를 제외하고 실측값의 15% 이내인지 확인하며, 최저정량한계에서 20% 이내인지 확인한다.
 - ⑥ 적분방법은 타당하게 설정되었으며, 전 샘플을 수동적분하지는 않았는지 확인한다.
 - ⑦ 재적분 사유가 타당하며, 시험기관의 SOP에 명시되어 있는지 확인한다.
 - ⑧ 재적분 방법은 타당하며, 적분결과에 따른 처리방법은 시험기관의 SOP에 명기된 대로 처리하였는지 확인한다.
 - 8) 검체의 재분석이 있는 경우 재분석 사유를 명시하고, 분석전후의 결과를 모두

명시하였는가?

- ① 재분석의 사유는 타당하며, 시험기관의 SOP에 명시되어 있는가?
- ② 재분석의 결과가 최초 분석결과와 동일한가?
- ③ 재분석의 결과가 최초 분석결과가 동일하지 않은 경우의 처리 방법이 SOP에 명시되어 있으며, SOP에 따라 처리되었는가?

9) 추가시험의 적합성 여부

- ① 추가시험이 계획서에 명시되어 있는가?
- ② 본 시험과 동일한 계획서에 따라 실시되었는가?
- ③ 군당 최소 12명 이상의 시험대상자가 참여하였는가?
- ④ 본 시험과의 일관성을 통계적으로 입증(유의수준 0.05이하)하였는가?
- ⑤ 추가시험 결과는 선행된 본 시험의 결과와 총괄해서 최종 분석되었는가?

10) 비교평가항목에 대한 통계처리 결과가 적절하며, 평가기준이 생동성시험기준에 따라 판정되었는가?

- ① raw data를 다시 BAcac, K-BE test에 입력하여 계산한 결과가 제출된 자료와 동일한지 확인한다.

11) 분석법 밸리데이션 raw data 및 분석결과에 대한 raw data 검토 결과 신뢰성을 확보할 수 있었는가?

- ① 분석자료의 raw data는 분석결과를 다시 processing 하여서 시험결과를 재현할 수 있는 자료를 말하며, 분석결과만을 text file로 저장한 것을 의미하지 않는다.
- ② 분석법 raw data 평가항목 : 밸리데이션된 방법과 동일한 조건에서 분석을 하였는지 확인한다.
- ③ 분석결과가 분석기기에 저장된 raw data 및 적분 method file이 들어있는, 컴퓨터로 읽어서 이해 가능한 저장매체로 제출되었는지 확인한다.

12) 시험대상자별 각 채혈시간의 혈중약물농도수치 등 분석실측치(자료저장매체로 제출) 및 로그변환치, 약물동력학 변수자료 및 통계처리과정 등을 포함하는 시험결과가 보고되었는가?

13) 의약품수불현황은 정확히 작성되었는가?

14) 신뢰정보증업무담당자는 점검을 수행한 날짜, 점검의 내용 및 시험기관의 장·시험책임자에게 보고한 날짜 등을 포함한 <신뢰정보증확인서>를 준비하고 서명한 후 제출하였는가?

15) 시험의뢰자는 생동성시험 실시 중에, 식약처에 적절히 보고하였는가?

- ① 중대한 약물유해반응이 발생한 경우, 의약품 등의 안전에 관한 규칙에서 정한 기간 내에 식약처에 신속히 보고하였는지 확인한다.

- ② 생동성시험 시험대상자에 대한 관찰이 종료된 후, 20일 이내에 식약처에 별지 제34호 서식에 의한 보고서를 제출하였는지 확인한다.

16) 동일 품목에서 생동성재시험을 실시하였는가?

- ① 생물학적 동등성시험 관리기준 (식약처고시) 제3조의 2에 따라 식품의약품안전처장에게 시험계획서의 변경승인을 받고 타당한 절차에 의하여 진행하였는지 확인한다.
- ② 재시험 이전 결과(분석 및 관찰종료, 유해반응 등)를 적절히 보고하였는지 확인한다.

<별첨 1> 생물학적동등성시험 계획서 구비 요건 체크리스트

번호	항목	비고
1	시험제목과 시작 및 종료 예정일	
2	시험목적	
3	대조약의 제품명, 주성분 및 그 분량, 제조원의 상호 및 소재지, 제형, 용법·용량, 효능·효과	
4	시험약의 제품명, 주성분 및 그 분량, 제조원의 상호 및 소재지, 제형, 용법·용량, 효능·효과	
5	시험을 하려는 자의 성명 또는 명칭과 주소	
6	법 제34조의2제1항에 따른 생물학적동등성시험실시기관의 명칭, 소재지 및 생물학적동등성시험실시기관의 장의 성명	
7	제35조제2항 각 호에 따른 기관별 생물학적 동등성시험 책임자의 성명, 소속, 직책, 경력 및 연구실적	
8	제35조제2항 각 호에 따른 기관별 생물학적 동등성시험 담당자와 의약품을 관리하는 약사의 소속, 직책 및 경력	
9	비교용출시험방법. 다만, 생물학적 동등성시험에 사용할 대조약과의 비교용출시험 결과 대조약과 동등한 것으로 판정된 품목으로서 비교용출 시험 실시 후 원료약품 및 분량, 제조방법 및 제조원의 변경이 없는 품목은 비교용출 시험방법을 적지 아니할 수 있다.	
10	생물학적동등성시험 전에 예비시험이 필요한 경우 목표한 시험대상자 수, 투약량, 채취할 검체, 분석대상, 분석방법 및 시험대상자 선정 등 관리내용	
11	시험대상자 선정 기준 및 방법 (시험대상자 선정 및 제외기준, 지원자 모집공고문, 생물학적 동등성시험 설명서 및 시험대상자 동의서 양식을 포함)	
12	목표한 시험대상자의 수 및 그 근거, 대상군 분류	
13	담당의사가 의약품의 특성에 따라 설정한 건강검진 항목	
14	시험대상자 보상에 대한 규약	
15	예측되는 약물유해반응 및 사용상 주의사항과 약물유해반응 발생에 대한 대책	
16	시험대상자의 관리방법	
17	생물학적 동등성시험의 방법 및 투약계획(투약량, 투약경로, 투약방법, 투약 일정(휴약기간의 산정근거를 포함), 혈액 등 검체 채취방법, 채취량, 채취 횟수 및 시간(산정근거 포함), 검체보관방법, 식후 생물학적 동등성시험의 식단 및 총 칼로리·영양소비율 등 영양세부표를 포함한다.	
18	채혈이 필요한 경우 감염방지 대책	
19	검체 처리 및 분석방법	
20	시험 결과의 통계처리방법 및 평가항목과 그 기준	
21	시험의 신뢰성 보증방법	
22	추가 시험을 계획한 경우 추가 시험 실시(재시험 포함)에 관한 내용	

<별첨 2> 생물학적동등성시험 결과보고서 구비 요건 체크리스트

번호	항목	비고
1	시험제목, 시험목적 및 시험결과의 요약	
2	대조약 및 시험약의 성분명 및 명칭, 제형, 제조일자, 제조번호, 품질관리시험성적서	
3	시험약 제조에 사용한 주성분의 제조자·제조소(소분의 경우 벌크 제조소 및 소분포장작업소를 병기한다), 제조번호, 원료시험성적서	
4	시험약의 제조공정에 관한 상세자료(제조일자, 원료약품의 투입량, 기준량 등)	
5	시험의뢰자의 명칭, 소재지 및 대표자 성명	
6	시험기관의 명칭, 소재지 및 시험기관장 성명	
7	시험책임자 및 담당자의 성명, 소속 및 직책	
8	시험기간	
9	비교용출의 시험결과	
10	예비시험 결과(사람을 대상으로 한 경우 시험대상자의 시험대상자의 관리내역 포함)	
11	시험대상자 선정기준 및 방법 : 시험대상자 선정 및 제외기준, 지원자 모집 공고문, 생물학적동등성시험 설명서	
12	중도탈락자와 그 사유	
13	증례기록서(건강소견, 채혈시간표 포함)	
14	시험대상자 관리내역	
15	시험방법: 투약량, 투약경로, 투약방법, 투약일, 검체 채취방법, 채취량, 채취 횟수 및 시간, 검체보관방법, 휴약기간, 식후생동성시험의 식단 및 총칼로리, 영양소비율 등 영양세부표 (서방성제제에 한함)	
16	채혈인 경우 감염방지 대책	
17	검체처리 및 분석방법(Validation 자료: 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성,감도 등)	
18	시험결과 : 시험대상자별 각 채혈시간의 혈중약물농도수치 등 분석실측치(디스켓 등 자료 저장매체 제출)및 로그변환치 AUC_t (AUC_τ), C_{max} ($C_{ss,max}$), T_{max} , AUC_∞ , AUC_t/AUC_∞ , $t_{1/2\beta}$ 등 약물동력학 변수자료, 분석방법 밸리데이션(validation) 자료를 포함한 분석결과(분석기기에 저장된 raw data 및 적분 method file이 들어있는, 컴퓨터로 읽어서 이해 가능한 저장매체 포함) 및 통계처리과정 (raw data) 포함	
19	평가기준 및 시험결과에 대한 시험책임자의 종합의견	
20	심사위원회 기록서	
21	생동성시험용 의약품 수불현황	

22	시험책임자, 시험기관장, 시험의뢰자의 서명 또는 날인	
23	심사위원회에서 최종 승인한 생동성시험 계획서	
24	신뢰성보증확인서	

SOP number: GRP-SOP-2014-21

Version : 2.3

Date : 2014.01.

생물학적동등성시험 검토서 작성지침

Guidance on Bioequivalence Review Templates

2014. 01.

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2006	7	1.0	생물학적동등성시험 검토서 작성지침	
2	2007	GRP-SOP-2007-7	1.2	상 동	이은주
3	2010	GRP-SOP-2010-16	2.0	상 동	김소희
4	2011	GRP-SOP-2011-16	2.1	상 동	정서정
5	2013	GRP-SOP-2013-16	2.2	상 동	정신애
6	2014	GRP-SOP-2014-21	2.3	상 동	김미애

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	약효동등성과	보건연구사	김미애	
책임감수자	약효동등성과	보건연구관	조창희	
확인자	약효동등성과	과장	서경원	

<개요>

목적

이 지침은 생물학적동등성시험계획서 또는 결과보고서 검토를 위하여 1차 심사자로 하여금 검토서 작성에 적정을 기하게 하기 위함이다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 약효동등성과(전화: 043-719-3158, 이메일 : kimmiae@korea.kr)로 연락바랍니다.

참고사항

* 생동성시험 검토서 작성지침은 현재 운영되고 있는 의약품동등성시험기준(식약처고시)에 따라 작성되었습니다.

<목차>

I. 생물학적동등성시험 검토서 양식

<붙임 1> 보완/시정사항

<붙임 2> 생물학적동등성시험계획서 평가서

<붙임 3> 생물학적동등성시험결과보고서 평가서 및 요약표

<본문>

I. 생물학적동등성시험 검토서 양식

동 검토서의 구성 및 내용은 다음과 같다.

구 성	내용 및 설명
생물학적동등성시험 검토서(표지)	- 결재선 - 신청품목에 대한 정보 - 검토결과 - 참고사항
붙임 1. 보완/시정사항	- 보완사항 - 시정사항 ; 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 저장 방법 및 사용기간에 대한 시정내용
붙임 2. 생물학적동등성시험계획서 평가서	
붙임 3. 생물학적동등성시험결과보고서 평가 서 및 요약표	- 생물학적동등성시험결과보고서 요약표는 생물 학적동등성시험결과보고서 평가서에 첨부

생물학적동등성시험계획서/보고서 검토서

년 월 일

담당자	연구관	과장

① 신청자	회사명을 기재하고 개인인 경우 성명을 기재한다
② 접수번호	소비자담당관실 또는 약효동등성과 접수번호, 접수일자를 기재한다
③ 문서번호	타과에서 의뢰된 경우 관련공문번호, 시행일자를 기재한다
④ 제품명	신청제품명과 제형, 함량을 기재한다
⑤ 원료약품 분량	단위제형중 주성분명, 규격, 함량을 기재한다
⑥ 효능·효과(신청사항)	신청사항의 효능·효과를 기재한다 (계획서의 경우 대조약의 효능·효과를 기재)
⑦ 용법·용량(신청사항)	신청사항의 용법·용량을 기재한다 (계획서의 경우 대조약의 효능·효과를 기재)
⑧ 저장방법 및 유효기간 (신청사항)	신청사항의 저장방법 및 유효기간을 기재한다
⑨ 관련조항	·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 현 고시번호와 고시일자 기재한다.) ·의약품동등성시험기준(식약처고시 현 고시번호와 고시일자 기재한다.) ·생물학적동등성시험관리기준(식약처고시 현 고시번호와 고시일자 기재한다.)
⑩ 제출자료	“생물학적동등성시험계획서” 또는 “생물학적동등성시험결과 보고서”를 기재한다(대조약:)
⑪ 검토결과	“적합”, “시정적합” 또는 “보완” 중 하나를 기재한다
※ 시정/보완사항	시정적합 또는 보완인 경우 시정내용 또는 보완내용에 대하여 기술한다
※ 참고사항 : 결재시 참고가 될 사항을 기재한다 1) 자료제출 목적을 기재한다.(계획승인의 경우 시험번호를 기재한다.)	

※ 붙임

1. 보완/시정사항
2. 생물학적동등성시험계획서/보고서 평가서
3. 생물학적동등성시험결과보고서 평가서 및 요약표

<붙임 1>

보완(시정) 사항

1. 구분

회사명 - “제품명”의 생물학적동등성시험계획서(결과보고서)

2. 보완 사항

가. 의약품동등성시험기준(식약처고시 현 고시번호와 고시일자 기재한다.)”에 따라 다음의 자료를 보완하시기 바랍니다.

- 1) 동 규정 제15조제2항제3호에 따른 채취횟수 및 시간의 산정근거
- 2) 동 규정 제15조제2항제2호에 따른 투여방법에 대한 근거

3. 시정 사항

가. 시험계획서 중 "17. 3. 검량선 작성"의 내부표준물질 농도와 "17.4. 혈장시료의 처리"의 내부표준물질 농도를 일치시키기 바랍니다. 끝.

<붙임 2>

생물학적동등성시험계획서 평가서

① 신청회사	(주)○○제약		② 제품명	○○정
③ 원료약품분량	1정(mg)중 ○○(규격) ★★mg주성분 및 유효성분명, 규격 및 함량을 기재한다.			
④ 자료제출목적	“안전성유효성사전검토”, “허가변경”, “허가”, “재평가”, “대체조제” 중 하나를 기재한다.			
⑤ 대조약	(주)○○, ○○정(허가일자) 대조약이 적합한지 확인한 후 기재한다.			
⑥				
의료기관	생동성시험기관 중 시험대상자에 대한 건강진단, 투약 및 채혈을 담당할 기관명을 기재한다.			
분석기관	생동성시험기관 중 생체시료 분석을 담당할 시험기관명을 기재한다.			
⑦ 시험책임자 (의료기관)	이력서 또는 기타 관련문서로 시험책임자로 적합한지를 확인하고 시험책임자를 기재한다.			
시험책임자 (분석기관)	이력서 또는 기타 관련문서로 시험책임자로 적합한지를 확인하고 시험책임자를 기재한다.			
⑧ 시험담당자	담당의사	의료기관의 시험대상자에 대한 건강진단, 투약 및 채혈을 담당할 시험담당자(의사)를 기재한다.		
	담당약사	생물학적동등성시험용 의약품의 보관 및 관리를 담당할 약사를 기재하며 시험책임자가 담당약사일 수도 있다.		
	분석담당자	혈중 또는 뇨중 약물농도 분석을 담당할 자로 시험책임자가 분석담당자일 수도 있다.		
⑨ 비교용출시험	비교용출시험방법을 기재한다. 비교용출시험결과를 제출할 경우 그 결과를 기재한다.			
시험예수	○○명(군당 ○○명)			
⑩ 투여량	○○정(○○로서 ★★mg) 제출된 계획서의 투여량을 기재한다. 임상상용량을 1회 투약하는 것을 원칙으로 한다. 다만, 시험가능한 분석방법이 검출한계가 높아 1회 투약량으로 분석상 문제가 있는 경우 1일 최대허용량 범위내에서 투약할 수 있다.	휴약기간	○일일반적으로 투약후부터 유효성분 반감기의 최소한 5배이상 기간으로 설정되어 있는지 확인하고 기재한다.	
투여방법	공복시 ○정을 물 240mL과 함께 경구 투여(2× 2) 10시간 이상 공복시 대조약의 용법용량에 따라 1회 경구투여하는 것을 원칙으로 하나, 시험약의 신청사항을 고려하여 투여방법의 적합성 여부를 판단한다. 식후시험을 실시하거나, 특수제형인 경우에는 제형의 특성에 따라 설정된 투여방법이 적절한지 확인하고 기술한다.			
⑪ 채혈시간	제출된 계획서의 채혈시간 및 채혈시간을 기재한다.(채혈횟수는 원칙적으로 12회 이상, 채혈은 소실반감기의 3배이상 또는 AUCt가 무한시간의 AUC의 최소 80% 이상에 해당			

되는 시간동안 실시한다. 채뇨는 채혈의 경우에 준한다)			
PK 파라메타	반감기(hr)	○○±○○ hr(일본의약품집 2009, ★★mg)분석대상 약물의 반감기 및 Tmax를 확인할 수 있는 객관적인 자료로 저널명, 의약품집등을 확인하고 기재한다.	
	Tmax(hr)	○○±○○ hr(일본의약품집 2009, ★★mg)분석대상 약물의 반감기 및 Tmax를 확인할 수 있는 객관적인 자료로 저널명, 의약품집등을 확인하고 기재한다.	
⑫ 분석대상	혈장/노 중 미변화체인 ○○의 농도 생체시료의 종류 및 분석대상에 대하여 기술한다. 미변화체를 원칙으로 하며 활성대사체를 분석대상으로 설정한 경우 그 근거자료의 타당성을 확인한 후 작성한다		
분석방법	분석기기 및 검출기를 기재한다.		내부표준물질 내부표준물질을 기재한다.
⑬ 추가시험계획	의약품동등성시험기준 제13조에 의거하여 수행한 시험예수로 생동성 입증이 안 된 경우에 1회에 한하여 추가시험 실시 추가시험 계획이 없는 경우에는 기술하지 않으며, 추가시험을 실시하고자 하는 사유 및 그 결과처리방법이 타당한지 확인한 후 기술한다.		
⑭ 식후생동시험	총칼로리	○○○ Kcal	
	지방함량	○○% (단백질 ○○%, 지방 ○○%, 탄수화물 ○○%)	
	식단	계획서에 명시된 총칼로리, 지방함량, 식단을 기재한다.	
⑮ Labeling 검토	효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 저장방법 및 사용기한 등 허가신청사항이 대조약과 동일한 지 확인하고 이상 유무를 기재한다.		
⑯ 검토결과	적합”, “시정적합” 또는 “보완” 중 하나를 기재한다.		
※ 붙임/전화보완사항 등	추가로 첨부할 사항이 있으면 기재한다.		

<붙임 3>

생물학적동등성시험결과보고서 평가서

① 신청회사	○○제약(주)		② 제품명	○○정
③ 원료약품분량	1정(mg)중 ○○(규격) ★★mg 주성분 및 유효성분명, 규격 및 함량을 기재한다			
④ 자료제출목적	“안전성유효성사전검토”, “허가변경”, “허가”, “재평가”, “대체조제” 중 하나를 기재한다.			
⑤ 대조약	(주)○○, ○○정(허가일자) 대조약이 적합한지, 계획서에 설정한 대조약으로 시험한 것인지 확인한 후 기재한다.			
⑥				
의료기관	계획서에 따른 의료기관에서 시험하였는지 확인 후 기재한다			
분석기관	계획서에 따른 시험기관에서 시험하였는지 확인 후 기재한다			
⑦ 시험책임자 (의료기관)	계획서에 따른 시험책임자가 시험하였는지 확인 후 기재한다			
시험책임자 (분석기관)	계획서에 따른 시험책임자가 시험하였는지 확인 후 기재한다			
⑧ 시험담당자	담당의사	계획서에 따른 담당의사가 시험대상자의 건강검진, 시험대상자관리, 투약 및 채혈 등을 담당하였는지 확인 후 기재한다		
	담당약사	계획서에 따른 담당약사가 생동성시험용 의약품의 인수, 재고관리, 투약 및 반납 등의 업무를 수행하고 관련기록을 유지하였는지 확인 후 기재한다		
	분석담당자	계획서에 따른 분석담당자가 약물분석을 실시하였는지 확인 후 기재한다		
⑨ 시험예수	○○명(군당 ○○명) 참여하여 ○○명 완료(탈락자 :A○)			
⑩ 투여량	○○정(○○로서 ★★mg) 계획서에 따라 시험하였는지 확인 후 투여량을 기재한다.	휴약기간	○일 계획서에 따른 생동성시험의 휴약기간이 지켜졌는지 확인하고 그 기간을 기재한다.	
투여방법	공복시 ○정을 물 240mL과 함께 경구 투여(2× 2) 계획서에 설정된 투여방법을 준수하여 시험하였는지 확인하고 기술한다.			
⑪ 채혈시간	채혈시간이 계획서와 동일한 지 혹은 변경사항이 있는지 확인하고, 생체이용률의 평가에 필요한 파라메타를 모두 산출할 수 있도록 충분한 빈도(12회 이상)로 적절한 시점에서 채혈되었는지 확인한 후 각각의 채혈시점을 기재한다			
PK 파라메타	반감기(hr)	○○±○○ hr(일본의약품집 2009, ★★mg)/○○±○○ hr(대조약, ★★mg) 계획서제출시 제출한 근거자료의 수치와 실제 시험결과 산정된 수치를 기재한다		
	Tmax(hr)	○○±○○ hr(일본의약품집 2009, ★★mg)/○○±○○ hr(대조약, ★★mg) 계획서 제출시 제출한 근거자료의 수치와 실제 시험결과 산정된 수치		

	를 기재한다				
⑫ 분석대상	혈장/노 중 미변화체인 ○○의 농도 분석을 실시한 생체시료와 분석대상의 명칭을 기재한다				
⑬ 심사위원회	심사위원회를 구성하는 심사위원의 성명 및 소속을 기재하며, 심사위원의 구성이 생물학적동등성시험기준에 적합한지 확인한다. GCP기준에 적합한 임상시험심사위원회가 설치된 기관에서 동 위원회를 이용하였을 경우에는 “○○병원 임상시험심사위원회”라고 기재한다				
⑭ 평가 파라메타	AUC (ng · hr/mL)		Cmax (ng/mL)		Tmax (hr)
평균치	대조약		대조약		대조약
	시험약		시험약		시험약
90% 신뢰구간 ($0.8 \leq \delta \leq 1.25$)					
ANOVA-CV(%)					
α	0.05		AUC _t /AUC _{inf} (%)		대조약
					시험약
⑮ 검토의견	“동등”, “비동등” 또는 “보완”을 기재한다.				
※ 붙임	-				

생물학적동등성시험결과보고서 요약표

시험계획서승인		접수	계획서 접수일자를 기재		회신	계획서 회신일자 기재
품목허가/신고, 통지서		제품의 허가/신고일자를기재한다. 기 허가가 없는 경우에는 안전성유효성 통지서 및 기준및시험방법통지서가 발급된 날짜를 각각 기재한다.			시험기간	○○○○.○○-○○. 계획서 승인 후 시험 대상자공고 부터 결과 보고서 작성완료일까 지의 시험기간을 기재 한다.
심사 위원회	구성	심사위원의 인원 및 생동성시험기준에 적합한 구성여부를 확인하고 기재 한다				
	위촉/동의일	심사위원을 위촉한 일자 및 동의일자를 기재한다.				
	일시	시험계획서	변경심사 계획서 변경심사가 있는 경우 관련 내용을 기재		보고서 결과보고서 및 생동성시 험종료보고 관련 내용을 기재	
	회의소집	회의소집일을 기재한다.		회의소집일을 기재한다.		회의소집일을 기재한다.
	회의일	회의일을 기재한다.		회의일을 기재한다.		회의일을 기재한다.
	심사기록서/ 심사소견서	심사기록, 소견결과 작 성일을 기재한다.		심사기록, 소견결과 작 성일을 기재한다.		심사기록, 소견결과 작 성일을 기재한다.
시험대상 자	시험예수	○○명 참여, ○○명 완 료시험에 참여한 예수를 기재한다		담당의사 소견		담당의사의 소견서 작성일자를 기재한다.
	1기 채혈	1기 채혈일자 기재		2기 채혈		2기 채혈일자를 기재
	투약전 투숙장소	투약전일 소집된 시험대 상자가 투숙, 관리된 장 소를 기재한다.		12시간이후 투숙장소		투약 12시간 이후 채혈 이 계획된 경우, 시험대 상자가 투숙한 장소를 기재한다
대상로트	시험약	시험약의 로트번호 또는 배치번호를 기재		대조약		대조약의 로트번호 또는 배치번호를 기재
시험약 제조	원료제조처	시험약 제조에 사용한 원료의 제조자, 제조지를 기재한다				
	원료시험성적	시험약 제조에 사용한 원료 의 시험성적서를 확인하고 배치번호를 기재한다		규격		시험약 제조에 사용한 원료의 시험성적서를 확 인하고 규격을 기재한다
	시험약 제조일	시험약의 제조지시서를 확 인하여 제조일을 기재한다		제조단위		시험약의 제조지시서를 확인하여 시험약의 생산 규모(100,000 정 등)를 기재한다
	제품시험성적	대조약 대조약의	시험약 시험약의	기준 및 시험방법		시험약의 기준 및 시험 방법을 간단히 기재(예:

		함량(역가) 시험 결과를 기재한다.	시험성적이 기준 및 시험방법에 적합한지 확인한 후 적합여부를 기재한다		대한약전 또는 별첨규격)
비교용출 시험	시험액	비교용출시험을 실시한 시험액을 기재한다			
	결과	비교용출시험을 실시한 경우 결과를 “동등” 또는 “비동등” 중 하나를 기재한다			
분석	분석방법	분석기기 및 검출기를 기재한다.	내부표준물질	약물분석시 사용한 내부표준 물질명을 기재한다.	
	측정치	내부표준물질의 피크 면적에 대한 약물의 피크 면적비 혈중농도산출 근거치인 제출된 결과보고서의 크로마토그램 측정치를 확인 후 기재한다			
	검량선 범위	검량선 작성 시의 농도범위(농도 포인트)를 기재한다			
	선택성	시험약물 및 내부표준물질의 선택성여부 및 피크유지시간을 기재한다	검량선	검량선의 범위 농도 및 회귀식 및 가중치를 기재한다	
	정밀성	시험내, 시험간의 최저정량한계 및 그 밖의 농도에서 CV 값을 기재한다	정확성	시험내, 시험간의 최저정량한계 및 그 밖의 농도에서 참값으로부터의 평균치의 오차값을 산출하여 그 값을 기재한다	

SOP number: GRP-SOP-2014-22

Version : 1.3

Date : 2014.01.

의약품동등성시험 심사자료 평가시 일반적 고려사항

General Consideration for Review of Pharmaceutical Equivalence

2014. 01.



식품의약품안전처

MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2010	GRP-SOP-2010-31	1.0	의약품 동등성시험 심사자료 평가시 일반적 고려사항(안)	김소희
2	2011	GRP-SOP-2011-31	1.1	의약품 동등성시험 심사자료 평가시 일반적 고려사항	김민정
3	2013	GRP-SOP-2013-27	1.2	상동	박윤상
4	2014	GRP-SOP-2014-22	1.3	상동	박윤상

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	약효동등성과	보건연구사	박윤상	
책임감수자	약효동등성과	보건연구관	홍정희	
확인자	약효동등성과	과장	서경원	

<개요>

목적

의약품동등성시험 심사자료의 review point 및 평가시 고려사항에 대한 목록을 작성한 것이다.

방침

- 동 표준작업 지침은 의약품심사부 심사자를 대상으로 한다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

동 검토서 사용시 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 약효동등성과(전화: 043-719-3176, 이메일: bbabbak2@korea.kr)에 게로 연락바랍니다.

<목 차>

1. 일반적 고려사항
2. 대조약
3. 시험약
4. 허가(신고) 후 변경수준에 따른 의약품동등성시험
5. 비교용출시험
6. 비교붕해시험

<본문>

1. 일반적 고려사항

1) 의약품동등성시험 실시대상 품목에 해당하는가?

- 전문의약품으로서 정제, 캡슐제, 좌제
- 일반의약품 단일제 중 정제, 캡슐제, 좌제

2) 신규 허가(신고) 시

① 생물학적동등성시험 대상 품목에 해당하는가?

- 1989년 1월 1일 이후 제조판매·수입 품목허가를 받은 전문의약품으로서 신약에 해당하는 의약품(제형이 다른 동일투여경로의 품목 포함)
- 상기에 해당하는 품목을 제외한 전문의약품으로서 이미 제조판매·수입 품목허가를 받은 것과 성분이 동일한 정제·캡슐제 또는 좌제 중 다음의 어느 하나에 해당하는 의약품
 - 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정(식약처고시) 별표 1의 성분을 단일 주성분으로 하는 상용의약품과 그 염류 및 그 이성체
 - 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정(식약처고시) 별표 2의 성분을 단일 주성분으로 하는 고가의약품과 그 염류 및 그 이성체
 - 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정(식약처고시) 별표 3의 성분을 단일 주성분으로 하는 그 밖의 의약품동등성 확보가 필요한 의약품과 그 염류 및 그 이성체
 - 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정(식약처고시) 별표 1, 별표 2 또는 별표 3의 성분과 그 염류 및 그 이성체를 함유하는 복합성분 의약품

② 비교용출시험 대상 품목에 해당하는가?

- 생물학적동등성시험 대상 품목을 제외한 전문의약품
- 일반의약품 단일제 중 정제, 캡슐제, 좌제
- 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정(식약처고시) 별표 4 중 비교용출시험 대상 성분과 그 염류 및 그 이성체를 함유하는 복합성분 의약품

③ 비교붕해시험 대상 품목에 해당하는가?

- 비교용출시험이 제제의 특성상 불가능한 경우(예: 생약제제, 효소제제, 유산균제제)
- 비교용출시험이 분석 상 불가능한 경우
- 비교용출시험이 불가능한 경우, 예비시험결과 등 과학적인 근거에 의하여 비교용출시험이 불가능한 사유가 제출되었는가?
- 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정(식약처고시) 별표 4 중 비교붕해시

험 대상 성분과 그 염류 및 그 이성체를 함유하는 복합성분 의약품

3) 허가(신고) 후 변경 시

- 원료약품 및 그 분량, 제조방법 또는 제조소 변경
- 의약품동등성시험기준에 적합한 의약품동등성시험자료가 제출되었는가?

2. 대조약

1) 공고된 대조약과 의약품동등성시험을 실시하였는가?

- 대조약 공고: 식약처홈페이지> 알림> 공고> 의약품동등성 시험 대조약 공고

* 대조약이 품목취하, 취소 및 미생산(미수입) 등으로 유통되지 않는 경우인가?

가. 식약처(의약품정책과)에 대조약 확인 요청

나. 대조약 구입 불가능 입증자료 제출(외국에서 구입 : 국내 허가된 대조약과 제조소, 표시기재 등을 통해 동일성 입증)

2) 의약품동등성시험 대상품목에 대한 변경허가(신고) 시 변경이전 허가사항에 따라 제조된 의약품을 대조약으로 사용하였는가?

- 다만, 다음의 경우에는 공고된 대조약과 비교용출시험이 가능하다.

가. 의약품동등성시험 미입증 품목

나. 미생산, 사용기간 경과 등으로 변경이전 제제가 없는 경우(생산실적보고서 등 근거자료 제출)

다. 동일업체가 아닌 제조소 이전(위탁 및 자사)

라. 입증품목으로서 생동성시험을 실시하는 경우

3) 허가·신고사항 변경에 따른 대조약 선정기준

		약동 미입증품목	약동 입증품목	생동 미입증품목		생동 입증품목	
				일반변경	재평가대상	일반변경	재평가대상
제조원 변경* (대부분 처방/제법 변경 수반)		전후비교 약동 (공고된 대조약과 약동 가능)	전후비교 약동 (자사제조로 변경시 공고 된 대조약과 약동 가능)	변경 후와 공고된 대조약과 생동	변경 후와 공고된 대조약과 생동	변경 후와 공고된 대조약과 생동	전후비교 생동 후 공고된 대조약과 생동
처방/ 제법 변경	A,B,C 수준	전후비교 약동 (공고된 대조약과 약동 가능)	전후비교 약동	전후비교 약동 (공고된 대조약과 약동 가능)	변경 후와 공고된 대조약과 생동	전후비교 약동	전후비교 약동 후 공고된 대조약과 생동
	D수준	전후비교 약동	전후비교 약동	변경 후와 공고된	변경 후와 공고된	전후비교 생동	전후비교 생동 후

		(공고된 대조약과 약동 가능)	(공고된 대조약과 약동 가능)*	대조약과 생동	대조약과 생동	(공고된 대조약과 생동 가능)*	공고된 대조약과 생동 (변경전, 후 모두 공고대조약 과 생동가능)*

* 제조원변경은 위·수탁 등에 따라 동일품목의 다른 업소로의 제조원 변경에 적용.

동일업소의 제조소 이전은 의약품동등성시험기준[별표 4] 적용.

* 약동 : 비교용출시험, 비교붕해시험, 생동 : 생물학적동등성시험

3. 시험약

- 1) 최종완제품인가? 다만, 제조공정 중 포장공정 만을 제외한 반제품에 대하여는 완제품과 동일하게 간주할 수 있다.
- 2) 시험약의 제조방법은 허가(신청)사항과 동일하며, 이에 적합한 품질관리시험성적서를 제출하였는가?
- 3) 시험약의 생산규모가 100,000단위 이상인가? 100,000단위 이하일 경우 최종 완제품의 생산배치규모임을 확인한다.(제조기록서 등)
- 4) 자사시험기준에 따라 시험한 시험약의 함량 또는 역가는 대조약 표시량과의 차이가 5% 이내이거나, 시험약과 대조약의 함량 또는 역가차이가 5% 이내인가?(다만 비교붕해시험을 실시하는 경우에는 함량기준의 적용을 제외한다)

4. 허가((신고) 후 변경수준에 따른 의약품동등성시험

4.1. 기본사항

- 1) 비교용출시험 대상 품목의 최대 제출자료 범위는 비교용출시험이다. 예를 들어 비교용출시험 대상 품목은 변경수준에 따른 의약품동등성시험이 생물학적동등성시험으로 지정되어 있는 경우에도 비교용출시험으로 변경 가능하다.

4.2. 원료약품 및 그 분량 변경

- 1) 원료약품 및 그 분량의 변경수준이 제제별로 타당하게 계산되었는가?
 - 비코팅제제 : 단위제형 총질량에 대한 각 첨가제(착색제, 착향제 제외) 함유율의 차를 구하고 표1과 같이 첨가제 배합목적 별로 함유율의 차를 더하여 변경수준을 구한다.

표1. 비코팅제제의 첨가제 변경수준

첨가제의 배합목적과 성분	단위제형 총중량중 함유율의 차(%)		
	B	C	D
붕해제			
전분	3.0	6.0	9.0
기타	1.0	2.0	3.0
결합제	0.50	1.0	1.5
활택제 · 광택제			
스테아르산 및 그 염류	0.25	0.50	0.75
기타	1.0	2.0	3.0
부형제	5.0	10	15
기타(착색제,착향제는 제외)	1.0	2.0	3.0
변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값	5.0	10	15

○ 코팅제제 : 표2와 같이 내핵과 필름층(당의층)을 구분하여 각각 변경수준을 계산한다.

- 내핵: 비코팅제제와 동일한 방법으로 변경수준 계산
- 필름층: 필름층을 구성하는 각 성분의 필름층 총질량에 대한 함유율 차를 구한 다음 이를 더한다. 혼합첨가제(예: 오파드라이)의 경우 각 구성성분 함유율의 차를 계산한다.

표2. 코팅제제의 첨가제 변경수준

구분	첨가제의 배합목적과 성분	함유율의 차(%)		
		B	C	D
내핵	붕해제			
	전분	3.0	6.0	9.0
	기타	1.0	2.0	3.0
	결합제	0.50	1.0	1.5
	활택제 · 광택제			
	스테아르산 및 그 염류	0.25	0.50	0.75
	기타	1.0	2.0	3.0
	부형제	5.0	10	15

	기타(착색제,착향제는 제외)	1.0	2.0	3.0
	내핵에서 변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값	5.0	10	15
필름층 ¹⁾	필름층에서 변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값	5.0	10	15
당의층	당의층에서 변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값	5.0	10	15

1) 방수피막, 내피막, 장용성 피막, 방출제어피막 등 당의층 이외의 모든 피막

○ 제제의 변경수준 : 표3과 같이 첨가제별 변경수준을 구하고 가장 높은 변경수준을 제제의 변경수준으로 한다.

표3. 원료약품 및 그 분량 변경수준 계산 예(필름코팅제제)

배합목적	성분명	변경전 (A)		변경후 (B)		첨가제 함유율차	
		1정 중(mg)	(%)	1정 중(mg)	(%)	(A-B) or (B-A)	
주성분	OOO	20.00	13.33	20.00	12.90		
결합제	히드록시프로필셀 룰로오스	4.00	2.67	4.00	2.58	0.09	E (3.0)
결합제	코포비돈	0.00	0.00	4.50	2.90	2.90	
붕해제	크로스포비돈	7.50	5.00	4.00	2.58	2.42	D (2.4)
부형제	유당수화물	117.50	78.33	121.00	78.06	0.27	B (0.3)
활택제	스테아르산마그네 슘	1.00	0.67	1.50	0.97	0.30	B (0.30)
	내핵총량	150.00		155.00		5.98	C (6.0)
제피제	히프로멜로오스	3.60	75.47	3.60	72.00	3.47	C (9.0)
제피제	폴리에틸렌글리콜6 000	0.00	0.00	0.23	4.60	4.60	
제피제	산화티탄	0.90	18.87	0.90	18.00	0.87	
제피제	탈크	0.25	5.24	0.27	5.40	0.16	
착색제	황색산화철	0.02	0.42				
	필름층 총량	4.77	100.00	5.00	100.00		
	총량	154.77	100.00	160.00	100.00		

※ 계산 시 소수점이하의 유효숫자보다 한 자릿수 더 계산하고 반올림한다.

※ 가장 높은 변경수준은 「결합제」 E수준이므로 이 품목의 원료약품 및 그 분량 변경수준은 E이다.

- 2) 시험약과 대조약간의 원료약품 및 그 분량을 기준으로 적절하게 변경수준이 계산되었는가? 다만, 적량으로 표기된 첨가제는 제조지시 및 기록서 상의 기준량을 기준으로 한다.
- 3) 코팅제제의 필름층 변경 시 착색제, 착향제를 제외한 모든 첨가제(가소제 포함)의 변경에 대해 변경수준이 계산되었는가?
- 4) 표4와 같이 원료약품 및 그 분량의 변경수준에 따라 타당한 의약품동등성시험자료가 제출되었는가?

표4. 원료약품 및 그 분량 변경수준에 따른 의약품동등성시험

수준	일반제제 ⁵⁾ / 장용성제제/ 서방성제제	주성분의 치료영역 ¹⁾	제제의 수용성/난용성 여부	제제의 용출속도 ²⁾	의약품동등성시험의 종류 ³⁾
A					의약품동등성시험 실시대상이 아님
B					비교용출시험 ⁴⁾ 또는 비교붕해시험
C	일반제제 장용성제제	넓음	수용성		비교용출시험 ⁴⁾ 또는 비교붕해시험
			난용성		생물학적동등성시험
		좁음	수용성	≥ 85%/30분	비교용출시험 ⁴⁾ 또는 비교붕해시험
				< 85%/30분	생물학적동등성시험
	서방성제제	넓음			생물학적동등성시험
					비교용출시험 ⁴⁾ 또는 비교붕해시험
D	일반제제	넓음	수용성	≥ 85%/30분	비교용출시험 ⁴⁾ 또는 비교붕해시험
				< 85%/30분	생물학적동등성시험
		좁음	난용성		생물학적동등성시험
					생물학적동등성시험
	장용성제제 서방성제제				생물학적동등성시험
E					생물학적동등성시험

- 1) “의약품동등성시험기준”(식품의약품안전처고시) 제2조제1항제10에 해당하는 성분은 치료영역이 좁음. 그 외의 성분은 넓음.
- 2) 이 고시 제3장 비교용출시험에 따라 시험할 때 모든 조건하에서 대조약과 시험약의 30분간 평균용출률이 85% 이상인 경우는 “ $\geq 85\%/30\text{분}$ ”, 그 외의 경우는 “ $< 85\%/30\text{분}$ ”
- 3) 비교용출시험 또는 비교붕해시험 결과 동등함을 입증하지 못한 경우는 생물학적 동등성시험을 실시한다.
- 4) 이 고시의 시험조건 또는 이와 동등 이상의 시험조건에 의한 비교용출시험자료
- 5) 일반제제의 필름층, 당의층을 구성하는 첨가제 변경의 경우 비교용출시험 결과가 동등하면 생물학적 동등성 시험(의약품동등성 시험의 종류가 생물학적동등성 시험인 경우에 한한다)을 비교용출시험으로 갈음한다. 다만, 용출에 영향을 미치는 첨가제 변경의 경우에는 그러하지 아니한다.

5) 기타 주의사항

- 원료약품 및 그 분량 변경은 B수준의 경우 의동고시조건 이상에서 시험
- 판정기준이 다른 변경과 달라지므로 주의(평균용출률 및 개별용출률 판정)
- “의약품동등성시험기준(식품의약품안전처고시)제2조제1항제10 “치료영역이 좁은 성분”이란 별표 1에 해당되거나 50% 치사량(LD50)이 50% 유효량(ED50)의 2배 미만 또는 최소독성혈중농도(MTC)가 최소유효혈중농도(MEC)의 2배 미만으로서 용량 또는 농도의 작은 차이가 다른 약물과 비교하여 상대적으로 심각한 치료실패 및 부작용을 나타내게 되는 성분을 말한다.”에 따라 주성분의 치료영역을 판단
 - 치료영역이 좁지 않음을 입증한 기검토 성분(2013.11.) : 가바펜틴, 니자티딘, 라니티딘염산염, 레보플록사신, 레플루노미드, 모사프리드시트르산염, 발사르탄, 세파클러수화물, 세프라딘수화물, 아테놀롤, 아토르바스타틴칼슘, 아토목세틴염산염, 암로디핀베실산염, 이매티닙메실산염, 클로피도그렐황산수소염, 플루옥세틴염산염

4.3. 제조방법의 변경

- 1) 자세한 사항은 ‘제조방법 변경에 따른 의약품동등성시험 가이드라인(2010.7., 약효동등성과)’ 내용을 참조한다.
- 2) 표5와 같이 제조방법의 변경수준에 따라 타당한 의약품동등성시험자료가 제출되었는가? 단 동일한 변경내용이라도 제제의 특성과 공정에 따라 품질에 미치는 영향은 달라질 수 있으므로 타당한 의약품동등성자료가 제출되어야 한다.

표5. 제조방법의 변경수준 및 제출자료의 범위

수준	범위	의약품동등성시험의 종류 ¹⁾
A	1) 제피 시 용제로 사용하는 휘발성용매를 추가 또는 변경하는 경우 2) 원료칭량 공정 또는 완제품 포장공정만 달리하여 제조하는 경우 3) 제품의 성상을 변경하는 경우 4) 공캡슐의 크기(조성 포함)를 변경하는 경우 5) 기타 의약품동등성에 영향을 미치지 않는다고 인정되는 경우	의약품동등성시험 실시대상이 아님
B	1) 주성분 제조원을 변경 또는 추가하는 경우 2) 기타 A수준, C수준 또는 D수준에 모두 해당하지 않는 경우 3) 생산규모의 변경(의약품동등성시험 및 생물학적동등성시험에 사용한 생산규모로부터 누적하여 10배 이상에 한함)	비교용출시험 ²⁾ 또는 비교붕해시험
C	1) 조립(粗粒)방법(압출방식, 유동층과립법 등)의 변경 2) 연합액 종류(유기용매, 물 등)의 변경 3) 제조공정조건(혼합시간, 조작속도 등)의 변경	비교용출시험 ³⁾ 또는 비교붕해시험
D	품질에 큰 영향을 미칠 가능성이 있는 제조공정(예 : 직타법, 건식법 또는 습식법)의 변경	생물학적동등성시험 ⁴⁾

- 1) 비교용출시험 또는 비교붕해시험 결과 동등함을 입증하지 못한 경우는 생물학적동등성시험을 실시한다.
- 2) 허가(신고)사항 중 기준 및 시험방법 또는 공정서에 설정된 시험조건에서의 비교용출시험자료
- 3) 이 고시의 시험조건 또는 이와 동등 이상의 시험조건에 의한 비교용출시험자료
- 4) 다만, 치료역이 넓고 의약품동등성시험기준의 모든 조건에서 30분 이내에 85% 이상 용출하고 용출의 동등성이 확인되는 경우 비교용출시험으로 갈음할 수 있다.

○ A수준 변경관리의 예는 다음과 같다.

- 제피 시 휘발성 용매의 종류나 양의 변경
- 성상 중 단순 성상표기 변경, 색상변경

○ B수준 변경관리의 예는 다음과 같다.

- 제피 시 휘발성 용매에서 비휘발성 용매로의 변경
- 제제의 성상 중 총질량의 변화는 없고 펀치(punch)가 변경되어 모양이 변하는 경우 단, 모양이 동일하고 각인만 변경되는 경우 A수준으로 한다.
- 연합액으로 사용되는 용매의 양 변경

- 최초 의약품동등성시험 시 사용한 생산규모로부터 누적하여 10배 이상의 생산 규모 변경
- 제조공정(제조장비 및 공정조건을 모두 포함)의 변경수준은 다음과 같이 변경수준을 분류한다.
 - 제조장비의 변경
 - 상이한 작동원리의 장비로 변경하는 경우의 변경수준: C
 - 동일한 작동원리의 장비로 변경하는 경우의 변경수준: A
 - 공정조건 변경
 - 제조지시 및 기록서에 명시된 공정조건 범위 밖으로의 변경수준: B
 - 제조지시 및 기록서에 명시된 공정조건 범위 안에서의 변경수준: A

4.4. 제조소의 변경

- 1) 자세한 사항은 ‘제조방법 변경에 따른 의약품동등성시험 가이드라인(2010.7., 약효동등성과)’ 내용을 참조한다.
- 2) 표6과 같이 시험약의 제조소 변경수준에 따라 타당한 의약품동등성시험자료가 제출되었는가?

표6. 제조소의 변경수준 및 제출자료의 범위

수준	범위	의약품동등성시험의 종류 ¹⁾
A	1) 이미 생물학적동등성이 인정된 품목을 제조하는 업소로 위탁제조소를 변경하는 경우 2) 원료칭량 공정 또는 완제품 포장공정 제조소를 변경하는 경우 3) 기타 의약품동등성에 영향을 미치지 않는다고 인정되는 경우	의약품동등성시험 실시대상이 아님
B	원료약품 및 그 분량과 제조방법의 변경이 없는 동일업체의 제조소 이전 품목의 경우	비교용출시험 ²⁾ 또는 비교붕해시험
C	1) 원료약품 및 그 분량과 제조방법의 변경이 있는 동일업체의 제조소 이전 품목의 경우 2) A수준, B수준 이외의 경우	비교용출시험 ³⁾ 또는 비교붕해시험

- 1) 비교용출시험 또는 비교붕해시험 결과 동등함을 입증하지 못한 경우는 생물학적동등성시험을 실시한다.
- 2) 허가(신고)사항 중 기준 및 시험방법 또는 공정서에 설정된 시험조건에서의 비교용출

시험자료

3) 이 고시의 시험조건 또는 이와 동등 이상의 시험조건에 의한 비교용출시험자료

○ 동일업체의 제조소 변경

- 원료약품 및 그 분량과 제조방법의 변경이 없는 경우: B수준
- 원료약품 및 그 분량 변경이 있는 제조소이전의 경우 C 수준에 해당되며 의 동시험기준 “[별표 2-1]원료약품 및 그 분량 변경수준 및 제출자료 범위”의 변경 수준과 비교하여 보다 높은 수준에 따라 의약품동등성시험과 동등성판정을 한다.
- 제조방법 변경이 있는 제조소이전의 경우 C 수준에 해당되며 의 동시험기준 “[별표 3]제조방법의 변경수준 및 제출자료의 범위”의 변경 수준과 비교하여 보다 높은 수준에 따라 의약품동등성시험과 동등성판정을 한다.

○. 동일업체 이외의 제조소 변경

- 생물학적동등성시험 대상 품목은 생물학적동등성시험 실시
- 비교용출시험 대상 품목은 비교용출시험 실시
- 생물학적동등성시험 대상 품목 중 이미 허가받은 제조업자로부터 수탁제조업자로 제조 및 품질관리 사항의 기술이전 등이 입증되는 경우, 허가(신고) 변경시 비교용출시험자료 제출 다만, 제조소 변경 이외 제조방법, 원료약품분량 등은 동일(허가(신고)업무관련 처리지침 알림(약효동등성과-192호, 2013.1.18.) 참조)

4.5. 다중변경

- 1) 의약품동등성시험기준 제3조제1항제3호(허가사항변경)의 가목 내지 다목의 사항 중 2개 이상의 항목을 동시에 변경 시 가장 높은 변경수준에 대하여 의약품동등성시험이 실시되었는가?
- 2) 다중변경 중 제조소 추가가 있는 경우, 각 제조소에 대하여 각각 동등성이 입증되었는가?

예1) 주성분 제조원 S1에 S2를 추가하고 원료약품 및 그 분량 F1을 F2로 변경할 때

→ 대조약 S1F1과 시험약 S2F2에 대하여 동등성을 입증한다.

예2) 주성분 제조원 S1에 S2를 추가하고 제조방법 M1을 M2로 변경할 때

- 대조약 S1M1과 시험약 S2M2에 대하여 동등성을 입증한다.
- 예3) 주성분 제조원 S1에 S2를 추가하고 제조소 P1을 P2로 이전할 때
→ 대조약 S1P1과 시험약 S2P2에 대하여 동등성을 입증한다.
- 예4) 주성분 제조원 S1에 S2를 추가하고 제조소 P1에 P2를 추가할 때
→ 대조약 S1P1과 시험약 S2P1 및 S2P2에 대하여 각각 동등성을 입증한다.
- 예5) 3성분(A,B,C) 복합제의 주성분제조원 SA1, SB1, SC1에 대하여 각각 주성분제조원 SA2, SB2, SC2를 추가할 때
→ 대조약(SA1,SB1,SC1)과 시험약(SA2,SB2,SC2)에 대하여 동등성을 입증한다.

5. 비교용출시험

- 1) 의약품동등성시험기준 제19조에 적합하게 비교용출시험이 수행되었는가?
- 2) 제제 중 주성분의 양이 적거나 분석법의 정량한계로 인하여 용출률 분석이 어려워 시험액의 양을 줄이거나 검체 2개 이상을 넣어 시험할 경우 다음 사항을 고려하여 변경 정도를 최소화하고, 설정에 대한 근거자료를 제출하였는가?
- 3) 제제의 특성상 각 시험액에 대한 시험이 필요 없다고 판단되는 경우에는 구체적인 근거자료(문헌, 예비시험결과 등)가 제출되었는가?
- 4) 의약품동등성시험기준 제20조에 적합하게 비교용출시험 결과보고서가 작성되었는가?

가. 품질관리시험성적서

- 시험약의 기준 및 시험방법에 따른 시험성적서로서 기준 및 시험방법은 허가(신청)사항과 동일한가?
- 함량시험은 3회로 규정되어 있으나 자사 SOP에 의한 함량시험 회수(3회 미만)에 따른 시험결과의 제출이 가능하다.
- 공정서의 경우 최신 버전 확인 필요
- 기준 및 시험방법에 따라 시험을 실시하였는지, 미실시 항목이 있는지 확인한다. (시스템적합성시험 등)

나. 시험약 제조에 사용한 주성분의 원료시험성적서

- 시험약 제조에 사용한 주성분의 원료시험성적서를 제출하였으며, 이는 허가(신청)사항과 동일한가?

다. 시험약의 제조공정에 관한 상세자료

- 신청사항(원료약품 및 그 분량, 제조방법)에 따른 제조방법을 확인할 수 있는 자료인가?

○ 제조방법 및 제조소 변경인 경우 전·후 제조방법의 변경사항을 확인할 수 있는 자료가 제출되었는가?(변경 전·후 제조공정 및 공정조건의 변경사항 요약자료로 대체 가능).

라. 위탁시험 시 의약품동등성시험 위·수탁계약서를 제출하였는가?

마. 위탁시험의 경우 최종적으로 신청사의 품질관리책임자(수입관리자)가 검토 및 서명한 결과보고서를 제출하였는가?

바. 기준 및 시험방법 시험조건에서의 비교용출시험에 해당하는 수준의 변경 시,

○ 허가사항 중 기준 및 시험방법에 용출항목이 설정되어 있는 경우, 기시험의 시험조건에서 비교용출시험을 실시할 수 있다.

○ 해당제제의 기시험에 용출 항목이 설정되지 있지 않은 경우, 해당제품이 수재된 공정서에 용출이 설정되어 있더라도 해당 공정서 용출시험조건을 적용할 수 없으며 의약품동등성시험기준 조건에서 비교용출시험을 실시해야 한다.

사. 시험의 신뢰성을 확인할 수 있는 시험실시 연월일시간이 기재된 시험기초자료를 제출하였는가?

5) 의약품동등성시험 기준 제21조에 적합하게 용출양상의 동등성이 판정되었는가? - 표7 및 표8 참조

○ 표7. 일반제제 및 서방성제제의 동등성 판정기준(동 규정 제21조제1항 및 제2항)

	대조약 평균용출률	비교 시점		동등성 판정기준
		15분 이내 85% 도달	85% 부근	평균용출률 $\pm 15\%$ 이내
일반제제 및 장용성제제	85%에 도달	15-30분에 85% 도달	60%, 85% 부근	평균용출률 $\pm 15\%$ 이내 또는, 유사성 인자(f_2) 50 이상
		30분 이후 85% 도달	40%, 85% 부근	평균용출률의 $\pm 15\%$ 이내 또는 유사성 인자(f_2) 50 이상
	85% 미만	판정시점(용출률의 약 1/2부근, 규정시간)에서 50% < 용출률 < 85% 일때		평균용출률 $\pm 15\%$ 이내 또는 유사성 인자(f_2) 50 이상
		판정시점(용출률의 약 1/2부근, 규정시간)에서 용출률 < 50% 일때		평균용출률 $\pm 8\%$ 이내 또는 유사성 인자(f_2) 55 이상
	50% 미만	30, 50, 80% 부근 (80% 미만인 경우 최종시점)		평균용출률 $\pm 10\%$ 이내 또는 유사성 인자(f_2) 55 이상
서방성제제	50~85%	30, 50, 80% 부근 (80% 미만인 경우 최종시점)		평균용출률 $\pm 10\%$ 이내 또는 유사성 인자(f_2) 50 이상

	85% 이상	30, 50, 80% 부근	평균용출률 $\pm 10\%$ 이내 또는 유사성 인자(f_2) 40 이상

○ 표8. 원료약품 및 그 분량 변경에 따른 동등성 판정기준(동 규정 제21조제3항)

분류	대조약의 평균용출률	비교 시점		동등성 판정기준
평균 용출률	15분 이내 85% 도달	85% 부근		평균용출률 $\pm 10\%$ 이내
	15~30분에 85% 도달	60%, 85% 부근		평균용출률 $\pm 10\%$ 이내 또는 유사성 인자(f_2) 50 이상
	30분 이내 85%에 도달 않는 경우	최 종 용 출 률 50% 미만	용출률의 약 1/2 부근, 규정시간	평균용출률 $\pm 6\%$ 이내 또는 유사성 인자(f_2) 60 이상
		50-85%	용출률의 약 1/2 부근, 규정시간	평균용출률 $\pm 8\%$ 이내 또는 유사성 인자(f_2) 55 이상
		85% 이상	40%, 85% 부근	평균용출률 $\pm 10\%$ 이내 또는 유사성 인자(f_2) 50 이상
개별 용출률	최종 비교시점에서 50%미만일 때	시험약의 평균용출률 $\pm 9\%$ 범위를 초과하는 것이 12개 중 1개 이하로 $\pm 15\%$ 범위를 넘는 것이 없다		
	최종 비교시점에서 50~85%일 때	시험약의 평균용출률 $\pm 12\%$ 범위를 초과하는 것이 12개 중 1개 이하로 $\pm 20\%$ 범위를 넘는 것이 없다.		
	최종 비교시점에서 85%이상일 때	시험약의 평균용출률 $\pm 15\%$ 범위를 초과하는 것이 12개 중 1개 이하로 $\pm 25\%$ 범위를 넘는 것이 없다		

6. 비교붕해시험

1) 비교용출시험이 불가능한 사유와 근거자료가 타당한가?

○ 제제의 특성상 비교용출시험이 불가능한 경우

가. 생약제제 - 동·식물의 약용으로 하는 부분, 세포내용물, 분비물, 추출물 또는 광물을 가지고 의약품으로 제조한 제제로 일반적으로 지표성분의 함량기준이 90% 이상으로 설정되어 있어 대조약과 시험약의 함량차이로 인한 현저한 비동등성을 막을 수 없으므로 비교용출시험이 불가능하다. 다만, 생약제제인 경우에도 함량기준이 일정범위 내에서 설정된 경우(예: 카루두스마리아누스엑스제제)는 비교용

출시험이 가능하다.

나. 효소제제 - 단백질로 이루어져 있으며 각종 화학반응에서 자신은 변화하지 않으나 반응속도를 빠르게 하는 촉매 역할을 하는 효소로 만들어진 제제다. 일반적으로 효소의 활성은 pH에 의존적이므로 용출시험액에 따라 활성측정이 불가능하여 비교용출시험이 불가능하다.(예: 브로멜라인)

다. 유산균제제 - 당류(glucose)를 에너지원으로 사용하여 다량의 유산과 2차 기능성 성분을 생성하면서 장내에서 해로운 물질 및 미생물을 제거하여 사람에게 유익함을 제공하는 장내 세균을 의약품으로 제조한 제제를 말한다. 유산균제제는 함량기준 범위가 넓고 특정 시험액에서 유산균의 활성측정이 불가능하므로 비교용출시험이 불가능하다.(예: 락토바실루스아시도필루스균)

○ 비교용출시험이 불가능한 사유

가. 용출액을 분석할 수 있는 타당한 분석법을 확보할 수 없을 때

예) 시메치콘 성분의 유일한 정량분석법으로 IR법만 있으며 이를 이용하여 용출액을 분석하는 것이 불가능할 때

나. 미량성분으로 분석이 불가능한 때

예) 알파칼시돌 제제는 주성분의 함량이 μg 단위로 검체수를 늘리고 시험액 양을 줄이는 방법에 의하여서도 정량범위 내의 농도를 확보할 수 없어 용출액 분석이 불가능하다.

○ 비교용출시험이 불가능함이 인정되지 않는 사유

가. 극난용성 제제는 의동규정의 조건에 따른 시험액 및 가용화제를 첨가한 시험액에서 모두 동등성판정에 충분한 용출률을 얻을 수 없는 경우가 많으나 제제의 용출양상을 확보하고 동등성을 판정할 수 있는 타당한 시험액을 선정하여 비교용출시험을 수행하여야 한다.

나. 함량분석법이 적정법인 의약품 제제(무기의약품 등)는 용출액 분석 시 적정법의 적용이 타당하지 않을 수 있으므로 용출액을 분석할 수 있는 타당한 다른 분석법의 적용을 고려하여야 한다.

2) 의약품동등성시험기준 제23조에 적합하게 비교붕해시험이 수행되었는가?

3) 의약품동등성시험기준 제24조에 적합하게 붕해의 동등성이 판정되었는가?

4) 의약품동등성시험기준 제25조에 적합하게 붕해시험 결과보고서가 작성되었는가?

(시험방법과 동등성판정의 기준을 제외하고 비교용출시험결과보고서와 동일하게 검토한다)

SOP number: GRP-SOP-2014-23

Version : 1.5

Date : 2014.01

의약품동등성시험 검토서 작성지침

Guidance on Pharmaceutical-equivalence Review Templates

2014. 01.



식품의약품안전처

MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2006	8	1.0	의약품동등성 검토서 작성지침	
2	2007	GRP-SOP-2007-8	1.1	상동	김세은
3	2010	GRP-SOP-2010-17	1.2	의약품동등성시험 검토서 작성지침	김소희
4	2011	GRP-SOP-2011-17	1.3	상 동	김민정
5	2013	GRP-SOP-2013-17	1.4	상 동	김지명
6	2014	GRP-SOP-2014-23	1.5	상 동	김지명

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	약효동등성과	보건연구사	김지명	
책임감수자	약효동등성과	보건연구관	홍정희	
확인자	약효동등성과	과장	서경원	

<개요>

목적

이 지침은 의약품 허가신청 시 또는 허가변경시의 의약품동등성 검토를 위하여 심사자로 하여금 검토서 작성에 적정을 기하게 하기 위함이다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 약효동등성과(전화: 043-719-3166, 이메일 : jmkim80@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목차>

I. 의약품동등성시험 검토서 양식

<붙임 1> 보완(시정)사항

<붙임 2> 비교용출시험보고서 평가서/비교붕해시험보고서 평가서

<본문>

I. 의약품동등성시험 검토서 양식

동 검토서의 구성 및 내용은 다음과 같다.

구 성	내용 및 설명
의약품동등성 검토서 (표지)	- 결재선 - 신청품목에 대한 정보 - 검토결과 - 참고사항
<붙임1> 보완(시정)사항	- 시정사항 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 저장 방법 및 유효기간 등에 대해 시정된 내용을 알림. - 보완사항
<붙임2> 비교용출시험보고서 평가서 또는 비교붕해시험보고서 평가서	- 원료약품 및 분량 변경의 경우 평균용출률 및 개별용출률이 기준에 적합함을 판정하여야 한다.

의약품동등성시험자료 검토결과 요약서

년 월 일

담당자	연구관	과장

① 신청자	회사명을 기재하고 개인인 경우 성명을 기재한다
② 접수번호	접수번호와 접수일자를 기재한다.
③ 문서번호	지방청, 타과에서 의뢰된 경우 관련공문번호, 일자를 기재한다 과 처리기한과 총 처리기한을 기재하고 보완이 나간 경우, 보완요청 일자와 보완접수일자를 기재한다
④ 제품명	신청제품명을 기재한다
⑤ 구분	“품목허가(신고)” 또는 “허가(신고)후 변경”을 기재하고 허가(신고)후 변 경인 경우 “원료약품및분량 변경”, “제조방법 변경”, “제조소 변경” 중 하나를 기재한다 “제조” 또는 “수입”, “일반” 또는 “전문”, 분류번호 기재한다
⑥ 원료약품 분량	단위제형중 주성분명, 규격, 분량을 기재한다
⑦ 효능·효과	신청사항의 효능·효과를 기재한다
⑧ 용법·용량	신청사항의 용법·용량을 기재한다
⑨ 저장방법 및 유효기간	신청사항의 저장방법 및 유효기간을 기재한다
⑩ 관련조항	의약품의품목허가·신고·심사규정(식약처고시 현 고시번호와 고시일 자 기재한다.) 의약품동등성시험기준(식약처고시 현 고시번호와 고시일자 기재한다.)
⑪ 제출자료	“비교용출시험자료(의동고시조건 기준 및 시험방법 또는 공정서)” 또는 “비교붕해시험자료”를 기재하고 대조약 기재(대조약 (주)○○제약 ○○정)
⑫ 검토결과	“적합”, “시정적합” 또는 “보완” 중 하나를 기재한다
※ 시정/보완사항/ 보완이행사항	시정적합 또는 보완인 경우 시정내용 또는 보완내용에 대하여 간략히 기술한다 또는 보완 접수 후 보완이행 사항을 기재한다.
※ 참고사항 : 결재 시 참고가 될 사항을 기재 1. 신청사유 기재 : “품목허가(신고)” 또는 “허가(신고) 후 변경” 2. 신청사항 검토 : 변경 시 변경 사유 등 3. 제출자료 : 대조약, 용출시험종류 등 4. 기준 및 시험방법 : 규격 및 심사여부 ※ 붙임 1. 보완사항 2. 변경사항(필요 시 작성) 3. 비교용출시험보고서 평가서 또는 비교붕해시험보고서 평가서 4. 비교용출시험보고서 검토의견 또는 비교붕해시험보고서 검토의견	

<붙임 1>

보완 사항

1. 구분

회사명 - “제품명” 제조판매품목 허가 신청서

2. 보완 사항

의약품동등성시험기준(식약처고시 현 고시번호와 고시일자 기재한다.)에 근거하여 다음의 자료를 제출하여 주시기 바랍니다.

가. 제19조에 적합한 비교용출시험자료

나. 제20조제7호나목에 적합한 용출시험의 밸리데이션자료. 끝.

<붙임 2> 변경사항

1) 원료약품 및 그 분량 변경 : 변경없음

2) 제조방법 : 변경수준 B

공정	변경 전	변경 후	변경수준
주성분 제조원	SUZHOU NO.4 PHARMACEUTICAL FACTORY (대조약 제조원)	Hubei Biocause Heilen Pharmaceutical Co., Ltd (시험약 제조원)	B (주성분 제조원 변경)

3) 제조소 : 변경없음

4) 최종 변경수준 : [별표3]의 B 수준(허가(신고)사항 중 기준 및 시험방법 또는 공정서에
설정된 시험조건에서의 비교용출시험자료)

<붙임 3>

비교용출시험보고서 평가서

년 월 일

	제조회사	제품명(성분명)	제조번호	제조일자	Lot 크기	평균함량(%)			
대조약									
시험약									
주성분명				주성분 표시량					
시험기관				시험책임자					
시험방법	시험장치	회전수	검체수	양 (ml)	온도 (℃)	기타			
	제2법(패들법)	50rpm	12	900	37± 0.5	-			
분석법	함량시험					근거			
	용출시험								
분석법 검증									
용출률 계산				첨가제중 방해인자					
제제종류		제형특성				Lag time			
용출액	최종시험 시간 (분)	대조약의 평균용출률 85% 도달 시간(분)	판정시점		비교시점 1		비교시점 2		판정
			용출률(%)	분	대조약	시험약	대조약	시험약	
pH 1.2									
pH 4.0									
pH 6.8									
물									
pH 1.2 + PSB									
pH 4.0 + PSB									
pH 6.8 + PSB									
물 + PSB									
검토의견	규정의 판정기준을 토대로 적합 여부 기재								
※ 참고사항	검액조제방법, 검량선범위의 적절성, 기준 및 시험방법에 설정된 용출시험조건 등 기재								

비교용출시험보고서 평가서

(원료약품 분량 변경시)

년 월 일

	제조회사	제품명(성분명)	제조번호	제조일자	Lot 크기	평균함량(%)			
대조약									
시험약									
주성분명				주성분 표시량					
시험기관				시험책임자					
시험방법	시험장치	회전수	검체수	양 (ml)	온도 (℃)	기타			
	제2법(패들법)	50rpm	12	900	37± 0.5	-			
분석법	함량시험				근거				
	용출시험								
분석법 검증									
용출률 계산			첨가제중 방해인자						
제제종류		제형특성			Lag time				
시험결과	평 균 용 출 률(%)								
용출액	최종시험 시간 (분)	대조약의 평균용출률 85%도달 시간(분)	판정시점		비교시점 1		비교시점 2		판정
			용출률(%)	분	대조약	시험약	대조약	시험약	
pH 1.2									
pH 4.0									
pH 6.8									
물									
시험결과	개 별 용 출 률(%)								
용출액	대조약 평균용출률 85%이상시점		시험약 평균용출률		시험약 개별 용출률범위		평균용출률(%) ± 15% 초과개수		판정
pH 1.2									
pH 4.0									
pH 6.8									
물									
검토의견	규정의 판정기준을 토대로 적합 여부 기재								
※ 참고사항	검액조제방법, 검량선범위의 적절성, 기준 및 시험방법에 설정된 용출시험조건 등 기재								

비교붕해시험보고서 평가서

년 월 일

	제조회사	제품명(성분명)	제조번호	제조일자	Lot 크기	평균함량
대조약						
시험약						
주성분명			주성분 표시량			
시험기관			시험책임자			
시험방법	시험장치	회전수	검체수	양 (mL)	온도 (℃)	보조판 사용
	붕해시험법		12		37.0± 0.5	
분석법	함량시험법				제형특성	
	붕해시험법					
비교용출시험 불가능 사유						
대조약의 기준 및 시험방법						
시험액	판정기준	시험결과				판정
		대조약		시험약		
	대조약과 시험약의 최종 붕해시간이 5분 이내일 것	분	개수	분	개수	
대한약전 붕해시험법 기준						
제형	시험액	보조판 사용	시험시간 (분)	판정		
종합의견						
※ 참고사항						

<붙임 4>

비교용출시험보고서 검토의견

1. 품질관리시험성적서(시험 규격 :)

1) 대조약 :

2) 시험약 :

3) 검토의견 : 대조약과 시험약 모두 규격()에 적합한 품질관리시험성적서를 제출하였으며,
시험약과 대조약의 함량 차이가 5% 이내로 시험약으로서 적합함

2. 원료시험성적서(원료규격 :)

1) 대조약 : 필요 시 작성

2) 시험약 :

3) 검토의견 : 대조약과 시험약 모두 규격() 기준에 적합한 원료를 사용함

3. 제조지시서

1) 대조약 : 필요 시 작성

2) 시험약 :

3) 검토의견 : 대조약과 시험약 모두 신청(허가)사항에 따라 제조되었음

4. 밸리데이션 : 필요 시 작성

	pH1.2	pH4.0	pH6.8	물
특이성 (간섭없음)				
직선성 (≥ 0.99)				
정확성 (회수율 $\pm 5\%$)				
정밀성 ($RSD \leq 2.0\%$)				
정량한계 ($10^*s/S$)				

5. 비교용출시험

- 가. 결과요약 : 대조약과 시험약의 평균용출률이 15분 이내에 85%를 도달하였고, 대조약의 평균용출률 85%인 시점에서 시험약의 평균용출률이 대조약의 평균용출률의 ± 15 이내(0.5%)로 적합함
- 나. 검토사례 : 기존사례와 비교한 결과, 해당성분을 함유한 동일제형은 고시조건4액에서 15분에 도달하는 경향을 보임
- 다. 물리화학적 특성(용해도 등) : 이약은 빛에 의해 분해되며 클로로포름에 잘 녹고 물에 거의 녹지 않는다.
- 라. 검토의견 : 비교용출시험 결과가 기존의 자료와 유사한 경향이 관찰되는 바, 신청품목의 비교용출시험은 적합하다고 사료됨

6. 특이사항(보완사항) :

7. 종합의견 : 적 합

SOP number: GRP-SOP-2014-24

Version : 1.3

Date : 2014.01.

의약품동등성시험 신뢰성 조사 평가지침

Guidance on Bioequivalence Inspection

2014. 01.



식품의약품안전처
MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2010	GRP-SOP-2010-23	1.0	생물학적동등성시험 실태조사 평가지침	김소희
2	2011	GRP-SOP-2011-23	1.1	상동	정서정
3	2013	GRP-SOP-2013-23	1.2	상동	조일영
4	2014	GRP-SOP-2014-24	1.3	의약품동등성시험 신뢰성 조사 평가지침	손추영

구분	소속	직급 (직위)	성명	서명
작성자	약효동등성과	보건연구사	손추영	
책임감수자	약효동등성과	보건연구관	조창희	
확인자	약효동등성과	과장	서경원	

<개요>

목적

이 지침은 식품의약품안전처(이하 “식약처” 라 한다)에서 실시하는 의약품동등성시험 신뢰성 조사 평가에 대한 세부사항을 명시함으로써 신뢰성 조사업무를 원활하게 수행하고 조사결과의 신뢰성과 투명성을 확보하려는데 있다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 약효동등성과(전화: 043-719-3162, 이메일: chew@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목차>

1. 총칙
2. 신뢰성 조사 기준
3. 신뢰성 조사 준비
4. 신뢰성 조사 진행
5. 사후조치
6. 붙임

<붙임 1> ‘의약품동등성시험 신뢰성 조사’ 업무 협조 요청 공문 양식

<붙임 2> 의약품동등성시험 신뢰성 조사 주요 점검사항 평가표

<붙임 3> 신뢰성 조사서

<붙임 4> 의약품동등성시험 신뢰성 조사 확인서 양식

<본문>

1. 총칙

1.1 근거

이 지침은 「약사법」 제34조(임상시험등의 계획 승인 등), 제34조의 2(임상시험실시기관 등의 지정 등), 제69조(보고와 검사 등), 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제25조(생물학적 동등성시험계획의 승인 등), 제31조(생물학적 동등성시험의 실시 기준 등), 제35조(생물학적 동등성시험실시기관의 지정요건 및 지정절차 등), 제 36조(임상시험실시기관 및 생물학적 동등성시험실시기관의 준수사항), 「마약류관리에 관한 법률」 제 57조(다른 법률의 적용) 및 「생물학적 동등성시험 관리기준」(식약처 고시) 제15조(심사결과에 대한 신뢰성 조사)에 근거를 두고 있다.

1.2 용어정의

이 지침에서 사용하는 용어는 「생물학적 동등성시험 관리기준」(식약처 고시) 제2조(정의)에 의한다.

2. 신뢰성 조사 기준

2.1 실시기준

<생물학적 동등성시험 관리기준 제15조제1항> 식약처장은 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령), 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시) 및 「생물학적 동등성시험 관리기준」(식약처 고시)에 따라 실시된 의약품동등성시험 결과에 대한 신뢰성을 확인하기 위하여 필요한 경우 관계 공무원 및 처장이 지정하는 전문가로 하여금 이 결과와 관련된 제반사항에 대한 신뢰성 조사를 하도록 할 수 있다.

2.2 실시범위

의약품동등성시험 신뢰성 조사는 식약처에 제출된 의약품동등성시험 결과보고서의 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령), 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시) 및 「생물학적 동등성시험 관리기준」(식약처 고시) 준수 여부에 대하여 다음 사항을 점검 합니다.

2.2.1 분석 기관

- 1) 분석기관장 및 운영책임자
- 2) 시험책임자 및 시험담당자
- 3) 신뢰성보증업무 담당자
- 4) 자료보관 책임자
- 5) 표준작업지침서
- 6) 시설·장비, 문서기록 및 시험기초자료

2.2.2 의료 기관

- 1) 의료기관장 및 운영책임자
- 2) 시험책임자 및 시험담당자
- 3) 관리약사
- 4) 신뢰성보증업무 담당자
- 5) 자료보관 책임자
- 6) 심사위원회
- 7) 표준작업지침서
- 8) 시설·장비, 문서기록 및 시험기초자료
- 9) 의약품

2.2.3 비교용출시험 실시 기관

- 1) 기관장
- 2) 시험책임자 및 시험담당자
- 3) 의약품동등성시험에 사용되는 의약품의 제조(수입)관리책임자 및 품질관리책임자(제조소인 경우에 한함)
- 4) 시설·장비, 문서기록 및 시험기초자료
- 5) 의약품

3. 신뢰성 조사 준비

3.1 사전통보

의약품동등성시험 신뢰성 조사가 확정된 경우, 담당 공무원은 조사업무 수행에 필요한 협조 사항을 시험의뢰자에게 공문서로 조사일로부터 가능한 한 7일 이전에 사전 통보하여야 한다. 만약, 담당공무원의 사정으로 이미 통보한 일시에 조사를 수행하지 못하는 경우 또는 일정을 변경하는 경우 담당공무원은 반드시 이를 사전에 시험의뢰자에게 공문서로 변경 통보하여야 한다.

※<붙임1> ‘의약품동등성시험 신뢰성 조사’ 업무 협조 요청 공문 양식

3.2. 준비사항

3.2.1. 의약품동등성시험 신뢰성 조사 담당 공무원의 사전준비사항

- 1) 시험의뢰자에게 신뢰성 조사 일정을 사전에 통지하여 조사 당일 주요시설(예 : 임상병리실, 혈액시료 보관실, 생동성시험용의약품 보관 장소, 문서보관소, 시료 분석실 등)에 대한 방문일정을 사전에 해당 시험기관에게 알려주도록 한다.
- 2) 담당공무원은 신뢰성 조사가 예정된 시험기관에 대하여 신뢰성 조사 이력을 확인하고, 특히 과거 지정 또는 권고 조치된 사항에 대하여 그 내용과 확인이 필요한 사항 등을 숙지하도록 한다.

3.2.2 시험기관(분석기관 또는 의료기관에 한함)의 장이 신뢰성 조사 당일 준비해야 하는 문서는 다음과 같다.

- 1) 생동성시험계약서
- 2) 생동성시험 실시에 필요한 사무절차 등에 관한 규정
- 3) 생동성시험 관련 자료보관에 관한 규정
- 4) 생동성시험과 관련된 표준작업지침서 및 그 목록
- 5) 표준작업지침서 개정 내역
- 6) 심사위원회위원 위촉 등 관련 문서(의료 기관에 한함)

3.2.3. 시험책임자가 신뢰성 조사 당일 준비해야 하는 문서는 다음과 같다.

(1) 분석기관

- 1) 생동성시험계획서 및 변경계획서, 생동성시험결과보고서
- 2) 식약처장의 생동성시험계획 승인서
- 3) 해당 시험에 참여한 시험담당자 명단(성명, 소속, 직책)
시험담당자의 업무분장 및 업무협약, 위임에 대한 내용
시험담당자의 자격을 증명하는 최신의 이력서 및 기타 관련 문서
- 4) 생동성시험 실시방법, 생동성시험 관련규정, 생동성시험 관련문서 작성 및 수정 지침 등에 대한 교육자료
- 5) 시험책임자와 시험의뢰자간의 의사소통내용에 관한 기록
- 6) 보관된 생체시료(혈액 또는 뇨)의 인수, 인계, 보관 및 사용에 대한 기록
- 7) 검체 분석에 사용한 기기, 표준품, 시약의 사용 및 관리에 관한 기록
- 8) 실험노트

(2) 의료기관

- 1) 생동성시험계획서 및 변경계획서, 생동성시험결과보고서
- 2) 식약처장의 생동성시험계획 승인서
- 3) 해당 시험에 참여한 시험담당자 명단(성명, 소속, 직책)
시험담당자의 업무분장 및 업무협약, 위임에 대한 내용
시험담당자의 자격을 증명하는 최신의 이력서 및 기타 관련 문서
- 4) 생동성시험 실시방법, 생동성시험 관련규정, 생동성시험 관련문서 작성 및 수정 지침 등에 대한 교육자료
- 5) 시험책임자와 시험의뢰자간의 의사소통내용에 관한 기록
- 6) 생체시료(혈액 또는 뇨)의 인수, 인계, 보관에 대한 기록
- 7) 시험대상자에게 제공되는 정보(시험대상자 참여 동의서 및 설명서, 기타 문서화된 정보)
시험대상자 보상에 관한 사항(사례비 지급 내역, 생동성시험 관련 보험 등)

증례기록서(스크리닝 결과, 건강소견서, 투약 및 채혈 기록, 증례결론, 시험기간 동안의 시험대상자 관리기록 등)

- 8) 생동성시험에 사용되는 의약품에 대한 인수증 및 반납증, 투약기록, 수불현황 등
 - 9) 중대한 이상반응(예상하지 못한 중대한 이상약물반응 포함)에 대한 보고 및 조치에 관한 문서(시험의뢰자, 심사위원회 보고사항 포함)
 - 10) 생동성시험 종료보고서
 - 11) 생동성시험을 재현할 수 있는 분량의 생동성시험에 사용한 제제와 동일한 제조번호의 시험약과 대조약
- (3) 비교용출시험 실시 기관
- 1) 비교용출시험 결과보고서(용출시험 밸리데이션 보고서 포함)
 - 2) 시험약 품질관리시험성적서
 - 3) 시험약 및 대조약의 함량시험 결과
 - 4) 표준품 성적서
 - 5) 기기 사용 일지
 - 6) 의약품동등성시험에 사용한 제제와 동일한 제조번호의 시험약과 대조약

3.2.4. 생동성시험 심사위원회 관련 준비해야 하는 문서는 다음과 같다.(의료기관에 한함)

- 1) 생동성시험 심사위원회 표준작업지침서
- 2) 생동성시험 심사위원회 명단 및 자격에 관한 문서
- 3) 해당 생동성시험에 대한 관리 및 심의 등을 위하여 표준작업지침서에 따라 시험책임자가 제출한 문서, 회의개최에 대한 사전고지 문서, 회의록, 심사결과, 승인통보서 등
- 4) 해당 생동성시험에 대한 신속심사 결과, 승인통보서 및 정기회의 보고기록 등

3.2.5 생동성시험 신뢰정보증업무 관련 준비해야 하는 문서는 다음과 같다.

- 1) 해당 생동성시험 품목에 대한 점검 수행 기록 및 열람 자료
- 2) 표준작업지침 이탈보고서, 개선조치사항
- 3) 신뢰정보증확인서

4. 신뢰성 조사 진행

4.1 참석대상

4.1.1 시험기관의 신뢰성 조사 참석대상은 다음과 같다. 다만 원활한 조사 진행을 위하여 시험담당자 중 1인은 반드시 조사과정에 상주하도록 한다.

- 1) 운영책임자
- 2) 시험책임자
- 3) 생동성시험심사위원회위원장 또는 이를 위임받은 자

- 4) 관리약사(의료기관에 한함)
- 5) 신뢰정보증업무 담당자
- 6) 자료보관 책임자
- 7) 기타 시험담당자 등 생동성시험에 관련된 자

4.1.2 비교용출시험 실시 기관의 신뢰성 조사 참석대상은 다음과 같다.

- 1) 시험책임자
- 2) 시험담당자
- 3) 의약품동등성시험에 사용되는 의약품의 제조(수입)책임자 및 품질관리책임자(제조소인 경우에 한함)

4.2 진행절차 및 요령

- 1) 신뢰성 조사를 수행하는 공무원은 조사의 목적, 일정 등에 대하여 설명한다.
- 2) 신뢰성 조사를 수행하는 공무원은 미리 통보한 사전준비 문서를 검토한다.
- 3) 의약품동등성시험 관련 주요시설 및 관리의 적절성 여부에 대한 현장조사를 실시한다.
- 4) 해당 업무 담당자를 대상으로 질의응답하고, 신뢰성 조사 점검항목, 신뢰성 조사결과 지적사항 등 의약품동등성시험 신뢰성 조사 관련 제반사항에 대하여 확인한다.

※ <붙임2> 의약품동등성시험 신뢰성 조사 주요 점검사항 평가표

- 5) 「의약품동등성시험 신뢰성 조사 주요 점검사항 평가표」의 점검사항을 참고로 하여 신뢰성 조사서를 작성한다. 이때 의약품동등성시험의 신뢰성에 직접적인 영향을 미치는 중요사항이 아닌 사항에 대한 평가는 권고 또는 시정으로 판정한다.

- 권고: 향후 원활한 의약품동등성시험 수행을 위하여 자발적인 시정이 필요한 경우

- 시정: 당해 품목 의약품동등성시험결과에는 영향을 미치지 않으나, 현행 운영실태 또는 규정 등에 대한 개정, 시정이 필요한 경우

※ <붙임3> 신뢰성 조사서

4.3 신뢰성 조사 종료

- 1) 신뢰성 조사를 수행하는 공무원은 조사에서 발견된 지적사항에 대하여 최종 협의 한다.
- 2) 신뢰성 조사를 수행하는 공무원은 조사에 참여한 대상자와 종결회의를 개최하여, 발견된 지적사항에 대한 확인절차 후 필요한 경우 해당 운영책임자 또는 시험책임자의 확인서<붙임4>를 받는다.

※ <붙임4> 의약품동등성시험 신뢰성 조사 확인서 양식

- 3) 신뢰성 조사를 수행하는 공무원은 조사에서 지적된 부적합사항에 대한 근거문서의 사본에 해당 운영책임자 또는 시험책임자의 원본 대조필 확인서명을 받아 신뢰성 조사서에 첨부 한다.

5. 사후조치

5.1 신뢰성 조사결과 보고

신뢰성 조사를 수행한 공무원은 조사를 실시한 날로부터 3일 이내에 조사결과에 대하여 신뢰성 조사 결과보고서를 작성하여 보고한다.

5.2 후속조치

시정사항에 대한 조치결과는 해당 기관에 대한 다음 신뢰성 조사 시 확인 한다. 만약, 해당기관이 시정조치가 이행되지 아니하여 같은 항목으로 시정을 재차 요구받는 경우 항목의 특성에 따라 관련 서류를 요구하거나 중간점검을 확대 실시하도록 한다.

6. 붙임

<붙임 1> '의약품동등성시험 신뢰성 조사' 업무 협조 요청 공문 양식

<붙임 2> 의약품동등성시험 신뢰성 조사 주요 점검사항 평가표

<붙임 3> 신뢰성 조사서

<붙임 4> 의약품동등성시험 신뢰성 조사 확인서 양식

<붙임 1> '의약품동등성시험 신뢰성 조사' 업무 협조 요청 공문 양식

안전한 식의약, 건강한 국민, 행복한 사회



식품의약품안전처

수신 ○○제약(주) 대표이사 ○○○ 귀하

(경유)

제목 '의약품동등성시험 신뢰성 조사' 업무 협조 요청[○○제약(주), “○○캡슐”]

1. 귀하께서 우리 처에 심사 의뢰하신 “○○캡슐(접수번호 20140000000, 접수일자 2014. 00. 00.)”의 생물학적동등성시험/비교용출시험 결과보고서에 대한 신뢰성 확인을 위하여 생물학적 동등성시험 관리기준(식약처고시)에 의거하여 다음과 같이 신뢰성 조사를 실시하고자 하오니 업무에 협조하여 주시기 바랍니다.

- 다 음 -

가. 시험제목: ○○제약(주), “○○캡슐” 생물학적동등성시험/비교용출시험 결과보고서

나. 장소 및 일시:

- ○○기관: (주)○○○○, 서울시 ○○구 ○○동 000-00번지

- 일시: 2014. 00. 00. (수)

다. 신뢰성 조사자: 식약처 2인. 끝.

<붙임 2> 의약품동등성시험 신뢰성 조사 주요 점검사항 평가표

식 품 의 약 품 안 전 처 장

전결			
주무관	연구관	과장	
협조자			
시행	접수		
우 363-951	충북 청원군 강외면 오송생명2로 187번지 오송보건의료행정 / 타운 식품의약품안전처		
전화번호 *****	팩스번호 *****	/ 비공개(3,5)	

친절·청렴 행정, 식약처의 자존심입니다. 부조리신고센터(www.mfds.go.kr)

1. 생동성시험 분석기관

1. 시험 기초 자료 관련		○/X
1.1 시험계약서	계약서는 모두 원본으로 보관되어 있는가?	
	의뢰자와 분석기관의 명칭(대표이사 포함) 및 계약일자 등을 확인하였는가?	
	계약일자는 생동성시험 실시 이전인가?	
1.2 계획서 및 보고서	최초 계획서부터 최종 계획서가 모두 보관되어 있는가?	
	계획서 표지의 분석기관 직인 및 시험책임자 자필 서명을 확인하였는가?	
	최종 결과보고서가 보관되어 있는가?	
1.3 검체인수인계서	검체인수인계 날짜는 채혈 종료 이후인가?	
	검체 수가 시험에 참여한 시험대상자 수 및 탈락자 수에 근거하여 타당한가?	
	검체 이송 조건(보관 온도 등)은 계획서에 명시된 검체 보관 조건과 동일한가?	
1.4 표준작업지침서	표준작업지침서가 마련되어 있는가?	
	모든 표준작업지침서의 제·개정 파일을 유지하고 있는가?	
1.5 교육, 훈련 및 업무 분담의 기록	시험담당자의 이력을 기록하여 관리하고 있는가?	
	시험담당자에 대한 교육을 실시하고 관련 기록을 유지하고 있는가?	
	교육 내용은 적절한가?	
	시험담당자의 업무분담을 기록하여 관리하고 있는가?	
2. 신뢰성보증업무 관련		
2.1 자료보관	시험계획서와 표준작업지침서의 사본을 유지하고 있는가?	
	신뢰성보증확인서(점검 수행 날짜, 점검의 내용 및 시험기관의 장·시험책임자에게 보고한 날짜 등) 원본은 결과보고서에 첨부된 것과 동일한가?	
2.2 점검	모든 생동성시험이 ‘생물학적 동등성시험 관리기준(식약처 고시)’에 따라 수행되는지 확인하기 위해 점검을 실시하고 점검 결과를 토대로 판단 및 기록하고 있는가? (예: 신뢰성보증 점검 체크리스트)	
	점검 항목은 타당하게 설정되어 있는가? [최초계획서, 변경계획서, 최종 계획서, 분석법 validation, 검체 분석(재주입, 재분석, 재적분 포함), 통계 처리, 결과보고서, raw data, 표준작업지침서 등]	
	점검 항목별 세부 확인 사항은 타당하게 설정되어 있는가?	
	항목별 점검 시기가 적절한가?	
	점검 결과에 따른 시정사항의 반영 여부를 추후 확인하였는가?	
2.3 점검 보고	점검 결과를 시험기관의 장 또는 운영책임자 및 시험책임자에게 문서로 보고하였는가?	
	점검 후 신속하게 보고하였는가?	
3. 검체 분석 관련		

3.1 표준품	표준품 성적서를 보관하고 있는가?	
	실제 생동성시험에 사용한 표준품의 Lot. No, 사용 기한, 보관 상태가 성적서와 동일한가?	
	표준품의 함량, 수분량, 염을 제외한 유효 성분의 분자량 등을 고려하여 표준원액을 조제하였는가?	
	표준품 사용 일지가 구비되어 있는가?	
	표준품 사용 내역을 일지에 기록하였는가? 이는 실험 노트에 기록된 사용 일자 및 사용량과 동일한가?	
	표준품의 사용기한이 지난 경우, 표준작업지침서에 따라 폐기하였는가?	
3.2 검체보관	검체는 계획서에 명시된 조건(보관 온도, 차광 등)에 따라 보관되어 있는가?	
	검체의 식별표시는 정확하게 기재되어 있는가?	
	검체 수가 시험에 참여한 시험대상자 수 및 탈락자 수에 근거하여 타당한가?	
	검체 사용 일지가 구비되어 있는가?	
	검체 사용 내역(반출, 반입)을 일지에 기록하였는가? 이는 실험 노트에 기록된 내용과 동일한가?	
3.3 분석법	표준작업지침서에 따라 실험 노트를 작성 및 관리하고 있는가?	
	분석의 전 과정[분석법 validation ~ 검체분석(재주입, 재분석, 재적분 포함)]이 실험 노트에 작성되어 있는가?	
	분석 sequence 입력 오기, 기기 고장 등의 이탈 상황 발생 시 사유 및 조치 사항을 실험 노트에 작성하였는가? 조치 사항은 표준작업지침서에 따라 타당하게 수행되었는가?	
	재주입, 재분석 및 재적분이 표준작업지침서에 따라 타당하게 수행되었는가?	
3.4 분석기기	분석 기기 사용 일지가 구비되어 있는가?	
	분석 기기 사용 내역을 일지에 기록하였는가? 이는 실험 노트에 기록된 분석 일자와 동일한가?	
	분석 도중 기기 고장이 발생한 경우 기기 점검 및 수리 내역이 기록되어 있는가?	
3.5 Raw data	해당 품목의 생동성시험 검체 분석과 관련된 모든 Raw data(크로마토그램, 적분법 파라미터 등)가 분석기기에 보관 및 관리되어 있는가?	
	분석기기에 저장된 Raw data는 결과보고서에 첨부된 것과 동일한가?	
	분석기기에 Log Book (검체 분석 시간, 검체 분석 순서 등의 기록) 및 Audit trail (검체 적분 시간, 적분법 등의 기록)이 보관 및 관리되어 있는가?	

2. 생동성시험 의료기관

1. 시험 기초 자료 관련		○/X
1.1 시험계약서	계약서는 모두 원본으로 보관되어 있는가?	
	의뢰자와 의료기관의 명칭(대표이사 포함) 및 계약일자 등을 확인하였는가?	
	계약일자는 생동성시험 실시 이전인가?	
1.2 계획서 및 보고서	최초 계획서부터 최종 계획서가 모두 보관되어 있는가?	
	계획서 표지의 의료기관 직인 및 시험책임자 자필 서명을 확인하였는가?	
	계획서마다 '식약처 심사 결과' 및 의료기관의 '심사위원회의 결과'가 반영되어 있는가?	
	생동성 시험이 승인된 계획서와 다르게 실시된 경우, 타당한 사유와 함께 이를 문서로 기록하였는가?	
	최종 결과보고서가 보관되어 있는가?	
1.3 3개월 중복 확인	식약처에 '시험대상자 3개월 중복 참여 여부'를 확인하였는가?	
	식약처에 '시험대상자 3개월 중복 참여 여부'를 확인 요청한 시기는 시험대상자 동의서를 취득한 이후인가?	
1.4 시험대상자 보상	시험대상자 보상(시험 참여 사례비, 약물유해반응 발생에 따른 피해 보상 등)은 표준작업지침서에 마련된 지급 기준에 따라 이루어졌는가?	
	예비 시험대상자 및 중도 탈락자에 대한 보상도 표준작업지침서에 마련된 지급 기준에 따라 이루어졌는가?	
	시험대상자 보상과 관련된 자료(이체 내역, 수령증 등)를 보관하고 있는가?	
1.5 생동성시험 종료보고서	'의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령)'에 따라 생동성시험 종료 보고서를 작성하여 시험의뢰자에게 제출하였는가?	
	생동성시험 종료보고서 내용은 식약처에 제출된 것과 동일한가?	
	생동성시험 종료 보고서는 시험대상자 증례 결론 이후 신속하게 작성되었는가?	
	중대한 약물유해반응이 발생한 경우 '생물학적 동등성시험 관리기준(식약처 고시)'에 따라 식약처장에게 신속히 보고하였는가?	
	중대한 약물유해반응이 발생한 경우 심사위원회를 거쳐 시험기관장에게 문서로 보고하고 시험의뢰자에게 통보하였는가?	
1.6 검체인수인계서	검체인수인계 날짜는 채혈 종료 이후인가?	
	검체 수가 시험에 참여한 시험대상자 수 및 탈락자 수에 근거하여 타당한가?	
	검체 이송 조건(보관 온도 등)은 계획서에 명시된 검체 보관 조건과 동일한가?	
1.7 위임장	시험책임자가 시험대상자 동의 취득 업무를 의사 또는 치과 의사에게 위임한 경우, 시험대상자 동의 취득 전에 위임장을 작성하였는가?	
1.8 표준작업지침서	표준작업지침서가 마련되어 있는가?	
	모든 표준작업지침서의 제·개정 파일을 유지하고 있는가?	
1.9 교육, 훈련 및 업무분담의 기록	시험담당자의 이력을 기록하여 관리하고 있는가?	
	시험담당자에 대한 교육을 실시하고 관련 기록을 유지하고 있는가?	
	교육 내용은 적절한가?	
	시험담당자의 업무분담을 기록하여 관리하고 있는가?	
2. 심사위원회 관련		
2.1 심사위원회 구성	심사위원회는 '생물학적 동등성시험 관리기준(식약처 고시)'에 따라 구성되었는가?	
	각 심사위원의 위촉장 및 동의서가 원본(자필 서명)으로 보관되어 있는가?	

2.2 심사위원회 운영	심사위원회는 표준작업지침서에 따라 운영(회의 소집, 일정 및 진행방법 등)되었는가?	
	각 심사위원의 위촉 기간 동안 회의를 실시하였는가?	
	심사위원회의 관련 자료[회의 소집 요청서, 회의록(심사의원 자필 서명), 심사위원 소견서, 회의 결과통지서 등]는 모두 원본으로 보관되어 있는가?	
	심사위원회의 관련 자료 원본은 결과보고서에 첨부된 것과 동일한가?	
	신속 심사는 '생물학적 동등성시험 관리기준(식약처 고시)'에 따라 실시하였는가?	
3. 신뢰성보증업무 관련		
3.1 자료보관	시험계획서와 표준작업지침서의 사본을 유지하고 있는가?	
	신뢰성보증확인서(점검 수행 날짜, 점검의 내용 및 시험기관의 장·시험책임자에게 보고한 날짜 등) 원본은 결과보고서에 첨부된 것과 동일한가?	
3.2 점검	모든 생동성시험이 '생물학적 동등성시험 관리기준(식약처 고시)'에 따라 수행되는지 확인하기 위해 점검을 실시하고 점검 결과를 토대로 판단 및 기록하고 있는가? (예: 신뢰성보증 점검 체크리스트)	
	점검 항목은 타당하게 설정되어 있는가? (최초계획서, 변경계획서, 최종 계획서, 시험대상자 모집, 건강 검진, 의약품 수불, 투약 및 채혈, 증례보고서, 생동성시험 종료 보고서, 심사위원회 운영, 결과보고서, 표준작업지침서 등)	
	점검 항목별 세부 확인 사항은 타당하게 설정되어 있는가?	
	항목별 점검 시기가 적절한가?	
	점검 결과에 따른 시정사항의 반영 여부를 추후 확인하였는가?	
3.3 점검보고	점검 결과를 시험기관의 장 또는 운영책임자 및 시험책임자에게 문서로 보고하였는가?	
	점검 후 신속하게 보고하였는가?	
4. 시험대상자 관리 관련		
4.1 생동성시험 참여 동의서	지원자에게 생동성시험 일정 및 시험약에 대해 충분히 설명하고 정확한 정보를 제공하였는가?	
	생동성시험 계획서(변경 계획서) 승인 이후 시험대상자를 모집하였는가?	
	시험대상자의 생동성시험 참여 동의서는 모두 원본(자필 서명 및 동의 날짜)으로 보관되어 있는가?	
	시험대상자의 생동성시험 참여 동의서에 시험책임자(또는 시험책임자의 위임을 받은 의사, 치과의사)가 자필 서명 및 해당 날짜를 기재하였는가?	
4.2 시험대상자 선정	시험대상자 선정을 위한 건강검진은 생동성시험 참여 동의서 취득 이후 실시하였는가?	
	시험대상자 선정을 위한 건강검진 실시 이후 건강소견서가 작성되었는가?	
	건강소견서에 건강검진 결과가 구체적으로 기재(또는 첨부)되어 있는가?	
	최종 시험대상자 선정은 건강검진 및 문진 결과에 근거하여 타당하게 이루어졌는가?	
	최종 시험대상자 선정 이후 무작위 배정(난수표 작성)하였는가?	
4.3 시험대상자 관리	시험대상자에 대한 건강진단, 투약, 채혈, 약물유해반응 발생의 예방 및 처치 등의 의료 행위에 관한 업무, 건강소견서 및 최종 증례 결론 작성 등의 업무가 담당 의사의 책임하에 관리되었는가?	
	건강검진 결과, 건강소견서, 증례기록서는 모두 원본으로 보관되어 있는가?	
	중도탈락자의 탈락 사유, 탈락 시점 및 추적 관찰 결과 등을 기록 및 보관하였는가?	
	약물유해반응 발생의 예방 및 처치 등은 표준작업지침서에 따라 수행되었으며 그 내용(증상, 발생 시간, 종료 시간, 처치 등) 을 기록하여 보고 및 관리하고 있는가?	

	이상 반응 발생 시 처치 사항 및 추적 관찰은 적절하게 이루어졌는가?	
	이상 반응 발생 시 약물과의 상관성 및 회복 여부 등에 대한 시험책임자의 소견은 타당한가?	
	시험대상자 수용 관리 중 발생한 이탈 행위(흡연, 음식물 섭취 등)에 대한 조치 사항 및 시험책임자 소견은 타당한가?	
4.4 투약 및 채혈	투약은 계획서에 명시된 방법(투여량, 물의 양, 저작 여부 등)과 동일하게 이루어졌는가?	
	채혈은 계획서에 명시된 방법(채혈량, 채혈 시점, 채혈 간격 등)과 동일하게 이루어졌는가?	
	채혈 지연 발생 시 지연 시간 및 사유 등을 증례기록서에 정확히 기재하였는가?	
5. 의약품 관리 관련		
	관리약사는 생동성시험에 사용된 의약품을 시험의뢰자가 지정한 조건과 관련 규정이 정하는 바에 따라 보관하였는가?	
	의약품 인수인계서(시험의뢰자 → 의료기관)가 보관되어 있는가?	
	의약품 인수인계서의 내용과 실제 의약품이 동일한가?(품목명, Lot. No, 제조일 및 사용기한, 인수량, 포장 형태 등)	
	관리약사는 의약품 수불 대장(품목명, Lot. No, 제조일 및 사용기한, 보관 조건, 인수일자, 인수량, 투여일자, 투여량, 반납일자, 반납량, 재고량 등)을 기록 및 관리하고 있는가?	
	의약품 수불 대장의 내용과 실제 의약품이 동일한가?(품목명, Lot. No, 제조일 및 사용기한, 포장 형태, 재고량 등)	
	의약품 수불 대장 원본은 결과보고서에 첨부된 것과 동일한가?	
	시험약은 '생동성시험용 의약품'이라고 표시되어 있는가?	

3. 비교용출시험 실시 기관

1. 시험 기초 자료 관련		O/X
1.1 품질관리시험성적서	시험약의 품질관리시험성적서는 결과보고서에 첨부된 것과 동일한가?	
1.2 결과보고서	비교용출시험 최종 결과보고서(용출시험 밸리데이션 보고서 포함)는 식약처에 제출된 자료와 동일한가?	
1.3 표준작업지침서	표준작업지침서가 마련되어 있는가?	
	모든 표준작업지침서의 제·개정 파일을 유지하고 있는가?	
1.4 교육, 훈련 및 업무분담 기록	시험담당자의 이력을 기록하여 관리하고 있는가?	
	시험담당자에 대한 교육을 실시하고 관련 기록을 유지하고 있는가?	
	교육 내용은 적절한가?	
	시험담당자의 업무분담을 기록하여 관리하고 있는가?	
2. 비교용출시험 관련		
2.1 표준품	표준품 성적서를 보관하고 있는가?	
	표준품의 함량, 수분량, 염을 제외한 유효 성분의 분자량 등을 고려하여 표준원액을 조제하였는가?	
	표준품 사용 일지가 구비되어 있는가?	
	표준품 사용 내역을 일지에 기록하였는가? 이는 실험 노트에 기록된 사용 일자 및 사용량과 동일한가?	
2.2 시험약 및 대조약 관리	시험약 및 대조약은 지정된 조건(보관 온도, 차광 등)에 따라 보관되어 있는가?	
	결과보고서에 기재된 시험약 및 대조약의 정보(품목명, Lot. No, 제조일 및 사용기한 등)는 실제 비교용출시험에 사용된 시험약 및 대조약과 동일한가?	
2.3 비교용출시험 실시	표준작업지침서에 따라 실험 노트를 작성 및 관리하고 있는가?	
	용출시험의 전 과정[validation ~ 비교용출시험 및 용출액 분석]이 실험 노트에 작성되어 있는가?	
2.4 용출기 및 분석기기	용출기 및 분석 기기의 사용 일지가 구비되어 있는가?	
	용출기 및 분석 기기 사용 내역을 일지에 기록하였는가? 이는 실험 노트에 기록된 용출시험 및 분석 일자와 동일한가?	
	용출기 및 분석 기기의 정기 점검 및 수리 내역 등이 기록 및 관리되어 있는가?	
2.5 Raw data	해당 품목의 비교용출시험 용출액 분석과 관련된 모든 Raw data(크로마토그램 등)가 분석기기에 보관 및 관리되어 있는가?	
	분석기기에 저장된 Raw data는 결과보고서에 첨부된 것과 동일한가?	

<붙임 3> 신뢰성 조사서

 식품의약품안전처 MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY			
시험기관	(주)○○○ (인)	시험책임자	○○○ (서명)
품목명	○○제약(주) “○○캡슐(성분명, 용량)”		
시험 기간			
실시일자	2014.00.00.	조사자	소속 ○○○ 성명 ○○○ (서명) 소속 ○○○ 성명 ○○○ (서명)
조치사항	시정사항		
	권고사항		
조치사항 반영 여부 확인			
시정 계획			
비고			

<붙임 4> 의약품동등성시험 신뢰성 조사 확인서 양식

확 인 서

- 기관명 : ○○○○
- 소재지 : 서울시 ○○구 ○○동 00-00
- 대표자 : ○○○
- 확인자 : ○○○ (☎ - -)

상기 확인자 ○○○는 2014년 00월 00일 실시한 귀 처의 생물학적동등성시험/비교용출 시험 신뢰성 조사와 관련하여 아래와 같은 사항을 확인합니다.

○ 본인은 ○○제약(주) “○○캡슐(성분명, 용량)”의 생물학적동등성시험/비교용출시험 ○ 기관 ○○○의 시험책임자 ○○○로서 2014년 00월 00일 귀 처에서 실시한 생물학적동등성시험/비교용출시험 품목 신뢰성 조사를 수행하였습니다.

○ ○○제약(주)는 상기 생물학적동등성시험/비교용출시험을 수행하기 위하여 생물학적 동등성시험/비교용출시험 분석 관련 업무를 ○○CRO (서울시 ○○구 ○○동 00-00 , 시험책임자 : ○○○)에 위탁하였으며 의료와 관련된 업무는 ○○병원 (서울시 ○○구 ○○동 00-00 , 시험책임자 : ○○○)에 위탁하였습니다.

○

○

붙임 : 근거 문서

상기 확인서는 조사자가 작성하고, 확인자 _____ 가 사실과 틀림없음을 확인 후 서명·날인합니다.

2014년 00월 00일

확인자 직책

성명

(서명)

식품의약품안전처장 귀하

SOP number: GRP-SOP-2014-25

Version : 1.1

Date : 2014.01

이화학적동등성시험 심사자료 평가시 일반적 고려사항

General Consideration for Review of Physiochemical-equivalence

2014. 01

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2013	GRP-SOP-2013-34	1.0	이화학적동등성시험 심사자료 평가시 일반적 고려사항(안)	김미애
2	2014	GRP-SOP-2014-25	1.1	상동	김미애

구분	소속	직급 (직위)	성명	서명
작성자	약효동등성과	보건연구사	김미애	
책임감수자	약효동등성과	보건연구관	홍정희	
확인자	약효동등성과	과장	서경원	

<개요>

목적

이화학적동등성시험 심사자료의 심사 시 중점사항 및 평가시 고려사항에 대한 목록을 작성한 것이다.

방침

- 본 지침은 의약품심사부 심사자를 대상으로 한다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침에 대하여 문의사항 및 의견이 있는 경우 약효동등성과(전화: 043-719-3158, 이메일: kimmiae@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목 차>

1. 일반적 고려사항
2. 시험약
3. 이화학적동등성시험자료 검토사항
4. 주요 제형별 이화학적동등성시험자료 심사 시 고려사항

<본문>

1. 일반적 고려사항

가. 이화학적동등성시험 실시대상 품목에 해당하는가?

1) 1989년 1월 1일 이후 제조(수입)품목 허가된 전문의약품으로 신약에 해당하는 의약품 중, 다음에 해당하는 경우

- ① 시럽제, 엘릭서제, 틴크제 등 경구용 액제(유제 및 현탁제 등은 제외) 및 외용액제로서 유효성분의 종류 및 농도가 기허가·신고사항과 동일하고 첨가제가 유효성분의 흡수에 영향을 미치지 않는 제제
- ② 주사제, 점안제, 점이제로서 원료약품의 종류가 기허가·신고사항과 동일한 제제. 다만 다음의 첨가제는 기허가·신고사항과 다를 수 있으나 이러한 경우 유효성분의 작용에 영향을 미치지 않음을 입증하여야 한다.(입증방법의 예 : 안정성 시험자료 등)

가. 주사제의 경우 보존제, 완충제, 항산화제

나. 점안제 및 점이제의 경우 보존제, 완충제, 등장화제, 점도조절제

- ③ 흡입 전신마취제
- ④ 전신작용을 기대하지 않고 국소요법만을 목적으로 하는 외용제제
- ⑤ 유효성분을 기체나 증기 등의 흡입제로 투여하는 것으로서 국소요법만을 목적으로 하는 제제
- ⑥ 수액제, 혈액증량제 및 인공관류액제제

2) 제형의 특수성이 인정되는 제제 중 폐에 적용하는 흡입제

다만, 이 경우 이화학적동등성시험자료 이외, in vitro 비교자료의 타당함을 검토함

※ 1989년 1월 1일 이전에 제조(수입)품목 허가된 신약 또는 자료제출 의약품이 1)의 ②의 단서조항에 해당될 경우(주사제·점안제·점이제로서 원료약품의 종류가 기허가·신고사항과 상이한 경우)에는 안전성·유효성 심사자료로서 이화학적동등성시험 자료 등이 필요할 수 있다.
(의약품의품목허가·신고·심사규정 개정 예정)

※ 보존제, 완충제, 항산화제가 아닌 첨가제가 기허가·신고사항과 다른 주사제, 보존제, 완충제, 등장화제, 점도조절제가 아닌 첨가제가 기허가·신고사항과 다른 점안제/점이제
⇒ 안전성·유효성 심사자료로 생물학적동등성시험자료 또는 비교임상시험자료를 제출한다.

나. 대조약은 타당하게 선정되었는가?

- 1) 공고대조약을 확인한다.
- 2) 공고대조약이 없는 경우 의약품동등성시험기준(식약처고시)에 따라 대조약 선정을 확인한다.

※ 각 대조약별로 원료약품분량, pH기준, 제조방법 등이 다를 수 있으므로 대조약 선정에 주의한다.

2. 시험약

가. 의약품동등성시험기준(식약처고시) 제20조에 따라 검토한다.

나. 최종완제품인가? 다만, 제조공정 중 2차 포장공정 만을 제외한 반제품에 대하여는 완제품과 동일하게 간주할 수 있다.

다. 시험약의 제조공정에 관한 상세자료

- 신청사항(원료약품및분량, 제조방법)에 따른 제조방법을 확인할 수 있는 자료인가?

라. 시험약의 제조에 사용한 주성분의 원료시험성적서

- 제조방법의 주성분제조원과 원료시험성적서에 기재된 제조원의 명칭 및 소재지가 일치하는가?
- 원료시험성적서의 제조번호와 시험번호 등이 실제 시험약의 제조에 사용한 주성분 제조번호 또는 시험번호와 동일한가? 완제품 제조원에서 주성분에 대한 제조번호를 별도 부여한 경우 주성분 제조원의 제조번호와 연관성을 확인할 수 있는가?
- 규격에 적합한 원료를 사용하였는가? 별첨규격의 원료일 경우, 해당 규격이 허가 받은 규격과 동일한가?

마. 보존제가 첨가제로 사용된 경우 보존제의 종류 및 농도가 허용된 사용범위인지 확인하였는가?

3. 이화학적동등성시험자료 검토사항

가. 시험약의 품질관리시험성적서

- 시험약 허가사항 중 기준 및 시험방법에 적합한 품질관리시험 성적서를 제출하였는가?
- 공정서로 기준 및 시험방법이 설정된 경우 제조일 당시 유효한 공정서 버전과 일치하는가?
- 시험 기초자료와 품질관리시험성적서는 시험일자 및 결과값이 일치하는가?

나. 시험일지

- 실제 시험 방법이 시험약 허가사항 중 기준 및 시험방법과 일치하는가?
- 표준품 관련 사항(채취량, 희석방법, 순도, 계산식 등), 검체수, 분석조건 등에 관하여 상세기재되어 있는가?
- 함량시험, 유연물질 시험 등은 시험 전 과정을 자세히 기재하였는가?

다. 시험 기초자료

- 각 기초자료의 검체명은 확인이 가능하도록 명확하게 기재하였는가?
- 각 시험 기초자료의 시험실시 년·월·일·시간을 확인할 수 있는가?
- 기준 및 시험방법에 시스템적합성 등이 설정되어 있는 경우 그 자료를 포함하여 제출하였는가?
- 검체분석은 표준액이나 시스템적합성 분석과 동일한 분석조건을 유지한 상태로 연속적으로 이루어졌는가?
- 순도시험 등에서 크로마토그램은 작은 피크의 크기나 모양도 확인 가능한가?

라. 무균시험 (기준 및 시험방법에 설정된 경우)

- 무균시험 실시 전 또는 병행하여 배지적합성시험(배지의 무균성, 배지의 성능시험)을 실시하였는가?
 - 배지성능시험은 시판회사의 조제로트마다 성능시험을 실시하였는가?
- 새로운 검체에 대하여 무균시험을 하거나, 시험조건이 변경이 있는 경우 측정법의 적합성시험(밸리데이션)을 실시하였는가?

마. 엔도톡신 시험 (기준 및 시험방법에 설정된 경우)

- 예비시험으로 겔화법인 경우에는 라이세이트 시약의 표시감도 확인시험과 반응간섭인자시험, 광학적 방법인 경우에는 검량선의 신뢰성 확인 시험과 반응간섭인자시험을 하였는가?

4. 주요 제형별 이화학적동등성시험 심사 시 고려사항

4.1. 주사제

가. 보존제, 완충제, 항산화제를 제외한 모든 원료약품의 종류가 기허가 사항과 동일한가?

- 보존제, 완충제, 항산화제의 종류가 기허가사항과 상이한 경우 안정성시험자료 등 첨가제가 유효성분의 작용에 영향을 미치지 않음을 입증하는 자료를 제출한다.
- 위 3가지 이외의 배합목적의 첨가제가 기허가 사항과 상이한 경우, 생물학적동등성시험자료 또는 비교임상시험성적에 관한 자료를 제출한다.
- 단, pH조절제는 기허가 사항과 다른 경우 개별검토한다.

4.2. 점안제·점이제

가. 보존제, 완충제, 등장화제, 점도조절제를 제외한 모든 원료약품의 종류가 기허가 사항과 동일한가?

- 보존제, 완충제, 등장화제, 점도조절제의 종류가 기허가사항과 상이한 경우 안정성시험자료 등 첨가제가 유효성분의 작용에 영향을 미치지 않음을 입증하는 자

료를 제출한다.

- 위 4가지 이외의 배합목적의 첨가제가 기허가 사항과 상이한 경우, 생물학적동등성시험자료 또는 비교임상시험성적에 관한 자료를 제출한다.
- 단, pH조절제는 기허가 사항과 다른 경우 개별검토한다.
- 등장화제의 농도가 다른 경우 동일 제품군에서 동일 농도로 사용한 사례 등을 종합 검토한다.

4.3 액제

가. 시럽제, 엘릭서제, 틴크제 등 경구용 액제(유제 및 현탁제 등은 제외) 또는 외용 액제로서 유효성분의 종류 및 농도가 기허가·신고사항과 동일한가?

나. 첨가제가 유효성분의 흡수에 영향을 미치지 않는 제제인가?

4.4 폐에 적용하는 흡입제

가. 이화학적동등성시험자료 이외, in vitro 비교자료로서 다음의 자료를 만족하는가?
(의약품의 품목허가·신고·심사규정 개정 예정)

1) 제품이 동일한 활성물질을 함유하는 경우 (동일한 염, 에스테르, 수화물, 용매화합물 등)
2) 약제학적 투여형태가 동일한 경우 (MDI, 비가압식 MDI, DPI 등)
3) 활성물질이 고체상태인 경우(분말, 현탁액); 결정구조 및/또는 다형형태의 차이가 제품의 용해특성이나 성능, 에어로솔 입자 거동 특성에 영향을 미치지 않음
4) 부형제의 질적 및/또는 양적 차이가 제품의 효능(전달되는 약물의 균일성)과 에어로솔 입자의 거동특성에 영향을 미치지 않는 경우 또는 환자의 흡입행위에 영향을 미치지 않는 경우
5) 부형제의 질적 및/또는 양적 차이가 안전성 프로파일을 변화시키지 않는 경우
6) 흡입기구를 통해 흡입되는 양이 유사한 경우($\pm 15\%$ 이내)
7) 흡입기구의 취급방법이 시험약과 대조약 간에 유사한 경우
8) 흡입기구가 기류에 대해 동일한 저항성을 가짐($\pm 15\%$ 이내)
9) 목표전달량이 유사함($\pm 15\%$ 이내)

※ 근거 : 유럽가이드라인(2009)

■ 참고자료

1) 근거규정 및 관련 문헌

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정 (식약처고시) 제25조 및 제27조

- 의약품동등성시험기준(식약처 고시) 제3조의2(대조약 선정기준 등), 제20조
- 대한민국약전(식약처 고시) 제10개정
- 대한민국약전외의약품기준(식약처 고시) 제4개정

2) 지침

- 이화학적동등성시험 결과보고서 작성을 위한 길라잡이('10.9.30.)
- “첨가제가 상이한 주사제 허가 신고 관련”(의약품심사조정과, '09.6.25.)
- 「의약품 허가(신고)부서 1차 합동 회의 결과보고」 중 “주사제 제네릭 제품의 허가 및 허가후 변경시 처리방안”(09.10.13.)

SOP number: GRP-SOP-2014-26

Version : 1.1

Date : 2014.01

이화학적동등성시험 검토서 작성지침

Guidance on Physiochemical-equivalence Review Templates

2014. 01



식품의약품안전처

MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2013	GRP-SOP-2013-33	1.0	이화학적동등성 검토서 작성지침	박윤상
2	2014	GRP-SOP-2014-26	1.1	상동	박윤상

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	약효동등성과	보건연구사	박윤상	
책임감수자	약효동등성과	보건연구관	조창희	
확인자	약효동등성과	과장	서경원	

<개요>

목적

이 지침은 의약품 허가신청(신고) 시의 이화학적동등성 검토를 위하여 심사자로 하여금 검토서 작성에 적정을 기하게 하기 위함이다.

방침

본 지침은 의약품심사부 심사자를 대상으로 한다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 약효동등성과(전화: 043-719-3176, 이메일 : bbabbak2@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목차>

I. 이화학적동등성시험 검토서 양식

<붙임 1> 보완(시정)사항

<붙임 2> 이화학적동등성시험 평가서

<붙임 3> 이화학적동등성시험 검토요약

<본문>

I. 이화학적동등성시험 검토서 양식

동 검토서의 구성 및 내용은 다음과 같다.

구 성	내용 및 설명
이화학적동등성시험 검토서 (표지)	- 결재선 - 신청품목에 대한 정보 - 검토결과 - 참고사항
<붙임1> 보완(시정)사항	- 시정사항 - 보완사항
<붙임2> 이화학적동등성시험 평가서	- 기준 및 시험방법에 따른 대조약과 시험약의 시험 자료 평가
<붙임3> 이화학적동등성시험 검토요약	- 이화학적동등성시험자료의 적절성 검토 및 결과 요약

이화학적동등성시험 검토서

년 월 일

담당자	연구관	과 장

① 회 사 명	회사명을 기재하고, 개인민원인 경우 성명을 기재한다.	② 문서번호	고객지원담당관 접수번호, 접수일자를 기재하고, 타부서에서 의뢰된 경우 관련공문번호 일자를 기재한다. 협의처리일자/민원처리기한 * 보완요청일/보완접수일
③ 제 품 명	제품명을 기재한다.	④ 구분	☐ 의약품 ☐ 의약외품 ☐ 수입 ☐ 제조 ☐ 분류번호000000
⑤ 원료약품 및 그 분량	단위제형 중 원료약품 및 그 분량, 규격, 함량을 기재하고, 완제 및 주성분제조원을 기재한다.		
⑥ 성 상	신청(신고)서상의 신청 성상을 기재한다.		
⑦ 효능·효과	신청(신고)서상의 신청 효능효과를 기재한다.		
⑧ 용법·용량	신청(신고)서상의 신청 용법용량을 기재한다.		
⑨ 저장방법 및 사용기간(유효기간)	신청(신고)서상의 신청 저장방법 및 사용기간(유효기간)을 기재한다.		
⑩ 개발경위	필요시 개발경위를 요약하여 기재한다.		
⑪ 국내 사용현황	국내에 허가된 유사제품을 기재한다.		
⑫ 관련조항	적용되는 규정 및 조항을 기재한다.		
⑬ 검토결과	“적합”, “시정적합”, “보완” 중 1개를 기재하고 이에 대한 시정 또는 보완내용에 대하여 간략히 기술한다.		
<참고사항> 1) 결재 시 참조될 사항이 있는 경우 기재한다(보완사유 포함). 2) 사전검토를 거친 의약품인지와 사전검토결과 등 붙임 1. 보완사항(시정사항) 붙임 2. 이화학적동등성시험 평가서 붙임 3. 이화학적동등성시험 검토요약			

<붙임 1>

보완사항

1. 구분

회사명 - “제품명”의 의약품 제조판매품목 허가신청(신고)서(이화학적동등성시험자료)

2. 보완사항

가. 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시 현 고시번호와 고시일자
기재한다.) 에 근거하여 다음의 자료를 제출하여 주시기 바랍니다.

1) 제27조제3항제2호에 적합한 안정성시험자료 끝.

<붙임 2>

이화학적동등성시험 평가서

년 월 일

	회사명		제품명		Lot No.	Lot 크기		제조일(사용기간)		
대조약	000 제약(주)		0000 점안액		12345	-		2000.00.00.(사용기간)		
시험약	(주)000 제약		0000 점안액		54321	10,000 mL		2000.00.00.		
원료약품 및 그 분량	대조약				시험약					
	배합목적		원료명	규격	분량	배합목적		원료명	규격	분량
	주성분		00000	KP	00 mg	주성분		00000	KP	00 mg
						보존제		00000	KP	00 mg
시험기관	000 제약(주) 품질보증부			시험책임자				홍길동		
기준 및 시험방법	규격			시험항목						
	주성분	대조약	KP	성상, 확인, pH, 극한점도, 순도시험(용해상태, 염화물, 중금속, 철, hex산, 단백질), 건조감량, 미생물한도시험, 엔도톡신, 정량						
		시험약	KP	성상, 확인, pH, 극한점도, 순도시험(용해상태, 염화물, 중금속, 철, hex산, 단백질), 건조감량, 미생물한도시험, 엔도톡신, 정량						
	완제	대조약	KP	성상, 확인시험, pH, 삼투압비, 용량편차시험, 무균시험, 불용성미립자, 불용성이물, 함량시험						
		시험약	KP	성상, 확인시험, pH, 삼투압비, 용량편차시험, 무균시험, 불용성미립자, 불용성이물, 함량시험, 보존제시험						
시험결과										
시험 횟수	대조약		0로트 0회		시험약		0로트 0회			
시험항목	기준			대조약		시험약		판 정		
성상	투명한 플라스틱 용기에 무색투명한 액이 든 점안액			청색 투명한 플라스틱 용기에 무색투명한 액이 든 점안액		투명한 플라스틱 용기에 무색투명한 액이 든 점안액		적합		
확인시험								적합		
pH	pH 6.0 ~ 7.0			pH 6.5		pH 6.8		적합		
삼투압비								적합		
무균시험								적합		
불용성미립자								적합		
불용성이물								적합		
용량편차								적합		
함량시험	90.0~110.0%			102.7%		101.7%		적합		
보존제시험										
시험기간	2000.00.00.~00.			최종 판정일		2000.00.00.~00.				
검토의견	적 합									

<붙임 3>

이화학적동등성시험 검토요약

○ **관련규정** : 관련규정 또는 관련지침을 기재한다.

○ **제출자료**

1. 이화학적동등성시험보고서

의약품동등성시험기준(식약처고시) 제20조(용출시험결과보고서의 작성)에 따라 검토한다.

2. 안정성시험자료

의약품등의 안정성시험기준에 따라 검토한다.

○ **검토의견** : 개발경위부터 이화학적동등성시험자료까지 전반적 사항에 심사자의 종합적 검토의견을 기재한다. 여기에 작성되는 사항은 주로 자료의 보완이나 적합/시정적합에 직접적으로 관련된 사항을 위주로 기재하며, 의약품의 일반적 유의사항이나 허가조건과 관련된 사항을 포함한다.

해당 품목은 기 허가된 0000점안액에 보존제로 벤잘코늄염화물을 추가한 품목으로 이화학적 동등성시험결과 동등으로 판정되었지만 보존제의 추가가 유효성분의 작용에 영향을 미치지 않음을 입증할 안정성시험자료를 제출하지 않아 보완으로 자료 요청함.

○ **검토요약**

1. 개발경위

필요시 신청품목의 개발경위(개발목적, 기허가와 상이한 사항 등)에 대해 간략히 기재 한다.

2. 원료약품 및 그 분량

대조약과 시험약의 원료약품의 종류 및 그 분량을 비교하고 차이점을 기재한다.

	대조약 : 0000점안액		시험약 : 0000점안액	
배합목적	성분명	분량	성분명	분량
주성분	00000	0mg	00000	0mg
등장화제				
등장화제				
보존제			벤잘코늄염화물	
안정화제				
pH조정제				
pH조정제				
용제				

<검토의견> 보존제인 벤잘코늄염화물이 시험약에 추가되어 있으며 보존제를 제외한 대조약과 시험약

의 원료약품의 종류 및 그 분량은 동일함.

3. 주성분의 원료시험성적에 관한 자료

시험항목과 시험기준을 간단히 기재

기준 및 시험방법 심사결과 여부에 대한 진행상황을 기재

원료의약품등록에관한규정에 수재 여부를 기재

- 주성분(KP) (000 주성분명 및 규격을 기재)

성상 : 황색의 결정 또는 결정성 가루, 약간 특이한 냄새, 맛은 쓰다.

함량 : 96.0~102%

확인시험 : 정성반응, 자외부 흡수스펙트럼, 적외부 흡수스펙트럼

pH : 4.0~5.0

순도시험 : 용해상태, 중금속(20ppm이하), 비소(2ppm이하), 총유연물질(1.0%이하)

수분, 건조감량, 강열잔분, 염화물 등

저장법 : 차광 기밀용기

* 검토여부 : 기준 및 시험방법 검토여부를 확인하다.

- 원료의약품등록에관한 규정

→ 원료의약품등록에관한 규정 연번00 00000

4. 제조방법에 관한 상세자료

- 제조방법에 관한 내용(제조공정)을 기재한다

- 대조약과 시험약의 제조방법 비교

공정명칭	대조약 : 0000점안액	공정명칭	시험약 : 0000점안액
원료칭량	주성분 제조원 : 0000	원료칭량	주성분 제조원 : 0000
용액의 조제		주성분 용해 및 팽윤	
		등장화제, 완충제 용해	
		pH 조절제 용해	
		pH 조절	
		최종 조제	공정 5+주사용수
여과	공정 2의 반제품	여과	공정 6
충전	공정 3의 반제품	충전	공정 7
포장	폴리에틸렌	포장	LDPE

<검토의견> 대조약과 시험약은 동일한 제조방법으로 제조됨

5. 보존제 사용량 근거

보존제가 사용된 경우 사용량에 대한 근거를 기재한다.

- 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사 규정 [별표8] 중 벤잘코늄염화물의 안과용제 허용범위

0.002~0.1%

<검토의견> 신청품목은 0.025 mg/mL가 사용되었으며 0.0025%로 허용범위 내임

6. 국내에 기허가된 유사제품

국내에 기허가된 신청품목과 유사한 품목을 기재한다.

7. 이화학적동등성시험

기준 및 시험방법 심사결과 여부에 대한 진행상황을 기재

대조약과 시험약의 기준및시험방법에 따른 시험결과를 가지고 이화학적으로 동등여부를 평가한다. 시험항목 중 시험방법이 여러개인 경우(무균시험, 불용성미립자시험 등) 어떠한 시험을 진행했는지에 대해 기술한다.

- 기준 및 시험방법 검토여부 : 기준 및 시험방법 검토여부를 확인하다.
- 대조약 및 시험약의 이화학적동등성시험결과

시험항목	시험방법 및 기준	시험결과	
		대조약	시험약
성상	투명한 플라스틱 용기에 무색 투명한 액이 든 점안액	투명한 플라스틱 용기에 무색 투명한 액이 든 점안액	투명한 플라스틱 용기에 무색 투명한 액이 든 점안액
확인시험	00을 가한 후, 00시액을 가했을 때, 적색을 나타냄	적색을 나타냄	적색을 나타냄
	00용액을 가했을 때, 백색침전이 생김	백색침전이 생김	백색침전이 생김
pH(KP)	0.0~0.0 이내	0.0	0.0
삼투압비(KP)	이 약의 삼투압을 측정하여 생리식염수액의 삼투압과 비교했을 때, 0.0~0.0 이내임	0.0	0.0
용량편차시험(KPC)	제제 20개 내용물의 평균용량은 표시량 이상이고, 개개의 내용물의 용량은 표시량의 90% 이상	표시량은 0.0 mL 평균용량은 0.00 mL 개개용량은 0.00 mL	표시량은 0.0 mL 평균용량은 0.00 mL 개개용량은 0.00 mL
불용성미립자시험(KP)	측정장치로 측정용멤브레인필터 사용, $\geq 300\mu\text{m}$ 입자가 0개/mL	0개	0개
불용성이물시험(KP)	광도 3000~5000 렉스에서 육안 관찰, 육안으로 관찰할 때 맑으며 쉽게 검출되는 불용성이물이 없음	불용성이물이 없음	불용성이물이 없음
무균시험(KP)	멤브레인필터법 사용, 액상티올글리콜산 배지와 대두카제인소화 배지 사용	10개의 검체를 확인했을 때, 음성으로 나옴	10개의 검체를 확인했을 때, 음성으로 나옴
함량시험	90~110% 이내	00.0%	00.0%

<검토의견> 기준 및 시험방법에 따른 시험약(회사명, 제품명)과 대조약(회사명, 제품명)의 시험자료를 검토한 결과 이화학적으로 동등함

8. 안정성시험자료 :

- 시험종류, 시험조건, 용기형태, 재질, 제조번호 및 제조규모, 측정시기, 결과를 아래 예시된 표와 같이 기재한다. 필요시 제조장소, 제조년월일, 시험항목 등을 기재한다.
- 용기형태 및 재질은 보통 의약품이 직접 닿는 직접용기에 대하여 기재하고, 이차용기에 대해서는 개별시험자료에 기재한다.
- 용기형태는 보통 블리스터포장, 앰플, 바이알, 프리필드시린지, 병 등을 기재하고 이 용기의 재질은 블리스터의 경우 사용된 필름재질, 여러 개인 경우 다 기재하고, 병 등은 본체와 뚜껑으로 구분하여 기재하고, 바이알의 경우도 본체, 고무, 캡 등으로 구분하여 기재한다.

< 안정성시험결과표>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	batch	batch size	측정시기 (월)	결과
가속시험	40℃/75% RH	바이알 (유리병 고무마개)	001 002 003	100,000 바이알	0, 3, 6	기준 내 적합 가속조건하에서 6개월간 안정

<검토의견> 보존제는 대조약 허가사항과 다르나, 안정성자료를 검토한 결과 유효성분의 작용에 영향을 미치지 않음을 입증함

9. 특이사항

- 보완사유 등 특이사항을 기재한다.

SOP number: GRP-SOP-2014-27

Version : 1.6

Date : 2014.01.

의약품 허가사항 작성지침

Guidance for Industry and Agency : Labeling for Drug Products -
Content and Format

2014. 01

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2007	GRP-SOP-2007-19	1.1	의약품 허가사항 기재에 대한 지침(안)	임화경
2	2008	GRP-SOP-2007-19	1.2	의약품 허가사항 작성지침(안)	임화경
3	2010	GRP-SOP-2010-18	1.3	의약품 허가사항 작성지침	이광문
4	2011	GRP-SOP-2011-18	1.4	상동	우선욱
5	2013	GRP-SOP-2013-18	1.5	상동	엄정윤
6	2014	GRP-SOP-2014-27	1.6	상동	박혜진

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	의약품심사조정과	보건연구사	박혜진	
책임감수자	의약품심사조정과	보건연구관	김호정	
확인자	의약품심사조정과	과장	김혜수	

<개요>

목적

- 이 지침의 목적은 민원인이 의약품의 허가사항 기재에 대한 알맞은 형식과 내용 기준으로 허가사항을 작성할 수 있도록 도와주기 위함이다.
- 심사자는 신청된 허가사항에 따라 허가심사자료를 심사하고, 허가사항을 시정하는데 이에 대한 허가사항 기재 방법을 지원하기 위한 것이다.

방침

- 본 지침은 의약품의 허가신청 시 허가사항을 작성하는 민원인 및 심사자를 대상으로 한다.
- 본 지침은 전문의약품의 허가사항 작성에 대한 형식과 내용 기준에 대한 고려사항을 기술한 것이며, 일반의약품 및 의약외품은 해당되지 않는다.
- 본 지침의 내용 중 해당사항이 없을 경우, 기재하지 않을 수 있다.
- 신약 및 자료제출의약품의 품목허가 신청 시 또는 이들의 허가(신고)후 변경 신청 시에 적용하며, 의약품의 재심사, 재평가 시에도 동일하게 적용할 수 있다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

동 지침 사용시 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 의약품심사조정과(전화: 043-719-2908 이메일: skyjin80@korea.kr)에 게로 연락바랍니다.

<목 차>

I. 서론

1. 들어가기
2. 법규 및 관련 가이드라인
3. 허가사항 작성이 필요한 경우
4. 적용범위
5. 작성의 일반원칙

II. 표준 허가사항의 작성

1. 작성 서식(양식) 안내
2. 일반사항
3. 허가항목 및 배열순서

III. 효능 · 효과

IV. 용법 · 용량

1. 일반적 고려사항
2. 특정 환자군에 대한 추가 정보
3. 투여방법

V. 사용상의 주의사항

1. 경고
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
4. 이상반응
5. 일반적 주의
6. 상호작용
7. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여
8. 신생아, 유아, 소아에 대한 투여
9. 고령자에 대한 투여

10. 임상검사치에의 영향
11. 과량투여시의 처치
12. 적용상의 주의
13. 보관 및 취급상의 주의사항

VI. 부록

<부록 1> 허가사항 작성 서식

<부록 2> 첨가제의 사용상의 주의사항

<부록 3> '임부에 대한 투여' 항목을 기술하는 예

<부록 4> '수유부에 대한 투여' 항목을 기술하는 예

<본문>

I. 서론

1. 들어가기

본 지침은 현재 품목허가 시 작성되는 의약품제조판매(수입)품목허가신청서 및 허가증의 허가사항, 의약품의 첨부문서(제품설명서)에 대한 내용 및 형식을 작성하는데 도움을 줄 것이다. 또한 의약품의 직접 및 외부 용기나 포장, 첨부문서(제품설명서)를 작성하는데 동 허가사항에 의거하여 작성하여야 할 것이다.

허가사항은 안전하고 효과적인 의약품의 사용정보를 의사, 약사 등 의료 종사자에게 제공하는 토대가 된다. 현재 첨부문서(제품설명서)는 소비자(환자)용, 의료전문가용으로 구분되어 있지 않아 그 내용이 사용대상을 모두 만족하는데 어려움이 있을 수 있다.

현재 의료전문가와 소비자에 대한 정보를 구분하여 제공하는 것에 대한 식품의약품안전처 내 연구가 완료되었으며 그 개선방안을 강구하고 있다. 이에 따라 앞으로 개선될 사항을 반영하여 그 내용을 구성하고자 하였으며 그 계획은 다음과 같다.

- 의료전문가와 소비자에 대한 정보를 구분하여 작성하도록 할 것이다.
- 향후 개정시까지의 허가사항 기재사항에 대한 정보로 의료전문가용을 기본으로 한다.

이에 따라 동 지침은 의료전문가 정보에 대한 사항을 위주로 제시하였으며 조만간 소비자 정보에 대한 형식 및 내용에 대한 별도의 지침을 제공할 계획이다.

또한 동 지침이 향후 의약품의 첨부문서(제품설명서), 약물의 모든 선전과 광고에 대비한 기준으로서의 역할을 수행할 수 있을 거라 기대한다.

2. 법규 및 관련 가이드라인

이 지침은 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처고시)에 근거하여 작성된 것이다. 따라서 이 지침은 이들 규정외 기타 적용 가능한 규정의 관련 조항과 함께 참고하여야 한다. 관련 법규 및 가이드라인은 다음과 같다.

- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처고시)
- 「의약품 표시기재 지침」(식약처고시)

동 지침과 관련한 내부 지침공문은 다음과 같다.

- 「의약품등 연령검토기준」(허가심사조정과-4643호, 2012.11.28)

3. 허가사항 작성이 필요한 경우

동 지침은 다음의 사항을 신청하고자 하는 경우 사용될 것이다.

- 신약, 자료제출의약품의 품목허가신청
- 신약, 자료제출의약품의 품목허가사항 변경허가 신청
- 제네릭의약품의 품목허가/신고 신청
- 재평가
- 재심사
- 허가사항 변경지시 (의약품관리총괄과)
- 허가사항 통일조정 (의약품정책과)

허가사항 변경허가 신청시 고려사항

- 새롭게 얻어진 정보의 결과로서 안전성과 관련된 (특히, 경고, 일반적 주의, 이상 반응 및 작용기전과 관련된 경우) 추가정보나 어떤 변경사항을 반영하기 위하여 허가사항을 변경하는 것은 필요할 때마다 민원인이 변경신청하여야 한다.
- 또한 중요한 새로운 적응증을 뒷받침하는 실제적인 정보가 얻어지거나 또는 추가적으로 유용한 정보의 결과로서 적응증에 어떠한 변경이나 삭제가 필요한 경우와 사용조건이 필요한 경우에는 허가사항을 변경신청하여야 한다.
- 민원인은 주기적으로 허가사항 정보를 체계적으로 평가하여 실질적인 증거가 없는 효능·효과나 낡은 정보를 파악하고 적절하게 변경하여야 한다. 허가사항의 모든 명시적 또는 암시적 주장은 실질적인 증거에 의해 뒷받침되어야 한다. 증거에 의해 뒷받침되지 않는 적응증이 '효능·효과'에 현재 기재되어 있다면, 민원인은 그런 부분을 삭제하는 방향으로 허가사항을 개정하여야 한다.
- 어떤 경우에는 민원인이 허가사항을 변경신청하기 전에 의료전문가나 소비자에게 특별한 위험성에 대해 알려주거나 특별 경고문을 발행하는 것이 필요할 수 있다. 이 경우 식품의약품안전처는 의약품의 허가사항 변경지시(통일조정안 포함) 또는 안전성 속보 배포 등의 행정적으로 조치할 것이다.

4. 적용범위

‘허가사항’은 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처고시) 제9조 ~ 제23조에서 정한 품목허가 및 신고항목으로 정의하며 그 내용은 다음과 같다.

제9조(품목허가·신고 항목) ① 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제12조, 제13조 또는 제59조에 따른 의약품 제조판매품목허가증·신고증, 수입 품목허가증(신고증)에 기재하여 허가 또는 신고의 대상으로 검토·관리하는 항목은 다음 각 호와 같다.

1. 제품명
2. 분류번호 및 분류(전문 또는 일반의약품)
3. 원료약품 및 그 분량
4. 성상
5. 제조방법(주성분의 제조소와 모든 제조공정의 소재지를 기재한다)
6. 효능·효과
7. 용법·용량
8. 사용상의 주의사항
9. 포장단위
10. 저장방법 및 사용(유효)기간
11. 기준 및 시험방법
12. 제조업자 중 제조판매품목허가증·신고증을 보유한 자, 위탁제조판매업자 및 위탁제조판매업자로부터 수탁을 받아 제조하는 제조업자, 수입자(제조원을 포함한다)
13. 허가조건

제10조(제품명) ① 제품명은 이미 품목허가·신고된 다른 의약품의 명칭과 동일하지 아니하여야 한다. 다만, 수입품목의 경우 서로 다른 수입자가 제조원이 같은 동일 품목을 수입하는 경우에는 수입자명을 병기하여 구분하여야 한다.

② 제품명은 다음 각 호에 따라 기재하는 것을 원칙으로 한다.

1. 상표명을 기재하는 경우에는 법 제31조제2항에 따라 의약품 제조업자 중 그 제조(다른 제조업자에게 제조를 위탁하는 경우를 포함한다)한 의약품을 판매하기 위하여 제조판매품목허가를 받거나 제조판매품목신고한 자, 법 제31조제3항에 따라 위탁제조판매업신고를 한 자 및 법 제42조제1항에 따른 의약품의 수입자의 명칭(고유의 약칭 또는 상징적 표현 등을 포함하며, 이하 “업소명”이라 한다. 이하 같다), 상표명, 제형의 순서로 기재한다. 다만, 업소명은 생략할 수 있으며, 단일제는 주성분명을, 식약처장이 고시한 품목의 경우는 고시에 등재된 명칭을, 한약서에 등재된 처방을 제제화하는 경우는 등재된 처방명을 각각 괄호

로 병기하여야 한다.

2. 상표명을 기재하지 아니하는 경우에는 “업소명·주성분명(단일제에 한하며 원료의약품은 그 성분명을 말한다) 또는 처방명(한약서에 등재된 처방에 한함)·제형(원료의약품은 생략한다)”의 순서로 기재한다.

③ 이미 품목허가·신고된 제품의 상표명에 문자 단어 또는 숫자 등을 덧붙이거나 교체한 상표명(예 : △△-에이 디 에프 에스 등, 복합○○○ 등)은 이미 품목허가·신고된 그 제품과 유사한 효능·효과에 해당하는 품목의 경우에 기재할 수 있다.

④ 제형은 「대한민국약전」 제제총칙에서 정한 제형으로 표기하는 것을 원칙으로 한다. 다만, 젤리 등과 같이 새롭게 인정되는 제형 또는 장용과립·서방정·발포정·삼중정·연질캡슐·분말주사·수성현탁주사·질캡슐 등과 같이 제제학적으로 구분관리할 필요가 있는 경우에는 이를 기재할 수 있다.

⑤ 단일제로서 필요에 따라 주성분의 분량(질량·용량·역가 등)을 기재하고자 하는 경우에는 제형 다음에 그 단위와 동시 기재하고(예 : ○○아목시실린캡슐 250mg, 500mg), 조합제품의 경우에는 사용시간(아침용·저녁용), 맛(향)등을 기재하되 필요한 경우 처방별로 기재할 수 있다.

⑥ (중략)

⑦ 수출명은 해당 품목의 제품표준서(「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 별표 2의 의약품제조 및 품질관리기준 4.1 제품표준서 또는 이에 상당하는 기준서)에 기재한 경우 이 규정에 따른 수출명으로 허가·신고된 명칭으로 본다.

⑧ 제품명 변경의 경우 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제11조제2항에 따른 의약품등의 제품명칭으로 적합한 경우 변경허가 또는 신고수리 할 수 있다.

제11조(분류번호 및 분류) ① 분류번호는 「의약품등분류번호에관한규정」(식약처예규)으로 정한 바에 따른다.

② 일반의약품 또는 전문의약품의 해당 여부는 「의약품분류기준에관한규정」(식약처고시)으로 정한 바에 따른다. 다만, 원료의약품은 분류대상에서 제외한다.

제12조(원료약품 및 그 분량) ① 제제의 경우 그 주성분의 생체이용률 등 유효성을 극대화하고 안전성과 안정성이 보장되는 제형을 선택하고 이를 제조하기 위해 필요한 원료약품 및 그 분량은 제제학적으로 합리적이고 타당하여야 하며, 효능·효과, 용법·용량 등에 적합하여야 하며, 제제의 특성을 고려하여 제2항으로 정한 기재요령에 따라 각 성분마다 배합목적(원료의약품은 생략 가능), 성분명, 규격, 분량(질량·용량·역가·소요량 등)을 기재하여야 한다. 다만, 추출·분획물의 사용 시에는 추출·분획물의 명칭(규격)으로 기재할 수 있다. 또한, 유효성분의 함량은 약리학적 자료 및 임상시험성적 등으로 보아 합리적이고 타당하여야 하며, 복합제의 경우에는 각 성분의 배합의의가 인정되어야 한다.

② 품목 또는 제제별로 유효성분과 부형제 등 성분의 배합목적을 명시하여 주성분부터 첨가제(일반적으로 실제 제조시의 투입량 또는 투입순서 등에 따른다)의 순서로 별표 8의2의 기준단위 및 다음 각 호의 어느 하나에 따라 기재하여야 한다.

1. ~ 7. <삭제 2013.8.30>

8. 방사성의약품의 경우, 방사능량의 단위는 “MBq”로 하되, 필요시 mCi를 괄호로 병기할 수 있다.

9. 의약품(원료)을 소분하는 경우에는 “1그램 중” 또는 “1밀리리터 중”의 함량으로 한다.

10. 원료의약품은 특별한 경우를 제외하고는 100킬로그램을 제조하는데 필요한 원료물질의 분량으로 한다.

③ 각 원료약품의 성분명과 규격은 다음 각 호에 적합하여야 한다.

1. 성분명은 제2호 각 해당 규격근거에 기재된 명칭을, 별첨규격의 경우 일반명 또는 그 성분의 본질을 대표하는 명칭을 각각 주성분과 수화물을 구분하여 한글로 기재한다.

2. 규격은 다음 각 목의 어느 하나와 같이 표기한다.

가. 「대한민국약전」 수재 성분 : “약전” 또는 “KP”

나. 공정서에 수재된 성분 : 해당 공정서의 명칭(또는 약칭)

다. <삭제>

라. 「대한민국약전외한약(생약)규격집」(식약처 고시)에 수재된 성분 : “생규”

마. 「대한민국약전외의약품기준」 수재 성분 : “KPC”

바. 가목부터 마목에 해당하지 아니하는 것으로서 신청업소에서 직접 작성한 성분규격 : “별첨규격” 또는 “별규”

사. 가목부터 바목까지의 규정에도 불구하고, 주로 원형대로 건조 절단 또는 정제되고 품질이 미리 검증되지 아니한 생약은 “원생약”으로, 식품첨가물 규격을 사용할 수 있는 첨가제(착향제 등)는 “식첨”으로, 외용제제의 첨가제로서 「화장품 원료지정에 관한 기준」(식약처 고시) 별표 1의 화장품원료기준, 일본의약품부외품원료규격, 일본의약품첨가물규격, CTFA(Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association) 규격집 등에 등재되어 있는 성분으로 그 규격이 정하여 있는 성분은 “해당규격”으로, 원료의약품의 제조를 위한 공업규격 성분은 “해당 공업규격(KS, JIS 등)”으로 각각 기재할 수 있다.

아. 「의약품등의 타르색소 지정과 기준및시험방법」(식품의약품안전처고시)에 수재된 성분 : “KPTaCS”

④ 주성분 및 그 분량(질량·용량·역가·소요량 등)은 독성에 관한 자료, 약리작용에 관한 자료, 임상시험성적에 관한 자료 또는 사용경험에 관한 자료 등(제53조제1항에 따른 품목허가·신고사항의 재설정, 국내·외의 사용현황, 기타 관계 문헌 등)으로 보아 안전하고 유효하여야 하며, 다음 각 호의 어느 하나에 적합하여야 한다. 또한, 생약·한약제제의 처방근거

로 인정하는 한약서와 그 주성분 및 함량의 기재요령, 기타 이들 한약서에 기재된 도량형 등의 환산기준은 별표 2의 생약·한약제제의 제출자료 중 유의사항 2. 한약제제의 주성분 및 함량검토기준에 따른다.

1. 추출한 생약을 주성분으로 하는 경우 원료생약의 명칭과 분량(소요량)외에 추출액의 종류(다만, 정제수인 경우 생략 가능하다)와 수득율을 병기(예 : 인삼 50%에탄올엑스 : 10→1)하고, 원료생약을 분말화하여 제조하는 경우에도 원료생약과의 양적관계를 명확히 기재한다.(예 : 감초가루 : 100→65)
2. 한약서의 비건조생약을 건조생약으로 대체하고자 하는 때에는 3분의 1에서 4분의1로 환산하여 기재할 수 있다.

⑤ 첨가제 및 그 분량은 다음 각 호에 적합하여야 한다.

1. 원칙적으로 모든 첨가제의 분량을 기재하여야 한다. 다만, 제제학적으로 타당성이 인정(예 : 하절기동절기에 따른 투입량 변동 등)되는 경우와 크림제, 연고제, 로션제에 있어 「대한민국약전」 및 공정서 등에 적합한 첨가제를 사용하는 경우에는 주요 부형제 등에 대하여 일정범위로 기재할 수 있으며, 다음 각 목과 같이 미량투입하는 첨가제는 “적량”으로, 식약처장이 인정하는 타르색소(황색4호 제외)를 사용하는 경우에는 “식약처인정타르색소 : 적량”으로 기재할 수 있다.

가. 코팅제, 환의제, 장용피제, 활택제, 광택제

나. 감미제, 착색제, 착향제

다. 현탁화제, 유화제, 용해보조제

라. 안정제, 등장제, pH조절제, 점도조절제

마. 용제, 기재(캡슐제 포함)

2. 유효성분 이외의 첨가제는 「대한민국약전」 및 공정서 등에 수재된 첨가제, 별표 7의 제형별 의약품 첨가제 또는 그 외의 첨가제로서 국내·외의 공인할 수 있는 사용에 등으로 배합목적이 제제학적으로 타당하고, 직접적인 약리효과가 인정되지 아니하며 제제의 유효성을 저해하거나 품질관리상 지장을 주어서는 아니된다. 다만, 주성분으로 사용되거나 약리작용이 있는 것으로 확인된 성분을 첨가제로 배합하는 경우에는 제제학적 타당성과 사용례 등을 고려하여 그 함량을 설정하되, 1일 사용량이 동일 투여경로의 1일 최저 사용량의 1/5을 초과하지 아니하여야 하며, 만일 초과하는 경우에는 국내·외에서 사용된 근거와 배합근거가 제제학적으로 타당하다고 판단되는 경우에 한하여 이를 인정할 수 있다.

3. 보존제의 종류 및 함량은 별표 8의 의약품용 보존제 및 그 사용범위에 적합하여야 한다.

4. 의료보험용·수출용·군납용 등과 같이 성상을 구분하여 제조할 필요가 있는 경우에는 해당 첨가제에 대하여 “의료보험용” “수출용” “군납용” 등을 추가 기재할 수 있다.

제13조(성상) ① 성상은 그 품목의 외형적 특성과 형상을 「대한민국약전」 및 다음 각 호의 기재방식에 따라 색, 형상 및 제형에 대하여 순서대로 기재(예: 흰색의 원형 당의정)한다.

가. 제형은 「대한민국약전」 제제총칙에서 정한 제형을 표기하는 것을 원칙으로 한다. 다만, 「대한민국약전」에 수재되지 아니한 제형(예 : 젤리 등)이나 제제학적 또는 구분관리의 필요성이 인정되는 경우(예 : 장용과립, 서방정, 발포정, 이중정, 삼중정, 질캡슐, 당의정, 필름코팅정, 연질캡슐, 경질캡슐, 쓸 때 녹여 쓰는 주사제 등)에는 이를 기재한다.

나. 캡슐제는 내용약품의 성상을 기재한다(예: 노란색의 액이 든 무색투명한 연질캡슐, 흰색의 가루가 든 상부청색, 하부노란색의 경질캡슐, 갈색의 반고형물이 든 녹색의 연질캡슐, 갈색의 가루가 든 상부청색, 하부흰색의 경질캡슐).

다. 주사제, 점안제, 액제(내복용), 정량분무용 제제 등은 용기의 형상(바이알, 앰플, 플라스틱 용기, 프리필드실린지 등)을 기재한다(예 : 무색투명한 액이 무색투명한 바이알에 든 주사제, 무색투명한 액이 무색투명한 플라스틱용기에 든 점안제, 일정량씩 분무되는 용기에 든 노란색 현탁액제 등).

라. 환의를 입힌 환제는 내용물의 성상도 기재한다.(예 : 금박으로 환의한 갈색의 환제)

② 성상을 구분하여 제조하는 품목의 경우에는 해당 “의료보험용” “수출용” 또는 “군납용” 등에 대한 성상을 병기하여야 한다.

③ (중략)

제14조(제조방법) ① 제조방법은 그 품목의 특성에 따라 현대과학기술 수준에서 물리화학적, 생물학적, 생명공학적인, 약제학적으로 합리적이고 타당하여야 한다.

② 제제의 경우에는 식약처장이 정한 기재요령에 따라 자세히 기재하여야 하고 제1호부터 제4호까지의 규정에 적합하여야 하며, 제5호에 따라 근거자료를 제출하여야 한다.

1. 제조과정 중 유기용매를 사용하는 경우

가. 제제학적으로 타당하여야 한다.

나. 직접적인 약리효과가 인정되지 아니하고 그 사용량에서 안전하여야 한다.

다. 제제의 안전성을 저하시키거나 품질관리상 지장을 주어서는 아니된다.

라. 사용목적과 용매의 명칭, 규격, 단위제형당 사용량 등을 기재하여야 한다.

2. (중략)

3. 「약국 및 의약품 등의 제조업·수입자와 판매업의 시설기준령」(대통령령)제4조에 따라 다른 의약품등의 제조업자등의 시설 및 기구를 이용하여 전부 또는 일부공정을 위탁하여 제조 또는 시험하는 경우에는 단위공정별 수탁자명, 소재지 등을 명확하게 기재하여야 한다.

4. 최종제품이 동물유래성분을 함유하거나 제조과정중 동물유래성분을 사용하는 경우에는 기원동물 및 사용부위를 기재하여야 하며, 반추동물유래성분의 경우는 전염성해면상뇌증 (TSE)감염을 방지하기 위한 원료선택(반추동물의 원산국, 반추동물의 연령등) 또는 처리 방법 등을 다음 각 호의 어느 하나와 같이 추가로 기재하여야 한다.

가. [기원동물의 명칭]의 [사용부위]에서 유래된 [동물유래성분]을 함유 또는 사용한다.

나. 전염성해면상뇌증 감염을 방지하기 위하여 [반추동물의 원산국]산 [반추동물의 연령]의 건강한 [반추동물의 명칭]에서 [사용부위]를 채취하여 [처리공정] 처리한 [동물유래성분 명]을 사용한다.)

5. 제제의 특성상 필요한 경우에는 제제설계 항을 설정하여 제형선택 이유, 원료약품 및 그 분량의 설정이유 등에 관한 자료를 제출한다.

가. 특수한 제제가공법을 설정한 경우에는 제형의 선택, 의약품 첨가제의 선택 및 혼합비의 결정 등 원료약품 및 그 분량 설정근거에 대한 자료를 제출하고, 필요에 따라 생물 약제학적 평가결과자료 및 제제 설계의 타당성에 대한 자료도 제출한다.

나. 용출조절제제 등과 같이 특별한 제제기능을 갖는 경우에는 제제설계과정의 제제평가 결과 등을 포함하여 서방성제제의 설계 및 평가에 관한 검토결과를 제출한다.

③ 원료의약품으로서 합성공정이 있는 경우에는 화학반응식, 제조공정도, 제조방법을 제1호부터 제3호까지에 따라 작성하여 기재한다. 허가대상 품목의 경우 제4호에서 정하는 바에 따라 근거자료를 첨부하여야 한다. 다만, 생약을 취급하는 경우에는 제2항제2호를 준용한다.

1. 화학반응식은 출발물질부터 최종 원료의약품까지 각 반응단계에 따라 출발물질, 중간생성물질, 최종 원료의약품의 구조식, 화학명 및 분자량을 기재한다. 사용되는 촉매와 용매, 반응조건도 함께 기재한다.

2. 제조공정도는 제조방법에 기재된 모든 화학물질과 반응조건이 포함되도록 흐름도를 작성하고 수득률을 기재한다.

3. 제조방법은 각 공정단계별로 사용되는 모든 화학물질 및 사용량과 반응조건(시간, 온도, pH 등)을 순서대로 작성하고, 각 공정단계별 수득률과 총 수득률을 기재한다.

4. 원료의약품으로서 합성공정이 있는 경우에는 다음의 자료를 함께 제출한다.

가. 과학논문인용색인(SCI)에 등재된 전문학회지 게재자료 등 화학반응식에 관한 자료로써 출발물질부터 최종 원료의약품까지 각 반응단계에 따라 구조식, 화학명 및 분자량 그리고 사용되는 촉매, 반응조건에 대한 자료

나. 3로트 이상의 제조기록서 및 제조일지

다. 최종제품에 대한 구조결정자료 및 각 로트당 3회 이상의 실측치가 포함된 시험성적서라. 합성에 사용된 원료약품의 규격에 관한 근거자료

- ④ 완제의약품을 소분하는 경우에는 제1항 및 제2항을 준용하며, 원료의약품을 소분하는 경우에는 ‘포장단위별로 칭량하여 일정 분량씩 포장한다’로 기재한다.
- ⑤ 제조공정에 따라 각 원료약품의 투입순서를 명시할 필요가 있는 경우에는 이를 명시하여야 하며, 최종제품의 규격이 동일한 범위내에서 2가지 이상의 방법으로 제조하고자 하는 경우에는 <제1법>, <제2법> 등으로 병기할 수 있다.
- ⑥ 수입품목의 경우에는 제1항부터 제5항까지를 준용하여 기재하여야 한다.
- ⑦ 필요에 따라 최종제품을 방사선조사하여 멸균하는 경우에는 그 조건(방사선량, 시간 등)을 명기하되, 방사선을 조사한 제품과 조사하지 아니한 제품에 대한 분해산물 생성유무비교 등 안정성시험자료(3개 로트)를 첨부하여야 한다.

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

1. 유효성이 명확하게 실증될 수 있는 질환명 또는 증상명 등을 의학학적으로 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 신고대상의약품의 효능·효과는 이미 허가 또는 신고된 사항에 따르고, 「의약품등 표준제조기준」에 적합한 품목의 경우에는 표준제조기준에 따르며, 그 이외의 경우에는 식약처장이 따로 정한 바에 따른다.
4. (중략)
6. 방사성의약품 조제용의약품(일명:Cold Vial)은 표지품목의 효능·효과를 함께 기재하여야 한다.
7. (중략)
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.

제16조(용법·용량) 용법·용량 표시는 다음 각 호에 적합하여야 한다.

1. 해당 제품의 약리학·제제학적 자료, 임상시험성적에 관한 자료 등 명확한 근거를 바탕으로 합리적이고 타당하여야 하며, 원료약품 및 그 분량, 효능·효과 등에 맞추어 적합하게 기재하여야 한다. 또한, 사용량, 사용시간(식전, 식후, 식간 등 복용시기를 구분할 필요가 있는 것은 이를 밝혀야 한다)과 사용횟수 등을 구체적으로 기재하여야 한다.
2. 특정 성별 또는 연령층에 한정하여 사용되는 경우에는 효능·효과를 고려하여 부적합한

용법·용량을 기재하여서는 아니되며, 특히 유아 또는 소아에게 사용할 수 있는 의약품은 복용에 편리하도록 연령 등의 구분에 따른 용량을 명확하게 기재하는 것을 원칙으로 하고 특별한 경우를 제외하고는 성인 용량에 대한 적의 감량 등의 표현을 하여서는 아니된다.

3. 소아용 등 분할복용하는 경우에는 제제학적으로 이에 적합한 제제 또는 제품이어야 한다.

4. 제3조제1항에 따른 신고대상의약품의 용법·용량은 기허가·신고 사항에 따르고, 「의약품등 표준제조기준」에 적합한 품목의 경우에는 표준제조기준에 따르며, 그 이외의 경우에는 식약처장이 따로 정한 바에 따른다.

5. 생약을 주로 원형대로 건조·절단 또는 정제한 의약품 또는 단미엑스제제 또는 원료의약품으로서 단독으로 사용되는 사례가 거의 없거나 개별 용법·용량을 부여하기 곤란한 경우에는 “처방 또는 제조시 적의 사용”으로 기재할 수 있다.

6. (중략)

7. 동위원소가 포함된 방사성의약품은 반감기에 따른 방사선량을 구할 수 있는 계산식 및 효능·효과별 적정 방사선조사량을 기재하여야 한다.

8. (중략)

9. 오용될 여지가 없는 명확한 표현으로 기재하여야 하며, 남용을 초래할 위험성이 있거나 특성을 강조하는 표현을 하여서는 아니된다.

제17조(사용상의 주의사항) ① 사용상의 주의사항은 그 의약품이 안전하고 합리적으로 사용할 수 있도록 필요한 최선의 안전성 관련사항(첨가제와 관련된 사항을 포함한다)을 모두 기재하여야 한다. 이 경우 의학용어사전, 한의학용어사전, 한약서 해설서, 식약처장이 정한 기준 등을 참고하여 이해하기 쉽도록 현대용어로 작성하여야 한다.

② 「의약품분류기준에관한규정」(식약처 고시)에 따른 전문의약품에 해당하는 품목의 경우 제1항에 따른 사용상의 주의사항은 다음 각 호에 따른 순서와 요령으로 기재하여야 한다.

1. 경고 : 치명적이거나 극히 중대하고 비가역적인 이상반응이 나타날 경우 또는 이상반응이 나타난 결과 극히 중대한 사고에 관련될 가능성이 있으므로 특히 주의를 환기할 필요가 있을 경우를 기재한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 : 환자의 원질환, 증상, 합병증, 기왕증, 가족력, 체질 등으로 볼 때 투여하여서는 아니되는 환자를 기재하여야 하며, “다음 환자에는 장기(과량) 투여하지 말 것” 또는 “다음 부위에는 투여하지 말 것” 등으로도 기재할 수 있다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 : 환자의 원질환, 증상, 합병증, 기왕증, 가족력, 체질 등으로 볼 때 다음 각 목에 기술한 이상반응에 따른 위험성이 높아 투여여부의 판단, 용법·용량 등의 결정에 특히 주의할 필요가 있을 경우 또는 임상검사의 실시나 환자에 대한 세밀한 관찰이 필요한 경우를 기재한다.

가. 이상반응이 빨리 나타나는 경우

나. 이상반응 발현율이 높은 경우

다. 중대한 이상반응이 나타나는 경우

라. 비가역성의 이상반응이 나타나는 경우

마. 축적작용에 의해 이상반응이 나타나는 경우

바. 내성이 변화하는 경우

사. 기 타

4. 이상반응 : 의약품의 사용결과 발생할 수 있는 이상반응으로서 통상 아래와 같이 분류하여 기재하되 중독 또는 비가역적인 이상반응 또는 감량, 휴약등의 조치를 수반하는 것은 될 수 있는 한 먼저 기재하며, 발현빈도에 따라 드물게(0.1%미만), 때때로(0.1~5%미만) 또는 이러한 용어가 없는 것(5%이상이거나 빈도가 불명확한 경우)으로 구분 표현한다.

가. 발현부위별 : 정신신경계, 감각기계, 소화기계, 순환기계, 호흡기계, 혈액계, 비뇨기계, 내분비계, 자율신경계, 중추신경계, 피부, 점막, 눈, 귀, 위장, 간장, 신장, 생식기, 투여부위 등

나. 약리작용별 : 남성호르몬양작용, 여성호르몬양작용, 항콜린작용 등

다. 투여방법별 : 간헐투여, 장기투여, 대량투여

라. 발현기전별 : 약물 알레르기, 균교대현상 등

5. 일반적 주의 : 중대한 이상반응이나 사고를 방지하기 위하여 유효성과 관련하여 용법·용량, 투여기간, 투여할 환자의 선택, 검사의 실시여부 등의 판단에 극히 중요한 내용으로서 원칙적으로 그 제제의 약효군에 공통적으로 중요한 기본적 주의사항을 기재하며 필요한 경우 이상반응 등의 발생시 처리방법 등도 기재한다.

6. 상호작용 : 다른 의약품과의 병용시 당해 의약품이나 병용약의 작용을 증강 또는 감약시키거나 이상반응의 증강이 일어날 경우 또는 새로운 이상반응이 발생하거나 원질환의 악화 등이 일어날 경우로서 임상적으로 의의가 있는 사항을 기재한다.

7. 임부, 수유부, 가임여성, 신생아, 유아, 소아, 고령자에 대한 투여 : 제형, 효능·효과, 용법·용량 등으로 볼 때 다른 환자에 비하여 특히 주의할 필요가 있다고 판단되는 사항을 기재한다.

8. 임상검사치에의 영향 : 의약품 사용결과 명백히 기질적 또는 기능적 장애와 관련없이 임상검사치가 외관상 변동하는 경우에 기재한다.

9. 과량투여시의 처치 : 과량투여시의 처치에 대한 사항이 설정되어 있는 경우 이를 기재한다.

10. 적용상의 주의 : 투여경로, 제형, 주사속도, 투여부위, 조제방법 등 투여에 필요한 주의를 기재한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항 : 의약품의 변질·변패를 방지할 수 있는 보관장소 및 보관방법을 기재하여야 하며, 다음 각 목의 사항을 기재한다.

가. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의를 기재한다.

나. 온도, 햇빛, 습도 등에 관한 주의가 있으면 기재한다.

다. 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하도록 기재한다.

라. 휴대용기가 달려 있는 경우에는 그 용기 이외의 용기에 바꾸어 넣지 않도록 주의를 기재한다.

마. 기타 필요한 사항이 있으면 기재한다.

12. 기타 : 평가가 완료되지 않거나 의심스러운 정보사항 또는 학회의 문헌보고 등을 기재한다.

③ 「의약품분류기준에관한규정」(식약처 고시)에 따른 일반의약품에 해당하는 품목의 경우 제 1항에 따른 사용상의 주의사항은 다음 각 호에 따른 순서와 요령으로 기재하여야 한다.

1. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용(사용)하지 말 것 : 당해 의약품의 적응증에 해당하더라도 질환의 종류나 증상, 합병증, 개인병력, 가족병력, 체질적 이유, 임신가능성, 수유 여부, 성별 또는 기타 요인으로 당해 의약품을 사용해서는 안되는 환자 또는 당해 의약품의 적응증에 해당되지는 않지만 적응증의 질환이나 증상과 매우 유사하여 의약품을 잘못 사용할 가능성이 매우 높은 환자를 기재하여야 하며, “이 약은 다음의 신체 부위에는 사용하지 말 것” 등으로도 기재할 수 있다.

2. 이 약을 복용(사용)하는 동안 다음의 약을 복용(사용)하지 말 것 : 동일한 종류나 효과를 가진 다른 의약품이나 상호작용을 일으키기 쉬운 다른 의약품과 함께 사용해서는 안된다는 문구를 기재한다.

3. 이 약을 복용(사용)하는 동안 다음의 행위를 하지 말 것 : 당해의약품을 복용(사용)하는 동안 해서는 안되는 행위를 다음 각 목과 같이 기재한다.

가. 모유를 통하여 약이 분비되는 등 수유받는 아기에게 위험이 발생하는 경우는 약을 복용(사용)하는 동안 수유하거나 수유하는 동안 약을 복용(사용)해서는 안된다는 경고를 기재한다.

나. 특정 직업이나 활동에 종사하는 동안 의약품 복용(사용)결과 발생한 이상반응에 의해 심각한 사고가 일어날 수 있는 경우는 당해 이상반응을 기술하고 그러한 직업이나 활동에 참가하지 말라는 경고를 기재한다.

다. 의약품이 특정 음식이나 알코올과 같은 음료와 상호작용할 수 있는 경우 약을 복용하는 동안 그러한 음식이나 음료를 섭취하지 말라는 경고를 기재한다.

라. 임상적으로 중요한 이상반응이나 사고를 방지하기 위해 필요하다고 인정되는 기타 경고문을 기재한다.

4. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용(사용)하기 전에 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것 : 당해 의약

품을 복용(사용)하는 사람이 질병 형태나 증상, 합병증, 개인병력, 가족병력, 체질적 이유, 임신 가능성, 수유여부, 성별 또는 기타 요인으로 이상반응 발생의 위험이 높은 경우 등 일반인이 당해 의약품 복용(사용) 여부를 결정해서는 안되는 경우를 기재한다.

5. 다음과 같은 경우 이 약의 복용(사용)을 즉각 중지하고 의사, 치과 의사, 약사와 상의할 것. 상담 시 가능한한 이 첨부문서를 소지할 것 : 환자가 당해 의약품을 계속 복용(사용)할 경우 더 심해지거나 지속될 수 있는 이상반응을 발현부위별로 기재하되, 일반인이 인지할 수 있는 처음 나타나는 이상반응을 기술하는 것을 원칙으로 함. 또한, 특정기간 또는 특정횟수 이상 의약품을 사용한 후에도 증상의 개선이 없는 경우에 어떻게 해야 하는지에 대해서도 기재하되 기간이나 횟수는 가능한한 구체적인 수치로 기재한다.
6. 기타 이 약의 복용(사용)시 주의할 사항 : 당해 의약품의 약리학적인 효능을 고려할 때 견딜만하거나 그다지 중요하지 않은 반응이 나타날 것이 예상되는 경우 또는 기타 다른 항목에 해당되지 않는 주의사항을 기재한다.
7. 저장상의 주의사항 : 품목허가 · 신고된 저장방법 범위내에서 온도, 습도, 광선 등을 구체적으로 기재하고, 제제 특성에 따라 다음 각 목의 일반적인 주의사항을 기재한다.

가. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

나. 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 따른 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관할 것

④ 원료의약품의 경우 다음 각 호에 따른 순서로 기재하고 필요한 경우 다른 사항을 기재할 수 있다.

1. 의약품 조제 또는 제조용으로만 사용한다.
2. 단일제의 사용예가 있는 경우 단일제 “사용상의 주의사항”을 참조한다.
3. 보관 및 취급상의 주의사항

가. 온도, 햇빛, 습도 등에 관하여 주의하여 보관한다.

나. 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 오용에 따른 사고발생이나 의약품 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

제18조(포장단위) ① 의약품의 포장단위는 가급적 작은 포장단위로 취급상 편리하도록 하여야 하고, 그 의약품의 용법·용량에 적합한 것이어야 한다.

② 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우에는 각각 정해진 포장단위로 기재하여야 한다. 다만, 제형이나 용법·용량 등으로 보아 특수성이 있거나 사용목적으로 보아 그 타당성이 인정되는 경우에는 예외로 할 수 있다.

1. 내용액제류는 제제에 따라 다음 각 목의 어느 하나에 적합하여야 한다.

가. 소화기관용약(약효분류번호 230) : (1회용) 75밀리리터 이하(단, 235 진토제는 50밀리리터 이하), (턱용) 450~500밀리리터

나. 자양강장변질제(약효분류번호 320) : (1회용) 100밀리리터 이하

다. 기타 액제류 : 100밀리리터 이하, (덕용) 450~500밀리리터

2. (중략)

3. 액상주사제의 경우 제조(수입)되는 바이알 또는 앰플 등의 용량

③ 제2항에 해당하지 아니하는 의약품의 포장단위는 제조의 경우 “자사 포장단위”, 수입의 경우는 “제조원 포장단위”로 기재한다.

제19조(저장방법 및 사용(유효)기간) ① 저장방법은 물리화학적 특성을 고려하여 안정성이 보장될 수 있도록 밀폐, 기밀, 밀봉용기 등으로 구분하고, 구체적인 보관조건(2~8℃, 냉장 보관 등)·유의사항(예 : 빛을 피하여 보관 등) 등을 병기하여야 한다. 다만, 방사성의약품의 경우 저장용기는 “차폐용기 : 원자력법령에 의함”으로 기재한다.

② 유효기간은 항생물질 및 그 제제에 대하여, 사용기간은 그 외의 제제에 대하여 각각 기재하며 “유효(또는 사용)기간 : 제조일로부터 ○개월”과 같이 기재하되, 다음 각 호에 적합하여야 한다. 변경의 경우에도 이와 같다.

1. 제2절에 따른 안전성·유효성 심사결과 인정된 기간

2. 이미 허가를 받거나 신고한 품목과 동일한 품목을 제조하고자 하는 경우에는 이미 품목 허가·신고된 품목의 사용기간을 준용할 수 있으며 그 기간은 36개월을 초과하여서는 아니된다. 다만, 제제학적으로 안정성을 확인할 필요가 있다고 인정되는 경우에는 안정성 시험자료 또는 기타 공인할 수 있는 명확한 입증자료를 제시하여야 한다.

3. 제2호에도 불구하고 말레인산암로디핀에 유당을 첨가제로 사용한 경우와 같이 첨가제의 배합에 따라 안정성의 변화가 입증된 품목은 장기보존시험으로 사용기간을 설정하되, 다만 12개월간의 장기보존시험, 6개월간의 가속시험, 가혹시험(신약에 한함)을 근거로 24개월 이내에 사용(유효)기간을 설정할 수 있다.

4. 이미 허가받거나 신고된 품목의 사용기간이상으로 그 기간을 연장하고자 하는 경우에는 장기보존시험 또는 장기보존시험과 가속시험으로 사용기간을 연장할 수 있다.

5. 조제하여 사용하는 방사성의약품의 경우에는 조제 후의 사용기간을 기재한다.

③ 원료의약품의 경우에는 제1항 및 제2항에 따른다.

④ 방사성의약품은 제1항 및 제2항의 기재사항 이외에 다음 각 호의 사항을 기재하여야 한다.

1. 의약품의 용기·포장에 제조일자(필요시 시각기재한다)을 기재할 수 있도록 ‘제조일자(필요시 시각기재한다) : 제조시 표기’와 같이 기재하여야 한다.

2. 제조시(또는 검정시)의 방사선량

제20조(기준 및 시험방법) 기준 및 시험방법은 품질관리에 적정을 기할 수 있도록 제3절에 따라 작성하여야 하며, 기준 및 시험방법란은 “별첨”으로 기재한다. 다만, 제4조제2항 단서에 해당하는 품목의 경우에는 “자가기준”으로 기재한다.

제21조(제조원 등) ① 제조업자 중 제조판매품목허가증·신고증을 보유한 자의 경우에는 제조소 소재지를 기재하되, 위탁제조시에는 수탁제조업소의 소재지, 완제소분제조시에는 원제조업소의 소재지를 각각 기재하여야 한다.

② 다른 의약품동제조업자의 시설 및 기구를 이용하여 전부 또는 일부공정을 위탁하여 제조 또는 시험하는 경우에는 단위공정별 수탁자명, 소재지를 기재하여야 하며, 2개소 이상의 제조소 소재지를 기재하고자 하는 경우에는 「의약품동등성시험관리규정」에서 정한 바에 따라 의약품동등성자료를 제출하여야 한다.

③ 위탁제조판매업자의 경우에는 영업소 소재지 및 당해 품목을 위탁하여 제조 또는 시험하는 제조소의 상호 및 주소를 기재하여야 하며, 2개소 이상의 제조소에 위탁제조하고자 하는 경우에는 제2항 후단에 따른다.

④ 수입품목의 경우에는 제조증명서에 기재된 제조업소의 소재지 및 제조원 등을 기재하여야 한다.

제22조(허가조건 등) ① 수출을 목적으로 하는 의약품에 대하여는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제3호 및 제6호, 이 규정 제52조부터 제56조까지와 제11조의 규정을 적용하지 아니할 수 있으며, 군수 또는 관수를 위한 납품용(비축용)의 경우도 구매공고 또는 사양서 등 명확한 규정이 있을 때에는 적용하지 아니할 수 있다. 다만, 수출용, 군수 또는 관수용으로 허가받거나 신고한 품목을 시판하고자 할 경우에는 「약사법 시행규칙」 제21조에 제한되어 있지 않은 품목에 한하여 이 규정 제2절 및 제3절에 따른 안전성·유효성과 기준 및 시험방법, 「약사법 시행규칙」 제24조제1항제6호에 따른 의약품제조 및 품질관리기준 실시상황을 재검토 받아 수출용, 군수 또는 관수용의 조건을 해제할 수 있다. 이 경우 제10조부터 제21조까지의 규정에 적합하여야 한다.

② 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제8조에 따른 양도·양수에 따른 제조·수입 품목 변경 허가·신고를 신청한 경우에는 양도자의 모든 허가·신고사항을 승계하는 조건으로 변경 허가·신고할 수 있다.

③ <삭 제>

제23조(체외진단용의약품의 품목허가·신고) ① 제10조부터 제21조까지의 규정에도 불구하고 체외진단용 의약품 중 동일검체 또는 일련의 시약을 사용하여 복수항목의 검사가 동시 또는 일련으로 행해지는 통상 세트(Set)의 형태인 페이퍼(Paper)시약, 플레이트(Plate)시약, 배지 또는 디스크(Disk)시약 및 필름(Film)시약은 1개의 품목으로 허가 또는 신고할 수 있다.((예) △△뇨검사용 페이퍼시약 ○○혈청알부민 측정용 플레이트시약 ×× 장내세균동정

용 배지 세트)

② 원료약품 및 그 분량의 기재시 각 성분의 규격은 생략하되 주반응계와 부반응계에 관여하는 성분은 그 성분명과 분량을 기재하여야 한다. 다만, 그 외의 기타 성분에 대하여는 적량으로 표기할 수 있다. ((예) 주성분 : 피크린산 1.4그램 pH조정제 : 수산화나트륨 적량)

③ 제1항에 따른 허가 또는 신고의 경우에는 그 세트를 구성하는 단위제품(이하 “구성제품”이라 한다)별로 원료약품 및 그 분량을 모두 기재하여야 한다.

1. 세트로 되어 있는 경우에는 세트를 구성하는 단위제품별로 보조시약을 포함한 모든 성분을 구분해서 작성한다.
2. 주성분의 분량은 농도로, 주성분 이외의 부성분의 분량은 “적량”으로 표시 가능하며 명칭 및 용어는 약전 및 관련 규정을 참조하여 작성한다.
3. DNA 칩 제제 등의 원료약품 중 결과 판정에 주요영향을 미칠 수 있는 성분은 별도 규격으로 작성한다.

(예) 구성제품

A : 뇨중 pH 시험지 주성분 : 브롬화크레졸그린 ○○그램 구성제품

B : 뇨중 포도당 시험지 주성분 글루코스옥시다제 ○○ IU 주성분 퍼옥시다제 ○○ IU 구성제품

C : 등

④ 제조방법은 체외진단용의약품의 특성에 맞게 기재하여야 한다. 세트로 구성되어 있는 경우에는 각각의 보조시약 등을 구분해서 작성한다.

(예) A. 피크린산용액 : 피크린산 등으로 제조

B. 알칼리완충제 : 붕산나트륨 등으로 제조

⑤ 성상, 효능·효과, 용법·용량, 포장단위, 저장방법 및 유효(사용)기간 및 사용상의 주의사항은 체외진단용의약품의 특성에 맞게 다음 각 호의 내용을 원칙으로 하여 합리적으로 표기하여야 한다. 시리즈 제품의 경우는 제4항에 표기된 구성제품별로 각각의 성상, 효능·효과, 포장단위, 저장방법 및 유효(사용)기간, 사용상의 주의사항을 표기한다.

1. 성상은 제품의 특성에 맞게 자세히 기술하며 보통 형상, 색, 냄새, 용해도, 액성 등에 대하여 기재한다
2. 효능·효과는 사용할 검사대상물질을 구분하며(예-혈청·혈장·혈액) 검사 목적에 따라 정성 또는 정량 검사용 등을 명확히 기재한다.
3. 용법·용량은 검체준비 및 검체저장방법, 검사준비과정, 검사과정, 결과판정, 정도관리, 개봉된 시약의 저장방법 및 유효(사용)기간 등이 포함되도록 기재한다.
4. 포장단위, 저장방법 및 유효(사용)기간 및 사용상의 주의사항은 체외진단용의약품의 특성에 맞게 합리적으로 표기하여야 한다.

위 품목허가·신고항목 중 동 지침에서 다룰 항목은 다음과 같으며, 이후 동 지침에서 지칭하는 ‘허가사항’은 좁은 의미로 주로 효능효과, 용법용량, 사용상의주의사항이 해당 될 것이다.

- 효능·효과
- 용법·용량
- 사용상의 주의사항

5. 작성의 일반원칙

허가사항에 기재되는 정보는 다음의 원칙으로 작성되어야 한다.

- 이 지침은 허가사항의 정보 제시 원칙을 제공한다. 민원인은 항목별로 제목과 관련이 있는 정보만을 포함시켜 각 항목의 완전성을 유지해야 한다.
- 정보의 반복을 피한다. 가능하다면 정보는 허가사항에 한 번만 표현되어야 한다.
- 중요한 정보는 찾아내기 쉬어야 한다.
- 허가사항 정보는, 특히 컴퓨터 환경에서 쉽게 검색하고 이용할 수 있도록 일관된 서식으로 표현되어야 한다. 이는 용어의 표준화를 필요로 한다.
- 특정 질환의 치료에 대한 일반적인 조언 제공이 허가사항의 목적은 아니다. 오히려 의약품 사용과 관련한 구체적인 치료 정보 또는 그의 영향에 관한 정보를 제시해야 한다.

이 지침은 다음 주제에 대한 사항을 제공한다.

- ① 다음을 포함하여 형식과 내용 기준에 의거하여 의약품의 허가사항을 작성할 때 고려해야 할 사항.
 - 항목별로 정보의 분배 방법
 - 항목별로 구체성의 수준을 달리하여 정보를 반복하여 기술하는 것이 중요한 경우
 - 중복 최소화 방법
 - 상호 참조를 하는 경우
- ② 소제목, 상호 참조, 글자 크기, 생략 항목 처리 방법, 항목별 일련번호 부여방법 등 표시 자재 형식 설정 방법

항목별 정보 배치

허가사항을 작성하기 위하여 민원인은 정보를 어디에 배치하고, 1개 이상의 항목에 정보를 반복하여 기술해야 할지 등 많은 결정을 내려야 할 것이다. 1개 항목의 정보를 2

개 이상의 항목으로 나누어 기술하는 것이 적절할 수도 있다. 다음의 일반 원칙과 예는 허가사항 정보의 배치 방법을 결정할 때 도움이 될 것이다.

① 계층 구조 구성

정보의 유형과 임상적 연관성에 근거하여, 항목별로 구체성의 수준을 달리하여 정보를 반복해서 기술하는 것이 중요할 수 있다. 처방 결정과 관련이 있는 중요한 임상 정보를 파악하고 우선순위를 정한 다음, 그 정보를 가장 적절하게 제시할 수 있는 항목에 배치한다.

② 중복 회피

특정 주제에 대한 상세한 정보는 하나의 항목에서 제공해야 한다. 다른 항목에서는 그 주제를 보다 간략하게 기술하거나 인용하되, 동일한 수준으로 자세하게 반복하지 않는다. 예를 들어 경고 수준의 약물상호작용에 관한 임상 관련 정보는 일반적으로 “경고” 항목에 기술하며, 자세한 설명은 “약물상호작용” 항목과 다른 적절한 항목(예, 용량 변형이 필요한 경우에는 “용법·용량” 항목)에서 제시한다.

③ 상호 참조

동일 주제에 대한 정보가 하나 이상의 항목에 포함되어 있으면, 임상적 연관성이 가장 큰 항목(즉, 처방과 관련하여 가장 중요한 정보를 포함하는 항목)에는 간략하게 기술하고, 자세한 정보를 포함하고 있는 관련 항목을 참조하도록 한다. 자세한 정보를 하나 이상의 항목에 적절하게 분할하여 기술한다면, 이들 항목은 서로 상호참조를 하도록 한다. 상호참조가 요구되는 경우도 있다.

II. 표준 허가사항의 작성

허가사항은 효능효과, 용법용량, 사용상의주의사항 등으로 구분되며 이들은 우리처 KiFDA 민원전자서식을 바탕으로 별도의 파일로 작성되어야 한다.

1. 작성 서식(양식) 안내

허가사항은 반드시 **한글워드 소프트웨어**의 서식으로 작성되어야 한다. 한글워드의 표준 서식은 아래와 같다.(부록 1 참조)

- 종이 : A4 (210 × 297 mm), 세로방향
- 여백 : 위쪽 20mm, 아래쪽 15mm, 오른쪽 30mm, 왼쪽 30mm, 머리말 15mm, 꼬리말 15mm

- 줄 간격 : 200%
- 글꼴 : 신명조 (또는 휴먼명조)
- 폰트 : 11 포인트
- 행의 정돈 : 양쪽정렬
- 페이지 수 : 오른쪽 바닥 (예, 1/6)

2. 일반사항

- 원칙적으로 제품명의 기재대신 대명사(예, “이 약”)를 사용한다. 보통 일반명, 성분명은 제품명과 구분되어 사용되어야 하며, 외국의 허가사항을 국내 허가사항에 반영하고자하는 경우 제품명을 일반명이나 성분명으로 고쳐서 기재하지 않는다. 제품명의 기재가 불가피한 경우는 예외적으로 인정할 수 있다.
- 약물의 작용기전, 약물학 및 독성학을 설명할 때 보통 성분명을 사용한다.
- 단락에 번호를 부여한다.
- 만일 표에 약자를 사용하는 경우라면 표의 바닥에 설명을 달아야 한다.

추가적인 양식은 동 지침의 <부록1>을 참고한다.

3. 허가항목 및 배열순서

- 효능효과
- 용법용량
- 사용상의주의사항 - 전문의약품
 1. 경고
 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 4. 이상반응
 5. 일반적 주의
 6. 상호작용
 7. 임부 및 수유부에 대한 투여
 8. 소아에 대한 투여(신생아, 유아, 소아)
 9. 고령자에 대한 투여
 10. 임상검사치에의 영향
 11. 과량투여시의 처치
 12. 적용상의 주의

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 사용상의주의사항 - 일반의약품

1. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용(사용)하지 말 것.
2. 이 약을 복용(사용)하는 동안 다음의 약을 복용(사용)하지 말 것.
3. 이 약을 복용(사용)하는 동안 다음의 행위를 하지 말 것.
4. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용(사용)하기 전에 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것.
5. 다음과 같은 경우 이 약의 복용(사용)을 즉각 중지하고 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것. 상담시 가능한한 이 첨부문서를 소지할 것.
6. 기타 이 약의 복용(사용)시 주의할 사항.
7. 저장상의 주의사항

III. 효능 · 효과

이 항목에서 서술되는 효능·효과는 적절하게 계획되고 잘 통제된 임상시험의 결과로부터 나온 제품의 안전성과 유효성에 근거하여야 한다. 식품의약품안전처로부터 승인받은 효능·효과만을 포함할 수 있다.

이 항목에서는 효능·효과가 명확하고 간략하게 기술되어야 한다.

다음과 같은 내용이 이 항목에 기재되어야 한다.

- 대상 질병 또는 증상(항생제의 경우 감염증, 유효균종 기재)
 - 치료(대증요법, 치료, 또는 질병의 진행경과 완화), 예방(일차 또는 이차), 진단 등을 구분하여 대상 질병 또는 증상을 정의해야 한다.

작성예 1:

유효균종

이 약은 다음 미생물의 시험관내 및 임상적 감염에 활성을 나타낸다.

- * 통성호기성 그람양성균 : *Staphylococcus aureus*(methicillin-내성균주 포함), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* subsp *equisimilis*, *Enterococcus faecalis*(vancomycin-감수성 균주에 한함)

적응증

1. 그람양성균에 의한 성인의 복합성 피부 및 피부 연조직 감염
2. Methicillin 감수성 균주 및 내성 균주에 의한 right-side 심내막염을 포함하는

Staphylococcus aureus 균혈증

작성예 2:

1. 양성적 증상(착란, 환각, 사고의 장애 적개심, 불신감) 및 음성적 증상(감정의 둔마, 정서적/사회적 위축, 언어결핍)이 주로 나타나는 정신분열병 및 기타 정신질환의 급성치료 및 유지치료. 또한 정신분열병 및 이와 관련된 장애에 일반적으로 수반되는 이차적 증상의 경감
초기 치료에 반응을 나타낸 환자에 대해서 효과적인 임상적 개선을 유지하기 위해서는 지속적으로 올린자핀을 투여해야 한다.
2. 양극성 장애에서의 중등도에서 중증의 조증치료.
3. 올란자핀 투여로 조증 증상에 반응을 보인 환자들에 있어서, 양극성 장애의 재발 예방.

- 약물의 치료 결과와 관련한 필수요건 및 약물의 최적의 사용(식이요법, 생활습관, 기타 치료)
 - 자세한 사항은 용법용량에 기재한다.
 - 예: 이 약은 (생활습관)의 변화와 함께 사용되어야 한다,
 - 예: 당뇨약이나 비만치료제는 운동/식이요법과 병용하여 사용하여야 한다.
 - 예: 당뇨약이나 비만치료제는 운동/식이요법이 실패한 환자에서 사용되어야 한다.
- 연령제한 또는 대상 환자군
특정 환자군에 해당 약물의 효과가 입증되었을 경우에만 기재한다.

또한 다음과 같은 내용은 이 항목에 포함되어서는 안된다.

- 질병에 대한 일반 정보
- 임상시험의 결과변수
- 용법, 용량과 관련된 사용제한 및 불확실성에 대한 자세한 정보
- 복합제의 성분별 효능·효과

IV. 용법·용량

1. 일반적 고려사항

용량은 투여 방법, 투여 경로, 각각의 효능·효과, 대상 환자(예. 연령군)에 따라 명확히 기술한다. 1회 투여량(또는 1일 투여량), 1일 투여횟수, 투여빈도(예. 1일 1회 또는 2회, 6시간마다), 필요할 경우 투여기간을 기재한다.

이 항목에는 권장되는 용법·용량에 대해 구체적인 정보가 기술되어야 하며, 다음의 내용을 포함할 수 있다.

- 투여일정
- 최대 권장용량 또는 용량조절 범위 : 1회량, 1일량 및/또는 총 용량
- 용량범위, 초회용량, 유지용량
- 투여 경로 (예, 경구투여, 정맥투여)
- 용량 조정의 필요성
- 필요한 경우, 투약전 처치(premedication)에 관한 사항(예, 고혈압 유발 가능성이 있는 약물의 경우에는 이를 예방할 수 있는 투약전 처치가 필요할 수 있음)
- 병용투여가 기재된 경우 병용성분 및 용량 (예, 고지혈증치료제, 당뇨병치료제, 고혈압치료제)
- 복합제의 경우 증량 방법
- 치료 기간 및 치료 기간 제한과 관련성이 있는 경우에는 용량 감소 필요성이나 중단에 관한 조언
- 장기 복용하는 약물의 경우, 1회 이상의 용량의 복용을 잊었을 때 취할 조치사항
- 특정 이상반응을 피하기 위한 예방 대책(예, 구토제 투여)
- 음식물의 영향
- 치료 과정 중의 관찰 주기 정보와 반복 사용에 관한 정보
- 용량 조절이 필요한 상호작용 정보 (예, CYP 3A4 저해제와의 병용시)

전문의약품은 가능한 투여용량을 기재하고, 제형의 단위로 기재하지 않는다.

- 1일 2회, 1회 30mg 투여한다.
- 1일 2회, 1회 1정(A성분/B성분으로서 30mg/2mg)

투여용량은 시판하고자 하는 함량제제를 고려하여 타당하여야 한다. 예를 들어 1회 30mg, 60mg을 적정하여 투여하는 경우 60mg 함량제제만 품목허가신청을 하였다면 투여용량으로 타당하지 않다.

정제 등을 1/2로 분할 복용이 가능한 경우는 이에 대한 타당한 임상시험자료에 근거하여야 할 것이다.

투여량의 기준은 염, 무염, 주성분 기준인지를 명확히 하여야 한다.

- 1일 1회, 1회 이 약 30mg을 경구투여한다.
- 1주 1회 알렌드론산으로서 70mg을 아침에 음식물, 음료수 또는 다른 약물 섭취 최소한 30분전에 충분한 물과 함께 복용한다.

특정 집단 또는 환자군(예, 소아, 고령자, 신장애 환자, 간장애 환자, 유전적 다형성)에 대한 정보는 임상시험 자료에 근거할 경우 용법·용량에 기재하고, 임상시험 자료가 없을 경우 사용상의주의사항 항에 기재한다.

임상시험 자료에 근거하여 특정 집단 또는 환자군에게 약물을 투여하는 경우에는 필요한 용량조절에 대하여 지침을 제공하여야 한다. 만일 용량 조절이 필요하지 않는 경우에는 이에 대한 언급이 포함되어야 한다. 특정 집단에 대한 정보 제공은 반드시 실질적 임상시험 자료를 근거로 해야 한다.

연령을 나타내는 단어가 사용되는 경우, 연령범위를 구체적으로 나타내야 한다

가능한 경우 하루 중 약물효과가 최적인 시간(예, 저녁, 아침)을 기재한다. 타당한 임상시험자료에 근거하여 음식과 관련한 투여시간을 다음과 같이 또는 유사한 문장을 사용하여 기재할 수 있다.

- 공복시, 식사 1시간 전 또는 식사 2시간 후
- 식사 전, 보통 식사하기 15-30분 전
- 공복이 권장된다. 위장 장애가 있는 경우에는 음식과 함께 투여할 수 있다.
- 이 약은 음식과 함께 또는 음식과 상관없이 투여할 수 있다.
- 음식물 투여와 관계없이 이 약의 생체이용률이 변할 수 있다.

서방성 제제, 장용성 제제 등 특수 제형에 대해서는 다음과 같거나 또는 유사한 문장을 사용하여 기재할 수 있다.

- 이 약은 물과 함께 삼켜야 하며 씹거나 부수어서는 안 된다.

작성예 1:

경구제

제품명(성분명)을 1회 ○정(○mg)을 1일 ○회 식사 ○분후에 경구투여 한다. 1일 최대 ○mg까지 경구투여 할 수 있다.

경구제-항생제

제품명(성분명)을 1회 ○mg을 ○시간마다 투여한다. 1일 최대 ○mg까지 경구투여 할 수 있다.

주사제

제 품명(성분명)을 1회 ○mg/kg(○mg)를 1일 ○회 정맥/근육주사 한다.

주사제-항암제

제 품명(성분명)을 ○주마다 1회 ○mg/kg(○mg)을 ○시간에 걸쳐 점적주사 한다.

주사제-항생제

제 품명(성분명)을 1회 ○mg/kg를 ○시간마다 정맥/근육주사 한다.

작성예 2:

성인에서의 이 약의 권장 용량은 1회 2정(200mg)이며, 1일 2회 식사 후 경구 투여한다.

작성예 3:

이 약은 성인과 노인에서 1회 1정(75mg)을 1일 1회 투여해야 한다.

작성예 4:

정신분열병 : 초회 권장용량은 1일 1회 10 mg이다.

조증 : 초회 용량으로 단독요법시에는 1일 1회 15mg을 , 병용요법시에는 1일 1회 10 mg 을 투여한다.

양극성 장애에 있어서 재발 예방: 초회 권장 용량은 1일 1회 10mg이다. 조증의 치료를 위해 올린 자핀을 투여 받아온 환자의 경우에는 재발방지를 위해 동일한 용량을 계속 투여한다. 새로운 조증, 혼재성 또는 우울증이 나타날 경우, 임상적으로 지시되는 바에 따라 기분 증상 (mood symptoms)을 치료할 부가 요법과 함께, (필요한 만큼 용량을 최적화하여) 올린자핀 투여가 지속되어야 한다.

정신분열병과 조증의 치료 및 양극성 장애에 있어서 재발 예방에서 1 일 투여량은 임상상태에 기초하여 1일 5 mg에서 20 mg의 범위 내에서 계속하여 조정될 수 있다. 초회 권장 용량을 초과한 용량의 증가는 적절한 임상적 평가가 있는 후에 한하여 추천되며, 일반적으로 24 시간 이상의 간격을 두고 증량해야 한다. 음식물이 약물 흡수에 영향을 주지 않으므로 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 올린자핀의 투여를 중단할 경우에는 신중하게 용량을 점차적으로 감량해야 한다.

노인환자의 경우 임상요인의 충분한 근거가 있을 때 1일 5 mg 이하의 용량으로 시작하는 것이 고려될 수 있다. 또한 신기능이 심각하게 손상되었거나 간기능이 약간 손상된 환자에 있어서도 5 mg 의 용량으로 시작할 수 있다. 올린자핀의 대사를 지연시키는 복합적 요인(여성, 고령, 비흡연 상태)을 가진 환자의 경우도 낮은 용량으로 시작될 수 있다.

유지치료 - 올린자핀의 투약기간이 얼마나 오랫동안 지속되어야 하는 지에 대해 명확한 답을 내리기는 어렵지만, 약 8주간 올린자핀을 복용한 후 증상이 안정된 정신분열병 환자들을 대상으로 일일 10-20 mg의 용량으로 8개월동안 유지치료한 위약대조 연구에서 그 유효성이 입증되었다. 적정 용량의 유지치료의 필요성 여부는 간헐적으로 평가되어야 한다.

작성예 5:

1. 성인의 복합성 피부 및 피부 연조직 감염

이 약 4 mg/kg을 24시간마다 정맥주사, 7~14일간 연속 투여한다. 정맥 주사시 0.9% 염화나트륨

주사액에 용해시켜 30분에 걸쳐 정맥 주입하도록 한다.

2. Methicillin 감수성 균주 및 내성 균주에 의한 심내막염을 포함하는 *Staphylococcus aureus* 균혈증 치료

이 약 6 mg/kg을 24시간마다 정맥주사, 최소 2~6주간 연속 투여한다. 정맥 주사시 0.9% 염화나트륨 주사액에 용해시켜 30분에 걸쳐 정맥 주입하도록 한다. 치료기간은 담당의사의 진단치료에 의한다. 이 약 28일 이상 투여에 대한 안전성 자료가 제한적이다.

임상 3상에서 14명의 환자가 이 약을 28일 이상 투여 받았으며, 8명의 환자는 6주 또는 그 이상 투여하였다.

2. 특정 환자군에 대한 추가 정보

간장애/신장애 환자, 고령자, 소아 등 특수 집단에 대한 관련 정보를 기술한다.

2.1. 간장애/신장애 환자

간장애/신장애 환자의 용량 조절은 다음의 예와 같이 기재할 수 있다.

적절한 경우 임상 증상과 징후에 따른 용량 조절 또는 실험실 검사와 관련된 사항을 기재할 수 있다.

작성예 1:

3. 신장애 환자

신장애 환자의 경우 권장 용량은 다음과 같다. 혈액투석 또는 복막투석이 필요한 환자의 경우 가능한 한 혈액 투석일의 혈액투석 이후에 이 약을 투여하도록 한다.

크레아티닌 청소율	용량 (성인의 복합성 피부 및 피부연조직 감염)	용량 (<i>S. aureus</i> 균혈증)
≥30 mL/분	4mg/kg, 매 24시간마다 1회	6mg/kg, 매 24시간마다 1회
<30 mL/분, 혈액투석 또는 복막투석 환자 포함	4mg/kg, 매 48시간마다 1회	6mg/kg, 매 48시간마다 1회

2.2. 소아 환자

임상시험 결과 해당 약물이 소아 환자에서 안전성·유효성이 입증된 경우 연령을 기준으로 하여 이에 대한 정보를 기재한다. 연령표시는 만 나이로 이상, 초과, 미만, 이하를 정확히 기재한다. 소아에서 안전성·유효성이 입증되지 않은 약물은 정보는 기재하지 않는다. 성인과 소아의 용량이 같다면, 용량을 반복적으로 언급할 필요는 없다.

소아환자의 연령군 또는 임상시험 결과 등에 따라 용량은 체중이나 체표면적 범위로

나타내며(예, mg, mg/kg, mg/m³), 투여간격 및 투여량을 기재할 수 있다.

투여 가능한 소아 제제를 고려하여 임상시험 결과에 근거하여 체중이나 체표면적과 연관시켜 용량을 정한다.

- 만 2-4세 소아 - 1회 1 ml/kg을 1일 2회 경구투여한다.
- 11-20kg 소아 - 1회 1정, 1일 1회 복용
- 20-30kg 소아 - 1회 2정, 1일 1회 복용

소아에 대한 연령 검토 기준은 「의약품등 연령 검토 기준」(허가심사조정과-4643호, 2012.11.28.)을 참고한다. 예를 들어 12세 이하의 소아만 임상시험에 포함되었다면 12세 이하의 소아에 대한 용법·용량 정보가 기술되어야 한다.

2세 이하의 영아는 개월로 표시하여야 하며, 연령과 소아를 반드시 병기한다.

관련 공문 : 허가심사조정과-4643호 (2012.11.28.)

의약품등 연령 검토 기준

□ 연령 검토 원칙

- 의약품등은 연령에 따라 적절한 용법·용량 등을 설정하여 안전성과 효과를 충분히 나타낼 수 있도록 하여야 함
 - 이러한 “용법·용량, 사용상의 주의사항” 등은 임상시험의 결과에 따라 설정되므로 연령검토도 임상 관련 자료를 토대로 설정 필요
- 임상시험은 통상 ‘의약품국제조화회의(ICH)에서 제안한 관련 가이드라인’에 따라 수행되므로 연령검토 기준은 우선 이를 적용하고
 - 이 기준의 적용이 어려운 경우에는 미국 FDA, 일본의 가이드라인 및 기타 관계 법령 등을 적용

□ 연령 검토 기준

(단위 : 일, 개월, 세)

명칭	한문·영명	연령
신생아	新生兒(Term newborn infants)	출생일 ¹⁾ ~ 28일 미만
영아	嬰兒(Infants and toddlers)	28일 이상 24개월 미만 ²⁾
어린이	Children	24개월 이상 ³⁾ 만12세 미만
청소년	靑少年(Adolescent)	만12세 이상 만19세 미만
고령자(노인)	高齡者(老人)(Geriatrics)	만 65세 이상

1) ‘출생일’이란 ICH 규정의 ‘0일을 말한다.(예 : 2001년1월1일생)

2) '24개월미만'이란 23개월과 1개월 미만의 날까지를 말한다.(예 : 2002년12월31일)

3) '24개월이상'이란 24개월과 그 첫날부터를 말한다.(예 : 2003년1월1일)

○ 유아(幼兒) : 24개월 이상 만 6세 미만

○ 소아 (pediatric population) : 신생아, 영아, 어린이, 청소년의 통칭으로서 성인과 구분되는 의미로 사용할 수 있음

□ 용법·용량 설정 시 유의 사항

○ 의약품등 허가·심사 신청서 검토 시 이 기준에 따른 명칭과 연령을 우선 사용

○ 연령검토 기준에서 정하는 연령기간에 정확하게 포함되지 않아 어린이, 청소년 등의 명칭을 사용할 수 없는 경우에는 임상시험성적에 관한 자료 등에 따라 원칙적으로 구체적인 사용연령을 표시* (○일, ○개월, 만○세로 기재)

- 허가사항에 기재되는 연령은 별도 언급이 없는 경우 '만 나이'를 의미함

○ 성인과 구분되는 의미의 '소아'에 해당하여 구체적 연령이 확인 되지 않는 경우에는 별도 연령을 기재하지 않을 수 있음

○ 허가·심사 신청서, 임상시험계획서 등에 별도 연령기준을 적용한 경우에는 적용된 기준을 그 허가사항에 명시*

* 예 : 유아 (1세-6세, 대한소아과학회 기준),

청소년 (9세이상 24세미만, 청소년기본법), 성인(만20세, 민법)

○ 제형 및 함량에 비취 정확하게 복용할 수 있는지 여부를 검토

○ 이미 허가·신고된 품목은 허가사항 통일조정, 의약품 재평가, 재심사 및 안전성 정보처리 시 동 기준에 따라 연령을 검토

□ 참고기준 및 문헌

○ ICH E11 Clinical investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population, 2000

○ ICH E7 Studies in Support of Special Population : Geriatrics, 1993

○ FDA Guidance for Industry : General consideration for Pediatric Pharmacokinetic Studies for Biological Products

○ 모자보건법, 유아교육법, 청소년기본법, 노인장기요양보험법 등

만일 소아에 대한 유용한 자료가 없는 경우는 사용상의주의사항의 '소아에 대한 투여'항에 이를 언급한다.

의약품의 "성인 제제"에 소아 투여 적응증과 용량 기준이 포함되어 있으며 타당한 과학적 근거에 의해 적절한 소아 제제를 개발할 수 없는 예외적인 경우(즉, 성인용 제제로 소아용 제제를 즉석에서 조제하는 것이 필요한 경우) 즉석 조제 방법을 기재한다.

작성예 1:

이 약은 1일 1회 복용하되, 천식환자의 경우 저녁에 복용하고, 알레르기 비염환자의 경우는 환자의 상태에 따라 투약시간을 정한다.

천식과 알레르기 비염이 모두 있는 환자는 1일 1회, 1회 1정 또는 1포를 저녁에 복용하도록 한다.

천식환자 또는 알레르기 비염환자		
10mg 정	15세 이상의 청소년 및 성인: 1일 1회, 1회 1정(10mg)을 복용하도록 한다.	
5mg 추정	6세-14세: 1일 1회, 1회 1정(5mg)을 씹어 복용하도록 한다.	
4mg 추정	2세-5세: 1일 1회, 1회 1정(4mg)을 씹어 복용하도록 한다.	
4mg 과립*	2세-5세: 1일 1회, 1회 1포(4mg)를 복용하도록 한다.	
	12개월-2세 천식: 1일 1회, 1회 1포(4mg)를 저녁에 복용하도록 한다.	6개월-2세 통년성 알레르기 비염: 1일 1회, 1회 1포(4mg)를 복용하도록 한다.

소아환자에서의 용량조절은 필요하지 않다. 6개월 미만의 소아 통년성 알레르기 비염환자 및 12개월 미만의 소아 천식환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립된 바 없다.

*과립복용방법:

이 약 4mg과립은 직접 경구 복용하거나 소량(약 5mL)의 실온 이하의 이유식, 모유 또는 죽과 같은 연한음식(soft food)에 섞어서 복용할 수 있다. 복용직전까지 포장을 개봉해서는 안되며, 개봉후에는 즉시(15분내에) 이유식, 모유 또는 음식에 섞거나 그대로 전량을 복용하도록 한다. 이유식, 모유 또는 음식에 섞은 상태로 이 약을 오래 방치해서는 안되며, 잔량은 버려야 한다. 이 약은 이유식이나 모유 이외의 음료에 타서 복용하도록 만들어진 제형은 아니지만, 복용후 즉시 음료를 먹어도 좋다. 이 약은 식사시간과 무관하게 복용할 수 있다.

작성예 2:

적응증	용법용량		권장 투여기간
	소아(신생아-만11세)	청소년 및 성인(만 12세이상)	
원내감염 폐렴	10mg/kg을 8시간마다 정맥 주사 또는 경구투여	600mg을 12시간마다 정맥 주사 또는 경구투여	10-14일간 연속투여
지역감염 폐렴			
(균혈증을 동반한 경우 포함)			
합병증을 동반한 피부 및 연조직 감염	만 5세 미만 : 10mg/kg을 8시간마다 경구투여 만 5-11세 : 10mg/kg을 12시간마다 경구투여	성인 : 400mg을 12시간마다 경구투여 청소년(만12-17세) : 600mg을 12시간마다 경구투여	10-14일간 연속투여
합병증을 동반하지 않은 피부 및 연조직 감염			
Vancomycin-내성 <i>Enterococcus faecium</i> 감염 (균혈증을 동반한 경우도 포함)	10mg/kg을 8시간마다 정맥 주사 또는 경구투여	600mg을 12시간마다 정맥 주사 또는 경구투여	14-28일간 연속투여

- 생후 7일미만의 신생아 : 대부분의 생후 7일 미만의 미숙아(pre-term neonates, 임신 34주 이내)는 정상분만 신생아와 유아에 비해 리네졸리드의 전신 클리어런스가 더 작고, AUC가 더 크다. 이러한 상기 신생아들은 10mg/kg을 12시간마다 투여하는 방법으로 시작하여야 한다. 임상반응이 최적의 효과에 미달하는 신생아에게는 10mg/kg을 8시간마다 투여하는 것을 고려해 볼 수 있다.
- 모든 신생아 환자에게 생후 7일까지는 10mg/kg을 8시간마다 투여해야 한다.
- MRSA에 의한 성인 감염 환자는 자이복스 600mg을 12시간 마다 투여하여야 한다.

정맥주사시에는 30분-120분에 걸쳐 정맥 주입하도록 한다.

정맥주사제에서 경구제로 전환할 경우 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약 주사제로 치료를 시작한 환자에 이 약 정제 또는 시럽제가 임상적으로 요구될 경우 의사의 재량으로 전환할 수 있다.

2.3. 고령자

임상시험이 고령자를 대상으로 수행되어 안전성·유효성이 입증되었다면, 고령자에 대한 용법·용량이 연령과 함께 기재되어야 한다.

3. 투여방법

이 항에는 비경구용 제품이나 흡입기, 이식 및 피부에 바르는 제제와 같은 특수 제형에 대한 투약방법을 간단히 설명하고, 자세한 설명은 사용상의 주의사항 중 '적용상의 주의' 항을 참조한다. 필요한 경우 그림을 삽입할 수 있다.

캡슐제, 정제 등의 경구제제를 삼킬 수 없는 환자를 위하여 적절한 투여방법에 관한 설명이 필요할 수 있다.(예, 캡슐을 삼킬 수 없는 소아는 현탁용분말을 이용하여 투약한다.)

정맥 또는 피하 주사제는 주사부위 변경의 필요성, 투여 부위 변경 순서, 특수 장비 등에 관한 설명이 필요할 수 있다. 정맥 주입으로 인한 주사부위 반응이 예상되는 경우에는 사용상의 주의사항의 '이상반응' 또는 '적용상의 주의'항에 이를 기재한다.

다른 약물과 혼합하여 사용하는 경우(예, 같은 정맥주사액)도 설명되어야 한다. 제형과 관련하여 투약 시 특별히 고려되는 사항도 구체적으로 기재되어야 한다 (예, 서방형 제제 또는 캡슐제의 경우, 부수지 말 것). 비경구용 제품이나 기타 특수 제형에 대해서는 정맥주입이나 세척 등을 포함하여 각 흡수 경로에 대하여 투약 방법을 자세히 설명한다.

작성예 1:

이 약은 항상 다른 항레트로바이러스제와 병용 투여해야 한다.

성인: 권장용량 - 200 mg(100 mg정으로 2정)을 1일 2회(b.i.d.) 식후에 경구복용

음식의 종류는 에트라비린의 노출에 영향을 미치지 않는다. 이 약을 삼키기 어려운 환자들은 이 약을 물에 현탁시켜 복용할 수 있다. 이 약을 물에 넣어 잘 저은 후에 바로 복용하여야 하며, 약을 현탁시켜 먹은 컵은 물로 여러번 헹구어 복용하여 전체 용량을 다 복용할 수 있도록 한다.

3.1. 약물조제 (reconstitution)

약물을 사용 전에 조제해야 하는 경우(예, 약물을 현탁하거나 희석해야 하는 경우) 이에 대한 정보를 기술한다. 필요시 약물조제 이후의 성상을 명기할 수 있다.

약물조제방법을 간단히 설명하고, 자세한 설명은 사용상의 주의사항 중 '적용상의 주의'항에 기재한다. 필요한 경우 그림을 삽입할 수 있다.

약물 조제에 권장되는 모든 희석제를 기록하고, 첨가되어야 할 희석제의 종류와 양, 최종상태의 대략적인 양 및 농도를 기재한다. 조제된 약물에 대한 안정성 시험 자료에 근거하여 조제된 용액의 보관 조건과 권장되는 보관기간도 기재할 수 있다. 주사제에 대해서는, 약물과 호환 가능한 것으로 나타난 모든 정맥 주입액(첨가제 또는 희석제)을 기록하고 희석제를 준비하는 방법도 기록한다.

작성예 1:

별도 표시된 표선의 2/3가량까지 물을 부어 잘 섞은 다음, 표선까지 물을 채우고 충분히 흔들어 사용한다.

작성예 2:

<프로포폴의 희석 또는 병용 투여>

병용투여 기법	첨가제 또는 희석제	조 제	주 의
사전혼합	정주용 5% 포도당 주사액	이 약과 5%포도당 주사액을 1:4 이하 비율로 PVC 주입백이나 유리주입병에서 혼합한다. PVC주입백에서 희석시,먼저 5% 포도당 주사액에서 빼낸 후에 이 약을 넣어 섞는 것이 바람직하다.	투여직전 무균조제, 혼합액은 6시간동안 안정하다.
	리그노카인염산염 (방부제없는 0.5% 또는 1% 주사액)	이 약과 0.5%또는 1% 리그노카인염산염 주사액을 20:1 이하의 비율로 혼합한다.	투여직전 무균조제,마취유도만을 위하여 사용한다.
	알펜타닐 주사액 (500 μ g/ml)	이 약과 알펜타닐 주사액 20:1에서 50:1의 비율로 혼합한다.	투여직전 무균조제하여 6시간 이내에 사용한다.

Y-piece 연결관을 경유하여 병용투여	정주용 5% 또는 포도당 주사액	Y-piece 연결관을 통해 병용투여한다.	주사부위에 Y-piece연결관을 근접하게 장치한다.
	정주용 0.9% 생리식염주사액	상동	상동
	0.18% 염화나트륨가 4% 포도당 주사액	상동	상동

V. 사용상의 주의사항

해당 효능·효과, 용법·용량 범위의 주의사항 정보를 전체적으로 포함하여야 한다. 중증 이상반응은 모두 포함하며, 국내 및 해외 수집 자료를 바탕으로 한다.

기허가된 내용의 수정 혹은 삭제는 과학적 증거 또는 구체적인 입증자료에 기초하여야 한다.

일반적으로 2개 이상의 부분에서 동일한 설명의 반복은 피하여야 한다. 심각한 이상반응이나 상해를 피하기 위하여 여러 부분에서 반복 설명이 필요한 경우에는 1. 경고, 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것, 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. 항에서 짧게 언급하고, 상세한 설명에 대하여 상호 참조 부분을 명기한다.

경고 및 주의 사항 순서는 안전성 정보의 중요성에 따라 결정한다.

1. 경고

다음 중 한 가지 상황에 속할 때 이를 강조하기 위해 사용하며, 경고에 대한 확정된 근거는 괄호 안에(사망에 보고 등) 간략하게 써 넣을 수 있다.

- ① 치명적이거나 극히 중대하고 비가역적인 이상반응이 나타날 경우
- ② 이상반응이 나타난 결과 극히 중대한 사고에 관련될 가능성이 있으므로 특히 주의를 환기할 필요가 있을 경우
- ③ 이상반응의 결과가 특히 심각하거나 빈번한 경우로서, 약물 사용으로 얻는 이점에 비해 심각한 정도(예. 사망, 치명적 혹은 지속적으로 장애를 일으킬 수 있는 이상반응)여서 위험성과 유익성을 평가할 때 반드시 고려해야 하는 이상반응인 경우

여기에 포함될 수 있는 정보는 ‘다음 환자에는 투여하지 말 것.’, ‘다음 환자에는 신중히 투여할 것’, ‘이상반응’, ‘약물상호작용’, ‘특수 환자에 대한 투여’ 항의 내용과 연관될 수 있다. 각 정보별 상세한 내용은 각 항목에 기재하고 여기서는 해당 항목 및 부제목을(부제목이 있는 경우) 명시하여 쉽게 찾을 수 있도록 한다.

중대한 경고사항이 없다면 이 항목은 생략할 수 있다.

작성예 1:

레보플록사신 등의 퀴놀론계 항균제를 투여받은 환자 중에서 외과적 수술이 필요하거나 또는 장애기간의 연장을 유발하는 어깨·손·아킬레스건 등의 건파열이 보고되었다. 시판후 조사에서는 이러한 위험성은 고령자이거나 스테로이드와 병용 시 더 증가한다. 환자가 통증, 염증, 건파열을 경험하면 이 약의 투여를 중지해야 한다. 그리고 건염 또는 건파열이 아님을 확실히 진단받을 때까지 휴식을 취하고 운동을 삼가야 한다. 건파열은 이 약 투여 중 또는 투여 후에도 나타날 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

안전성 문제 때문에 의약품을 투여해서는 안 되는 상황(즉, 금기 사항)이 이 항목에 기재되어야 한다.

이 항목은 특정 증상 및 징후, 기저가 되는 질환이나 신체 상태(예, 간질환, 신질환, 선천성 QT 연장 증후군, 저칼륨혈증, 임신 혹은 임신 가능성, CYP 2D6 대사효소의 약화), 합병증, 과거 병력, 가족력, 특이체질(예, 대사 또는 면역학적) 및/혹은 약물상호작용, 인구통계학적 요소(예, 성별, 연령) 등으로 인해 약제를 투여하지 않아야 하는 환자들에 대해서 포함되어야 하며, 이를 명확하고 포괄적으로 기술해야 한다.

약물을 사용함으로써 발생한 위험이 명백하게 그 치료적 유익성을 상회할 경우 약물의 투여는 금기되어야 한다. 이론적인 가능성이 아니라 오직 알려진 위험만 나열해야 하며, 해당 약물의 노출과 이상반응 사이에 인과관계가 잘 확립된 경우에 금기로 한다.

다른 항목에서 언급된 금기사항에 관한 특정 정보는 이 부분에서 반복해서 언급할 수 있다.

시험결과나 이론적 근거에 의해 같이 또는 연속으로 사용해서는 안 되는 다른 약물이나 약물군도 명시한다.

안전성 문제를 예상할 수 있는 경우가 아니라면(예, 치료 범위가 좁은 신장으로 배설되는 약물을 신장에 환자에게 투여하는 경우), 일반적으로 임상 시험에 포함되지

많은 환자 집단은 이 항목에 포함시키지 않는다. 하지만 중대한 안전성 문제 때문에 시험에서 특정 환자군이 배제된 경우, 이는 이 항목에 포함되어야 한다.

임산부에서 강력하게 금기되는 약물의 경우 그 사항을 여기에서 언급한다. ‘임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여’ 항목에서는 상호 참조 정보 및 추가적인 배경 정보를 제시한다.

제조 공정 잔류물이나 첨가물에 대한 과민반응도 포함시키며, 특정 첨가물의 존재에 따른 금기사항도 기술한다.(부록 2 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

환자의 원질환, 증상, 합병증, 기왕증, 가족력, 체질 등으로 볼 때 다음 각목에 기술한 이상반응에 의한 위험성이 높아 투여여부의 판단, 용법·용량 등의 결정에 특히 주의할 필요가 있을 경우 또는 임상검사의 실시나 환자에 대한 세밀한 관찰이 필요한 경우를 기재하며, 필요한 조치사항도 기술한다.(예, 특별한 사용 조건이 충족되는 경우에 해당 의약품의 사용이 허용될 수 있는 조건, 응급 소생 처치 등).

- 가. 이상반응이 빨리 나타나는 경우
- 나. 이상반응 발현율이 높은 경우
- 다. 중대한 이상반응이 나타나는 경우
- 라. 비가역성의 이상반응이 나타나는 경우
- 마. 축적작용에 의해 이상반응이 나타나는 경우
- 바. 내성이 변화하는 경우
- 사. 기 타

이 항목은 약물과 이상반응의 인과관계에 관한 타당한 근거가 있기 때문에 의약품을 사용한 후에 관찰된 임상에서 중요한 이상반응을 포함한다. 다음 중 하나에 해당하면 인과관계가 입증되지 않아도 이 항목에 기재한다 :

- 가. 이상반응이 중대한 경우
- 나. 이상반응이 중대한 이상반응의 정의에 맞지 않지만, 임상에서 중요하다고 간주되거나 중요한 경우. 임상에서 중요하다고 간주하는 경우는 다음과 같다.
 - 약물의 사용을 중단해야 하거나, 용법·용량을 조정해야 하거나, 또는 다른 약물을 병용투여해야 하는 이상반응
 - 적절한 환자를 선정하거나 병용투여를 피함으로써 방지 혹은 관리할 수 있는 이상반응

- 환자의 복약순응도에 상당한 영향을 끼치는 이상반응
- 다. 의약품이 실험실 검사 항목에 영향을 미치는 경우

4. 이상반응

이 항목에서는 의사가 처방을 결정할 때 또는 환자를 관찰하고 모니터링하거나 상담할 때 도움이 되는 이상반응 정보를 요약하여 기재한다. 여기에 포함되는 정보는 임상적인 관련성에 근거하여야 한다. 이 항목에서 제시되는 정보는 '경고'나 '일반적 주의' 등 다른 항목에 상호 참조될 수 있다.

이 항목은 임상시험 동안 및 시판 후 조사의 결과로 확인된 이상반응 중 발생빈도 및 임상적 중요도에 따라 포함여부를 결정한다. 임상시험과 관련된 이상반응과 시판 후 조사와 관련된 이상반응은 분리하여 기재하여야 한다.

효능·효과 외의 적응증에 대하여 다른 임상시험에서 보고된 이상반응도 기재할 수 있다.

4.1. 이상반응 개요

이 지침에서 말하는 '이상반응'은 의약품의 약리학적 작용 결과로 발생하거나, 의약품을 사용함으로써 나타난 예상하지 않은 효과로서, 약물과 인과관계가 있거나, 약물과의 인과관계가 반드시 확인되지 않아도 발생 빈도 및 임상적 중증도(예, 중대한 이상반응 등)이 있다고 판단할 수 있는 이상반응을 의미한다. 이상반응은 증상 및 증후와 실험실검사 결과의 변화, 활력 징후(vital sign)와 심전도(ECG) 등 기타 측정치의 변화 등을 포함할 수 있다.

다음과 같은 사항이 강조되어야 한다. :

- 중대한 이상반응 및 이상약물반응
- 흔한 이상반응
- 빈번하게 임상적인 중재(예, 치료중단, 용량조정, 이상반응 증상을 치료하기 위한 병용요법 또는 세심한 모니터링 등)를 초래하는 이상약물반응, 치료속도 또는 증상의 정도에 영향을 줄 수 있는 요소(예, 질환상태, 병용요법, 인구통계학적 소집단, 또는 용량)

이상반응에 대한 정보는 대부분 임상시험 또는 기타 연구, 시판 후 조사에 근거하여

수집되며, 임상시험에 의하여 수집된 이상반응 정보는 대조군에서의 이상반응 발생 빈도도 주로 표 형식으로 함께 제시하는 것이 권장된다.

이상반응 용어

약물의 이상반응을 나타내기 위해서는 WHOART (WHO Adverse Reaction Terminology) 및 의약품 표시기재 지침(식약처고시)을 우선적으로 적용하되, MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)의 용어기준도 인정 가능하다. 또한 의약품등의품목허가·신고·심사규정 중 제17조제1항에 따라 의학용어사전을 참고하고자 하는 경우 '의학용어큰사전' 및 의약품관리과에서 발행된 WHOART 번역문을 참조한다.

이상반응 빈도

빈도를 나타내는 용어를 정의하는 기준은 CIOMS를 바탕으로 한다. 「의약품등의품목허가·신고·심사규정」에도 빈도 표현 기준이 있으나 다음과 같은 국제적 기준을 따를 수 있다.

- 매우 흔하게 : $\geq 10\%$ ($\geq 1/10$)
- 흔하게 : $\geq 1\%$ 이고 $< 10\%$ ($\geq 1/100$ 이고 $< 1/10$)
- 흔하지 않게 : $\geq 0.1\%$ 이고 $< 1\%$ ($\geq 1/1,000$ 이고 $< 1/100$)
- 드물게 : $\geq 0.01\%$ 이고 $< 0.1\%$ ($\geq 1/10,000$ 이고 $< 1/1,000$)
- 매우 드물게 : $< 0.01\%$ ($< 1/10,000$), 단발적인 보고서 포함

효능·효과가 다수일 경우

각 효능·효과별로 이상반응의 목록을 작성한다(예, 항암제의 경우 위암, 유방암별로 작성한다).

복합성분 제제

복합제의 경우 병용한 임상시험에서 보고된 이상반응을 우선하여 기술하며, 각각의 성분에서 수집된 이상반응을 참고로 기술한다. 복합제의 경우에는 복합제 가운데 특정 구성요소에 의해 어떤 이상반응이 발생했는지 설명한다.

화학적 또는 약리학적으로 동일한 계열의 약물

화학적 또는 약리학적으로 동일계열 약물에서 나타나는 이상반응을 기술할 수 있다. 이는 발생 빈도가 매우 낮거나 증상이 지연되어 나타나 약물과 관련하여 관찰되지 않을 수도 있으나 일반적으로 화학적 또는 약리학적으로 동일한 계열의 다른 화합

물에 의해 발생하는 것으로 흔히 인정되는 이상반응이다. 이 때 동일 계열 약물의 특성임을 기술한다(예, 비스포스포네이트 제제, 복합경구피임약, MAO 억제제). 이는 ‘경고’, ‘다음 환자에는 투여하지 말 것’, ‘다음 환자에는 신중히 투여할 것’ 항에도 동일하게 반영되어야 한다.

제조 공정 잔류물이나 첨가물과 관련한 바람직하지 않은 이상반응도 포함시킨다.

이상반응은 발견 또는 보고된 과정별로(예, 임상시험, 시판후조사 등) 분류할 수도 있고, 발생 빈도별로 분류할 수도 있으며, 관련되는 신체기관별로도 분류할 수 있다.

4.2. 임상시험에서 나타난 이상반응

일반 사항

임상시험 관련 이상반응에서는 해당 의약품의 허가시 제출된 치료적확증임상시험 중 본시험(pivotal study)에서 보고된 이상반응을 우선으로 하여 기재한다.

이상반응 기재는 서술형 작성과 이상반응 표를 사용하여 작성할 수 있다.

일반적인 표현(예, 내약성 우수, 일반적으로 이상반응이 거의 없음, 등)은 사용하지 않는 것이 바람직하다.

자료 출처에 대한 설명

이상반응 자료를 제시하기 전에 자료 출처에 대한 간략한 설명이 선행되어야 한다. 이는 전반적인 노출, 연구 설계, 대조군의 구성, 중대한 제외사항 및 예외적인 요소 등을 포함하여야 한다.

이상반응의 빈도

흔한 및 매우 흔한 이상반응(1% 이상 빈도의 모든 약물 이상반응)을 보여주기 위함이다.

하나의 표를 권장하나, 어떤 약물의 이상반응 프로파일이 한 집단과 다른 집단에서 크게 다르고, 상이한 약물 반응이 분명하게 약물과 관련되고, 자료가 약의 투여나 모니터링 측면에서 임상적으로 중요한 경우에는 여러 개의 표가 적합하다. 상이한 적응증, 조성, 소그룹군(population subgroups), 연구기간, 처방 계획 및 시험 종류(예, 집중적으로 모니터링한 경우 대 광범위한 연구 결과)에 따라 이상반응에 중요한 차이가 발생할 수 있다.

표의 양식은 아래 예시 모두 가능하며 둘 중 하나를 선택한다.

예시 1) $\geq 1\%$ 이상반응

기관	시험약 (OO명)	위약(또는 대조약) (OO명)
1건 이상 발생한 이상반응	명(%)	명(%)
전신		
피로감	명(%)	
호흡기계		

예시 2)

기관	매우 흔하게 ($\geq 10\%$)	흔하게 ($\geq 1\%$ 이고 $< 10\%$)	흔하지 않게 ($\geq 0.1\%$ 이고 $< 1\%$)
전신	무력감, (빈번한 이상반응 순서로 기재)		
호흡기계	호흡곤란		

MedDRA 또는 WHOART가 제안한 신체기관 분류에 따라 기관계별로 이상반응에 대한 정보를 분류하여야 한다. 각 기관 내에서는 가장 빈번하게 발생하는 이상반응부터 기재한다. 각 빈도그룹 내에서는 이상반응의 중증도가 점차 낮아지는 순으로 기재한다.

다음의 신체기관별로 이상반응의 순위를 정하고 가장 빈번하게 발생하는 이상반응부터 기술한다.

- 감염
- 혈액 및 림프계
- 면역계
- 내분비계
- 대사 및 영양계
- 정신계
- 신경계
- 감각기관계
- 심장계
- 혈관계
- 호흡기계
- 소화기계

- 피부 및 피하조직계
- 근골격계
- 비노생식기계
- 이비인후과계
- 안과계
- 전신 및 투여 부위 이상

이상반응의 빈도는 위약 또는 다른 대조약과의 차이나 상대위험도가 아닌, 발생률(crude incidence rate)로 나타내야 한다. 이상반응의 발생률은 일반적으로 가장 근접한 정수로 반올림한다. 대규모 연구에서 매우 낮은 비율로 발생하는 중증 이상반응의 경우에는 백분율의 작은 부분도 중요할 수 있으므로 소수점까지 표현한다.

이상반응의 약물과의 연관관계 정도에 따라 또는 발생률의 크기에 따라 표를 분리할 수 있다.

표의 설명 : 표의 자료를 설명하거나 보충하기 위하여 서술적인 해설을 덧붙일 수 있다. 심각하고 빈번하게 발생하거나 또는 중증 이상반응 정보에 대하여 빈도를 제시해야 하며, 가역성, 발병시기, 중증도, 발병기간, 반응 메커니즘, 위험 요인 등을 기술할 수 있다. 가능한 경우, 다음의 사항을 포함하여야 한다.

- 용량-반응 정보 : 용량-반응을 나타낸 약물 이상반응을 확인하고 용량-반응이 관찰된 양상을 서술한다.
- 특수 집단 : 다양한 인구통계학적 집단 또는 질환군에서 관찰된 이상반응 비율의 차이에 대한 정보를 기술한다. 특수 집단에 대한 정보가 유용하지 않는 경우에는, 그러한 사항을 언급하고 설명을 기재해야 한다.
- 약물 이상반응과 관련된 용법 및 치료기간에 대한 정보
- 표의 각 칼럼에 대하여 환자수를 표시한다.

그 외 흔하지 않게 (1% 미만) 나타난 이상반응

임상시험 및 시판 후 조사에 의한 이상반응에 기재되지 않은, 흔하지 않게 나타나는 이상반응에 대하여 신체기관별로 분류하여 목록화하여 나타낼 수 있다.

비정상적인 혈액학 및 임상화학 결과

임상시험 또는 시판후 조사 시험에서 확인된 비정상적인 혈액학 및 임상화학 결과의 목록 등이 기술되어야 한다.

작성예 1:

표 2. *S. aureus* 균혈증 및 심내막염에 대한 임상 3상 연구에서 답토마이신군이나 대조약물군 환자의 5% 이상에게 발생한 이상 반응의 발생률(%)

이상반응	답토마이신군 6mg/kg (N=120)	대조약물* (N=116)
감염		
요로감염 NOS	6.7%	9.5%
골수염 NOS	5.8%	6.0%
패혈증 NOS	5.0%	2.6%
균혈증	5.0%	0%
폐렴 NOS	3.3%	7.8%
위장관계		
설사 NOS	11.7%	18.1%
구토 NOS	11.7%	12.9%
변비	10.8%	12.1%
오심	10.0%	19.8%
복통 NOS	5.8%	3.4%
소화불량	4.2%	6.9%
무른변	4.2%	5.2%
위장관계 출혈 NOS	1.7%	5.2%
일반 및 투여부위상태		
말초부종	6.7%	13.8%
발열	6.7%	8.6%
홍통	6.7%	6.0%
부종 NOS	6.7%	4.3%
무력증	5.0%	5.2%
투여부위 홍반	2.5%	6.0%
호흡기계		
인후통	8.3%	1.7%
흉수	5.8%	6.9%
기침	3.3%	6.0%
호흡곤란	3.3%	5.2%
피부 및 피하조직계		
발진 NOS	6.7%	8.6%
가려움증	5.8%	5.2%
홍반	5.0%	5.2%
발한	5.0%	0%
근골격계		
사지통	9.2%	9.5%
요통	6.7%	8.6%
관절통	3.3%	11.2%
정신계		
불면증	9.2%	6.9%

불안	5.0%	5.2%
신경계		
두통	6.7%	10.3%
어지러움증	5.8%	6.0%
진단검사		
CPK 상승	6.7%	< 1%
혈액/림프계		
빈혈 NOS	12.5%	15.5%
대사/영양계		
저칼륨혈증	9.2%	12.9%
고칼륨혈증	5.0%	8.6%
혈관계		
고혈압 NOS	5.8%	2.6%
저혈압 NOS	5.0%	7.8%
신장/비뇨계		
신부전 NOS	3.3%	9.5%
급성신부전	3.3%	6.0%
* 주 : 대조 약물로는 반코마이신(1 g을 12시간마다 정맥 내 주사)과 항포도상구균 반합성 페니실린 (예: 나프실린(nafcillin), 옥사실린(oxacillin), 클록사실린(cloxacillin), 플루클록사실린(flucloxacillin); 2g을 4시간마다 정맥내 주사) 등이 사용되었고, 각각 초기에 저용량의 젠타마이신을 투여하였다.		

4.3. 국내 임상시험(국내 가교시험)에서 나타난 이상반응

국내 임상시험(가교시험)이 외국의 임상시험자료와 이상반응 발현율의 차이가 있는 경우 기재한다. 다국가 임상시험으로 가교시험을 실시하고 그 결과가 상기 이상반응에 반영된 경우는 기재하지 않는다.

4.4. 시판 후 조사에서 나타난 이상반응

이 항목에서는 시판 후 조사에서 나타난 이상반응을 기재한다. 시판 후 조사를 통하여 보고되고 4상 임상시험에서 확인되었으며 중대하고 예상하지 못한 이상반응을 포함하여야 한다. 이상반응의 인과관계, 빈도, 중증도, 의학적/약리학적 중요성을 고려하여 안전성 정보로서 의미있는 이상반응을 기재한다. 기재방식은 서술형으로 하고, 필요한 경우 임상시험 이상반응과 같은 서식을 사용하여 표로 나타낼 수도 있다. 국내에서 실시한 시판후조사결과는 별도 단락으로 제시한다.

작성예 1:

시판후 조사에서 보고된 이상반응

이 약의 시판후 조사 동안 골수억제(빈혈, 혈소판감소증, 백혈구감소증, 범혈구감소증 이 보고되었다. 이 약을 투여한 환자에서 말초 신경병증과, 때때로 시력 상실로 발전되는 눈의 신경병증이

보고되었는데, 주로 최대 사용권장기간인 28일보다 오래 사용한 환자에서 나타났다. 젖산 산증, 혈관부종, 아나필락시스 반응이 보고되었다. 매우 드물게 스티븐존슨 증후군으로 기술되는 것과 같은 물질이 생기는 피부 질환도 보고된 바 있다. 이들 이상반응은 그 중대성, 보고 빈도, 약과의 연관 가능성 또는 이러한 요인들이 복합적으로 고려되어 보고에 포함되었다. 이들 이상반응은 자발적으로 보고된 것으로, 실제 이 약이 투여된 전체 환자수를 알 수 없기 때문에, 그 빈도를 추정할 수 없으며, 인과관계도 정확히 예측할 수 없었다.

국내 시판후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 192명의 환자를 대상으로 실시한 리네졸리드 경구제의 시판후 조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 21.88%(42명/192명, 총 53건)로 나타났으며, 보고된 이상반응을 약과의 인과관계에 상관없이 신체기관별로 분류하면 다음과 같다.

- 전신 : 패혈성 쇼크, 중독감염, 발열, Epstein-Barr virus 감염의 악화, 부종, 진균감염, 파종성 결핵
- 혈액/림프계 : 혈소판감소증, 헤모글로빈감소증, 백혈구감소증, 호중구감소증,
- 소화기계 : 간기능검사치 이상, 오심, 구토, 설사, 치아 변색증
- 중추 및 말초신경계 : 신경병증
- 호흡기계 : 폐기능 부전, 폐렴
- 기타 : 발진, 간기능부전 악화, 시신경병증, 충수염

5. 일반적 주의

이 항목에는 임상적으로 의미가 있는 이상반응(잠재적으로 치명적인 이상반응, 빈번하지 않으나 중대한 이상반응, 치료 중 조기에 발현되는 이상반응, 높은 발생률을 갖는 이상반응, 약물의 적절한 사용으로 예방할 수 있거나 완화시킬 수 있는 이상반응 등 포함), 기타 잠재적인 안전상의 위험(약물학적 그룹에 대해 예상되는 이상반응, 약물상호작용으로 인한 이상반응 등), 이상반응으로 인한 사용 제한(예: 병용치료의 제한), 이상반응 발생시 대처법(예: 용량변경) 등을 기재해야 한다. 작성 순서는 원칙적으로 안전성 정보의 중요도에 따라 결정되어야 한다.

이 항목은 약물의 안전한 사용을 위해 필요한 정보를 종합적으로 보여주는 항목으로서, 내용적으로 상이한 정보들을 효과적으로 잘 보여주되 중요한 사항을 빠뜨리지 않도록 하는 것이 중요하다. 일반적으로 이 항목에 기재하는 정보는 안전성에 관련된 기타 항목 (예. '이상반응', '약물상호작용', '특정 환자에서의 사용' 등)에 기재되는 정보와 중복될 수 있으며, 이러한 기타 항목에서는 정보를 간략하게 기재하고, 이 항에는 비교적 상세한 정보를 기재한다. 해당 의약품의 사용이 금지된 환자군은 '다음 환자에는 투여하지 말 것' 항에서만 언급하고, 이 항목에서는 반복하지 않는다.

최초 허가시에는 임상시험을 통해 얻은 정보 및 명백한 이론에 의거하여 작성할 수 있으며, 약물의 사용 경험이 축적됨에 따라 임상적으로 의미있는 안전성 정보가 추가될 경우 허가사항을 신속히 개정하여야 한다.

다음의 내용이 이 항목에 기재될 수 있으며, 이는 약물의 특성과 효능·효과에 따라 상이할 수 있다. 주요한 임상적 특성에 따라 부제목을 붙일 수 있다.

- 1) 약물의 사용이 허용되는 특별한 조건이 있는 경우, 이를 기재한다.
- 2) 처방자가 경고해야 하는 심각한 이상반응, 이런 이상반응이 일어날 수 있는 상황과 대처 방법(예. 응급 심폐소생술)을 기재한다.

작성예 1:

환자주의 정보

이 약의 투여로 인해 결핵 및 패혈증을 포함한 중대한 감염증이 보고되었으며, 이 약과의 인과관계는 분명하지 않으나 탈수초성 질환과 악성종양의 발현도 보고되었다. 위 정보 등을 환자에게 충분히 주의시켜야 한다.

- 3) 모든 환자가 특정 이상반응을 나타낼 위험성이 있으나 이상반응의 발생률이나 중증도가 일부 집단에서 크게 나타나는 경우, ‘이상반응’ 항목과 상호참조하여 위험 요인에 대한 정보를 제공해야 한다. (예. 성인의 20%, 어린이의 40%에서 두통이 나타난다면, ‘투여시 주의사항’에서는 어린이의 경우 두통의 위험이 높다고 언급해야 하며, 두통의 빈도와 중증도에 대해서 ‘이상반응’를 참조하도록 기술해야 한다.)

작성예 1:

만성 신부전 환자에서 유지 헤모글로빈 농도는 용법·용량 항에서 추천한 목표 헤모글로빈 농도의 상한치를 초과해서는 안된다. 임상시험에서, 목표 헤모글로빈 농도를 12g/dL(7.5mmol) 보다 높게 하여 적혈구 생성 촉진 제제(ESAs)를 투여했을 때 사망과 심각한 심혈관계 이상반응의 위험성이 증가한 것이 관찰되었다. 임상시험에서 헤모글로빈 농도가 빈혈증상을 치료하고 수혈을 피하기 위해 필요한 농도이상으로 증가했을 때 에리스로포이에틴 제제의 투여로 인한 유의성 있는 이점이 나타나지 않았다.

- 4) 약물의 효능·효과나 질환의 상태가 비교적 중중이면 임상에서 중요한 이상반응을 결정할 때 영향을 미칠 수 있으므로 이 항목에서 기재하는 것이 적합하다. 예를 들면, 경미하고 스스로 조절할 수 있는 상태(예, 알러지성 비염, 일시적인 불면증 등)를 치료하기 위한 의약품인 경우에 중중이 아닌 이상반응(예, 오심, 소양증, 탈모)이 임상에서 중요하게 간주될 수 있으므로 이 항목에 기재하는 것이 적합하다. 중중 혹은 치명적인 질환(예, 암)을 치료하기 위한 의약품의 경우에는 위와 같은 이상반응이 임상에서 훨씬 덜 중요하게 생각될 수 있으므로 이 항목에 기재하지 않는 것이 적합하다.

- 5) 의약품 투약 시작이나 중단(예, 반동(rebound), 금단 효과)과 관련하여 특별한 위험이 있으면, 그 예방에 필요한 조치와 함께 내용을 기재한다.

작성예 1:

혈액학적 영향 - 올란자핀은 특히 최초의 용량증가 기간 동안 현기증, 빈맥 및 일부환자에서는 실신과 관련된 기립성저혈압을 유발할 수 있다. 경구용 올란자핀 요법의 경우, 1일 5mg 투여로 치료를 시작하면 기립성저혈압과 실신의 위험성을 최소화 할 수 있다('신중투여' 항 참조).

- 6) 위험 환자를 파악하고 발생을 방지하거나 위해 상황의 발생 또는 악화를 조기에 감지하기 위한 대책을 기술한다. 중대한 이상 반응을 조기에 파악할 수 있는 대표적인 증상이나 징후를 알고 있다면, 해당 문구를 포함시켜야 한다.

작성예 1:

트랜스아미나제 상승 - 올란자핀 투여에 의해 트랜스아미나제 상승이 발생할 수 있으므로 간 손상의 징후 및 증상이 있는 환자, 기존에 간 질병이 있는 환자 및 잠재적으로 간독성이 있는 약물을 투여하고 있는 환자들에 대해서는 주의해야 하며 정기적인 검사를 권장한다.

- 7) 특정 임상적 또는 실험실적 검사를 통한 모니터링의 필요성을 기술한다. 그런 상황이나 조건에서 용량 감소가 권고된다면, 이 부분을 용법·용량에 기술하고 여기서는 상호 참조 정보를 기재한다.

작성예 1:

이약을 투여받은 환자에서 총 빌리루빈 농도, 프로트롬빈시간과 트랜스아미나제 수치 증가가 관찰되었다. 이 약으로 치료받은 환자들에게서 유의한 간기능 장애와 간부전 사례가 드물게 보고되었다. 이 환자들 중 몇몇 경우에는 다양한 약물을 병용투여하고 있었다. 이 약물로 치료하고 있는 동안 간기능 검사에서 비정상인 나타난 환자는 간기능 이상이 더 악화되는지를 모니터링이 되어야 하며 이약의 지속적 사용에 대한 위해성/유용성이 평가되어야 한다. 이상반응들은 약물 복용을 중단한 후에도 나타날 수 있다

- 8) 제조과정의 첨가제나 잔류물에 대한 경고를 기재한다. (부록 2 참조)

- 9) 특수한 유전자나 표현형을 가진 환자는 치료효과가 없거나, 약력학적 작용, 이상반응의 위험이 있을 수 있다. 이것은 작동하지 않는 효소 대립유전자 또는 특정 대립유전자에 의한 다른 대사경로, 운송체 부족 때문에 발생할 수 있다. 이 경우 분명히 기술해야 한다.

- 10) 의약품을 취급하거나 환자에게 투여하는 자가 특히 주의해야 할 사항과 환자가 주의해야 할 사항을 기술한다.(예, 면역학적 제제 등)

작성예 1:

환자 또는 보호자가 이 약을 투여하는 경우 이 약의 적절한 투여를 위해 정확한 양의 측정, 주사 방법 및 주사기와 바늘의 적절한 폐기법에 대해 교육받고, 바늘과 주사기를 재사용하지 않도록 주의를 받아야 한다. 첫 번째 주사는 자격있는 의무종사자의 감독하에 투여되어야 한다. 바늘 또는 시린지는 내구성이 있는 용기에 버려야 한다.

- 11) 일반적으로 함께 투여하는 것을 피해야 하는 임상적으로 관련이 있는 상호작용은 상호 작용 항목에 상호참조하여 이 부분에 기재한다.

작성예 1:

병용 치료

류마티스관절염 환자를 대상으로 한 2년간의 대조임상시험에서, 이 약과 메토트렉세이트의 병용투여가 예상치 못한 안전성 결과는 초래하지 않았다. 메토트렉세이트와 병용투여 했을 때 이 약의 안전성 양상은 이 약과 메토트렉세이트를 각각 단독투여 했을 때 보고된 양상과 유사했다. 병용투여의 안전성을 평가하기 위한 장기간의 연구가 진행 중이다. 이 약과 다른 DMARDs약물과의 병용투여에 대한 장기간의 안전성에 대해서는 확립되지 않았다.

건선 치료를 위해 이 약과 다른 전신치료법 또는 광선요법을 병용하는 것에 대해서는 연구된 바 없다.

- 12) 운전 및 기계조작에 미치는 영향의 내용을 기재한다.

작성예 1:

울란자핀은 졸음과 어지럼증을 유도할 수 있으므로, 환자는 자동차 운전을 포함하여 위험한 기계를 작동할 때에는 주의해야 한다.

임부, 수유부, 가임여성, 신생아, 유아, 소아, 고령자에 대한 투여, 운전 및 기계조작에 미치는 영향 등의 내용은 각기 해당 항목에서 다룬다.

6. 상호작용

이 항목에서는 약력학적 특징과 체내 약동학 시험 결과에 근거하여 임상적으로 관련된 상호작용 가능성을 기술한다. 이때 해당 의약품의 사용과 관련한 상호작용과 그에 대한 권고 사항을 특히 강조한다. 해당 약물과 함께 다른 약물을 병용 투여하면 해당 약물 혹은 병용 투여한 약물의 약력학적 효과를 증대하거나 감소시킬 수 있고, 이상반응의 위험을 증가시켜, 새로운 이상반응의 발현을 초래하거나 기저가 되는 장애의 악화를 유발할 수 있는 경우마다 면밀한 임상 모니터링을 포함한 특정한 정보를 포함시켜야 한다.

다른 약물이 해당 약물의 사용에 영향을 미치는 상호작용을 먼저 기술하고, 다음에는 다른 약물의 사용에 해당 약물이 임상적으로 의미 있는 변화를 일으키는 상호작용을 기술한다.

각 항목별로 임상적으로 의미가 있는 상호작용에 대하여 성분명, 근거(예: 사례 연구, 임상 시험, 이론적 가능성), 상호작용 효과 및 임상적 소견(예: 병용투여 금기, 병용투여 주의, 병용 투여시 용량조정 및 모약물 또는 활성 대사체의 AUC와 혈장 농도 및/또는 실험실적 검사 결과에 미치는 영향과 임상적 증상 등) 등을 기재한다.

상호작용을 초래할 가능성이 있는 약물의 명칭 및 약물 카테고리를 먼저 명시하여야 하며, 그 다음으로 약물의 상호작용의 특성(예를 들어 임상적 발현, 발생 기전, 위험 인자 등)에 대한 간략한 설명이 따라와야 한다. 비정상적인 유형의 약물상호작용은 발생 기전 등에 대해서 별도로 설명을 하여야 한다.

임상적으로 중요한 상호작용을 나타내는 의약품(예, 효소 저해제 또는 유도제)을 중단하는 경우 필요시 그에 따른 용량 조절의 필요성을 기술한다. 두 가지 약물을 연속적으로 사용할 경우 휴약기간(wash-out period)의 필요성도 언급한다.

작성예 1:

카르바마제핀은 리스페리돈의 항정신병 활성 분획의 혈중농도를 감소시키는 것으로 나타났다. 다른 간 효소 유도 약물에 의해서도 비슷한 효과가 나타날 수 있다. 카르바마제핀 또는 다른 간 효소 유도 약물의 투여를 중단하는 경우에는 이 약의 용량을 재평가하고 필요에 따라 감량해야 한다.

체내 실험을 실시하지 않았으나 체외 실험을 통해 예측되거나 다른 상황이나 실험을 통해 유추할 수 있는 상호작용도, 의약품 사용의 변경으로 이어질 수 있는 경우에는 이를 기술한다.

작성예 1:

현재까지 임상시험 결과에서 다른 약물과 상호작용이 관찰된 바는 없다. 그러나 사이클로스포린, 타크로리무스와 같이 적혈구 결합율이 높은 약물과 함께 사용할 경우 상호작용의 가능성이 있다. 적혈구 결합율이 높은 약이 이 약과 함께 투여되는 경우 혈중 약물농도를 면밀히 조사하여 헤모글로빈 농도 상승에 따라 용량을 조절해야 한다.

생약제제, 음식물, 의학적 목적으로 사용하지 않는 약리학적 활성 성분, 생활습관(흡연, 음주 등) 등과의 상호작용 정보도 기술한다. 임상적으로 의미가 있는 효력 강화 또는 이상반응에의 영향 등의 가능성이 있는 경우에 약력학적 효과와 관련된 정보도 기술한다.

상호작용이 없음을 증명하는 시험 결과는 처방의가 중요하게 생각할 가능성이 있는 경우 기술한다.(예. 약리기전에 따라 심각한 상호작용이 우려되는 경우)

상호작용 시험을 전혀 실시하지 않았다면, 그런 사실을 기술한다.

작성예 1:

* 상호작용 시험은 성인에 대해서만 수행되었다.

- 1) 저혈압, 서맥, 호흡 또는 중추신경계 억제를 유발할 수 있는 약물을 투여 받는 환자에 병용투여시 주의해야 하고 알코올을 섭취하는 환자들에 대해서도 주의해야 한다.
- 2) 파킨슨병 및 치매 환자에 대하여 항-파킨슨 약물과 함께 올란자핀을 병용하는 것은 권장되지 않는다.
- 3) QTc 간격을 증가시키는 것으로 알려진 약물과 올란자핀을 병용 투여하는 경우 주의해야 한다.
- 4) 올란자핀에 영향을 줄 수 있는 상호작용
 - ① 올란자핀은 CYP1A2에 의하여 대사되므로 이 동위효소를 특이적으로 유도하거나 저해하는 물질은 올란자핀의 약물학적 동태에 영향을 줄 수 있다.
 - ② CYP1A2 유도 : 올란자핀의 대사는 흡연과 카르바마제핀에 의하여 유도될 수 있으며 이는 올란자핀 농도를 감소시킬 수 있다. 오메프라졸과 리팜핀 등 CYP1A2 또는 glucuronyl transferase 효소를 유도하는 약물은 올란자핀의 청소율을 증가시킨다. 올란자핀 청소율의 증가는 단지 경도(slight)내지 중등도(moderate)로 나타났다. 임상적 결론은 제한적일 수 있으나, 임상적 모니터링이 권장되며, 필요하다면 올란자핀 증량도 고려할 수 있다.
 - ③ CYP1A2 저해 : CYP1A2의 특정 저해제인 플루복사민은 올란자핀 대사를 유의하게 저해하였다. 플루복사민을 투여한 후 올란자핀의 C_{max} 의 평균 증가치는 여성 비흡연자에서 54%이었으며 남성 흡연자에서 77%이었다. 올란자핀 AUC의 평균 증가치는 각각 52%와 108% 이었다. 플루복사민 또는 씨프로플록사신 이나 케토코나졸과 같은 다른 CYP1A2를 투여받는 환자에 대하여 올란자핀을 투여할 때에는 저용량으로 시작하도록 한다. CYP1A2 저해제와 함께 올란자핀을 투여할 때에는 올란자핀 용량의 감소를 고려해야 한다.
 - ④ 생체이용율의 감소 : 활성탄은 경구 투여한 올란자핀의 생체이용율을 50-60% 감소시키므로 올란자핀 투여 2시간 전 혹은 투여 2시간 후에 투여하도록 한다.
 - ⑤ 플루옥세틴(CYP2D6 저해제), 제산제의 단회투여(알루미늄, 마그네슘), 또는 시메티딘은 올란자핀의 약물동태에 유의한 영향을 주지 않았다.
 - ⑥ 올란자핀의 평형상태의 농도는 에탄올의 약물동력학에 영향을 주지 않으나, 에탄올과 함께 흡수될 때에는 진정작용의 증가와 같은 부수적인 약리효과가 발생할 수 있다.
 - ⑦ 플루옥세틴(60 mg 단회투여 또는 8일 동안 하루 60 mg씩 투여)은 올란자핀의 최고농도를 평균 16% 증가시키고, 청소율을 평균 16% 감소시켰다. 이러한 요인이 미치는 영향의 크기가 개인간의 다양성에 비해 작으므로, 용량의 조절은 대체적으로 권장되지 않는다.
 - ⑧ 올란자핀의 흡수는 음식물에 영향을 받지 않는다.
- 5) 올란자핀이 다른 약물에 영향을 줄 수 있는 상호작용
 - ① 올란자핀은 레보도파와 도파민 효현제의 효과를 직접 또는 간접적으로 길항할 수 있다.
 - ② 올란자핀은 in vitro에서 주요 CYP450 동위효소(예. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4)를 저해하지 않는다. In vivo시험에서 다음 활성 물질들에 대한 대사의 저해는 관찰되지 않았으므로 특별한 상관

성은 없는 것으로 예측된다 : 삼환계 항우울제(이미프라민 또는 데시프라민-대부분의 CYP2D6 경로), 와파린(CYP2C9), 테오필린(CYP1A2) 또는 디아제팜(CYP3A4와 2C19).

③ 올란자핀은 리튬 또는 비페리덴과 병용 투여시 상호작용이 없었다.

④ 사람의 간 마이크로솜을 사용한 in vitro 연구에서, 올란자핀은 발프로에이트의 주요 대사 경로인 글루쿠로나이드화를 저해하지 않았다. 또한, 발프로에이트도 in vitro에서 올란자핀의 대사에 영향을 주지 않았다. In vivo에서 올란자핀 10mg을 2주 동안 매일 병용투여 하였을 때, 발프로에이트의 평형상태의 혈중농도에는 영향을 주지 않았다. 따라서 올란자핀을 병용투여 할 때, 발프로에이트의 용량은 조절할 필요가 없다.

7. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

이 항목은 임상시험 결과(최기형성 또는 태아 독성 등) 또는 전임상 시험 결과(독성 시험 등)에 근거하여 기술되어야 한다. 임부 및 수유부에서의 사용과 관련하여 '다음 환자에는 투여하지 말 것', '경고' 또는 '일반적 주의' 항에 해당하는 정보가 있을 경우 각 항목에 기재하고 이 항에서는 상호 참조하여 상세한 정보를 기재한다.

필요시 임부금기 의약품 공고(식품의약품안전처 공고) 또는 임부에 대한 의약품 적정사용 정보집(식품의약품안전처)을 참고한다.

7.1. 임부

이 항목의 기재는, 약물이 전신으로 흡수되지 않고 태아에게 간접적인 위해를 가할 가능성이 없음이 입증된 경우 생략될 수 있다. 임부에 미치는 영향에 대한 연구가 없을 경우에는 연구되지 않았음을 명시해야 한다. 그렇지 않은 경우 다음의 정보를 포함해야 한다.

'기형유발'과 '기형유발 외 영향', '출산 시 영향'으로 구분하여 작성하며 '기형유발'은 임신위험분류에 맞게 작성한다. 작성 시 포함될 사항은 다음과 같다.

- ① 임부의 의약품 사용 경험과 빈도에 대한 임상 자료
- ② 임신 중 노출, 위험평가와 관련된 개발연구(developmental study) 결과, 기형, 태아독성, 신생아에 대한 효과
- ③ 임신기간 의약품 사용에 대한 권고사항
- ④ 임신 중 노출 관리를 위한 권고사항

비임상 시험자료 중 생식발생독성시험의 결과를 이 항목에 기재할 수 있다.

임신 중의 노출과 관련한 위험의 평가와 관련이 있는 생식발생독성시험의 결론에 대해 언급하며 기형, 태아 독성, 신생아에 대한 영향을 기술한다.

배아, 태아, 신생아, 임신부에서 보고된 이상반응 정보를 포함시키고, 활용 가능한 경우 이상반응의 발생 빈도(예, 신생아에 대한 기형 발생 빈도 등)를 기술할 수 있다. 적절한 경우에는 임신부를 대상으로 한 임상시험 결과를 기재한다.

임신 중에 이상반응이 보고되지 않은 경우에는 사람에서의 경험 수준을 명시한다(사람에 대한 투여 경험 없음, 제한적 투여 경험).

임신 단계별로 의약품의 사용에 대한 권고 사항과 그에 대한 이유도 제시한다.

적절한 경우에는 임신 중의 약물 노출에 대하여 권고 사항(태아 초음파 검사, 신생아의 생물학적 또는 임상적 조사 등 구체적인 모니터 포함)을 포함한다.

해당 문구 예가 부록 3에 제시되어 있다.

(가) 기형유발 외 영향

임산부가 약물을 만성적으로 사용하여 나타나는 태아 또는 신생아에 대한 기형유발 외 영향(예: 거부증상 또는 저혈당)을 포함해야 한다. 가능하면 비가역적 이상반응 또는 가역적 이상반응을 명시하여 구분한다.

(나) 출산 시 영향

약물의 출산 시(질식분만, 복식분만) 사용이 알려져 있을 경우 이러한 사용이 “효능·효과” 항에 밝혀져 있거나 있지 않은 경우 모두 이 소항목에서 약물이 어머니와 태아에 미치는 영향, 분만 지속, 겸자분만, 다른 중재, 신생아 인공소생술이 필요할 가능성, 아동의 성장, 발달, 기능성숙에 약물이 미치는 영향에 대해 가능한 자료를 기술하여야 한다.

7.2. 수유부

가능한 경우 주성분과 그 대사체가 모유를 통해 분비(분비 여부, 모유/혈청 비율)되는지 알아본 조사의 결론을 포함하여, 임상시험 결과를 기술한다. 가능한 경우 수유 중의 신생아에 대한 이상반응 정보를 포함시킨다.

약물치료와 수유를 병행할 수 없는 경우, 수유의 중단 또는 지속, 및/또는 치료의 중단 또는 지속에 대한 권고와 그 이유를 제시한다.

수유부에 대한 임상시험 자료가 없는 경우에는 비임상연구의 결과를 제시할 수 있다.

이 항에 사용할 문구의 예가 부록 4에 제시되어 있다.

7.3. 수태능

의약품이 남성과 여성의 수태능에 미치는 영향에 대한 주요 정보는 기술한다. 가능한 경우, 임상자료에서 확인된 정보를 기술한다.

가능한 경우 비임상 시험 중 생식발생독성시험을 통해 도출된 결론을 기술한다.

해당 약물의 투여에 의해 수태능이 영향을 받을 수 있는 경우, 의약품의 사용에 대한 권고 사항을 기술한다.

관련 자료가 없는 경우, 수태능에 미치는 영향에 대해 관련 자료가 없음을 명시할 수 있다.

7.4. 가임/피임 여성

임신 검사, 피임을 포함하여 적절한 경우에는, 가임 여성의 의약품 사용에 대한 권고 사항을 제시해야 한다. 치료 기간과 치료 종료 이후 일정 기간 동안 환자나 그의 배우자가 피임을 해야 하는 경우, 그 근거를 이 항목에 기술한다.

8. 신생아, 유아, 소아에 대한 투여

신생아, 유아, 또는 소아에 대하여 약물의 투여 금기 또는 임상적으로 의미가 있는 주의사항이 있을 경우 ‘다음 환자에는 투여하지 말 것’, ‘경고’ 또는 ‘일반적 주의’ 항에 간단히 기재하고 상세한 내용은 이 항에 기재한다. 만일 효능·효과 또는 용법·용량이 성인과 차이가 있을 경우 이에 대해서는 각각 ‘효능·효과’, ‘용법·용량’ 항목에서 자세히 기재한다.

소아에 대한 연령 검토 기준은 「의약품등 연령 검토 기준」(허가심사조정과-4643호, 2012.11.28.)을 참고한다.

약물이 소아에 사용될 가능성이 있지만, 소아에 대한 임상시험 결과가 안전성·유효성을 입증하기에 불충분하여, 용법·용량이 소아 환자에서 승인되지 않은 약물에 대해서는 다음과 같이 기재할 수 있다.

- 소아에 대한 안전성·유효성 결과가 <부족><불충분>하여 6세 <이상><이하>의 어린이에게 투여하는 것은 권장되지 않는다. (나이를 구체적으로 명기한다.)
- 소아에 대한 안전성·유효성이 확립되지 않았다.
- 소아를 대상으로 한 투여 경험이 제한적이다. 소아 대상 투여 경험이 없다. 소아에 대해서는 임상시험이 실시된 바 없다.

또한 비임상 독성시험 또는 소아에 대한 임상시험 결과 소아에 대한 이상반응이 명확하게 나타나거나 소아에 대한 투여의 위험성이 유익성을 상회하는 용법·용량이 소아 환자에서 승인되지 않은 약물에 대해서는 다음과 같이 기재할 수 있다.

- 이 약은 소아에게 투여하면 안 된다. (이 경우는 사용상의주의사항 중 ‘다음 환자에는 투여하지 말 것’항에도 반영되어야 한다.)

소아 환자에서 특정한 약물을 사용하는 데 특별한 위험이 있다면 이에 대한 내용을 포함시켜야 한다.

소아 환자에서 특정한 약물 혹은 유사한 약물의 대사에 관한 기타 이용할 수 있는 데이터 예를 들어 의학 문헌에서)를 제시하여야 한다.

약물이 효소에 미치는 일반적인 영향은 성인과 소아 모두에서 동일할 것이지만, 약동학 시험 결과와 노출 수준은 성인과 소아에서 차이가 날 수 있다. 그러므로 약동학 시험을 성인에서만 실시했으며 처방의에게 의미가 있다고 생각된다면, 이를 기재한다.

유아, 신생아, 그리고 조숙아 등에서 약물의 독성 제거 대사 경로가 충분하지 못하게 발달될 가능성이 있는 이들 환자들에 관한 데이터를 포함한다. 또한 성인에서보다 소아 환자에서 특정한 약물의 상당히 상이한 대사를 제시하는 데이터 (예를 들어 불충분하게 연구된 독성 제거 경로 및 분비 경로에서 연유하는 약물 분비의 지연)를 포함한다.

일부 바람직하지 않은 영향이 소아에서 관찰되거나 바람직하지 않은 영향의 발생 빈도 변화가 관찰된다면, 이 정보를 설명한다. 가능하면 「의약품등 연령 검토 기준」(허가심사조정과-4643호, 2012.11.28.)의 연령 기준에 맞춰 정보를 분리하여 기술한다. 소아에서도 성인과 마찬가지로 유사한 안전성 프로파일이 예상된다면, 이런 점도 명기한다.

의약품이 특정 식품과 상호작용을 일으켜 식사나 특정 식품에 대한 권고사항 기재가 필요한 경우, 성인 환자와 전혀 다른 구성의 식이(신생아는 100% 모유 및/또는 조제분유만 섭취함)를 섭취하는 소아환자(특히 신생아와 영아)에 대하여 특히 유의할 점이 있는지 여부를 기재해야 한다.

임상시험이 특정 연령 범위를 대상으로 이루어진 경우 신생아/영아/어린이/청소년의 연령 분류와 관계없이 실제 연구된 연령 범위를 기재하도록 한다.

9. 고령자에 대한 투여

‘고령자에서의 사용’에 관한 기재지침은 ‘소아에서의 사용’과 유사한 구조와 형식을 따르는 것으로 하였다. 즉 대상을 ICH 기준에 의한 65세 이상으로 하고 약물 투여시의 주의사항을 기재하되, ‘다음 환자에는 투여하지 말 것’, ‘경고’ 및/또는 ‘일반적 주의’항에서는 간략히 기술하고 ‘고령자에 대한 투여’항에서 상세한 사항을 기재하도록 한다. 고령자에서의 약물 사용에 관한 임상시험에 근거하여 내용이 기재되어야 한다. 고령자에 수행된 연구의 근거 수준에 따라 작성 가능한 문구를 제시하며, 신장으로 상당히 배설되는 약물의 경우에도 별도의 주의 문구를 기재하도록 한다.

적절한 비교임상시험에 근거하여 고령자에 대한 특정 적응증이 인정될 경우, 이를 ‘효능·효과’ 및 ‘용법·용량’항에 기재한다. 이 항에는 고령자에서의 효능·효과의 제한점, 모니터링 필요성, 고령자에서의 투여와 관련된 위험, 고령자에서 안전하고 효과적인 약물사용과 관련된 기타 정보가 기술되어야 한다.

이 항목에는 이용 가능한 정보를 고려하여 아래의 문장 또는 다른 적절한 문장으로 기술될 수 있다.

(1) 임상시험에서 65세 이상의 고령자들을 충분히 포함하지 않았을 경우:

이 약의 임상시험에서는 충분한 수의 65세 이상 고령자가 포함되지 않았다. 다른 보고된 임상경험에서도 성인과 고령자 사이에 반응 차이가 나타나지 않았다. 일반적으로 고령자에서는 용량 선택에 주의하여야 하며 보통 가장 낮은 용량으로 투여를 시작한다.

(2) 임상시험에 성인과 고령자의 안전성·유효성 차이를 입증할 수 있는 정도로 충분한 수의 고령자가 포함되었고, 시험 결과 안전성·유효성의 차이가 관찰되지 않았으며 이러한 차이가 임상경험에서도 나타나지 않았을 경우:

이 약에 대한 임상시험의 전체 피험자 중 00%가 65세 이상이었고 00%가 75세 이상이었다(이를 대신하여 연구에 포함된 65세 이상, 75세 이상 피험자수를 기술할 수 있다). 안전성·유효성에서 전반적으로 고령자와 성인에서의 차이가 관찰되지 않았고 기타 보고된 임상경험에서도 고령자와 성인에서의 차이가 알려지지 않았으나 일부의 고령자에서 민감성이 더 크게 나타날 수 있다.

(3) 임상시험과 기타 자료에서 고령자에서의 약물사용에 있어서 안전성 및 유효성에 차이가 있거나 고령자에서 약물 투여시 모니터링 또는 용량조절을 필요로 하는 경우 이 항에서는 관찰된 차이 또는 모니터링/용량조절의 필요성을 간략히 기술하고 ‘용법·용량’ 또는 기타 항목에서 더 상세한 기술을 한다.

(4) 신장 배설이 큰 약물의 경우:

이 약물은 신장으로 상당히 배설되므로 신장기능이 저하된 환자에게는 이 약물의 이상반응 위험이 증가할 수 있다. 고령자는 신장기능이 감소하기 쉽기 때문에 용량선정에 주의해야 하며 신기능을 모니터링하는 것이 유용하다.

작성예 1:

- 1) 이 약은 주로 신장으로 배설되는데, 고령자는 신기능이 저하된 경우가 많아 높은 혈중 농도가 지속될 위험이 있고 이상반응이 발현하기 쉬우므로, 용량 및 투여간격에 유의하여 신중히 투여한다.
- 2) 시판후 조사에서 중증의/때로는 치명적인 간독성이 65세 이상의 노인환자에게서 보고 되었다. 만약, 간염의 증상이나 증후가 나타난 환자에게는 즉시 이 약의 투여를 중지 한다.

10. 임상검사치에의 영향

이 항에는 명백히 기질적 또는 기능적 장애와 관련없이 의약품 사용결과 임상검사치가 외관상 변동하여 검사 시 영향을 미치는 경우를 설명하여야 한다.

기질적 장애 혹은 기능적인 장애를 단순히 배제시킬 수 없다면 이 항목에서 이상반응에 대해 명시하여야 한다.

- 각종 요검사시에 혈당의 검출을 방해할 수 있다.
- 요를 적색으로 변하게 할 수 있다.

생물학적 검사와의 특이적 상호작용도 적절한 경우에는 언급한다(예, 콕스 시험(Coombs test)과 베타 락탐).

‘이상반응’항과 중복하여 기재하지 않는다.

11. 과량투여시의 처치

이 항에는 과량 투여로 인해 나타나는 급성 증상, 징후 및 결과를 합병증과 잠재적 후유증을 포함하여 기술하고, 위험도에 따른 과량 투여의 용량과 과량 투여에 대해 알려진 관리 및 치료 방법을 기재하도록 한다.

우연한 사고, 또는 환자의 자살 기도 등 활용 가능한 정보에 근거하여, 약물을 과다 복용한 것으로 알려진 증례를 설명하여야 한다(약물 용량별로 급성 증상 및 징후와 결과를 기술한다).

과량투여시 독성의 발현을 자살 시도 및 오용의 증례를 포함하여 설명한다. 적절한 치료방법이 있다면 이를 기재한다. 효능약/길항약이나 체내 약물 제거 방법(예, 투석) 등 과량투여시의 처치법을 기술한다.

작성예 1:

인체 내에서의 이 약의 최대 내성 용량은 확립되지 않았다. 내독성 시험에서 건강한 지원자에게 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 의 용량까지 단회 정맥투여 했으나, 용량제한독성은 나타나지 않았다.

류마티스 관절염 환자의 임상시험에서도 용량 제한 독성은 나타나지 않았다. 평가된 최고 용량은 $32\text{mg}/\text{m}^2$ 을 1회 정맥투여 후 $16\text{mg}/\text{m}^2$ 을 주 2회 피하투여한 경우였다. 1명의 류마티스 관절염 환자가 실수로 3주 동안 62mg 을 주 2회 자가 투여한 경우가 있었으나 이상반응은 없었다. 이 약의 해독제는 알려져 있지 않다.

작성예 2:

- 1) 임상시험에서 이 약을 과량투여한 경험은 제한된다. 20g 까지로 추정되는 용량을 투여했을 때 치명적이지 않았으며 환자는 후유증 없이 회복되었다. 시판 후 조사에서 쿠에티아핀 단독의 과량투여로 사망이나 혼수가 매우 드물게 나타났다. 일반적으로 보고된 증상 및 징후는 약물의 알려진 약리효과의 과장으로부터의 결과, 즉 졸음, 진정, 빈맥 및 저혈압이다.
- 2) 쿠에티아핀의 특별한 해독제는 없다. 심각한 중독의 경우 다수의 약물이 포함되었을 경우를 고려해야 하며 환자의 기도를 유지하고 적절한 산소공급 및 호흡유지, 심혈관계 관찰을 포함한 집중적인 관리가 권장된다. 환자가 회복될 때까지 면밀한 의학적 관찰 및 간호감독을 계속해야 한다.

특정 집단에서의 과량 투여와 관련하여 관찰된 정보가 있으면 이를 기재하며, 특히 단일 용량이 소아에게는 과량에 해당하거나 특별한 주의가 요구되는 의약품인 경우 이를 기재하도록 한다.

12. 적용상의 주의

용법·용량 항에 상호 참조를 포함시킨다. (예, “투여 전의 제품 회석에 대한 사항은 적용상의 주의사항을 참조한다.”)

환자 또는 보호자가 가정에서 자가투여하는 주사제의 경우, 투여에 적합한 신체부위 및 주의사항을 기재한다.

약물조제를 해야 하는 제품에 대해서는 약물 조제 방법 및 품질관리에 관한 세부 설명을 기재하고, 조제된 약물에 대한 안정성시험 자료를 근거로 하여 권장되는 저장 기간과 조건이 언급되어야 한다. 조제된 약물에 대한 별도의 안정성시험을 수행하지 않았을 경우에는 조제 후 즉시 사용하도록 권장한다.

해당 제품과 다른 의약품 또는 의료기기를 병용 투여할 경우, 가능한 물리화학적 상호작용 관련 정보를 기술할 수 있다. 주사 직전에 조제 또는 희석하는 의약품인 경우에는 약물과 희석제의 배합금기 및 조제시의 중요한 상호작용 문제(예, 제품 또는 제품 성분이 주사기, 대용량 주사제 용기, 튜브, 투여 세트 등에 흡착되는 현상)도 기술한다.

일부 제형(예, 주사제)은 필요시 다음의 표준 문구를 적절하게 포함시킬 수 있다.

- 이 약을 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.
- 허가사항에 기술된 경우를 제외하고는 이 약을 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.

특수한 기능을 가진 기기와 결합되어 조제 및/또는 투여시 기계적 조작이 필요한 의약품의 경우, 조작과정 및 주의사항을 상세히 기술한다.

세포독성 제품과 일부 생물학적 제제 등 일반적으로 인체에 위해한 것으로 알려진 물질을 함유한 의약품의 경우, 취급하는 사람을 보호하기 위한 취급 및 조작시의 주의사항을 상세히 기술한다.

작성예 1:

투약 전, 이 약이 실온으로 되도록 한다 (약 15~30분). 바늘 커버는 이 약이 실온으로 될 때까지 제거하여서는 안된다. 용액은 무색투명하거나 연한 황색으로 이물질이 없어야 한다.

대퇴부, 복부, 또는 상완부에 피하주사 하고, 주사 부위는 교대로 바꾼다. 주사시 앞서 주사한 부위와 새로운 주사부위는 적어도 3cm정도 떨어져 주사하도록 하고, 압통이 있거나, 멍들었거나, 충혈되었거나 또는 딱딱한 피부 부위에는 주사하지 않는다.

주사기의 바늘 커버는 라텍스(건조천연고무)를 함유하고 있다. 라텍스에 과민반응 (알러지)의 병력이 있거나 또는 그 가능성이 있는 자가 다루거나 투여받을 경우에는 환자 또는 보호자는 이 약을 사용하기 전에 담당 의사에게 알려야 하고 이에 민감한 사람은 이를 취급하지 말아야 한다.

이 약을 다른 약물과 혼합하여 사용하지 않는다.

일시적으로 또는 영구적으로 요구될 수 있는, 제품의 사용 및 분배와 관련한 모든 특별한 제한사항(예, 특정한 의료전문가)을 이 항에 기재한다. 특정한 의료전문가에 의한 사용을 필요로 하거나 제한된 설비에서의 투여를 필요로 하는 제품에 대해서는 이에 대한 설명을 하여야 한다. 다음과 같은 또는 유사한 문장을 사용할 수 있다.

- 이 약은 <조건을 구체적으로 표현한다. 예, 심각한 범혈구감소증 환자>의 치료 시 <구체적으로 표현한다. 예, 항암화학요법 치료제>의 사용경험이 있고 자격을 갖춘 의료전문가의 감독하에 투여되어야 한다. 적합한 진단과 치료시설이 충분히 준비된 경우에만 적절한 치료와 합병증의 관리가 가능하다.

환자가 약물 복용을 잊어버린 경우 취해야 할 지침도 기재할 수 있다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

13.1. 보관

의약품의 변질·변패를 방지할 수 있는 보관장소 및 보관방법을 기재하여야 하며, 다음 각 호의 사항을 기재하여야 한다(의약품의 품목허가·신고·심사 규정 참조).

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의를 기재한다.
- 온도, 햇빛, 습도 등에 관한 주의가 있으면 기재한다.
- 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하도록 기재한다.
- 휴대용기가 달려 있는 경우에는 그 용기 이외의 용기에 바꾸어 넣지 않도록 주의를 기재한다.
- 기타 필요한 사항이 있으면 기재한다.

개봉, 희석, 또는 조제된 멸균 의약품의 보관방법에 대하여 기재시 안정성 자료 등의 근거자료를 제출할 수 있다.

13.2. 폐기

필요한 경우, 의약품의 폐기 방법에 대한 설명을 기술한다.

- 세포독성 제품이나 일부 생물학적 제제 및/또는 그 조제/투여와 관련된 폐기물 등 특정 제품의 폐기를 위한 특별 주의 사항을 권고한다(예, 살아 있는 생물체를 함유한 제품인 경우),
- 해당되는 경우에는(예, 세포독성 제품) 다음의 표준 문구를 포함시킨다. “해당 관할구역의 관련 법규에 따라, 사용하지 않은 제품이나 폐기물은 적절한 절차에 따라 처리해야 한다.”

- 프리필드시린지 등 폐기 시 상해위험이 있거나, 생활폐기물과 함께 또는 배수구로 배출한 경우 환경영향이 우려되는 의약품은 다음의 문구를 포함시킬 수 있다. '가정에서 보관중인 폐의약품은 생활폐기물과 함께 배출해선 안되며, 해당 관할구역의 권고 사항에 따라 적절히 처리해야 한다.'

VI. 부록

<부록 1> 허가사항 작성 서식

효능·효과 ← 진하게, 신명조, 13 포인트

1. ← 신명조, 11포인트

2.

용법·용량 ← 진하게, 신명조, 13 포인트

사용상의 주의사항 ← 진하게, 신명조, 13 포인트

1. 경고 ← 진하게, 신명조, 11포인트

1)

(1)

①

②

(2)

2)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것. ← 진하게, 신명조, 11 포인트

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

4. 이상반응

5. 일반적 주의

6. 상호작용

7. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

8. 신생아, 유아, 소아에 대한 투여

9. 고령자에 대한 투여

10. 임상검사치에의 영향

11. 과량투여시의 처치

12. 적용상의 주의

13. 보관 및 취급상의 주의사항

<부록 2> 첨가제의 사용상의 주의사항

1. 벤질알코올 (주사제에 한함)

○ 경고

벤질알코올은 조숙아에게서 치명적인 가쁜 호흡증상과 연관이 있는 것으로 보고되었다.

○ 다음 환자에는 투여하지 말 것.

신생아, 미숙아 (벤질알코올을 함유하고 있다.)

2. 삭카린나트륨 (경구제에 한함)

○ 기타

동물실험에서 발암성이 있는 것으로 나타난 삭카린을 함유하고 있어 건강에 해로울 수 있다. (감미제로서 삭카린이 함유되어 있다.)

3. 아스파탐 (경구제에 한함)

☐ 1일 허용량제한

아스파탐 함량을 WHO권장량(40mg/kg/1일)이하로 조정(가능한한 최소량 사용)할 것.

60kg 성인 : 1일 최대복용량 2.4g

☐ 사용상의 주의사항

○ 경고

이 약에 함유되어 있는 인공감미제 아스파탐은 체내에서 분해되어 페닐알라닌으로 대사되므로, 페닐알라닌의 섭취를 규제할 필요가 있는 유전성 질환인 페닐케톤뇨증 환자에는 투여하지 말 것.

4. 아황산수소나트륨

○ 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

아황산수소나트륨이 함유되어 있으므로 아황산 아나필락시와 같은 알레르기를 일으킬 수 있으며, 일부 감수성 환자에서는 생명을 위협할 정도 또는 이보다 약한 천식 발작을 일으킬 수 있다. 일반 사람에서의 아황산감수성에 대한 총괄적인 빈도는 알려지지 않았으나 낮은 것으로 보이며 아황산감수성은 비천식환자보다 천식환자에서 빈번한 것으로 나타났다.

5. 안식향산 및 안식향산 나트륨

○ 일반적 주의

(외용제) 이 약은 안식향산(나트륨)을 포함하고 있어 피부, 눈, 점막에 경미한 자극이 될 수 있다.

(주사제) 이 약은 안식향산(나트륨)을 포함하고 있어 신생아에게 황달의 위험을 증가시킬 수 있다.

6. 알코올 (경구제로서 1회 최대용량이 에탄올로서 3g 이상되는 제품에 한함)

※ 비경구제 삭제

○ 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 간염, 알코올중독, 간질 또는 두뇌손상 환자
- 2) 임부, 수유부 및 소아

○ 일반적 주의

- 1) 다른 약물의 효과를 감소시키거나 증가시킬 수 있으며, 반응속도가 감소될 수 있다.
- 2) 운전자와 기계조작자는 특히 주의할 것.

7. 월견초종자유(달맞이꽃종자유) (경구제에 한함)

○ 부작용

이 약은 월견초종자유를 함유하고 있으므로 발진 등의 알레르기 반응과 복통이 나타날 수 있다.

8. 치메로살 (체외진단용 시약 제외)

○ 다음 환자에는 투여하지 말 것.

치메로살에 과민증 환자

○ 부작용

이 약은 치메로살(유기수은제제)을 함유하고 있어 과민반응이 일어날 수 있다.

9. 카라멜 (경구제에 한함)

○ 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

이 약은 카라멜을 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

10. 카제인 또는 그 염류 (주성분 및 첨가제 모두 포함. 단, 체외진단용 시약 제외)

○ 다음 환자에는 투여하지 말 것.

우유에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자(이 약은 우유단백질을 함유한다)

11. 캄파 (주성분 및 첨가제 모두 포함)

☐ 효능 및 효과 (소아에 대한 효능·효과가 있는 경우에 한함)

소아에 대한 효능·효과 삭제

☐ 사용상의 주의사항

○ 다음 환자에는 투여하지 말 것.

30개월 이하의 유아

○ 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

소아 (경련을 유발할 수 있다.)

12. 프로필렌글리콜 (외용제·안과용제에 한함)

○ 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

이 약은 프로필렌글리콜을 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다

13. 황색4호(타르트라진) (경구제에 한함)

○ 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

14. 엘-아르기닌

○ 다음 환자에는 신중히 투여할 것

이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

15. 엘-아르기닌

○ 다음 환자에는 투여하지 말 것(또는 다음과 같은 사람은 이 약을 복용하지 말 것)

심근경색 및 그 병력이 있는 환자

16. 대두유 (의약품관리과-9691호, 2009.10. 7)

○ 다음 환자에는 투여하지 말 것.(모든 제제에 해당)

1) 대두유에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자

2) 콩 또는 땅콩에 과민증이 있는 환자

- 다음 환자에는 신중히 투여할 것.(경구제, 주사제 및 질연질캡슐제에 한함)
고지단백혈증, 당뇨병성고지질혈증 및 췌장염 등 지방대사 이상 환자 또는 지질성 유제를 신중히 투여해야 하는 환자
- 일반적 주의(경구제, 주사제 및 질연질캡슐제에 한함)
지방과부하로 특별한 위험이 예상되는 환자에게 이 약을 투여할 때 혈장지질치를 점검할 것을 권장한다. 이 점검을 통해 지방의 체외배설이 불충분하다고 판단될 경우에는 이 약의 투여를 적절히 조절한다.
환자가 다른 정주용 지질제를 동시에 투여받고 있다면 이 약 중의 부형제로 혼재되어 있는 지질의 양을 고려하여 그 지질제의 투여량을 감소해야 한다.

17. 유당 (경구 및 주사제에 한함)

- 다음 환자에는 투여하지 말 것.
이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

<부록 3> ‘임부에 대한 투여’ 항목을 기술하는 예

1. [일반명]은 임신 중에 투여하면 중증의 출산 기형을 유발하거나 유발할 것으로 의심된다. 이 약은 임산부에게 투여해서는 안된다(엄격한 금기 사항인 경우, 금기 항목 참조). 그리고 필요한 경우에 다음 문구를 기재한다.
가임 여성은 치료 도중(그리고 치료 이후 최대 x주까지)에 효과적인 피임 방법을 사용해야 한다.
2. [일반명]은 임산부나 태아/신생아에게 유해한 약리학적 영향을 미친다.
이 약은 분명하게 필요한 경우가 아니라면(이런 상황을 명시), 임신 중에 사용해서는 안 된다.
3. [일반명]을 임산부에게 사용한 데이터가 없다.
동물 실험에서는 발생 독성이 있는 것으로 나타났다. 인체에서의 잠재 위험성은 알지 못한다. 또는 임산부 및/또는 배아/태아 발달 및/또는 출산 및/또는 출생 후의 발달에 미치는 영향과 관련하여 동물 실험 자료가 충분하지 않다. 인체에서의 잠재 위험성을 알지 못한다.
이 약은 분명하게 필요한 경우가 아니라면(이런 상황을 명시), 임신 중에 사용해서는 안 된다.
4. [일반명]의 임신 중 노출에 대한 임상 데이터가 없다.
임산부 및/또는 배아/태아 발달 및/또는 출산 및/또는 출생 후의 발달과 관련하여 직접적 또는 간접적 유해 영향을 보여 주는 동물 실험 데이터는 없다. 임산부에게 처방할 때는 주의해야 한다.
5. [일반명]에 노출된 제한된 수의 임산부(.....명)에서 확보한 데이터에 의하면, 임산부나 태아/신생아의 건강에 미치는 [일반명]의 부정적 영향은 없는 것으로 나타났다. 현재까지는 다른 관련 역학 데이터가 없다. 동물 실험에서 발생 독성이 관찰되었다. 인체에서의 잠재 위험성을 알지 못한다.
또는 임산부 및/또는 배아/태아 발달 및/또는 출산 및/또는 출생 후의 발달에 미치는 영향과 관련하여 동물 실험 데이터가 충분하지 않다. 인체에서의 잠재 위험성을 알지 못한다. 임산부에게 처방할 때는 주의해야 한다.

6. [일반명]에 노출된 제한된 수의 임신부(.....명)에서 확보한 데이터에 의하면, 임신부나 태아/신생아의 건강에 미치는 [일반명]의 부정적 영향은 없는 것으로 나타났다. 현재까지는 다른 관련 역학 데이터가 없다. 동물 실험에서 임신, 배아/태아 발달, 출산, 또는 출생 후의 발달과 관련한 직접적 또는 간접적 유해 영향이 관찰되지 않았다.
임산부에게 처방할 때는 주의해야 한다.
7. [일반명]에 노출된 다수의 임신부(.....명)에서 확보한 데이터에 의하면, 임신부나 태아/신생아의 건강에 미치는 [일반명]의 부정적 영향은 없는 것으로 나타났다. 현재까지는 다른 관련 역학 데이터가 없다.
임산부에게 처방할 때는 주의해야 한다.
8. 역학 조사에 의하면, 임신부나 태아/신생아의 건강에 미치는 [일반명]의 부정적 영향은 없는 것으로 나타났다.
이 약은 임신 중에 사용할 수 있다.
9. 경구 피임약과의 상호작용 정보는 상호작용 항목에 기술한다.
[일반명]은 경구 피임약과 부정적으로 상호작용을 한다. 그러므로 치료 도중(및 치료 이후 최대 x주간)에는 다른 효과적이고 안전한 피임 방법을 사용한다. 또는 병용 투약[일반명]은 경구 피임약과 부정적으로 상호작용을 한다. 그러므로 치료 도중(및 치료 이후 최대 x주간)에는 다른 효과적이고 안전한 피임 방법을 사용한다.
10. 남성에 의해 매개되는 임신부에 대한 영향인 경우, 관련 정보를 일반적 주의 항목에서 기술한다. 성적으로 활성 상태인 남성과 여성 모두는 치료 도중(및 치료 이후 최대 x주간)에는 효과적인 피임 방법을 사용한다.

<부록 4> “수유부에 대한 투여” 항목을 기술하는 예

1. [일반명]은 모유를 통해 배출되지 않는다. 이 약은 수유 중에 사용할 수 있다.
2. [일반명]은 모유를 통해 배출된다. 하지만 이 약의 치료 용량 수준에서는 아이에게 아무런 영향이 없을 것으로 예상된다. 이 약을 수유 중에 사용할 수 있다.

3. 이 약의 치료 용량을 수유부에게 투여하는 경우, 유아에게 영향이 발생할 정도로 [일반명]이 모유를 통해 배출된다.

다른 권고 문구(권고 사항의 조합 사용 가능):

- 이 약을 수유 중에 사용해서는 안 된다.
- 수유 중에는 이 약 투여를 금지한다(또한 금기 사항으로 기재한다).
- 이 약으로 치료하는 동안에는 수유를 중단한다.
- 수유 중단 또는 이 약 치료의 중단/자제를 결정해야 한다.

추가 권고 사항(해당되는 경우):

- [일반명]이 체내에서 오래 유지되기 때문에 이 약 치료 완료 이후 X[일, 월]까지는 수유를 재개하지 않는다.

4. [일반명]이 모유를 통해 배출될지는 알지 못한다. 모유를 통한 [일반명] 배출을 동물을 대상으로 조사하지 않았다. 수유의 혜택과 이 약 치료의 혜택을 고려하여, 수유 중단/계속 또는 이 약 치료 중단/계속 여부를 결정해야 한다.
5. [일반명]이 모유를 통해 배출될지는 알지 못한다. 모유를 통한 [일반명]배출이 동물 실험에서 나타났다. 수유의 혜택과 이 약 치료의 혜택을 고려하여, 수유 중단/계속 또는 이 약 치료 중단/계속 여부를 결정해야 한다.
6. [일반명]이 모유를 통해 배출될지는 알지 못한다. 모유를 통한 [일반명] 배출이 동물 실험에서 나타나지 않았다. 수유의 혜택과 이 약 치료의 혜택을 고려하여, 수유 중단/계속 또는 이 약 치료 중단/계속 여부를 결정해야 한다.
7. 사람 또는 동물에서 모유를 통한 [일반명] 배출 정보가 충분하지 않거나 제한적이다. 유아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 수유의 혜택과 이 약 치료의 혜택을 고려하여, 수유 중단/계속 또는 이 약 치료 중단/계속 여부를 결정해야 한다.
8. 사람 또는 동물에서 모유를 통한 [일반명] 배출 정보가 충분하지 않거나 제한적이다. [일반명]에 대한 이화학적 데이터와 활용 가능한 약력학/독성학 데이터에 의하면 모유를 통해 배출될 수 있고, 유아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 수유 중에 이 약을 사용해서는 안 된다.
9. [일반명]에 대한 수유부의 전신 노출은 무시할 수 있는 수준이므로, 유아에 대한

영향은 없을 것으로 예상된다. 수유 중에 이 약을 사용할 수 있다. 예) 전신 노출이 무시할 수 있는 수준임이 증명된 점이약 및 안약과 기타 국소 투여 의약품.

10. 유아에 대한 영향은 없을 것으로 예상된다. 수유 중에 이 약을 사용할 수 있다. 예) 대다수 비타민 및 미네랄 제제.

SOP number: GRP-SOP-2014-28

Version : 1.3

Date : 2014.01

항암제 허가사항 작성지침

Guidance on Document Preparation for Drug Labeling of
Anticancer Drug Products

2014. 01.

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2010	GRP-SOP-2010-19	1.0	항암제 허가사항 작성지침	허윤주
2	2011	GRP-SOP-2011-19	1.1	상동	도원임
3	2013	GRP-SOP-2013-19	1.2	상동	우선욱
4	2014	GRP-SOP-2014-28	1.3	상동	우선욱

구분	소속	직급 (직위)	성명	서명
작성자	종양약품과	보건연구사	우선욱	
책임감수자	종양약품과	보건연구관	안미령	
확인자	종양약품과	과장	박윤주	

<개요>

목적

이 지침은 민원인으로 하여금 항암제의 허가사항 작성 시 기준이 될 수 있는 알맞은 형식 및 내용을 제공하여 도움을 주고, 항암제를 사용하는 의료인에게 보다 명확한 정보를 전달하여 치료를 효율성을 제고하는 데 있다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 종양약품과(전화: 043-719-3054, 이메일: swwoo@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목차>

I. 서론

1. 들어가기
2. 법규 및 관련 지침
3. 적용범위

II. 효능효과

III. 용법·용량

1. 용법의 고려사항
2. 권장 용량 및 용량 조정
3. 투여방법 등

IV. 사용상의 주의사항

1. 경고
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 (금기)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 (신중투여)
4. 이상반응
5. 일반적 주의
6. 상호작용
7. 임부, 수유부, 가임여성
8. 신생아, 유아, 소아
9. 고령자에 대한 투여
10. 임상검사치에의 영향
11. 과량투여시의 처치
12. 적용상의 주의
13. 보관 및 취급상의 주의사항
14. 기타

<본문>

I. 서론

1. 들어가기

항암제는 다른 의약품과는 달리 적절한 치료약물 선정시 고려되는 전제 조건이 매우 다양하다. 예를 들어 표적 항암제의 경우, 환자의 특정유전자 존재의 유무/변이 정도에 따라 약물의 치료 효과에 차이가 있다. 또한 암질환 자체가 생명을 위협하는 중증질환임을 감안할 때 환자에 대한 윤리적 측면 및 과학적 합리성을 고려하여 해당 암종에 대해 인정되는 효과적인 표준요법이 있을 경우에는 선행요법에 실패한 환자에게만 쓰도록 허가한다거나 약물에 따라서는 이와는 반대로 한번도 항암화학요법을 받지 않은 환자에 국한하여 쓸 수 있게 하는 경우도 있다. 이러한 다양한 정보들은 환자 치료를 위한 약물 선정에 필수 요건이므로 허가사항에 포함되는 것이 바람직하다.

일반적으로 의약품 허가를 위해서는 3상 임상시험(치료적확증임상시험) 제출이 필수적이다. 그러나 필요한 경우 항암제는 신속한 도입을 위해 3상 임상시험 제출을 조건으로 허가되거나, 유병율에 따라 치료적확증임상시험이 면제되어 허가되는 경우가 있으며, 대리결과변수로 유효성을 증명한 경우도 있을 수 있다. 또한, 국내에서 시판되는 대부분의 항암제는 외국에서 개발되어 수입되는 것으로 개발국에 따라 허가사항 표기에 차이가 있어 국내 허가사항 작성시 표준화가 필요한 실정이다.

따라서 상기 서술한 항암제 특성에 따른 정보를 체계적으로 작성한다면 의료전문인 및 환자, 민원인 모두에게 도움이 될 것으로 판단하여 본 지침을 통하여 기재에 대한 원칙을 제공하고자 한다.

본 지침은 아래와 같이 항암제의 품목 허가시 작성되는 의약품제조(수입)품목허가신청서 및 허가증의 허가사항 등에 활용할 수 있도록 작성되었다.

- 항암제의 신약, 자료제출의약품의 품목허가신청
- 항암제의 신약, 자료제출의약품의 품목허가사항 변경허가 신청
- 항암제의 제네릭의약품의 품목신고
- 항암제의 재평가
- 항암제의 재심사
- 항암제의 허가사항 변경지시

- 항암제의 허가사항 통일조정

2. 법규 및 관련 지침

원칙적으로 이 지침은 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)에 근거하여 작성된 것이다. 따라서 이 지침은 이들 규정 외 기타 적용 가능한 규정의 관련 조항과 함께 참고하여야 한다. 관련 법규 및 지침은 다음과 같다.

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품 허가사항 작성지침(GRP-SOP-2014-27)
- 의약품 표시 등에 관한 규정(식약처고시)

3. 적용범위

적용범위는 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제9조에서 정한 품목허가 및 신고 항목 중 다음과 같다.

- 효능·효과
- 용법·용량
- 사용상의 주의사항

기타 항목은 의약품 허가사항 작성지침(GRP-SOP-2014-27)을 따라 작성한다.

II. 효능·효과

이 항목에서 서술되는 적응증은 적절하게 계획되고 잘 통제된 임상시험의 결과로부터 나온 제품의 안전성과 유효성에 근거하여야 한다. 식품의약품안전처로부터 승인받은 적응증 만을 포함할 수 있다.

항암제의 경우 암 종류의 특성상 치료적 탐색임상시험의 결과에 근거하여 치료적 확증 임상시험을 갈음하거나, 치료적 확증 임상시험을 실시하는 것을 허가조건으로 부관하는 경우가 있다. 이러한 경우, 해당 효능·효과 신청 시 제출한 임상시험의 평가변수에 대한 정보를 추가 기재하여 유효성에 대한 근거를 서술할 수 있다.

예) 진행성 신세포암

(이 약에 대한 유효성은 반응율에 근거를 두고 있으며 생존기간 연장 등과 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 보고는 없다.)

향후 허가조건을 삭제하는 경우 동 사항은 변경이 가능하다.

효능·효과 기술시 해당 임상시험결과를 종합적으로 평가하여 다음의 세부사항을 최대한 반영하여 표현되도록 서술할 수 있다.

(1) 해부학적 원발 부위를 기준으로 한다.

예) 위암, 유방암, 간암 등

(2) 필요시 병기 (stage I, II, III, IV) 또는 임상 양상(수술이 불가능한, 저항성, 재발성, 전이성, 진행성 등)을 반영하며, 특정 조직학적 분류 (선암, 편평세포암, 상피세포암 등)에 따른 암 종류를 대상 질환으로 정하여 임상시험이 수행된 경우, 해당 사항을 반영한다.

(3) 필요시 표적 대상 또는 유전자 발현 여부 및 대상 질환의 예후나 종양 감수성에 영향을 미치는 특정 생물학적 표지자 발현 여부를 명시한다.

예) 필라델피아 염색체 양성인 만성기, 가속기, 급성기 만성 골수성백혈병/ EGFR 활성변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암/ 리툽시맵에 효과가 없거나 재발한 CD20+ 여포형 B 세포 비호지킨 림프종(NHL)/ HER2 양성 전이성 유방암

(4) 선행 약물의 투여 경험 유무를 기술한다.

- 선행 약물의 투여 경험이 없는 환자를 대상으로 하는 경우, 이전 전신 화학요법을 받은 경험이 없는 환자임을 명시한다.
- 선행 약물의 투여 경험이 있는 환자를 대상으로 하는 경우, '○○약물에 치료 실패한~', '○○약물에 내성 또는 불내약성을 보이는~'으로 기술할 수 있다.
- 선행 약물의 표현을 화학 구조의 기본 모핵이나 합성물질의 기원에 따른 계열 약물로 표현할 경우는 그 정의가 명확해야 하며, 그 외에는 가능한 한 선행 약물의 종류를 성분명 (탄산계, 안트라사이클린계, 백금계, 플루오로피리미딘계 등)으로 표현한다.
- 선행 약물의 투여와 관련하여 투여 단계에 따른 항암 약물요법이 표준요법으로서 널리 알려져 있는 경우(널리 사용되어 임상적으로 확립된 경우), 선행 약물의 구체적인 언급 없이 2차, 3차 등으로 순차적인 표현을 사용할 수 있다.

(5) 해당 약물 투여시 해당 약물만의 단독요법인지, 다른 약물과의 병용요법인지 명시한다.

(6) 해당 약물의 항암요법의 투여 요법이 수술 전후의 보조요법 등과 같이 다른 치료 형태인 경우 이를 명시한다.

위 정보를 기재하는 순서는 다음과 같이 하는 것이 바람직하다;

특정유전자 유무(필요시) + 선행요법 유무 + 병용약물+ 병기 + 암종 + 보조요법/고
식적 치료/치료 + (병용요법/단독요법)

예) HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2 protein)가 과발현(IHC 3+ 또는
FISH 양성)되고 화학요법 치료를 받은 경험이 없는 환자에 대한 트라스투주맙과
병용한 전이성 유방암의 치료

특히 환자 집단이 제한되는 경우에 목표 집단을 명시해야 한다.

III. 용법·용량

1. 용법의 고려사항

의학적 처방이 제한적인 경우 먼저 조건들을 규정하면서 이 항목을 기술해야 한다. 적
응증과 투여 경로 및 투여 방법별로 용량을 명확히 규정한다.

경우에 따라서는 연령 대별(소아, 성인, 노인 등), 투여 단위별로 투여량을 적절하게 규
정한다(예, mg, mg/kg, mg/m²).

이 항목에서는 개개의 환자별로 투여계획을 설정할 때 고려되어야할 안전성 부분을 간
단하게 기록하여야 한다. 예를 들어 신장애/간장애 환자, 연령, 단독요법 또는 병용요
법, 유전적 다형성, 적정용량에 따라 구분하여 기재한다.

2. 권장 용량 및 용법 조정

권장되는 용량에 대한 자세하고 실질적인 정보를 제공할 수 있도록 서술한다.

- 권장용량, 투여주기, 휴약기를 명시한다. 필요시 총 권장 투여주기에 대한 사항을
명시한다.
- 주요 독성 발생시 용량을 감량할 수 있는 단계를 정하며, 이는 나타나는 주요 독

성별로 정하는 것이 바람직하다. 또한 독성 발생시 투여중지 기준, 중지 후 재투여 기준을 각 발생 독성의 발현 수준에 따라 정하도록 한다.

- 병용 요법일 경우, 병용약물의 권장 투여량, 투여시점, 병용약물의 독성 발생시 감량 단계를 명시한다. 병용 약물의 용량이 기허가 되어 있는 용량과 동일할 경우, 병용 약물의 용법·용량은 ‘기허가사항을 참조한다.’로 명시할 수 있다.
- 해당 약물의 독성 발생 위험을 줄이거나 이상반응의 발생을 예방하기 위한 전처치 등이 필요한 경우, 투여 약제 및 용량을 명시한다(G-CSF, 코르티코스테로이드 요법, 항히스타민제 등).
- 광역학 항암 치료제의 경우, 광선의 파장, 강도, 광 조사량을 권장량을 명시한다.

가능한 투여용량을 기재하고, 제형의 단위로 기재하지 않는다. 투여량의 기준은 그 형태(염/무염, 주성분 여부 등)를 명확히 하여야 한다.

예) 1일 2회, 1회 30mg 투여한다.

간부전/신부전 환자, 노인, 소아 환자 등 특수 집단에 대한 관련 정보를 이곳에 기술한다.

특정 집단 또는 질환이 있는 상태(예, 소아, 고령자, 신장장애, 간장애, 유전적 다형성)에서 약물을 투여하는 경우에는 필요한 용량조절에 대한 정보를 제공하여야 한다. 만일 용량 조절이 필요하지 않는 경우에도 가급적 는 그러한 영향에 대한 언급이 포함되어야 한다. 특정 집단에 대한 제공은 반드시 실질적 임상 연구를 근거로 제시되어야 한다.

예) 간장애 환자 또는 신장장애 환자의 경우 용량 조절을 필요로 하지 않는다.

3. 투여방법 등

다른 약물과 혼합(정맥주사용액 등) 하여 사용하는 경우, 이에 대한 설명이 필요하다.

특정한 의료전문가에 의한 사용을 필요로 하거나 제한된 설비에서의 투여를 필요로 하는 제품에 대해서는 이에 대한 설명 또는 다음과 같은 또는 유사한 문장을 사용하여야 한다.

예) 이 제품은 심각한 범혈구감소증 환자의 치료시 항암화학요법 치료제의 사용경험이 있고 자격을 갖춘 의료전문가의 감독하에 투여되어야 한다. 적합한 진단과 치료시

설이 충분히 준비된 경우에만 적절한 치료와 합병증의 관리가 가능하다.

의약품을 사용 전에 조제해야 하는 경우(예를 들어, 의약품을 현탁하거나 희석해야 하는 경우) 사용/취급에 대한 정보를 기술한다. 특히 약물조제를 위한 용액에 대해서는, 사용 가능하다고 입증된 모든 용액을 기록하고 희석방법도 기록하여야 하며 약물조제 이후의 제품 성상을 명기한다. 각각의 최종투여 용액에 대해서 권장되는 보관 기간과 조건도 언급되어야 한다.

정맥주사용에 대해서는, 투여 방법에 따라 정보를 분리하여 기술한다.

- 직접적인 정맥 주사(direct intravenous bolus injection)
- 간헐성의 정맥 주입(intermittent intravenous infusion)
- 연속적인 정맥 주입(점적주입)(continuous intravenous infusion)

IV. 사용상의 주의사항

1. 경고

다음 중 한 가지 상황에 속할 때 강조하기 위해 사용하며, 경고에 대한 확정된 근거는 팔호 안에(사망례 보고 등) 간략하게 써 넣을 수 있다.

- 치명적이거나 극히 중대하고 비가역적인 이상반응이 나타날 경우 또는 이상반응이 나타난 결과 극히 중대한 사고에 관련될 가능성이 있으므로 특히 주의를 환기할 필요가 있을 경우
- 이상 반응의 결과가 특히 심각하거나 빈번한 경우로서, 의약품으로 얻는 이점에 비해 심각한 정도(사망, 치명적 혹은 지속적으로 장애를 일으킬 수 있는 이상반응 등)여서 위험성과 유익성을 평가할 때 반드시 고려해야 하는 이상반응인 경우
- 의약품을 적절히 사용하여 빈도나 중증도를 예방 혹은 줄일 수 있는 중증 이상반응인 경우(환자 선택, 면밀한 모니터링, 특정 병용치료 금지, 다른 의약품 추가나 특정 방식으로 환자를 치료, 특정 임상 상황에서 사용 금지 등)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것(금지)

안전성 문제 때문에 의약품을 투여해서는 안 되는 상황(즉, 금기 사항)에 대해 기술해야 한다. 금기사항은 특정한 증상 및 징후, 기저가 되는 질환이나 신체 상태(예, 간질

환, 신질환, 선천성 QT 연장 증후군, 저칼륨혈증, 임신 혹은 임신 가능성, CYP 2D6 대사효소의 약화), 합병증, 과거 병력, 가족력, 특정한 체질상의 특이체질(대사 또는 면역학적 등) 및/혹은 동반 의약품의 사용, 인구통계학적 요소(성별, 연령 등) 등으로 인해 약제를 투여하지 않아야 하는 환자들에 대해서 포함되어야 한다. 이런 상황을 명확하고 포괄적으로 기술해야 한다.

의약품을 사용함으로써 발생한 위험이 명백하게 그 치료적 이점보다 임상 상황에서 더 중요할 때만 금기해야 한다. 이론적인 가능성이 아니라 오직 알려진 위험만 나열해야 하며, 해당 의약품의 노출과 이상반응 사이에 인과관계가 잘 확립된 경우에 금기로 한다. 또한 입증할 수 있는 자료(약품군, 화학, 동물 시험 등)에 근거하여, 의약품을 특정 임상 상황에 사용할 때 발생할 것으로 예측하는 이상반응의 경우, 부작용의 가능성과 중증도를 모두 감안하여, 금기사항을 적용할 임상 상황에서 이상반응의 위험성이 환자에 어떠한 유익정보보다 더 중요하고 동시에, 해당 의약품의 약물학, 화학 혹은 약품군에 대해 이미 알려진 내용을 근거로 하여 이상반응이 발생할 가능성이 매우 높거나 동물 시험자료에 따라 인체에서 이상반응의 발생할 가능성이 상당히 늘어난 경우(의약품의 최기형성을 나타내는 동물 시험자료 등)를 포함할 수 있다.

다른 부분에서 언급된 금기사항에 관한 특정한 정보는 이 부분에서 반복해서 포함시켜야 한다.

일반적으로, 과민성 부작용 이외의 금기사항에 대한 근거는 괄호 안에 간략하게 나타내어야 한다.

데이터나 강력한 이론적 근거에 의해 같이 또는 연속으로 사용해서는 안 되는 다른 의약품이나 의약품 클래스도 명시한다.

안전성 문제를 예상할 수 있는 경우가 아니라면(치료 범위가 좁은 신장 청소 성분을 신장 기능 이상 환자에게 투여하는 경우 등), 일반적으로 임상 시험 시에 포함되지 않은 환자 집단은 포함시키지 않는다. 하지만 중대한 안전성 문제 때문에 금기 사항으로 정해 시험에서 환자가 배제된 경우, 이런 부분은 이 섹션에서 언급한다.

임산부만이 엄격한 금기사항이라면, 그 사항을 여기에서 언급한다. 임부, 수유부, 가임 여성 항목에서는 상호참조 정보를 제시하고, 추가적인 배경 정보를 제시한다.

제조 공정 잔류물이나 첨가물에 대한 과민반응도 포함시키며, 특정 첨가물의 존재에 따른 금기사항도 기술한다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것(신중투여)

환자의 원질환, 증상, 합병증, 기왕증, 가족력, 체질 등으로 볼 때 다음 각목에 기술한 이상반응에 의한 위험성이 높아 투여여부의 판단, 용법·용량 등의 결정에 특히 주의할 필요가 있을 경우 또는 임상검사의 실시나 환자에 대한 세밀한 관찰이 필요한 경우를 기재하며, 필요한 조치사항도 기술한다.

- (1) 이상반응이 빨리 나타나는 경우
- (2) 이상반응 발현율이 높은 경우
- (3) 중대한 이상반응이 나타나는 경우
- (4) 비가역성의 이상반응이 나타나는 경우
- (5) 축적작용에 의해 이상반응이 나타나는 경우
- (6) 내성이 변화하는 경우
- (7) 기 타

이 항목은 의약품과 이상반응의 인과관계에 관한 타당한 근거가 있기 때문에 의약품을 사용한 후에 관찰된 임상에서 중요한 이상반응을 포함한다. 다음 중 하나에 해당하면 인과관계가 입증되지 않아도 이 항목에 기재한다 :

- (1) 이상반응이 중대한 경우
- (2) 이상반응이 중대한 이상반응의 정의에 맞지 않지만, 임상에서 중요하다고 간주되거나 중요한 경우. 임상에서 중요하다고 간주하는 경우는 다음과 같다.
 - 의약품의 사용을 중단해야 하거나, 용량 혹은 용법을 조정해야 하거나, 다른 의약품을 추가해야 하는 이상반응
 - 적절한 환자를 선정하거나 병용치료를 피함으로써 방지 혹은 관리할 수 있는 이상반응
 - 환자의 순응도에 상당한 영향을 끼치는 이상반응
- (3) 의약품이 실험실 검사 항목에 영향을 미치는 경우

특별한 사용 조건이 충족되는 경우에 해당 의약품의 사용이 허용될 수 있는 조건이 있는 경우를 기술한다.

4. 이상반응

이 항목의 목적은 의사가 처방 결정하거나 환자를 관찰하고 모니터링하거나 상담할 때 도움이 되는 이상반응 정보를 요약하여 보여주기 위한 것이다. 여기에 포함될 정보는 임상적인 관련성에 근거하여야 하고 민원인과 식품의약품안전처가 협의하여 결정될 것이다. 만일 이 정보가 '경고'나 '일반적주의'와 같이 다른 항목에 포함된다면 여기에서 상호 참조될 것이다.

이 항목은 임상시험 동안 및 시판후 조사의 결과로 확인된 이상반응을 포함하여 모든 형태의 이상반응에 대한 정보를 포함하여야 한다. 임상시험과 관련된 이상반응과 시판 후 조사와 관련된 이상반응은 분리하여 기재하여야 한다.

'효능·효과'에 상관없이 효능·효과 외의 적응증에 대하여 다른 임상시험에서 보고된 이상반응도 기재할 수 있으며, 이와 연계하여 '기타' 항의 임상시험자료에도 동일하게 기재할 수 있다.

이상반응의 약물관련 여부

이상반응은 약물에 상관없는 이상반응과 약물관련이상반응이 있으나 보통 약물의 인과관계 여부와 상관없이 이상반응을 기재하는 것을 원칙으로 하며, 이상반응이 너무 많아 기재된 약물의 이상반응이 의미가 없는 경우에 한하여 약물관련 이상반응으로 기재한다.

다음과 같은 사항이 강조되어야 한다. :

- 중대한 이상반응 및 이상약물반응
- 가장 빈번한 이상반응
- 가장 빈번하게 임상적인 중재(중단, 용량조정, 이상반응 증상을 치료하기 위한 병용요법 또는 세심한 모니터링 등)를 초래하는 약물 이상반응, 반응의 속도나 정도에 영향을 줄 수 있는 요소

이상반응 용어

약물의 이상반응을 나타내기 위해서는 WHOART 및 의약품 표시기재 지침을 우선적으로 적용하되, MedDRA 사용도 인정 가능하다. 또한 「의약품의품목허가·신고·심사규정」 제17조제1항에 따라 의학용어사전을 참고하고자 하는 경우 '의학용어큰사전'을 우선 참고할 것을 권장한다. 의약품관리과의 WHOART 번역문을 참조한다. 비록 Lowest Level Term 이나 High Level Term의 사용이 적합한 경우도 있을 수 있지만,

이것이 보통 선호되는 용어 수준이다.

이상반응 빈도

빈도를 나타내는 용어를 정의하는 기준은 CIOMS를 바탕으로 할 것이다. 의약품등의품목허가·신고·심사규정에도 빈도 표현 기준이 있으나 국제적 기준을 따를 것이 권장되며 향후 국제적 기준으로 개정할 계획이다²⁾. 구체적으로 다음과 같다.

매우 흔하게	: $\geq 10\%$ ($\geq 1/10$)
흔하게	: $\geq 1\%$ 이고 $< 10\%$ ($\geq 1/100$ 이고 $< 1/10$)
흔하지 않게	: $\geq 0.1\%$ 이고 $< 1\%$ ($\geq 1/1,000$ 이고 $< 1/100$)
드물게	: $\geq 0.01\%$ 이고 $< 0.1\%$ ($\geq 1/10,000$ 이고 $< 1/1,000$)
매우 드물게	: $< 0.01\%$ ($< 1/10,000$), 단발적인 보고서 포함

신약의 경우는 이상반응 발현율은 최대한 자세하게 제시하는 것이 좋다.

복합적응증

각 적응증(위암, 유방암 등)별로 이상반응의 목록을 작성한다

병용용법 제제

각각의 성분에서 수집된 이상반응을 기술한다. 병용에 의해 증가하거나 감소한 이상반응을 기술하고, 병용제제 중 특정 제제에 의하여 이상반응이 발생되었을 경우 이를 설명한다.

구조화학적 또는 약리학적 동일 계열 약물의 적용

동일계열 약물 (구조화학적 또는 약리학적으로)에 적용되는 이상 반응을 기술한다. 발생 빈도가 매우 낮거나 증상이 지연되어 나타나 제품과 관련하여 관찰되지 않을 수 있으나 일반적으로 구조화학적 또는 약리학적 동일 계열의 다른 화합물에 의해 발생하는 것으로 흔히 인정되는 이상반응을 기재하도록 하고, 동일 계열 약물의 특성임을 기술한다. 이는 필요하다면 경고, 금기, 신중투여 항목에도 동일하게 적용할 수 있다.

제조 공정 잔류물이나 첨가물과 관련한 바람직하지 않은 이상반응 경고문도 포함시킨다.

2) 의약품의품목허가·신고·심사규정 제17조 중 이상반응 기준 : 드물게(0.1%미만), 때때로(0.1~5%미만) 또는 이러한 용어가 없는 것(5%이상이거나 빈도가 불명확한 경우)

4.2. 임상시험에서 나타난 이상반응 기재방식

일반 사항

기본적인 표현양식은 2가지가 있다. 서술형 작성과 이상반응 표를 사용하여 작성할 수 있다.

가장 중대하거나 가장 빈번하게 발생하는 이상반응은 표로 정리하기 전에 서술식으로 제시한다(표 및 서술형으로 제시). 일반적인 표현(내약성 우수, 일반적으로 이상반응이 거의 없음 등)은 사용하지 않는다.

Data source에 대한 설명

이상반응은 data source에 대한 간략한 설명이 먼저 되어야 한다. 전체적인 노출, 시험 디자인, 대조군의 구성, 약물 이상반응을 data source에 포함시키는 근거, 중대한 제외 사항 및 예외적인 요소 등을 포함하여야 한다.

이상반응의 상대적인 빈도

흔한 및 매우 흔한 이상반응(1% 이상 빈도의 모든 약물 이상반응)을 보여주기 위함이다.

하나의 표가 바람직하다(어떤 약물의 이상반응 프로파일이 한 집단이 다른 집단과 크게 다르고, 상이한 약물 반응이 약물과 분명하게 관련되고, 자료가 투여나 모니터링에 임상적으로 중요한 경우에는 여러 개의 표가 적합하다). 중요한 차이점은 상이한 제품 적응증, 조성, 소그룹군(population subgroups), 연구기간, 처방 계획 및 시험 종류(집중적으로 모니터링한 경우 대 광범위한 연구 결과)로부터 기인할 수 있다.

표의 양식은 아래 예시 모두 가능하며 둘 중 하나를 선택한다. 신약 및 재심사대상 의약품은 예시1에 따라 작성하는 것을 권장한다.

예1) $\geq 1\%$ 이상반응

기관	시험약 (OO명)	위약(또는 대조약) (OO명)
1건 이상 발생한 이상반응	명(%)	명(%)
전신		
피로감	명(%)	
호흡기계		

예2)

기관	매우 흔하게 ($\geq 10\%$)	흔하게 ($\geq 1\%$ 이고 $< 10\%$)	흔하지 않게 ($\geq 0.1\%$ 이고 $< 1\%$)
전신	무력감, (빈번한 이상반 응 순서로 기재)		
호흡기계	호흡곤란		

가장 중요한 표의 자료는 위약 대조시험으로부터 나온 것이어야 한다. 만일 그것이 유용하지 않다면, 가장 중요한 표는 대조약 자료에 근거하여야 한다.

표의 설명 : 표의 자료를 설명하거나 보충하기 위하여 서술적인 해설을 덧붙여야 한다. 가능한 경우, 다음의 사항을 포함하여야 한다.

- 용량-반응 정보 : 용량-반응을 나타낸 약물 이상반응을 확인하고 용량-반응이 관찰된 양상을 서술한다.
- 특수 집단 : 다양한 인구통계학적 집단 또는 질환군에서 관찰된 약물 이상반응 비율의 차이에 대한 정보. 특수 집단에 대한 정보가 유용하지 않는 경우에는, 그러한 사항이 언급되어야 하고 설명이 기재되어야 한다.
- 약물 이상반응과 관련된 용법 및 치료기간에 대한 정보
- 자료 공유 (Pooling data) : 연구간에 큰 차이가 없는 경우라면, 다른 연구들로부터 나온 결과는 약물 이상반응을 단일 표로 제공하기 위하여 공유되어야 한다.
- 신체 조직 : WHOART가 제안한 기관 분류에 따라 기관계별로 아래 순서로 정보를 분류하여야 한다. 각 기관 내에서는 가장 빈번하게 발생하는 이상반응부터 기술한다. 덧붙여 이상반응을 설명하는 용어는 WHOART가 제안한 것과 일치하도록 한다. MedDRA에 의한 분류도 수용 가능하다.
- 분모 (Denominator) : 분모 (n=환자수)는 표의 각 칼럼에 대하여 표시하여야 한다.
- 백분율 : 약물 이상반응의 비율은 일반적으로 가장 근접한 정수로 사사오입한다. 대규모 연구에서 매우 낮은 비율로 발생하는 중증 이상반응의 경우에는 백분율의 작은 부분도 중요할 수 있으므로 소수점까지 표현한다.

흔하지 않은 이상반응

1% 미만의 빈도인 임상시험의 이상반응을 신체별로 분류하여 목록화하여 나타내야 한다.

비정상적인 혈액학 및 임상화학 결과

필요시 임상시험 동안 확인된 실험실치의 임상적으로 중요한 변화는 표 형식으로 별도로 요약한다. 적용 가능한 경우, 혈액학적 변화에 대해 하나의 표, 화학수치 변화에 대해 하나의 표가 있어야 한다. 실험실적 지표는 알파벳 순서로 기록한다. 표에서는 임상적으로 중요하게 판단되는 변화의 정도를 정상치와 비교하여 정의되어야 하고, 기준에 맞는 환자의 수도 나타내어야 한다. 각 실험실적 지표에 대하여 정상기준을 제공하는 것도 유용할 것이다.

4.3. 국내 임상시험(국내 가교시험)

국내 가교시험이 외국의 임상시험결과와 이상반응 발현율의 차이가 있는 경우 기재한다. 다국가 임상시험으로 가교시험을 실시하고 그 결과가 상기 이상반응에 반영된 경우는 기재하지 않는다.

4.4. 시판 후 이상반응

여기서는 모든 시판 후 이상약물반응이 포함되어야 한다. 시판후 조사를 통하여 보고되고 4상 임상시험에서 확인된 중대하고 예상하지 못한 약물 이상반응을 포함하여야 한다. 기재방식은 서술형으로 하고, 만일 분량이 적합하다면 임상시험 이상반응과 같은 서식을 사용하여 표로 나타낼 수도 있다. 자발적 보고를 포함한다.

국내에서 실시한 시판후조사결과는 별도 단락으로 제시되어야 한다.

의약품관리총괄과에서 발간한 「재심사업무 SOP」 중 “국내 사용성적 조사결과 허가사항 반영기준”을 참고하도록 한다.

5. 일반적 주의

이 항목의 내용은 제품과 치료 대상 질환별로 다를 수 있다. 하지만 특정 제품과 관련성이 있는 경우에는 다음 항목을 포함시켜야 한다. 해당 의약품의 사용이 금지된 환자 그룹은 금기 항목에서만 언급하며, 여기서는 반복하지 않는다.

모든 환자가 특정 이상 반응을 나타낼 위험성이 있으나 이상 반응의 발생률이나 심각성은 집단에 따라 다른 경우를 기술한다.

의약품 투약 시작(첫 용량 효과 등)이나 중단(반발, 금단 효과 등)과 관련하여 특별한

위험이 있으면, 예방에 필요한 조치와 함께 그 내용을 이 섹션에 기재한다.

위험 환자를 파악하고 발생을 방지하거나 위해 상황의 발생 또는 악화를 조기에 감지하기 위한 대책을 기술한다. 중대한 이상 반응을 조기에 파악할 수 있는 대표적인 증상이나 징후를 알아야 한다면, 해당 문구를 포함시켜야 한다. 특정 임상적 또는 실험 검사 모니터의 필요성을 기술한다. 그런 상황이나 조건에서 용량 감소가 권고된다면, 이 부분을 용법용량에 기술하고 여기서는 상호 참조 정보를 기재한다.

일반적으로 함께 투여하는 것을 피해야 하는 임상적으로 관련이 있는 상호작용은 상호작용 항목에 상호 참조하여 이 부분에 기재한다.

생물학적 검사와의 특이적 상호작용도 적절한 경우에는 언급한다.

임산부 및 수유부, 운전 및 기계조작에 미치는 영향 등의 내용은 각기 해당 항목에서 다룬다.

6. 상호작용

상호작용시험 결론만 간단히 쓰고 관련 기전 등의 언급이 필요한 경우는 ‘기타’항에 기재한다.

이 항목에서는 약력학적 특징과 체내 약동학시험 결과에 근거하여 임상적으로 관련된 상호작용 가능성을 기술한다. 이때 해당 의약품의 사용과 관련한 상호작용과 그에 대한 권고 사항을 특히 강조한다. 명시된 약제와 함께 다른 약제를 병용 투여하면 명시된 약제 혹은 병용 투여한 약물의 약학적 효과를 증대하거나 감소시킬 수 있고, 이상 반응의 위험을 증가시켜, 새로운 이상반응의 발현을 초래하거나 기저가 되는 장애의 악화를 유발할 수 있는 경우마다 면밀한 임상 모니터링을 포함한 특정한 정보를 포함시켜야 한다.

해당 의약품의 사용에 영향을 주는 상호작용을 먼저 기술하고, 다음에는 다른 의약품의 사용과 관련하여 임상적으로 의미 있는 변화가 필요한 상호작용을 기술한다.

상호작용을 초래할 가능성이 있는 약물의 명칭 및 약물 카테고리를 먼저 명시하여야 하며, 그 다음으로 약물의 상호작용의 특성(임상적인 표현, 특정한 개입, 발현 기전, 위

험 인자 등)에 대한 간략한 설명이 따라와야 한다. 비정상적인 유형의 약물의 상호작용은 (발병 메커니즘에 대해서) 별도로 설명을 하여야 한다.

임상적으로 의미가 있는 상호작용 각각에 대하여 다음 정보를 제시한다.

- (1) 다음과 같은 권고 사항: 병용 투여 금기 대상, 병용 투여가 권장되지 않는 것, 기타의 순서로 기술한다.
 - 병용투여 금기(금기사항 상호참조)
 - 권장되지 않는 병용투여(신중 투여 및 일반적 주의 상호참조)
 - 용량 조절을 포함한 주의사항(용법용량 및 일반적 주의 상호참조), 주의 조치가 필요할 수 있는 구체적인 상황 기술: 실제 용량 권고 사항에 대해서는 용법용량 항목과 상호참조를 한다.
- (2) 모 화합물 또는 활성 대사산물의 AUC와 혈장 농도 및/또는 실험실적 검사 변수에 미치는 영향과 임상적 발현

임상적으로 중요한 상호작용을 나타내는 의약품(효소 저해제 또는 유도제 등)을 중단하는 경우, 상호작용 기간을 기술해야 한다. 그에 따라 용량 조절이 필요할 수 있다. 의약품을 연속 사용할 때 휴약기간(wash-out period)의 필요성도 언급한다.

체내 실험을 실시하지 않았으나 체외 실험을 통해 예측되거나 다른 상황이나 실험을 통해 유추할 수 있는 상호작용도, 의약품 사용의 변경으로 이어질 수 있는 경우에는 용법용량이나 일반적 주의를 상호참조 하면서 기술한다.

생약제제, 식품, 또는 의학적 목적으로 사용하지 않는 약리학적 활성 성분 등과의 기타 관련 상호작용 정보도 기술한다. 임상적으로 의미가 있는 효력 강화 또는 유해한 부가적 영향의 가능성이 있는 경우에 약력학적 효과와 관련된 정보도 기술한다.

사용상의 주의사항의 다른 항목에 언급된 상호작용을 여기서도 기술하고 다른 항목에서 상호참조 표기를 한다.

정보는 쉽게 읽을 수 있는 방법으로 가능한 경우마다 제시하여야 한다.

상호작용의 부재를 증명하는 결과는 처방 의사가 중요하게 생각할 가능성이 있는 경우에만, 이곳에 기술한다.

상호작용 시험을 전혀 실시하지 않았다면, 그런 사실을 명확하게 기술한다.

7. 임부, 수유부, 가임여성

“임신 중의 금기 사항”은 임상 데이터(최기형성 또는 태아 독성)나 강력한 전임상 데이터에 의해 뒷받침되어야 한다. 임신부 또는 수유부 금기 사항을 제시하는 경우, 이 정보를 금기 항목에 포함시켜야 한다.

민원인은 임신부나 수유부, 그리고 가임 여성을 대상으로 투여 권고 사항을 제시한 이유를 제공하도록 노력한다.

7.1. 가임/피임 여성

가임/피임 여성 : 임신 검사, 피임을 포함하여 적절한 경우에는, 가임 여성의 의약품 사용에 대한 권고 사항을 제시해야 한다. 치료 기간과 치료 종료 이후 일정 기간 동안 환자나 그의 배우자가 피임을 해야 하는 경우, 그 근거를 이 항목에 기술한다.

7.2. 임신부

비임상 자료 중에서는 생식발생시험의 결론만을 이 항목에 포함시킨다. 제품을 시험했던 생물종이 가이드라인에서 권고한 것과 다른 경우에는 그 생물종을 명시할 수 있다.

임신 중의 노출과 관련한 위험의 평가와 관련이 있는 발생시험의 결론에 대해 언급하며 기형, 태아 독성, 신생아 영향만을 기술한다.

배아, 태아, 신생아, 임신부에서 보고된 이상반응 정보를 포함시킨다. 활용 가능한 경우에는 그러한 이상반응의 발생 빈도(신생아 기형 빈도 등)를 기술할 수 있다. 적절한 경우에는 주기와 함께, 임신부 대상 임상 투여 데이터를 언급한다.

임신 중에 이상반응이 보고되지 않은 경우에는 사람에서의 경험 수준을 명시한다

예) 사람 투여 경험 없음, 제한적 투여 경험

임신 단계별로 의약품의 사용에 대한 권고 사항과 그에 대한 이유도 제시한다.

적절한 경우에는 임신 중의 노출 관리를 위한 권고 사항(태아 초음파 검사, 신생아의

생물학적 또는 임상적 조사 등 구체적인 모니터 포함 등)을 포함한다.

7.3. 수유부

활용 가능한 경우에는 활성 성분과 그의 대사산물이 모유를 통해 전달(양성/음성 배출, 모유/혈청 비율)되는지 알아본 조사의 결론을 포함하여, 임상 데이터를 기술한다. 활용 가능한 경우에는 신생아 수유 중의 이상 반응 정보를 포함시킨다.

치료나 수유 중단이 권고되는 경우에 수유의 중단 또는 지속이나 치료의 중단 또는 지속에 대한 권고와 그 이유를 제시한다.

인체 실험 데이터가 없는 경우에는 활성 성분 및/또는 그의 대사산물이 모유를 통해 전달되는 것에 대한 동물 실험 결론을 제시한다.

7.4. 수태능

(인체 또는 비임상) 수태능 시험자료가 없는 경우에는 수태능 관련 기술이 필요하지 않다. 활용 가능한 경우에는 비임상 독성 시험을 통해 도출한 결론(특히 예측 값과 관련하여 독성학자와 논의)을 기술한다.

의약품이 남성과 여성의 수태능에 미칠 영향에 대한 주요 정보는 여기에서 기술한다.

임신 계획이 있고 치료에 의해 수태능이 영향을 받을 수 있는 경우, 의약품의 사용에 대한 권고 사항을 기술한다.

8. 신생아, 유아, 소아

특정한 약물이 사용될 가능성이 있지만, 소아에서 불충분한 임상 실험 데이터가 있고, 용법·용량이 소아 환자에서 승인되지 않은 약물에 대한 내용을 포함한다. '임상 사용 경험 없음' 혹은 '불충분한 임상 사용 경험'과 같은 이유는 괄호 안에 포함시킬 수 있다.

예1) 소아는 안전성과 유효성 데이터가 <결여><불충분>하여 6세 <이상><이하>의 어린이에게 투여하는 것은 권장되지 않는다. (나이를 구체적으로 명기한다.)

예2) 소아를 대상으로 한 투여 경험이 제한적이다. 소아 대상 투여 경험이 없다. 소아

에 대해서는 임상연구가 실시된 바 없다.

예3) 이 약을 소아에게 투여하는 적응증은 없다.

(이 적응증이 소아 집단과 관련이 없는 경우)

예4) 이 약은 소아에게 투여하면 안 된다.

(이 경우는 사용상의주의사항중 금기항목에도 추가되어야 한다.)

소아 환자에서 특정한 약물을 사용하는 데 특별한 위험이 있다면 이에 대한 내용을 포함시켜야 한다.

소아 환자에서 특정한 약물 혹은 유사한 약물의 대사에 관한 기타 이용할 수 있는 데이터 (의학 문헌 등)를 제시하여야 한다.

소아 환자와 관련된 상호작용이 존재한다면, 그 정보를 기술할 수 있다. 의약품이 효소에 미치는 일반적인 영향은 성인과 어린이 모두에서 동일할 것이다. 하지만 약동학적 상호작용의 임상적 결과와 노출 수준은 성인과 어린이 사이에 차이가 날 수 있다. 그러므로 상호작용 시험을 성인에서 실시했으며 처방 의사에게 의미가 있다고 생각된다면, “상호작용 시험을 성인에서만 실시했다”는 문구를 포함시켜야 한다. 특히적으로 용량 권고를 하는 경우에는 특히 중요하다. 또한 약력학적 약물 상호작용도 마찬가지로이다.

유아, 신생아, 그리고 조숙아 등에서 약물의 독성 제거 대사 경로가 충분하지 못하게 발달될 가능성이 있는 이들 환자들에 관한 데이터를 포함한다. 또한 성인에서보다 소아 환자에서 특정한 약물의 상당히 상이한 대사를 제시하는 데이터(불충분하게 연구된 독성 제거 경로 및 분비 경로에서 연유하는 약물 분비의 지연 등)를 포함한다.

일부 바람직하지 않은 영향이 어린이에서 관찰되거나 바람직하지 않은 영향의 발생 빈도 변화가 관찰된다면, 이 정보를 설명한다. 가능하면 ICH E11의 연령 그룹에 맞춰 정보를 분리하여 기술한다. 소아에서도 성인과 마찬가지로의 유사한 안전성 프로파일이 예상된다면, 이런 점도 명기한다.

식품과 상호작용을 일으켜 식사나 특정 식품과의 병용 투여에 대하여 권고를 하는 경우, 가능하면 그 권고를 제시하기에 이른 시험 상황과 비교하여 완전히 다른 식사를 할 수 있는 어린이(특히 신생아와 영아 등, 신생아는 100% 우유를 먹고, 성인은 우유를 0% 먹을 수 있음과 같은 문구)에게 이 정보과 의미가 있는지 여부를 기재해야 한다.

9. 고령자에 대한 투여

노인 환자들은 신장 기능 및/혹은 간 기능이 줄어드는 등 생리적인 장애를 흔히 갖고 있기 때문에 일반적으로 약물의 이상반응의 발현에 더욱 취약하기 쉽다. 이들 집단의 환자들에게 약물을 투여할 때 항상 주의를 기울여야 한다. 다른 환자들보다 노년층 환자에서 더욱 특별한 주의가 필요한 경우에, 지시사항, 용법 및 투여, 그리고 노년층에서 사용될 특정한 조제약물에 대해 수립되어야 하며, 관련 주의사항들은 이 부분에서 설명을 하여야 한다.

임상 시험, 시판 후 조사, 그리고 약동학적인 연구 등에서 얻은 데이터를 기초로 하여 노년층 환자들에게 특정한 약물을 투여한 것에 대한 문제를 제시하는 연구결과들을 포함시켜야 한다.

치료적으로 동등하거나 대조 가능한 약물에 대한 임상 사용 경험에 기초하여 노년층 환자에게 특정한 약물을 투여한데 대한 문제를 제시하는 연구결과가 있을 경우, 간략하게 설명한다.

특정한 약물의 특성, 노년층 환자의 특징, 노년층 환자에게 특정한 약물의 투여와 관련된 특별한 문제들, 필수적인 주의사항, 그리고 특정한 치료적인 시술행위 등을 간략하고 적절하게 설명을 하여야 한다.

10. 임상검사치에의 영향

기질적 장애나 기능상의 장애와 명확히 무관한 임상검사치의 비정상적인 이상이 약물의 사용과 관련된 경우를 설명하여야 한다. 기질적 장애 혹은 기능적인 장애를 단순히 배제시킬 수 없다면 이 항목에서 이상반응에 대해 명시를 하여야 한다.

- 각종 요검사시에 혈당의 검출을 방해할 수 있다.
- 요를 적색으로 변하게 할 수 있다.

11. 과량투여시의 처치

특별히 주의가 요구되는 의약품인 경우에만 적용된다.

12. 적용상의 주의

비경구용을 포함하여 약물조제를 해야 하는 제품에 대해서는, 각 용액에 대하여 권장되는 저장기간과 조건이 언급되어야 한다.

혼합하거나 병용 투여할 가능성이 있는 다른 제품과 해당 의약품의 물리적/화학적 부조화에 대한 정보를 기술한다. 주사 직전에 재구성하거나 혼합하는 의약품인 경우에는 이 정보가 특히 중요하다. 중요한 상호작용 문제(제품 또는 제품 성분이 주사기, 대용량 주사제 용기, 튜브, 투여 세트 등에 흡착되는 현상 등)도 기술한다.

일부 제형(주사제 등)은 다음의 표준 문구를 적절하게 포함시킨다.

- 조화성 실험이 없는 상태에서 이 의약품을 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.
- 허가사항에 기술된 경우를 제외하고는 이 의약품을 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

의약품의 변질·변패를 방지할 수 있는 보관장소 및 보관방법을 기재하여야 하며, 다음 각 호의 사항을 기재하여야 한다(의약품의품목허가·신고·심사규정 참조).

개봉, 희석, 또는 재구성한 무균 의약품의 보관인 경우, 이에 대한 정보가 있으면 기술한다.

특정 보관 경고 문구가 필요한 경우, 허가상의 모든 정보가 일치되도록 해야 한다.

세포독성 제품과 일부 생물학적 제제 등 일부 제품의 정확한 조제와 그러한 제품을 조제하거나 취급하는 사람의 보호를 위해 필요한 설명도 기술한다.

적절한 경우에는 처리 방법에 대한 설명을 기술한다.

가. 세포독성 제품이나 일부 생물학적제제 또는 그에서 유래한 폐기물 등 특정 제품의 처리를 위한 특별 주의 사항을 권고할 때는(예, 살아 있는 생물체를 함유한 제품인 경우), 이런 부분을 이 항목에 명기한다.

나. 해당되는 경우에는(예, 세포독성 제품) 다음의 표준 문구를 포함시킨다. “사용하지 않은 제품이나 폐기물은 국가 규정에 따라 처리해야 한다.”

14. 기타

비임상 독성 등 기타 언급되어야 할 정보를 간결하게 요약하여야 한다. 이 정보는 약물을 사람에게 사용하였을 때 약동/약력학, 임상시험과 관련하여 입증된 타당성을 보여주어야 한다.

비임상 독성자료에서는 독성에 관한 중요한 시험결과(발암성, 유전독성, 생식발생독성)를 포함할 수 있다.

14.1. 비임상 독성

비임상 시험 결과 가운데 처방 의사가 허가 적응증과 관련한 의약품의 안전성 프로파일을 파악하는데 의미가 있을 수 있으며, 허가사항의 다른 관련 섹션에 포함시키지 않은 정보를 제시한다.

새로운 의약품의 개발 과정에서 다양한 비임상 시험을 실시한다. 이런 부분은 신청서류 평가 시에 관계 기관이 검토하고 평가한다. 처방 의사가 필요로 하는 정보에 비임상 시험 결과가 도움이 되지 않는다면 그 결과(긍정적이건 부정적이건)를 허가사항에서 반복할 필요는 없다.

비임상 시험 결과를 다음의 예들이 간략하면서 명확하게 기술한다.

- 예1) 안전성 약리학, 반복 투여 독성, 유전 독성, 발암원성, 생식 독성 등의 비임상 시험에서, 사람에게 특별히 위해가 되는 데이터가 발견되지 않았다.
- 예2) 비임상 시험 결과에 의하면, 최대 사람 노출 수준을 충분히 초과한다고 생각되는 노출 수준에서만 영향이 관찰되었으며, 이는 임상적 사용과 큰 관련성이 없다는 의미이다.
- 예3) 임상 시험에서 관찰되지 않았으나 임상 노출 수준과 유사한 수준에 노출시킨 동물에서는 관찰되었으며, 임상적 사용과 관련성이 있다고 판단되는 이상 반응은 다음과 같다.

SOP number: GRP-SOP-2014-29

Version : 1.1

Date : 2014.01

일반의약품 허가사항 작성지침

Guidance for Industry and Agency : Labeling for Non-Prescription
Drug Products - Content and Format

2014. 01.



식품의약품안전처
MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

변경 이력

연 번	연 도	지 침 번 호	버 전	명 칭	작 성 자
1	2012	GRP-SOP-2012-	1.0	일반의약품 허가사항 작성지침	김호정
2	2014	GRP-SOP-2014-29	1.1	상동	박혜진

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	의약품심사조정과	연구관	박 혜 진	
책임감수자	의약품심사조정과	연구관	김 호 정	
확인자	의약품심사조정과	과장	김 혜 수	

<개요>

목적

- 이 지침의 목적은 민원인이 일반의약품의 허가사항 기재에 대한 알맞은 형식과 기준으로 허가사항을 작성할 수 있도록 도와주기 위함이다.
- 이 지침의 목적은 심사자가 일반의약품으로 신청된 허가사항에 대한 심사 및 허가사항 기재 방법을 지원하기 위한 것이다.

방침

- 본 지침은 의약품의 허가신청시 허가사항을 작성하는 민원인 및 심사자를 대상으로 한다.
- 본 지침은 일반의약품의 허가사항 작성에 대한 형식과 기준에 대한 고려사항을 기술한 것이며, 전문의약품은 해당되지 않는다.
- 본 지침의 내용 중 해당사항이 없을 경우, 기재하지 않을 수 있다.
- 일반의약품의 품목허가(신고) 신청시 또는 이들의 허가(신고)후 변경 신청시에 적용하며, 의약품의 재심사, 재평가시에도 동일하게 적용할 수 있다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

본 지침 사용시 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 의약품 심사조정과(전화: 043-719-2908 이메일: skyjin80@korea.kr)에 게로 연락바랍니다.

<목 차>

I. 서론

1. 들어가기
2. 법규 및 관련 가이드라인
3. 적용범위

II. 일반원칙

III. 효능 · 효과

IV. 용법 · 용량

V. 사용상의 주의사항

<본문>

I. 서론

1. 들어가기

일반의약품의 허가사항은 의사, 약사 등 의료 종사자 뿐 아니라 사용자(환자)에게 의약품의 용기나 포장 또는 첨부문서에 기재되어 안전하고 효과적인 의약품의 사용정보를 직접적으로 제공하는 토대가 되므로 의약품 정보가 알기 쉽고 정확하게 제공될 수 있도록 작성되어야 한다.

2. 법규 및 관련 가이드라인

이 지침은 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)에 근거하여 작성된 것이다. 따라서 이 지침은 이들 규정외 기타 적용 가능한 규정의 관련 조항과 함께 참고하여야 한다. 관련 법규 및 가이드라인은 다음과 같다.

- 약사법
- 약사법 시행규칙
- 의약품등의품목허가·신고·심사규정
- 의약품허가사항 작성지침 (GRP-SOP-2014-27)

3. 적용범위

이 지침의 적용범위는 일반의약품의 품목허가(신고)신청하고자 하는 경우 적용되며, 의약품의 품목허가신고심사규정 제9조에서 정한 품목허가(신고)항목 중 다음 항목에 적용된다.

- 효능효과
- 용법용량
- 사용상의 주의사항

기타 항목은 의약품 허가사항 작성지침(GRP-SOP-2014-27)을 따라 작성한다.

의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)에서 정하는 품목허가(신고)항목은 다음과 같다.

제9조(품목허가·신고 항목) ① 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제12조, 제13조 또는 제59조에 따른 의약품 제조·판매·품목허가증·신고증, 수입 품목허가증(신고증)에 기재하여 허가 또는 신고의 대상으로 검토·관리하는 항목은 다음 각 호와 같다.

1. 제품명
2. 분류번호 및 분류(전문 또는 일반의약품)
3. 원료약품 및 그 분량
4. 성상
5. 제조방법(주성분의 제조소와 모든 제조공정의 소재지를 기재한다)
6. 효능·효과
7. 용법·용량
8. 사용상의 주의사항
9. 포장단위
10. 저장방법 및 사용(유효)기간
11. 기준 및 시험방법
12. 제조업자 중 제조판매품목허가증·신고증을 보유한 자, 위탁제조판매업자 및 위탁제조판매업자로부터 수탁을 받아 제조하는 제조업자, 수입자(제조원을 포함한다)
13. 허가조건

Ⅱ. 일반원칙

- ① 일반의약품의 허가사항은 의약품의 투약과실을 예방하고 알기 쉽고 정확한 의약품 정보를 제공할 수 있도록 ‘의약품 표시등에 관한 규정’(식약처고시) 별표1 쉬운용어 목록에 따라 **알기 쉬운 용어를 사용하여 작성하여야 한다.**
- ② 일반 사용자가 이해하기 쉽게 스스로 판단할 수 있는 내용으로 하기 위해 **평이한 표현으로 간결하게 기재한다.**
- ③ ‘의약품등 표준제조기준’(식약처고시)에 수재된 일반의약품의 허가사항은 동 기준을 따르되, 수재된 내용의 일부를 허가사항에 반영하는 경우에는 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 전체적으로 검토하여 작성한다.

Ⅲ. 효능·효과

의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)에서 정하는 효능·효과 기재는 다음과 같다.

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

1. 유효성이 명확하게 실증될 수 있는 질환명 또는 증상명 등을 의학학적으로 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 신고대상의약품의 효능·효과는 이미 허가 또는 신고된 사항에 따르고, 「의약품등 표준제조기준」에 적합한 품목의 경우에는 표준제조기준에 따르며, 그 이외의 경우에는 식약처장이 따로 정한 바에 따른다.
4. (중략)
6. 방사성의약품 조제용의약품(일명:Cold Vial)은 표지품목의 효능·효과를 함께 기재하여야 한다.
7. (중략)
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.

1. 일반적 고려사항

- ① 일반인이 알기 쉬운 용어이어야 한다. ‘알기 쉬운 용어’의 기준은 일반 사용자의 의학·약학 지식의 수준에 따라 판단한다.
- ② 일반의약품의 효능효과는 의학전문용어 또는 전문적인 병명의 나열이 아닌 사용자가 인지할 수 있는 증상을 중심으로 기재한다.
 - 일반의약품은 약사 등 전문적인 지식을 가진 사람을 통해 사용자에게 이용되나, 약사는 의약품의 정보를 제공하고, 일반의약품을 판매할 때 구매자가 필요한 의약품을 선택할 수 있도록 도와주는 복약지도 등을 임무로 하며 질병의 진단적 판단을 목적으로 하는 것은 아님
 - 또한 일반적으로 일반의약품은 질병의 정확한 진단 또는 원인을 근거로 의약품을 사용하는 경우보다는 사용자의 육체적 또는 정신적으로 느끼는 불편함을 줄이고자 사용됨
 - 따라서 의학전문용어 또는 전문적인 병명의 나열이 아닌 사용자가 스스로 판단

할 수 있는 증상을 중심으로 효능·효과를 기재함

<증상을 중심으로 기재한 효능효과 예>³⁾

- 가슴쓰림 또는 속쓰림 또는 이러한 증상과 관련하는 위경련의 완화
- 가스로 인한 증상의 경감 또는 완화, 복부 팽만감
- 경미한 자상, 긁힘 및 화상으로 인한 (감염, 세균오염 또는 피부감염)을 예방하기 위한 응급처치

③ 넓은 범위의 막연하게 표현된 효능·효과는 적용이 애매하여 효과를 보증할 수 없으므로 적합하지 않음

<적절하지 않은 효능·효과 예>⁴⁾

- ‘각종 중독, 피부질환 (또는 피부 기생성 질환), 알레르기 질환’ 또는 ‘급성·만성 ○○○’, ‘호흡기 질환, 위장 질환, 비타민 결핍증’ 등

IV. 용법·용량

의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)에서 정하는 용법·용량 기재는 다음과 같다.

제16조(용법·용량) 용법·용량 표시는 다음 각 호에 적합하여야 한다.

1. 해당 제품의 약리학·제제학적 자료, 임상시험성적에 관한 자료 등 명확한 근거를 바탕으로 합리적이고 타당하여야 하며, 원료약품 및 그 분량, 효능·효과 등에 맞추어 적합하게 기재하여야 한다. 또한, 사용량, 사용시간(식전, 식후, 식간 등 복용시기를 구분할 필요가 있는 것은 이를 밝혀야 한다)과 사용횟수 등을 구체적으로 기재하여야 한다.
2. 특정 성별 또는 연령층에 한정하여 사용되는 경우에는 효능·효과를 고려하여 부적합한 용법·용량을 기재하여서는 아니되며, 특히 유아 또는 소아에게 사용할 수 있는 의약품은 복용에 편리하도록 연령 등의 구분에 따른 용량을 명확하게 기재하는 것을 원칙으로 하고 특별한 경우를 제외하고는 성인 용량에 대한 적의 감량 등의 표현을 하여서는 아니된다.
3. 소아용 등 분할복용하는 경우에는 제제학적으로 이에 적합한 제제 또는 제품이어야 한다.

3) 미국 CFR 201.60 비처방의약품의 라벨링 요건에서 발췌

4) 일본 제조판매지침 중 일반의약품의 승인신청서에서 발췌

4. 제3조제1항에 따른 신고대상의약품의 용법·용량은 기허가·신고 사항에 따르고, 「의약품등 표준제조기준」에 적합한 품목의 경우에는 표준제조기준에 따르며, 그 이외의 경우에는 식약처장이 따로 정한 바에 따른다.
5. 생약을 주로 원형대로 건조·절단 또는 정제한 의약품 또는 단미엑스제제 또는 원료의약품으로서 단독으로 사용되는 사례가 거의 없거나 개별 용법·용량을 부여하기 곤란한 경우에는 “처방 또는 제조시 적의 사용”으로 기재할 수 있다.
6. (중략)
7. 동위원소가 포함된 방사성의약품은 반감기에 따른 방사선량을 구할 수 있는 계산식 및 효능·효과별 적정 방사선조사량을 기재하여야 한다.
8. (중략)
9. 오용될 여지가 없는 명확한 표현으로 기재하여야 하며, 남용을 초래할 위험성이 있거나 특성을 강조하는 표현을 하여서는 아니된다.

1. 일반적 고려사항

- ① 일반의약품은 누구라도 쉽게 용법·용량을 이해할 수 있도록 작성되어야 한다.
 - ② 각 환자군 및 연령군에 적절한 용법·용량을 오용될 여지가 없도록 명확한 표현으로 기재한다.
 - ③ 복용(사용) 연령, 용량, 방법, 횟수 및 기간을 명시한다.
 - 경구제의 경우에는 적어도 1회 용량과 1일 복용횟수를 기재한다. 1회 용량은 가급적 단위제형 (1회 ○정, 1일 최대 ○정)으로 기재하고 단위제형 투여가 가능하도록 한다. 다만, ‘1회 용량이 ○○mg ~ △△mg’과 같은 표현을 할 경우 신청 품목으로 복용이 가능한지 반드시 확인한다.
- 예) 성인 및 12세 이상의 소아 : 1일 2회 2정
- 6세 ~ 12세 : 1일 2회 1정
- 점안제의 경우, 1일 사용횟수를 구체적으로 기재한다.
 - 소아에 사용하는 경우, 연령별 또는 월령에 따라 용법·용량을 기재하여야 하므로 다음의 연령 검토기준에 따라 연령을 기재한다.
 - 소아를 대상으로 사용되지 않는 품목은 성인용량이라는 것을 표시한다.

예) 성인 용량 10mL

- 각 연령에 따른 최대 용량이 있는 경우 **최대 용량**을 기재한다.
- 필요한 경우, **사용기간**을 명시한다.

예) 증상이 사라지자마자 치료 중단 시 진균감염은 재발할 수 있기 때문에 증상이 소실된 이후에도 14일 동안 사용한다.⁵⁾

- 일반의약품에는 ‘연령·증상에 따라 적당히 가감한다’등의 기재는 적당하지 않다.
 - 복용방법은 **구체적인 복용방법**을 쉬운 용어로 기재한다.
 - ‘경구투여’ 및 ‘점안투여’보다는 ‘먹는다, 복용한다’, ‘눈에 넣는다’로 기재한다.
 - 점비제의 경우, ‘양쪽 비강에 투여한다’보다는 ‘양쪽 코안에 넣는다’로 기재한다.
 - 츄어블정의 경우, ‘씹거나 입 안에서 녹여 복용한다’로, 발포정의 경우, ‘물에 녹여서 복용한다’로 기재한다.
- ④ 의약품에 따라서 식전, 식간, 식후 중 어느 하나의 시간에 복용하는 것이 좋은 경우에는 ‘식후 복용한다’와 같이 **복용 시기**를 기재한다.

의약품등 연령 검토 기준

□ 연령 검토 원칙

- 의약품등은 연령에 따라 적절한 용법·용량 등을 설정하여 안전성과 효과를 충분히 나타낼 수 있도록 하여야 함
 - 이러한 “용법·용량, 사용상의 주의사항” 등은 **임상시험의 결과에 따라 설정되므로 연령 검토도 임상 관련 자료를 토대로 설정 필요**
- 임상시험은 통상 ‘의약품국제조화회의(ICH)에서 제안한 관련 가이드라인’에 따라 수행되므로 연령검토 기준은 우선 이를 적용하고
 - 이 기준의 적용이 어려운 경우에는 미국 FDA, 일본의 가이드라인 및 기타 관계 법령 등을 적용

5) 호주 OTC 의약품 가이드라인 5B에서 발췌

□ 연령 검토 기준

(단위 : 일, 개월, 세)

명칭	한문·영명	연령
신생아	新生兒(Term newborn infants)	출생일 ¹⁾ ~28일 미만
영아	嬰兒(Infants and toddlers)	28일 이상 24개월 미만 ²⁾
어린이	Children	24개월 이상 ³⁾ 만12세 미만
청소년	靑少年(Adolescent)	만12세 이상 만19세 미만
고령자(노인)	高齡者(老人)(Geriatrics)	만 65세 이상

1) '출생일'이란 ICH 규정의 '0일'을 말한다.(예 : 2001년1월1일생)

2) '24개월미만'이란 23개월과 1개월 미만의 날까지를 말한다.(예 : 2002년12월31일)

3) '24개월이상'이란 24개월과 그 첫날부터를 말한다.(예 : 2003년1월1일)

○ 유아(幼兒) : 24개월 이상 만 6세 미만

○ 소아 (pediatric population) : 신생아, 영아, 어린이, 청소년의 통칭으로서 성인과 구분되는 의미로 사용할 수 있음

□ 용법·용량 설정 시 유의 사항

○ 의약품등 허가·심사 신청서 검토 시 이 기준에 따른 명칭과 연령을 우선 사용

○ 연령검토 기준에서 정하는 연령기간에 정확하게 포함되지 않아 어린이, 청소년 등의 명칭을 사용할 수 없는 경우에는 임상시험성적에 관한 자료 등에 따라 원칙적으로 구체적인 사용연령을 표시* (○일, ○개월, 만○세로 기재)

- 허가사항에 기재되는 연령은 별도 언급이 없는 경우 '만 나이'를 의미함

○ 성인과 구분되는 의미의 '소아'에 해당하여 구체적 연령이 확인 되지 않는 경우에는 별도 연령을 기재하지 않을 수 있음

○ 허가·심사 신청서, 임상시험계획서 등에 별도 연령기준을 적용한 경우에는 적용된 기준을 그 허가사항에 명시*

* 예 : 유아 (1세-6세, 대한소아과학회 기준),

청소년 (9세이상 24세미만, 청소년기본법), 성인(만20세, 민법)

○ 제형 및 함량에 비취 정확하게 복용할 수 있는지 여부를 검토

○ 이미 허가·신고된 품목은 허가사항 통일조정, 의약품 재평가, 재심사 및 안전성 정보 처리 시 동 기준에 따라 연령을 검토

□ 참고기준 및 문헌

○ ICH E11 Clinical investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population, 2000

○ ICH E7 Studies in Support of Special Population : Geriatrics, 1993

○ FDA Guidance for Industry : General consideration for Pediatric Pharmacokinetic Studies for Biological

Products

○ 모자보건법, 유아교육법, 청소년기본법, 노인장기요양보험법 등

V. 사용상의 주의사항

의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)에서 정하는 사용상의 주의사항 작성은 다음과 같다.

제17조(사용상의 주의사항) ① 사용상의 주의사항은 그 의약품이 안전하고 합리적으로 사용할 수 있도록 필요한 최신의 안전성 관련사항(첨가제와 관련된 사항을 포함한다)을 모두 기재하여야 한다. 이 경우 의학용어사전, 한의학용어사전, 한약서 해설서, 식약처장이 정한 기준 등을 참고하여 이해하기 쉽도록 현대용어로 작성하여야 한다.

② 「의약품분류기준에관한규정」(식약처 고시)에 따른 전문의약품에 해당하는 품목의 경우 제1항에 따른 사용상의 주의사항은 다음 각 호에 따른 순서와 요령으로 기재하여야 한다.

1. 경고 : 치명적이거나 극히 중대하고 비가역적인 이상반응이 나타날 경우 또는 이상반응이 나타난 결과 극히 중대한 사고에 관련될 가능성이 있으므로 특히 주의를 환기할 필요가 있을 경우를 기재한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 : 환자의 원질환, 증상, 합병증, 기왕증, 가족력, 체질 등으로 볼 때 투여하여서는 아니되는 환자를 기재하여야 하며, “다음 환자에는 장기(과량)투여하지 말 것” 또는 “다음 부위에는 투여하지 말 것” 등으로도 기재할 수 있다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 : 환자의 원질환, 증상, 합병증, 기왕증, 가족력, 체질 등으로 볼 때 다음 각 목에 기술한 이상반응에 따른 위험성이 높아 투여여부의 판단, 용법·용량 등의 결정에 특히 주의할 필요가 있을 경우 또는 임상검사의 실시나 환자에 대한 세밀한 관찰이 필요한 경우를 기재한다.

가. 이상반응이 빨리 나타나는 경우

나. 이상반응 발현율이 높은 경우

다. 중대한 이상반응이 나타나는 경우

라. 비가역성의 이상반응이 나타나는 경우

마. 축적작용에 의해 이상반응이 나타나는 경우

바. 내성이 변화하는 경우

사. 기 타

4. 이상반응 : 의약품의 사용결과 발생할 수 있는 이상반응으로서 통상 아래와 같이 분류하여 기재하되 중독 또는 비가역적인 이상반응 또는 감량, 휴약등의 조치를 수반하는 것은

될 수 있는 한 먼저 기재하며, 발현빈도에 따라 드물게(0.1%미만), 때때로(0.1~5%미만) 또는 이러한 용어가 없는 것(5%이상이거나 빈도가 불명확한 경우)으로 구분 표현한다.

가. 발현부위별 : 정신신경계, 감각기계, 소화기계, 순환기계, 호흡기계, 혈액계, 비뇨기계, 내분비계, 자율신경계, 중추신경계, 피부, 점막, 눈, 귀, 위장, 간장, 신장, 생식기, 투여부위 등

나. 약리작용별 : 남성호르몬양작용, 여성호르몬양작용, 항콜린작용 등

다. 투여방법별 : 간헐투여, 장기투여, 대량투여

라. 발현기전별 : 약물 알레르기, 군교대현상 등

5. 일반적 주의 : 중대한 이상반응이나 사고를 방지하기 위하여 유효성과 관련하여 용법·용량, 투여기간, 투여할 환자의 선택, 검사의 실시여부 등의 판단에 극히 중요한 내용으로서 원칙적으로 그 제제의 약효군에 공통적으로 중요한 기본적 주의사항을 기재하며 필요한 경우 이상반응 등의 발생시 처리방법 등도 기재한다.

6. 상호작용 : 다른 의약품과의 병용시 당해 의약품이나 병용약의 작용을 증강 또는 감약시키거나 이상반응의 증강이 일어날 경우 또는 새로운 이상반응이 발생하거나 원질환의 악화 등이 일어날 경우로서 임상적으로 의의가 있는 사항을 기재한다.

7. 임부, 수유부, 가임여성, 신생아, 유아, 소아, 고령자에 대한 투여 : 제형, 효능·효과, 용법·용량 등으로 볼 때 다른 환자에 비하여 특히 주의할 필요가 있다고 판단되는 사항을 기재한다.

8. 임상검사치에의 영향 : 의약품 사용결과 명백히 기질적 또는 기능적 장애와 관련없이 임상검사치가 외관상 변동하는 경우에 기재한다.

9. 과량투여시의 처치 : 과량투여시의 처치에 대한 사항이 설정되어 있는 경우 이를 기재한다.

10. 적용상의 주의 : 투여경로, 제형, 주사속도, 투여부위, 조제방법 등 투여에 필요한 주의를 기재한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항 : 의약품의 변질·변패를 방지할 수 있는 보관장소 및 보관방법을 기재하여야 하며, 다음 각 목의 사항을 기재한다.

가. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의를 기재한다.

나. 온도, 햇빛, 습도 등에 관한 주의가 있으면 기재한다.

다. 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하도록 기재한다.

라. 휴대용기가 달려 있는 경우에는 그 용기 이외의 용기에 바꾸어 넣지 않도록 주의를 기재한다.

마. 기타 필요한 사항이 있으면 기재한다.

12. 기타 : 평가가 완료되지 않거나 의심스러운 정보사항 또는 학회의 문헌보고 등을 기재한다.

③ 「의약품분류기준에관한규정」(식약처 고시)에 따른 일반의약품에 해당하는 품목의 경우 제1항에 따른 사용상의 주의사항은 다음 각 호에 따른 순서와 요령으로 기재하여야 한다.

1. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용(사용)하지 말 것 : 당해 의약품의 적응증에 해당하더라도 질환의 종류나 증상, 합병증, 개인병력, 가족병력, 체질적 이유, 임신가능성, 수유 여부, 성별 또는 기타 요인으로 당해 의약품을 사용해서는 안되는 환자 또는 당해 의약품의 적응증에 해당되지는 않지만 적응증의 질환이나 증상과 매우 유사하여 의약품을 잘못 사용할 가능성이 매우 높은 환자를 기재하여야 하며, “이 약은 다음의 신체 부위에는 사용하지 말 것” 등으로도 기재할 수 있다.

2. 이 약을 복용(사용)하는 동안 다음의 약을 복용(사용)하지 말 것 : 동일한 종류나 효과를 가진 다른 의약품이나 상호작용을 일으키기 쉬운 다른 의약품과 함께 사용해서는 안된다는 문구를 기재한다.

3. 이 약을 복용(사용)하는 동안 다음의 행위를 하지 말 것 : 당해의약품을 복용(사용)하는 동안 해서는 안되는 행위를 다음 각 목과 같이 기재한다.

가. 모유를 통하여 약이 분비되는 등 수유받는 아기에게 위험이 발생하는 경우는 약을 복용(사용)하는 동안 수유하거나 수유하는 동안 약을 복용(사용)해서는 안된다는 경고를 기재한다.

나. 특정 직업이나 활동에 종사하는 동안 의약품 복용(사용)결과 발생한 이상반응에 의해 심각한 사고가 일어날 수 있는 경우는 당해 이상반응을 기술하고 그러한 직업이나 활동에 참가하지 말라는 경고를 기재한다.

다. 의약품이 특정 음식이나 알코올과 같은 음료와 상호작용할 수 있는 경우 약을 복용하는 동안 그러한 음식이나 음료를 섭취하지 말라는 경고를 기재한다.

라. 임상적으로 중요한 이상반응이나 사고를 방지하기 위해 필요하다고 인정되는 기타 경고문을 기재한다.

4. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용(사용)하기 전에 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것 : 당해 의약품을 복용(사용)하는 사람이 질병 형태나 증상, 합병증, 개인병력, 가족병력, 체질적 이유, 임신 가능성, 수유여부, 성별 또는 기타 요인으로 이상반응 발생의 위험이 높은 경우 등 일반인이 당해 의약품 복용(사용) 여부를 결정해서는 안되는 경우를 기재한다.

5. 다음과 같은 경우 이 약의 복용(사용)을 즉각 중지하고 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것. 상담시 가능한한 이 첨부문서를 소지할 것 : 환자가 당해 의약품을 계속 복용(사용)할 경우 더 심해지거나 지속될 수 있는 이상반응을 발현부위별로 기재하되, 일반인이 인지할 수 있는 처음 나타나는 이상반응을 기술하는 것을 원칙으로 함. 또한, 특정기간 또는 특정횟수 이상 의약품을 사용한 후에도 증상의 개선이 없는 경우에 어떻게 해야 하는지에 대해서도 기재하되 기간이나 횟수는 가능한한 구체적인 수치로 기재한다.

6. 기타 이 약의 복용(사용)시 주의할 사항 : 당해 의약품의 약리학적인 효능을 고려할 때 건넬만하거나 그다지 중요하지 않은 반응이 나타날 것이 예상되는 경우 또는 기타 다른 항목에 해당되지 않는 주의사항을 기재한다.

7. 저장상의 주의사항 : 품목허가 · 신고된 저장방법 범위내에서 온도, 습도, 광선 등을 구체적으로 기재하고, 제제 특성에 따라 다음 각 목의 일반적인 주의사항을 기재한다.

가. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

나. 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 따른 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관할 것

④ 원료의약품의 경우 다음 각 호에 따른 순서로 기재하고 필요한 경우 다른 사항을 기재할 수 있다.

1. 의약품 조제 또는 제조용으로만 사용한다.

2. 단일제의 사용예가 있는 경우 단일제 “사용상의 주의사항”을 참조한다.

3. 보관 및 취급상의 주의사항

가. 온도, 햇빛, 습도 등에 관하여 주의하여 보관한다.

나. 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 오용에 따른 사고발생이나 의약품 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

1. 일반적 고려사항

① 일반적으로 다음 사항을 포함하여야 한다.

- 일반의약품에 공통적인 사용상의 주의사항 및 동일 약효군에 공통적인 사용상의 주의사항
- 해당 의약품의 효능·효과, 용법·용량, 성분 및 분량, 부작용, 제형 등에 따라 필요한 조치사항
- 해당 의약품의 보관 및 취급상의 주의사항

② 사용상의 주의사항 기재에 있어서 일반적인 유의사항

- 사용자에게 정확한 정보를 전달하기 위해 적절하게 작성된 도표와 그림을 사용할 수 있다.
- 각 주의사항 내용을 이해하는 데 도움이 되는 경우에는 주의사항 기재 이유를 ()로 간단하게 설명해도 좋다.
- 특정 연령에 대한 소아 및 성인 용량이 있는 경우 (예: 성인 및 12세 이상의 소아, 7세 이상의 소아)에는 ‘○세 미만의 소아에는 투여하지 말 것’ 또는 ‘○세 미만의 소아에게 권장되지 않는다’를 기재한다.

SOP number: GRP-SOP-2014-30

Version : 1.4

Date : 2014.01

맞춤형 대화방 진행절차에 대한 지침

Guidance on Management Process for Face to Face
Communication

2014. 01.



식품의약품안전처
MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2007	GRP-SOP-2007-18	1.0	맞춤형 대화방 진행절차에 대한 지침	김선영
2	2010	GRP-SOP-2010-20	1.1	상동	이광문
3	2011	GRP-SOP-2011-20	1.2	상동	허윤주
4	2013	GRP-SOP-2013-20	1.3	상동	엄정윤
5	2014	GRP-SOP-2014-30	1.4	상동	엄정윤

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	의약품심사조정과	보건연구사	엄정윤	
책임감수자	의약품심사조정과	보건연구관	김영립	
확인자	의약품심사조정과	과장	김혜수	

<개요>

목적

이 지침은 민원인과 심사자의 상호 이해증진을 위하여 의약품심사부에서 수행하는 맞춤형 대화방(Face to Face Communication) 진행절차에 대한 방법을 구체적으로 설명하기 위함이다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침에 대하여 문의사항 및 의견이 있는 경우 의약품심사조정과(전화: 043-719-2907, 이메일 : sunnyum@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목차>

1. 도입취지
 2. 업무추진절차
 - 2.1 주제선정 및 공고
 - 2.2 심사자간 내부회의 개최
 - 2.3 맞춤형 대화방 개최
 - 2.4 맞춤형 대화방 개최결과 환류
- <별지 1> 맞춤형 대화방 관련 내부결재용 공문
- <별지 2> 참가신청서

<본문>

1. 도입취지

- 1) 심사업무의 효과적이고 효율적인 운영은 일차적으로 식약처의 책임이다.
- 2) 식약처와 민원인 사이의 효과적이고 시기적절한 커뮤니케이션은 심사과정을 향상시킨다. 식약처와 민원인 사이의 커뮤니케이션은 다양한 시각을 이해할 수 있도록 도와준다.
- 3) 맞춤형 대화방이란 개발관심품목 심사방안, 반복적인 보완요청사항, 규정개정사항, 현안사항 등을 논의하기 위한 민원인과 심사자 간 대화의 장으로 식약처의 입장 및 견해 등을 심사자가 직접 설명하고, 민원인의 궁금증에 대하여 명확하게 설명함으로써 민원인과 심사자간의 상호 이해를 증진시키고 공감대 형성을 통하여 민원업무를 효율적으로 처리하는 데 그 목적이 있다.
- 4) 또한 식약처의 요구사항·정책운영방향 등을 사전에 전달하여 심사자료 제출 시 보완률 및 심사결과에 대한 민원인의 불만을 감소시킴으로써, 심사업무의 신뢰성을 확보하고 고객만족도를 향상시키고자 한다.

2. 업무추진절차

맞춤형 대화방 진행과 관련하여, 대화방 논의주제, 주관과 선정, 회의일정 선정 및 회의결과 보고 등에 관한 업무는 의약품심사조정과에서 주관하며, 회의개최 관련 참석자 모집, 심사자간 사전 논의, 회의장소 섭외 등의 업무는 맞춤형 대화방을 개최하는 의약품심사부내 해당과에서 주관한다.

2.1 주제선정 및 공고

- 1) 반복적으로 접수되는 민원사항, 보완요청사항, 현안사항 등을 사전에 조사하여, 맞춤형 대화방 주제, 주관과 및 회의일정 등을 정한다.
- 2) 주관과는 1)에서 정한 사항에 대해 내부결재를 받는다.(별지 1 참조)
- 3) 주관과는 해당주제별 세부진행일정을 정하고 회의장소를 섭외한다.
- 4) 주관과는 식품의약품안전처 홈페이지에 맞춤형 대화방 개최일정 및 참석희망자 모집을 공고한다. 홈페이지 공고 시 포함되어야 할 내용은 다음과 같다.
 - 회의일시 :
 - 회의장소 :
 - 주제 및 주요 논의사항 :
 - 주관부서 :
 - 참가신청서(별지 2. 참가신청서 양식 참조)

- 5) 참가신청서를 취합한 후, 신청사 당 1~2명 정도로 총 20 여명의 참가자를 선정하여 식품의약품안전처 홈페이지에 공고한다.

2.2 심사자간 내부회의 개최

- 1) 주관과에서는 맞춤형 대화방 회의주제 관련 현안사항 및 참가신청서에 접수된 질의사항을 취합한 후, 내부심사자 간의 협의가 필요한 사항을 정리한다.
- 2) 주관과에서는 소위원회회를 구성한 후 소위원회 회의일정 및 회의 자료를 송부한다. 회의 자료에는 해당 주제별 논의사항, 사전 질의사항, 현안사항 등이 포함되어야 한다.
- 3) 소위원회 회의를 개최하여 맞춤형 대화방 논의사항 및 질의사항 등에 대해 협의한다.

2.3 맞춤형 대화방 개최

- 1) 개최 전일에 준비해야 할 사항은 다음과 같다.
 - 발표자료 및 유인물
 - 노트북
 - 빔프로젝트
 - 필기도구 등
 - 개최장소 예약확인 및 의자 등 관련시설 확보여부
- 2) 회의당일 참석자는 다음과 같다.
 - 주관과 과장, 심사자(발표자), 이외 대화방 개최 관련자 (총 5명 내외)
 - 논의 사항에 대한 문서작성자
- 3) 회의당일 진행절차는 다음과 같다.
 - 개최시간 30분 전 관련 시설 설치 및 좌석 정렬
 - 논의 주제 및 일정 소개
 - 참석자 소개
 - 논의 주제 관련 식약처의 견해 발표 (발표자 : 내부 심사자)
 - 문답식 자유토론

2.4 맞춤형 대화방 개최결과 환류

- 1) 주관과는 대화방에서 논의된 사항을 정리한 후, 식약처 홈페이지에 발표 자료와 대화방 개최결과를 공지한다. 만약, 대화방 개최결과 중 내부 심사자 간 협의가 필요한 사항에 대해서는 소위원회 회의를 개최하여 최종 논의한다.
- 2) 심사업무에 반영될 필요성이 있는 사항에 대해서는 관련부서 및 내부 심사자에 통보한다.

<별지 1> 맞춤형 대화방 관련 내부결재용 공문

안전한 식의약, 건강한 국민, 행복한 사회



식품의약품안전평가원

수신자 내부결재
(경유)

제목 제○○회 맞춤형대화방 개최 계획 보고

1. 관련 : ○○○○과-○○호 (2014.○○.○○)
2. “○○○○○○○○○○○○”을 주제로 하는 제○○회 맞춤형 대화방 개최에 대한 계획을 붙임과 같이 보고 드립니다.

붙임 제○○회 맞춤형 대화방 개최계획. 끝.

주무관

연구관

중앙약품과장

의약품심사부장

협조자

시행 (2014. 00. 00.) 접수 0000과- (2014. 00. 00.)
우 363-951 충북 청원군 강외면 오송생명2로 187 오송보건의료행정 / http://www.mfds.go.kr
타운 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원
전화 043-719-**** 전송 043-719-**** / hyj1234@korea.kr / 비공개(2)

하반기 맞춤형대화방 개최 개요

차수	주관과	주제	개최일자	주요내용

<별지 2> 참가신청서

Face to Face, 맞춤형 대화방

제○회 : 제목

참가 신청서

본인은 ○년 ○월 ○(○요일)일 개최되는 "맞춤형 대화방 (제○회 : ○○)" 에 참가하고자 신청합니다.

○○년 ○월 ○일

이 름	
소 속 (부서명 포함)	
직 위	
연락처	전 화 : FAX : e-mail :
질문사항	

※ 참가를 희망하시는 분은 참가신청서를 작성하여 e-mail 또는 FAX로 보내주시기 바랍니다.

보내실 곳 : 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 ○○과

담당자 : 의약품심사부 ○○과 ○○○○ (043-719-○○)

E-mail : ○○

FAX : ○○

SOP number: GRP-SOP-2014-31

Version : 1.7

Date : 2014.01.

의약품등 심사결과 정보공개 처리지침

Guidance on the Disclosure of Review Report

2014. 01.

변경 이력

연 번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자	승인자
1	2004	1-9	1.0	의약품심사결과 공개절차	김영옥	
2	2006	1-9	1.1	상동	김영옥	
3	2007	GRP-SOP-2007-11	1.2	의약품등 심사결과 정보공개처리지침	박인숙	
4	2007	GRP-SOP-2007-11	1.3	의약품등 심사결과 정보공개 처리지침[안]	박인숙	
5	2010	GRP-SOP-2010-21	1.4	의약품등 심사결과 정보공개 처리지침	이광문	
6	2011	GRP-SOP-2011-21	1.5	상동	우선옥	
7	2013	GRP-SOP-2013-21	1.6	상동	엄정윤	
8	2014	GRP-SOP-2014-31	1.7	상동	박혜진	

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	의약품심사조정과	보건연구사	박혜진	
책임감수자	의약품심사조정과	보건연구관	김호정	
확인자	의약품심사조정과	과장	김혜수	

<개요>

목적

이 지침은 의약품등의 심사결과 정보공개(이하 “정보공개”라 한다.)에 필요한 세부 사항을 정하여 의약품등의 안전성·유효성 심사결과, 기준 및 시험방법 심사결과 및 임상시험계획승인 심사결과에 대한 정보를 공개함으로써 심사의 일관성, 투명성 및 전문성을 제고하여 신뢰성을 확보하는데 그 목적이 있다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 의약품심사조정과(전화: 043-719-2908 이메일: skyjin80@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목 차>

본문: 의약품등심사결과정보공개처리지침

<별지 1> 안전성·유효성 심사 결과 공개양식

<별지 2> 의약품등 기준 및 시험방법 심사결과 공개양식

<본문>

제1조(목적) 이 지침은 의약품등의 심사결과 정보공개(이하 “정보공개”라 한다.)에 필요한 세부사항을 정하여 의약품등의 안전성·유효성 심사결과(「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제25조제2항제3호 또는 제5호에 해당하는 품목의 생물학적동등성시험 심사결과 포함), 기준 및 시험방법 심사결과에 대한 정보를 공개함으로써 심사의 일관성, 투명성 및 전문성을 제고하여 신뢰성을 확보하는데 그 목적이 있다.

제2조(정의) 이 지침에 사용하는 용어의 정의는 다음과 같다.

1. “의약품 등”이라 함은 「약사법」 제2조제4항 및 제7항에서 규정한 의약품 및 의약외품을 말한다.
2. “심사결과 정보공개”라 함은 의약품등의 안전성·유효성 심사결과, 기준 및 시험방법 심사 결과를 식품의약품안전처(이하 “식약처”라 한다.) 홈페이지 “의약품등심사결과정보공개방”에 공개하는 것을 말한다.

제3조(적용범위) ① 이 지침은 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조 및 제8조에 따라 허가 또는 변경 허가 품목 중 의약품 등 안전성·유효성 심사, 기준 및 시험방법 심사(이하 “심사”라 한다)를 받은 품목에 적용한다.

② 제1항에도 불구하고 다음 각 호의 경우에는 제외한다.

1. 원료의약품
2. 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제25조제2항제3호에 해당하는 품목의 기준 및 시험방법 심사결과
3. 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제25조제2항제3호에 해당하는 품목으로서 동 규정 제28조제4항 제2호 내지 제3호에 따라 제출 자료를 면제 받은 품목
4. 기준 및 시험방법 변경 품목
5. 안전성 유효성에 관한 사항 중 효능·효과를 제외한 사항의 변경 품목

제4조(공개내용) 의약품등의 품목(변경)허가가 된 경우에 다음 각호의 사항을 공개하여야 한다.

1. 안전성·유효성 심사결과
2. 기준 및 시험방법 심사결과

제5조(정보공개 제외) 다음 각 호의 1에 해당하는 경우에는 정보공개를 하여서는 아니 된다.

1. 안전성·유효성 심사, 기준 및 시험방법 심사가 진행 중이거나, 심사는 완료되었으나 품목허가 또는 품목변경허가가 완료되지 않은 경우
2. 「약사법」 제88조에 해당하는 경우

제6조(정보공개 세부지침) ① 의약품 등 안전성·유효성 심사결과(「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제25조제2항제3호 또는 제5호에 해당하는 품목의 생물학적동등성시험 심사결과 제외)는 별지 제1호 서식에 따라 공개한다.

1. 기원 및 개발경위는 원칙적으로 공개한다. 허가 심사의 과정에 있어서, 「유효성을 인정하지 못한다」 등의 이유에 의해 허가되지 않은 효능·효과 및 그 경위 등의 정보도 원칙적으로 공개한다. 다만, 허가되지 않은 효능과 관련된 시험 연구를 계속하여 실시하는 경우에는 비공개 한다.

2. 약리작용기전은 약물 수용체와 관련된 상세한 해석이나 특수한 약효·약리 시험 방법 등을 공개함으로써, 유효 성분의 합성 또는 약효에 대한 정보가 추정되는 경우 비공개 한다.

② 기준 및 시험방법 심사결과는 별지 제 2 호 서식에 따라 공개한다.

1. 신청회사, 제품명, 성분명, 제형, 수입·제조 구분, 분류번호, 신청구분 정보(신약, 자료제출의약품 등), 제출자료, 주성분에 대한 정보, 주성분 시험항목, 제제 시험항목, 종합 검토의견은 원칙적으로 공개한다. 다만, 해당 신청자의 권리, 이익, 경쟁상의 지위 그 외 정당한 이익을 해칠 우려가 있는 정보는 비공개로 한다.

2. 제제특성에 따라 기준 및 시험방법 심사결과 공개양식은 별도로 정할 수 있다.

③ 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제25조제2항제3호 또는 제5호에 해당하는 품목의 생물학적동등성시험 심사결과는 별지 제3호 서식에 따라 공개한다.

④ 심사결과를 공개함으로써 해당 신청자의 권리, 경쟁상의 지위 그 외 정당한 이익을 해칠 우려가 있는 정보는 비공개로 한다.

제7조(정보공개위원회) 식약의약품안전평가원장은 의약품등 안전성·유효성 심사결과, 기준 및 시험방법 심사결과의 정보공개에 관련된 사항을 심의하기 위하여 의약품정보공개위원회, 생물의약품정보공개위원회 등 2개 정보공개위원회(이하 “위원회”라 한다)회를 둔다.

제8조(위원회 구성) ① 의약품정보공개위원회 위원장은 식품의약품안전평가원 의약품 심사부장으로, 위원은 식약처 의약품정책과장 및 식품의약품안전평가원 6개 의약품심사부 과장으로 하며, 간사는 식품의약품안전평가원 의약품심사조정과 연구관·사무관 중 1인으로 한다.

② 생물 의약품정보공개위원회 위원장은 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부장으로, 위원은 식약처 바이오의약품정책과장, 한약정책과장, 화장품정책과장 및 식품의약품안전평가원 5개 바이오생약심사부 과장으로 하며, 간사는 식품의약품안전평가원 생물제제과 연구관·사무관 중 1인으로 한다.

③ 운영지원과장은 2개 위원회의 당연직 위원으로 한다.

제9조(위원회 기능) 위원회는 다음 각호의 사항을 심의한다.

1. 제조업(수입)자로부터 비공개요청이 있는 사항에 대하여 식품의약품안전평가원 의약품심사부서 또는 바이오생약심사부서 내 정보공개 담당부서(이하 “담당부서”라 한다)장이 공개여부를 단독으로 결정하기 곤란한 사항
2. 기타 의약품 등 안전성·유효성 심사결과, 기준 및 시험방법 심사결과의 정보공개처리에 관한 사항

제10조(위원회 회의) ① 위원회의 회의는 담당부서장 또는 위원의 요청에 따라 위원장이 소집한다.

② 위원장은 회의 개최일 7일전 까지 각 위원에게 문서 또는 전자우편 등으로 위원회 개최를 통보하여야 한다.

③ 회의는 재적의원 과반수의 출석과 출석위원 3분의2 이상의 찬성으로 의결한다.

④ 간사는 회의록을 작성·유지하여야 한다

제11조(정보공개) ① 담당부서는 허가부서에서 의약품 등 품목허가 또는 품목변경허가 후 안전성·유효성 심사결과 공개양식(별지 1), 기준 및 시험방법 심사결과 공개양식(별지 2), 생물학적동등성시험 심사결과 공개양식(별지 3)을 작성하여 이를 제조업(수입)자에게 송부한 후 1개월 이내에 정보공개 동의여부에 대한 의견서를 제출받는다.

② 제조업(수입)자가 동의한 경우 담당부서는 자료를 공개하고, 비공개 요청이 있는 경우에는 담당부서장이 판단하여 공개여부를 결정하되 결정이 어려운 경우에는 위원장에게

위원회 개최를 요청한다. 제조(수입)업자로부터 자료의 비공개 요청이 있을 시에는 동 사실을 홈페이지에 공개할 수 있다.

③ 정보공개는 품목허가 또는 품목변경허가 후 3개월 이내에 정보를 공개함을 원칙으로 한다. 다만 특별한 사유가 있는 경우에는 그러하지 않을 수 있으며, 공개기간이 지연되는 경우에는 그 사유를 홈페이지에 게재한다.

제12조(정보공개상황의 기록) 식품의약품안전평가원 의약품심사부서 또는 바이오생약 심사부서 내 담당부서는 심사결과 정보공개 현황을 정보공개 처리대장에 기록·유지하여야 한다.

<별지1>

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(□최초, □변경)

년 월 일

담당자	연구관	과 장

종류6: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명		② 문서번호	
③ 제 품 명		④ 구분	
⑤ 원료약품분량 (주성분)			
⑥ 성 상			
⑦ 신청효능·효과			
⑧ 신청용법·용량			
⑨ 저장방법 및 사용(유효)기간			
⑩ 기원 및 개발경위			
⑪ 약리작용기전			
⑫ 국내외 사용현황			
⑬ 관련조항			
⑭ 검토결과			
<참고사항> 1) 참조될 사항이 있는 경우 기재한다. (예를 들어, 재심사대상품목인 경우 해당 품목에 대한 허가조건이나 검토경위 등)			

6) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

- 2) 사전상담을 거친 의약품인지와 사전상담결과 등
- 3) 기허가현황이나 검토경위를 기재한다.

붙임 1. 시정사항 (허가신청시)/사전검토결과통지서 (사전검토시)

2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<붙임 1> 시정사항 -

[참고: 시정사항이 반영된 전체 허가사항을 모두 기재한다.]

☐ 효능·효과

☐ 용법·용량

☐ 사용상의 주의사항

☐ 저장방법 및 사용기간

끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제o조제o항 [별표1]

구분 \ 제출자료		자 료 번 호 ^{주1)}																																				
		2																3				4					5				6		7	8	비고			
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가				나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)																		
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유																																						

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

- 7) 용기 및 포장에 관한 자료
- 3. 안정성에 관한 자료
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
- 4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
 - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 2) 의존성
 - 3) 항원성 및 면역독성
 - 4) 작용기전독성
 - 5) 대사물
 - 6) 불순물
 - 7) 기타
- 5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
 - 2) 흡수
 - 3) 분포

- 4) 대사
- 5) 배설
- 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 1) 생물약제학 시험보고서
 - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
 - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
 - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록
 - 나. 가교자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 기원 및 개발경위부터 임상시험자료까지 전반적 사항에 심사자의 종합적 검토의견을 기재한다. 여기에 작성되는 사항은 주로 자료의 보완이나 적합/시정적합에 직접적으로 관련된 사항을 위주로 기재하며, 의약품의 일반적 유의사항이나 허가조건과 관련된 사항을 포함한다.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 당해 의약품에 대한 판단에 도움을 줄 수 있도록 6하원칙에 따라 명료하게 기재한다 (예 : 언제, 어디서, 누가, 무엇으로부터 추출, 분리 또는 합성하였고 발견의 근원이 된 것은 무엇이며, 기초시험·임상시험 등에 들어간 것은 언제, 어디서 였나 등)
- 국내 임상시험을 실시한 품목의 경우 승인된 임상시험계획에 관한 사항이 간략하게 기술된 자료
- 국내외 허가현황에 관한 것으로서 해당국, 제약회사명, 허가일자 등을 기재하고, 외국의약품집에 수재현황을 의약품집명, 수재년도, 수재품명을 기록한다.

1.2. 약리작용기전

- 일반적인 작용기전을 간단히 설명한다.

2. 구조결정 · 물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 신청 의약품의 특성을 간단히 기재

3. 안정성에 관한 자료

- 제출 자료 목록을 기재한다.

4. 독성에 관한 자료

- 제출자료의 요약 또는 개요와 검토 의견만 간략히 기재한다.

5. 약리작용에 관한 자료

- 제출자료의 요약 또는 개요와 검토 의견만 간략히 기재한다.
- 약리시험결과에 대한 종합적 검토 의견을 작성한다. 효력시험, 일반약리시험 또는 안전성약리시험, ADME에 대한 순으로 기재한다.

5.1. 효력시험

- 효력시험은 가능하면 관련 효능별, 시험항목별로 구분하여 작성하되, 시험모델명, 동물종, 투여경로, 투여용량, 결과 등을 제시하여 작성한다. 필요시 요약표를 작성할 수 있다.

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 제출자료의 적합성 여부를 판단하고 적합한 자료를 요약한다. 필요시 요약표를 작성할 수 있다.

5.3. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 동물종별, 단회 및 반복투여시, 투여경로, 투여형태, 흡수율, 속도, 초회통과 효과, 규명된 대사체, 대사경로, 대사체의 약물효과, 대사체의 배설경로 등이 포함된 체내동태 평가자료를 기재함.

5.4. 검토의견

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능 · 효과 :
- 신청 용법 · 용량 :

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

- 제출자료의 요약 또는 개요와 검토 의견만 간략히 기재한다.

6.1.1. 개요

- 제출자료의 적합성 여부를 판단하고 적합한 자료에 한해서만 아래 요약표를 작성한다.
- 요약표의 작성은 임상단계별로 작성할 수 있으며, 임상시험 디자인별(용량별, 위약 또는 활성약 대

조시험, 공개시험, 이중맹검 등)로 작성할 수 있다. 심사자에 따라 임상시험번호/저널명 또는 시험 제목을 기재한다. 시험번호/저널명 등을 기재할 경우 부록의 시험별 자료(Individual study review)의 검색이 쉽도록 부록의 시험목차에 그 시험번호/저널명을 기재한다.

- 제출한 임상시험자료의 건수, 단계별 건수 등을 기재하고, 자료의 적합성 여부를 기재한다.

(예시 1)

- 임상시험성적자료 : 총 44건, 1상 임상자료 9건, 2상 임상자료 6건, 3상 임상자료 29건
 - 고티리글리세리드혈증 환자 대상 임상시험 : 총 23건
 - 1) 이중맹검, 평행군, 위약대조 임상시험, ○○ 4g/day (8건)
 - 2) 이중맹검, 평행군, 위약대조 임상시험, ○○ 4g/day이외의 용량 (4건)
 - 이중맹검, 활성약대조 임상시험, ○○ 4g/day (4건)
 - 공개시험, 평행군 임상시험 ○○ 2, 4, 8g/day (3건)
 - 3) 공개시험, 비비교 연장시험 ○○ (5건)
 - 기타 적응증
 - 1) 심근경색후 2차예방 (1건)
 - 2) 기타 (5건)

- 제출된 3상 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같다.

[표1] Efficacy : 고티리글리세리드혈증 hypertriglyceridemia

○○ 4g/day로 투여한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험

시험번호/ 저널명	디자인	선정기준	투여기 간(주)	식이요 법 ¹⁾ (주)	폐험자 수 (N)	K85군 (N)	위약군 (N)	용법용량	고지혈증 type
	다기관 무작위 이중맹검 위약대조	18~70세 TG 177-885 TC ≥201	12	10	112	55	57	○○ 2g BID	
	다기관 무작위 이중맹검 위약대조	18~70세 TG 177-885 TC ≥201	12	10	55	29	26	○○ 2g BID	
	무작위 이중맹검 위약대조	18~70세 TG 177-885 TC ≤386	12	8	53	26	27	○○ 2g BID	고트리글리세리혈 증 & post MI
	무작위 이중맹검 위약대조	18~70세 TG 177-885 TC ≤232	12	8	60	30	30	○○ 2g BID	고트리글리세리혈 증 & post MI
	무작위 이중맹검 위약대조	18~65세 TG 177-1326 TC ≤232	12	10	57	28	29	○○ 2g BID	
	무작위 이중맹검 위약대조 4-arm	18~70세 TG 177-442 TC ≤250	8	8	34 ²⁾	17	17	○○ 2g BID (1, 4g BID군도 포함)	
	무작위 이중맹검 위약대조	18-75세 TG 500-2000	16	4	43	22	21	○○ 2g BID	중증 고티리글리세 리드혈증 IV형
	무작위 이중맹검 위약대조	18-70세 TG 500-2000	6	6	41	20	21	○○ 2g BID	중증 고티리글리세 리드혈증 IV형
종합			6~16주	4~10주	763	312	228		

1차 유효성 평가변수는 혈청TG의 Baseline에서 endpoint로의 변화량임. Baseline은 식이요법 기간동안 최소 2지점 측정치의 평균값임. TG(트리글리세리드), TC(총콜레스테롤)의 단위는 mg/dL로 임상자료의 mmol/L를 환산한 것임. 환산식 $\text{mg/dL} = (\text{mmol/L} \times \text{분자량})/10$. MI=심근경색.

¹⁾ 식이요법 : ○○ 투여 전 식이요법을 실시하였고 투여기간동안 지속적으로 실시함.

6.1.2. 검토의견

- 검토의견은 아래와 같이 구분하여 작성한다. 각각에 대한 검토지침은 “GRP SOP 안전성·유효성 평가시 고려사항”를 참조한다.

6.1.2.1 임상약리시험자료 :

6.1.2.2 치료적 탐색 시험자료

6.1.2.3 치료적 확증 시험자료

6.1.2.4 신청 효능·효과 및 용법·용량의 타당성을 검토

6.1.2.5 시정사항

6.2. 가교자료

6.2.1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 가교자료 등에 대해 간단히 요약(가교자료 제출 면제)

6.2.2. 검토의견

(예시)

- 한국인과 서양인간의 경증, 또는 중등증 본태성 고혈압 환자를 대상으로 ○○○○ 20mg과 ○○○○ 50mg을 투여한 결과, ○○○○ 투여군의 확장기혈압강하 효과가 ○○○○에 비해 비열등한 것으로 나타났으며, 내약성도 우수하였다. 이러한 결과는 한국인과 외국인간의 유효성평가결과 비교시 한국인에서 효과가 더 우수한 것으로 나타났으며, 안전성평가결과를 비교시 이상반응 발현율 및 내약성 측면에서 유사하게 나타난 바, 외국의 허가사항을 한국인에서 용량조정없이 적용가능하다고 사료됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 각국 의약품집 수재현황을 기재한다.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목 등 비교품목과의 비교검토 결과(비교품목명)를 기술한다.

9. 기타

- 외국의 허가당시 제출자료증명서 등 제출자료를 기재한다.

<별지2>

의약품등 기준 및 시험방법 심사결과 공개양식

회 사			제품명																																																																																																																	
성분명			제 형																																																																																																																	
구분	☐ 수입 ☐ 제조		분류번호																																																																																																																	
신 청	☐ 1) 신약 ☐ 2) 자료제출의약품* ☐ 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 ☐ 4) 기타 *1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.																																																																																																																			
제출자료	<table border="1"> <tr> <th rowspan="3">구분 \ 제출자료</th> <th colspan="14">자 료 번 호</th> </tr> <tr> <th colspan="14">2</th> </tr> <tr> <th>1</th> <th colspan="7">가</th> <th colspan="7">나</th> </tr> <tr> <td>신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격및 분량제형이 동일한 의약품</td> <td></td> <td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td> <td>8)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td></tr> <tr> <td>자료범위</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr> <tr> <td>제출여부</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr> <tr> <td>비고</td> <td colspan="15">제출자료의 생략근거를 기재 (예 ; 의약품등의 품목허가신고심사규정 제36조1항에 따라 나 1),2),3),4),5) 자료 면제)</td> </tr> </table>					구분 \ 제출자료	자 료 번 호														2														1	가							나							신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격및 분량제형이 동일한 의약품		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	비고	제출자료의 생략근거를 기재 (예 ; 의약품등의 품목허가신고심사규정 제36조1항에 따라 나 1),2),3),4),5) 자료 면제)														
구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																																																																																																			
	2																																																																																																																			
	1	가							나																																																																																																											
신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격및 분량제형이 동일한 의약품		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)																																																																																																				
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																				
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																				
비고	제출자료의 생략근거를 기재 (예 ; 의약품등의 품목허가신고심사규정 제36조1항에 따라 나 1),2),3),4),5) 자료 면제)																																																																																																																			
주성분에 대한 정보	명칭	일반명		분자식		구조식																																																																																																														
주성분 시험항목	☐ 성상 ☐ 확인시험 시성치 (☐ pH ☐ 비선광도 ☐ 굴절률 ☐ 융점 ☐ 기타) 순도시험 (☐ 유연물질 ☐ 잔류용매시험 ☐ 중금속 ☐ 기타) ☐ 건조감량/강열감량/수분 ☐ 강열잔분/회분/산불용성회분 ☐ 특수시험 ☐ 기타시험 ☐ 정량법 ☐ 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.																																																																																																																			
제제 시험항목	☐ 성상 ☐ 확인시험 시성치 (☐ pH ☐ 비중 ☐ 기타) 순도시험 (☐ 유연물질 ☐ 기타) ☐ 건조감량/수분 ☐ 특수시험 ☐ 기타시험 ☐ 함량시험 ☐ 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다. 제제시험 ☐ 봉해/용출시험 ☐ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ☐ 입도시험/입자도시험 ☐ 금속성이물시험 ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ☐ 무균시험 ☐ 미생물한도시험 ☐ 불용성미립자시험 ☐ 불용성이물시험 ☐ 알코올수시험 ☐ 엔도톡신/발열성물질시험 ☐ 점착력시험 ☐ 형상시험 ☐ 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.																																																																																																																			
종합 검토의견	적합여부로서 “적합”, “시정적합” 중 1개를 기재한다. 이에 대한 시정 내용에 대해서는 기술하지 않는다.																																																																																																																			

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

년 월 일

담당자	연구관	과 장

① 신청자	
② 접수번호	
③ 제품명	
④ 원료약품 분량	
⑤ 효능·효과	
⑥ 용법·용량	
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	
⑧ 관련조항	
⑩ 제출자료	
⑪ 검토결과	
※ 참고사항 : 참고가 될 사항을 기재한다 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시)
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
2. 비교용출시험에 관한 자료(해당품목의 경우에 한함)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 제출한 자료의 전반적인 사항 및 심사자의 종합적 검토의견을 기재한다.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

- 생동성시험의 비교 및 참고평가항목(AUC_t , C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$), 신뢰구간, 생동성시험방법 (대조약, 공복/식후, 투여방법, 시험예수 등)에 대한 상세기재 및 동등성 판정 결론을 기재한다.
- 의약품동등성시험기준 제17조(평가)에 따라 판정한 내용을 기재한다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_t	C_{max}	T_{max}	$t_{1/2}$
대조약					
시험약					
90% 신뢰구간* (기준 : $\log 0.8 \sim \log 1.25$)				-	-

(평균값±표준편차, n=시험예수)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

2. 비교용출시험에 관한 자료

- 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험이 같음된 경우, 해당 내용을 기재한다.
- 의약품동등성시험기준 제7조제2항(함량고저), 제7조제3항(생물약제학적 분류체계 계열 1)
- 의약품동등성시험기준 제17조제2항의 단서조항에 따라 판정한 경우, 비교용출시험결과

<붙임 2> 생물학적동등성시험결과 검토요약 작성예시

[2-1] 의약품동등성시험기준 제17조제2항에 따른 생물학적동등성시험결과 검토 사례

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시)
 - 제17조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
 - 생물학적동등성시험 결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 (주)○○제약 암로디핀5mg은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호 나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국화이자제약(주) 노바스크정5mg과 생물학적 동등성을 입증하였음.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 암로디핀5mg(주)○○제약과 대조약 노바스크정5mg(한국화이자제약(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인 30명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 암로디핀을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-72hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	노바스크정5mg (한국화이자제약(주))	78.8±18.9	2.3±0.6	6.1±1.1	33.8±5.0
시험약	암로디핀5mg (주)○○제약	77.7±18.9	2.3±0.4	6.7±1.0	32.8±4.7
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.91~1.15	log 0.89~1.14	-	-

(평균값±표준편차, n=30)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

t_{1/2} : 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

[2-2] 의약품동등성시험기준 제17조제2항의 단서조항에 따른 검토사례

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시)
 - 제17조제2항의 단서조항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 (주)○○제약 암로디핀5mg은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나 목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국화이자제약(주) 노바스크정5mg과 의약품동등성시험기준 제17조제2항의 단서조항에 따라 생물학적동등성을 입증하였음.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 암로디핀5mg(주)○○제약)과 대조약 노바스크정5mg(한국화이자제약(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인 30명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 암로디핀을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t , C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, AUC_t 는 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내이며, C_{max} 는 평균치 차의 90%신뢰구간이 log0.8에서 log1.25를 벗어났음. 다만, C_{max} 의 평균치 차이가 log 0.9에서 log 1.1 이내이고, 제출된 비교용출시험자료가 동등하므로 의약품동등성시험기준 제17조제2항의 단서조항에 따라 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-72hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$T_{max}(hr)$	$t_{1/2}(hr)$
대조약	노바스크정5mg (한국화이자제약(주))	78.8±18.9	2.3±1.1	6.1±1.1	33.8±5.0

시험약	암로디핀5mg (주○○제약)	77.7±18.9	2.5±1.2	6.7±1.0	32.8±4.7
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.91~1.15	log 0.92~1.32	-	-
로그변환한 평균치의 차		log 0.97	log 1.09		

(평균값±표준편차, n=30)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

t_{1/2} : 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

2. 비교용출시험에 관한 자료

- 의약품동등성시험기준 제17조제2항의 단서조항에 따라 제출된 시험약 암로디핀5mg(주○○제약)과 대조약 노바스크정5mg(한국화이자제약주)과의 의동고시 조건에 따른 비교용출시험자료는 pH1.2, pH4.0, pH6.8, 물에서 대조약과 용출양상이 동등함.

[2-3] 의약품동등성시험기준 제17조제3항(고변동성 약물)에 따른 검토사례

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시)
 - 제17조제3항(고변동성 약물)
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
 - 생물학적동등성시험 결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 (주)○○제약 아토르바스타틴칼슘 10mg은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조 제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국화이자제약(주) 리피토정10밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물)과 생물학적동등성을 입증하였음.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 아토르바스타틴칼슘 10mg(주)○○제약)과 대조약 리피토정10밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물)(한국화이자제약(주))을 2×4 반복교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인 40명에게 공복 시 경구 투여하여 혈중 아토르바스타틴을 측정된 결과, 대조약 C_{max} 의 시험대상자 개체 내 변동계수가 35%임. 비교평가항목치(AUC_t)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내이며, 비교평가항목치(C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차는 log 0.8에서 log 1.25 이내로서, 변동계수 35%에 해당하는 C_{max} 의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.7723에서 log 1.2948 이내이므로, 의약품동등성시험기준 제17조제3항에 따라 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-48hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$T_{max}(hr)$	$t_{1/2}(hr)$
대조약	리피토정10밀리그램 (한국화이자제약(주))	25.0±1.0	4.3±2.7	1.2±1.0	10.1±2.9
시험약	아토르바스타틴칼슘 10mg (주)○○제약)	24.6±9.9	4.7±3.2	1.0±0.9	10.1±2.6

90% 신뢰구간*				
· 기준				
AUC _t log 0.8 ~ log 1.25	log 0.95~1.00	log 1.01~1.27	-	-
C _{max} log 0.7723 ~ log 1.2948 (변동계수** 35%)				
로그변환한 평균치의 차	log 0.97	log 1.09		

(평균값±표준편차, n=40)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

t_{1/2} : 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

** 대조약 C_{max}의 시험대상자 개체 내 변동계수(%) = $100 \sqrt{\exp[(\text{로그변환한 대조약 } C_{max} \text{의 개체내 표준편차})^2] - 1}$

[2-4] 의약품동등성시험기준 제7조제2항(함량고저)에 따른 검토사례

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시)
 - 제7조제2항(함량고저)
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
 - 동일제조업자의 이미 생동성을 인정받은 제제의 생물학적동등성시험결과로 같음
2. 비교용출시험에 관한 자료
 - 비교용출시험자료 (의동고시 조건)
 - 유효성분의 선행소실 약물동태 (이미 생동성을 인정받은 품목보다 고함량 제제인 경우)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 (주)○○제약 올메사탄메독소밀20mg은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서 생물학적동등성시험자료를 제출해야 하나, 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 입증받은 동일 제조업자의 저함량 제제인 올메사탄메독소밀20mg과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 비교용출시험에 관한 자료

1) 유효성분의 선행소실약물동태 입증자료

- 근거 문헌 제출하였으며, 치료용량 범위 내에서 올메사탄의 선행소실 약물동태를 입증하였으므로, 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 같음이 가능함.
 - *Journal of Clinical Pharmacology* **41**, 515-527 (2001)
 - *Asian Journal of Pharmacodynamics and Pharmacokinetics* **6**(3), 219-223 (2006)

2) 비교용출시험자료

- 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 올메사탄메독소밀40mg(주)○○제약)은 대조약 올메사탄메독소밀20mg(주)○○제약)과의 의동고시조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.

[2-5] 의약품동등성시험기준 제7조제3항(생물약제학적 분류체계 계열 1)에 따른 검토사례

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시)
 - 제7조제3항(생물약제학적 분류체계 계열 1)
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
 - 생물약제학적 분류체계 계열 1에 해당함을 입증하는 자료
 - 1) 제출자료 전반에 대한 요약자료
 - 2) 주성분의 치료영역이 좁지 않음을 입증하는 자료
 - 3) 주성분의 용해도에 대한 자료
 - 4) 주성분의 투과도에 대한 자료
 - 5) 제제의 용출에 관한 자료
 - 6) 첨가제가 주성분의 흡수(생체이용률)에 영향을 미치지 않음을 입증하는 자료

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 (㉞)○○제약 메만틴정은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로 생물학적동등성시험자료를 제출해야 하나, 의약품동등성시험기준 제7조제3항에 따라 생물약제학적 분류체계 계열 1에 해당되어, 비교용출시험자료로 생물학적동등성시험자료를 갈음하였으며, 제출자료 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

1) 제출자료 전반에 대한 요약자료

- 생물약제학적 분류체계(BCS)에 따라 분류 시 계열 1 (높은 용해도-높은투과도)에 해당하는 주성분을 함유한 경구용 정제로서 시험약과 대조약이 모두 신속히 용출되었으며, 첨가제가 주성분의 흡수에 영향을 미치지 않음.

2) 주성분의 치료영역이 좁지 않음을 입증하는 자료

- 주성분 메만틴염산염은 생물약제학적 분류체계 계열 1로 기 검토되어, 「성분별 생동성시험을 위한 권고사항」에 공개된 성분으로 해당자료 면제함.

3) 주성분의 용해도에 대한 자료

- 의약품동등성시험기준 [별첨 1]에 따른 용해도 시험자료 제출함.
- pH 1.0~7.5 범위에서 국내 기허가 최고함량(메만틴염산염 10mg)를 용해시키기에 충분한 수용액의 부피가 250mL 이하임을 입증함.

4) 주성분의 투과도에 대한 자료

- 주성분 메만틴염산염은 생물약제학적 분류체계 계열 1로 기 검토되어, 「성분별 생동성시험을 위한 권고사항」에 공개된 성분으로 해당자료 면제함.

5) 제제의 용출에 관한 자료

- 의약품동등성시험기준 [별첨 3]에 따라, 시험약 메만틴정10mg(주)○○제약)과 대조약 에빅사정(한국룬드벡(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 시험약 및 대조약 모두 15분 이내 85%이상 용출되어 동등함을 입증하였음.

6) 첨가제가 용출의 흡수(생체이용률)에 영향을 미치지 않음을 입증하는 자료

- 신청품목에 사용된 첨가제는 모두 기 허가 일반 경구고형제제에서 사용례가 있으며, 일반적으로 사용되는 분량임. (폴리소르베이트 등의 계면활성제, 만니톨, 솔비톨 등의 감미제를 사용하지 않았음)

SOP number: GRP-SOP-2014-32

Version : 1.3

Date : 2014.01.

의약품 재심사 신청자료 작성요령

Guidance on Document Preparation for a New Drug's
Re-examination

2014. 01.

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2010	GRP-SOP-2010-24	1.0	의약품 재심사 신청자료 작성요령	이광문
2	2011	GRP-SOP-2011-24	1.1	상동	윤경은
3	2013	GRP-SOP-2013-23	1.2	상동	엄정윤
4	2014	GRP-SOP-2014-32	1.3	상동	김지영

구분	소속	직급 (직위)	성명	서명
작성자	순환계약품과	보건연구사	김지영	
책임감수자	순환계약품과	보건연구관	손경훈	
확인자	순환계약품과	과장	손수정	

<개요>

목적

의약품 제조(수입)하고자 하는 경우 허가를 받으려는 품목이 신약 또는 식품의약품안전처장이 지정하는 의약품에 해당하는 경우 그 품목허가를 받은 날부터 품목에 따라 4년에서 6년이 지난 날 부터 3개월 이내에 식품의약품안전처장의 재심사를 받아야 한다. 이 문서는 의약품 재심사 신청 자료의 작성을 용이하게 돕기 위함이다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 순환계약품과(전화: 043-719-3005 이메일 : jikim1@korea.kr)에게로 연락바랍니다.

* 근거법규

- 약사법 제32조, 제37조의2
- 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조, 제23조
- 신약 등의 재심사 기준(식약처고시)

<목차>

I. 일반사항

II. 제출서류

III. 세부자료 작성요령

<본문>

I. 일반사항

가. 처리기간 및 수수료

1. 계획서 및 정기보고서

분류	처리기간	수수료
신규승인	30일	없음
변경승인 (계획서만 해당)	30일	없음

2. 재심사 신청서

분류	처리기간	수수료
승인	150일	570,000원(513,000원)

II. 제출서류

가. 시판 후 조사 (변경) 계획서

1. 시판 후 조사 (변경)계획서(고시 별지 제2호 서식)
2. 시판 후 조사 계획서 개요(고시 별지 제2호 서식 별지 양식)

나. 시판 후 조사 정기보고서

1. 시판 후 조사 정기보고서(고시 별지 제3호 서식)

다. 의약품 재심사 신청서

1. 재심사 신청서(의약품 등의 안전에 관한 규칙 별지 제21호 서식)
 - 1) 국내 시판후의 조사 결과에 의한 안전성·유효성에 관한 자료
 - 2) 제 1호 외에 부작용 등에 관한 국내·외의 안전성에 관한 보고자료
 - 3) 국내·외의 문헌 및 학회정보 등 안전성에 관한 보고자료
 - 4) 국내·외 판매현황 및 외국의 허가현황에 관한 자료

라. 유해사례보고서(신속보고)

1. 유해사례 보고서(고시 별지 제1호 서식, 전자 보고 필수
(<http://ezdrug.mfds.go.kr>))

Ⅲ. 세부자료 작성요령

세부자료 작성요령에 대한 안내와 함께 작성예시를 포함하여 기술하였다.

가. 시판 후 조사(변경) 계획서

시판 후 조사 (변경)계획서는 품목허가 후 재심사 대상 제품 시판 1개월 이전에 식품의약품안전처장에게 제출한다. 단, 최초 정기보고 시점까지 시판이 되지 않은 경우에는 미실시 사유서를 제출한다.

1. 시판 후 조사 (변경)계획서(고시 별지 제2호 서식)

[고시 별지 제2호 서식]

시판 후 조사 (변경)계획서				
보 고 자	업허가(수입자확인)번호			
	제조(영업)소의 명 칭			
	제조(영업)소의 소재지			
	성 명		생 년 월 일	
제 조 원	제 조 업 소 명		제 조 국	
	소 재 지	소분공장인 경우에도 기재한다.		
재 심 사 제 품 명		모든 용량 또는 제형을 기 재	재 심 사 기 간	○년 ○월 ○일 ~ ○년 ○월 ○일까지 ○년간
허 가 번 호			허가연월일	
신약등의재심사기준 제6조에 따라 별지와 같이 시판 후 조사 (변경)계획서를 제출합니다. 년 월 일 신 청 인 (서명 또는 인) 안전관리책임자 담 당 자 전 화 번 호 식품의약품안전처장 귀하				
구비서류 1. 재심사 대상 품목의 개요 2. 안전성에 관한 정보 3. 사용성적조사 및 특별조사 계획 4. 시판 후 임상시험 계획(실시하는 경우에 한함) 5. 조사계획서 변경대비표 1부(변경의 경우에 한함).				

2. 시판 후 조사 계획서 개요(고시 별지 제2호 서식 별지 양식)

[고시 별지 제2호 서식 별지 양식]

시판 후 조사 계획서 개요			
사용성 적조사	조 사 개 요		
	일반 사용 성적 조사		조사목적, 조사대상자수, 조사방법 및 조사에정기간 등
	조 사 개 요		일반사용성적조사에서 특수한 환자가 있는 경우에 추출하여 조사할 수 있다.
	특수 환자 에 대 한 조 사	소아에 대한 조사	
		고령자에 대한 조사	
		임산부에 대한 조사	
		신장장애 환자에 대한 조사	
		간장애 환자에 대한 조사	
기타 특수한 환자에 대한 조사			
특별조 사			실시여부, 실시하는 특별조사의 종류, 실시사유, 조사대상자, 조사방법, 조사기간 등. (실시하지 않을 경우에는 그 사유를 기재)
시판 후 임상시 험			
안전성에 관한 문제점(문헌 및 학회자료 등의 근거문헌 제시)			
개발시의 문제점		허가시점까지의 연구결과에서 보여졌던 정보를 기재	
유사제제의 문제점		비슷한 종류의 약효군 또는 유사구조 제제에서 일반적으로 알려진 정보를 기재	
각국의 사용경험으로부터 고려된 문제점		동일성분 제제를 다른 나라에서 사용한 조사결과 나타난 정보를 기재	
계 획 변 경 개 요			
변경해야할 사항이 생긴 경우에는 간략하게 기재하고, 변경대비표 및 새로운 조사계획서 첨부 (조사기관의 변경, 조사담당자 변경 등의 경미한 변경은 변경계획서를 제출하지 않으며, 정기보고서 변경된 내용을 제출한다.)			

※ 신약 등의 재심사 기준 제6조(조사계획서 등)에 따른 조사계획서에 포함될 사항

1. 재심사 대상 품목의 개요

2. 안전성에 관한 정보

가. 개발 시의 문제점

나. 유사제제의 문제점

다. 각국 사용경험으로부터 고려된 문제점

라. 외국 허가 및 판매현황

3. 사용성적조사 및 특별조사 계획

가. 조사의 목적

나. 조사대상 환자군

다. 조사대상자의 수

라. 조사예정기간

마. 조사예정기관

바. 조사항목 및 조사방법

사. 평가항목, 평가방법 및 해석방법

아. 조사표 양식

자. 기타 필요한 사항

4. 시판 후 임상시험을 실시하고자 하는 경우 임상시험 계획

가. 시험목적

나. 시험방법

다. 해석항목 및 통계적 처리방법

라. 시험절차

3. 조사계획서의 내용

□ 사용성적조사

1) 조사의 목적

다음은 고려하여 기재한다.

(1) 중대한 유해사례·약물유해반응

(2) 사용상의 주의사항에 반영되지 않은 예상하지 못한 유해사례·약물유해반응

(3) 이미 알려진 약물유해반응

(4) 경미한 약물유해반응(Non-serious Adverse Drug Reaction)

(5) 기타 안전성·유효성 관련 정보

2) 조사대상 환자군

- (1) 조사자의 의학적 판단에 따라 조사 대상 의약품을 투약받기로 한 환자를 조사대상자로 한다.
- (2) 허가사항의 범위 내에서 사용하지 않은 조사대상자는 원칙적으로 조사대상자에 포함하지 않는다. (※ 허가사항의 범위 내에서 사용하지 않은 조사대상자의 자료가 수집된 경우에는 별도의 항목으로 분석한다.)
- (3) 실제로 조사대상자를 선정하는 방법을 구체적으로 기술하도록 한다.

3) 조사대상자의 수

- (1) 원칙적으로 고시에서 정한 조사대상자의 수를 근거로 설정한다.
 - 규정 대상자수를 기재하기 보다 실제 예상하고 있는 조사대상자수를 기재한다.
 - 규정 대상자수(600명 또는 3000명)에 해당함을 입증하는 근거서류를 첨부한다.
- (2) 식약처장이 약물의 처방빈도, 제제·제형의 특성 또는 적응증 등에 따라 타당한 사유가 있다고 인정하는 경우에는 조사대상자의 수를 품목별로 조정할 수 있다.
- (3) 함량차이(제형이 다른 경우 포함) 등에 따라 2품목 이상을 동일한 계획으로 실시하는 경우에는 조사대상자의 수를 통합할 수 있다.
 - (예시 1) 동일 제형에 함량이 다른 경우; 정제 5mg과 10mg
 - (예시 2) 투여경로는 같으나 제형이 변경된 경우; 크림⇔연고 / 정제⇔캡셀
 - (예시 3) 혈관조영제 등; 혈관조영제 300mg, 350mg, 400mg
 - ※ 투여경로의 변경이 있는 경우 등은 통합이 불가능하다.
- (4) 동일한 조사대상자에게 동일성분의 주사제와 정제를 투여한 경우에는 각각의 사용성 적조사 대상자의 수로 인정한다.
- (5) 동일 의약품이 2개소 이상 허가되었거나 공동개발(공동판매) 등에 의해 여러 업체가 공동으로 조사를 실시하는 경우의 조사대상자의 수는 그 각각의 합계로 할 수 있다. 이 경우 조사방법, 조사내용 및 조사표 등은 업체 간에 동일해야 하고, 반드시 제조업체명, 재심사 제품명에 공동조사를 실시하는 타 업체의 내용이 포함되어야 한다.
- (6) 동일 품목에 대해 다른 업체가 허가를 받아 재심사 기간을 잔여기간으로 받은 경우에는 잔여기간을 고려한 조사대상자의 수를 산정하여 실시할 수 있다.
- (7) 허가사항의 범위 내에서 실시하는 시판 후 임상시험의 경우에는 임상개시 전에 조사계획서를 제출하여 식약처장의 검토를 받은 후 임상시험결과를 재심사 조사대상자의 수에 포함시킬 수 있다
- (8) 동일한 조사대상자에게 투여하였다가 일정기간 투약을 중지한 후 다시 투여하는 경우는 별도의 조사대상자의 수로 인정하지 않는다.
 - (예시) 치료주기가 있는 항암요법제의 경우 각 치료주기를 별도의 조사 대상자 수로 인정하지 않음.

4) 조사 예정기간

- (1) 조사대상자의 수를 수집하는데 적절한 조사기간을 설정하고 재심사 기간과 시판 예정일을 근거로 하여 정한다.
- (2) 시판된 직후부터 유해사례 발현상황을 파악하는 것이 필요하므로 조사실시계획은 반드시 시판 전에 미리 수립되어야 하고 조사는 가능한 한 발매와 동시에 개시한다.
- (3) 이미 허가된 품목에 제형이나 용량의 변경이 있는 경우 및 동일 품목에 대하여 한 업체가 허가를 받은 후 다른 업체가 동일 품목의 허가를 받은 경우 등에는 그 허가일로부터 이미 허가된 품목의 허가조건에 명시된 재심사 기간의 잔여기간을 조사기간으로 기재한다.

5) 조사 예정기관

조사예정기관은 해당 의약품이 사용되는 병·의원 및 진료과 중에서 사용성적조사의 목적이 충분하게 달성될 수 있는 기관을 선정하여 기관명을 기재한다. 단, 조사 실시 전 조사예정기관이 선정되지 않은 경우에는 약물의 특성에 따라 주로 조사가 진행되는 기관과 진료과를 각 회사의 실정에 맞게 기재한다.

- (1) 조사의 목적을 충분히 달성할 수 있는 장비·시설 및 인력을 확보한 기관
- (2) 대상 의약품과 대상 질환에 전문지식을 가지고 조사 업무 수행에 필요한 교육·훈련을 받았거나 실무경험을 갖고 있는 조사자를 확보한 기관
- (3) 조사대상자의 개인정보에 관한 기록을 비밀보장이 유지되도록 취급할 수 있는 기관
- (4) 조사자가 고시 및 조사계획서를 숙지할 수 있도록 지원 가능한 기관

6) 조사항목 및 조사방법

(1) 조사항목

- ① 해당 의약품의 특성에 따라 적절한 조사항목을 선정하여 기재한다. 해당 의약품의 적용영역, 치료 시 및 유사약에서의 지식 등을 참고로 하여 각각 적절한 항목을 정하여 작성한다.
- ② 각각의 조사항목 수집은 조사표를 사용하거나 전자문서형태를 병행 혹은 선택하여 진행할 수 있다. 단, 전자문서의 경우에는 조사기록의 변경내용 등에 대하여 사후에 확인될 수 있도록 하여야 한다.
- ③ 일반적으로는 다음과 같은 조사항목이 고려될 수 있다.
 - ㉔ 조사기관에 대한 정보; 의료기관명, 진료과명, 조사담당의사의 성명 등
 - ㉔ 조사대상자의 기본정보; 조사대상자 이니셜, 성별, 연령
 - ㉔ 조사대상자의 병력; 합병증, 동반질환, 간·신장 장애 유무, 알러지력의 유무, 질환 과거력, 임신유무 등

- ㉔ 해당 의약품의 사용현황; 용법·용량(투여량, 투여횟수, 투여경로 등), 투여기간(투여개시일, 종료일), 투여 목적 등
- ㉕ 병용약물; 해당 의약품의 투여기간 중 사용된 병용약물명, 투여기간, 투여목적 등
- ㉖ 안전성; 해당 의약품의 투여 중 및 투여 후 발현한 유해사례의 유무, 종류, 발현일, 소실일, 중증도, 경과, 인과관계, 조사담당의사의 소견 등
단, 허가 시까지의 조사, 유사제제의 조사 등으로부터 특히, 주목할 필요가 있는 유해사례가 있는 경우 또는 유효성·안전성에 관하여 특별히 문제가 되는 사항이 있는 경우에 중점조사사항을 설정할 수 있다. 특별히 이러한 문제가 없는 경우는 설정하지 않아도 무방하다.
- ㉗ 유효성; 약물의 효과정도를 판단할 수 있도록 개선, 불변, 악화 등 객관적 또는 주관적 지표를 사용하여 조사한다.

(2) 조사방법

조사방법은 각각의 사항에 다음의 내용을 포함할 수 있도록 구체적으로 서술한다.

① 일반사항

- ㉔ 조사개시 이전에 문서로 계약을 체결한 후 조사를 실시한다. 계약은 조사기관의 장과 체결하거나 동의하에 조사자와 체결할 것을 권고한다. 또한 이미 계약한 조사기간 중 조사담당의사가 변경된 경우에도 조사의 연속성을 위해 필요한 조치를 취하고 별도의 계약을 체결한다.
- ㉕ 사용실태 하에서의 유해사례의 발생상황을 파악할 수 있는 조사로 한다.
- ㉖ 체계적으로 조사대상자를 선정할 수 있는 객관적인 방법에 따라 조사한다.
- ㉗ 시판된 직후부터 유해사례 발현상황을 파악하는 것이 필요하므로 조사계획은 발매하기 전에 작성되어야 하고 조사는 발매 후 가능한 한 조기에 개시한다.
- ㉘ 예상하지 못한 약물유해반응을 확실하게 찾는 것을 목적으로 투여 중 또는 투여 후에 발현한 유해사례 중 해당 의약품과의 인과관계가 없다고 생각되는 것에 대해서도 수집한다.
- ㉙ 약제의 병용 등이 안전성·유효성에 미칠 가능성에 대해서 검토한다.
- ㉚ 실험실적 검사 이상치를 가능한 한 파악할 수 있도록 한다.
- ㉛ 중간 탈락자의 경우라도 추적조사(follow-up)를 통해 유해사례의 발생여부가 확인된 경우에는 안전성 평가 가능 조사대상자로 하고, 추적조사가 되지 않은 중간 탈락자에 대해서는 그 사유를 기재한다.
- ㉜ 조사기관 또는 진료과별로 조사방법이 다른 경우에는 선택한 방법에 대한 조사과정 및 방법, 자료수집과정 등을 기술한다.

② 안전성에 관한 사항

- ㉔ 백신, 항암제 등 투여종료 후에도 지속적으로 추적조사를 실시해야 하는 약물의

- 경우에는 추적조사기간을 설정한다.
- ㉔ 투여종료 후에라도 설정된 추적조사기간 내에 발현된 유해사례 중 조사담당의사로부터 보고된 유해사례는 조사결과에 포함한다.
 - ㉕ 추적조사를 해야 하는 경우에는 전화, 서신 등 구체적인 조사방법에 대하여 서술한다.
 - ㉖ 유해사례 중대성 여부를 파악한다.
 - ㉑ 중대함(Serious)
 - 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우
 - 입원 또는 입원기간의 연장이 필요한 경우
 - 지속적 또는 의미 있는 불구나 기능저하를 초래하는 경우
 - 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우
 - 기타 의학적으로 중요한 상황
 - ㉒ 중대하지 않음(Non-serious)
 - ㉗ 인과관계 유·무를 판정할 수 있는 방법을 기재한다. 세부적인 인과관계 판정은 아래를 참고한다.
 - ㉑ 확실함(certain)

대상 의약품등의 투여·사용과의 전후관계가 타당하고 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환으로 설명되지 아니하며, 대상 의약품등의 투여 중단 시 임상적으로 타당한 반응을 보이고, 필요에 따른 대상 의약품등의 재투여 시, 약물학적 또는 현상학적으로 결정적인 경우
 - ㉒ 상당히 확실함(probable/likely)

대상 의약품의 투여·사용과의 시간적 관계가 합당하고 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환에 따른 것으로 보이지 아니하며, 대상 의약품등의 투여 중단 시 임상적으로 합당한 반응을 보이는 경우(재투여 정보 없음)
 - ㉓ 가능함(possible)

대상 의약품의 투여·사용과의 시간적 관계가 합당하나 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반되는 질환에 따른 것으로 설명되며, 대상 의약품등의 투여 중단에 관한 정보가 부족하거나 불명확한 경우
 - ㉔ 가능성 적음(unlikely)

대상 의약품의 투여·사용과 인과관계가 있을 것 같지 않은 일시적 사례이고, 다른 의약품이나 화학물질 또는 잠재된 질환에 따른 것으로도 타당한 설명이 가능한 경우
 - ㉕ 평가 곤란(conditional/unclassified)

적정한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 추가 자료를 검토 중인 경우

㉑ 평가 불가(unassessible/unclassifiable)

정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없고 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우

㉒ 유해사례 증상의 정도는 다음을 참고하여 판정한다.

㉓ 경증(Mild)

자각적 또는 타각적 증상은 있으나 일상생활에는 지장이 없다. 대상 의약품의 투여량을 변경하지 않고 연속치료가 가능한 경우

㉔ 중등증(Moderate)

일상생활에 지장을 느낄 정도의 증상, 유해사례 때문에 투여량의 감량 또는 치료를 필요로 하는 정도

㉕ 중증(Severe)

일상생활을 제대로 할 수 없는 정도의 증상. 강한 유해사례 때문에 대상 의약품의 투여를 중지해야만 하는 경우

③ 유효성에 관한 사항

㉖ 유효성의 평가는 조사기관(조사자)에 따라 항목의 평가·판정기준이 달라지지 않도록 구체적으로 제시된 객관적 평가기준을 사용하는 것이 바람직하며, 이를 참고하여 의사의 객관적 또는 주관적인 판단에 의해 평가를 실시한다. 다만, 객관적 평가기준의 사용 시 조사계획서에 명시하여야 한다.

㉗ 객관적 유효성 평가 대신에 개선, 불변, 악화 등의 단계를 적용하는 경우에는, 아래를 참고하여 약제의 특성에 따라 적절히 정의한다.

㉘ 개선: 증상 등의 호전 또는 유지효과 등이 판단되는 경우

㉙ 불변: 투약전과 별다른 변화를 보이지 않는 경우로 유지효과로도 판단되지 않는 경우

㉚ 악화: 투약전보다 증상이 나빠지는 경우

※ 유지효과: 투약이 중단되면 증상이 악화될 소지가 큰 경우 혹은 기존약제로 대체 시 기존약제와 동등한 효과가 지속되는 경우 등

㉛ 이미 치료하였거나 치료중인 조사대상자의 경우에는 재심사 대상 의약품이 효과의 지속 또는 유지효과를 나타내어 투여 전에 비해 수치상의 효과 개선이 없을지라도 의사의 판단에 의해 개선으로 평가할 수 있다.

㉜ 백신, 항암제 등과 같이 일상 진료 하에서 평가가 곤란한 경우에는 유효성 평가를 생략할 수 있다.

㉝ 평가 시 조사대상자에게 신체적, 경제적 부담 등이 주어지는 경우에는 유효성 평가를 생략할 수 있으며 이 경우에는 타당한 이유를 기술하고 식약처장의 검토를 받는다.

④ 조사대상자의 선정에 관한 사항

㉠ 조사대상자의 선정방법은 편견을 배제할 수 있도록 객관적이고 구체적인 방법을 적절히 서술한다.

㉡ 제조업체(시판업체)가 실제로 시행하는 방법을 구체적으로 기술하는 것을 원칙으로 하며, 연속조사방식·전례조사방식·중앙등록방식 등을 선택할 수 있으며, 그 외 사용성적조사에 적절한 조사대상자 선정방식을 선택하여 기술할 수 있다.

㉢ 연속조사방식

조사담당의사에게 조사개시일 이후 해당 의약품을 최초로 투여한 조사대상자부터 의뢰한 조사대상자의 수까지 빠짐없이 연속하여 조사표에 기재하도록 하는 방법

㉣ 전례조사방식

조사담당의사에게 조사개시일 이후부터 일정 조사의뢰 기간 동안에 해당의약품을 사용하는 모든 조사대상자에 대하여 빠짐없이 조사표에 기재하도록 하는 방법

㉤ 중앙등록방식

조사개시일 이후 업체와 계약을 체결한 조사담당의사는 해당 의약품 투여를 시작한 시점에 업체 또는 업체가 미리 정해둔 센터 등에 등록하고 등록된 모든 환자를 조사표에 기재하도록 하는 방법

(예 : 투여개시 전 계약을 체결한 병원들의 조사담당의사가 업체 또는 업체가 미리 정해둔 센터 등에 조사대상자에 대한 정보를 Fax 또는 전자우편 등으로 보내서 등록한 후 등록된 조사대상자를 빠짐없이 조사한다.)

㉥ 특수한 환자에 대한 조사는 실시하는 항목에 대하여 조사대상자 선정기준을 설정한다.

(예 : “노인에 대한 조사”, “소아에 대한 조사”에 해당하는 환자는 허가사항에 별도의 연령 기준이 명시되어 있더라도 다음의 연령 검토기준을 적용한다.

명칭	한문·영명	연령
신생아	新生兒(Term newborn infants)	출생일 ¹⁾ ~28일미만
영아	嬰兒(Infants and toddlers)	28일이상 24개월미만 ²⁾
어린이	(Children)	24개월이상 ³⁾ 만12세미만
청소년	靑少年(Adolescent)	만12세이상 만19세미만
고령자(노인)	高齡者(老人)(Geriatrics)	만 65세 이상

1) ‘출생일’이란 ICH 규정의 ‘0’일을 말한다.(예: 2001년1월1일생)

2) ‘24개월미만’이란 23개월과 1개월 미만의 날까지를 말한다.(예: 2002년12월31일)

3) ‘24개월이상’이란 24개월과 그 첫날부터를 말한다.(예:2003년1월1일)

7) 평가항목, 평가방법 및 해석방법

(1) 평가항목

① 조사대상자 구성

조사표 회수 조사대상자 수, 안전성 평가대상 조사대상자 수, 유효성 평가대상 조사대상자 수, 탈락 조사대상자수와 탈락이유 등 산정기준을 제시한다.

※ 안전성 평가대상 : 조사대상 의약품을 1회라도 투여한 경험이 있으며 추적조사(follow-up)가 이루어진 조사대상자

※ 유효성 평가대상 : 안전성 평가대상 조사대상자 중 유효성 평가가 조사계획서에 제시한 대로 기록된 조사대상자

② 안전성에 관한 항목

㉠ 유해사례 발현현황

㉡ 안전성에 영향을 미친다고 생각되는 요인

③ 유효성에 관한 항목

④ 특수한 환자에 관한 항목(소아, 고령자, 임신부, 신장장애, 간장애, 기타의 특수한 환자 등): 특수한 환자에 대한 분석을 위해 기준을 설정할 필요가 있다. 단, 허가사항에서 특수한 환자에 대한 정의(연령기준 등)가 있는 경우에는 이를 적용한다.

(2) 평가방법 및 해석방법

① 정기보고서는 조사된 자료의 산술누계를 제출(당해 기간에 해당하는 조사례에 대하여 유해사례 발현을 제시하고, 95%신뢰구간을 포함)한다.

② 최종보고서(재심사 신청서)에서는 평가 항목의 특성에 따라 적절한 통계처리방법을 기재한다. 일반적으로 카이제곱검정, z검정, 비모수검정, 생존분석법 및 다변량분석법 등이 있을 수 있다.

③ 해석방법은 조사에서 얻어진 결과에 따른 의약학적 판단을 기술한다.

8) 기타 필요한 사항

(1) 사용성적조사가 진행되면서 얻어진 새로운 지식을 근거로 하여 조사계획서 변경의 필요성을 검토하여 변경하며, 해당 의약품의 재심사기간 중에 용법·용량 또는 효능·효과의 일부 변경허가 등을 받은 경우에도 조사계획서 변경의 필요성을 검토하고 변경한다.

(2) 조사계획서의 내용을 변경하는 경우에는 경미한 경우 외에는 변경계획서를 사전에 식약처장에게 제출한다.

□ 특별조사(허가시 조건, 약물역학연구 등)

1) 조사의 목적

특별조사는 시판 후 확인 또는 검증해야 할 사항에 있어서 허가 시에 붙여진 조건을 기초로 하여 실시되는 조사(또는 시험)와 사용성적조사, 유해사례 자발보고 등 해당 의약품에 관한 조사로부터 얻어진 정보의 평가, 분석결과 어떠한 문제점이 발생했을 때에 추가 정보를 얻기 위하여 실시하는 조사(허가 후 추가 진행을 요하는 연구, 약물역학연구 등)가 있다.

2) 일반적 유의사항

특별조사의 목적과 방법은 다양한 것이 되기 때문에 구체적인 방법은 제시하기 어려우나, ICH 가이드라인의 약물감시 방법 등을 참고할 것을 권장한다. 허가 시 조건, 식약처에서 특별조사를 지시한 경우 또는 회사 스스로 조사가 필요하다고 판단되는 경우에는 계획서를 제출하고 조사를 실시한다.

□ 시판 후 임상시험

임상시험 혹은 사용성적조사의 성적에 관한 검토를 실시한 결과 얻어진 추정 등을 검증하고, 또는 진료에서 얻을 수 없는 품질, 유효성 및 안전성에 관한 정보를 수집하기 위해, 해당 의약품에 대하여 법제31조 또는 법제42조의1항의 승인과 관련되는 용법·용량, 효능 및 효과에 따라 실시하는 시험을 말한다. 재심사를 위한 시판 후 임상시험을 실시하는 경우 식약처에 임상시험계획서를 제출하여 검토를 받아야 하며, 임상시험은 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표3의2] 의약품 임상시험 관리기준에 따라 수행 한다.

나. 시판 후 조사 정기보고서

정기보고서는 허가일로부터 1년마다 2년간은 6개월간, 그 이후는 1년간 실시한 시판 후 조사 결과 등을 첨부하여 그 조사기간 만료 후 2월 이내에 식품의약품안전처장에게 제출하며, 최종정기보고서는 재심사 신청서로 갈음할 수 있다. 만약 사용성적조사가 미 실시된 경우에는 [별지 제1호] 양식에 미 실시 사유를 기재하여 제출한다.

1. 시판 후 조사 정기보고서(고시 별지 제3호 서식)

[고시 별지 제3호 서식]

시판 후 조사 정기보고서(차)				
보 고 자	업허가(수입자확인)번호			
	제조(영업)소의 명 칭			
	제조(영업)소의 소재지			
	성 명		생 년 월 일	
제 조 원	제 조 업 소 명		제 조 국	
	소 재 지		소분공장인 경우에도 기재한다.	
재 심 사 제 품 명		모든 용량 또는 제형을 기 재	재심사기간	○년 ○월 ○일 ~ ○ 년 ○월 ○일까지 ○ 년간
허 가 번 호			허가연월일	
조 사 결 과	조사기간 및 조사대상자의 수		조사표 회수 조사대상자수, 안전성 평가 조사대상자수, 유효성평가 조사대상자수 등으로 구분	
	조사결과의 개요 및 해석결과		유해사례 발현현황을 중심으로 간략히 기재(유해사례의 종류 및 반 현율과 증대한 유해사례, 예상하지 못한 약물유해반응에 대한 내용 서술)	
생산실적(출하실적)		해당 보고년차의 판매 또는 출하실적을 기재하며, 해당실적이 없는 경우 생산·수입 실적을 기재한다.		
신약등의재심사기준 제7조제1항에 따라 위와 같이 시판 후 조사 정기보고서를 제출합니다. 년 월 일 보 고 자 (서명 또는 인) 안전관리책임자 : 담 당 자 : 전 화 번 호 : 식품의약품안전처장 귀하				
구비서류 1. 시판 후 조사의 결과 2. 시험별 결과 보고자료(시판 후 임상시험의 경우에 한함) 3. 제1호 외에 국내외의 안전성에 관한 자료				

※ 신약 등의 재심사 기준 제7조(정기보고 등)에 따른 정기보고서 포함될 사항

1. 시판 후 조사 결과

해당 조사 기간에 실시된 시판 후 조사결과의 개요 및 해석결과, 유해사례 발현상황, 조사 대상자 기초 자료

2. 시판 후 임상시험의 경우 해당 시험이 종료된 것에 대해 시험별로 검토한 보고자료 다만, 시판 후 임상시험이 진행 중이어도 안전성·유효성 등에 관해서 특기해야 할 정보를 얻은 경우에는 정기보고서에 제출하여야 한다.

3. 제1호 외에 국내·외의 안전성에 관한 자료

해당 조사기간 동안의 자료로서 제3조제1항제2호부터 제4호까지에 해당하는 자료

해당조항	상세내용
제3조제1항제2호	<u>제1호 외에 유해사례 등에 관한 국내·외의 안전성에 관한 보고자료</u> - 재심사 기간 중 국내 임상시험 및 자발적 유해사례 보고 등으로부터 수집된 유해사례 및 발현상황과 재심사 기간 중 외국에서 수집된 해당 의약품의 약물유해반응 보고사례를 분석·평가한 자료
제3조제1항제3호	<u>국내·외의 문헌 및 학회정보 등 안전성에 관한 보고자료</u> - 국내·외의 안전성 정보 및 문헌·학회의 정보 등으로부터 얻어진 해당 의약품의 약물유해반응 유무, 약물유해반응 사례 및 종류별 발생상황 등 약물유해반응 발현에 관한 자료
제3조제1항제4호	<u>국내·외 판매현황 및 외국의 허가현황에 관한 자료</u> - 해당 의약품의 연도별 생산 또는 수입실적(출하실적 등 포함)과 해당 의약품의 안전성·유효성 판단에 도움을 줄 수 있도록 외국의 판매 및 허가현황에 관한 자료로서, 외국 의약품집의 수재현황 등에 관한 자료 및 기타 안전성·유효성과 관련된 외국의 조치내용 등 최신의 정보가 첨부된 자료

2. 정기보고서의 내용

<참고서식>

별지 1호 - 시판 후 조사 등의 실시상황 개요

별지 2호 - 사용성적조사 조사대상자 구성표

별지 3-1호 - 사용성적조사에서의 약물유해반응 발현상황 일람표

별지 3-2호 - 사용성적조사·특별조사·시판 후 임상시험에서의 중대한 유해사례·약물유해반응 발현상황 일람표

별지 4호 - 유해사례 발현상황 일람표

별지 5호 - 유해사례 증례보고표

별지 6호 - 전 세계 판매권 상황 일람표

별지 7호 - 중대한 유해사례·약물유해반응 및 예상하지 못한 약물유해반응 발현사례표

1) 조사실시상황의 개요([별지 제1호])

실시상황(조사기관수, 조사대상자 수 등) 및 향후 실시예정, 조사에 대한 대책 또는 미실시 사유를 기재한다. 조사가 완료된 경우에는 “조사완료”로 기재한다.

이미 제출한 조사계획서의 내용에 따라 [별지 제1호]를 작성한다. 다만, 장기사용성적조사에 대하여 별도의 실시를 계획서에 명시한 경우에는 [별지 제1호]에 준해 장기사용성적조사의 실시상황에 대하여 작성한다.

조사계획서에서 시판 후 임상시험, 특별조사(환자군 연구, 환자-대조군 연구 등)를 실시하기로 한 경우에는 특별조사에 관한 실시상황의 개요에 각 조사별로 해당 보고년차에서의 조사실시상황(조사기관수, 조사대상자의 수, 조사방법 등) 및 이후의 조사에 대한 대책을 기재한다.

이미 제출한 조사계획서의 내용에 따라 일반사용성적조사를 진행하면서 특수한 환자가 있는 경우에는 추출하여 조사·수집된 특수한 환자의 조사대상자의 수와 실시상황에 대하여 특수한 환자군 별로 유해사례 발현율, 유효율 등을 간략히 작성한다.

2) 조사대상자 구성표([별지 제2호])

사용성적조사에 대해 작성한다.

조사표 회수 조사대상자 수, 안전성 평가 조사대상자 수, 유효성 평가 조사대상자 수를 기재하고, 안전성 및 유효성 평가에서 제외된 조사대상자수와 그 구체적인 사유를 기재한다.

3) 유해사례·약물유해반응 발현상황 일람표([별지 제3-1호]~[별지 제4호])

사용성적조사로부터 수집된 유해사례 발현상황은 약물과의 인과관계에 관계없이 보고된 모든 유해사례에 대하여 발현상황을 [별지 제3-1호]에 따라 작성한다.

사용성적조사·특별조사·시판 후 임상시험에서의 중대한 유해사례·약물유해반응 발현상황을 [별지 제3-2호]에 제시한다.

사용성적조사·특별조사·시판 후 임상시험·자발보고 등에서 보고된 유해사례를 발현상황을 [별지 제4호]에서 제시한다. 안전성정보관리규정에 의한 자발적 유해사례의 경우 발현율을 알 수 없으므로 유해사례 발현사례 수 및 건수만을 나타내도록 한다.

4) 유해사례 보고표([별지 제5호])

수집된 모든 유해사례에 대해 [별지 제5호]에 따라 작성한다.

<항목별 작성지침, 근거: 의약품등 안전성 정보관리 규정 해설서>

1. 식약처 관리번호: 본 유해사례를 관리하기 위해 식품의약품안전처에서 자체적으로 지정한 관리번호를 의미한다. 보고자가 본 유해사례를 보고할 때에는 공란으로 남겨둔다.
2. 발생인지일: 유해사례 또는 약물유해반응을 처음으로 알게 되었거나 보고원으로부터 처음으로 보고를 받은 날짜를 [____년 __월 __일] 형식으로 기입한다. 추적보고의 경우에는 추적보고에 대한 정보를 처음으로 알게 된 날짜를 기입한다. 만약 처음에 중대하지 않은 유해사례로 보고되었으나 추후 중대한 유해사례로 발전한 경우 발생인지일은 처음에 중대하지 않은 유해사례로 보고된 날짜를 발생인지일로 기입하고, 중간에 중대한 유해사례로 발전한 날짜를 추가적으로 기입한다 [예: 발생인지일: 2008년 10월 1일 (중대한 유해사례로 된 날짜: 2008년 10월 5일)].
3. 보고서 작성일: 보고서 작성날짜를 [____년 __월 __일] 형식으로 기입한다.
4. 최초보고 또는 추적보고 선택: 보고하는 건이 식품의약품안전처로 최초보고되는 경우에는 “최초보고”를 선택하고, 최초보고 후 동일 사례가 추가적으로 보고되는 경우에는 “추적보고”를 선택한다. “추적보고” 시 추적보고 차(횟)수를 기록하고, 기존에 최초보고된 최초보고일을 [____년 __월 __일] 형식으로 기록한다. 예: 최초보고일이 2008년 1월 1일이며 이후 첫 번째 추적보고를 하는 경우 - ☒추적보고 (1번째 보고, 최초보고일: 2008년 1월 1일)
5. 환자 정보
 - 가. 성명 (Initials): 환자의 성명을 영문 이니셜 (예: 홍길동 -> HGD)로 기재하는 것을 원칙으로 한다.
 - 나. 나이 또는 생년월일: 유해사례 발생 당시의 환자의 나이를 만으로 계산해서 기술하거나 생년월일을 [____년 __월 __일] 형식으로 기술한다.
 - 다. 성별: 남 또는 여 중 선택한다.
 - 라. 체중: kg 단위로 환산하여 기술한다.
6. 유해사례 정보
 - 가. 유해사례명: 보고자가 보고한 내용을 그대로 표기하고, 이와 함께 보고자가 보고한 유해사례 내용과 일치하거나 가장 근접한 코딩명을 병기한다. 코딩명은 WHO-ART 용어집에 근거하는 것이 원칙이며, 만약 보고된 유해사례가 WHO-ART 용어집과 일치하지 않을 경우에는 유사용어의 한글명과 영문명을 기입하거나, MedDRA 등을 근거하여 기입하되, 이의 경우 근거를 아래 [유해사례의 내용] 항목에 기술한다.
 - 나. 유해사례의 내용: 유해사례와 관련된 환자의 상태, 진행과정, 특이사항 등을 상세히 기술한다. 여기에 기술되는 내용은 보고되는 유해사례의 전반적인 내용으로서, 시간에 따른 유해사례의 경과를 발생 전, 중, 후의 상황으로 기술하고, 유해사례에 대한 조치 및 기타 특이사항 등 유해사례와 관련하여 기술될 수 있는 모든 사항을 이 항목에 기입한다. 만약 추적보고인 경우에는 추적보고 시 새롭게 입수된 정보를 위주로 기술한다.
 - 다. 검사치: 유해사례와 관련된 경우의 실험실적 검사 항목, 검사일, 검사 결과 등을 상세히 기술한다.
 - 라. 증상발현일, 증상종료일, 현재 진행중 여부: 증상발현일은 유해사례의 증상이나 징후가 시작된 날짜이고, 증상종료일은 유해사례의 증상이나 징후가 종료된 날짜이며, 이들 날짜는 각각 [____년 __월 __일] 형식으로 기술한다. 만약 유해사례의 증상이나 징후가 보고 당시 진행중인 경우에는 증상종료일은 빈칸으로 남겨두고 현재 진행중 [☒현재 진행중]과 같이 선택한다.
 - 마. 유해사례로 인한 결과의 중대성: 보고된 유해사례가 중대한 유해사례일 경우 해당 유해사례가 중대한 유해사례로 분류되도록 한 해당되는 항목을 모두 선택한다 (복수 선택 가능). 사망의 경우 사망일을 [____년 __월 __일] 형식으로 기술하고, 부검 여부를 선택하며 (부검 여부를 모르는 경우

- [불명]을 선택), 사망 당시 보고된 사망원인과 부검 시 입증된 사망원인을 각각 기술한다.
- 바. 합병증, 과거병력 등: 환자의 알리지, 음주, 흡연, 또는 임신 여부 (임신한 경우 임신 기간을 주단위로 기술), 또는 유해사례 발생 당시의 합병증이나 유해사례 발생 전 환자의 과거병력에 대해 해당되는 모든 사항을 선택하고 기술한다. 선택한 사항에 대한 상세한 내용은 아래 [*상세내용:] 다음의 공란에 기술한다.
- 사. 담당의사 등 의약전문가 의견: 본 유해사례가 의사, 한의사, 약사, 간호사 등과 같은 의약전문가로부터 보고된 경우 최대한 의약전문가의 인과관계에 대한 소견을 파악하여 기술한다. 만약 본 유해사례가 환자나 환자보호자 또는 소비자와 같이 의약전문가가 아닌 보고자로부터 수집된 경우에는 [환자나 환자보호자 또는 소비자로부터 보고된 유해사례로서 의약품등과의 인과관계에 대한 정보는 없다]와 같이 기술한다.
7. 의심되는 의약품등 정보: 유해사례를 일으킨 것으로 의심되거나 관련된 의약품에 대하여 아래 항목을 각 행에 기술한다. 유해사례와 관련이 없지만 유해사례 발생 당시 사용된 의약품은 아래 병용 의약품등 정보에 기술한다.
- 가. 제품명(성분명 포함): 의심되는 의약품의 제품명을 한글명으로 기재하고 제품명 옆에 괄호 안에 성분명을 포함한다. 필요 시 영문명으로 기재할 수 있다. 만약 의약품의 제품명을 모르는 경우에는 성분명만 표기한다.
- 나. 1일 투여량: 의심되는 의약품의 1일 투여량을 표기한다.(예: 10mg, 25mL, 1정 등)
- 다. 투여경로: 의심되는 의약품의 사용 경로를 경구, 주사 또는 외용 중 하나로 선택하여 기술한다.
- 라. 투여기간(투여일수): 의심되는 의약품의 투여시작일과 투여종료일을 각각 [__년 __월 __일] 형식으로 기술하고, 투여시작일과 투여종료일 사이의 투여일수를 [총 __일]에 기입한다.
- 마. 투여목적: 의심되는 의약품의 주 치료 목적 질환명을 기재한다. 질환명이 확실하지 않은 경우에는 치료 대상 증상이나 징후로 표기한다. 단, 의약품이 속한 약물 계열 (예: 항고혈압제, 소화제 등)로 표기하는 것은 적절하지 않다.
- 바. 투여중지 시 유해사례 여부: 의심되는 의약품을 투여 중단했을 경우 유해사례가 종료되었는지의 여부를 선택하거나, 의심되는 의약품이 투여 중단되지 않았을 경우에는 [투여중지 안함]을 선택한다.
- 사. 재투여 시 유해사례 여부: 의심되는 의약품을 중단한 후 다시 투여했을 경우 동일한 유해사례가 다시 나타났는지의 여부를 선택하거나, 의심되는 의약품이 다시 투여되지 않았을 경우에는 [재투여하지 않음]을 선택한다.
8. 병용 의약품등 정보: 유해사례와는 관련이 없지만 유해사례 발생 당시 의심되는 의약품과 함께 사용한 의약품에 대하여 의심되는 의약품등 정보에 준하여 기술한다.
9. 보고자: 식약처 또는 제조업자등에 유해사례를 보고하는 보고자의 정보에 대해 해당 항목을 선택하고 기입한다. 개인 또는 의약전문인의 경우 각각 개인 또는 의약전문인의 정보를 기입하며, 제조업자등의 경우 제조업자등이 보고를 받은 보고자의 정보를 기입한다.
- 가. 보고자의 구분을 의사/한의사, 약사/한약사, 간호사, 소비자, 기타 중 하나로 선택하고 기타의 경우 옆에 설명을 기술한다. 보고자가 환자일 경우에는 소비자로 선택한다. 기타에는 환자의 보호자, 의약전문가가 아닌 병원이나 약국의 직원 등이 있다.
- 나. 보고자의 성명, 보고기관명 (병원일 경우 병원명, 약국일 경우 약국명, 환자나 소비자일 경우에는 기술하지 않는다), 보고자의 전화번호, 보고자의 e-mail 주소를 기입한다.
- 다. 개인 또는 의약전문인의 경우 본 유해사례를 식품의약품안전처에 보고하고 동시에 본 유해사례를 중복해서 타 기관이나 단체에 보고할 경우, 제조/수입회사, 의료기관, 약국 중 선택하거나 이외의 단체 또는 기관일 경우 기타를 선택하고 설명을 기술한다.

10. 제조/수입회사: 제조업자등의 경우에만 해당하며, 제조업자등의 정보를 해당 항목에 기입한다.
- 가. 제조업자등의 회사명과 담당자의 전화번호, e-mail 주소를 기입한다.
- 나. 보고서 관리번호: 제조업자등이 본 유해사례의 관리를 위해 자체적으로 배정한 관리번호를 기입한다.
- 다. 보고원: 사용성적조사, 특별조사, 시판후임상시험, 자발보고, 임상연구 중 하나 선택하여 기입하고 임상연구의 경우, 계획서 번호를 기입한다.
- 라. 보고자가 식약처에 동일사례 보고 여부: 제조업자등이 본 유해사례를 보고한 보고자로부터 본 유해사례가 식품의약품안전처에서 이미 보고되었는지 여부가 확인되면 [유] 또는 [무]를 선택하고, 여부가 확인되지 않았다면 [불명]을 선택한다.
- 마. 제조/수입회사의 의견: 제조업자등은 유해사례와 의심되는 의약품과의 인과관계, 제품설명서 등에 반영되어 있는지 검토 후 예상여부에 대한 소견 등을 기술한다.
- 바. 제조업자등에 의해 작성된 영문 보고서식이 있는 경우 신약등의재심사기준 [별지 제1호 서식]에 첨부하여 보고하고, 위의 제조/수입회사의 의견 항목에 이의 첨부 여부를 기술한다.

5) 기타 외국의 정보 및 문헌 학회의 정보 등

(1) 국외자발적 유해사례 보고

해당 보고년차 동안 외국에서 보고된 중대하거나 예상치 못한 약물유해반응을 일람표 또는 요약표(line-listing) 형태로 제출한다(PSUR에 해당 정보가 있는 경우 PSUR 제출로 같음 가능)

(2) 국내외 문헌 및 학회정보

해당 보고년차 동안의 정보검색 방법과 그 결과 검색된 문헌 및 학회 안전성 정보를 요약하여 작성한다(PSUR에 해당 정보가 있는 경우 PSUR 제출로 같음 가능)

(3) 세계적인 판매권 상황 일람표([별지 제6호])

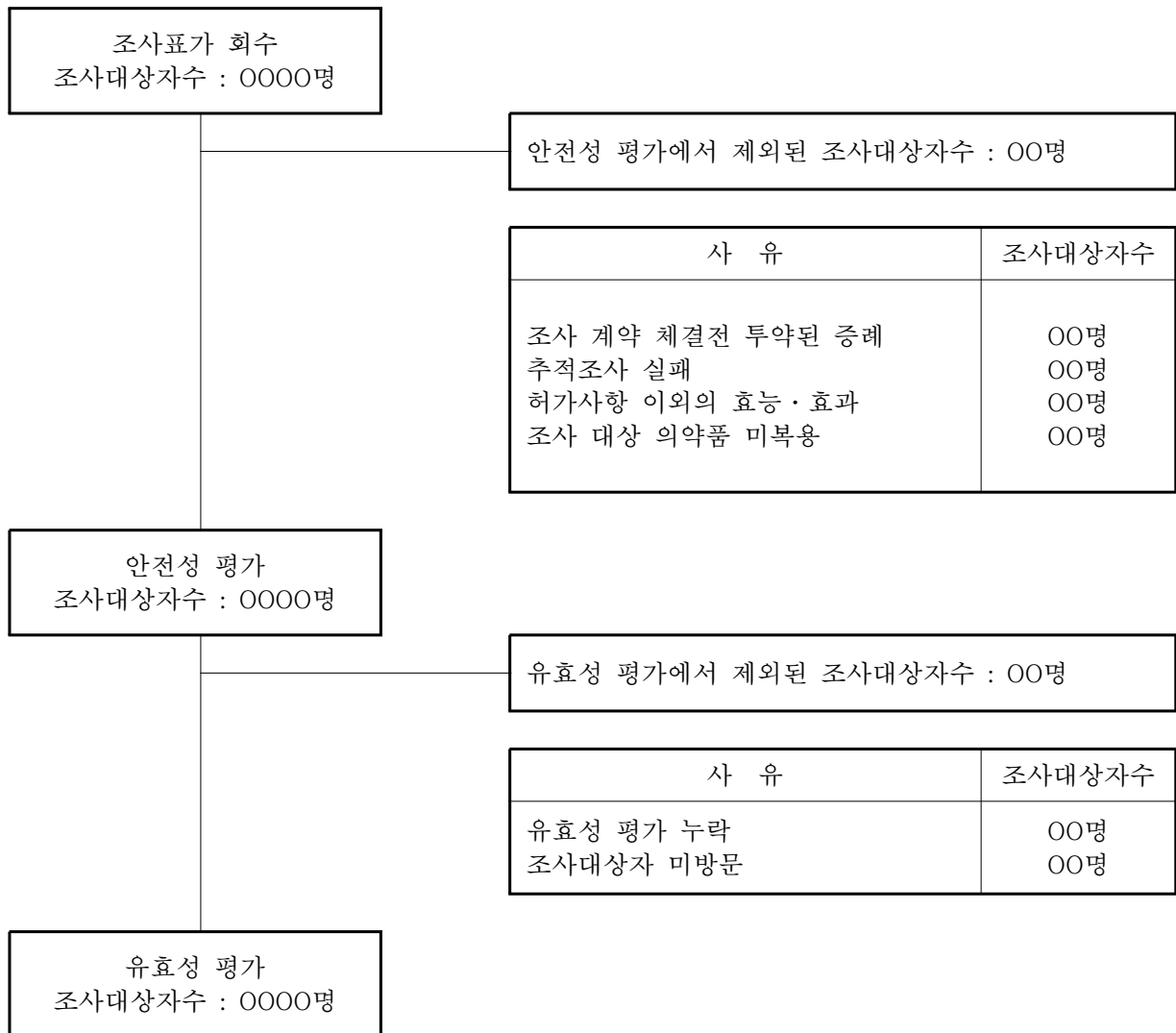
시판 허가된 모든 나라들에 대한 자료를 [별지 제6호]에 따라 작성한다.

시판 허가 일시 및 이후의 갱신 현황, 허가와 관련된 요건들, 예를 들면 안전성 보고가 있었을 경우 적응증을 제한한다든지 하는 사항, 적응증 및 시판허가 시 특정하게 명시된 대상 환자군, 허가 당국으로부터 허가가 반려된 경우, 국가별 제품명, 판매중지(제한) 조치 시 사유 등을 기재한다.

[별지 제1호] 시판 후 조사 등의 실시상황의 개요

시판 후 조사 종류		조사대상자수	실시상황 및 향후대책
사용 성적 조사	일반사용성적조사		실시상황(조사기관수, 조사대상자수 등) 및 향후 조사에 대한 대책 또는 미실시 사유
	특수 한 환자 에 대한 조사	소아에 대한 조사	
		고령자에 대한 조사	
		임산부에 대한 조사	
		신장장애 환자에 대한 조사	
		간장애 환자에 대한 조사	
		장기사용에 대한 조사	
		기타 특수한 환자에 대한 조사	
특별 조사			계획 또는 실시내용 및 상황(조사기관수, 조사대상자수 등), 시험일정 등
시판 후임 상시 시험			계획 또는 실시내용 및 상황(조사기관수, 조사대상자수 등), 시험일정 등

[별지 제2호] 사용성적조사 조사대상자 구성표



[별지 제3-1호] 사용성적조사에서의 약물유해반응 발현상황 일람표

시 기 대 상	허가시 까지의 상황	사 용 성 적 조 사						누 계
		1년차 (~)	2년차 (~)	3년차 (~)	4년차 (~)	5년차 (~)	6년차 (~)	
조사기관수								
안전성평가 조사대상자수								
약물유해반응발현 조사대상자수								
약물유해반응발현건수 ¹								
약물유해반응발현율 ²								
유해사례 종류 ³	유해사례의 종류별 발현 조사대상자수(%), [건수]							
기관별 대분류(%) ⁴		발현조사대상 자 수(%), [건수]						
세분류(%) ⁵		발현조사대상 자수(%), [건 수]						
기관별 대분류(%)								
세분류(%)								

[별지 제3-1호]

- 주 : 1. 약물유해반응 발현건수는 동일 조사대상자에서 여러 종류의 약물유해반응이 발생한 경우 각각의 약물유해반응별로 파악하고 각 약물유해반응에 있어서 여러 건이 발생한 경우는 발생한 건수를 개별적으로 인정하여 계산한다.
2. 약물유해반응 발현율 = (약물유해반응발현 조사대상자 수 ÷ 안전성평가 조사대상자 수)×100
3. 약물유해반응 종류는 기관(Body System-organ)별로 구분하여 기재하여야 하며, 예상하지 못한 약물유해반응은 구분하여 기재하고, 구별이 가능하도록 표시한다)
(예 : 예상하지 못한 약물유해반응 우선 기재, 다음으로 예상된 약물유해반응 기재, 예상하지 못한 약물유해반응 앞에 * 표시)
4. 기관별 대분류는 WHO의약품부작용용어집(보건복지가족부발행, 2006)중 System organ Class의 명칭을 국문으로 기재하고 우측란에는 기관별 발현조사대상자 수 및 발현율을 기재한다.
5. 세부용어는 WHO의약품부작용용어집(보건복지가족부 발행, 2006) 중 Preferred Term을 국문으로 기재하고 우측란에는 세부항목별 발현조사대상자 수(발현율%), 건수를 기재한다. 단, 적당한 Preferred Term이 없는 경우에는 의학용어집(대한의사협회, 2001) 등에 수재된 최적의 용어를 사용한다.
* 유해사례 및 약물유해반응의 관련 용어는 WHOART의 사용을 권장하나, MedDRA를 사용할 수 있다. MedDRA 사용시 근거를 밝힌다.
6. “허가시까지의 상황”란에는 허가시까지 실시한 임상시험에서 수집된 자료 등을 기초로 한 약물유해반응 발현 상황을 기재한다.(가능한 경우에 한함)

<기재례> 총 200명의 조사대상자 중 약물유해반응 발현상황

약물유해반응 종류	약물유해반응의 종류별 발현 조사대상자수(%), [건수]							
피부 및 부속기관		24(12%), [30]						
1) 광과민증 2) 발진		16(8%), [20] 8(4%), [10]						
간 및 담도계								
1) ALP상승 2) SGPT상승								

[별지 제3-2호] 사용성적조사·특별조사·시판 후 임상시험에서의 중대한 유해사례·약물유
해반응 발현상황 일람표

시 기 대 상	허가시 까지의 상황	사용성적조사·특별조사·시판후임상시험						누계
		1년차 (~)	2년차 (~)	3년차 (~)	4년차 (~)	5년차 (~)	6년차 (~)	
조사기관수								
안전성평가 조사대상자수								
약물유해반응발현 조사대상자수								
약물유해반응발현건수 ¹								
약물유해반응발현율 ²								
유해사례 종류 ³	유해사례·약물유해반응의 종류별 발현 조사대상자수(%), [건수]							
기관별 대분류(%) ⁴		발현조사대 상자 수(%), [건수]						
세분류(%) ⁵		발현조사대 상자수(%), [건수]						
기관별 대분류(%)								
세분류(%)								

[별지 제3-2호]

- 주 : 1. 사용성적조사, 특별조사(약물역학연구 등), 시판 후 임상시험(재심사용)에서 얻은 중대한 유해사례·약물유해반응을 기재할 것.
2. 동일 조사대상자에서 여러 종류의 유해사례가 발생한 경우에는 각각의 유해사례별로 파악한다.
3. 중대한 유해사례·약물유해반응 종류는 기관(Body System-organ)별로 구분하여 기재하여야 하며, 예상하지 못한 중대한 유해사례·약물유해반응인 경우에는 구분하여 기재하고 구별이 가능하도록 표시한다.(예 : 예상하지 못한 중대한 유해사례·약물유해반응 우선 기재, 다음으로 예상된 중대한 약물유해반응 기재, 예상하지 못한 중대한 유해사례·약물유해반응 앞에 * 표시)
4. 유해사례의 종류는 WHO의약품부작용용어집(보건복지가족부 발행, 2006) 중 Preferred Term에서 적당한 용어를 선택하여 기재한다. 단, 적당한 Preferred Term이 없는 경우 의학용어집(대한의사협회, 2001) 등에 수재된 최적의 용어를 사용한다.
5. 유해사례 중 사용상의 주의사항에 이미 반영된 경우에는 비고란에 「허가시반영」 또는 「○○년 ○월 ○일 변경허가 완료」 라고 기재한다.
6. 비고는 허가시까지 실시한 임상시험에서 수집된 자료 등을 기초로 하여 산출한 유해사례 발현건수를 발현빈도와 함께 기재한다(가능한 경우에 한함).

<기재례>

유해사례의 종류	사용성적조사·특별조사·시판후임상시험							비 고
	1년차 (~)	2년차 (~)	3년차 (~)	4년차 (~)	5년차 (~)	6년차 (~)	수집원	
간기능 장애	2	0	0				사용성 적조사	3(1.0%),
	1	0	0					'03년 9월 1일
*황달	0	1	0					변경허가 완료
소화관 출혈	0	0	1					1(0.7%)
사지마비								1(0.7%)
----- -----							임상시 험	

[별지 제4호] 유해사례 발현상황 일람표

유해사례의 종류 ^{3,4}	유해사례 발현건수						
	허가 때까지의 상황	1년차 (~)	2년차 (~)	3년차 (~)	4년차 (~)	수집원	비 고 ^{5,6}
출시수량							

- 주 : 1. 사용성적조사·특별조사(약물역학연구 등)·임상시험 및 자발적 보고 등에서 해당 보고년차에 수집된 유해사례 발현사례를 수집원별로 모두 합하여 표로 제시한다.
(자발적 보고 중 식약처에 보고된 유해사례는 앞에 *표시)
2. 동일 조사대상자에서 여러 종류의 유해사례·약물유해반응이 발생한 경우 각각의 유해사례·약물유해반응이 중대한 유해사례·약물유해반응 또는 예상하지 못한 약물유해반응인 경우 각각을 1건으로 해서 계산한다.
3. 유해사례의 종류는 WHO의약품부작용용어집(보건복지가족부 발행, 2006) 중 Preferred Term 중 적당한 용어를 선택하여 기재한다. 단, 적당한 Preferred Term 이 없는 경우 의학용어집(대한의사협회, 2001) 등에 수재된 최적의 용어를 사용한다.
4. 중대한 유해사례 및 예상하지 못한 유해사례는 구별이 가능하도록 기재한다.
(예 : 밑줄, * 표시 등)
5. 중대한 유해사례·약물유해반응 중 사용상의 주의사항에 이미 반영된 경우에는 비고란에 「허가시 반영」 또는 「○○년 ○월 ○일 변경허가 완료」라고 기재한다.
6. 비고는 허가시까지 실시한 임상시험에서 수집된 자료 등을 기초로 하여 산출한 유해사례 발현건수를 발현빈도와 함께 기재한다(가능한 경우에 한함).
7. 엑셀 형식의 전자적기록매체(CD, 디스켓)로 작성

<기재례>

유해사례의 종류	유 해 사 례 보 고 사 례 수							비 고
	1년차 (~)	2년차 (~)	3년차 (~)	4년차 (~)	5년차 (~)	6년차 (~)	수집원	
간기능 장애	2	0	0					3(1.0%), '03년 9월 1일 변경허가 완료
*황달	1	0	0					1(0.7%)
소화관 출혈	0	1	0					1(0.7%)
사지마비	0	0	1					1(0.7%)
----- -----								

[별지 제5호] 중대한 유해사례 증례보고표

식약처 관리번호	발생 인지 일	보고 서작성 일	제조/수입회사							추적보고			보고자					환자 정보							
			회사 명	보고 서 관리 번호	전화 번호	E-m ail	보고 원	계 획 서 번호	동일 사례 보고 여부	영문 보고 서식	추적 보고 여부	추적 보고 시 몇번 째	최초 보고 일	구분	성명	보고 기관 명	전화 번호	E-m ail	동일 사례 보고 기관	성명	나이	생년 월일	성별	체중	합병증 과거병 력 등
		◎												◎	◎							◎			

의심되는 의약품등 정보							병용 의약품등 정보				유해사례 정보						중대한 유해사례					인과관 계 평가		허가 사항 영 여부	
제품 명	성분 명	1일 투여 량	투여 경로	투여 기간	투여 목적	투여 중지 시 유해 사례 여부	제투 여시 유해 사례 여부	제품 명	성분 명	투여 기간	투여 목적	증상 발현 일	증상 종료 일	현재 진행 중	유해 사례 명	유해 사례 내용	검사 치	결과 의 중대 성	사망 일	부검 여부	사망 당시 보고 된 사망 원인	부검 시 입증 된 사망 원인	회사 의견		의약 전문 가 의견
◎ (코드)	◎														◎ (코드)	◎									

* 작성시 참고사항

1. 엑셀 형식의 전자적기록매체(CD·디스켓 등)로 작성
2. 조사대상자 배경인자별, 안전성 정보, 유효성 정보, 중대성 등으로 구분하여 작성하는 것을 권장한다.
3. ◎표는 필수 입력 항목이며, (코드)는 코드명을 병기할 것

[별지 제6호] 전 세계 판매권 상황 일람표

판매국	시행일 및 추가조치일	시판일	제품명	비고
스웨덴	A - 승인 AR - 승인개신 AQ - 품질 인정된 LA - 승인 부족 V - 자발적 판매중지			* 제형, * 허가 특이사항 * 판매중지사유 등

다. 의약품 재심사 신청서

의약품 재심사 신청서는 해당 품목의 허가조건에서 정한 재심사 신청기간(허가 시 부여된 재심사기간이 만료된 날로부터 3월 이내) 내에 식약처장에게 제출한다.

1. 재심사 신청서(의약품 등의 안전에 관한 규칙 별지 제21호 서식)

[별지 제27호 서식]

의약품 재심사신청서				처리기간	
				150일	
보 고 자	업허가(수입자) 번호				
	제조(영업)소의 명칭				
	제조(영업)소의 소재지				
	대표자			생년월일	
제 조 원	제 조 업 소 명			제 조 국	
	소 재 지	소분공장인 경우에도 기재한다.			
재 심 사 제 품 명		모든 용량 또는 제형을 기재	재 심 사 기 간	○년 ○월 ○일 ~ ○년 ○월 ○일까지 ○년간	
허 가 번 호			허 가 연 월 일		
조 사 결 과	조사기간 및 조사증례	조사대상자수 기재(3,000명 혹은 600명) 시판후 조사 종류별로 조사표 회수 조사대상자수, 안전성 평가 조사대상자수, 유효성평가 조사대상자수 등으로 구분하여 기재			
	조사결과 및 해석결과	조사결과 개요는 안전성과 관련된 유해사례의 종류, 수집된 중대한 유해사례·약물 유해반응 등에 대한 내용과 유효성과 관련되어 조사하도록 기재된 항목에 대하여 효과의 정도(유효성 평가 등)에 대한 결과를 간결히 요약하여 기재한다. 해석결과는 사용성적조사를 통하여 얻은 결과를 국내·외에서 실시된 임상시험, 기타 학술논문 등 문헌조사를 통하여 얻은 자료 등을 고려하여 기재한다. 중대한 유해사례·약물유해반응 및 예상하지 못한 약물유해반응에 특히 중점을 두어 기재한다.			
생 산 (수 입) 실 적 (출 하 실 적)		해당 보고년차의 판매 또는 출하실적을 기재하며, 해당실적이 없는 경우 생산·수입 실적을 기재한다.			
「약사법」 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제23조제1항에 따라 위와 같이 의약품의 재심사를 받고자 신청합니다.					
년 월 일 신 청 인 담 당 자 전화번호 (서명 또는 인)					
식품의약품안전처장 귀하					
구비서류				수수료	
1. 국내 시판 후의 조사결과에 의한 안전성·유효성에 관한 자료 2. 제1호 외에 국내외 부작용 등에 대한 안전성에 관한 보고자료 3. 국내외 문헌 및 학회 정보 등 안전성에 관한 보고자료 4. 국내외 판매현황 및 외국허가현황에 관한 자료				식품의약품안전처장이 고시한 금액	

2. 재심사 신청서의 내용

- 국내 시판후의 조사 결과에 의한 안전성·유효성에 관한 자료
별지 1호 - 시판 후 조사 등의 실시상황 개요
별지 2호 - 사용성적조사 조사대상자 구성표
별지 3-1호 - 사용성적조사에서의 약물유해반응 발현상황 일람표
별지 3-2호 - 사용성적조사·특별조사·시판 후 임상시험에서의 중대한 유해사례·약물유해 반응 발현상황 일람표
별지 4호 - 유해사례 발현상황 일람표
별지 5호 - 유해사례 증례보고표
별지 6호 - 전 세계 판매권 상황 일람표
별지 7호 - 중대한 유해사례·약물유해반응 및 예상하지 못한 약물유해반응 발현사례표
별지 8호 - 연구보고 목차
별지 9호 - 연구보고 조사보고서
별지 10호 - 외국에서의 제조 등의 중지, 회수, 폐기 등의 조치사보고서
- 제 1호 외에 부작용 등에 관한 국내·외의 안전성에 관한 보고자료
- 국내·외의 문헌 및 학회정보 등 안전성에 관한 보고자료
- 국내·외 판매현황 및 외국의 허가현황에 관한 자료

1) 국내 시판후의 조사결과에 의한 안전성·유효성에 관한 자료

(1) 조사실시상황의 개요

이미 제출한 조사계획서 내용에 따라 각 조사별로 조사기관 수, 조사대상자 수, 조사방법 등 조사실시상황을 정기보고서 양식 [별지 제1호]에 작성한다. 예를 들어 장기사용성적조사의 실시를 조사계획서에 명시한 경우에는 정기보고서 양식 [별지 제1호]과 이에 준해 장기사용성적조사의 실시상황에 대하여 작성한다.

(2) 사용성적조사의 분석·평가 결과

① 조사대상자 수 구성에 관한 사항

실시된 조사의 종류별로 정기보고서 양식 [별지 제2호] 조사대상자 구성표에 따라 조사표가 회수된 조사대상자 수, 안전성 및 유효성 평가에 포함된 조사대상자 수를 기재하고, 안전성 및 유효성 평가에서 제외된 조사대상자 수는 그 사유를 작성한다. 단, 장기사용성적조사, 기타특별조사, 시판 후 임상시험의 경우는 조사대상자의 선정기준을 제시한다.

② 유해사례 종류별 발현상황

조사기간 동안 수집되고 식약처에 보고한 사용성적조사 등에서의 유해사례 발

현상황은 약물과의 인과관계에 관계없이 보고된 모든 유해사례에 대하여 발현 상황을 정기보고서 양식 [별지 제4호]에 따라, 구체적인 정보는 정기보고서양식 [별지 제5호]에 따라 작성한다. 약물유해반응에 대해서는 정기보고서 양식[별지 제3-1호]에서 제시하고, 사용성적조사·특별조사·시판 후 임상시험에서의 중대한 유해사례·약물유해반응에 대하여는 [별지 제3-2호]에서 제시한다. 의약품등 안전성정보관리규정에 의한 자발적 유해사례 발현상황일람표의 경우에는 발현을 알 수 없으므로 유해사례 발현사례 수 및 건수만을 나타내도록 한다.

③ 요인별 약물유해반응 발현상황

안전성에 영향을 미친다고 생각되는 요인에 대한 고찰을 위해 필요에 따라 다음과 같은 배경인자별 발현상황을 분석하고 표로 정리하여 제시하며 분석 시에는 배경인자별 유해사례 발생을 및 그의 95% 신뢰구간을 제시한다.

- 유해사례의 신체기관별 분류비교표
- 성별 유해사례 발현상황표
- 연령별 유해사례 발현상황표
- 합병증 또는 동반질환 유무별 유해사례 발현상황표
- 질병과거력 유무별 유해사례 발현상황표
- 병용약물(병용요법) 유무별 유해사례 발현상황표
- 유해사례 종류별 중증도표
- 투여전 중증도별 유해사례 발현상황표
- 투여기간별 유해사례 발현상황표
- 1일 평균투여량별 유해사례 발현상황표
- 총투여량별 유해사례 발현상황표
- 투여목적(원인질환명)별 유해사례 발현상황표

또한, 환자 배경인자별 유해사례 발현율의 차이 유무를 χ^2 -test 등의 방법으로 분석할 수 있으며 통계적 유의성이 있는 항목에 대해서는 그 의·약학적 의미 등을 기술한다.

④ 예상하지 못한(Unexpected) 약물유해반응 및 중대한 유해사례·약물유해반응에 관한 사항

사용성적조사 등 결과 나타난 모든 예상하지 못한 약물유해반응 및 중대한 유해사례·약물유해반응에 대한 발현율 및 인과관계 등에 관한 분석결과를 기술한다. 정기보고서 양식 [별지 제3-1호]에 약물유해반응 작성 시 예상된 약물유해반응과 예상하지 못한 약물유해반응을 구분하여 기재한다. [별지 제3-2호]에 중대한 유해사례·약물유해반응 발현상황 일람표를 작성한다. 중대한 유해사례·약물유해반응 및 예상하지 못한 약물유해반응의 구체적인 정보는 정기보고서 양

식[별지 제5호] 및 각 환자에 대한 상세 내용을 [별지 제7호] 중대한 유해사례·약물유해반응 및 예상하지 못한 약물유해반응 발현사례표에 따라 별도로 작성한다.

⑤ 유효성에 관한 평가

조사계획서에 유효성과 관련하여 조사하도록 기재된 항목인 효과의 정도(조사자의 유효성 평가 등)를 조사의 종류별로 간략히 요약하여 작성한다(개선 ○○%, 불변 ○○%, 악화 ○○% 등). 환자의 인구학적 특성별(연령, 성별 등) 및 치료인자별(해당 의약품의 사용이유, 사용기간, 사용량, 병용약의 종류, 합병증 유무 등) 유효성 평가결과와 해석을 추가할 수 있다. 유효성 결과의 조사대상자 배경인자별 차이 유무를 X^2 검정을 통해 분석할 수 있으며, 유효성 결과에 영향을 미치는 것으로 생각되는 요인을 추정하기 위하여 다변량 분석 등을 실시할 수 있다. 또한 유효성 관련 변수(혈압, 혈중콜레스테롤 농도 등)를 측정된 경우에는 해당 의약품 투여 전후의 수치 변화 등을 추가로 제시할 수 있으며, 이 경우 전후 변화량의 유의성 여부는 paired t-test로, 배경인자 별 전후 변화량의 유의성 여부는 다변량 분석 등을 이용하여 검정할 수 있다. 품목허가 후 식약처장의 승인을 받아 실시한 시판 후 임상시험성적을 사용성적조사 자료로 사용하고자 할 경우에는 임상시험 설계 및 유효성 평가결과를 요약, 기술한다.

⑥ 특수한 환자에 대한 분석

특수한 환자에 대한 분석이 이루어진 경우에는 조사대상자의 유형별 유해사례 발현상황 및 유효성 분석결과를 기술한다.

⑦ 최종 평가결과에 대한 고찰

안전성·유효성에 대한 평가 및 통계적 분석결과를 근거로 약물유해반응 등 안전성에 관한 인과관계, 관련요인 등의 주요 조사결과, 향후 대책 및 업체의견 등을 기술한다.

2) 1)항 이외에 부작용 등에 관한 국내·외의 안전성에 관한 보고자료

(1) 국내 자발적 유해사례 보고

- ① 국내 자발적 유해사례 보고로부터 수집된 모든 유해사례 발현상황을 요약하여 기술하고 일람표 형태로 작성한다.
- ② 중대한 유해사례·약물유해반응 또는 예상하지 못한 약물유해반응 발현상황을 요약하여 기술하고 별도의 일람표 형태로 작성한다.
- ③ 일람표 작성 시 본 가이드라인에서 정한 별지양식을 사용하여 작성할 수 있다.

(2) 국외 자발적 유해사례 보고

- ① 재심사 기간 동안 외국에서 보고된 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응을 일람표 또는 요약표(line-listing) 형태로 작성한다.
- ② 일람표 작성 시 본 가이드라인에서 정한 양식을 사용하거나 외국에서 제공된 양식을 사용하여 작성한다. PSUR에 해당 정보가 있는 경우 발췌하여 요약하는 것으로 할 수 있다.

3) 국내·외의 문헌 및 학회정보 등 안전성에 관한 보고자료

- (1) 허가 후에 수집한 해당 의약품의 안전성 및 유효성의 평가에 영향을 준다고 생각되는 연구보고에 대해 작성한다. 연구보고 목차를 양식[별지 제8호]에 따라, 연구보고 조사보고서를 양식[별지 제9호]에 따라 각각 작성하고 해당 원문 사본을 첨부한다. PSUR에 해당 정보가 있는 경우 발췌하여 요약하는 것으로 할 수 있다.
- (2) 외국에서 실시된 제3상 임상시험 중 사용성적조사결과와 비교·검토할 수 있는 임상시험결과가 있는 경우에는 신체기관별 및 질환별 유해사례 발생상황표를 작성한다.

4) 국내·외 판매현황 및 외국의 허가현황에 관한 자료

- (1) 국내·외 판매현황에 관한 자료는 재심사 기간 동안에 국내·외 판매(출하)실적을 각 연차별 판매량(출하량) 및 총 판매량(출하량)으로 제시한다. 판매(출하)실적을 구체적으로 제시할 수 없을 경우에는 이를 대체할 수 있는 생산(수입)실적을 제시한다. 외국의 판매현황 등은 정기보고서 양식[별지 제6호]에 따라 작성한다.
- (2) 해당 제품의 시판과 관련하여 세계적인 판매권 및 국내·외 보건당국의 모든 조치 결과를 양식[별지 제6호]에 따라 작성하고, 구체적인 정보를 양식[별지 제10호]에 따라 작성하되, 제조·수입품목 허가일(개발국의 최초 허가일 포함) 및 시판일, 허가된 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항과 안전성 문제로 인한 적응증 제한 등 판매와 관련된 제한조치 또는 조건 등을 포함하여 작성한다.
- (3) 허가사항(효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 등)에 대한 국내 허가사항과 외국(개발국 또는 제조국) 허가사항의 비교표를 작성한다.

[별지 제7호] 중대한 유해사례·약물유해반응 및 예상하지 못한 약물유해반응 발현사례 표

중대한 유해사례·약물유해반응 및 예상하지 못한 약물유해반응 발현사례표 ¹										
조사대상자 성명 (약칭)	남 · 여	세 (나이)	체 중	입원 외래 입원/외래		임신: 무·유 (임신 주)·불명 직업:	유해사례·약물유해반응 무·불명·유()	질환과거력, 환자체질 등 무·불명·유()	번호 ⁵ ()	
				의료기관명 및 소재지:						
제품명 (업소명)		일반명	S ² · O	사용방법		사용이유 원질환에는 밀줄 합병증에는 ()	유해사례·약물 유해반응 ³			
				경로	1일량		개시			종료
							년 월 일 ⁴	유해사례·약물유해반응 발현상황, 증상 및 처치 등의 경과	사용사의 주의사항 반영 상황 등	
기타치료: 무·유(방사선요법, 수술, 수혈, 마취, 기타())·불명				재투여: 유·무(재발·재발안됨)			결과(년 월 일)			
담당의사의 의견		보고업소의 의견				처치와 향후 대책				

1. 해당 보고년차에 수집된 중대한 유해사례·약물유해반응 및 예상하지 못한 약물유해반응 발현 조사대상자에 대하여 작성한다.
2. S·O 란에는 약물유해반응이 의심되는 의약품에 S(suspected)를 기재하고, 기타에 O(others)를 기재한다.
3. 유해사례·약물유해반응명 란에는 해당 조사대상자에서 발생한 모든 유해사례·약물유해반응을 기재하고, 기재한 약물유해반응 중 중대하거나 예상하지 못한 약물유해반응은 밀줄을 친다.
4. 유해사례·약물유해반응 경과에 관한 일자란에 기재된 사항 중 유해사례·약물유해반응 발현일에는 밀줄을 친다.
5. 번호란에는 [별지 제5호] 중대한 유해사례·약물유해반응 및 예상하지 못한 약물유해반응 발현사례 목차의 번호를 기재한다.

[별지 제8호] 연구보고 목차

번호	종류	표제	연구자 성명	문헌명

(주의사항)

1. '종류'란에는 해당 연구보고의 내용에 따라 유효성 및 안전성 등의 구별을 기재할 것.
2. 연구보고는 종류별로 기재하고 동일구분의 연구보고에 대해서는 문헌 게재 연월일 순서대로 기재할 것.
3. "문헌명"란은 해당 연구보고가 발표된 문헌명(또는 학회명) 및 그 기재된 권, 페이지, 발행년을 기재할 것. 다만 미발표의 경우에는 그 뜻을 기재하고 해당 보고년을 기재할 것. PSUR에 해당 정보가 있는 경우 발췌하여 요약하는 것으로 할 수 있다.

[별지 제9호] 연구보고 조사보고서

관리번호·보고횟수			보고일	최초 입수일	신약 등의 구분	처리란(비위들 것)		
일반적 명칭			연구보고의 공표상황					
판매명(기업명)								
연구보고의 개요						“사용상의 주의사항” 기재 상황·기타 참고사항 등		
보고기업의 의견			향후의 대응					

PSUR에 해당 정보가 있는 경우 발췌하여 요약하는 것으로 할 수 있다.

[별지 제 10호] 외국에서의 제조 등의 중지, 폐기 등의 조치사보고서

식별번호·보고횟수			보고일	최초 입수일	신약 등의 구분	처리란(비워둘 것)
일반적 명칭			외국에서의 조치의 공표상황			
판매명(기업명)						
외국에서의 조치의 개요						“사용상의 주의사항” 기재 상황·기타 참고사항 등
보고기업의 의견			향후의 대응			

라. 유해사례보고서(신속보고)

유해사례보고서는 중대한 유해사례·약물유해반응이 발생한 경우 즉시 품목허가를 받은자에게 알리도록 하고, 그 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 15일 이내에 별지 제1호서식에 의한 유해사례보고서에 조치 결과 및 해당기초자료 등을 첨부하여 식품의약품종합정보서비스(<http://ezdrug.mfds.go.kr>) 보고마당을 통하여 식품의약품안전처장에게 보고한다.

[별지 제1호서식]

유 해 사 례 보 고 서				
보 고 자	업허가(수입자확인)번호			
	제조(영업)소의 명 칭			
	제조(영업)소의 소재지			
	대 표 자		생 년 월 일	
제 조 원	제 조 업 소 명		제 조 국	
	소 재 지			
재 심 사 제 품 명			재 심 사 기 간	
허 가 번 호			허 가 연 월 일	
유 해 사 례 내 역 요약				
비 고				
신약등의재심사기준 제5조제4항에 따라 별지와 같이 시판 후 조사 중 발생한 중대한 유해사례·약물유해반응에 대한 조사결과 등을 보고합니다. 년 월 일 보 고 자 (서명 또는 인) 안전관리책임자 전 화 번 호 식품의약품안전처장 귀하				
구비서류 1. 의약품 유해사례 보고서 1부. 2. 해당 기초자료 1부.				

(별지 양식)

☐ 일반의약품 ☐ 전문의약품	의약품 유해사례 보고서					
발생 인지일 : ____년__월__일			보고서 작성일: ____년__월__일			
☐ 최초보고 ☐ 추적보고(____번째 보고, 최초보고일: ____년__월__일)						
환자 정보						
성명(Initial):	나이(발생당시): ____또는 생년월일: ____년__월__일			성별: ☐ 남 ☐ 여	체중: kg	
유해사례 정보						
유해사례명(코딩명이 있는 경우 병기):		증상발현일 : ____년__월__일 증상종료일 : ____년__월__일		유해사례로 인한 결과의 중대성 (해당되는 경우 모두 표시): ☐ 사망 사망일: ____년__월__일 부검여부: ☐ 유 ☐ 무 ☐ 불명 사망당시 보고된 사망원인: 부검시 입증된 사망원인: ☐ 생명위협 ☐ 입원 또는 입원기간 연장 ☐ 중대한 불구나 기능저하 ☐ 선천적 기형 초래 ☐ 기타 의학적으로 중요한 상황		
유해사례의 내용(유해사례와 관련된 환자의 상태, 진행과정, 특이사항 등):						
검사치(유해사례와 관련된 경우의 검사항목, 검사일, 수치 등):						
합병증·과거병력 등(해당되는 사항 모두 표시): ☐ 알러지 ☐ 음주 ☐ 흡연 ☐ 임신(____주) ☐ 합병증(____) ☐ 과거질환(____) *상세내용:						
담당의사 등 의약품전문가 의견(유해사례와 해당 의약품과의 인과관계에 대한 소견 등):						
의심되는 의약품 정보 (가능하면 제품명으로 기록하여 주십시오)						
제품명 (성분명포함)	1일 투여량	투여 경로	투여기간 (투여일수)	투여목적	투여 중지시 유해사례 여부	재투여시 유해사례 여부
			____년__월__일 ~ ____년__월__일 (총____일)		☐ 종료 ☐ 종료안됨 ☐ 투여중지 안함	☐ 발현 ☐ 발현안됨 ☐ 재투여하지 않음
			____년__월__일 ~ ____년__월__일 (총____일)		☐ 종료 ☐ 종료안됨 ☐ 투여중지 안함	☐ 발현 ☐ 발현안됨 ☐ 재투여하지 않음
병용 의약품 정보 (유해사례의 치료에 사용된 의약품은 제외하십시오)						
제품명(성분명포함)	투여기간(투여일수)			투여목적		
	____년__월__일 ~ ____년__월__일 (총__일)					
	____년__월__일 ~ ____년__월__일 (총__일)					
보고자 (제조/수입회사에 유해사례를 보고하시는 분을 말합니다)						
☐ 의사·한의사 ☐ 약사·한약사 ☐ 간호사 ☐ 소비자 ☐ 기타				성명:		
보고기관명:		전화번호:		E-mail:		

제조/수입회사 (제조/수입회사의 경우 추가로 작성하여 주십시오)	
회사명:	보고서 관리번호:
전화번호:	보고원:
E-mail:	☐ 사용성적조사 ☐ 특별조사 ☐ 시판 후 임상시험 ☐ 임상연구 시판 후 임상시험 또는 임상연구의 경우, 계획서 번호 :
보고자가 식약처에 동일사례 보고 여부: ☐ 유 ☐ 무 ☐ 불명	
제조/수입회사의 의견 (유해사례와 해당 의약품등과의 인과관계, 예상여부에 대한 소견 등):	
▣ 영문 보고서식이 있는 경우 첨부하여 주십시오.	

* 작성 시 참고사항

1. 환자 및 보고자의 개인정보는 식약처에 의해 엄격히 보호됩니다.
2. 성명은 이니셜(Initial)로 기입하시면 됩니다. (예. 홍길동→HGD)
3. “의심되는 의약품”이란 유해사례를 일으킨 것으로 의심되는 의약품을 말합니다.
4. 기입란이 부족한 경우에는 별지에 기입하여 주십시오.
5. 식의약품종합정보서비스(ezdrug.mfds.go.kr) “보고마당”항을 이용하여 보고하시기
바라며, 긴급을 요하는 것은 팩스 또는 전화로 알려주셔도 됩니다.

SOP number: GRP-SOP-2014-33

Version : 1.3

Date : 2014.01.

의약품 재심사자료 평가시 일반적 고려사항

General Consideration for Review of New Drug Re-examination

2014. 01.



식품의약품안전처
MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2010	GRP-SOP-2010-29	1.0	의약품 재심사자료 평가시 일반적 고려사항	김지영
2	2011	GRP-SOP-2011-29	1.1	상동	조순옥
3	2013	GRP-SOP-2013-30	1.2	상동	김지영
4	2014	GRP-SOP-2014-33	1.3	상동	김지영

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	순환계약품과	보건연구사	김지영	
책임감수자	순환계약품과	보건연구관	손경훈	
확인자	순환계약품과	과장	손수정	

<개요>

목적

이 지침은 시판 후 조사(변경) 계획서, 시판 후 조사 정기보고서 및 재심사 신청서에 대한 심사자료의 평가시 고려사항에 대한 목록을 작성한 것이다.

공개여부

공개

유효일

2013.7.10.

연락처

동 검토서 사용시 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 순환계약품과(전화: 043-719-3005 이메일 : jikim1@korea.kr)에게로 연락바랍니다.

<목 차>

1. 운영원칙
2. 시판후조사 (변경)계획서
3. 시판후조사 정기보고서
4. 재심사 신청서

<본문>

1. 운영원칙

재심사관련규정은 아래와 같다.

「약사법」 제32조(신약 등의 재심사), 제37조의3(의약품의 시판 후 안전관리)

「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조(신약 등의 재심사대상 등)

제23조(신약 등의 재심사 신청 등)

「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)

시판 후 약물감시 업무 가이드라인 - 신약등의 재심사 업무 가이드라인(2009.3. 의약품관리과)

2. 시판후조사 (변경)계획서

2.1. 재심사 대상 품목의 개요

의약품우수심사기준 「GRP-SOP-2014-32 의약품 재심사 신청자료 작성요령」 및 「GRP-SOP-2014-34 의약품 재심사자료 검토서 작성지침」을 참고한다.

가. 제품명

나. 재심사기간

다. 허가번호

라. 허가년월일

마. 시판예정일

2.2. 안전성에 관한 정보

의약품우수심사기준 「GRP-SOP-2014-32 의약품 재심사 신청자료 작성요령」 및 「GRP-SOP-2014-34 의약품 재심사자료 검토서 작성지침」을 참고한다.

가. 개발시의 문제점

나. 유사제제의 문제점

다. 각국 사용경험으로부터 고려된 문제점

라. 외국 허가 및 판매 현황

2.3. 사용성적조사 및 특별조사 계획

가. 조사의 목적

사용성적조사의 목적이 다음과 같은 항목을 고려하여 기재되었는가?

- 1) 중대한 유해사례 · 약물유해반응
- 2) 사용상의 주의사항에 반영되지 않은 예상하지 못한 유해사례 · 약물유해반응
- 3) 이미 알려진 약물유해반응
- 4) 경미한 약물유해반응
- 5) 기타 안전성 · 유효성 관련 정보
- 6) 장기조사 또는 특별조사 필요성 여부
 - 당뇨, 혈압약 등 장기투여의 가능성이 있는 약물인 경우 장기조사계획을 포함하도록 한다.(품목의 특성에 따라 3개월 또는 6개월 이상 투여를 장기투여로 간주)
 - 개발당시 문제점 또는 유사제제의 문제점을 검토하여 특별조사가 필요한 경우 계획서에 포함한다(특별조사계획을 분리작성하는 것이 원칙이나 경우에 따라서는 일반계획서 내용에 포함시키는 것도 가능, 예: '가티플로징'에 대하여 혈당 변화에 대한 특별조사내용 포함)
 - 전향적조사가 원칙이지만 자료수집이 어려운 경우, 후향적분석(단, 자료수집이 가능한 후향적 조사기간을 타당하게 설정해야 하고, 해당기간에 본제를 최초로 투여한 환자만 조사)도 가능하다.

나. 조사대상 환자군

- 1) 원칙적으로 조사대상자에 포함하지 않는 허가사항 범위 외 조사대상자가 포함된 경우 별도 항목으로 분석하도록 되었는가?
- 2) 실제로 조사대상자를 선정하는 방법이 구체적으로 기술되었는가?
- 3) 투여금기 환자 등에 대한 분석이 가능하도록 되어있는가?
 - 임상시험 및 허가사항에서 투여금기인 환자에 대하여 시판후에는 약물투여가 일어날 수 있음.
 - 가능한 한 투여금기환자가 조사대상에 포함되지 않도록 하고, 투여금기환자에게 투여한 내용을 평가할 수 있도록 증례기록서에 투여금기환자 여부(예 : 신장애, 간장애, 임부 등)를 체크하도록 하여 하위분석이 이뤄지도록 한다.
- 4) 특수한 환자에 대한 분석이 가능하도록 되어있는가?
 - 임부, 소아, 고령자, 신장애 환자, 간장애 환자, 기타 특수한 환자에 대한 분석이 가능하도록 증례기록서 구성

- 소아/고령자의 경우 연령기준이 제시
- 간장애/신장애 환자의 경우 중증도 확인되도록 증례기록서 구성

다. 조사대상자의 수

- 1) 고시에서 정한 조사대상자의 수를 근거로 설정되었는가?
 - 총 조사대상자 수가 3000명 이상인 품목:
 - ① 국내에서 세계 최초로 개발된 신약
 - ② 외국에서 개발중인 신약(허가되지 아니한 것)
 - ③ 외국에서 개발되어 허가된 품목으로서 개발국 허가일로부터 3년이 경과되지 아니한 신약
 - ④ 외국에서 개발되어 허가된 품목으로서 개발국 외의 사용국이 없는 신약
 - 총 조사대상자 수가 600명 이상인 품목: 위의 해당 품목을 제외한 재심사대상 품목(신약으로서 600례를 조사하고자 하는 경우에는 2개국 이상 허가현황과 최초 개발국 허가일이 3년이 경과했음을 확인할 수 있는 근거 확인)
- 2) 1)항과 달리 조사대상자 수가 조정된 경우, 약물의 처방빈도, 제제·제형의 특성 또는 적응증 등에 따라 그 사유가 타당하다고 인정되는가?
- 3) 함량차이(제형이 다른 경우 포함) 등에 따라 2품목 이상을 동일한 계획으로 실시하는 경우에는 조사대상자의 수를 통합할 수 있다.

(예시 1) 동일 제형에 함량이 다른 경우; 정제 5mg과 10mg

(예시 2) 투여경로는 같으나 제형이 변경된 경우; 크림⇔연고 / 정제⇔캡셀

(예시 3) 혈관조영제 등: 혈관조영제 300mg, 350mg, 400mg

※ 투여경로의 변경이 있는 경우 등은 통합이 불가능하다.
- 4) 동일한 조사대상자에게 동일성분의 주사제와 정제를 투여한 경우에는 각각의 사용성적조사 대상자의 수로 인정한다.
- 5) 동일 의약품이 2개소 이상에서 허가되었거나 공동개발(공동판매) 등에 의해 여러 업소가 공동으로 조사를 실시하는 경우의 조사대상자의 수는 그 각각의 합계로 할 수 있다. 조사방법, 조사내용 및 조사표 등은 업소간에 동일해야 하고, 반드시 제조업소명, 재심사 제품명에 공동조사를 실시하는 타 업소의 내용이 포함되어야 한다.
- 6) 동일 품목에 대해 다른 업소가 허가를 받아 재심사 기간을 잔여기간으로 받은 경우에는 잔여기간을 고려한 조사대상자의 수를 산정하여 실시할 수 있다.
- 7) 허가사항의 범위 내에서 시판 후 임상시험을 실시하는 경우에는 임상시험결과를 재심사 조사대상자의 수에 포함시킬 수 있다.
- 8) 동일한 조사대상자에게 투여하였다가 일정기간 투약을 중지한 후 다시 투여하는

경우는 별도의 조사대상자의 수로 인정하지 않는다.

(예시) 치료주기가 있는 항암요법제의 경우 각 치료주기를 별도의 조사 대상자 수로 인정하지 않음.

- 9) 소아를 위한 제형이 있는 경우(예: 과립 또는 시럽) 증례수는 통합할 수 있으나, 소아에 대한 조사가 일정부분 이상 포함되도록 작성되어야 한다.

라. 조사 예정기간

- 1) 조사대상자의 수를 수집하는데 적절한 조사기간이 설정되었는가?
- 2) 재심사 기간과 시판 예정일을 근거로 하여 설정되었는가?
- 3) 이미 허가된 품목에 제형이나 용량의 변경이 있는 경우 및 동일 품목에 대하여 한 업소가 허가를 받은 후 다른 업소가 동일 품목의 허가를 받은 경우, 그 허가일로부터 이미 허가된 품목의 허가조건에 명시된 재심사 기간의 잔여기간을 조사기간으로 하였는가?

마. 조사 예정기관

- 1) 조사의 목적을 충분히 달성할 수 있는 장비·시설 및 인력을 확보한 기관인가?
- 2) 대상 의약품과 대상 질환에 전문지식을 가지고 조사 업무 수행에 필요한 교육·훈련을 받았거나 실무경험을 갖고 있는 조사자를 확보한 기관인가?
- 3) 조사대상자의 개인정보에 관한 기록을 비밀보장이 유지되도록 취급할 수 있는 기관인가?
- 4) 조사자가 고지 및 조사계획서를 숙지할 수 있도록 지원 가능한 기관인가?
- 5) 조사 실시 전 조사예정기관이 선정되지 않은 경우 약물의 특성에 따라 주로 조사가 진행되는 기관과 진료과가 기재되었는가?

바. 조사항목 및 조사방법

가) 조사항목

- 1) 해당 의약품의 특성(적용영역, 치료시 및 유사약에서의 지식 등)에 따라 적절한 조사항목이 선정되었는가?
- 2) 일반적으로는 다음과 같은 조사항목이 고려될 수 있다.
 - ① 조사기관에 대한 정보 : 의료기관명, 진료과명, 조사담당의사의 성명, 계약일 등
 - ② 조사대상자의 기초정보 : 조사대상자 이니셜, 성별, 연령
 - ③ 조사대상자의 병력 : 합병증⁷⁾, 동반질환⁸⁾, 간·신장에 유무, 알러지력의 유무,

7) 당초 질환이 직접적인 원인이 되어 다른 질환이 생긴 경우

8) 당초부터 인과관계가 없는 질환을 동시에 앓고 있거나, 나중에 생긴 질환이 인과관계가 거의 없는

질환 과거력, 임신유무, 수유유무 등

- ④ 해당 의약품의 사용현황 : 용법·용량(투여량, 투여횟수, 투여경로 등), 투여기간(투여개시일, 종료일), 투여 목적(진단명) 등
- ⑤ 병용약물 : 해당 의약품의 투여기간 중 사용된 병용약물명, 투여기간(투여개시일, 종료일), 투여목적(현병력치료, 질환예방, 유해사례 등) 등
- ⑥ 안전성
해당 의약품의 투여중 및 투여후 발현한 유해사례의 유무, 종류, 발현일, 소실일, 중증도, 경과, 본제와의 인과관계, 본제외 인과관계, 조사자의 소견 등
단, 허가시까지의 조사, 유사제제의 조사 등으로부터 특히, 주목할 필요가 있는 유해사례가 있는 경우 또는 유효성·안전성에 관하여 특별히 문제가 되는 사항이 있는 경우에 중점조사사항을 설정할 수 있다. 특별히 이러한 문제가 없는 경우는 설정하지 않아도 무방하다.
- ⑦ 유효성 : 약물의 효과정도를 판단할 수 있도록 객관적 또는 주관적 지표(개선, 불변, 악화 등으로 구분)를 사용하여 조사한다.

나) 조사방법

1) 각각의 사항에 다음의 내용을 포함할 수 있도록 구체적으로 서술되었는가?

(1) 일반사항

- ① 조사개시 이전에 문서로 계약을 체결한 후 조사가 실시되었는가?
- ② 사용실태 하에서의 유해사례의 발생상황을 파악할 수 있는 조사인가?
- ③ 체계적으로 조사대상자를 선정할 수 있는 객관적인 조사 방법인가?
- ④ 시판된 직후부터 유해사례 발현상황을 파악하는 것이 필요하므로 조사계획은 발매하기 전에 작성되었으며 조사는 발매 후 가능한 한 조기에 개시하도록 되어있는가?
- ⑤ 예상하지 못한 약물유해반응을 확실하게 찾는 것을 목적으로 투여중 또는 투여후에 발현한 유해사례 중 해당 의약품과의 인과관계가 없다고 생각되는 유해사례도 수집되는가?
- ⑥ 약제의 병용 등이 안전성·유효성에 미칠 가능성에 대해서 검토되었는가?
- ⑦ 실험실적 검사 이상치를 가능한 한 파악할 수 있는가?
- ⑧ 중간 탈락자의 경우라도 추적조사(follow-up)를 통해 유해사례의 발생여부가 확인된 경우에는 안전성 평가 가능 조사대상자로 하였는가? 추적조사가 되지 않은 중간 탈락자에 대해서는 그 사유를 기재하는가?

- ⑨ 조사기관 또는 진료과별로 조사방법이 다른 경우에는 선택한 방법에 대한 조사과정 및 방법, 자료수집과정 등을 기술되는가?

(2) 안전성에 관한 사항

- ① 항암제 등 투여종료 후에도 지속적으로 추적조사를 실시해야 하는 약물의 경우에는 추적조사기간이 설정되었는가?
- ② 투여종료 후에라도 설정된 추적조사기간 내에 발현된 유해사례 중 조사자로부터 보고된 유해사례는 조사결과에 포함되는가?
- ③ 추적조사를 하는 경우 전화, 서신 등 구체적인 조사방법이 서술되었는가?
- ④ 다음에 따라 유해사례 중대성 여부가 파악되는가?

• 중대함 (Serious)

- 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우
- 입원 또는 입원기간의 연장이 필요한 경우
- 지속적 또는 의미있는 불구나 기능저하를 초래하는 경우
- 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우
- 기타 의학적으로 중요한 상황

• 중대하지 않음 (Non-serious)

- ⑤ 인과관계 유·무를 판정할 수 있는 방법이 기재되었는가?

(3) 유효성에 관한 사항

- ① 유효성의 평가는 조사기관(조사자)에 따라 항목의 평가·판정기준이 달라지지 않도록 구체적으로 제시된 객관적 평가기준을 사용하는가?
- ② 객관적 유효성 평가 대신에 개선, 불변, 악화 등의 단계를 적용하는 경우에는, 약제의 특성에 따라 적절히 정의되었는가?
- ③ 이미 치료하였거나 치료중인 조사대상자의 경우에는 재심사 대상 의약품이 효과의 지속 또는 유지효과를 나타내어 투여 전에 비해 수치상의 효과 개선이 없을지라도 의사의 판단에 의해 개선으로 평가할 수 있다.
- ④ 항암제 등과 같이 일상 진료 하에서 평가가 곤란하거나, 평가시 조사대상자에게 신체적, 경제적 부담 등이 주어지는 경우에는 유효성 평가를 생략할 수 있으며 이 경우에 타당한 이유가 기술되었는가?

(4) 조사대상자의 선정에 관한 사항

- ① 조사대상자의 선정방법은 편견을 배제할 수 있도록 객관적이고 구체적인 방법인가?
- ② 제조업소(시판업소)가 실제로 시행하는 방법을 구체적으로 기술하는 것을 원칙으로 하고, 연속조사방식·전례조사방식·중앙등록방식 등을 선택할 수 있으며, 그 외 사용성적조사에 적절한 조사대상자 선정방식을 선택하여 기

술할 수 있다.

※ 전향적조사가 원칙이지만 자료수집이 어려운 경우, 후향적분석(단, 자료수집이 가능한 후향적 조사기간을 타당하게 설정해야 하고, 해당기간에 본제를 최초로 투여한 환자만 조사)도 가능하다.

- 연속조사방식 : 조사담당의사에게 조사개시일 이후 해당 의약품을 최초로 투여한 조사대상자부터 의뢰한 조사대상자의 수까지 빠짐없이 연속하여 조사표에 기재하도록 하는 방법

- 전례조사방식 : 조사담당의사에게 조사개시일 이후부터 일정 조사의뢰기간 동안에 해당의약품을 최초로 투여한 모든 조사대상자에 대하여 빠짐없이 조사표에 기재하도록 하는 방법

- 중앙등록방식 : 조사개시일 이후 업소와 계약을 체결한 조사담당의사는 해당 의약품 투여를 시작한 시점에 업소 또는 업소가 미리 정해둔 센터 등에 등록하고 등록한 모든 환자를 조사표에 기재하도록 하는 방법

③ 특수한 환자에 대한 조사는 실시하는 항목에 대하여 조사대상자 선정기준이 설정되었는가?

사. 평가항목, 평가방법 및 해석방법

가) 평가 항목

1) 조사대상자 구성 : 조사표 회수 조사대상자수, 안전성 평가대상 조사대상자수, 유효성 평가대상 조사대상자수, 탈락 조사대상자수와 탈락이유 등 산정기준이 제시되었는가?

※ 안전성 평가대상 : 조사대상 의약품을 1회라도 투여한 경험이 있으며 추적조사(follow-up)가 이루어진 조사대상자

※ 유효성 평가대상 : 안전성 평가대상 조사대상자 중 유효성 평가가 조사계획서에 제시한 대로 기록된 조사대상자

2) 안전성에 관한 항목 : 유해사례 발현현황 및 안전성에 영향을 미친다고 생각되는 요인 등에 대해 평가하는가?

3) 유효성에 관한 항목 : 유효성에 영향을 미친다고 생각되는 요인 등에 대해 평가하는가?

4) 특수한 환자에 관한 항목(임부, 소아, 고령자, 신장애 환자, 간장애 환자, 기타의 특수한 환자 등) 허가사항에서 특수한 환자에 대한 정의(연령기준 등)가 있는 경우에는 이를 적용한다.

나) 평가방법 및 해석방법

- 1) 정기보고서 : 조사된 자료의 산술누계를 제출(당해 기간에 해당하는 조사례에 대하여 유해사례 발현을 제시하고, 95%신뢰구간을 포함)하였는가?
- 2) 최종보고서(재심사 신청서)에서는 평가 항목의 특성에 따라 적절한 통계처리 방법이 기재되었는가? 일반적으로 카이제곱검정, z검정, 비모수검정, 생존분석법 및 다변량분석법 등이 있을 수 있다.
- 3) 해석방법 : 조사에서 얻어진 결과에 따른 의약학적 판단이 기술되었는가?

아. 기타 필요한 사항

- 1) 사용성적조사가 진행되면서 얻어진 새로운 지식을 근거로 하여 조사계획서 변경의 필요성을 검토하여 변경하며, 해당 의약품의 재심사기간 중에 용법·용량 또는 효능·효과의 일부 변경허가 등을 받은 경우에도 조사계획서 변경의 필요성을 검토하고 변경한다.
- 2) 조사계획서의 내용을 변경하는 경우에는 경미한 경우 외에는 변경계획서를 사전에 식약처장에게 제출한다.
- 3) 특별조사의 목적과 방법은 다양하기 때문에 구체적인 방법은 제시하기 어려우나, ICH 가이드라인의 약물감시 방법 등을 참고할 것을 권장한다. 허가 시 조건, 식약처에서 특별조사를 지시한 경우 또는 회사 스스로 조사가 필요하다고 판단되는 경우에는 계획서를 제출하고 조사를 실시한다.

2.4. 시판 후 임상시험을 실시하고자 하는 경우 임상시험계획

가. 시험목적

나. 시험방법

해당 의약품에 대하여 법제31조 또는 법제42조의1항의 승인과 관련되는 용법·용량, 효능 및 효과에 대하여 실시하는가?

다. 해석항목 및 통계적 처리방법

라. 시험절차

해당 임상시험은 「의약품 임상시험계획승인지침」 및 「의약품 임상시험관리기준」에 적합한가?

3. 시판후조사 정기보고서

「의약품 재심사 신청자료 작성요령」 및 「의약품 재심사자료 검토서 작성지침」을 참고한다.

4. 재심사 신청서

4.1. 국내 시판후의 조사결과에 의한 안전성·유효성에 관한 자료

가. 조사실시상황 개요

- 1) 이미 제출한 조사계획서 내용에 따라 작성되었는가?
- 2) 사용성적조사기간과 조사증례수가 타당한가?
 - 계약일 이전 조사, 중복조사 등을 제외하고 안전성평가 증례가 규정에서 정한 증례수 이상이어야 한다.

나. 사용성적 조사의 평가·분석 결과

- 1) 안전성 및 유효성 평가에서 제외된 조사대상자수는 그 사유가 타당한가?
- 2) 장기사용성적조사, 기타특별조사, 시판 후 임상시험의 경우는 조사대상자의 선정기준이 제시되었는가?
- 3) 조사기간동안 수집되고 식약처에 보고한 사용성적조사 등에서의 유해사례 발현상황은 약물과의 인과관계에 관계없이 보고된 모든 유해사례에 대하여 발현상황을 정기보고서 양식[별지 제4호]에 따라, 구체적인 정보는 정기보고서 양식[별지 제5호]에 따라 작성되었는가? 약물유해반응에 대해서는 정기보고서 양식[별지 제3-1호]에 제시하고, 사용성적조사·특별조사·시판 후 임상시험에서의 중대한 유해사례·약물유해반응에 대하여는 [별지 제3-2호]에 제시하였는가?
- 4) 다음과 같은 배경인자별 약물유해반응 발현상황(발생을 및 그의 95% 신뢰구간 등)이 제시되었는가? 통계적 유의성이 있는 약물유해반응 항목에 대해서는 그 의약학적 의미 등이 기술되었는가?
 - 유해사례의 신체기관별 분류
 - 성별 유해사례 발현
 - 연령별 유해사례 발현
 - 합병증 또는 동반질환 유무별 유해사례 발현
 - 질병과거력 유무별 유해사례 발현
 - 병용약물(병용요법) 유무별 유해사례 발현
 - 유해사례 종류별 중증도
 - 투여전 중증도별 유해사례 발현

- 투여기간별 유해사례 발현
 - 1일 평균투여량별 유해사례 발현
 - 총투여량별 유해사례 발현
 - 투여목적(원인질환명)별 유해사례 발현
- 5) 예상하지 못한 약물 유해반응 및 중대한 유해사례 · 약물유해반응에 관한 사항이 별도 분석 · 보고되었는가?
 - 6) 유효성 결과의 조사대상자 배경인자별 차이 유무를 X^2 검정을 통해 분석할 수 있고, 유효성 결과에 영향을 미치는 것으로 생각되는 요인을 추정하기 위하여 다변량 분석 등을 실시할 수 있다.
 - 7) 유효성 관련 변수(혈압, 혈중콜레스테롤 농도 등)를 측정할 경우에는 해당 의약품 투여 전후의 수치 변화 등을 추가로 제시할 수 있으며, 이 경우 전후 변화량의 유의성 여부는 paired t-test로, 배경인자별 전후 변화량의 유의성 여부는 다변량 분석 등을 이용하여 검정할 수 있다.
 - 8) 시판 후 임상시험성적을 사용성적조사 자료로 사용하고자 할 경우, 임상시험 설계 및 유효성 평가결과가 제시되었는가?
 - 9) 특수한 환자에 대한 분석이 이루어진 경우, 조사대상자의 유형별 유해사례 발현상황 및 유효성 분석결과가 제시되었는가?
 - 10) 안전성 · 유효성에 대한 평가 및 통계적 분석결과를 근거로 약물유해반응 등 안전성에 관한 인과관계, 관련요인등의 주요 조사결과, 향후 대책 및 업소의견 등이 기술되어있는가?
 - 11) 시판 전 임상시험에서 나타났던 유해사례와 시판 후 수집된 유해사례를 비교 검토한다.
 - 중대한 약물유해반응, 예상하지 못한 약물유해반응, 알려진 유해사례의 경우 발현빈도 등
 - 유해사례와 약과의 인과관계 검토, 배경인자별 · 투여상황별 유해사례 발현상황 검토

4.2. 4.1.항 외에 유해사례 등에 대한 국내 · 외 안전성에 관한 보고자료

- 1) 국내 자발적 유해사례 보고로부터 수집된 모든 유해사례 발현상황을 기술하였는가? 중대한 유해사례 · 약물유해반응 또는 예상하지 못한 약물유해반응 발현상황을 기술하였는가?
- 2) 채심사 기간동안 외국에서 보고된 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응을 기술하였는가?

- 3) 국외 자발적 유해사례 보고의 경우 PSUR에 해당 정보가 있는 경우 발췌하여 요약할 수 있다.

4.3. 국내·외 문헌 및 학회정보 등 안전성에 관한 보고자료

「의약품 재심사 신청자료 작성요령」 및 「의약품 재심사자료 검토서 작성지침」을 참고한다.

4.4. 국내·외 판매현황 및 외국허가현황에 관한 자료

- 1) 재심사 기간 중 부작용 등 안전성 정보에 따라 정부에서 취한 조치가 있는지 검토한다.
- 2) 개발국을 포함한 외국의 허가사항(또는 의약품집)에서, 국내 허가사항에 반영되지 않은 사항을 검토하고 사용상의 주의사항에 반영한다.
 - 특히, 경고, 금기, 신중투여 등 중요한 정보는 반드시 추가 반영
 - 안전성·유효성 심사가 필요한 주의사항 변경은 제외(예 : 18세미만 투여금기 → 12세미만 투여금기)

5. 재심사 결과의 허가사항 반영

의약품우수심사기준 「GRP-SOP-2014-27 의약품 허가사항 작성지침」 중 ‘이상반응’ 항목을 참고한다.

SOP number: GRP-SOP-2014-34

Version : 1.3

Date : 2014.01.

의약품 재심사자료 검토서 작성지침

Guidance on Review Templates for Re-examination of the New Drug

2014. 01.



식품의약품안전처
MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2010	GRP-SOP-2010-28	1.0	재심사자료 검토서 작성지침(안)	김지영
2	2011	GRP-SOP-2011-28	1.1	재심사자료 검토서 작성지침	조순옥
3	2013	GRP-SOP-2013-29	1.2	상 동	김지영
4	2014	GRP-SOP-2014-34	1.3	상 동	김지영

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	순환계약품과	보건연구사	김지영	
책임감수자	순환계약품과	보건연구관	손경훈	
확인자	순환계약품과	과장	손수정	

<개요>

목적

의약품을 제조(수입)하고자 하는 경우 허가를 받으려는 품목이 신약 또는 식품의약품안전처장이 지정하는 의약품에 해당하는 경우 그 품목허가를 받은 날부터 품목에 따라 4년에서 6년이 지난 날부터 3개월 이내에 식품의약품안전처장의 재심사를 받아야 한다. 이 문서는 의약품의 재심사자료에 대한 심사자의 검토서 작성에 적정을 기하기 위함이다.

공개여부

공개

유효일

2013.7.10.

연락처

동 검토서 사용시 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 순환계약품과 (전화: 043-719-3005 이메일: jiykim1@korea.kr)에게로 연락바랍니다.

<목 차>

1. 운영원칙
2. 시판후조사(변경)계획서 검토서 양식
3. 시판후조사정기보고서 검토서 양식
4. 재심사신청서 검토서 양식

<본문>

1. 운영원칙

- 본 검토서는 의약품의 재심사자료에 대한 심사자를 대상으로 한다.
- 본 검토서는 의약품의 신청사항 등 제제의 특성에 따라 조정될 수 있다.

재심사관련규정은 아래와 같다.

「약사법」 제32조(신약 등의 재심사), 제37조의3(의약품의 시판 후 안전관리)

「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조(신약 등의 재심사대상 등)

제23조(신약 등의 재심사 신청 등)

「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)

시판후 약물감시 업무 가이드라인 - 신약등의 재심사 업무 가이드라인(2009.3. 의약품관리과)

시판후조사(변경)계획서검토서

(□최초, □변경)

년 월 일

담당자	연구관	과 장

① 회 사 명	회사명을 기재	② 문서번호	의약품관리총괄과 검토의뢰 공문번호(접수년월일), 처리 기한을 기재
③ 제 품 명	허가증에 기재된 제품명을 기재	④ 구분	사용성적조사, 특별조사 구 분 및 장기조사 여부 기재
⑤ 허가일자 (재심사기간)	허가일자/신약여부/재심사부여기간 기재		
⑥ 원료약품분량 (주성분)	1제제 당 주성분 함유량 기재		
⑦ 효능·효과	허가증에 기재된 효능효과를 기재		
⑧ 용법·용량	허가증에 기재된 용법용량을 기재		
⑨ 사용성적조사 예정기간 및 증례수			
⑩ 조사항목			
⑪ 조사방법			
⑫ 해석방법			
⑬ 제출서류	신약등의재심사기준(식약처고시) 제6호 중의 제출서류를 기재 1. 재심사 대상 품목의 개요 2. 안전성에 관한 정보 3. 사용성적조사 및 특별조사 계획 4. 시판 후 임상시험 계획(실시하는 경우에 한함) 5. 조사계획서 변경대비표(변경의 경우에 한함)		
⑭ 검토결과	“적합”, “시정적합” 또는 “보완” 중 하나를 기재한다.		
※ 참고사항 1) 결재시 참조될 사항을 기재한다. (예를 들어, 국내개발신약 또는 외국개발신약, 타국 가 승인 여부 등) 2) 기허가현황이나 검토경위를 기재한다. 붙임 1-1. 보완사항 공문에 첨부될 내용이므로 별지 작성한다			

- 1-2. 검토의견(시정사항, 권고사항 등)
2. 조사계획서 변경대비표(변경의 경우에 한함)
3. 제출자료 검토요약

<붙임 1-1> 보완사항 - 제품명, 회사명을 기입한다.

“신약 등의 재심사 기준(식품의약품안전처고시 현 고시번호와 고시일자 기재한다.)”에 근거하여 다음의 자료를 보완하여 제출하시기 바랍니다.

- 1) 동 지침 제6조제2항에 적합한 안전성에 관한 정보 중 개발시의 문제점에 관한 자료
끝.

<붙임 1-2> 검토의견 - 제품명, 회사명을 기입한다.

<시정사항>

<권고사항>

끝.

<붙임 2> 변경대비표(변경의 경우에 한함) - 제품명, 회사명을 기입한다.

조사계획서 변경대비표를 기재

<붙임 3> 제출자료 검토요약 - 제품명, 회사명을 기입한다.

구분 \ 제출자료	재심사 대상 품목의 개요	안전성에 관한 정보	사용성적조사 및 특별조사 계획	시판 후 임상시험을 실시하고자 하는 경우 임상시험 계획
제출 여부	○	○	○	○
제출 여부	○	○	○	○

1. 재심사 대상 품목의 개요

2. 안전성에 관한 정보

문헌 및 학회자료 또는 다른 방법에 의하여 확인된 정보 등을 기술한다.

가. 개발시의 문제점

국내 허가시까지의 연구결과(국외 임상 포함)에서 보여졌던 정보를 기재한다.

나. 유사제제의 문제점

비슷한 종류의 약효군(비슷한 작용기전의 약물) 또는 유사구조 제제에서 일반적으로 알려진 정보를 기재한다.

다. 각국 사용경험으로부터 고려된 문제점

동일성분 제제를 다른 나라에서 사용한 조사결과 나타난 정보를 기재한다.

라. 외국 허가 및 판매 현황

외국 허가국(허가연도) 및 판매 현황(판매연도 포함)을 기재한다.

3. 사용성적조사 및 특별조사 계획

3.1. 사용성적조사계획

특수한 환자(소아, 고령자, 임부, 신장장애 환자, 간장애 환자, 기타 특수한 환자 등)에 대해서는 별도로 기재한다.

가. 조사의 목적

사용성적조사의 목적은 다음을 고려하여 기재한다.

- (1) 중대한 유해사례 · 약물유해반응
 - 「의약품등의안전성정보관리규정」 제2조제6호에 해당하는 경우
- (2) 사용상의 주의사항에 반영되지 않은 예상하지 못한 유해사례 · 약물유해반응
- (3) 이미 알려진 약물유해반응
- (4) 경미한 약물유해반응 (Non-serious Adverse Drug Reaction)
- (5) 기타 안전성 · 유효성 관련 정보

나. 조사대상 환자군

- 1) 조사자의 의학적 판단에 따라 조사 대상 의약품을 투약받기로 한 환자를 조사대상자로 한다.
- 2) 허가사항의 범위 내에서 사용하지 않은 조사대상자의 자료가 수집이 된 경우에는 별도의 항목으로 분석한다.

다. 조사대상자의 수

- 1) 규정 대상자수를 기재하기보다 실제 예상하고 있는 조사대상자수를 기재한다.
- 2) 고시와 달리 조사대상자 수가 조정된 경우, 약물의 처방빈도, 제제 · 제형의 특성 또는 적응증 등의 사유를 기재한다.
- 3) 동일 의약품이 2개소 이상 허가되었거나, 공동 개발(공동 판매) 등에 의해 여러 업소가 공동으로 조사를 실시 한 경우, 조사방법, 조사내용 및 조사표 등의 업소 간 동일 여부, 제조업소명, 재심사 제품명에 공동조사를 실시하는 타 업소의 내용을 기재한다.

라. 조사 예정기간

마. 조사 예정기관

바. 조사항목 및 조사방법

- 1) 조사항목 : 조사기관에 대한 정보, 조사대상자의 기초정보, 조사대상자의 병력, 해당 의약품의 사용현황, 병용약물, 안전성, 유효성 등 조사항목의 포함여부를 기재한다.
- 2) 조사방법 : 일반사항, 안전성에 관한 사항, 유효성에 관한 사항, 조사대상자 선정에 관한 사항 등을 기재한다.

사. 평가항목, 평가방법 및 해석방법

- 1) 평가항목 : 조사대상자 구성, 안전성에 관한 항목, 유효성에 관한 항목, 특수한 환자에 관한 항목 등을 기재한다.
- 2) 평가방법 및 해석방법

아. 조사표 양식

자. 기타 필요한 사항

3.2. 특별조사계획

- 실시하지 않을 경우에는 그 사유를 기재한다.
- 특수한 환자(소아, 고령자, 임부, 신장장애 환자, 간장애 환자, 기타 특수한 환자 등)에 대해서는 별도로 기재한다.

가. 조사의 목적

나. 조사대상 환자군

다. 조사대상자의 수

라. 조사 예정기간

마. 조사 예정기관

바. 조사항목 및 조사방법

사. 평가항목, 평가방법 및 해석방법

아. 조사표 양식

자. 기타 필요한 사항

4. 시판 후 임상시험을 실시하고자 하는 경우 임상시험계획(실시하는 경우에 한함)

①시험제목	임상시험계획서의 제목을 기재 (임상시험번호, 버전, 날짜 등을 포함하여 기재한다.)
②적응증 (대상질환)	임상시험의 대상질환을 기재
③실시기관 및 책임자	
④연구설계	예) 다기관, 이중위약, 이중맹검, 무작위배정, 평행군, 치료적확증시험
⑤임상시험기간	임상시험계획승인일로부터 예상되는 임상시험기간
⑥모집피험자수 및 실시기관	약 250명의 환자를 무작위 배정 전세계적으로 약 45 개의 의료기관에서 실시 국내 예상 모집 환자수 기재
⑦시험목적	예) ○○○ 환자에 대하여 <1차목적> 1) AB-123을 24주간 투여시와 위약 투여시의 □□□에 대한 효과를 비교평가 2) AB-123의 안전성과 내약성을 평가 <2차목적>
⑧임상시험용의 약품	시험약 및 대조약 성분명 및 함량 기재
⑨선정기준	계획서의 주요 선정기준을 기재한다.
⑩제외기준	계획서의 주요 제외기준을 기재한다.
임상시험방법	
⑪투여방법 및	[투여량, 투여방법, 투여기간, 병용요법 등을 기술한다.]

투약기간	예) EFG 10mg 단독요법에 반응하지 않는 피험자에게 시험약 AB-123 100mg, 대조약 XYZ 50mg, 또는 위약을 1일 1회 12주간 EFG 단독요법에 추가하여 경구투여
⑫용량조절	
해석항목/방법	
⑬해석항목/방법, 해석방법	유효성평가변수, 안전성평가변수로 나누어 기재 유효성평가변수 : 24주 투여 후 기저치 대비 LDL-C 변화율 안전성평가변수 : 이상 반응, 신체 검사, 활력징후 및 체중, 실험실검사
통계적 처리방법	
⑭통계적 처리 방법	우월성/비열등성 등을 명확히 기술한다
시험절차	
⑮시험절차	

시판후조사정기보고서검토서

년 월 일

담당자	연구관	과 장

① 회 사 명	회사명을 기재	② 문서번호	의약품관리총괄과 검토의뢰 공문번호(접수년월일), 처리기한 을 기재
③ 제 품 명	허가증에 기재된 제품명을 기재	④ 구분	사용성적조사, 특별조사 구 분 및 장기조사 여부기재
⑤ 허가일자 (재심사기간)	허가일자/신약여부/재심사부여기간 기재		
⑥ 원료약품분량 (주성분)	1제제 당 주성분 함유량 기재		
⑦ 효능·효과	허가증에 기재된 효능효과를 기재		
⑧ 용법·용량	허가증에 기재된 용법용량을 기재		
⑨ 사용성적조사 실시상황	조사기간, 조사대상자수, 안전성 평가 대상자수, 유효성 평가 대상자수 등 사용성적조사 실시상황을 기재		
⑩ 조사결과	안전성 평가 및 유효성 평가 결과 등 사용성적조사 결과를 기재 시판 후 임상시험의 경우 안전성, 유효성 결과를 기재		
⑪ 중대한 유해사례 및 예상하지못한 약물유해반응	중대한 유해사례 및 예상하지 못한 약물유해반응의 건수(발생율) 및 종류 등을 기재		
⑫ 외국보고현황	중대한 유해사례 또는 예상하지 못한 약물유해반응 등 외국에서 보고된 약 물유해반응 건수 및 종류 등을 기재		
⑬ 제출서류	신약등의재심사기준(식약처고시) 제7조 중의 제출서류를 기재 1. 시판 후 조사의 결과 2. 시험별 결과보고자료(시판 후 임상시험의 경우에 한함) 3. 제1호 외의 국내외의 안전성에 관한 자료		
⑭ 검토결과	“적합”, “시정적합” 또는 “보완” 중 하나를 기재한다.		
※ 참고사항			
1) 결재시 참조될 사항을 기재한다(예를 들어, 국내개발신약 또는 외국개발신약, 타국가 승 인 여부 등)			
2) 기허가현황이나 검토경위를 기재한다.			

붙임 1-1. 보완사항 공문에 첨부될 내용이므로 별지 작성한다
1-2. 검토의견(시정사항, 권고사항 등)

<붙임 1-1> 보완사항 - 제품명, 회사명을 기입한다.

“신약 등의 재심사 기준(식품의약품안전처고시 현 고시번호와 고시일자 기재한다.)”에 근거하여 다음의 자료를 보완하여 제출하시기 바랍니다.

1)

2)

끝.

<붙임 1-2> 검토의견 - 제품명, 회사명을 기입한다.

<시정사항>

<권고사항>

끝.

재심사신청서 검토서

년 월 일

담당자	연구관	과 장

① 회 사 명	회사명을 기재	② 문서번호	의약품관리총괄과 검토의뢰 공문번호(접수년월일), 처리기한을 기재		
③ 제 품 명	허가증에 기재된 제품명을 기재	④ 구분	사용성적조사, 특별조사 구분 및 장기조사 여부기재		
⑤ 허가일자 (재심사기간)	허가일자/신약여부/재심사부여기간 기재 단, 이미 허가된 의약품과 명백하게 다른 효능·효과를 추가하는 등 변경 허가에 의하여 재심사 대상으로 지정된 의약품의 경우에는 최초허가일과 재심사 대상으로 지정된 효능·효과 추가 등의 변경허가일을 같이 기재				
⑥ 원료약품분량 (주성분)	1제제 당 주성분 함유량 기재				
⑦ 효능·효과	허가증에 기재된 효능효과를 기재				
⑧ 용법·용량	허가증에 기재된 용법용량을 기재				
⑨ 사용성적조사 실시상황	조사기간, 조사대상자수, 안전성 평가 대상자수, 유효성 평가 대상자수, 실시기관수 등 사용성적조사 실시상황을 기재 (조사기간: ○ ~ ○) ○례 수집(계획서 3,000례 또는 600례 이상) 안전성 : ○명, 유효성 : ○명 (○개 기관)				
	조사 년차	조사기간	회수례수(실제)	안전성 평가례수	유효성 평가례수
	1년차				
	2년차				
	3년차				
	4년차				
	5년차				
	6년차				
합계					
⑩ 조사결과	안전성과 관련된 유해사례의 종류, 수집된 중대한 유해사례·약물 유해				

	반응 등에 대한 내용 및 유효성과 관련한 항목에 대하여 효과의 정도(유효성 평가 등)에 대한 결과를 간결히 요약하여 기재. - 안전성 평가 일반사용성적: ○%(○명/○명), 총 ○건 ☞ 중대한 유해사례, 예상하지 못한 약물유해반응: - 유효성 평가 총 ○명 중 : ○% 개선(○명/○명), ○% 무변화(○명/○명), ○% 악화(○명/○명) - 사용성적조사 외에 유해사례 등에 대한 국내·외 안전성에 관한 보고자료(자발보고, 문헌보고 등) - 허가사항범위 외 수집된 자료에 대한 하위 분석결과
⑪ 중대한 유해사례 및 예상하지 못한 약물유해반응	중대한 유해사례 및 예상하지 못한 약물유해반응의 건수(발생율) 및 종류 등을 기재
⑫ 외국보고현황	중대한 유해사례 또는 예상하지 못한 약물유해반응 등 외국에서 보고된 약물유해반응 건수 및 종류 등을 기재 - 국내외 판매현황 - 외국허가사항 비교
⑬ 구비서류	신약등의재심사기준(식약처고시) 제3조 중의 제출서류를 기재 1. 국내 시판후의 조사결과에 의한 안전성·유효성에 관한 자료 2. 제1호 외에 유해사례 등에 대한 국내·외 안전성에 관한 보고자료 3. 국내·외 문헌 및 학회정보 등 안전성에 관한 보고자료 4. 국내·외 판매현황 및 외국허가현황에 관한 자료
⑭ 검토결과	“적합”, “시정적합” 또는 “보완” 중 하나를 기재한다.
⑮ 참고사항	● 관련규정: 약사법시행규칙 제36조제1항, 신약등의재심사기준 제3조 ● 제조원: ● 국내 사용상의 주의사항 최종 허가변경지시일(부작용포함):
붙임	1. 검토의견(시정사항 등) 2. 보완사항 공문에 첨부될 내용이므로 별지 작성한다 3. 제출자료 검토요약

<붙임1-1> 보완사항 - 제품명, 회사명을 기입한다.

“신약 등의 재심사 기준(식품의약품안전처고시 현 고시번호와 고시일자 기재한다.)”에 근거하여 다음의 자료를 보완하여 제출하시기 바랍니다.

1)

2)

끝.

<붙임1-2> 검토의견 - 제품명, 회사명을 기입한다.

<시정사항>

사용상의 주의사항에 국내시판 후 조사결과 내용을 포함하여 아래와 같이 시정하여 주시기 바랍니다.

☐ 사용상의 주의사항

<권고사항>

끝.

<별첨> 보완사항 및 제출자료

보완사항	제출자료
	•
	•

<붙임2> 제출자료 검토요약 - 제품명, 회사명을 기입한다.

1. 국내 시판후의 조사결과에 의한 안전성·유효성에 관한 자료

□ 해당 의약품의 효능·효과 정도 등 유효성에 관한 자료 :

□ 유해사례 유무, 유해사례의 종류 및 종류별 발현상황 등 유해사례 발현에 관한 자료를 조사 대상자의 배경(연령, 성별, 임신여부, 합병증 등)과 치료내용(해당 의약품의 사용이유, 사용 기간, 사용량, 병용약 등)에 따라 분석 평가한 자료

1) 조사실시상황 개요

조사계획서 내용에 따라 각 조사별로 조사기관수, 조사대상자수, 조사방법 등 조사실시 상황을 정리

2) 사용성적 조사의 평가·분석 결과

• 실시목적:

3) 유해사례 발현상황

• 유해사례는 안전성 평가대상자 ○례 중 ○례(○%, 95%신뢰구간: ○%)에서 발현되었으며 조사된 유해사례 발현건수는 ○건이었음:

• 약물유해반응:

• 중대한 유해사례, 약물유해반응 및 예상하지 못한 약물유해반응 발현 사례 표

- 중대한 유해사례:

- 예상하지 못한 유해사례·약물유해반응:

4) 요인별 유해사례 발현 경향

- 성별: (예시) 성별에 따른 유해사례 발현율은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않음

- 연령: (예시) 연령에 따른 유해사례 발현율은 40-49세에서 2.6%(7례/267례)로 가장 높게 조사 되었으나 각 연령그룹간의 유해사례 발현율의 차이는 통계적으로 유의하지 않았음

- 대상 질환: (예시) 질환명에 따른 유해사례 발현율의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

- 질환의 중증도: (예시) 경증에서 유해사례 발현율이 가장 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 없음

- 과거력: (예시) 과거력이 있는 경우가 없는 경우보다 유해사례 발현율이 높았으나 통계적으로 유의한 차이 없었음

- 병용약물 : (예시) 병용약물이 있는 경우가 없는 경우보다 약간 높은 경향 있었으나 통계적으로 유의한 차이 없었음

- 1일 평균투여량: (예시) 투여량에 따른 유해사례 발현율에 유의한 차이 없었음
- 과거투여력: (예시) 과거투여력이 있는 경우 3.4%, 과거투여력이 없는 경우 1.3%로 과거투여력이 있는 경우 유해사례 발현율이 높은 경향 있었으나 통계적으로 유의한 차이가 없었음
- 유병기간: (예시) 유병기간을 1년을 기준으로 분석시 1년 미만의 경우보다 1년 이상의 경우가 높았으나 통계적으로 유의한 차이가 없었음
- 소아: (예시) 15세 미만의 소아는 67례로 조사되었고 유해사례가 보고된 경우는 없었음

2. 제1호 외에 유해사례 등에 대한 국내·외 안전성에 관한 보고자료

- 재심사 기간 중 국내 자발적 유해사례 보고로부터 수집된 유해사례 및 발현상황과 재심사 기간 중 외국에서 수집된 해당 의약품의 약물 유해반응 보고사례를 분석·평가한 자료

(1) 국내 유해사례 :

- ① 모든 유해사례 발현상황을 요약하여 기술하고 일람표 형태로 작성한다.
- ② 중대한 유해사례·약물유해반응 또는 예상하지 못한 약물유해반응 발현상황을 요약하여 기술하고 별도의 일람표 형태로 작성한다.

(2) 국외 유해사례 :

재심사 기간동안 외국에서 보고된 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응을 일람표 또는 요약표(line-listing) 형태로 작성한다.

3. 국내·외 문헌 및 학회정보 등 안전성에 관한 보고자료

- 국내외의 안전성 정보 및 문헌·학회의 정보 등으로부터 얻어진 해당 의약품의 약물 유해반응 유무, 약물 유해반응 사례 및 종류별 발생상황 등 약물 유해반응 발현에 관한 자료

- (1) 허가 후에 수집한 해당 의약품의 안전성 및 유효성의 평가에 영향을 준다고 생각되는 연구보고 목차 및 약물 유해반응 사례, 발현율 등에 대해 요약기재한다.
- (2) 외국에서 실시된 제3상 임상시험 중 사용성적조사결과와 비교·검토할 수 있는 임상시험결과가 있는 경우에는 신체기관별 및 질환별 유해사례 발생상황표를 작성한다.

4. 국내·외 판매현황 및 외국허가현황에 관한 자료

- 해당 의약품의 최근 3년간 연도별 생산실적(출하실적 등 포함)
- 해당 의약품의 안전성·유효성 판단에 도움을 줄 수 있도록 외국의 판매 및 허가현황에 관한 자료로서, 외국 의약품집의 수재현황 등에 관한 자료 및 기타 안전성·유효성과 관련된 외국의 조치내용 등 최신의 정보가 첨부된 자료
- (1) 허가사항(효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 등)에 대한 국내 허가사항과 외국(개발국 또는 제조국) 허가사항의 비교표를 작성한다.

<붙임3> 국외 허가사항과 시정사항 대비표

구분	신청품목	외국 허가 품목	시정사항
주성분			
효능·효과			—
용법·용량			—
사용상의 주의사항			
비고			

SOP number: GRP-SOP-2014-35

Version : 1.3

Date : 2014.01

의약품 심사자 교육훈련에 대한 표준작업지침서

Standard Operating Procedure for Education and Training of Reviewers

2014. 01.

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2010	GRP-SOP-2010-27	1.0	의약품 심사자 교육훈련에 대한 표준작업지침서(안)	박인숙
2	2011	GRP-SOP-2011-27	1.1	상동	우선욱
3	2013	GRP-SOP-2013-25	1.2	상동	송주경
4	2014	GRP-SOP-2014-35	1.3	상동	송주경

구분	소속	직급 (직위)	성명	서명
작성자	의약품심사조정과	보건연구사	송주경	
책임감수자	의약품심사조정과	보건연구관	김호정	
확인자	의약품심사조정과	과장	김혜수	

<개요>

목적

본 표준작업지침은 식품의약품안전처 및 소속기관의 의약품 분야 심사자에 대해 의약품의 안전성·유효성, 기준 및 시험방법, 임상시험계획서승인 등 본 지침에 규정된 심사 에 대한 맞춤형 교육훈련의 절차, 교육항목, 및 결과평가의 표준화를 기하기 위함이다.

방침

본 지침은 식약처 및 소속기관의 의약품 분야 심사자(심사관 포함)에 대하여 본 지침에 규정된 교육훈련을 대상으로 한다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

동 검토서 사용시 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 의약품심사조정과(전화: 043-719-2910 이메일: jksong12@korea.kr)에게로 연락바랍니다.

<목 차>

1. 교육훈련의 목적
 2. 교육훈련의 범위 및 대상
 3. 교육방법
 4. 교육과정
 5. 교육평가
- 별표 - 교육내용 세부사항

<본문>

1. 교육훈련의 목적

- 신기술에 의한 의약품 개발 및 평가체계 대비하기 위하여 의약품 심사기술의 전문성 향상이 요구됨
- 의약품 분야 심사자의 수준을 상향평준화하고 심사 절차의 투명성, 공정성, 전문성 및 국제조화를 제고하여 심사결과의 신뢰성을 확보하고, 예측가능한 행정으로 민원편의를 제고함으로써 국민보건향상과 산업발전에 기여함
- 의약품 분야 심사자의 교육 계획을 수립하여 실시함으로써 체계적인 의약품 심사자 교육을 실시함

2. 교육훈련의 범위 및 대상

식약처 의약품안전국, 의약품심사부, 각 지방청 및 식품의약품안전평가원 등에서 아래의 민원사무를 담당하는 심사자 및 심사관이 주대상이다.

- 의약품 품목허가 또는 신고 심사(변경 및 연차보고 포함)
- 의약품등의 안전성·유효성 심사
- 의약품등의 기준 및 시험방법 심사(변경 및 신고품목 자사기준 검토 포함)
- 원료의약품등록 심사(변경 및 연차보고 포함)
- 임상시험계획서승인신청 심사(변경 포함)
- 의약품의 안정성 심사

본 과정을 수료하였더라도 규정 개정 또는 인사이동 등 재교육이 필요한 경우, 재교육을 고려할 수 있다.

또한, 일반과정의 경우에도 수료한지 3년이 경과한 경우, 재수료를 고려 할 수 있다.

3. 교육방법

1) 강의교육

각 교육내용의 전문가가 직접 또는 간접적인 방법을 사용하여 교육생에게 시각 및/또는 청각적 교재를 사용하여 구술 교육한다. 다수의 교육생을 대상으로 일정 시간 이내에 필요한 정보를 교육한다.

2) 토론교육

각 교육항목 분야의 주요 논제에 대하여 다양한 관점에서 자유롭게 의견을 나누는 방식으로 타 교육생과 서로 정보 및 경험을 공유하고, 다양한 견해를 습득할 수 있다. 의약품 분야 심사시 요구되는 논리적 사고 및 문제해결 능력을 함양하는데 목적이 있다.

3) Role Play 교육

실제 상황을 설정해 놓고, 교육생들이 역할을 분담하여 상황을 재현함으로써 지식 전달, 문제해결 뿐만 아니라 역할에 따른 입장을 이해할 수 있다.

4) 실습교육

이론적인 강의만으로 교육효과를 기대하기 어려운 교육항목에서는 필요에 따라 적절히 직접 실습할 수 있는 교육 과정을 채택하여 실무능력 향상을 도모한다.

교육방법으로 어느 한 가지 방법만을 채택하는 것보다는 여러 가지 방법을 복합적으로 함으로써 교육의 흥미를 제고하며, 효과를 극대화할 수 있을 것이다. 따라서 의약품 분야 심사자 교육프로그램은 주제에 맞게 교육방법을 복합적으로 적용하여 운영하고자 한다.

4. 교육과정

1) 대상자별 교육과정

신규심사자와 경력자의 경력 및 역량에 맞는 맞춤교육을 실시하여 실제 수행하는 심사업무와 직접적으로 연관되는 교육을 제공함으로써 교육효과를 극대화한다.

○ 신규심사자

- 대상 : 신규발령일로부터 3개월 이내의 심사자
- 교육내용 : <별표 1> 참조

○ 경력자

- 대상 : 의약품 심사업무 경력 2~3년 이상의 심사자
- 교육내용 : <별표 1> 참조

2) 교육주체별 교육과정

- ① 자체교육 : 식약처에서 직접 교육과정을 개발하고 내부 또는 외부에서 강사를 위촉하여 운영하는 과정에 적용할 수 있는 것으로 주로 정책제도과정이 해당된다.
- ② 사이버교육 : 컴퓨터를 이용하여 사이버 공간에서 이루어지는 교육으로 학습자가 시간과 장소의 제약을 벗어나 강의를 들을 수 있으므로 식약처 심사자에게는 유용한 교육 방법이다. 현재 식약처 사이버교육센터에서 의약품 허가·심사 내용
- ③ 위탁교육 : 식약처에서 직접 운영하기 어려운 경우에는 외부 전문교육기관이나 대학교 또는 연구기관에 해당 교육과정을 위탁하는 경우로 주로 일반과정 및 과학과정이 해당된다.

가) 전문교육기관

한국보건복지인력개발원, 민간위탁교육기관 등 전문기관과 협력하여 교육과정을 개설한다.

나) 대학교

의과대학, 약학대학 등에 과학과정을 개설할 수 있다. 과학과정은 단기적으로 교육효과를 성취하기가 어려워 수개월 이상의 장기과정이 될 수 있다.

5. 교육평가

1) 교육태도평가

출결사항이나 교육시간 중 태도 등을 평가한다.

2) 교육시험평가

교육과정에서 습득한 지식을 시험을 통해 평가하는 방법으로 선다형과 단답식 또는 서술식 등을 복합하여 출제한다.

3) 과제평가

교육과정 중에 강사가 요구한 과제에 대해 평가한다.

4) 평가결과의 활용

이상의 평가결과를 종합한 교육평가결과로 교육생의 교육 이수여부와 다음 교육계획 등에 활용하며, 기타 활용방안을 강구한다.

< 별표 1 > 교육내용 세부사항

1. 신규심사자

1) 일반과정

- ① 행정절차 및 민원사무처리 개요(행정절차법/민원사무처리에 관한 법률/식약처 민원사무처리지침)
- ② 식약처 문서 분류 및 공문서 작성 일반
- ③ 컴퓨터 기술 - 일상의 작업환경에서 요구되는 컴퓨터 사용
문서작성 등 업무수행에 기본적인 전자문서시스템(Electronic Document System)의 사용법에 대한 교육
- ④ 의약품 개발
- ⑤ 팀워크 :
공동목표를 이루기 위한 모임과 그룹내의 협력, 대화, 합의에 이르는 능력을 기른다.
- ⑥ 시간 관리 :
업무의 중요도 및 마감기일에 따라 우선순위를 정하고 일을 구성하고 조직화하는 능력을 기른다.
- ⑦ 식약처 의사결정 및 업무협조 절차 일반

2) 의약품 심사과정 - 의약품 허가·심사 업무를 수행하기 위한 기본 교육으로 허가 심사의 전반적인 내용에 대한 교육

가. 식약처 사이버교육센터

- ① 의약품심사 기본과정 I - 품질심사
 - 의약품 허가·신고 심사 개요
 - 국제공통기술문서(CTD)
 - 의약품 공정서의 이해
 - 기준 및 시험방법 심사자료의 개요
 - 원료의 기준 및 시험방법 작성요령
 - 제제의 기준 및 시험방법

- 방사성의약품의 기준 및 시험방법
- 첨가제 심사개요
- 시험방법 밸리데이션
- 순도시험 설정
- 경구용고형제제의 용출규격 설정
- 의약품동등성시험
- 체외진단용의약품의 기준 및 시험방법
- 의약외품의 기준 및 시험방법 심사

② 의약품심사 기본과정 II - 안전성·유효성 심사

- 의약품 허가·신고 심사 개요
- 국제공통기술문서(CTD)
- 안정성·유효성 심사 개요
- 안정성·유효성 자료제출 범위
- 개량신약의 안정성·유효성 심사
- 안정성 시험과 사용기간 설정
- 독성에 관한 자료
- 비임상시험관리기준(GLP)
- 약리작용에 관한 자료
- 임상시험성적자료
- 생물학적동등성시험 심사
- 의약품 허가사항 기재
- 의약외품의 안정성·유효성 심사
- 전염병 예방용 살충제 심사
- 기능성화장품 심사

③ 의약품 GMP 기본이해하기

④ 임상시험의 이해

나. 식약처 홈페이지의 '의약품 교육프로그램(<http://rndmoa.mfds.go.kr>)'

① 의약품 허가·심사 절차 및 관련 규정

- 약사법·마약법 및 하위 규정
- GXP (GMP, GLP, GCP, GRP 등)
- 의약품 개발 과정 :

의약품 개발에서 시판후 사후관리까지 전단계에 대해 설명한다. 특히 제약회사에서 이루어지는 기초과학연구, 비임상 및 임상 개발, 생산 관리, 품질 관리 부분에 대해 설명함으로써 이론에 그치지 않고 실질적인 정책과 심사를 할 수 있다.

- 의약품 허가·신고 개요
- 의약품 심사관련 사항 및 절차

② 의약품 품질 심사

- 기준 및 시험방법 개요
- 대한민국약전
- 원료의 기준 및 시험방법
- 제제의 기준 및 시험방법
- 고형제, 액상제제, 반고형제제, 경피흡수제제, 분사제제의 기준 및 시험방법
- 무균제제, 향생물질의약품, 유산균제품의 기준 및 시험방법
- 호르몬제 및 효소제의 기준 및 시험방법
- 방사성의약품의 기준 및 시험방법
- 체외진단용의약품의 기준 및 시험방법
- 첨가제의 기준 및 시험방법
- 의약품동등성시험

③ 의약품 안전성·유효성 심사

- 안전성·유효성 심사 개요
- 안전성·유효성 심사자료의 제출범위
- 안정성시험에 관한 자료
- 독성에 관한 자료
- 약리작용에 관한 자료

- 임상시험성적에 관한 자료
- 생물학적동등성시험

④ 의약품 임상시험계획서 심사

- 임상시험 관련 규정 및 절차
- 임상시험계획승인신청서 심사 개요
- 안정성시험에 관한 자료
- 임상시험 평가지침
- 임상시험 실태조사

2. 경력자

1) 일반과정

① 대화기술(내·외부 업무협의 및 상담)

효과적인 대화 기술로 고객과 대화는 방법, 설득하는 방법, 상담하는 방법, 서로 다른 의견을 조정하는 방법, 협상의 기술 등을 설명한다.

② 말하기(강의, 연설)

다양한 공개토론회에서 자유로운 아이디어 교환을 촉진한다. 전달하고자하는 내용이 분명하고 설득력 있는 발표가 되도록 하는 발표문서의 작성법과 효과적인 내용전달방법 등에 대하여 설명한다.

③ 컴퓨터 기술

한글, MS Office 등 각 종 소프트웨어 사용(응용)법에 대한 교육

④ 의사결정

일상의 작업환경에서 문제해결법, 분석적 사고로 의사를 결정하는 기술을 익히는 과정으로 의약품관련 정책결정과 심사결과의 결정에 필요하다

⑤ 의약품개발과정

⑥ 팀워크 과정

공동목표를 이루기 위한 모임과 그룹내의 협력, 대화, 합의에 이르는 능력을 기른다.

⑦ 프로젝트 관리(시간관리)

업무의 중요도 및 마감기일에 따라 우선순위를 정하고 일을 구성하고 조직화하는 능력을 기른다.

2) 의약품 심사과정 - 의약품 허가·심사 업무를 수행하기 위한 최신의 과학기술 및 실제 심사사례를 중심으로 한 전문 교육으로 허가심사의 전문지식에 대한 교육

① 의약품전문심사과정(I), (II), (III) :

의약품 심사업무별로 3과정으로 구분하여 최신의 과학기술 및 실제 심사사례를 중심으로 전문적인 교육을 실시한다.

- 의약품전문심사과정(I) : 안전성·유효성심사, 관련 우수심사기준지침
- 의약품전문심사과정(II) : 기준 및 시험방법, GMP 및 DMF 등 품질심사, 관련 우수심사기준 지침
- 의약품전문심사과정(III) : 임상시험계획심사

※ 세부 교육내용(예시)

1. 의약품개발 및 생명윤리

- 생명윤리
- 의약품의 개발 및 의약품 life cycle 관리
- 제약관련 산업 동향
- 의약품분야 지적재산권(특허)
- 기쁘다 활용

2. 약사법·마약법 및 하위규정

3. 의약품 평가를 위한 최신의 과학기술 및 사례연구(의약품 허가(신고) 심사과정 위주)

- 신제제 기술의 이해
- 약동학/약력학
- 약리시험(일반약리시험/안전성약리시험)
- 독성시험
- 안전성·유효성 심사
- 임상시험 설계 및 임상시험 결과보고서 평가
- 임상시험계획서승인 심사

- 의약품동등성(생물학적동등성) 심사
- 약물역학, 이상반응의 평가
- 약물 경제성평가
- 의약품 품질, 기준 및 시험방법 심사
- 원료의약품등록제도(DMF) 심사
- 의약품 제조, 분석 및 밸리데이션에 대한 이해
- 의약품 허가 후 안전성 관리 - 의약품 재심사, 재평가
- 안전성 위해관리(Risk Management)
- 의약품등 검정
- 대한민국약전
- GxP 심화과정(GMP, GLP, GCP, GRP 등)
- 의약품 분야 연구개발

5. 의약품우수심사기준 지침

- 의약품 안전성·유효성 검토서 작성지침
- 임상시험계획(변경) 승인 검토서 작성지침
- 생물학적동등성시험 검토서 작성지침
- 의약품동등성시험 검토서 작성지침
- 기준 및 시험방법 검토서 작성지침
- 원료의약품등록 검토서 작성지침
- 의약품 재심사 검토서 작성지침
- 의약품 허가사항 기재지침
- 의약품 심사결과 정보공개 처리 지침

② 의약품 심사 통계 과정 : 의약품심사에 필요한 통계전문교육과정으로 임상시험에서 필요한 통계학의 기본 개념 및 실제 사례에 대한 교육

※ 세부 교육내용(예시)

1. 임상시험에서 통계학의 역할
2. 임상시험의 가이드라인 - ICH 임상관련 가이드라인 등

3. 통계학의 기본개념 이해
 4. 기본 검정기법에 대한 이해
 - 연속형 및 비연속형 변수의 분석
 - 생존형 변수의 분석
 - 표본 크기의 계산, 결측치의 처리
 - 동등성/비열등성의 분석
 5. 고급 검정기법에 대한 이해와 실습
 - 1상 임상시험의 통계학적 분석
 - 연관형, 반복형 자료의 분석
 - 다중가설의 분석
 - 공변량 보정
 - 가교시험의 설계와 분석
 - Adaptive Trial의 설계와 분석
 6. 사례연구를 통한 실습 및 토의
- ③ 질환의 이해 : 질환별 병태생리, 진단 및 치료에 대하여 개괄함으로써 의약품 평가시 대상 질환별로 안전성·유효성의 유익성/위험성 판단에 적정을 기할 수 있도록 한다.
- ④ 국제조화 교육과정
- 외국규제기관 연수과정 : 일본 PMDA 및 미국 CDER Forum 등의 외국 선진 규제기관의 중단기 연수과정에 참석하여 세계 각국의 규제당국자들과 네트워크 형성 및 선진국의 의약품허가과정 및 변화된 제도에 대한 교육 수료
 - APEC 국제심포지움 : ICH, WHO, APEC 등 국제적 전문강사들로부터 ICH 가이드라인 등에 대한 심화된 전문교육 과정 수료
 - FDA Alumni 활용교육과정 : US FDA Alumni Association Expert Member 활용 교육프로그램으로 미국 GMP 교육프로그램, 의약품 허가·심사 등록제도, FDA의 규제시스템 발전과정 등에 대한 교육 수료
- ⑤ GMP 조사 : GMP 관련 업무수행능력 및 전문성 제고를 위한 교육, 신규자를 대상으로한 GMP 일반과정과 일반과정 수료자를 대상으로 한 전문지식 위주의 전문과정으로 구분

※ 세부 교육내용(예시)

- 일반과정

○ GMP 기초과정 : 약사감시 및 GMP 관리, 시설 및 제조공정관리

- 전문과정

○ 고급 제조·품질관리과정 : Validation, 고급 제조·품질관리

SOP number: GRP-SOP-2014-36

Version : 1.2

Date : 2014.01.

허가 외 사용 의약품 승인에 관한 안전성·유효성 평가 검토서 작성지침

Guidance on a Drug's Off-Label Use Review Templates

2014. 01.

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2013	GRP-SOP-2013-1	1.0	허가 외 사용 의약품 승인에 관한 안전성·유효성 평가 검토서 작성지침	정명아
2	2013	GRP-SOP-2013-31	1.1	상동	정명아
3	2014	GRP-SOP-2014-36	1.2	상동	정명아

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	허가초과의약품평가TF팀	보건연구사	정명아	
책임감수자	허가초과의약품평가TF팀	팀장	김영림	
확인자	의약품심사조정과	과장	김혜수	

<개요>

목적

이 지침은 의약품의 허가 또는 신고한 범위를 벗어나 처방·투여하고자 하는 의약품의 비급여 사용 승인 신청과 관련하여, 제출된 첨부자료의 안전성·유효성 검토시 심사자로 하여금 검토서 작성에 적정을 기하게 하기 위함이다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침서에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 허가초과의약품평가TF팀 (전화: 043-719-2933 이메일 : mychung702@korea.kr)로 연락바랍니다.

<허가 외 사용 의약품 승인에 관한 안전성·유효성 평가 검토서 구성>

- 허가 외 사용 의약품 승인 평가 검토서 (표지)

<붙임> 허가 외 사용 의약품 승인 평가 검토 요약

<참고>

1. [별지 제1호 서식] 허가초과 사용약제 비급여 사용 승인 신청서
2. [별지 제2호 서식] 제출논문 요약표
3. 허가초과의약품평가 및 관리 운영지침 (등록번호 A0-2011-2-002, 2011.5.30)

<본문>

I. 허가외 사용 의약품 승인에 관한 안전성유효성 평가 검토서 구성

동 검토서의 구성은 크게 표지부분과 이에 대한 붙임 부분으로 나뉘어 있으며 그 주요 내용은 다음과 같다. 검토서 작성에 대한 안내와 함께 기술하였다. 보통 검토의견 및 시험결과 요약은 서술식이나 개조식으로 연역적 방법으로 기술한다.

구 성	내 용 및 설 명
허가 외 사용 의약품 승인 평가 검토서 (표지)	- 결재선 - 신청품목에 대한 정보 - 검토결과 - 회신 사항 - 참고사항
<붙임> 허가 외 사용 의약품 승인 평가 검토요약	
<종합적 검토의견>	- 검토사항 중 승인 여부에 직접적으로 관련된 사항을 요약하고 전체 검토 결과를 기재한다.
<약어>	- 약어에 대한 전체 용어를 풀어 기재한다.
1. 신청 사항에 대한 사용 목적	
1.1 질환의 중대성	
1.2 의료상의 유용성	
1.3 신청 의약품 정보	
1.4 대체 치료제	- 비급여 사용 목적을 질환의 중대성 및 의료상의 유용성을 중심으로 기재한다.
2. 신청 사항에 대한 국내외 문헌	
2.1 8개국 허가사항	
2.2 의약품 사용 정보	- 외국 허가사항 및 의약품 정보집에 수재되어 있는 내용 중 허가외 사용 신청사항과 관련된 내용을 검토하여 기재한다.
2.3 교과서 및 진료 가이드라인	- 최근의 진료 가이드라인 및 교과서 수재 사항을 검토하여 기재한다.
3. 임상연구 문헌	
3.1 임상연구 문헌 요약	
- 총괄 요약표	- 신청 의약품의 임상 사용에 대한 출판 문헌을 검토하고 요약한다.
- 개별 요약표	- 신청 의약품의 허가 외 사용에 대한 국내외 임상연구 현황을 기재한다.
3.2 임상연구 현황	
4. 안전성 관련 사항	
4.1 위해정보 및 안전성 관련 조치 문서 (서한)	- 신청 의약품의 최근의 위해 정보 및 외국 규제기관의 안전성 관련 조치 사항 등에 대해 검토한다.
4.2 비급여 사용 내역 자료 등	- 심평원에 보고한 비급여 사용 내역 자료 등에서 나타난 안전성 관련사항을 검토한다.
4.3 중앙약심 및 관련 자문 의견	- 중앙약심 등의 자문 의견을 받은 경우, 이에 대한 사항을 기재한다.
4.4 기타	
5. 참고문헌	- 참고문헌의 목록을 기재한다.
6. 국내 허가사항	- 국내 허가사항 (효능효과, 용법용량, 사용상주의사항을 기재한다.)

허가 외 의약품 사용 승인 평가 검토서

(☐최초, ☐중복)

년 월 일

담당자	연구관	과 장

1. 신청개요

① 신청기관	신청기관명을 기재한다.	② 문서번호	심평원에서 식약처 의뢰한 관련 공문번호 및 날짜를 기재한다. 약제기준부-0000, 2014. . . 의약품관리총괄과-0000, 2014. . .
③ 제 품 명	제품명을 기재한다.	④ 회사명	신청의약품의 회사명을 기재한다.
⑤ 허가일자	식약처 허가일을 기재한다. -최근의 변경 사항 중 안전성, 유효성과 관련된 사항을 기재한다.	⑥ 분류	제형, 제조/수입, 일반/전문, 분류번호를 기재한다. -안전성, 유효성과 관련된 허가 조건이 부관된 경우 이를 기재 한다.
⑦ 원료약품분량 (주성분)	단위제형 중 주성분명, 함량을 기재한다.		
⑧ 허가외 신청 효능·효과	신청서상의 허가외 투여 대상을 기재한다.	⑨ 허가 효능·효과	식약처 허가사항 중 효능효과 를 기재한다. 요약한 경우, 전체 내용은 검토서 '6.국내 허가사항'에 기재한다.
⑩ 허가외 신청 용법·용량	신청서상의 허가외 투여 방법을 기재한다.	⑪ 허가 용법·용량	식약처 허가사항 중 용법용량을 기재한다. 요약한 경우, 전체 내용은 검토서 '6.국내 허가사항'에 기재한다.
⑫ 신청유형	I	☐ 효능·효과초과 ☐ 용법·용량초과 ☐ 연령, 대상군 확대 ☐ 기타	
	II	☐ 대체 의약품이 없는 경우 ☐ 대체 의약품이 있으나 투여금기인 경우	

		☐ 대체 의약품보다 부작용이 적고 치료효과가 기대되는 경우 ☐ 기타
	Ⅲ	☐ 소아 ☐ 임신부 ☐ 해당사항 없음
	Ⅳ	☐ 단독 ☐ 병용 (병용의약품 :)
	Ⅴ	☐ 희귀질환 대상
⑬ 신청기관 제출서류		☐ 임상시험심사위원회 심사일자 : 2014. . . . ☐ 신청사항 외국 허가여부 ☐ AHFS, Micromedex, Martindale, 등 의약품사용정보집 ☐ 국내외 교과서 및 가이드라인 ☐ 임상연구논문 : 범주[], () 편 ☐ 기타 :
2. 검토결과		
⑭ 유형	I	☐ 효능·효과초과 ☐ 용법·용량초과 ☐ 연령, 대상군 확대 ☐ 기타
	II	☐ 대체 의약품이 없는 경우 ☐ 대체 의약품이 있으나 투여금기인 경우 ☐ 대체 의약품보다 부작용이 적고 치료효과가 기대되는 경우 ☐ 기타
	III	☐ 소아 ☐ 임신부 ☐ 해당사항 없음
	IV	☐ 단독 ☐ 병용 (병용 의약품의 허가 외 여부 : ☐ 예 ☐ 아니오)
	V	☐ 희귀질환 대상 ☐ 기타 (생명을 위협하는 질환)
⑮ 검토결과		다음의 해당하는 항목에 체크하고, 승인 판정여부에 관련된 해당 내용을 간략히 기재한다. ☐ 신청사항 외국사용 허가여부 : 대상 허가국(미국, 일본, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스위스, 캐나다)을 기재한다. ☐ AHFS, Micromedex, Martindale 등 의약품사용정보집 수재 현황 : 수재내용 및 근거수준 (AHFS ; Class, Category, level, A-B-C-D, Micromedex ; class, category)을 기재한다. ☐ 국내외 교과서 및 가이드라인 수재 현황 : () 편 ☐ 임상연구논문 : 범주[], () 편 신청사항의 근거로 검토된 논문 편수를 기재한다. ☐ 기타 : 대체의약품 여부, 투여금기 대상 여부, 최근의 안전성 관련

	조치 상황 등								
⑩ 회신사항	“승인”, “부분승인”, “불승인” 중 1개를 기재하며, 부분승인의 경우 구체적인 사항을 기재한다.								
<참고사항> 1) 사용연령 : 2) 최대투여량 초과여부 : 3) 투여 금기대상 여부 : 4) 대체치료제 : 허가/요양급여 적용기준 (고시) 5) 타기관 유사사례 신청 검토 결과 : 타기관에서 신청한 동일 의약품의 유사사례 (동일 적응증 또는 용법용량)에 대하여 검토한 결과를 기재한다. <table border="1"> <thead> <tr> <th>연번</th><th>신청 기관</th><th>신청 내용</th><th>식약처 회신의견 (회신일자)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>		연번	신청 기관	신청 내용	식약처 회신의견 (회신일자)				
연번	신청 기관	신청 내용	식약처 회신의견 (회신일자)						

<붙임> 허가외 사용 의약품 승인 검토요약

<심사자 종합적 검토의견>

- 신청 기관의 제출 근거 문헌 및 심사자의 검토 문헌을 총괄하여 전반적 사항에 대한 심사자의 종합적 검토의견을 기재한다. 여기에 작성되는 사항은 주로 승인 여부에 직접적으로 관련된 사항을 안전성 및 유효성 측면에서 기재하며, 부분 승인일 경우 승인 조건 등을 기재한다.
 - 유효성 :
 - 안전성 :
 - 타당성 :

<약어>

- 동 검토서에 사용되는 약어에 대한 전체 용어를 풀어 기재한다.

1. 신청 사항에 대한 사용목적

1.1. 질환의 중대성

- 신청 질환의 병리학적 기전과 함께, 현재까지 알려진 신청 질환에서의 표준 치료법에 대하여 서술한다.
- 대상 질환이 희귀 질환이거나 생명을 위협하는 질환인 경우, 이에 대한 객관적 문헌을 기재한다 (예; 희귀 질환 지정 근거, 유병률 등).
- 특히 당해 의약품 사용 대상이 명확히 파악될 수 있도록 대상 환자의 질환의 중증도, 이전 수술 또는 약물의 치료 경험 유무, 투여량 및 투여 경로, 투여기간 등에 대한 사항을 명료하게 기재 한다.

1.2. 의료상의 유용성

- 비급여 의약품을 선택하여 치료할 수밖에 없는 사유를 중심으로, 의약품 선택의 타당성, 대상 환자군의 타당성, 투여 방법의 적절성 등에 대하여 기재한다.
- 식약처 허가 사항 및 「요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」에서 정하고 있는 치료 의약품을 참고하여 대체 의약품 유무를 확인하고, 대체의약품이 있는 경우, 이를 기재한다. 자세한 대체의약품 정보는 1.4.항에 정리한다.
- 신청 의약품의 소요 비용에 대한 부분은 필요시 참고적으로 기재한다.

1.3. 신청 의약품 정보

- 신청 의약품의 약리학적 작용기전, 주목할 만한 독성, 흡수·분포·대사·배설 등과 관련된 임상약리학적 측면, 약물상호작용에 대한 사항을 간단히 설명한다.
- 국내 허가사항 중 경고 항 및 투여금기 환자 등을 참고하여 제한되어있는 환자 대상군을 기재한다.

1.4. 대체 의약품

1.4.1. 국내 허가 품목

- 허가된 효능·효과가 한가지 이상일 경우, 신청 대상 질환에 해당하는 허가사항을 중심으로 기재한다.
- 허가조건이 부과되었거나 경고 및 투여금기 등 신청 질환의 대체 치료제로서 고려해야할 사항이 있는 경우 비교란에 기재한다. 품목의 시판여부 (예 : 미시판, 미생산, 요양급여 미등재 등)에 대한 사항도 필요시 비교란에 기재한다.

연번	품목명 (주성분, 제형)	효능효과	용법용량	국내 허가일	비고

1.4.2. 요양급여 기준 및 세부사항 중 투여 가능 품목

- 고시된 인정기준이 한가지 이상일 경우, 신청 대상 질환에 해당하는 인정기준을 중심으로 기재한다. 검토 당시 최근의 고시 사항을 확인한다.

연번	주성분, 제형	세부인정 기준 및 방법	비고 (고시 제2014-000호, '13. . .)

1.4.3. 허가의 비급여 사용 승인 현황

- 기 검토 사례 중 신청 대상 질환과 유사한 승인사례에 대하여 기재한다.

연번	품목명 (주성분, 제형)	의료기관	신청내용	식약처 회신의견 (회신일자)

2. 신청 사항에 대한 국내외 문헌

2.1. 8개국 허가사항⁹⁾

- 의약품집 또는 규제당국의 홈페이지에서 열람 가능한 내용을 확인하여 작성한다.

미국	일본	영국	독일	프랑스	이탈리아	스위스	캐나다
▪ 품목명 : ▪ 효능효과 : ▪ 용법용량 :	품목없음	-	-	-	품목없음	품목없음	품목없음

- 각 국의 허가 현황을 확인하고, 신청 의약품에 대한 품목허가가 해당 국가에 없는 경우는 '품목없음'으로 기재하고, 품목 허가는 되어있으나, 신청 효능효과, 용법용량에 대한 허가가 없는 경우는 '-'으로 표기한다.
- 신청 사항이 외국의 허가사항에 포함되어 있는 경우는 효능효과 및 용법용량에 대하여 상세히 기재하며, 해당 임상시험의 내용 또한 참고적으로 함께 요약한다. 또한 신청 질환에 대하여 허가조건이 부관된 경우, 이를 함께 기재한다.
- 허가 외 신청 사항이 소아 등 특수 집단 대상군일 경우, 해당 집단에 대한 허가사항을 기재한다. 특수 집단 대상 환자군에서의 임상시험 조건이 부관된 경우, 이를 함께 기재한다.

2.2. 의약품 사용 정보

2.2.1. Amerian Hospital Formulary Service (AHFS) : 없음/있음

- 신청 대상질환의 사용에 대한 사항을 기재하고 아래의 사항을 참고하여, 근거의 수준 및 권고 등급을 확인하여 작성한다.

< AHFS Levels of Evidence Rating System>

1. 근거의 수준 체계

【Level 1】 높은 강도/질 (High Strength/Quality)

- 무작위배정, 이중맹검시험으로서 주요한 제한사항이(예 : large treatment effect) 없고, ITT 분석, 신뢰구간이 보고되어있는 최소 한 개의 임상시험이 있는 경우. 한 개이상의

9) 당해 연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 의약품집 [미국의약품집(PDR), 일본의약품집, 영국의약품집 (ABPI DATA SHEET COMPENDIUM), 독일의약품집(ROTE LISTE), 프랑스의약품집(VIDAL), 이탈리아의약품집(L'informatore Farmaceutico) 스위스의약품집(Arzneimittel Kompendium der Schweiz) 및 캐나다의약품집 (Compendium of Pharmaceuticals and Specialties)]

임상시험이 있을 경우, 이들 시험의 결과는 일관되어야 함.

- 일관된 결과의 임상시험들로 이루어진 메타분석

암관련 질환에서는 비맹검 또는 단일맹검 시험으로 객관적인 평가 변수를 분석한 경우는 level 1으로 고려할 수 있음. (예 : NCI-sponsored cooperative group study 또는 multi-center trial)

【Level 2】 중간 강도/질 (Moderate Strength/Quality)

- 최소 한 개의 비맹검 또는 단일맹검, 무작위 배정 임상시험이 있는 경우
- 최소 한 개의 비맹검 또는 단일맹검, 비-무작위 배정 임상시험이 있는 경우
- 메타분석의 경우, 이질적 결과를 갖는 개별 임상시험에 대한 이유가 충분히 고려된다면, 이질적인 결과를 가진 무작위 배정 임상시험의 메타분석
- 중요한 방법론적인 제한이 있는 (예: follow-up에서 나타난 많은 환자 손실, ITT 분석이 수행되지 않은 경우, 중요한 데이터가 기록되지 않은 경우 등) 최소 한 개의 무작위배정 임상시험이 있는 경우
- 일관성이 없는 경우 (예 : 두 개 또는 그 이상의 무작위 배정 임상시험이 있고, 경우에 따라 level 1 수준의 개별적 임상시험 결과가 있는 경우일지라도, 치료 효과가 설명되기 어렵거나 상당히 다양한 결과를 갖는 경우)

비맹검, 비무작위 임상시험 (예 : 제2상 임상시험)은 일부 암관련 질환에서 Level 2로 고려할 수 있음. (예: 희귀암이나 이용가능한 치료방법이 제한되어 있는 암)

【Level 3】 낮은 강도/질 (Low Strength/Quality)

- 관찰적 연구, 증례보고 ; 다수의 심각한 결함이나 연구 제한이 있는 무작위 임상시험의 경우도 포함됨.

【Level 4】 의견/경험 (Opinion/Experience)

- 전문가의 컨센서스 패널 보고서 또는 전문 심사관의 의견

2. 연구 결과 평가 변수 (End Points)의 강도(내림차순)

- 전반적 생존 (총 사망수)
- 원인-특정 사망 (Cause-specific Mortality)
- 삶의 질 (Quality of Life)
- 비간접적 대리변수
 - 전반적 반응율 (ORR, Overall response rate)
 - 진행이 없는 생존 (PFS, Progression-free survival)
 - 질병이 없는 생존 (DFS, Disease-free survival)

3. AHFS 권고의 등급

구분	표현 예
A-권고-수용	사용되어야 하며, 권고되며, 대부분의 경우에 유효하고 /효과적이고/이익이 있다.
B-합리적 선택(수용, 가능한 조건에서) (예: 선택사항)	특정 하위그룹이나 제한적인 임상 상황에서 합리적으로 사용된다.
C-충분히 입증되지 않음 (불명확한 위험성/유익성, 애매한 증거, 불충분한 자료나 경험)	유효성 없음/효과없음, 알려지지 않음/불명확/불확실 또는 표준 치료로서 입증되지 않음.
D-권고되지 않음 (불수용)	부적절하고, 더 이상 사용되지 않는, 또는 증명되지 않은 것으로 간주

2.2.2. Micromedex : 없음/있음

- 신청 대상질환의 사용에 대한 사항을 기재하고 아래의 사항을 참고하여, 근거의 수준 및 권고 등급까지 확인하여 작성한다.

<MICROMEDEX의 권고, 권고의 증거와 유효성의 등급>

1. 근거 수준 체계

분류	근거데이터
Category A	- 개별 연구간의 결과의 방향과 정도가 균질한 무작위임상시험의 메타분석 결과 - 많은 수의 환자가 참여한 무작위 임상시험의 메타분석 결과
Category B	- 개별 연구간의 결과의 방향과 정도가 상충되는 무작위임상시험의 메타분석 결과 - 소수의 환자가 참여하였거나 중대한 결점 (예 : bias, drop-out rate, flawed analysis 등)이 있는 무작위임상시험 - 비무작위 연구 (예: cohort studies, case-control studies, observational studies)
Category C	- 전문가 의견 또는 합의 - 증례보고 - Case series

2. 유효성

분류		정의
Class I	효과있음	근거(또는 전문가 의견)에 따르면 특정 적응증에 주어진 의약품이 효과적이라고 제안
Class IIa	유효성 지지 증거	주어진 의약품이 특정 적응증에 효과가 있는지 여부에 대해 증거(또는 전문가 의견)가 상충되지만 근거(또는 전문가 의견)의 중심이 유효성을 지지함
Class IIb	결정적이지 못한 증거	주어진 의약품이 특정 적응증에 효과가 있는지 여부에 대해 증거(또는 전문가 의견)가 상충되지만 근거(또는 전문가 의견)의 중심이 유효성에 반대하는 주장임
Class III	효과없음	근거(또는 전문가 의견)에 따르면 특정 적응증에 주어진 의약품이 효과적이지 않다고 제안

3. Micromedex의 권고의 등급

분류		정의
Class I	권고	주어진 시험이나 치료가 사용될 수 있다고 증명됨. 실시되거나 투여되어야 함
Class IIa	대부분의 경우에 권고	주어진 시험이나 치료가 일반적으로 유효하다고 인정됨. 대부분의 경우에 지시(제안)됨.
Class IIb	일부 경우에 권고	주어진 시험이나 치료가 유효할 수도 있음. 대부분이 아닌 일부 경우에 지시(제안)됨
Class III	권고되지 않음	주어진 시험이나 치료가 유효하지 않아 피해야 함

2.2.3. Martindale : 없음/있음

- 신청 대상질환의 사용에 대한 사항을 기재한다.

2.3. 교과서 및 진료 가이드라인

- 관련 학회에서 인정하여 현재 의·약학 대학에서 사용되는 교과서의 서술 내용에 대하여, 교과서명, 해당 페이지, 해당 내용 (용법용량, 대상 환자, 주의사항 등)을 요약 기재한다.
- 관련 학회에서 인정하는 진료 가이드라인의 서술 내용에 대하여, 가이드라인 이름, 업데이트 날짜, 해당 내용 (용법용량, 대상 환자, 주의사항 등)을 요약 기재한다.

3. 임상연구 문헌

3.1. 임상연구 문헌 요약

- 신청 기관에서 제출한 임상연구 문헌의 인정 기준¹⁰⁾ (범주 1~ 4)을 정하고, 아래의 표로 총괄 요약하여 작성한다. 제출 문헌 이외에, 심사자가 검토 과정에서 조사한 임상연구 문헌에 대한 사항도 추가 한다.

[임상연구 문헌 총괄 요약표]

연번	범주	임상시험제목 (저널명 연도)	디자인	대상 환자	투여 용량, 방법 등	피험자수	평가항목	결과
§ 신청기관 제출 논문								
	범주 1	(저널명, 발표 연도) (시험제목)	-메타분석 -Systematic Review -RCT -cohort studies -case report	-대상질환 -선행요법 유무 -연령 -기타 특이사항				-유효성 -안전성
§ 추가 참고 문헌								

- 총괄 요약표 이외에 각 개별 문헌에 대해서 아래의 표로 요약한다.

제출논문 요약표	
구분	내 용
연번	1 제출문헌에 일련번호를 부여함
범주	[범주1] 연구유형에 따라 4가지 범주로 분류하여 기재함. 신청자와 심사자의 의견이 다를 경우, 이를 표시함. (예; [범주1] →[범주4])
내용 구분 (해당 항목에 ✓표시)	☐ 메타분석, ☐ Systematic Review, ☐ Randomized controlled trial(RCT), ☐ case-control or cohort studies, ☐ case report or case series, ☐ 기타

10) 【범주1】 무작위 대조군 시험을 대상으로 한 체계적 문헌고찰(systematic review, 메타분석)

【범주2】 무작위 대조군 시험 또는 범주3을 대상으로 한 체계적 문헌고찰

【범주3】 준-무작위 대조군 시험, 환자-대조군연구(case control study), 코호트 연구(cohort study), 및 기타 관찰적 분석 연구(observational, analytic study)

【범주4】 단면조사연구(cross-sectional study), 전/후 비교연구(before/after study), 증례보고(case report), 환자군 연구(case series), 비 분석적 연구(non-analytic study)

제목			
저널명 발행연월일			
시험에 참여한 국가			
저자, 소속기관명			
시험목적	시험 실시 목적을 간략하게 기재함.		
대상환자 선정기준	주요 피험자 선정·제외기준 기재함.		
피험자 수	전체 피험자수를 기재하고, 비교 임상시험인 경우, 시험군과 대조군을 구분하여 기재함.		
시험약	제품명 (제형) : 주성분 및 함량 : 용법용량 :	대조약	제품명 (제형) : 주성분 및 함량 : 용법용량 :
시험기간			
시험방법	연구방법 기재 (예시 : 다기관, 무작위배정, 눈가림, 비교시험 등), 전체 투여방법 및 치료 방법 기재함.		
평가항목	1차 유효성 평가변수, 2차 유효성 평가변수, 안전성 평가변수, 기타 평가변수등을 나누 어서 기재함.		
피험자 특성	시험에 참여한 피험자의 인구학적 정보에 대해 기재함. 피험자 연령, 성별, 질환의 중등도, 선행치료 경험 유무, 중도탈락자 수 및 사유 등		
시험결과 및 결론	유효성 및 안전성 평가변수에 대한 시험결과를 간단한 설명 및 표, 그래프등을 기재하 여 요약 설명함. (결과 수치, p값, 신뢰구간 등)		
검토의견	해당 연구에 대한 심사자의 검토의견을 기재함. 신청 효능효과 및 용법용량과의 연관 성, 일치여부 (투여량, 투여기간, 투여경로) 확인하여 기재함.		

3.2. 임상 연구 현황

- 신청 의약품의 허가 외 신청사항과 관련된 국내외 임상시험 연구 현황을 조사하여
기재한다. 허가 외 신청한 질환과 동일 또는 유사한 질환에서의 임상연구 중심으로
조사하며 완료된 시험일 경우, 결과보고에 대한 사항도 함께 조사한다.
- 국내 승인 임상시험의 경우, 식약처 승인일과 함께 아래와 같이 표로 작성한다.
- 외국 임상시험의 경우는 미국 National Institute of Health의 웹사이트
(<http://clinicaltrials.gov>) 및 유럽 European Medicines Agency의 EU Clinical

trials register website (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>)를 참고한다.

3.2.1. 국내 식약처 승인 현황

신청자 (회사명)	승인일	임상시험제목	연구 단계/디자인 (1상, 2상, 3상)	대상 환자 (주요 선정/제외 기준)	투여 용량, 방법 등	피험자수	평가 항목	실시 기관

3.2.2. 외국의 임상시험 진행 현황

진행국가	시작일	임상시험제목	연구 단계/디자인 (1상, 2상, 3상)	대상 환자 (주요 선정/제외 기준)	투여 용량, 방법 등	피험자수	평가 항목

4. 안전성 관련 사항

4.1. 위해 정보 및 안전성 관련 조치 문서 (서한) : 보고일자, 주요내용

- 위해 안전성 정보 중 신청 의약품의 해당 사항이 있는 경우 이를 기재한다.
- 검토 당시 최근의 외국 규제기관에서의 안전성 관련 조치 문서가 발행된 경우, 해당 내용을 작성한다.

4.2. 건강보험심사평가원에서 제공한 사용내역 자료, 해당 품목에 대하여 식약처에 제출한 안전성, 유효성 관련 자료 등

- 신청 의약품에 대하여 동일 또는 유사한 비급여 승인 사용내역 자료 검토 결과, 신청건의 승인 여부 판단에 중요한 영향을 미칠 경우, 이를 검토하고 내용을 요약하여 기재한다.

4.3. 중앙약사심의위원회 및 관련 학회 자문의견 : 회의 개최 일자 및 참석자, 회의 결과 등

- 비급여 사용 승인의 적합성 여부 등 안전성·유효성 평가를 위해 필요한 경우 약사법 제18조에 의한 중앙약사심의위원회의 자문을 받을 수 있다. 따라서, 해당 신청건을 중앙약사심의위원회에 부의하여 자문을 받은 경우, 이에 대한 내용을 기재한다.

4.4. 기타

- 기타 참고 사항을 기재한다.

5. 참고문헌 목록

5.1. 신청기관 제출 문헌

- 신청 기관이 제출한 문헌에 대한 목록을 작성한다.

5.2. 추가 검토 문헌

- 신청 기관이 제출한 문헌 이외의 문헌에 대한 목록을 작성한다.

6. 국내 허가사항

- 신청 품목의 국내 허가된 효능·효과, 용법·용량, 사용상주의사항 전문을 기재한다.
 - 효능·효과
 - 용법·용량
 - 사용상 주의사항 끝.

[별지 제1호서식]

- 766 -

[별지 제2호 서식]

제출논문 총괄표 ¹⁾ [총 편]					
검색대상 DB				주요 검색어	
구분	범주1	범주2	범주3	범주4	
제출논문 수					
비고 ²⁾					
제출논문 요약표 ³⁾					연번
유형 구분 (해당 항목에 √표시)	☐ 범주 1	무작위 대조군 시험을 대상으로 한 체계적 문헌고찰 ☐ 메타분석 ☐ Systematic Review			
	☐ 범주 2	☐ 무작위대조군시험(Randomized controlled trial) ☐ 범주3을 대상으로 한 체계적 문헌고찰 ☐ 메타분석 ☐ Systematic Review			
	☐ 범주 3	☐ 준무작위대조군시험 ☐ 환자대조군연구(case control study) ☐ 코호트연구 ☐ 관찰적 분석연구 (observational, analytical study)			
	☐ 범주 4	☐ case report or case series ☐ 기타()			
논문제목					
출전				학술지구분 ⁴⁾	
시험참여 국가					
저자, 소속기관명					
시험목적					
대상환자 선정기준 (대상질환 포함)					
피험자 수	시험군		대조군		
시험약			대조약		
시험기간					
시험방법 ⁵⁾					
투여량·투여기간				투여경로	
평가항목 ⁶⁾					
피험자 특성 ⁷⁾					
시험결과 및 결론 ⁸⁾					
기타 ⁹⁾					
※ 세부작성요령 1. 제출논문총괄표 : 총 제출논문 편수를 기재한다. 2. 비고 : 해당 제출논문요약서의 일련번호를 기재한다. 3. 제출논문요약표 : 유형구분 근거수준이 높은 순(범주 1 → 범주 4), 동일수준에서는 최신 출판 순으로 임상연구 문헌마다 제출논문요약서를 별도로 작성하고 일련번호를 기재한다. 4. 학술지 구분 : 논문이 등재된 학술지를 SCI, SSCI, SCIE 등으로 구분하여 기재한다. 5. 시험방법 : 전향적 연구/후향적 연구, 단면 연구/환자대조군연구/코호트 연구, Randomized controlled trial 여부, double blinded 여부 등을 기재하고, 약물 투여 계획, 검사 및 평가 계획 등을 기재한다. 6. 평가항목 : primary endpoint, secondary endpoint를 구분하여 기술한다. 7. 피험자특성 : 실제 임상시험에 참여했던 환자 특성(연령포함), 중도 탈락한 환자수 및 탈락 사유(약물요인, 질병요인) 등을 기재한다. 8. 시험결과 : 논문상의 결과 수치 및 p값(또는 신뢰구간) 등 기재하고, 안전성·유효성결과와 저자결론을 기재한다. 9. 기타 : 연구의 한계, 해당 임상시험과 신청 기업과의 관계(예, 연구자금 지원 여부) 등을 기재한다.					

1. 목적

이 지침은 약사법령에 의한 허가(신고)사항 범위를 초과하여 사용되는 의약품의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 평가대상, 평가기준 및 평가결과에 따른 조치에 관한 사항을 정함으로서 허가초과의약품 평가관리업무에 적정을 기함을 목적으로 한다.

2. 용어의 정의

가. “허가초과의약품”이란 환자별 질병 특성, 임상시험의 한계 등으로 의료현장의 임상적 경험·논문 등을 근거로 의약품 허가(신고)사항 범위를 초과하여 사용하는 의약품을 말한다.

3. 평가대상

가. 이 가이드라인에 따라 검토하는 허가초과의약품은 다음과 같다.

- 1) 「허가 또는 신고 범위 초과 약제 비급여 사용 승인에 관한 기준 및 절차」에 따라 건강보험심사평가원에서 검토 요청한 품목
- 2) 대한의사협회, 대한약사회 등 유관단체에서 안전성과 유효성 평가가 필요하다고 검토 요청한 품목
- 3) 기타 안전성과 유효성에 관한 우려로 식약처장이 검토가 필요하다고 인정한 품목

나. 식약처장은 평가대상 중 소아 혹은 임부 사용 의약품 등 안전성 우려가 큰 품목에 대해서 우선하여 검토한다.

4. 평가대상 자료

가. 평가시 활용가능한 자료

- 1) 신청자(기관)가 제출한 안전성·유효성 자료
- 2) 품목허가(신고) 신청시 식약처에 제출한 자료 (식약처에서 임상시험계획 승인을 받아 실시한 임상시험 결과, 신약 등의 재심사 결과, 안전성 정보보고자료 등을 포함한다)
- 3) 미국, 영국, 일본, 프랑스, 독일, 이탈리아, 캐나다, 스위스의 허가사항(의약품집¹¹⁾ 또는 규제당국의 홈페이지에서 열람가능한 내용)
- 4) AHFS, Matindale, Micromedex 등 의약품사용정보
- 5) PubMed, 의·약학학회지에 수록된 논문(총설), 관련학회에서 인정하여 현재 의·약학 대학에서 사용되는 교과서
- 6) 학회에서 인정하는 진료가이드라인
- 7) 식품의약품안전처, 미국 FDA, 유럽 EMA, 일본 후생노동성 등 의약품당국에서 발간한 안전성 관련 조치문서(서한)
- 8) 중앙약사심의위원회 및 관련학회 자문의견
- 9) 건강보험심사평가원에서 제공한 사용내역 자료 등

나. 임상연구 문헌의 인정 기준

임상연구 문헌은 연구유형에 따라 다음의 4가지 범주로 분류한다

【범주1】 무작위 대조군 시험을 대상으로 한 체계적 문헌고찰(systematic review, 메타분석)

【범주2】 무작위 대조군 시험 또는 범주3을 대상으로 한 체계적 문헌고찰

【범주3】 준-무작위 대조군 시험, 환자-대조군연구(case control study), 코호트 연구(cohort study), 및 기타 관찰적 분석 연구(observational, analytic study)

【범주4】 단면조사연구(cross-sectional study), 전/후 비교연구(before/after

11) 당해 연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 의약품집 [미국의약품집(PDR), 일본의약품집, 영국의약품집(ABPI DATA SHEET COMPENDIUM), 독일의약품집(ROTE LISTE), 프랑스의약품집(VIDAL), 이탈리아의약품집(L'informatore Farmaceutico) 스위스의약품집(Arzneimittel Kompendium der Schweiz) 및 캐나다의약품집(Compendium of Pharmaceuticals and Specialties)]

study), 증례보고(case report), 환자군 연구(case series), 비 분석적 연구(non-analytic study)

5. 평가 및 보고서의 작성

가. 평가과정에서 제출된 자료가 미비한 경우, 신청자와 협의는 하되, 따로 민원 사무에 의한 보완을 요구하지 아니한다.

나. 항암제의 경우에는 허가초과사용 항암요법 평가는 암질환심의위원회 참석을 통하여 평가할 수 있다.

다. 평가담당자는 평가자료를 토대로 평가하고 다음의 순서로 평가보고서를 작성한다.

- 1) 신청개요(성분명, 허가초과유형 및 의뢰내용, 대상환자 등)
- 2) 허가초과사용의 필요성 (허가초과 사용 질환의 중대성, 의료상의 유용성, 대체약 유무 등)
- 3) 신청내용의 외국사용 허가사항 여부(대상국가 : 미국, 영국, 일본, 프랑스, 독일, 이탈리아, 캐나다, 스위스)
- 4) 국내외 임상문헌 평가결과 및 의약품 사용정보 평가결과
- 5) 국내외 교과서 및 가이드라인 수재내용에 대한 평가결과
- 6) 새로운 적응증으로 개발중인 경우, 그 진행상황 및 임상사용 실태
- 7) 허가초과 사용에 대한 안전성, 유효성 및 허가반영 타당성 등
- 8) 허가초과 사용사례에 대한 임상시험의 필요성 등
- 9) 허가초과의약품 분류결과(등급 I ~ 등급 III)

6. 자료의 요건

신청한 효능·효과, 용법·용량 및 대상환자가 신청범위 내에 있는 자료만을 원칙적으로 인정한다

가. 기전이 동일한 유사계열 의약품 자료를 제출하는 경우 불인정

나. 허가초과사용 대상환자와 제출한 문헌의 대상환자가 상이한 경우 원칙적으로 불인정

7. 허가초과의약품 평가 원칙

- 가. 기허가 투여경로를 달리하여 투여함으로써 안전성을 악화시킬 우려가 있다고 판단되는 경우 불인정
- 나. 기허가의약품 용법용량의 최대량을 초과하거나, 사용상의 주의사항 중 금기에 포함되어 있는 환자를 대상으로 사용하여 안전성을 악화시킬 우려가 있다고 판단되는 경우 불인정
- 다. 대체가능한 약제의 투여나 대체치료법보다 비용 효과적인 경우에는 원칙적으로 불인정. 다만, 대체치료제 보다 부작용이 낮고 유효성이 높다고 판단되는 경우에 인정가능
- 라. 대체치료제가 없어 허가초과사용을 못하면 심각한 증상을 일으켜 사망에 이르게 하거나, 소아의 경우 심각한 후유증이나, 합병증을 유발할 경우는 윤리적으로 사용 가능

8. 허가초과의약품 분류 기준

- 가. 평가된 허가초과의약품은 다음에 따라 분류한다. 일반적으로 등급 IIaa 이상을 근거로 인정하는 것을 원칙으로 한다. 다만, 희귀질환이나 생명을 위협하는 질환에 사용하고자 하는 경우에는 등급 IIb까지 인정할 수 있다.
- 나. “안전성 정보” 혹은 “의약품 위해 정보”를 활용하여 지속적으로 모니터링하고, 조치가 필요한 경우, 분류기준을 조정하여 회신할 수 있다.

1) 등급 I

- (1) 허가초과 적응증이 AHFS(American Hospital Formulary Services), Micromedex, Martindale 등에서 허가초과사용에 대한 유효성이 있음을 확인할 수 있고, 각 자료에서의 근거 및 권고 수준이 class I이거나 이에 상응(참고1)하는 경우로서 안전성에 문제가 없을 것으로 판단되는 경우
- (2) 임상연구 문헌의 인정 기준에서 정하고 있는 【범주1】에 해당하는 문헌에서 유효성이 있음을 확인할 수 있고 안전성에 문제가 없을 것으로 판단

되는 경우

- (3) 8개국(미국, 영국, 일본, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스위스, 캐나다)에서 허가되어 있는 경우

2) 등급 IIaa

- (1) AHFS, Micromedex, Martindale등에 기재되어 있지만 근거 및 권고 수준이 Class IIa이거나 이에 상응(참고1)하는 경우로서 안전성에 문제가 없을 것으로 판단되는 경우
- (2) 허가초과 적응증의 근거로 제출한 자료(문헌)이 해당학회에서 인정하는 교과서 2개 이상에 그 내용이 있으며, 구체적 용법·용량을 기재하고 있는 경우로서 안전성에 문제가 없을 것으로 판단되는 경우
※ 다만, 용법·용량이 기재되어 있지 않더라도, 교과서의 서술 내용을 참고하여 사례별로 검토할 수 있음
- (3) 임상연구 문헌의 인정 기준에서 정하고 있는 【범주2】에 해당하는 문헌에서 유효성이 있음을 확인할수 있고 안전성에 문제가 없을 것으로 판단되는 경우
- (4) 해당학회에서 인정하는 2개이상의 국내외 진료가이드라인에 그 내용이 있으며, 구체적 용법·용량을 기재하고 있으나 허가사항 및 문헌등을 통하여 안전성에 우려가 없다고 판단되는 경우
- (5)등급 I에 해당하지만, 허가사항 및 문헌등을 통하여 안전성에 우려가 있다고 판단되는 경우

3) 등급 IIab

- (1) AHFS, Micromedex, Martindale등에 기재되어 있지만 근거 및 권고 수준이 Class IIb이거나 이에 상응(참고1)하는 경우로 결정적인 근거가 없고, 일부환자에서만 유효하다고 판단되는 경우. 다만, 안전성에 문제가 없을 것으로 판단되는 경우에 한함
- (2) 임상연구 문헌의 인정 기준에서 정하고 있는 【범주3】에 해당하는 문헌에서 유효성이 있음을 확인할수 있고 안전성에 문제가 없을 것으로 판단되는 경우
- (3) 등급 IIaa에 해당하지만, 허가사항 및 문헌등을 통하여 안전성에 우려가 있다고 판단되는 경우

- (4) 안전성에 우려가 있다고 판단되는 경우, 건강보험심사평가원을 통해 모니터링을 추가로 요청 가능

4) 등급 IIb

- (1) 임상연구 문헌의 인정 기준에서 정하고 있는 【범주4】에 해당하는 문헌에서 유효성이 있음을 확인할 수 있고 안전성에 문제가 없을 것으로 판단되는 경우
 (2) 등급 IIab에 해당하지만, 허가사항 및 문헌등을 통하여 안전성에 우려가 있다고 판단되는 경우
 (3) 건강보험심사평가원을 통해 안전성에 우려가 있다고 판단되는 경우 모니터링을 추가로 요청 가능

5) 등급 III

- (1) 유효성 입증이 안되거나 안전성에 중대한 사실이 조사, 발견되었을 경우
 (2) 임상연구 문헌의 인정 기준에서 정하고 있는 【범주4】에 해당하는 문헌으로서, 유효성의 결과를 확신할 수 없고, 안전성에 우려가 있다고 판단되는 경우
 ※ 안전성우려 : 식약처 “허가사항 중 경고” 및 “안전성 정보 등”에서 중대한 이상약물반응이 보고 등 안전성이 유효성을 상회한다고 판단되는 경우

9. 분류별 조치

가. 등급별 조치개요

구분			주요내용	조치사항
등급 I			· 임상논문·허가사항 등을 통해 안전성 및 유효성 인정	허가내 사용으로 전환 검토 협의
등급 II	a	a	· 허가내 사용으로 전환 검토 수준은 아니나 임상 문헌 검토 등을 통해 허가초과사용 인정	지속관찰 사용 인정
		b	· 임상문헌 검토 등을 통해 희귀질환에 사용하고자 하는 경우 허가초과사용 인정 · 안전성 잠정적 유보 또는 추적관찰 필요	
	b		· 임상문헌 검토 등을 통해 대체치료제가 없어 심각한 증상을 일으켜 사망에 이를 수 있는 경우에 한해 허가초과사용 인정 · 안전성 잠정적 유보 또는 추적관찰 필요	

등급 III	· 안전성과 유효성에 문제 발견	사용중지 요청 필요시 사용상의 주의사항에 반영

나. 안전성과 유효성에 문제가 발견되어 사용중지 하거나, 외국의 허가사항 또는 안전성·유효성 자료의 평가결과에 따라 해당 허가초과사용을 허가사항 반영 등이 필요한 경우는 중앙약사심의위원회 허가초과의약품평가 소분과위원회 자문을 받거나 해당분야 전문가의 자문을 받아 확정할 수 있다.

다. 임상시험 등 연구개발 가능성이 있는 경우 또는 추가적인 임상연구가 필요한 경우 제약회사 및 연구자에게 임상연구를 제안한다.

10. 평가협조, 자문 등

평가담당자는 이 가이드라인에 의한 허가초과의약품 평가를 위해 필요한 경우 해당 심사부서, 식품의약품안전평가원장 또는 중앙약사심의위원회의 자문을 받을 수 있다.

11. 기타

이 가이드라인에 기재된 내용이외에 평가에 대해서는 「의약품 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 등에 따른다.

12. 시행일 : 2011년 6월

SOP number: GRP-SOP-2014-37

Version : 1.2

Date : 2014.01.

의약품 심층검토 (Peer Review) 진행절차에 대한 지침

Guidance on Management Process for Drug Evaluation Peer Review

2014. 01

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2013	draft	1.0	심층검토 진행절차에 대한 지침(안) 마련	임화경
2	2013	GRP-SOP-2013-32	1.1	상동	김호정
3	2014	GRP-SOP-2014-37	1.2	상동	박혜진

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	의약품심사조정과	보건연구사	박혜진	
책임감수자	의약품심사조정과	보건연구관	김호정	
확인자	의약품심사조정과	과장	김혜수	

<개요>

공개여부

공개

연락처

본 지침 사용시 문의사항이나 추가의견이 있는 경우 의약품심사조정과(박혜진, 전화: 043-719-2908, 이메일 : skyjin80@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목 차>

용어 및 약어

1. 목적
2. 운영원칙
3. 심층검토의 종류 및 업무수행 범위
4. 업무추진절차
 - 4.1 심층검토 대상 품목
 - 4.2 심층검토 자료 준비
 - 4.3 심층검토 일정 및 주제 공지
 - 4.4 심층검토 개최
 - 4.5 심층검토 결과 환류
5. 심층검토 회의록의 공유
6. 심층검토 개인별 성과 반영
7. 의약품 심층검토 세부절차도
8. 임상시험 심층검토 세부절차도

붙임 1. 심층검토 회의록 양식

붙임 2. 심층검토 회의결과 공유방 화면

<본문>

용어 및 약어

- 심층검토(Peer Review)제도

의약품의 품질, 안전성·유효성, 임상시험계획승인 심사 시 다수 전문가의 종합적·심층 검토를 통해 심사결과의 전문성을 확보하기 위한 것으로 전문분야의 심사자가 심사 에 함께 참여하여 쟁점사항 또는 보완사항 등에 대해 허가심사 관련 전문적 의견 제시 하고 이를 심사 시 반영하는 것으로 정의함

- 심층검토 주관부서

심층검토를 총괄 주관하는 부서로서 의약품심사조정과로 함

- 심층검토 주관 담당자

심층검토 주관부서 내 품질, 안전성·유효성, 임상시험계획승인 심층검토 운영 및 총괄 담당자로서 의약품심사조정과의 사무관·연구관 및 담당자로 구성함

- 품목관리자

심층검토 주관부서 내 해당 품목의 품목관리자(Product Manager, PM)로서 의약품심사조 정과의 담당자로 함

- 심사부서

해당품목의 심사 담당 부서로서 심층검토에 논의주제를 상정하는 의약품심사부 내의 심사과

- 품목심사자

의약품심사부 내에서 상정된 논의주제에 해당하는 품목을 심사하는 자로서 심층검토 시 발표하는 심사자

- 심층검토 참여자

심층검토는 품질, 안전성·유효성, 임상시험계획승인으로 나누어 진행한다. 심층검토 참여 대상자는 평가원 의약품심사부 속하는 심사자외 하되 전문분야는 품질, 안전성·유효성 (독성/약리, 임상, 임상약리)로 구분한다. 각 전문분야는 주참여자(해당분야 2년 이상 담당자), 부참여자(해당분야 2년 미만 담당자), 그 외 기타 참관하는 자(심사관)로 구성한다.

- 심층검토 회의록

심층검토 후 그 결과를 기록한 문서

- 심층검토 회의록 폴더

심층검토 회의록을 저장하는 웹폴더로 향후 심사에 참고자료로 활용하나, 보안 유지를 위해 의약품심사부 담당자에게만 공개되는 자료

1. 목적

이 지침은 의약품의 품질, 안전성·유효성 및 임상시험계획승인 심사에 대한 일관성 및 투명성을 확보하기 위하여 의약품심사부에서 수행하는 의약품 심층검토 진행절차에 대한 방법을 구체적으로 설명하기 위함이다.

2. 운영원칙

- 이 지침에서 “심층검토제도”란 의약품의 품질, 안전성·유효성, 임상시험계획승인 심사 시 다수 전문가의 종합적·심층 검토를 통해 심사결과의 전문성을 확보하기 위한 것으로 전분분야의 전문심사자가 심사에 함께 참여하여 쟁점사항, 반복적으로 접수되는 민원사항, 보완요청사항, 현안사항 등에 대해 허가심사 관련 전문적 의견 제시하고 이를 심사 시 반영하는 것으로 정의한다.
- 심층검토는 심사 결과의 전문성을 향상시키고 객관성을 확보하여 심사결과에 대한 고객만족도 향상 및 궁극적으로 국민에게 우수 의약품으로 공급하기 위함이다.
- 심층검토를 통해 심층검토 참여자(심사자)간 눈높이 맞춤 및 단기 경력 심사자의 심사능력을 향상시켜 향후 심사에 도움이 되도록 하는 데 그 목적이 있다.
- 이 지침은 의약품 심사의 일관성 및 투명성을 확보하기 위해 의약품심사부에서 수행하는 심층검토 진행절차에 관한 세부사항을 정하여 운영하고자 한다.

3. 심층검토의 종류 및 업무수행 범위

- 의약품 심층검토는 품질, 안전성유효성, 임상시험계획 분야로 한다. 심층검토 주관 부서는 일정 조정, 참여자 파악, 진행, 결과 의견조회 및 결과보고 등에 관한 업무를 수행한다.
- 심층검토 대상은 심사부서의 협조를 받는다. 각 분야별 심층검토 주관부서와 개최 시기는 다음과 같다.

심층검토	심층검토 주관부서	심층검토 개최시기
품질 심층검토	의약품심사조정과	매주 수요일
안전성유효성 심층검토	의약품심사조정과	매주 화요일
임상 심층검토	의약품심사조정과	매주 목요일

4. 업무추진절차

4.1 심층검토 대상 품목

- 심층검토 주관부서는 신약 및 자료제출의약품의 품질, 안전성유효성 및 임상시험 계획승인 심사 시 쟁점사항, 보완요청사항, 현안사항 등을 사전에 조사하여, 심층검토 대상을 정한다.
- 심층검토 필수 대상 품목의 경우, 품목관리자가 해당과에 심사의뢰 시 예비심사 카드에 대상여부를 명기하여 품목심사자가 미리 알 수 있도록 한다.
- 심층검토 대상품목 선정기준은 다음과 같다.
 - 필수대상허가품목 : 신약
 - 필수대상임상품목 : 최초 임상시험 승인 신청(임상시험계획승인), 중대한 보완 필요 임상품목
 - 그 외 자료제출의약품 및 기타 논의가 필요한 품목 및 현안사항, 임상시험계획서 추가 등

4.2 심층검토 자료 준비

- 심층검토 자료
 - 품목심사자는 심층검토 해당품목에 대해 “의약품 우수심사기준”의 각 검토서 작성지침에 따라 검토서를 작성한다. 필요시 별도의 발표자료를 추가로 작성할 수 있다.

4.3 심층검토 일정 및 주제 공지

- 심층검토 주관 담당자는 온나라 메모보고로 심층검토가 필요한 대상을 사전에 조사한다.
- 품목심사자는 민원 보완 요구 또는 민원 최종 회신 최소 3일전에 심층검토가 개최될 수 있도록 온나라 메모보고 의견을 통해 심층검토 주관 부서에 심층검토를 요청하도록 한다.
- 품목심사자는 심층검토 안전에 대해 예상 심층검토 개최일로부터 7~2일 이전에 심층검토 주관 담당자에게 다음의 사항을 포함하여 청내메일로 통보한다.
 - 품목명(성분명), 회사명, 효능효과
 - 품목심사자(발표자)
 - 논의사항
 - 발표자료 : 검토서 또는 별도 발표자료
- 심층검토 담당자는 세부진행일정을 확정하고 장소를 섭외한다.

- 심층검토 주관 담당자는 심층검토 개최일로부터 7~2일 이전에 온나라 메모보고로 심층검토 참여자에게 심층검토 일정 및 논의주제를 공지한다. 메모보고 시 포함되어야 할 내용은 다음과 같다.
 - 심층검토 일시, 장소, 주제 및 주요 논의사항, 품목심사자
- 심층검토 주관 담당자는 심층검토 참여자에게 발표자료를 청내메일로 송부한다.

4.4 심층검토 개최

- 심층검토 회의 방향
 - 품목심사자는 관련 규정 적용 조항의 타당성, 즉 제출자료 범위 타당성, 제출자료의 타당성, 보완요구 내용의 타당성을 중심으로 심사한다.
- 개최 당일에 준비해야 할 사항은 다음과 같다.
 - 개최장소 예약확인
 - 발표자료 파일 및 지난 회의록
 - 노트북, 빔프로젝트, 필기도구
 - 참여자 명단
- 심층검토 참여자의 범위는 다음과 같다.
 - 참여자 : 분야별 심층검토 해당 품목심사자 및 품목관리자(Product Manager), 해당 품목의 담당 연구관 및 과장, 각 과의 해당 분야 담당자
 - 심층검토 참여자는 심층검토 시 심사자 심사결과(발표)에 대하여 유익성/위해성 평가 중심으로 보완요구사항, 최종 회신(적합, 반려) 타당성에 대해 의견을 제시한다.
- 심층검토 당일 진행절차는 다음과 같다.
 - 개최시간 30분 전 관련 시설 설치 및 좌석 정렬
 - 지난 심층검토 결과 보고 및 재논의사항
 - 논의 주제 및 발표자 소개
 - 논의 주제 관련 발표 (발표자 : 해당 품목심사자)
 - 문답식 자유토론 및 최종 결정방향 논의
 - 기타 토의사항

4.5 심층검토 결과 환류

- 심층검토 주관 담당자는 논의내용을 위주로 심층검토 결과를 작성하고, 최종 결과는 품목심사자와 협의하여 최종 확정한다.

- 심층검토에서 논의된 사항을 정리한 심층검토 회의록을 심층검토 개최 후 3일 내에 청내메일 웹폴더에 게시하여 결과를 공지한다.
- 품목심사자는 최종 심층검토 결과를 검토서에 반영하여 최종 심사결과를 의약품 심사조정과에 회신하며, 품목관리자는 심층검토 결과를 의약품심사조정검토서에 기재하여 이력관리를 하도록 한다.
- 만약, 심층검토 결과 중 심사자 간 협의가 필요한 사항에 대해서는 심층검토 개최 후 3일 내에 온나라 메모보고로 의견을 조회하여 다음 심층검토 개최시 최종 논의 한다.
- 제도개선, 규정개정 등 심사업무에 반영될 필요성이 있는 사항에 대해서는 업무 협의회의에 안건을 상정하여 처리하거나 청내 관련 부서에 통보한다.

5. 심층검토 회의록의 공유

- 심층검토 회의록은 심층검토 주관 담당자가 반기별 또는 분기별로 메모보고를 통해 의약품심사부 직원에게 공유한다.
- 웹폴더의 공유는 보안유지를 위해 의약품심사부 직원에 한정한다.
- 웹폴더의 심층검토 회의록은 향후 심사시 활용될 수 있도록 문서의 제목을 품목 심사자-회사명-제품명-자료의 종류 순으로 기재하여 문서의 내용을 제목을 통해 파악이 가능하도록 한다. (예: ○○○-△△제약-□□정-자료제출-효능효과의추가)

6. 심층검토 개인별 성과 반영

- 심층검토 참여자 및 발표 품목심사자는 상시학습 1시간/회 인정 받을 수 있다.
- 심층검토 발표 품목심사자 및 중요 의견제시를 한 자에게는 발표횟수에 따른 점수를 부과하여 향후 개인 성과평가 시 반영될 수 있다.

7. 의약품 심층검토 세부절차도



8. 임상시험 심층검토 세부절차도

임상시험 현황 확인	- 임상시험 신청현황 확인 * 임상시험 접수: 임상제도과	▪ 심층검토 주관 담당자
↓		
심층검토 대상 지정	- 온나라 메모보고로 심사대상 및 일정 협의·알림	▪ 심층검토 주관 담당자
↓		
심층검토	- 품목심사자는 심사검토서 위주로 발표 - 유익성/위해성 평가 중심으로 보완사항 및 최종 회신(적합, 반려) 타당성 의견제시 ※ 심사자문단의 서면심사 고유 ※ 해당과 임상시험 보완요구 또는 민원회신 3일전 심사 개최	▪ (발표) 품목심사자 ▪ (참여) 의약품심사부
↓		
심층검토결과 공유	- 주요 논의사항 위주 결과작성 후 메모보고를 통해 품목심사자(발표)와 협의 후 최종 심층검토 결과 공유 ※ 심층검토 후 3일 이내	▪ 심층검토 주관 담당자 ▪ 품목심사자 (결과만 기재)
↓		
심사결과 반영 및 민원회신	- 심층검토결과를 반영하여 심사결과 회신 (→임상제도과)	▪ 품목심사자

붙임 1. 심층검토 회의록 양식

(품질, 안유, 임상) ○차 심층검토 결과

회차	일자	심층검토 내용	협의사항 및 결과
○차	○월○일 (○요일) 13:30~15:00	□ 품목명 : ○○정, ○○제약(주) (접수번호○○○, 심사부서, 품목심사자) ○ 품목개요 및 제출자료 - - ○ 심층검토 안건 : ○ 심층검토 결과 - ※참고사항 ○ -	○ 허가당시제출자료증명서에 대한 보완문구 통일 - 제출된 임상시험자료가 동 규정 제7조제6호가목에 적합함을 입증할 수 있는 자료 - (실시시기) 즉시시행

붙임 2. 심층검토 회의결과 공유방 화면

크레디메일 v5 - Windows Internet Explorer

KFDA 식품의약품안전청

암화경(hklim@startmail.kfda.go.kr) 님의 로그인 시각 : 2013-01-28, 13:46

도움말 FAQ 로그인

청내메일 웹폴더 주소록 일정관리 게시판 환경설정

메일읽기

메일쓰기 내게쓰기

수신확인

메일함

받은메일함

보낸메일함

임시보관함

스팸메일함

휴지통 (1)

내 메일함

공유 폴더

외부메일 가져오기

사용자 검색

웹폴더

hklim@startmail.kfda.go.kr (전체 사용 가능)

업로드 새폴더 삭제 다운로드 공유 첨부메일

웹폴더 용량 [0KB / 1000MB]

전체 0% 사용중

현재 경로 : 공유폴더/의약품심사부 Peer Review /안전성유효성심사 권한 : 읽기권한

이름	용량	종류	수정날짜
20130115 2차 안유 Peer	32KB	Hwp 문서	2013-01-24 08:51:46
안전성유효성_심사_Peer	29KB	Hwp 문서	2013-01-21 11:38:38

폴더보기 파일검색

나의웹폴더

업로드폴더

공유폴더

chinms@startmail.kfda.go.kr

Is0253@startmail.kfda.go.kr

의약품심사부 Peer Review

안전성유효성심사

품질심사

임상시험계획승인심사

mkj4680@startmail.kfda.go.kr

yonkih@startmail.kfda.go.kr

바이러스 체크 도움말

SOP number: GRP-SOP-2014-38

Version : 1.1

Date : 2014.01.

의약품심사부 민원상담 처리절차

Guidance on Process for Consultation in medicinal product
marketing authorization

2014. 01.

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2013	GRP-SOP-2013-33	1.0	의약품심사부 민원상담 처리절차	구민지
2	2014	GRP-SOP-2014-38	1.1	상동	구민지

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	의약품심사조정과	보건연구사	구민지	
책임감수자	의약품심사조정과	보건연구관	김영림	
확인자	의약품심사조정과	과장	김혜수	

<개요>

목적

이 지침은 의약품심사부에서 수행하는 허가와 관련된 민원상담(이하 민원 상담)을 체계적이고 효율적으로 수행하기 위하여 의약품심사부에서 수행하는 민원상담 처리절차를 구체적으로 설명하기 위함이다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 의약품심사조정과 (전화: 043-719-2911, 이메일: mjkoo@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목차>

1. 운영원칙
2. 의약품심사부서의 민원상담의 분류방법
3. 온라인상담(국민신문고/행정포털) 처리절차
4. 방문상담(행정포털) 처리절차
5. 전화상담 처리절차

<붙임1> 국민신문고 답변 양식

<붙임2> 방문상담 이력관리 일지 양식

<붙임3> 전화상담 이력관리 양식

<본문>

1. 운영원칙

- 식약처 직원의 민원상담 처리기한 준수는 최적의 민원 응대에 중요하다. 민원처리 과정에 효율성 및 일관성을 보증하는 데 도움이 되는 내부 민원질의 처리기한에 대한 계획을 세우고 잘 관리하여야 한다. 잘 관리된 민원업무 절차는 민원질의 회신에 필요한 시간과 자원을 할당하는데 도움을 준다.
- 식약처 직원은 민원처리 업무에 대한 식약처 내부의 일관성을 확보하고 향후 심사 에 도움이 되도록 활용할 수 있도록, 해당부서의 민원회신에 대하여 의약품심사부서의 공유가 적절하다고 판단되는 경우에는 회신문서를 공람한다.
- 식약처 직원은 예정되거나 계획된 행정조치를 민원인이 질의하는 시점에 반영되는 것처럼 오인할 수 있는 행위를 하여서는 안된다. 식약처 직원은 현재의 규정을 근거로 민원인이 제공한 정보에 한하여 질의에 대한 회신을 하여야 하며, 관련 규정이 제 개정될 수 있음을 민원인에게 공지하여야 한다.
- 식약처 직원이 다루는 민원상담의 형태는 다음과 같다.

민원상담 형태		민원접수 경로		운영
온라인 상담	국민신문고	· 국민신문고 홈페이지(http://www.epeople.go.kr) · 식약처 홈페이지(http://www.mfds.go.kr) > 국민광장> 신문고 > 일반민원		국민권익위원회
	행정포털 (의약품 안전관리)	· 국민신문고 외 접수 (우편, 팩스 등)	고객지원담당관에서 행정포털에 민원등록	식품의약품안전처
방문 상담	행정포털 (의약품 안전관리)	· 식약처 사이버상담/FAQ 홈페이지 (http://call.mfds.go.kr) > 방문/화상 상담예약 (또는 방문상담예약)		식품의약품안전처

- 민원상담의 형태별 처리기한은 다음과 같다.

민원상담 형태		민원처리기한	비고
온라인 상담	국민신문고	7일 (토요일 포함)	민원인의 동의를 얻어 1회에 한하여 처리기간 연장 가능
	행정포털 (의약품 안전관리)		
방문 상담	행정포털 (의약품 안전관리)	민원인 희망날짜 전에 방문상담 확정날짜 지정	방문상담 날짜 확정시 처리완료됨 민원인과 조율하여 확정날짜 지정

2. 의약품심사부서의 민원상담 분류방법(참고. 그림1)

기본적인 민원상담 접수 및 발송 등 처리에 관한 일반적 사항은 일차적으로 식품의

약품안전처 민원사무처리에 관한 규정(식품의약품안전처)에 따라 수행한다.

2.1. 의약품심사부 해당부서 분류담당자의 책임

- 해당부서 분류담당자는 해당부서로 접수된 민원상담이 화학의약품 및 화학의약품을 포함하는 복합의약품에 대한 질의인지 아닌지를 확인한다.
- 접수된 민원질의가 해당부서의 업무가 아닌 경우(생물학제제, 생약(한약)제제, 의약품, 의료기기, 식품 또는 식품의약품안전처의 소관 업무를 벗어난 질의) 고객지원담당관에게 부서재분류지정을 요청하여 민원질을 해당부서 또는 해당기관으로 이관한다.
- 허가에 관한 일반적 질의가 아닌 민원상담(신약여부, 재심사부여 여부, 대조약 공고 및 규정의 유권해석 등) 및 DMF(품질심사 제외)는 의약품 정책과, GMP는 의약품품질과, 의약품시판 후 관리는 의약품관리총괄과로 이관하며, 해당부서 업무와 관련한 구체적 기준 및 시험방법, 안전성유효성 심사자료 요건(임상시험 디자인)과 같은 특정품목에 대한 전문적 민원질의는 의약품심사부의 각 해당부서에 협조요청 후 협조결재로 의약품심사조정과에서 처리한다.
- 해당부서 분류담당자는 과내 담당자에게 민원질을 할당한다.
- 접수된 상담민원 중 다른 과(의약품심사부외 타과)와 협조하여 처리하여야 하는 민원은 고객지원담당관에 요청하여 복합민원으로 처리하고, 민원질을 파악하여 주요문의를 처리하여야 하는 과를 주관부서로 한다.
- 접수된 민원상담이 복합민원인 경우 민원질의 비중에 맞게 주관부서와 협조부서를 적절하게 배정하였는지 확인하고, 변경이 필요한 경우에는 고객지원담당관에 그 사유를 적어 재지정 요청한다.

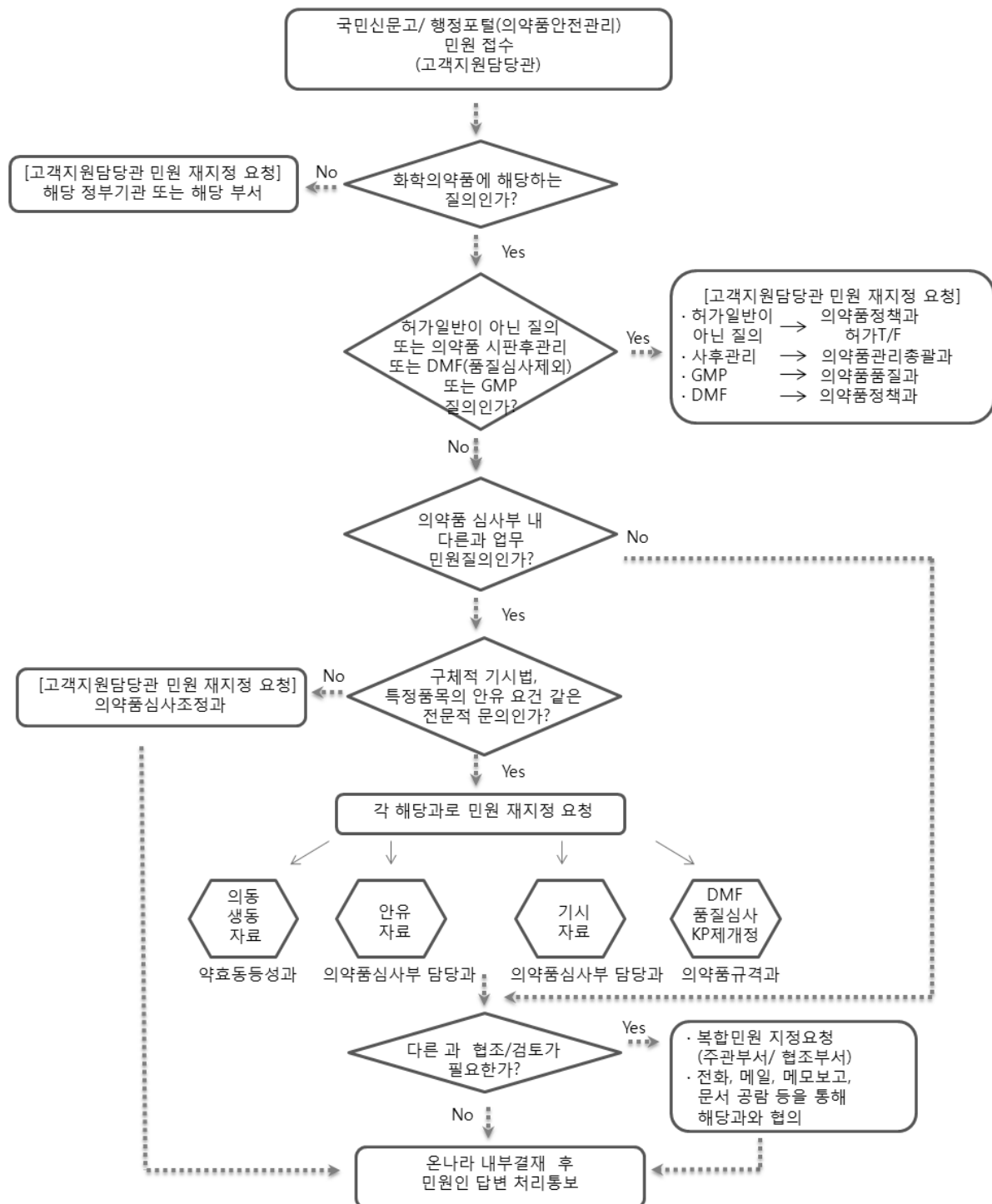
2.2. 의약품심사부 해당부서 민원질의 담당자의 책임

- 민원질의 담당자는 분류담당자가 올바르게 민원질을 분류하였는지 재확인하고, 해당부서와 관련이 없는 민원질의인 경우 과내 분류담당자에게 통보하여 민원질을 해당부서로 이관한다.
- 민원인에 대한 신뢰성 확보 및 효율적인 민원질의 처리 운영을 위하여 민원 처리기간을 확인하고 기간 내 회신하도록 한다.
- 민원질의가 단순질의가 아니라 기술적 검토 및 업무 협의가 필요한 경우에는 민원인의 양해를 구하여 민원처리기간을 1회에 한하여 연장한다.
- 다른 과로 검토의뢰가 필요한 경우 해당 연구관(또는 사무관)과 확인하고 해당부서로 협의요청 후 협조결재로 처리한다.
- 접수된 민원상담이 복합민원(주관부서)인 경우 협조부서가 처리기한 내 회신을 주

도록 독려하고, 최종 민원상담회신에 협조부서의 회신내용을 반영하도록 한다.

- 불만족평가를 받은 민원상담은 민원인의 불만족 사유를 파악하고 적절한 추가답변을 제공하여 2차 만족도평가에서는 만족을 받을 수 있도록 한다.

[그림1. 민원상담 분류 및 처리흐름도]

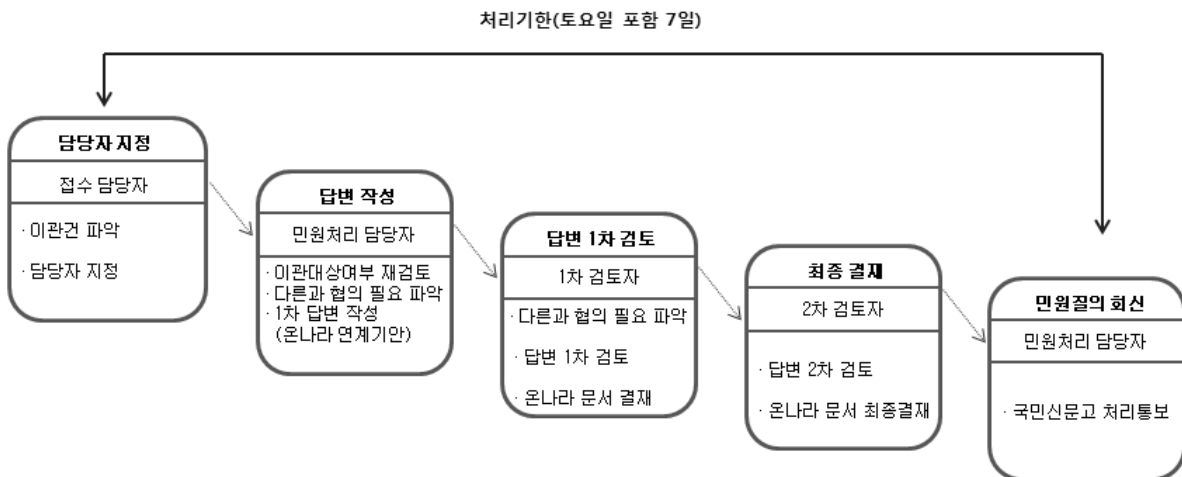


3. 온라인상담(국민신문고/행정포털) 처리절차

3.1 온라인상담(국민신문고/행정포털) 수행절차

- 처리담당자는 질의사항을 파악한다.
- 질의사항이 불분명한 경우에는 상담 신청자에게 정확한 질의내용을 확인한다.
- 과의 업무가 아닌 민원질의가 부서지정된 경우 고객지원담당관에 해당부서로 부서 재지정을 요청한다.
(민원 1건에 여러 질문이 있어, 특정 한 과로 부서지정이 곤란한 경우, 고객지원 담당관에 요청하여 해당부서와 복합민원으로 변경 요청)
- 타과 협의가 필요한 경우에는 협조요청하여 필요 시 해당부서 협조결재로 처리한다.
- 상담신청자가 접수된 상담을 취하하고자 하는 경우, 그 의사를 확인 후 상담신청자가 직접 민원을 취소하도록 하고 취하민원으로 변경되면 처리담당자가 확정통보한다.
- 처리방법 :
 - 1차 검토자가 국민신문고(또는 행정포털)에서 답변을 작성한 후 온나라 연계기안한다.
 - 결재선은 의약품심사부 과내부 업무분장에 따라 심사관 - 연구관(또는 사무관) - 과장으로 하며, 연계기안이 되지 않는 경우에는 온나라 내부결재로 민원답변 상신 후, 최종 결재 답변을 민원인에게 통보하도록 한다.

3.2 국민신문고 처리 흐름도

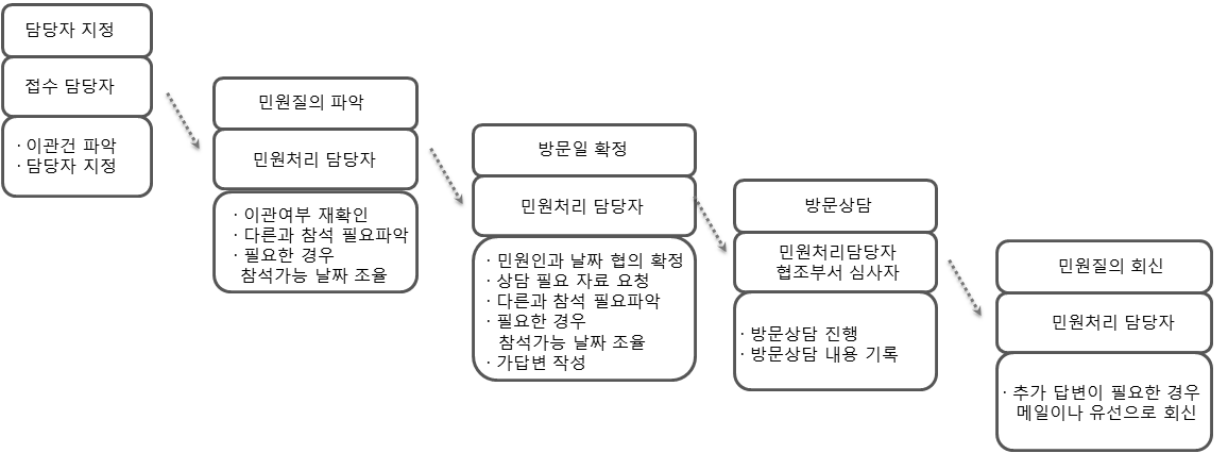


4. 방문상담 처리절차

4.1 방문상담 수행절차

- 처리담당자는 질의사항을 파악한다.
- 과의 업무가 아닌 방문상담이 부서지정된 경우 고객지원담당관에 해당부서로 부서 재지정을 요청한다.
- 상담내용을 검토하여 서면 답변이 가능하다고 판단되는 경우에는 상담신청자의 동의를 거쳐 서면 답변으로 전환이 가능하다.
- 상담신청자가 접수된 상담을 취하하고자 하는 경우, 그 의사를 확인 후 상담신청자가 직접 민원을 취소하도록 하고 취하민원으로 변경되면 처리담당자가 확정통보한다.
- 신속히 상담신청자와 유선통화를 통하여 방문일정 확정한다.
 - 상담신청자가 요구한 일시를 우선 고려한다.
 - 문의사항을 구체적으로 확인한다.
 - 상담 이전에 최대한 질의 내용을 파악하여 해당부서에서 상담 가능한 부분과 민원인이 준비해야 될 부분(질의내용 정리, 부서내의 협의 등)에 대해 민원인과 논의한다.
- 다른 과의 참석이 필요한 경우 담당연구관과 상의 후 최소 1주일 전에 요청한다.
 - 예비시험 결과나 문헌자료 등이 있는 경우 미리 요구한다.(상담 관련 자료는 최소 상담 1주일 전 송부하도록 함)
- 방문상담 수행
 - 상담신청자가 방문상담 전에 신청한 질의사항 외에 추가적인 협의가 필요한 문의를 하는 경우, 방문상담 후 질의에 대한 검토를 거쳐 메일이나 유선으로 회신한다.
 - <붙임2. 방문상담 이력관리 일지>와 같이 방문상담 후, 상담일지를 작성하여 민원이력을 관리한다.

4.2 방문상담 처리 흐름도



5. 전화상담 처리절차

5.1 전화상담 응대 요령

최초 단계	통화 단계	종료 단계
[전화받기] - 수신 신속 - 밝고 부드러운 목소리 - 정확한 발음 · 안녕하십니까 000과 000입니다. · 감사합니다. 000과 000입니다. · 정성을 다하겠습니다. 000과 000입니다. · 무엇을 도와드릴까요? 000과 000입니다. - 양해멘트 · 늦게 받아 죄송합니다. 000과 000입니다. [담당이 부재중일때] - 양해멘트 - 친절함 응대 · 000사유로 자리를 잠시 비우셨습니다. · 메모를 남겨드릴까요? · 아니면 잠시후 0000번 으로 담당자 000에게 직접 전화해 주시겠어요?	[응대시 대화] - 공감적 경청 - 적극적 응대 · 네~ 맞습니다/ 어머... 그러셨군요 · 아~네 .. 정말 당황하셨겠어요 · 제가 신속히 알아보드리겠습니다. [양해 멘트] - 민원처리 신속 - 친절함 응대 · 죄송합니다만, 지금 말씀하신 내용은 저희 기관에서 다루는 업무가 아닌것 같은데..제가 다시 한번 알아보고 연락을 드리겠습니다. · 지금 답변 드리기는 어려운데, 어쨌죠? 제가 다시 한번 알아보고 전화를 드려도 될 까요? [담당이 아닐 경우] - 민원처리 신속 - 친절함 응대 · 죄송합니다만, 제가 담당자가 아니므로 담당직원을 연결해 드리겠습니다. 혹시, 끊어질 경우 0000번으로 전화하여 주시기 바랍니다. · 제가 그 업무를 어느 과 누가 담당하는지 알아보고 곧 전화드리겠습니다. (전화번호와 성함을 알려주실 수 있으세요?)	[용건 확인] - 친절함 응대 - 어감, 태도 · 더 궁금하신 사항이 있으십니까? · 더 필요한 사항이 있으십니까? · 궁금하신 사항은 다 해결되었는지 요. 나중에라도 궁금하신 사항이 있으시면 언제든지 전화주십시오 [종료 인사] - 고객이 먼저 전화 끊은 것을 확인 한 후, 전화 종료 - 종료인사 없이 예!, 네!라고만 하면서 끊지 말 것 · 감사합니다. · 고맙습니다. · 좋은 하루 되십시오

* 질의내용이 복잡하거나 논의를 통해 답변이 필요한 경우 국민신문고를 통한 상담 접수를 안내한다.

<붙임1> 국민신문고 답변 양식

○ 일반적 사항에 대한 답변인 경우

[도입부] 경어를 사용하여 인사말 작성	안녕하십니까? 우리처 국민신문고를 방문하여 주셔서 감사합니다. 귀하께서 질의하신 000대하여 아래와 같이 답변 드립니다.
[전개부] 질의에 대한 충실한 답변	▪ 법령조항을 명확히 지정하여 쉽고 상세하게 설명 ▪ 이송·이첩 또는 자체 처리가 불가능한 민원에 대해 타 기관(소속 기관 등)에서 결과를 제출 받아 답변 또는 추가답변 (감점: 타 소관 민원을 이송·이첩 또는 사건배정 사실만 안내하고 종결한 경우) ▪ 민원취지와 일치한 답변 - 질의내용이 여러 가지 일 경우 질의문항별 답변 ▪ 전화로 설명하였다는 등의 내용만 기재하지 않고 전화 설명 내용도 자세히 기재 ▪ 법령 등의 자료는 파일 첨부
[종결부] 담당자 정보기입 (담당자이름, 전화번호, 이메일 필수)	▪ 이 밖에 답변내용이 미비하거나 궁금한 사항이 있으시면 식품의약품안전처 000과 000에게 전화(☎ 00-000-0000) 또는 메일(00@000.go.kr)로 연락주시면 성심 성의껏 답변하여 드리도록 하겠습니다. ▪ 참고로 식·의약품에 대한 정보는 우리처 홈페이지(http://www.mfds.go.kr)를 이용하시면 보다 편리하게 식·의약 관련 정보를 얻으실 수 있습니다. 많은 이용 바랍니다. 좋은 하루 되십시오. 감사합니다. ▪ 참고로 의약품에 대한 정보는 우리처 홈페이지 Ezdrug(http://ezdrug.mfds.go.kr)를 이용하시면 보다 편리하게 의약품 관련 정보를 얻으실 수 있습니다. 많은 이용 바랍니다. 좋은 하루 되십시오. 감사합니다.

○ 현 제도권에서 해결할 수 없는 민원의 답변인 경우

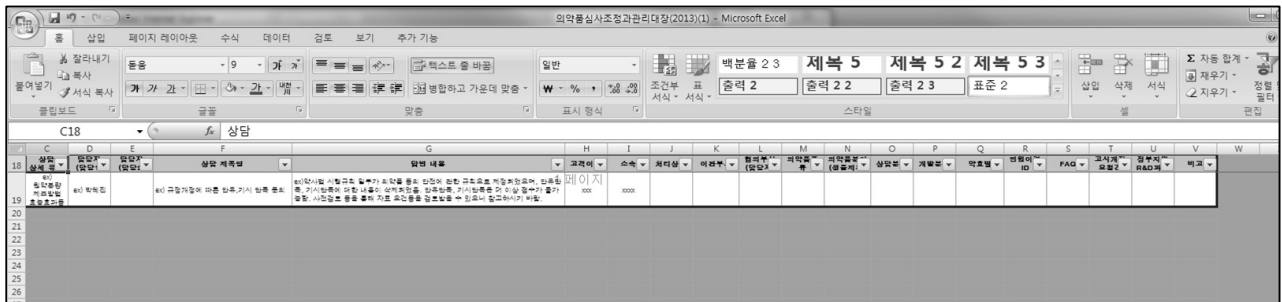
[도입부] 경어를 사용하여 인사말 작성	안녕하십니까? 우리처 국민신문고를 방문하여 주셔서 감사합니다. 귀하께서 질의하신 000대하여 아래와 같이 답변 드립니다.
[전개부] 질의에 대한 충실한 답변	▪ 법령조항을 명확히 지정하여 쉽고 상세하게 설명 ▪ 이송·이첩 또는 자체 처리가 불가능한 민원에 대해 타 기관(소속 기관 등)에서 결과를 제출 받아 답변 또는 추가답변 (감점: 타 소관 민원을 이송·이첩 또는 사건배정 사실만 안내하고 종결한 경우) ▪ 민원취지와 일치한 답변 - 질의내용이 여러 가지 일 경우 질의문항별 답변 ▪ 전화로 설명하였다는 등의 내용만 기재하지 않고 전화 설명 내용도 자세히 기재 ▪ 법령 등의 자료는 파일 첨부
[종결부] 담당자 정보기입 (담당자이름, 전화번호, 이메일 필수) <u>미해결에 대한</u> <u>이해와 설득 및</u> <u>대안제시</u>	▪ 이 밖에 답변내용이 미비하거나 궁금한 사항이 있으시면 식품의약품안전처 000과 000에게 전화(☎ 00-000-0000) 또는 메일(00@000.go.kr)로 연락주시면 성심 성의껏 답변하여 드리도록 하겠습니다. ▪ 그리고 답변내용이 다소 만족스럽지 못하더라도 관련 법령에 의거 부득이한 점이 있음을 이해하여 주시기 바라며, 000사항에 대해서는 제도개선 여부를 검토해 보도록 하겠습니다. ▪ 참고로 식·의약품에 대한 정보는 우리처 홈페이지(http://mfds.go.kr)를 이용하시면 보다 편리하게 식·의약 관련 정보를 얻으실 수 있습니다. 많은 이용 바랍니다. 좋은 하루 되십시오. 감사합니다. ▪ 참고로 의약품에 대한 정보는 우리처 홈페이지 Ezdrug(http://ezdrug.mfds.go.kr)를 이용하시면 보다 편리하게 의약품 관련 정보를 얻으실 수 있습니다. 많은 이용 바랍니다. 좋은 하루 되십시오. 감사합니다.

<붙임2> 방문상담 이력관리 일지 양식

방문상담 기록부	결 재	담당자	사무관	과장

상담유형	방문()				기타()	
상담내용 분류	기준 및 시험방법 검토	안전성 유효성 심사	허가 절차 안내	법령	기타(자료제공 유형분류)	비고
신 청						
상 담						
상담일시			상담 민원인	성명		
				연락처		
상담장소				회사		
참 석 자						
질의내용						
답변내용						
참고사항						

<붙임3> 전화상담 이력관리 양식(엑셀대장)



담당자	상담 날짜	고객 이름	소속	상담 유형	약효별	질의 내용	답변 내용	처리 상태	협약 부서 (담당자)	민원 이력
000	2013. 4.23	△△△	(주)□□ 제약	허가 일반	순환계	질의요지 기재	관련 규정 및 답변 내용 기재	답변 완료	순환계 (◇◇◇◇)	
				안유	중추 신경계			추후 답변 (연락처 기재)		
				기시	호흡계					
				의동	...					
				DMF						

* '3. 온라인상담'의 질의/답변도 붙임3의 전화상담 이력관리 양식과 같이 엑셀대장으로 관리하여, 기상담 사례를 의약품심사부서 내 공유하여 효율적으로 이용하고 민원상담 결과와 의약품심사가 일관성을 확보할 수 있도록 한다.

SOP number: GRP-SOP-2014-39

Version : 1.1

Date : 2014.01.

통/번역의뢰서 작성지침

Guidance on Request for Interpretation and Translation

2014. 01.

변경 이력

연번	연도	지침 번호	버전	명칭	작성자
1	2013	GRIT-SOP-2013-33	1.0	통/번역 의뢰서 작성지침	윤석규
2	2014	GRIT-SOP-2014-39	1.1	상동	윤석규

구분	소속	직급(직위)	성명	서명
작성자	의약품심사조정과	심사원	윤 석 규	
책임감수자	의약품심사조정과	보건연구관	김 영 립	
확인자	의약품심사조정과	과장	김 혜 수	

<개요>

목적

이 지침은 타 부서에서의 통/번역의뢰에 관한 절차를 규정하여, 당 부서의 통/번역 업무의 연속성 및 효율성에 적정을 기하기 위함이다.

공개여부

공개

유효일

다음 개정 전까지

연락처

이 지침서에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 의약품심사조정과(전화: 043-719-2912, 이메일 : ysk9983@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목차>

1. 운영원칙
2. 책임
3. 통/번역 의뢰절차

<붙임 1> 통/번역 의뢰서

<붙임 2> 통/번역 의뢰결과 보고서

<본문>

1. 운영원칙

- ▶ 통/번역의뢰서 작성지침은 통역 및 번역의 의뢰를 위하여 진행되는 제반 절차를 기술하고 있다.
- ▶ 통/번역의 지원에 관한 사항은 의뢰서의 접수 후 5~7일 이내에 의뢰 여부를 판단하여 회신함을 원칙으로 한다.
- ▶ 관련 법령 및 문서는 개정될 경우 최근 문서를 적용한다.

1.1. 통역

- ▶ 서로 다른 언어를 사용하는 양당사자간의 원활한 의사소통을 목적으로 하는 실시간 서비스를 포괄적으로 지칭하며, 순차통역, 동시통역, 위스퍼링 통역, 요약통역 및 수행통역이 이에 포함된다.

1.2. 번역

- ▶ 출발언어권의 문서를 목적언어로 옮기는 작업의 총칭이며, A언어(모국어)에서 B언어(목표언어)로, B언어에서 A언어로의 작업을 모두 포함한다.

1.3. 의뢰부서

- ▶ 의약품심사부로 통역 및 번역 서비스를 요청하는 타부서 및 의약품심사부의 다른 과를 포함한다.

1.4. 지원요청날짜

- ▶ 통/번역 의뢰서를 작성하는 날짜로, 통/번역 의뢰의 가부를 판단하는 기준시점이다.

1.5. 지원날짜/마감시한

- ▶ 통역의 경우는 통역 서비스를 실제로 제공하는 날짜를 의미하고, 번역의 경우는 의뢰자가 번역 결과물을 회신받길 원하는 시점이다.

1.6. 담당연구관/담당사무관

- ▶ 실질적으로 담당에디터의 업무를 관장하는 자로써, 부서의 효율적인 업무를 위하여

의뢰의 가부를 심사하는 역할을 한다.

1.7. 담당에디터

- ▶ 실질적으로 통/번역 서비스를 제공하는 자이다.

1.8. 행사명/행사장소

- ▶ 통역서비스에 적용되는 사항으로, 의뢰자가 통역서비스를 원하는 행사명과 담당에디터가 실제로 파견되는 행사장소를 명시한다.

2. 책 임

2.1. 의뢰부서 담당자

- ▶ 필요한 통역 및 번역서비스의 시점을 고려하여, 통/번역의뢰서 작성지침을 작성한다.
- ▶ 의뢰가 성립된 시점에서 원활한 통역 및 정확한 번역을 위해 필요한 관련자료를 지체없이 제공한다.
- ▶ 행사장소가 근무지 이외의 경우에 담당에디터의 출장에 관련한 사항을 신청하고, 처리함을 원칙으로 한다.

2.2. 담당연구관/담당사무관

- ▶ 통/번역의뢰를 요청받은 후, 부서 업무 및 담당에디터의 일정을 고려하여, 의뢰의 가부를 의뢰부서 담당자에게 통보한다.

2.3. 담당에디터

- ▶ 통역 및 번역 의뢰를 성실히 수행한다. 통역 및 번역의 품질향상을 위해 의뢰부서 담당자에게 관련자료를 요구할 수 있다.

3. 통/번역 의뢰절차

3.1. 통역 및 번역 의뢰

- ▶ 통역 및 번역이 필요한 부서의 담당자는 필요시점 5~7일전에 통/번역의뢰서(붙임 1)를

작성하여 담당연구관/담당사무관에게 제출한다.

3.2.통역 및 번역의 심사

- ▶ 의뢰의 접수 후 5~7일 이내에 담당연구관/담당사무관은 의뢰의 가부를 검토한다.
- ▶ 부서의 업무상 특별한 사유가 없으면 심사를 지원한다.
- ▶ 의뢰를 허가한 경우에는 지체없이 의뢰부서 담당자에게 이 사실을 통보한다.

3.3. 통역 및 번역 준비

- ▶ 회신을 받은 의뢰부서 담당자는 관련 제반서류를 지체없이 담당에디터에게 보낸다.
- ▶ 근무지 이외의 출장인 경우, 의뢰부서 담당자는 출장에 관련된 제반사항이 결정된 즉시 담당연구관/담당사무관 및 담당에디터에게 통보한다.
- ▶ 담당에디터는 원활한 통역 및 정확한 번역을 위해 성실히 준비에 임한다.

3.4. 통역 및 번역 결과

- ▶ 담당에디터는 통역 및 번역의 결과를 통/번역 의뢰결과 보고서(붙임 2)를 작성한다.

<붙임 1>

통/번역 의뢰서

분야	☐ 통역	의뢰부서		연락처	
	☐ 번역	담당자			
지원요청 날짜					
담당 에디터					
행사명 (통역)	※				
행사장소 (통역)	※				
지원 세부사항					

<붙임 2>

통/번역 의뢰결과 보고서

분야	☐ 통역 ☐ 번역	의뢰부서		연락처	
		담당자			
지원날짜					
담당 에디터					
행사명 (통역)	※				
행사장소 (통역)	※				
지원결과					
비고					