

등록번호

안내서-0194-02



의약품 국제공통기술문서(CTD) 해설서

[민원인 안내서]

2020. 9.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 순환신경계약품과

지침서 · 안내서 제·개정 점검표

명칭

의약품 국제공통기술문서(CTD) 해설서

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·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"/> 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"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞ 지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 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 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.		
2020 년 9 월 일		
담당자 확 인(부서장)		오 호 정

이 안내서는 의약품의 국제공통기술문서(CTD) 작성에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2020년 9월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

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

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 순환신경계약품과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3001~3020

팩스번호: 043-719-3000

목 차

I. 국제공통기술문서 개요	1
1. 국제공통기술문서의 배경 및 원칙	1
2. 국제공통기술문서의 구성	1
3. 문서의 상세 구분	4
4. 문서 쪽수 부여	6
5. 문서 내에서의 항목번호 부여 방법	6
6. 제2부의 해설	7
II. 제1부 신청내용 및 행정정보 등	8
III. 제2부 국제공통기술문서의 자료 개요 및 요약 : 2.4 비임상시험자료 개요 (Nonclinical Overview)	16
일반사항	16
목차와 형식	16
IV. 제2부 국제공통기술문서의 자료 개요 및 요약 : 2.5 임상 개요(Clinical Overview) ...	46
서론	46
목차	47
임상 개요 항목별 내용에 대한 자세한 고찰	47
2.5 임상 개요	47
2.5.1 제품 개발 배경	47
2.5.2 생물약제학 개요	48
2.5.3 임상약리학 개요	48
2.5.4 유효성 개요	51
2.5.5 안전성 개요	52
2.5.6 유익성과 위해성에 관한 결론	56
2.5.7 참고문헌	59

V. 제2부 국제공통기술문서의 자료 개요 및 요약 : 2.6 비임상시험자료 요약문 및 요약표 (Nonclinical Written and Tabulated Summaries)	60
비임상시험자료 요약문	60
서론	60
일반적인 기술사항	60
비임상시험자료 요약문 및 요약표의 내용	62
2.6 비임상시험자료 요약문 및 요약표	62
2.6.1 서론	62
2.6.2 약리시험 요약문	63
2.6.2.1 개요	64
2.6.2.2 1차 효력시험	64
2.6.2.3 2차 효력시험	65
2.6.2.4 안전성약리시험	65
2.6.2.5 약력학적 약물상호작용	66
2.6.2.6 고찰 및 결론	67
2.6.2.7 표 및 그림	67
2.6.3 약리시험 요약표(부록 B 참조)	67
2.6.4 약동학시험 요약문	67
2.6.4.1 개요	68
2.6.4.2 분석방법	69
2.6.4.3 흡수	70
2.6.4.4 분포	71
2.6.4.5 대사(중간 비교)	73
2.6.4.6 배설	74
2.6.4.7 약동학적 약물상호작용	76
2.6.4.8 기타 약동학시험	76
2.6.4.9 고찰 및 결론	76
2.6.4.10 표 및 그림	76
2.6.5 약동학시험 요약표(부록 B 참조)	76
2.6.6 독성시험 요약문	77

2.6.6.1 개요	77
2.6.6.2 단회투여독성	79
2.6.6.3 반복투여독성(독성동태 평가 포함)	80
2.6.6.4 유전독성	81
2.6.6.5 발암성(독성동태 평가 포함)	82
2.6.6.6 생식·발생독성(용량설정시험 및 독성동태 평가 포함)	82
2.6.6.7 국소내성	84
2.6.6.8 기타 독성시험(실시한 경우)	84
2.6.6.9 고찰 및 결론	87
2.6.6.10 표 및 그림	90
2.6.7 독성시험 요약표(부록 B 참조)	90
비임상시험자료 요약표	91
VI. 제2부 국제공통기술문서의 자료 개요 및 요약 : 2.7 임상 요약(Clinical Summary) ...	92
서론	92
목차	92
임상 요약 항에 대한 자세한 안내	93
2.7 임상 요약	93
2.7.1 생물약제학시험 및 관련된 분석법에 대한 요약	93
2.7.1.1 배경 및 개요	93
2.7.1.2 개개의 시험결과에 대한 요약	93
2.7.1.3 전체 시험을 통한 결과의 비교분석	94
2.7.1.4 부록	95
2.7.2 임상약리시험 요약	96
2.7.2.1 배경 및 개요	96
2.7.2.2 개개의 시험결과에 대한 요약	97
2.7.2.3 전체 시험을 통한 결과의 비교분석	99
2.7.2.4 특수한 경우의 시험	102
2.7.2.5 부록	104
2.7.3 유효성 요약	104

2.7.3.1 배경 및 개요	105
2.7.3.2 개개의 시험결과에 대한 요약	107
2.7.3.3 전체 시험을 통한 결과의 비교분석	108
2.7.3.3.1 피험자 집단	108
2.7.3.3.2 전체 시험의 유효성 결과 비교	109
2.7.3.3.3 부분 집단에서의 결과 비교	111
2.7.3.4 권장 용법·용량과 관련한 임상 정보의 분석	111
2.7.3.5 유효성의 지속성 및/또는 내성 효과	112
2.7.3.6 부록	114
2.7.4 안전성 요약	114
2.7.4.1 약물에 대한 노출	115
2.7.4.1.1 전체적인 안전성 평가 계획 및 안전성시험 분석에 대한 종합 ..	115
2.7.4.1.2 전반적 노출 범위	117
2.7.4.1.3 피험자 집단의 인구통계학적 특성 및 기타 특성	118
2.7.4.2 이상반응	119
2.7.4.2.1 이상반응의 분석	119
2.7.4.2.1.1 흔한 이상반응	121
2.7.4.2.1.2 사망	123
2.7.4.2.1.3 다른 중대한 이상반응	124
2.7.4.2.1.4 다른 유의성 있는 이상반응	125
2.7.4.2.1.5 발현 부위 또는 증후군별 이상반응의 분석	126
2.7.4.2.2 설명	126
2.7.4.3 임상 실험실적 평가	127
2.7.4.4 활력징후, 신체검사 소견 및 기타 안전성과 관련된 사항	128
2.7.4.5 특수 피험자군 및 특수 상황에서의 안전성	129
2.7.4.5.1 내인성 인자	129
2.7.4.5.2 외인성 인자	130
2.7.4.5.3 약물상호작용	130
2.7.4.5.4 임신 중 또는 수유 중 사용	131
2.7.4.5.5 과량투여	132

2.7.4.5.6 약물남용	132
2.7.4.5.7 금단증상과 반동 현상	133
2.7.4.5.8 운전, 기계 작동 능력 또는 정신기능장애에 대한 영향	133
2.7.4.6 시판 후 자료	133
2.7.4.7 부록	134
2.7.5 참고문헌	134
2.7.6 개개의 시험 요약	134
2.7.R 지역별 정보	135

VII. 제4부 비임상시험 보고서 149

4.1 목차	149
4.2 시험 보고서	149
4.3 참고문헌	150
국제공통기술문서 작성방법 [부록 A] 요약문을 위한 표와 그림 예시	152
국제공통기술문서 작성방법 [부록 B] 비임상시험자료 요약표 - 양식	157
국제공통기술문서 작성방법 [부록 C] 비임상시험자료 요약표 - 예	202

VIII. 제5부 임상시험 보고서 242

서론	242
임상시험 보고서 및 관련 정보의 상세한 구성	242
5.1 목차	242
5.2 임상시험 일람표	243
5.3 임상시험 보고서	244
5.3.1 생물약제학시험 보고서	244
5.3.1.1 생체이용률(BA) 시험 보고서	244
5.3.1.2 비교 생체이용률과 생물학적동등성(BE) 시험 보고서	244
5.3.1.3 In vitro/In vivo 상관성을 검토한 시험 보고서	244
5.3.1.4 임상시험에서의 생물학적 방법과 분석법에 대한 보고서	244
5.3.2 인체 시료를 이용한 약동학과 관련된 시험 보고서	245
5.3.2.1 혈장단백결합시험 보고서	245

5.3.2.2 간 대사와 약물상호작용 시험 보고서	245
5.3.2.3 기타 인체 시료를 이용한 시험 보고서	245
5.3.3 인체 약동학(PK) 시험 보고서	245
5.3.3.1 건강한 피험자 PK와 최초 내약성시험 보고서	246
5.3.3.2 환자 PK와 최초 내약성시험 보고서	246
5.3.3.3 내인성 인자를 검토한 PK 시험 보고서	246
5.3.3.4 외인성 인자를 검토한 PK 시험 보고서	246
5.3.3.5 집단 약동학시험 보고서	246
5.3.4 인체 약력학(PD) 시험 보고서	247
5.3.4.1 건강한 피험자 PD와 PK/PD 시험 보고서	247
5.3.4.2 환자 PD와 PK/PD 시험 보고서	247
5.3.5 유효성과 안전성시험 보고서	247
5.3.5.1 허가 신청된 적응증에 대한 대조 임상시험 보고서	248
5.3.5.2 비대조 임상시험 보고서	249
5.3.5.3 1개 이상의 임상시험에서 얻은 자료 분석 보고서	249
5.3.5.4 기타 임상시험 보고서	250
5.3.6 시판 후 경험에 대한 보고서	251
5.3.7 증례기록서와 개별 환자 목록	251
5.4 참고문헌	252
부록. 질의응답	254

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	C0-2009-2-002	2009.09.	제정
2	C0-2015-2-015	2015.12.22.	가이드라인 명칭 변경, 법적 구속력, 성격 명시, 양식 표준화, 연락처 현행화
3	안내서-0194-01	-	「식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정」 개정에 따른 등록번호 일괄 정비 (규제개혁담당관실-3761호, 2017.5.16)
4	안내서-0194-02	2020.09.	「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 및 ICH 가이드라인 개정 사항 반영, 부록. 질의응답 추가

I. 국제공통기술문서 개요

1. 국제공통기술문서의 배경 및 원칙

각각의 지역에서 허가신청 서류의 기술적 보고서의 구성과 요약과 표에 대한 각 허가당국에 대해 별도의 허가신청자료집을 만들고 편집하는 것을 피하기 위하여, 이 모든 지역에서 받아들일 수 있는 국제공통기술문서의 양식에 대해 조화를 이루어 내었다.

국제공통기술문서 전반에 걸친 정보의 배열은 자료 검토를 용이하게 하고 심사자가 신청내용의 신속한 이해를 돕기 위해 모호해서는 아니 되며 명료해야 한다.

문서의 본문과 표는 A4 용지에 인쇄될 수 있도록 여백을 주어 준비되어야 한다. 제본 시 내용이 가려지지 않도록 왼쪽 여백을 충분히 주어야 한다. 본문과 표를 위한 글꼴 크기는 복사 후에도 쉽게 읽을 수 있는 스타일과 크기이어야 한다. 한글프로그램을 사용하는 경우 신명조, 12 포인트로, MS word를 사용하는 경우 Times New Roman, 12 포인트로 서술적 내용을 기술하도록 권고한다. 모든 페이지에 페이지 번호를 기재한다. 각 부 내에서 이용되는 머리글자 또는 약어는 도입 부분에서 정의하여야 한다.

- 종이 : A4(210 × 297 mm), 세로 방향
- 여백 : 위쪽 20 mm, 아래쪽 15 mm, 오른쪽 30 mm, 왼쪽 30 mm, 머리말 15 mm, 꼬리말 15 mm
- 줄 간격 : 160%
- 글꼴 : 한글프로그램의 경우 신명조, 12 포인트
MS word의 경우 영문은 Times New Roman, 한글은 바탕체, 12 포인트
- 행의 정돈 : 양쪽 정렬
- 페이지 수 : 오른쪽 바닥

2. 국제공통기술문서의 구성

국제공통기술문서는 5개 항목으로 구성되어 있다. 제1부는 지역에 따라 다를 수 있다. 제2, 3, 4, 5부는 모든 지역에 공통적으로 적용된다.

제1부 신청내용 및 행정정보 등

이 부분에서는 우리나라가 다른 나라들과 다르게 요구하는 문서를 포함한다. 예를 들어 우리나라에서의 고유 신청양식 등을 말한다. 이 부분의 내용과 양식은 허가기관에 의해 규정화되어야 한다.

제2부 국제공통기술문서의 자료 개요 및 요약

약리학적 분류와 작용기전, 신청하는 효능·효과 등 해당 의약품의 전반적인 개요부터 시작하여 허가신청 시의 적응증을 포함하여 의약품에 대한 일반적으로 서론은 1쪽 이내로 작성한다.

제2부는 다음과 같은 순서로 7개 항목으로 구성된다.

2.1 목차

- 2.2 서론
- 2.3 품질평가자료 요약
- 2.4 비임상시험자료 개요
- 2.5 임상 개요
- 2.6 비임상시험자료 요약문 및 요약표
- 2.7 임상 요약

제3부 품질평가자료

품질평가자료는 “국제공통기술문서 작성방법 가이드라인 해설서 - 품질 부분”에 서술된 양식으로 제출되어야 한다.

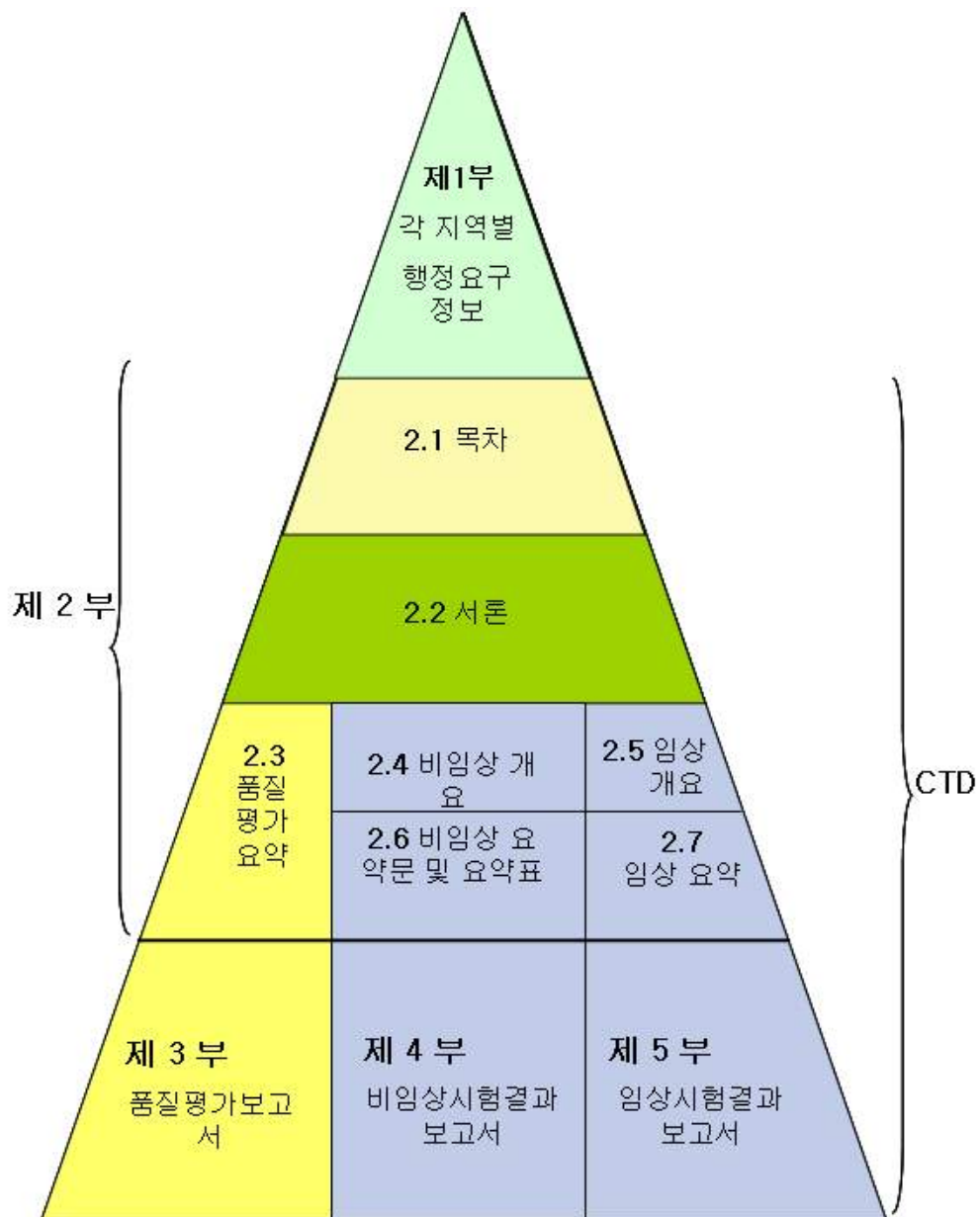
제4부 비임상시험 보고서

비임상시험 보고서는 “국제공통기술문서 작성방법 가이드라인 해설서 - 안전성 부분”에 서술된 양식으로 제출되어야 한다.

제5부 임상시험 보고서

임상시험 보고서와 이와 관련된 정보는 본 해설서에서 서술된 양식으로 제출되어야 한다.

국제공통기술문서의 전체적인 구성은 다음과 같다.



3. 문서의 상세 구분

국제공통기술문서는 각 항목과 번호를 상세히 서술한다. 이들 문서에서 문서 위치와 항목 표제에 관련된 표제에 대한 지침이 모든 모듈에 대해 제공할 수 있는지, 이들 문서에 대한 정의의 결과로 문서에 어떻게 페이지가 매겨졌는지, 또는 모듈의 목차가 어떤 것을 포함해야 하는지에 대한 지침은 제시되었는지를 제공해야 한다.

제2부 및 제5부에서 다음의 정의는 공통적으로 적용되어야 한다.

제2부(모듈 2)

다음의 내용은 별도로 제공되어야 한다.

2.2 서론

2.3 품질평가자료 요약

2.4 비임상시험자료 개요

2.5 임상 개요

2.6 비임상시험자료 요약문 및 요약표

2.7. 임상 요약

2.7.R 지역별 정보

제3부(모듈 3)

3.2.S.1.1. 명칭

3.2.S.1.2. 구조

3.2.S.1.3. 일반적 특성

3.2.S.2.1. 제조원

3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정관리

3.2.S.3.1. 구조 및 기타 특성

3.2.S.3.2. 순도

3.2.S.4.1. 기준

3.2.S.4.4. 배치 분석

3.2.S.4.5. 기준 설정 근거

3.2.S.6. 용기 및 포장

3.2.S.7.1. 안정성 요약과 결론

3.2.S.7.2. 허가 후 안정성시험 계획 및 이행 서약

3.2.S.7.3. 안정성 자료

3.2.P.1. 완제의약품의 개요와 조성

3.2.P.3.1. 제조원

3.2.P.3.2. 배치 조성

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.5.1. 기준

3.2.P.5.4. 배치 분석

- 3.2.P.5.5. 불순물 특성
- 3.2.P.5.6. 기준 설정 근거
- 3.2.P.7. 용기 및 포장
- 3.2.P.8.1. 안정성 요약과 결론
- 3.2.P.8.2. 허가 후 안정성시험 계획 및 이행 서약
- 3.2.P.8.3. 안정성 자료

다음의 항목에 대해서, 신청자는 각각의 항목에 대해 1개의 문서 또는 여러 문서로 제출할 수 있다. 예를 들어 각각의 물질, 밸리데이션 시험, 시험 보고서, 표준품 또는 표준물질, 시설 또는 첨가물에 대해 하나씩 제출할 수 있다.

- 3.2.S.2.3. 원료 관리
- 3.2.S.2.4. 주요공정 및 중간체 관리
- 3.2.S.2.5. 공정 밸리데이션 및 평가
- 3.2.S.4.2. 시험방법
- 3.2.S.4.3. 시험방법 밸리데이션
- 3.2.S.5. 표준품 또는 표준물질
- 3.2.P.2. 개발 경위
 - 3.2.P.3.5. 공정 밸리데이션 및 평가
 - 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 설정 근거
 - 3.2.P.5.2. 시험방법
 - 3.2.P.5.3. 시험방법 밸리데이션
- 3.2.P.6. 표준품 및 표준물질
- 3.2.A.1 시설과 장비
- 3.2.A.2 외인성 물질에 대한 안전성 평가
- 3.2.A.3 첨가제

약제학적 개발 항목에 대해서는 모든 소제목을 포함하는 한 개의 문서가 제공될 수 있다. 그러나 한 개의 하위 항목에 대해 한 개의 문서가 제공되어야 하는 경우, 신청자는 몇 개의 문서를 제출할 수도 있다(3.2.P.2.1, 3.2.P.2.2, 3.2.P.2.3, 3.2.P.2.P.2.4, 3.2.P.2.P.2.5, 3.2.P.2.P.2.6).

[3.2 R 지역별 정보] 항목에서는 신청자는 국내 지침에 따라 정의된 대로 하나의 문서 또는 여러 개의 문서를 제출할 수 있다(예; 개별 하위 표제에 대해 한 개의 문서).

제4부(모듈 4)

일반적으로 제4부에 포함된 각각의 시험 보고서에 대해서는 단일의 문서로 제공되어야 한다. 그러나 시험 보고서가 큰 경우(예를 들어 발암성시험) 신청자는 한 개 이상의 보고서로 제출하는 것을 선택할 수 있다. 이 경우 보고서의 본문 부분은 하나의 문서이어야 하고 부록은 한 개 또는 그 이상일 수 있다.

제5부(모듈 5)

신청자는 보통 여러 개의 문서들(핵심 시험 보고서와 적절한 부록 문서들)을 제공해야 한다. 부록 문서들은 임상시험 보고서의 내용과 양식을 서술한 ICH E3 가이드라인에 따라 구성된다.

제3부, 제4부, 제5부의 참고문헌

보통의 경우 참고문헌의 복사본을 개별적인 문서로 제출한다(즉, 한 개의 참고문헌 당 복사본 한 개씩). 참고문헌은 목차에 포함되어야 한다.

4. 문서 쪽수 부여

모든 문서는 1쪽에서부터 시작하여 번호가 매겨져야 한다. 단, 참고문헌의 경우 기존의 쪽 번호를 그대로 사용할 수 있다. 반드시 'n 중 1'로(n은 문서의 총 쪽수) 나타낼 필요는 없다. 또한, 문서의 모든 쪽수는 그 문서의 주제를 간단히 확인할 수 있는 독특한 머리말 또는 꼬리말을 포함하여야 한다. 종이문서로 제출 시에는 문서집에서 문서를 찾는 것을 용이하게 하기 위하여 그 문서에 선행하는 견출지에 이 같은 식별지를 사용하여야 한다.

5. 문서 내에서의 항목번호 부여 방법

문서 내에서 5번째, 6번째 이하 하위수준의 표제 번호 부여(예를 들어 2.6.6.3.2.1)를 피하기 위하여 신청자는 단축화된 번호 부여 방법을 사용할 수 있다. 이런 경우에는 문서번호와 이름(예를 들어 2.6.6 독성시험 요약문)이 쪽의 머리말이나 꼬리말에 나타나야 한다.

이후 문서 내에서 항목번호 부여가 사용될 수 있다.

문서 내에서 신청자는 CTD 가이드라인으로 정의되고 있는 항목번호보다 하위의 항목번호를 사용하는 것은 가능하다. 그러나 총 목차에서는 통합고시 [별표 3]에서 정하고 있는 번호보다 하위의 항목명을 넣어서는 안 된다. 예를 들면 항목 3.2.P.3.3.에 관한 하위 항목번호(3.2.P.3.3.1., 3.2.P.3.3.2. 등)를 이 문서 내에서 가이드로서 사용하는 것은 가능하다. 이들은 총 목차에 넣어서는 안 되는데 PDF 파일 내의 북마크(책갈피)에 첨가하는 것은 상관없다.

목차 양식 만들기

제2부

항목 「2.1 목차」는 품질평가자료 요약이 어떻게 정의되는지에 따라 3번째(예를 들어 2.3.S) 또는 4번째(예를 들어 2.3.S.1) 수준으로 하위 항목까지 기재하는 것으로 한다.

제2부에서 제5부까지의 목차를 작성하여야 한다.¹⁾

1) 각 모듈의 목차에 해당하는 2.1항, 3.1항, 4.1항, 5.1항은 ICH 가이드라인에 따르면 종이문서(CTD)인 경우에만 작성하고, 전자문서(eCTD)의 경우에는 작성하지 않아도 된다고 규정하고 있다. 국내 의약품 민원신청 시 제출하는 eCTD 문서는 '의약품안전나라(<http://nedrug.mfds.go.kr>)'에서 제공하는 eCTD 민원서식 작성기를 다운로드 하여 작성할 수 있으며, 작성한 eCTD 문서는 전용 시스템으로 업로드 하는 방식을 채택하여 제출 및 관리에 높은 안정성을 나타내고 있다.

제3부

본 해설서에서는 생략한다.

제4부

제4부의 목차는 허가신청에 중요한 구성요소 모두를 확인하기 위하여 CTD 가이드라인에 기술된 번호로 표시되는 모든 항목을 포함하여야 한다(예를 들면 4.2.3.5.1 수태능 및 초기배발생 시험). 그리고 적어도 비임상시험 보고서 수준까지 포함하여야 한다. 그러므로 각각의 비임상시험 보고서는 목차에서 확인되어야 한다. 비임상시험 보고서 안의 항목은 제4부 목차에서 확인될 수 있거나 개별적인 비임상시험 보고서의 목차에 표시하여야 한다(자세한 설명은 본 해설서 「4.1 목차」를 참조할 것).

제5부

제5부의 목차는 허가신청에 중요한 구성요소 모두를 확인하기 위하여 CTD 가이드라인에 기술된 번호로 표시되는 모든 항목을 포함하여야 한다(예를 들어 5.3.5.1.1 위약 대조시험). 그리고 적어도 임상시험 보고서 수준까지 포함하여야 한다.

그러므로 각각의 임상시험 보고서는 목차에서 확인되어야 한다. 임상시험 보고서 섹션(E3)은 문서 집의 제5부 목차에서 확인될 수 있거나 개별적인 임상시험 보고서의 목차에 표시하여야 한다(자세한 설명은 본 해설서 「5.1 목차」를 참조할 것).

6. 제2부의 해설

제2부의 공통적으로 적용되는 것만 제시하였고, 나머지 2.3, 2.4, 2.6항은 다른 해설서를 참고한다.

제2부는 제3부~제5부의 첨부자료에 해당하는 내용을 개략적으로 집계한 것이다. 따라서 제2부는 제3부~제5부의 기재 내용을 반영한 것이 아니면 안 된다. 제2부만을 CTD 양식으로 하고 제3부~제5부는 CTD 양식이 아닌 형태로 작성하는 것은 원칙적으로 인정되지 않는다.

II. 제1부 신청내용 및 행정정보 등

1.1 제1부의 목차

1.2 제조판매품목허가신청·신고서 또는 수입품목허가신청·신고서 사본

[해설]

- 제1부에 제출되는 서류의 목차를 작성한다.
- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조에 따라 [별지 제13호서식]에 따른 신청서(전자문서로 된 신청서를 포함한다)의 사본을 제출한다.

1.3 품목허가신청·신고 자료의 수집·작성 업무를 총괄하는 책임자에 대한 정보 및 진술·서명 자료

[해설]

- 품질, 비임상 및 임상 부분에 대한 자료의 수집·작성 업무를 총괄하는 책임자는 각 분야에 따라 다를 수 있다. 책임자에 대한 정보는 책임자의 성명, 직책, 관련 분야 경력이 포함되어야 한다. 가교자료 작성 시의 책임자는 가교시험을 한 임상시험 책임자가 아닌 외국 임상자료 등의 평가자료를 포함하여 가교자료를 작성한 책임자가 서명하도록 한다.

☞ 예시

품질, 비임상 및 임상 관련 전문가

- 나는 작성된 내용에 대한 전문적으로 충분한 자격을 가지고 있으며, 작성된 내용에 대하여 충분히 검토하였으며 동 자료에 작성된 내용은 사실에 입각하여 작성된 내용임을 확인한다.

작성자 이름

서명

소속

날짜

1.4 품목허가신청·신고 자료의 번역 책임자의 진술 및 서명 자료(외국어 자료에 한함)

[해설]

- 품질, 비임상 및 임상 부분에 대한 자료를 번역한 경우 번역자료의 내용을 책임질 수 있는 책임자가 진술, 서명 자료를 제출하도록 한다. 번역을 외부에 의뢰하였을 경우 번역내용을 검수하고 확인한 사람이 번역 책임자가 된다.

☞ 예시

번역 책임자

- 나는 번역된 내용에 대하여 충분하게 검토하였으며 동 자료에 작성된 내용은 원본과 동일하게 작성된 내용임을 확인한다.

작성자 이름

서명

소속

날짜

1.5 외국에서의 사용 상황 등에 관한 자료

[해설]

- 외국에서의 사용현황에서는 허가국 수와 주요 기승인된 나라의 국명, 판매명, 허가 연월일, 제형, 함량, 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 저장방법 및 사용(유효)기간 등에 관해 가능한 최신 정보를 국가별로 기재한다. 또한, 현재 허가신청 중인 때에도 동일하게 기재한다.
- 외국의 사용현황 등에 관한 자료로 주로 당해 의약품의 외국에서의 허가현황 및 허가 받은 사항에 관한 자료로 제조판매증명서(Certificate Pharmaceutical Product, CPP) 혹은 허가받은 사항[유럽의 경우 SPC(Summary of Product Characteristics), 미국의 경우 Package insert 등]을 제출한다.
- 각국의 의약품집 등의 수재 및 사용현황 조사 자료 및 기타 안전성·유효성과 관련된 각국의 조치내용 등 최신의 정보가 첨부된 자료
- 개발국에서 사용되고 있지 않은 경우에는 그 이유를 기재한다.
- 승인국이라 하더라도 다른 국가 규제당국의 승인 결과를 받아들여 승인을 준 국가 또는 지역인 경우에는 그 내용을 명기한다.
- 조사 연월일을 기재한다.

1.6 국내 유사제품과의 비교 검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

[해설]

- 임상시험에서의 대조약을 포함하여 효능·효과, 용법·용량, 화학 구조, 약리작용에서 볼 때 유사한 것을 선택한다.
- 선택한 유사제품에 대해 가능한 최신 첨부문서 등을 이용하여 일람표(일반적 명칭, 판매명, 회사명, 허가 연월일, 화학 구조식, 제형, 함량, 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 등)를 만든다.
- 재심사·재평가가 종료된 것은 재심사·재평가 연월일을 기재한다.
- 일람표 작성 시 임상시험에서 대조약을 사용한 경우 원칙적으로 신청하는 의약품 다음에 열거하고, 비교란에 대조약이라고 기재한다. 유사제품이 여러 개인 경우, 그 중 최신 승인된 것부터 순서대로 기재한다.
- 의약품 특성에 관한 자료는 약리 효과, 부작용 또는 안전성 등에 있어서 특징이나 결점 등을 비교 검토한 자료

1.7 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항에 따른 제출자료

1.7.1 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제3호에 따른 생물학적동등성시험 계획서, 생물학적동등성시험에 관한 시험자료, 비교임상시험 계획서, 비교임상시험 성적서에 관한 자료 또는 비교용출시험 자료 등 생체를 이용하지 아니하는 시험자료

1.7.2 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제4호에 따른 그 품목의 제조 및 판매에 관한 증명서

1.7.3 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제6호에 따른 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 1]의 의약품 제조 및 품질관리기준 실시 상황평가에 필요한 자료 또는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 3]의 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준 실시 상황평가에 필요한 자료. 이 경우 목록을 기재하고 제2부부터 제5부까지 중에 포함된 경우에는 해당 자료의 위치를 참조토록 표시할 수 있다.

1.7.4 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제7호의 규정에 따른 등록대상 원료의약품을 사용하는 품목의 경우에는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제15조에 따른 원료의약품 등록신청서 및 첨부자료. 다만, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제15조에 따라 이미 등록된 원료의약품의 경우에는 등록번호를 기재하고, 첨부자료 중 제2부부터 제5부까지 중에 포함된 경우에는 해당 자료의 위치를 참조토록 표시할 수 있다.

1.8 자료 사용 허여, 양도·양수 계약서, 위·수탁계약서 등 증명서류(해당되는 경우에 한함)

[해설]

- 허가신청 시 해당하는 자료를 제출한다.

1.9 비임상시험, 임상시험 등 자료제출 증명서(해당되는 경우에 한함)

[해설]

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조 심사자료의 요건 중 5. 약리작용에 관한 자료 및 6. 임상시험성적에 관한 자료 제출 시 허가신청 당시 제출되어 평가된 자료로서 허가국 정부가 제출받았거나 승인하였음을 확인한 것 또는 이를 공증한 자료를 말한다.
- 허가국 정부(허가 또는 등록기관)가 제출받았거나 승인하였음을 확인하였음을 확인한 것 또는 이를 공증한 자료라 함은 허가국 정부에서 발행한 문서에 그 목록이 기재되었거나, 허가국 정부에서 직접 이를 발행하지 아니하는 경우에는 해당 내용에 대해 개발사 등이 제출자료 목록을 작성하고, 이를 허가국의 정부기관(혹은 주정부, 대사관 등) 혹은 사설공증기관(Notary Public, 상공회의소 등)에서 공증을 받은 자료를 말한다.

1.10 첨부문서(안)

1.11 기타(위 각호에 해당되지 아니하나 필요한 경우에 한함)

[해설]

- 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항에 대한 첨부문서(안)에 비임상시험 성적 및 임상시험 성적 등을 이용하여 설정 이유와 같이 기재한다.
- 위 각호에 해당되지 아니하나 필요한 경우에 기타에 작성하여 제출한다.

III. 제2부 국제공통기술문서의 자료 개요 및 요약 : 2.4 비임상시험자료 개요 (Nonclinical Overview)

비임상 개요에서는 국제공통기술문서에 있는 정보를 통합하여 전반적으로 분석한 내용을 제공하여야 한다. 일반적으로 비임상 개요는 30쪽을 넘지 않아야 한다.

일반사항

비임상 개요에서는 의약품의 약리학적, 약동학적 및 독성학적 심사에 대한 통합적이고 비판적인 평가를 제시하여야 한다. 시험 수행에 대한 해당 지침이 있다면, 이들을 고려하여야 하며, 지침과 맞지 않는 부분이 있는 경우 고찰하여 그 타당성을 입증하여야 한다. 비임상시험 전략에 대해 고찰하고 타당성을 입증하여야 한다. 제출한 시험이 「비임상시험관리기준」(Good Laboratory Practice)에 따라 수행되었는지 여부를 기술하여야 한다. 필요에 따라 비임상시험 결과와 의약품의 품질, 임상시험의 결과 및 유사계열 의약품에서 관찰되는 영향과의 상관성 등에 대하여 기술하여야 한다.

생물의약품의 경우를 제외하고, 원료의약품 및 완제의약품에 존재하는 불순물과 분해산물에 대해 평가되어야 하며, 이는 알려진 잠재적인 약리 및 독성작용과 함께 이루어져야 한다. 이러한 평가는 원료의약품 및 완제의약품 중의 불순물 기준을 설정 시 근거자료의 일부로 제출되어야 하며, 품질에 대한 자료를 참조하여 적절히 평가한다. 비임상시험에 사용된 화합물과 시판용 완제제품에 사용된 물질 사이에 광학 이성질체 및 불순물의 프로파일의 다른 경우, 그 이유에 대하여 고찰하여야 한다. 생명공학 유래 의약품의 경우, 비임상시험, 임상시험 그리고 시판용 의약품에 사용된 물질의 일치성을 평가하여야 한다. 새로운 첨가제를 함유한 제품의 경우, 첨가제에 대한 안전성 평가 자료를 제출하여야 한다. 관련된 참고문헌 및 유사계열 의약품의 특성을 고려하여야 한다. 신청자가 수행한 시험 대신 참고문헌을 참조한 경우, 시험 계획 및 실행 지침과 맞지 않는 부분에 대하여 충분한 근거를 제시하여야 한다. 또한, 인용된 시험에서 사용된 원료의약품 배치의 품질에 관한 정보가 이용 가능한지 고찰되어야 한다.

비임상 개요는 요약표를 참조 인용한 경우, 다음과 같은 형식으로 적절히 표시하여야 한다(Table X.X, 시험/보고서 번호).

목차와 형식

비임상 개요는 다음과 같은 순서로 제시되어야 한다.

- 비임상시험의 계획에 대한 개요
- 약리시험
- 약동학시험
- 독성시험
- 종합적 개요 및 결론
- 참고문헌 목록

약력학적 작용, 작용기전 및 잠재적인 부작용을 확인하기 위해 실시한 시험을 평가하고 발생한 모든 문제의 유의성에 대하여 고려하여야 한다.

약동학, 독성동태 및 대사 시험결과의 평가에 있어서 사용된 분석방법, 약동학적 모델 및 그 변수의 상관성을 제시하여야 한다. 약리시험 또는 독성시험에서 나타난 문제점을 보다 상세하게 평가하기 위해서는 결과를 서로 참조하는 것이 바람직하다(예; 질환 상태의 영향, 생리 기능의 변화, 성분에 대한 항체 생성, 독성동태학 자료의 종별 고려사항). 결과가 일치하지 않는 경우, 고찰되어야 한다. 중간 대사 및 동물과 사람에서의 전신 노출(AUC, Cmax 또는 기타 적당한 변수)에 대하여 비교, 검토하여야 하고, 사람에서의 잠재적인 이상반응을 예측하는 데 비임상시험의 한계와 유용성에 대하여 강조한다.

독성의 발현 시기, 정도 및 지속기간, 용량 의존성과 가역성(또는 비가역성)의 정도, 그리고 동물 중 또는 성에 따른 차이점을 평가하고, 중요한 특징이 검토되어야 하는데, 특히 다음 항목을 고려하도록 한다.

- 약력학적 작용
- 독성 증상
- 사망 원인
- 병리학적 소견
- 유전독성-화합물의 구조, 작용기전 및 기지의 유전독성 물질과의 상관성
- 화합물의 구조에서 기인한 발암 가능성, 기존의 발암물질과의 관련성, 유전독성 및 노출 자료
- 사람에 대한 발암 위해성-역학 자료가 있는 경우 고려
- 수태능, 배·태자 발생, 출생 전·후 발생 독성
- 발육기 동물에서의 시험
- 임신 전 및 임신 기간, 수유기 및 발육기 중 사용에 대한 결과
- 국소내성
- 기타 독성/특정 문제를 명확하게 하기 위한 시험

독성시험의 평가는 특정 영향/현상을 설명하는 모든 결과가 종합적으로 보이도록 하기 위하여 논리적인 순서로 정리되어야 한다. 동물의 자료를 사람에게 외삽할 때에는 다음 항목에 대해 고려하여야 한다.

- 사용된 동물의 종
- 사용된 동물의 수
- 투여 경로
- 투여 용량
- 투여 기간 또는 시험 기간
- 최대 임상 권장용량에서 사람에서의 노출과 관련하여 독성시험에 이용한 동물 중에 있어서의 무독성량(NOAEL) 및 독성량에서의 전신 노출량과 관련하여 평가하고, 이는 요약한 표나 그림으로 나타내는 것이 바람직하다.
- 비임상시험에서 관찰된 원료물질의 작용을 사람에서 예측되거나 관찰된 작용과 관련하여 평가

전체 동물실험을 대체하는 시험법을 도입했다면, 과학적 타당성을 검토하여야 한다.

‘종합적인 개요 및 결론’은 비임상시험에서 입증된 바에 따라서 의약품의 특성을 명확히 설명해야 하고, 임상 목적에 맞게 사용할 수 있도록 해당 의약품의 안전성을 뒷받침할 수 있는 논리적이고 잘 입증된 결론을 제시해야 한다. 약리학, 약동학 및 독성학 결과를 고려하여, 의약품을 사람에게 안전하게 사용할 수 있도록 허가사항에 반영하는 등 비임

상시험 결과의 의미를 검토해야 한다.

[해설 : 일반원칙]

- CTD 비임상 작성방법은 비임상 개요, 비임상시험 요약문 및 요약표 간의 조화를 이루기 위하여 작성된 것이다.

비임상시험 요약문(written summaries) 및 요약표(tabulated summaries)의 주요한 목적은 비임상시험에 대해 사실에 근거하는 포괄적인 내용을 나타내는 것이다. 비임상시험 개요(overview)는 결과의 해석, 얻어진 결과의 임상과의 관련성, 의약품의 품질적인 측면과의 관련성 및 의약품의 안전한 사용을 위한 비임상시험의 관련성(첨부분서 기재사항 등)을 고찰하여 기술한다.

- 어느 특정한 범주의 독성시험(예를 들어 발암성시험)이 그 의약품의 특성(예를 들어 항암제) 때문에 실시되지 않았던 경우, CTD 자료 중의 항목번호는 삭제하지 않고 이러한 시험이 실시되지 않았던 이유에 대해 간결하게 설명하면 좋다.

- CTD 비임상 작성방법에 사용되는 용어의 정의는 다음과 같다.

- 1차 효력시험(primary pharmacodynamic studies) : 시험물질의 예측 치료 표적과 관련된 작용기전 및/또는 영향에 관한 시험을 말한다.
- 2차 효력시험(secondary pharmacodynamic studies) : 시험물질의 예측 치료 표적과 관련되지 않은 작용기전 및/또는 영향에 관한 시험을 말한다.

(1, 2차 효력시험은 때때로 일반약리시험의 일부로 여겨짐)

- 안전성약리시험(safety pharmacology studies) : 치료용량 범위 및 그 이상 용량의 시험물질에 의하여 생리적 기능에 나타날 수 있는 바람직하지 않은 잠재적인 약력학적 효과를 평가하기 위한 시험을 말한다.
- 단회투여독성시험 : 시험물질을 시험동물에 단회투여(24시간 이내의 분할 투여하는 경우도 포함) 하였을 때 단기간 내에 나타나는 독성을 질적·양적으로 검사하는 시험
- 반복투여독성시험 : 시험물질을 시험동물에 반복투여하여 중·장기간 내에 나타나는 독성을 질적, 양적으로 검사하는 시험을 말한다.
- 유전독성시험 : 시험물질이 유전자 또는 유전자의 담체인 염색체에 미치는 상해작용을 검사하는 시험을 말한다.
- 발암성시험 : 시험물질을 시험동물에 장기간 투여하여 암(종양)의 유발 여부를 질적, 양적으로 검사하는 시험을 말한다.
- 생식·발생독성시험 : 시험물질이 포유류의 생식·발생에 미치는 영향을 규명하는 시험을 말하며, 수태능 및 초기 배발생 시험, 출생 전·후 발생 및 모체기능시험, 배·태자 발생시험 등이 있다.
- 국소내성시험²⁾ : 시험물질이 피부 또는 점막에 국소적으로 나타내는 자극을 검사하는 시험으로서 피부자극시험 및 안점막자극시험으로 구분한다.³⁾ 시험물질이 시험동물에서 주사 부위에서 나타내는 임상·병리학적 반응을 검사하는 시험을 말한다.⁴⁾
- 항원성시험 : 시험물질이 생체의 항원으로 작용하여 나타나는 면역원성 유발 여부를 검사하는 시험을 말한다.

2) 「의약품의 품목허가신고심사 규정」 [별표 3] 의약품 국제공통기술문서 작성방법에서 「2.6.6.7 국소내성」 항목은 「의약품등의 독성시험기준」(식품의약품안전처 고시)의 국소독성시험 및 국소내성시험을 모두를 기술하는 항목으로 두 용어에 대한 정의가 포함된다.

3) 「의약품등의 독성시험기준」의 국소독성시험 정의이다.

4) 「의약품등의 독성시험기준」의 국소내성시험 정의이다.

- 면역독성시험 : 반복투여독성시험의 결과, 면역계에 이상이 있는 경우 시험물질의 이상면역반응을 검사하는 시험을 말한다.
- 기전독성(Mechanistic Study)⁵⁾ : 안전성 프로파일이 복잡한 경우 등에 대해서, 해당 독성시험 실시 결과의 원인 및 외삽 가능성 등의 보증을 위해 기전과 관련하여 추가로 실시하는 시험으로서 발암성, 면역독성, 의존성, specific endpoints 등을 다루는 시험을 말한다.

☞ “ICH 가이드라인 S1B” 및 “의약품 비임상시험 가이드라인 해설서(2002, 일본)”에서는 발암성시험과 관련하여 아래와 같이 소개하고 있다.

기전 연구(Mechanistic study)는 발암성시험에 있어서 종양 발생이 나타났을 경우, 그 설명으로서 유용하고, 사람의 위해도 평가에 관한 정보가 된다. 위해도 연구의 필요성이나 그 계획은 의약품 특유의 성질이나 각 발암성시험의 결과에 따라 다르다. 용량 상관성이나 발암성시험의 실시 조건과의 관련성을 이 기전 연구에서 평가해야 한다. 그 평가는 다음과 같다.

1. 세포 수준의 변화

발암에 관련되는 조직에 대해서 세포 수준의 변화를 형태학적, 조직학적 혹은 기능적인 지표를 사용해서 검사할 수 있다. 때로는 세포사, 세포증식 활성, 간의 세포변이소(巢), 세포 간 연락의 변화 등에 대한 용량 상관성에 주목해야 하는 경우도 있다.

2. 생화학적 측정 소

발암에 대해서 상정되는 기간에 따라서 다르지만, 검토해야 할 검사 지표는 다음과 같다.

- 1) 혈장 중의 호르몬 양(예; T3/T4, TSH, prolactin)
- 2) 성장인자
- 3) 알파 2u-글로불린과 같은 단백 결합
- 4) 조직 효소 활성

3. 추가 유전독성시험의 필요성

유전독성시험에서 음성이었던 물질이 발암성시험에서 양성인 되고, 비유전독성 발암 기전의 실증이 불충분한 경우에는, 적절한 유전독성시험의 추가가 필요한 경우도 있다. 추가시험에는 시험관 내 시험의 대사 활성화의 조건을 바꾸거나, 종양 발생의 표적장기에 있어서의 유전독성 장애를 측정하는 생체 내 시험 등이 포함된다(예; DNA 장애나 수복 시험, 32P 포스트 라벨링법, 도입 유전자의 변이 유발 등).

4. 시험 계획의 고안

시험물질의 종양 발생 기전을 밝히기 위해서는 시험 계획의 고안이 장려되는 경우도 있다. 예를 들면 간헐적 투여의 영향이나 휴약 후의 세포 변화의 회귀성을 탐색하기 위한 시험군의 추가가 포함된다.

○ 독성시험의 경우 식품의약품안전처에서 고시한 「의약품등의 독성시험기준」에 의거하여 독성시험을 수행하여야 하며, 이 기준에서 정하고 있는 시험항목을 수행하지 않는 경우 이에 대한 타당성을 입증하여야 한다. 국내에서는 2003년 1월 1일 이후 의약품 허가를 얻기 위해서

5) 기전독성 정의를 위해 참고한 문헌은 다음과 같다.

- ICH 가이드라인 S1B
- 의약품 비임상시험 가이드라인 해설서(2002, 일본)
- Guideline on the Non-Clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products(EMEA, CHMP)
- Note for Guidance on Carcinogenic Potential(EMEA, CPMP)
- Guideline on Non-Clinical and Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Nausea and Vomiting associated with Cancer Chemotherapy(EMEA, CHMP)

제출되는 독성시험의 자료제출 요건을 GLP에 의하여 시험한 자료로 정하고 있기 때문에 GLP에 의한 독성시험 수행 여부가 중요하다. 따라서 독성시험이 각 시험항목별로 GLP에 따라 수행되었는지를 명확히 기재한다.

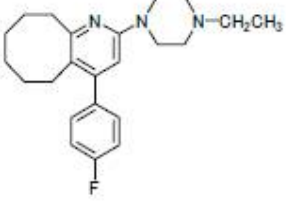
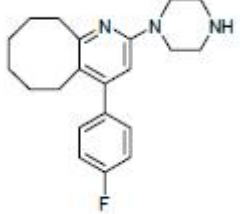
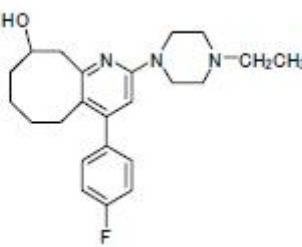
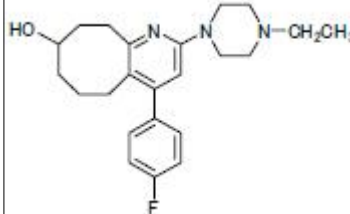
- 비임상 개요에서 인용되는 문헌은 원저자 등으로 기재하고, 인용된 문헌을 「2.4.6. 참고문헌 목록」에 기재한다.
- 「2.4 비임상시험자료 개요」는 비임상시험에서 얻어진 정보를 종합하여 분석·고찰한 내용을 담고 있는 보고서이다. 보고서의 형식적인 측면에서 본문 이외에 표지, 목차, 약어 풀이를 포함하고 있는 경우가 많다. 표지에는 신청하는 품목의 명칭(제품명 혹은 성분명), CTD 작성방법 중 해당 항목(module), 신청회사명이 기재된다. 이외에 신청회사에 따라 보고서 작성일, 작성자의 성명과 소속을 기재하는 경우도 있다.
- 약어 풀이와 목차 중 어느 것을 먼저 배치하는지에 대한 사항은 정해져 있지 않으며, 어느 것을 먼저 작성해도 무방하다. 각각 약어 풀이나 목차는 통상 번호를 매기지 않는다.
- 일반적으로 「2.4 비임상시험자료 개요」 첫 부분에 약어 및 전문용어를 풀이하거나 설명하는 표 등을 기재함으로써 개요를 이해하는데 도움을 준다. 약어 풀이나 전문용어 풀이를 하는데 이용되는 일정한 형식은 없으며 일람표 형태로 작성하는 것이 일반적으로 사용된다(예시 1). 의약품 주성분, 유연물질 및 대사체의 약어, 화학명, 구조식, 코드명 등을 기재하는 일람표의 경우도 있다(예시 2).

☞ 예시 1

용어 및 약어	내용
AUC	혈장 중 농도-시간 곡선 하 면적
AUC ₂₄	시간 0부터 투여 후 24시간까지의 혈장 중 농도-시간 곡선 하 면적
CL _{total}	전신 클리어런스
C _{max}	최고 혈장 중 농도
CYP	사이토크롬 P450
ED ₅₀	50% 유효량
GABA	감마아미노낙산
HEK293세포	사람 태아 신장세포
IC ₅₀	50% 억제 농도
ICH	의약품 규제조화 국제회의
IgE	면역글로불린 E
NSAID	비스테로이드성 항염증약
PG	프로스타글란딘
t _{1/2}	소실 반감기
T _{max}	최고 혈장 중 농도 도달 시간
UD ₅₀	50%의 동물이 소화관 점막 장애를 발현하는 용량

☞ 예시 2

약어	화합물코드	화학명(일반명)	구조식	유래
-	AD-5423			주성분

		2-(4-エチル-1-ヒ°ラジ°ニル)- 4-(4-フルオロフェニル)- 5,6,7,8,9,10-ヘキサヒト°ロ シクロオクタ[<i>b</i>]ヒ°リジン (プロナンセリン)		
M-1 (N-탈에칠체)	AD-6048	4-(4-フルオロフェニル)- 2-(1-ヒ°ラジ°ニル)- 5,6,7,8,9,10-ヘキサヒト°ロ シクロオクタ[<i>b</i>]ヒ°リジン		대사체
M-3(9OH) (9번수산화체)	-	-		대사체
M-3(8OH) (8번수산화체)	AD-9943	(8 <i>RS</i>)-2-(4-エチル-1-ヒ°ラ ジ°ニル)-4-(4-フルオロフェニル)- 8-ヒト°ロキシ- 5,6,7,8,9,10-ヘキサヒト°ロ シクロオクタ[<i>b</i>]ヒ°리진		대사체

- 다음으로는 일반적으로 「2.4 비임상시험자료 개요」에 구성되어 지는 목차를 작성하며, 이 목차에는 「2.4 비임상시험자료 개요」에서 순서가 정해져 있는 예시와 같은 항목으로 크게 분류하여 페이지를 작성하거나, 좀 더 세부적으로 분류하여 페이지와 함께 작성한다.

☞ 예시

1. 비임상시험의 계획에 대한 개요
 2. 약리시험
 3. 약동학시험
 4. 독성시험
 5. 종합적 개요 및 결론
 6. 참고문헌 목록
- 필요한 경우 하위 항목번호를(예; 1, 1.1, 1.1.1 등) 두어 목차를 작성한다. 이 하위 항목번호는 CTD 항목번호와는 상관없다. 일반적으로 「2.4.4 독성시험」에서 언급하는 독성시험의 순서는 「2.6.6 독성시험 요약문」에서 정하고 있는 순서로 작성하는 것이 일반적이다. 혹은 하위 항목번호를 생략하는 경우도 있다.
- 「2.4 비임상시험자료 개요」는 작성방법에서 정하고 있는 제목 및 순서 이외에는 항목번호가

정해지지 않았으나, 기본적으로 다음의 항목번호 체계를 이용하는 것이 일반적이므로(이하 기본 항목번호 체계) 「2.4 비임상시험자료 개요」 작성방법 해설을 위해서는 다음의 기본 항목번호 체계를 근간으로 각 항목별로 해설하고자 한다.

1. 비임상시험의 계획에 대한 개요
2. 약리시험
 - 2.1 1차 효력시험
 - 2.2 2차 효력시험
 - 2.3 안전성약리시험
3. 약동학시험
 - 3.1 분석방법
 - 3.2 흡수
 - 3.3 분포
 - 3.4 대사
 - 3.5 배설
 - 3.6 약동학적 약물상호작용
4. 독성시험
 - 4.1 단회투여독성
 - 4.2 반복투여독성(독성동태 평가 포함)
 - 4.3 유전독성
 - 4.4 발암성(독성동태 평가 포함)
 - 4.5 생식·발생독성(용량설정시험 및 독성동태 평가 포함)
 - 4.6 국소대성
 - 4.7 기타 독성시험(실시한 경우)
 - 4.7.1 항원성시험
 - 4.7.2 면역독성시험
 - 4.7.3 기전독성시험
 - 4.7.4 의존성시험
 - 4.7.5 대사체에 대한 독성시험
 - 4.7.6 불순물에 대한 독성시험
 - 4.7.7 기타 시험
5. 종합적 개요 및 결론
6. 참고문헌 목록

기본 항목번호 체계를 가지고 각각의 형식적인 면과 내용적인 면을 고려하여 작성하는 방법을 해설하고자 한다.

[해설 : 1. 비임상시험의 계획에 대한 개요]

<형식적인 면>

- 일반적으로 1 ~ 2장 정도로 기재한다.
- 하위 항목번호를 이용하지 않고 약리, 약동학 및 독성시험의 계획에 대한 개요를 작성할 수도 있고, 별도의 하위 항목번호를 부여하고 시험항목별로 작성할 수도 있다.

<내용적인 면 : 총괄>

- 약리, 약동학, 독성시험에 대한 종합적인 개요를 기재한다.
- 신청품목에 대한 구조식, 작용기전, 신청 적응증, 신청 용법·용량 등 일반적인 신청사항을 간단히 소개하며, 또한 상기 사항을 하위 항목번호를 부여하여 서론의 형태로 작성할 수 있다.
- 비임상시험에 사용된 시험물질의 종류(예; 염의 변경, 수화물의 변경 등)가 신청사항과 다른 경우에는 이를 명확히 기재한다.
- 사용된 시험물질의 표시사항을 일률적으로 통일하여 표시하고자 하는 경우, 이를 이 부분에 명확히 기재한다.

약리, 약동학, 독성시험에 따라 약물의 특성에 맞추어 중점이 되는 부분을 위주로 해설하되, 이해를 돕기 위해 예시를 참고로 제공하였다.

<내용적인 면 : 약리시험>

- 약리시험의 목적, 실시한 시험의 종류와 GLP 적용 여부를 기재한다.

☞ 예시

효력을 뒷받침하는 시험으로서 OOO의 각종 동물에 있어서의 혈중 간장 지방질에 대한 작용, 고지방 사료를 섭취한 토끼의 죽상동맥경화 모델에 있어서의 작용, 작용기전 검토 시험 및 일반약리시험(비GLP 시험)이 실시되었다. 그 결과 효력을 뒷받침하는 시험에서 OOO의 소장벽에서의 콜레스테롤 흡수 저해, 혈중 콜레스테롤 저하 작용 및 죽상동맥경화로 인한 변화의 진전을 억제하는 것으로 나타났고, 임상에서의 OOO의 약효를 뒷받침하는 결과를 얻을 수 있었다. 일반약리시험 결과, 임상에서의 안전성을 우려할 만한 소견은 확인되지 않았다.

- 안전성약리 중 중점을 둔 부분을 설명한다.

<내용적인 면 : 약동학시험>

- 약동학시험의 종류, 시험약/제형, 투여동물, 투여방법, 측정방법 및 미 실시 시험에 대한 사유 등을 기재한다.

☞ 예시 1

개 단회경구투여시험에서는 OOO를 캡슐에 충전하여 사용하였고, 랫드에 7일간 반복경구투여한 간 약물대사효소계에 대한 작용 검토에서는 OOO의 현탁액을 이용하였다.

☞ 예시 2

임상 적응증이 남성에게만 적용되므로, 암컷 동물을 대상으로 한 유즙으로의 이행성, 임신 동물을 이용한 태아 이행성시험은 미 실시하였다. ^{14}C -OOO를 랫드에 단회/반복투여하여 혈액, 조직, 배설물, 담즙의 방사능을 측정하였다.

<내용적인 면 : 독성시험>

- 비임상시험을 수행하는데 참고한 시험기준(예; 「의약품등의 독성시험기준」, OECD 가이드라인⁶⁾ 혹은 ICH 가이드라인 등) 및 GLP에 따라 수행되었는지 여부를 기재한다.
- 각 임상시험 단계별로 수행된 독성시험의 종류 및 결과를 토대로 각 임상시험 시작 시점에

6) OECD 가이드라인 : Chemical products의 안전성을 평가하기 위해 정부 및 기업 등 연구소에서 사용되는 시험법으로서 국제적으로 통일된 지침이며, OECD 국가 정부에 의해 작성되었음

서의 타당성을 서술할 수 있다(독성시험과 임상시험 간의 상관성).

☞ 예시

제1상 단독투여 임상시험을 수행하기 위해서 단회투여독성시험, 3개월 반복투여독성시험 및 독성동태시험, *in vitro* 유전독성시험의 각 시험을 수행하였으며, 그 시험결과에서 임상시험을 수행하는데 문제가 될 만한 독성이 관찰되지 않아 제1상 단회투여 임상시험을 수행하는데 타당하다고 판단하였다.

- 병용투여 가능성 여부에 대한 임상시험을 실시한 경우, 명시한 해당 기간 동안[병용 가능성 여부에 대한 임상시험(병용약제명, 질환명, 투여 기간 명시) 실시 전] 실시한 독성시험명(예; 병용투여에 의한 랫드 및 비글견의 3개월간 반복투여독성시험, 랫드 및 토끼의 배·태자 발생에 관한 시험, 각종 유전독성시험) 및 그 결과(단독투여 시와의 비교 및 동일 기전 의약품과의 비교를 통한 독성발현 여부)를 간략히 기술하여, 병용투여 가능성 여부에 대한 임상시험 실시에 대한 타당성을 서술할 수 있다.

☞ 예시

OOO를 HMG-CoA 환원 효소 저해제와 병용투여 했을 때의 독성은, HMG-CoA 환원 효소 저해제를 단독투여 했을 경우와 유사해 새로운 독성은 발현하지 않았다. 이 때문에, 현재 이용 가능한 HMG-CoA 환원 효소 저해제의 독성 정보로부터도 충분히 예측할 수 있는 것이라고 생각할 수 있었기 때문에, HMG-CoA 환원 효소 저해제와의 병용투여에 의한 임상시험을 개시하는 것에 대하여 안전성의 문제는 없다고 판단되었다.

- 관련 규정⁷⁾에 따른 원료의약품 및 완제의약품 각각에 대한 불순물 및 분해생성물의 독성시험 실시 유무(미실시한 경우 그 사유 포함) 및 그 결과를 간략히 기술하여 안전성이 입증되었음을 기술할 수 있다.

☞ 예시

원료의약품의 기준에 대하여, 안전성의 확인이 필요한 농도(0.15%)를 초과하여 기준 설정된 불순물은 주성분 OOO와 구조가 유사한 유연물질 A, △% 뿐이었다. 불순물의 유연물질 A는 랫드 및 개의 장기 반복경구투여 독성시험(R■0200, D■0197)에 사용된 원료의약품에 0.51%의 농도로 포함되어 있었다. 이 불순물은 초기(제1상) 임상 로트에도 0.51%의 비율로 포함되어 있었지만, 제2상 이후의 임상 로트 및 시판용 scale up 로트에 있어서의 함유율은 #% 미만이었다(「2.3.S.3.2」 참조). 당초 실시한 유전독성시험에 사용된 원료의약품에 대해서는 본 불순물 포함 유무가 명확하지 않았기 때문에, 이 불순물을 포함한 원료의약품을 이용해 실시된 랫드 및 개의 장기반복투여(경구) 독성시험 성적과, 이 불순물의 유전독성시험을 새롭게 실시하여 본 불순물의 안전성 확인을 실시하였다. 완제의약품에 대해서, 완제의약품 특유의 불순물은 관찰되어 있지 않다. 또한, 본제에는 결정다형이 존재하지만, 열역학적으로 가장 안정한 결정형을 선택하고 있기 때문에, 제제화에 의해서 변화될 것은 없다고 생각된다.

- 의존성시험을 미실시한 경우에는 그 사유(예; 안전성약리시험 및 다른 독성시험을 실시한 결과, 중추신경계에 대한 작용을 나타내지 않았을 경우)를 간략히 기술할 수 있다.
- 혈장 또는 다른 체액 중의 대사물을 지표(예, 독성동태시험)로 하는 경우에는 대사물에 대한 독성시험도 실시하여 간략히 함께 기술할 수 있다.
- 실시된 주요 독성시험을 별도의 단락으로 요약 정리하여 제시할 수도 있다.

7) 「의약품의 품목허가신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시)

[해설 : 2. 약리시험]

<형식적인 면>

- 도입부는 생략할 수 있다.
- 실시된 약리시험의 종류를 쉽게 확인할 수 있도록 분류하되, 분류를 위하여 하위 항목번호를 사용할 수 있다.
- 각 시험에 대한 더욱 상세한 요약정보 및 요약표를 확인할 수 있도록 관련된 비임상시험 요약문 및 요약표의 번호를 기재할 수 있다.
- 다수의 약리시험을 실시한 경우 각 약리시험별로 분류하여 기재할 수 있으며, 약리시험 종류별로 시험 내용을 기술하는 방법 외에도 사용된 동물 종 또는 *in vitro* 시험을 중심으로, 어떠한 목적으로 사용하여 어떠한 결과를 얻었는지를 기술하는 방법을 채택할 수도 있다.

☞ 예시

- ① 랫드 : 일반 증상 및 자발 운동
- ② 개, 기니픽 : 호흡/순환기계

<내용적인 면 : 도입부>

- 실시된 약리시험의 설명에 앞서 도입 개념으로 약물의 특성(물리화학적 성질, 작용기전 등) 및 약리시험의 전반적인 결과를 간략히 설명하고 약리시험 결과와 임상에서의 작용과의 연관 가능성을 언급한다.
- 대상 약물의 비임상시험에 적용된 규정(또는 가이드라인)을 명시하고 GLP 적용 여부도 명시한다.

<내용적인 면 : 2.1 1차 효력시험>

- 시험결과를 간략히 기재하고, 그 결과를 근거로 인체에서의 영향을 추정 또는 예상결과를 기재할 수 있다.

☞ 예시

각종 고콜레스테롤혈증 치료약으로 혈중 콜레스테롤을 저하시키면 죽상동맥경화에 따른 관상동맥질환의 발병률이 저하됨이 대규모 임상시험으로부터 확인되어 있어 고지혈증 동물의 죽상동맥경화 모델에 대한 OOO의 항동맥경화작용을 검토한 결과, 아포E 유전자 결여 마우스(knock-out mouse)와 LDL 수용체 및 아포E 유전자 결여 마우스에 OOO을 약 5 mg/kg/일을 6개월간 음식과 혼합 투여한 결과, 혈장 카이로마이크론/VLDL 및 IDL/LDL-콜레스테롤을 저하시켜 죽상동맥경화 병변의 진전을 억제하였다.

- *in vitro* 시험 및 *in vivo* 시험을 모두 실시한 경우 분류하여 설명한다.
- *in vitro* 시험의 경우 사용한 세포주 모델 및 목표 질병에 대한 유효성 확인 방법(특정 수용체 저해 작용 등) 및 유효 농도/용량(예; IC₅₀ 등)을 기재할 수 있다.
- 약리기전이 유사한 다른 약물과의 약리기전 비교시험을 실시한 경우 유효 농도/용량을 서술 또는 도표를 활용하여 비교할 수 있다.

☞ 예시

표. 랫드 방광에서 아세틸콜린(^3H) 유리에 대한 OOO 및 항콜린약의 억제 작용의 IC_{50}
 $n=5$, () : 95% 신뢰구간

약물	^3H 방출	
	IC_{50}	(nmol/L)
OOO	0.747	(0.0916 ~ 3.59)
pirenzepine hydrochloride	13.7	(2.66 ~ 135)
tolterodine tartrate	24.4	(7.07 ~ 306)
darifenacine	25.8	(5.81 ~ 1570)
oxybutynin Hydrochloride	76.5	(19.8 ~ 236)
methoctramine hydrochloride	849	(296 ~ 2220)

- 특정 질병에 관여하는 약물의 표적 부위(예; 수용체, channel 등)에 선택적으로 작용하는지 여부 및 선택성이 있을 경우 그 약리기전을 설명한다. 약리기전이 유사한 다른 약물과 구별되는 특이사항이 있을 경우 기재한다.

☞ 예시

표. 선택적 COX-2 수용체 저해제의 약리기전

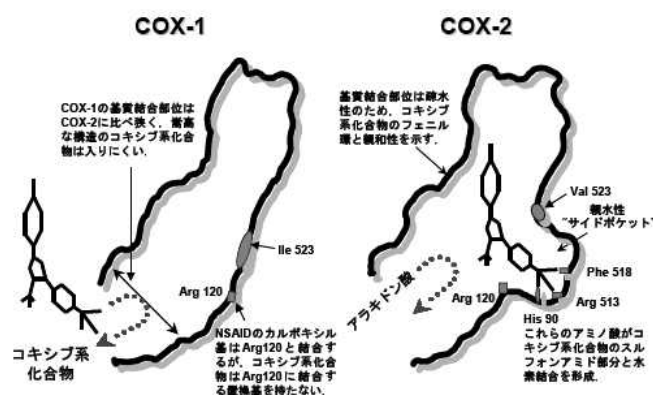


図 2.4.3 選択的 COX-2 阻害薬の COX 阻害様式
 図は COX-1 及び COX-2 の酵素活性部位を模式的に示したもので、影付き太実線は各酵素活性部位の立体的構造の断面を表す。

In vivo 시험의 경우 다음과 같이 기재할 수 있다.

- 전반적인 시험의 형태[시험동물의 종류 및 투여방법(투여량, 투여 기간, 투여 시기(식전/식후/취침 전 등) 등] 및 결과(동물 중 별 유효용량 등)를 간략히 기재한다.
- 시험동물 및 약물 투여방법을 기재한다. 병리모델 동물을 사용한 병리모델에서 확인하고자 하는 사항을 기재한다.

☞ 예시

카라기닌 발부종 유발 랫드에서의 급성 염증 억제(약물 투여량에 의존적으로 부종액 중 PGE2의 함량 감소) 작용

- 시험동물 간 중차 유무 및 동물 별 유효용량(예; ED₅₀ 등)을 기재한다.
- 해당 약물의 작용이 가역적인지 비가역적인지 여부를 기재할 수 있다.
- 병리모델 동물에서 선택적으로 작용하는지 여부에 대해 기재할 수 있다(정상 동물과 병리모

델 동물에서의 비교 등)

- 목표 질병에 대한 유효성을 확인할 수 있는 파라미터가 다수인 경우 해당 약물의 유효 파라미터를 기재하고, 유효하지 않은 파라미터에 대해서도 확인된 경우 기재할 수 있다.
- 특정 동물 중에서 약물 투여방법 및 기타 조건(사료의 종류 및 사료와 약물 투여 시기)을 달리하였을 경우 그 효력의 차이에 대해 기재한다.
- 기 실시된 임상시험(국내 및 해외)에서의 목표 질병에 대한 약리작용과 동물에서의 약리작용의 일관성 여부 및 동물 중 간 유효용량의 차이 유무 및 그 원인에 대한 고찰 결과를 기재한다.
- 각종 병리모델 동물에서의 효력시험을 실시한 경우 그 결과(유효성 파라미터의 수치 변화 등)를 기재한다.
- 효력 발현의 기전을 설명한다. 약리기전의 확인을 위해 실시한 시험의 방법(예; 방사능 표식 약물 투여 등), 시험동물의 종류, 시험결과 및 시험결과로부터 약리기전을 추정 또는 도출한 사유를 간략히 기재한다.
- 모약물 및 대사물의 작용을 설명한다. 모약물의 대사 기전과 대사 중 생성되는 대사물의 종류 및 모약물과 각 대사물의 약리작용 유무 등을 기재한다.
- 약리작용이 유사한 다른 약물과의 병용시험을 실시한 경우 각 약물 단독투여 시와 비교하여 약리작용의 차이에 대해 기재하고 그 원인을 고찰할 수 있다.

☞ 예시

OOO와 HMG-CoA 환원 효소 저해제와 병용투여 시 OOO 투여로 인한 간장에서의 HMG-CoA 환원 효소 활성의 상승을 HMG-CoA 환원 효소 저해제가 억제하고, 간장에서의 콜레스테롤 생합성을 저해한 결과, 혈장 콜레스테롤의 저하 작용의 증강이 인정되었다. 한편, 국내 및 해외 임상시험에서도 OOO에 HMG-CoA 환원 효소 저해제와 병용투여 시 혈중 콜레스테롤 저하 작용의 증강이 인정되고 있다.

<내용적인 면 : 2.2 2차 효력시험>

- 시험결과를 간략히 기재하고 가급적 그 결과를 근거로 인체에서의 영향을 추정 또는 예상 결과를 기재한다.
- 2차 효력시험을 실시하지 않은 경우 해당 항목을 기재하지 않거나, ‘미 실시’ 또는 ‘해당사항 없음’으로 기재할 수 있다.

<내용적인 면 : 2.3 안전성약리시험>

- 전체적으로 안전성약리시험 중 ICH S7A 가이드라인에 제시된 핵심시험(core battery)을 중심으로 시험 종류별로 시험 내용에 대한 서술 및 결과에 대하여 분류하여 기재하되, 핵심시험에만 한정하지는 않는다.

☞ 예시

- 1) 일반 증상 및 자발운동
- 2) 중추신경계
- 3) 호흡기계
- 4) 순환기계
- 5) 신장/소화기계
- 6) 자율신경계 등

- 약리 특성 또는 유사 약리기전 등의 이유로 특정한 안전성약리시험이 추가로 필요할 수 있으며, 유사 기전의 약물에서 나타나는 특정한 이상반응에 대해서는 참조할 수 있는 근거를 제시한다.
- 시험동물을 사용한 경우, 투여방법 및 투여 용량에 따라 발생한 이상반응을 설명하며, 이 결과가 실제 임상과는 어떠한 연관성을 갖는지에 대하여 고찰한다. 혈중 농도 또는 그 추정치를 비교하여 연관성에 대한 고찰을 할 수 있다.

☞ 예시

QTc 간격의 연장이 3 mg/kg에서 보였으나 그 때의 미변화체 및 대사체의 농도가 임상 혈장 중 농도의 140배, 470배, 360배이므로 QTc 간격 연장이 임상에서 발견될 가능성이 낮다고 생각된다.

- 모약물(또는 미변화체) 뿐만 아니라 활성을 지니는 대사체 또는 생체 내에서 가장 많이 발견된 대사체에 대해 수행한 일반약리 또는 안전성약리시험의 결과도 설명한다.
- 투여 용량을 제시하여 결과를 고찰할 때에는 단위에 유의하며, 동물 종에 따라 투여방법이 달랐을 때에는 투여방법도 동시에 명기한다.

[해설 : 3. 약동학시험]

<형식적인 면>

- 일반적으로 별도의 내용이 언급되지 않지만, 필요에 따라 본문으로 들어가기에 앞서, 「3. 약동학시험」에서 특별히 명시하고자 하는 사항에 대하여 도입부에 언급하는 경우도 있다. 예를 들면, 시험약물 투여 후 신속히 대사체로 변환되어 광범위 분포하고, 시험약물 뿐만 아니라 대사체도 약물 활성을 나타내는 경우, 약동학시험 전반에서 시험약물과 함께 대사체에 대하여도 연구하였음을 밝히는 경우가 있다.
- 일반적으로 분석방법, 흡수(또는 생체이용률), 분포, 대사(또는 생체 내 변화), 배설의 항목을 두지만, 필요에 따라 약동학적 약물상호작용, 기타 약동학시험 등의 항목을 별도로 두고 설명하는 경우도 있다.
- 분석방법에 관한 내용은 필요에 따라 「3.1 분석방법」과 같이 별도 항목으로 분리하지 않고, 해당하는 파트에 적절히 나누어 기재하는 경우도 있다.
- 필요에 따라 약동학적 약물상호작용에 대한 내용을 「3.4 대사」 항목에 포함하여 기재하거나 「3.6 약동학적 약물상호작용」과 같이 별도 항목을 설정하여 기재할 수도 있다.
- 유증 이행에 관한 내용은 일반적으로 「3.3 분포」 항목에 기술하지만, 경우에 따라 「3.5 배설」 항목에 기술하는 경우도 있다.

<내용적인 면 : 3.1 분석방법>

- 사용된 분석방법을 간략히 기술한다. 필요에 따라 밸리데이션 여부에 대하여 표기할 수 있다.

☞ 예시

약물동태시험 및 독성시험에서 얻은 혈장 및 장기 중의 주성분 및 대사체 농도의 측정은 고속액체크로마토그래피(HPLC) 형광법 또는 LC/MS/MS법을 사용하였다. 측정 시료로부터 주성분 및 대사체를 추출하는 것은 고상 칼럼 또는 유기용매를 사용하였다. 분석법의 밸리데이션에서는 일내·일간 변동을 확인하는 것과 함께, 특이성, 회석 효과, 동결 용해 안정성 및 보존 안정성 등에 대하여 필요에 따라 확인하였다.

<내용적인 면 : 3.2 흡수>

- 흡수를 평가한 동물 중, 투여물질(예; 방사능 표지체, 미표지체), 투여 경로, 투여 용량 등에 따른 약물동태 파라미터(예; Tmax, Cmax, $t_{1/2}$, AUC, 생체이용률 등)에 대해 평가한다.

☞ 예시

수컷 랫드에 OOO를 단회 경구투여 했을 때의 혈장 중 OOO 농도는, 투여 후 23시간에 Cmax를 나타낸 후에 3.17 ~ 5.10 시간의 $t_{1/2}$ 로 소실했다. 절대 생체이용률(BA)은 83.6% 및 108.3%로 양호했다. 수컷 개에 OOO를 단회 경구투여 했을 때의 혈장 중 OOO 농도는, OOO의 소실이 빠른 개체군(extensive metabolizer, EM)에서는 투여 후 0.5 ~ 3.0 시간에 Cmax를 나타낸 후, 1.97 ~ 3.79 시간의 $t_{1/2}$ 로 소실되었다. OOO의 소실이 느린 개체군(poor metabolizer, PM)에서는 투여 후 0.5 ~ 2.0 시간에 Cmax를 나타낸 후, 3.70 ~ 9.85 시간의 $t_{1/2}$ 로 소실했다. 절대 생체이용률은, EM 및 PM으로 각각 50.9 ~ 69.0% 및 59.7 ~ 85.0%로 나타났다. 랫드 및 개의 어느 동물 중에도 대해서도 절대 생체이용률이 50% 이상인 것으로부터, OOO의 경구 흡수성은 양호하며, 초회 통과 효과는 적은 것으로 생각된다.

- 시험 조건(동물 종 별, 성별, 절식/비절식 등)에 따라 약물동태 파라미터에 차이가 있는지를 판단하고, 그 결과를 기재한다.

☞ 예시 1

암수 랫드에게 OOO를 단회 정맥투여 했을 때, 주성분의 소실 속도에서 성차가 인정되었다. 암컷 랫드에서는 수컷 랫드에 비해 소실 반감기가 길고, 전신 클리어런스(CLtot)는 낮았다.

☞ 예시 2

랫드에게 절식 또는 비절식 조건에서 ^{14}C -OOO를 단회 경구투여(1 mg/kg) 했을 때, 절식 조건과 비교할 때, 비절식 조건에서는 Tmax의 연장과 함께 Cmax 및 AUC는 감소하여 음식물 섭취에 의한 흡수율의 영향이 인정되었다.

- 필요에 따라 단회투여 및 반복투여 시의 약물동태 파라미터를 비교하여, 반복투여 시의 누적성을 판단하고, 그 결과를 기재할 수 있다.

☞ 예시

수컷 랫드에게 ^{14}C -OOO를 1일 1회 21일간 반복 경구투여 했을 때의 혈장 중 방사능 농도는 12일째까지 정상 상태에 이르렀다. 20회 투여 후 24시간의 혈장 중 방사능 농도는 1회 투여 후의 1.7배로 축적성은 인정되지 않았다.

- 필요에 따라 용량에 따른 약물동태 파라미터를 비교하여, 해당 약물이 용량 범위 내에서 체내 동태의 선형성을 가지는지의 여부를 판단할 수 있다.

☞ 예시

절식 조건에서 랫드에게 OOO를 단회 경구투여(0.3, 1, 3 mg/kg) 했을 때의 혈장 중 OOO 농도의 Cmax 및 AUC는 모두 1 mg/kg까지는 투여량에 비례하여 상승했지만 3 mg/kg에서는 투여량의 증가율 이상으로 상승했다. 한편, 비절식 조건에서 랫드에게 단회 정맥 내 투여(0.03, 0.1, 0.3 및 1 mg/kg) 했을 때, AUC는 0.03 ~ 0.3 mg/kg의 용량 범위에 대해 투여량에 비례하여 상승했지만, 1 mg/kg에서는 적지만 투여량의 증가율 이상으로 상승했다.

- 필요에 따라 주요 흡수 부위에 대한 시험을 실시하였을 경우, 그 시험방법과 결과를 기재할 수 있다.

☞ 예시

절식 조건에서의 랫드의 소화관 각 부위를 실로 묶어 만든 루프 내에, ^{14}C -OOO를 주입하였을 때, ^{14}C -OOO의 위에서의 흡수는 낮았으나, 장관 루프에서의 흡수는 모든 부위에서 위 내 투여에 비해 양호하였다. 따라서 본 약물은 소장 전체에서 흡수된다는 것이 명확하다.

<내용적인 면 : 3.3 분포>

- 방사성 표지 약물 투여 후 체내 분포, 즉 가장 많이 분포하였던 장기 또는 조직을 평가한다.
- 이 때, 시간에 따른 변화, 조직 분포의 성별 간 차이 여부, 혈액/혈장/조직 분포 비교, 반복 투여 시 분포 양상에 변화가 있는지 등에 대하여도 평가할 수 있다.

☞ 예시 1

OOO의 방사능은 혈액, 혈장 및 조직에 분포하였고, 성별 간 차이가 없었다. 투여된 방사능에 대하여 가장 높은 비율을 나타낸 곳은 간, 근육, 피부였다.

☞ 예시 2

절식 조건에서 랫드에게 ^{14}C -OOO를 단회 경구투여(■ mg/kg) 했는데, 방사능은 신속하게 전신의 장기·조직에 분포하여 소화관을 제외하면 투여 후 30분으로는 간장, 신장 및 방광으로 높은 방사능이 확인되었다. 투여 후 4시간에는 간장 및 신장 중에 고도의 방사능이 확인되었고, 그 다음에 뇌하수체, 췌장 및 방광에도 비교적 높은 방사능이 확인되었다. 투여 후 24시간에는 간장에 가장 높은 방사능이 인정되었고, 그 다음으로 뇌하수체에 높은 방사능이 인정되었다. 대부분의 장기·조직 중의 방사능 농도는 시간 경과와 함께 감소했다. 투여 후 168시간에서도 간장 및 신장에는 다른 장기·조직에 비교해 높은 방사능이 확인되었다.

☞ 예시 3

비절식 조건에서 랫드에게 ^{14}C -OOO를 1일 1회 21일간 반복 경구투여(■ mg/kg/일) 했는데, 단회 경구투여 시와 같이 간장에 고농도의 방사능이 분포하였고, 그 다음으로 신장, 뇌하수체 및 피부에서 높은 값을 나타냈다. 그러나 이러한 장기·조직은 단회 경구투여에 비해 방사능 분포가 높았거나, 혹은 소실이 늦어 모두 단회경구투여 시의 동태를 반영한 결과라고 생각할 수 있었다.

- 필요에 따라 비임상시험 동물 종별 분포용적(V_d) 결과를 평가하고 의미하는 바를 기술할 수 있다.

☞ 예시 1

랫드 및 개의 분포용적(V_d)은 각각 4.7 ~ 11.4 및 3.1 L/kg이며, 사람에 대하여는 0.8 L/kg였다. 이와 같이 사람의 분포용적(V_d)은 랫드 및 개에 비교하여 상대적으로 낮기는 하지만 체액량을 웃도는 값을 나타냈다.

☞ 예시 2

평균 정상 상태 분포용적(V_{ss})은 랫드(■ L/kg), 개(■ L/kg), 원숭이(■ L/kg)에서 각 동물 종의 total body water 용적을 초과하였고, 이것은 OOO가 광범위한 혈관 외 분포(extensive extravascular distribution)를 나타냄을 보여준다.

- 중추신경계 분포와 뇌혈관장벽(Blood-Brain Barrier) 통과 여부를 평가한다.

☞ 예시 1

방사성 표지된 OOO의 방사능이 소뇌 및 척수에서 검출되지 않았으며, 이를 통해 OOO

가 BBB를 통과하지 않음을 알 수 있었다.

☞ 예시 2

모든 측정 시점에서 태반 및 소뇌의 방사능 농도는 혈장보다 낮았으며, 이 약의 중추신 경계예의 이행성은 낮다고 생각할 수 있었다.

- 태아 분포와 태반 통과, 유즙으로의 이행, 생식기 분포(암컷 랫드의 난소, 수컷 랫드의 고환)에 대하여 평가할 수 있다.

☞ 예시 1

랫드에서의 태반 이행 연구에서, 방사성 표지된 OOO의 방사능이 태아 조직에 광범위하게 분포하였고, 이는 OOO가 태반을 통과함을 알려준다.

☞ 예시 2

임신한 랫드 또는 수유 중인 랫드에 있어 방사성 표지체(^{14}C)를 이용한 단회투여시험에서는 OOO의 투여에 유래하는 방사능의 태반 통과 및 유즙으로의 이행은 모두 확인되지 않았다. 그러나 독성시험에 이용한 용량 범위(~1000 mg/kg)에서의 반복투여시험에서는 태아 및 유즙으로의 이행이 확인되어, OOO 및/또는 XXX의 태반 통과 및 유즙으로의 이행이 시사되었다.

- 혈장 단백 결합률 및 정도를 평가할 수 있다.

☞ 예시

OOO의 혈장단백결합률은 사람이 가장 높고 94.6 ~ 95.8%였지만, 랫드 및 개에서는 모두 80% 정도였다. 사람에서 주요 대사물인 OOO 글루쿠론산 포합체 및 XXX의 혈장단백결합률은, 각각 91.2 ~ 92.0 및 90.2 ~ 91.9%였다. OOO, OOO 글루쿠론산 포합체 및 XXX의 사람 혈장에 있어서의 주된 결합 단백질은 모두 α 1-산성 당단백이었다. OOO의 혈구로의 이행율은 랫드 및 개의 혈구에서는 모두 약 30 ~ 60%였지만, 사람에서는 5% 미만이며, 사람에서 혈구로의 이행성은 낮았다.

<내용적인 면 : 3.4 대사(또는 생체 내 변화)>

- 의약품의 특성에 따라 자유롭게 작성하며, 분석방법, 실시된 시험별 시험방법과 결과, 평가를 포함하여 서술한다.
- 동물 및 사람의 간세포를 이용한 *in vitro* 시험에서 얻어진 확인된 주요 대사 경로와 주요 대사 생성물을 기재한다.

☞ 예시

in vitro 대사시험에서 확인된 OOO의 주요 대사 경로는 페놀성 수산기에 대한 글루쿠론산 포합반응이며 주요 대사산물로서 XXX가 규명되었다.

- 필요에 따라 주요 대사 경로에 관여하는 효소를 기재할 수 있다.

☞ 예시

사람에서 유래한 cDNA 발현계를 사용한 검토에서 OOO으로부터 XXX의 포합반응에 관여하고 있는 것은 UDP glucuronosyl transferase UGT1A1, 1A3, 2B15인 것으로 확인되었다.

- 필요에 따라 주요 대사 경로에 대해 그림으로 표시할 수 있다.

예시

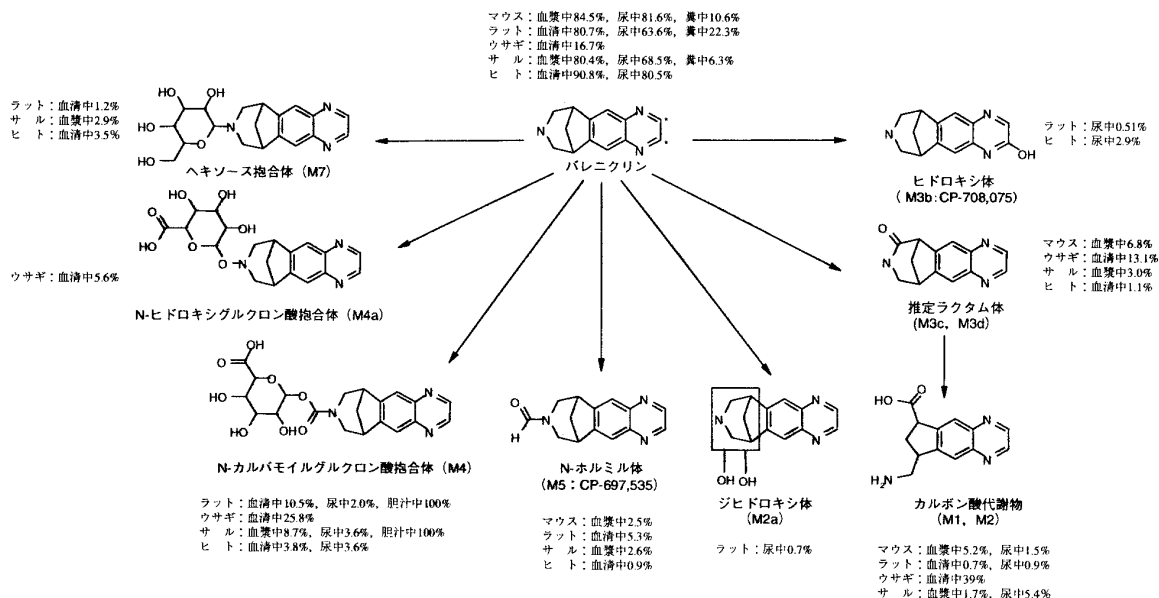


圖 本藥の推定代謝経路

- 그 외 대사산물 생성에 대한 동물 종 간 차이가 있거나 사람에 대한 특이성이 있을 경우 기재할 수 있다.

예시

OOO-3293는 랫드, 개 및 원숭이 간세포에 대해서도 생성되었지만, OOO-3213 글루쿠론산 포함체는 랫드 및 개 간세포에서는 생성되지 않았고, 원숭이 간세포에 대해 조금 생성된 정도였다. 이상의 결과에서 OOO-3213의 간세포에 있어서의 대사에는 XXX가 생성되어 그 중에서도 OOO-3213의 글루쿠론산 포함 활성은 사람에 대해 특이적으로 높고, 그 이외의 동물과의 사이에 분명한 차이가 인정되었다.

- *in vivo* 시험 및 *in vitro* 시험과의 상관관계를 기재할 수 있다.

예시

인체에서 확인된 대사체는 쥐와 개의 대사체와 마우스, 쥐, 개, 원숭이, 사람의 간세포배양에서 나타난 대사체와 일치하였다.

- 동물 및 사람에 경구투여 후 혈장, 뇨, 변 중에서 검출되는 주요 분해산물에 대해 기재할 수 있다.

예시

랫드 및 개의 혈장 중에서는 α 1-AR에의 친화성이 낮은 OOO-3310가 주로 검출되었다. 투여 30분 후의 랫드의 전립선 중에서도 OOO-3310가 주로 검출되었고, 그 다음에 OOO-3213가 검출되었다. 그렇지만, 투여 4시간 후의 랫드 전립선 중에서 OOO-3213의 비율은 OOO-3310의 비율을 웃돌았다. 따라서 약효 발현에 관여하는 것은 OOO-3213이라고 추측되었다.

랫드 및 개의 뇨 중에는 OOO-3310가 주로 검출되었다. 사람의 뇨 중에서는 OOO-3310와 함께 OOO-3293가 주로 검출되었다.

랫드의 변 중에는 OOO-3250가 주로 검출되었고, 개의 변 중에서는 OOO-3293 및

000-3295가 주로 검출되었다. 사람의 변 중에서는 000-3293가 주지만 000-3213도 30% 정도 검출되었다.

<내용적인 면 : 3.5 배설>

- 배설을 평가한 동물 중(마우스, 랫드, 개), 동물별 투여 경로 및 투여량, 동물별 배설 경로(노, 변)에 대해 기술하고 주요 배설 경로 및 그 외의 배설 경로에 대하여 기술한다.
- 청소율(clearance) 수치 및 정도(high/moderate/low)를 평가한다.
- 필요에 따라 투여량, 방사능 회수율에 대해서 기재할 수 있다.

☞ 예시

방사성 표지체(^{14}C)를 랫드에 ■ mg/kg IV 및 ■ mg/kg P.O.로 투여하고, 개에 ■ mg/kg IV 및 ■ mg/kg P.O.로 투여 시 배설물에서의 방사능 회수율은 ■%를 상회하였다. 랫드에서는 방사능이 노와 변에서 균일하게 배출된 반면, 개에서는 대부분의 방사능이 노로 배출되었다.

☞ 예시

000은 마우스, 랫드 및 개에서 높은 청소율을 보였다. 전신 청소율은 각각 ■, ■ 및 ■ mL/min/kg 이었다. IV 투여 후 방사능은 랫드, 개, 사람에서 주로 변(■% 이상)으로 배설되었고 노에서는 ■% 이하로 배설되었다.

- 필요에 따라 동물 간 결과를 비교하거나 동물에서의 결과를 사람과 비교할 수 있다.

☞ 예시

사람에서 미변화체는 변에서 투여량의 약 ■%, 노에서 약 ■% 나타났다. 담관 삽관된 랫드에서 미변화체는 담즙에서 투여량의 ■% 이하, 노에서 약 ■%였다.

- 전체적으로 배설에 관한 시험결과를 분석하여 평가한다.

☞ 예시

사람에게 방사성 표지체(^{14}C)를 단회투여한 경우 변으로 배설된 방사성 성분의 대부분이 000이었으나, 그 중 일부는 담즙을 통하여 배설된 XXX이 장내 세균류에 의한 탈포합을 받아 생성된 비포합 000일 가능성이 시사되었다.

☞ 예시

배설 패턴은 투여 경로에 관계없었고 경구 및 IV 투여 후 담즙과 노에서의 유사한 회수율은 광범위한 흡수를 나타내는 것이라고 할 수 있다.

- 동물모델에서 유즙 시험방법, 유즙 분비 여부, 유즙-혈장농도 비율에 대해 기술하고, 그 결과를 분석하여 평가한다. 필요에 따라 혈장농도 증감에 따른 유즙 농도 증감 및 자손에 노출될 가능성에 대해 간단히 기술할 수 있다.

☞ 예시

수유기의 랫드에 100 또는 400 mg/kg의 000를 매일 경구투여 후 모체 혈장 및 모유에서 모약물의 농도를 측정함으로써, 랫드의 모유로 000가 배설되는지 조사하였다. 두 용량에서 유즙-혈장농도 비율은 모체 혈장보다 모유에서 ■% 더 낮았다. 이러한 결과는 순환하는 약물이 수유하는 랫드의 모유로 배설된다는 것이 입증되었다. 따라서 모유를 통한 자손으로의 노출이 발생할 수 있음이 예측된다.

<내용적인 면 : 3.6 약동학적 약물상호작용>

- 간 마이크로솜을 이용한 *in vitro* 대사 저해 시험에서 나타난 효소 활성을 기재한다.

☞ 예시

¹⁴C-OOO의 *in vitro* 대사는 마우스, 랫드, 개와 사람의 간 마이크로솜을 통해 조사하였다. ¹⁴C-OOO은 산화적 대사로 M+16, M+14, M-2를 형성하였다. *In vitro* 대사를 맡는 CYP 사람 효소는 A와 B였다.

- 음성대조군이 있을 경우 비교하여 기재할 수 있다.

☞ 예시

아니린4-수산화 효소 활성은, 10 mg/kg/일 투여군에 대해서만 음성 대조군에 대해 의미가 있는 저하를 나타냈지만, 그 값은 음성 대조군의 0.83배였다. UDP-GT 활성은, 1 mg/kg/일 투여군에 대하고, 음성 대조군에 대해서 의미가 있는 저하를 나타냈지만, 그 값은 음성 대조군의 0.78배였다.

- 임상시험에서 약물동태시험을 한 경우 그 결과와 유의한지 기재할 수 있다.

☞ 예시

실제로 건강한 성인 남성을 대상으로 한 다제 동시 병용시험의 결과 OOO이 CYP1A2, 2C8/9, 2D6, 3A4 및 N-acetyl transferase에 의한 대사를 저해하지 않음이 확인되었다.

- 확인되는 효소 활성에 따라 다른 약물과의 약물상호작용을 예측하여 기재할 수 있다.

☞ 예시

OOO은 효소 활성과 CYP-1, CYP-2, CYP-3의 mRNA 발현의 증가를 일으키지 않는다. 따라서 CYP 효소 유도를 통한 약물상호작용을 일으킬 가능성은 적다.

[해설 : 4. 독성시험]

<형식적인 면>

- 독성동태시험의 경우는 각 독성시험(예; 반복투여독성시험, 생식·발생독성시험 등)에서 결과와 함께 작성 기술하는 것이 일반적이나, 독성동태시험을 단회투여독성시험처럼 하나의 항목으로 정하여 각 시험에서 독성동태를 일괄적으로 기술하거나, 기타 시험의 하나로 분류하여 서술하는 경우도 있다.
- 복합제의 경우는 주성분 단독투여독성시험과 병용투여 독성시험을 분리하여 작성하고, 일반적으로 단독투여로 독성시험한 모든 시험을 작성하고, 그 후 병용으로 투여한 독성시험을 작성한다.
- 각 세부 시험항목별로 보더라도, 예를 들어 반복투여독성시험에서 서술 형식은 랫드 혹은 개에서의 반복투여독성시험을 각각 항목번호를 분리하여 서술할 수도 있고, 통합하여 서술할 수도 있다. 이것은 의약품의 특성을 고려하여 작성한다. 또한 시험항목별로 작성하지 않고 표적장기별로 여러 시험을 총괄하여 작성하는 경우도 있다.
- 수행된 독성시험의 종류에 대하여 간략하게 표를 작성하여 소개할 수 있다(불순물의 안전성 시험 포함).

☞ 예시

시험종류	투여경로	사용동물	시험물질	GLP 여부
단회투여독성시험	경구	Rat(Wistar)	A	Yes
반복투여독성시험	경구	Mouse(ICR)	B	No
:	:	:	:	:

- 하위 항목 없이 2.4.4로만 간략히 기술하는 경우도 있다.
- 일반적으로 동물 종, 동물 수, 투여 경로 및 투여 기간 순서로 기술한다.
- 어느 특정한 범주의 독성시험(예를 들면 발암성시험)이 그 약제의 특성(예를 들면 항암제) 때문에 실시되지 않았던 경우, CTD 자료 중의 항목번호는 삭제하지 않고 이러한 시험이 실시되지 않았던 이유에 대해 간결하게 설명하면 좋다.

<내용적인 면 : 4.1 단회투여독성>

- 일반적으로 개략의 치사량을 기술한다.
- 일반적으로 시험동물별로 임상 증상, 사료/물 섭취량, 체중, 뇨 검사, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 장기 중량, 병리 육안검사, 병리 조직검사, 안과 검사, 심전도 검사 등을 평가하여 발현된 독성/이상소견에 대해 기술한다.
- 각 이상소견이 발현되기 시작한 시점(투여 후 0일)에 대해 기술한다.
- 발현된 독성 변화의 회복 여부에 대해 기술한다.
- 시험물질과 병용투여 되는 약제가 있는 경우, 병용투여에 의해 새로운 독성이 발현되는지의 여부를 검토하기 위해 병용투여 시험을 실시할 수 있다. 이 경우 상기 예시된 단독 투여 시의 기술과 같은 방식으로 기술하되, 다음의 사항에 대해 추가적으로 기술할 수 있다.
 - 병용투여 시와 단독투여 시의 독성을 비교하여 기술한다. 단독투여 시보다 강한 독성이 나타나는지에 대해 기술한다.
 - 병용투여 시에 나타난 독성의 원인을 기술하고 그 독성학적 의의를 고찰한다.

<내용적인 면 : 4.2 반복투여독성(독성동태 평가 포함)>

- 일반적으로 랫드 및 개에서의 투여량(mg/kg/day), 1일 투여 횟수(예: 1일 1회, 1일 2회), 투여 기간, 투여방법(예; 경구투여, 혼이투여), 투여 형태(예; 용액, 현탁액, 캡슐)를 기술한다.
 - * 혼이 투여 : 사료 및 물 등에 혼합하여 자유롭게 섭취시킴
- 투여 형태에서 시험물질 이외에 투약을 위해 첨가한 물질이 있는 경우(예; 아라비아검, 유당), 그 물질에 대해 기술할 수 있다.
- 일반적으로 전신 노출량을 평가하기 위한 독성동태시험 병행 및 그 결과를 기술한다.
- 일반적으로 무독성량(mg/kg/day)을 각 시험동물의 암컷 및 수컷에 대해 기술한다.
- 일반적으로 무독성량(mg/kg/day)과 사람에게 임상 추천 용량을 투여 시 kg당 투여되는 양(mg/kg/day)의 비를 구하여 기술할 수 있다.

☞ 예시

무독성량은 랫드에 3개월간 투여한 시험에서 암수 모두 1500 mg/kg(사람의 체중을 50 kg로 했을 경우, 임상 추천 용량 10 mg/day의 7500배에 해당), 랫드에 6개월간 투여시험에서 수컷은 1500 mg/kg 및 암컷 250 mg/kg(각각 7500배 및 1250배) 이었다.

- 일반적으로 무독성량에서의 AUC를 암컷 및 수컷 각각에 대해 기술하고, 임상 추천 용량에서의 AUC와 비교한다. 시험물질의 안전역에 대해 평가한다.

☞ 예시

무독성량은 암수 모두 25 mg/kg/day이며, 임상 추천 용량에 있어서의 AUC의 2.1배 이상(수컷) 및 6.6배 이상(암컷)이었다.

- 시험물질이 단백 결합을 하고, 단백 결합된 시험물질은 약리작용을 하지 않는 경우는 단백 결합되는 비율을 고려하여 안전역을 보정하여 평가할 수 있다.

- 일반적으로 임상 증상, 사료/물 섭취량, 체중, 뇨 검사, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 장기 중량, 병리 육안검사, 병리 조직검사, 안과 검사, 심전도 검사 등을 평가하여 주된 독성 및 그 발현의 원인에 대해 기술한다. 주된 독성과 관련된 변화 및 기타의 이상소견을 나열하여 기술하고 그 발현 원인을 주로 약리학적 관점에서 추정한다.
- 독성변화의 회복성을 평가하기 위해 이상소견이 휴약에 의해 회복되는지의 여부에 대해 기술할 수 있다.

☞ 예시 1

개에서 발현된 주된 독성은 체중 감소를 수반하는 현저한 섭취량 감소, 위장관 독성(설사 등), 피부의 발적 및 탈모, 각막 이상(부종, 혼탁, 궤양, 천공: 병리조직학적 소견은 각막의 위축과 궤양) 이었다. 다른 주된 독성 변화(병리 조직학적 소견)는 피부 모낭의 변성 및 염증(랫드), 난소 위축(랫드), 간장의 간세포 괴사(랫드), 신장의 요세관 확장(개 및 랫드) 이었다. 이러한 독성 변화는, 이 약의 약리작용인 EGFR tyrosine kinase 저해에 기인하는 변화로 추정된다.

☞ 예시 2

소화관 장애에 관련한 변화로서 체중 및 섭취량 감소, 적혈구 수, 적혈구 용적률, 헤모글로빈 농도의 감소 및 총단백, 알부민의 감소가 보였다. 이러한 변화는 휴약에 의해 회복되었다.

- 일반적으로 사망이 발생한 경우는 사망이 발생한 투여량(mg/kg/day), 투여 기간, 사망한 동물 수(암컷, 수컷 각각), 사망의 원인에 대해 기술한다. 사망 시점의 독성 변화 정도를 평가하기 위해 혈액검사 및 부검하여 장기 및 조직의 육안적 관찰 결과, 병리 조직학적 검사 결과, 장기 중량 변화 등을 기술한다.
- 시험물질과 동일 계열의 성분에 대한 반복투여독성시험을 추가적으로 실시하여, 그 시험결과를 시험물질의 시험결과와 비교분석하여 독성학적 의의를 평가할 수 있다.
- 시험동물별 안전역에 대한 평가를 요약하여 표로 나타내는 경우도 있다. 이 경우 일반적으로 표에는 다음의 사항이 포함되도록 한다: 시험동물의 종, 단백질 결합률, 시험번호, 시험에 의한 변화(혹은 표적장기), NOEL, 안전역(성별에 따른 Cmax 및 AUC, Cmax 및 AUC를 지표로 한 안전역, 단백질 결합률을 보정하여 계산한 Cmax 및 AUC별 안전역)

☞ 예시

표. 반복투여독성시험에서 OO 독성에 대한 안전역

종	단백 결합률	시험	독성 변화	NOEL	안전역					
					C _{max} (ng/mL)			AUC(ng·h/mL)		
					성별	안전역	보정 안전역	성별	안전역	보정 안전역
개	85.5%	XX개월 (Study no.)	XX	>9015	4380(f) 410(m)	15615	19619	23900 (f)	103	130

- 해외 임상시험 성적 및 시판 후 조사(PMS) 내용을 간략히 기술하는 경우도 있다.

☞ 예시

해외의 임상시험의 성적에서는 OOO 단독투여 또는 스타틴 병용투여 환자에게 담낭 관련 이상반응이나 담석에 의한 담낭 절제 등의 발현율의 증가는 없었다(임상 개요 ■ 페이지). 이 약의 해외에 있어서의 시판 후 데이터의 보고에서도, 간·담관계의 이상반응은, 안전성 상의 새로운 문제를 포함하고 있다고는 생각할 수 없었다(임상 개요 ■ 및 ■ 페이지).

- 동물 중에 따른 기술 순서 외에 유의한 독성이 발현된 표적장기들을 기준으로 여러 시험을 총괄하여 결과를 기술할 수 있다(예; 간·담관계에의 영향, 생식기에의 영향, 신장에의 영향)
- 시험물질과 병용투여되는 약제가 있는 경우, 병용투여에 의해 새로운 독성이 발현되는지의 여부를 검토하기 위해 병용투여 시험을 실시할 수 있다. 이 경우 상기 예시된 단독투여 시의 기술과 같은 방식으로 기술하되, 다음의 사항(예시)에 대해 추가적으로 기술할 수 있다.
 - 병용투여 시와 단독투여 시의 독성을 비교하여 기술한다. 단독투여 시보다 강한 독성이 나타나는지에 대해 기술한다.
 - 병용투여 시에 나타난 독성의 원인을 기술하고 그 독성학적 의의를 고찰한다.
 - 약력학적인 상호작용에 대해 평가한다.
 - 반복 병용투여 시의 주된 독성에 대해 무독성량과 임상 추천 용량에서의 전신 노출량의 비(AUC 동물/AUC 사람)를 구한다. 병용투여 시의 안전역에 대해 평가한다.
 - 시험물질과 병용 약제의 전신노출량을 평가하기 위한 독성동태시험을 병행 및 약물동태학적 상호작용을 중점으로 그 결과를 기술한다.

☞ 예시 1

랫드를 사용해 OOO 및 각 스타틴을 3개월간 경구 병용투여해, 그 반복투여에 의한 독성을 평가했다. 또, OOO 및 스타틴의 전신 노출량을 평가하기 위한 TK 시험을 아울러 실시해, 혈장 중 총 OOO(비포합체 + SCH 60663), OOO(비포합체), 스타틴 및 그 수산화형 대사물의 각 농도를 측정했다.

그 결과, TK 시험에서는, 약물동태학적인 상호작용이 인정되었다. 즉, 랫드에게 OOO와 각 스타틴의 고용량을 병용투여 했을 경우, 심바스타틴, 프라바스타틴 또는 로바스타틴의 고용량과의 병용투여로, OOO 혹은 SCH 60663의 노출량이 증가(약 2배 이상) 했다. 또, 심바스타틴, 프라바스타틴 및 로바스타틴의 미변화체, 심바스타틴 및 로바스타틴의 수산화형 대사물의 노출량의 증가(약 2배 이상)가 나타났다. OOO 단독 및 반복투여시험에서는, 분명한 독성 소견은 인정되지 않았지만, 스타틴과의 반복 병용투여시험에서는, 골격근, 간장 및 전위로 독성 변화가 인정되었다. 이러한 변화는 모두 스타틴의 단독투여의 독성시험에서도 보고되고 있지만, HMG-CoA 환원 효소의 생성물인 메바론산을 투여하는 것으로 감소 또는 소실되기 때문에, 스타틴의 작용에 의하는 것이라고 생각되는 이러한 독성 소견의 사람에서의 안전성에 대해 고찰하고자 한다.

☞ 예시 2

랫드에 OOO와 각 스타틴을 병용투여한 본시험에서의 간 소견은 스타틴 단독투여군보다 강했기 때문에, 간장의 병리 조직학적 변화에 대한 무독성량은 특정할 수 없었다. 그러나, 이번 발견된 소견은 스타틴 투여에 의한 것과 같으며, HMG-CoA 환원 효소의 유도에 의한 반응이라고 생각되었다. 게다가 이번 실시한 시험에서의 혈청 콜레스테롤은 스타틴 단독투여에 비해 저용량의 병용투여로 저하되었으며, 고용량 병용투여에서는 강한 저하 작용(혈청 콜레스테롤 : 최대 50% 저하)이 나타나 약력학적으로 강한 상호작용

을 나타냈다. 또, 약물동태학적인 상호작용도 인정되고 있기 때문에, 콜레스테롤 저하 작용의 기전이 다른 스타틴과의 병용투여는, 간 콜레스테롤 대사에 강하게 작용해, 스타틴 단독투여의 경우에 비해 강한 간장에서의 변화가 생긴 것이라고 판단되었다. 이 때문에, 랫드에서 보여진 이러한 독성 소견이, 사람에서의 위해성을 시사한다고는 판단되지 않는다.

<내용적인 면 : 4.3 유전독성>

- 일반적으로 시행한 유전독성시험의 종류에 대해 기술한다.
 - 일반적으로 세균(*Salmonella typhimurium*, *E. coli*) 을 이용한 복귀돌연변이시험은 사용한 균주, 시험물질의 농도 및 대사 활성화계의 유무에 대해 표기하고 그 시험결과를 기술할 수 있다.
 - 일반적으로 염색체이상시험에서는 사용한 세포, 직접법 또는 대사 활성화법인지 여부, 시험물질의 농도 및 처리 시간을 표기하고 결과를 기술할 수 있다.
 - 일반적으로 랫드/마우스 소핵시험에서는 시험물질 투여량, 결과를 기술할 수 있다.
 - 일반적으로 결과에 따라 음성이면 유전독성이 없다고 판단함을 기술할 수 있다.
 - 시험물질과 병용투여되는 약제가 있는 경우, 병용투여에 의해 새로운 독성이 발현되는지의 여부를 검토하기 위해 병용투여시험을 실시할 수 있다. 이 경우 상기 예시된 단독투여 시의 기술과 같은 방식으로 기술할 수 있다.
- ☞ OOO을 심바스타틴, 프라바스타틴, 아토르바스타틴 또는 로바스타틴과 병용하여 세균을 이용하는 복귀돌연변이시험, 사람 말초 림프구를 이용하는 염색체이상시험, 마우스 소핵시험을 실시하였다. 그러나 유전독성은 발견되지 않았다.

<내용적인 면 : 4.4 발암성(독성동태 평가 포함)>

- 시험동물에 대해서는 시험동물의 종(마우스, 랫드) 및 성별은 반드시 표기하도록 하고, 계통(예; B6C3F1 마우스, Fischer 344 랫드)이나 연령에 대해서도 기술할 수 있다.
 - 시험 기간, 투여방법, 투여량을 기술한다. 성별에 따라 투여량이 다른 경우 이에 대해서도 기술한다.
- ☞ 예시
- 6주령의 B6C3F1계 마우스에 OOO을 30, 100 및 300 mg/kg의 용량으로 104주간 반복 경구투여하고, 발암성에 대해 검토했다.
- 시험 진행 시 투여량에 변화가 있었다면 이의 변화 용량 및 변화 시점, 변화 이유에 대해서 기술한다.
- ☞ 예시
- 마우스에 OOO을 수컷에 25, 50 및 75 mg/kg, 암컷에 50, 100 및 150 mg/kg의 투여량으로 혼이투여를 개시했다. 수컷의 전체군 및 암컷의 고용량군에서 OOO 투여에 의한 사망이 보였기 때문에, 투여 19주에 수컷의 투여량을 12.5, 25 및 37.5 mg/kg로, 암컷의 저, 중간 용량을 25 및 50 mg/kg로 줄였다.
- 각 투여군별로 시험결과를 기술한다. 시험결과는 사망률, 외부 상태, 체중, 혈액학적 검사 결과, 병리 조직학적 검사 결과에 대해 기술한다.
 - 사망률에 대해 기술하는 경우, 사망의 원인에 대해서도 기술하도록 하며 투여 약물과의 연관성도 고찰하도록 한다.
- ☞ 예시
- 투여 종료 시(투여 104주)의 0, 30, 100 및 300 mg/kg 군의 사망률은, 수컷에서 각각 24,

46, 64 및 88%, 암컷에서 각각 42, 26, 36 및 20%이며, 수컷에서는 대조군과 비교하여 각 투여군에서 높은 값을 나타냈지만, 암컷에서는 300 mg/kg군에서 낮은 값을 나타냈다. 사망 원인은, 수컷의 투여군에서는 배뇨 장애에 의한 방광 내의 뇨의 저류에 의하는 것이라고 생각할 수 있었다. 암컷 및 수컷의 대조군과 암컷의 투여군에 있어서의 사인은 대부분이 종양성 병변에 의한 것이었지만, OOO 투여와의 관련은 인정받지 못했다.

- 혈액학적 검사 결과에 대해 기술하는 경우, 특이적인 결과가 발생했을 때는 독성학적으로 의의가 있는 결과인지 고찰하도록 한다.

☞ 예시

혈액학적 검사에서는, 암컷 및 수컷에서 대조군과 OOO 투여군에서 차이가 인정된 검사 항목이 있었지만, 모두 독성학적 의의의 낮은 변화였다

- 병리 조직학적 검사 결과에 대해 기술하는 경우, 이상소견이 발생했을 때는 투여 약물과의 연관성 및 발암성 시사 여부에 대해 고찰하도록 한다.

☞ 예시

병리 조직학적 검사에서는, 종양성 병변으로서 간장에 대해 간세포 선종이 암컷 및 수컷의 300 mg/kg군에서 증가했다. 수컷의 300 mg/kg군에서는 간세포 선종의 발생 시기의 조기화가 시사되었지만, 수컷의 300 mg/kg군에서는 배뇨 장애에 의한 방광 내의 뇨의 저류에 의해서 사망했다고 생각할 수 있는 개체에서 간세포 선종 및 간세포암이 많이 확인된 것으로부터, 간세포 종양의 발현의 조기화는 외관상의 조기화라고 생각할 수 있었다.

- 일반적으로 투여량 설정 근거로서 예비시험을 실시하는데, 이의 내용에 대해서도 기술할 수 있다. 가장 높은 투여량에 대해서 예비시험을 실시하고, 시험 종료 시점에서의 AUC₀₋₂₄를 구하여 이의 노출량이, 사람의 임상 추천 용량에서의 노출량과 비교하여 높은 값을 나타내 안전역을 확보하고 있는 시험이라는 것을 기술한다.

☞ 예시

13주간 발암성 예비시험의 투여 13주째에 있어서의 AUC₀₋₂₄ 결과로부터, 간세포 선종의 증가가 보이지 않았던 100 mg/kg에 가까운 용량인 80 mg/kg군에 있어서의 노출량은, 임상 추천 용량을 사람에 1일에 2회 투여했을 때의 AUC의 110 ~ 240배이며, 모두 충분한 안전역을 확보하고 있는 것이 확인되었다.

- 시험을 실시하지 않았던 경우는 이의 이유에 대해서 기술하며, 근거가 되는 가이드라인이 있을 경우 이에 대해서도 언급한다.

☞ 예시

본제는 유전독성시험에서 유전독성을 나타내지 않았고, 랫드를 사용한 6개월간 투여 독성시험 및 개를 이용한 12개월간 투여 독성시험에 있어 암 상태를 나타내는 소견은 확인되지 않았다. 이러한 소견 및 ICH 가이드라인 S1A⁸⁾에 근거하여, 본제의 발암성시험은 실시하지 않았다.

- 시험을 현재 실시하고 있는 경우는 시험의 개시 시점과 예상 종료 시점에 대하여 간략히 기술한다.

☞ 예시

본제의 랫드 2년간 발암성시험을 20■년 ■월부터, 마우스 2년간 발암성시험을 20■년 ■월부터 실시 중이다.

8) ICH Guideline S1A : Guideline on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals

<내용적인 면 : 4.5 생식·발생독성(용량설정시험 및 독성동태 평가 포함)>

- 시험동물의 종(랫드, 토끼) 및 성별, 시험의 종류(수태능 및 착상까지의 초기 배 발생시험, 배·태자 발생시험, 출생 전·후의 발생 및 모체기능시험)을 기술한다.
- 각 시험에 대하여 암컷 및 수컷별 투여 기간을 교배 전부터 임신 후까지 자세하게 기술하며, 투여방법도 같이 언급한다.
- 암컷 및 수컷별 투여군별 투여량을 기술한다.

☞ 예시

랫드 암수컷에 OOO을 5, 30 및 180 mg/kg의 용량으로, 수컷에서는 교배 개시 28일 전부터 교배 기간 종료 후의 부검 전날까지, 암컷에서는 교배 14일 전부터 임신 7일까지 경구투여했다.

- 각 투여군별로 시험결과를 기술한다. 시험결과는 외부 상태, 체중, 섭이량, 부검 소견 등에 대하여 기술한다.
- 특이적인 결과가 발생했을 경우 투여 약물과의 연관성 및 생식·발생독성 시사 여부에 대하여 고찰하도록 한다.
- 각 시험별로 암컷 및 수컷, 친동물 및 어미 동물에 대해 각각 무독성량을 언급하여야 하며, 무독성량은 일반적 무독성량 및 생식능에 대한 무독성량으로 분류하여 기술한다.

☞ 예시

어미 동물에 대한 일반 독성학적 무독성량은 5 mg/kg/일, 어미 동물의 임신 유지, 분만 및 포육 등의 생식능에 관한 무독성량은 80 mg/kg/일, 차세대의 발생에 관한 무독성량은 5 mg/kg/일로 추정되었다.

- 무독성량에서의 노출량을 Cmax 및 AUC0-24를 지표로 하여, 사람의 임상 추천 용량에 있어서의 노출량과 비교한 결과를 기술하고 사람과 비교하여 몇 배의 결과를 나타내는지 기술한다.

☞ 예시

무독성량에 있어서의 임신 8일의 Cmax 및 AUC0-24는, 임상 추천 용량을 사람에 1일에 2회 투여했을 때와 비교하면, 어미 동물에 대한 무독성량에서는 Cmax는 3.2배, AUC0-24는 1.9배이며, 배·태자 발생에 대한 무독성량에서는 Cmax는 16배, AUC0-24는 5.8배였다.

- 임부, 산부, 수유부 등 투여에 대해 주의 필요성을 기술한다.

<내용적인 면 : 4.6 국소내성>

- 시험동물, 시험 부위 및 시험부위별 반응 결과(자극성)에 대하여 기술한다.

☞ 예시

토끼의 피부 및 안점막 자극성 시험을 실시한 결과, 본약의 국소 자극성은 극히 정도(최소한) 였다.

- 자극성 반응이 발생한 경우 이 반응이 세척 등에 의하여 경감하는지에 대해서 기술한다.

☞ 예시

토끼에서의 안점막 일차 자극성시험에 있어 경미한 자극성이 확인되었지만, 눈 세척에 의해 경감되었다.

<내용적인 면 : 4.7 기타 독성시험(실시한 경우)>

- 기타의 독성시험으로는 항원성시험, 면역독성시험, 기전독성시험(다른 곳에 포함되지 않은 경우), 의존성시험, 대사체에 대한 독성시험, 불순물에 대한 독성시험, 기타 시험(광독성시험 등)이 있으며, 이를 실시한 경우 간략히 기술한다.

<내용적인 면 : 4.7.1 항원성시험>

- 각 시험동물(예; 기니픽, 마우스, 랫드)의 종류, 시험 명칭(예; 아나필락시스 쇼크 반응시험 및 수동 피부 아나필락시스반응시험, 간접 적혈구 응집반응시험)에 대해 기술한다. 단, 피부 외용제의 경우는 피부 감작성시험을 실시하여 기술한다.
- 각 시험별 시험결과(양성/음성)를 기술하고, 음성인 경우에는 항원성을 나타내지 않음을 같이 언급한다. 양성인 경우에는 결과의 판정에 대해 기술할 수 있다.
- 투여방법(감작 방법)에 대하여 기술할 수 있다. 이에 대하여 adjuvant 병용 여부, 투여 용량, 투여 간격을 포함한 총 투여 횟수, 투여 부위, 최종 투여 후 시험결과 확인 시점을 기술할 수 있다.

<내용적인 면 : 4.7.2 면역독성시험>

- 반복투여독성시험을 포함한 비임상 독성시험의 대상 시험동물별 시험 기간에 대해 나열한다.
- 평가변수 및 간략한 시험결과에 대해 기술할 수 있다.

<내용적인 면 : 4.7.3 기전독성시험(다른 곳에 포함되지 않은 경우)>

- 반복투여독성시험에서 나타난 독성과 그 시험동물 및 투여 기간에 대해 기술하고, 그 독성이 나타난 조직 또는 기능에 대한 영향을 검토하기 위한 시험동물 및 투여량, 투여 기간에 대해 기술한다.
- 시험결과에 대해 각 평가변수별로 기술한다. 시험결과를 통하여 독성 발현 기전에 대해서 고찰한다.

☞ 예시

랫드의 26주간 반복 경구투여 독성시험에서 간 중량 증가와 간세포 비대 및 갑상선 여포 상피세포의 비대가 인정되었기 때문에, 암컷 랫드에게 OOO(대상 성분)을 ■, ■ mg/kg의 용량으로 4주간 반복 경구투여를 실시하여 갑상선 기능에 대한 영향을 검토하였다. 그 결과, 투여 4주째에는 혈청 중의 TSH 변화가 보이지 않았지만, T-T4의 감소가 ■ mg/kg군에서, 간장 중 T4-UDP-GT 활성의 상승이 ■ 및 ■ mg/kg 군에서 인정되었다. 기관 중량에서는 간 중량의 증가가 ■ 및 ■ mg/kg군에서, 갑상선 중량의 증가가 ■ mg/kg군에서 인정되었다. 병리 조직학적 검사에 대하여는 간에서는 소엽 중심성의 간세포 비대가 ■ 및 ■ mg/kg군에서 인정되었고, 갑상선에서는 여포상피세포의 비대가 ■ 및 ■ mg/kg군에서 인정되었다. 랫드에 있어서 갑상선 여포상피세포의 비대는 많은 유사 제품에서도 인정되어, 간에 있어서의 갑상선 호르몬의 대사 항진에 의한 변화라고 생각된다. T4의 포합에 관여하는 간의 T4-UDP-GT의 유도에 의하여 T4 대사가 항진되어 갑상선 기능이 항진하는 것으로서 갑상선 여포 비대가 일어난다고 생각할 수 있다. 대조군인 △△△(타성분) 100 mg/kg군에서는 4주간 투여에 의해 OOO(대상 성분) ■ mg/kg군과 같은 변화, 즉 갑상선 여포상피세포의 비대, 간 중량 증가, 간세포 비대, 간장 중 T4-UDP-GT 활성의 상승, 혈청 중 T-T4의 감소가 인정된 것으로부터, OOO(대상 성분)의 투여에 대해서도 △△△(타성분)와 같은 기전에 의해서 갑상선 여포상피세포의 비대가 나타난 것이라고 추측되었다. 더불어 랫드에서는 사람에 비해 T4 결합 글로불린이 적고 대부분이 유리 T4 이며, T4의 반감기가 짧은 것으로부터 랫드는 갑상선 호르몬의 대사에 의한 영향을 받기 쉽다고 판단된다. 따라서 간 효소 유도에 수반하는 T4의 감소 및 갑상선 기능 항진이 임상에 발현할 가능성은 적은 것으로 생각된다.

<내용적인 면 : 4.7.4 의존성시험>

- 약리학적으로 중추신경계에 작용하는 의약품 또는 주작용이 말초성이라도 부작용으로서 명백히 중추신경계에 영향을 미치는 의약품의 경우에 한하여 기술한다.
- 시험동물(예; 랫드, 원숭이 등)의 종류, 시험 명칭 및 그 결과를 간략히 기술한다.
- 약리 및 다른 독성시험 또는 의존성시험을 실시한 결과, 의존성을 지닐 가능성이 낮다고 판단되는 경우 그 판단 근거에 대해 간략히 기술할 수 있다.

☞ 예시 1

의존성시험에 대해서는 일반약리시험 및 다른 독성시험을 실시한 결과, 중추신경계에 대한 작용 및 퇴약 증후가 나타나지 않는 것으로 보아 의존성을 지닐 가능성이 낮다고 판단된다.

☞ 예시 2

원숭이의 위 내 자기 투여시험에서 자기 투여 횟수의 증가가 나타났으나, 양성이라고 판단되는 자기 투여 횟수의 증가는 인정되지 않았다. 이 약과 같게 도파민 D2 수용체 차단 작용을 지니는 할로페리돌이나 세로토닌 5-HT 2A 수용체 차단작용을 지니는 리탄세린이 의존성을 나타내지 않는 것과 두 수용체의 차단 작용을 가지는 올란자핀이 원숭이 의존성시험에서 자기 투여 횟수의 증가를 나타내는 양성 판단 기준에 충족되지 않아 의존성을 나타내지 않는 것으로 판단할 때, 이 약이 사람에 약물 의존 또는 남용을 야기할 가능성은 낮다고 판단된다.

<내용적인 면 : 4.7.5 대사체에 대한 독성시험>

- 독성동태시험에서의 개개의 대사체에 대한 각 동물모델(예; 마우스, 랫드, 개)과 사람 간의 노출량을 비교하여 기술한다. 각 동물모델에서의 개개의 대사체의 노출량이 사람의 노출량보다 높을 경우, 이에 대해 언급하고 그 대사체에 대한 독성시험을 실시하지 않았음을 기술한다.

☞ 예시

사람에 있어서의 주된 대사체(M-1, M-3, M-4 및 M-8)는 개 및 랫드의 독성동태시험에서 양 종 또는 그 다른 한쪽에 사람 최대 1일 투여량(■ mg, 1일 ■ 분할 투여, 1회 투여량 ■ mg 상당량)에 있어서의 추정 노출량을 넘는 농도로 검출되어 모두 사람에 특이적인 대사체는 아니었다. 또, 대사체의 프로파일은 독성시험에 사용된 동물 종과 사람 간에 정성적으로 유사하였다. 따라서 대사체의 독성시험은 이미 실시된 OOO의 독성시험에서 평가할 수 있다고 판단하고 대사체의 독성시험은 실시하지 않았다.

<내용적인 면 : 4.7.6 불순물에 대한 독성시험>

- 원료의약품 및 완제의약품에 존재하는 불순물과 분해산물에 대해 평가에 대해 기재한다.
- 불순물의 종류 및 양에 대해 기술한다.
- 불순물에 대한 독성시험을 실시하여야 하는 경우 유연물질에 대한 반복투여독성시험, 유전독성시험(복귀돌연변이시험, 체외 염색체이상 시험), 기타 필요한 독성시험에 대해 간략히 기술한다.

<내용적인 면 : 4.7.7 기타 시험>

- 새로운 첨가제를 함유한 제품의 경우는 첨가제에 대한 안전성평가 자료를 작성한다.

- 광독성시험, 병용투여 시의 독성시험 등 상기 항목에 포함되지 않은 시험에 대하여 이 부분에 기술한다.

[해설 : 5. 종합적 개요 및 결론]

- 일반적으로 전체적인 약물의 약물동태에 대하여 평가하고, 구체적인 결과는 기재하지 않는다. 구체적인 평가 내용으로는 초회 통과 효과의 영향, 흡수성, 전신 분포, 주요 대사 및 배설 경로 등을 포함하는 경우가 많고, 약물에 따라 특이적으로 중요한 사항이 발견된 경우 그 내용에 대하여도 평가한다.
- 독성시험에 대한 시험동물명(마우스, 랫드, 토끼 또는 비글견 등)을 기술한다.

☞ 예시

OOO의 독성을 검토하기 위해서, 마우스, 랫드, 토끼 혹은 개를 이용해 각종 시험을 실시했다.

- 단회투여독성시험에서의 시험동물명, 투여량, 투여 경로에 따른 결과를 간략히 기술한다.

☞ 예시

그 결과, 단회투여독성시험에서는, 마우스 및 랫드에게 5000 mg/kg, 개에 3000 mg/kg를 경구투여해도 특기할 만한 변화는 볼 수 없었다.

- 반복투여 독성시험에서의 투여 기간, 시험동물명, 투여량, 투여 경로에 따른 결과(병리 조직학적검사, 무독성량, TK 시험에 따른 전신 노출도 등)를 간략히 기술한다.
- 장기별 독성과 원인으로 사료되는 약리작용(예; 표피 증식 저해 작용)을 기술하며, 이에 따라 임상에서 사용 시에는 첨부문서(안)의 “사용상의 주의사항” 중 “일반적 주의사항” 항에 환자에게 주의하도록 관련 정보를 기재하거나 혈액 생화학적 검사의 실시를 통해 부작용 발현을 주의 깊게 관찰하도록 기재하였음을 기술한다.

☞ 예시

반복투여독성시험에서는, 랫드 및 개의 어느 시험에서도 OOO의 약리작용에 의한 혈청 콜레스테롤의 감소, TG의 감소를 볼 수 있었다. 6개월간 투여시험의 암컷 랫드의 500 mg/kg군으로 혈청 GOT 의 상승이 보였지만, 병리 조직학적 검사에서는 GOT 상승에 관련된 이상은 볼 수 없었다. 장기 반복투여시험의 무독성량(랫드 : 수컷 1500 mg/kg, 암컷 250 mg/kg, 개 : 자웅 300 mg/kg)에 있어서의 사람과의 전신 노출비를 total OOO 농도에 근거해 계산했는데, 랫드로 약 20 ~ 30배, 개로 약 15배의 안전역이 인정되었다.

- 이외 독성시험(유전독성시험, 발암성시험 등)에서의 이상 여부를 간략히 기술한다.
- 국내 및 해외에서 실시된 임상시험에서의 단독투여 시 주요 부작용을 기술하여 동물시험에서의 부작용과의 관련성을 고찰한다.

☞ 예시

한편, 국내 및 해외에서 실시된 임상시험으로의 단독투여 시의 주된 부작용으로서 복부 팽만, 변비, 두통 및 GPT의 증가가 인정되었다. 그러나 동물시험에서는, 이러한 부작용과 관련된 소견은 없었다.

- 생식·발생독성시험에서의 시험동물명, 투여량(근거 제시: ICH 가이드라인 등)에 따른 결과(모체동물, 태자, 출생자애의 영향 여부 및 태자, 출생자애의 이행 여부)를 간략히 기술한다. 이에 따른 사람에서의 안전성 확보 여부에 따라, 첨부문서(안)의 “사용상의 주의사항”에 “이 약으로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위해성을 상회할 경우에 한하여 임부에 사용해야 한다.” 및 “이 약으로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위해성을 상회하

지 않는 한 이 약을 수유부에게 투여해서는 안된다.” 등을 기재하여 환자에게 주의사항 등의 정보를 제공하도록 하였음을 기술한다.

☞ 예시

본제는 태아 이행이나 모유로의 높은 이행성을 나타내지만, 생식·발생독성시험(토끼, 랫드)에 있어 최기형성은 인정되지 않았고, 또 출생자의 발육 분화에의 영향은 관찰되지 않았다. 그러나 유산(토끼), 배자의 치사 및 생존 태자수 감소(토끼, 랫드)가 관찰되고 있으므로, 임신할 가능성이 있는 여성에게는 피임을 지도해, 임신부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는, 치료상의 유의성이 위해성을 상회한다고 판단되었을 경우에 제만 투여할 필요가 있다. 또한, 모유로의 이행성이 높고, 사람에서의 수유 중 투여에 관한 안전성은 확립되어 있지 않기 때문에, 수유부에 투여하는 경우에는 수유를 중지시킬 필요가 있다.

- 항원성시험 등의 결과와는 상관없이 해외 첨부문서에 따라 국내 첨부문서(안)에서도 “사용상의 주의사항” 중 “금기” 및 “부작용” 항에 “본제의 성분에서 과민증의 환자, 과거 병력이 있는 환자” 및 관련 과민증상 등을 기재하여 환자에게 관련 정보를 제공하도록 하였음을 기술한다.
- 유사한 기전을 갖는 기존 의약품과의 독성[예; 세포독성 항암제의 경우, 혈액 독성(골수 억제), 심장 독성, 폐 독성 등]을 비교하여 간략히 기술한다(기존의 비임상 및 임상시험 정보와 비교).

☞ 예시

추가로 본제의 독성시험에 의해, 종래의 세포독성을 가지는 항암제로 그 발현이 염려되고 있는 혈액 독성(골수 억제) 및 심 독성은 인정되지 않았다. 또, 임상에서는 약물 투여와의 관련성은 명확하지 않지만, 적은 예에 있어서 간질성 폐질환이 관찰되고 있다. 항암제의 bleomycin이나 cyclophosphamide에서는 간질성 폐렴이나 폐섬유증이 인정되어 bleomycin에서는 모세혈관 내피와 I형 폐포 세포의 괴사, 수종·출혈, II형 폐포 세포의 증식, 섬유화에 의한 폐포벽의 비후 등이 관찰되었고, cyclophosphamide에서는 마우스 시험에 있어 폐포 내에 포말 매크로 박테리오파지나 간질의 섬유화가 관찰되고 있다. 그러나 본제의 비임상 독성시험에서는 약물 투여에 기인한다고 생각되는 폐에의 영향은 관찰되어 있지 않다.

- 현재까지 입수 가능한 해외 임상시험 결과가 있는 경우에는 단독투여 시와 병용 약제와의 병용투여 시의 혈액 검사 및 병리 조직학적검사 결과를 고찰하며, 해외 임상시험 결과에서 이상반응이 없었다 하더라도 국내 동물시험에서 얻어진 정보가 본제에 중요한 정보인 경우에는 첨부문서(안)의 “사용상의 주의사항” 중 “기타” 항 등에 상기 동물시험 결과를 반영하였음을 기술한다.
- 병용투여 독성시험을 실시한 경우, 상기 사항과 같이 독성 발현 여부에 대해 기술하며 첨부문서(안)의 “사용상의 주의사항” 에 관련 사항을 기재하여 병용 약제와 병용할 경우에 대해 환자에게 주의사항 등의 정보를 제공하도록 한다.
- 본제 및 병용약물에 대해, 혈장 또는 다른 체액 중의 대사물을 지표(예; 독성동태)로 하는 경우에는 대사물의 안전성 등에 관한 문제 여부를 간략히 기술한다.

☞ 예시

한편, OOO 및 Statin계 약물의 고용량 병용투여군에서는, OOO 및 그 포함체, Statin계 약물 혹은 그 수산화형 대사물의 전신 노출도의 증가가 인정되었기 때문에 약물동태학

적 상호작용에 대한 가능성이 시사되었다.

- 임상에서 알려진 부작용 관련 정보와는 달리 동물 독성시험에서 부작용이 발현된 경우에는 그 사유(예; 임상 추정 용량에 따른 전신 노출도보다 높은 전신 노출도를 나타낼 수 있는 대량 투여 등)를 간략히 기술한다.

☞ 예시

독성시험에 있어 얻을 수 있던 소견은 OOO을 대량 투여했을 때에 볼 수 있는 COX 저해로 인한 PG 합성 저해에 기인한 것으로 생각할 수 있었다. 즉, 소화관 장애를 시작으로 하는 그 독성 증상은 비선택적 COX 저해약에 의한 PG 합성 저해의 결과로서 이미 알려져 있는 것으로, 선택적 COX-2 저해 작용을 가지는 OOO에 대해서는, 임상에 있어서의 노출보다 더 많이 노출되었을 경우에 볼 수 있는 독성이었다.

- 「2.4.5」의 하위 항목으로서 약리시험과 독성시험을 관련하여 정리한 안전성 정보(소화관 장애, 심혈관계 장애, 신기능 장애, 간기능 장애 등 장기별 장애) 항목을 설정할 수도 있다.

[해설 : 6. 참고문헌 목록]

- 참고문헌은 “the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, International Committee of Medical Journal Editors(ICMJE)⁹⁾”의 최신판에 제시된 방법에 따라 인용되어야 한다.

☞ 예시

- 1) Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat New Biol 1971;231(25):232-235.
- 2) Needleman P, Turk J, Jakschik BA, Morrison AR, Lefkowitz JB. Arachidonic acid metabolism. Annu Rev Biochem 1986;55:69-102.

9) 최초의 생물의학잡지에 투고하기 위한 통일 논문 규정은 벤쿠버 그룹에 의해 작성되어 1979년에 공표되었다.

IV. 제2부 국제공통기술문서의 자료 개요 및 요약 : 2.5 임상 개요(Clinical overview)

서론

임상 개요의 목적은 국제공통기술문서에 포함된 임상시험 성적의 중요한 분석결과를 제공하는데 있다. 임상 개요는 임상 요약과 각각의 임상시험 결과보고서(ICH E3) 및 기타 관련 보고서에서 제공되는 신청 자료를 전반적으로 분석한 내용을 제공하여야 한다. 그러나 이것은 주로 이들 자료의 결론 및 의의에 대해 작성하되 이들 자료를 반복 요약해서는 안 된다. 임상 요약은 국제공통기술문서에 있는 임상시험 성적 사실에 근거해 상세하게 요약하고 임상 개요는 임상적 고찰과 해석을 간결하게 기재하며 임상시험 성적과 관련 있는 자료(예; 임상적 의의가 있는 동물실험 데이터, 제품 품질에 관한 정보)가 있는 경우 이를 포함하여 작성한다.

임상 개요는 주로 허가당국이 승인 신청 자료 내의 임상에 관한 자료를 심사할 때에 이용되는 것이다. 또한, 임상 이외의 분야를 심사하는 허가당국의 심사자에게 있어 임상에 관한 정보를 총괄적으로 얻는데 있어서도 유용한 자료가 될 수 있다. 임상 개요는 신청 의약품의 개발 계획과 시험결과의 강점과 한계를 제시해야 하고, 목적으로 하는 적응증에 있어서 유익성과 위해성을 분석해 시험결과가 허가 기재사항 중의 중요한 부분을 어떻게 뒷받침하는지를 설명하여야 한다.

따라서 임상 개요는 다음과 같이 기재한다.

- 신청의약품에 관해 임상 개발 단계에 대해 전반적으로 기술한다. 이때 핵심적인 임상시험 디자인에 대해서도 기재한다.
- 시험의 설계, 수행 내용의 질을 평가하며 GCP 준수사항에 따라 수행되었는지 여부도 포함해야 한다.
- 임상으로 얻은 정보를 간결하게 작성한다. 중요하다고 생각되는 임상 결론의 한계점에 대해서도 기술한다(예를 들어, 적절한 대조약과 비교시험이 없는 경우, 또는 특정 환자군에 대한, 적절한 결과변수에 대한 또는 병용요법 사용에 대한 정보가 없는 경우).
- 각 임상시험 결과보고서의 결론을 근거로 유익성과 위해성의 평가 결과를 기재한다. 유효성과 안전성에 관한 소견이 어떻게 허가신청 된 용량과 목표 적응증을 뒷받침하는지에 대한 분석과, 또한 첨부문서 내의 정보나 그 이외의 방법에 의해 얼마나 유익성이 최적화되어 위해성이 관리될 수 있는가에 관한 평가를 포함한다.
- 개발 중에 나타난 유효성 또는 안전성 상의 중요한 문제점을 밝히고 이 문제들을 어떻게 평가하고 해결했는지 기술한다.
- 미해결된 문제점은 조사하고, 왜 이 문제가 허가에 장애가 되지 않는 것으로 판단되는지 설명하고, 이 문제를 해결할 계획을 설명한다.
- 첨부문서 내의 중요 또는 특별한 내용에 대해 그 근거를 설명할 것

임상 개요는 보통 짧은(30페이지 정도) 문서이지만 신청 서류의 복잡한 정도에 따라 다를 수 있다. 본문에서 그래프와 간결한 표의 사용은 이해를 돕기 위해 권장된다. 그러나 국제공통기술문서 자료 내의 다른 위치에 기재되어 있는 내용에 대해서는 임상 개요 내에 그것을 반복하지 않도록 하고, 임상 요약이나 제5부에 기재된 상세한 내용을 상호 참조한다.

목차

- 2.5.1 제품 개발 배경
- 2.5.2 생물약제학 개요
- 2.5.3 임상약리학 개요
- 2.5.4 유효성 개요
- 2.5.5 안전성 개요
- 2.5.6 유익성과 위해성에 관한 결론
- 2.5.7 참고문헌

임상 개요 항목별 내용에 대한 자세한 고찰

2.5 임상 개요

2.5.1 제품 개발 배경

신청의약품의 개발 배경에 대해서는 다음과 같이 기재한다.

- 신청의약품의 약리작용에 따라 분류
- 신청의약품의 치료, 예방, 진단의 목표가 되는 질환(목표 적응증)의 임상적/병태생리학적 측면을 기술
- 목표 적응증에 현재 사용되는 주요 치료제에 대한 간략한 개요를 기술
- 목표 적응증에 대한 임상시험 실시 배경을 간단히 요약한다.
- 전체 임상 개발 프로그램을 간결하게 기술한다. 진행 중 및 계획 중인 임상시험과 개발 계획 전체에 있어서의 신청 시기의 타당성에 관하여 기술하고, 외국 임상자료가 이용되면 이에 대해 간단하게 설명한다.
- 시험의 설계, 수행, 분석에 관해 현행의 표준시험법과의 일치점, 불일치점을 들어 설명하여야 한다. 이미 발표된 문헌 및 규제당국에 의한 지침과 조언을 참고하여 기술해(임상 개요가 제출되고 있는 지역으로부터의) 얼마나 그 조언에 따랐는지를 기재한다. 공식적인 조언 문서(예를 들어, 공식 회의록, 공식적인 지침, 허가당국으로부터의 서한)를 언급하여야 하고, 제5부의 참고문헌 항에 그 복사본을 첨부한다.

[해설]

- 규제당국의 지침 또는 사전상담에 따라 진행한 경우 이들의 지침과 사전상담일자 및 결과를 간략히 서술하고, 그 관련 자료는 제5부의 참고문헌에 첨부한다.
- 세부 목차 및 기술의 예를 들면 다음과 같다.

(예시) 세레록시브

2.5.1 제품 개발 배경

2.5.1.1 약리학적 분류

2.5.1.2 제품 개발의 임상적·과학적 배경

2.5.1.3 임상 개발 계획 및 관련 가이드라인

2.5.1.3.1 본 적응증의 임상시험

2.5.1.3.2 사전상담

2.5.1.3.3 임상시험자료집(clinical data package)

2.5.1.3.3.1 약물동태에 관한 임상시험자료

2.5.1.3.3.2 만성통증질환 환자에서 유효성 및 안전성에 대한 임상시험자료

- 2.5.1.3.3.2.1 RA(류마티스성 관절염)에 관한 유효성
- 2.5.1.3.3.2.2 OA(골관절염)에 관한 유효성
- 2.5.1.3.3.2.3 안전성
 - 2.5.1.3.3.2.3.1 장기 투여로 인한 안전성
 - 2.5.1.3.3.2.3.2 고령자에서의 투여
- 2.5.1.3.4 기타 관련 가이드라인

2.5.2 생물약제학 개요

본 항의 목적은 시판될 제형의 유효성, 안전성에 영향을 미칠 수 있는 생체이용률과 관련된 사항들에 대한 결과들을 제공하는 것이다(예를 들어, 제형 또는 함량이 다른 제제 간의 비례성, 시판 예정 제제와 임상시험 제제의 차이, 음식의 영향).

[해설]

- 본 항목에서는 시판될 제형의 안전성 및 유효성에 영향을 미칠 수 있는 생물학적 이용율에 대한 분석을 제시한다.
- 제제 개발과정 또는 각 임상에서 사용된 제제와 시판 제형에 대해 간략하게 정리하고, 제형 변경 시 실시된 시험과 결과에 대해 서술한다. 또한 함량이 다른 제제 간의 비례성, 식전·식후 BA를 비교한 결과가 있다면 간략히 서술한다.
- 각 제제 간 용출시험 결과 및 BA 결과를 표로 간략히 나타낼 수 있다.
- 본 항목에서 사용되는 세부 목적은 회사의 설정에 따를 수 있으며, 세부 목적 없이 생물약제학에 관한 평가를 서술할 수 있다.
- “2.7.1 생물약제학시험 및 관련된 분석법에 대한 요약”에 구체적으로 서술할 수 있다.
(예시)

예시 1(소염진통제 : 세레콕시브)	예시 2(항암제 : 엘로티닙)
생물약제학 전반적 요약 서술	생물약제학 전반적 요약 서술
2.5.2.1 제제 개발 과정, 용출시험 및 BA 비교 시험결과	2.5.2.1 함량이 다른 제제 간의 비례성
2.5.2.2 BA 시험결과	2.5.2.2 식사의 영향
2.5.2.3 생물약제학에 관한 개괄 평가	예시 3(고콜레스테롤혈증 : 에제티미브)
	생물약제학 전반적 요약 서술

[관련 법규 및 가이드라인]

- 「의약품동등성시험기준」 (식품의약품안전처 고시)
- 생체이용률에 미치는 음식물 영향 및 식후 생물학적동등성시험 가이드라인
- 경구용의약품의 용출규격 설정 가이드라인

2.5.3 임상약리학 개요

본 항의 목적은 약동학과 약력학 및 관련한 *in vitro* 데이터에 대해 중요한 분석결과를 제시하는 것이다. 분석을 할 때 모든 관련 자료를 검토해 이끌어 낸 결론이 왜 어떻게 증명되고 있는지 설명해야 한다. 특이한 결과나 잠재적인 문제점을 기술하거나 또한 문

제점이 없는 경우에는 그 취지를 나타낸다. 본 항에서는 다음을 기재한다.

- 약동학(PK, 예를 들어)
 - 건강한 피험자와 환자 그리고 특수 환자군에서의 PK 비교
 - 내인성 요인(예를 들어, 나이, 성, 인종, 신장애, 간장애) 및 외인성 요인 (예를 들어, 흡연, 병용약물, 음식물)을 고려한 PK
 - 흡수 속도와 정도, 혈장단백결합을 포함한 분포
 - 추정되는 유전자 다형이나 활성, 불활성 대사물 생성이 미치는 영향을 포함한 특정 대사 경로
 - 배설
 - 시간에 따른 PK 변동
 - 입체화학적 문제
 - 다른 의약품 또는 물질과의 임상적으로 의미 있는 PK 상호작용
- 약력학(PD, 예를 들어)
 - 수용체 결합과 같은 작용기전에 대한 정보
 - 작용의 발현과 소실 ; 바람직한 또는 바람직하지 않은 약력학적 효과와 용량 또는 혈장 내 농도와의 관계(즉, PK/PD 관계)
 - 허가신청 용량과 투여 간격을 증명하는 PD
 - 다른 의약품 또는 물질과의 임상적으로 의미있는 PD 상호작용
 - 유전적으로 기인하는 PD 반응의 차이
- 2.7.2.4항에 요약된 면역원성시험, 임상 미생물시험 또는 의약품의 약효 분류에 특징적인 PD 시험의 결과와 해석을 본 항에 기재한다.

[해설]

- 본 항에서는 *in vitro* 및 *in vivo* 시험, 약동학시험, 약력학시험 결과들로부터 파악된 이 약의 임상약리학적 특성을 개괄한다. 위에서 제시한 내용들을 세부 목차로 하여 각 항목에 대해 관련 시험들로부터 얻은 최종 결론을 1~5 단락 정도로 요약해 기술한다. 물론 하위 목차를 얼마나 세부적으로 나누는지에 따라 해당 항목의 길이는 달라질 수 있다.
- “2.7.2 임상약리시험 요약” 중 “2.7.2.3 전체 시험을 통한 결과의 비교분석”에서 구체적인 분석 법이나 상세한 결과값, 여러 시험 데이터의 요약표, 그림 등을 제외하고 전체적인 결론을 포괄적으로 요약한다.
- 세부 목차 및 기술의 예를 들면 다음과 같다. 목차의 내용이나 순서는 해당 약물의 특성 및 진행한 시험에 따라 적절히 설정하면 된다.

(예 1) 세레콕시브	(예 2) 엘로티닙
2.5.3 임상약리에 관한 개괄 평가 이 약에 대한 용량-반응(PD) 및 농도-반응(PK-PD)에 관한 검토는 실시하지 않았다. 이 항에서는 이 약의 약물동태(PK)에 대해 기술한다. 2.5.3.1 Comparative PK <ul style="list-style-type: none"> - 건강한 성인 집단에서의 PK - 환자 집단에서의 PK 	2.5.3. 임상약리학 개요 2.5.3.1 약물동태의 개요 <ul style="list-style-type: none"> - 단회투여 후의 약물동태 - 반복투여 후의 약물동태 2.5.3.2 대사 2.5.3.3 용량 및 투여 간격의 선정 2.5.3.4 건강한 성인 및 환자에서의 약물동태

<ul style="list-style-type: none"> - 특수 환자(인슐린 비의존성 당뇨병, 류마티스성 관절염) 집단에서의 PK 	2.5.3.5 내인성 인자의 약물동태에 대한 영향 <ul style="list-style-type: none"> - 연령의 영향 - 성별의 영향 - 신장해 및 간장해의 영향 2.5.3.6 외인성 인자의 약물동태에 대한 영향 <ul style="list-style-type: none"> - 흡연의 영향 - 약물병용의 영향 2.5.3.7 약력학적 작용 2.5.3.8 심혈관계에 대한 작용
2.5.3.2 내인성 요인 <ul style="list-style-type: none"> - 연령 증가(고령)의 영향 - 성차의 영향 - 민족, 인종의 영향 - 간장해의 영향 2.5.3.3 외인성 요인 <ul style="list-style-type: none"> - 흡연 - 식사 2.5.3.4 흡수 속도 및 흡수량 2.5.3.5 혈장단백결합률 2.5.3.6 대사경로, 대사효소, 유전자 다형의 영향 2.5.3.7 배설 2.5.3.8 일주변동(시간에 따른 변동) 2.5.3.9 의약품 등과의 약물상호작용	(예 3) 에제티미브 2.5.3. 임상약리학 개요 2.5.3.1 약물동태 <ul style="list-style-type: none"> - 생체 시료를 이용한 <i>in vitro</i> PK 시험 - 건강한 성인에 대한 PK 시험 - 내인성 요인을 검토한 PK 시험 - 외인성 요인을 검토한 PK 시험 2.5.3.2 약력학적 작용

(실제 기술의 예) 세레록시브

2.5.3.3 외인성 요인

2.5.3.3.3 식사

식후 투여 시에는 공복 투여 시에 비해 C_{max}는 증가하였고, AUC는 증가하는 경향은 있지만 동등했으며 이는 식사의 내용에 관계없었다. 따라서 이 약의 식후 투여 시 흡수 속도 및 흡수량이 공복 시에 비해 상승하나 흡수량에 대한 식사의 영향은 흡수 속도에 대한 영향에 비해 작았다.

(실제 기술의 예) 엘로티닙

2.5.3.7 약력학적 작용

두경부암 세포주 HN5를 누드 마우스(nude mouse)에 이식 후 이 약을 단회투여 시, 종양조직 중의 EGFR phosphorylation 저해 활성화에 대한 용량의존성과 지속성을 검토하였다.

이 약을 단회투여 후 1시간 뒤, 종양조직 중의 EGFR phosphorylation은 용량의존적으로 저해되었다. 한편, HN5 암세포 이식 누드 마우스의 Growing tumor model에서 이 약의 용량 의존적인 종양 증식 억제 작용이 확인되었으며, 이 종양 증식 억제율과 종양조직 중 EGFR phosphorylation 저해 활성화 간에 높은 상관성($r^2=0.92$)이 인정되었다. 이들 결과로부터 이 약의 종양 증식 억제 작용이 EGFR phosphorylation 억제에 의한 것임이 시사되었다.

[관련 법규 및 가이드라인]

- ICH Guideline E4 : Dose-Response Information to Support Drug Registration
- ICH Guideline E7 : Studies in Support of Special Populations: Geriatrics

2.5.4 유효성 개요

본 항의 목적은 대상 환자군에 대한 의약품의 유효성에 관한 임상자료의 중요한 분석결과를 제공하는 것이다. 이 분석결과는 긍정적이든 부정적이든 모든 관련 자료를 검토해 이러한 데이터가 나타내는 효능·효과나 그 외의 첨부문서 내의 정보를 왜, 어떻게 설명하는지 기술한다. 유효성의 평가에 직접 관계가 되는 시험을 표시하고, 또 적절하고 충분히 잘 관리된 시험임에도 불구하고 유효성 평가에 이용되지 않은 시험에 대해서는 그 사유를 기술하여야 한다. 도중에 중지된 시험에 대해서도 기술되어야 하고 그 영향이 검토되어야 한다.

일반적으로 다음 사항을 고려한다.

- 환자 집단의 특성에 대해 인구통계학적인 특성, 질병 상태, 그 외 중요하다고 생각되는 공변량, 중요한 시험에서 제외된 중요한 환자 집단, 그리고 어린이와 노령자의 검토 상황(ICH E11과 E7)을 포함하여 기술해야 한다. 시험대상 집단과 시판 후 본 의약품을 투여받을 것으로 기대되는 집단 간의 차이에 대해 고찰한다.
- 환자 선택, 시험 기간, 평가변수와 대조군 선택을 포함하는 시험 디자인에 대해 기술한다. 사용 경험이 적은 평가변수를 사용한 경우에는 그 적절성에 대해 기술한다. 생체 표지자 사용시 그 근거를 제시해야 한다. 사용된 모든 평가 척도에 대한 타당성을 제시하여야 한다.
- 유효성을 증명하기 위해 비열등성 임상시험을 실시한 경우에는, 임상시험이 충분한 분석 감도를 가지고 있으며, 또한 비열등성의 한계치 선택이 타당하다고 판단한 근거(ICH E10)
- 통계 방법과 시험결과의 해석에 영향을 미칠 수 있는 모든 문제점을 고려한다(예를 들어, 최초 계획서에 정해진 평가변수의 평가와 분석을 포함한 임상시험 계획의 중요한 변경 : 복수 평가변수에 대한 수정).
- 시험 간 또는 시험 내 다른 부분 집단에 있어서의 결과의 유사성과 차이점, 그것들이 유효성 데이터의 해석에 미치는 영향
- 전 대상 환자 집단과 각 부분 환자 집단에 있어서 적응증별 유효성, 용법·용량의 관계(ICH E4)
- 다른 지역에서 생성된 임상시험 자료를 새로운 지역에 외삽하는 경우 가능 여부에 대해 검토한다(ICH E5).
- 장기간 사용하고자 하는 제품에 대해서는, 효과의 장기 유지 및 장기투여의 용법·용량의 확립에 이용한 유효성에 관한 소견 또는 내약성의 발현을 고려한다.
- 혈장 농도 모니터링을 통해 치료 결과가 호전된다는 자료가 있다면, 그 자료와 최적의 혈장농도 범위에 대한 증명 자료들에 대해 기술한다.
- 관찰된 효과 크기의 임상적 유용성에 대해서 기술한다.
- 생체 표지자를 사용한다면, 기대되는 임상적 유익성의 정도와 특성, 그리고 이에 대한 근거를 검토한다.
- 특수 환자군에 대한 유효성을 검토한다. 데이터가 불충분함에도 불구하고 해당 환자군에서 유효성을 주장하는 경우 일반 환자군에서 외삽하는 것에 대한 근거를 제

시한다.

[해설]

- 제품의 특성에 맞게 비교적 자유롭게 소제목을 붙여 필요한 내용을 기술한다. 필요하다면, 소제목 아래에 더 하위 그룹으로 번호를 매겨 나갈 수 있다(아래 작성 예 참조).
- 신청 적응증이 2개 이상인 경우, 각 적응증별로 따로 번호를 매겨서 기재할 수 있다(예시 1).
- 국내 임상시험 결과를 근거로 하는 경우라도, 참고사항으로, 외국의 임상시험과 유효성에 대한 결론을 간단히 기술한다.
- 주요 임상시험뿐 아니라, 각 임상시험 데이터를 합쳐서 공동으로 분석하는 것이 유용한 경우, 공동 분석결과를 서술한다(예시 3).
- 임상시험의 평가변수별로 서술하는 것이 더 편리한 경우는, 평가변수별로 나누어 서술할 수 있다(예시 2).

예시 1(소염진통제 : 세레콕시브)	예시 2(항암제 : 엘로티닙)
2.5.4 유효성 개요	2.5.4 유효성 개요
2.5.4A 적응증 A에 관한 유효성	2.5.4.1 배경
2.5.4A.1 적응증 A에 관한 비교 대조시험	2.5.4.2 생명 연장 효과
2.5.4A.2 적응증 A에 관한 비대조시험	2.5.4.3 항종양 효과
2.5.4A.3 적응증 A에 관한 결론	2.5.4.4 무진행 생존기간
2.5.4A.4 적응증 A에 관한 외국의 임상시험에서의 유효성(참고)	2.5.4.5 xx암에 수반된 증상의 개선
2.5.4B 적응증 B에 관한 유효성	2.5.4.6 그 외 유효성에 대한 소견
2.5.4B.1 적응증 B에 관한 비교 대조시험	예시 3(항응고제)
2.5.4B.2 적응증 B에 관한 비대조시험	2.5.4 유효성 개요
2.5.4B.3 적응증 B에 관한 결론	2.5.4.1 유효성 평가를 위한 시험 디자인
2.5.4B.4 적응증 B에 관한 외국의 임상시험에서의 유효성(참고)	2.5.4.2 시험결과
	2.5.4.3 공동 분석
	2.5.4.4 소그룹 분석(성, 연령, 체중, 병력 등)

[관련 법규 및 가이드라인]

- ICH Guideline E4 : Dose-Response Information to Support Drug Relationship
- ICH Guideline E5 : Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data
- ICH Guideline E7 : Studies in Support of Special Population: Geriatrics
- ICH Guideline E9 : Statistical Principles For Clinical Trials
- ICH Guideline E10 : Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials
- ICH Guideline E11 : Clinical Investigation of Medical Products in the Pediatric Population

2.5.5 안전성 개요

본 항의 목적은 안전성에 관한 시험결과가 첨부문서 내의 정보를 어떻게 증명하며 타당한지에 대해 유의하면서 중요한 분석결과를 제공하는 것이다. 안전성 분석에 있어서는 이하의 여러 사항을 고려한다.

- 약리학적 분류에 따른 특징적 이상반응, 그러한 반응을 관찰하기 위해서 이용되는 방법
- 특정 이상반응(예를 들어, 안과 계열 이상반응, QT 간격 연장)을 관찰하기 위한 특별한 방법
- 독성학적 정보 및 품질에 관련하는 정보. 임상시험에서 안전성 평가에 영향을 미치거나 미칠 수 있는 시험결과들에 대해 고려한다.
- 시험약, 대조약 투여 대상이 된 환자 집단의 특징 및 노출 정도. 안전성 데이터베이스의 한계(예; 선정/제외기준과 시험 대상의 인구통계학적 특성과 관련된)에 대해 고려한다. 그리고 이러한 한계가 시판 후 안전성 예측에 어떠한 영향을 미치는냐에 대해 명확하게 기술한다.
- 비교적 일반적이고 중대하지 않은 이상반응(임상 요약 중의 시험약 및 대조약별 이상반응 일람을 참조할 것) 고찰 결과는 상대적으로 빈도가 높은 이상반응, 위약과 비교해 빈도가 높은 이상반응, 대조약에서의 이상반응, 같은 약효 분류에 있는 의약품의 사용으로 발현하는 것으로 알려져 있는 이상반응에 초점을 맞춰 간결하게 기술한다. 특히, 유의할 점은 대조약과 비교해 시험약에 있어서 발현 빈도가 분명하게 많거나 적은 이상반응 내지는 지속기간과 중증도로 봤을 때 문제가 있는 이상반응이다.
- 중대한 이상반응(해당 도표는 임상 요약과 상호 참조한다). 본 항에서는 사망이나 다른 중대한 이상반응(예를 들어, 투약 중단이나 용량 변경을 해야 하는 이상반응)을 포함하는 중대한 이상반응의 절대 발현수와 빈도에 대해 고찰하고 시험약과 대조약과의 비교 결과에 대해 고려하고 기술한다. 인과관계의 유무에 관한 결론을 자세히 기술한다. 의학적으로 중대한 영향을 실제로도 가져 왔는지, 가져올 가능성이 있는 임상검사 소견에 대해 검토한다.
- 각 시험결과의 유사성 및 차이점, 안전성의 평가결과에 미치는 영향
- 인구통계학적 특성, 체중, 합병증, 병용요법, 유전적 다형 대사 등에 의해 정의되는 하위 그룹에서 이상반응 발현율의 차이
- 투여량, 투여방법, 투여 기간과 이상반응과의 관련성
- 장기투여 시 안전성(ICH E1A)
- 이상반응을 예방하거나 완화, 관리할 수 있는 방법
- 과량 투여에 대한 반응 : 의존성 또는 반동 현상과 남용 유발 가능성 또는 그러한 데이터의 부족
- 세계 시장에서 시판 후 판매 경험. 다음 사항을 간결하게 기술한다.
 - 세계 시장에서 사용 경험 정도
 - 새로 밝혀졌거나 확인된 여러 가지 안전성문제
 - 안전성과 관련된 허가당국의 규제
- 기타 지역에서 얻은 자료를 새로운 지역에 외삽 적용 여부(ICH E5)

[해설]

- 안전성 개요는 위 고시에 예시하는 사항들 중, 제제별 작용기전 및 특성을 고려하여 해당 항목을 설정하고, 이에 대해 전 임상시험에서 얻어진 안전성 정보를 기초로 작성자의 의견 및 결론(판단)을 포함하여 간단히 서술한다. 해당 항목을 설명하기 위해 세부 항목을 나누거나, 시험별로 분류하여 작성할 수 있고, 다른 CTD 항목을 인용하여 작성할 수도 있다.

- 안전성 정보에서 첨부문서(안)에 기재된 사항에 대한 근거를 개요 본문 중 언급할 수 있으며, 필요시, 기허가된 유사약(동일 기전의 의약품 등)의 첨부문서 등을 인용할 수 있다.
- 「2.7.4 안전성 요약」을 기초로, 제품에 대한 안전성을 간단히 평가하고 결론짓는 방식으로 작성할 수 있다. 세부 방식 전개는 아래 예시를 참고하여 작성한다(예시 1, 3).
- 국내와 해외, 대상 환자(건강 피험자 및 환자), 특별한 상황 하에서의 안전성 및 시판 후의 사용 경험 등으로 대분류를 나누고, 각 대분류 아래 임상시험별로 혹은 다른 세부 항목을 설정하여 임상시험 시의 이상반응을 중심으로 안전성 정보를 요약하여 기재하는 방식도 사용 가능하다(예시 2, 5).
- 약물의 특성상 유발되는 특수한 이상반응이 있는 경우, 별도의 항목으로 분류하고 해당 비임상시험 및 임상시험의 내용을 중심으로 안전성을 기술할 수도 있다(예시 4).
- 개요에 인용된 「5.3 임상시험 보고서」부분을 문두에 기재하여, 필요시 참고할 수 있도록 한다(예시 5).

예시 1(소염진통제 : 세레콕시브)

“2.7.4 안전성 요약”을 기초로 제품에 대한 안전성을 간단히 평가하고 결론짓는 방식으로 작성되었다. 또한, 해설 및 평가에 대한 근거로 2.7.4의 표의 번호를 기재하는 형식으로 본문 내용은 비교적 간략히 기재하였다. 국내의 임상시험을 기초로 개요문이 작성되었으며, 외국의 임상시험 사례도 참고로 첨부되었다.

2.5.5 안전성 개괄 평가(안전성 개요)	인용된 안전성 요약
2.5.5.1 약리학적으로 특징적인 이상반응	
2.5.5.2 피험자집단의 특징 및 노출의 정도	2.7.4.1. 약물에 대한 노출
2.5.5.3 흔한 이상반응(증상 및 신체징후)	2.7.4.2 이상반응
2.5.5.4 임상검사	2.7.4.3 임상실험실적 평가
2.5.5.5 혈압에 대한 영향	2.7.4.4 활력 징후, 신체검사 소견 및 기타 안전성과 관련된 사항
2.5.5.6 대상 질환별 안전성	2.7.4.2 이상반응, 2.7.4.3 임상실험실적 평가
2.5.5.7 안전성에 미치는 인자의 검토	2.7.4.2 이상반응, 2.7.4.3 임상실험실적 평가
2.5.5.8 장기투여에 있어서의 안전성	2.7.4.2 이상반응
2.5.5.9 본 제 증량 시의 이상반응	2.7.4.2 이상반응
2.5.5.10 중대한 이상반응	2.7.4.2 이상반응
2.5.5.11 시판 후 사용 경험	
2.5.5.12 안전성의 결론	
2.5.5.13 외국 자료에 있어 소화관 궤양계 이상반응(참고자료)	
2.5.5.14 외국 자료에 있어 심혈관계 이상반응(참고자료)	
2.5.5.15 외국 자료에 있어 중증의 피부 관련 부작용(SCAR)(참고자료)	

예시 2[에제티미브(제품명 : 이지트룰정)]

국내와 해외의 임상시험, 특별한 환자 집단 및 상황 하에 있는 안전성 및 시판 후의 사용 경험 등으로 대분류를 나누고, 각 대분류 아래 임상시험별로 이상반응을 중심으로 안전성 정보를 요약하여 기재하였다. 안전성 요약을 인용하는 분량이 매우 적었고, 임상시험을 일관성 있게 나누고 특징별로 안전성 정보를 정리 및 평가하였다.

2.5.5 안전성 개괄 평가(안전성 개요)

2.5.5.1 국내 임상시험	
2.5.5.2 해외 임상시험	
2.5.5.3 특별한 환자 집단 및 상황 하에 있는 안전성	
2.5.5.4 시판 후의 사용 경험	
2.5.5.5 주의해야 할 이상반응	
2.5.5.6 독성시험으로부터 얻어진 정보에 관한 고찰	
2.5.5.7 과량투여, 금단증상, 반동 현상, 남용 등에 관한 고찰	

예시 3[염산엘로티닙(제품명 : 타세바정)]

예시 1과 유사하게 “2.7.4의 안전성 요약”을 인용하여 기술한 방식이다.

항암제로서 국내 3상 시험결과가 없는 관계로, 해외 3상과 국내 1, 2상을 대상으로 임상시험별로 서술하고 있다.

2.5.5 안전성 개괄 평가(안전성 개요)	인용된 안전성 요약
2.5.5.1 총 폭로량	2.7.4.1 의약품에의 폭로
2.5.5.2 이상반응 → 일정 빈도 이상의 이상반응을 table로 기재함	2.7.4.2 이상반응 - 일부 상세 항목과 표가 인용됨 - 임상시험별로 이상반응의 발현율을 중심으로 기재됨
2.5.5.3 사망, 중대한 이상반응	
2.5.5.4 투여 중지 또는 감량한 이상반응	
2.5.5.5 기관 분류별 이상반응	

예시 4[이미다페나신(국내 미시판)]

안전성 평가의 대상이 되는 임상시험을 나열하고, 환자와 건강 피험자를 나누어 안전성을 평가하고, 유사 약물에서 특히 문제가 되는 QTc의 변화에 대한 항목을 별도로 기재하고 있다.

2.5.5 안전성 개괄 평가(안전성 개요)

2.5.5.1 특정의 이상반응을 모니터 하기 위한 방법

2.5.5.2 과활동성 방광 환자에 있어 안전성의 평가
→ 하부 항목 기술 방법은 예시 1) 및 예시 3)과 유사

2.5.5.3 건강 피험자에 있어 안전성 평가
→ 이상반응을 중심으로 간략 기술, 국내·외 시험으로 나누어 기재

2.5.5.4 QTc의 변화와 맥박수
→ 동일 적응증의 유사 약제인 염산프로피베린이 QTc interval을 연장시키므로 검토의 대상이 되었고, 이 약물이 QTc 연장에 미치는 영향을 임상시험별로 설명함

2.5.5.5 과량투여

2.5.5.6 금단증상, 반동 현상

2.5.5.7 안전성 결론

예시 5[플로난세린(로나센정, 국내 미시판, 정신병 치료제)]

소제목으로 분류하기 전, 안전성 개요 작성시 인용된 임상시험 자료를 개괄적으로 소개하고, 5.3항의 참고자료를 기재하여 그 대상을 명확히 하였다.

소제목은 실시 장소(국내·외) 및 대상 피험자(환자 및 건강인) 별로 나누었고, 필요한 경우 5.3항의 참고자료 및 2.7.4항의 표 및 그림을 참고자료로 명시하여 설명하였다.

2.5.5 안전성의 개괄 평가

1) 일본인 환자 대상 안전성 평가

2) 일본인 건강 피험자 대상 안전성 평가

- 3) 외국인 환자 대상 안전성 평가(참고자료)
- 4) 외국인 건강 피험자 대상 안전성 평가(참고자료)
- 5) 이상반응의 예방, 경감, 관리방법
- 6) 과량투여에 대한 반응, 의존성, 반동 현상, 남용 유발 가능성
- 7) 결론

[관련 법규 및 가이드라인]

- Guidance for Industry : Addendum to E2C Clinical Safety Data Management : Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs(2004. 1. ICH)

2.5.6 유익성과 위해성에 관한 결론

본 항의 목적은 의약품의 목적에 맞게 사용하였을 때의 유익성-위해성 평가를 간결하게 그리고 통합하여 제시하는데 있다. 유익성-위해성 평가는 의약품의 주요(key) 유익성과 주요 위해성에 대한 경중에 근거한다. 주요 유익성은 개발프로그램 내 시험들에서 일반적으로 일차 및 임상적으로 중요한 결과변수로 평가된 바람직한 효과를 의미한다; 주요 위해성은 빈도 및/또는 중증도에 있어 임상적 및/또는 공중보건 측면에서 중요한 바람직하지 않은 효과를 의미한다. 주요 유익성과 주요 위해성에 대한 규명을 위해서는 의약품의 유효성과 안전성 정보 전체에 대한 평가가 필요하다. 모든 유익성과 위해성이 반드시 주요 유익성과 주요 위해성으로 고려되는 것은 아니다. 허가 후 유익성-위해성 평가는 주요 유익성과 주요 위해성 개념이 유사한 ICH E2C[정기적인 유익성-위해성 평가 보고: PBRER(Periodic Benefit-Risk Evaluation Report)] 가이드라인을 따른다.

이 항을 기술할 때 아래의 사항을 고려한다.

- 2.5.6항에는 유익성-위해성을 평가하기 위한 가장 적절한 치료 배경, 유익성, 위해성에 대해 기술한다. 신청 자료의 다른 부분에서 이미 제시한 상세정보를 본 항에서 반복하지 않는다.
- 다양한 적응증이 신청되었다면 각 세부항목을 적응증 별로 따로 기술할 지 아니면 통합하여 기술할지 고려한다. 적응증 별로 논의된다면, 각 적응증의 표제를 달아 별도의 항으로 기술한다(예; 2.5.6.1 폐렴, 2.5.6.1 상기도 감염).
- 경우에 따라 어떤 효과는 유익성이 될 수도 있고 위해성이 될 수도 있으나 양쪽에 모두 기술해서는 안 된다.
- 여러 인구집단의 다양한 정보를 통해 유익성과 위해성에 대한 자료가 생성된다. 적절하다면 통합된 결과를 제시할 수 있다. 다양한 자료를 어떻게 이용하였는지 설명한다(예; 특정시험 제외, 통합 전략).
- 시험 집단(예; 강화 설계 임상시험에 모집된 경우)과 신청 집단이 다른 경우, 신청 집단에 대한 유익성-위해성 평가를 제시한다.
- 환자 관점*에 대한 정보는 치료 배경, 유익성, 위해성 및 유익성-위해성 평가를 기술할 때 고려할 수 있다.

* 환자 관점에 대한 정보는 치료 배경, 유익성과 위해성에 대한 환자의 태도와 선호도를 기술한다. 이러한 정보는 정성적, 정량적 또는 기술적인 방법으로 환자로 부터 직접 또는 다른 이해관계자(예; 부모나 간병인)로부터 간접적으로 얻을 수

있다. 이와 같은 정보가 이용 가능하다면 상세한 설명은 제5부에 기술한다.

- 필요하다면 유익성-위해성 평가 결과와 마찬가지로 주요 유익성과 주요 위해성에 대한 임상적 중요성을 전달하기 위해 요약표나 그래프를 사용할 수 있다.

[해설]

(예시 1)

일본에서 실시한 임상자료에 대하여 기존의 NSAID와 달리 COX-2를 선택적으로 저해하는 약물을 가지고 RA, OA 및 허리 통증을 대상으로 한 대조약과의 각각의 비교시험을 실시한 유효성 및 안전성 결과를 기재함. 2.5.4 유효성의 개요에서는 1차 평가변수뿐만 아니라, 2차 평가변수에 대한 결과를 포함하여 작성한 반면, 본 항의 유효성에는 신청 용량에서 유효성이 있었다는 분석 결과만을 작성함

따로 여러 개의 대조 임상시험을 대상으로 안전성 병합 해석 결과를 기재하며, 대조군과 비교 시 안전성에 대해 나타난 이상반응들의 유의성을 비교

- 비선택적인 NSAID의 경우 소화관 장애가 잘 알려져 있으므로, 3개의 임상시험을 통합 분석한 결과를 가지고, 소화관 장애에 대해 비교하고, 신기능 장애, 간기능 장애에 대해서도 비교 검토

일본 외의 지역에서의 유익성과 위해성에 관한 결론을 별도로 정리하였으며, 이 부분에서는 유익성에 대한 부분은 간단하게 유효성이 있다고만 기술하고, 위해성에 관해서는 메타분석한 결과에 대하여 소화관, 신장 기능, 간 기능에 대한 이상반응들의 유의성 비교

(예시 2)

고시에서 제시하고 있는 제목 순으로 작성.

2.7.3.4 권장 용법·용량과 관련한 임상 정보의 분석에서는 용법·용량을 결정하기 위하여 실시한 시험결과의 요약 및 분석결과를 제공하고, 본 항의 적정 용량항에서는 임상시험에서 사용된 모든 용량에 대한 유효성 및 이상반응 발현율에 대한 결과만을 기재하여 최적의 용량 범위에 대해 설명함.

2.7.4.5.3 약물상호작용항은 임상시험에서 나타난 결과에 대해 요약 작성한 반면, 2.5.6.4 유익성-위해성 평가항에서는 시판 후 결과를 포함하여 허가사항 중에 상호작용에 대해 반영할 내용에 대해 언급함.

부분 집단의 안전성과 유효성항에서는 식사요법 및 운동요법이 유효성 및 안전성에 미치는 영향을 검토하기 위해 2상 시험, 장기 단독투여시험, 비교시험 등 4개의 임상시험을 통합하여 식사요법 및 운동요법에 의한 유효성 및 안전성에 미치는 영향을 검토.

2.5.6.3.2 식사요법 및 운동요법에 의한 유효성 및 안전성에 미치는 영향

제II상 시험(10 mg 군), colestimide군과 비교시험(에제티미브군), 당 대사 시험, 장기투여 시험(단독투여 시)의 4개 시험의 데이터를 통합하여 환자 배경 조사 시 식사요법 및 운동요법의 유무에 의한 에제티미브의 유효성 및 안전성에 미치는 영향에 대해서 검토했다. 이 4개 시험의 FAS의 322예 중 식사요법, 운동요법을 모두 실시하고 있지 않는 환자는 163예(50.6%), 식사요법만을 실시한 환자는 5예(1.6%), 운동요법만을 실시한 환자는 55예(17.1%), 식사요법 및 운동요법 양쪽 모두를 실시한 환자는 99예(30.7%)였다. 또, 각각의 LDL-콜레스테롤 변화율의 평균치는 -17.6%, -21.2%, -16.1%, -16.8%이고, 중앙치는 -17.7%, -21.6%, -18.0%, -17.5%였다. 식사요법, 운동요법의

유무가 LDL-콜레스테롤 변화율에 미치는 영향의 유무를 공분산분석에 의해 검토했더니, 투여 전의 LDL-콜레스테롤값에 식사 및 운동요법의 유무에 의한 통계학적인 유의차는 인정되지 않았다. 또, 식사 및 운동요법의 유무, 각 시험, 식사 및 운동요법의 유무와 각 시험의 상호작용은 인정되지 않았다. 식사요법, 운동요법을 모두 실시하고 있지 않는 환자군 및 식사요법, 운동요법 양쪽 모두를 실시한 환자군의 이상반응 발현 빈도는 74.7% 및 76.4%로 유사하였다. 두 군의 각 기관별 분류의 발현 빈도에서도 차이는 인정되지 않았다. 에제티미브가 투여된 피험자의 2% 이상으로 인정된 이상반응의 종류는 동일했다. 부작용도 이상반응과 유사하게 종류 및 발현 빈도에서 차이는 인정되지 않았다. 따라서, 식사요법 및 운동요법의 유무는 에제티미브의 유효성 및 안전성의 평가에 영향을 주지는 않는다고 사료되었다.

(예시 3)

유익성과 위해성으로 크게 나누어 기재함. 「2.5.5 안전성 개요」의 이상반응에는 시험군과 위약군에서 높게 발현된 이상반응 순으로 발현율을 비교하고 다른 임상시험보다 높게 나타난 이상반응 발현율에 대해 고찰한 반면, 2.5.6항에서는 높게 발현된 이상반응에 대해 기재하고, 이상반응을 처치할 방법에 대해 기술하고 있다.

2.5.5.2 이상반응

BR. 21 시험에서, 시험군의 발현율이 위약군 보다 3% 이상 높고, 발현율 10% 이상의 이상반응을 표 2.5.5.2-1에 나타내었다. 시험군은 99.2%, 위약군은 96.2%로 두 군 모두 고빈도의 이상반응이 나타났지만, 시험군에서는 RASH가 가장 발현 빈도가 높은 이상반응이고, 75.5%의 환자가 발현되었다. 위약군의 발진 발현 빈도는 17.4%이었다. 덧붙여 RASH에 해당하는 MedDRA 용어가 여러 개 존재하므로, BR. 21 시험 및 A248-1007 시험에서는 일괄해 RASH로 정리하고 있다(2.7. 4.2. 1.5. 1항 참조). 다음에 고빈도로 보여진 이상반응은 설사이고, 시험군은 53.8%, 위약군은 18.2%로 나타났다. 식욕부진은 51.5%였으며, 위약군은 38.4%였다. 오심 32.6%, 구토 23.3%로 위약군의 24.4% 및 19.4% 보다 고빈도였다. 감염에 대해서는 23.9%로, 위약군의 15.3% 보다 고빈도로 나타났다. 또한 BR. 21 시험에서는 식욕 부진이나 감염 등 다른 시험과 비교해 이상반응이 고빈도로 나타나고 있다. 이 원인은 불분명하지만, 원인의 하나로서 정보 수집의 방법의 차이에 의한다고 생각된다. BR. 21 시험에서는 해당하는 이상반응 수집에 미리 인쇄된 체크 박스 식의 이상반응 데이터 수집 용지가 사용되었기 때문에, 보다 고빈도로 보고된 가능성이 있다고 생각된다. Grade 3 또는 4(NCI-CTC ver. 2.0)의 이상반응 시험군은 62.3%로, 위약군은 58.3%로 보여진 것으로부터, 이것들의 이상반응은 대부분이 치료 대상인 악성 종양과 관련있는 것으로 생각된다. 시험군과 위약군 발현율의 차이가 컸던 Grade 3 이상의 이상반응은 RASH와 설사였다.

2.5.6.3 위해성

본제 투여에 의해, 높은 빈도로 발현한 이상반응은, 주로 발진과 설사이다. 이상반응은 통상 경도나 중등도로, 이상반응이기 때문에 투약이 중지된 환자는 소수였다. Grade 3의 발진은 일반적으로 감량에 의한 대처로 대응할 수 있어 Grade 3의 설사는 투여량 감량의 경우도 있지만, 로페라미드 투여로 치료 가능했다. 중증 또는 지속성의 설사에 수반해 탈수가 생겼을 경우는, 본제 투여를 일시 중단해, 탈수를 적절히 치료할 필요가 있다. 또, 해외에 있어, 중증의 설사, 악의, 구토, 식욕 부진에 의해 탈수증상을 초래해, 신부전에 이르는 증례도 보고되고 있으므로, 필요에 따라서 전해질이나 신장 기능 검사를 실시해야 할 것이다.

예시 1(세레콕시브)	예시 2(에제티미브)
2.5.6.1 일본에서의 이 약의 임상적 위치(표준약과 비교)	2.5.6.1 적응증 각각에 대한 유효성
2.5.6.2 유효성	2.5.6.2 적정 용량 범위와 투약방법
2.5.6.3 안전성	2.5.6.3 부분 집단에서의 안전성과 유효성
2.5.6.4 외국에서의 유익성과 위해성에 관한 결론	2.5.6.3.1 중증 고콜레스테롤혈증 환자
2.5.6.5 통계	2.5.6.3.2 식사요법 및 운동요법이 유효성 및 안전성에 미치는 영향
예시 3(엘로티닙)	2.5.6.4 약물상호작용
2.5.6.1 유익성	
2.5.6.2 위해성	

[관련 법규 및 가이드라인]

- Points to consider on application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study(CPMP/EWP/2330/99)
- Integrated Summaries of Effectiveness and Safety : Location Within the Common Technical Document FDA Guidance Draft)

2.5.7 참고문헌

인용한 참고문헌 목록은 「생물의학잡지에 투고하기 위한 통일 논문 규정 : The Uniform Requirement for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, International Committee of Medical Journals Editors(ICMJE)」에 관한 최신 서식 또는 「케미칼 어브스트랙트 : Chemical Abstract」에 이용되고 있는 서식에 따라 작성한다. 임상 개요에 인용한 모든 참고문헌의 사본은 제5부 5.4항에 첨부한다.

[해설]

여기서는 「2.5 임상 개요」에 인용된 참고문헌(저널, 저서 등)의 리스트만 제공하고, 인용된 참고문헌의 복사본은 제5부에 첨부한다.

ICMJE : 최초의 생물의학잡지에 투고하기 위한 통일 논문 규정은 벤쿠버 그룹에 의해 작성되어 1979년에 공표되었다.

- 문헌은 본문 중 인용한 순서에 따라 아라비아 숫자로 다음과 같이 일련번호를 붙인다. (예) Vane[1]은
- 문헌 약자는 Chemical Abstracts(C.A.)에 따른다.
- 문헌란의 저자명은 여럿일 경우라도 등, *et al.*로 생략하지 말고 전부 기입한다.
- 인용 문헌은 저자명, 논문 제목, 저널명, 년도, 발행 권수, 페이지수 순서로 기재한다.
(예시)

- 1) Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat New Biol 1971;231(25):232-235.
- 2) Needleman P, Turk J, Jakschik BA, Morrison AR, Lefkowitz JB. Arachidonic acid metabolism. Annu Rev Biochem 1986;55:69-102.

V. 제2부 국제공통기술문서의 자료 개요 및 요약 : 2.6 비임상시험자료 요약문 및 요약표(Nonclinical Written and Tabulated Summaries)

비임상시험자료 요약문

서론

2.6항은 신청자가 비임상 약리, 약동학 및 독성시험 요약문을 적절한 양식에 작성할 수 있도록 돕는 것을 목적으로 한다. 2.6항은 어떠한 시험이 요구되는지를 제시하는 것이 아니라, 단지, 생성된 시험결과를 기재하기 위한 적절한 형식을 제시하는 것이다.

‘비임상시험자료 요약문’ 부분의 순서와 목차는 아래에 설명하였다. 2.6항에서 모든 가능성을 포함할 수 없으므로, 일반적인 상식과 식품의약품안전처의 요구사항에 대해 명확하게 파악하는 것이 요약문을 작성하는데 있어 가장 좋은 지침임을 강조하고자 한다. 따라서, 신청자는 결과의 이해와 평가를 돕기 위해 필요하다면, 가장 이해가 쉽도록 양식을 변경할 수 있다.

필요하다면, 연령 및 성별 영향을 검토하여야 하며, 광학이성질체 및 대사체와 관련된 소견을 포함시키도록 한다. 평가를 용이하게 하기 위하여 요약문 전반적으로 단위를 통일하는 것이 바람직하다. 단위환산표를 포함시키면 도움이 될 것이다.

‘고찰 및 결론’ 부분에는, 여러 개의 시험 및 여러 종에서의 결과를 요약한 정보를 제시해야 하며, 동물시험 종의 노출도와 최대 임상 용량에서의 인체 노출도를 서로 연관지어 평가하여야 한다.

일반적인 기술사항

본 항 내에서 정보의 나열 순서

가능하면, *in vitro* 시험을 *in vivo* 시험보다 먼저 기재해야 한다.

동일한 형태의 다수의 시험을 ‘약동학 및 독성’항에 요약할 필요가 있는 경우에는 동물 종, 투여 경로, 투여 기간(짧은 것부터) 순서로 시험을 나열한다.

중은 다음과 같은 순서로 나열한다.

- 마우스
- 랫드
- 햄스터
- 기타 설치류
- 토끼
- 개
- 사람 이외의 영장류
- 기타 비설치류 포유동물
- 비 포유동물

투여 경로는 다음과 같은 순서로 나열한다.

- 사람에서의 임상 적용 경로
- 경구
- 정맥 내

- 근육 내
- 복강 내
- 피하
- 흡입
- 국소
- 기타

표와 그림의 사용

비임상시험자료 요약문은 주로 문장으로 이루어지나, 그 중 일부 정보는 적절한 표나 그림을 통해서 더욱 효과적으로 또는 명확하게 전달될 수 있다. 요약문에 포함될 양식에 대한 예시를 부록 A에 첨부하였다.

작성자가 요약문을 최적으로 구성하도록 하기 위하여, 도표를 본문 내에 포함시켜도 되며, 비임상시험자료 요약문 끝에 정리하여 함께 게재할 수 있다.

본문에서 요약표를 참조할 경우에는 다음과 같은 형식이 포함되도록 한다(표 X.X, 시험/보고서 번호).

비임상시험자료 요약문의 분량

비임상시험자료 요약문의 분량에 대해 공식적인 제한은 없으나, 세 개의 비임상시험자료 요약문의 총 분량은 100~150쪽이 넘지 않도록 작성하는 것을 권장한다.

요약문 및 요약표의 순서

다음과 같은 순서를 권장한다.

- 서론
- 약리시험 요약문
- 약리시험 요약표
- 약동학시험 요약문
- 약동학시험 요약표
- 독성시험 요약문
- 독성시험 요약표

[해설]

- 「2.4 비임상시험자료 개요」와는 달리 「2.6 비임상시험자료 요약문 및 요약표」에는 참고문헌 목록에 대응하는 항목이 포함되어 있지 않다. 「2.6 비임상시험자료 요약문 및 요약표」에 이용한 참고문헌에 대하여는 심사자의 이해를 돕기 위하여 가장 적절한 부분에 참고문헌 목록을 작성하고, 새로운 항목번호를 부여하여도 상관없다.
- 신청자는 요약문을 최적으로 작성하기 위하여 필요에 따라 도표를 요약문 내에 포함시켜도 괜찮다. 그때 요약표에도 도표가 있는 경우라면 도표 번호는 인용 순서에 따라 연번으로 되어 있지 않아도 괜찮다.
- 신청자가 특별히 기술해야 할 소견이라고 판단하는 것만을 요약표에 기재하면 좋다. 이런 사항으로서는 대조군과 통계학적인 차이 외에도 통계학적으로 의미가 있지 않지만 특별히 기술해야 할 소견이 포함되는 경우도 있다.

비임상시험자료 요약문 및 요약표의 내용

2.6 비임상시험자료 요약문 및 요약표

2.6.1 서론

이 부분은 심사자에게 의약품 및 신청한 임상에서의 적응증을 소개하는 것이 목적이다. 다음과 같은 주요 항목이 다루어져야 한다.

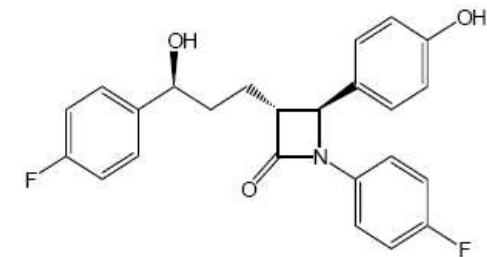
- 당해 의약품의 구조 및 약리학적 특성에 대한 간단한 소개(가능하면, 구조 그림을 제시할 것)
- 당해 의약품의 신청한 임상 적응증, 용량 및 사용 기간에 대한 정보

[해설]

- 실제 기술의 예는 다음과 같다.

☞ 예시 1

OOO는 미국 XXX사에서 개발한 신규 콜레스테롤 흡수 저해약이다. 그림 2.6.1-1에 그 화학명 및 구조식을 나타낸다.



(3R,4S)-1-(4-Fluorophenyl)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyphenyl)azetidin-2-one

그림 2.6.1-1 OOO 화학명 및 구조식

OOO는 식사성 및 담즙성 콜레스테롤의 소장에서의 흡수를 저해함으로써 혈중 총콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 저하시킨다. 각종 죽상동맥경화 모델에서, OOO는 혈중 및 간 내 콜레스테롤을 저하시켜, 죽상동맥경화 병변의 진전을 억제했다. OOO의 작용 부위는 소장벽이며, Niemann-Pick C1 Like 1(NPC1L1)이 관여하는 소장관에서 소장벽으로의 콜레스테롤 흡수 과정을 저해한다. 이로부터 OOO는 3-하이드록시-3-메틸글루타릴-CoA(HMG-CoA) 환원 효소 저해제, 음이온교환수지 제제, 피브레이트, 식물 스테롤 등의 고지혈증 치료제와는 작용기전이 다른 것으로 여겨진다.

고콜레스테롤혈증 환자에서, OOO 10 mg 을 1일 1회 12주간 경구투여하여, 투여 시작 1주일 후부터 혈중 총콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 저하시켜, 투여 시작 2주일 후 정상 상태에 도달하여 투여 기간 동안 지속되었다. LDL-apheresis를 시행 중이며, HMG-CoA 환원 효소 저해제를 복용 중인 호모 접합체성 가족성 콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 국내 임상시험에서, OOO 10 mg 을 1일 1회 12주 경구투여하여 혈중 LDL-콜레스테롤을 저하시켰다. 또, 희귀질환인 호모 접합체성 시토스테롤혈증 환자를 대상으로 한 해외 임상시험에서, OOO 10 mg을 1일 1회 8주 경구투여하여, 혈중 시토스테롤 및 캄페스테롤을 저하시켰다. 이로부터 OOO는 고콜레스테롤혈증, 가족성 콜레스테롤혈증 및 호모 접합체성 시토스테롤혈증 치료제

로서 유효성이 기대된다.

이 약의 신청 효능·효과 및 용법·용량을 표 2.6.1-1에 나타냈다.

표 2.6.1-1 OOO 효능·효과 및 용법·용량(안)

효능·효과	콜레스테롤혈증, 가족성 콜레스테롤혈증, 호모 접합체성 시토스테롤 혈증
용법·용량	통상 성인에게는 OOO으로서 1회 10 mg을 1일 1회 식후 경구투여 한다. 한편, 연령, 증상에 따라 적당히 감량한다.

☞ 예시 2

OOO은 아라키돈산을 프로스타글란딘 G/H로 변환시키는 사이클로옥시제나제(COX)의 2가지 isozyme인 COX-1, COX-2 중 COX-2를 선택적으로 저해하는 콕시브계 항염증 진통제이며, 류마티스 관절염(RA), 퇴행성 관절염(OA), 요통 등을 적응증으로 개발되었다. 한편, 임상에 있어서 상용되고 있는 기존 비스테로이드성 항염증약(NSAID)은 COX-1, COX-2 모두를 비선택적으로 저해하는 항염증 진통제이다.

2.6.2 약리시험 요약문

약리시험 요약문에서는 다음과 같은 순서로 결과를 나열한다.

- 개요
- 1차 효력시험
- 2차 효력시험
- 안전성약리시험
- 약력학적 약물상호작용
- 고찰 및 결론
- 표 및 그림(이 부분 또는 본문 중에 포함)

[해설]

- 1차 효력시험, 2차 효력시험, 안전성약리시험의 정의는 ICH 가이드라인 S7A를 참고한다.
- 약리시험 요약문에 사용하는 전문용어 및 약어에 대해 풀이하거나, 이를 설명하는 표를 기재하여 이후 기술되는 내용을 이해하는데 도움을 준다. 일정한 형식은 없으며 주로 일람표 형식으로 작성한다.
- 실시된 약리시험의 종류에 따라 각 항목에 구분하여 기재한다. 각 항목에 구분된 약리시험 중 약리작용별로 다수의 시험을 실시한 경우 추가로 하위 항목을 만들어 기재할 수 있다.

☞ 예시

2.6.2 약리시험 요약문

2.6.2.1 개요

2.6.2.2 1차 효력시험

2.6.2.2.1 1차 항염증작용

2.6.2.2.2 진통작용

2.6.2.2.3 소화관점막장해작용

2.6.2.2.4 혈소판 기능에 대한 작용

2.6.2.3 2차 효력시험

2.6.2.3.1 해열작용

2.6.2.4 안전성약리시험

2.6.2.4.1 OOO 및 대사물의 안전성약리시험

2.6.2.5 약력학적 약물상호작용

2.6.2.6 고찰 및 결론

- 2차 효력시험과 같이 특정 약리시험을 실시하지 않은 경우에는 해당 항목 내용은 기재하지 않거나, '미실시' 또는 '해당사항 없음'으로 기재할 수 있다.
- *In vitro* 및 *in vivo* 시험에서 얻은 미생물학적 자료는 유효성 항목에 포함되어야 한다. 요약된 정보는 항목「2.7 임상 요약」의 적절한 곳에 위치하여야 하고, 시험보고서는 항목「5.3.5.4 기타 임상시험 보고서」에 있어야 한다. 추가로 미생물학 관련 정보는 비임상 항목의 적절한 곳에 기술될 수도 있다.

2.6.2.1 개요

약리시험에서 얻은 주요 결과를 약 2~3쪽에 걸쳐 간단히 요약한다. 이 부분은 약리시험 결과에 대한 간단한 설명으로 시작하며, 특별한 결과의 유무(예; 동물모델이 없는 경우)와 같은 특기사항에 대해서도 기재한다.

2.6.2.2 1차 효력시험

이 부분에서는 효력시험을 요약하고 평가하도록 한다. 가능하면, 해당 의약품과 약리작용이 동일한 군의 다른 의약품의 결과(선택성, 안전성, 역가 등의 측면에서)와 관련지어 기술하는 것이 바람직하다.

[해설]

- 약리작용별로 다수의 시험을 실시한 경우 하위 항목을 만들어 기재할 수 있다.

☞ 예시

2.6.2.2 1차 효력시험

2.6.2.2.1 COX 저해작용 1

2.6.2.2.1.1 재조합 사람 COX에 대한 저해작용 - 비임상보고서 4.2.1.1-1

2.6.2.2.1.2 인체 유래 세포의 COX에 대한 저해작용 - 비임상보고서 4.2.1.1-2,3

2.6.2.2.1.3 *in vivo*에서의 COX 저해작용 - 비임상보고서 4.2.1.1-4

2.6.2.2.1.4 각종 수용체 및 효소에 대한 작용 - 비임상보고서 4.2.1.1-5

- 「일반적인 기술사항」에 언급된 바와 같이 가능하면 *in vitro* 시험을 *in vivo* 시험보다 먼저 기재해야 한다.
- 요약문은 주로 서술로 이루어지나, 필요시 도표를 이용할 수 있다.

☞ 예시

표. 000의 각종 효소와의 상호작용

[添付資料 4.2.1.1-5 (参考) : ヒト臍帯静脈内皮細胞, ラット及びウシ組織, A-431 細胞, 表 2 から抜粋]

酵素	由来	セレコキシブ 10 μM の阻害 率 (%) ¹⁾	対照薬	対照薬の IC ₅₀ (μM)
ACE	HUVEC	<10	カプトプリル	0.00040
アデニレートシクラーゼ	ラット脳	<10	メチレンブルー	228
グアニレートシクラーゼ	ウシ肺臓	<10	メチレンブルー	3.1
プロテインキナーゼ C	ラット脳	<10	スタウロスボリン	0.037
EGF-チロシンキナーゼ	A-431 細胞	<10	PD 153035	0.0017/0.0039

1) : セレコキシブの阻害率は溶媒対照群に対する阻害率 (%) を示す.

ACE : アンジオテンシン変換酵素, EGF : 上皮成長因子, HUVEC : ヒト臍帯静脈内皮細胞, A-431 細胞 : ヒト類表皮癌細胞

- 해당 의약품과 약리작용이 동일하거나 유사한 다른 약물과의 결과를 연관지어 기술할 수 있다.

☞ 예시

랫드 카라게닌 유발 발부종 모델(단회투여)

랫드 카라게닌 유발 발부종 모델에서 000(0.3 ~ 30 mg/kg) 및 기존의 NSAID인 인도메타신(0.24 ~ 24 mg/kg), 디클로페낙(0.28 ~ 28 mg/kg) 및 록소프로펜(0.24 ~ 24 mg/kg)은 모두 카라게닌 현탁액 투여 전 2시간의 단회 경구투여에 의해 용량 의존적으로 발 부종을 억제하는 동시에 발 부종에서 흘러나온 부종액 중 PGE2의 함량을 감소시켰다.

2.6.2.3 2차 효력시험

이 부분에서는 2차 효력시험을 적절하게 기관별로 요약하고 평가하여야 한다.

[해설]

- 2차 효력시험과 같이 특정 약리시험을 실시하지 않은 경우에는 해당 항목 내용은 기재하지 않거나, '미 실시' 또는 '해당사항 없음'으로 기재할 수 있다.

2.6.2.4 안전성약리시험

이 부분에서는 안전성약리시험을 요약하고 평가하여야 한다. 일부 경우, 2차 효력시험이 사람에서의 잠재적인 이상반응을 예측하거나 평가할 수 있다. 이러한 경우, 2차 효력시험과 안전성약리시험을 종합하여 고찰하도록 한다.

[해설]

- 수행된 안전성 약리시험에 대한 요약 기술로서 핵심 시험(core battery)을 위주로 시험을 요약하고 평가한다.
- 각각의 시험이 GLP에 의해서 수행되었는지를 각 시험 항목에 괄호로서 또는 각각의 시험을 상세히 기술하기 전 총괄적으로 기재한다.
- 각각의 시험 항목에는 시험방법의 요약, 시험결과의 요약을 구분하여 이해하기 쉽게 기술한다.
- 수행된 전체 시험 및 그 결과를 한 개 이상의 표로 정리할 수도 있다. 해당 표에는 시험 항목,

시험에 사용된 동물 또는 생체 조직, 투여 경로를 포함한 투여량 및 농도, 시험결과를 기술한다.

○ 약리작용별로 다수의 시험을 실시한 경우 추가로 하위 항목을 만들어 기재할 수 있다.

☞ 예시 1

2.6.2.4 안전성약리시험

2.6.2.4.1 중추신경계(일반 증상)에 미치는 영향

2.6.2.4.1.1 Irwin의 다차원 관찰법(비GLP 시험)[CTD 기재장소 : 4.2.1.1.1; 137~146항]

2.6.2.4.1.2 기능 관찰 총합 평가(FOB)법(GLP 시험)[CTD 기재장소 : 4.2.1.3.2]

2.6.2.4.2 심혈관계에 미치는 영향

2.6.2.4.2.1 혈압 및 심박수(비GLP 시험)[CTD 기재장소 : 4.2.1.1.1; 137~146항]

2.6.2.4.2.2 혈압, 심박수 및 심전도(GLP 시험)[CTD 기재장소 : 4.2.1.3.3]

2.6.2.4.2.3 hERG 전류에 미치는 영향(비GLP 시험)[CTD 기재장소 : 4.2.1.3.4]

2.6.2.4.3 호흡기계에 미치는 영향(GLP 시험)[CTD 기재장소 : 4.2.1.3.5]

2.6.2.4.4 신/비뇨기계에 미치는 영향(비GLP 시험)[CTD 기재장소 : 4.2.1.1.1; 137~146항]

2.6.2.4.5 위장관계에 미치는 영향(비GLP 시험)[CTD 기재장소 : 4.2.1.1.1; 137~146항]

2.6.2.4.5.1 위궤양 형성

2.6.2.4.5.2 숯가루를 이용한 소장 운송 능력

☞ 예시 2

2.6.2.4 안전성약리시험

2.6.2.4.1 중추신경계에 미치는 영향

(1) 마우스의 일반 증상에 대한 영향(Irwin 변형법)

(2) 랫드의 일반 증상에 대한 영향(기능 관찰 총합 평가법)(GLP)

(3) 마우스의 유발성 경련에 대한 영향

2.6.2.4.2 심혈관계에 미치는 영향

(1) 랫드의 혈압, 심박수 및 혈액 가스에 대한 영향

(2) 개의 혈압, 심박수, 심박출량, 총 말초혈관 저항 및 심전도에 대한 영향

(3) 개의 혈압, 심박수 및 심전도에 대한 영향(텔레메트리시험)(GLP)

(4) hERG 채널에 대한 영향

(5) 토끼 적출 푸르키네 섬유에 대한 영향(GLP)

2.6.2.4.3 호흡기계에 미치는 영향

(1) 랫드의 환기량, 호흡수에 대한 영향(GLP)

2.6.2.4.4 신/비뇨기계에 미치는 영향

(1) 랫드의 신기능에 대한 영향

2.6.2.4.5 위장관계에 미치는 영향

(1) 랫드의 위장관내 수송능에 대한 영향

2.6.2.4.6 자율신경계 및 평활근/심근에 미치는 영향

(1) 적출 평활근 및 적출 심근에 대한 영향

2.6.2.5 약력학적 약물상호작용

약력학적 약물상호작용 시험이 수행되었다면, 이 부분에 간단히 요약한다.

2.6.2.6 고찰 및 결론

이 부분에서는 약리학적 평가에 대해 고찰하고, 발생한 문제에 대한 유의성을 고려하여 기술한다.

[해설]

- 효력시험에서 확인된 약리작용 및 해당 약리작용 기전을 설명하고 기존 약물과 비교 시험한 경우 기존 약물과의 차이점 및 해당 약물의 유용성에 대해 기재할 수 있다.
- 비임상시험 결과와 임상시험 성적과의 관련성이 시사되는 경우 해당 사항을 기재할 수 있다.

☞ 예시

임상시험과의 관련성에 대해 국내 임상시험 결과로, OOO는 혈장 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 아포지단백 B(Apo B)을 저하시키는 것이 명확했다(2.7.6.4.1.1.1참조). 해외 임상시험으로 OOO 10 mg을 경도 또는 중등도의 고콜레스테롤혈증 환자(성인 남성)에 반복투여한 바, 방사능 표지한 콜레스테롤의 흡수가 54% 감소했다(2.7.6.3.1.2항 참조). 이 결과들은 동물시험 결과와 일치하고 있어, 인간에서도 동물시험과 같은 과정으로 혈장 콜레스테롤이 감소한 것으로 생각된다. OOO의 임상 추천 용량인 10 mg은 50 kg의 체중으로 환산하면 0.2 mg/kg에 해당한다. 각종 고지혈증 동물에 대한 혈중 콜레스테롤 저하작용에 있어서 용량은 붉은털 원숭이에서의 ED₅₀ 0.0005 mg/kg/일부터 마우스에서의 최소 유효용량 1 mg/kg/일까지 동물 종 간에서 큰 차이가 인정되었다. 임상 추천 용량과 근사한 것은 햄스터 및 토끼였으며, 햄스터는 콜레스테롤의 합성 속도, 콜레스테롤 부하 및 약물에 대한 반응성, 혈장 콜레스테롤 대사가 인간과 유사한 것으로 알려지고 있다.

2.6.2.7 표 및 그림

본문 중의 표와 그림은 요약문 전반에 걸쳐 본문 중 적절한 부분에 포함시킬 수 있다. 또는 표와 그림을 요약문 끝에 첨부하여도 된다.

2.6.3 약리시험 요약표(부록 B 참조)

2.6.4 약동학시험 요약문

약동학시험 요약문의 순서는 다음과 같다.

- 개요
- 분석방법
- 흡수
- 분포
- 대사
- 배설
- 약동학적 약물상호작용
- 기타 약동학시험
- 고찰 및 결론

[해설]

- 약동학시험 요약문에 사용하는 전문용어 및 약어에 대해 풀이하거나, 이를 설명하는 표를 기재하여 이후 기술되는 내용을 이해하는데 도움을 준다. 일정한 형식은 없으며 주로 일람표 형식으로 작성한다.
- 「2.6.4 약동학시험 요약문」은 비임상 약동학시험 결과를 개괄하여 요약한 보고서이다. 보고서의 형식적인 면에서 상기의 주요 사항 외에 표지, 목차, 전문용어 및 약어 풀이, 참고문헌 항목을 포함하고 있는 경우가 많다.
 - 표지에는 제품명, CTD의 해당 모듈 명칭, 신청회사명이 기재된다.
 - 목차는 상기 항목에 더하여 추가 하위 항목의 쪽수까지 표시하는 경우도 있다. 번호는 “1., 2., 3., ...” 또는 “2.6.4.1, 2.6.4.2, 2.6.4.3, ...”의 형식이 이용되고, 이하 하위 항목 번호는 필요시 적절히 사용된다. 쪽수는 목차를 포함하는 경우도 있고, 그렇지 않은 경우도 있다.
- 약동학시험 요약문에는 다음과 같은 예시의 항목번호 체계를 사용한다. 관련된 항목에 기재할 내용이 없을 경우 ‘수행하지 않았음’을 기재하고, 항목번호 체계를 유지한다. 각 항목번호 체계에 속하는 하위 항목번호 체계에 대해서는 정하고 있지 않다. 각 항목번호별로 기재할 내용은 아래 해설을 참고한다.

☞ 예시

- 2.6.4.1 개요
- 2.6.4.2 분석방법
- 2.6.4.3 흡수
- 2.6.4.4 분포
- 2.6.4.5 대사
- 2.6.4.6 배설
- 2.6.4.7 약동학적 약물상호작용
- 2.6.4.8 기타 약동학적 시험
- 2.6.4.9 고찰 및 결론
- 2.6.4.10 표 및 그림
- 2.6.4.11 참고문헌(필요시)

2.6.4.1 개요

약동학시험에서 얻은 주요 결과를 2~3 페이지에 걸쳐 간략하게 요약한다. 이 부분은 약동학 평가에 관한 기술로부터 시작하는데, 예를 들어 시험한 동물 종 및 계통이 약리시험 및 독성시험에서 사용된 것과 동일한지 혹은 시험물질의 조성이 유사 또는 동일했는지를 명확하게 기술해야 한다.

[해설]

- 일반적으로 약동학시험에 사용된 시험물질, 시험한 동물 종 및 계통, 투여 경로 및 수행한 시험 등 약동학시험에 관한 일반적인 사항을 기술한다. 특히 시험물질 및 시험동물이 다른 비임상시험(약리시험 및 독성시험)에서 사용된 것과 동일하거나 유사했는지를 기재한다. 이해를 돕기 위해 약물의 작용기전에 대하여 간략하게 설명하는 경우도 있다.

☞ 예시

주성분의 흡수, 분포, 대사, 배설시험에는 주성분의 ^{14}C 표지체 및 비표지체를 사용하였다. 비임상시험의 약물동태시험에는 SD계 랫드와 비글견을 사용하였으며, 이러한 계통은 독성 시험에 사용된 동물을 사용한 것이다. *In vitro* 대사시험에 사용된 랫드 및 개의 간세포 시료는 *in vivo* 시험에 사용된 동물과 같은 계통의 동물을 이용하였다. 본 약물의 임상적 투여 경로를 고려하여, 경구투여를 실시하였으나, BA 산출을 위해 정맥투여도 실시하였다. 또한 본 약물의 적응증을 고려하여 수컷 동물을 대상으로 시험을 실시하였으며, 암컷 동물을 대상으로 한 유증으로의 이행성 검토 및 태아로의 이행성 여부는 검토하지 않았다.

- 약동학시험에 관한 일반적인 사항을 기재한 후에는, 약동학시험에서 얻은 주요 결과를 간략히 요약한다. 일반적으로 분석방법, 흡수, 분포 대사, 배설, 약동학적 상호작용에 대한 시험에 대하여 결과 및 해석을 포함하여 순서대로 요약 기술하고, 결론에 대하여도 간략히 요약한다.

2.6.4.2 분석방법

이 부분은 분석방법의 검출한계 및 정량한계를 포함한 생체 시료에 대한 분석법을 간단하게 기술한다. 가능하다면, 분석방법에 대한 밸리데이션 자료와 생체 시료의 안정성에 대한 자료가 검토되어야 한다. 다른 분석방법이 결과의 해석에 미치는 잠재적 영향은 다음의 해당 항목에서 고찰하여야 한다.

[해설]

- 동물 종 및 분석 대상물질에 따른 분석방법을 기재한다. 분석방법은 생체 시료에서 분석 대상 물질을 추출하는 방법, 검량선의 범위, 정량 한계, 밸리데이션 실시 여부 등을 필요에 따라 기재할 수 있다. 시험별로 분석 대상물질이나 분석 목적에 따라 하위 항목번호를 부여하여 구분하거나 기재할 수 있다. 기재방식은 도표 및 서술식 모두 가능하다.
- 분석 시료의 보관온도 및 안정성에 관한 내용을 분석방법에 포함하거나 별도로 분리하여 기재한다.
- 각 분석방법에 대해, 상세한 내용이 서술된 시험보고서의 번호나 CTD 번호를 기재한다.
- 하위 항목 및 기술의 예는 다음과 같다.

☞ 예시 1

2.6.4.2. 분석방법

2.6.4.2.1 표지 화합물

2.6.4.2.2 비표지 화합물

☞ 예시 2

2.6.4.2. 분석방법

2.6.4.2.1 LC/MS/MS에 의한 OOO 및 총 OOO 농도의 측정

2.6.4.2.2 LC/MS/MS에 의한 HMG-CoA 환원 효소 저해제 및 그 대사물 농도 측정

2.6.4.2.3 방사능 표지체의 안정성

2.6.4.2.4 정량적 전신 자동 방사선 사진법

2.6.4.2.5 P-당단백질의 활성 및 저해에 대해 검토한 *in vitro* 시험의 정량법

☞ 예시 3

(서술식) 주성분의 농도는 밸리데이션 된 LC/MS/MS법으로 측정하였다. 각 동물 종 및 시험법에 따른 분석법 일람을 요약표 2.6.5.2.1에 나타내었다. 혈장 중 주성분 농도의 측정을

위해, 우선 각 혈장 중 대상 물질에 대해 용매 추출을 실시하고 증발 건조한 후 유기층을 다시 용해하여 LC/MS/MS에 주입하여 그 양을 측정하였다. 정량법은 생체 시료 중 약물 농도의 측정법 밸리데이션에 관한 FDA 가이드라인에 근거하여 밸리데이션 되었으며, 특이성, 감도, 정확성, 정밀성 모두에서 필요한 조건을 만족하였다.

주성분 농도의 측정범위는 1 ~ 100 ng/mL였다. 혈장 시료 중 측정 대상에 대해서는 22 ± 10 °C에서 동결보존 안정성 및 3회의 동결/융해 과정에 있어서의 안정성까지 확인하였다.

☞ 예시 4

(표)

동물	측정법	시료(양)	대상 물질	검량선 범위 (ng/mL)	LLOQ (ng/mL)	시료 보존 안정성		시험 번호	기재 장소	
						보존온도	보존기간		Vol.	Section
마우스	HPLC 형광	혈장 (0.2)	주성분 대사체 1	50~5000	50	-80°C	13일간	12345	12	4.2.3.7
랫드	LC/MS /MS	혈장 (0.05)	주성분 대사체 1 포합체	50~5000	50	-80°C	2주간		12	4.2.3.7
									5	4.2.3.2
									12	4.2.3.7
개	HPLC 형광	혈장 (1)	주성분 대사체 1	0.5~50	0.5	-20°C	1년간		4	4.2.2.1
			대사체 1	0.3~30	0.3	-20°C	1년간			
			대사체 2	0.1~10	0.1	-20°C	6개월간			

2.6.4.3 흡수

다음 결과를 이 항에서 요약한다.

- 흡수(흡수 정도와 흡수 속도, *in vivo*와 *in situ* 시험)
- 약동력학 파라미터(kinetic parameters), 생물학적동등성 및/또는 생체이용율(혈청/혈장/혈액 PK 시험)

[해설]

- 일반적으로 이용되는 일정한 형식은 없으며, 결과의 이해와 평가를 돕기 위해 이해가 쉬운 양식을 택하여 기재한다. 아래와 같이 동물 종 및 투여 경로 등에 하위 항목번호를 부여하는 방식 등으로 기재할 수 있다.

☞ 예시 1

2.6.4.3 흡수

2.6.4.3.1 랫드

2.6.4.3.2 개

2.6.4.3.3 흡수의 중간 차이

2.6.4.3.4. Toxicokinetics

2.6.4.3.5. 흡수 부위의 검토

☞ 예시 2

2.6.4.3 흡수

2.6.4.3.1 혈장 중 주성분 및 대사체의 농도

2.6.4.3.1.1 단회 정맥내 투여

2.6.4.3.1.2 단회 경구투여

2.6.4.3.2 ^{14}C 표지체 투여에 의한 전신 흡수성 검토

2.6.4.3.2.1 랫드에 있어서의 혈장 중 방사능 농도

2.6.4.3.2.2 개에 있어서의 혈장 및 전혈 중 방사능 농도

2.6.4.3.3 문맥 혈장 중 방사능 농도

☞ 예시 3

2.6.4.3 흡수

2.6.4.3.1 단회투여

(1) 마우스 단회투여

(2) 랫드 단회투여

(3) 개 단회투여

(4) 원숭이 단회투여

2.6.4.3.2 반복투여

(1) 마우스 단회투여

(2) 랫드 단회투여

(3) 개 단회투여

(4) 원숭이 단회투여

- 흡수를 평가한 동물 중, 투여 물질(예; 방사능 표지체, 미표지체), 투여 경로, 투여 용량 등에 따른 의미 있는 약물동태 파라미터(예; T_{\max} , C_{\max} , $t_{1/2}$, AUC, 생체이용률 등)를 기재하고, 중요한 결과를 표나 그림으로 기재하여 평가하기 쉽게 한다. 요약문 중 표와 그림은 요약문 전반에 걸쳐 적절한 곳에 포함시키거나, 표와 그림을 요약문 끝에 첨부하여도 된다(「2.6.4.10 표 및 그림」 참고).
- 시험 조건(예; 동물 종별, 성별, 절식/비절식 등)에 따라 약물동태 파라미터에 차이가 있는지를 판단하고, 그 결과를 기재한다.
- 필요시, 용량에 따른 약물동태 파라미터를 비교하여, 해당 약물이 용량 범위 내에서 체내 동태의 선형성을 가지는지 여부를 판단할 수 있다.

2.6.4.4 분포

다음 자료를 이 항에 요약한다.

- 조직분포 시험
- 단백결합 및 혈액 세포 중으로의 분포
- 태반 통과 시험

[해설]

- 일반적으로 이용되는 일정한 형식은 없으며, 결과의 이해와 평가를 돕기 위해 이해가 쉬운 양식을 택하여 기재한다. 아래와 같이 하위 항목번호를 부여하는 방식 등으로 기재할 수 있다. 이 외에 분포 용적, 유증으로의 이행 등에 대하여 별도 항목을 두고 설명하는 경우도 있다.

☞ 예시 1

2.6.4.4. 분포

2.6.4.4.1 조직분포 시험

2.6.4.4.2 단백질합 및 혈액 세포 중으로의 분포

2.6.4.4.3 태반 통과 시험

[조직분포 시험]

- 수행한 조직분포 시험의 결과와 그 해석을 기술한다. 동물 종 및 투여 방법(단회/반복)별로 항목을 나누어 기술하는 경우도 있다.

☞ 예시

2.6.4.4. 분포

2.6.4.4.1 조직 중 방사능 분포 ...(생략)...

2.6.4.4.1.1 Long-Evans계 랫드에 있어서의 단회투여 시의 조직 분포 ...(생략)...

2.6.4.4.1.2 SD계 랫드에 있어서의 반복투여 시의 조직 분포 ...(생략)...

- 혈장 중 최고치를 나타내는 시간, 소실까지의 시간, 가장 많이 분포된 조직 및 낮은 분포를 나타낸 조직을 기술하고, 조직 중 분포된 농도/방사능의 혈장 중 농도/방사능과의 비교, 중추신경계 이행성을 평가한다
- 조직분포에 성별 간 차이가 있는지, 반복투여 시 축적이 관찰되었는지에 대한 결과를 기술할 수 있다.
- 유즙으로의 이행에 대한 시험 및 생식기로의 이행에 대한 시험을 수행 시 그 결과를 기술할 수 있다.

[단백결합 시험]

- *In vitro* 혈장 중 단백질 결합 시험결과를 기술한다. 수행한 동물 종과 시험 약물의 농도, 각각의 단백질 결합률 결과를 기술한다. *Ex vivo* 시험을 수행 시, 그 결과를 기술할 수 있다.

☞ 예시

개에 1 및 100 mg/kg의 OOO를 각각 0.5% 메틸셀룰로오스/0.1% 폴리소르베트 80의 현탁액 및 젤라틴 캡슐로서 단회 경구투여(비절식 하) 했을 때, 투여 후 0.5 ~ 96시간의 혈장 중 OOO 농도는 0.0658 ~ 3.62 $\mu\text{g/mL}$ 이며, 이 농도 범위에 있어서의 결합률은 93.6 ~ 99.5%였다. 어느 동물 종에 대해서도, *in vitro*의 결합률과 비교하여 현저한 차이는 인정받지 못했다.

[혈액 세포 중으로의 분포시험]

- 시험을 수행한 동물 종에서의 혈구 분포 결과를 기술한다. 시험한 약물 농도에서 혈장에 대한 혈구 중 방사능 비율($C_{\text{blood cell}}/C_{\text{plasma}}$)을 백분율로 기재한다.

☞ 예시 1

수컷 랫드에게 ^{14}C -OOO를 2 mg/kg 단회 경구투여 했을 때, 방사능의 혈구 이행율은, 투여 후 30분 ~ 24시간에 67.3 ~ 90.9%였다.

☞ 예시 2

혈액(전혈) 중 방사능 농도는, 자웅 어느 것에 있어도 혈장 중 방사능 농도의 약 1/2이었으며, 이러한 사실로부터, 시험 약물의 혈구 이행성은 낮다고 생각할 수 있었다.

[태반 통과 시험]

- 태반 통과 시험을 수행한 동물 종, 투여 경로, 투여 방법(단회), 투여량을 기술하고, 태아로 이행하는지 여부, 모체 및 태아 조직 중 분포 결과, 모체 혈장 중 최고 농도를 나타내는 시간, 모

체 및 태아에서 방사능이 소실되는 시간 등에 대한 결과를 기술한다.

☞ 예시 1

임신 14일째의 랫드(Sprague-Dawley 계)에게 ^{14}C -OOO를 2 mg/kg 단위 경구투여 했을 때의 모체 조직 내 방사능 농도는 어느 조직에 대해서도 투여 후 1 ~ 8시간에 최고치를 나타냈다(표 2.6.4.12). 모체 생식 조직 내 농도는 모체 혈장 중 농도의 2 ~ 11배 정도였다. 한편, 태아 내 방사능 농도는 투여 후 8시간에 최고치를 나타내, 모체 혈장 중 농도의 약 2배였다. 모체의 전 조직 및 태아에 대하여, 투여 후 24시간의 방사능 농도는 최고치의 30 ~ 40%로 감소했다. 어느 시점에 대해서도 모체 혈장 중의 OOO 농도는 방사능 농도와 거의 비슷하고, 혈장 중 방사능의 대부분이 미변화체로서 존재한다고 생각할 수 있어 모체 생식 조직 및 태아에게는 주로 미변화체가 이행하고 있는 것이라고 추측되었다.

2.6.4.5 대사(중간 비교)

다음 결과를 이 항에 요약한다.

- 화학 구조와 생체 시료 중 대사체의 양
- 가능한 대사 경로
- 전신 순환전 대사(위장관/간 초회 통과 효과)
- P450 시험을 포함하는 *in vitro* 대사
- 효소 유도과 억제

[해설]

- 일반적으로 이용되는 일정한 형식은 없으며, 결과의 이해와 평가를 돕기 위해 이해가 쉬운 양식을 택하여 기재한다. 아래와 같이 동물 종 및 투여 경로 등에 하위 항목번호를 부여하는 방식 등으로 기재할 수 있다.

☞ 예시 1

2.6.4.5 대사

- 2.6.4.5.1 *in vitro* 대사(랫드, 개)
- 2.6.4.5.2 대사 경로
- 2.6.4.5.3 혈장 중 대사물(랫드, 개)
- 2.6.4.5.4 뇨 및 분 중의 대사물(랫드, 개)
- 2.6.4.5.5 담즙 중의 대사물(랫드, 개)
- 2.6.4.5.6 간 약물 대사효소에 대한 영향(랫드)

☞ 예시 2

2.6.4.5 대사

- 2.6.4.5.1 대사 경로
- 2.6.4.5.2 대사물 프로파일
 - 2.6.4.5.2.1 랫드
 - 2.6.4.5.2.2 개
- 2.6.4.5.3 *in vitro* 대사 시험
- 2.6.4.5.4 간 약물 대사효소 유도
- 2.6.4.5.5 *in vivo* 대사 저해시험

☞ 예시 3

2.6.4.5 대사

2.6.4.5.1 대사물의 구조와 추정 대사 경로

2.6.4.5.2 *in vitro* 대사

2.6.4.5.3 *in vivo* 대사

☞ 예시 4

2.6.4.5 대사

1) 대사 경로

2) 혈장 중 대사물

(1) 랫드의 혈장 중 대사물 조성

(2) 개의 혈장 중 대사물 조성

(3) 원숭이의 혈장 중 대사물 조성

3) M-1 및 M-2의 혈장 중 농도 추이

4) 뇌 중 대사물

(1) 랫드의 뇌 중 대사물 조성

(2) 개의 뇌 중 대사물 조성

(3) 원숭이의 뇌 중 대사물 조성

5) 뇨 중 대사물

6) 담즙 중 대사물

7) 유즙 중 대사물

8) M-4 생성의 중간 차이

9) M-3(8OH) 및 M-3(7OH)의 광학이성체의 분석

10) 간 약물 대사효소계에 미치는 영향

- 약물의 가능한 추정 대사 경로를 기재한다. 필요한 경우 대사 경로를 도표로 나타낼 수 있다.
- *In vivo* 시험한 결과, 동물의 혈장, 뇨, 변, 담즙 중의 대사물질과 그 추이에 대해 기재한다. 필요한 경우 중간 차이에 대해 기재할 수 있다.
- 간 마이크로솜 시험을 통해 고찰된 대사효소계에 미치는 영향에 대해 기재한다. 필요한 경우 다른 약물로 유도된 영향도 기재할 수 있다.

☞ 예시

랫드 간 마이크로솜에 있어서의 CYP 양, 아니린 p-수산화 효소 활성, 아미노피린 N-탈메틸화 효소 활성 및 7-에톡시쿠마린 O-탈에틸화 효소 활성 등 간 약물 대사 효소계를 유도하지 않는 것이라고 생각할 수 있다.

- 필요한 경우 *in vitro* 시험한 결과, 간 조직 또는 신장 조직의 슬라이스를 이용하여 나타난 주요 대사 경로를 기재할 수 있다.

2.6.4.6 배설

다음 결과를 이 부분에서 요약한다.

- 배설 경로와 양
- 유즙으로의 배설

[해설]

- 일반적으로 이용되는 일정한 형식은 없으며, 결과의 이해와 평가를 돕기 위해 이해가 쉬운 양식을 택하여 기재한다. 아래와 같이 동물 종 등에 하위 항목번호를 부여하는 방식 등으로 기재할 수 있다.

☞ 예시

2.6.4.6 배설

2.6.4.6.1 랫드

2.6.4.6.2 개

2.6.4.6.3 랫드의 유즙 배설

- 투여 방법(단회/반복, 용량) 및 투여 경로와 배설 경로별 방사능 회수율에 대해 기재한다.

☞ 예시

방사성 표지제(^{14}C)를 랫드에 X일간 ■ mg/kg IV 및 ■ mg/kg P.O.로 투여 시 뇨에서의 방사능 회수율은 24시간 이내에 각각 투여량의 ■%, ■% 였다. IV 투여 시 약 ■%와 P.O. 투여 시 약 ■%가 변에서 회수되었다.

- 담즙 삼판 모델에서 얻은 결과가 있는 경우 이를 기재할 수 있다.
- 사람에서의 결과가 있는 경우 투여방법, 투여 경로와 배설 경로별 방사능 회수율에 대해 기재할 수 있다.
- 각 동물별 투여방법에 따른 방사능 배설의 결과값을 표로 제시한다.

☞ 예시

표 2.6.4 랫드와 개에 [^{14}C]를 단회 IV 및 P.O. 투여 시 총 방사능 배설

RAT (0 to 120 hr)				
Dose (mg/kg)	Route	Percent of Administered Dose		
		Urine	Feces	Total
2	IV	53.5 ± 5.8	40.2 ± 3.2	94.8 ± 2.8
5	P.O.	37.3 ± 2.6	58.9 ± 2.5	97.3 ± 0.6
DOG (0 to 96 hr)				
0.5	IV	62.0 ± 14.2	9.8 ± 4.5	89.0 ± 5.6
2	P.O.	64.6 ± 6.4	17.3 ± 16.8	94.3 ± 17.4

Mean ± SD of n = 3 animals per route. Total recovery includes radioactivity in the cage wash and debris.

- 유즙 배설에 대한 결과가 있는 경우 이를 기재할 수 있다. 유즙 분비 여부를 평가하기 위한 투여 방법, 투여량, 측정방법 등에 대해 기술하고 혈장-유즙 농도와 결과에서 입증된 유즙 분비 여부에 대해 기술한다.

☞ 예시

수유기의 랫드에 ■ 또는 ■ mg/kg의 OOO를 매일 경구투여 후 모체 혈장 및 모유에서도 약물의 농도를 측정함으로써, 랫드의 모유로 OOO가 배설되는지 조사하였다. LD(Lactation Day) 14일째 마지막 용량 투여 후 2시간째 혈액 샘플을 채취하였다. 혈액 수집 후 즉시, 옥시토신을 주사하였고, 약 5분 후, 10분간 흡입하여 모유를 채취하였다. ■ mg/kg/day 용량군의 경우, 평균 혈장 및 모유 농도는 각각 ■ 및 ■ μM 였고 ■ mg/kg/day 용량군의 경우, 각각 ■ 및 ■ μM 였다. 따라서 평균 OOO 농도는 시험한 2개 용량에서 모체 혈장보다 모유에서 ■% 더 낮았다. 이러한 결과는 순환하는 약물이 수유하는 랫드의 모유 속으로 배설한다는 것을 입증하였다.

- 필요시 혈장 농도 증감에 따른 유즙 농도 증감에 대해 기술할 수 있다.

2.6.4.7 약동학적 약물상호작용

비임상 약동학적 약물상호작용시험(*in vitro* 및/또는 *in vivo*)이 수행된 경우는 이 항목에서 간단히 요약한다.

[해설]

- 간 마이크로솜을 이용해 여러 가지 약물 존재하에 대사 반응성을 검토한다. 필요한 경우 결과를 참고해 추가로 임상시험을 실시한 유무를 기재할 수 있다.

☞ 예시

OOO의 혈장 중 농도의 AUC는 케토코나졸 200 mg, 에리스로마이신 1100 mg, 이트라코나졸 200 mg, 염산 니카르디핀 40 mg 또는 테르페나진 60 mg의 단회 병용으로 증가할 가능성이 시사되었지만, 염산 비페리덴 4 mg, 염산 클로로프로마진 50 mg, 염산 프로메타진 75 mg, 염산 트리헥시페니딜 8 mg, 시메티딘 200 mg, 할로페리돌 10 mg, 디아제팜 10 mg, 에스타졸람 4 mg, 플루니트라제팜 2 mg, 니트라제팜 5 mg, 트리아졸람 0.5 mg, 에바스틴 10 mg 또는 구연산모사프리트 5 mg의 단회 병용에서는 큰 영향을 받지 않고 1.2배 이하의 상승이 추정되었다.

이들 *in vitro* 시험의 결과를 참고하여 OOO에 대한 케트코나졸이나 에리스로마이신등의 영향에 대해, 임상 약물상호작용 시험을 실시했다.

- 필요한 경우 사람의 장세포 또는 간세포 등을 이용해 mRNA 유도능을 검토할 수 있다.

☞ 예시

사람 장세포주 LS-180을 이용하고, OOO 또는 rifampicin(각 1, 10, 100 μ M)을 72시간 인큐베이션 했을 때의 CYP3A4 및 MDR-1의 mRNA 유도능(약물 0 μ M 시에 대하는 배율)을 검토했다. 본 약은 CYP3A4 및 MDR-1의 mRNA를 용량 의존적으로 유도하는 것이 나타났다지만, CYP3A4 및 MDR-1의 유도약인 rifampicin과 비교해 유도능은 1/4, 1/2 정도였다.

2.6.4.8 기타 약동학시험

질병 모델(예; 신장기능 손상 동물)을 이용하여 수행된 시험이 있다면, 이 항목에서 요약한다.

2.6.4.9 고찰 및 결론

이 부분에서는 약동학 평가를 고찰하고 발생한 모든 문제의 유의성을 고려한다.

2.6.4.10 표 및 그림

본문 중의 표와 그림은 요약문 전반에 걸쳐 본문 중 적절한 곳에 포함시킬 수 있다. 또는 표와 그림을 요약문 끝에 첨부하여도 된다.

2.6.5 약동학시험 요약표(부록 B 참조)

2.6.6 독성시험 요약문

독성시험 요약문의 순서는 다음과 같다.

- 개요
- 단회투여독성
- 반복투여독성
- 유전독성
- 발암성
- 생식·발생독성
- 발육기 동물에서의 시험
- 국소내성
- 기타 독성시험
- 고찰 및 결론
- 표 및 그림(이 부분 또는 본문 중에 포함)

[해설]

- 독성시험 요약문에 사용하는 전문용어 및 약어에 대해 풀이하거나, 이를 설명하는 표를 기재하여 이후 기술되는 내용을 이해하는데 도움을 준다. 일정한 형식은 없으며 주로 일람표 형식으로 작성한다.

2.6.6.1 개요

독성시험에서 얻은 주요 결과를 몇 쪽 이내로(일반적으로 6쪽 이내) 간단하게 요약한다. 이 항에서 주요 독성시험을 나열하는 표(시험결과는 나타내지 말 것)를 이용하여 수행된 시험의 범위를 나타낼 수 있다. 예를 들면 다음과 같다.

독성시험 프로그램

시험 형태와 기간	투여 경로	동물 종	투여한 물질*
단회투여독성	경구투여와 정맥주사	랫드와 마우스	모약물(Parent drug)
단회투여독성	경구투여와 정맥주사	랫드와 마우스	대사체 X(Metabolite X)
반복투여독성			
1개월	경구투여	랫드와 개	모약물(Parent drug)
6개월	경구투여	랫드	모약물(Parent drug)
9개월	경구투여	개	모약물(Parent drug)
기타			

* 대사체가 시험되었을 경우에만 이 칸을 만든다.

독성 평가의 범위는 신청한 적응증과 관련하여 기술되어야 한다. 또한, 시험의 GLP 적합성 여부에 대해서도 기재한다.

[해설]

- 실시한 주요 독성시험을 표로 나타낼 수 있다.
 - 독성시험 일람표 내 GLP 시험과 비GLP 시험으로 나누어 정리할 수도 있다.
 - 「2.6.7 독성시험 요약표」의 표에서 제시된 약물의 로트번호 및 순도를 언급할 수도 있다.

- 실시된 독성시험의 투여 용량에 대한 환산법을 간략히 소개할 수도 있다.

☞ 예시

表 2.6.6-1 エゼチミブの主要な毒性試験一覧 (1 of 2)

試験の種類	動物種	投与方法	被験物質	GLP
単回投与毒性	マウス, ラット イス	経口, 腹腔内 経口	原薬 原薬	適 適
反復投与毒性 1ヵ月 3ヵ月 6ヵ月 12ヵ月	ラット, イス ラット, イス ラット, イス イス	経口 経口 経口 経口	不純物添加原薬* 原薬 不純物添加原薬* 原薬 原薬	適 適 適 適 適
遺伝毒性 復帰突然変異 染色体異常 小核	<i>S. typhimurium</i> & <i>E. coli</i> ヒトリンパ球 マウス	<i>In vitro</i> <i>In vitro</i> 腹腔内	原薬 不純物添加原薬* 原薬 原薬 不純物添加原薬*	適 適 適 適 適
がん原性	マウス, ラット	経口	原薬	適
生殖発生毒性 ICH 4.1.1 ICH 4.1.3 ICH 4.1.2	ラット ラット, ウサギ ラット	経口 経口 経口	原薬 原薬 原薬	適 適 適
抗原性	モルモット	感作: 皮下, 経口, 惹起: 静脈内	原薬	適

ICH 4.1.1: 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
ICH 4.1.2: 胎・胎児発生に関する試験
ICH 4.1.3: 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
a: 不純物: ■% 不純物 A*, ■% 不純物 B*, ■% 不純物 C*, ■% 不純物 D*, ■% 不純物 E*, ■% 不純物 F* 及び ■% 不純物 G*

○ 실시한 독성시험의 종류(하위 독성시험 포함) 및 실시 기간, 병용약물명 등 관련 약물명 등을 기술하며, 실시하지 않은 독성시험에 대한 사유 등을 기술할 수도 있다.

表 2.6.6-1 エゼチミブの主要な毒性試験一覧 (2 of 2)

試験の種類	動物種	投与方法	被験物質	GLP
併用: 単回投与毒性 併用: 反復投与毒性 3ヵ月 3, 6, 14ヵ月	マウス, ラット ラット イス	経口, 腹腔内 経口 経口	原薬+スタチン併用 原薬+スタチン併用 原薬+スタチン併用	適 適 適
併用: 遺伝毒性 復帰突然変異 染色体異常 小核	<i>S. typhimurium</i> & <i>E. coli</i> ヒトリンパ球 マウス	<i>In vitro</i> <i>In vitro</i> 腹腔内	原薬+スタチン併用 原薬+スタチン併用 原薬+スタチン併用	適 適 適
併用: 生殖発生毒性 ICH 4.1.3	ラット, ウサギ	経口	原薬+スタチン併用	適
特殊毒性試験: 胆汁組成への影響 メパロン酸同時投与による影響 血清コレステロールへの影響	マウス, ハムスター, イス イス イス	経口 経口 経口	原薬, 原薬+スタチン併用 原薬+スタチン併用 原薬+スタチン併用	非 非 適

スタチン: HMG-CoA 還元酵素阻害薬

☞ 예시 1

OOO의 안전성을 검토하기 위해서, 단회투여독성시험, 반복투여독성시험, 유전독성시험, 발암성시험, 생식·발생독성시험 및 항원성시험을 실시하였다. 또, 원료의약품 중에 포함된 불순물의 안전성을 검토하기 위해서, 불순물을 첨가한 원료의약품을 이용하여 반복투여독성시험(1, 3개월 간) 및 유전독성시험(복귀돌연변이, 체내 소핵)을 실시하였다. 또한, 콜레스테롤 흡수 저해제인 OOO는 임상에서 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용될 가능성이 있기 때문에, 두 약물을 병용했을 경우에 새로운 독성이 보이는지 아닌지를 검토하는 목적으로, OOO와 대표적인 HMG-CoA 환원 효소 저해제의 병용에 의한 단회투여독성시험, 반복투여독성시험, 유전독성시험 및 생식·발생독성시험(배·태자 발생에 관한 시험)을 실시하였다.

☞ 예시 2

단회투여독성시험, 반복투여독성시험, 유전독성시험, 생식·발생독성시험에서, 본제의 독성 동태(TK)를 평가하기 위해서 혈중 농도 측정을 실시하였다.

☞ 예시 3

발암성시험에 대해서는, 본제가 항악성 종양제이므로 실시하지 않았다. 또, 의존성 시험에 대해서는, 안전성약리시험 및 다른 독성시험에 있어 중추신경에 대한 작용을 나타내는 소견이 인정되지 않았으므로 실시하지 않았다.

- 투여 경로 및 시험동물(설치류 및 비설치류 등 포함)의 종류에 대해 단독 또는 함께 간략히 기술한다.

☞ 예시 1

투여 경로는 임상 적용 경로와 같은 경구투여로 하였고, 시험동물종으로서 설치류로서 랫드를, 비설치류로서 비글견을 이용하였다.

☞ 예시 2

본제의 안전성을 랫드 및 개를 이용하는 단회투여독성시험 및 반복투여독성시험, 랫드 및 토끼를 이용하는 생식·발생독성시험, 세균, 포유류 배양 세포 및 랫드를 이용하는 유전독성시험, 마우스 및 랫드를 이용하는 발암성시험, 토끼를 이용하는 국소자극성시험, 마우스 및 기니피그를 이용하는 항원성시험에 의해 평가하였다.

- 실시한 시험에 대한 FDA, ICH 등 관련 규정 및 지침을 소개한다.

☞ 이 시험들은 GLP에 근거하여 실시하였다.

☞ 이 독성시험 중, 주요 독성시험은 ICH 가이드라인에 따라 GLP에 적합한 조건하에서 실시하였다.

☞ 단회투여독성시험, 반복투여독성시험 및 발암성시험은 일본 및 OECD 가이드라인, 생식·발생독성시험은 ICH 가이드라인, 유전독성시험은 FDA, OECD 및 ICH 가이드 라인, 국소자극성시험은 FDA 및 EPA(Environmental Protection Agency) 가이드라인에 근거하여 실시하였다. 항원성시험은 일본 내에서 일반적으로 범용되고 있는 방법에 근거하여 실시하였다.

- 혈액 생화학적 검사 등 추가로 검토한 사항을 간략히 기술할 수도 있다.

☞ 예시

추가로, OOO의 담즙 조성예의 영향(비GLP), OOO와 HMG-CoA 환원 효소 저해제의 병용 투여로 관찰된 각 소견에 대한 메마론산의 영향(비GLP) 및 혈청 콜레스테롤에의 영향(GLP)의 검토를 실시하였다.

2.6.6.2 단회투여독성

단회투여시험 자료를 동물 종 및 투여 경로별로 나누어 순서대로 간단히 요약한다. 경우에 따라서 표의 형태로 제시하는 것이 도움이 될 것이다.

[해설]

- 일반적으로 이용되는 일정한 형식은 없으며, 결과의 이해와 평가를 돕기 위해 이해가 쉬운 양식을 택하여 기재한다. 아래와 같이 동물 종 및 투여 경로 등에 하위 항목번호를 부여하는 방식 등으로 기재할 수 있다.
- 일반적으로 각 시험항목에 해당 독성시험 자료가 기재된 CTD 항목 및 독성시험 번호를 기재할 수 있다.

☞ 예시 1

2.6.6.2 단회투여독성시험

2.6.6.2.1 마우스 단회 경구투여 독성시험(4.2.3.1-1: I0009)

2.6.6.2.2 마우스 단회 정맥투여 독성시험(4.2.3.1-1, I0009)

2.6.6.2.3 랫드 단회 경구투여 독성시험(4.2.3.1-1 : I0009)

2.6.6.2.4 랫드 단회 정맥내투여 독성시험(4.2.3.1-1 : I0009)

2.6.6.2.5 개 단회 경구투여 독성시험(4.2.3.1-2 : D20 239)

2.6.6.2.6 개 단회 정맥내투여 독성시험(4.2.3.1-2 : D20 239)

2.6.6.2.7 개 단회 정맥내투여 독성시험(30분간 지속 투여)(4.2.3.1-5 : D20 261)

- 일반적으로 시험동물(마우스, 랫드, 개), 투여량(mg/kg), 투여 경로, 관찰 기간 등의 시험방법을 기술한다.
 - 이때 용량 설정 근거 등을 기술할 수도 있다.
- 일반적으로 시험동물별로 임상 증상, 사료/물 섭취량, 체중, 뇨 검사, 혈액학적 검사, 혈액 생화학적 검사, 장기 중량, 병리 육안검사, 병리 조직검사, 안과 검사, 심전도 검사 등을 평가하여 발현된 독성/이상소견에 대해 기술한다.
- 일반적으로 개략의 치사량을 기술한다.

2.6.6.3 반복투여독성(독성동태 평가 포함)

시험을 동물 중, 투여 경로 및 투여 기간의 순서로 요약하도록 하는데, 방법 및 중요한 소견[표적 장기에 대한 독성 및 그 중증도, 용량(노출량)/반응 관계, 무독성량(NOEL) 등]에 대해 간단하게 기술한다. 핵심 시험 외의 시험에 대해서는 간략하게 요약할 수 있다(핵심 시험은 ICH M3에서 정하고 있는 결정적인 GLP 시험이다).

[해설]

- 일반적으로 이용되는 일정한 형식은 없으며, 결과의 이해와 평가를 돕기 위해 이해가 쉬운 양식을 택하여 기재한다. 아래와 같이 동물 종 및 투여 경로 등에 하위 항목번호를 부여하는 방식 등으로 기재할 수 있다.
 - 일반적으로 각 시험항목에 해당 독성시험 자료가 기재된 CTD 항목 및 독성시험 번호를 기재할 수 있다.
 - 일반적으로 동물 종, 투여 경로 및 투여 기간 순서로 기술한다.

☞ 예시 1

2.6.6.3 반복투여독성시험

2.6.6.3.1 랫드에서 1개월간의 반복 경구투여 독성시험(첨부자료 4.2.2.1-21, 4.2.3.2-1)

2.6.6.3.2 랫드에서 3개월간의 반복 경구투여 독성시험

2.6.6.3.3 랫드에서 6개월간의 반복 경구투여 독성시험

2.6.6.3.4 개에서 1개월간의 반복 경구투여 독성시험

2.6.6.3.5 개에서 3개월간의 반복 경구투여 독성시험

2.6.6.3.6 개에서 12개월간의 반복 경구투여 독성시험

- 일반적으로 랫드 및 개에서의 투여량(mg/kg/day), 1일 투여 횟수(예; 1일 1회, 1일 2회), 투여 기간, 투여방법(예; 경구투여, 혼이투여), 투여 형태(예; 용액, 현탁액, 캡슐)를 기술한다.
 - 투여 형태에서 시험물질 이외에 투약을 위해 첨가한 물질이 있는 경우(예; 아라비아검, 유

당), 그 물질에 대해 기술할 수 있다.

- 일반적으로 전신 노출량을 평가하기 위한 독성동태시험 병행 및 그 결과를 기술한다.
- 일반적으로 무독성량(mg/kg/day)을 각 시험동물의 암컷 및 수컷에 대해 기술한다.
- 일반적으로 무독성량에서의 AUC를 암컷 및 수컷 각각에 대해 기술하고, 임상 추천 용량에서의 AUC와 비교한다. 시험물질의 안전역에 대해 평가한다.
- 일반적으로 임상 증상, 사료/물 섭취량, 체중, 뇨 검사, 혈액학적 검사, 혈액 생화학적 검사, 장기 중량, 병리 육안검사, 병리 조직검사, 안과 검사, 심전도 검사 등을 평가하여 나타난 독성변화에 대해 기술한다.
 - 독성 변화의 회복성을 평가하기 위해 이상조건이 휴약에 의해 회복되는지의 여부에 대해 기술할 수 있다.
- 일반적으로 사망이 발생한 경우는 사망이 발생한 투여량(mg/kg/day), 투여 기간, 사망한 동물 수(암컷, 수컷 각각)에 대해 기술한다. 사망 시점의 독성 변화 정도를 평가하기 위해 혈액 검사 및 부검하여 장기 및 조직의 육안적 관찰 결과, 병리 조직학적 검사 결과, 장기 중량 변화 등을 기술한다.
- 시험물질과 동일 계열의 성분에 대한 반복투여독성시험을 추가적으로 실시하여, 그 시험결과를 병용 약제, 동물 종 및 투여 기간에 따라 기술할 수 있다.

2.6.6.4 유전독성

다음 순서에 따라 시험을 간단히 요약한다.

- *in vitro* 비포유류 세포 시험계
- *in vitro* 포유류 세포 시험계
- *in vivo* 포유류 시험계(독성동태 평가 포함)
- 그 외의 시험계

[해설]

- 일반적으로 이용되는 일정한 형식은 없으며, 결과의 이해와 평가를 돕기 위해 이해가 쉬운 양식을 택하여 기재한다. 아래와 같이 하위 항목번호를 부여하는 방식 등으로 기재할 수 있다.
 - 일반적으로 각 시험항목에 해당 독성시험 자료가 기재된 CTD 항목 및 독성시험 번호를 기재할 수 있다.

☞ 예시

2.6.6.4. 유전독성

2.6.6.4.1 세균을 이용하는 복귀돌연변이시험(Ames 시험)(4.2.3.3.1-1 : V0006)

2.6.6.4.2 림프구를 이용한 염색체이상시험(4.2.3.3.1-2 : V0007)

2.6.6.4.3 포유류 배양 세포를 이용한 유전자돌연변이시험(4.2.3.3.2-3 : V0008)

2.6.6.4.4 마우스를 이용한 소핵시험(4.2.3.3.2-1 : M0010)

- 세균(*Salmonella typhimurium*, *E. coli*) 을 이용한 복귀돌연변이시험은 사용한 균주, 시험물질의 농도 및 대사 활성계의 유무에 대해 표기하고 그 시험결과를 기술할 수 있다. 용량 설정의 근거에 대해 같이 기술할 수 있다.
- 염색체이상시험에서는 사용한 세포, 직접법 또는 대사 활성화법인지 여부, 시험물질의 농도 및 처리 시간을 표기하고 결과를 기술할 수 있다.
- 랫드/마우스 소핵시험에서는 시험물질 투여량, 결과를 기술할 수 있다.

- 일반적으로 결과에 따라 음성이면 유전독성이 없다고 판단함을 기술할 수 있다.

2.6.6.5 발암성(독성동태 평가 포함)

시험법 및 고용량 선정의 근거를 설명해야 한다. 각 시험 내용을 다음 순서에 따라 요약한다.

- 장기 발암성시험(동물 중 순서에 따라 : 반복투여독성시험 또는 약동학시험 항에 적절하게 포함시킬 수 없는 용량 결정 시험 포함)
- 단기 또는 중기 발암성시험(반복투여독성시험 또는 약동학시험 항에 적절하게 포함시킬 수 없는 용량 결정 시험 포함)
- 기타 시험

[해설]

- 시험동물의 종, 성별, 계통, 연령에 대해서 기술한다.
- 시험 기간, 투여방법, 투여군별 투여량 및 동물 수를 기술한다.
- 성별에 따라 투여량이 다른 경우 이에 대해서 기술한다. 또한 시험 진행 시 투여량을 변경하였다면, 변경된 투여량 및 변경 시점, 변경 이유에 대해서 기술한다.
- 각 투여군별로 시험결과를 기술한다. 시험결과는 사망률, 외부 상태, 체중, 혈액학적 검사 결과, 병리 조직학적 검사 결과 등에 대하여 기술하며, 각 시험결과들의 원인, 투여 약물과의 연관성, 발암성 시사 여부, 독성학적 의의에 대해서 고찰한다.
- 고용량의 설정 근거로서 실시한 예비시험에 대하여 기술한다. 예비시험의 실시 내용에 대하여 기술하고, 고용량에 대하여 예비시험을 실시하였을 때, 시험 종료 시점에서의 노출량과 사람의 임상 추천 용량에서의 노출량과 비교한 결과를 기술하여 안전의 확보 여부에 대해서 나타낸다.

☞ 예시

- 13주간 발암성 예비시험의 투여 13주째에 있어서의 AUC₀₋₂₄ 결과로부터, 가장 높은 용량인 80 mg/kg군에서의 노출량은, 임상 추천 용량을 사람에 1일에 2회 투여했을 때의 AUC의 110 ~ 240배이며, 모두 충분한 안전역을 확보하고 있는 것을 확인할 수 있었다.
- 발암성시험을 실시하지 않았던 경우는 이의 이유와 함께, 근거가 되었던 가이드라인, 다른 독성시험의 결과 등에 대하여 기술한다.
 - 발암성 시험을 현재 실시하고 있는 경우는 시험동물의 종, 시험 기간 등 시험의 간략한 내용과 함께, 시험의 개시 시점과 종료 시점에 대하여 기술한다.

2.6.6.6 생식·발생독성(용량설정시험 및 독성동태 평가 포함)

시험을 다음 순서로 방법 및 중요한 소견을 간략하게 기술하면서 요약한다.

- 수태능 및 초기 배발생 시험
- 배·태자 발생시험
- 출생 전·후 발생 및 모체기능시험
- 후세대(발육기 동물)에 수행된 시험(실시한 경우)

변형된 시험 디자인이 사용되었다면, 그에 따라 상기 제목을 수정한다.

[해설]

- 일반적으로 이용되는 일정한 형식은 없으며, 결과의 이해와 평가를 돕기 위해 이해가 쉬운 양식을 택하여 기재한다. 아래와 같이 하위 항목번호를 부여하는 방식 등으로 기재할 수 있다.
- 일반적으로 각 시험항목에 해당 독성시험 자료가 기재된 CTD 항목 및 독성시험 번호를 기재할 수 있다.

☞ 예시 1

2.6.6.6 생식·발생독성시험

2.6.6.6.1 랫드 경구투여에 의한 수태능 및 착상까지의 초기 배발생 시험

2.6.6.6.2 랫드 경구투여에 의한 배·태자 발생시험

2.6.6.6.3 랫드 경구투여에 의한 출생 전 및 출생 후의 발생 및 모체기능시험

- 시험동물의 종, 성별, 계통, 연령에 대해서 기술한다.
- 투여 기간, 투여방법, 투여군별 투여량 및 동물 수를 기술한다. 투여 기간에 대해서는 암컷 및 수컷별 투여 기간을 교배 전부터 임신 후까지 자세하게 기술하며, 부검 시기도 함께 기술한다.

☞ 예시

수컷의 투여 기간은 교배 4주 전부터 교배 기간을 거쳐 부검 전날까지로 했다. 암컷은 교배 2주 전부터 교배 기간을 거쳐 임신 7일까지로 했다. 투여 기간 중에 교배를 실시하여 암컷 동물의 생식능을 조사하는 것과 동시에, 암컷 동물을 임신 15일에 부검하여 초기 배에 미치는 영향을 조사했다.

- 각 시험별로 투여량 설정의 근거, 시험결과, 무독성량에 대하여 기술한다.
- 투여량 설정의 근거에 대해서 기술하는 경우는, 다른 독성시험의 결과를 참고로 한 경우는 그의 내용에 대하여 기술하고, 예비 시험을 실시한 경우는 이의 시험 내용에 대하여 기술한다.

☞ 예시 1

투여량은 랫드에 있어서의 1개월간 반복 경구투여 독성시험의 추가 시험의 결과를 참고하여 설정했다. 수컷은 600 mg/kg 투여에서 체중 증가의 억제가 보였지만, 암컷은 1000 mg/kg 투여에서도 체중 추이에 이상은 볼 수 없었다. 또, OOO의 혈장 중 농도를 동일 투여량으로 암컷 및 수컷에서 비교했는데, 암컷의 AUC는 수컷의 1/4~1/3였다. 이로부터, 본 시험에서는 수컷은 고용량을 600 mg/kg로 하고, 이하, 150 및 37.5 mg/kg로 설정했다. 또, 암컷은 고용량을 한계량으로서 충분하다고 생각할 수 있는 1200 mg/kg로 하고, 이하, 300 및 75 mg/kg를 설정했다.

☞ 예시 2

토끼에 있어서의 배·태자 발생에 관한 시험의 투여량의 설정을 목적으로, 8~10 마리/군의 임신 NZW 토끼에 OOO의 12.5, 25 및 50 mg/kg을 임신 6일부터 임신 18일까지 경구투여하여 예비 시험을 실시했다. 어미 동물은 임신 28일에 부검했다. 12.5 mg/kg 이상의 어미 동물에 체중 증가의 억제 및 섭식량의 감소가 보였고, 50 mg/kg에서는 유산이 2예, 조산이 1예에서 볼 수 있었다. 25 mg/kg 이하에서 유산 및 조산은 보지 못하였고, 모든 어미 동물로부터 생존 태아를 얻을 수 있었다. 따라서 임신한 토끼에 대한 경구투여에서의 반복 투여 가능 최대량은 25 mg/kg이라고 생각할 수 있었다.

- 시험결과는 외부 상태, 체중, 섭식량, 유산 및 조산 여부, 생식능 검사 결과, 부검 소견 등에 대하여 기술하며, 특이적인 결과가 발생했을 경우 투여 약물과의 연관성 및 생식·발생독성 시사 여부에 대하여 기술한다.
- 암컷 및 수컷, 친동물 및 어미 동물에 대해 각각 무독성량을 언급하여야 하며, 무독성량은

일반적 무독성량 및 생식능에 대한 무독성량으로 분류하여 기술한다.

☞ 예시

어미 동물에 대한 일반 독성학적 무독성량은 5 mg/kg/일, 어미 동물의 임신 유지, 분만 및 포육 등의 생식능에 관한 무독성량은 80 mg/kg/일, 차세대의 발생에 관한 무독성량은 5 mg/kg/일로 판단되었다.

2.6.6.7 국소내성

국소내성시험이 실시된 경우 동물 종, 투여 경로 및 시험 기간의 순서로 시험방법 및 중요한 소견을 간략하게 기술하면서 요약한다.

[해설]

- 시험동물의 종, 성별, 계통, 연령에 대하여 기술한다.
- 시험 기간, 시험 부위, 투여방법, 투여군별 투여량 및 동물 수를 기술한다.
- 시험결과에 대하여 기술한다. 시험결과는 시험 부위의 외부 상태, 병리 조직학적 검사 결과, 전자현미경 검사 결과, toxicokinetics 등에 대하여 기술하며, 각 시험결과들의 원인, 투여 약물과의 연관성, 국소독성 시사 여부, 독성학적 의의에 대해서 고찰한다. 시험 부위에 국소독성을 시사하는 반응이 발생한 경우, 이 반응이 외부적인 처치에 의한 경감 여부도 함께 기술한다.

☞ 예시

토끼의 피부 및 안 점막 자극성시험을 실시한 결과, 본 약의 국소자극성은 극히 정도였다. 또한 토끼에서의 안 점막 자극성시험에 있어 정도의 자극성은, 눈의 세척에 의해 경감되었다.

2.6.6.8 기타 독성시험(실시한 경우)

기타 시험을 실시한 경우 이를 요약한다. 필요시 시험을 실시한 논리적 근거를 제공한다.

- 항원성시험
- 면역독성시험
- 기전독성시험(다른 곳에 포함되지 않은 경우)
- 의존성시험
- 대사체에 대한 독성시험
- 불순물에 대한 독성시험
- 기타 시험

[해설]

- 일반적으로 이용되는 일정한 형식은 없으며, 결과의 이해와 평가를 돕기 위해 이해가 쉬운 양식을 택하여 기재한다. 아래와 같이 하위 항목번호를 부여하는 방식 등으로 기재할 수 있다.
 - 일반적으로 각 시험 항목에 해당 독성시험 자료가 기재된 CTD 항목 및 독성시험 번호를 기재할 수 있다.

☞ 예시

2.6.6.8 기타 독성시험

2.6.6.8.1 기니픽 항원성시험(자료 4.2.3.7.1-1)

2.6.6.8.2 면역독성시험

2.6.6.8.3 기전독성시험(다른 곳에 포함되지 않은 경우)

2.6.6.8.4 의존성시험

2.6.6.8.5 대사체에 대한 독성시험

2.6.6.8.6 불순물에 대한 독성시험

2.6.6.8.7 기타 시험

- 요약항목을 구분 없이 나열식으로 기술할 수도 있고, '시험방법', '결과', '고찰'과 같이 항목을 구분하여 기술할 수 있다.

[2.6.6.8.1 항원성시험]

- 일반적으로 시험의 종류, 시험동물(예; 기니픽, 마우스 등) 별 투여량(mg/kg) 및 횟수, 투여 경로, 투여 기간, 감각 방법, 면역보조제 명칭, 음성 대조군, 양성 대조군(예; 알부민 결합물) 등의 시험방법을 기술한다.
 - 이때 용량 설정 근거 등을 기술할 수 있다.
- 성적을 표로 나타낼 수도 있다.
- 각 시험별 시험결과(양성/음성)를 기술하고, 음성인 경우에는 항원성을 나타내지 않음을 같이 언급한다. 양성인 경우에는 결과의 판정에 대해 기술할 수 있다.

[2.6.6.8.2 면역독성시험]

[2.6.6.8.3 기전독성시험(다른 곳에 포함되지 않은 경우)]

- 기전독성시험은 반복투여독성시험에서 나타난 독성과 그 시험동물에 따라 항목 및 시험을 구분하여 기술할 수 있다.
 - ☞ 예시
 1. 랫드의 갑상선 기능에 미치는 영향(시험번호 T-031)
 2. 개의 동공 지름에 대한 영향(시험번호 T-032)
- 반복투여독성시험에서 나타난 독성과 그 시험동물 및 투여 기간에 대해 기술한다.
- 위의 독성이 나타난 조직 또는 기능에 대한 영향을 검토하기 위한, 즉 기전독성시험을 실시하기 위한 시험동물, 시험 약물 및 양성 대조약물, 투여량, 투여 기간, 시험방법에 대해 기술한다.
- 각 평가변수별로 그 결과를 기술한다. 시험결과를 통하여 독성 발현 기전에 대해서 고찰을 기술할 수 있다. 또한 시험결과를 하나로 무독성량을 기술할 수 있다.

[2.6.6.8.4 의존성시험]

- 시험동물(예; 랫드, 원숭이 등), 시험 종류(퇴약 증후 검토, 급성 중추신경 효과 관찰, 위내 연속 자기투여시험 등), 투여량, 투여 경로, 투여 기간에 대해 기술한다.
 - 이때 용량 설정 근거 등을 기술할 수 있다.
 - 퇴약 증후 검토의 경우, 양성 대조약물, 퇴약 증후에 대한 검토 지표(예; 일반 상태, 체중 및 섭이량) 등의 시험방법을 기술한다. 저용량과 고용량 및 양성 대조약물 투여량에 대해 기술할 수 있다.
- 성적을 표로 나타낼 수 있다.
 - 퇴약 증후 검토의 경우, 저용량, 고용량, 양성 대조군에 대한 투여 기간 및 휴약기간 시의 검토 지표 결과(예; 일반 상태, 체중, 섭이량)를 표에 나타낼 수 있다.

- 급성 중추신경 효과 관찰의 경우, 투여량별 일반 상태에 대해 표에 나타낼 수 있다.
- 위내 연속 자기투여시험의 경우, 투여량 및 투여 기간에 따른 하루 당 평균 섭취횟수를 표에 나타낼 수 있다.

○ 시험 종류별 결과를 기술한다.

- 퇴약 증후 검토의 경우 양성 대조군과 비교하여 기술하고, 의존성을 지니는지에 대해 기술할 수 있다.
- 급성 중추신경 효과 관찰의 경우, 급성 중추신경 효과가 발현되는 최소 용량에 대해 기술할 수 있다.
- 위내 연속 자기투여시험의 경우, 자기투여 횟수의 증가를 나타내는지에 대해 기술할 수 있다.

[2.6.6.8.5 대사체에 대한 독성시험]

- 약물동태시험에서 각 동물모델(예; 마우스, 랫드, 개)의 단회 또는 반복투여 시의 혈중 개개의 대사체의 농도 측정 결과를 기술한다. 그 농도 측정 결과를 표로 나타낼 수도 있다. 약물동태 시험에서의 개개의 대사체에 대한 각 동물모델(예; 마우스, 랫드, 개)과 사람 간의 노출량을 비교하여 기술한다. 각 동물모델에서의 개개의 대사체의 노출량이 사람의 노출량보다 높을 경우, 이에 대해 언급하고 그 대사체에 대한 독성시험을 실시하지 않았음을 기술한다.

☞ 예시

사람에 있어서의 주된 대사체(M-1, M-3, M-4 및 M-8)는 개 및 랫드의 독성동태시험에서 양 중 또는 그 다른 한쪽에 사람 최대 1일 투여량(■ mg, 1일 ■ 분할 투여, 1회 투여량 ■ mg 상당량)에 있어서의 추정 노출량을 넘는 농도로 검출되어 모두 사람에게 특이적인 대사체는 아니었다. 또, 대사체의 프로파일은 독성시험에 사용된 동물 종과 사람 간에 정성적으로 유사하였다. 따라서 대사체의 독성시험은 이미 실시된 OOO(성분명)의 독성시험에서 평가할 수 있다고 판단하고 대사체의 독성시험은 실시하지 않았다.

- 시험을 실시한 경우, 시험을 실시한 대사체의 종류에 대해 기술하고 시험 종류(예; 단회 정맥 내 투여시험, 복귀돌연변이시험, 염색체이상시험 등)에 대해 기술한다. 시험 종류에 따른 시험 방법 및 결과에 대해 각 시험 종류별 요약문과 동일한 방식으로 기술한다. 시험에 따라 대사체의 대조군으로 원성분을 사용할 수 있으며, 대사체와 원성분의 독성시험 결과를 비교하여 대사체가 원성분 보다 낮은 독성이 나타남을 기술할 수 있다.
- 성적을 표로 나타낼 수 있다.

[2.6.6.8.6 불순물에 대한 독성시험]

- 불순물의 종류 및 양에 대해 기술한다.
- 불순물에 대한 독성시험을 실시하여야 하는 경우 유연물질에 대한 반복투여독성시험, 유전독성시험(복귀돌연변이시험, 체외 염색체이상시험), 기타 필요한 독성시험에 대해 기술한다.
- 각 시험별로 항목을 구분하여 기술할 수도 있다.

☞ 예시

1. 불순물의 독성 : A#의 세균을 이용한 복귀돌연변이시험
2. 불순물의 독성 : A#의 사람 림프구를 이용한 염색체이상시험

- 각 시험별로 사용한 세균 또는 시험동물, 투여량, 투여방법, 시험 결과에 대해 기술한다. 시험 결과를 통해 불순물이 독성을 유발하지 않음을 기술할 수 있다.

[2.6.6.8.7 기타 독성 : 광독성시험]

- *In vitro* 시험의 경우, 시험에 사용한 세포(예; 3T3 세포) 및 시험 농도 범위, 용매, 광원, 조사량, 약물 처리, 배양, 양성 대조군 등의 시험방법에 대해 기술한다. 광 조사 유무에 의한 IC₅₀의 비를 비교할 수 있다. 양성 대조군의 PIF(Photo Irritation Factor) 수치에 대해서도 기재할 수 있다. 시험결과(음성/양성)에 대해 간략히 기술한다. 시험관 내의 시험에서 광독성이 나타나지 않았을 경우, 광독성 확인을 위해 시험관 외에서도 실시하기로 하였음을 기술할 수 있다.
- *In vivo* 시험의 경우, 시험동물(예; 랫드)의 종류, 군(용매 대조군, 본약 군, 양성 대조군) 당 동물 수, 투여 농도, 투여 횟수, 광 조사 방법, 조사 후 피부반응 확인 시간, 피부반응 확인 방법에 대하여 기술한다. 피부반응(예; 붉은 반점) 및 광독성이 나타나는지에 대해 기술하고, 사람에서의 광독성이 나타날 가능성에 대해 기술한다.

2.6.6.9 고찰 및 결론

이 부분에서는 독성 평가와 발생된 문제의 유의성에 대하여 고찰하도록 한다. 이들 정보를 요약해 도표로 만드는 것이 바람직하다.

[해설]

- 단회투여독성시험과 관련하여, 고찰 및 결론 사항을 기술한다.

☞ 예시 1

단회투여독성시험에서는, 마우스 및 랫드에게 5000 mg/kg, 개에 3000 mg/kg를 단회 경구 투여하여 특기할 만한 변화는 볼 수 없었다. 복강 내 투여에서는, 마우스, 랫드에서 2000 mg/kg로도 사망하여 부검에서는 복강 내에서 투여 약물인 것으로 보이는 물질의 저장, 화농성 육아종 및 유착이 보였지만, OOO의 임상 투여 경로는 경구이므로 사람에서의 안전성에 문제가 된다고는 사료되지 않았다.

☞ 예시 2

단회 경구투여시험에서는, 마우스에서는 2000 mg/kg, 랫드에서는 1000(암컷) 및 2000 mg/kg(수컷)의 투여로 사망 예를 관찰할 수 있었다. 사망 예는 경구투여 후 19일 이내에 발현하였다. 개의 단회 경구투여(100 ~ 200 mg/kg)에서 주된 일반 증상은, 자발적인 운동 감소, 구토, 실조성 보행 및 동공확장이었다. 또한, 경구투여에 의해 혈청 빌리루빈, 적혈구 계 파라미터, APTT, 뇨 중 빌리루빈, 뇨 단백질이 증가하였으며, 림프구가 감소하였다. 이러한 변화의 대부분이, 투여 후 14일 이내에 소실하였으며, 투여 14일 후 병리 조직학적 검사에서 이상이 인정되지 않았으므로, 비교적 고용량의 본제를 단회 경구투여하여도 장기적으로 지속되는 유해한 작용은 발현하지 않을 것으로 추측되었다.

- 반복투여독성시험과 관련하여, 고찰 및 결론 사항을 기술한다.

☞ 예시 1

반복투여독성은 랫드 및 개를 이용해 검토하였다. 랫드에서 3개월간의 혼이 경구투여 시험(20~ 1500 mg/kg)에서는, 20 mg/kg 이상의 수컷에서 혈청 콜레스테롤 감소, 1500 mg/kg의 수컷에서는 TG 감소가 보였지만, 콜레스테롤 감소는 OOO의 약리 작용에 의한 변화이며, TG 감소와 함께 고려하여도 독성학적인 의의는 없다고 생각할 수 있었다. 암컷은 수컷에 비해 전신 노출도가 높고, 500 mg/kg 이상에서 흡수의 포화가 보였지만, 그 밖에 특기할 만한 소견은 인정되지 않았다. 랫드 6개월간 혼이 경구투여 시험(수컷 : 150 ~ 1500, 암

컷 : 50 ~ 500 mg/kg)에서는, 투여 27주째의 500 mg/kg의 암컷에서만 혈청 GOT 증가(대조 : 143 ± 93 U/L, 500 mg/kg : 246 ± 249 U/L)가 보였지만, 병리학적 검사로서 관련 변화는 인정되지 않았다.

한편, 개에서의 3개월간 경구투여 시험(3 ~ 1000 mg/kg)에서는, 3 mg/kg 이상으로 혈청 콜레스테롤 또는 TG의 감소, 300 mg/kg 이상으로 흡수되지 않은 OOO에 의한 것으로 생각되는 변의 백색화가 보였지만, 6 및 12개월간 경구투여 시험(30 ~ 300 mg/kg)에서는 30 mg/kg 이상에서 혈청 콜레스테롤 감소가 보일 뿐이었다. 이러한 소견도 랫드와 같이 독성학적인 의의는 없다고 생각할 수 있었다. 이상의 결과로부터, 장기투여 시험의 무독성량은, 랫드 수컷에서 1500 mg/kg, 암컷에서 250 mg/kg, 개에서 300 mg/kg라고 판단되었다.

☞ 예시 2

반복 경구투여 시험에 있어서, 개와 비교해 랫드에서 저용량보다 독성이 보였지만, 노출량의 비교에서는 차이는 볼 수 없었다.

본제는 EGFR 티로신 키나제를 억제하는 약제이기 때문에, 상피조직에 있어서의 독성 발현이 적지 않을 것으로 예상되어, 1종 이상의 동물로 관찰된 주된 약물 관련 작용(병리 조직학적 소견 등)으로서는 각막(위축, 궤양), 피부(모낭의 변성·염증), 난소(위축), 간장(괴사), 신장(유두 괴사, 요세관 확장), 소화관(설사, 식도의 염증, 위의 출혈·궤양, 장관의 충혈·선확장)의 증상을 볼 수 있었다.

랫드에 있어서의 6개월간 경구투여 시험 및 개에 있어서의 12개월간 경구투여 시험에서는 본제에 관련한 ALT, AST, 빌리루빈의 상승이 인정되었다. 이 빌리루빈 상승은 본제에 의한 빌리루빈 포함 저해로 인한 것으로 사료되었다.

○ 유전독성시험과 관련하여, 고찰 및 결론 사항을 기술한다.

☞ 예시 1

유전독성시험은 세균을 이용하는 복귀돌연변이시험, 사람 말초혈관의 림프구를 이용하는 염색체이상시험 및 마우스 소핵시험으로 검토했지만, 모두 음성이었으므로, 유전독성은 없다고 판단되었다.

☞ 예시 2

표준적인 유전독성시험에 있어서, 본제는 유전독성을 나타내지 않았으며, 토끼 및 기니픽의 국소 적용에서도 피부나 각막에 대한 국소 작용(국소 자극성, 피부 감작성)은 극히 경도(최소한)로, 랫드에 있어서의 광독성도 극히 경도(최소한)로 나타났다. 따라서, 본제의 사람에의 적용 시, 유전독성, 국소 자극성, 피부 감작성 및 광독성을 일으킬 가능성은 지극히 낮을 것으로 추측되었다.

○ 발암성시험과 관련하여, 고찰 및 결론 사항을 기술한다.

☞ 예시 1

발암성시험은, 마우스(25 ~ 500 mg/kg) 및 랫드(수컷 : 150 ~ 1500 mg/kg, 암컷 : 50 ~ 500 mg/kg)를 이용해 검토하였지만, 발암성은 인정되지 않았다.

☞ 예시 2

본제는 현재로서는 진행성 악성 종양 치료제로서 개발되고 있기 때문에, 발암성시험은 실시되지 않았다.

○ 생식·발생독성시험과 관련하여, 고찰 및 결론 사항을 기술한다.

☞ 예시 1

생식·발생독성은, ICH 가이드라인에 근거하여, 랫드 수태능 및 착상까지의 초기 배발생에

관한 시험, 랫드 및 토끼 배·태자 발생에 관한 시험, 랫드 출생 전 및 출생 후의 발생 및 모체 기능에 관한 시험을 실시했으며, 모체 동물의 생식능, 다음 세대의 발생, 성장 및 생식능에 영향을 관찰해도, 무독성량은 어느 시험에서도 1000 mg/kg(최고 용량)이라고 판단되었다.

☞ 예시 2

랫드 수컷 및 암컷 생식능, 랫드·토끼의 배·태자 독성/최기형성 및 랫드의 출생 전 및 출생 후의 발달을 조사하는 표준적인 생식·발생독성시험에 있어서, 유산, 약물이 흡수되는 배자의 수 증가, 태아 체중의 감소가 보이므로, 임신부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에서는, 치료상의 유익성이 위해성을 상회한다고 판단되었을 경우에만 투여하는 것이 제시되었다. 추가로 최대 내량에 가까운 용량 혹은 모체동물 독성을 나타내는 용량(임상 추천 용량인 150 mg/일 투여 시의 사람의 노출량보다 높은 노출량; 약 24배)에 있어서, 생식능 장애, 최기형성 작용, 출생 전 및 출생 후의 신체적·행동적 발달 이상은 관찰되지 않았다.

- 항원성시험과 관련하여, 고찰 및 결론 사항을 기술한다.

☞ 예시 1

항원성시험(기니픽 ASA 및 PCA 반응)의 결과는 모두 음성이었다.

- 대사체 등에 대한 독성시험(독성동태)과 관련된 사항을 기술하며, 예로서 주요 시험의 무독성량에 있어서의 임상 추천 용량비 및 전신 노출비(AUC 동물/AUC 사람)를 표로서 제시할 수 있으며(예시 1), 이에 대한 설명을 하여 고찰 및 결론 사항을 기술한다.

☞ 예시 1

表 2.6.6-2 無毒性量と臨床推奨用量の用量比及び全身暴露比

試験の種類	動物種	投与期間	性別	無毒性量 (mg/kg)	臨床 用量比 ^a	全身暴露比 (AUC 動物/AUC ヒト ^b)			試験番号
						total エゼチミブ	エゼチミブ	SCH 60663 (複合体)	
反復投与	ラット	3ヵ月間	M	1500	7500	27	3.3	32	■090
			F	1500	7500	35	1.7	42	
		6ヵ月間	M	1500	7500	30	5.5	38	■453
			F	250	1250	23	6.0	28	
	イヌ	3ヵ月間	M+F	1000	5000	16	9.9	17	■110
		6ヵ月間	M+F	300	1500	12	6.3	14	■454
がん原性	マウス	24ヵ月間	M	500 ^c	2500	273	5.2	328	毒性: cc*458
			F	500 ^c	2500	375	4.3	452	TK ^d : ■334
	ラット	24ヵ月間	M	1500 ^c	7500	21	1.6	25	毒性: ■459
			F	500 ^c	2500	29	1.3	35	TK ^d : ■237
	胚・胎児 発生	ラット 妊娠 6~15 日	F	1000	5000	12	0.7	15	毒性: ■383 TK: ff*373
		ウサギ 妊娠 7~19 日	F	1000	5000	273	1.0	328	毒性: ■385 TK: ■291

a: 臨床推奨用量を 0.2 mg/kg (10 mg/日, 体重 50 kg) として算出した。

b: 健康成人男性 (日本人) を対象とした臨床試験 (2.7.2.2.4.7 参照) における定常状態の AUC (total エゼチミブ: 415

ng·h/mL, エゼチミブ: 71 ng·h/mL, SCH60663: 344 ng·h/mL) を基に算出した。

c: がん原性では, 発がん性が認められなかったため, 最高用量を表示した。

d: 1ヵ月間投与 TK 試験

☞ 예시 2

전신 노출량은 OOO와 SCH 60663(OOO 포함체) 모두 약리작용으로서 콜레스테롤 흡수저해 작용을 나타낸다고 생각할 수 있기 때문에(2.6.2.2.6항 참조), total OOO(OOO + SCH 60663)로 평가했다. 각 시험의 무독성량에 있어서의 임상 용량비는 1250 ~ 7500배, 전신 노출비는 장기 반복투여독성시험의 랫드로서 23 ~ 30배, 개로서 15배, 발암성시험의 마우스로 273 ~ 375배, 랫드로서 21 ~ 29배, 생식독성 시험의 임신한 랫드로서 12배, 임신한 토끼

로서 273배이었으므로, 용량비 및 전신 노출비로부터 판단했을 경우, OOO의 안전역은 넓다고 사료되었다.

☞ 예시 3

비임상시험으로 이용한 시험동물 중에서는, 사람에 비해, OOO에 대한 OSI-420/413의 혈장 중 농도가 높았다. 따라서, 독성시험에 있어서, 이러한 주요 대사물의 독성은 적절히 평가되고 있다고 생각할 수 있다.

랫드의 6개월간 경구투여 시험의 최소 독성 발현 용량(5 mg/kg/일)에 있어서의 평균 AUC는 약 12400 ~ 22000 ng·hr/mL, 개의 12개월간 경구투여 시험의 최소 독성 발현 용량(15 mg/kg/일)에 있어서의 평균 AUC는 약 15000 ng·hr/mL로서, 비임상시험의 반복투여로 관찰된 독성 소견이, 임상 추천 용량 150 mg/일을 투여한 사람의 노출량(AUC의 중앙치 : 약 24900 ng·hr/mL : 시험번호 248-004)에 가까운 혈장 중 농도에서도 발현하고 있는 것이 확인되었다.

- 불순물에 대한 독성시험과 관련하여, 고찰 및 결론 사항을 기술한다.

☞ 예시

불순물의 독성은, 규격치가 0.15%를 초과한 불순물이 함유된 OOO 원료의약품 [■% 불순물 A*, ■% 불순물 C*, ■% 불순물 D*, ■% 불순물 F* 및 ■% 불순물 G*] 을 이용하여, 랫드 및 개의 1 및 3개월간 경구투여 시험, 유전독성시험(반복투여시험, 체내 소핵시험으로 검토한 각 불순물은 사람 1일 최대 섭취량의 1400 ~ 13500배에 상당)으로 검토했지만, 불순물 함유에 의한 새로운 독성은 인정되지 않았다.

- 본제와 관련하여 이미 실시된 임상시험 결과(안전성)를 기술하여 고찰한다.

☞ 예시 1

본제의 임상시험에서 관찰된 임상 소견은 발진 및 설사였다. 그러나, 랫드의 피부 병변의 병리 조직학적 변화(다핵 거대세포의 침윤을 수반하는 모낭의 변성·염증)와 사람에 있어서의 병리 조직학적 변화(호중구 침윤을 수반하는 좌창 모양의 피부염)와는 유사하지 않았다. 해외의 임상시험(BR. 21 시험)에 있어서는, 눈 장애는 27%의 환자에게 보고되고 있어 발현율이 가장 높은 눈 장애는 결막염 및 각결막염이었다. 또, 각막염 및 천공이 발병한 중증 예 1예가 인정되고 있다.

고용량의 OOO는 간기능 검사치 및 빌리루빈치의 상승을 일으키는 것이 밝혀지고 있다. 현재, 본제의 신장 또는 난소에의 부작용을 나타내는 임상 자료는 수집되지 않았다. 또한, EGFR 저해제 투여와 임상 환자에 있어서의 간질성 폐렴 발현과의 인과관계는 분명하지 않지만, 시험한 어느 동물 종에 대해서도 폐가 본제의 표적 장기임을 살필 수 있는 폐 소견은 입수되지 않았다(표 2.6.6.12-1).

2.6.6.10 표 및 그림

본문 중의 표와 그림은 요약문 전반에 걸쳐 적절한 장소에 포함시킬 수 있다. 다른 방법으로는 표와 그림을 요약문 끝에 첨부하여도 된다.

2.6.7 독성시험 요약표(부록 B 참조)

[해설]

- 부록 B 중 「2.6.7.4 독성시험 표(원료)」의 목적 중 하나는 확인된 불순물의 안전성 확인 심사를 용이하게 하는 것이다. 분석방법이 변경되었을 경우에는 초기의 배치에 관한 정보가 불순물의 안전성 확인에 적용할 수 없는 것도 있다. 그 경우에는 「2.6.7.4 독성시험 표(원료)」의 각주를 이용해 불순물의 안전성 확인에 관련하는 배치를 명시하는 것이 바람직하다.
- 초기 단계의 독성시험에서 사용된 시험물질 중 비GLP 시험에서 사용한 원료를 분석하는 것은 요구되고 있지 않다. 그러나 그러한 분석을 실시했을 경우에는 결과를 「2.6.7.4 독성시험 표(원료)」에 포함해도 괜찮다.
- 3개월간의 임상시험을 지지하기 위해서 필요한 3개월 독성시험은 후에 9개월 독성시험으로 바뀌더라도 ICH M3 가이드라인에 나타난 반복투여독성시험 외에도 중요하다고 생각되는 반복투여독성시험에 대해서도 각 시험 마다 1개의 표를 작성하도록 한다.

비임상시험자료 요약표

공동기술문서로 제출할 비임상시험자료 요약표는 2.6항에서 설명하는 양식으로 작성할 것을 권장한다. 신청자는 필요한 경우, 결과의 이해와 평가를 돕기 위해, 서류 양식을 변경하여 최적의 형태로 정보를 제공할 수 있다.

이 항의 목적은 어떤 시험이 요구되는지를 규정하는 것이 아니라, 시험이 실시된 경우, 그 시험결과를 어떻게 작성하는지를 설명하고 있다. 신청자는 필요에 따라 여기에 예시한 양식에 몇 개의 항목을 추가 또는 삭제할 수 있다. 하나의 도표 안에 여러 시험결과를 포함할 수 있다. 또는, 한 시험의 자료를 여러 표에 걸쳐 인용할 수도 있다.

비임상시험자료 요약표로서 추천된 양식을 부록 B와 부록 C에 제시하였다. 부록 B에는 표를 작성하는 데 사용할 양식을 나타내었다. 양식에는 작성방법에 대한 지침을 제공하기 위해 각주를 이탤릭체로 달았다(표가 작성되면 이탤릭체로 된 정보는 삭제한다). 부록 C에는 요약표의 작성 예를 나타내었다. 작성 예를 기재한 목적은 요약표의 내용과 형식에 대한 추가 지침을 제시하기 위함이다. 그러나, 신청자는 각 의약품에 대한 자료를 최적의 형태로 제출할 책임이 있다. 일부 지역에서는 심사자가 요약표를 요약문과 함께 검토하는 것이 비임상자료에 대한 1차적 검토라는 점을 명심해야 한다. 양식과 작성 예에 제시된 형태로 자료를 제출할 때에는 반드시 심사자 입장에서 충분한 수준으로 자세히 기술하여야 하고, 관련 정보에 대한 개요를 간결하게 제시하여야 한다.

발육기 동물시험을 수행하였을 때에는 적절한 양식을 이용하여 기재한다.

비임상시험 요약표는 비임상시험자료 요약문 내에서 나타낸 순서에 따라 작성하도록 한다.

[해설]

- 신청자가 특별히 기술해야 할 소견이라고 판단하는 것만을 요약표에 기재하면 좋다. 이런 사항으로서는 대조군과 통계학적인 차이 외에도 통계학적으로 의미가 있지 않지만, 특별히 기술해야 할 소견이 포함되는 경우도 있다.
- 비임상시험에 관한 요약표는 작성방법에 추천된 양식에 작성하는 것이 바람직하다. 정보를 최선의 방법으로 제시하고, 시험 성적의 이해와 평가를 돕기 위해 신청자는 필요에 따라 양식을 변경할 수가 있다.

VI. 제2부 국제공통기술문서의 자료 개요 및 요약 : 2.7 임상 요약 (Clinical Summary)

서론

임상 요약의 목적은 국제공통기술문서의 모든 임상시험 성적을 자세하고 사실에 입각하여 요약을 제공하는 것이다. 본 항에서는 ICH E3에서 말하는 “임상시험 결과보고서”에서 얻어진 정보, 즉 제5부에 포함되어 있는 보고서를 이용하여 복수시험에서 중복되는 병합 해석 또는 메타분석에서 얻어진 정보, 다른 지역에서 판매되고 있는 시판 후 보고서를 포함한다. 이 문서의 시험결과에 대한 비교분석은 실제 관찰 자료에 입각하여야 한다. 반면에 임상 개요는 임상에서 얻어진 정보 및 기존 치료법 안에서 해당 의약품의 위치에 관한 고찰을 포함해 임상시험 계획과 그 결과에 관한 중요한 해석을 제공하는 것이다. 임상 요약의 길이는 전달하는 정보에 따라 다를 수 있으나, 일반적으로 50페이지에서 400페이지 사이가 되는 것이 좋다(첨부표 제외).

[해설]

- 이 쪽수에 대한 뚜렷한 근거가 있는 것은 아니다. 단순한 기준일 뿐이다.
- 신청 효능·효과가 2개 이상의 적응증인 경우 A4 신청 적응증이 한 개라 가정했을 때 보통 이 항목의 분량은 50~400쪽이다. 신청 적응증이 여러 개인 경우는 제출하는 유효성 섹션이 여러 개가 될 것이므로 분량은 더 커질 것이다.

목차

- 2.7.1 생물약제학시험의 및 관련된 분석법에 대한 요약
 - 2.7.1.1 배경 및 개요
 - 2.7.1.2 개개의 시험결과에 대한 요약
 - 2.7.1.3 전체 시험을 통한 결과의 비교분석
 - 2.7.1.4 부록
- 2.7.2 임상약리시험 요약
 - 2.7.2.1 배경 및 개요
 - 2.7.2.2 개개의 시험결과에 대한 요약
 - 2.7.2.3 전체 시험을 통한 결과의 비교분석
 - 2.7.2.4 특수한 경우의 시험
 - 2.7.2.5 부록
- 2.7.3 유효성 요약
 - 2.7.3.1 배경 및 개요
 - 2.7.3.2 개개의 시험결과에 대한 요약
 - 2.7.3.3 전체 시험을 통한 결과의 비교분석
 - 2.7.3.4 권장 용법·용량과 관련한 임상 정보의 분석
 - 2.7.3.5 유효성의 지속성 및/또는 내성 효과
 - 2.7.3.6 부록
- 2.7.4 안전성 요약
 - 2.7.4.1 약물에 대한 노출

- 2.7.4.2 이상반응
- 2.7.4.3 임상 실험실적 평가
- 2.7.4.4 활력징후, 신체검사 소견 및 기타 안전성과 관련된 사항
- 2.7.4.5 특수 피험자군 및 특수 상황에서의 안전성
- 2.7.4.6 시판 후 자료
- 2.7.4.7 부록
- 2.7.5 참고 문헌
- 2.7.6 개개의 시험 요약

임상 요약 항에 대한 자세한 안내

2.7 임상 요약

2.7.1 생물약제학시험 및 관련된 분석법에 대한 요약

2.7.1.1 배경 및 개요

본 항에서는 제형 개발 과정, *in vitro* 및 *in vivo*에서의 제제 특성과 생체이용률(BA), 비교 BA, 생물학적동등성(BE), *in vitro* 용출 특성정보에 대한 일반적인 접근법과 논리적 근거를 전체적인 개론으로 제공한다. 시험을 계획하고 수행할 때 사용한 지침 또는 문헌을 참고문헌 항에 기재한다. 본 항에서는 사용된 분석법에 대한 개요를 분석법 밸리데이션 특성(예; 직선성 범위, 민감도, 특이성, 정확성, 정밀성)에 중점을 두고 기술한다. 본 항에서는 개개의 시험에 대한 자세한 정보는 기술하지 않는다.

[해설]

- 2.7.1.1항을 시작하기 전 2.7.1항 다음에 용어 및 약어 설명에 대한 개괄표를 삽입할 수 있다.
- 본 항목에서는 제형 개발 과정, *in vitro* 및 *in vivo*에서의 제제 특성과 생체이용률(BA), 비교 BA, 생물학적동등성(BE), *in vitro* 용출 특성정보 중 필요한 부분에 있어서 시험을 한 부분을 세부 목차로 하여 회사별로 간략하게 본 실험을 하게 된 배경을 설명한다. 사용된 약물의 용량과 각 임상시험에 사용된 약물과의 연관성, 각 국가별 임상시험에 사용된 약물과 그들 사이의 연관성 등을 나타내며 그 자료는 비교용출, BA 등의 자료 등이 사용된다.
- 관련된 시험 등은 시험 목적, 시험 실시지역, 시험의 종류, 시험의 번호 등을 표로 간략하게 나타낼 수도 있으며, 비교용출시험 결과 등에 대하여는 시험방법 및 결론을 알 수 있도록 간략히 기술할 수 있다(시험액 pH별 용출률%).

2.7.1.2 개개의 시험결과에 대한 요약

모든 생물약제학시험을 기본적으로 표(2.7.1.4 부록)를 이용해 제공하며, BA 및 BE에 관한 *in vitro* 또는 *in vivo* 개개의 시험 내용과 결과에 대해 간단하게 설명한다. 설명은 논문의 초록처럼 간결하게 디자인상의 특징이나 중요한 결과만을 보여준다. 시험 디자인이 유사한 것은 같이 설명하며, 개별 시험결과와 시험들 간의 차이점을 기술한다. 이러한 기술은 개개의 시험결과 요약(synopsis)에서 발췌해도 좋다. 본 항에서 설명은 각 시험 보고서를 참조할 수 있도록 하거나 전자적 참조 또는 링크를 연결해준다.

[해설]

- 본 항목에서는 약물의 혈액 중 흡수, 대사, 배설에 대한 간략한 결과를 요약할 수 있으며, 임상 시험에 사용한 생물학적 및 이화학적 분석법에 관한 일람표 등을 간략하게 제시할 수 있다(시료, 측정법, 측정 대상, 농도 범위, 정량한계, 측정 시험 보고서 번호 등).
- 본 항목에서는 각 시험에서의 목적, 시험 디자인, 방법, 결과, 결론을 간략하게 요약하여 정리한다.
- 본 항목에서 사용되는 세부 목차는 회사의 설정에 따를 수 있다.
(예시)

예시 1(소염진통제 : 세레콥시브)	예시 2(고지혈증 치료제 : 에제티미브)
2.7.1.2.1 BA 시험 2.7.1.2.1.1 절대 BA 시험 2.7.1.2.1.2 매스 밸런스 시험(외국) 2.7.1.2.2 비교 BA 시험 및 생물학적동등성시험 2.7.1.2.2.1 생물학적동등성시험(정제 및 캡슐제) 2.7.1.2.2.2 BA 비교시험(외국, 현탁액, 해외 Phase I 및 해외 시판 캡슐) 2.7.1.2.2.3 생물학적동등성시험(외국, 해외 Phase II 및 해외 Phase III 캡슐), 생물학적동등성시험(외국 해외 Phase III 및 해외 시판 캡슐) 2.7.1.2.2.4 생물학적동등성시험(외국, 100 mg 해외 Phase III, 100, 200 mg 해외 시판 캡슐) 2.7.1.2.3 정제의 약물동태시험(식사의 영향) 2.7.1.2.4 캡슐제 및 정제의 용출시험 2.7.1.2.5 100 mg정과 200 mg정의 용출시험	2.7.1.2 개별 시험결과 요약 2.7.1.2.1 타원형 정제와 캡슐형 정제의 용출 프로파일의 비교 2.7.1.2.2 5 mg 정제와 10 mg 정제의 용출 프로파일의 비교 예시 3(항암제 : 엘로티닙) 2.7.1.2 개별 시험결과 요약 2.7.1.2.1 건강 성인을 대상으로 한 OSI-774 150 mg 정제의 BA 및 25 mg정과 150 mg정의 생물학적동등성을 평가하는 무작위화 크로스오버 오픈 시험(OSI2716g 시험) 2.7.1.2.2 건강 성인 남성을 대상으로 한 표피 증식 인자 수용체(EGFR) 티로신 키나제 저해제 타세바(엘로티닙)의 약물동태에 미치는 식사의 영향(NP16584 시험) 2.7.1.2.3 건강 성인 남성을 대상으로 한 타세바 TM(엘로티닙)를 반복투여 시의 약물동태에 미치는 식사의 영향평가(NP16787 시험)

2.7.1.3 전체 시험을 통한 결과의 비교분석

본 항에서는 원료의약품 또는 완제의약품에서 실시된 *in vitro* 용출, BA, 비교 BA에 대한 요약을 특히 시험 간 결과의 차이에 주목해 나타낸다. 이 개요는 다음과 같은 사항을 고려하여 본문과 표(2.7.1.4 부록)를 이용해 요약한다.

- 제제 처방이나 제조방법 변경이 *in vitro*의 용출, 생체이용률과 생물학적동등성의 결과에 미치는 영향에 대한 데이터, 복잡한 구조를 가진 유효성분(예; 단백질)을 포함한 의약품에 대해 제조방법 또는 제제 처방 변경을 실시하는 경우에는 변경 전후의 의품을 비교하는 약동학(PK) 시험을 실시해 변경의 결과로서 PK 특성이

변화하지 않는 것을 확인한다. 이러한 시험은 종종 BE 시험으로 불리지만 일반적으로는 완제의약품으로부터의 유효성분의 방출을 평가하는 것에는 초점을 맞추지 않지만, 이러한 시험은 본 항에 작성한다. 또한 PK 시험만으로는 완제의약품 간의 유사성을 확인하기엔 충분하지 않을 수 있다. 대부분의 경우에는 약력학(PD) 시험 또는 임상시험이 필요하며 상황에 따라서는 항원성 데이터도 필요로 할 수 있다. 이러한 시험이 실시되었을 경우 그 결과를 신청자료의 적당한 장소에 기재한다.

- BA 및 BE 판정에 대한 음식물의 영향(음식물의 종류 또는 음식물의 섭취 시간에 의한 영향)에 관한 데이터
- 용출에 대한 pH 영향을 포함한 *in vitro* 용출성과 생체이용률 사이의 상관성에 관한 데이터 및 용출 규격에 관한 결론
- 다른 함량의 제제에 대해 생물학적동등성 판정을 포함한 비교 생체이용률
- 유효성을 검증한 임상시험에 이용한 제제와 시판용 제제와의 비교 생체이용률
- 비교 BA 시험에 있어 각각의 제형에 대한 시험대상 간 변동 및 시험대상 내 변동의 원인과 규모

[해설]

- 본 항목에서 사용되는 세부 목차는 회사의 설정에 따를 수 있으며, '2.7.1.2 개개의 시험 결과에 대한 요약 참조'로 갈음할 수 있다.

(예시)

예시 1(소염진통제 : 세레콕시브)	예시 2(항암제 : 엘로티닙)
<p>전반적 요약 서술</p> <p>2.7.1.3.1 제제 및 처방 변경의 영향</p> <p>2.7.1.3.1.1 <i>In vitro</i> 용출에 미치는 영향</p> <p>2.7.1.3.1.2 BA에 미치는 영향</p> <p>2.7.1.3.1.3 생물학적동등성에 미치는 영향</p> <p>2.7.1.3.2 식사의 영향</p> <p>2.7.1.3.3 함량 차이 BA·생물학적동등성</p> <p>2.7.1.3.4 시험용 제제와 시판용 제제의 BA 비교</p> <p>2.7.1.3.5 개체 간 변동 및 개체 내 변동</p>	<p>전반적 요약 서술</p> <p>2.7.1.3.1 Bioavailability</p> <p>2.7.1.3.2 식사의 영향</p> <p>2.7.1.3.3 생물학적동등성</p> <p>2.7.1.3.4 추가적인 소견</p> <p>2.7.1.3.5 요약</p>
	<p>예시 3(고콜레스테롤혈증 : 에제티미브)</p> <p>'2.7.1.2에 있는 개개의 시험결과 요약 참조'로 갈음</p>

2.7.1.4 부록

문서의 이해를 돕기 위해 도표와 그림을 적절한 항의 본문에 삽입한다. 긴 표는 본 항 끝 부록에 기술한다.

표 2.7.1.1과 표 2.7.1.2는 생체이용률과 *in vitro* 용출시험과 관련된 정보와 결과를 보고하기 위한 도표화 된 형식의 예이다. 이 예는 시험의 유형과 계획을 보여주고 또한 결과도 나타낸다. BE 시험결과표는 C_{max}와 AUC의 기하평균치의 비(시험약/대조약) 비교치 및 90% 신뢰구간 또는 현재 권고되는 생물학적동등성 평가에 대한 기준을 기재한다.

이 표는 정형화된 것이 아니며 생물약제학시험을 위한 표를 계획하기 위해 고려되어야 할 정보의 유형을 예시하는 것이다. 신청자는 이 시험의 결과와 정보를 명확하게 하기

위해 표, 문서 또는 그림으로 표시한다. 예를 들어 결과를 본문과 그림으로 나타내는 경우에는 표는 시험 목록을 표시하는데 사용한다.

2.7.2 임상약리시험 요약

2.7.2.1 배경 및 개요

본 항에서는 임상약리시험의 전체적인 개론을 제공한다. 이 시험은 인체 약동학(PK)과 약력학(PD)을 평가하기 위한 임상시험과 PK에 관련하는 사람의 세포, 조직 또는 관련 물질(이하 사람 생체물질)을 이용하여 수행한 *in vitro* 시험을 포함한다. 백신 제품은 투여량, 투여 스케줄, 최종 완제품의 제형을 결정하기 위해 면역반응자료를 제시해야 한다. 2.7.1, 2.7.3, 2.7.4에 요약된 자료를 참고로 하여 약동학, 약력학, PK/PD와 사람 생체물질에 관한 정보수집에 이용한 방법과 논리적 근거에 대해 작성할 수 있다. 본 항에서는 개별 시험에 대한 자세한 정보를 기재하지 않는다.

본 항에서는 PK 또는 PD 자료의 해석을 돕기 위해 수행된 사람 생체물질시험의 간략한 개요로부터 시작한다. 투과성시험(예; 장관 흡수, 혈액뇌관문 통과), 단백질결합, 간 대사, 대사에 의한 약물-약물 상호작용에 대한 시험도 포함한다. 건강한 사람과 환자에서 PK/PD 관계에 대한 시험을 포함하여 완제의약품의 PK와 PD, PK와 PK/PD 관계에 영향을 미치는 내적, 외적 요인의 중요한 영향에 대한 시험 등, 의약품의 PK 및 PD의 특성을 분명히 하기 위해 실시된 임상시험의 간략한 개요를 제시한다. 시험 디자인 및 데이터 해석의 중요한 측면을 기재한다(예; 단독투여 또는 반복투여의 선택, 시험 대조 집단, 검토한 내적 및 외적 요인의 선택, PD 결과변수의 선택, 데이터를 수집 해석해 PK 또는 PD를 평가하기 위해 모으고 분석한 자료가 전통적인 접근법인지 집단 약동학 접근법인지 여부).

[해설]

- 2.7.2항 다음과 2.7.2.1항 앞에 본 부분에서 사용되는 용어 및 약어들의 일람표를 제시할 수 있다.
- 본 항목에서는 작성되어야 하는 부분을 세부 목차로 두어 분류하여 개론을 설명할 수 있다.
- 본 항목에서는 사람 생체시료를 사용한 시험과 약리 및 약물동태를 취득한 건강한 성인에서의 시험 등 시험 일람을 표로 간단히 정리할 수 있다.

예시 1(소염진통제 : 세레콕시브)	예시 2(고지혈증 치료제 : 에제티미브)
2.7.2.1 배경 및 개요 2.7.2.1.1 인체 시료를 이용한 시험의 개요 2.7.2.1.1.1 혈장단백결합률 2.7.2.1.1.1.1 <i>in vitro</i> 혈장단백결합률 2.7.2.1.1.1.2 <i>ex vivo</i> 혈장단백결합률 2.7.2.1.1.2 <i>in vitro</i> 대사 2.7.2.1.1.2.1 <i>in vitro</i> 대사 2.7.2.1.1.2.2 CYP 저해작용 2.7.2.1.1.3 <i>in vitro</i> 약물상호작용 시험 2.7.2.1.1.3.1 warfarin 2.7.2.1.1.3.2 2.7.2.1.2 임상시험	2.7.2.1 배경 및 개요 - 본 CTD에서는 에제티미브의 약물동태를 알 수 있는 각 시험의 종류를 간단히 소개하였고 또한 약물동태 및 안전성을 평가하는 물질로써 에제티미브와 그 대사체를 설정한 사유에 대하여 간략히 설명하였다.
	예시 3(항암제 : 엘로티닙)
	2.7.2.1 배경 및 개요

2.7.2.1.2.1 임상시험 방법	
2.7.2.1.2.2 병합 해석	
2.7.2.1.2.3 병합 해석의 방법	

(구체적 기술의 예시) 세레콕시브

2.7.2.1 배경 및 개요

2.7.2.1.1 인체 시료를 이용한 시험.....첨부자료 4.2.2.1-14, 5.3.2.2-1~3, 5.3.3.1-1

인체 시료를 이용한 시험 일람을 표 2.7.2.2에 나타내었다. 실시된 *in vitro* 시험은 혈장단백결합률 측정 시험, *in vitro* 대사 시험 및 *in vitro* 상호작용 시험이며, 소화관 흡수 및 혈액뇌관문 투과성에 관한 시험은 실시하지 않았다. 혈장단백결합률은 *in vitro* 및 *ex vivo*에서 측정했다. 또 *in vitro* 대사 시험은 간 마이크로솜, P450(CYP)을 이용하여 이 약의 대사 속도 추정, 대사물 검색, 주 대사 효소(CYP 분자종) 동정 및 CYP 분자종 저해 작용의 유무를 평가하였다. 또, warfarin 및 glibenclamide와의 *in vitro* 상호작용 시험을 실시하였다.

2.7.2.2 개개의 시험결과에 대한 요약

PK, PD와 PK/PD 관계에 관한 *in vitro* 또는 *in vivo*의 데이터와 정보를 얻은 중요한 개개의 시험결과와 관련 특성과 함께 임상약리시험의 일람표를 제시한다(2.7.2.5 부록 참조). 설명은 논문의 초록처럼 간결해야 하고, 디자인상의 특징 및 중요한 결과를 보여주어야 한다. 개개의 시험결과 및 시험 간의 중요한 차이에 주목해 시험 디자인이 비슷한 것은 정리해 표기한다. 총괄보고서에서 참조할 수 있도록 참고문헌 또는 전자적 링크를 연결한다.

본 항목에서는 약력학적 결과변수를 가진 용량-반응 또는 혈중 농도-반응(PK/PD) 시험의 개요를 포함한다. 그러나 이것들이 적절히 관리된 시험이며 유효성 또는 안전성에 관한 중요한 데이터가 얻어지는 경우에는 2.7.3 또는 2.7.4항에서 요약하고 여기에서는 인용하는 것만으로 한다.

[해설]

- 본 항목에서는 작성되어야 하는 부분을 세부 목차로 두어 분류하여 개론을 설명할 수 있다.
- 본 항목에서는 관련 시험들의 일람표를 제시하고 개별 시험에 대하여 특징적인 내용을 간략히 작성한다. 일반적으로 1개의 study에 약 10줄 이내의 설명이 들어가고 필요에 따라 시험결과 등에 대한 요약표가 추가될 수도 있다.

(예시)

예시 1(소염진통제 : 세레콕시브)	예시 2(고지혈증 치료제 : 에제티미브)
2.7.2.2 개개의 시험결과에 대한 요약	2.7.2.2 개개의 시험결과에 대한 요약
2.7.2.2.1 정상 성인에서의 약물동태	2.7.2.2.1 혈장단백결합(<i>in vitro</i>)
2.7.2.2.1.1 제1상 시험	2.7.2.2.2 <i>in vitro</i> 약물대사체시험
2.7.2.2.1.1.1 제1상 단회투여시험(외국) - 자료번호 삽입	2.7.2.2.2.1 조직 슬라이드에 의한 검토
	2.7.2.2.2.2 마이크로솜에 의한 검토

<p>2.7.2.2.1.1.2 제1상 반복투여시험(외국) - 자료번호 삽입</p> <p>2.7.2.2.1.1.3 제1상 단회투여시험 - 자료번호 삽입</p> <p>2.7.2.2.1.1.4 제1상 반복투여시험 - 자료번호 삽입</p> <p>2.7.2.2.1.2 신청 제제 투여 시의 약물동태</p> <p>2.7.2.2.1.2.1 정제의 약물동태시험(단회투여) - 자료번호 삽입</p> <p>2.7.2.2.1.2.2 정제의 약물동태시험(반복투여) - 자료번호 삽입</p> <p>2.7.2.2.2 특별한 집단에서의 약물동태(외국인을 포함한다)</p> <p>2.7.2.2.2.1 건강하고 정상인 고령자 및 비고령자 사이의 약물동태시험</p> <p>2.7.2.2.2.2 간장해 환자를 대상으로 한 약물동태시험(외국)</p> <p>2.7.2.2.2.3 만성 신장해 환자를 대상으로 한 약물동태시험(외국)</p> <p>2.7.2.2.3 약물상호작용시험(외국인을 포함한다)</p> <p>2.7.2.2.3.1 미국 NDA 시험</p> <p>2.7.2.2.3.2 미국 시판 후 약물상호작용시험</p> <p>2.7.2.2.4 식사의 영향</p>	<p>2.7.2.2.2.3 UDP-UGT 분자종의 분류</p> <p>2.7.2.2.3 <i>in vitro</i> 약물상호작용시험</p> <p>2.7.2.2.3.1 간 약물대사 효소계의 영향</p> <p>2.7.2.2.3.2 P-당단백질에 의한 수송계예의 영향</p> <p>2.7.2.2.4 임상 약물동태시험</p> <p>2.7.2.2.4.1 ¹⁴C-에제티미브 투여에 의한 임상 약물동태시험</p> <p>2.7.2.2.4.2 제1상 단회투여시험</p> <p>2.7.2.2.4.3 제1상 반복투여시험</p> <p>2.7.2.2.4.4 크로스오버법에 의한 용량 상관성의 검토</p> <p>2.7.2.2.4.5 BA에 미치는 식사의 영향 검토</p> <p>2.7.2.2.4.6 약물동태에 있어서의 성별 차이에 대한 검토</p> <p>2.7.2.2.4.7 고령자에 있어서의 약물동태</p> <p>2.7.2.2.4.8 미성년자에 있어서의 약물동태</p> <p>2.7.2.2.4.9 간장해 환자에 있어서의 약물동태</p> <p>2.7.2.2.4.9.1 단회투여시험</p> <p>2.7.2.2.4.9.2 반복투여시험</p> <p>2.7.2.2.4.10 신장해 환자에 있어서의 약물동태</p> <p>2.7.2.2.5 임상 약물상호작용 시험</p> <p>예시 3(항암제 : 엘로티닙)</p> <p>2.7.2.2 개개의 시험결과에 대한 요약</p> <p>2.7.2.2.1 사람 생체 시료를 사용한 <i>in vitro</i> 시험</p> <p>2.7.2.2.2 건강 성인을 대상으로 하는 임상시험</p> <p>2.7.2.2.2.1 대사/배설을 검토하는 시험</p> <p>2.7.2.2.2.2 안전성, 인용성, 약물동태를 검토하는 시험</p> <p>2.7.2.2.2.3 식사의 영향을 검토하는 시험</p> <p>2.7.2.2.2.4 CYP3A4 및 CYP1A2 등과의 상호작용을 검토하는 시험</p> <p>2.7.2.2.2.5 흡연의 영향을 검토하는 시험</p> <p>2.7.2.2.2.6 ECG 파라미터에 미치는 영향을 검토하는 시험</p> <p>2.7.2.2.2.7 그 외의 시험</p> <p>2.7.2.2.3 환자를 대상으로 하는 임상시험</p> <p>2.7.2.2.3.1 제I상 시험</p> <p>2.7.2.2.3.2 혈장 추야쿠물 농도와 종양 추야쿠물 농도를 비교한 시험</p> <p>2.7.2.2.3.3 제Ib상 시험</p> <p>2.7.2.2.3.4 제II상 시험</p>
---	---

	2.7.2.2.3.5 제III상 단제요법 시험 2.7.2.2.3.6 제III상 병용요법 시험 2.7.2.2.3.7 환자에 있어서의 모집단 약물 동태 해석 2.7.2.2.3.8 폭로량-유효성/안전성 해석
--	---

(예시 - 시험 일람) 세레록시브

시험국	시험내용	시험번호	제제	피험자	예수	시험방법	용법, 용량, 기간
일본	P-I, PK	[400]	캡슐	건강한 성인 남성	48	단일맹검	위약, 100, 200, 600, 800, 단회
	BE	[AKi4]	정제	건강한 성인 남성	36	교차	200 단회(해외용 캡슐, 정제)
미국	약물 상호작용	[038]	캡슐	건강한 성인	25	교차	위약, 200 mg BID, 6.5일간
	임상약리	[026]	캡슐	건강한 성인	51	이중맹검	위약, 600 mg BID, 7.5일간

(상세한 기술 예시) 세레록시브

2.7.2.2.1 건강한 성인에서의 약물동태.....첨부자료 5.3.3.1-2~7

2.7.2.2.1.1 제1상 시험.....첨부자료 5.3.3.1-2~5

2.7.2.2.1.1.1 제1상 단회투여 시험(외국) [001].....첨부자료 5.3.3.1-2

시험 [001]은 건강한 성인 남성 80예(20~47세)를 대상으로 한 1상 단회투여 시험으로서 이중맹검, 무작위배정, 용량 증가, 위약 대조시험이다. 피험자에 이 약 100, 200, 600 또는 1200 mg(600 mg 군 20예, 기타 각 군 4예, 총 52예), 또는 위약(28예)을 공복 시 단회 경구투여하였다. 또한, 식사의 영향을 예비적으로 검토하기 위해 200 mg 군 4예 및 600 mg 군 2예에 고지방식을 섭취 후 단회 경구투여 하도록 하였다. 약물동태 파라미터의 통계치는 표 2.7.2.5.1에 요약하였다.

Cmax 및 AUC96h는 600 mg까지의 용량 증량에 따라 상승했지만, 1200 mg에서는 600 mg 투여 시보다 낮아 한계를 보였다. 최대 내성용량은 1200 mg으로 추정되었다. 고지방식 후의 Cmax 및 AUC96h는 공복 시에 비해 1.9배 및 1.6배 높았다. 안전성에 대해서는 '2.7.6 개개의 시험 요약'에 정리하였다.

2.7.2.3 전체 시험을 통한 결과의 비교분석

본 항에서는 의약품의 PK, PD, PK/PD 관계를 특징짓기 위해 실시한 *in vitro* 사람 생체 물질 시험, PK, PD, PK/PD 시험의 모든 결과를 이용한다. 개체 간과 개체 내의 가변성과 관련된 결과 및 이들 약력학에 영향을 미치는 내인성과 외인성 인자에 대한 자료에 대해 나타낸다. 이를 고찰한다.

본 항에서는 문장과 표를 이용해 다음과 같은 사항과 관련된 모든 시험 데이터를 보여주

어야 한다.

- *in vitro* 약물대사와 *in vitro* 약물-약물 상호작용 시험과 임상적 의의
- 표준 평가지표의 추정과 변동요인을 포함한 인체 PK 시험, 대상 질환의 환자 집단 및 특별한 환자 집단(예; 소아, 노인, 신기능 또는 간기능 장애 환자)의 용량과 용량 조절 결과에 중점을 둔다.
- 단회투여와 반복투여 PK 비교
- 외인성, 내인성 요인에 의해 기인한다고 생각되는 PK 또는 PD의 개체 간 변이를 검토하기 위해서 복수의 시험에 있어 실시된 소수 샘플링에 근거하는 결과 등의 집단 약동학분석
- 용량-반응 또는 혈중 농도-반응. 임상시험에서 용량과 투여간격의 선택을 증명하는 데이터에 중점을 둔다. 또한 용량에 대한 정보는 2.7.3.4에 기재한다.
- 사람 생체물질 PK 또는 PD 자료의 주요한 불일치
- 외국 임상자료의 다른 지역에서 외삽 여부를 결정하기 위해 실시된 PK 시험 (ICH E5) 지역 또는 인종 간의 PK 자료의 유사성에 관한 시험결과 및 해석을 본 항에 요약한다. PD 생체 표지자(임상적 유효성은 평가하지 않는다.)를 이용한 시험은 본 항에 요약한다. 이러한 자료들을 요약하기 위해 독립적인 하위 항을 만들 수 있다.

[해설]

- 본 항목에서는 약물의 임상약리학적 특성과 관련된 여러 사항들(예; 약물상호작용, 단회 및 반복투여 시의 약물동태, 식사 및 병용약물에 의한 상호작용, 특정 환자군에서의 약물동태 등)을 확인하기 위해 진행된 모든 시험(생체 시료를 이용한 *in vitro* 또는 *in vivo* 시험, PK 시험, PD 시험, PK/PD 시험을 포함)의 결과를 종합, 고찰한다.
- 「2.5.3 임상약리학 개요」에서 이 약의 임상약리학적 특성의 개괄이 이루어진다면, 본 항목에서는 그와 같은 결과를 도출하는 데 근거가 된 관련 시험 자체에 초점을 맞추되, 시험 개개의 내용을 기술하는 것이 아니라 비슷한 목적의 시험들을 종합하여 그 데이터와 이로부터 도출한 결론을 기술한다.
- 각 항목에 대하여 분석에 이용된 시험, 이들을 종합/분석한 방법, 분석결과에 대한 간단한 언급, 이로부터 얻을 수 있는 결론 등을 기술한다. 여러 시험결과를 요약한 표나 그림 등을 이용할 수 있다.
- 구체적인 세부 목차 및 기술의 예를 들면 다음과 같다.

예시 1) 세레콕시브	예시 2) 엘로티닙
2.7.2.3 전체 시험을 통한 결과의 비교 및 해석 2.7.2.3.1 <i>in vitro</i> 대사 시험 및 <i>in vivo</i> 약물상호작용 시험결과 2.7.2.3.2 건강한 성인에서의 기본적 약물동태 <ul style="list-style-type: none"> • 용량 의존성 • 단회투여 vs. 반복투여 후 PK 비교 • 식사의 영향 • 투여 시간대의 영향 • 성별에 의한 영향 	2.7.2.3 전체 시험을 통한 결과의 비교 및 해석 2.7.2.3.1 <i>in vitro</i> 약물 대사 2.7.2.3.2 인체에서의 약물동태 <ul style="list-style-type: none"> • 용량 설정 근거 • 투여 간격 설정 근거 • 건강한 성인에서의 최대 용량 <ul style="list-style-type: none"> - 단회투여시험 및 반복투여시험 • 약물동태 <ul style="list-style-type: none"> - 경구투여

<ul style="list-style-type: none"> • CYP2C9 유전자 다형에 의한 영향 • 약물동태의 민족 간 차이 2.7.2.3.3 연령 증가의 영향 2.7.2.3.4 간장해 환자에서의 PK 2.7.2.3.5 만성 신장해 환자에서의 PK 2.7.2.3.6 당뇨병 환자에서의 PK 2.7.2.3.7 류마티스 관절염 환자에서의 PK 2.7.2.3.8 모집단 PK(Population PK) 해석 2.7.2.3.9 용량-반응 또는 농도-반응	<ul style="list-style-type: none"> - 식사의 영향 - 분포 - 배설 - 단회투여의 약물동태 - 반복투여의 약물동태 - 환자와 건강한 성인의 PK 비교 - 약물동태 모델 - 환자 집단의 약물동태 모델 • 특수한 환자 집단에서의 약물동태 - 성별, 인종, 연령에 의한 영향 • 투여 용량-작용에 대한 해석 2.7.2.3.3 약물상호작용 시험 <ul style="list-style-type: none"> • CYP3A4, CYP1A2에 의한 상호작용 • 화학요법에 의한 상호작용 • ECG 파라미터에 끼치는 영향
---	--

(구체적 기술의 예) 세레록시브

2.7.2.3.2.3 식사의 영향.....첨부자료 5.3.1.1-2, 5.3.3.1-2, 5.3.3.4-8

정제의 PK 시험(시험 A), 식사 및 제산제의 영향 시험(시험 B, 시험 C)에서 식사의 영향에 대해 검토했다.

시험 A, 시험 B, 시험 C에서 공복 시 투여에 비해 식후 투여 시, Cmax는 더 높았고 AUC는 높은 경향이 있었으나 동등하였다. 따라서 이 약은 식사 내용과 관계없이 식후에 투여 시 공복 투여 시에 비해 Cmax 및 AUC가 높은 값을 보이고, 흡수량은 흡수 속도에 비해 식사의 영향을 덜 받는 것으로 나타났다.

표 2.7.2.23 식사의 영향

실시지역	시험번호	용량(mg)	식사내용	약물동태 파라미터	비	95% 신뢰구간	
						하한	상한
국내	시험 A	200	식후	Cmax	1.53	1.39	1.69
				AUC	1.12	1.08	1.17
	시험 B	200	고지방식	Cmax	2	-	-
				AUC	1.4	-	-
해외	시험 C	200	고지방식	Cmax	139.2%	113.4%	170.9%
				AUC	110.7%	100.2%	122.3%
			중지방식	Cmax	131.3%	107.0%	161.2%
				AUC	100.8%	91.1%	111.5%

(구체적 기술의 예) 세레록시브

2.7.2.3.8 모집단 약동학 해석(Population PK model).....첨부자료 5.3.3.5-1, 1.1, 2

2상 시험(시험 A, B, C, D) 결과로부터, 환자 609예에 이 약을 25, 50, 100 mg 1일 2회 반복투여 시 정상상태에서의 혈중 농도 값 1,160점(그림 2.7.2.1)을 종합해

population PK 모델 구축, 탐색적 공변량 조정 및 모집단 PK parameter 추정을 실시하였다.

이 약의 용량-시간-혈중 농도 관계는 1-compartment model에 의해 기술될 수 있었다. 또 탐색적 공변량 조정 결과, CL/F에 있어서는 연령과 체중이, Vd/F에 있어서는 알부민이 공변량인 것으로 나타났다.

이 약의 CL/F, Vd/F 및 k_a 의 모집단 평균은 연령 65세, 체중 54kg, 알부민 농도 4.1 g/dL을 가정했을 때 각각 21.2 L/h, 335 L 및 1.62 /h로 추정되었다. 또 개체 간 변동(CV)은 CL/F에서 42%, Vd/F에서 77%, k_a 에서 121%, 개체 내 변동은 39%로 추정되었다(표 2.7.2.29).

그러나 외국인에서는 체중 만이 CL/F에 유의한 공변량이었으며 Vd/F에 유의한 공변량은 없었다.

2.7.2.4 특수한 경우의 시험

본 항에서는 특정 종류의 의약품과 관련한 특별한 종류의 데이터를 얻기 위해 실시한 시험을 나타낸다. 면역원성시험 및 다른 시험의 데이터가 PK, PD 안전성 및 유효성 자료와 관련 있는 것은 본 항에 요약한다. PK, PD, 안전성, 유효성에 대해 관찰되거나 잠재적인 영향은 본 항을 상호참조하며, 임상 요약의 적당한 항에서 고찰한다. 특히 염려되는 안전성 문제는 본 항에서 기술하지 않고, 임상적 안전성에 대한 요약(2.7.4)에서 고찰한다.

예 1. 면역원성

특이적인 면역반응이 인정된 단백질 제품과 그 이외의 제품의 면역원성에 대한 자료는 본 항에서 요약한다. 특이적인 면역반응을 유발하고자 하는 백신이나 관련된 제품의 경우 면역원성 자료는 '2.7.3 유효성 요약'에 기술한다. 분석은 간결하게 하고, 성능에 대한 정보(예; 민감도, 특이도, 신뢰성, 타당성)를 요약한다. 신청자료의 자세한 정보는 기재 위치를 상호참조한다.

항체 발현율, 역가, 항체반응의 발현 시점과 기간은 사용한 항체분석법(예; ELISA에 의한 IgG 중화)의 유형에 따라 요약한다. 질병, 병용약물, 용량, 치료 기간, 치료방법, 제형과 항체 형성과의 관계를 설명하고 요약한다. 장기간 지속적인 치료를 목적으로 하는 의약품의 경우 치료 중단이 항원성에 미치는 영향에 관한 데이터를 분석하고 요약한다. 임상적 의미가 있을지 모르는 면역원성과의 상관성을 분석해 요약하는 것은 특히 중요하다.

예를 들어 특정 종류 또는 특정 역가의 항체의 존재와 PK, PD 변화, 유효성, 이상반응의 감소 또는 증가와 관련되는지를 기재한다. 면역학적으로 매개된 질병(예; 혈청병)이나 투약된 약의 항체에 의한 내인성 물질의 상호작용에 기인한 이상반응의 경우 주의하여야 한다.

예 2. 임상적 미생물학

항균제 또는 항바이러스 의약품의 경우, 활성 범위를 알기 위한 *in vitro* 시험은 임상적 유효성과 관련한 중요한 시험이다. 유효성 결정을 위한 부분으로써 임상적 감수성을 포함한 유효성 시험은 '2.7.3 유효성 요약'에 기재한다. 그러나 세계 다른 지역의 박테리아 군주의 시험관 내 감수성 특징을 평가하기 위한 시험의 경우, 본 항에 기재한다(유효성

시험의 내용은 포함되지 않는다).

[해설]

- 특정 종류의 의약품에 관련된 특수한 종류의 시험에 대한 내용을 기술한다.
- 예를 들면, 항체의약품과 같은 단백질 제품의 경우, 체내 투여 시 약물 자체에 대한 항체가 생성되어 이로 인해 약물의 효과가 감소되거나 이상반응을 일으킬 수 있어 약물의 면역원성에 대한 시험을 하게 되는데, 이러한 시험결과 및 고찰 결과를 본 항목에 기술한다.
- 특수한 시험이 약물의 약동학, 약력학, 유효성, 안전성에 관련되는 경우, 본 항목에서는 그러한 상관성만 간단히 언급하고 자세한 내용은 해당 항목에서 자세히 기술 및 고찰하면 된다. 예를 들면 다음과 같다.

(실제 기술의 예) 엘로티닙

2.7.2.4 특수한 경우의 시험

앞서 '2.7.2.2.6 QT 연장에의 영향' 항에서 기술한 바와 같이, 이 약이 QT 연장에 미치는 영향을 검토하기 위해 1건의 시험(시험명 AA)을 실시하였다.

- 그러나, 특수한 시험이 약물의 유효성 그 자체에 대한 시험인 경우가 있는데, 이러한 시험은 이 항에서 기술하지 않고 「2.7.3 유효성 요약」 항에 기술한다.

예를 들면, 백신은 면역원성을 일으켜 그에 따라 면역반응이 어떻게 나타나는지가 약물의 유효성이므로 백신의 면역원성에 대한 시험은 2.7.3항에 기술하고 이 항에는 '해당내용 없음'으로 기술할 수 있다.

또한, 항생제의 경우, 해당 약물에 대한 임상시험 중 분리된 균주에 대하여 MIC를 측정하는 것은 약물의 유효성을 보기 위한 것이므로 2.7.3항에 기재한다. 하지만, 이 약물의 유효 균종에 대한 유사 계열의 항생제의 MIC 조사 자료와 같은 자료를 기재하고자 하는 경우에는 본 항에서 기술할 수 있다.

- 대부분의 약물에서 본 항목은 “해당하는 시험이 없음”으로 기술되는 경우가 많다.
- 본 항목의 기술 예를 들면 아래와 같다.

(실제 기술의 예) 레미케이드(인플릭시맵)

2.7.2.4 특수시험

이 약은 인간 TNF- α 에 특이적인 마우스 유래 가변 영역과 인간 IgG 정상 영역을 조합한 키메라형 모노클로날 항체로, 체내에 투여 시 이 약물에 대한 항체인 ATI가 생성될 가능성을 배제할 수 없다. 이에, 이 약을 투여받은 환자에서의 혈청 중 ATI를 측정하고 평가하였다.

베체트병 환자를 대상으로 한 제2상 시험 및 장기투여 시험에서 측정한 ATI 결과를 아래에 기술한다.

(1) 전기 제2상 시험(시험번호 AA)

AGI를 측정한 10명 환자 중 평가가 가능했던 6예에서 AGI 양성 환자는 1예 (7.7%) 였다. 이 1예는 5 mg/kg 투여군이었고 역가는 1:320 이었다.

(결과 요약표, 그림 등을 추가할 수 있음)

(2) 장기투여 시험(시험번호 BB)

위와 같은 방식으로 기재

(3) 결론

이 약은 생물학적제제로 이 약에 대한 중화항체(neutralizing Ab)가 생산될 가능

성이 있다. 그러나 투여 시 과민반응은 항체 음성인 예에서도 나타났고, 항체 양성 예와 음성 예 간에 발현되는 과민증상 차이가 없었다. 투여 시 과민반응에 대해서는 첨부문서 경고란에 기재하여 항체 유무에 관계없이 주의하도록 하였다.

(실제 기술의 예) 시타플록사신

2.7.2.4 특수시험

2.7.2.4.1 감수성 surveillance data

‘92년부터 격년으로 Levofloxacin Surveillance Group이 뉴퀴놀론계 항생물질을 중심으로 각종 항생제에 대한 감수성을 조사, 발표하고 있다. 2000년, 2002년, 2004년에 분리된 주요 균종들에 대한 각종 항생제의 감수성을 표***에 나타내었다.

2.7.2.5 부록

문서의 이해를 돕기 위해 도표와 그림을 적절한 항의 본문에 삽입한다. 긴 표는 본 항 끝 부록에 기술한다.

표 2.7.2.1은 PK에 의한 약물-약물 상호작용 시험결과와 정보를 보고하는 도표 양식의 예이다. PK/PD 시험, 용량-반응 시험, 사람 생체물질의 영향에 대한 시험, 집단 약동학시험과 관련해서 비슷한 표를 사용할 수 있다. 이 표는 정형화된 것이 아니라 표를 계획할 때 고려해야 할 정보의 유형을 보여주는 것이다. 신청자는 이 시험의 결과와 정보를 명확하게 하기 위해 표, 문서 또는 그림으로 표시한다. 예를 들어, 결과를 본문과 그림으로 나타내고, 표는 시험목록을 표시하는데 사용한다.

표를 작성할 때 신청자는 아래 기술한 임상약리의 여러 유형에 대해 고려해야 한다. 이 표는 예로 사용하며, 신청자가 어떤 정보를 제공할지에 따라 표를 결정한다.

- 사람 생체물질을 이용한 대사 : 생체물질(예; 미세소체, 간세포), 지표 약물, 효소에 의한 대사 경로와 약동학적 변수(예; V_{max} , K_m)와 기여도 %
- 사람 생체물질을 이용한 약물-약물 상호작용의 *in vitro* 시험 : 신약을 저해하는 다른 약물에 대한 시험의 경우, 억제된 대사체, 영향을 받은 효소 경로, 사용된 저해제의 농도 범위, IC_{50} 과 K_i 값과 예측되는 저해 경로를 기술한다. 다른 약물을 저해하는 신약에 대한 시험의 경우, 위에 기술한 정보와 약물과 저해된 대사체에 대해 설명한다.
- 모집단 PK 시험 : 공변량, 대상군 또는 환자군의 수와 유형, 통계학적 변수의 요약, 평균 PK 변수의 추정치 값(\pm 표준편차)

2.7.3 유효성 요약

2.7.3항은 각각의 적응증마다 작성하며 적응증이 밀접하게 관련이 있을 경우는 하나의 항목으로 정리한다. 본 항이 여러 개의 적응증으로 나누어져 있는 경우 2.7.3 페렴, 2.7.3 URI 등과 같이 표시해야 한다.

[해설]

- 밀접하게 관련이 있는 적응증은 단일 문서에 기재할 수도 있는데 하나의 적응증에 대해 하나의 문서를 제출해야 한다.

- 「2.5 임상 개요」는 복수 적응증을 개발한 근거에 따라 작성하고, 2.7.3과 5.3.5항은 이에 상응하도록 상호 참조가 권장된다. 유익성/위해성에 대한 결론은 신청하고자 하는 적응증을 뒷받침할 수 있어야 한다.

「2.7.3 유효성 요약」에 있어서, 신청 적응증이 2개 이상인 경우 다음의 구성을 따르는 것이 권장된다. 각각의 적응증을 구별하면서 현행 CTD 항목번호를 사용한다. 예시는 다음과 같다.

2.7.3. UTI 유효성 요약

2.7.3.1 UTI 배경

2.7.3.2 UTI 개개의 시험결과에 대한 요약

2.7.3.3 UTI 비교와 분석

2.7.3.3.1 UTI 시험 집단

2.7.3.3.2 UTI 유효성 결과의 비교

2.7.3. 폐렴 유효성 요약

2.7.3.1 폐렴 배경

(이하 반복)

다른 항목들도 동일한 구성을 따른다.

「5.3.5 유효성과 안전성시험 보고서」에 있어서도 신청 적응증이 2개 이상일 경우 다음과 같이 구성한다. 각각의 적응증을 구별하면서 현행 CTD 항목번호를 사용한다. 예시는 다음과 같다.

5.3.5 UTI

5.3.5.1 UTI 비교 임상시험

5.3.5.2 UTI 비비교 임상시험

5.3.5 폐렴

5.3.5.1 폐렴 비교 임상시험

5.3.5.2 폐렴 비비교 임상시험

다른 항목들도 동일한 구성을 따른다.

- 일반적으로 「2.7.3 유효성 요약」은 유효성을 기술하는 항목이며 안전성의 결과는 2.7.4.1.1항에 기술해야 한다. 동일 시험을 2회 기술할 필요가 없도록 2.7.3.2항에서는 안전성 및 유효성의 양쪽 모두에 관한 시험에 대해 타당하다고 생각되는 범위에서 완전한 설명을 필요로 하며 시험의 설명으로서는 어느 정도 피험자가 시험약에 폭로되었는지, 안전성 데이터가 어떻게 수집되었는지의 정보를 포함하는 것으로 한다. 이러한 기재의 방법이 2.7.4.1.1항에 있어서도 그 개념이 들어있다. 즉 동 항에서는 안전성과 유효성 양쪽 모두의 데이터를 포함한 시험의 설명은 2.7.3.2항에 기재하도록 되어 있다. 다만 2.7.3.1항 '임상적 유효성의 배경 및 개요'에서 진술되어 있듯이 이러한 시험결과에서 안전성 평가에 관계하는 것에 대해서는 「2.7.4 안전성 요약」에서 고찰할 필요가 있다.

2.7.3.1 배경 및 개요

본 항에서는 적응증과 관련된 유효성을 평가하기 위한 시험에 대해 기술한다. 안전성 평가와 관련 있는 시 결과는 「2.7.4 안전성 요약」에 기재한다.

본 항에서는 유효성을 평가하기 위한 시험의 계획에 대한 간단한 개요를 기재한다. 용량-반응, 상대적 유효성, 장기간 유효성, 특수 환자 집단의 유효성이 포함될 수 있다. 무작위 배정, 눈가림, 대조약의 선택, 환자군 선택, 교차시험 또는 무작위 철회계획 등의 디자인

특성, run-in 기간을 두는 것, 다른 보강 방법, 시험 평가변수, 시험 기간, 사전에 계획한 해석방법 등의 시험 디자인의 중요한 특징을 논의한다. 본 항에서 임상적 평가에 중점을 두었지만, 비임상시험 자료와 임상약리 자료도 참조해 유효성에 관련하는 임상 사용 경험을 포괄적으로 요약할 수 있다. 본 항에서는 개별 시험에 대해서는 상세하게 기술하지 않는다.

[해설]

이 항목에서는 유효성을 입증하기 위해 실시했던 임상에 대한 배경과 접근 방법, 임상의 방법, 결과 등을 요약하고 이를 고찰한다. 이를 위한 하위 항목은 물질 및 질환의 특성에 따라 달라질 수 있으며 구체적인 세부 목차 및 기술의 예는 다음과 같다.

2.7.3.1.1 과학적, 이론적 배경(Scientific background and rationale)(자세한 내용은 해당 모듈로 링크)

- 질환의 현황(발병율, 주요 병인 등), 질환의 기전, 질환에 대한 기존의 치료법 등
- 물질의 대략적인 작용기전(내인성 물질인 경우 원 물질의 생성 경로, 전달 경로, 작용 기전, 작용 결과, 타겟 특이적인 경우는 타겟에 대한 정보 및 그 의미 등) 등
- 개발된 물질에 대한 정보(개발 경위, 방법 등)
- 개발된 제품에 대한 정보(제형 등)

2.7.3.1.2 대상 질환에 대한 임상시험 개요(Clinical study program in OOOOOOOO)(자세한 내용은 해당 모듈로 링크)

- 전반적인 임상의 접근 개념(병용투여 선택 이유, 단독투여 가능 판단 여부 등)
- 실시된 임상시험 정리(번호 부여)
- 임상시험 중 동일 투여군에 대해 연장 투여 관찰한 임상을 분리하여 보고한 경우는 이를 명기
- 일상적이 아닌 임상, 예를 들어 제조소 변경, 제형 변경(동결건조 vs. 액상 등) 등에 따른 comparability를 입증하기 위한 임상의 경우 임상 실시 이유와 결과를 간단히 명기
- 현재 진행 중인 임상은 그 이유를 포함하여 별도 명기
- 임상 단계, 임상 형태(맹검 여부, 무작위 여부, multicenter 여부, 교차 여부 등), 사용된 제형(원료, 제품의 제조소가 다를 경우 이를 별도 표기), 대상군[건강한 지원자 vs. 환자, 일반 환자 vs. 특정 집단(연령 등) 등], 임상 목적(PK, PD, comparability, 유효성 등), 임상시험 번호

마지막 항목과 관련하여 표로 정리하거나 추가적인 단락 번호를 이용하여 수행된 임상에 대한 설명을 구분하여 할 수 있다.

(예시)

2.7.3.1.3 임상 디자인

임상에 사용된 투여 용량

임상 환자군에서의 질환 단계

2.7.3.1.4 유효성 분석

2.7.3.1.4.1 유효성

임상시험에서 사용된 일차 유효성 평가변수

임상시험에서 사용된 이차 유효성 평가변수

2.7.3.1.4.2 분석 대상군

ITT군

PP군

그 외 분류 기준이 있을 경우

2.7.3.2 개개의 시험결과에 대한 요약

신청 의약품의 유효성을 검토한 모든 시험을 통상적으로 표(2.7.3.6 부록)로 제시하고 중요한 시험에 대해서는 설명적인 기술을 함께 제공한다. 설명은 논문의 초록처럼 간결해야 하고, 중요한 시험 디자인상의 특징 및 결과만을 기재한다. 개개의 시험결과 및 시험간의 중요한 차이에 주목해 시험 디자인이 유사한 것은 같이 설명한다. 또한 안전성 분석을 위한 시험들은 시험약과 대조약에 대한 피험자들의 노출 범위와 안전성 정보가 얻어진 방법에 대한 정보가 포함되어야 한다. 이러한 기술은 개별 시험결과(synopsis)로부터 발췌할 수 있다. 또 본 항에서 각 시험 보고서를 참조하거나 전자적 링크를 연결한다. 어느 특정 외국 임상 데이터가 새로운 지역에 외삽할 수 있는지를 평가하기 위해 실시한 시험 등 임상적 평가변수를 이용한 가교시험(ICH E5를 참조)에 관한 기술은 본 항에 포함시킨다. 필요하면 그 가교시험결과에 대해 외국 시험에서의 유효성과 안전성을 외부 삽입하는데 유용한 그 외의 정보(예; PK 및 PD 데이터)와 함께 기술한다. 검토에 의해 얻어진 결론은 「2.7.3.3.2 전체 시험의 유효성 결과 비교」의 맨 처음에 나타내며 검토 결과의 전문은 제5부에 첨부한다.

[해설]

- 임상시험의 개수가 많은 경우,
「2.7.3.2 개개의 시험결과에 대한 요약」항 바로 아래에 제출된 임상시험의 전체 내용을 알 수 있도록 임상시험의 종류를 국내 시험과 외국 시험을 구분하여 기재할 수 있으며, 각 임상시험의 디자인상의 특징적인 부분을 언급한다(피험자 관찰 시간, 유해반응 판단기준 등).
- 각 임상시험의 종류별로 하부 항목으로 세분화하여 기술할 수 있다. 하부 항목으로 분류하는 경우, 각 임상시험에 대하여, 300자 내지 1000자로 간단한 시험의 목적, 시험 디자인, 피험자 모집기준, 투여 간격 및 투여량, 피험자 수 등을 기술하고, 임상 결과에 대해 주평가변수 및 부평가변수를 나누어 결과 및 통계처리 결과를 간단하게 기술한다.
- 임상시험 디자인이 유사하여 표로 정리가 가능한 경우, 유사한 임상시험은 표로 임상시험을 요약할 수 있으며, 추가 설명이 필요한 경우, 각각에 대하여 세분화하여 설명한다.
- 「2.7.R 지역별 정보」에 외국 임상 데이터가 국내에 외삽할 수 있는지를 평가하기 위하여 수행한 가교시험에 관하여 따로 기재하도록 하였다.

(예시)

2.7.3.2 개개의 시험결과에 대한 요약

2.7.3.2.1 I 상 임상약리시험(JCP-99-335-15)의 요약

2.7.3.2.2 II 상 시험(JPC-00-335-21)의 요약

2.7.3.2.3 콜레스チミド(colestimide)와의 비교 시험(JPC-02-335-33)의 요약

2.7.3.2.4 당대사 시험(JPC-02-335-35)의 요약

2.7.3.2.5 호모 접합체성 FH시험(JPC-02-335-32)의 요약

2.7.3.2.6 중증 시험(JPC-02-335-36)의 요약

2.7.3.2.7 장기투여 시험(JPC-02-335-34)의 요약

2.7.3.2.8 해외 장기투여 시험(P00476)의 요약

2.7.3.2.9 해외 호모 접합체성 FH시험(P01030)의 요약

2.7.3.2.10 해외 호모 접합체성 파이트스테롤(Phytosterol) 혈중 시험(P02243/P02257)의 요약

2.7.3.3 전체 시험을 통한 결과의 비교분석

2.7.3.3항의 세부 항목에서는 문장, 그림, 표를 적절히 이용해(2.7.3.6 부록을 참조) 해당 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 유용한 가를 고찰해야 한다. 유효성에 관한 데이터 간에 중대한 모순이 있으면 이를 기재하며 추가 검토를 필요로 하는 것을 분명하게 한다.

본 항에 있어서의 유효성에 관한 검토 방법은 통상 2종류인데 하나는 개개의 시험결과와의 비교이며 다른 하나는 복수시험의 데이터를 합친 분석이다. 본 항에 기재할 수 없는 상세한 검토 결과는 별도로 제5부 5.3.5.3항에 첨부한다.

더욱이 첨부문서 내의 용법·용량의 내용을 증명하는 2.7.2항에 포함되는 데이터와 같은 중요한 데이터를 상호 대조해야 한다. 대상이 되는 데이터로서는 권장하는 용량 및 투여 간격, 개개의 환자에 있어서의 용량 조절, 특별한 환자 집단에 있어서의 용량 변경의 필요성(소아, 고령자, 간기능 및 신기능 장애가 있는 환자 등), 용량-반응 또는 농도-반응 관계(PK/PD) 등이 포함된다.

[해설]

- 2.7.3.3항의 세부 항목은 문장, 그림, 표를 적절히 이용해 의약품의 유효성의 특징을 나타내는 모든 임상시험에 대한 데이터를 요약한다.
- 일반적으로 개개의 시험결과를 비교하거나 여러 시험의 데이터를 합치는 방법으로 분석한다.
- 2.7.3.3항은 의약품의 유효성을 검토한 전 시험 데이터를 요약한 것인데 비해 2.7.3.4항은 유효성의 용량-반응 관계 또는 혈중 농도-반응 관계의 종합적인 요약이다. 모든 경우도 2.7.2항에서의 증명 데이터를 포함할 수가 있다.
- 통합 해석을 실시하는 경우에는 단지 시험결과를 집계하는 것이 아니라 집계·해석의 목적을 명확하게 해 통합의 타당성을 확인한 다음에 목적에 맞는 처리를 실시한다.

2.7.3.3.1 피험자 집단

유효성을 검토한 모든 시험에서 환자의 인구통계학적 특성과 기초적인 특성을 설명한다. 다음 내용을 포함한다.

- 질병의 특징(예; 중증도, 발병 기간), 과거 받았던 치료, 시험 선정/제외기준
- 시험 간 또는 시험군 간의 피험자의 기본적인 특성 차이
- 유효성 분석에 포함한 피험자와 시험 후에 사용이 예상되는 환자 집단 간의 차이
- 시험에서 탈락한 환자수, 중단 시기(시험 기간 중 또는 추적 기간 중의 시험일, 방문일, 투여 중단 이유. 일람표에서 모든 피험자를 병기해 비교하는 것이 유용할 수 있다.

[해설]

- 모든 시험에서 환자의 주요한 인구통계학적 변수, 배경 인자를 다음 내용을 포함하도록 설명

한다.

- 질병의 특성, 연구 주체에 대한 우선적인 치료, 연구 사안에 대한 포함이나 배제, 약을 먹기로 예상된 집단과 실험에 참가한 집단의 차이점
- 전 유효성 해석 대상 집단의 환자 배경과 환자의 특성과 전치료, 선택 기준 및 제외 기준 등
- 각 시험 간 및 시험 그룹 간에 따른 시험 대상 집단의 기준 특성치의 차이
- 각 대상 집단에서 시험에 탈락한 환자의 수, 중지 시기, 투여 중지 이유 등에 대한 데이터

○ 신청 적응증이 2개 이상인 경우, 각 적응증별로 따로 번호를 매겨서 기재할 수 있다(예시 1).

표 2.7.3.3.1 "피험자 집단 기술 방법" 예시

예시 1(소염진통제 : 세레록시브)	예시 2(고지혈증 치료제 : 이지트룰)
2.7.3.3A.1 적응증 A에 관한 시험 대상 집단 2.7.3.3A.1.1 임상시험에 있어서의 인구통계학적 특성 및 투여 전 기준치 2.7.3.3A.1.2 투여 중지 예의 비율 2.7.3.3A.1.3 유효성의 해석 대상 집단의 구성 2.7.3.3A.1.4 비교 대조시험에 있어서의 인구통계학적 특성 및 투여 전 기준치 2.7.3.3B.1 적응증 B에 관한 시험 대상 집단 2.7.3.3B.1.1 임상시험에 있어서의 인구통계학적 특성 및 투여 전 기준치 2.7.3.3B.1.2 투여 중지 예의 비율 2.7.3.3B.1.3 유효성의 해석 대상 집단의 구성 2.7.3.3B.1.4 비교 대조시험에 있어서의 인구통계학적 특성 및 투여 전 기준치	2.7.3.3.1 시험 대상 집단 2.7.3.3.1.1 피험자에 있어서의 질환의 특성과 전 치료, 선택 기준/제외 기준 2.7.3.3.1.2 시험 간 또는 시험 그룹 간에 있어서의 시험 대상 집단의 기준치 특성의 차이 2.7.3.3.1.3 시험으로부터 탈락한 환자의 수, 중지 시기, 투여 중지 이유의 평가 2.7.3.3.1.4 국내 임상시험과 해외 임상시험의 시험 대상 집단의 비교
	예시 3(항암제 : 타세바)
	2.7.3.3.1 시험 대상 집단

2.7.3.3.2 전체 시험의 유효성 결과 비교

본 항에서는 임상적 결과변수를 이용하여 특정한 외국 임상자료의 새로운 국가로의 적용 여부를 평가하기 위한 시험(ICH E5)인 가교시험의 결과를 요약한다. 유효성 자료를 새로운 지역에 적용할 만한 정보뿐만 아니라 지역 간 시험대상자의 유효성의 유사성에 대해 요약한다. 이러한 자료를 설명하기 위해 독립적인 항을 만들 수 있다.

약물의 유효성을 평가하기 위한 시험결과에는 결론이 명확하지 않거나 부정적 결과를 가진 시험도 포함하여 요약하고 비교한다. 결과변수, 대조군, 시험 기간, 통계 방법, 환자 집단, 투여량과 같은 시험 계획의 차이가 있으면 이를 모두 명시한다.

시험결과 비교는 일차 평가변수를 중심으로 기재한다. 그러나 유효성시험 마다 일차 평가변수가 다른 변수 또는 시점에 차이가 있을 경우에는 전체 시험을 통해 얻은 중요한 데이터를 비교하는 것이 유용할 것이다. 시간에 따른 결과가 중요하다면, 시험결과는 각 시험의 시간에 따른 변화를 그림으로 제시해 준다.

치료 효과에 대한 신뢰구간은 평가의 이해를 돕기 위해 기술한다. 만약 기저치로부터의 변화량에 대해 위약과 시험약 사이에 차이가 보여진다면 대조약 또는 위약을 포함한 모든 시험군에서 기저치와 치료 효과의 크기를 표 내지는 문장에 그림을 첨부한 형식으로 나타낸다. 대조약 시험의 목적이 동등하거나 열등하지 않음을 보여주는 것이라면, 군간 차이의 값이나 비율이 신뢰구간과 함께 주어져야 한다. 결과의 동등성이나 비열등성을 미리 정의된 평가 기준을 사용하여 평가하고, 그 기준의 이론적 근거와 시험의 분석 감도를 검토한 근거를 제시한다(ICH E10).

비슷한 시험 계획을 가진 연구들 간의 결과에 중요한 차이가 있는 경우 정확히 설명되어야 한다. 시험을 서로 비교하여 결과의 차이에 영향을 주었을 가능성이 있는 요인에 대해 기술한다.

임상시험의 메타분석이 수행되었다면, 이 분석이 미리 정의된 시험계획서에 따라 분석되었는지 아니면 뒤에 수행한 것인지에 대해 확실하게 기술해야 한다. 결과와 결론의 적절성과 타당성을 평가하기 위해 시험 계획 또는 대상, 시험 간의 유효성 측정의 차이를 설명해야 한다(ICH E9). 메타분석에 대한 방법과 결과에 대한 자세한 설명은 일반적으로 별개의 보고서로 제출한다(제5부, 5.3.5.3항).

[해설]

- 임상의 단결점을 사용하여 관련있는 연구 결과
- 효과의 유사성에 대한 분석은 새로운 부분에 효과 데이터의 외삽을 뒷받침하는 다른 정보
- 연구들 사이의 비교는 예상되는 주요한 단결점에 초점을 맞춤. 하지만, 다른 효과 연구에서 다양함과 관련했을 때, 모든 연구에서 얻어진 중요한 데이터를 가지고 연구들을 비교하는 것은 유용함
- 치료 효과에 대한 확실한 투여 간격은 평가의 이해를 돕기 위해 주어짐
- 베이스라인의 변화에서 테스트 약과 플라시보 사이에서 차이점이 보여진다면 모든 치료그룹에서 효과의 크기와 그 가치는 일반적으로 표나 그림을 수반하는 텍스트에 표현한다.

표 2.7.3.3.2 "전체 시험의 유효성 결과 비교" 기술 방법 예시

예시 1(소염진통제 : 세레콕시브)	예시 2(고지혈증 치료제 : 이지트룰)
2.7.3A.3.2 적응증 A에 관한 전 유효성시험의 결과의 비교 검토 2.7.3A.3.2.1 비교 대조시험 2.7.3A.3.2.2 비 대조시험	2.7.3.3.2 전체 시험의 유효성 결과 비교 2.7.3.3.2.1 국내 전 유효성시험의 결과의 비교 검토 2.7.3.3.2.2 해외 전 유효성시험의 결과의 비교 검토 2.7.3.3.2.3 국내 임상시험과 해외 임상시험 결과의 비교 검토
2.7.3B.3.2 적응증 B에 관한 전 유효성시험의 결과의 비교 검토 2.7.3B.3.2.1 비교 대조시험 2.7.3B.3.2.2 비 대조시험	예시 3(항암제 : 타세바) 2.7.3.3.2 유효성시험의 결과의 비교 검토 2.7.3.3.2.1 생존 기간의 해석 2.7.3.3.2.2 폐암에 수반하는 증상의 개선 2.7.3.3.2.3 무증상 생존 기간 2.7.3.3.2.4 항종양 효과

2.7.3.3.3 부분 집단에서의 결과 비교

본 항에서는 특정 집단에서의 유효성에 관한 개개의 시험결과 또는 전체 자료의 분석을 통한 개괄적인 평가를 한다. 부분 집단으로 비교하는 목적은 대상이 되는 모든 부분 집단, 특히 우려할만한 이유가 있는 부분 집단에서 주장하는 치료 효과가 일관되게 얻어지는지를 보기 위함이다. 이러한 비교는 좀 더 조사와 논의가 필요한 집단 간의 유효성의 차이를 명확하게 한다. 다만, 이러한 분석에는 한계도 있는 것을 인식해두어야 한다(ICH E9). 이러한 목적은 특정 주장의 근거를 제공하거나, 좋지 못한 유효성 결과를 가진 자료를 개선하기 위한 의도가 아니라는 것을 알아야 한다.

개개의 시험에서 증례 수가 충분하지 않은 경우 유효성에 영향을 미치는 주요한 인구통계학적 특성(나이, 성별, 인종)과 미리 정의되거나 관련 있는 유효성에 대한 내적 및 외적 요인(예; 질병 중증도, 전 치료, 합병증, 병용약물, 술, 담배, 체중)의 영향을 평가하기 위해 여러 시험을 통한 분석이 필요하다. 특별히 관심이 가는 요인은 일반적으로 우려되는 요인(예; 노인)이나 해당 의약품의 약리작용과 관련이 있거나 또는 약물개발 초기 단계에 발생한 특별한 문제로부터 나타날 수 있다. 소아에 대한 적응증이 있는 경우 소아에서의 유효성에 대해 반드시 기재해야 한다. 광범위하고 자세한 유효성 분석이 수행된다면, 이 분석은 본 항에 보고되는 분석 결과와 함께 제5부에 기재한다.

[해설]

- 특정한 효과 분석의 개요와 개별적인 연구의 결과는 여기서 요약
- 목적은 모든 관련된 하위 집단에서 일차적으로 요구되는 효과가 관찰되는지를 보여주는 것. 특히 문제에 대해 특별한 원인이 있는지를 보여줌. 좀 더 깊은 연구는 다양함에 대해 명확하게 해줌
- 전반적인 결과가 안 좋은 상황에서 효과에 대한 증거 역할은 안됨
(예시)

표 2.7.3.3.3 "하위 집단에서의 결과 비교" 기술 방법 예시

예시 1(소염진통제 : 세레콕시브)	예시 2(고지혈증 치료제 : 이지트롬)
2.7.3.3.3. 부분 집단에서의 결과 비교	2.7.3.3.3. 하위 집단에서의 결과 비교 2.7.3.3.3.1 국내 임상시험의 부분 집단에 있어서 결과 비교 2.7.3.3.3.2 해외 임상시험의 부분 집단에 있어서 결과 비교

2.7.3.4 권장 용법-용량과 관련한 임상 정보의 분석

본 항에서는 유효성에 있어서의 용량-반응 또는 혈중 농도-반응 관계(용량-혈중 농도 관계를 포함)에 관한 모든 자료의 완전한 요약과 분석을 제공하고, 투여량과 투여 간격 선택을 할 수 있도록 한다. 비임상시험 자료에서 관련하는 데이터를 인용해 약동학시험, 다른 임상약리시험, 통제 또는 비통제 임상시험에서 얻은 자료를 용량-반응 또는 혈중 농도

-반응 관계에 대해 설명하기 위해 기술할 수 있다. 2.7.2.2항에 요약된 약동학, 약력학시험에 대해서는 반복하여 기술하지 않고 상호 참조하면서 내용을 인용하는 편이 적절하다. 이러한 자료가 어떻게 권장 용량 결정의 근거가 되는지에 대한 설명을 임상 개요문서에서 제공하고, 본 항에서는 해당 용법·용량(권장 초기 용량과 최대 용량, 용량 적정 방법, 개인별 용법)을 결정하기 위해 사용된 개개의 시험결과를 총괄적으로 분석해 얻은 결과를 본 항에서 요약한다. 약물동태학의 비선형성, 효과 발현의 지연, 내성, 효소 유도 등으로 인한 용량-반응 또는 혈중 농도-반응 관계로부터 확인된 편차에 대해서도 이항에 기재한다.

환자의 나이, 성별, 인종, 질병 또는 다른 인자로 인한 결과의 용량-반응 차이 근거를 설명한다.

약물동태 반응 또는 약력학적 반응에 대한 모든 설명을 본 항에서 기술하거나 2.7.2 항을 인용한다. 차이가 없는 경우에는 어떠한 검토를 실시했는지 그 방법을 기재한다(예; 부분 집단에서의 특정 시험, 하위 집단의 유효성 분석 또는 시험약의 혈중 농도 측정).

[해설]

- 이 섹션에서는 관련 임상시험에 대해 2.7.3.2항을 인용하면서 동시에 용량 결정의 근거가 되는 설명을 주요 표나 그림과 함께 기술할 수도 있고(예시 1), 그 내용을 다시 기술하지 않고, 간단히 결론만을 기술할 수도 있다(예시 3). 어느 경우든지, 이 섹션에서는 이러한 임상시험으로부터 내려진 용법·용량에 대한 결론을 명확히 기술한다.
- 신청 적응증이 2개 이상인 경우는 각 적응증에 대한 권장 용법·용량과 그 근거를 각 각 기재할 수 있다(예시 1).

예시 1(소염진통제 : 세레콕시브)	예시 2(항암제 : 엘로티닙)
2.7.3A.4 권장 용법·용량과 관련한 임상 정보의 분석	소제목 분류 없이 관련 임상시험에서 용량·용법 설정에 근거가 된 결과를 간단히 기술하면서 신청한 용법·용량에 적적함을 설명
2.7.3A.4.1 유효성의 평가항목 개선을 및 평균 변화율(비교 대조시험)	
2.7.3A.4.2 유효성의 평가항목에 대한 통계학적 검정 및 추정 결과(비교 대조시험)	
2.7.3A.4.3 권장 용량 및 용법에 대한 결론	예시 3(항응고제)
2.7.3B.4 권장 용법·용량과 관련한 임상 정보의 분석	
2.7.3B.4.1 유효성의 평가항목 개선을 및 평균 변화율(비교 대조시험)	
2.7.3B.4.2 유효성의 평가항목에 대한 통계학적 검정 및 추정 결과(비교 대조시험)	
2.7.3B.4.3 권장 용량 및 용법에 대한 결론	관련 내용은 해당 임상시험 요약(2.7.3.2) 등을 참조하도록 하고, 간단히 결론만 기술

2.7.3.5 유효성의 지속성 및/또는 내성 효과

시간에 따른 효과의 지속에 대하여 요약한다. 장기투여 시의 유효성 데이터를 얻을 수

있는 환자 수와 노출 기간을 제공한다. 내성에 대한 근거자료(시간에 따른 치료 효과 감소)를 기술한다. 시간에 따른 용량 변화와 장기투여 시의 유효성 사이에 나타나는 모든 명백한 관계에 대한 설명은 유용하다.

본 항에서는 일차적으로 장기 유효성 자료를 모으기 위해 계획된 통제 임상시험에 초점을 둔다. 그리고 이러한 시험은 공개 확장시험과 같이 덜 엄격한 시험과 분명히 구분한다. 내성과 금단증상을 평가하기 위해 계획된 시험에 대해서도 이러한 구분을 한다. 의약품의 안전성에 관한 금단증상이나 반동 현상에 관한 자료는 안전성 항에서 제공한다(2.7.4항).

장기간 유효성시험에서 치료의 조기 종료나 다른 요법으로의 변경이 결과 평가에 미치는 영향을 고찰한다. 이러한 문제는 단기간 시험에서도 중요하며 시험결과를 작성 시 조기 종료나 변경으로 인한 영향을 고찰한다.

[해설]

- 실시된 임상시험에 대한 환자 수(투여 개시 시의 환자 수, 투여 완료 환자 수)와 노출 기간, 투여 용량 등을 기재한다.
- 시험 기간에 따른 시험약 투여 결과를 유효성 평가변수별로 기재한다(예시 1, 예시 2, 예시 3).
- 조기 종료한 피험자가 있는 경우, 시험 기간에 따른 조기 종료 환자 수 및 조기 종료 이유를 표 등으로 기재할 수 있다(예시 3).
- Dose titration을 필요로 하는 약물의 경우, 투여 기간에 따른 용량 변화의 추이를 표등으로 나타내고 설명할 수 있다(예시 3).
- 병용약물이 있는 경우, 병용약물이 임상시험 결과에 미치는 영향에 대해 설명할 수 있다(예시 2, 예시 3).

예시 1(소염진통제 : 세레콕시브)	예시 2(고지혈증 치료제 : 에제티미브)
<p>2.7.3B.5 효과의 지속, 내약성</p> <ul style="list-style-type: none"> - 그림 2.7.3B.5.1 OA에 대한 제Ⅲ상 시험 [216]에 있어서의 유효성 평가항목의 경시적 추이(PPS) : 결과에 대한 간략한 서술 - 그림 2.7.3B.5.2 OA에 대한 장기투여 시험 [OLN2]에 있어서의 유효성 평가항목의 경시적 추이(FAS) : 결과에 대한 간략한 서술 	<p>2.7.3.5 효과의 지속, 내약성</p> <ul style="list-style-type: none"> - 투여 용량, 투여 기간 - 피험자 수 <ul style="list-style-type: none"> · 투여 개시 피험자 수 및 투여 완료 피험자 수 · 단독투여 피험자 수, statin 투여 피험자 수 - 결과에 대한 간략한 서술 및 표 기재 : statin 병용 투여 결과도 표에 기재 <p>표 2.7.3-99 장기투여 시험의 에제티미브 단독투여 시의 LDL-콜레스테롤 변화율의 추이</p> <p>표 2.7.3-100 해외 장기투여 시험의 LDL-콜레스테롤 변화율의 추이</p> <p>표 2.7.3-101 제Ⅱ상 시험의 후 관찰기 종료 시의 LDL-콜레스테롤 변화율의 군내 비교</p> <p>* 투여 종료 후의 결과에 대해서도 기재, 즉 에제티미브의 저하작용이 가역적인지 확인</p>
	<p>예시 3(정신분열증 치료제 : 블로난세린)</p> <p>2.7.3.5 효과의 지속, 내약성</p>

	<p>표 2.7.3.5-1 장기투여 시험에 있어서의 중지 예 및 중지 시기(유효성 평가 채용 예)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) PANSS에 의한 평가 2) 전반 개선도에 의한 평가 3) 용량의 추이 4) 항정신병약 병용의 영향
--	--

2.7.3.6 부록

문서의 이해를 돕기 위해 도표와 그림을 적절한 항의 본문에 삽입한다. 긴 표는 본 항 끝 부록에 기술한다.

유효성 평가와 관련된 모든 시험 및 중요한 결과를 표로 제시한다(종료했거나 종료하지 않은 시험, 유효성을 보여주지 못한 시험, 출판 목적인 시험, 완전한 기술보고서(ICH E3)에 보고된 시험과 약식화 된 보고서에 설명된 시험을 포함한다). 그러나 진행 중인 시험에서 계획되지 않은 중간 평가는 권고되지 않는다. 2.7.3항과 그 외의 항에서 하나 이상의 적응증을 기재할 경우, 각 항은 표와 함께 자체 부록을 가진다.

고혈압약에 대한 실제적인 표를 제공하나 이 예는 모든 신청에 해당하는 것은 아니다. 일반적으로 신청 서류는 특정 약물군과 시험에 대한 표와 그림을 필요로 한다.

표 2.7.3.1. 유효성과 안전성시험 요약

표 2.7.3.2. 유효성시험 결과

2.7.4 안전성 요약

본 항에서는 개개의 임상시험 결과보고서 및 다른 관련 보고서(예; 일부 지역에서 통상적으로 제출되고 있는 안전성에 관한 통합 해석)의 결과를 정리해 대상이 되는 환자 집단에서 신청의약품의 안전성에 관한 데이터를 요약하여 기술한다.

안전성 자료의 기재는 다음 세 가지를 고려한다(ICH E3).

- 노출 정도(용량, 기간, 환자 수, 환자 유형)를 고려하여 안전성 자료를 평가한다.
- 비교적 흔하게 발생하는 이상반응과 임상 실험실적 검사치 변화를 확인, 분류하여 그것들의 발현에 관해 요약한다.
- 중대한 이상반응(ICH E2A 참조)과 기타 의미 있는 이상반응(ICH E3)을 확인하고, 이런 증상 발현에 대해 요약한다. 특히 장기간 사용하는 의약품에 대해 시간에 따른 발현 빈도를 검토한다.

임상적 안전성 자료를 통해 얻어진 신청의약품의 안전성 결과는 표와 그림으로 자세하고 명확하며 객관적인 방법으로 설명한다.

[해설]

- 용어 일람표 : 약어나 용어에 대한 설명을 표로 제시한다.
- 목차 : 신청사가 정한 하위 항목을 포함한 세부 목차를 작성하고 페이지 번호를 기재한다. 표 목차와 그림 목차는 필요한 경우 별도로 작성하여 첨부한다.
- CTD의 구성상, 안전성은 모든 시험을 정리해 집계하게 되는데 병합하는 시험 사이에 디자인

상의 차이가 있는 경우에는 각각의 시험을 통해 검토하는 편이 결과가 명확해 지는 경우가 있다. 필요에 따라 각각의 시험결과를 기재한다.

○ 안전성 데이터베이스의 한계 및 그러한 한계가 있는 약이 시판 후 안전성에 어떤 영향을 주는지를 CTD에 어떻게 기술할지에 대하여 심화된 토의한 내용은 다음과 같다.

- 비임상 독성 및 안전성약리에 관한 문제. 예를 들면 현존하는 사람의 데이터로는 충분히 규명할 수 없는 생식·발생독성, 발암성, 간 손상, 중추신경계 손상, 심장 재분극에 대한 영향 등으로 발생하는 문제나 시험이 불완전해서 발생하는 문제
- 사람의 안전성 데이터베이스의 한계는 다음과 같다.
 - 의료 현장에 있어 치료의 대상이 될 가능성이 있는 환자가 제외된 환자 선택 기준
 - 특정 목적에 대한 불충분한 평가(예를 들어, 진정작용이 있는 대부분의 약물은 노인에서의 인지 기능에 대한 영향에 대하여 평가되지 않았다)
 - 특정 환자 집단 또는 소집단에 대한 약물의 노출이 제한적인 문제. 예를 들어 어린이, 여성, 노인, 간장애 또는 신장애 환자
- 일반 환자 집단이나 특정 소집단에 있어서의 빈도 또는 중증도에 대하여 보다 나은 특징이나 평가가 필요한 기존의 알려진 이상반응 및 잠재적 이상반응
- 보다 충분한 평가가 요구되는 중요한 잠재적 위해성(예를 들어 약리학적으로 관련된 약물의 기존에 알려진 위해성)
- 충분히 평가되지 않은 약물-약물 상호작용

이러한 정보는 항목「2.5.5 안전성 개요」에서 기술되고 고찰되어야 하며, 항목「2.7.4 안전성 요약」과 다른 관련 항목과 상호 참조하여야 한다.

시판 전 안전성 데이터베이스의 한계에 대처하기 위하여 계획하고 있는 시판 후 조사나 임상시험의 고찰이 있는 경우는 항목「2.5.5 안전성 개요」에서 기술하며, 개개의 임상시험계획서는 항목「5.3.5.4 기타 임상시험 보고서」 또는 다른 적절한 항목(예를 들어 비임상시험일 경우 제4부)에 첨부한다.

한편, 안전성 데이터 및 그 한계의 기술 방법과 계획된 시판 후 조사나 임상시험을 기술하는 방법에 대해서는 ICH E2E 가이드라인 “Pharmacovigilance Planning”을 참조한다.

2.7.4.1 약물에 대한 노출

2.7.4.1.1 전체적인 안전성 평가 계획 및 안전성시험 분석에 대한 종합

전체적인 안전성 평가는 비임상 자료, 동일 약효 분류의 의약품에서 나타나는 공통되는 반응, 안전성 자료 근거(대조 임상시험, 공개 등)를 포함하여 특별히 고려해야 되거나 관찰한 것에 대해 간결하게 기재한다. 시험의 일람표는 군을 적절하게 나누어 제출한다(2.7.4.7 부록). 본 항에서는 안전성 및 유효성시험과 안전성 정보를 제공하는 비대조 임상시험, 특별한 안전성 문제를 고려한 시험의 결과를 포함한다. 예를 들어 두 치료 사이의 이상반응 발현율을 비교하는 시험 또는 특정 인구학적 특성에 대해 안전성을 평가한 시험, 금단증상 또는 반동 현상을 평가하기 위한 시험 또는 특정 이상반응(예; 진정, 성기능장애, 운전 장애, 이상반응군의 부재)을 평가하기 위한 시험들이 포함된다. 해당 신청에서 승인을 요구하지 않은 적응증에 대한 시험이나 진행 현재 신청 서류가 승인되지 않은 적응증이나 진행 중인 시험 역시 안전성의 해석에 유용하다면 본 항의 표에 기재한다.

이러한 시험에 대한 설명은 본 항에서 제공하며, 안전성과 유효성 데이터의 양쪽 모두를

포함한 시험의 설명은 2.7.3.2항에 기재하고 상호 참조한다. 개괄적 설명에는 시험약 또는 대조약에 대한 노출 상황과 안전성 정보의 수집 방법(수집 방법과 개별 시험에 참가한 시험대상자 관찰 범위)을 검토자가 이해하기 쉽게 자세히 제공한다.

[해설]

- 시험의 일람표 : 신청 약제의 안전성 평가에 사용한 모든 임상 데이터를 종합하여 대상 적응증, 지역(국내/해외), 증례 수, 시험 종류, 시험번호 등을 표로 요약한다.
- 전체적인 안전성 평가 : 이상반응, 중대한 이상반응, 임상 검사치 이상 변동, vital sign 등의 평가에 있어서 필요한 정의와 분류 등을 간결하게 기술하고, 평가 대상이 된 시험번호를 matching한다. 비임상자료(출판된 논문, 의약품집, 기타 학술자료 등 포함), 동일 약효 분류의 공통적인 이상반응, 임상시험 자료 등을 고찰하여 안전성 평가 시 특별히 고려해야 하는 사항이 있으면 이를 함께 기재한다.
- 안전성 평가 계획, 평가방법, 평가 대상 등에 대해 상세하게 기술한다.

(예시) 세레룩시브

2.7.4.1.1 전체적인 안전성 평가 계획 및 안전성시험 분석에 대한 종합

<안전성 평가에 대한 임상시험 일람(종합표)>

표.2.7.4.1.X 적응증별 분류, 시험 실시 지역(국내/해외), 시험 수, 시험 내용(예; 후기 제Ⅱ상시험(위약 대조 용량반응시험), 해당 시험번호 나열 등

표.2.7.4.1.X. 시험번호, 시험명, 예수(시험약의 투여 증례, 안전성 해석 대상 예), 시험 목적, 시험 디자인, 대조약, 시험약, 용법·용량, 투여 경로, 투여 기간, 안전성의 평가항목, 임상검사 항목, 첨부자료 번호 및 종류 등

2.7.4.1.1.1 임상적 안전성의 평가 방법

이상반응, 중대한 이상반응, 임상검사, vital sign을 정의, 분류하고 각각의 조사한 내용과 해당 시험번호를 기술한다.

2.7.4.1.1.2 임상적 안전성의 해석

2.7.4.1.1.2.1 안전성의 해석 대상 집단

국내 및 외국의 안전성 검토 시험에 있어서 시험약이 투여된 증례수를 표로 나타내고 설명을 추가한다.

표.2.7.4.1.X 안전성 검토 시험에 있어서 시험약이 투여된 증례수

표.2.7.4.1.X 안전성 검토 시험에서의 안전성 해석 대상인 증례수

표.2.7.4.1.X 안전성 평가에서 제외된 증례의 제외 이유

표.2.7.4.1.X 안전성 평가에서 제외된 이상반응 일람

2.7.4.1.1.2.2 안전성 데이터의 통합

안전성 검토 시험에서의 통합 분석을 실시한 경우, 통합된 데이터 set을 표 또는 그림으로 보여주고 그 구성에 대한 상세한 설명을 추가한다.

2.7.4.1.1.2.3 평가 방법

이상반응, 기관별 또는 증후군별 이상반응의 평가, 장기투여 시험에서의 용량별 이상반응의 평가, 장기투여 시험에서의 시기별 이상반응의 평가, 중대한 이상반응 및 중요한 이상반응, 임상 검사치의 이상 변화, 대상자의 특징별 안전성 평가, vital sign 등으로 카테고리를 나누어 설명한다.

2.7.4.1.2 전반적 노출 범위

모든 임상시험 개발 단계에서의 약물 노출 정도를 표 형식(2.7.4.7 부록)으로 정리하여 적절한 설명을 붙여 만든다. 각각의 시험 유형, 다른 용량, 투여 경로, 투여 기간별로 노출된 시험대상군의 수를 표로 나타낸다. 만약 용량과 노출 기간이 다양하다면, 해당 의약품에 대하여 적절한 방법으로 그룹화 할 수 있다. 예를 들면 투여량, 투여량 범위, 투여 기간별로 1일 이하, 2일~1주일, 1주일~1개월, 1개월~6개월, 6개월~1년, 1년 이상(ICH E3)과 같이 노출기간별로 시험대상군의 수를 요약할 수 있다. 신청한 적응증에 있어서 적응증별 부분 집단 또는 안전성 평가와 관련 있는 특정 병용치료를 받는 집단을 명확하게 하는 것이 중요한 품목도 있다.

각 시험대상군에서 사용한 투여량은 최대 용량, 장기간 노출 용량 또는 일일 사용량이 될 수 있다. 몇몇 경우에는 축적된 용량도 포함될 수 있다. 용량은 실제 일일 사용량 또는 mg/kg, mg/m²로 표시한다. 가능하면, 이상반응 또는 실험실적 검사치 변화와의 상관성을 파악하기 위해 약물농도 자료(예; 이상반응 시 농도, 최대 혈장 농도, 곡선하 면적)가 있으면 매우 유용할 수 있다.

치료 용량을 한 번이라도 투약받거나 참여하고 있는 모든 시험군에서 안전성 평가를 하여야 한다. 그렇지 않을 경우 사유를 기술한다.

[해설]

○ 표 2.7.4.1 및 아래의 예시를 참고하여 작성한다.

(예시 1) 세레콕시브

2.7.4.1.2 전반적 노출 범위

안전성 해석 대상 예의 1일 용량 및 투여 기간을 표로 나타낸다. 그리고 신청한 용법·용량 및 기타 용량별로 해당하는 피험자의 수와 투여 기간별 피험자 분포 등에 대해 설명한다. 특히, 장기투여 시험에 있어서는 각 적응증에 대해 시작과 종료 시의 용량과 증량에 대한 설명을 기술한다. 표는 “2.7.3 유효성 요약”에서의 표가 유용하다면 이를 참조하도록 할 수 있다.

표 2.7.4.1.X 건강한 피험자를 대상으로 한 시험에서 1일 투여량과 투여 기간별 피험자수

표 2.7.4.1.X 국내 장기투여 시험에서의 1일 용량 및 투여 기간별 노출(이 약 투여군)

표 2.7.4.1.X RA 및 OA에 대한 해외 장기투여 시험[시험번호 기재]에서의 1일 용량 및 투여 기간별 노출(이 약 투여군)

(예시 2) 에제티미브

2.7.4.1.2 전반적 노출 범위

2.7.4.1.2.1 국내 임상시험에서의 전반적인 노출 상황

표 2.7.4.1.X 특정 환자를 대상으로 한 시험에서 1일 투여량과 투여 기간별 피험자수

표 2.7.4.1.X 대조약의 투여 기간별 피험자수

표 2.7.4.1.X 장기투여 시험 투여 기간별 피험자수

2.7.4.1.2.2 해외 임상시험에서의 전반적인 노출 상황

표 2.7.4.1.X 해외 장기투여 시험 투여 기간별 피험자수

표 2.7.4.1.X 해외 OOOOO 시험 투여 기간별 피험자수

표 2.7.4.1.X 해외 OOOOO 시험 투여 기간별 피험자수

[질의응답]

- Q. 가이드라인에 의하면 모든 임상 개발 단계에서의 전반적인 약물 노출 범위를 나타내기 위한 표를 제시하도록 되어 있다. 이러한 표에는 환자만 포함시키면 되는 것인가, 아니면 환자와 정상인군을 모두 포함시켜야 하는가?
- A. 표에는 적어도 약물에 한 번 이상 노출된 모든 환자와 정상인군에 대해 언급이 되어있어야 한다. 즉, 각 적응증에 대해 환자와 정상인군이 규정되고 고려되어야 한다.

2.7.4.1.3 피험자 집단의 인구통계학적 특성 및 기타 특성

개발 과정에서 치료약물에 노출된 집단의 인구통계학적 특성을 검토하기 위해 요약 표를 기재한다(표 2.7.4.2). ICH E7[특수 환자군에 대한 시험 : 노인]과 ICH E11[소아에서의 의약품 임상시험]에서의 논의를 고려한다. 만약 통제된 임상시험에서 인구통계학적 집단의 상대적 노출이 전체 노출과 다르다면, 별개의 다른 표를 제시하는 것이 유용하다.

시험군의 특성과 특정 특성을 가진 집단의 수를 하나 이상의 표로 나타내고, 다음과 같은 특징들을 포함한다.

- 질병의 중증도
- 입원
- 신기능 부전
- 합병증
- 특정 약물의 병용투여
- 지리적 위치

이러한 특징이 대조 임상시험 자료와 전체적인 자료에서 서로 다르게 나타난다면, 두 집단을 별도의 표로 나타내는 것이 유용하다.

약물과 위약, 대조약과의 사이에 인구통계학적 특성상의 불균형이 있다면 표에 설명을 추가한다. 특히 그 불균형이 안전성 평가 결과에 차이를 가져올 가능성이 있는 경우에는 이에 대해 설명한다.

또 특정 피험자들을 제외했을 경우(합병증, 질환의 중증도, 병용 의약품) 그 사실을 기재한다.

밀접하게 연관된 적응증에서 피험자 특성에 따른 위해성이 같은지 여부가 함께 고려되더라도 모든 적응증에 대한 개별적인 인구통계학적 일람표가 제시되어야 한다.

[해설]

- 표 2.7.4.2 및 아래의 예시를 참고하여 작성한다.

(예시 1) 세레록시브

2.7.4.1.3 피험자 집단의 인구통계학적인 특성과 기타 특성

시험 대상부터 제외된 환자에 대한 사유를 설명한다(exclusion criteria).

피험자의 인구통계학적 특성을 적응증별로 표로 나타내고 연령, 성별, 체중, 질병의 중증도, 동반 질환의 유무, 병용 약제 등의 일반적인 특성을 요약 설명한다.

(예시 2) 에제티미브

2.7.4.1.3 피험자 집단의 인구통계학적인 특성과 기타 특성

2.7.4.1.3.1 국내 임상시험 대상 집단의 인구통계학적 특성 및 기타의 특성

- 표 2.7.4.1.X 투여량별 피험자의 질환 또는 다른 인구통계학적 특성
- 표 2.7.4.1.X 장기투여 시험에서의 피험자의 질환 또는 다른 인구통계학적 특성
- 2.7.4.1.3.2 해외 임상시험 대상 집단의 인구통계학적 특성 및 기타의 특성
 - 표 2.7.4.1.X 해외의 제Ⅲ상 시험 및 장기투여 시험의 피험자 특성
 - 표 2.7.4.1.X 장기투여 시험에 포함된 증례 및 제외된 증례에서 피험자의 배경 인자
 - 표 2.7.4.1.X 장기투여 시험에 포함된 증례 및 제외된 증례에서 OOOO 위험인자를 가진 피험자의 비율
 - 표 2.7.4.1.X 장기투여 시험에 포함된 증례 및 제외된 증례에서 피험자의 OOOO baseline
- 2.7.4.1.3.3 국내 임상시험과 해외 임상시험 대상 집단의 비교

2.7.4.2 이상반응

2.7.4.2.1 이상반응의 분석

이상반응 빈도에 대한 자료는 본문과 표로 기술한다. 본문은 2.7.4.2.1항의 적절한 하위항에 두고, 본문에 삽입되지 않은 표는 2.7.4.7항 부록에 둔다.

치료 시작 후에 악화되거나 발생한 모든 이상반응(“치료 시 증상과 증후”, 치료 전에 보이지 않은 이상반응과 치료 전에 있었으나 악화된 이상반응)을 각 이상반응 표에 요약하고, 시험약, 대조약, 위약으로 치료받은 시험군에서 일어나는 이상반응 발현 증례수와 빈도수를 설명한다. 이러한 표는 각각의 용량에 대한 결과를 보여주며, 중증도, 치료 효과가 나타나는 시간 또는 인과관계 평가에 의한 이상반응을 표시한다.

관련 안전성 자료의 대부분이 적은 수의 시험에서 얻었거나(하나 또는 2개의 시험) 현저히 다른 시험 대상 집단으로 수행된 시험의 경우, 시험자료에 대한 설명이 필요할 수도 있다. 관련 노출 자료에 대한 결과를 특정 시험에서 얻지 못했다면, 측정의 정밀도와 차이에 대한 감수성을 개선하기 위해 시험을 그룹으로 분류하고 결과를 수집한다.

전 시험을 통해 안전성 자료를 모으는 것이 유용할 수 있지만, 몇몇 경우 해석이 어렵고, 실제 차이가 애매할 수 있기 때문에 주의해야 한다. 차이가 분명히 보이는 경우 시험별로 자료를 설명한다. 아래와 같은 사항을 고려한다.

- 용량, 치료 기간, 이상반응 평가방법, 시험대상 등이 유사한 시험을 통합한다.
- 개개의 시험을 통해 특정 이상반응의 발현 양상이 개개의 시험을 병합하여 얻은 결과와 다른 경우, 취합한 평가자료의 의미는 그다지 없다.
- 다른 시험과 비교해 이상반응의 발현 양상이 차이가 나는 시험은 별도로 정리한다.
- 확인된 이상반응의 중증도와 인과관계 정도에 따라 결과에 대한 해석을 상세하게 하거나 간결하게 설명한다. 약물과 인과관계가 있거나 중증의 이상반응 또는 약물조기 종료나 용량 변경을 초래하는 이상반응 발현율의 차이는 좀 더 자세한 설명이 필요하며 그 외의 이상반응의 경우 상세하게 해석할 필요는 없다.
- 어떤 피험자가 극심한 실험실적 수치 이상(outliers)을 보인 경우 특정 이상반응에 대한 위험군 집단을 확인하는데 유용하다.

다음과 같은 시험은 병합하여 안전성 해석을 실시할 수 있다.

- 모든 비교시험과 모든 비교시험의 부분 집단 즉, 위약-대조, 대조약 대조, 특정 대조약 대조 또는 특정한 집단을 대상으로 하는 특정 적응증에 대한 시험과 같은 대

조시험(각각 다른 집단에 시행). 이러한 그룹화는 비교적 자주 나타나는 이상반응에 대한 가장 중요한 정보원이며, 이를 통해 자연발생적인 이상반응과 약물과 관련된 이상반응을 구별할 수 있다. 대조군과 시험군 사이의 비율을 비교한다.

- 건강한 자원자의 단기간 시험을 제외한 모든 시험. 이러한 그룹화는 드문 이상반응을 평가하는데 가장 유용하다.
- 특정 투여 경로, 투여 방법 또는 특정 병용요법을 사용한 모든 시험
- 점검표 또는 질문에 의해 밝혀진 이상반응에 관한 시험 또는 이상반응이 자발적으로 제공된 시험
- 시험을 실시한 지역별로 통합한 결과

이들 중 처음 2개의 그룹화는 거의 모든 경우에 유용하다. 그러나 다른 그룹화의 의의는 의약품에 따라 다르므로 개개의 시험결과를 정밀히 조사한 후에 결정하는 편이 좋다. 어떠한 시험방법이든 시험 각각에서의 발현율은 실제 사용에 있어서의 발현율을 대체적으로 표현한 것에 지나지 않는다는 점을 인식하여야 한다.

몇몇의 시험 데이터를 병합하는 경우에는 그 방법을 선택한 근거를 설명한다. 일반적인 방법으로서 병합한 시험에서의 증례수를 분모에, 이상반응 수를 분자로 한다. 시험 크기에 기초한 시험에서 가중치를 준 자료나 역으로 이상반응의 차이에 따라 시험 자료에 가중치를 주는 방법 등 시험결과를 모으는 여러 가지 다른 방법을 사용할 수 있다.

만약 임상시험 간에 이상반응 발현율이 현저히 다르다면, 이러한 차이를 기술하며, 가능한 이유를 설명한다(예를 들어 시험 집단 간의 차이, 투여 용량, 이상반응 자료를 모으는 방법의 차이).

이상반응의 기재 내용은 총괄 임상시험 결과보고서와 동일해야 한다(ICH E3). 많은 시험을 통합한 자료는 표준화된 용어를 사용하고, 동의어를 통일된 용어로 통일한다. 이는 표준사전을 사용하고, MedDRA 용어(ICH M1 지침)를 이용한다. MedDRA에서 완벽히 제공하지 못할 때에는 다른 사전을 이용하고 기술한다. 빈도는 규정에서 사용되는 용어를 사용하여 적절하게 그룹화해야 한다. 이상반응이 치료의 변화(약물 사용 중단, 용량 변경, 치료 추가)를 가져왔는지에 대한 정밀조사는 이상반응의 임상적 중요성을 평가하는데 도움이 될 수 있다. 이 비율은 이상반응 발현율 표에 첨가할 수 있고, 별도의 표로써도 제공할 수 있다. 시험별 투약 중지 비율은 중요하며, 투약을 중지해야 하는 특정 이상반응을 별도의 표로 나타내는 것이 중요하다. 발현부위별로 발현 빈도가 작아지는 순으로 배열한다.

[해설]

- 이 항에서는 하위 항목에서 기술하게 될 이상반응에 관하여 어떻게 카테고리를 나누어 설명할 것인지와 각 카테고리별로 어떤 내용을 다루고 있는지 등에 대해 간단하게 서술한다.

(예시) 세레록시브

2.7.4.2.1 이상반응의 분석

본 항에서는 이상반응에 대한 해석 결과를 나타내고, 임상 검사치 이상 변동에 대해서는 2.7.4.3.1 임상 검사치의 이상 변동 항에 기재했다. 그리고 RA 및 OA에 대한 외국의 장기투여 시험[시험번호 기재]에 대해서는, 임상 검사치 이상 변동을 포함하는 증상 및 신체 징후를 이상반응으로서 해석한 결과를 나타냈다.

2.7.4.2.1.1 혼한 이상반응

이상반응을 일람표(2.7.4.7항 부록)는 시험군과 대조군을 비교하는데 사용한다. 이러한 분석을 위해서는 이상반응의 중증도 범주와 인과관계별로 분류하여 비교하는 것도 시험군에 대한 좀 더 정확한 해석 결과를 얻을 수 있다. 인과관계 범주에 대해 작성하고, 모든 이상반응(치료와 관련성에 상관없이)을 포함해야 한다. 왜냐하면 인과관계의 평가는 본질적으로 주관적이며, 실제로는 관계가 있음에도 불구하고 예기되지 않은 이상반응을 제외하고 있는 경우가 있기 때문이다. 개별 시험에서 시험군과 대조군의 이상반응률을 본 항에서 비교한다. 특정 시험을 선택해 이상반응 발현율을 표로 정리할 수 있다(2.7.4.4 표 참조).

약물과 관련된 보다 일반적 이상반응(예; 약물과 위약의 비율 간에 용량 반응성의 분명한 차이를 나타내는 경우)에 대하여 다음의 인자와의 관계를 더욱 면밀히 조사하는 것이 보통 유용하다.

- 투여량
- mg/kg 또는 mg/m² 용량
- 투여 방법
- 투여 기간
- 나이, 성별, 인종과 같은 인구통계학적 특성
- 병용약물
- 신기능 부전 등 baseline 특성
- 유효성 결과
- 데이터가 있으면 약물 농도

약물 관련 이상반응의 발현 시기와 지속시간과의 관련성을 검토한 결과를 요약하면 유용하다.

특정 이상반응에 대해서는 위에 기술한 사항과의 관계에 대한 정밀한 통계분석은 불필요할 때도 있다. 데이터를 정리한 시점이나 검토한 시점에서 이미 인구통계학적 특성, 그 외의 베이스라인 특성에 대해 의미 있는 관련성이 없는 점이 분명해 지는 경우도 있다. 그러한 경우 특정 인자에 대해 해석을 추가로 실시하는 것은 불필요하며 해석을 해도 그 결과를 이 항에 기재할 필요는 없다. 또 안전성의 해석 결과가 광범위해 자세히 나타낼 수가 없는 경우에는 제5부 5.3.5.3항에 제시하며 본 항에서는 그 요약을 기술하면 된다. 내용에 따라서는 이상반응의 발현율을 그대로 기술하는 것보다도 생명표법이나 유사한 해석 방법으로 보고하는 편이 바람직한 경우도 있다.

[해설]

- 이 항에서는 혼한 이상반응을 요약함에 있어서 신청 품목에 적합하도록 세부 항목을 정하여 각 항목에 해당하는 내용을 표로 제시하고 설명을 붙여 작성한다.
- 세부 항목을 정함에 있어서는 이상반응의 종류, 중증도와 발현 빈도의 범주, 인과관계, 발현 시기 등을 종합적으로 고려해야 한다.

- 참고 : 표 2.7.4.3, 표 2.7.4.4

(예시 1) 세레룩시브

2.7.4.2.1.1 혼한 이상반응

2.7.4.2.1.1.1 국내 임상시험에서의 혼한 이상반응

국내 모든 시험의 모든 용량에서 나타난 이상반응을 표로 나타내고, 이 중 발현율 1.0% 이상인

이상반응을 발현율이 높은 순서대로 별도의 표에 나타내어, 국내 모든 시험, 모든 용량군에서 발생한 이상반응을 발현율 별로(1.0% 이상, 1.5% 이상, 4.0% 이상, 5.0% 이상, 10.0% 이상 등) 나누어 나열하고 설명하였다.

또한, 국내 시험에서의 이상반응을 적응증별로 비교분석하였다. 즉, 적응증별로 나타난 모든 이상반응과 이 중 3.0% 이상 발현된 이상반응을 표로 정리하고 설명하였다.

2.7.4.2.1.1.2 RA 및 OA에 대한 외국의 장기투여 시험에서의 흔한 이상반응

RA 및 OA에 대한 외국의 장기투여 시험에서의 모든 이상반응과 발현율 3.0% 이상인 이상반응을 각각 표로 나타내고 설명하였다.

2.7.4.2.1.1.3 실약 비교 임상시험 및 위약 비교시험에서의 이상반응

실약 비교 임상시험 데이터와 위약 비교시험의 통합 데이터 set를 사용하여, 이 약과 대조약, 그리고 이 약과 위약의 이상반응 발현율에 대한 비교표를 작성하고 분석하였다.

2.7.4.2.1.1.4 국내 시험에서의 이상반응의 정도별 발현율

국내의 단기투여 시험과 국내 장기투여 시험에서의 모든 용량군에서 발현된 모든 이상반응과 1.0% 이상 발현된 이상반응에 관하여, 각각 표로 정리하고 발현율 별로 집계하고 각 이상반응의 중증도를 해석하였다.

2.7.4.2.1.1.5 국내 시험에서의 이상반응의 발현율에 영향을 미치는 인자의 검토

국내의 모든 시험에서의 모든 투여용량 군에서 나타난 모든 이상반응과 이 중 1.0% 이상 발현된 이상반응을 배경 인자별로 집계하여, 이 약의 안전성에 영향을 미치게 할 가능성이 있는 인자를 검토하였다.

외국의 약물동태시험 또는 약물동태에 관한 국내 및 외국의 통합 해석 결과를 근거로, 연령, 성별, 체중 및 간기능 장애(간질환 합병)에 의한 이 약의 약물동태에의 영향에 주목하고, 이들 인자들이 이상반응의 발현율에 미치는 영향을 검토했다.

2.7.4.2.1.1.6 국내 장기투여 시험에서 높은 용량 투여 시의 이상반응

국내 장기투여 시험에서 이 약의 신청 용법·용량 범위를 상회하는 고함량 투여 시의 이상반응을 검토하기 위해, 각 적응증별로 증량 투여된 케이스를 선별하여 분류하고 이 중 모든 증례에서 발현된 이상반응을 집계했다. 그리고 이를 토대로 고함량 투여 시 이상반응의 발현율이 상승하는지 여부를 분석하였다.

2.7.4.2.1.1.7 장기투여 시험에서의 이상반응

국내 또는 외국의 장기투여 시험에 있어서, 모든 투여 기간에서의 흔한 이상반응(00% 이상 발현) 발현율과 투여 개시부터 4주까지의 발현율을 각각 집계하고, 국내 단기투여 시험에서의 해당 이상반응의 발현율과 병기해 표로 나타내고 해석하였다.

그리고 국내 및 외국의 장기투여 시험에서의 이상반응 발현율을 투여 시기(4주 간격)별로 집계하고, 흔한 이상반응(00% 이상 발현)의 발현율(incidence)을 투여 시기별로 구분하여 표와 그래프로 나타내었다. 그리고 그 해석에 있어서는 투여 기간의 연장에 동반하는 이상반응의 발현율 상승이 인정되는지 여부 등을 기술하였다.

2.7.4.2.1.1.8 국내 시험에서 시험약과의 관련성을 부정할 수 없는 이상반응

이 항에서는 국내의 모든 시험에 있어서 모든 투여 용량에서 0.1% 이상, 또는 1.0% 이상 발현했던 이상반응을 「시험약과의 관련성을 부정할 수 없는 이상반응」이라 하여 시험약과의 관련성에 대해 「관련있음」, 「아마 관련있음」, 「아마 관련없음」으로 구분하여 따로 집계하여 분석하고, 위의 「흔한 이상반응」과 비교하였다.

2.7.4.2.1.1.9 RA 및 OA에 대한 외국의 장기투여 시험에서 시험약과의 관련성을 부정할 수 없는 이상반응

RA 및 OA에 대한 외국의 장기투여 시험에 대해서, 2.7.4.2.1.1.8에서와 같이 작성하였다.

(예시 2) 에제티미브

2.7.4.2.1.1 흔한 이상반응

2.7.4.2.1.1.1 국내 임상시험에서의 흔한 이상반응

OOO 시험(제I상, II상, 고레스치미도와 비교 임상, 당대사 시험, 호모 접합체성 FH시험, 장기투여 시험 등)에서의 흔한 이상반응과 이상반응의 정도별 집계, 국내 임상시험 통합 데이터, 소그룹 분석을 통한 피험자 특성과 이상반응 발현 빈도의 연관성 조사, 건강한 피험자를 대상으로 한 시험에서의 이상반응 등

2.7.4.2.1.1.2 해외 임상시험에서의 흔한 이상반응

해외 장기투여 시험, 호모 접합체성 FH 시험, 호모 접합체성 시토스테롤혈증 시험에서의 흔한 이상반응

해외 장기투여 시험(단독투여)에서의 흔한 이상반응의 투여 기간별 집계(3개월마다, 6개월마다)

2.7.4.2.1.1.3 국내 임상시험과 해외 임상시험 이상반응의 비교

국내와 해외의 약물동태의 비교, 국내 장기투여 시험과 해외 장기투여 시험에서의 이상반응 비교 및 투여 기간별 집계, 국내 임상시험과 해외의 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 단독투여 시험 통합 데이터(ISS)의 이상반응 비교 등

2.7.4.2.1.2 사망

2.7.4.7항 부록에 있는 표는 시험 중에 발생한 모든 사망 예를 기술해야 한다(사망 예는 시험 진행 중 발생한 사망과 시험 종료 직후(시험계획서에 명시한 기간 내 또는 30일 이내)에 일어난 사망을 포함한다. 진행된 암과 같이 높은 사망률을 가진 질병에 대한 연구나 질병에서의 사망률이 일차변수가 되는 시험에서, 시험계획서에 정의된 질병과 관련된 사망과 시험약과 관련이 없는 사망은 이 목록에서 제외한다(그러나 이러한 사망은 개별 시험보고서(ICH E3)에 보고한다). 이러한 사망에 대해 시험군 간의 예기치 못한 양상을 조사하며, 설명할 수 없는 차이가 있다면 추가분석을 실시하여 그 결과를 기재한다. 총 사망률과 사망 원인을 고려하여 개별적으로 조사하고, 개별 시험과 적절히 병합 시험에서의 비율에 근거하여 조사한다. 2.7.4.2.1.1항에 설명된 인자들과의 잠재적인 연관성도 고찰한다. 사망의 특정 원인을 결정하기 어렵지만, 몇몇의 경우 상대적으로 해석하기 쉬운 경우도 있다. 대상이 되는 환자 집단에서 예상되는 원인에 의한 사망 예(예; 협심증 환자

집단에 있어서의 심장 발작 및 돌연사) 하나하나가 갖는 의미가 작은 것으로 간주될 수 있지만 예를 들어 1증례라 해도 그것이 QT 시간 연장을 수반하는 부정맥, 재생 불량성 빈혈, 간장애에 의한 사망 등일 경우에는 중요 정보가 된다. 사망 원인을 합병증 관련 여부에 대해서는 특별히 주의하여 고찰한다.

[해설]

- 국내·외에서 시행된 모든 임상시험에서 일어난 사망 사례에 대해서 그 목록을 작성한다. 즉, 사망이 일어난 시점을 임상시험 도중, 시험 종료 후 30일 이내, 시판 후 등으로 구별하여 그 자세한 사항(시험기관, 환자, 투여량, 투여 기간, 진단, 사망 원인, 다른 치료의 유무 등)을 표로 요약 제시한다. 각 사례에 대한 개별 시험보고서는 5.3.5.3항에 제시하고 상호 참조(전자적 링크)를 한다.
- 일반적으로 병세가 악화되어 사망한 사례는 이 목록에서 제외하고, 시험약과 관련된 이상반응에 의한 사망을 위주로 한다.
- 사망 사례 목록의 개별 사례들을 종합적으로 분석하여 주요 사망 원인, 특정 원인으로 인한 사망률, 다른 예상되는 원인 등을 고찰하여 기술한다.
- 참고 : 표 2.7.4.6

(예시) 세레룩시브

2.7.4.2.1.2 사망

국내 시험에서의 사망 예의 일람을 표로 작성하고, 시험 기간 중 및 종료 14일 후 또는 종료 28일 후까지 발생한 사망 예로 나누어 표로 나타내고 설명을 추가하였다.

또한 RA 및 OA에 대한 해외 장기투여 시험에 대해서는 사망 예를 별도의 표에 나타내고, 5.3.7항의 환자 데이터 일람 및 증례 기록을 상호 참조하였다.

2.7.4.2.1.3 다른 중대한 이상반응

중대한 이상반응(사망과 관련 있거나 사망으로 진행될 수 있는 중대한 이상반응을 포함한다)을 요약한다. 약물 사용 중단 후에 일어나는 중대한 이상반응을 본 항에서 기술한다. 여기에서 실험실적 검사치의 비정상치와 비정상적인 활력증후, ICH E2A 정의에 따른 중대한 이상반응이라고 생각되는 비정상적인 신체적 증후를 포함한다. 전 시험의 중대한 이상반응 분석결과와 평가를 제공한다. 특히 장기적으로 사용하는 약물인 경우 시간에 따른 중대한 부작용의 빈도를 조사한다. 2.7.4.2.1.1항에 기술된 사항과의 잠재적 연관성도 고찰한다.

[해설]

(예시 1) 세레룩시브

2.7.4.2.1.3 다른 중대한 이상반응

국내 시험에 있어서, 시험 기간 중에 발현된 중대한 이상반응(사망 예를 포함)의 내역을 실약 대조시험, 국내 단기투여 시험(실약 대조시험 제외) 및 장기투여 시험으로 나눠 표로 나타내었다. 또한 이상반응의 발현율 및 발현 건수의 집계를 표로 제시하고, 용량별 발현 예수 및 발현 건수를 별도의 표로 나타내었다. 국내 시험에서의 중대한 이상반응 일람은 “5.3.7 증례기록서와 개별 환자 목록”을 상호 참조하였다.

RA 및 OA에 대한 외국의 장기투여 시험에서의 모든 중대한 이상반응(사망 예를 포함)을 표로

나타내고, 이 중 발현율이 0.2% 이상인 중대한 이상반응을 별도의 표로 나타내었다.
그리고 이상의 표에 대한 상세한 설명과, 각 이상반응에 대한 이 약과의 관련성, 2.7.4.2.1.1.항에
기술된 사항과의 연관성 등을 추가적으로 기술하였다.

(예시 2)

2.7.4.2.1.3 다른 중대한 이상반응

2.7.4.2.1.3.1 국내 임상시험에서의 다른 중대한 이상반응

표 2.7.4.2.X 국내 비교 임상시험에서의 중대한 이상반응

표 2.7.4.2.X 국내 단기투여 시험(비교 임상시험 제외)에서의 중대한 이상반응

표 2.7.4.2.X 국내 장기투여 시험에서의 중대한 이상반응

표 2.7.4.2.X 국내 시험에서의 중대한 이상반응의 집계

표 2.7.4.2.X 중대한 이상반응의 발현 시기별 요약

2.7.4.2.1.3.2 해외 임상시험에서의 다른 중대한 이상반응

2.7.4.2.1.3.3 국내 임상시험과 해외 임상시험에서의 중대한 이상반응 비교

2.7.4.2.1.4 다른 유의성 있는 이상반응

혈액학적 및 그 외 실험실적 검사치의 비정상치(중대한 것은 제외)와 다른 처치(시험약의
투여 중단, 투여량 감량, 병용약물 추가)를 해야 하는 이상반응을 기술해야 한다.

시험약의 투여 중단을 해야 하는 이상반응은 두 가지 이유에서 약물의 안전성 분석에서
중요하다. 첫째, 약리작용으로 인해 예상된 이상반응이라도 투여 중단 또는 변경은 환자
와 의사에게 중요하고 심각하게 받아들여진다. 둘째, 투여 중단은 아직 알려지지 않았지
만 약물과 인과관계가 있는 이상반응을 나타낸다. 중지에 이르는 이상반응은 그 인과관
계가 인식되어 있지 않아도 또 우연히 발현된 경우에서도 시험약과의 관련성을 부정할
수 없다. 치료 중단의 이유를 기술하고, 투여 중단을 시험 간 및 위약과 시험군 간 과
의 사이에서 비교한다. 그리고 시험자료는 2.7.4.2.1.1항에 기술된 사항과의 잠재적 관련성
에 대해 조사한다.

[해설]

○ 국내 및 해외의 각종 임상시험에서의 투여 중단 또는 다른 처치가 필요했던 이상반응을 투여
량별, 발현 시기별, 투여 중단 시기별 등으로 분류하여 표로 작성하고 설명한다.

○ 참고 : 표 2.7.4.5

(예시 1) 세레콕시브

2.7.4.2.1.4 다른 유의성 있는 이상반응

국내 시험에서 투여 중단을 일으켰던 모든 이상반응과, 이 중 발현율이 0.2% 이상이었던 이상반
응을 별도의 표로 나타내고 해석하였다. 그리고 RA 및 OA에 대한 외국의 장기투여 시험에서의
투여 중단을 일으킨 모든 이상반응과, 이 중 발현율이 0.2% 이상이었던 이상반응을 별도의 표로
나타내고 해석하였다.

(예시 2)

2.7.4.2.1.4 다른 유의성 있는 이상반응

2.7.4.2.1.4.1 국내 임상시험에서의 다른 유의성 있는 이상반응

- 표 2.7.4.2.X 국내 임상시험에서 발현율 OO% 이상의 투여 중단을 일으킨 이상반응
- 표 2.7.4.2.X 국내 장기투여 시험에서 발현율 OO% 이상의 투여 중단을 일으킨 이상반응
- 2.7.4.2.1.4.2 해외 임상시험에서의 다른 유의성 있는 이상반응
- 표 2.7.4.2.X 이상반응에 의해 투여 중단된 피험자의 수(투여 기간별 집계)
- 표 2.7.4.2.X 해외 장기투여 시험에서 2명 이상 투여 중단을 일으킨 이상반응

2.7.4.2.1.5 발현 부위 또는 증후군별 이상반응의 분석

사망 사례와 중대한 또는 유의한 이상반응에 대한 인과관계와 위험인자의 평가는 이들 이상반응들이 빈번하게 발생하지 않으므로 복잡할 수 있다. 결과적으로 병태생리학과 관련된 잠재적으로 덜 중요한 이상반응을 포함하여 관련된 이상반응을 전체적으로 검토하는 것은 안전성 특징을 이해하는 데 중요할 수 있다. 예를 들어 갑작스런 사망, 실신, 심계항진과 무증상 부정맥 등을 고려할 때 상관성이 더 명확해질 수 있다.

그러므로, 임상 실험실적 수치의 비정상치와 같은 가능성 있는 관련 이상반응의 내용을 검토할 수 있기 위해서는 신체 기관에 따라 이상반응을 요약하는 것이 유용하다. 이와 같이 이상반응을 발현 부위별로 정리하면 임상 실험실적 검사치 이상을 포함해 모든 이상반응과의 관련성을 검토할 수도 있다. 발현 부위별 정리는 2.7.4.2.1.5항 내의 2.7.4.2.1.5.1, 2.7.4.2.1.5.2항 등의 하위 항목으로서 기재하며 제목에 해당 장기명을 기재한다. 장기의 정리 방법이나 이상반응의 그룹화는 이상반응 데이터를 이해하기 쉽도록 정리한다. 이상반응 증후군(예; 인플루엔자 증후군, cytokine 방출 증후군)으로서 나타나는 경우에는 장기별이 아닌 증후군으로 분류하여 2.7.4.2.1.5항의 하위 항목으로 기재한다.

같은 자료와 요약은 2.7.4.2.1항의 하위 항목에 한 번 기재하면 되며 반복하지 않는다. 다른 항목에서 필요하다면 상호 참조한다.

[해설]

(예시)

2.7.4.2.1.5 발현 부위 또는 증후군별 이상반응의 분석

2.7.4.2.1.5.1 감염증 및 기생충증

2.7.4.2.1.5.2 임상 검사에 대한 이상반응

2.7.4.2.1.5.3 발현부위별 이상반응

표 2.7.4.2.X 국내 시험에서의 이상반응의 기관별 발현율

표 2.7.4.2.X 비교 임상시험 및 위약 대조시험에서의 이상반응의 기관별 발현율

2.7.4.2.1.5.3.1 소화관에 관한 이상반응

2.7.4.2.1.5.3.2 신기능에 관한 이상반응

2.7.4.2.1.5.3.3 간장·담관계 장애

2.7.4.2.1.5.3.4 심혈관계에 관한 이상반응

2.7.4.2.1.5.3.5 피부·피부 부속기 장애

2.7.4.2.2 설명

사망, 그 외의 중증 이상반응, 유의한 이상반응은 임상적으로 중요한 관심사이기 때문에

(ICH E3, 개개의 시험보고서에 기재), 각 사례 기술이 신청 자료 안의 어디에 있는지를 심사자의 편리를 위해 본 항에 나타낸다. 개개의 시험보고서가 작성되어 있는 경우, 사례 보고를 포함한다. 만약 작성되어 있지 않은 경우(예; 안전성 해석을 위해 모든 공개 시험을 병합하고 있어 개개의 보고서가 작성되어 있지 않다) 설명은 제5부 5.3.5.3항에 나타낼 수 있다. 따라서 매우 간단하게나마 설명해 두지 않으면 해당 의약품의 평가에 지장이 있다고 생각되지 않는 한 본 항에는 포함시키지 않는다.

[해설]

- 사망, 중대한 이상반응, 기타의 유의한 이상반응 등에 대한 자료의 위치 등을 설명하여 심사자의 편의를 기한다.

(예시 1) 세레룩시브

2.7.4.2.2 설명

사망, 중대한 이상반응, 기타의 유의한 이상반응의 상세한 내용은 각 시험보고서에 기재하였다. 그리고 이 약의 안전성 임상 데이터 패키지를 구성하는 시험보고서의 첨부 위치는 앞의 표 2.7.4.1.X에 나타냈다.

(예시 2) 에제티미브

2.7.4.2.2 설명

2.7.4.2.2.1 사망

국내, 해외 임상시험에서의 사망한 예수를 임상시험 종류별로 요약하여 설명하고 그 요약 표를 보고서 위치와 함께 표로 나타내었다.

2.7.4.2.2.2 중대한 이상반응

국내 임상시험에서 발현한 모든 중대한 이상반응을 2.7.4.2.1.3항에 표로 제시하였고, 해외 장기투여 시험, 해외 호모 접합체성 FH시험 및 해외 호모 접합체성 시토스테롤혈증 시험에서 발현한 중대한 이상반응(2.7.4.2.1.3.2항 참조)을 각각 5.3.5.2.5, 5.3.5.1.1.2 및 5.3.5.1.1.3항에 기재했다.

2.7.4.2.2.3 기타의 유의한 이상반응

국내 임상시험에서 발현한 모든 기타의 유의한 이상반응을 2.7.4.2.1.4항에 표로 제시하였고, 해외 장기투여 시험 및 해외 호모 접합체성 FH시험에서 발현한 기타의 유의한 이상반응을 각각 5.3.5.2.5 및 5.3.5.1.1.2항에 기재했다. 그리고 해외 호모 접합체성 시토스테롤혈증 시험의 에제티미브 투여 피험자에서는, 기타의 유의한 이상반응이 발견되지 않았다.

2.7.4.3 임상 실험실적 평가

본 항에서는 약물 사용에 따른 실험실적 검사치의 양상 변화를 설명한다. 비정상적이거나 어떤 처치가 필요한 것은 2.7.4.2.1.3 또는 2.7.4.2.1.4항에 보고한다. 만약 이들 데이터를 본 항에 기재하는 경우에는 내용이 중복되고 있는 점을 명확히 나타낸다. 실험실적 수치의 적절한 평가는 보여지는 결과에 의해 정해지는 것이다. 그러나 일반적으로 아래에 설명한 분석을 실시한다. 각 분석에서 시험 규모를 고려하면서 시험군과 대조군으로 비교한다. 그리고 정상적인 실험실적 수치의 범위는 각각의 분석에서 기술한다(ICH E3). 가능하다면 실험실적 수치는 국제 표준단위를 사용한다.

임상시험 전체 기간 동안 발생한 실험실적 수치의 주요한 변화에 대해 간단한 개요를 제공한다. 실험실적 수치는 혈액학적, 혈액생화학적, 뇨 검사와 다른 적절한 자료를 포함한다. 각 시점에서의 변수는(예; 각 방문별) 다음과 같이 세 가지 관점에서 설명한다.

- 중심 경향 측, 군별 평균값과 중앙값
- 수치 범위와 비정상적인 수치를 나타내는 피험자 수 또는 특정 크기의 비정상적 수치를 나타내는 피험자수(예; 정상 상한치의 2배, 5배 : 선택에 대해 설명이 필요하다). 만약 정상 범위가 다른 기관의 데이터를 병합할 때에는 병합에 이용한 방법을 기재한다. 투여군별 피험자의 변화에 대한 해석에는 여러 가지 방법을 이용할 수가 있다(예; 변화표, ICH E3를 참조).
- 투약 중지를 포함한 임상적으로 중요한 비정상 실험실적 수치 변화와 치료 사이의 연관성을 평가한다(예; 용량과의 연관성, 약물 농도와의 연관성, 치료가 계속되지만 소실, 투여가 중지된 후 소실, 재투여 후 재발, 병용요법의 내용). 2.7.4.2.1.1항에 기술한 인자와의 잠재적인 연관성도 고찰한다.

[해설]

- 임상 검사치의 이상변동에 대하여 각 임상시험에서 수집된 안전성 결과를 취합하여 설명 및 표로 정리하며, 별다른 사유가 없는 한 혈액학적, 혈액 생화학적, 뇨 검사를 포함한다.
- 임상 검사치의 이상 변동이 있는 사례에 대하여 대조군과 시험군으로 나누어 비교표를 작성하며, 이러한 이상변동의 임상시험약과의 상관관계도 언급한다.
- 신청 약제에 적합하도록 세부 항목을 정함에 있어서 아래의 예시를 참고할 수 있다.
(예시)

2.7.4.3 임상 실험실적 평가

2.7.4.3.1 임상 검사치 이상변동

2.7.4.3.1.1 국내 시험에 있어 임상 검사치의 이상 변동

2.7.4.3.1.2 시판약 대조 및 위약 대조 시험에 있어서의 임상시험 검사치의 변동

2.7.4.3.1.3 국내 시험에 있어서 시험약과의 연관성을 부정할 수 없는 임상 검사치의 이상 변동의 발현율

2.7.4.3.1.4 국내 시험에 있어서 임상 검사치의 이상 변동의 발현율에 영향을 미치는 인자의 검토

2.7.4.3.2 임상 검사치의 변화표(shift table)

2.7.4.3.2.1 시판약 대조 3개 시험에 있어서의 임상 검사치의 변화표의 비교

2.7.4.3.2.2 위약 대조 3개 시험에 있어서의 임상 검사치의 변화표의 비교

2.7.4.3.3 임상 검사치 평균 변화량

2.7.4.3.3.1 시판약 대조 및 위약 대조 시험에 있어서의 임상시험 검사치 평균 변화량의 비교

2.7.4.3.4 임상검사의 해석 결과의 정리

2.7.4.3.5 임상 검사치의 추이

2.7.4.3.5.1 국내 단기투여 10개 시험에 대한 임상 검사치의 평균치의 시험약 투여 전후의 비교

2.7.4.3.5.2 국내 및 해외의 장기투여 시험에 있어서 임상검사의 평균치와 경시변화

2.7.4.4 활력징후, 신체검사 소견 및 기타 안전성과 관련된 사항

모든 시험을 통해 활력징후(예; 심박수, 혈압, 체온, 호흡률), 체중 또는 안전성과 관련된

다른 자료(예; 심전도, x-ray)의 비교는 실험실적 변수의 관찰 방법과 같은 방법으로 분석한다. 시험약이 영향을 미치고 있는 증거가 있는 경우, 용량-반응성 내지는 약물 농도-반응 관계 또는 개인의 특성(예; 질환, 인구통계학적 특성, 병용요법)과의 관계를 명확히 해서 이 소견의 임상 상의 의의에 대해 기술한다. 유효성 항목으로서 평가되지 않는 변화 및 이상반응으로 간주되는 변화에 특별한 주의를 기울인다. QT 간격 연장에 관한 시험 등, 특정한 안전성 상의 문제를 평가하기 위해 계획된 시험에는 특별한 주의를 기울인다.

[해설]

- 실시된 모든 임상시험을 대상으로, 활력징후 및 신체검사 소견 또는 안전성과 관련된 항목을 임상시험 별 혹은 임상 단계 별로 기재한다.
- 각 임상시험에서 활력징후 등의 변화에 약물이 미치는 영향을 평가하여 기재한다.
- 참고문헌 인용 시, 문헌의 출처(문헌번호, CTD 번호 등을 기재)를 정확히 기재하여, 필요한 경우 참고할 수 있도록 한다.
- 신청 약제에 적합하도록 세부 항목을 정함에 있어서 아래의 예시를 참고할 수 있다.

(예시)

2.7.4.4 활력징후, 신체적 소견 및 안전성과 관련된 사항

2.7.4.4.1 XX 적응증에 대한 초기 제2상 임상시험에서의 활력징후 검토

2.7.4.4.2 YY 적응증에 대한 제3상 임상시험에서의 활력징후 검토

2.7.4.4.3 ZZ 적응증에 대한 제3상 임상시험에서의 활력징후 검토

2.7.4.4.4 각 적응증에 대한 장기투여 시험에서의 활력징후 검토

2.7.4.5 특수 피험자군 및 특수 상황에서의 안전성

2.7.4.5.1 내인성 인자

본 항에서는 ICH E5에서 내인성 민족적 요인이라고 정의되는 인구통계학적 인자나 다른 요인에 기인해 치료 및 관리를 환자 개개인을 고려하기 위한 안전성 데이터를 요약한다. 이러한 인자에는 나이, 성별, 신장, 체중, 체지방 체중(LBM), 유전적 다형성, 체성분, 질병이나 기관 기능부전 등이 포함된다. 신청 적응증을 소아에도 생각하는 경우에는 소아에 있어서의 안전성도 분석해야 한다. 이들 요인이 안전성에 미치는 영향에 대해서는 타 항에 기재되게 되는데, 예를 들어 신장에 또는 간장에 환자 등에 있어서의 안전성은 약물 동태(PK) 자료 또는 그 외의 정보와 함께 본 항에 요약한다. 만약 고혈압, 심장병, 당뇨병 등의 특정 합병증이 있는 환자의 예수가 충분하면 합병증이 약물의 안전성에 어떠한 영향을 주는지 분석한다. 환자 부분 집단에 있어서의 해석을 실시하는 경우에는 이상반응의 표 또는 기술을 서로 참조한다.

[해설]

- 약물의 안전성에 영향을 미칠 가능성이 있는 내인성 인자(ICH E5에 제시된 예시 : 유전학적 폴리모르피즘, 연령, 성별, 신장, 체중, 체지방 체중 및 체조성 및 기관의 부전 등)인 인종, 연령(예를 들어 65세 미만과 이상인 연령군에 대한 이상반응 발현을 비교 등), 성별, 체중(BMI 지수 포함), 이병 기간, 합병증 유무(신장해, 간장해 등) 등을 평가 기준으로 하여 임상시험에서 수집된 안전성 정보(이상반응)를 분석하여 정리한다.
- 인용한 자료의 출처(자료번호, CTD 번호 등을 기재)를 정확히 기재하여, 필요한 경우 참고할

수 있도록 한다

- 주로 각 인자들에 대한 분석 결과를 table로 표시하고, 필요한 경우 figure나 부연 설명으로 대체할 수도 있으며, 주요 시험이나 연구에 대해서는 별도의 단락으로 표시하여 모든 내인성 인자에 대한 평가를 기재할 수도 있다.

2.7.4.5.2 외인성 인자

본 항에서는 ICH E5에서 외인성 민족적 요인이라고 정의되는 인구통계학적 인자나 다른 요인에 기인해 치료 및 관리를 환자 개개인을 고려하기 위한 안전성 데이터를 요약한다. 이들 인자는 환자를 둘러싼 환경에 관한 인자이다. 예로 의료 환경, 타제제의 사용 상황(2.7.4.5.3항, 약물상호작용을 참조), 흡연, 음주, 음식물의 습관 등을 들 수 있다.

예를 들어, 대사 판정, 시험결과, 시판 후 경험 또는 비슷한 약의 정보를 근거로 하여 알코올과의 상호작용의 가능성이 있다면, 본 항에 기재한다.

[해설]

- 약물의 안전성에 영향을 미칠 가능성이 있는 외인성 인자(ICH E5에 제시된 예시 : 의료 환경 등 지역의 사회 및 문화적 영향, 식이, 흡연, 음주, 공해 및 일광에의 노출, 사회경제학적 현황, 처방약에 대한 순응도, 특히 다른 지역으로부터의 연구에 대한 신뢰가 매우 중요, 임상시험 디자인 및 운영의 실행)인 지역적 영향, 식이(식사가 미치는 영향), 흡연, 약물의 병용 등을 평가 기준으로 하여 임상시험에서 수집된 안전성 정보(이상반응)를 분석하여 요약한다.
- 인용한 자료의 출처(자료번호, CTD 번호 등을 기재)를 정확히 기재하여, 필요한 경우 참고할 수 있도록 한다.
- 약물상호작용 분야에서도 언급되겠지만, 일반적으로 병용되는 제제가 있는 경우 병용약물(혹은 동일 계통의 약물)을 투여한 사례를 수집하여 이상반응 발현율 등 안전성 정보를 요약할 수도 있다.

2.7.4.5.3 약물 상호작용

약물-약물 상호작용이나 약물-음식 상호작용에 대한 시험은 국제공통기술문서의 임상약리 시험 요약항(2.7.2항)에 기재한다. 이러한 상호작용의 안전성에 대한 잠재적 영향은 PK, PD 또는 임상 조사를 토대로 본 항에 요약한다. 게다가 다른 치료와의 병용 시에 관찰된 이상반응 프로파일의 변화, 위해성과 연관된 혈중 농도의 변화, 시험약의 약효 변화 등을 본 항에서 나타낸다.

[해설]

- 비임상시험 및 임상시험의 결과를 토대로 연구된 약물의 체내 동태와 병용투여가 예상되는 약물을 대상으로 임상시험에서 얻어진 약물상호작용에 의한 이상반응 등의 안전성 정보를 요약한다.
- 요약하는 방식은 각 제제별로 임상시험 결과를 토대로 병용투여에 대한 이상반응을 서술 형식으로 기재할 수도 있고, 또는 간단히 약물상호작용에 대해 언급한 후, 그 출처(자료번호, CTD 번호 등을 기재)를 기재하여 참고하도록 할 수도 있다.
- 세부 방식 전개는 아래 예시를 참고하여 작성한다.

있도록 한다.

2.7.4.5.5 과량투여

증상 및 징후, 임상 실험실적 검사 소견, 대증요법, 해독제 사용 등과 같은 과량투여와 관련된 모든 임상적 정보를 요약하고 논의한다. 가능하면, 과량투여에 대한 해독제와 투석의 효과에 대한 정보를 제공한다.

[해설]

- 국내·외의 임상시험 자료를 분석하여 최대 투여량 및 최대 투여량에서의 이상반응 유무 등을 기재하며, 이상반응의 약물과의 연관성을 포함하도록 한다.
- 과량투여 시의 대처법이 필요한 경우 이를 기재하고, 과량투여에 대한 보고가 없는 경우 유사 약제 등의 첨부문서를 인용하여, 일반적으로 기술할 수도 있다.
- 인용한 자료의 출처(자료번호, CTD 번호 등을 기재)를 정확히 기재하여, 필요한 경우 참고할 수 있도록 한다.
- 세부 방식 전개는 아래 예시를 참고하여 작성한다(예시 1~5).

제품명	과량투여로 기술된 약물 및 작성 요령
예시 1) 세레콕시브 (소염진통제)	국내·외의 임상시험 자료를 분석하여 최대 투여된 양을 기재하고 최대 투여량에서의 이상반응 유무를 기재함
예시 2) 에제티미브 (고콜레스테롤혈증 치료제)	임상시험 중 투여된 최대량을 기재, 고용량 투여에 대한 정보가 없다고 기술
예시 3) 엘로티닙(항암제)	임상시험 중 투여된 최대량을 각 시험별로 기재하고, 과량투여 시의 임상반응을 기재, 과량투여 시 증상에 따른 치료를 권장
예시 4) 이미다페나신 (배뇨장애 치료제)	과량투여에 대한 보고 없음 유사 약제의 첨부문서를 인용하여 기재
예시 5) 블로난세린 (정신병 치료제)	본 제제의 적절한 해독제가 없음을 나타내고, 과량투여 시의 대처법을 기재하였음 국내 임상 시의 사망 사례를 들어 설명하고, 약물과의 연관성 기재(약물중독사로 판명되어 과량투여에 기재된 것으로 생각됨)

2.7.4.5.6 약물남용

동물과 사람에게서 새로운 치료 약물의 잠재적인 의존성에 대한 조사 시험/정보를 요약하고, 비임상 요약과 상호 참조한다. 특히 감수성이 있는 환자 집단을 확인한다.

[해설]

- 임상 및 비임상 자료를 분석하여 약물남용의 가능성이 있다고 판단되는 경우, 이 항에 기재하고, 의존성 등 약물남용의 우려가 없는 경우, 약물남용의 우려가 적다는 언급으로 대체할 수 있다. 그리고 요약의 출처(자료번호, CTD 번호 등을 기재)를 정확히 기재하여, 필요한 경우 참고할 수 있도록 한다.

2.7.4.5.7 금단증상과 반동 현상

반동 현상과 관련된 시험결과나 정보를 요약한다. 이중눈가림 또는 활성시험약 투여 중단 후 이상반응이 발생하거나 이상반응이 더 심해지는 경우 시험약물의 중단으로 인한 것인지를 조사한다.

중단 또는 반동 현상을 평가하기 위해 계획된 시험이 특히 강조된다.

내성에 대한 자료는 임상적 유효성에 대해 요약한 2.7.3.5항에 기재한다.

[해설]

금단증상이나 반동 현상을 예측하기 위한 임상시험이 실시된 경우 이를 토대로 금단증상 및 반동 현상에 대한 정보를 요약하고 그렇지 않은 경우 임상시험 종료 후 일정 기간 동안 관찰한 이상반응 등의 안전성 정보를 이용하여 본 항목을 요약한다.

특히, 금단증상이나 반동 현상이 예측되는 제제의 경우 이 항의 기재에 충실을 기해야 하며 비임상 및 임상자료를 토대로 하여 요약한다. 그리고 요약의 출처(자료번호, CTD 번호 등을 기재)를 정확히 기재하여, 필요한 경우 참고할 수 있도록 한다.

2.7.4.5.8 운전, 기계 작동 능력 또는 정신기능장애에 대한 영향

운전, 기계 작동 능력 또는 정신기능을 감소시키는 인자에 대한 안전성 자료를 요약한다.

이것은 안전성 모니터링(예; 졸음)과 운전, 기계 작동 또는 정신기능장애의 영향에 대한 특정 시험에 보고된 관련 이상반응을 포함한다.

[해설]

이에 대한 평가를 위한 별도의 임상시험 및 모든 임상시험 결과를 토대로 운전, 기계 작동 능력 또는 정신기능장애에 대한 영향을 판단하고, 영향이 있는 경우 그 결과를 요약 기재 한다. 그리고 이를 첨부문서의 '사용상의 주의사항'에 반영한 경우 이에 대해 기재하도록 한다. 분석결과, 영향이 없다고 판단되는 경우 이에 대해 간단히 언급하는 것으로 갈음할 수 있다.

2.7.4.6 시판 후 자료

이미 약물이 시판되고 있다면, 신청자가 얻을 수 있는 모든 시판 후 자료(주기적인 안전성 갱신 보고서를 포함하여)를 요약한다. 정기적인 안전성 보고서는 제5부에 포함한다. 노출되었다고 추정되는 피험자수의 자세한 사항을 제공하고, 적응증, 용법, 투여 경로, 치료 기간, 지리적 위치로 적절하게 범주를 분류한다. 만약 인구통계학적 상세사항에 대한 추정이 가능하다면, 이러한 사항도 제공한다.

잠재적으로 중대한 약물상호작용을 포함하여 의약품이 시판 후에 보고된 중대한 사항에 대한 도표를 제공한다.

시판 후 여러 가지 부분 집단에서 얻을 수 있는 모든 소견도 기재한다.

[해설]

○ 정기적인 안전성 보고서(PSUR : Periodic Safety Update Report)의 경우 보고서의 일련번호와 함께 요약한 내용이 제시되어야 하며, 필요할 경우 표 등을 통하여 관련 내용을 제시할 수 있다.

○ 제5부의 「5.3.6 시판 후 경험에 대한 보고서」에 본 항목에서 언급한 정기적인 안전성 보고서

의 목록을 포함하도록 한다.

- 처방과 관련한 정보에 변경이 생겼을 경우, 별도의 장(2.7.4.6.X)으로 하여 해당 경위를 기재하도록 한다.
- 사망과 관련된 사항이 있을 경우, 별도의 장(2.7.4.6.X)으로 하여 관련 정보를 제시하도록 한다.

2.7.4.7 부록

안전성 평가와 관련되고 특히 제품 설명을 뒷받침하는 모든 시험의 중요한 결과를 도표로 제공한다.

문서의 이해를 돕기 위해 도표와 그림을 적절한 항의 본문에 삽입한다. 긴 표는 본 항 끝 부록에 기술한다.

몇몇 실험 표를 제공한다. 그러나 임상 요약은 특정 약물, 약물군과 임상 적응증을 위해 만들어진 표와 그림을 이용한다.

2.7.4항 표의 내용에 대한 추가적인 고찰은 2.7.4.2.1, 2.7.4.2.2.3, 2.7.4.3항을 참조한다.

- 표 2.7.4.1 평균 일일 용량과 투여 기간별 피험자의 약물 노출 정도
- 표 2.7.4.2 비교 임상시험에서 인구통계학적 프로필
- 표 2.7.4.3 위약과 대조약 비교 임상시험에서의 이상반응 발생률
- 표 2.7.4.4 규모가 큰 시험에서의 이상반응 발생률
- 표 2.7.4.5 시험별 투여 중단된 피험자수
- 표 2.7.4.6 사망자 리스트

2.7.5 참고문헌

임상 요약에서 인용된 참고문헌 목록을 제공한다. 모든 중요한 참고문헌의 복사본은 제5부, 5.4항에서 제공한다. 참고문헌 목록은 제5부, 5.4항의 참고문헌을 말한다. 제공되지 않은 참고문헌은 요청하면 제출할 수 있도록 한다.

[해설]

- 여기서는 「2.7 임상 요약」에 인용된 참고문헌(저널, 저서 등)의 리스트만 제공하고, 인용된 참고문헌의 복사본은 제5부에 첨부한다.
- 참고문헌 리스트 작성 방법은 본 해설서 「2.5.7 참고문헌」을 참고한다.

2.7.6 개개의 시험 요약

ICH E3(「시험 총괄 보고서의 구성과 내용」)에서는 시험 총괄 보고서에 시놉시스(개요)를 포함할 것을 제안하며, 또 그 양식도 예시되어 있다. 본 항에 임상시험 일람표와 개개의 시험 개요를, 제5부의 시험 보고서의 첨부 순서와 같은 순서로 기재한다.

시험별로 한 개의 개요를 준비한다. 그리고 같은 개요가 본 항과 제5부에 있는 임상시험 결과보고서에 포함한다. 개요의 길이는 일반적으로 3장까지이나, 좀 더 복잡하고 중요한 시험에 대한 개요는 10장으로 길어질 수도 있다. 개별적인 개요 내에 명확함을 돕기 위해 표와 그림을 적절하게 사용한다.

[해설]

- 제출한 모든 임상시험에 대한 시놉시스(synopsis, 요약, 개요)에 대하여 목차를 작성하고, 목차 순서에 맞게 시놉시스를 첨부한다. 시놉시스 각각에 항목번호를 부여한다.
- 세레록시브의 목차의 예시는 다음과 같다. 항목번호는 2.7.6.1부터 2.7.6.52까지 부여하였으며, 끝부분에는 별도의 유효성 및 안전성에 대한 통합 분석보고서의 시놉시스가 첨부되어 있다.

	試験番号	試験名	頁
2.7.6.1	006	マスバランス試験 (外国) [¹⁴ C]Celecoxib ADME	1
2.7.6.2	AKi3	錠剤の薬物動態試験 (食事の影響)	7
2.7.6.3	AKi1	生物学的同等性試験 (錠剤及びカプセル剤)	13
2.7.6.4	037	バイオアベイラビリティ比較試験 (外国, 懸濁液, 海外 P- I 及び海外市販カプセル) Capsule vs. Suspension BA	21
2.7.6.5	018	生物学的同等性試験 (外国, 海外 P- II 及び海外 P-III カプセル) Phase II vs. Phase III 200mg Cap BE	28
2.7.6.6	044	生物学的同等性試験 (外国, 海外 P-III 及び海外市販カプセル) Phase III vs. Commercial 200mg Cap BE	35
2.7.6.7	084	生物学的同等性試験 (外国, 100 mg 海外 P-III, 100, 200 mg 海外市販カプセル) Phase III 100mg, Commercial 100mg, 200mg Cap BE	43
2.7.6.8	032	健康成人における血小板機能に及ぼす影響試験 (外国) Effect on Platelet Function	49
		※ 本試験は、試験計画書に記載されている通り実施された。	
2.7.6.45	024	RA 及び OA に対する長期投与試験 (外国) Long-term Safety in OA&RA	479
2.7.6.46	DDS1	抜歯後疼痛に対する第 II 相試験 (参考資料)	488
2.7.6.47	807	臨床成績概要 (外国) (参考資料) Clinical Data Summary	503
2.7.6.48	819	安全性概要 (外国) (参考資料) Integrated Summary of Safety Information	516
2.7.6.49	035_102	消化管安全性試験 (外国) (参考資料) CLASS Study	526
2.7.6.50	APC	散発性大腸腺腫再発予防効果試験 (外国) (参考資料) APC Study	544
2.7.6.51	PreSAP	大腸腺腫性ポリープ再発予防効果試験 (外国) (参考資料) PreSAP Study	558
2.7.6.52	APC/PreSAP	安全性併合解析 (外国) (参考資料) Summary of Integrated Safety data from APC and PreSAP	572

2.7.R 지역별 정보

한국인을 대상으로 얻어진 가교자료는 2.7.R에 기재하며, 시험결과보고서는 제5부에 첨부한다.

[해설]

해외 임상자료가 포함된 경우, 각각의 임상시험에 대한 요약과 별도로, 해외 임상자료에서 얻어진 유효성과 안전성을 외삽하는데 필요한 정보를 추가한다.
외삽을 위한 민족적 요인에 대한 추가 정보의 기재(ICH E5 참고 : 기초 약리 및 대사에 미치는 민족적 영향에 대한 자료 등), 각각(국내, 해외)의 임상시험의 배경 및 피험자에 대한 비교 등을 추가한다.

(예시)

2.7.3.2.11 해외 임상 데이터의 외삽성

2.7.3.2.11.1 내인성 민족적 요인

2.7.3.2.11.1.1 고콜레스테롤혈증과 동맥경화 증상과의 관계

도면 2.7.3-4 일본 및 미국 남성의 연령별 혈청 총콜레스테롤치의 추이

표 2.7.3-8 스타틴에 의한 대표적인 대규모 임상시험

2.7.3.2.11.1.2 エゼチミブ(ezetimibe)의 대사에서의 민족적 영향에 대해서

2.7.3.2.11.1.3 エゼチミブ(ezetimibe)의 약물동태에서의 민족적 영향에 대해서

2.7.3.2.11.2 외인성 민족적 요인

2.7.3.2.11.2.1 고지혈증 치료 가이드라인의 유사성

표 2.7.3-9 일본 및 미국의 고지혈증의 진단 기준

표 2.7.3-10 일본 및 미국의 환자 카테고리별 LDL-콜레스테롤 관리 목표치

2.7.3.2.11.2.2 식습관의 비교

표 2.7.3-11 일본인과 미국인의 체중 및 식사 내용의 비교

2.7.3.2.11.2.3 약물 요법의 유사성

표 2.7.3-12 일본 및 미국에서의 고지혈증치료약의 사용 실태

표 2.7.3-13 일본 및 미국에서의 《스타틴》의 용량

2.7.3.2.11.3 유효성 및 안전성 데이터의 유사성

표 2.7.3-14 국내 및 해외 용량 설정 시험 실시 계획 개략(1 of 2)

표 2.7.3-14 국내 및 해외 용량 설정 시험 실시 계획 개략(2 of 2)

도면 2.7.3-5 エゼチミブ(ezetimibe)의 투여량별 LDL-콜레스테롤 변화율

2.7.3.2.11.3.1 국내 제Ⅱ상 시험(JPC-02-335-21) 및 해외 제Ⅱ상 용량 설정 시험(C98-010) 배경의 비교

표 2.7.3-16 국내 제Ⅱ상 임상시험 및 해외 제Ⅱ상 용량 설정 시험의 주요 환자 배경

2.7.3.2.11.3.2 국내 제Ⅱ상 시험(JPC-02-335-21) 및 해외 제Ⅱ상 용량 설정 시험(C98-010)의 유효성의 비교

표 2.7.3-17 국내 제Ⅱ상 시험 LDL-콜레스테롤치

표 2.7.3-18 해외 제Ⅱ상 용량 설정 시험 LDL-콜레스테롤치

도면 2.7.3-6 エゼチミブ(ezetimibe) 5 mg 투여 시의 LDL-콜레스테롤 저하 작용

도면 2.7.3-7 エゼチミブ(ezetimibe) 10 mg 투여 시의 LDL-콜레스테롤 저하 작용

2.7.3.2.11.3.3 국내 제Ⅱ상 시험(JPC-02-335-21) 및 해외 제Ⅱ상 용량 설정 시험(C98-010)의 안전성의 비교

표 2.7.3-19 국내 제Ⅱ상 시험으로 비교적 잘 볼 수 있었던 이상사례

표 2.7.3-20 해외 제Ⅱ상 용량 설정 시험으로 비교적 잘 볼 수 있었던 이상사례

표 2.7.3-21 국내 제Ⅱ상 시험 및 해외 제Ⅱ상 용량 설정 시험의 중요한 임상 검사치의 비교

2.7.3.2.11.4 호모 접합체성 FH 대상 시험 외삽성

2.7.3.2.11.4.1 국내의 호모 접합체성 FH 시험(JPC-02-335-32) 및 해외의 호모 접합체성 FH 시험(P01030)의 공통점

2.7.3.2.11.4.2 스타틴과 エゼチミブ(ezetimibe) 병용투여 시의 LDL-콜레스테롤 변화율

표 2.7.3-22 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 エゼチミブ(ezetimibe), 아토르바스타틴(atorvastatin)의 LDL-콜레스테롤 변화율

표 2.7.3-23 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 エゼチミブ(ezetimibe), 심바스타틴(simvastatin)의 LDL-콜레스테롤 변화율

표 2.7.3-24 호모 접합체성 FH 환자를 대상으로 한 LDL-콜레스테롤 변화율(P01030)

2.7.3.2.11.4.3 해외의 호모 접합체성 FH 시험(P01030)의 일본인에의 차이점에 대해서

2.7.3.2.11.5 호모 접합체성 파이토스테롤(Phytosterol) 혈증 대상 시험 외삽성

표 2.7.3-25 국내 및 해외의 호모 접합체성 파이토스테롤(Phytosterol) 혈증의 상황

표 2.7.1.1 생체이용률 시험

시험 번호	시험목적	시험설계	치료법 (복용량, 복용형태, 투여경로) [제품 ID]	피험자 (명수 남/여), 유형, 나이, 평균(범위)	Mean parameter(+/- SD)						시험 보고서 위치
					Cmax (mg/L)	Tmax (hr)	AUC* (mg/L·hr)	Cmin** (mg/L)	T _{1/2} (hr)	기타	
192 (일본)	200 mg정과 200 mg 대조약의 흡수량 비교를 위한 파일럿 relative BA 시험	공개, 무작위, 교차시험, 단독 200 mg 복용	200 mg Tab, p.o. [17762]	20(10/10) 건강한 피험자 27세(20-35)	83±21	1	217±20		3.1		
			200 mg Tab, p.o. [19426]		80±32	0.5	223±19		2.9		
195 (일본)	음식 섭취 후 및 절식하의 XX의 comparative BA 시험	공개, 무작위, 교차시험, 단독 200 mg 복용	200mg Tab, p.o. [19426]	30(15/15) 건강한 피험자 32세(26-50)	83±21	1	217±20				
					120±20	2	350±40				

AUC*: AUC_τ or AUC_∞

Cmin** : 반복투여

표 2.7.1.2 *In vitro* 용출시험 결과의 요약

시험번호	제품ID/배치번호	제형	조건	시험조의 갯수	평균 용출율 %(범위)			시험 보고서 위치
					수집시간			
1821	979-03	25 mg 캡슐	용출 : 제2법(USP) 회전속도: 50 rpm 용출액/온도 : 물 37℃	12	10분 42(32-49)	20분 71(58-85)	30분 99(96-100)	

표 2.7.2.1 약물상호작용 평가를 위해 PK 결과의 요약

임상시험계획 서번호 (지역)	제품 ID/배치 #(NME)	시험 목적	시험 디자인	#피험자수 (등록/완료, 남/녀)	HV/P ¹ : (나이, 평균, 범위)	투약군		기질 약물의 평균 PK parameter(% CV)					기하평균치의 비 신뢰구간 ²		위치
						기질	상호작용 약물	C _{max}	T _{max}	AUC	T _{1/2}	CL/kg	C _{max}	AUC	
001 (미국)	19B 배치 0034	약물 X에 미치는 warfarin의 영향	무작위 교차시험	(8M/4F)/ (7M/4F)	HV(34, 20-41)	Drug X 100 mg bid x 7d	위약	45(18) .g/mL	2.0(30)hr	456(24) .g·hr/mL	4.25(30)hr	0.05 (20) mL/min/kg	1.16 1.01-1.30	1.16 1.03-1.34	
						Drug X 100 mg bid x 7d	Warfarin 10 mg qd x 7d	50(20) .g/mL	2.1(35)hr	530(27) .g·hr/mL	4.75(35)hr	0.04(22) mL/min/kg			
001 (미국)	19B 배치 0034	약물 X에 미치는 warfarin의 영향	무작위 교차시험	(8M/4F)/ (7M/4F)	HV(34, 20-41)	Warfarin 10 mg qd x 7d	위약	12(25) .g/mL	1.5(30)hr	60(37) .g·hr/mL	40(35)hr	0.04(30) mL/min/kg	1.08 0.92-1.24	1.07 0.92-1.18	
						Warfarin 10 mg 1d x 7d	drug X 100 mg bid x 7d	13(20) .g/mL	1.45(27)hr	64(39) .g·hr/mL	42(37)hr	0.39(34) mL/min/kg			
002 (UK)	19B2 배치 0035	약물 X에 미치는 cimetidine 의 영향	교차, 단일 배열	4M/8F)/ (4M/8F)	HV(30, 19-45)	Drug X 50 mg bid x 5d	위약	49(18) ./mL	2.1(30)hr	470(24) .g·hr/mL	4.4(30)hr	0.05(20) mL/min/kg	1.22 1.03-1.40	1.36 1.11-1.53	
						Drug X 50 mg bid x 5d	cimetidin e 200 mg bid x 5d	60(10) .g/mL	2.2(30)hr	640(24) .g·hr/mL	5.2(30)hr	0.03(20) mL/min/kg			

¹HV : 건강한 피험자, P : 환자

² : 시험약과 상호작용 평가를 위해 상호작용 약물 복용시의 값/시험약과 위약 복용시의 값

표 2.7.3.1 유효성과 안전성을 평가한 임상시험의 개요

임상시험 계획서번호	임상시험 실시기관수 시험지역	시험개시일 등록상태, 날짜 총등록피험자수/ 최종등록목표	시험설계 대조군의 유형	시험군/ 대조군 용량, 경로 & 용법	시험목적	군당 피험자수 등록/완료	투여 기간	성별(M/F) 나이 중앙값 (범위)	진단기준 선정기준	1차 평가 변수
PG-2476	1 U.Antarctica	Aug-94 완료, Apr 98 50/50	무작위, 이중눈가림, 평행 위약	TP : 30 mg po bid Pbo	유효성과 안전성	27/24 23/21	4주	27/23 38(20-64)	가벼운 고혈압 이완 90-100 수축 150-170	4주에 이완기혈압과 수축기혈압의 기저치로 부터의 변화
PG-2666	4 Florida병원 Smith & Jones CRO	5월-98 진행 중, 2001년 5월 126/400	무작위, 공개, 평행 위약과 용량 반응	TP : 100 mg po bid TP : 50 mg po bid TP : 25 mg po bid Placebo	유효성과 안전성 장기간 유효성 및 안전성	34/30 30/28 34/32 28/26	4주, 추가 12주 공개	66/60 55(24-68)	가벼운 고혈압 이완 90-100 수축 150-170	4주와 12주에 이완기혈압과 수축기혈압의 기저치로부터의 변화

표 2.7.3.2 유효성 평가 결과

임상시험계획 서번호	시험군	피험자수 등록/완료	평균 수축기와 이완기 혈압			1차 평가변수 40주에 위약과 시험군과의 DBP 차이	통계분석 방법/ P value	이차평가변수 정상화된 비율** % (ITT 분석)	기타
			기저치	20주	40주				
PG- 2678	TP : 100 mg po bid	34/30	162/96	140/85	138/84	6		88	
	TP : 50 mg po bid	30/28	165/97	146/87	146/87	4		78	
	TP : 25 mg po bid	34/32	167/96	148/88	148/88	2		50	
	TP : 10 mg po bid	26/20	162/95	153/93	153/93	-4		20	
	위약	28/26	166/97	160/92	159/91			30	

** 정의를 기재

표 2.7.4.1 일일 평균 투여량과 투여 기간별 피험자 약물 노출 정도

Intravenous formulation		N =		Cutoff Date :				
기간 (주)	일일 투여량(mg)							
	0<용량≤5 mg	5<용량≤10 mg	10<용량≤20 mg	20<용량≤30 mg	30<용량≤50 mg	50 mg<용량	총합 (모든 용량)	%
0<기간≤1								
1<기간≤2								
2<기간≤4								
4<기간≤12								
12<기간≤24								
24<기간≤48								
48<기간≤96								
기간>96								
총합(모든 기간)								
%								

유사한 표를 중간 용량, 최대 용량, 최대 복용량, 장기간 투여량별로 나타낼 수 있다. 동일한 표를 시험별로 그리고 특정군별(연령별, 성별, 인종별, 다른 합병증별, 병용약물별, 이러한 요소들의 병합)로 나타낼 수 있다. 투여량은 mg/kg, mg/m², 혈중 농도(가능하다면)로 나타낼 수 있다.

표 2.7.4.2 인구통계학적 특성

	시험군		
	투약군 N =	위약군 N =	활성대조군 N =
나이(연령)			
평균 ± SD	50±15		
범위	20-85		
그룹			
<18	N(%)	N(%)	N(%)
18-40	N(%)	N(%)	N(%)
40-64	N(%)	N(%)	N(%)
65-75	N(%)	N(%)	N(%)
>75	N(%)	N(%)	N(%)
성별			
여성	N(%)	N(%)	N(%)
남성	N(%)	N(%)	N(%)
인종			
동양인	N(%)	N(%)	N(%)
흑인	N(%)	N(%)	N(%)
코카시안	N(%)	N(%)	N(%)
기타	N(%)	N(%)	N(%)
다른 요인			

표 2.7.4.3 위약 또는 대조군을 이용한 임상시험에서의 이상반응의 발생률

신체기관별/이상반응	시험약			위약	대조군 1	대조군 2	
	All dose n = 1685	10 mg n = 968	20 mg n = 717	n = 425	20 mg n = 653	50 mg n = 334	100 mg n = 546
전신							
현기증	19(1%)	7(1%)	12(2%)	6(1%)	23(4%)	1(<1%)	3(1%)
기타							
순환기계							
기립성 저혈압	15(1%)	10(1%)	5(1%)	2(<1%)	7(1%)	6(2%)	12(2%)
기타							
소화기계							
변비							

표 2.7.4.4 개개 임상시험에서의 이상반응의 발생율

	투약군별 이상반응							
발현부위/ 이상반응	Study 95-0403			Study 96-0011		Study 97-0007		Study 98-0102s
	약물 x 60 mg bid N=104	약물 x 60 mg bid N=102	위약 N=100	약물 x 60 mg bid N=500	위약 N=495	약물x 60 mg bid N=200	약물 x 100 mg bid N=200	약물 x 60 mg bid N=800
전신								
현기증	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	
기타	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	
순환기계								
기립성 저혈압								
기타								
소화기계								
변비								

표 2.7.4.5 시험별 투여 중단된¹⁾ 환자수

대조 임상시험 - Cutoff Date

시험		중단된 환자 총합				중단 이유			중단된 환자를 제외한 유효성 데이터
		총합	M/F	나이>65	인종 (그룹별로 정리)	이상반응 N(%)	효과 부족 N(%)	그 외 N(%)	N(%)
시험 XXX	약물X	N(%)	N(%) / N(%)	N(%)	N(%) / N(%) / N(%)				
	위약								
시험 AAA	약물X								
	대조약A								
시험 BBB	약물X								
	대조약B								
시험 CCC	약물X								
	대조약C								
모든 시험									

1) : 중단된 환자의 데이터는 투여량별로 세분화한다(데이터가 이용 가능하다면).

중단된 환자 수는 등록되었으나 계획된 투여 과정을 완료하지 못한 피험자(약물을 중단한 피험자, 초기에 다른 약물로 대체한 피험자, follow up을 실패한 환자를 포함)를 말함

표 2.7.4.6 사망자 리스트

시험약 투여군 - Cutoff Date :

시험/ 출처 ¹	시험 센터	환자 ID	나이 (yrs)	성별	투여량	투여 기간 (일)	진단	사망원인	다른 약물치료	다른 진료조건	상세한 설명이 기재된 곳의 위치

¹PM = 시판 후 사망자

이 리스트는 임상시험에서 일어났거나 다른 이차적인 원인(예; 시판 후)에 의한 모든 사망자를 포함한다. 전자적으로 제출된 서류에서는 사망에 대해 자세히 기술된 곳으로 링크를 붙인다.

주석은 표에 기재된 사망에 대해 일정하게 다음과 같은 방법으로 기재한다. 예를 들면 약물의 노출 동안에 일어나거나, 약물 중단 후 30일 이내에 일어났거나, 약물투여 기간 동안 나타난 이상반응에 의한 사망이 일어났는지 또는 30일간의 추적조사 기간 동안 일어났는지에 대해 기술한다. 다른 방법들로 기재하는 것이 적절한 경우에는 이를 적용할 수 있다.

비슷한 리스트가 위약과 대조군을 투여한 환자에 대해 제시되어야 한다.

VII. 제4부 비임상시험 보고서

제4부는 허가당국에 제출할 신청서류를 위한 공통기술문서에 있는 비임상시험 자료의 구성에 대해 합의된 양식을 제공한다. 어떤 시험이 필요한지를 나타내기 위한 것이 아니고, 단지 얻어진 비임상시험 자료에 대한 적절한 양식을 나타낸다.

4.1 목차

목차는 모든 비임상시험 자료를 나열하고 공통기술문서에서 각 시험자료의 위치를 나타낸다.

4.2 시험 보고서

시험자료는 다음 순서로 제시한다.

4.2.1 약리시험

4.2.1.1 1차 효력시험

4.2.1.2 2차 효력시험

4.2.1.3 안전성약리시험

4.2.1.4 약력학적 약물상호작용

4.2.2 약동학시험

4.2.2.1 분석방법과 밸리데이션 보고서(가능한 경우)

4.2.2.2 흡수

4.2.2.3 분포

4.2.2.4 대사

4.2.2.5 배설

4.2.2.6 약동학적 약물상호작용(비임상)

4.2.2.7 기타 약동학시험

4.2.3 독성시험

4.2.3.1 단회투여독성(동물 종 및 투여 경로 순서로)

4.2.3.2 반복투여독성(동물 종과 투여 경로 및 투여 기간 순서로; 독성동태 평가 포함)

4.2.3.3 유전독성

4.2.3.3.1 시험관 내 실험(*in vitro*)

4.2.3.3.2 생체 내 실험(*in vivo*, 독성동태 평가 포함)

4.2.3.4 발암성시험(독성동태 평가 포함)

4.2.3.4.1 장기 발암성시험(동물 종 순서로; 용량설정시험 포함, 다만 반복투여독성 시험 또는 약동학시험에서 행해진 경우 제외)

4.2.3.4.2 단기 또는 중기 발암성시험(용량설정시험 포함, 반복투여독성시험 또는 약동학시험에서 행해진 경우 제외)

4.2.3.4.3 기타 시험

4.2.3.5 생식·발생독성시험(용량설정시험과 보조 독성동태 평가 포함)(변경된 시험 계획을 사용하려면, 다음의 자료도 그것에 따라 변경한다)

4.2.3.5.1 수태능 및 초기 배발생 시험

- 4.2.3.5.2 배·태자 발생시험
- 4.2.3.5.3 출생 전·후 발생 및 모체기능시험
- 4.2.3.5.4 발육기 동물에 투여하고/또는 더 평가한 시험
- 4.2.3.6 국소내성시험
- 4.2.3.7 기타 독성시험(실시한 경우)
 - 4.2.3.7.1 항원성시험
 - 4.2.3.7.2 면역독성시험
 - 4.2.3.7.3 기전독성시험(만약 다른 곳에 포함되지 않은 경우)
 - 4.2.3.7.4 의존성
 - 4.2.3.7.5 대사물
 - 4.2.3.7.6 불순물
 - 4.2.3.7.7 기타

4.3 참고문헌

[해설]

- 하나의 비임상 약동학 시험보고서에 복수의 시험 항목이 포함되어 있는 경우 시험 보고서를 CTD 모듈의 처음 항목(예를 들면 「흡수」의 항)에만 기재하며 그 이외의 항에서는 해당 시험 보고서를 참조해도 좋으며 각각의 항에 완전한 시험 보고서를 기재해도 괜찮다.
즉 종전의 약동학시험의 첨부자료에서는 「OOO의 랫드, 개에 있어서의 체내 동태」와 같은 표제로 흡수, 분포, 대사, 배설을 묶어 정리하고 있다. 한편 CTD의 제4부에서는 시험 보고서의 배열로서 「4.2.2.2 흡수, 4.2.2.3 분포, 4.2.2.4 대사, 4.2.2.5 배설」이라는 항목으로 나누어져 있다.
예를 들면 흡수와 대사에 서로 관계되는 자료의 경우 각 항목에 겹치는 내용의 보고서에 대해서는 한쪽 항목(예를 들면 4.2.2.2 흡수)에만 보고서를 첨부하고 다른 한 쪽의 항목(예를 들면 4.2.2.4 대사) 항에는 참조처를 알 수 있도록(예를 들면 4.3.2 흡수 보고서의 O항 참조) 기재하는 것은 괜찮다.
- 일반적으로 제4부에 포함되는 각각의 시험 보고서에 대해 하나의 문서를 작성해야 한다. 그러나 시험 보고서가 커지는 경우(발암성시험 등) 신청자는 보고서를 복수의 문서로서 제출할 수가 있다. 이 경우 보고서의 본문 부분은 하나의 문서로 하며 부록에 대해서는 단일 또는 복수의 문서로 할 수 있다.
- 허가신청의 중요한 요소(예를 들면 4.2.3.5.1 수태능 및 초기 배발생 시험)가 모두 특정될 수 있도록 제4부의 목차에는 CTD 내에 기재되어 있는 번호로 나타낸 항목을 모두 포함할 것으로 하여 적어도 시험 보고서의 레벨까지 기재한다. 따라서 각 시험 보고서는 목차에 있어 특정할 수 있는 것으로 한다. 시험 보고서 안의 항목은 신청 자료의 제4부의 목차에 있어 특정할 수 있는 경우가 있으며 또한 개개의 시험 보고서의 목차에 있어서만 특정할 수 있는 경우도 있다.

☞ 제4부 목차의 예

4.2.3.2 반복투여독성시험

- 시험 aa-aaa : 랫드에게 약제 C를 이용한 30일간 반복투여독성시험
- 시험 bb-bbb : 랫드에게 약제 C를 이용한 6개월간 반복투여독성시험
- 시험 cc-ccc : 개에게 약제 C를 이용한 30일간 반복투여독성시험
- 시험 dd-ddd : 개에게 약제 C를 이용한 6개월간 반복투여독성시험

☞ 제4부 목차의 예

4.2.3.3 유전독성시험

4.2.3.3.1 *in vitro* 시험

시험 ee-eee : 약제 C를 이용한 Ames 시험 등

- 일정한 특정 범주의 독성시험(예를 들면 발암성시험)이 그 약제의 특성(예를 들면 항암제) 때문에 실시되지 않았던 경우 CTD 자료 내의 항목번호는 삭제하지 않고 이들 시험이 실시되지 않았던 이유에 대해 간결하게 설명하면 좋다.
- 제4부는 어떤 시험이 요구되는지를 나타내는 것은 아니고 얻어진 비임상 데이터를 기재할 때의 적절한 양식을 나타내는 것이다.
- *In vitro* 시험 및 *in vivo* 시험에서 얻어진 미생물학 관련 데이터는 모두 임상의 유효성 항에 포함해야 한다. 「개요」의 정보는 「2.7 임상 개요」항의 적절한 개소에 「시험 보고서」는 「5.3.5.4 기타 임상시험 보고서」항에 포함해야 한다. 이에 덧붙여 미생물학 관련 정보는 적절한 비임상의 항에서 기술할 수도 있다.
- 참고문헌의 항을 목차 안에서 열거한다.

국제공통기술문서 작성방법 [부록 A] 요약문을 위한 표와 그림 예시

부록 A에 제시된 표와 그림은 단지 사례를 보여주는 것이다. 신청자는 해당 의약품에 적합한 양식을 이용하여 표와 그림을 제공하도록 한다.

시험을 위한 참고문헌은 본문 또는 표 안에 포함 시킬 것.

가능하다면 표에 통계처리 결과를 포함 시킬 것.

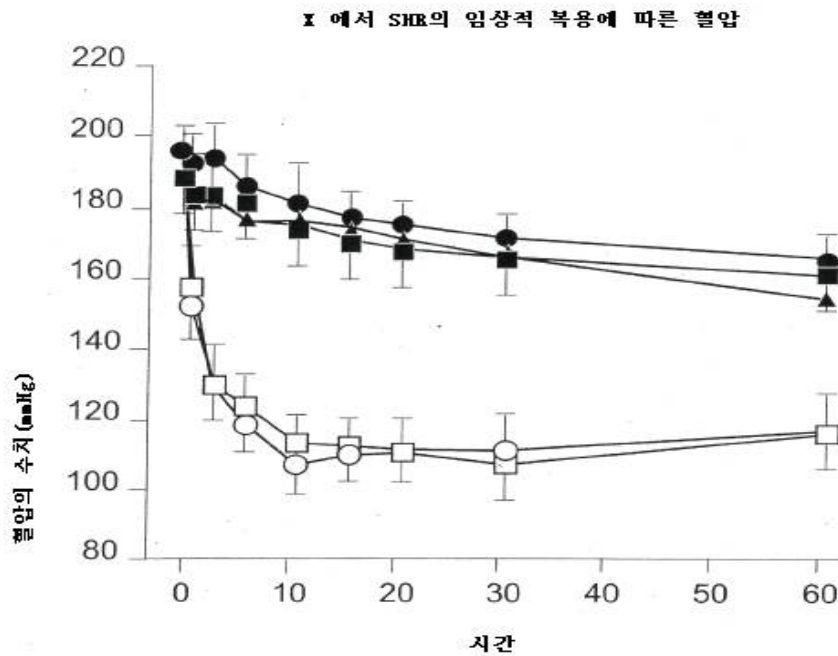
표 X

화합물 X 및 그 주요 대사체, 대조 약물의 사람 X2와 X3 수용체에 대한 결합

화합물	X ₂	X ₂	X ₃	X ₃
	K _i 1(nM)	K _i 2(nM)	K _i 1(nM)	K _i 2(nM)
1	538	2730	691	4550
2	2699	1050	2.0	181
3	578	14.4	141	10400
4	20	100	10.7	7.9
5	2100	3.1	281	28
6	7.5	8.4	44	2.8
7	3.11	3.76	1.94	1.93

K_i1 및 K_i2는 각각 결합 부위에 대한 고친화성 및 저 친화성을 나타낸다(시험번호로부터의 결과).

그림 X



화합물 X를 SHR^a에 장기투여한 후의 혈압[ref]. 생리식염수 1 mL/kg을 경구로 1일 2회, 7(○) 또는 14(□)일간 내지는 화합물 X의 25 mg/kg를 경구적으로 1일 2회, 7(●) 또는 14(■)일간 전에 투여한 SHR에 생리식염액을 5분간 정맥 내 지속 주입 또는 3 mg/kg의 화합물 X를 정맥 내 지속 주입(▲) 했을 때의 혈압 저하 효과. 생리식염액군과 비교해 투여 전의 시점에서 통계학적으로 유의함 : $p < 0.05$, 투여 후의 모든 시점에서 유의함($p < 0.01$)

값은 평균 \pm s.e.m.으로 나타낸다.

^aSHR : 자연적인 고혈압을 보이는 랫드(n=5)

표 X

화합물 X의 2, 10 및 30 mg/kg을 마우스에 단회 경구투여한 후의 모델 비의존적 약동학 파라미터[ref]

파라미터(단위)		파라미터 값				
성별		수컷		암컷		
투여량 (mg/kg)	2	10	30	2	10	30
C _{max} (ng/mL)	4.9	20.4	30.7	5.5	12.9	28.6
T _{max} (h)	0.8	0.4	0.3	0.4	0.5	0.3
AUC (ng·h/mL)	21.6	80.5	267	33.3	80	298
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	28.3	112	297	40.2	90	327

약동학 파라미터는 각 시점에서 동물 3마리로부터 얻어진 혈액을 합친 혈장으로부터 분석하였다.

표 X

수컷 마우스에서 [¹⁴C]X 단회투여 후의 방사성 물질의 배설[ref]

투여량(mg/kg)/투여 경로		투여량에 대한 %		
		소변*	대변	합계*
2.8	정맥 내	88.1±7.4	5.5±0.7	93.6±6.9
8.8	경구	89.4±4.7	6.9±1.4	95.3±3.4

배설량은 투여 후 168시간까지의 측정치를 이용해 산출했다.

값은 평균치 ± S.D로 나타낸다(경구, 정맥 내 모두 n=5).

* : 케이지 세정액 내의 방사능을 포함(경구투여 후 22.1%, 정맥 내 투여 후 21.7%)

+ : 사체중의 방사능을 포함

표 X

[¹⁴C]X 1.75 mg/kg을 수컷 랫드에 정맥 내 단회투여한 후의 조직 내 방사능 농도[ref]

조직	농도(ng equiv.* /g)				
	1시간	6시간	24시간	48시간	72시간
혈액	105	96.6	2.34	2.34	3.65
혈장	142	175	3.12	ND	ND
부신	656	49.2	14.3	9.63	ND
골수	359	31.5	ND	ND	ND
뇌	116	9.37	ND	ND	ND
안구	124	28.9	4.69	ND	ND
지방	490	44.0	10.2	6.25	5.47
심장	105	26.6	ND	ND	ND
신장	1280	651	21.6	13.3	9.63
대장	570	2470	39.3	12.0	ND
간장	875	380	133	87.7	64.6
폐	234	59.1	7.55	ND	ND

* : 장기 1 g 중의 X 유리 염기(ng)

N = 5마리 동물/각 측정점

ND : 검출되지 않음

Table X

[¹⁴C]X를 수컷 랫드에 단독투여 후 방사능물질의 배설[ref]

투여량에 대한 %					
투여량(mg/kg)	투여 경로	소변	대변	담즙	합계
1.75	정맥	61.3±9.3	30.3±4.1	-	95.2±5.0
1.75	경구	57.4±3.8	37.0±3.4	-	95.2±1.5
2	경구	72.3±0.8	26.9±1.9	-	99.5±1.1
20	경구	23.5±6.3	0.5±0.2	76.0±5.9	100±0.8
220	경구	67.1±9.0	24.8±5.0	-	93.3±6.8

배설량은 Wistar 랫드에서 168시간까지 얻어진 값이다; 값은 평균 ± SD(n=5 표시 되었다); - 정량되지 않음; 총합은 사체와 케이지 세정액에서의 방사선량을 포함한다.

표 X
마우스, 랫드, 개 및 환자에 X를 경구투여한 후 약동학적 파라미터와 전신 노출량의
비교[ref]

동물 중 (투여 제형)	투여량 (mg/kg/day)	전신(혈장) 노출량		참고
		Cmax(ng/mL)	AUC(ng·h/mL) [#]	
사람(정제)	0.48 ^{\$}	36.7	557	X
마우스(용액)	8.8	68.9 (1.9)*	72.7 (0.2)*	Y
	21.9	267 (7.3)*	207 (0.5)*	
	43.8	430 (11.7)*	325 (0.7)*	
랫드(용액)	50	479 (13.0)*	1580 (2.8)*	Z
개(용액)	1.5	5.58 (0.2)*	15.9 (<0.1)*	V
	5	24.8 (0.7)*	69.3 (0.1)*	
	15	184 (5.0)*	511 (0.9)*	

반복 경구투여 후의 암·수 동물로부터 얻은 결과이다(마우스의 60일간 시험, 랫드의 14일 시험 및 개의 1년간 시험의 종료 시험). 환자에 대한 결과는 남녀 환자에게 1일 3회 요법 후 용량을 변환하여 얻어진 결과로부터 외삽했다.

: 마우스는 AUC₀₋₆, 랫드 및 개는 AUC_{0-t_r}, 사람은 용량을 변환한 AUC_{0-τ} X 24

\$: 사람의 체중을 50 kg으로 가정해 1일 총 투여량에서 산출

* : 괄호 안의 수치는 사람에서의 수치에 대한 동물에서의 노출 비율을 나타냄

표 X
랫드의 정소 간질(Leydig) 세포의 증식성 병변의 발생률[ref]

병변	투여군			
	대조군	3 mg/kg	30 mg/kg	100mg/kg
과형성(단독)	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)
선종(단독)	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)
선종 + 과형성	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)
합계*	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)

* 선종 및/또는 과형성

국제공통기술문서 작성방법 [부록 B] 비임상시험자료 요약표 - 양식

비임상시험 자료의 요약표 - 양식

2.6.3 약리시험

- 2.6.3.1 약리시험 : 개요
- 2.6.3.2 1차 효력시험*
- 2.6.3.3 2차 효력시험*
- 2.6.3.4 안전성약리시험
- 2.6.3.5 약력학적 약물상호작용시험*

2.6.5 약동학시험

- 2.6.5.1 약동학시험 : 개요
- 2.6.5.2 분석방법 및 밸리데이션 보고서*
- 2.6.5.3 약동학시험 : 단독투여 후 흡수
- 2.6.5.4 약동학시험 : 반복투여 후 흡수
- 2.6.5.5 약동학시험 : 기관 내 분포
- 2.6.5.6 약동학시험 : 혈장단백질 결합
- 2.6.5.7 약동학시험 : 임신 또는 수유 동물에 대한 시험
- 2.6.5.8 약동학시험 : 그 외의 분포시험
- 2.6.5.9 약동학시험 : *In vivo*에서의 대사
- 2.6.5.10 약동학시험 : *In vitro*에서의 대사
- 2.6.5.11 약동학시험 : 추정 대사 경로
- 2.6.5.12 약동학시험 : 약물 대사 효소의 유도/저해
- 2.6.5.13 약동학시험 : 배설
- 2.6.5.14 약동학시험 : 담즙 배설
- 2.6.5.15 약동학시험 : 약물 간 상호작용
- 2.6.5.16 약동학시험 : 기타

2.6.7 독성시험

- 2.6.7.1 독성시험 : 개요
- 2.6.7.2 독성동태시험 : 독성동태시험의 개요
- 2.6.7.3 독성동태시험 : 독성동태시험 결과 개요
- 2.6.7.4 독성시험 : 시험물질
- 2.6.7.5 단회투여독성시험
- 2.6.7.6 반복투여독성시험 : 비핵심시험
- 2.6.7.7 반복투여독성시험 : 핵심시험
- 2.6.7.8 유전독성시험 : *In vitro*
- 2.6.7.9 유전독성시험 : *In vivo*
- 2.6.7.10 발암성시험

- 2.6.7.11 생식·발생독성시험 : 비핵심시험
- 2.6.7.12 생식·발생독성시험 : 수태능 및 초기 배발생 시험(핵심시험)
- 2.6.7.13 생식·발생독성시험 : 배·태자 발생시험(핵심시험)
- 2.6.7.14 생식·발생독성시험 : 출생 전·후 발생 및 모체기능시험(핵심시험)
- 2.6.7.15 발육기 동물을 이용한 시험^a
- 2.6.7.16 국소내성시험
- 2.6.7.17 기타 독성시험

* : 요약표는 필요에 따라 작성할 것. 비임상시험자료 요약문 내에 표와 그림을 포함시키는 것이 바람직하다.

^a : 발육기 동물을 이용한 시험을 실시한 경우, 시험 형태에 적절한 양식을 이용하여 표로 작성하고 2.6.7.15항에 기재하도록 한다.

2.6.3.1 약리시험

개요 :

시험물질 : (1)

작성위치

<u>시험의 종류</u>	<u>시험계</u>	<u>투여방법</u>	<u>시험 시설</u>	<u>시험번호 (4)</u>	<u>Vol.</u>	<u>Section</u>
1차 효력시험 (2)						(3)
2차 효력시험						
안전성약리시험						
약력학적 약물상호작용						

- (1) 국제 일반명(INN)
- (2) CTD와 같은 순서로 각 약리시험 보고서를 1행으로 표시할 것. GLP 적용 진술서를 포함하는 보고서는 각주에 표시할 것
- (3) CTD 내 시험 보고서의 작성 위치를 표시할 것
- (4) 또는 보고서 번호(해당 번호를 모든 표에 기재)

2.6.3.4 안전성약리시험(1)

시험물질 : (2)

<u>평가된 기관계</u>	<u>동물 종/계통</u>	<u>투여방법</u>	<u>투여량^a</u> (mg/kg)	<u>성별 및</u> <u>각 군당 동물 수</u>	<u>특이 소견</u>	<u>GLP 적용</u>	<u>시험번호</u> (3)
----------------	----------------	-------------	-----------------------------------	---------------------------------	--------------	---------------	-----------------

- (1) 모든 안전성약리시험을 정리할 것
- (2) 국제 일반명(INN)
- (3) 또는 보고서 번호(해당 번호를 모든 표에 기재)

^a : 특이한 사항이 없는 한 단회투여

2.6.5.1 약동학시험

개요				시험물질 : (1)	
<u>시험의 종류</u>	<u>시험계</u>	<u>투여방법</u>	<u>시험시설</u>	<u>시험번호</u>	작성위치
					<u>Vol.</u> <u>Section</u> (3)
흡수 (2)					
분포					
대사					
배설					
약동학적 약물상호작용					
기타					

(1) 국제 일반명(INN)

(2) CTD와 같은 순서로 각 약동학시험 보고서를 1행으로 표시할 것. GLP 적용 진술서를 포함하는 보고서는 각주에 표시할 것

(3) CTD 내 시험보고서의 작성 위치를 표시할 것

2.6.5.3 약동학시험 : 단회투여 후의 흡수

시험물질 : (1)

CTD 내 작성위치 : Vol. Section

시험번호 :

동물 종 (4)
성별(암/수)/동물 수
섭취 조건
용매/조성
투여방법
투여량(mg/kg)
시료(전혈, 혈장, 혈청, 기타)
분석 대상물질
분석법 (2)
PK 파라미터 :

추가정보 : (3)

-
- (1) 국제 일반명(INN)
 - (2) 예를 들어 ^{14}C -표지화합물을 이용한 HPLC, LSC
 - (3) 예를 들어 원문을 간결하게 정리한 결과 종의 차, 성차, 용량 의존성 또는 특기사항
 - (4) 수행된 각 시험은 하나의 열에 기재한다. 비교를 위해 최대 임상 권장용량에서의 대표적인 정보를 포함시킬 것

2.3.5.4 약동학시험 : 반복투여 후의 흡수

시험물질 :

(만약 가능하다면, 이 결과는 2.6.5.3 양식과 같이 표로 만들 것)

<양식 A>

2.6.5.5 약동학시험 : 기관 분포

시험물질 :

CTD 내 작성위치 : Vol. Section

시험번호 :

동물 종 :

성별(암/수)/동물 수 :

섭취조건 :

용매/조성 :

투여방법 :

투여량(mg/kg) :

방사성 핵종 :

특이적 활성 :

시료채취시간 :

농도(단위)

조직/기관

T(1)

T(2)

T(3)

T(4)

T(5)

t_{1/2}

추가정보 :

<대체 양식 B>

2.6.5.5 약동학시험 : 기관 분포

시험물질 :

CTD 내 작성위치 : Vol. Section

시험번호 :

동물 종 :

성별(암/수)/동물 수 :

섭취조건 :

용매/조성 :

투여방법 :

투여량(mg/kg) :

방사성핵종 :

특이적 활성 :

분석대상물질/분석법(단위) :

시료채취시간 :

조직/기관

C _t		마지막 시점			AUC	t _{1/2}
농도	T/P ¹⁾	농도	T/P ¹⁾	시간		

추가정보 :

¹⁾ [조직]/[혈장]

2.6.5.6 약동학시험 : 혈장단백질 결합

시험물질 :

시험계 :

측정대상물질, 시험계 및 방법 :

<u>동물 종</u>	<u>시험된 농도</u>	<u>결합 %</u>	<u>시험번호</u>	<u>CTD 내 작성위치</u>	
				<u>Vol.</u>	<u>Section</u>

추가정보 :

2.6.5.7 약동학시험 : 임신 또는 수유 동물에서의 시험(1)

태반이행성

동물 종 :

임신일수/동물 수 :

용매/조성 :

투여방법 :

투여량(mg/kg) :

분석대상물질 :

분석법 :

시간(hr) :

농도/용량(투여량에 대한 %) :

모체 (3) :

태자 (3) :

추가정보 :

시험물질 : (2)

CTD 내 작성위치 : Vol. Section

시험번호 :

유즙으로의 배설

동물 종 :

수유일수/동물 수 :

섭취조건 :

용매/조성 :

투여방법 :

투여량(mg/kg) :

분석대상물질 :

분석법 :

시간 [hr] :

농도 :

유즙 :

혈장 :

유즙/혈장 :

신생자 :

추가정보 :

CTD 내 작성위치 : Vol. Section

시험번호 :

- (1) 상기 결과가 생식독성 시험에서 얻어진 경우라도, 이 표에 기재할 것
- (2) 국제 일반명(INN)
- (3) 채취된 조직에 대해서 기재할 것 ; 예를 들면 모체 혈장, 태자 내 농도

2.6.5.8 약동학시험 : 기타 분포시험

시험물질 :

2.6.5.9 약동학시험 : *in vivo* 대사

시험물질 :

성별(암/수) / 동물 수 :

섭취조건 :

용매/조성 :

투여방법 :

투여량 (mg/kg) :

방사성핵종 :

특이적 활성 :

<u>동물 종</u>	<u>시험 종류</u>	<u>사료채취 시간/기간</u>	<u>사료 내 투여 용량의 %</u>	<u>모체</u>	<u>시료내 화합물의 %</u>		<u>시험번호</u>	<u>CTD 내 작성위치</u>	
					<u>M1</u>	<u>M2</u>		<u>Vol.</u>	<u>section</u>
	혈장								
	소변								
	담즙								
	대변								
	혈장								
	소변								
	담즙								
	대변								
	혈장								
	소변								
	담즙								
	대변								

추가정보 :

가능하다면, 비교를 위하여 사람으로부터 얻어진 결과를 포함시킬 것

2.6.5.10 약동학시험 : *in vitro* 대사

시험계 :

시험물질 :

CTD 내 작성위치 : Vol. Section

시험번호 :

시간 :

농도 :

화합물

모체

M-1

M-2

추가정보

가능하다면, 비교를 위하여 사람으로부터 얻어진 결과를 포함시킬 것

2.6.5.11 약동학시험 : 추정 대사 경로

시험물질 :

(대사반응 중에 일어나는 대사산물을 보여주는 추정 대사 지도를 도해하시오)

2.6.5.12 약동학시험 : 약물대사효소의 유도/저해

시험물질 :

CTD 내 작성위치 : Vol. Section

시험번호 :

주) 비임상시험만 포함됨

시험의 종류 :

방법 :

요약표 :

추가정보 :

2.6.5.13 약동학시험 : 배설

시험물질 : (1)

동물 종 :
성별(암/수)/동물 수

(3)

섭취조건
용매/조성
투여방법
투여량(mg/kg)
분석대상물질
분석법

배설경로 (4)

소변 대변 합계 소변 대변 합계 소변 대변 합계 소변 대변 합계

시간

0-T 시간

시험번호
CTD 내 작성위치

추가정보 : (2)

- (1) 국제 일반명(INN)
- (2) 예를 들면 원문을 간결하게 정리한 결과, 종차, 성차, 용량 의존성 또는 특기사항
- (3) 수행된 각 시험은 하나의 열에 기재한다. 비교를 위해 최대 임상 권장용량에서의 대표적인 정보를 포함할 것. 가능하다면 흡수
표와 통합 할 수 있다.
- (4) 다른 투여 경로로도 수행되었다면(예; 담즙, 호흡기계) 추가할 것

2.6.5.14 약동학시험 : 담즙 배설

시험물질 :

[가능하다면, 2.6.5.13항의 양식과 같은 형태의 표로 할 수 있다]

2.6.5.15 약동학시험 : 약물간 상호작용

시험물질 :

CTD 내 작성위치 : Vol. Section

시험번호 :

시험의 종류 :

방법 :

요약표 :

추가정보 :

2.6.5.16 약동학시험 : 기타

시험물질 :

CTD 내 작성위치 : Vol. Section

시험번호 :

시험의 종류 :

방법 :

요약표 :

추가정보 :

2.6.7.1 독성시험

개요

시험물질 : (1)

<u>시험의 종류</u>	<u>동물 종/계통</u>	<u>투여방법</u>	<u>투여기간</u>	<u>투여량(mg/kg^a)</u>	<u>GLP 적용</u>	<u>실험시설</u>	<u>시험번호</u>	<u>작성위치</u> Vol. Section
단회투여독성시험	(2)							(3)
반복투여독성시험								
유전독성시험								
발암성시험								
생식·발생독성시험								
국소내성시험								
기타 독성시험								

(1) 국제 일반명(INN)

(2) CTD와 같은 순서로 각 독성시험 보고서를 한 행에 표시할 것

(3) CTD 내 시험 보고서의 작성위치를 표시할 것

a : 특별히 언급하지 않는 한, 반복투여독성시험의 경우, 최대 무독성량(NOAE)에 밑줄을 그을 것

2.6.7.2 독성동태시험

독성동태시험의 개요

시험물질 : (1)

<u>시험의 종류</u> (2)	<u>시험계</u>	<u>투여방법</u>	<u>투여량(mg/kg)</u>	<u>GLP적용</u>	<u>시험번호</u>	작성위치 <u>Vol.</u> <u>Section</u> (3)
----------------------	------------	-------------	-------------------	--------------	-------------	---

- (1) 국제 일반명(INN)
- (2) CTD와 동일한 순서로 각 독성동태 시험보고서를 한 행에 표시할 것(Section 3. 독성시험)
- (3) CTD 내 시험 보고서의 작성위치를 표시할 것

2.6.7.3 독성동태시험

독성동태시험 시험결과 개요

시험 물질 : (1)

(2)

(1) 국제 일반명(INN).

(2) 사람을 포함하여 동물 종간의 비교가 가능하도록, 정상 상태에서의 독성동태시험 결과(1~3쪽)를 표 또는 그림으로 작성한다.

2.6.7.4 독성시험

		원료			시험물질 : (1)
<u>배치 번호</u>	<u>순도(%)</u>	<u>확인된 불순물</u>	<u>시험번호</u>	<u>시험의 종류</u>	
<u>신청규격</u>					(3)
(2)					

-
- (1) 국제 일반명(INN)
 - (2) 독성시험에 사용한 모든 배치를 시간순으로 나열한 것
 - (3) 각 배치를 사용하여 수행한 독성시험을 명기할 것

2.6.7.5 단회투여독성시험(1)

시험물질 : (2)

<u>동물 종/ 계통</u>	<u>투여방법</u> (용매/조성)	<u>투여량</u> (mg/kg)	<u>성별 및</u> <u>각 군당 동물 수</u>	<u>최대 비치사량</u> (mg/kg)	<u>추정 치사량</u> (mg/kg)	<u>특이 소견</u>	<u>시험번호</u>
-----------------	------------------------	-----------------------	---------------------------------	---------------------------	--------------------------	--------------	-------------

- (1) CTD와 똑같은 순서로 모든 단회투여독성시험에 대해 요약한다. 비정상적인 시험 기간, 주입속도 및 시험계의 연령과 같은 특이사항은 각주로 표시할 것
 (2) 국제 일반명(INN)

2.6.7.6 반복투여 독성시험

비핵심 시험 (1)

시험물질 : (2)

<u>동물 종/계통</u>	<u>투여 방법</u> (<u>용매/조성</u>)	<u>투여기간</u>	<u>투여량</u> (<u>mg/kg</u>)	<u>성별 및</u> <u>각 군당 동물 수</u>	<u>NOAEL^a</u> (<u>mg/kg</u>)	<u>특이 소견</u>	<u>시험번호</u>
----------------	----------------------------------	-------------	--------------------------------	---------------------------------	--	--------------	-------------

(1) CTD와 같은 순서로 ICH M3에서 규정하고 있는 핵심적인 GLP 시험 이외의 반복투여독성시험(용량설정시험 포함)을 CTD와 순서로 요약한다.

시험계의 비정상적인 연령과 같은 특이 소견은 각주를 이용할 것

(2) 국제 일반명(INN)

a : 무독성량

2.6.7.7 (1) 반복투여독성시험(2)

보고서 제목 :

시험물질 : (3)

동물 종/계통 :
시험개시주령 :
최초 투여일 :

투여기간 :
투약 후 기간 :
투여방법 :
용매/조성 :

시험번호 :
CTD 내 작성위치 : Vol. Section
GLP 적용 :

특기사항 :
무독성량 :

일일투여량(mg/kg)	0 (대조군)									
동물 수	수 :	암 :	수 :	암 :	수 :	암 :	수 :	암 :	수 :	암 :
독성동태시험 : AUC() (4)	(5)									
<u>특이소견</u>										
사망/도살된 빈사동물 수										
체중(% ^a)										
사료섭취량(% ^a)	(5)									
음수량()	(5)									
일반증상										
안과학적 검사										
심전도 검사										

- 특이 소견 없음 + 경도 ++ 중등도 +++ 중도 (6)

(7) * : p<0.05 ** : p<0.01

a : 투여 종료시. 대조군은 평균치로 표시. 투여군의 경우 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 유의성은 실제값에 근거할 것(%가 아님)
(계속)

2.6.7.7 (1) 반복투여독성시험

시험번호 : (계속)

일일투여량(mg/kg)	0 (대조군)							
동물 수	<u>수 :</u>	<u>암 :</u>	<u>수 :</u>	<u>암 :</u>	<u>수 :</u>	<u>암 :</u>	<u>수 :</u>	<u>암 :</u>
혈액학적 검사								
혈청화학적 검사								
소변검사								
장기 중량 ^a (%)								
육안소견								
병리조직학적 검사								
기타 검사								
회복군에 대한 평가 :								
평가된 동물 수								
(8)								

- 특이소견 없음

(7) * : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$

a : 대조군과 차이가 있는 절대/상대 중량 모두 지시대로 표시할 것. 숫자는 장기 절대중량에 대한 %로 표시

Table 2.6.7.7의 각주

- (1) 연속된 표 번호를 매긴다 : 2.6.7.7A, 2.6.7.7B, 2.6.7.7C 등
- (2) 핵심연구라고 판단되는 기타 반복투여독성시험 뿐만 아니라, ICH M3에서 정한 각각의 반복투여독성시험은 하나의 표로 제시하도록 한다.
- (3) 국제 일반명(INN)
- (4) 시험을 뒷받침해주는 정상 상태의 AUC, C_{max} 및 C_{ss} 또는 독성동태시험 정보. 만약 독립된 시험으로부터 결과가 얻어진다면, 각주에 시험번호를 매긴다.
- (5) 특이한 사항만을 기재한다. 양식에 포함되지 않는 항목에 대해서도 특이한 변화가 인정된다면 표에 추가한다. 일반적으로는 투여 기간 종료 시점의 결과를 기재한다. 그러나 초기의 시점에서 특이 소견이 인정된다면 포함시킨다. 시험 및 결과에 대해 추가정보를 제공할 필요가 있다면 각주를 이용한다.
- (6) 또는 적절한 구분 기준
- (7) 사용한 통계분석 방법을 기재한다.
- (8) 약물에 관련한 변화가 인정된 모든 항목을 열거한다. 회복군을 두지 않는 경우 이 부분은 삭제한다.
- (9) 필요에 따라 조기에 도살한 동물의 정보는 별도로 분리해서 기재한다.

2.6.7.8 (1) 유전독성시험 : *in vitro*

보고서 제목 :

시험물질 : (2)

시험의 형태 :

독립적으로 실시한 시험 수 :

시험번호:

균주 :

플레이트 수 :

CTD 내 작성위치 : Vol. Section

대사활성화계 :

분석세포수/배양 :

GLP 적용 :

용매 :

시험물질용 :

양성대조용 :

처리일자 :

처리 :

세포독성효과 :

유전독성효과 :

대사활성화계	시험물질	농도 또는 용량 단계	_____	_____	_____	_____	_____
		(3)					

대사활성화계 없음 (4)

대사활성화계 있음

(1) 연속된 표 번호를 매김 : 2.3.7.8A, 2.3.7.8B 등. 반복시험한 결과는 다음 쪽에 기재한다.

(2) 국제 일반명(INN)

(3) 단위를 삽입할 것

(4) 침전이 관찰된 경우에는 각주에 표시할 것

(5) 통계학적 분석방법을 표시할 것

(5) * : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$

2.6.7.9 (1) 유전독성시험 : *in vivo*

보고서 제목 :

시험물질 : (2)

시험의 형태 :
 동물 종/계통 :
 연령 :
 평가한 세포 :
 분석한 세포/동물 수 :
 특기사항 :
 독성/세포독성효과 :
 유전독성효과 :
 노출 여부 증명 :

처리 계획 :
 시료채취 시간 :
 투여 방법 :
 용매/조성 :

시험번호 :
 CTD 내 작성위치 : Vol. Section
 GLP 적용 :
 투여일자 :

<u>시험물질</u>	<u>투여량</u> (mg/kg)	<u>동물 수</u>	_____	_____	_____	_____
-------------	-----------------------	-------------	-------	-------	-------	-------

- (1) 연속된 표 번호를 매김 : 2.6.7.6A, 2.6.7.9B 등
 (2) 국제 일반명(INN)
 (3) 통계학적 분석방법을 기재
 (3) * : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$

2.6.7.10 (1) 발암성시험

동물 종/계통 :
시험개시주령 :
최초 투여일 :

보고서 제목 :
투여 기간 :
투여 방법 :
용매/조성 :
대조군의 처리 :

시험물질 : (2)
시험번호 :
CTD 내 작성위치 : Vol. Section
GLP 적용 :

고용량 선택의 기준 : (3)
특기사항 :

일일투여량(mg/kg)

성별

독성동태시험 : AUC() (4)

동물 수

개시

사망/도살된 빈사동물 수

최종 도살된 동물 수

생존율(%)

체중(%^a)

사료섭취량(%^a)

0 (대조군)											
수	알	수	알	수	알	수	알	수	알	수	알

(5)

(6) * : $p < 0.05$ ** :- $p < 0.01$

a : 6개월 시점. 대조군의 경우 군이 평균으로 표시한다. 투여군의 경우, 대조군과의 차이를 %로 표시한다. 통계학적 유의성은 실제값에 근거할 것(%가 아님)

(계속)

2.6.7.10 (1) 발암성시험

시험번호 : (계속)

일일투여량(mg/kg)	(무처리 대조군)		0 (대조군)							
평가된 동물 수	수 :	암 :	수 :	암 :	수 :	암 :	수 :	암 :	수 :	암 :
종양성 병변을 가진 동물 수										
(7)										
특이 소견 :										
육안 소견										
병리조직학적 검사 -비종양성 병변										

- 특이 소견 없음

* : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$

표 2.6.7.10의 각주

- (1) 연속한 표 번호를 매긴다 : 2.6.7.10A, 2.6.7.10B 등. 각 발암성시험 마다 하나의 표로 작성할 것
- (2) 국제 일반명(INN)
- (3) ICH S1C에서 발췌
- (4) 정상 상태에서의 AUC, C_{max}, C_{ss} 또는 기타 독성동태시험 정보. 만약 독성동태시험 정보가 별도의 시험으로부터 나왔다면 시험번호를 각 주에 적을 것
- (5) 약물과 관련된 변화를 보이는 추가 항목이 있다면 이를 표에 추가한다.
- (6) 통계분석에 사용한 방법을 기술할 것
- (7) 우선 약물과 관련된 정보를 기재한다. 이후 다른 병변들은 기관/조직의 알파벳 순서로 기재한다.

2.6.7.11 생식·발생독성시험

비핵심 시험 (1)

시험물질 : (2)

<u>동물 종/계통</u>	<u>투여방법</u> (용매/조성)	<u>투여기간</u>	<u>투여량</u> mg/kg	<u>각 군당 동물 수</u>	<u>특이 소견</u>	<u>시험번호</u>
----------------	------------------------	-------------	---------------------	------------------	--------------	-------------

(1) ICH M3에서 규정하고 있는 핵심적인 GLP 시험 이외의 반복투여독성시험(모든 용량결정시험 포함)을 CTD와 동일한 순서로 요약한다. 그러나 탐색시험(investigative study)은 좀 더 자세한 양식을 이용하여 요약한다.

(2) 국제 일반명(INN)

2.6.7.12 (1) 생식·발생독성시험 - 수태능 및 초기 배발생 시험(3)

보고서 제목 :

시험물질 : (2)

ICH 4.1.1과 시험디자인의 유사여부?

동물 종/계통 :

시험개시주령 :

최초 투여일 :

특기사항 :

무독성량 :

F₀ 수컷 :

F₀ 암컷 :

F₁ 한배새끼 :

투여기간 :

교배성립일 : (8)

제왕절개일 :

투여방법 :

용매/조성 :

수컷 :

암컷 :

시험번호 :

CTD 내 작성위치 : Vol. Section

GLP 적용 :

일일투여량(mg/kg)

0(대조군)

수컷 독성동태시험 : AUC() (4)

평가된 동물 수

사망/도살된 빈사동물 수

일반증상

부검 소견

체중(%^a)

사료섭취량(%^a)

교배 전 평균일수

교배한 수컷 동물 수

생식능 있는 수컷 동물 수

(5)

- 특이소견 없음 + 경도 ++ 중등도 +++ 중도 (6)

(7) * : p<0.05 ** : p<0.01

a : 투여 4주 후, 대조군의 경우 군 평균으로 표시. 투여군의 경우 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 유의성은 실제 값에 근거할 것(%가 아님)
(계속)

2.6.7.12 (1) 생식·발생독성시험

시험번호 : (계속)

일일투여량(mg/kg)

0(대조군)

암컷 독성동태시험 : AUC() (4)

평가된 동물 수
사망/도살된 빈사동물 수
일반증상
부검 소견
교배 전 체중(%^a)
임신 중 체중(%^a)
교배 전 사료 섭취량(%^a)
임신 중 사료 섭취량(%^a)
평균 성주기/14일
교배 전 평균일수
정자가 확인된 동물 수
임신한 암컷 동물 수
유산 또는 완전 흡수된 한배새끼 수
평균 황체 수
평균 착상 수
평균 착상 전 소실률(%)
평균 생존 수태산물 수
평균 흡수된 배자 수
사망 수태산물 수
평균 착상 후 소실률(%)

- 특이소견 없음 + 경도 ++ 중등도 +++ 중도 (6)

(7) * : p<0.05 ** : p<0.01

a : 교배 전 또는 임신 기간 종료 시점. 대조군의 경우 군 평균으로 표시. 투여군의 경우, 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 유의성은 실 제값에 근거할 것(%가 아님)

표 2.6.7.12, 2.6.7.13 및 2.6.7.14의 각주

- (1) 동일한 형태의 여러 개의 시험이 있다면, 연속된 표 번호를 매긴다 : 2.6.7.12A, 2.6.7.12B, 2.6.7.13A, 2.6.7.13B 등
- (2) 국제 일반명(INN)
- (3) 수정된 시험 디자인으로 수행한 경우, 그에 따라 표를 변경할 것
- (4) 시험을 뒷받침해주는 정상 상태에서의 AUC, Cmax 또는 기타 독성동태시험 정보. 만약 독성동태시험 정보가 별도의 시험으로부터 나왔다면, 시험번호를 각주에 적을 것
- (5) 여기에 제시한 양식은 결과를 기재하는 하나의 일례이다. 결과를 나타내는 방법은 적절한 통계처리 방법과 시험 디자인에 따라 유연하고 합리적으로 변경할 수 있다. 약물과 관련된 변화를 보이는 추가 항목이 있다면 이를 표에 추가한다. 시험이나 결과에 대하여 추가적인 정보를 제공할 필요가 있다면 각주를 이용할 것
- (6) 또는 기타 타당한 분류기준
- (7) 통계학적 분석방법을 기술할 것
- (8) 교배 성립일을 표시할 것 : 예를 들면 임신 0일 혹은 임신 1일

2.6.7.13 (1) 생식·발생독성시험 - 배·태자 발생시험(3)

ICH 4.1.3과 시험디자인의 유사여부?

동물 종/계통

시험개시주령 :

최초 투여일 :

특기사항 :

무독성량 :

F₀ 암컷 :

F₁ 한배새끼 :

일일투여량(mg/kg)

모체/투여량 : 독성동태시험 : AUC() (4)

임신한 암컷 동물 수

사망/도살된 빈사동물 수

유산 또는 완전 흡수된 한배새끼 수

일반 상태

부검 소견

체중(%^a)

사료섭취량(%^a)

평균 황체 수

평균 착상 수

평균 착상 전 소실률(%)

보고서 제목 :

투여기간 :

교배성립일 : (8)

제왕절개일 :

투여방법 :

용매/조성 :

시험물질 : (2)

시험번호 :

CTD 내 작성위치 : Vol. Section

GLP 적용 :

0(대조군)

(5)

- 특이소견 없음 + 경도 ++ 중등도 +++ 중도 (6) G : 임신일

(7) * : p<0.05 ** : p<0.01

a : 투여 종료 시점, 대조군의 경우 군 평균으로 표시. 투여군의 경우 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 유의성은 실제 값에 근거할 것(%가 아님)

(계속)

2.6.7.13 (1) 생식·발생독성시험

시험번호 : (계속)

일일투여량(mg/kg)

0(대조군)

한배새끼 : 평가된 한배새끼 수

생존 태자 수

평균 흡수 태자수

사산자를 가진 한배새끼 수

평균 착상 후 소실률(%)

평균 태자 체중(g)

태아의 성 비

태아의 기형

외표 이상

내장 이상

골격 이상

총 영향 받은 태자 수(한배새끼 수)

- 특이소견 없음

* : $p<0.05$ ** : $p<0.01$

2.6.7.14 (1) 생식·발생독성시험 - 출생 전·후 발생 및 모체기능시험(3)

보고서 제목 :

ICH 4.1.2과 시험디자인의 유사여부?

동물 수/계통 :

시험개시주령 :

최초 투여일 :

무독성량 :

F₀ 암컷 :

F₁ 수컷 :

F₁ 암컷 :

일일투여량(mg/kg)

F₀ 암컷 : 독성동태시험 : AUC() (4)

임신한 암컷 동물 수

사망/도살된 빈사동물 수

유산 또는 완전 흡수된 한배새끼 수

일반증상

부검 소견

임신 중 체중(%^a)

수유 시 체중(%^a)

임신 중 사료 섭취량(%^a)

수유 시 사료 섭취량(%^a)

평균 임신 기간(일수)

비정상 분만

0(대조군)

(5)

- 특이소견 없음 + 경도 ++ 중등도 +++ 중도 (6) G = 임신 일령 L = 수유일령

(7) * : p<0.05 ** : p<0.01

a : 임신 또는 수유 종료 시점, 대조군의 경우 군 평균으로 표시. 투여군의 경우 대조군과의 차이를 %로 표시할 것. 통계학적 유의성은 실제 값에 근거할 것(%가 아님) (계속)

2.6.7.14 (1) 생식·발생독성시험

시험번호 : (계속)

	일일투여량(mg/kg)	0(대조군)
F ₁ 한배새끼 (이유 전)	평가된 한배새끼 수 평균 착상 수 평균 출생자 수/한배새끼 평균 생존 출생자 수/한배새끼 사산자를 가진 한배새끼의 수 생후 4일 후 신생자 생존률 생후 이유까지 신생자 생존률 총 소실 한배새끼 수 출생자 체중변화 ^a (g) 출생자 성비 출생자 임상증상 출생자 부검 소견	
F ₁ 수컷 (이유 후)	이유후 평가된 동물 수/한배새끼 사망/도살된 빈사동물 수 일반증상 부검 소견 몸무게 변화 ^b (g) 음식물 섭취량(% ^c) 포피 분리 감각기관의 기능 운동 기능 학습 및 기억력 교배 전 평균일수 교배한 수컷 동물 수 생식능 있는 수컷 동물 수	
- 특이소견 없음	+ 경도 ++ 중등도 +++ 중도 (6)	

(7) * : p<0.05 ** : p<0.01

a : 출생에서 이유까지

b : 이유에서 교배까지

c : 이유 기간 종료 시점. 대조군은 군 평균치로 표시할 것. 투여군은 대조군과의 차이를 %로 표시할 것. 통계학적 유의성은 실제 값에 근거할 것(%가 아님)

2.6.7.14 (1) 생식·발생독성시험

시험번호 : (계속)

일일투여량(mg/kg)

0(대조군)

F₁ 암컷 : 이유 후 평가된 동물 수
 사망/도살된 빈사동물 수
 (이유 후) 일반 증상
 부검 소견
 교배 전 체중 변화^a(g)
 임신 중 체중 변화(g)
 교배 전 사료 섭취량(%^b)
 임신 중 사료 섭취량(%^b)
 질 개구까지의 평균 일령(일수)
 감각기관의 기능
 운동 기능
 학습 및 기억력
 교배 전 평균 일 수
 정자가 확인된 암컷 동물 수
 임신한 암컷 동물 수
 평균 황체 수
 평균 착상 수
 착상 전 평균 소실률(%)
 F₂ 한배새끼 : 살아있는 수태산물의 평균 수/한배새끼
 흡수된 한배새끼 수
 죽은 수태산물을 갖는 한배새끼 수
 죽은 수태산물 수
 착상 후 평균 소실률 %
 태아의 몸무게(g)
 태아의 성비(% 수컷)
 태아의 기형

- 특이소견 없음 + 경도 ++ 중등도 +++ 중도 (6)

(7) * : p<0.05 ** : p<0.01

a : 이유에서 교배까지

c : 교배 전 또는 임신 기간 종료 시점. 대조군은 군 평균치로 표시할 것. 투여군은 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 유의성은 실제 값에 근거할 것(%가 아님)

2.6.7.14 (1) 생식·발생독성시험

시험번호 : (계속)

	일일투여량(mg/kg)	0(대조군)
F ₁ 암컷 : (이유 후)	이유 후 평가된 동물 수 사망/도살된 빈사동물 수 일반증상 부검 소견 교배 전 체중 변화 ^a (g) 임신 중 체중 변화 (g) 교배 전 사료 섭취량(% ^b) 임신 중 사료 섭취량(% ^{ab}) 질 개구까지의 평균 일령(일수) 감각기관의 기능 운동 기능 학습 및 기억력 교배 전 평균 일 수 정자가 확인된 암컷 동물 수 임신된 동물 수 평균 임신 기간 비정상 분만	<자연분만을 위한 대체 양식>
F ₂ 한배새끼 :	평가된 한배새끼 수 평균 착상 수 평균 출생자 수/한배새끼 평균 생존 출생자 수/한배새끼 평균 생존 출생자 수/한배새끼 생후 4일 후 생존 신생자 생후 이유까지 생존 신생자 출생자의 체중 변화 ^a (g) 출생자의 성비 출생자의 임상증상 출생자 부검 소견	

- 특이소견 없음 + 경도 ++ 중등도 +++ 중도 (6)

(7) * : p<0.05 ** : p<0.01

a : 이유에서 교배까지

c : 교배 전 또는 임신 기간 종료 시점. 대조군은 군 평균치로 표시할 것. 투여군은 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 유의성은 실제 값에 근거할 것(%가 아님)

2.6.7.16 국소내성시험 (1)

시험물질 : (2)

<u>동물 종/계통</u>	<u>투여방법</u>	<u>투여량(mg/kg)</u>	<u>성별 및 각 군당 동물 수</u>	<u>특이 소견</u>	<u>시험번호</u>
----------------	-------------	-------------------	-----------------------	--------------	-------------

- (1) 모든 국소내성에 대해 요약할 것
- (2) 국제 일반명(INN)

2.6.7.17 기타 독성시험(1)

시험물질 : (2)

<u>동물 종/계통</u>	<u>투여방법</u>	<u>투여기간</u>	<u>투여량(mg/kg)</u>	<u>성별 및 각 군당 동물 수</u>	<u>특이조건</u>	<u>시험번호</u>
----------------	-------------	-------------	-------------------	-----------------------	-------------	-------------

(1) 모든 기타 독성시험에 대해 요약한다.

(2) 국제 일반명(INN)

국제공통기술문서 작성방법 [부록 C] 비임상시험자료 요약표 - 예

예시

2.6.3.1 약리시험

개요

시험물질 : Curitol Sodium

시험의 종류	시험계	투여방법	시험시설	시험번호	작성위치	
					Vol.	Section
1차 효력시험						
VZV에 대한 항바이러스 활성	사람 태아 폐	in vitro	Sponsor Inc	95401	1	
VZV에 대한 항바이러스 활성	섬유세포	in vitro	Sponsor Inc	95402	1	
HSV에 대한 항바이러스 활성	임상재료	in vitro	Sponsor Inc	95406	1	
CMV에 대한 항바이러스 활성	사람 태자폐	in vitro	Sponsor Inc	95408	1	
VZV에 대한 항바이러스 활성	섬유세포	경구	Sponsor Inc	95411	1	
SVV에 대한 항바이러스 활성	사람 태자폐 섬유 세포	경비위관	Sponsor Inc	95420	1	
	ICR 마우스					
	아프리카 녹색 원숭이					
2차 효력시험						
항균 활성	그램 양성 및 그램 음성균:	in vitro	Sponsor Inc	95602	1	
안전성 약리시험						
중추신경계에 미치는 영향 ^a	마우스, 랫드, 토끼, 고양이,	경구	Sponsor Inc	95703	2	
순환기계에 미치는 영향	개	경구, 정맥내	Sponsor Inc	95706	2	
약동학적 약물상호작용시험						
항HIV 활성을 지표로 한 AZT와의 상호작용	사람 T 림프구	in vitro	Sponsor Inc	95425	2	

a : GLP에 의한 보고서

예시

2.6.3.4 안전성약리시험

시험물질 : Curitol Sodium

평가된 기관계	동물 종/계통	투여방법	투여량 (mg/kg)	성별 및 동물 수/군	특이소견	GLP 적용	시험번호
중추신경계	CD-1 마우스	경구	0, 10, 50, 250	10 수	헥소바비탈 마취의 미세한 연장($\leq 10\text{mg/kg}$). 진통 및 항경련이나 캐터렐시 작용 없음. 협조, 건인 및 자발운동에 영향 없음	Yes	92201
신장, 위장, 중추신경계 및 항상성	CD-1 마우스	경구	0, 10, 50, 250	6 수	나트륨 및 칼륨의 소변 중 배설의 증가($\leq 10\text{mg/kg}$), 위장 통과시간(석탄식), 동공 크기, 혈액응고 시간 및 소변량에 영향 없음	No	92205
순환기	잡종견	정맥 내	0, 3, 10, 30	3 수	용량 의존적인 일과성 혈압 저하와 심박수 및 호흡수의 증가(모든 용량). 30 mg/kg으로 심전도에 경미한 변화. 심박출량. 단위 심박수 및 전체 말초혈관 저항에는 영향 없음	Yes	92210

a : 특별한 일이 없으면 단위투여

예시

2.6.5.1 약동학시험

개요

시험물질 : Curitol Sodium

<u>시험의 종류</u>	<u>시험계</u>	<u>투여방법</u>	<u>시험시설</u>	<u>시험번호</u>	<u>작성위치</u> <u>Vol.</u> <u>Section</u>
흡수					
흡수 및 배설	랫드	경구, 정맥 내	sponsor Inc	93302	1
흡수 및 배설	개	경구, 정맥 내	sponsor Inc	93304	1
흡수 및 배설	원숭이	경구, 정맥 내	sponsor Inc	93306	1
분포					
단회투여 시의 조직분포	랫드	경구	sponsor Inc	93307	1
반복투여 시의 조직분포	랫드	경구	sponsor Inc	93308	1
혈장단백질 결합	마우스, 랫드, 개	<i>in vitro</i>	sponsor Inc	93311	1
혈장단백질 결합	원숭이, 사람, 랫드, 개	정제/경구/캡슐	sponsor Inc	93312	1
대사					
혈액, 소변 및 대변 중의 대사물	랫드	경구	sponsor Inc	93402	1
혈액, 소변 및 대변 중의 대사물	개	경구	sponsor Inc	93407	1
배설					
흡수 및 배설	랫드	경구, 정맥 내	sponsor Inc	93302	1
흡수 및 배설	개	경구, 정맥 내	sponsor Inc	93304	1
흡수 및 배설	원숭이	경구, 정맥 내	sponsor Inc	93306	1
약동학적 약물상호작용					
AZT와의 상호작용 ^a	랫드	경구	sponsor Inc	94051	1

a : GLP에 의한 보고서

예시

2.6.5.3 약동학시험 : 단회투여 후의 흡수

시험물질 : Curitol Sodium

시험번호 : 95104

CTD 내 작성위치 : Volume 1 Section

동물 종 :	마우스	랫드	개	원숭이	사람
성별(암/수)/ 동물 수 :	4 수	3 수	4 암	2 수	6 남
섭취 :	급식	절식	절식	급식	절식
용매/조성 :	현탁액	현탁액	캡슐	현탁액	정제
	10% 아라비아 고무	10% 아라비아 고무		10% 아라비아 고무	
투여방법 :	경구	경구	캡슐	경구	경구
투여량(mg/kg) :	15	8	5	5	4 mg
시료(전혈, 혈장, 혈청, 기타) :	혈장	혈장	혈장	혈장	혈장
분석대상물질 :	TRA ^a	MM-180801	MM-180801	MM-180801	MM-180801
분석방법 :	LSC	HPLC	HPLC	HPLC	HPLC
PK 파라미터 :					
Tmax(hr)	4.0	1.0	3.3	1.0	6.8
Cmax(ng/mL or ng-eq/mL)	2,260	609	172	72	8.2
AUC(ng or ng-eq x hr/mL)	15,201	2,579	1,923	582	135
(산출시간-hr)	(0-72)	(0-24)	(0.5-48)	(0-12)	(0-24)
t _{1/2} (hr)	10.6	3.3	9.2	3.2	30.9
(산출시간-hr)	(7-48)	(1-24)	(24-96)	(1-12)	(24-120)

추가정보 :

마우스, 랫드, 개 및 원숭이에 있어 단회 경구투여 후 양호한 흡수가 인정되었다.

하대정맥의 화합물 농도 측정 시험에서 랫드 투여 30분 후의 화합물 농도는 체 순환에 비해 약 15배 높았다. 이 결과를 통해 본 화합물의 랫드에 있어서의 충분한 대사와 담즙 배설이 시사되었다.

a : 총 방사능, ¹⁴C

예시

< 양식 A >

2.6.5.5 약동학시험 : 기관 분포

시험물질 : Curitol Sodium

CTD 내 작성위치 : Vol 21 Section

실험번호 : 95207

동물 종 : 랫드
 성별(암/수)/동물 수 : 3 수/각 측정 시
 섭취 : 절식
 용매/조성 : 액체/물
 투여방법 : 경구
 투여량(mg/kg) : 10
 방사성 핵종 : ^{14}C
 특이적 활성 : 2×10^5 Bq/mg
 시료채취시간 : 0.25, 0.5, 2, 6, 24, 96, 192hr

조직/기관	농도(mcg/mL)					$t_{1/2}$
	0.25	0.5	2	6	24	
혈액	9.2	3.7	1.8	0.9	0.1	
혈장	16.5	7.1	3.2	1.6	0.2	
뇌	0.3	0.3	0.2	0.1	nd	
폐	9.6	14.1	7.3	2.9	0.1	
간장	73.0	54.5	19.9	12.4	3.2	
신장	9.6	13.2	4.9	3.8	0.6	
정소	0.3	0.5	0.6	0.5	0.1	
근육	1.0	1.2	0.8	0.3	nd	

추가정보 : 심장, 부신, 췌장, 위, 소장 등은 검토했으나 표시는 안 함

nd : 검출 안 됨

예시

< 대체 양식 B >

2.6.5.5 약동학시험 : 기관 분포

시험물질 : Curitol Sodium

CTD 내 작성위치 : Vol 21 Section

실험번호 : 95207

동물 종 : 랫드
 성별(암/수)/동물 수 : 3 수/각 측정 시
 섭취 : 급식
 용매/조성 : 액체/생리식염수
 투여방법정맥 내 : 정맥 내
 투여량(mg/kg) : 1
 방사성 핵종 : 비방사성 화합물
 특이적 활성 : -
 분석대상물질 : 정량법미변화체/HPLC
 시료채취시간 : 10분, 1, 4, 8, 24, 48, 96, 168hr

조직/기관	C _{1hr}		종료 시점		Time	AUC	T _{1/2}
	conc.	T/P ¹⁾	conc.	T/P ¹⁾			
심장	1.4	0.08	0.44	22	48	57.3	37.3
간장	4.5	6	1.85	92.5	48	290	51.7
신장	2.8	0.20	1.07	53.5	48	126	36.3
비장	6.5	8.6	3.5	175	48	410	46.9

추가정보 :

¹⁾ [조직[/혈장]

예시

2.6.5.6 약동학시험 : 단백질 결합

시험물질 : Curitol Sodium

시험계 : *in vitro*

대상물, 시험계와 방법 : 혈장. 한외여과법

<u>동물 종</u>	<u>시험농도</u>	<u>결합 %</u>	<u>시험번호</u>	<u>CTD 내 작성위치</u>	
				<u>Vol.</u>	<u>Section</u>
랫드	1-100 uM	82.1-85.4	95301	21	
개	1-100 uM	83.5-88.2	95301	21	
사람	1-100 uM	75.2-79.4	96-103-03	45	
추가정보 :					

예시

2.6.5.7 약동학시험 : 임신 또는 수유동물 시험

시험물질 : Curitol Sodium
CTD 내 작성위치 : Vol 22 Section
실험번호 : 95702

태반이행성

동물 종 : 랫드
임신일수/동물 수 : 임신 14 및 19일/각 측정 시 동물 3마리
용매/조성 : 액체/물
투여방법 : 경구
투여량(mg/kg) : 5
분석대상물질 : 총 방사활성, ^{14}C
분석방법 : LSC

시간(hr)	14일/30분	14일/24시간	19일/30분	19일/24시간
농도/용량(투여량에 대한 %)				
모체 혈장	12.4	0.32	13.9	0.32
태반	3.8	0.14	3.3	0.32
양수	0.07	0.04	0.04	0.13
태아	0.54	0.03	0.39	0.10

추가정보 : 모체 혈액, 혈장, 신장, 난소, 자궁에 대해서도 검토했으나 표시는 안 함

CTD 내 작성위치 : Vol 22 Section
실험번호 : 95702

유즙으로의 배설

동물 종 : 랫드
수유기간/동물 수 : 7일째 / 3마리
섭취조건 : 급식
용매/조성 : 액체/물
투여방법 : 경구
투여량(mg/kg) : 5
분석대상물질 : 총 방사활성, ^{14}C
분석방법 : LSC

시간(hr)	1	2	4	6	8	24
농도						
유즙	0.6	0.8	1.0	1.1	1.3	0.4
혈장:	1.5	1.4	1.2	0.8	0.6	0.1
유즙/혈장	0.40	0.57	0.83	1.4	2.2	4.0
신생자						

추가정보

예시

2.6.5.9 약동학시험 : *in vivo*에서의 대사

성별(암/수)/동물 수 : 랫드 : 4 수 개 : 3 암

섭취상태 : 급식

용매/조성 : 랫드 : 액체/물 개 : 캡슐

투여방법 : 랫드 : 경구* 개 : 경구 캡슐*

투여량(mg/kg) : 랫드 : 5 mg/kg 개 : 5 mg/kg

방사성 핵종 : ^{14}C

비활성 : 2×10^5 Bq/mg

시험물질: Curitol Sodium

사람 : 8 남

사람 : 75 mg 정제

사람 : 경구 정제

사람 : 75 mg

동물 종	시료	시료채취시간 또는 기간	시료내의 투여량에 대한 %	시료 중의 화합물의 %			시험번호	CTD 내 작성위치	
				모체	M1	M2		Vol.	Section
랫드	혈장	0.5hr	—	87.2	6.1	3.4	95076	26	
	소변	0-24hr	2.1	0.6	n.d.	0.2			
	담즙	0-4hr	28.0	15.5	7.2	5.1			
	대변	—	—	—	—	—			
개	혈장	0.5hr	—	92.8	n.d.	7.2	95082	26	
	소변	0-24hr	6.6	6.4	n.d.	n.d.			
	담즙	0-4hr	32.0	28.5	2.8	n.d.			
	대변	—	—	—	—	—			
사람	혈장	1hr	—	87.5	trace	12.5	CD-102	42	
	소변	0-24hr	5.5	2.4	2.9	n.d.			
	담즙	—	—	—	—	—			
	대변	—	—	—	—	—			

추가정보 :

* : 담즙 채취를 위해 십이지장 내 투여

n.d. : 검출 안 됨

예시

2.6.5.13 약동학시험 : 배설

시험물질 : Curitol Sodium

동물 종 :	<u>랫드</u>			<u>랫드</u>			<u>개</u>			<u>개</u>		
성별(암/수)/동물 수 :	4 수			4 수			3 수			3 수		
섭취 :	절식			절식			절식			절식		
용매/조성 :	액체			액체			캡슐			액체		
	생리식염수			생리식염수						생리식염수		
투여방법 :	경구			정맥			경구			정맥 내		
투여량(mg/kg) :	10			5			10			5		
분석대상물질 :	TRA ^a			TRA ^a			TRA ^a			TRA ^a		
분석법 :	LSC			LSC			LSC			LSC		
배설경로	<u>소변</u>	<u>대변</u>	<u>합계</u>	<u>소변</u>	<u>대변</u>	<u>합계</u>	<u>소변</u>	<u>대변</u>	<u>합계</u>	<u>소변</u>	<u>대변</u>	<u>합계</u>
시간												
0-24hr	26	57	83	22	63	85	20	29	49	23	42	65
0-48hr	30	65	95	27	69	96	25	65	90	28	78	96
0-72hr	31	65	97	28	70	98	26	73	99	29	72	101
0-96hr	31	67	98	29	70	99	26	74	100	29	73	102

시험번호

95102

95156

CTD내 작성위치

vol 20, section

vol 20, section

추가 정보 :

a : 총 방사능, 회수 %, ¹⁴C

예시

2.6.5.14 약동학시험 : 담즙 배설

시험물질 : Curitol Sodium

시험번호 : 95106

CTD 내 작성위치 : Vol 20 Section

동물 종 :		<u>랫드</u>			<u>랫드</u>	
성별(암/수)/동물 수 :		4 수			4 수	
섭취 :		절식			절식	
용매/조성 :		액체			생리식염수	
투여방법(경구, 정맥내) :		경구			정맥 내	
투여량(mg/kg) :		10			5	
분석대상물질 :		TRA ^a			TRA ^a	
분석방법 :		LSC			LSC	
배설경로 :	<u>담즙</u>	<u>소변</u>	<u>합계</u>	<u>담즙</u>	<u>소변</u>	<u>합계</u>
시간						
0-2hr	37	—	37	75	—	75
0-4hr	50	—	50	82	—	82
0-8hr	62	—	62	86	—	86
0-24hr	79	9	86	87	11	98
0-48hr	83	10	93	88	11	99

a : 총 방사능, 회수 %, ¹⁴C

예시

2.6.7.1 독성시험

개요

시험물질 : Curitol Sodium

시험의 종류	동물 종/계통	투여방법	투여기간	투여량 (mg/kg)	GLP 적용	실시시설	시험번호	작성위치 Vol. Section
단회투여 독성시험	CD1 마우스	경구, 정맥 내	— —	0, 1000, <u>2000</u> , 5000	Yes	sponsor Inc	96046	1
				0, <u>100</u> , 250, 500	Yes	CRO Co	96047	1
	Wistar 랫드	경구 정맥 내	— —	0, <u>1000</u> , 2000, 5000	Yes	sponsor Inc	96050	1
반복투여 독성시험	CD1 마우스	급식	3개월간	0, 100, <u>250</u> , 500	Yes	CRO Co	96051	1
				0, 62.5, <u>250</u> , 1000, 4000, 7000	Yes	CRO Co	94018	2
	Wistar 랫드	급식 경구 경구 경구	2주간	0, <u>1000</u> , 2000, 4000	No	sponsor Inc	94019	3
			2주간	0, <u>500</u> , 1000, 2000	No	sponsor Inc	94007	3
			3개월간	0, <u>200</u> , 600, 1800	Yes	sponsor Inc	94214	4
			6개월간	0, <u>100</u> , <u>300</u> , 900	Yes	sponsor Inc	95001	5
	비글견	캡슐 캡슐	1개월간	0, 10, 40, <u>100</u>	Yes	sponsor Inc	94020	6
			9개월간	0, <u>5</u> , 20, 50	Yes	sponsor Inc	96041	7
	원숭이	경구	5일간	0, <u>500</u> , 1000	No	CRO Co	94008	8
유전독성 시험	<i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i>	<i>in vitro</i>		0, 500, 1000, 2500, 5000 mcg/plate	Yes	sponsor Inc	96718	9
	사람 림프구	<i>in vitro</i>		0, 2.5, 5, 10, 20, 40 mcg/mL	Yes	CRO Co	97634	9
	Wistar 랫드	경구	3일간	0, 1000, 2000	Yes	sponsor Inc	96037	9

a : 특별한 일이 없는 경우 반복투여독성시험의 밀선을 그은 투여량은 무독성량(NOEL)을 나타낸다.

(계속)

예시

2.6.7.1 독성시험

개요 (계속)

시험물질 : Curitol Sodium

<u>시험의 종류</u>	<u>동물 종/계통</u>	<u>투여방법</u>	<u>투여기간</u>	<u>투여량 (mg/kg)</u>	<u>GLP 적용</u>	<u>실시시설</u>	<u>시험번호</u>	<u>작성위치 Vol. Section</u>
발암성	CD1 마우스	식이	21개월	0, 25, 100, 400	Y	CRO Co	95012	10
시험	Wistar 랫드	경구	24개월	0, 25, 100, 400	Y	Sponsor Inc	95013	12
생식·발생	Wistar 랫드	경구	a	0, 5, 30, 180	Y	CRO Co	96208	14
독성시험	Wistar 랫드	경구	F : G6-G15 ^b	0, 10, 100, 1000	Y	Sponsor Inc	94211	15
	NZW 토끼	경구	F : G6-G18 ^b	0, 1, 5, 25	Y	CRO Co	97028	16
	Wistar 랫드	경구	F : G6-L21 ^b	0, 7.5, 75, 750	Y	Sponsor Inc	95201	17
국소자극 시험	NZW 토끼	경피	1시간	0, 15 mg	N	Sponsor Inc	95015	18
기타 독성시험								
항원성	기니픽	피하	주 단회	0, 5 mg	N	CRO Co	95015	18
시험			3주간					
불순물의	Wistar 랫드	경구	2주간	0, 1000, 2000	Y	Sponsor Inc	97025	18
독성시험								

a : 수컷 - 교배 전 4주간, 암컷 - 교배 2주간 전부터 임신 7일까지

b : G = 임신 일령 L = 수유 일령

예시

2.6.7.2 독성동태시험

독성동태시험의 개요

시험물질 : Curitol Sodium

<u>시험의 종류</u>	<u>시험계</u>	<u>투여방법</u>	<u>투여량</u> (mg/kg)	<u>GLP 적용</u>	<u>시험번호</u>	<u>작성위치</u> Vol. Section
3개월 적용량설정시험	마우스	식이	62.5, 250, 1000, 4000, 7000	Y	94018	2
2주간 독성시험	랫드	경구	500, 1000, 2000	N	94007	3
6개월 독성시험	랫드	경구	100, 300, 900	Y	95001	5
1개월 독성시험	개	캡슐	10, 40, 100	Y	94020	6
9개월 독성시험	개	캡슐	5, 20, 50	Y	96041	7
발암성시험	마우스	식이	25, 100, 400	Y	95012	10
발암성시험	랫드	경구	25, 100, 400	Y	95013	12
독성동태시험	토끼	경구	1, 5, 25	N	97231	16

예시

2.6.7.3 독성동태시험

독성동태시험 결과 개요 정상상태에서의 AUC(mcg · hr/mL)

시험물질 : Curitol Sodium

일일투여량 (mg/kg)	<u>마우스^a</u>		<u>랫드^b</u>		<u>개^c</u>	<u>암컷토끼^b</u>	<u>사람^f</u>
	수	암	수	암			
1						9	3
5					3	25	
10					4		
20					10		
25	10	12	6	8		273	
40					10		
50					12		
62.5	35	40					
100	40	48	25 ^d 20 ^e	27 ^d 22 ^e	40		
250	120	135					
300			68	72			
400	815	570	90	85			
500			125	120			
900			200	190			
1000	2103	1870	250	240			
2000			327	321			
4000	4975	3987					
7000	8241	7680					

a : 식이

b : 경구

c : 캡슐, 암수합계

d : 6개월간 독성시험

e : 발암성 시험

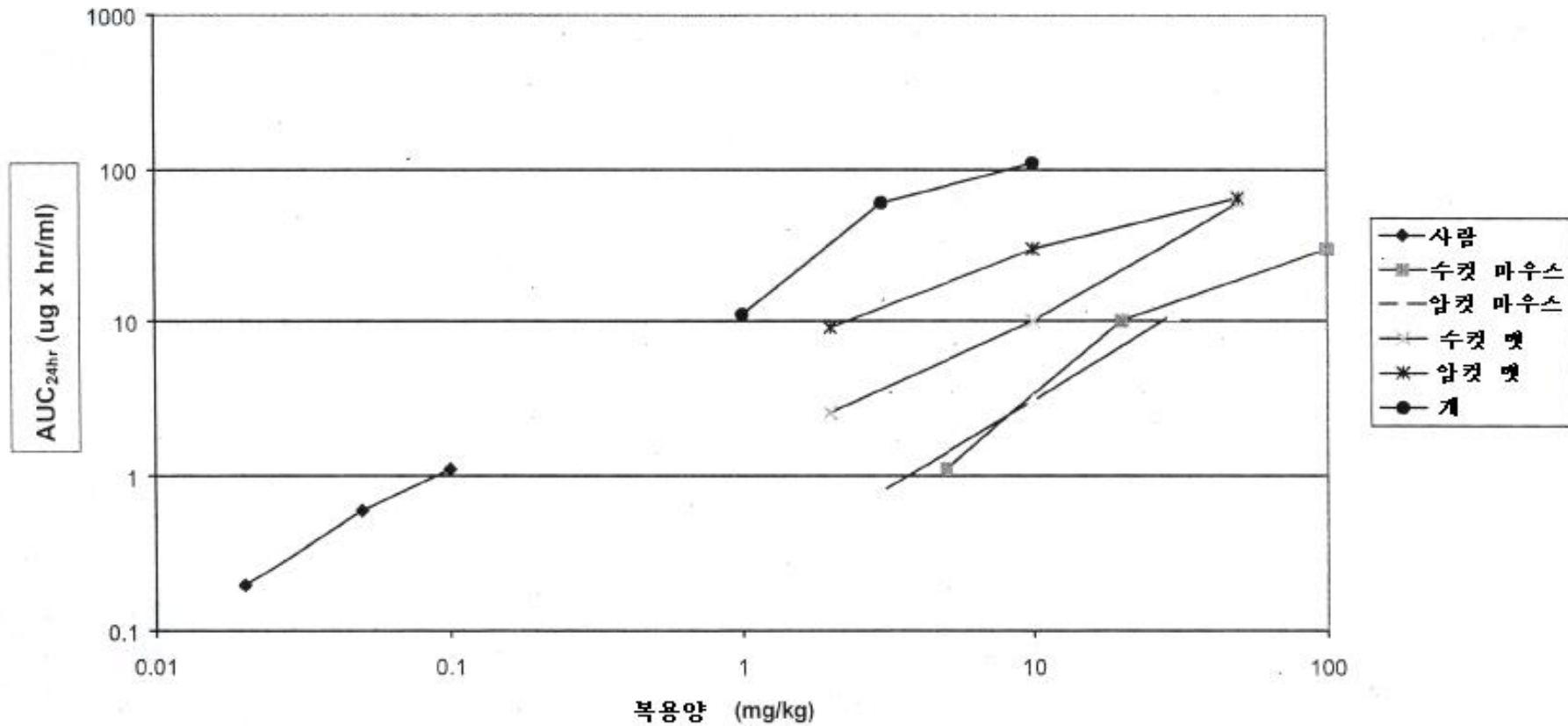
f : 프로토콜 147-007

예시

2.6.7.3 독성동태시험

독성동태시험 성적의 개요

시험물질 : Curitol Sodium



마우스에서의 발암성시험, 랫드에서의 6개월간 독성시험 및 개에서의 9개월간 독성시험과의 비교. 사람에서 1, 2.5 및 5 mg OD를 반복 경구 투여 후에 있어서의 미변화체 MM-180801의 정상 상태에서의 AUC_{24hr}

예시

2.6.7.4 독성시험

배치 번호

순도(%)

원료

확인된 불순물^a

A

B

C

신청규격

>95

<0.1

0.2

<0.3

LN125

98.2

0.1

0.1

0.2

94NA103

99.1

0.2

0.1

0.2

95NA215

97.3

0.1

0.3

0.1

95NB003

94.6

0.2

0.3

0.4

96NB101

99.0

0.4

0.1

0.0

시험물질 : Curitol Sodium

시험번호

시험방법

94007

랫드 2주간 경구 용량설정시험

94008

원숭이 5일간 경구용량설정시험

96718

Ames 시험

96046

마우스 단회 경구투여시험

96050

랫드 단회 경구투여시험

94214

랫드 3개월 경구투여시험

94020

개 1개월 경구투여시험

97634

in vitro 사람 림프구 assay

94047

마우스 단회 정맥내투여시험

96051

랫드 단회 정맥내투여시험

96037

랫드 소핵시험

94211

랫드 배·태자 발생시험

97028

토끼 배·태자 발생시험

94019

랫드 2주간 의존성시험

97012

햄스터 항원성시험

94018

마우스 3개월 Diet 용량설정시험

95001

랫드 6개월 경구투여시험

95002

개 1년간 경구투여시험

95012

마우스 Diet 발암성시험

95013

랫드 경구투여 발암성시험

96208

랫드 수태능 및 초기 배발생시험

95015

토끼 국소내성시험

a : 면적 %

예시

2.6.7.5 단회투여독성시험

시험물질 : Curitol Sodium

<u>동물 종/계통</u>	<u>투여방법(용매/조성)</u>	<u>투여량 (mg/kg)</u>	<u>성별 및 각 군당 동물 수</u>	<u>최대 비치사량 (mg/kg)</u>	<u>추정 치사량 (mg/kg)</u>	<u>특이조건</u>	<u>시험번호</u>
CD-1 마우스	경구 (물)	0, 1000, 2000, 5000	10 수 10 암	≥5000 ≥5000	>5000	≥2000 : 일과성의 체중감소 5000 : 자발운동의 저하, 허탈	96046
	정맥 내 (생리식염수)	0, 100, 250, 500	10 수 10 암	250 250	>250 <500	≥250 : 체중감소 500 : 3M 및 2F 사망	96047
Wistra 랫드	경구 (CMC 현탁액)	0, 1000, 2000, 5000	5 수 5 암	2000 ≥5000	>2000 <5000	≥2000 : 일과성의 체중감소, 불활발, 색소 콧물 5000 : 2M 사망	96050
	정맥 내 (5% Dextrose)	0, 100, 250, 500	5 수 5 암	250 ≥500	>250 <500	250 : 수컷 체중감소 500 : 3M 사망	96051

예시

2.6.7.6 반복투여독성시험

비핵심시험

시험물질 : Curitol Sodium

동물 종/ 계통	투여방법(용매/조성)	투여기간	투여량 (mg/kg)	성별 및 각 군당 동물 수	무독성량 ^a (mg/kg)	특이소견	시험번호
CD-1 마우스	식이	3개월간	0, 62.5, 250, 1000, 4000, 7000	10 수, 10 암	수 : 4000 암 : 1000	≥4000 : 저체중, 일부 마우스에서 위궤양/미란 7000 : 4 수 및 6 암 사망/도살, 저체중, 간의 단세포 괴사	94018
Wistar 랫드	식이	2주간	0,1000, 2000, 4000	5 수, 5 암	1000	≥2000 : 저체중 4000 : 2 수 및 1 암 도살	94019
	경구 (물)	2주간	0, 500, 1000, 2000	5 수, 5 암	1000	2000 : 저체중 간의 단세포 괴사	94007
비글 견	경구 (CMC 현탁액)	5일간	0, 500, 1000	1 수, 1 암	<500	≥500 : 체중감소, 사료섭취량 감소	94008

a : 무독성량

예시 # 1

2.6.7.7A 반복투여독성시험

동물 종/계통 : Wistar 랫드
시험개시주령 : 5주
최초 투여일 : 1994.01.15

특기사항 : 없음
무독성량 : 200 mg/kg/day

일일투여량(mg/kg)

동물 수
독성동태시험 :

AUC(mcg · hr/mL)

	0(대조군)		200		600		1800	
	수 : 30	암 : 30	수 : 20	암 : 20	수 : 20	암 : 20	수 : 30	암 : 30
Day1	—	—	30	28	130	125	328	302
Day28	—	—	52	47	145	140	400	380
Day90	—	—	50	51	160	148	511	475
특기 소견								
사망/도살된 빈사동물 수	0	0	0	0	0	0	0	0
체중(% ^a)	394 g	244 g	0	-1	-10*	-11*	-25**	-45*
사료섭취량(% ^a)	20.4 g	17.2 g	0	-1	-1	-8*	-30**	-50*
일반상태								
운동성 항진	—	—	—	—	—	+	—	++
착색비루, 붉게 얼룩진 피모,	—	—	—	—	—	—	++	++
백색 변	—	—	—	—	—	—	—	++
수척. 털세움, 뽀뽀한 보행	—	—	—	—	—	—	—	++
안과학적 검사	—	—	—	—	—	—	—	—

- 특이소견 없음 + 경도 ++ 중등도 +++ 중도

Dunnetts Test : * - P<0.05 ** - P<0.01

a : 투여 종료 시, 대조군은 평균치를 나타냄. 투여군은 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 차이는 실측치에 근거함(%가 아님)

(계속)

예시 # 1

2.6.7.7A 반복투여독성시험

시험번호 : 94214 (계속)

일일투여량(mg/kg)	0(대조군)		200		600		1800	
동물 수	수:30	암:30	수:20	암:20	수:20	암:20	수:30	암:30
혈액학적 검사								
헤모글로빈(g/dl)	15.8	15.0	15.7	14.9	15.8	14.6	14.0*	13.1*
적혈구수($\times 10^6/\text{mm}^3$)	8.1	—	7.9	—	8.1	—	7.4*	—
MCH	—	22	—	21	—	22	—	19*
MCHC	—	34	—	34	—	34	—	30*
혈소판수($\times 10^3/\text{mm}^3$)	846	799	825	814	914	856	931*	911*
혈액생화학적 검사								
크레아티닌(IU/L)	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	1.1*	1.1*
단백질(g/dl)	—	6.7	—	6.6	—	6.6	—	5.0**
콜레스테롤(mg/dl)	96	—	86	—	90	—	105*	—
ALT(IU/L)	67	56	60*	52	55*	47*	53*	58
AST(IU/L)	88	92	96	90	87*	84*	85*	93
빌리루빈(mg/dl)	0.18	0.20	0.17	0.20	0.18	0.20	0.22**	0.26**
칼슘(meq/L)	—	10.7	—	10.8	—	10.8	—	9.8**
인(mEq/L)	9.3	—	9.3	—	9.3	—	8.2*	—
소변 검사								
단백질 농도(mg/dl)	260	49	102	34	123	54	126*	22*
pH	7.5	—	7.5	—	7.2	—	6.3**	—
글루코스(mg/dl)	—	0	—	0	—	20	—	98**
소변량(mL)	—	18	—	18	—	16	—	12*

- 특이 소견 없음

Dunnetts Test : * - $P < 0.05$

** - $P < 0.01$

(계속)

예시 # 1

2.6.7.7A 반복투여독성시험

시험번호 : 94214 (계속)

일일투여량(mg/kg)	0(대조군)		200		600		1800	
동물 수	수 : 30	암 : 30	수 : 20	암 : 20	수 : 20	암 : 20	수 : 30	암 : 30
장기 중량 ^b (%)								
신장	3.01 g	1.75 g	0	+5*	+1	+8**	+12**	+20**
간장	15.9 g	8.01 g	0	+1	+10*	+12*	+12*	+20**
부검소견								
검사 수	20	20	20	20	20	20	20	20
신장 : 창백화	0	0	0	0	0	5	1	2
위 : 퇴색	0	0	0	0	0	1	1	4
병리조직학적 검사								
검사 된 동물 수	20	20	20	20	20	20	20	20
신장 : 세뇨관 확장	0	0	0	0	0	6	3	4
경도	0	0	0	0	0	6	1	0
중등도	0	0	0	0	0	0	2	4
위 : 미란	0	0	0	0	0	2	2	9
추가 검사	—	—	—	—	—	—	—	—
회복군에 대한 평가								
평가된 동물 수	10	10	0	0	0	0	10	10
체중 ^a (%)	422 g	265 g	-1	-2	-3	-4	-10*	-20**
신장 중량 ^b (%)	3.24 g	1.81 g	0	-1	-1	0	+8*	+10

- 특이 소견 없음

Dunnetts Test : * - P<0.05 ** - P<0.01

a : 회복기간 종료 시. 대조군은 평균치를 나타냄. 투여군은 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 차이는 실측치에 근거함(%가 아님)

b : 절대/상대 중량 모두 표 안에 표시한 방향에서는 대조군과의 차이가 있으며 숫자는 절대 기관 중량의 차이를 %로 표시

예시 # 2

2.6.7.7B 반복투여독성시험

동물 종/계통 : 비글견

시험개시월령 : 5-6개월

최초 투여일 : 1994.02.02

보고서 제목 : M M-180810 : 개 1개월 경구투여 독성시험

투여기간 : 1개월

투약 후 기간 : 없음

투여방법 : 경구

용매/조성 : Gelatin 캡슐

시험물질 : Curitol Sodium

시험번호 : 94020

CTD 내 작성위치 : Vol 6. Section

GLP 적용: Y

특기사항 : 투여 종료 시의 간의 효소 유도의 평가

무독성량 : 10 mg/kg

일일투여량(mg/kg)

동물 수

독성동태시험 :

AUC(mcg · hr/mL)

Day1

Day28

특이 소견

사망/도살된 빈사동물 수

체중(%^a)

일반상태:

활동성 저하(투여 후)

안과학적 검사

심전도 검사

혈액학적 검사

혈액생화학적 검사

ALT(IU/L) : 2주

4주

	0(대조군)		10		40		100	
	수 : 3	암 : 3	수 : 3	암 : 3	수 : 3	암 : 3	수 : 3	암 : 3
Day1	—	—	5	6	10	12	40	48
Day28	—	—	4	5	8	11	35	45
사망/도살된 빈사동물 수	0	0	0	0	0	0	0	0
체중(% ^a)	9.8 kg	9.2 kg	0	0	-1	-19**	0	-18**
일반상태:								
활동성 저하(투여 후)	—	—	—	—	—	—	+	++
안과학적 검사	—	—	—	—	—	—	—	—
심전도 검사	—	—	—	—	—	—	—	—
혈액학적 검사	—	—	—	—	—	—	—	—
혈액생화학적 검사								
ALT(IU/L) : 2주	22	25	24	27	21	24	48*	69**
4주	25	27	26	25	23	25	54*	84**

- 특이 소견 없음

Dunnetts Test : * - P<0.05 ** - P<0.01

a : 회복기간 종료 시, 대조군은 평균치를 나타냄. 투여군은 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 차이는 실측치에 근거함(%가 아님)

(계속)

예시 # 2

2.6.7.7B 반복투여독성시험

시험번호 : 94020 (계속)

일일투여량(mg/kg)	0(대조군)		10		40		100	
동물 수	수 : 3	암 : 3	수 : 3	암 : 3	수 : 3	암 : 3	수 : 3	암 : 3
장기 중량(%)								
간장	339 g	337 g	+1	-1	+17**	+16**	+23**	+21**
부검소견	-	-	-	-	-	-	-	-
병리조직 검사								
검사 된 동물 수	3	3	3	3	3	3	3	3
간장 : 소엽 중심성 비대	0	0	0	0	0	0	2	3
기타 검사:								
간의 효소 유도	-	-	-	-	-	-	-	-

- 특이 소견 없음

Dunnetts Test : * - $P < 0.05$ ** - $P < 0.01$

a : 절대/상대 중량 모두 표 안에 표시한 방향에서는 대조군과의 차이가 있으며 숫자는 절대 기관 중량의 차이를 %로 표시

예시 # 1

2.6.7.8A *In vitro* 유전독성시험

보고서 제목 : MM-180801 : *Salmonella* 및 *E.coli*을 이용한 Ames 복귀돌연변이시험

시험물질 : Curitol Sodium

시험의 형태 : 세균을 이용한 복귀 돌연변이 시험

독립적으로 실시한 시험 수 : 2

시험번호 : 96669

균주 : *S. typhimurium* 및 *E. coli*

플레이트 수 : 3

CTD 내 작성위치 : Vol. 10 Section

대사활성화제 : Arochlor-유도한 랫드 간 S9, 7.1%

분석세포수/배양 : -

용매 : 시험물질: DMSO

양성대조군 : DMSO

GLP 적용 : Y

처리 : 플레이트 법으로 48시간

처리일자 : 1996년 2월

세포독성효과 : 없음

유전독성효과 : 없음

대사활성화제	시험물질	용량 단계 (mcg/plate)	분석 #1 복귀 콜로니 수(Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 <i>uvrA</i>
대사활성화제 없음	DMSO	100 mcl/plate	TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 <i>uvrA</i>
	MM-180801	312.5	24±9	129±4	15±4	4±2	17±3
		625	24±6	128±11	12±4	4±2	14±2
		1250	32±9	153±9	9±2	8±2	17±5
		2500	30±4	152±12	9±3	9±2	18±4
		5000	27±5	140±6	9±3	5±1	19±1
	2-니트로 플루오렌	2	30±3	137±21	15±1	7±2	13±4
	1		696				
	아지드화 나트륨	100		542	468		
	9-아미노 아크로딘 MMS	2.5 mcl/plate				515	573
대사활성화제 있음	DMSO	100 mcl/plate	27±6	161±12	12±5	5±1	21±8
	MM-180801	312.5	31±4	142±8	12±5	4±2	17±3
		625	30±1	156±15	17±2	9±5	23±3
		1250	33±2	153±13	13±3	8±2	18±3
		2500	35±8	160±4	10±2	8±2	19±5
		5000 ^a	31±4	153±5	9±4	7±1	17±4
	2-아미노 안트라센	2.5	1552	1487	214	61	
		10					366

a : 침전

예시 # 2

2.6.7.8B *In vitro* 유전독성시험 **보고서 제목 :** MM-180801 : 초대 배양 사람 림프구를 이용한 세포유전독성시험 **시험물질 :** Curitol Sodium
시험의 형태 : 염색체 이상시험 **독립적으로 실시한 시험 수 :** 1 **시험번호 :** 96668
계통 : 초대 배양 사람 림프구 **플레이트 수 :** 2 **CTD 내 작성위치 :** Vol..10 Section
대사활성화계 : Arochlor-유도한 랫드 간 S9,5% **분석세포수/배양:** 100
용매: **시험물질 :** DMSO **양성대조군 :** DMSO **GLP 적용 :** Y
처리 : 비첨가로 24시간 처리 : 시료 5시간 처리 후 S9 첨가 또는 비첨가로 24시간의 회복시간 **처리일자 :** 1996년 8월
세포독성효과 : 분열지수의 용량 의존적인 감소
유전독성효과 : S9 비첨가의 10 및 20 ug/mL, S9 첨가의 50 및 200 ug/mL에서 염색체 이상 양성

<u>대사활성화계</u>	<u>시험물질</u>	<u>농도 (mcg/mL)</u>	<u>세포독성^a (대조군에 대한 %)</u>	<u>평균 비정상 세포 %</u>	<u>비정상세포/세포</u>	<u>총 다배수세포 수</u>
대사활성화계 없음	DMSO	—	100	2.0	0.02	4
	MM-180801	2.5	78	3.0	0.03	3
		5	59	4.0	0.05	4
		10	36	16.5**	0.20	2
		20	32	35.0**	0.55	3
	마이토 마이신	0.10	52	4.0	0.64	5
대사활성화계 있음	DMSO	—	100	4.0	0.04	3
	MM-180801	2.5	91	4.5	0.05	3
		10	88	4.5	0.05	2
		50	80	9.5*	0.10	4
		200	43	34.0**	0.66	3
	시클로포스파미드	4	68	36.5**	0.63	6

Dunnetts Test : * - P<0.05 ** - P<0.01

a : 유사 분열의 지표에 근거

예시 # 1

2.6.7.9A *In vivo* 유전독성시험

시험의 형태 : 골수세포의 소핵시험

동물 종/계통 : Wistar 랫드

주령 : 5주령

평가한 세포 : 다염성 적혈구

분석세포수/동물 : 2000

특기사항 : 없음

독성/세포독성효과 : 2000 mg/kg에서 일반 증상, 2마리의 사망 또는 골수 PCEs의 감소

유전독성효과 : 없음

노출 여부 증명 : 2000 mg/kg에서 명백한 독성

보고서 제목 : MM-180801 : 랫드 경구투여에 의한 소핵시험

처리계획 : 3일간 반복투여

시료채취시간 : 최종 투여에서 24시간 후

투여방법 : 경구

용매/조성 : 수용액

시험물질 : Curitol Sodium

시험번호 : 96683

CTD 내 작성위치 : Vol.10 Section

GLP 적용 : Y

투여일자 : 1996년 7월

<u>시험물질</u>	<u>투여량 (mg/kg)</u>	<u>동물 수</u>	<u>PCEs의 평균 % (±SD)</u>	<u>MN-PCEs의 평균%(±SD)</u>
용매	0	5M	52±1.9	0.20±0.12
MM-180801	2	5M	54±3.7	0.25±0.16
	20	5M	49±3.1	0.20±0.07
	200	5M	50±2.1	0.26±0.08
	2000	3M	31±2.5	0.12±0.03
Cyclophosphamide	7	5M	51±2.3	2.49±0.30**

Dunnetts Test : * - P<0.05 ** - P<0.01

a : based on mitotic indices

예시 # 2

2.6.7.9B *In vivo* 유전독성시험

시험 형태 : 부정기 DNA 합성시험

동물 종/계통 : Wistar 랫드

주령 : 5주령

평가한 세포 : 간세포

분석세포수/동물 : 100

특기사항 : 없음

독성/세포독성효과 : 없음

유전독성효과 : 없음

노출에 대한 근거 : 독성동태시험 - 시험번호 : 94007 랫드 2주간 경구투여 독성시험을 참조

보고서 제목 : MM-180801 : 랫드 경구투여에 의한 DNA 시험

처리계획 : 단회투여

시료채취시간 : 2, 16시간

투여방법 : 경구

용매/조성 : 수용액

시험물질 : Curitol Sodium

시험번호 : 51970

CTD 내 작성위치 : Vol. 10 Section

GLP 적용 : Y

투여일자 : 1997년 1월

시험물질	투여량 (mg/kg)	동물 수	시간	핵 평균±SD	세포체 평균±SD	NG 평균±SD	IR 평균±SD	NGIR 평균±SD
MM-180801	용매	3M	16	3.5±0.2	7.3±0.3	-3.8±0.4	0±0	-
	2	3M	2	3.0±1.1	5.5±1.4	-2.6±0.4	0±0	-
	2	3M	16	4.1±0.5	6.5±0.8	-2.4±0.2	0±0	-
	20	3M	2	3.9±0.2	6.9±0.3	-3.0±0.1	1±0	5.7±0.4
	20	3M	16	3.6±0.3	6.3±0.4	-2.7±0.2	0±0	-
	200	3M	2	4.2±0.2	7.5±0.3	-3.4±0.2	0±0	-
	200	3M	16	3.1±0.3	5.3±0.3	-2.2±0.1	0±0	-
	2000	3M	2	4.8±0.4	8.2±0.7	-3.4±0.4	0±0	-
	2000	3M	16	2.7±0.1	4.8±0.3	-2.1±0.3	0±0	-
DMN	10	3M	2	10.7±3.0	5.8±10	4.9±2.1	41±15	11.4±0.4

Nuclear : 핵 입자수 핵상의 입자 수

Cytoplasm : 세포질 입자 수 핵에 인접한 핵의 2배 영역을 측정할 때의 가장 많은 입자 수

NG : 입자 수/핵 핵의 측정 수에서 세포질의 측정 수를 뺀 것

% IR = 최저 5NG 안의 세포 %

NGIR = 평균 입자 수/수복 세포의 핵

예시

2.6.7.10 발암성시험

동물 종/계통 : CD-1 마우스

시험개시연령 : 6주

최초 투여일 : 1995.09.20

보고서 제목 : MM-180801 : 마우스의 식이로 인한 발암성시험

투여기간 : 21개월

투여방법 : 식이

용매/조성 : 사료 내

대조군의 처리 : 약제 없는 사료

시험물질 : Curitol Sodium

시험번호 : 95012

CTD 내 작성위치 : Vol. 10 Section

GLP 적용 : Y

고용량 선택의 기준 : 독성에 의한 기준

특기사항 : 독성동태시험 측정을 위해 각 약물 투여 군당 각각 추가적인 암컷과 수컷 12마리씩을 6개월 때 채혈한 후 시험에서 제외함

일일투여용량(mg/kg)	0(대조군)		25		100		400	
성별 :	수	암	수	암	수	암	수	암
독성동태시험 :								
28일째의 AUC(mcg · hr/mL ^a) :	—	—	10	12	40	48	815	570
180일째의 C _{ss} (mcg/mL) :	—	—	0.4	0.5	1.7	0.3	34	24
동물 수 :								
개시 시 :	60	60	60 ^c	60	60	60	60	60
사망/도살된 동물 수 :	16	16	15	13	18	20	27	25
최종 도살 동물 수 :	44	44	44 ^c	47	42	40	33	35
생존율(%) :	67	73	75	80	71	68	56	59
체중(% ^b) :	33g	31g	0	0	-7*	0	-13**	-19**
사료섭취량(% ^b) :	6 g/day	5 g/day	0	0	-9*	-8*	-17**	-15**

Dunnetts Test : * - P<0.05 ** - P<0.01

a : 시험번호 95013에서

b : 6개월째. 대조군은 평균치를 나타냄. 투여군은 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 차이는 실측치에 근거함(%가 아님)

c : 1마리 불명의 마우스는 평가가 불가능했다.

(계속)

예시

2.6.7.10 발암성시험

시험번호 : 95012 (계속)

일일투여량(mg/kg)	0(대조군)		25		100		400	
종양성 병변이 있는 동물 수 :	수 : 60	암 : 60	수 : 59	암 : 60	수 : 60	암 : 60	수 : 60	암 : 60
피부 : 혈관종	0	1	1	0	6 ^b	1	13 ^b	0
혈관육종	1	3	2	2	9	11	18 ^a	24 ^a
부신 : 부신피질 선종	4	1	2	0	4	3	3	1
부신피질 선암종	0	0	0	0	0	1	0	0
선종+선암종	4	1	2	0	4	3	3	1
크롬친화성세포종	0	0	0	0	1	1	0	1
뼈 : 골육종	0	1	0	1	0	0	0	0
골종	0	1	0	0	0	0	0	0
부고환 : 육종, 분화	0	0	1	0	0	0	1	0
담낭 : 선종	0	0	1	0	0	0	0	0
하데리안 샘 : 선종	4	2	3	1	3	4	3	1
신장 : 신장세포 선종	1	2	0	0	2	0	0	0
간장 : 간세포 선종	3	1	4	2	3	1	4	1
간세포 암종	2	1	1	2	3	1	0	1
간세포 선종 + 암종	3	2	4	3	5	2	4	1
폐 : 폐포/세기관지 선종	13	10	11	11	14	7	13	4
폐포/세기관지 암종	4	0	1	1	2	2	1	1
선종+암종	15	10	11	12	15	9	13	5

a : 경향 분석, $p < 0.005$

b : 경향 분석, $p < 0.025$

(계속)

예시

2.6.7.10 발암성시험

시험번호 : 95012 (계속)

일일투여량(mg/kg)

평가된 동물 수

	0(대조군)		25		100		400	
	수 : 60	암 : 60	수 : 59	암 : 60	수 : 60	암 : 60	수 : 60	암 : 60
종격 : 육종. 미분화	0	1	0	0	0	1	0	0
난관 : 선종		1		1		0		0
췌장 : 섬세포 선종	1	0	0	0	0	0	0	0
복막 : 골육종	1	0	0	0	1	0	0	1
정낭 : 선종	0		1		0		0	
위 : 골연골육종	0	0	0	1	0	0	0	0
흉선 : 흉선종	0	1	0	0	0	0	0	0
갑상선 : 여포세포선종	0	1	0	0	0	1	0	0
자궁 : 유두낭선종		1		0		2		0
전신 : 림프육종	6	13	4	11	3	12	5	11
전신 : 조직구육	1	0	0	0	0	1	0	0
특이소견	—	—	—	—	—	—	—	—
부검소견								
병리조직학적 검사 - 비종양성 병변								
간장 : 간세포 비대	4	2	3	2	4	1	40**	45**
정소 : 정자형성저하	1		2		15*		30**	

- 특기할 만한 소견 없음

Fisher Exact Test : * - $P < 0.05$ ** - $P < 0.01$

예시

2.6.7.11 생식·발생독성시험

비핵심시험

시험물질 : Curitol Sodium

<u>동물 수/계통</u>	<u>투여방법</u> (용매/조성)	<u>투여기간</u>	<u>투여량</u> mg/kg	<u>각 군당 동물 수</u>	<u>특이 소견</u>	<u>시험번호</u>
Wistar 랫드	경구 (물)	G6에서 G15	0, 500, 1000, 2000	임신 암컷 8마리	≥1000 : 사망, 체중감소 사료섭취량 감소, 임상 증상의 변화, 배자 흡수	94201
NZW 토끼	경구 (CMC 현탁액)	13일간	0, 5, 15, 45	비임신 암컷 6마리	≥15 : 체중증가 억제 및 사료섭취량 감소 45 : 4마리 사망	97020

G : 임신 일령

예시

2.6.7.12 생식·발생독성시험 - 수태능 및 초기 배발생 시험

보고서 제목 : MM-18080 : 랫드 수태능 및 초기 배발생 시험을 위한 경구투여시험

시험물질 : Curitol Sodium

ICH4.1.1과 시험디자인의 유사여부? Y

투여기간 : M : 교배 전 4주

시험번호 : 97072

동물 종/계통 : Wistar 랫드

F : 교배 2주간 전부터 임신 7일까지

CTD 내 작성위치 : Vol. 6 Section

시험개시주령 : 10주

교배성립일 : 0 일

최초 투여일 : 1997년 3월 3일

제왕절개일 : 임신 16일째

GLP 적용 : Y

특기사항 : 없음

투여방법 : 경구

무독성량 :

용매/조성 : 수용액

F₀ 수컷 : 100 mg/kg

F₁ 암컷 : 100 mg/kg

F₁ 한배새끼 : 1000 mg/kg

일일투여량(mg/kg)	0(대조군)	10	100	1000
수컷 독성동태시험 : AUC ^b (mcg·hr/mL)	—	1.8	25	320
평가 동물 수	22	22	22	22
사망/도살된 빈사동물 수	0	0	0	0
일반 상태 :				
유연	—	—	+	++
부검 소견	—	—	—	—
체중(% ^a)	452 g	0	0	-12*
교배 전 평균 일수	2.7	2.5	2.3	2.8
교배한 수컷 동물 수	22	21	22	22
생식력 있는 수컷 동물 수	21	21	21	21

- 특기 소견 없음 + 경도 ++ 중등도 +++ 중도

Dunnetts Test : * - P<0.05 ** - P<0.01

a : 투여 4주 후. 대조군은 평균치를 나타냄. 투여군은 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 차이는 실측치에 근거함(%가 아님)

b : 시험번호. 94220에서

(계속)

예시

2.6.7.12 생식·발생독성시험

시험번호 : 97072

일일투여량(mg/kg)	0(대조군)	10	100	1000
암컷 독성동태시험 :	—	2.1	27	310
AUC ^b (mcg · hr/mL)	22	22	22	22
평가 동물 수	0	1	0	0
사망/도살된 빈사동물 수				
일반 상태:	—	—	—	+
유연	—	—	—	—
부검 소견				
교배 전 체 중(% ^a)	175 g	0	0	-5*
임신 중 체 중(% ^a)	225 g	0	0	-12**
교배 전 사료섭취량(% ^a)	14g	0	0	-6*
임신 중 사료섭취량(% ^a)	15g	0	0	-15**
평균 성주기/14일	3.9	3.8	3.8	3.9
교배 전 평균일 수	2.1	2.3	2.5	2.2
정자가 확인된 동물 수	21	22	22	21
임신한 암컷 동물 수	21	21	22	20
평균 황체 수	15.9	15.8	16.8	15.3
평균 착상 수	14.5	14.0	15.3	13.8
평균 착상 전 소실률(%)	8.8	11.4	8.9	9.8
평균 생존 수태산물 수	13.3	13.3	14.3	12.8
평균 흡수 수	1.2	0.7	1.0	1.0
사망 수태산물 수	0	0	0	0
평균 착상 후 소실률(%)	8.3	5.0	6.5	7.2

- 특이 소견 없음 + 경도 ++ 중등도 +++ 중도

Dunnetts Test : * - P<0.05 ** - P<0.01

a : 투여 4주 후. 대조군은 평균치를 나타냄. 투여군은 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 차이는 실측치에 근거함(%가 아님)

b : 시험번호. 94220에서

예시

2.6.7.13 생식·발생독성시험 - 배·태자 발생시험

보고서 제목 : MM-180801 : 토끼 배·태자 발생시험을 위한 경구투여시험

ICH4.1.3과 시험디자인의 유사여부? Y

교배성립일 : Day0

동물 종/계통 : NZW 토끼

최초 투여일 : 1997년 8월7일

특기사항 : 없음

무독성량 :

F₀ 암컷 : 1 mg/kg

F₁ 한배새끼 : 5 mg/kg

투여기간 : G6-G18

제왕절개일 : 경구

용매/조성 : 수용액

시험물질 : Curitol Sodium

시험번호 : 97028

CTD 내 작성위치 : Vol. 6 Section

GLP 적용 : Y

일일투여량(mg/kg)	0(대조군)	1	5	25
모체/용량 : 독성동태시험 : AUC ^b (mcg·hr/mL)	—	2.6	31	345
임신한 암컷 동물 수	20	19	20	20
사망/도살된 빈사동물 수	0	1	1	0
유산 또는 완전 흡수된 한배새끼 수	0	0	0	3
일반 상태	—	—	—	++
부검 소견	—	—	—	—
체중(% ^a)	3.2 kg	0	-15*	-20**
사료섭취량(% ^a)	60 g/day	0	-9*	-16**
평균 황체 수	9.4	9.3	9.4	10.4
평균 착상 수	7.9	8.1	9.1	9.4
평균 착상 후 소실률(%)	15.8	13.1	4.0	8.9

-특이 소견 없음 + 경도 ++ 중등도 +++ 중도

Dunnetts Test : * - P<0.05 ** - P<0.01

a : 투여 종료 시, 대조군은 평균치를 나타냄. 투여군은 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 차이는 실측치에 근거함(%가 아님)

b : 시험번호, 97231에서

(계속)

예시

2.6.7.13 생식·발생독성시험

시험번호 : 97028

일일투여량(mg/kg)	0(대조군)	1	5	25
<u>한배새끼</u> : 평가된 한배새끼 수	18	16	17	18
생존 태아 수	140	126	148	86*
평균 흡수된 배자 수	0.2	0.3	0.4	4.7**
사망 태아 수	1	0	0	0
평균 착상 후 소실률(%)	4.3	2.8	5.4	49.0**
평균 태자체중(g)	44.82	42.44	42.14	42.39
태아의 성비(% 수컷)	46.3	57.7	57.4	52.8
태아의 기형 :				
외표 이상				
하악 : 단소				
태자 수(%)	0	0	0	7(8.0)*
한배새끼 수(%)	0	0	0	5(27.8)**
내장 이상				
혀 : 결손				
태자 수(%)	0	0	0	6(6.9)*
한배새끼 수(%)	0	0	0	6(33.3)**
골격 이상				
하악골 : 벌어짐				
태자 수(%)	0	0	0	10(11.5)**
한배새끼 수(%)	0	0	0	8(44.4)**
늑골 : 경부				
태자 수(%)	2(1.4)	0	1(0.7)	0
한배새끼 수(%)	1(5.6)	0	1(5.9)	0
흉골 : 변형				
태자 수(%)	2(1.4)	1(0.8)	0	1(1.2)
한배새끼 수(%)	2(11.1)	1(6.3)	0	1(5.6)
총 영향받은 태자(한배새끼)	2(2)	1(1)	0	15(10)

- 특기할 사항 없음

Fisher Exact Test : * - $P < 0.05$ ** - $P < 0.01$

예시

2.6.7.14 생식·발생독성시험 - 출생 전·후 발생 및 모체기능시험

보고서 제목 : MM-180801 : 랫드 출생 전·후 발생시험을 위한 경구투여시험

ICH4.1.3과 시험디자인의 유사여부? Y

투여기간 : G6-L21

교배성립일 : Day0

동물 종/계통: Wistar 랫드

투여방법 : 경구

시험개시 주령 : 9-10주

용매/조성 : 수용액

첫회 투여일시 : 1995년 10월 8일

한배새끼 중 선택적 도태 실시/비실시(culled) : 4마리/성별/한배새끼

특기사항 : 없음

무독성량

F₀ 암컷 : 7.5 mg/kg

F₁ 수컷 : 75 mg/kg

F₁ 암컷 : 75 mg/kg

시험물질 : Curitol Sodium

시험번호 : 95201

CTD 내 기재장소 : Vol.6 Section

GLP 적용 : Y

일일투여량(mg/kg)	0(대조군)	7.5	75	750
F0 암컷 : 독성동태시험 : AUC ^b (mcg · hr/mL)	-	2.4	21	150
임신한 암컷 동물 수	23	21	22	23
사망/도살된 빈사동물 수	0	0	0	8
일반 상태	-	-	++	+++
부검 소견	-	-	-	-
임신 전 체중(% ^a)	225 g	0	0	-25**
수유 시 체중(% ^a)	210 g	0	0	0
임신 중 사료섭취량(% ^a)	15 g	0	0	-12*
수유 시 사료섭취량(% ^a)	16 g	0	0	0
평균 임신 기간(일수)	22.1	22.2	22.1	23.5 ⁺
이상분만	-	-	-	-

- 특이 소견 없음 + 경도 ++ 중등도 +++ 중도 G : 임신 일령 L: 수유 일령

Dunnetts Test : * - P<0.05 ** - P<0.01

Kruskal-Wall's with Dunn's procedure : + - P<0.05

a : 임신 내지는 수유기의 종료 시점. 대조군은 평균치를 나타냄. 투여군은 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 차이는 실측치에 근거함(%가 아님)

b : 시험번호. 97227에서

예시

2.6.7.14 생식·발생독성시험

시험번호 : 95201

일일투여량(mg/kg)	0(대조군)	7.5	75	750
F₁ 한배새끼 : (이유 전)				
평가된 한배새끼 수	23	21	22	15
평균 출생자 수/한배새끼	13.6	13.8	14.9	11.2 ⁺⁺
평균 생존 출생자 수/한배새끼	13.5	13.8	14.6	9.4 ⁺⁺
평균 사망 출생자 수/한배새끼	0.1	0.0	0.3	1.8 ⁺
생후 4일후 신생자 생존률	—	—	—	—
생후 이유까지 신생자 생존률	—	—	—	—
출생자 체중변화 ^a (%)	60	58	62	53*
출생자 성비(% 암컷)	51	53	49	51
출생자 일반 상태	—	—	—	—
출생자 부검 소견	—	—	—	—
F₁ 수컷 : (이유 후)				
이유 후 평가 동물 수	23	21	22	15
사망/도살된 빈사동물 수	—	—	—	—
일반 상태	—	—	—	—
부검 소견	—	—	—	—
체중변화 ^b (g)	200	195	195	186*
사료섭취량(% ^b)	15 g	0	0	-11*
포피의 분리	—	—	—	—
감각기관의 기능	—	—	—	—
운동기능	—	—	—	—
학습 및 기억	—	—	—	—
교배 전 평균일수	2.4	3.3	2.9	3.5
교배한 수컷 동물 수	23	21	21	23
임신한 암컷 동물 수	23	21	19	20

- 특이 소견 없음 + 경도 ++ 중등도 +++ 중도

Dunnetts Test : * - P<0.05 ** - P<0.01

Kruskal-Wall's with Dunn's procedure : + - P<0.05 ++ - P<0.01

a : 출생에서 이유까지

b : 이유에서 교배까지. 대조군은 평균치를 나타냄. 투여군은 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 차이는 실측치에 근거함(%가 아님)

(계속)

예시

2.6.7.14 생식·발생독성시험

시험번호 : 95201 (계속)

일일투여량(mg/kg)		0(대조군)	7.5	75	750
F ₁ 암컷 : (이유 후)	이유 후 평가 동물 수	23	21	22	23
	사망/도살된 빈사동물 수	0	1	0	0
	일반 상태	—	—	—	—
	부검 소견	—	—	—	—
	교배 전 체중변화(g)	226	230	235	196*
	임신 중 체중변화(g)	153	160	144	158
	교배 전 사료섭취량(%)	15 g	0	0	-13*
	임신 중 사료섭취량(%)	16 g	0	0	0
	질 개구까지의 평균일령(일수)	—	—	—	—
	감각기관의 기능	—	—	—	—
	운동 기능	—	—	—	—
	학습 및 기억력	—	—	—	—
	교배 전 평균일수	2.4	3.3	3.1	3.5
	정자가 확인된 암컷 동물 수	23	21	21	23
	임신한 암컷 동물 수	23	21	20	21
	평균 황체 수	16.4	16.2	15.8	15.5
	평균 착상 수	15.8	15.2	14.4	14.9
	평균 착상 전 소실률(%)	3.8	6.3	12.3	3.7
	평균 생존 수태 산물/한배새끼	15.0	14.9	13.6	14.4
E1 태아 :	평균 흡수 배자 수	0.8	0.3	0.8	0.5
	사망 수태 산물 수	0	0	0	0
	평균 착상 후 소실률(%)	5.1	2.2	5.2	3.4
	태자의 체중 변화(g)	3.69	3.65	3.75	3.81
	태아의 성비(% 수컷)	53	49	54	54
	태아의 기형	—	—	—	—

- 특이 소견 없음 + 경도 ++ 중등도 +++ 중도

Dunnetts Test : * - P<0.05 ** - P<0.01

a : 이유에서 교배까지

b : 이유 후의 기간 중. 대조군은 평균치를 나타냄. 투여군은 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 차이는 실측치에 근거함(%가 아님)

(계속)

예시

2.6.7.17 기타 독성시험

시험물질 : Curitol Sodium

<u>동물 종/계통</u>	<u>투여방법</u>	<u>투여기간</u>	<u>투여량</u> (mg/kg)	<u>성별 및 각 군당 동물 수</u>	<u>특이소견</u>	<u>시험번호</u>
항원성 시험 기니픽	피하	3주간 주 1회 ; 유발은 1주일 후	0.5 mg	5 수, 5 암	자연형 과민성 반응의 경미한 양성 피부 아나필락시스 및 전신성 아나필락시스는 인정되지 않음	97012
불순물의 독성시험 WISTAR 랫드	경구	2주일	0, 1000, 2000	10 수, 10 암	MM180801에 불순물로서 2%의 Z-이성체를 함유; 독성 소견은 불순물을 포함하지 않은 MM-180801과 동일	97025

VIII. 제5부 임상시험 보고서

서론

제5부는 의약품 승인신청을 위한 국제공통기술문서(CTD)에 있어서의 총괄보고서, 개별임상자료, 참고문헌의 배열에 대한 가이드라인을 제공한다. 이와 같이 구성된 서류는 판매허가 신청의 준비와 검토를 용이하게 한다. ICH에서 임상시험 보고서의 구조와 내용에 대한 지침을 발표하였으므로 이를 참조한다(ICH E3).

제5부는 임상시험 보고서의 배열을 나타내는 것이며 승인 취득을 위해서 어떤 시험이 요구되는지를 나타내는 것은 아니다.

임상시험 보고서 및 관련 정보의 상세한 구성

제5부는 허가신청 서류의 작성과 그 심사가 원활히 행해지도록 또 자료를 완전한 것으로 하기 위해 임상시험 보고서 및 관련 정보를 일정한 순서로 배열할 것을 제시한다. 보고서 배열은 시험의 주된 목적에 의해 결정하며, 각 보고서는 하나의 항에만 첨부하며 복수 목적인 경우에는 첨부를 반복하지 않으면 관련 항을 인용한다. 첨부하는 보고서 또는 정보가 없는 항목에는 「해당하지 않음」 또는 「시험을 실시하지 않음」 등으로 기재한다.

5.1 목차

시험 보고서의 목차는 아래와 같이 기술되어야 한다.

5.1 목차

5.2 임상시험 일람표

5.3 임상시험 보고서

5.3.1 생물약제학시험 보고서

5.3.1.1 생체이용률(BA) 시험 보고서

5.3.1.2 비교 생체이용률과 생물학적동등성(BE) 시험 보고서

5.3.1.3 In vitro/In vivo 상관성을 검토한 시험 보고서

5.3.1.4 임상시험에서의 생물학적 방법과 분석법에 대한 보고서

5.3.2 인체 시료를 이용한 약동학과 관련된 시험 보고서

5.3.2.1 혈장단백결합시험 보고서

5.3.2.2 간 대사와 약물상호작용 시험 보고서

5.3.2.3 기타 인체 시료를 이용한 시험 보고서

5.3.3 인체 약동학(PK) 시험 보고서

5.3.3.1 건강한 피험자 PK와 최초 내약성시험 보고서

5.3.3.2 환자 PK와 최초 내약성시험 보고서

5.3.3.3 내인성 인자를 검토한 PK 시험 보고서

5.3.3.4 외인성 인자를 검토한 PK 시험 보고서

5.3.3.5 집단 약동학시험 보고서

5.3.4 인체 약력학(PD) 시험 보고서

5.3.4.1 건강한 피험자 PD와 PK/PD 시험 보고서

- 5.3.4.2 환자 PD와 PK/PD 시험 보고서
- 5.3.5 유효성과 안전성시험 보고서
 - 5.3.5.1 신청 적응증에 대한 대조 임상시험 보고서
 - 5.3.5.2 비대조 임상시험 보고서
 - 5.3.5.3 1개 이상의 임상시험에서 얻은 자료 분석 보고서
 - 5.3.5.4 기타 임상시험 보고서
- 5.3.6 시판 후 경험에 대한 보고서
- 5.3.7 증례기록서와 개별 환자 목록
- 5.4 참고문헌

[해설]

제5부의 목차는 허가신청에 중요한 구성요소 모두를 확인하기 위하여 CTD 가이드라인에 기술된 번호로 표시되는 모든 항목을 포함하여야 한다(예를 들어 5.3.5.1.1 위약 대조시험). 그리고 적어도 임상시험 보고서 수준까지 포함하여야 한다.

그러므로 각각의 임상시험 보고서는 목차에서 확인되어야 한다. 임상시험 보고서 섹션(E3)은 문서집의 제5부 목차에서 확인될 수 있거나 개별적인 임상시험 보고서의 목차에 표시하여야 한다.

(목차의 예시)

5.3.5A 유효성 및 안전성시험 보고서 : 적응증 A

5.3.5.1 신청 적응증에 대한 대조 임상시험 보고서

5.3.5.1.1 위약 대조 임상시험

5.3.5.1.1.1 시험 XX-XXX : 적응증 A에 대한 약물 Q의 이중맹검, 위약 대조시험

5.3.5.1.1.2 시험 YY-YYY : 적응증 A에 대한 약물

5.3.5.1.2 활성약 대조 임상시험

5.3.5.1.2.1 시험 ZZ-ZZZ : 적응증 A에 대한 약물 Q 대 약물 R의 이중맹검, 활성약 대조 임상시험

5.3.5B 유효성 및 안전성시험 보고서 : 적응증 B

5.3.5.1 신청 적응증에 대한 대조 임상시험 보고서

5.2 임상시험 일람표

모든 임상시험 및 관련 정보의 일람표를 작성한다. 각각의 시험에 대하여 통상적으로 5.1항 목차에 나타내는 정보가 포함되게 한다. 그 외의 정보는 신청자가 유용하다고 판단하는 것을 포함시킬 수 있다. 순서는 아래와 같이 5.3항의 배열에 따른다. 다른 배열을 사용하는 경우에는 일람표의 서문에 그 이유를 설명한다.

[해설]

5.2.항에 기재하는 일람표는 신청에 첨부되는 모든 임상시험 보고서의 일람표이다. 일람표의 구체적인 예시는 [표 5.1 임상시험 목록]을 참고한다.

제5부에 포함되는 임상시험 보고서는 제2부의 「2.5 임상 개요」 및/또는 「2.7 임상 요약」에 인용된다. 인용에 즈음해서는 각 시험에 고유의 식별자(identifier)를 붙여 그것을 신청서를 통해 일관되게 이용하는 것이 바람직하다. 신청자는 이 식별자를 선택하여 인용 시 이용할 수 있다. 식별자

를 이용하는 경우 별도로 「5.2 임상시험 일람표」에 임상시험의 식별자를 표시하여야 한다.

5.3 임상시험 보고서

5.3.1 생물약제학시험 보고서

생체이용률(BA) 시험은 의약품의 유효성분의 방출 속도와 양을 평가한다. 비교 생체이용률 또는 생물학적동등성 시험은 PK 또는 PD, 임상적 평가변수 또는, *in vitro*의 용출성 등을 이용하며 단회 혹은 반복투여로 실시한다. 시험의 일차적 목적이 약물 PK를 평가하는 것이지만 동시에 생체이용률 정보를 얻는 것일 경우에는, 시험보고서는 5.3.1항에 제출하며 5.3.1.1 및/또는 5.3.1.2항에서 참고로 이용한다.

5.3.1.1 생체이용률(BA) 시험 보고서

본 항에서 다음의 생체이용률 시험 보고서를 포함해야 한다.

- 고형 경구 제제의 약물 방출과 전신 생체이용률을 정맥주사 또는 경구 액제에 의한 전신적 생체이용률과 비교하는 시험
- 제형 간에 있어서의 비례성 시험
- 음식물의 영향 시험

5.3.1.2 비교 생체이용률과 생물학적동등성(BE) 시험 보고서

본 항의 시험은 유효성분의 방출 속도와 양이 유사한 제제(예; 정제와 정제, 정제와 캡슐)끼리 비교하고 있는 것을 기재한다. 비교 생체이용률 또는 생물학적동등성시험 보고서는 아래와 같은 비교를 포함할 수 있다.

- 효능을 뒷받침하는 임상시험에 사용된 의약품과 시판 예정 제제와의 비교 시험
- 효능을 뒷받침하는 임상시험에 사용된 의약품과 안정성시험에서 이용된 제제와의 비교 시험
- 다른 제조사에서 만든 유사한 의약품

5.3.1.3 In vitro/In vivo 상관성을 검토한 시험 보고서

*In vivo*와의 관련을 검토한 *in vitro* 자료 등 생체이용률에 관한 정보를 제공하는 *in vitro* 용출시험이 있으면 이 5.3.1.3항에 기술한다. 배치의 품질관리, 배치의 출고 여부 판단을 위해 이용한 *in vitro* 용출시험 보고서는 국제공통기술문서의 제3부「품질평가자료」항에 기술한다.

5.3.1.4 임상시험에서의 생물학적 방법과 분석법에 대한 보고서

생물약제학시험 또는 *in vitro* 용출시험에서 이용한 생물학적 분석방법 또는 이화학적 분

석법은 개별 시험 보고서에서 제시된다. 어느 하나의 방법이 여러 개의 시험에서 사용하였다면, 방법과 밸리데이션은 5.3.1.4항에 첨부하고, 개별 시험 보고서에서 이를 인용한다.

5.3.2 인체 시료를 이용한 약동학과 관련된 시험 보고서

인체 시료는 유효성분의 PK 특성을 평가하기 위해 *in vitro* 또는 *ex vivo*로 이용되는 사람 유래 단백질, 세포, 조직 및 관련 시료를 나타내는 용어이다. 예를 들어 생체막 투과성 및 수송 과정의 평가를 위해 이용되는 배양된 사람 결장세포나 혈장단백결합 검토를 위해 이용되는 사람 알부민 등이 있다. 약물 대사 경로 및 이 경로와 관련된 약물-약물 상호작용을 검토하기 위한 간 세포, 간 마이크로솜 등의 인체 시료를 이용한 시험은 특히 중요하다. 그 외 특성(예; 무균성이나 약력학)을 검토하기 위해서 생체 시료를 이용해 실시한 시험은 임상시험 보고서에 첨부하지 않고 비임상시험 보고서의 항에 첨부한다(제 4부).

5.3.2.1 혈장단백결합시험 보고서

Ex vivo 단백질결합 보고서는 본 항에서 기술한다. PK 시험에서 얻은 단백질결합 자료는 5.3.3항에 기술한다.

5.3.2.2 간 대사와 약물상호작용 시험 보고서

간 조직을 이용하여 수행한 간 대사 및 약물상호작용 시험 보고서는 본 항에 기술한다.

5.3.2.3 기타 인체 시료를 이용한 시험 보고서

기타 인체 시료를 이용하는 시험 보고서는 본 항에서 제공한다.

5.3.3 인체 약동학(PK) 시험 보고서

건강한 피험자 또는 환자에서 약물의 PK 평가는 용량 결정과 용량 적정 단계를 계획하고, 병용약물의 영향을 예측하거나 관찰된 약력학적 차이를 해석하기 위해 중요하다. 이 평가는 약물과 대사체(특히 약리활성을 가진 대사체)의 최대 혈장 농도(최대 노출), 시간 곡선하 면적(총 노출량), 청소율 및 축적에 초점을 맞추어 인체 내에서 약물이 어떤 양상을 나타내는지 기술한다.

5.3.3.1과 5.3.3.2항에 포함된 PK 시험은 일반적으로 (1) 시간에 따른 약물과 대사체의 혈장 농도를 측정하기 위해서 (2) 유용하거나 중요하다면 뇨 또는 대변에서 약물과 대사체 농도를 측정하기 위해서 또는 (3) 단백질과 적혈구와 결합하는 약물과 대사체를 측정하기 위해서 계획한다.

경우에 따라 PK 시험은 다른 신체 조직, 신체 장기 또는 체액(예; 활액 또는 뇌척수액)으

로의 약물 분포를 측정할 수도 있다. 그리고 이러한 조직분포시험은 5.3.3.1과 5.3.3.2항에 적절히 기재한다. 이러한 시험은 약물의 약동학적 특징을 나타내고, 건강한 피험자 또는 특정 환자군에서 약물과 활성 대사체의 흡수, 분포, 대사, 배설에 대한 정보를 제공한다. 산출 공식 및 용량과 관련된 PK의 변화(예; 용량 비례성 결정) 또는 시간에 따른 PK변화(예; 효소 유도 또는 항체 생성)에 대한 시험은 특별히 주의하고, 5.3.3.1 또는 5.3.3.2항에 기재한다. 건강한 피험자 또는 특정 환자군에서 PK의 측정 결과는 평균치 및 개개의 변동 범위에 대해서 기술한다. 외국 자료를 받아들이는 데 있어서 민족적 인자에 대한 ICH E5 가이드라인에서는 다른 집단에서 약물이 다른 결과를 일으키는 인자를 내인성, 외인성 인자로 나눈다. 여기에서도 내인성, 외인성 인자로 분류하며, 추가 시험을 통해 내인성 인자(예; 나이, 성별, 인종, 체중, 신장, 질병, 유전적 다형성, 장기부전), 외인성 인자(예; 약물-약물 상호작용, 식이, 흡연, 음주)로 인한 PK 변화에 따른 전신적인 노출 정도를 평가할 수 있다. 노출에 대한 내인성과 외인성 인자의 영향을 조사한 PK 시험 보고서는 5.3.3.3과 5.3.3.4항에 각각 둔다.

반복 샘플을 채취하는 표준적 PK 시험에 덧붙여 임상시험에 대해 몇 차례 샘플을 채취하는 집단 약동학(population PK) 해석에 의해서도 용량-PK-반응 관계의 변화에 있어서의 내적, 외적 요인의 관여를 검토할 수가 있다. 집단 약동학 PK 시험에서 이용되는 방법은 표준적 PK 시험에서 이용되는 것과는 본질적으로 차이가 나기 때문에 이러한 시험 보고서는 5.3.3.5항에 첨부한다.

5.3.3.1 건강한 피험자 PK와 최초 내약성시험 보고서

건강한 피험자 PK와 최초 내약성시험 보고서는 본 항에 기술한다

5.3.3.2 환자 PK와 최초 내약성시험 보고서

환자 PK와 최초 내약성시험 보고서는 본 항에 기술한다.

5.3.3.3 내인성 인자를 검토한 PK 시험 보고서

내인성 인자를 검토한 PK 시험 보고서는 본 항에 기술한다.

5.3.3.4 외인성 인자를 검토한 PK 시험 보고서

외인성 인자를 검토한 PK 시험 보고서는 본 항에 기술한다.

5.3.3.5 집단 약동학시험 보고서

유효성 및 안전성시험을 포함한 임상시험에서 몇 차례 채취한 샘플에 근거한 집단 약동학 PK 시험의 보고서는 본 항에 기술한다.

5.3.4 인체 약력학(PD) 시험 보고서

사람에 있어서의 의약품의 PD 작용을 검토하는 것을 주목적으로 하는 시험 보고서는 본 항에 첨부한다. 그러나 유효성의 확립이나 안전성 데이터의 집적이 주목적인 경우에는 5.3.5항에 첨부한다.

본 항에는 (1) 기대되는 임상 효과와 관련된 약리학적 특성(생체 표지자)에 관한 시험 (2) 주된 임상적 효과를 검토하는 단기 시험 그리고 (3) 기대되는 임상 효과와 관련하지 않는 그 외의 특성에 관한 PD 시험 등이 있다. 약리학적 효과와 용량 그리고/또는 혈장 중 약물/대사체 농도와의 정량적 관계에 대해서는 통상적으로 관심이 있는 사항이며 PD 관련 정보는 용량 반응 시험 내지는 PK 시험(농도-반응 또는 PK/PD 시험)에 있어서의 약물 농도에 관한 정보와 함께 수집되는 경우가 많다. 적절하게 관리되지 않은 PK와 PD 효과 사이의 관계는 적절한 모델을 사용하여 평가하거나, 추가적인 용량 반응 시험의 설계나 농도 차이에 대한 효과를 해석하기 위한 기초로 사용한다.

용량 설정, PD 그리고/또는 PK/PD 시험은 건강한 피험자 및/또는 환자를 대상으로 수행되며, 이들 시험을 임상적 적응증에서 안전성과 유효성을 평가하는 시험들에 통합시킬 수 있다. 건강한 피험자에서 수행된 용량 설정, PD 그리고/또는 PK/PD 시험의 보고서는 5.3.4.1항에, 환자로 실시된 보고서는 5.3.4.2항에 둔다.

몇몇 경우, 환자의 PD 시험에서 얻어진 단기간의 PD, 용량 설정 또는 PK-PD 정보는 유효성을 평가하는 자료로도 이용할 수 있다. 왜냐하면 그들은 수용 가능한 생체 표지자(예; 혈압)나 임상적 유의성 결과변수(예; 통증 경감)에 대한 효과를 보여주기 때문이다. 유사하게 PD 시험은 중요한 임상적 안전성 정보를 줄 수 있다. 이 시험이 안전성, 유효성 정보의 일부분이라면 5.3.4가 아니라 5.3.5항에 기술한다.

5.3.4.1 건강한 피험자 PD와 PK/PD 시험 보고서

치료 목적이 아닌 건강한 피험자에서의 PD 또는 PK/PD 시험은 본 항에 기재한다.

5.3.4.2 환자 PD와 PK/PD 시험 보고서

환자 PD와 PK/PD 시험 보고서는 본 항에 기재한다.

5.3.5 유효성과 안전성시험 보고서

본 항에는 신청의약품의 유효성 그리고/또는 안전성에 관한 모든 임상시험 보고서를 첨부한다. 대상이 되는 것은 시험의뢰자가 실시한 시험이나 입수 가능한 보고서이며 신청 적응증 여부에 관계 없으며 완료 및 진행 중인 시험을 포함한다. 시험의 중요성 및 신청 사항에 따라 상세하게 기재한다. 안전성과 유효성의 양쪽 모두를 증명하는 시험 보고서의 내용에 대해서는 ICH E3에 기술되고 있다. 시험에 따라서는 간략한 보고서를 제출할 수 있다(ICH E3와 지역의 개별 지침 참조).

5.3.5항에서는 시험 설계에 따라(대조, 비대조), 그리고 비교 시험 내에서는 대조군 유형에 따라 시험을 편성한다. 각각의 항 내에서는 시험은 좀 더 나뉘지고, 시험 보고서가 완벽

히 보고된 시험을 처음으로 하여 완전한지 아니면 약식인지에 따라 배열한다. 데이터가 한정되어 있거나 추가 데이터를 입수할 수 없는 발표된 문헌이 있는 경우 마지막에 둔다.

신청서에서 다양한 치료 적응증을 포함하는 경우, 보고서는 각 적응증에 따라 별개의 5.3.5항에 기재한다. 임상적 유효성 시험이 하나의 적응증과 관련 있는 경우 적절한 5.3.5항에 포함한다. 그리고 유효성 평가가 다양한 적응증과 관련 있다면 시험 보고서는 가장 적절한 5.3.5항에 두고, 필요하다면 5.3.5A, 5.3.5B와 같이 다른 5.3.5항을 둔다.

[해설]

「2.5 임상 개요」는 복수 적응증을 개발한 근거에 따라 작성하고, 2.7.3과 5.3.5항은 이에 상응하도록 상호 참고가 권장된다. 유익성/위해성에 대한 결론은 신청하고자 하는 적응증을 뒷받침할 수 있어야 한다.

「2.7.3 유효성 요약」에 있어서, 신청 적응증이 2개 이상인 경우 다음의 구성을 따르는 것이 권장된다. 각각의 적응증을 구별하면서 현행 CTD 항목번호를 사용한다. 예시는 다음과 같다.

2.7.3 UTI 유효성 요약

2.7.3.1 UTI 배경

2.7.3.2 UTI 개개의 시험결과에 대한 요약

2.7.3.3 UTI 비교와 분석

2.7.3.3.1 UTI 시험 집단

2.7.3.3.2 UTI 유효성 결과의 비교

2.7.3 폐렴 유효성 요약

2.7.3.1 폐렴 배경

(이하 반복)

다른 항목들도 동일한 구성을 따른다.

「5.3.5 유효성과 안전성시험 보고서」에 있어서도 신청 적응증이 2개 이상일 경우 다음과 같이 구성한다. 각각의 적응증을 구별하면서 현행 CTD 항목번호를 사용한다. 예시는 다음과 같다.

5.3.5 UTI

5.3.5.1 UTI 비교 임상시험

5.3.5.2 UTI 비비교 임상시험

5.3.5 폐렴

5.3.5.1 폐렴 비교 임상시험

5.3.5.2 폐렴 비비교 임상시험

다른 항목들도 동일한 구성을 따른다.

5.3.5.1 허가 신청된 적응증에 대한 대조 임상시험 보고서

대조 임상시험 보고서는 대조군 유형에 따라 나눈다.

- 위약대조군(활성대조약이나 다른 용량 등 위약 이외의 대조를 동시에 비교할 수 있다)
- 치료하지 않은 대조군

- 용량-반응 대조(위약 없음)
- 활성대조약(위약 없음)
- 외부 대조군(대조 치료에 상관없이)

각각의 대조군 유형에서 약물 효과를 평가하는 경우, 시험은 치료 기간에 따라 다르게 편성한다. 허가신청 된 적응증 이외의 유효성에 대한 시험은 5.3.5.1항에 기재한다.

약력학적 시험이 유효성을 평가할 수 있는 자료가 되는 경우 5.3.5.1항에 기재한다. 수행된 시험의 순서는 제출 순서와는 관련이 없다. 그러므로 위약 대조시험은 순서와 상관없이 5.3.5.1항에 기재한다. 신청 대상이 아닌 것을 포함해서 안전성 대조시험은 5.3.5.1항에 기재한다.

5.3.5.2 비대조 임상시험 보고서

비대조 임상시험 보고서(예; 공개 안전성시험)는 5.3.5.2항에 포함한다. 여기에서 판매 신청이 필요하지 않는 경우도 기술한다.

5.3.5.3 1개 이상의 시험에서 얻은 자료 분석 보고서

신청서류에서 나타날 수 있는 문제들은 1개 이상의 시험에서 얻은 분석 자료에 의해 설명할 수 있다. 이러한 분석결과는 일반적으로 임상 요약문에서 요약되어야 하지만, 그런 분석결과를 상세하게 기술해 제시하는 것은 결과 해석에 중요하다. 해석이 너무 상세한 경우에는 그들을 별도 보고서로 두며 5.3.5.3항에 둔다. 본 항 보고서의 예로는 아래의 것들이 있다.

- 모든 환자 및/또는 특수한 부분 집단에 있어서의 유효율의 전체적인 추정치를 결정하기 위한 메타분석 자료 또는 유효성에 관한 광범위한 탐색 분석 보고서
- 안전성 자료의 타당성, 이상반응률의 추정, 용량, 인구통계학, 병용약물과 같은 변수에 대한 안전성과 같은 인자들을 평가하는 통합된 안전성 분석 보고서
- 정식적인 가교시험, 관련 다른 임상시험 또는 적절한 정보(예; PK, PD 정보)를 고려한 가교시험에 관한 자세한 분석 보고서를 임상 요약에 포함하기 너무 길면, 본 항에 둔다.

[해설]

- 임상 결과변수(endpoint)를 이용한 가교시험(즉 외국 임상시험 자료를 국내 적용하기 위하여 외삽할 수 있는지를 평가하기 위한 시험의 개요는 「2.7.R 지역별 정보」에 포함시켜야 할 것이다. 내인성 및 외인성 민족적 요인(ICH E5 가이드라인)에 관련된 정보에 대해서도 필요에 따라 안전성 데이터의 개요를 「2.7.R 지역별 정보」에 기재한다. 또한 경우에 따라서는 정규 가교시험, 다른 관련 임상시험 및 그 외 적절한 정보를 고려한 가교에 관한 상세한 해석을 5.3.5.3항에 포함시킬 수 있다.
- 5.3.5.3항에서 논하고 있듯이 예를 들면 「2.7 임상 요약」과 같은 요약 문서에 기재하기에는 해석이 너무 상세한 경우 (미국의) Integrated analysis에 있어 정리 해석의 결과가 방대한 양(수천 페이지)이 되는 경우 그것들을 별도의 보고서로 정리할 수 있다. 이러한 보고서는 제 5.3.5.3항에 첨부하여야 한다.

- 통합 분석한 안전성 자료에서 흔하게 나타나는 이상반응, 흔하거나 드물게 나타나는 이상반응, 하위 집단에서 또는 용량 반응에 따른 통합된 분석 자료, 사망이나 이상반응에 의한 중도 탈락에 대한 개요를 파악하기가 용이하다.
- 적절한 비임상 자료, 그 의약품의 입증된 또는 잠재적인 부정적 효과, 임상적으로 중요한 의약품/의약품 상호작용, 그리고 관련하는 의약품에 대한 역학 연구로부터 나온 자료와 같이 기타 안전성 고려 대상을 포함하여 그 의약품의 안전성에 대해 모든 활용 가능한 정보의 통합된 보고서를 제출한다. 안전성 자료는 성별, 나이 및 인종 소그룹별로 제공한다. 필요한 경우 신장에 환자 또는 질병의 심각성 정도가 다른 하위 집단으로부터 나온 안전성 자료를 제공한다.
- 통합 분석 보고서의 작성방법은 첨부된 가이드라인 “허가신청 시 임상과 통계자료 작성시 형식과 내용”을 참고하여 작성한다.

5.3.5.4 기타 임상시험 보고서

본 항에는 다음을 기재한다.

- 허가신청 된 적응증과 관련한 중간분석 보고서
- 보고되지 않은 안전성 대조시험 보고서
- 허가신청 된 적응증과 관련 없는 대조 또는 비대조 시험 보고서
- 5.3.5.1항에 포함되지 않은 완제의약품의 임상 경험 발표 보고서, 그러나 문헌이 유효성을 입증할 수 있는 자료는 5.3.5.1항에 둔다.
- 진행 중인 시험 보고서

[해설]

- *In vitro* 및 *in vivo* 시험에서 얻은 미생물학적 자료는 유효성 항목에 포함되어야 한다. 요약된 정보는 항목 「2.7 임상 요약」의 적절한 곳에 위치하여야 하고, 시험 보고서는 항목 「5.3.5.4 기타 시험보고서」에 있어야 한다. 추가로 미생물학 관련 정보는 비임상 항목의 적절한 곳에 기술될 수도 있다.
- 안전성 데이터베이스의 한계 및 그러한 한계가 있는 약이 시판 후 안전성에 어떤 영향을 주는지를 CTD에 어떻게 기술할지에 대하여 심화된 토의한 내용은 다음과 같다.
 - 비임상 독성 및 안전성약리에 관한 문제. 예를 들면 현존하는 사람의 데이터로는 충분히 규명할 수 없는 생식·발생독성, 발암성, 간 손상, 중추신경계 손상, 심장 재분극에 대한 영향 등으로 발생하는 문제나 시험이 불완전해서 발생하는 문제
 - 사람의 안전성 데이터베이스의 한계는 다음과 같다.
 - 의료 현장에 있어 치료의 대상이 될 가능성이 있는 환자가 제외된 환자 선택 기준
 - 특정 목적에 대한 불충분한 평가(예를 들어, 진정작용이 있는 대부분의 약물은 노인에서의 인지 기능에 대한 영향에 대하여 평가되지 않았다)
 - 특정 환자 집단 또는 소집단에 대한 약물의 노출이 제한적인 문제. 예를 들어 어린이, 여성, 노인, 간장애 또는 신장애 환자
 - 일반 환자 집단이나 특정 소집단에 있어서의 빈도 또는 중증도에 대하여 보다 나은 특징이나 평가가 필요한 기존의 알려진 이상반응 및 잠재적 이상반응
 - 보다 충분한 평가가 요구되는 중요한 잠재적 위해성(예를 들어 약리학적으로 관련된 약물의 기존에 알려진 위해성)
 - 충분히 평가되지 않은 약물-약물 상호작용

이러한 정보는 항목 「2.5.5 안전성 개요」에서 기술되고 고찰되어야 하며, 「2.7.4 안전성 요약」과 다른 관련 항목과 상호 참조하여야 한다.

시판 전 안전성 데이터베이스의 한계에 대처하기 위하여 계획하고 있는 시판 후 조사나 임상시험의 고찰이 있는 경우는 「2.5.5 안전성 개요」에서 기술하며, 개개의 임상시험계획서는 「5.3.5.4 기타 임상시험 보고서」 또는 다른 적절한 항목(예를 들어 비임상시험일 경우 제4부)에 첨부한다. 한편, 안전성 데이터 및 그 한계의 기술 방법과 계획된 시판 후 조사나 임상시험을 기술하는 방법에 대해서는 ICH E2E 가이드라인 “Pharmacovigilance Planning”을 참조한다.

5.3.6 시판 후 경험에 대한 보고서

현재 시판되고 있는 의약품에 대해서 시판 후 경험(유의한 안전성 관찰을 포함)은 본 항목에서 요약한다.

[해설]

- 시판 후 데이터로서 외국의 안전성 정기보고 등 사용성적조사 결과를 요약한다.

5.3.7 증례기록서와 개별 환자 목록

ICH 임상시험 결과보고서 지침(E3) 부록 16.3과 16.4와 같이 설명된 증례기록서와 환자별 자료 목록은 임상시험 보고서와 같은 순서로 기재하며 시험별로 색인하여 제출한다.

[해설]

- 이하의 증례 일람표 및 그림을 제5부의 「5.3.7. 증례기록서와 개별 환자 목록」에 포함해 제출한다.
 - ① 용량 설정의 근거가 된 주요 시험 및 주요한 유효성 검증 시험의 증례 일람표
 - ② 실시된 모든 임상시험에 있어 부작용이 관찰된 증례의 일람표
 - ③ 실시된 모든 임상시험에 있어 중증 이상사례가 관찰된 증례의 일람표
 - ④ 실시된 모든 임상시험에 있어 임상 검사치 이상 변동이 관찰된 증례의 일람표
 - ⑤ 실시된 모든 임상시험에 있어 관찰된 임상 검사치의 변동을 적절히 나타낸 그림
- ① ~ ⑤로 열거된 일람표 및 그림은 원칙적으로 한국어로 작성한다. 다만 총괄 보고서 작성 시에 이용된 기존의 영어 데이터베이스에 의해 이러한 증례 일람표 및 그림을 작성하는 경우에는 용어 및 약어에 관한 한국어와 영어의 알기 쉬운 대응표를 첨부한 후에 영어로 이를 제출해도 상관은 없다.
- 신청자는 통상적으로 시험 보고서를 복수의 문서(개요, 시험 보고서의 본체 및 부록)로서 제출해야 한다. 부록에 대해서는 실험 총괄 보고서의 내용 및 포맷에 관한 ICH E3 가이드라인에 따라 구성한다. 이러한 보고서에 대한 계층 구조를 결정하는 경우에는 신청자는 해당 제품의 life cycle의 어느 시점에서 관련 정보에 변경이 생겼을 경우 CTD 및 eCTD에 대해 변경이 있었던 문서/파일 일식을 교체할 필요가 있다는 점을 고려해야 한다.
- ICH E3 가이드라인의 부록 16은 다음과 같다.
 - 부록 16.1 Study Information
 - 부록 16.2 Patient Data Listings
 - 16.2.1 Discontinued patients

16.2.2 Protocol deviations

부록 16.3 Case Report Forms

16.3.1 CRFs for deaths, other serious adverse events and withdrawals for AE

16.3.2 Other CRFs submitted

부록 16.4 Individual Patient Data Listing(US Archival Listings)

5.4 참고문헌

모든 중요한 발표 논문, 공적인 회의록 또는 다른 규정 지침 또는 권고를 포함한 참고문서의 복사본은 본 항에 둔다. 임상 개요에 인용된 모든 참고문헌과 임상 요약 또는 제5부, 5.3항에서 제공된 개별 기술 자료의 중요한 참고문헌의 복사본을 본 항에 포함한다. 각 참고문헌은 하나의 복사본을 제공한다. 본 항에 포함되지 않은 복사본은 요청이 있을 시 즉시 사용 가능해야 한다.

[해설]

- 「2.5.7 참고문헌」 및 「2.7.5 참고문헌」에서 리스트 된 참고문헌의 복사본을 본 항에 첨부한다.
- 본 항에 첨부된 참고문헌의 목차를 작성하고, 목차 순서에 맞게 참고문헌을 첨부한다. 첨부 방식은 본 해설서 「2.7.6 개개의 시험 요약」을 참고하여 시놉시스의 목차와 같은 패턴으로 작성한다.

표 5.1 임상시험 목록

시험종류	study identifier	보고서 위치	시험 목적	시험 디자인 및 대조군	시험약, 용량, 투여 경로	환자수	건강한 피험자 또는 환자	투여 기간	진행 상태 및 보고서 형태
BA	001	Vol 3, Sec 1.1, p. 183	절대 생체이용율 정맥투여 vs. 정제	교차	정제, 50 mg 단회 경구, 10 mg 정맥	20	건강한 피험자	단회	완료; 단축보고서
BE	002	Vol 4, Sec. 1.2, p. 254	임상시험 제형과 시판형 제형과의 비교	교차	2개 정제 제형, 50 mg, 경구	32	건강한 피험자	단회	완료; 단축보고서
PK	1010	Vol 6, Sec. 3.3, p. 29	PK 평가	교차	정제, 50 mg 단회, 경구	50	신장장애 환자	단회	완료; 최종보고서
PD	020	Vol 6, Sec. 4.2, p. 147	지역간 가교시험	무작위배정, 위약 대조	정제, 50 mg 반복, 경구, 8시간 간격	24 (시험약 12, 위약 12)	원발성 고혈압 환자	2주	진행 중; 중간보고서
Efficacy	035	Vol 410 Sec. 5.1, p. 1286	장기간 유효성 및 안전성 집단약동학 분석	무작위배정, 활성약 대조	정제, 50 mg, 경구, 8시간 간격	300 (시험약 152, 활성대조약 148)	원발성 고혈압 환자	48주	완료; 최종보고서

부록. 질의응답

I. 안전성

1. 2.6.5 약동학시험 : 임신 또는 수유 동물에 대한 시험

질문 : 「2.6.5 약동학시험」 부분에 임신 및 수유 동물에 대한 시험이 포함되어 있습니다. 이러한 자료들은 약동학시험에서 얻은 자료인지 아니면 생식·발생독성시험(Segment 2 studies)에서 얻은 자료인가요?

답변 : 국제공통기술문서(CTD)-안전성 가이드라인은 어떤 시험이 필요한지를 보여주기 위한 것이 아닙니다. 단지 얻어진 비임상시험 자료에 대한 적절한 양식을 나타내는 것입니다.

2. 특정 범주의 독성시험 수행/미수행

질문 : 만약 특정 범주의 독성시험(예; 발암성시험)이 그 약제의 특성(예; 항암제) 때문에 수행되지 않았다면, CTD 자료 내의 항목번호는 시험이 수행되지 않은 사유와 함께 남겨두어야 합니까? 아니면 해당 항목을 삭제하고 순차적으로 새로운 번호를 부여하여야 합니까?

답변 : CTD 자료 내의 항목번호는 유지하고, 이들 시험이 수행되지 않았던 사유에 대해 간략하게 기재합니다.

3. 핵심시험

질문 : 3개월간의 임상시험을 지지하기 위해서 필요한 3개월 독성시험이 후에 9개월 독성시험으로 바뀌었다면, “핵심시험”으로 고려하고 「2.6.7.7 반복투여독성시험 : 핵심시험」 요약표를 만들어야 합니까?

답변 : 그렇습니다. ICH M3 가이드라인에서 규정한 반복투여독성시험 외에도 중요하다고 생각되는 반복투여독성시험에 대해서도 각 시험마다 1개의 표를 작성해야 합니다.

4. 요약표

질문 : 신청자가 특별히 기술해야 할 소견이라고 판단한 독성학적으로 유의한 변화만 CTD에 요약표로 기재하여야 합니까?

답변 : 의미있는 결과만을 CTD에 요약표로 기재하여야 합니다. 이러한 사항으로는 대조군과 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것뿐만 아니라 유의하지 않더라도 의미있는 결과가 포함될 수 있습니다.

5. CTD-안전성에서 불순물 자료 표 - 1

질문 : 일반적으로 의약품 개발 단계에서 관련 원료의 최종적인 기준과 분석방법이 확정되어 있을 가능성은 낮습니다. 따라서 분석방법의 변화 때문에 각기 다른 개발 단계에서 관련 원료에 대한 자료의 직접적인 비교가 어려울 수 있습니다.

답변 : 「2.6.7.4 독성시험 : 시험물질」 표의 목적 중 하나는 확인된 불순물의 안전성 확인 심사를 용이하게 하는 것입니다. 분석방법이 변경되었을 경우에는 초기 배치에 관한 정보를 불순물의 안전성 확인에 적용할 수 없을 수도 있습니다. 이런 경우 「2.6.7.4 독성시험 : 시험물질」 표에 불순물의 안전성 확인과 관련된 배치를 명시하기 위하여 각주를 사용하는 것이 권장됩니다.

6. CTD-안전성에서 불순물 자료 표 - 2

질문 : CTD 표에 초기 단계의 독성시험에 사용된 시험물질의 불순물-기준 및 시험결과가 포함되어야 합니까? CTD에서 비GLP 시험으로 수행한 시험물질의 기준 및 시험자료가 필요한가요?

답변 : 비GLP 시험에 사용한 원료의약품의 분석은 요구되고 있지 않습니다. 그러나 그러한 분석을 수행했을 경우에는 결과를 「2.6.7.4 독성시험 : 시험물질」 표에 포함시켜야 합니다.

7. 비임상시험자료 요약표 양식

질문 : 비임상시험자료 요약표 양식(2.6항)은 제안된 양식인지 아니면 요구되는 양식인지요?

답변 : CTD에서 비임상 정보를 위하여 제공되는 비임상시험자료 요약표 양식은 권장사항입니다. 신청자는 필요한 경우, 최적의 형태로 정보를 제공하고, 결과의 이해와 평가를 용이하게 하기 위해서 양식을 변경할 수 있습니다.

8. 참고문헌 목록

질문 : 비임상시험 개요, 임상시험 개요 및 임상시험 자료 요약과 달리 비임상시험 자료 요약(2.6.8 또는 2.6.2.8, 2.6.4.11 및 2.6.6.11항)에 대한 참고문헌 목록 항이 이 해설서에는 포함되어 있지 않습니다. 비임상시험자료 요약의 참고문헌 목록은 어디에 포함시켜야 하는지요?

답변 : 신청자는 참고문헌 목록을 적절한 위치에 넣을 수 있습니다. 그리고 심사자의 이해를 돕기 위하여 새로운 하위 항목으로 만들 수도 있습니다.

9. 비임상 약동학

질문 : 비임상 약동학 내 많은 시험이 이 항의 한 곳 이상에서 나타날 수 있습니다. 비임상 약동학시험을 모든 약동학 항에 추가하여야 하는지요?

답변 : 이런 경우, 신청자는 해당 시험보고서를 CTD 모듈 처음 항목(예; 흡수 항)에 기재하고, 그 이외의 항목에서는 해당 시험보고서를 참조하도록 하거나, 각각 해당 항에 시험보고서 전체를 기재할 수도 있습니다. 만약 eCTD로 제출한다면, 중복으로 파일 제출이 요구되지 않습니다. 참고문서는 하나의 파일로 제출되어야 합니다.

10. 미생물학적 자료

질문 : 미생물학적 자료는 시험관 내 및 생체 내 시험 모두가 포함합니다. 미생물학적 자료 요약, 개요, 시험보고서는 어디에 포함되어야 합니까?

답변 : 시험관 내 및 생체 내 시험에서 얻어진 미생물학적 자료는 유효성 정보에 포함되어야 합니다. 요약 정보는 「2.7 임상 요약」 항의 적절한 곳에 위치하여야 하고, 시험보고서는 「5.3.5.4 기타 임상시험 보고서」 항에 포함되어야 합니다. 또한, 미생물학적 정보는 비임상 항의 적절한 곳에 기술될 수도 있습니다.

11. 국소내성시험 요약표 예시

질문 : 비임상시험자료 개요 및 요약에서 국소내성시험 양식(2.6.7.16항)에 국소내성시험 요약표 예시를 제공하고 있지 않습니다. 이용 가능한 예가 없는지요?

답변 : 2.6.7.16 양식은 2.6.7.17 양식과 동일합니다. 그러므로 2.6.7.16 요약표 예시는 2.6.7.17 요약표 예시를 참고하시면 됩니다.

12. (단클론 항체 개발 시) 교차반응시험 자료 위치

질문 : 사람 단클론 항체 개발에 있어서, 비임상시험으로 2가지 교차반응시험(① 동물 중 교차반응시험, ② 인간조직 교차반응시험)이 수행됩니다. 동물 중 교차반응시험은 엄밀히 독성시험이 아니고, 인간조직 교차반응시험은 일반적으로 수행되는 시험이 아닙니다. 제4부 중 어디에 기재하여야 하는지요? 「4.2.3.7 기타 독성시험」에 기재하여야 하나요?

답변 : 신청자는 심사자의 이해를 돕기 위하여 제4부 내에 적절한 위치에 넣을 수 있습니다(이 질문에 대한 답변은 8번 질문에 대한 답변과 유사합니다).

II. 유효성

1. 임상시험 보고서 인용

질문 : 제5부에 포함된 임상시험 보고서는 제2부의 임상 개요 및/또는 임상 요약에 인용됩니다. 각각의 임상시험 보고서를 인용할 때 짧은 특정 이름을 사용할 수 있습니다. 모든 모듈에서 인용과 명명 시에 동일한 방법을 따라야 하는지요?

답변 : 각 임상시험 보고서는 짧은 고유의 식별자를 붙여 신청자료 전반에 걸쳐 일관되게 사용할 것을 권고합니다. 신청자는 식별자를 선택할 수 있습니다. 임상시험의 전체 제목은 전체 임상시험 일람표(5.2항)에 제공되어야 합니다.

2. 정의/용어

질문 : CTD에서 사용된 ‘흔한 이상반응(Common Adverse Events)’의 정의는 무엇인가요?

답변 : ICH E3 가이드라인에 정의가 나와 있습니다.

ICH E3(Clinical Study Reports)	임상시험 보고서
(중략) In addition to these complete tables provided in 14.3.1, an additional summary table comparing treatment and control groups, without the patient identifying numbers limited to relatively <i>common adverse events</i> (e.g., those in at least 1% of the treated group), should be provided in the body of the report.	14.3.1항에 제시되는 표 이외에도 비교적 <u>흔한 이상반응(예: 군당 1% 이상의 발생률을 갖는 이상반응)</u> 을 시험대상자 식별코드를 따로 기재하지 않고 치료군과 대조군을 비교한 요약표를 본문에 제시하여야 한다.

3. 항목번호/항목명(제5부)

질문 : CTD 제5부의 특정 항에서 임상시험 보고서가 각각으로 항목번호를 가져야 하는지요? 또는 제목만 언급하는 것으로 충분한가요?

5.3.5 유효성 보고서...

5.3.5.1 임상시험 보고서...

5.3.5.1.1 위약 대조...

임상시험 XXX

답변 : 제5부의 목차는 허가신청에 중요한 구성요소 모두를 확인하기 위하여 CTD 가이드라인에 기술된 번호로 표시되는 모든 항목을 포함하여야 합니다(예를 들어 「5.3.5.1.1 위약 대조시험」). 그리고 적어도 임상시험 보고서 수준까지

포함하여야 합니다. 그러므로 각각의 임상시험 보고서는 목차에서 확인되어야 합니다. 임상시험 보고서 섹션(E3)은 문서 집의 제5부 목차에서 확인될 수 있거나 개별적인 임상시험 보고서의 목차에 표시하여야 합니다.

(목차의 예시)

5.3.5A 유효성 및 안전성 시험보고서 : 적응증 A

5.3.5.1 신청 적응증에 대한 대조 임상시험 보고서

5.3.5.1.1 위약 대조 임상시험

5.3.5.1.1.1 시험 XX-XXX : 적응증 A에 대한 약물 Q의 이중맹검, 위약 대조시험

5.3.5.1.1.2 시험 YY-YYY : 적응증 A에 대한 약물

5.3.5.1.2 활성약 대조 임상시험

5.3.5.1.2.1 시험 ZZ-ZZZ : 적응증 A에 대한 약물 Q 대 약물 R의 이중맹검, 활성약 대조 임상시험

5.3.5B 유효성 및 안전성 시험보고서 : 적응증 B

5.3.5.1 신청 적응증에 대한 대조 임상시험 보고서

4. 2.7 임상 요약 자료의 분량

질문 : 효능·효과가 2개 이상인 경우 임상 요약은 몇 쪽이 되어야 하나?

답변 : 신청 적응증이 한 개라 가정했을 때 보통 이 항목의 분량은 50 ~ 400쪽입니다. 신청 적응증이 여러 개인 경우에는 제출하는 유효성 항목이 여러 개가 될 것이므로 분량은 더 많아질 것입니다.

5. 2.7.3.3 전체 시험을 통한 결과의 비교분석

질문 : 본 해설서에서 “이 항은 신청 용법·용량을 입증하는 자료로서 2항으로부터의 중요한 정보를 상호 참조해야 한다.”라고 제시하고 있습니다. 그러나 본 해설서는 항목 「2.7.3.4 권장 용법·용량과 관련한 임상 정보의 분석」도 포함하고 있습니다. 2.7.3.3항과 2.7.3.4항을 어떻게 구별하는지 명확히 제시하여 주십시오.

답변 : 2.7.3.3항은 의약품의 유효성을 평가한 모든 임상시험 자료를 요약한 것인데 비해 2.7.3.4항은 유효성의 용량-반응 관계 또는 혈중농도-반응 관계의 종합적인 요약입니다. 두 항 모두 2.7.2항으로부터의 자료가 포함될 수 있습니다.

6. 2.7.4.1.2 전반적 노출 범위

질문 : 본 해설서에는 임상 개발 모든 단계에서의 전반적인 약물 노출 범위를 나타내기 위한 표가 필요하다고 나와 있습니다. 표에는 “환자 단독” 또는 “환자와 건강한 사람”을 포함해야 합니까?

답변 : 표에는 적어도 약물에 한 번 이상 노출된 모든 시험대상자에 대해 언급이 되어야 합니다. 즉, 제안된 적응증에 대해 관련이 있는 시험대상자를 규정하고 고려해야 합니다.

7. 2.7.4 안전성 요약

질문 : 외국의 임상 안전성 자료를 새로운 지역으로 외삽하는 경우 이에 대한 정보는 어디에 기술되어야 합니까?

답변 : 임상적 평가변수를 이용한 모든 가교시험(예; 특정 외국의 임상시험 자료를 새로운 지역으로 외삽할 수 있는지를 평가하기 위해 실시한 임상시험)의 요약은 2.7.3.2항에 포함되어야 합니다. 적절한 경우, 2.7.4.5.1항 및 2.7.4.5.2항에서 내인성 및 외인성 인자와 관련된 안전성 자료의 요약에 이러한 정보가 기술되어야 합니다. 끝으로 5.3.5.3항에 정식 가교시험 관련 구체적인 가교 분석, 다른 관련 임상시험 및 기타 적절한 정보를 포함해야 합니다. 이러한 정보는 구체적인 가교 분석에 포함되어야 합니다.

다만, 외국 임상시험 자료를 국내 적용하기 위하여 외삽할 수 있는 지를 평가하기 위한 시험의 개요는 「2.7.R 지역별 정보」에 포함시켜야 할 것입니다. 내인성 및 외인성 민족적 요인(ICH E5 가이드라인)에 관련된 정보에 대해서도 필요에 따라 안전성 자료의 개요를 「2.7.R 지역별 정보」에 기재합니다. 또한, 경우에 따라서는 정규 가교시험, 다른 관련 임상시험 및 기타 적절한 정보를 고려한 가교에 관한 상세한 해석을 5.3.5.3항에 포함시킬 수 있습니다.

8. 생체이용률/생물학적동등성시험 보고서(제5부)

질문 : 제네릭의약품 허가신청 시 생물학적동등성 관련 정보는 어디에 포함되어야 합니까?

답변 : 생체이용률시험 보고서는 제5부의 「5.3.1 생물약제학시험 보고서」에 포함되어야 합니다. 보다 엄밀히 말하면 비교 생체이용률/생물학적동등성시험 보고서는 5.3.1.2항에 포함되어야 합니다.

9. 종이 CTD의 임상시험 보고서 일람표

질문 : 제5부에서 5.2항은 모든 임상시험 일람표로 표시되어 있습니다. 이 항은 제출한 모든 임상시험 보고서를 요약하여 목록화한 것인지? 아니면 개별 임상시험 보고서를 목록화한 것이지요? 다시 말하자면 임상시험 보고서(CSR : clinical study report)의 부록이 아닌 개별 임상시험 보고서의 부록에 대한 표가 여기에 포함되어야 하는지? 아니면 단순히 모든 임상시험을 요약한 표인가요?

답변 : 5.2항에 기재하는 일람표는 제출되는 모든 임상시험 보고서의 목록입니다. 일람표의 구체적인 예시는 “표 5.1 임상시험 목록”을 참고하십시오.

10. 미생물학적 자료

질문 : 미생물학적 자료는 시험관 내 및 생체 내 시험 모두가 포함됩니다. 미생물학적 자료 요약, 개요, 시험보고서는 어디에 포함되어야 합니까?

답변 : 시험관 내 및 생체 내 시험에서 얻어진 미생물학적 자료는 유효성 정보에 포함되어야 합니다. 요약 정보는 「2.7 임상 요약」 항의 적절한 곳에 위치하여야 하고, 시험보고서는 「5.3.5.4 기타 임상시험 보고서」 항에 포함되어야 합니다. 또한, 미생물학적 정보는 비임상 항의 적절한 곳에 기술될 수도 있습니다.

11. 유효성 통합분석 중 2.7 임상 요약 - 통계 목록

질문 : 신청자가 많은 분량의 통계적인 결과물(수천 페이지)을 갖고 있을 때, 어떠한 방법으로 통합된 분석을 형식화하고 제출해야 합니까?

답변 : 「5.3.5.3 1개 이상의 시험으로부터의 분석보고서」에 서술된 대로 「2.7 임상 요약」에 분석 결과를 요약하기에 너무 광범위할 경우, 별도의 보고서로 제출되어야 합니다. 별도의 보고서는 5.3.5.3항에 위치하여야 합니다.

12. 상호 참조/상호 배열(종이문서로 제출 시)

질문 : CTD에서 각 항은 상호 참조되도록 표시하여야 한다고 제시하고 있습니다. 여기서 의미하는 것은 항 번호 또는 항 번호와 항목명인가요(많은 경우 항목명이 상호 참조를 표시하기엔 너무 김)?

답변 : 항 번호와 항목 명을 함께 서술하면 심사자의 명쾌한 이해를 도울 수 있습니다. 사용의 용이성을 유지하면서 상호 참조의 길이를 줄이기 위해서 상호 참조의 항 번호만 포함하고 본문을 작성하는 것이 좋습니다. 예를 들면, 본문에 “집단

약동학 시험 101(5.3.3.5항)에서 본 바와 같이...”라고 서술하면 심사자가 집단 약동학시험 항에서 참조된 시험보고서를 찾을 수 있습니다. “... 비대조 폐렴 임상시험 101A(5.3.5.2항)에서 본 바와 같이 안전성 문제는 없었다”라고 서술하면 심사자가 폐렴에 대한 비대조 임상시험 보고서 항에서 참조한 임상시험 보고서를 찾는데 도움을 줄 수 있습니다.

13. 안전성 데이터베이스의 한계 및 잠재적 영향

질문 : 「2.5 임상 개요」와 「2.5.5 안전성 개요」는 둘 다 안전성 데이터베이스의 한계에 대한 평가를 언급하지만 그것들을 어떻게 기술할지에 대한 상세한 설명은 거의 없습니다. 이들 한계는 어떻게 기술되어야 합니까? 그리고 시판 후 단계에서는 신청자가 저러한 한계를 어떻게 고칠 수 있는지에 대한 특별한 참고문서가 없습니다. 시판 후 조사와 시판 후 임상시험 계획에 대한 고찰은 어디에서 기술하는지요?

답변 : 안전성 데이터베이스의 한계 및 그러한 한계로 인해 약의 시판 후 안전성에 대한 잠재적 영향을 CTD에서 어떻게 기술할지에 대한 자세한 설명은 다음과 같습니다.

- 비임상 독성 및 안전성 약리에 관한 문제, 예를 들면 이용 가능한 사람의 자료로는 충분히 규명할 수 없는 생식/발생 독성, 발암성, 간 손상, 중추신경계 손상, 심장 재분극에 대한 영향 등으로 발생하는 문제나 불완전한 시험으로부터 발생하는 문제
- 사람의 안전성 데이터베이스의 한계는 다음과 같습니다.
 - 의료 현장에서 치료의 대상이 될 가능성이 있는 사람이 제외된 환자 선정 기준
 - 특정 목적에 대한 불충분한 평가(예; 진정작용이 있는 많은 약물은 노인에서의 인지 기능에 대한 영향에 대하여 평가되지 않는다)
 - 특정 환자 집단 또는 하위 집단에 대한 약물의 노출이 제한적인 문제. 예를 들어 어린이, 여성, 노인, 간장애 또는 신장애 환자
- 일반 환자 집단이나 특정 하위 집단에 있어서의 빈도 및/또는 중증도에 대하여 좀 더 특성분석이나 평가가 필요한 기존의 알려진 이상반응 및 잠재적인 이상반응
- 보다 충분한 평가가 요구되는 중요한 잠재적 위해성(예; 약리학적으로 관련된 약물의 기존에 알려진 위해성)
- 충분히 평가되지 않은 약물-약물 상호작용

이러한 정보는 「2.5.5 안전성 개요」에서 기술되고 고찰되어야 하며, 「2.7.4 안전성 요약」과 다른 관련 항에 적절하게 상호 참조하여야 합니다.

시판 전 안전성 데이터베이스의 한계에 대처하기 위하여 계획하고 있는 시판 후 조사나 임상시험의 고찰이 있는 경우는 「2.5.5 안전성 개요」에 기술하며, 특정 임상시험 계획서는 「5.3.5.4 기타 임상시험 보고서」 또는 다른 적절한 항(예; 비임상시험일 경우 제4부)에 기술합니다.

안전성 자료 및 그 한계를 기술하는 방법과 계획된 시판 후 조사나 임상시험을 기술하는 방법에 대해서는 ICH E2E 가이드라인 “약물감시 계획”을 참조하십시오.

14. 복수 적응증

질문 : 2개 이상의 적응증을 효능·효과로 신청하고자 하는 경우, 신청자는 허가신청 자료(예; 「2.5 임상 개요」, 「2.7.3 유효성 요약」, 「5.3.5 유효성과 안전성시험 보고서」)에 임상 부분을 어떻게 작성해야 합니까?

답변 : 「2.5 임상 개요」는 복수 적응증을 개발한 근거에 따라 작성하고, 2.7.3항과 5.3.5항은 이에 상응하도록 상호 참조가 권장됩니다. “유익성/위해성”에 대한 결론은 신청하고자 하는 적응증을 뒷받침할 수 있어야 합니다.

「2.7.3 유효성 요약」에 있어서, 신청 적응증이 2개 이상인 경우, 다음의 구성을 따르는 것이 권장됩니다. 각각의 적응증을 구별하면서 현행 CTD 항목번호를 사용합니다. 예시는 다음과 같습니다.

2.7.3 UTI 유효성 요약

2.7.3.1 UTI 배경

2.7.3.2 UTI 개개의 임상시험 결과 요약

2.7.3.3 UTI 비교 및 분석

2.7.3.3.1 UTI 시험 집단

2.7.3.3.2 UTI 유효성 결과 비교

2.7.3 폐렴 유효성 요약

2.7.3.1 폐렴 배경

다른 항목들도 동일한 구성을 따릅니다.

「5.3.5 유효성과 안전성시험 보고서」에 있어서도 신청 적응증이 2개 이상인 경우, 다음의 구성을 따르는 것이 권장됩니다. 각각의 적응증을 구별하면서 현행 CTD 항목번호를 사용합니다. 예시는 다음과 같습니다.

5.3.5 UTI

5.3.5.1 UTI 비교 임상시험

5.3.5.2 UTI 비비교 임상시험

5.3.5 폐렴

5.3.5.1 폐렴 대조 임상시험

5.3.5.2 폐렴 비대조 임상시험

다른 항목들도 동일한 구성을 따릅니다.

15. 설명에 대한 기술

질문 : 「2.7.4.1.1 전체적인 안전성 평가 계획 및 안전성시험 분석에 대한 종합」에서는 유효성과 안전성 모두에 기여한 임상시험에 대하여 설명하여야 하고, 이 설명은 「2.7.3.2 개개의 시험결과에 대한 요약」에 포함되어야 하고 안전성 항에만 참조되어야 한다고 기술하고 있습니다. 2.7.3.2항에 포함된 설명이 안전성 결과뿐만 아니라 “심사자의 이해를 돕는 충분한 상세 설명 … 그리고 어떻게 안전성 자료가 수집되었는지”에 대한 것을 서술하라는 것인지, 아니면 결과가 2.7.4.1.1항에 포함되어야 하는지 명확히 하여 주십시오

답변 : 일반적으로 안전성 결과는 2.7.4.1.1항에 기술되어야 합니다. 왜냐하면 「2.7.3 유효성 요약」은 유효성에 대해 다루고 있기 때문입니다. 동일 임상시험에 대하여 중복 기술하는 것을 피하기 위하여 2.7.3.2항에서는 안전성과 유효성 모두를 입증한 임상시험들에 한하여 전반적인 기술과 임상시험 설명, 피험자의 임상시험약에 대한 노출 정도에 대한 정보, 어떻게 안전성 자료가 수집되었는지에 대한 정보를 요구합니다. 이러한 접근은 2.7.4.1.1항에서 확인되어야 하며, 안전성과 유효성 자료에 기여한 임상시험은 2.7.3.2항에 포함되어 있어야 합니다. 그러나 「2.7.3.1 배경 및 개요」에서 기술된 대로 안전성 평가에 적합한 임상시험에 대한 모든 결과는 「2.7.4 안전성 요약」에서 고찰되어야 합니다.

16. 증례기록서/개별 환자 목록

질문 : ICH E3 가이드라인에 따르면, 증례기록서는 부록 16.3항에, 개별 환자 목록은 부록 16.4항에, 출판물과 참고문헌은 각각 부록 16.1.11항과 16.1.12항에 위치하고 있습니다. CTD 구성에서는 증례기록서와 개별 환자 목록은 5.3.7항에 두고 있고 참고문헌은 5.4항에 위치하고 있습니다. 이들 항목이 종이문서와 전자문서(CTD/eCTD)로 제출 시 실제로 어느 부분에 위치해야 하는지 명확히 하여 주십시오.

답변 : 종이문서의 경우 증례기록서와 개별 환자 목록은 5.3.7항에 위치해야 합니다.

전자문서의 경우, 증례기록서와 개별 환자 목록을 위한 PDF 파일이 5.3.7항 폴더 안에 있어야 합니다. 그러나 index.xml 파일의 경우, 증례기록서와 개별 환자 목록에 대한 최소 구성단위(leaf element)는 같은 제목 아래에 포함되어야 합니다. 또한, 이런 최소 구성단위는 「5.3.7 증례기록서와 개별 환자 목록」의 제목 아래에 반복적으로 위치할 수 있습니다. 지역에 따라 필요 시 자료는 지역 규정에 따라 구성되어야 합니다.

종이문서의 경우 출판물과 참고문헌은 5.4항에 위치해야 합니다.

전자문서의 경우 출판물과 참고문헌에 대한 파일은 5.4항 폴더 안에 위치해야 합니다.

그러나 index.xml 파일의 경우, 출판물과 참고문헌에 대한 최소 구성단위(leaf element)는 같은 제목 아래에 포함되어야 합니다. 또한, 이런 최소 구성단위는 「5.4 참고문헌」의 제목 아래에 반복적으로 위치해야 합니다.

의약품 국제공동기술문서(CTD) 해설서

발 행 일 2020년 9월

발 행 인 이 동 희

편 집 위 원 장 서 경 원

편 집 위 원 의약품심사부 순환신경계약품과

오호정, 정주연, 남지연, 김지명, 배수영, 김송이,
박고우니, 정경아,

발 행 처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 순환신경계약품과



【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