

**의약품 임상시험 계획(변경) 승인
보완사례집
[민원인 안내서]**

2019. 4.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

지침·안내서 제·개정 점검표

명칭

의약품 임상시험 계획(변경) 승인 보완사례집

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침·안내서가 있습니까? <input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : _____)
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까? <input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까? <input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까? <input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까? <input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 정보제공 등 직원 교육용 자료입니까? <input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
지침·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용) <input type="checkbox"/> 예(☞지침) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 법령, 고시·훈령·예규와 같은 규정 또는 식약처장이 정한 특정한 사안에 대하여 그 절차 등의 내용을 알기 쉽게 풀어 설명하거나 식약처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용) <input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까? <input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.
<p>상기 사항에 대하여 확인하였음.</p> <p style="font-size: 1.2em; font-weight: bold;">2019 년 4 월 일</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> 담당자 확 인(부서장) 박 창 원 </div>	

이 안내서는 의약품의 임상시험 계획(변경)승인 신청 시 보완요청되었던 사례를 중심으로 제출되어야 하는 자료들을 알기 쉽게 풀어 설명한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 본 안내서는 모든 임상시험 계획 승인 검토 시 일괄적으로 적용되는 것이 아니며 임상시험용의약품의 특성 및 적응증 등에 따라 다르게 적용될 수 있음을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2019년 4월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ “민원인 안내서”란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등 (이하 “행정규칙”이라 한다)을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것

※ 본 가이드라인에 대해 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의약품 심사부 중양약품과로 문의하시기 바랍니다.

전화 : 043-719-3061

팩스 : 043-719-3050

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-0945-01	2019.04.05.	제정

목 차

I. 서론	1
II. 내용	2
1. 개발계획	2
2. 임상시험자자료집	2
3. 의약품 제조 및 품질관리기준에 관한 자료	3
4. 임상시험용의약품 관련 제조 및 품질에 관한 자료	6
4.1. 원료의약품	7
4.2. 완제의약품	8
4.3. 안정성	8
4.4. 대조약	9
4.5. 위약	9
4.6. 생물의약품	9
4.7. 한약(생약)제제	10
5. 비임상시험성적에 관한 자료	11
5.1. 약리작용에 관한 자료	11
5.2. 독성에 관한 자료	13
6. 시험약의 과거 임상적 사용경험에 관한 자료	16
7. 임상시험계획서	17
7.1. 임상시험 제목, 목적 및 배경	17
7.2. 대상자 선정·제외기준	17
7.3. 시험설계	20
7.4. 투여방법	24
7.5. 투약계획	26
7.6. 시험절차·평가(유효성)	28
7.7. 시험절차·평가(안전성)	30
7.8. 자료분석·통계학적 고려사항	33
7.9. 대상자 설명서·동의서	34
8. 제출자료 요건	35

I. 서론

본 사례집은 의약품의 임상시험 계획(변경) 승인 신청 시 자료의 작성방법 및 제출되어야 하는 자료를 설명하고 심사 시 보완사례를 제공함으로써 임상시험 계획(변경) 승인 신청 시 실질적인 도움을 주기 위하여 마련되었다.

임상시험 계획(변경) 승인 신청 시 제출하여야 하는 자료는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제24조(임상시험계획의 승인 등)제1항에 따르며, 임상시험계획서는 동 규칙 제24조제2항에 따라 작성한다. 동 규칙 제24조제9항에 따라 임상시험 계획 승인신청과 임상시험 계획의 변경승인신청 또는 변경 보고 시 제출하여야 하는 자료에 대한 세부사항은 ‘의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정’ (식약처 고시)을 따른다. 이외 각 질환에 대한 임상시험 및 비임상시험과 관련된 사항은 식약처에서 발간한 각 질환별 임상평가 가이드라인, 비임상시험 관련 가이드라인을 참조한다.

임상시험 계획(변경) 승인 신청 시 제출하여야 하는 자료와 고려사항은 상기 언급한 관련 법령 및 고시, 가이드라인 등에 적합하여야 한다. 본 사례집에서는 임상시험 계획(변경) 승인 심사 시 주요 보완사항에 대하여 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제24조제1항의 항목 순서로 설명하며, 해당 항목에 대한 주요 보완사례를 제시하여 기술하고자 한다.

본 사례집에서는 의약품, 생물약품 및 한약(생약)제제의 공통적인 사항을 중심으로 기술하였으며, 일부 항목에 대해서는 각 의약품의 특성을 반영하였다.

본 사례집에서는 구체적 보완사항을 사례로 제시하고 최종적으로 어떻게 임상시험 계획(변경) 승인되었는지를 함께 제공함으로써 임상시험 계획(변경) 승인 심사의 예측성 확보에 도움을 주고자 한다.

II. 내용

1. 개발계획

◎ 신청 임상시험 실시에 대한 타당한 개발계획

개발계획에는 임상시험 실시에 대한 이론적 근거, 임상시험 대상 적응증, 임상평가방법과 임상시험용의약품의 예측되는 중대한 위험성을 기술한다.

계획하고자 하는 임상시험계획서별로 임상시험 형태, 예상 대상자수 등에 대한 개략적인 정보를 반영한다.

시험설계, 임상시험 대상 적응증, 비임상시험 또는 선행 임상시험에서의 안전성 및 유효성 결과, 현존하는 치료법 등을 전반적으로 고려하여 신청 임상시험에서의 이익-위험성 평가 등을 통한 시험 수행의 타당성을 설명한다. 그렇지 않을 경우 보완요청될 수 있다.

2. 임상시험자자료집

◎ ‘의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정’ 제5조제4항제6호 및 별표4에 적합한 임상시험자자료집

임상시험자자료집은 임상시험자 및 관계자에게 복용량, 복용횟수/주기, 투여방법, 안전모니터링 절차와 같은 임상시험계획서의 합리적 근거, 임상시험계획서의 준수, 주요 특징의 이해 촉진을 위한 정보가 제공되도록 하며 자료가 제출되지 않거나 미흡 또는 일부 항목이 누락되는 경우 보완요청될 수 있다.

- 1) 임상시험자자료집은 임상시험자가 임상시험 중 발생 가능한 위험, 약물이상반응, 임상시험에 필요할 수 있는 특수 검사, 관찰 및 유의사항에 대해 명확히 이해할 수 있도록 작성한다.
- 2) 임상시험자자료집에는 임상시험용의약품에 대한 유용한 물리적, 화학적, 약제학적, 약물학적, 약리학적, 독성학적, 임상적 정보를 체계적으로 요약정리하여 기술한다.
- 3) 임상시험자자료집에는 신청 임상시험 실시에 적합한 비임상시험 및 선행 임상시험에 대한 최신 정보를 반영한다.
- 4) 임상시험자자료집은 ‘의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정’ 제5조제4항제6호 및 별표4에 적합한 자료로 제출한다.

3. 의약품 제조 및 품질관리기준에 관한 자료

- 임상시험계획 승인 신청한 임상시험용의약품의 제조 및 품질관리 기준(GMP) 적합 여부 평가
임상시험 의뢰자는 다음의 기준에 맞게 제조된 임상시험용의약품을 사용하여야 하며, 해당 기준에 적합하지 않거나 미흡한 경우 보완요청될 수 있다.

- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」
 - [별표 1] 의약품 제조 및 품질관리기준
 - [별표 4의2] 임상시험용의약품 제조 및 품질관리기준
 - [별표 3] 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준
 - [별표 3의2] 방사성의약품 제조 및 품질관리기준
 - [별표 3의3] 의료용 고압가스 제조 및 품질관리기준
 - [별표 3의4] 혈액제제 제조 및 품질관리기준

보완사례 1 품질경영

- 보완사유
 - 제조 및 품질관리, 품질평가, 품질위험관리 등을 포함한 품질보증시스템이 마련되지 않음.
- 보완사항
 - 품질경영과 관련하여 품질보증시스템 등의 체계를 마련하여 운영할 것

보완사례 2 시설 및 환경의 관리

[시설관리]

- 보완사유
 - 제조에 사용하는 설비에 대한 적격성 평가 내역을 확인할 수 없음.
 - 항온 보관 설비에 설치된 기록계의 검·교정 일자 등을 확인할 수 없음.
 - 인동선, 물동선 및 제조소의 청정등급을 표시한 도면이 실제 관리 현황과 상이함.
 - 제조에 사용하는 탱크에 설치된 벤트필터의 교체주기에 대한 기준이 마련되지 않음.
- 보완사항
 - 제조에 사용하는 설비에 대한 적격성 평가를 실시할 것
 - 항온 보관 설비와 관련하여 설치된 기록계의 검·교정을 정확히 실시하고 검·교정 일자 등을 표시하여 관리할 것

- 인동선, 물동선 및 제조소의 청정등급을 실제 관리 현황에 맞도록 도면을 개정하고, 해당 기준서에 반영할 것
- 제조에 사용하는 탱크에 설치된 벤트필터의 교체주기에 대한 기준을 마련하여 관리할 것

[환경관리]

○ 보완사유

- 물동선에 적합하게 청정도를 관리할 필요가 있음.
- 무균의약품 제조 작업 중 환경모니터링 수행내역을 확인할 수 없음.
- HEPA필터에 대한 완전성 시험실시 내역을 확인할 수 없음.

○ 보완사항

- 물동선에 적합하게 청정도 관리를 실시할 것
- 무균의약품 제조 작업 중 환경모니터링 수행내역을 제출할 것
- HEPA필터에 대한 완전성 시험을 실시할 것

보완사례 3

조직

○ 보완사유

- 품질보증을 담당하는 독립된 부서가 없으며, 품질부서책임자가 이행해야할 업무가 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」[별표 1]과 상이함.

○ 보완사항

- 의약품 등의 안전에 관한 규칙 [별표 1]에 적합하게 조직을 구성하고 품질부서 책임자의 이행사항을 규정하여 관리할 것

보완사례 4

기준서

○ 보완사유

- 수탁자와 원자재의 제조업자에 대한 평가방법 등이 규정되어 있지 않음.
- 원료에 해당하는 혈액의 보관 온도 및 최대 보관 기간 등에 대한 사항이 규정되어 있지 않음.

○ 보완사항

- 수탁자와 원자재의 제조업자에 대한 평가방법 등을 규정한 기준서를 마련할 것
- 관련 기준서에 혈액 보관 온도 및 최대 보관 기간 등에 대한 사항을 반영하여 적절하게 운영할 것

보완사례 5**문서**

- 보완사유
 - 작성한 기록문서를 해당 제조단위가 사용된 임상시험 종료 후 5년 이상 보관하여야 하는 사항이 누락되어 있음.
- 보완사항
 - 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」[별표 4의2] 7.5 나목에 적합하도록 문서관리 규정을 개정할 것

보완사례 6**밸리데이션**

- 보완사유
 - 해당 장비를 사용하여 위약 제조 시에 주성분 잔류하지 않도록 밸리데이션 된 세척 방법이 마련되어 있지 않으며, 세척 후 주성분 잔류 여부 등을 평가할 필요가 있음.
 - 무균공정 밸리데이션을 실시한 자료를 제출하지 않음.
- 보완사항
 - 위약 제조 시 기계·설비 등의 잔류물(주성분 등)이 적절하게 세척되었는지를 검증할 수 있는 자료를 제출하고, 밸리데이션 된 세척 방법을 세척관리 기준서에 반영하여 관리할 것
 - 무균공정 밸리데이션을 실시한 자료를 제출할 것

보완사례 7**품질관리**

- 보완사유
 - 품질시험기록서에 제조날짜 및 검토자의 승인 날짜, 구체적 시험방법 등이 누락되어 있음.
 - 완제품 시험 중 일부 항목을 위·수탁 계약 등의 적절한 절차 없이 의뢰하여 실시하고 있음.
- 보완사항
 - 품질시험기록서에 제조 및 판정 연월일, 시험방법 등을 구체적으로 기재할 것
 - 시험을 위탁하여 실시하는 경우 위·수탁 계약 등의 적절한 절차를 통해 수행하고 수탁자에 대한 관리·감독을 철저히 할 것

보완사례 8**제조관리**

○ 보완사유

- 제품표준서에 기재된 공정 세부사항 등이 제조기록서에 반영되어 있지 않음.
- 반제품의 최대 보관 기간 등에 대한 사항이 규정되어 있지 않음.

○ 보완사항

- 작업 중 주의할 사항 및 공정별 상세방법 등을 제조기록서에 반영하여 운영할 것
- 반제품의 최대 보관 기간 등에 대한 사항을 규정하여 관리할 것

보완사례 9**제조위생관리**

○ 보완사유

- 자체 멸균하는 일부 복장에 대한 사항을 규정한 기준서가 없음.
- 관련 기준서에 무균 작업 시 착용하는 작업복의 세탁 횟수에 따라 관리하도록 규정하고 있으나 세탁 횟수를 확인할 수 없음.
- 트랩 등 보행층에 대한 방충시설이 미흡함.

○ 보완사항

- 자체 멸균하는 일부 복장에 대하여 멸균 방법 및 주기 등 관련 기준서를 마련하여 적절하게 관리할 것
- 작업복의 세탁 횟수를 확인할 수 있는 절차를 마련할 것
- 보행층에 대한 방충시설을 추가 설치하는 등 방충 시설을 강화할 것

보완사례 10**원자재 및 제품의 관리**

○ 보완사유

- 보관소 내에 보관하는 부적합품과 반품제품이 혼동될 우려가 있음.
- 온도점검 수행 시 점검당시 온도만 확인·기록하여 원자재 및 완제품이 적합한 조건에서 보관되고 있음을 확인할 수 있는 방안이 미흡하며, 일탈 시 작업자에게 전달되는 시스템이 마련되어 있지 않음.

○ 보완사항

- 부적합품 및 반품된 제품이 혼동될 우려가 없도록 보관절차를 개선할 것
- 적절한 온·습도가 유지되고 있음을 확인하는 절차 등을 개선하고 온·습도 일탈 시 적절한 대응 절차를 마련할 것

4. 임상시험용의약품 관련 제조 및 품질에 관한 자료

- ◎ ‘의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정’ 제5조제4항제4호, 별표2[임상시험용의약품 품질문서 작성방법] 및 별표 3[임상시험용 생물학의약품의 품질문서 작성방법]에 적합한 임상시험용의약품 관련 제조 및 품질에 관한 자료

임상시험용의약품의 원료약품 및 그 분량, 제조방법, 제조원에 관한 자료, 새로운 첨가제를 사용하는 경우 이에 대한 설명, 저장방법 및 사용(유효)기한 설정을 위한 안정성 관련 자료, 이미 알려진 물질과의 구조적 유사성에 대한 설명, 원료물질 규격(구조식, 물리화학적, 생물학적 특성 등) 또는 임상시험용의약품의 기준 및 시험방법 및 이에 따른 품질관리 결과 등이 포함된 자료를 제출하며 유전자변형생물체를 이용하여 국내에서 임상시험용의약품을 제조하는 경우에는 해당 유전자변형생물체의 위해성 평가에 필요한 자료를 제출한다. 다만, 임상시험의 단계와 품목의 특성에 따라 제출하여야 하는 자료의 수준은 달라질 수 있다. 임상시험용의약품과 임상시험용 생물학의약품의 품질문서는 ‘의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정’ 각각 [별표2] 및 [별표3]에 적합해야 하며 주요 내용은 다음과 같다. 상기의 제출하여야 하는 자료가 제출되지 않았거나 미흡 또는 일부 항목이 누락되는 경우 보완요청될 수 있다.

4.1 원료의약품

- 1) 원료의약품의 구조에 관한 자료 : 각각의 임상 개발 단계에서 수집된 자료를 기재한다. 구조식, 분자량, 규명이 가능한 키랄성/입체화학을 포함하여 기재한다. 생물학의약품의 경우 고차 구조, 당화위치를 포함한 아미노산 서열 등 해당되는 경우 예측되는 구조에 대한 간략한 설명을 기재한다.
- 2) 원료의약품의 제조 공정의 간략한 요약과 각 단계에서 사용하는 출발물질, 중간체, 용매, 촉매 및 주요 시약이 포함되어 있는 공정 흐름도를 기재한다.
- 3) 합성공정에 사용한 잔류용매에 대한 기준 및 시험방법을 제시하고 관련 잔류용매의 허용기준을 제시한다.
- 4) 원료의약품의 기준 및 시험방법은 타당한 시험항목과 시험법으로 설정하며 이에 따른 설정한 항목을 포함한 시험성적서 또는 배치 분석결과를 제출한다. 약물 특성에 따라 필요시 역가, 수율에 대한 항목을 설정한다.
- 5) 원료의약품의 유연물질 기준은 제조경험, 안정성자료, 안전성기준을 근거로 불순물의

기준을 설정한다. 비임상시험, 임상시험 수행 및 품질관리를 위한 배치들 간의 불순물 프로파일을 확인하여 기준을 설정한다. 불순물의 실측치 등을 고려하여 안전성 입증 자료가 필요할 수 있다.

- 6) 국내 사용례가 없는 새로운 첨가제의 경우, 주성분에 따른 분류와 관계없이 새로운 첨가제에 대한 제조 및 품질, 안전성 평가가 필요하므로, 첨가제에 대한 물리화학적 성질에 관한 자료, 독성에 관한 자료, 배합목적 및 용도에 관한 자료, 안정성에 관한 자료(완제품에 대한 시험자료도 가능)를 제출한다.
- 7) 별도의 규격으로 관리하는 첨가제를 사용하는 경우, 첨가제의 별첨규격을 작성하고, 세부 구성이 있을 경우 이를 기재한다(예, 오파드라이의 별첨규격에 타르색소 사용, 기타 새로운 첨가제 등의 세부구성 포함).
- 8) 첨가제 중 유전자재조합 기술로 제조된 단백질 물질을 사용하는 경우, 해당 재조합 단백질의 적합한 품질심사자료를 제출한다.

4.2. 완제의약품

- 1) 완제의약품의 제조공정은 각 단계에서 사용하는 성분과 관련 공정관리를 포함하는 공정 흐름도를 기재한다. 여기에는 주성분 제조원, 직접 포장의 재질에 대한 정보도 포함한다.
- 2) 완제의약품의 기준 및 시험방법은 타당한 시험항목과 시험법으로 설정하고 기준 설정에 대한 근거를 제시한다. 기준 및 시험방법으로 설정된 항목을 포함한 시험 성적서 또는 배치 분석결과를 제출한다. 필요시 추가 시험이 요청될 수 있다. 예를 들면, 완제의약품의 사용기간이 짧아 무균시험 결과가 제품 투여 후 나오는 세포 치료제의 경우, 세포수집 72시간 전 세포와 배양액을 검체로 한 무균시험(배양법), 완제품 신속법, 완제품 직접법을 설정해야하나 완제의약품에 대해서만 무균시험을 설정하여 보완요청된 사례가 있다.
- 3) 완제의약품의 제조공정 중 사용한 유기용매에 대한 기준 및 시험방법을 설정한다.
- 4) 완제의약품의 유연물질의 기준 및 허용기준, 완제의약품의 성능과 관련 있을 수 있는 기타 파라미터에 대해 근거를 제시한다. 불순물의 실측치 등을 고려하여 안전성 입증자료가 추가로 필요할 수 있다.
- 5) 2상 또는 3상 임상시험의 경우 완제의약품의 시험법 밸리데이션 결과를 요약표로 제시한다.

4.3. 안정성

- 1) 설정한 사용기간에 적합한 안정성시험결과 또는 안정성시험계획서, 이행서약서, 사용기간 연장안을 제출한다.
- 2) 용해 후 특정 시간 이내 사용되는 주사제의 경우, 용해 후 해당 시간에 적합한 안정성 시험자료가 필요할 수 있다. 예를 들면, 동결건조 제형인 생물제제 임상시험의약품의 경우 용해 후 24시간 이내 사용 등 용해 즉시 사용하지 않을 수 있는 경우 용해 후 해당 시간에 적합한 안정성시험자료에 대하여 보완요청된 사례가 있다.
- 3) 의약품과 의료기기의 복합조합품목의 경우, 품목 특성을 고려하여 원료의약품 및 완제의약품의 저장방법 및 사용(유효)기간 설정에 대한 안정성시험자료가 필요할 수 있으며 제출되지 않아 보완요청된 사례가 있다.

4.4. 대조약

- 1) 대조약에 대한 재포장이 필요한 경우, 재포장 과정이 안정성에 영향을 미치지 않거나 더 안정한 상태로 보관되는 경우에는(예, 보관조건이 양호한 상태로 변경하는 경우, encapsulation 등) 제출자료가 불필요하다. 다만, 재포장으로 인하여 안정성이 영향을 받는 경우에는 재포장 상태에서 실시한 안정성시험자료를 제출한다.
- 2) 대조약으로 국내에서 허가받은 의약품을 사용하는 경우 제품명 또는 허가사항을 확인할 수 있는 자료를 제출하며, 국내에서 허가받지 않은 의약품을 대조약으로 사용하는 경우 식품의약품안전처장이 인정하는 외국의 의약품집 발행국가에서 시판되고 있음을 확인할 수 있는 자료(예: 의약품집, CPP 등)를 제출한다.

4.5. 위약

- 1) 임상시험에서 위약이 사용되는 경우 위약에 대한 원료약품 및 그 분량, 제조방법, 기준 및 시험방법, 시험성적서를 제출한다.
- 2) 위약의 기준 및 시험방법 중 주성분이 확인되지 않음을 확인할 수 있는 확인시험이 설정되어야 하는데 해당 항목이 설정되지 않아 보완요청된 사례가 있다.
- 3) 임상시험에서 시험약과 위약이 이중눈가림으로 진행되는 경우, 시험약과 그 위약의 성상 및 총 중량 등을 고려한다. 예를 들면, 시험약과 그 위약의 성상 등이 상이하여 이중눈가림 유지 가능 여부를 확인할 수 없어 이를 확인할 수 있는 자료에 대하여 보완요청된 사례가 있다.

4.6. 생물의약품

생물의약품의 경우, 위에서 언급한 원료의약품, 완제의약품, 안정성, 대조약 및 위약에 관한 사항 및 아래의 사항이 제출되지 않았거나 미흡 또는 일부 항목이 누락되는 경우 보완요청될 수 있다.

- 1) (일반) 세포은행의 관리현황(특성분석 실시간격, 계대 한도 등) 자료를 제출한다. 예를 들어, 특성분석자료 중 벡터에 대한 정보, 성장 특성 및 바이러스 안전성 시험자료가 제출되지 않아 보완요청된 사례가 있다.
- 2) (일반) 원료의약품의 제조방법이 변경되거나 임상시험 단계의 제조공정 변경 시 해당 변경이 약물의 임상적 특성에 유의한 영향을 미치지 않았음을 확보하기 위한 제조방법 변경에 따른 비교동등성자료(comparability test)를 제출한다.
- 3) (일반) 생물학적 제제의 특성상 공인된 표준품을 사용할 수 없는 경우, 자사 표준 물질을 확립하여 품질관리 시험에 사용할 수 있다. 이러한 경우 자사표준품에 대한 특성 분석 및 내부표준품의 관리에 관한 타당한 자료를 제출한다.
- 4) (재조합) 임상시험용의약품이 국내 제조 유전자재조합 제제인 경우, 이에 대한 유전자변형 생물체 위해성 평가 자료를 제출한다.
- 5) (재조합) 유전자재조합 완제의약품의 경우, 보관하는 동안 불용성 미립자가 증가하는 경향이 있어 사용기간 내에서는 허용된 약전 규격 범위 안에서 ‘불용성 미립자’를 관리하도록 보완요청된 사례가 있다.
- 6) (백신) 균주를 사용한 백신제제의 경우, 백신에 사용되는 균주의 기원과 역사, 유래 및 수집방법 등에 관한 자료를 제출한다.
- 7) (백신) 약독화생바이러스백신의 경우, 제조공정 상의 계대에 따른 바이러스주의 변이 여부가 안전성 등에 주요한 요소이므로 유전적 안정성(genetic stability)에 관한 자료를 제출한다.
- 8) (백신) 바이러스를 불활성화한 사(死)백신의 경우, 동 바이러스가 적절하게 불활화 되었음을 검증할 수 있는 자료를 제출한다.
- 9) (세포치료제) 동종 세포치료제의 경우, 공여자 적합성시험으로 HBV, HIV-1, HIV-2, HCV, 매독검사(원료조직의 종류에 따라 HTLV, CMV, 클라미디아, 임질검사결과가 추가로 필요함)를 실시한다. 이 중 일부 항목이 제출되지 않아 보완요청된 사례가 있다.
- 10) (세포치료제) 세포치료제의 경우, 제조공정에 사용되는 물질이 동물유래성분을 포함하는 경우 소(돼지)유래 바이러스 부정시험 결과를 제출한다.

- 11) (유전자치료제) 제조방법 중 벡터 생산시스템을 사용하는 경우, 벡터 제조에 사용되는 플라즈미드에 관한 정보(크기, 제조/관리시스템, 특성 분석 등)를 제출한다.

4.7. 한약(생약)제제

한약(생약)제제의 경우, 위에서 언급한 원료의약품, 완제의약품, 안정성, 대조약 및 위약에 관한 사항 및 아래의 사항이 제출되지 않았거나 미흡 또는 일부 항목이 누락되는 경우 보완요청될 수 있다.

- 1) 원료의약품 및 완제의약품 제조방법은 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처고시) 제14조(제조방법)에 따라 추출용매, 추출용매의 분량, 추출 온도 및 시간, 여과조건, 농축방법 및 수득율 등을 포함하여 기재한다.
- 2) 추출하여 제조한 원료의약품의 경우 별첨규격의 명칭에 수득율을 병기한다.

5. 비임상시험성적에 관한 자료

◎ 임상시험 대상 적응증, 임상시험단계 등을 고려한 임상시험 실시에 적합한 비임상 시험자료

비임상시험성적에 관한 자료에는 적절하고 타당한 시험*으로 수행된 약리(효력, 일반 약리 또는 안전성약리, 흡수·분포·대사·배설) 및 독성에 관한 시험결과를 제시한다.

* ‘의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정’(식약처 고시) 제5조제4항제4호 및 별표1[임상시험 계획승인을 위한 제출자료의 범위], ‘의약품등의 독성시험기준’(식약처 고시), ‘의약품등의 약리시험기준’(식약처 고시) 등

비임상시험자료는 일반적으로 표적장기에 대한 독성 효과의 특성규명, 용량 의존성, 노출과의 상관성 및 적절하다면 잠재적 가역성이 포함되어야 하며 이러한 정보를 통해 임상시험 실시를 위한 안전한 초회 용량과 용량범위 추정 및 잠재적인 이상반응에 대한 임상적 모니터링을 위한 매개변수를 확인할 수 있어야 한다.

수행된 비임상시험의 결과는 임상시험 실시에 적합해야 한다. 그렇지 않을 경우 보완 요청될 수 있다.

5.1. 약리작용에 관한 자료(효력, 일반약리 또는 안전성약리, 흡수·분포·대사·배설)

- 1) 효력시험은 임상시험 대상 적응증 및 투여방법(단독요법, 병용요법, 지지요법, 투여 경로 등)에 대하여 임상적 효과를 지지할 수 있는 적절한 모델, 시험계 및 대조군

등을 고려한 시험이 수행되어야 하며 그 결과는 임상시험 실시의 이론적 근거를 뒷받침할 수 있어야 한다.

- 2) 효력시험은 대상 적응증 모델에서 임상시험에서의 투여방법(단독요법, 병용요법, 지지요법, 투여경로 등)에서 임상적 효과를 지지할 수 있어야 한다. 예를 들어, 항암제 임상시험의 경우 생체 내 효력시험에서 시험약물 단독투여 시 항종양활성이 뚜렷하지 않은 약물을 사람 대상 최초 임상시험에서 단독요법으로 투여하는 경우 단독요법의 타당성에 대해서 보완요청된 사례가 있다. 또 다른 예로 임상시험에서 근육투여로 적용되나 효력시험은 복강투여로 수행된 경우에도 임상시험에서의 투여경로에 적합한 약리작용에 관한 자료에 대하여 보완요청된 사례가 있다.
- 3) 일반약리시험 또는 안전성약리시험에서는 적절한 시험계에서 중추신경계, 심혈관계 및 호흡기계에 미치는 영향을 평가한다.
- 4) 안전성약리시험은 비임상시험관리기준(GLP)에 적합하게 실시되었음을 입증하는 정보를 포함하여 제출한다. GLP 기준에 적합하게 실시되었음을 확인할 수 있는 자료가 제출되지 않을 경우 보완요청될 수 있다.
- 5) 안전성약리시험이 약물 특성상 시험계 적용이 불가능하거나 시험이 무의미할 경우 이에 대한 사유를 제출한다.
- 6) 흡수·분포·대사·배설(ADME)시험은 약물 특성을 고려하여 적절한 약동학 파라미터와 방법을 선택하여 수행한다. 임상투여경로를 통한 평가를 수행한다.
- 7) 시험약물에 링커 등이 포함되어 있는 경우 링커와 시험약물의 ADME를 규명한다.

보완사례 1

효력

- 대상 적응증 : 다양한 바이러스 감염 질환
- 기전 : 바이러스 감염세포에서만 특이적으로 세포표면에 나타나는 표적에 특이적 결합
- 보완사유
 - 신청 대상 적응증은 다양한 바이러스 감염 질환임.
 - 효력자료는 일부 바이러스 종류에 대한 자료만 제출함.
- 보완사항
 - 신청한 다양한 바이러스 종류에 대한 특이적 결합, 결합능 자료 및 항바이러스/항염증 등에 대한 효능 입증 자료를 제출할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 대상 질환을 제출한 효력자료에서 확인된 바이러스에 대한 감염 질환만 대상으로 하는 것으로 계획서에 반영하여 승인

보완사례 2

효력

- 백신제제, 1상 임상시험
- 제출 효력자료 : 면역원성시험
- 보완사유
 - 백신제제의 효력시험은 감수성이 있는 동물에서 면역 후 공격시험(Challenge test)을 통한 방어여부 확인이 원칙임.
 - 효력자료로 면역원성시험만 제출됨.
- 보완사항
 - 감수성이 있는 동물에서 면역 후 공격시험(Challenge test) 자료를 제출할 것
- 최종 승인 사항
 - 감수성이 있는 동물에서 면역 후 공격시험(Challenge test) 자료 추가 제출 또는 감수성이 있는 동물이 없을 경우 그에 대한 충분한 근거자료를 제출하여 승인

보완사례 3

ADME

- 기허가된 제품의 새로운 염을 유효성분으로 하는 1상 임상시험
- 비임상시험 미제출
- 보완사유 및 보완사항
 - 기허가된 제품의 새로운 염을 유효성분으로 함유한 의약품의 경우 약리 및 독성시험 자료를 제출하거나, 소화기관_내에서 분해되어 국내에서 허가된 의약품과 동일한 성분으로 흡수됨을 확인할 수 있는 자료를 제출할 것
- 최종 승인 사항
 - 소화기관내에서 분해되어 국내에서 허가된 의약품과 동일한 성분으로 흡수됨을 확인할 수 있는 비임상시험자료를 추가 제출하여 승인

5.2. 독성에 관한 자료

- 1) 독성시험은 비임상시험관리기준(GLP)에 적합하게 실시되었음을 입증하는 정보를 포함하여 제출하며 ‘의약품등의 독성시험기준’ (식약처 고시)에 적합하게 시험이 수행되어야 한다. GLP 기준에 적합하게 실시되었음을 확인할 수 있는 자료가 제출되지 않을 경우 보완요청될 수 있다.

- 2) 단회 및 반복투여독성시험은 임상투여경로로 수행하며 이와 다르게 수행되었을 경우 그 타당성을 설명한다.
- 3) 반복투여독성시험은 원칙적으로 2종의 포유류(비설치류 1종 포함)에서 수행한다. 약물 특성 및 질환의 특성에 따라 특정 종에서만 독성시험이 수행되는 경우 이에 대한 타당한 사유를 제출한다.
- 4) 반복투여독성시험 기간은 제안된 임상시험 단계(1상, 2상, 3상), 임상시험의 기간, 적응증 등을 고려하여 반복투여독성시험 기간에 의해 권장되는 최대 임상시험 기간과 동일하거나 그 이상의 기간으로 설정한다.
- 5) 반복투여독성시험에서 용량 결정, 용량 단계는 타당하게 설정하여 표적장기에 대한 독성 효과의 특성 규명 등 충분한 독성을 평가한다. 회복기를 포함하여 잠재적 가역성을 평가하며, 무독성량을 타당하게 설정하고, 무독성용량과 임상용량 간 상관성을 설명한다.
- 6) 반복투여독성시험에서 사망례가 발생한 경우 이에 대한 약물 관련성 등 안전성을 고찰하여 제시한다.
- 7) 생식발생독성시험은 임상시험 단계(1상, 2상, 3상)에 적합하게 수행된 자료를 제출한다. 다만, 반복투여독성시험에서 웅성(雄性)생식기관에 대한 검토가 이루어진 경우 남성에 대한 1상 임상시험 및 2상 임상시험은 웅성생식독성시험자료 제출전에 실시할 수 있으며, 3상 임상시험 시작전까지는 제출해야 한다. 반복투여독성시험에서 자성(雌性)생식기관에 대한 평가 등 적절한 검토가 이루어진 경우 영구피임, 폐경기 이후 등 임신 가능성이 없는 여성에 대하여는 생식·발생독성시험자료 없이 임상시험 수행이 가능하며 3상 임상시험 시작전까지는 제출해야 한다. 초기 임상시험에서 반복투여독성시험에서 생식기관에 대한 적절한 평가가 이루어진 경우 이를 구체적으로 설명하여 심사 시 생식기관에 대한 영향 평가가 가능하도록 근거를 제시한다.
- 8) 생식발생독성시험 결과 또는 생식기관에 대한 결과를 고려하여 남성 및 여성의 피임기간은 충분하고 타당하게 설정한다.
- 9) 유전독성시험은 임상시험 단계(1상, 2상, 3상)에 적합한 시험자료를 제출한다. 시험관내 (in vitro) 돌연변이 및 염색체손상시험은 1상 임상시험 전에 제출하고 만약 시험결과가 의양성 또는 양성으로 나타났을 경우에는 생체내(in vivo) 소핵시험 자료를 1상 임상시험 전에 제출해야 한다. 그러나 시험결과가 음성인 경우에는 생체내(in vivo) 소핵시험은 2상 임상시험 전까지 제출한다. 예를 들어, 신청한 임상시험은 항바이러스제의 2상 임상시험이나 in vivo 소핵시험이 제출되지 않아 보완요청된 사례가 있다.

- 10) 투여경로 또는 제제 특성, 약물 특성에 따라 필요한 기타 독성시험에 대한 자료를 제출한다. 예를 들어, 임상투여경로는 관절강 주사제이나 국소내성시험자료가 제출되지 않아 보완요청된 사례가 있다.
- 11) 독성에 관한 자료 중 일부 시험을 실시하지 않은 경우 미실시에 대한 타당한 근거를 제시한다.
- 12) 사람에서의 초회투여용량 설정 시 약리학적 용량 반응, 약리학/독성학적 프로파일, 약동학을 포함하여 관련된 비임상자료를 고려하며, 해당 자료에 따라 타당하게 용량을 설정하고 그 근거를 제시한다.

보완사례 1 반복투여독성시험

- 재발/불응 혈액암, 3상 임상시험
- 반복투여독성시험 2종에 대하여 4주 시험자료 제출
- 보완사유
 - 4주 반복투여독성시험자료만 제출함.
- 보완사항
 - 항암제 비임상시험 가이드라인에 따라 3상 임상시험 수행을 위하여 최소 13주 독성시험자료를 제출할 것
- 최종 승인 사항
 - 2종에 대하여 각 13주 반복투여독성시험자료를 추가 제출하여 승인

보완사례 2 반복투여독성시험

- 진행성 신경퇴행성 장애 치료제, 1상 임상시험
- 비설치류 4주 반복투여독성시험에서 구토 증상이 주요하게 발생
- 보완사유
 - 4주 반복투여독성시험에서 구토 증상이 주요하게 발생하였으나 이와 무관하게 무해용량을 결정함.
- 보완사항
 - 구토 증상을 고려하였을 때 무해용량이 타당하게 산출되었는지 판단할 수 있는 자료를 제출할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 13주 반복투여독성시험 자료를 추가 제출하였으며, 동 결과에서

산출된 무해용량으로 임상시험 시작 용량을 재설정하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 3

기타 시험

- 고분자합성펩타이드 주사 제제, 1상 임상시험
- 항원성시험 자료 미제출
- 보완사유
 - 고분자합성펩타이드 제제는 항원성이 평가되어야 함.
- 보완사항
 - 항원성 시험자료를 제출할 것
- 최종 승인 사항
 - GLP 기관에서 수행된 항원성(아나필락시스 쇼크, 수동 피부 아나필락시스) 시험에 관한 자료를 추가 제출하여 승인

보완사례 4

생식발생독성시험

- 항바이러스제제, 1상 임상시험
- 생식발생독성시험 미제출, 반복투여독성시험자료에서 생식기관에 대한 평가 확인 불가
- 선정·제외기준 중 남성에서 피임 미설정
- 보완사유
 - 1상 임상시험 수행을 위해서 생식발생독성시험 자료(수태능 및 초기배 발생시험, 배태자 발생시험)가 제출되거나 반복투여독성시험에서 생식기관에 대한 평가 자료가 제출되어야 함.
 - 생식기관에 대한 영향 평가가 수행되지 않았고 선정·제외기준 중 남성에 대한 피임은 설정하지 않음.
- 보완사항
 - 생식발생독성시험 자료 제출 또는 반복투여독성시험에서 생식기관에 대한 평가 자료 제출하고 남성에서의 피임기간을 타당하게 설정할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 13주 반복투여독성시험에서 생식기관 평가 자료를 추가 제출하였으며 선정·제외기준 중 남성 피임기간을 90일로 설정하고 계획서에 반영하여 승인

6. 시험약의 과거 임상적 사용경험에 관한 자료

◎ 임상시험 실시 근거가 되는 과거 임상적 사용경험에 관한 자료

임상시험 실시의 이론적 근거와 임상적 고찰을 포함하고, 선행 임상시험 경험이 있거나 이미 판매되고 있는 의약품의 경우 이용 가능한 약동학, 약력학, 용량반응, 안전성, 유효성 결과 등을 요약·기술한다.

‘2.임상시험자자료집’ 항을 참조하여 해당 내용을 기술한다.

7. 임상시험계획서

임상시험계획서는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제24조제2항의 사항을 포함한다. 각 질환별 임상시험 관련 고려사항은 식약처 가이드라인을 참조하여 계획서에 반영한다.

7.1 임상시험 제목, 목적 및 배경

임상시험 제목, 목적 및 배경은 다음과 같은 사항을 반영하고 이를 반영하지 않을 경우 보완요청될 수 있다.

- 1) 임상시험의 제목은 실시하고자 하는 임상시험의 목적 및 내용을 명확히 나타낼 수 있도록 한다.
- 2) 임상시험의 목적은 구체적이고 명확하게 설정하고 시험목적 달성을 위한 안전성 및 유효성 평가방법을 적절히 기술한다.
- 3) 임상시험의 배경에는 전반적인 제품 개발계획을 자세하고 적절히 기술하고, 임상시험 계획 승인 신청 시점까지 실시된 비임상시험 및 임상시험에 대한 결과를 기술한다. 이 결과들은 신청 임상시험의 이론적 근거로 충분해야 한다. 사람에게 대해 이미 알려져 있거나 잠재적인 위험성과 유의성에 대한 내용을 포함한다.

7.2 대상자 선정 · 제외기준

시험목적 및 대상 환자군에 적합하도록 선정·제외기준은 다음의 사항을 고려하여 명확하고 타당하게 설정한다. 그렇지 않을 경우 보완요청될 수 있다.

7.2.1. 시험목적, 대상 질환에 타당한 선정 · 제외기준

- 1) 시험목적 달성을 수 있도록 대상 질환에 대한 선정·제외기준은 명확하고 타당하게 설정·기술한다.

- 2) 대상 질환에 대하여 현존하는 표준요법이 있거나 시험약의 선행 임상시험에서의 안전성 및 유효성 결과를 고려하여, 대상자의 윤리 및 시험을 통해 기대되는 이익 등을 고려하여 선정·제외기준을 마련한다.
- 3) 시험목적 달성을 수 있도록 질병진행정도, 동반질환, 병용약물 등을 고려하여 대상자의 선정·제외기준을 마련한다.

보완사례 1 **선정·제외기준(표준요법, 대상질환)**

- HR+, HER2- 진행성, 전이성 유방암, 1a/1b상 임상시험
- 시험약물 + AAA inhibitor
- 시험대상자 : 이전 화학요법을 받은 적이 없는 환자 포함
- 보완사유
 - 1차, 2차 요법 환자의 경우 표준요법이 있음.
 - AAA inhibitor는 1차 또는 2차 환자에게 단독요법에 대한 근거가 없음.
 - 시험약물 및 선행 임상시험은 사람에게 적용하는 최초 임상시험임.
- 보완사항
 - 1차, 2차 요법 대상 환자 포함에 대한 타당한 근거자료를 제출할 것 또는 대상 환자를 재설정할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 국내에서는 3차 요법 이상 환자로 임상시험을 수행하는 것으로 계획서에 반영하여 승인

보완사례 2 **선정·제외기준, 개발계획(표준요법, 대상질환)**

- 진행성 고형종양 또는 원발성 중추신경계 종양이 있는 소아청소년 환자, 1/2상 임상시험
- 시험대상자 : 영아 섬유육종 환자에서 외과적 수술이 필요한 환자(선행보조요법으로 적용)
- 보완사유
 - 영아 섬유육종 환자에게 기존 요법 있음.
 - 동일 기전 약물에서 장기투여 시 간독성 및 췌장염 보고, 개발 중단된 사례 있음.
- 보완사항
 - 제출 자료에서 기존요법 대비 선행보조요법으로서의 타당한 안전성 및 유효성에 대한 근거자료를 제출할 것
- 최종 승인 사항

- 기존요법과 안전성 및 유효성을 비교할 수 있는 임상자료 등 근거자료를 추가 제출하여 승인

보완사례 3 **선정·제외기준(표준요법, 대상질환)**

- 진행성 비소세포폐암, 1b/2a상 임상시험
- 시험대상자 : 백금 기반 화학요법 후 진행한 진행성 비소세포폐암 환자
- 보완사유
 - 1b상 코호트에서 PD-L1 발현정도에 따른 표준치료가 존재하는 환자를 포함함.
 - 용량증강 코호트에서 용량제한독성 가능성을 고려하였을 때 대상 환자 중 표준 치료가 있는(PD-L1 > 25%) 환자군을 포함하는 것은 바람직하지 않음.
- 보완사항
 - 1b상 코호트에 PD-L1 > 25% 환자를 포함하는 타당한 근거 제출 또는 재설정할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 용량증강단계에서는 중앙 PD-L1 25% 미만의 환자를 선정하는 것으로 계획서에 반영하여 승인

7.2.2. 안전성을 고려한 선정·제외기준

- 1) 선정·제외기준은 대상자의 안전성, 시험의 목적 및 시험에 영향을 미치는 인자를 배제할 수 있도록 마련한다.
- 2) 비임상시험 및 선행 임상시험에서의 안전성 결과를 고려하여 타당한 안전성 기준 (실험실 검사 수치 등)에 대한 선정·제외기준을 적절히 마련한다.

보완사례 1 **선정·제외기준(안전성)**

- 진행성 고형암, 1상 임상시험
- 시험약물 : AAA inhibitor
- 보완사유
 - 비임상 독성시험에서 고인산혈증이 관찰되어 계획서에 고인산혈증 관리 용량조절 지침이 설정되어 있으나 별도의 고인산혈증 환자 제외기준은 없음.
- 보완사유
 - 선정·제외기준에 고인산혈증 기준을 마련할 것
- 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 선정·제외기준에 고인산혈증 기준 및 추가적인 안전성 조치를 마련하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 2 **선정·제외기준(안전성)**

- 심실 빈맥 치료제, 1상 임상시험
- 보완사유
 - 비임상시험 및 선행 임상시험에서 시험약물의 간독성 알려짐.
 - 선정·제외기준에 간기능 장애 평가 기준이 설정되어 있지 않음.
- 보완사항
 - 시험약물이 간기능에 영향을 미치지 않음을 확인할 수 있는 자료 제출 또는 간기능 기준을 설정할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 제외기준에 간기능 장애 기준을 추가하고 계획서에 반영하여 승인

7.2.3. 타당한 피임기간 및 임신검사 설정

- 1) 남성과 여성 및 파트너에 대한 피임기간 및 피임방법을 타당하게 설정한다.
- 2) 피임기간은 생식발생독성시험 결과 등을 고려하여 타당하게 설정한다.
- 3) 임부를 제외하고 가임 여성을 선정기준에 포함하는 경우 대상자 선별을 위해 등록 전 임신검사를 포함한다.

보완사례 **선정·제외기준(임신검사)**

- A형 간염 백신, 3상 임상시험
- 시험 대상자 : 가임기 여성 포함
- 보완사유
 - 임부를 제외하고 가임기 여성을 포함하나 등록 전 임신검사가 설정되어 있지 않음.
- 보완사항
 - 등록 전 임신검사를 설정할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 등록 전 임신검사항목을 설정하고 계획서에 반영하여 승인

7.3 시험설계

◎ 시험목적에 맞는 타당한 시험설계

임상시험은 시험목적에 달성할 수 있도록 과학적, 객관적, 합리적 및 윤리적으로 설계하고, 다음의 사항을 고려한다. 그렇지 않을 경우 보완요청될 수 있다.

7.3.1. 대조군 설정

- 1) 시험설계는 시험목적에 맞는 안전성 및 유효성 평가가 적절히 수행될 수 있도록 설계한다.
- 2) 대조약은 타당하게 선정하고 이에 대한 근거를 제시한다. 제네릭의약품의 대조약은 공고된 대조약으로 설정한다.
- 3) 시험설계 및 가설(우월성, 비열등성 등)은 명확하고 시험목적에 타당하게 설정한다.
- 4) 임상시험에서 발생할 수 있는 비뚤림(bias)을 최소화하기 위한 방법(예, 무작위배정 방법, 맹검방법)을 설정한다.
- 5) 맹검방법을 사용할 경우 타당한 맹검유지방법을 사용하며 이를 명확히 기술한다.
- 6) 시험종료 및 조기 중단에 대한 기준을 제시한다.
- 7) 투여중지, 시험대상자 등록 중지, 용량증가 중지기준, 탈락기준 등을 적절하고 명확히 기술한다.
- 8) 중도탈락자에 대한 평가방법을 기술한다.

보완사례 1

대조군

- 고혈압 3제 복합제, 2상 임상시험
- 개별 허가받은 세 성분의 복합제 개발(초기요법)
- 대조군 : 구성성분 중 하나의 성분만 대조군으로 설정
- 보완사유
 - 복합제 개발의 타당성을 입증하기 위해, 개개 단일제 대비 복합제의 유익성이 위해성을 상회함을 입증할 필요가 있음.
 - 구성성분 개별 단일제 대조군 설정이 필요하나, 구성성분 중 하나의 성분만 대조군으로 설정함.
- 보완사항
 - 대조군 설정의 타당한 근거자료 제출 또는 타당한 대조군으로 설정할 것

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 두 개의 주성분에 대한 각각의 단일제 대조군을 설정하는 것으로 계획서에 반영하였으며, 나머지 한 성분에 대해서는 고혈압 초기요법에서 단독 사용이 일반적이지 않다는 점과 시험약에 포함된 용량에 대한 타당한 사유와 근거 자료를 추가 제출하여 승인

보완사례 2 **대조군**

○ 당뇨병 족부궤양 질환, 3상 임상시험

○ 지지체를 포함한 약물 개발

○ 대조군 : 위약

○ 보완사유

- 지지체를 포함한 약물 개발 시 대조약은 지지체를 포함하여 비교 평가되어야 함.
- 신청 대조약은 지지체를 포함하지 않은 위약임.

○ 보완사항

- 대조약 설정의 타당한 근거자료 제출 또는 타당한 대조약을 설정할 것

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 지지체를 포함한 대조약을 설정하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 3 **맹검방법**

○ 부분층 피부이식 (Split-thickness skin grafts (STSG))을 통해 절제된 공여부를 제공 받고자 하는 창상, 2상 임상시험

○ 투여방법 : (시험약) 국소 도포, (활성 대조약) 국소 도포, (위약) 국소 도포

○ 보완사유

- 시험약과 활성대조약의 성상이 달라 부분 이중 눈가림으로 계획하였으나 구체적인 맹검방법을 제시하지 않음.

○ 보완사항

- 시험약과 대조약 특성상 동일한 외관으로 제조 불가하므로 눈가림 방법을 설정할 것

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 시험약과 위약에 대해 이중 눈가림을 유지하며, 활성대조군은 공개로 진행됨을 명기하고 계획서에 반영하여 승인

7.3.2. 시험목적의 타당한 평가를 위한 단계별 평가 등 시험 설계

- 1) 시험 목적을 달성할 수 있도록 타당한 대조군을 설정하고 평가변수를 설정한다.
- 2) 시험 중 다음 단계로 이행(예, 용량 증량 기준, 1상에서 2상 진입 등)하기 위한 기준은 적절하여야 하며, 해당 기준을 명확히 제시한다.

보완사례 1 시험설계(평가방법)

- 고혈압 3제 복합제, 2상 임상시험
- 개별 허가받은 세 성분의 복합제 개발(초기요법)
- 투여방법 : 2주의 run-in period, 8주의 약물 투여기간, 시험군은 세 가지 용량의 시험약 투여군, 대조군은 구성 성분별 개별 단일제 및 위약 투여군
- 보완사유
 - 동일 질환 기허가 의약품 조합의 복합제 개발시 단순 효과의 합보다 치료 효과가 증가될 수 있음을 고려하여 치료 효과의 추정치 근거가 있음.
- 보완사항
 - 치료 효과 추정 결과 등 복합제 용량 반응 관계 평가를 위한 용량 설정에 대한 타당한 근거자료를 제출할 것
- 최종 승인 사항
 - 관련 문헌 및 모델링을 통하여 복합제의 혈압강하 추정치 근거자료를 추가 제출하였으며 임상시험 수행 후 추정치를 실제 결과와 비교 분석하여 추가 용량 탐색 필요성 등을 면밀히 검토하도록 권고 후 승인

보완사례 2 시험설계(평가시험)

- 1상 임상시험
- 시험목적 : 용량제한독성 평가
- 보완사유
 - 일반적으로 안전성이 충분히 평가될 수 있도록 다회 투여 종료 이후 용량제한독성을 평가함.
 - 신청 임상시험에서 용량제한독성을 1회 투여 이후 평가하는 것으로 설계함.
- 보완사항
 - 용량제한독성 평가 시점에 대한 타당한 근거자료 제출 또는 타당하게 설정할 것

○ 최종 승인 사항

- 용량제한독성 평가시점 설정에 대한 타당성 자료를 추가 제출하여(제품의 특성상 다회 투여 후 독성이 증가하지 않고, 분포시험에서 다회투여에 따른 축적양상이 없음) 그 자료를 인정하여 승인

7.3.3. 대상자의 안전성 및 윤리적 사항을 고려한 시험 설계

시험설계 시 시험목적 달성할 수 있도록 설계하되 대상자의 안전성 및 윤리적 사항을 고려하여 타당하게 설정한다. 이를 반영하지 않을 경우 보완요청될 수 있다.

보완사례

시험설계(윤리 및 안전성)

○ 재발/불응 혈액암, 2상 임상시험

○ 투여방법 : (시험군) 병용요법, (대조군) 단독요법

○ 대조군에서 질병진행 발생시 12개월 후 시험군으로 전환

○ 보완사유

- 대조군에서 질병 진행 발생 후 12개월 동안 치료 없이 환자에게 노출되므로 환자의 윤리 및 안전성을 고려가 필요함.

○ 보완사항

- 대조군에서 시험군으로의 전환 시점의 타당성에 대한 자료 또는 전환 시점을 재설정할 것

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 대조군에서 질병진행 발생 시 바로 전환하는 것으로 계획서에 반영하여 승인

7.4. 투여방법

투여용량, 용량 조절 등은 다음의 사항에 따라 타당하게 설정한다. 이를 반영하지 않을 경우 보완요청될 수 있다.

- 1) 투여방법(투여용량, 투여횟수, 투여기간 등)은 시험약의 비임상시험 또는 선행 임상 시험에서의 안전성 및 유효성 결과를 고려하여 설정하며 이에 대한 근거를 제시한다.
- 2) 사람에게 처음 적용하는 임상시험의 경우 비임상시험에서의 약동학 및 독성시험결과를 고려하여 사람에게 적용될 초기 시작 용량을 타당하게 설정하고 그 근거를 제시한다.
- 3) 대조약의 종류, 투여량 및 투여방법은 허가사항을 고려하여 설정한다. 허가사항과 상이할 경우 이에 대한 타당한 근거를 제시한다.

- 4) 용량 증량 계획 및 최대 용량은 타당하고 명확히 설정한다.
- 5) 시험약과 기허가의약품 또는 다른 개발 중인 신약과 병용하고자 하는 경우 병용에 대한 이론적 근거, 약물 상호작용 영향을 제시한다.
- 6) 시험 중 용량 조절이 이루어지는 경우, 용량 조절이 필요한 이상반응 항목은 비임상시험 또는 선행 임상시험에서 관찰되어 관리가 필요한 항목으로 타당하게 설정하며, 용량 조절 방법 또한 적절히 이루어질 수 있도록 설정한다.
- 7) 시험약 투여는 공복 또는 식후 투여의 투여시점을 명시하며, 식사와 상관없이 투여하는 경우 또는 식후 투여하는 경우 이에 대한 근거를 제시한다.

보완사례 1

용법용량

- 4기 비소세포폐암, 1b상 임상시험
- 시험목적 : 표준요법과의 병용요법 개발, RP2D 결정
- 보완사유
 - 시험약은 면역항암제 및 항암화학요법과의 병용에 대해서는 최초 사용임.
 - 신청 임상시험에서 시험약은 단일요법으로 내약성이 있는 최고 용량이 최초투여 용량으로 선정됨.
- 보완사항
 - 안전성을 고려하여, RP2D를 탐색할 때 최초 병용투여용량으로써 해당 용량을 선정한 타당한 근거자료를 제출할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 최초 사람대상 임상시험에서 평가되어 내약성 있는 최고 용량보다 한 단계 낮은 용량 수준에서 시작하여 안전성 평가 후 증량하는 방식으로 RP2D를 탐색하는 것으로 설정하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 2

투여방법

- 원발성 중추신경계 림프종 질환, 연구자 임상시험
- 대상환자 : 원발성 중추신경계 림프종
- 투여방법 : 시험약, 500mg/m², 2주 간격, 최대 7회
- 보완사유
 - 시험약은 국내 기허가 의약품이나, 신청 요법(투여용량, 투여기간)은 국내 기허가 사항과 상이함.

- 보완사항
 - 허가사항 외로 설정한 투여 방법에 대한 배경 및 근거자료를 제출할 것
- 최종 승인 사항
 - 신청한 투여방법에 대한 문헌을 추가 제출하여 승인

보완사례 3 투여방법

- 구강붕해정의 생물학적동등성시험 계획서
- 예상 용법·용량 : 물 없이 입안에서 녹여 삼킴
- 투여방법 : 대조약, 시험약 각 1정을 150mL의 물과 함께 투여
- 보완사유
 - 예상 용법·용량과 다르게 물과 함께 복용하도록 함.
- 보완사항
 - 예상 용법·용량과 상이하게 투여방법을 설정한 타당한 사유 제출 또는 투여방법을 예상 용법·용량에 따라 재설정할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 투여방법을 예상 용법·용량과 동일하게 물 없이 복용하도록 계획서에 반영하여 승인하고 구강붕해정의 원활한 복용을 위해 약물 투여 전 소량(약 20mL)의 물로 입 마름을 방지하도록 함

7.5. 투약계획(투여 및 치료일정, 병용약물, 투여금지 등)

투여 및 치료일정, 허용 병용약물과 투여금지 약물 등은 다음의 사항을 반영하여 타당하고 명확하게 설정한다. 이를 반영하지 않을 경우 보완요청될 수 있다.

- 1) 투여, 치료 일정, 병용약물, 투여금지 등에 명확한 기준과 정보를 제시한다.
- 2) 투여방법(투여경로 등), 투여기간 및 치료일정은 비임상시험, 선행 임상시험, 약동학, 질환 특성 등을 고려하여 설정하며 이에 대한 근거를 제시한다. 또한 최초 승인이후 투여일수, 투여주기를 변경하고자 하는 경우에도 이에 대한 근거를 제시한다.
- 3) 약물 특성을 고려하여 약물에 따라 제시해야하는 정보를 기재한다(방사성의약품의 경우 mass dose, 시험을 통해 노출되는 유효선량, 영상획득 절차 등).
- 4) 인체에 직접 적용되는 의료기기가 임상시험에 사용되는 경우 임상시험에서 사용할 수 있는지 여부를 확인할 수 있는 자료를 제출한다.

- 5) 임상시험의 목적을 고려하여 안전성 및 유효성 평가가 적절히 이루어질 수 있도록 치료일정을 설정한다.
- 6) 임상시험 전에 투여된 약물의 wash-out period를 적절히 설정한다.
- 7) 시험약 이외 평가하고자 하는 질환에 영향을 미치는 병용약물이 허용되는 경우, 시험약의 시험 결과에 영향을 미치지 않도록 이전 허용 가능한 투여기간 등을 명확히 설정하고 약물 상호작용 영향을 제시한다.
- 8) 병용약물 및 투여금지 약물은 약물상호작용을 고려하여 타당하게 설정한다.
- 9) 병용치료나 표준치료는 계획서에 구체화하여 관리한다.

보완사례 1

추적관찰

- 급성 기관지염 치료제, 3상 임상시험
- 투여방법 : 7일 간 약물 투여하고, 2일 후 추적관찰
- 시험약 구성성분의 반감기($t_{1/2}$)는 14.6~17.3시간으로 보고됨.
- 보완사유
 - 임상시험에서 추적관찰기간은 의약품이 배설되기 전 추적관찰이 완료되는 것으로 신청하였으나 시험약물의 체외 배출 기간을 고려하여 의약품이 충분히 배설된 후 추적관찰이 완료되도록 설정할 필요가 있음.
- 보완사항
 - 구성성분의 반감기를 고려하여 추적관찰기간을 타당하게 재설정할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 시험약물의 체외배출이 완전히 이루어진 후 추적관찰이 진행(5±1일) 되도록 설정하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 2

병용약물

- 비미란성 위식도역류질환, 3상 임상시험
- 투여방법 : 시험약 또는 위약 4주 투여
- 보완사유
 - 시험대상자는 시험 등록 전 유효성 결과에 영향을 미칠 수 있는 병용금지 약물 투여의 가능성이 있으며, 시험에서 병용투여시의 영향은 없어야 함.
 - 임상시험계획서 중 제외기준에 질병의 진행에 영향을 줄 수 있는 약물(H_2 수용체 길항제 등)의 휴약기가 고려되지 않았음.

- 병용금지 약물 이전 투약기간에 대한 허용기준이 설정되지 않음.

○ 보완사항

- 질병의 진행에 영향을 줄 수 있는 약물에 대한 이전 투약기간의 허용기준 (휴약기)을 마련할 것

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 시험 등록 전 병용금지약물의 휴약기를 설정하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 3

투여방법 정보

○ 알츠하이머 치매 진단 방사성의약품, 2상 임상시험

○ 투여방법 : 방사능량으로 100MBq

○ 주사 후 PET 영상 획득

○ 보완사유

- 비방사능 물질의 투여량(mass dose)을 제시하지 않음.

- 인체에 미치는 이익-위해 평가를 위해 유효선량이 필요하나, 제시하지 않음.

- 주사 후 PET/CT 촬영을 하나, 영상획득 시점 및 영상획득 시간을 제시하지 않음.

○ 보완사항

- 계획서에 비방사능 물질로서 투여량, 유효선량, 주사 후 영상획득 시점, 시간을 명확히 반영하고 대상자 설명서/동의서에 이를 반영할 것

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 계획서 및 설명서/동의서에 해당 사항을 반영하여 승인

보완사례 4

의료기기 복합 사용

○ 1상 임상시험

○ 투여방법 : 근육 내 투여, 전기천공기 사용

○ 보완사유

- 임상시험에서 인체에 직접 적용되는 의료기기의 경우 국내 허가가 있거나 임상 시험에서 사용할 수 있는지 검토가 필요함.

- 신청 임상시험에서 인체에 직접 적용되는 의료기기의 국내 허가는 없음.

- 임상시험용 의료기기에 대한 상세자료가 제출되지 않음.

○ 보완사항

- 의료기기 분류 및 사용 적절성을 판단할 수 있는 상세자료를 제출할 것

○ 최종 승인 사항

- 해당 사항을 제출하고 의료기기 사용 적절성이 평가되어 승인

7.6. 시험절차 · 평가(유효성)

유효성 평가기준 및 평가기간, 평가방법, 평가자는 시험단계 및 시험목적에 적합하도록 타당하게 설정한다. 다음의 사항을 반영하여 설정한다. 이를 반영하지 않을 경우 보완 요청될 수 있다.

- 1) 유효성 평가변수 및 평가방법은 임상시험의 단계(1상, 2상, 3상)에 맞도록 설정한다.
- 2) 대상 질환 및 유효성 평가변수에 따라 관찰검사항목 및 검사방법을 타당하게 설정한다.
- 3) 유효성 평가가 적절히 이루어질 수 있도록 방문허용일을 설정할 수 있고 방문일별 관찰 및 검사항목을 구체적이고 타당하게 설정한다.
- 4) 유효성 평가변수는 질환 특성에 따라 타당하게 설정하며, 그 정의는 명확히 기술한다. 평가 방법은 검증된 방법을 사용하며, 평가가 적절히 이루어질 수 있도록 명확히 기재한다.
- 5) 신청 질환에 대한 유효성 평가변수가 기존 동일 질환에서 평가변수와 상이한 경우 평가 지표로서 타당함을 제시한다.
- 6) 유효성 평가시점은 시험의 목적, 무용성, 유효성 평가가 적절히 이루어질 수 있는 시점에 수행되도록 설정한다.

보완사례 1

유효성 평가방법

○ 유방암 진단 방사성의약품, 2상 임상시험

○ 시험목적 : PET/CT 진단의 유용성 평가

○ PET 진단 판독 기준 : 영상 분석하여 이상 섭취를 보이는 경우 양성으로 진단

○ 보완사유

- 진단용 방사성의약품의 경우 양성/음성으로 진단하는 판독 부위, 이상 섭취 정도 · 기준이 명확히 제시되어야 하며 이에 대한 근거가 제시되어야 함.
- 신청 사항은 양성 진단 기준으로 단순 이상 섭취를 보이는 경우로 정의하였으며 이상 섭취의 기준이 제시되지 않음.

○ 보완사항

- 유효성 평가방법과 관련하여 양성 또는 음성 진단 기준을 명확히 설정하고 이에 대한 근거자료를 제출할 것

- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 계획서에 해당 사항을 반영하여 승인

보완사례 2 유효성 평가변수

- 고셔병 (Gaucher disease) 질환, 연구자 임상시험
- 시험목적 : 시험약의 안전성 및 증상의 호전에 미치는 영향을 평가
- 유효성 평가변수 : Modified severity scoring tool (mSST) 점수의 변화량
- 보완사유
 - 유효성 평가변수는 mSST 점수의 변화량이나 평가시점을 설정하지 않음.
- 보완사항
 - 유효성 평가변수의 평가시점을 명확히 설정할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 유효성 평가변수의 평가시점을 명확히 설정하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 3 유효성 평가방법

- 구내염 질환, 연구자 임상시험
- 유효성 평가방법 : 구내염 발생 유무에 대한 설문지 평가(한국어)
- 보완사유
 - 유효성 평가는 한국어 버전의 설문지로 수행함.
 - 유효성 평가를 별도 한국어 버전의 설문지로 수행하는 경우 신뢰도 및 타당성이 확보되어야 하나, 제출되지 않음.
- 보완사항
 - 한국어 버전의 신뢰도 및 타당성을 확인할 수 있는 근거자료를 제출할 것
- 최종 승인 사항
 - 한국어 버전의 신뢰도 및 타당성을 확인할 수 있는 학술논문 추가 제출하여 승인

보완사례 4 분석방법

- 생물학적동등성시험 계획서
- 보완사유
 - 적혈구에 주로 분포하며, 전혈과 혈장에서의 약물 분포 비가 시간에 따라 달라지는

약물임에도 분석물질을 혈장에서 분석하도록 설정함.

○ 보완사항

- 약물의 전혈과 혈장에서의 분포비를 고려하여 분석물질의 분석방법을 타당하게 설정할 것

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 분석물질을 전혈에서 분석하도록 재설정하였으며, 그에 따른 세부 관리사항 등을 마련하고 계획서에 반영하여 승인

7.7. 시험절차 · 평가(안전성)

안전성 평가기준, 평가기간, 평가방법 및 평가자는 대상자의 안전 관리가 타당하게 이루어질 수 있도록 설정한다. 다음의 사항을 반영하여 설정하며 이를 반영하지 않을 경우 보완요청될 수 있다.

- 1) 대상 질환 및 안전성 평가변수에 따라 관찰검사항목 및 검사방법을 타당하게 설정한다.
- 2) 안전성 평가가 적절히 이루어질 수 있도록 방문허용일을 설정할 수 있고 방문일별 관찰 및 검사항목을 구체적이고 타당하게 설정한다.
- 3) 비임상시험 등에서 예측되는 잠재적인 이상반응에 대한 평가를 포함한다.
- 4) 시험약의 구조, 작용기전, 유사약물에서 추정되는 예측부작용을 기재하고 주의사항에 타당하게 설정·반영하며, 대상자 설명문에도 적절히 반영한다.
- 5) 이상반응의 정의는 명확하고 타당하게 작성하고, 중증도 평가 및 시험약과의 인과관계 평가 기준을 적절하게 마련한다.
- 6) 이상반응을 경험한 대상자에 대한 모니터링 계획을 설계한다.
- 7) 추적관찰이 필요한 이상반응이 있을 경우 이를 명확히 제시하고 해당 이상반응이 충분히 관찰 및 관리될 수 있는 추적관찰기간 및 관찰방법을 기재한다.
- 8) 보고대상인 이상반응에 대한 내용의 기록 및 보고방법을 적절히 기술하며, 안전성 자료의 신속보고 및 안전성자료에 기입될 내용, 자료의 기밀 유지 등에 대하여 언급한다.
- 9) 안전성모니터링위원회의 역할을 적절히 기술한다.

보완사례 1

안전성 평가항목 및 평가방법

- 안구건조 질환, 1상 임상시험

- 안과용 제제
- 안전성 평가항목 : 안구 내약성 평가
- 보완사유
 - 안과용 제제의 경우 안구의 국소부위에 대한 안전성 평가가 필요함.
 - 안구에 대한 면밀한 안전성 평가 항목이 설정되지 않았으며, 평가 가능한 평가자 (안과의)가 포함되어 있지 않음.
- 보완사항
 - 투여 부위(안구) 내약성 평가항목 추가 및 평가 가능한 평가자를 추가할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 평가항목 및 평가자를 추가하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 2 안전성 관리방안

- 당뇨치료 복합제, 1상 임상시험
- 안전성 평가항목 : 혈당
- 보완사유
 - 당뇨치료제의 경우 저혈당증 발생의 위험이 있으나 저혈당증 발생에 대한 대책이 설정되어 있지 않음.
- 보완사항
 - 저혈당 발생 가능성 높은 시간 동안 혈당검사 등 저혈당 예방 대책을 설정할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 저혈당 예방 대책을 마련하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 3 안전성 관리방안

- 중증재생불량성빈혈 치료제, 2상 임상시험
- 안전성 모니터링 계획 : 6개월 간 약물을 복용하는 임상시험으로 초기 2개월까지는 주1회, 6개월까지는 2주마다 안전성을 모니터링 하는 것으로 방문 일정 계획
- 보완사유
 - 신청 임상시험에서 투여 용량은 기존 임상 경험과 비교하여 고용량임.
 - 기존 보고된 이상반응을 모니터링할 수 있는 실험실 검사가 포함되어 있지 않음.
- 보완사항
 - 투여 용량은 기존 임상 경험과 비교하여 고용량이며 기존 보고된 이상반응의 중증도를

고려하여 치료 초기 안전성 모니터링 대책을 마련할 것

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 초기 5일 간 1일 1회 방문으로 설정하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 4 **안전성 관리방안**

○ 1상 임상시험

○ 유전자치료제, 렌티바이러스를 벡터로 사용

○ 장기추적관찰 기간 : 미설정

○ 보완사유

- 유전자치료제의 경우, 사용되는 벡터 종류에 따라 장기추적관찰이 필요함.
- 사람 염색체 삽입 가능성이 있는 렌티바이러스를 벡터로 사용하여 장기추적관찰 계획을 수립하는 것이 필요하나 설정되어 있지 않음.

○ 보완사항

- 사람 염색체 삽입가능성 있는 렌티바이러스를 벡터로 사용하여 장기추적관찰계획을 마련할 것
- * 유전자치료제 임상시험 가이드라인 - 지연성 이상반응에 대비한 환자 추적관찰 참조

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 해당 이상반응 모니터링 계획 및 방법을 마련하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 5 **안전성 평가항목 및 평가방법**

○ 인플루엔자백신, 3상 임상시험

○ 시험대상자 : 영아

○ 보완사유

- 영아 대상 임상시험이나 이상사례 평가항목 및 중증도 평가는 성인 기준으로 설정함.

○ 보완사항

- 시험대상자(영아)에 적합한 이상사례 평가방법에 대한 자료를 제출할 것

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 영아에 대한 이상사례 평가항목 및 평가방법을 설정하고 계획서에 반영하여 승인

7.8. 자료분석 · 통계학적 고려사항

자료분석 · 통계분석방법은 다음의 내용을 반영하여 타당하게 설정한다. 이를 반영하지 않을 경우 보완요청될 수 있다.

- 1) 적절한 통계분석계획을 설정한다.
- 2) 분석 대상군의 정의는 명확하게 설정하고 주분석군을 설정한다.
- 3) 결측치 처리방법은 명확히 제시하고 이에 대한 민감도 분석을 실시하도록 설정한다.
- 4) 중간분석은 타당한 경우에 계획되어야 하고, 중간분석을 수행하고자 하고자 경우 적절한 유의수준 배분전략 설정 및 대상자수를 산출한다.
- 5) 중간분석이 계획된 경우 맹검유지방법은 타당하게 설정한다.
- 6) 일차 유효성 평가 시 보정인자가 있는 경우 통계분석방법을 명확히 기술한다.
- 7) 대상자수는 통계적 가설 검정을 위한 충분한 검정력을 확보하도록 하며 타당한 근거에 따라 산출하고 근거를 제시한다.
- 8) 비열등성 시험의 경우 비열등성 한계는 타당한 근거에 따라 설정하며 그 근거를 제시한다.
- 9) 생물학적동등성시험에서 분산투여 하는 경우에는 분산투여에 대한 영향 고려 여부와 영향 고려 시 구체적인 통계분석방법을 명시한다.

보완사례

통계분석방법

- 생물학적동등성시험 계획서
- 보완사유
 - 분산투여 실시 시, 통계분석방법에서 분산투여에 대한 영향 고려 여부를 기재하지 않음.
- 보완사항
 - 통계분석방법에서 분산투여에 대한 영향 고려 여부를 기재할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경)
 - (분산투여 영향 고려하지 않는 경우) 6주 이내로 단기간에 시험대상자를 등록하고 동일한 기준으로 관리하여 분산투여에 대한 영향을 고려하지 않음으로 계획서에 반영하여 승인

· (분산투여 영향 고려하는 경우) 분산투여에 의한 교호작용을 확인하는 통계모형을 제시하고, 가설검정을 실시하는 경우 그 절차, 유의수준, 결과해석방법(동등성 판정 방법) 명시하고 계획서에 반영하여 승인

7.9. 대상자 설명서 · 동의서

설명서 및 동의서는 임상시험 관련 정보가 충분히 반영되고 대상자가 이해하기 쉽도록 작성한다. 설명서 및 동의서에 반영되어야 하는 내용은 다음과 같으며 이를 반영하지 않을 경우 보완요청될 수 있다.

- 1) 시험대상자 또는 대리인에게 제공되는 정보(설명서)에는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 별표4 7.시험자의 아.대상자의 동의 10)의 내용을 기재한다.
 - * 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 별표4 7.시험자의 아.대상자의 동의 10)의 내용 중 ‘대상자가 선택할 수 있는 다른 치료방법이나 종류’, 비임상시험 또는 선행 임상시험에서 나타난 이상 반응 정보 및 잠재적 위험’, ‘검증되지 않은 임상시험용’의 내용이 누락되는 경우가 많다.
- 2) 설명서 · 동의서는 시험대상자가 이해하기 쉽도록 작성하며 대상자 연령에 맞도록 작성한다(예, 소아 환자 포함 시 소아용 설명서).
- 3) 신청 임상시험의 목적 외에 탐색적 목적으로 수행하는 검사나 유전자 검사 등 본 시험참여와 관련성이 적은 시험이 동시에 진행되는 경우 해당 시험에 대한 정보가 충분히 반영된 별도의 동의서를 작성한다.

보완사례

대상자 설명서·동의서

- 혈액암, 2상 임상시험
- PI3K δ 억제제
- 보완사유
 - 유사 기전 약물 및 선행 임상시험에서 설사/대장염, 폐렴, PJP 또는 CMV 등의 치명적 감염, 박탈 피부염 등이 보고되었음.
 - 시험대상자 설명서에 해당 내용이 반영되어 있지 않음.
- 보완사항
 - 유사 기전 약물 및 선행 임상시험에서 보고된 중대한 이상반응을 대상자 설명서에 반영할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 대상자 설명서에 해당 정보를 반영하여 승인

8. 기타

◎ 임상시험계획 승인 신청 시 제출되어야 하는 자료는 다음을 참조한다.

- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제24조
- 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」
 - 제5조 (제출자료의 요건)
 - 제7조 (연구자임상시험계획승인 등)
 - 제8조 (제출자료의 면제 등)
 - 별표 1 (제출자료의 범위)

보완사례

다빈도로 요청되는 미제출 자료

- 보완사유
 - 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제24조제1항제3호에 따른 자료 미제출
 - 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제24조제1항제8호에 따른 자료 미제출
- 보완사항
 - 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제24조제1항제3호에 따라 임상시험용의약품이 별표 1의 의약품 제조 및 품질관리기준 및 별표 4의 2 임상시험용의약품 제조 및 품질관리기준, 별표 3의 생물학적제제 등 제조 및 품질관리기준에 맞게 제조되었음을 증명하는 서류 또는 자료를 제출할 것
 - * 해당 임상시험용의약품 제조소에 대한 실태조사가 실시될 수 있으며, 실태조사 결과 보완사항이 발생할 경우 해당 보완자료를 추가로 제출하여야 함.
 - 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제24조제1항제8호에 따른 임상시험 피해자 보상에 관한 규약을 제출할 것

의약품 임상시험 계획(변경) 승인 보완사례집

발 행 일 2019년 4월

발 행 인

편집위원장 서 경 원

편 집 위 원 (의약품심사부 종양약품과)

박창원, 정명아, 박소라, 승호선, 전설희, 김미지

도움주신분 의약품심사부(의약품심사조정과, 순환계약품과, 소화계약품과, 약효동등성과),
바이오생약심사부(생물제제과, 유전자재조합의약품과, 세포유전자치료제과,
생약제제과), 임상제도과

발 행 처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 종양약품과



【공직자 부조리 및 공익신고안내】 ** 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.
▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 "국민신문고 > 공직자 부조리 신고" 코너
▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 "국민소통 > 신고센터 > 부패.공익신고 상담" 코너