

MFDS/MaPP : GRP-MaPP-심사기준-03(지침서 0914-03)

승인일: 2006

개정일: 2024. 1. 31.(11개정)

의약품 안전성·유효성 검토서 작성기준
Guideline on a Drug's Safety & Efficacy Review Templates

| 구분 | 소속 및 이름 |
|-----|-----------------------|
| 작성자 | 순환신경계약품과 주무관 우나리 |
| 검토자 | 순환신경계약품과 과장 도원임(직무대리) |
| 승인자 | 의약품심사부장 김영림 |

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

의약품 안전성·유효성 검토서 작성기준

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 단순 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 checked="" type="checkbox"/> 예(☞ 지침서) <input 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 type="checkbox"/> 예(☞ 안내서) <input checked="" 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. 2024 년 1 월 31 일 <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> 담당자 확 인(부서장) 우 나 리 도 원 임(직무대리) </div> | | |

이 지침서는 의약품 안전성·유효성의 심사 시 검토서 작성의 세부 지침을 정한 것으로서 식품의약품안전처 관련 부서 담당 직원의 업무처리를 위한 것입니다.

본 지침서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 지침서는 2024년 1월 31일 현재 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ “공무원 지침서”란 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것임(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 지침서에 대해 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 순환신경계약품과로 문의하시기 바랍니다.

전화 : 043-719-3004/3018

팩스 : 043-719-3000

<개요>

목적

이 지침서(편람)는 의약품 품목허가(변경허가를 포함) 신청 시 안전성·유효성 심사에 대하여 심사자로 하여금 안전성·유효성 검토서 작성에 적정을 기하게 하기 위함이다.

공개여부

공개

유효일

이 지침서(편람)는 발간일로부터 유효함

연락처

이 편람에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 순환신경계약품과(전화: 043-719-3004/3018, 이메일 : woonr@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목차>

1. 목적
2. 관련규정
3. 본문

1. 목적

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

2. 관련규정

- 「약사법」 제31조, 제42조
- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 (총리령)
- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 (식품의약품안전처 고시)

3. 본문

3.1. 정의

3.1.1. 안전성·유효성 심사(이하 ‘안유심사’)

의약품 품목허가를 뒷받침하는 독성, 약리, 임상자료에 관한 종합적인 요약 및 분석이다. 안유심사는 신청 허가사항(proposed label)에서 유효성, 안전성 및 유익성/위해성과 관련된 가장 중요한 과학적, 임상적, 규제적 검토사항에 초점을 맞추어야 한다.

3.1.2. 안전성·유효성 심사자(이하 ‘안유심사자’)

의약품 독성, 약리, 임상을 심사하는 심사자를 말하며, 담당자(1차 심사자, primary reviewer), 검토자(연구관, 2차 심사자), 결재자(부서의 장, 3차 심사자)를 포함한다.

3.1.3. 안전성·유효성 검토서(이하 ‘안유검토서’)

안유심사 내용의 구성, 목차, 배치 및 순서를 표준화한 양식이다. 검토서는 신청 효능·효과가 안전하고 유효한지를 뒷받침하는 증거에 대한 안전성·유효성 심사자의 평가 및 결론, 시험방법의 적절성, 규제적 권고사항 등의 내용을 포함한다. 검토서는 안유심사의 각 요소를 기록하는 데 일관성을 유도하고 정보를 신속히 조회할 수 있도록 해준다.

3.2. 방침

- 안유검토서는 식약처내 모든 안유심사자가 사용한다.
- 안유검토서는 의약품의 품목허가(변경허가) 신청 시 안유심사 결과를 문서화하기 위해

서 사용되어야 한다.

- 필요하다면 신청사항에 따라(예. 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제25조제2항제7호 중 단순정보 변경) 안유검토서는 변경이 가능하다.

3.3. 안유검토서 작성에 관한 사항

3.3.1. 일반원칙

안유검토서는 다음의 4가지 중요한 원칙에 따른다.

- 식약처내 안유심사자 및 다른 부서간 협력과 원활한 의사소통을 위하여, 안유검토서의 내용은 과학적·임상적·규제적 쟁점사항과 검토절차에 따라 논리적인 흐름이 있도록 기술하여야 한다.
- 품목허가(변경허가를 포함) 신청 시 안유심사 품질을 최적화하기 위하여 심사 시 대두되는 중요한 쟁점사항은 심사부내 심층검토(peer review)를 통하여 다른 심사자와 소통함으로써 이를 공유하도록 한다.
- 시간과 노력을 최대한 효율적으로 활용하기 위하여 안유심사는 중요한 쟁점사항들과 심사절차의 시간 관리에 초점을 맞추어야 한다.
- 과학적 심사에 대한 엄격한 준수와 양질의 심사를 위하여 안유심사는 독성학, 약리학, 임상약리학, 임상 및 해당 질환의 치료에 있어서 현재의 학문적 흐름을 따르고 있음을 입증해야 한다.

3.3.2. 구성

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

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

[표1] 안유검토서의 구성

| 구 성 | 내 용 및 설 명 |
|-------------------|--|
| 표지 | <ul style="list-style-type: none"> - 결재란 - 신청품목에 대한 정보 - 검토결과 - 참고사항 |
| 붙임1. 시정사항/보완사항 | <ul style="list-style-type: none"> - 시정사항 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 저장방법 및 사용기간에 대한 시정내용 - 보완사항 |
| 붙임2. 안전성·유효성 검토요약 | <ul style="list-style-type: none"> - 전체 요약(Overall summary) 심사자 종합의견 자료의 적합성 확인 독성·약리·임상자료 총괄 개요 및 요약표 - 개별 시험 검토(Individual study review) 목차에는 시험제목 및 시험번호를 기재 각 시험별 요약서를 작성함 |
| 붙임3. 임상통계검토서(필요시) | 임상통계심사자에게 전문 심사를 의뢰한 경우에 해당한다. |

3.3.3. 작성서식

검토서 양식은 반드시 한글 소프트웨어의 서식으로 작성한다. 표준서식은 아래와 같다 ([붙임 1] 안전성·유효성 검토서 참조).

- 용지 : A4(210 × 297mm), 세로방향
- 여백 : 위쪽 20mm, 아래쪽 15mm, 오른쪽 20mm, 왼쪽 20mm, 머리말 15mm, 꼬리말 15mm
- 줄 간격 : 180%
- 글꼴 : 휴먼명조(또는 굴림)
- 글자크기 : 11폰트
- 행의 정돈 : 양쪽정렬
- 페이지 수 : 가운데 바닥3

3.3.4. 일반적 준수사항

- 안유심사한 결과를 문서화하기 위하여 안유심사자는 본 편람에 첨부된 안유검토서 양식을 사용해야 한다.
- 문체는 국어기본법에 따라 어문규범에 맞게 작성하고 모호해서는 안 되며 간결하고 명료해야 한다. 검토서는 식약처 내부뿐만 아니라 의약전문가, 대국민 등의 외부인에게도 일부 제한되어 공개되므로 가능한 한 모든 독자들이 이해할 수 있는 언어로

작성한다. 예를 들어, 약어는 최대한 줄이거나 약어표를 추가하고, 생소한 용어에 대해서는 설명을 추가한다.

- 검토서 작성 시 검토의견과 시험결과 요약은 서술식이나 개조식으로 연역적 방법(글의 첫머리에 결론이 오며 이를 뒷받침하는 세부사항이 뒤에 오는 방식)으로 기술한다.
- 검토서에 제목과 세부제목을 기록하고, 번호를 부여하고 순서대로 작성한다. 필요시 하위제목을 추가할 수 있다. 자료제출이 해당되지 않거나 면제되는 경우, 해당 제목을 삭제하지 않고 '해당없음' 또는 '면제근거'를 기재한다.
- 전체에 걸쳐 글자크기는 11폰트로 하며 제목 및 하위제목은 굵게(bold) 구분하여 작성하고, 글자크기를 다양하게 하지 않는다.
- 민원인이 제출한 자료를 그대로 인용(복사하여 붙여넣기)하는 경우 해당 정보(민원서류 중)의 출처를 기록한다. 예를 들어, 모듈 위치, 모듈번호, 쪽번호, 표나 그림을 기재한다.
- 심사자는 안유심사 시 민원인으로부터 간단한 추가자료를 받은 경우, 민원인이 자료를 제출한 일자와 자료목록을 검토서에 기재하고, 관련 자료는 의약품통합정보시스템에 업로드한다.
- 안유심사 시 민원인이 제출하지 않았으나 심사자가 필요에 의해 추가로 인용한 참고문헌이 있는 경우, 이를 부록에 목록화하여야 한다.
- 검토서 작성 시, 형식의 일관성을 유지하기 위하여 한글 프로그램의 '차례만들기, 책갈피, 하이퍼링크, 스타일, 주석 지정'과 같은 기능을 사용할 것을 권장한다.
- 제출자료를 요약하는 경우 해당 시험보고서 번호를 함께 기재하여 출처를 제공할 수 있다. 제출자료 요약 사이사이에 심사자가 의견을 추가하는 경우, 이를 화살표(⇒)를 사용하여 강조할 수 있다.
- 보완이 요청되었던 품목의 경우 보완 전·후 검토서를 동일한 검토서 파일 내에 작성한다. 보완 후 검토서(예. 2차 검토서)가 보완 전 검토서(예. 1차 검토서) 앞에 오도록 위치해야 한다.
- [붙임 1] 안전성·유효성 검토서 양식
- 심사자는 검토서 작성 후 안유검토서의 완성도 평가를 위해서 아래 항목을 고려한다.
 - 검토서를 표준서식에 따라 작성하였습니까?
 - 검토서에 철자 및 문법상의 오류는 없습니까?
 - 검토서 양식의 모든 항목(임상시험 실태조사 여부 등)을 작성하였습니까? 그렇지 않은 경우, 타당한 이유를 설명하였습니까?
 - 민원인이 추가로 제출한 자료를 검토서 해당 항목에 요약 기재하고 그 목록을 부록항에 기재하였습니까?
 - 한 명 이상의 심사자가 검토서를 작성한 경우, '심사자' 등과 같은 항목에 이를 명

확하게 기재하였습니까?

- 검토서 내 심사자 의견을 일관성 있게 작성하였습니까?
- 검토서에 최종 시정사항(허가사항) 및 시정근거를 붙임으로 작성하였습니까?
- 최종 허가사항을 '의약품의 품목허가·신고·심사 규정'의 품목허가항목 기재법에 따라 적합하게 작성하였습니까?

[붙임 1] 안전성·유효성 검토서 양식

안 전 성 유효 성 검 토 서

(□최초, □변경)

년 월 일

| 담당자 | 연구관 | 과 장 |
|-----|-----|-----|
| | | |

종류 : 품목허가신청/허가변경/사전검토

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

3) 기허가 현황이나 검토경위를 기재한다.

4) 중앙약사심의위원회 자문, 의약품심사자문단 자문, 심사부내 심층검토(peer review) 개최 여부 및 결과 등을 기재한다.

1. 심사자

- 기준 및 시험방법 심사 : 000 주무관
- 임상통계 심사 : 000 주무관

2. 임상시험 실태조사

실사 일자, 실사 기관, 실사 결과 및 이에 따라 안전성유효성 심사에 필요한 조치 사항(보완, 시정사항) 등 기재, 해당사항 없는 경우 해당사항 없음으로 기재

3. 민원심사이력

가. 이전 심사이력

- 2010. . . . 제조판매품목허가신청(접수번호)
- 2010. . . . 자진취하/반려/부적합
- 2010. . . . 사전검토의뢰(의뢰사항과 회신내용을 기재한다)
- 2010. . . . 보완자료 요청

나. 해당 건 심사이력

- 2010. . . . 품목허가신청/협의의뢰
- 2010. . . . 임상실태조사 요청
- 2010. . . . 협의회신(보완)
- 2010. . . .

붙임 1. 검토의견(보완사항/시정사항)

2. 보완사항 및 이행결과

3. 안전성·유효성 검토요약

4. 임상통계검토서 (필요시)

<품목허가(변경) 신청 건 검토의견>

붙임 1. 검토의견(보완사항) - *제품명, 회사명을 기입한다.*

(작성예시)

의약품의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시 *현 고시번호와 고시일자 기재한* 다.)에 근거하여 검토한 결과 다음의 자료를 보완하여 제출하여 주시기 바랍니다.

1. 동 규정 제○조제○호에 적합한 비임상시험성적에 관한 자료

가. 1) 관련규정 : 제7조 제5호

2) 검토의견 :

3) 보완사항 :

2. 동 규정 제○조제○호에 적합한 임상시험성적에 관한 자료

가. 1) 관련 규정 : 제7조 제6호 다목

2) 검토의견 : 가)

나)

3) 보완사항 : 가)

나)

붙임 1. 검토의견(시정사항) - *제품명, 회사명을 기입한다.*

(작성예시)

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

☐ 효능·효과

☐ 용법·용량

☐ 사용상의 주의사항

☐ 저장방법 및 사용기간

. 끝.

붙임 2. 보완사항 및 이행결과

(작성예시)

1. 신청 사항의 용법용량 중 소아투여에 대한 근거자료를 제출할 것

⇒ 보완 답변서 1번

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

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

⇒ 보완 답변서 2번

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

붙임 3. 안전성·유효성 검토요약 - 제품명, 회사명을 기입한다.

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

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

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

면제여부 :

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호

[별표1] II. 자료제출의약품 1. 새로운 염(이성체 등)을 유효성분으로 함유한 의약품

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|------|----------|----------|----|----|----|----|---|---|---|---|---|-----|-----|-----|---|---|---|---|---|----|---|---|
| | 1 | 2 | | 3 | | | | 4 | | | | | | 5 | | | 6 | | 7 | 8 | 비고 | | |
| | | 가 | 나 | 가 | | 나 | | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | | | 가 | 나 | 다 | | | | 가 | 나 |
| | | | | 1) | 2) | 1) | 2) | | | | | | (1) | (2) | (3) | | | | | | | | |
| 제출범위 | ○ | 해당 없음 | 해당 없음 | X | X | ○ | X | △ | X | X | X | X | △ | △ | △ | △ | △ | △ | ○ | X | ○ | ○ | |
| 제출여부 | ○ | 해당 없음 | 해당 없음 | X | X | ○ | X | △ | X | X | X | X | △ | △ | △ | △ | △ | △ | ○ | X | ○ | ○ | |

면제여부 :

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 기원 및 개발경위부터 임상시험자료까지 전반적으로 검토한 결과, 심사자의 종합적 검토 의견을 기재한다. 여기에는 주로 자료의 보완이나 적합/시정적합에 직접적으로 관련된 사항을 위주로 기재하며 의약품의 일반적 유의사항이나 허가조건과 관련된 사항을 포함한다.
- 중앙약사심의위원회 자문, 의약품심사자문단 자문, 심사부내 심층검토(peer review) 개최 여부 및 결과 등을 기재한다.
- 기 검토된 종합의견(보완 시)을 바탕으로 최종회신을 위한 종합적인 의견을 간결하게 기재하며, 타당성 여부(적합, 시정적합, 검토불가 등)에 대한 사항을 기재한다.
 - ※ 특히, 검토불가의 경우 사유 기재
- 2차 또는 3차 심사자 종합의견을 간결하게 기재, 또는 다음과 같이 기재한다.
 - <2차 심사자(검토자)> 안전성·유효성 심사자료에 대한 최종 타당성 여부를 기재하고, 주요 논의사항 등 추가 검토의견을 기재
 - <3차 심사자(결재자)> 안전성·유효성 심사자료에 대한 최종 타당성 여부를 기재하고, 필요시, 1차 및 2차 심사자 간 의견 차이에 따른 논의사항을 포함하여 추가 검토의견

을 기재
예시)

- 종합 검토의견
 - <1차 심사자(담당자)>
 - 신약으로서 제출된 비임상시험자료, 임상시험자료 및 신청 약물의 유익성-위해성에 대한 종합 검토 결과 신청약물의 안전성·유효성이 확인됨, 가교자료 검토 결과 외국 임상자료의 국내 적용이 타당함, 효능·효과 및 용법·용량, 사용상의 주의사항을 시정함
 - <2차 심사자(검토자)>
 - 검토 완료되었으며, 안전성·유효성 심사자료를 검토한 결과 적합(또는 반려)함
 - <3차 심사자(결재자)>
 - 검토의견에 동의함

[약어 및 정의]

- 동 검토서에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

이 항목에서는 다음을 포함한다.

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

1.2. 기원 및 개발경위

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

(작성예시)

- ○○○은 ○○○esterase 억제효과를 통하여 ○○○치료약물로 개발하였으며 물리화학 적성질 및 비임상시험 자료를 통하여 안전성을 확보하였음.
- 독일 ○○사가 199○. ○.에, 영국에는 199○. ○.에 허가를 득하였다. 미국에서는 ○○

○사에서 200○. ○. ○.에 허가를 득함.

- 국내·외 개발현황에 관한 자료 : 영국 CPP(199○. ○.), 미국허가(200○. ○.), 영국의약품집(20○○), 독일의약품집(20○○)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

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

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

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

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

다음의 사항을 간략히 기술한다.

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

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

- 동 항목은 안전성유효성 심사항목은 아니나, 안전성유효성 심사의 판단에 도움이 되기 위해서 의약품으로서의 기본적 요건에 대한 사항을 기재한다. 품질과 함께 신청된 경우에는 '품질검토서를 참고한다.'로 기재할 수 있다.
- 주성분 및 첨가제(서방성기제 등 특이한 경우 또는 새로운 첨가제인 경우)의 원료규격을 기재하며, 새로운 첨가제 또는 주성분의 유연물질, 분해생성물에 대한 안전성평가 여부를 위하여 그 종류와 기준을 기재한다.

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

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

2.1.2. 원료 규격

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 원료약품 및 그분량

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

2.2.2. 기준 및 시험방법

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

(작성예시)

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

- 사전검토 회신 : 침단의약품품질심사과-○○○호(2023.6.2.)

2.1. 원료의약품

2.1.1. 일반정보

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

2.1.2. 규격

- 성상 황색의 결정 또는 결정성 가루, 약간 특이한 냄새, 맛은 쓰다.
- 함량 96.0~102%
- 확인시험 정성반응, 자외부 흡수스펙트럼, 적외부 흡수스펙트럼
- pH 4.0~5.0
- 순도시험 용해상태, 중금속(20ppm이하), 비소(2ppm이하), 총유연물질(1.0%이하)
- 수분
- 검조감량
- 강열잔분
- 염화물
- 저장법 차광 기밀용기

2.2. 완제의약품

2.2.1. 원료약품 및 그분량

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

2.2.2. 기준 및 시험방법

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

3. 안정성에 관한 자료

- 원료의약품과 완제의약품으로 구분하여 적절한 표로 제시한다.
- 원료의약품의 안정성 시험자료는 DMF와 중복될 수 있으며, 안전성·유효성 검토 시 해당 의약품의 판단에 도움이 되는 경우가 있을 수 있으므로 회사가 제출한 경우는 기재토록 한다. 그러나 안전성유효성심사에 검토한 것이 원료의 DMF 안정성시험을 인정하는 것은 아니다.
- 시험종류, 시험조건, 용기형태, 재질, 제조번호, 측정시기, 결과를 아래 예시된 표와 같이 기재한다. 필요시 제조장소, 제조년월일, 시험항목 등을 기재한다.
- 용기형태 및 재질은 보통 의약품이 직접 닿는 직접용기에 대하여 기재하고, 이차용기에 대해서는 개별시험자료에 기재한다.
- 용기형태는 보통 블리스터(b blister), 스트립(strip) 포장, 앰플, 바이알, 프리필드시린지, 병 등으로 기재하고 용기의 재질이 여러 가지인 경우 모두 기재한다.
- 품질과 함께 신청된 경우에는 '품질검토서를 참고한다.'로 기재할 수 있다.

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

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

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

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

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

3.4. 안정성에 대한 심사자의견

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

(작성예시)

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태 / 재질 | batch | 측정시기 (month) | 결과 |
|--------|---------------|----------------------|-------------------|----------------|---|
| 장기보존시험 | 25℃/60% RH | Alu/Alu-foil blister | 001 002 003 | 0, 3, 6, 9, 12 | 수분함량이 증가하는 양상이나, 기준 내 적합 12개월간 안정 |
| 가속시험 | 40℃/75% RH | Alu/Alu-foil blister | 001 002 003 | 0, 3, 6 | 수분함량이 증가하는 양상이나, 기준 내 적합 가속조건하에서 6개월간 안정 |
| 가혹시험 | 1,200,000 lux | Alu/Alu 직접노출 | 004 | 24hr | |

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

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

3.4. 안정성에 대한 심사자의견

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월로 인정

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

- 자료 면제인 경우 해당 사유, 관련 규정 및 조항을 기재한다.

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

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

| 시험종류 | 종 및 계통 | 투여방법 | 투여기간 | 용량 (mg/kg) | GLP 준수 | study # | 결과 |
|-----------|--------|------|------|------------|--------|---------|----|
| 단회투여 독성시험 | 랫드 | 피하 | 단회 | | Yes | | |
| | 수컷 | 피하 | 단회 | | No | | |

| 시험종류 | | 종 및 계통 | 투여방법 | 투여기간 | 용량 (mg/kg) | GLP 준수 | study # | 결과 |
|--------------------|------------|-----------|------|-----------------|------------|-----------|------------|----|
| | | 비글견 | | | | | | |
| 반복투여 독성시험 | | 랫드 | 피하 | 주 1회 (총 5 회) | | | | |
| | | 랫드 | 피하 | 6개월 | | | | |
| | | 마우스 | 피하 | 3개월 | | | | |
| | | 수컷 비글견 | 피하 | 6개월 | | | | |
| | | 원숭이 | 피하 | 12개월 | | | | |
| 유전독성 시험 | 복귀돌연 변이 | | | | | | | |
| | 염색체 이상 | | | | | | | |
| | 소핵 | | | | | | | |
| 생식· 발생 독성시험 | Seg I | 랫드 | | | | | | |
| | Seg II | 랫드 | | | | | | |
| | Seg II | 토끼 | | | | | | |
| | Seg III | 랫드 | | | | | | |
| 면역독성 시험 | 항원성 | 기니픽 | | | | | | |
| | | 기니픽 | | | | | | |
| | 기타면역 독성 | - | | | | | | |
| 발암성시험 | | - | | | | | | |
| 의존성시험 | | - | | | | | | |
| 국소독성시험 (국소내성시험) | | 토끼 | 피하 | | | | | |
| | | 토끼 | 근육 | | | | | |

4.2. 독성시험자료 개별 요약

각 독성시험결과의 작성 원칙은 다음의 내용이 포함되게 기술한다

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

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

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

(작성예시)

4.2.1.1. Wistar 랫드를 이용한 단회투여독성시험[시험번호 00000]

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

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

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

(작성예시)

- 마우스에서 최대 13주, 랫드에서 최대 26주, 비글견에서 최대 39주 매일 경구 투여시 ○○○의 과도한 약리학적 활성으로 인한 영향이 나타났음. 랫드 26주, 비글견 39주 만성 반복 투여시 수분 섭취 증가, 체중 증가량 감소, 경미한 전해질 불균형(칼륨 및 칼슘 증가) 등이 나타남. 만성 반복 투여시 주요 독성 장기는 부신(랫드 및 비글견), 전립선(비글견)이었음

4.2.2.1. 랫드 4주 회복기를 포함한 26주 반복투여독성시험 [시험번호 00000]

- 랫드(Wistar)에서 ○○○을 5-15 mg/kg/day 26주 반복 투여한 결과, 투여 관련 치사는 나타나지 않았음. 수컷에서 임상증상은 관찰되지 않았으나, 암컷의 고용량군에서 산발적인 임상증상이 관찰됨. 전해질 불균형 소견은 작용기전과 연관된 과도한 약리작용으로 간주됨. 고용량인 15 mg/kg/day 2마리 수컷에서 눈물샘(수컷)의 미만성 위축이 확인되었음. NOAEL은 수컷 5mg/kg, 암컷 1.5mg/kg였음

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

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

(작성예시)

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

4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

- 모체 및 F1에서의 NOAEL를 기재한다.
- 용량의존적으로 독성이 증가하거나, 다른 군에 비해 독성이 심각한 경우 이를 포함한다.
- 독성동태시험결과가 있는 경우 이를 포함한다.
- 수태능 및 초기배 발생시험, 배·태자 발생시험, 출생전후발생 및 모체기능시험 등을 포함한다.

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

4.2.4.2. 배·태자발생시험

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타

(작성예시)

4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- 수컷/암컷 랫드, 0, 4, 6, 8 mg/kg (0, 24, 36, 48 mg/m²), 경구(위관)투여.
- 수컷은 교배 전 4주, 교배 동안부터 사망까지 최소 5주 투여. 암컷은 교배 전 2주, 교배 동안 및 교배 후 7일째까지 매일 투여.
- OOO를 투여한 모든 치료 동물에서 전신 노출이 나타났음. 노출은 용량과 거의 비례하여 증가. OOO 혈장 농도는 치료 1일, 치료 36일(수컷) 또는 임신 7일(암컷)에 유사. 반복 투여 후에 OOO 혈장 농도 변화 없음. OOO의 혈장 농도는 암컷보다 수컷에서 두 배 이상.
- 8 mg/kg이 투여된 한마리 수컷은 체중 감소 및 전신적으로 나쁜 임상 상태로 인해 치료 19일째 부검 시행.
- 6 또는 8 mg/kg을 투여한 수컷에서 낮은 빈도로, 암컷에서 드물게, 묽은 배설, 구강 및 코와 주둥이 부분의 외피형성, 구강 및 코와 주둥이 부분의 붉어지는 임상 증후 발생.
- 대조군과 비교했을 때 6 또는 8 mg/kg을 투여한 수컷에서 용량 의존적으로 일시적인 전반적 평균 체중 감소(각각 0.72배 또는 0.55배) 관찰. 8 mg/kg을 투여한 암컷에서 짝짓기 전과 초기 임신 동안 체중 감소.
- 교미 이전 평가된 발정 주기, 교배능, 생식력, 교배율, 임신율, 생식 지표는 OOO에 의

한 영향 없음.

- 착상 수와 생존 배아의 수는 8 mg/kg (각각 대조군의 0.88배 및 0.82배)에서 약간 적었는데, 이러한 효과는 주로 모체 체중 감소와 약간 적은 황체 수의 결과(대조군의 0.91배)였으며 특정 생식 독성이라기보다는 일반적인 독성 효과로 고려됨.
- NOAEL=8 mg/kg (AUC_{0-24h} 는 000 일일용량 50 mg/day 투여시 환자 노출의 1.3배 (수컷), 0.51배(암컷) 수준).

4.2.4.2. 배 · 태자발생시험

- 임신 랫드 16 mg/kg(96 mg/m^2), 토끼 10 mg/kg(120 mg/m^2), 경구(위관) 투여.
- 유의한 유해 효과나 기형을 나타내지 않았음.
- 랫드에서 유해한 효과가 나타나지 않은 것은, 임신 암컷 랫드에서 나타난 바와 같이 약물이 태반을 통과하지 않는 것으로 판단됨.
- 랫드 NOAEL=8 mg/kg, 토끼 NOAEL= 2.5mg/kg (AUC_{0-24h} 는 50 mg/day 투여시 환자 노출의 2.2배(랫드), 0.30배(토끼) 수준).

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 이유 전 6 또는 8 mg/kg 투여받은 암컷에서, 출생 체중, 자손의 체중 감소 (8 mg/kg 에서 수컷과 암컷은 대조군의 0.91배).
- 기능 발달 지표, 성적 성숙, 학습 및 기억 평가를 포함한 행동 평가에 대한 영향 없음.
- 자손에서 적지만 측정가능한 전신 약물 노출은 수유를 통한 것으로 예측됨 (000 경구 투여시 수유 랫드의 모유로 약물이 분비되는 것을 보여준 약동학 시험과 일치).
- F1의 교배능이나 자손의 생식능에는 영향이 없으며, 체중에 대한 영향은 상대적으로 적음.
- 최고 전신 노출 용량인 6 mg/kg에서 어미의 총 전신노출(AUC_{0-24h})은, 50 mg/day 일일용량을 투여한 환자 노출의 0.23배.

4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

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

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

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

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 전반적으로 고찰하고, 주요 독성에 대해 기술한다.
- 다음 사항 등을 고려하여 동물에서의 영향이 인체에서도 나타날지 여부와 관련하여 기술한다.
 - 중요한 관찰 사항 및 인체 안전성에 대한 유의성을 기술
 - 선정된 동물모델 및 시험에서 사용한 용량 및 투여기간에 대한 타당성 검토
 - 연구에서의 미흡한 점을 기술
 - 독성평가자의 견해가 시험책임자와 결론이 다른 경우 타당한 과학적 근거와 함께 의견을 제시
- 사용상의 주의사항에 반영해야 하는 시정사항을 기재한다.
 - “임부 및 수유부에 대한 투여”항에 생식발생독성에 관한 사항
 - “12.기타”항에 유전독성, 발암성에 관한 사항

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

- 자료 면제인 경우 해당 사유, 관련 규정 및 조항을 기재한다.

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

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

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- 효력시험은 가능하면 관련 효능별, 시험항목별(*in vitro*, *in vivo*)로 구분하여 작성하되, 시험모델명, 동물종, 투여경로, 투여용량, 결과 등을 제시하여 작성한다.
- 제출된 효력시험의 요약표(예시 참조)를 작성한다. 요약표는 품목에 따라 적절히 변경할 수 있다.
- 가능하면 비임상시험 전반에 걸쳐 농도, 용량 등의 단위를 통일하여 작성한다.

(작성예시)

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

[표 1] ○○ 효력시험성적 요약

| (1) AChE 억제효과와 기억력 증진작용 | | | | | |
|-------------------------|------------------------|-----------|------|----------|----------------------------------|
| 시험 항목 | 시험계 | 동물종, 투여경로 | 투여기간 | 투여량, 농도 | 시험성적 |
| AChE 활성 | Ellman's method | in vitro | | ○○~○○ μM | IC ₅₀ = ○○ μM |
| 기억력 증진 | Passive avoidance test | Rat, ↑복강 | 1회 | ○○ mg/kg | control group level 까지 유의성 있게 회복 |

| | | | | | |
|--|--|----------------------|-----------|--------------------|---|
| | (Scopolamine 1 mg/kg, i.p.) | Rat, ♂ 경구 | 7일(1일 1회) | ○○ mg/kg | 유의성 있게 회복 |
| | | | 1회 | ○○, ○○, ○○ mg/kg | 유의성 있게 회복 |
| | | | 7일(1일 1회) | ○○, ○○ mg/kg | 유의성 있게 회복 |
| | 8-arm radial maze test (Scopolamine 1 mg/kg, i.p.) | Rat, ♂ 복강 | 1회 | ○○ mg/kg | scopolamine 단독투여군 보다 유의성 있게 error수 감소 |
| | | Rat, ♂ 경구 | 1회 | ○○, ○○ mg/kg | 1일부터 2일에서 유의성 있게 error수 감소 |
| (2) 항허혈 효과 | | | | | |
| 시험 항목 | 시험계 | 동물종 투여경로 | 투여기간 | 투여량, 농도 | 시험성적 |
| 조직 병리학적검색 | MCA의 인위적인 폐쇄에 의한 허혈모델 | Rat, ♂ 복강 | 7일(1일 1회) | ○○ mg/kg | ▶ 뇌경색부위가 유의성 있게 감소(전두엽극에서 6mm부근) ▶ 신경세포의 손상이 대조군에 비해 현저하게 적음 |
| 학습및 기억검사 | Passive avoidance test(허혈모델) | Rat, ♂ 복강 | 7일(1일 1회) | ○○ mg/kg | Latency time이 거의 정상적으로 회복 |
| (3) Entorhinal cortex에 전기소작하여 만든 기억력 감퇴동물에 대한 ○○의 효과 | | | | | |
| 시험 항목 | 시험계 | 동물종 투여경로 | 투여기간 | 투여량, 농도 | 시험성적 |
| 학습및 기억검사 | Passive avoidance test(ECL rat) | Rat, ♂ 복강 | 7일(1일 1회) | ○○ mg/kg | Latency time이 거의 control group까지 회복 |
| 조직 병리학적검색 | ECL rat | Rat, ♂ 복강 | 7일(1일 1회) | ○○ mg/kg | 대조군에 비해 뇌세포 손상이 현저히 감소 |
| (4) APP(Amyloid Precursor Protein) 대사에 미치는 영향 | | | | | |
| 시험 항목 | 시험계 | 동물종 투여경로 | 투여기간 | 투여량, 농도 | 시험성적 |
| APP 대사 | PC12 cell | in vitro | | 1, 10, 100 μ M | APP의 분비량이 ○○의 농도 의존적으로 증가 |
| (5) PEP 활성화에 대한 영향 | | | | | |
| 시험 항목 | 시험계 | 동물종 투여경로 | 투여기간 | 투여량, 농도 | 시험성적 |
| PEP 활성화 | PEP Enzyme source | Rat brain (in vitro) | | ○○ μ g/mL | ○○% 이상억제 |

5.2.1. AChE억제와 기억력 증진작용 (In vitro 및 In vivo)

Ellman's method로 측정한 ○○의 AChE의 억제효과에서 IC₅₀ 값은 37.8 μ M 이었고 non-competitive manner로 억제하였다. 기억력 증진 효과에서는 rat를 이용하여 Scopolamine-induced amnesia 모델을 만들어 passive-avoidance test와 8-arm radial maze test를 실시하였으며 대조군으로는 tacrine(6.25 mg/kg)를 사용하였다. ○○의 투여경로는 복강, 경구로 하였다. passive-avoidance test의 복강 투여군 중 단회투여(6.25 mg/kg)군에서는

감퇴된 기억력을 거의 control group level까지 유의성 있게 회복하였다. 7일간 반복 투여군에서도 유의성 있게 기억력을 회복시켰다. 경구투여 시에는 단회투여군과 반복투여군 모두에서 기억력을 유의성 있게 회복시켰다. 8-arm radial maze test에서 복강, 경구 투여에서 모두 error수가 유의성 있게 감소되었다.

5.2.2. In vivo 항허혈 효과

Rat를 이용한 항허혈 효과에 대한 passive-avoidance test에서 ○○을 7일간 1일 1회(6.25 mg/kg) 반복 투여한 군은 거의 정상 수준으로 latency time이 회복되었다. 항허혈 효과에 대한 조직병리학적 검사에서 뇌경색 부위가 유의성 있게 감소하였고, 해마부위의 신경세포 손상 정도도 대조군에 비해 현저히 감소되었다.

5.2.3. ECL 동물 모델에서의 효과

Entorhinal cortex에 전기소작하여 만든 기억력 감퇴동물(Rat)에 대한 ○○의 효과에 대한 passive-avoidance test에서 ○○ 반복투여군에서 latency time이 거의 sham control level까지 회복되었고, 조직병리학적 검사에서 뇌세포의 손상이 현저히 감소되었다.

5.2.4. In vitro APP 대사에 미치는 영향 및 PET 활성화에 대한 작용

PC12 cell을 사용한 ○○의 Amyloid Precursor Protein(APP) 대사에 미치는 영향에서 ○○의 농도의존적으로 β APPs의 분비량이 증가하였다. PEP enzyme source를 사용한 Prolyl Endopeptidase(PEP) 활성화에 대한 영향에서 0.4 μ g/mL농도로 ○○를 처리하였을 때 35% 이상을 억제하였다.

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

- 제출 자료의 적합성 여부를 판단하고 적합한 자료에 한해서만 아래 요약표를 작성한다. 요약표는 품목에 따라 적절히 변경할 수 있다.
- GLP 준수여부 등을 기재한다.
- 시험항목에는 기관계별, 세부항목 순으로 기재한다.

[표 2]

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

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

- 전체 ADME시험에 대한 규모를 작성한다.

5.4.1. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- 동물종별, 단회 및 반복투여 시, 투여경로, 투여형태, 흡수율, 속도, 초회통과 효과, 용량비례성 등이 포함된 체내동태 평가 자료를 기재한다. 필요 시 시험항목별로 적절히 구분하여 작성할 수 있다.
- 필요시 주요 약동학적 변수들에 대해 그림이나 표로 작성할 수 있다.
- 가능하면, 비임상 시험 전반에 걸쳐 농도, 용량 등의 단위를 통일하여 작성한다.

(작성예시)

- 랫드

단회투여 : suspension (3% CMC용액에 고주파 분쇄한 현탁액)

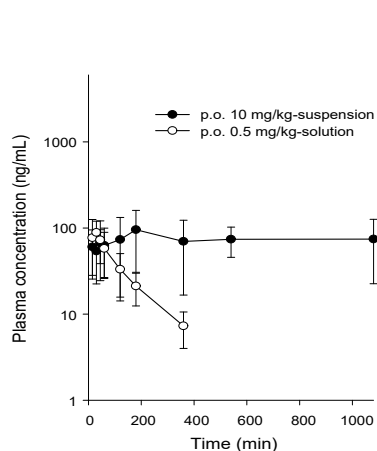


그림2. 단회투여시 혈장농도

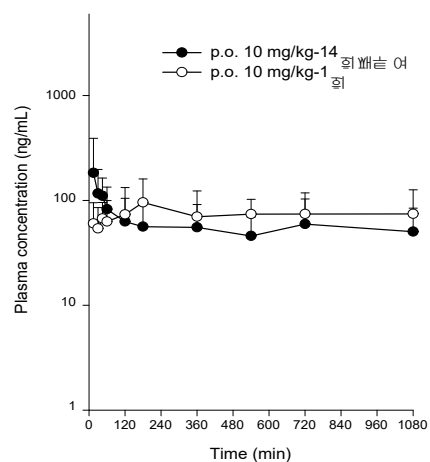


그림3. 반복투여시 혈장농도

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

| Parameters | I.V. | P.O.-solution | P.O.-single | P.O.-multiple |
|-------------------------|----------|---------------|---------------|---------------|
| | 10 mg/kg | 10 mg/kg | 100 mg (1정/개) | 1정, bid 7일 |
| AUCt (ng · min/mL) | ○○±○○ | ○○±○○ | ○○±○○ | ○○±○○ |
| CLt (ml/min/kg) | ○○±○○ | | | |
| t _{1/2β} (min) | ○○±○○ | ○○±○○ | | |
| MRT (min) | ○○±○○ | ○○±○○ | | |
| Vss (ml/kg) | ○○±○○ | | | |
| Bioavailability(F,%) | | ○○±○○ | | |

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

5.4.2. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- 분포용적, 혈장단백결합(혈장단백의 종류와 비결합분율), 혈구세포 이행비율 등을 기재한다. 필요 시 시험항목별로 적절히 구분하여 작성할 수 있다.
- 동물에 대한 단회 및 반복투여 시험이 수행된 경우, 기관 및 조직으로의 분포, 시간에 따른 변화, 축적에 대한 결과 등을 기재한다.
- 태반, 태아, 유즙으로의 이행 여부를 기재한다.
- 모체 또는 대사체에 대한 친화력이 높은 특정 조직이 있는 경우 독성시험에서 해당 장기 독성과의 연관성에 대해 기술한다.

(작성예시)

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

5.4.3. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- 동물에서의 시험 약물 및 그 주요 대사체를 기재한다. 필요 시 시험항목별로 적절히 구분하여 작성할 수 있다.
- 동물에서의 추정 대사경로, 대사율 및 속도, 주된 효소 및 필요한 경우 그 분자형태

(molecular type)를 기재한다.

- 가능한 경우, 다이어그램 형태로 구조식과 함께 대사경로, 관여 효소를 그림으로 표시
- Phase I(CYP450) 및 Phase II(포합체형성)를 구분하여 기재
- 대사효소에 대한 약물의 효과(억제 또는 유도)여부를 기재한다.
- 병용 투여가 예상되는 약물과의 상호작용 고려

(작성예시)

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

5.4.4. 배설 (CTD 4.2.2.5)

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

(작성예시)

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

| 항목 | 랫드 (PO) - 3%CMC현탁액 | |
|---------------------------------------|--------------------|----------------------|
| | Single (10mg/kg) | 반복(10mg/kg, bid, 7일) |
| AUC ₍₀₋₁₀₈₀₎ (ng · min/mL) | ○○±○○ | ○○±○○ |
| Xbile ₍₀₋₁₀₈₀₎ (ug/kg) | ○○±○○ | ○○±○○ |
| Xurine ₍₀₋₁₀₈₀₎ (ug/kg) | ○○±○○ | ○○±○○ |

| 항목 | 랫드 (PO, 10mg/kg) | |
|---------------------------------------|------------------|------------|
| | paste제제 | glycerol제제 |
| AUC ₍₀₋₁₄₄₀₎ (ng · min/mL) | ○○±○○ | ○○±○○ |
| Xurine ₍₀₋₁₄₄₀₎ (μg/kg) | ○○±○○ | ○○±○○ |
| Xbine ₍₀₋₁₄₄₀₎ (μg/kg) | ○○±○○ | ○○±○○ |
| Absorption fraction | ○○±○○ | ○○±○○ |

5.5. 약리에 대한 심사자의견

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

(작성예시)

• X는 ABC 수용체와 결합체를 형성하여 XYZ의 하위 신호 전달 체계를 억제하였다. 이러한 결과는 in vivo에서 제시된 항OOO효과를 뒷받침하며, X성분의 약리기전을 제시하였다. 안정성 약리시험에서 관찰된 소견에서는 사람에 대한 잠재적인 영향은 미미할 것으로 판단된다. 비임상 시험에서 X의 약동학적프로파일은 적절하게 규명되었으며, 주로 분변을 통해 대사되었고, 주대사체의 약리학적 효과는 관찰되지 않았다.

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

- 자료 면제인 경우 해당 사유, 관련 규정 및 조항을 기재한다.

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험결과보고서의 GCP 준수여부에 대하여 기재한다.
- 임상정책과에서 GCP 수행결과를 회신한 경우 해당 공문번호와 그 결과를 기재한다.
- 제출한 임상시험자료의 요건에 관한 사항으로서, 외국 임상자료인 경우 SCI 등재 문헌, 허가 당시 제출자료 증명인지 여부를 기재한다.

(예시) 허가 당시 제출자료 증명서

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

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

- 안전성유효성을 뒷받침하는 결정적 핵심 임상시험(pivotal 또는 core study)을 구분해서 작성한다.

(작성예시)

6. 임상시험성적에 관한 자료

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

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

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

(작성예시)

| 단계 | 시험 (번호/ 저널명) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기 간 | 평가항목 | 결과 |
|-------------|--------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|----------------|---|----------|---|---|
| 생물약제학 시험 | | | | | | | | |
| [시험번호] 시험제목 | | | | | | | | |
| 1상 | | food-effect in A정 OOm _g | 공개, 무 작위배정 2-period 교차시험 | 건강한 남 성 16명 | 공복 또는 고 지방식이 후 A정 OOm _g 투 여 | 단회 | <약동학> 혈장 및 뇨에서의 A의 대사체농도 <안전성> 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG | · PK 파라미터요약 · 이상반응: 발진(1건), 설 사(1건), 콜레스테라민 투여 기간 중 소화불량(2건) |
| [시험번호] 시험제목 | | | | | | | | |
| 1상 | | 주성분 원료규 | 공개, 무 | 건강한 남 | · treatment A: | 단회 | <약동학> | · PK 파라미터 |

| 단계 | 시험 (번호/ 저널명) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기 간 | 평가항목 | 결과 |
|----|--------------------|---|--------------------------------|----------|---|----------|---|---|
| | | 격에 따른 생체 이용률 비교 (미분쇄원료 제 조한 정제 vs 분쇄원료로 제 조한 정제) | 작위, 단 회 투여, 3X3 교 차시험 | 성 27명 | OO mg 1정 (unmilled) · treatment B: OO mg 1정 (milled) · treatment C: O mg 2정 (unmilled) · 휴약기: 21일 | | C_{max} , T_{max} , $AUC_{0-120hr}$, AUC , $T_{1/2Z}$ <안전성> 이상반응, 임상실험 실적 검사, 활력징 후, ECG | · 원료의 milling과 관계없 이 OOm g 두 정제가 생물 학적으로 동등 · OOm g 1정과 Om g 2정 은 생물학적으로 동등 |

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 해당 시험방법과 결과에 대하여 간단히 요약 기재하며, 요약표(예시 참조)를 작성한다.
- 각 시험의 결과를 해당 항목에 간략히 작성하고 필요 시 이를 요약한 표 및 그래프 등을 첨부한다.
 - 투과성시험(예: 장관흡수, 혈액뇌관문 통과), 단백결합, 간대사
 - 대사에 의한 약물-약물 상호작용에 대한 시험
 - 건강한 사람과 환자에서 PK/PD 관계에 대한 시험
 - 완제의약품의 PK 및 PD
 - PK와 PK/PD 관계에 영향을 미치는 내적, 외적 요인의 영향에 대한 시험

• 요약표 작성(예시)

| 단계 | 시험 (번호/ 저널명) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 평가항목 | 결과 |
|-------------|--------------------|---|---------------------------------|---------------|---|-------------------|---|---|
| 임상약리시험 | | | | | | | | |
| [시험번호] 시험제목 | | | | | | | | |
| 1상 | | A의 대사체인 B 의 정맥 투여 시의 안전성 및 예비 약동학과 초기 뇨 대사체 생성에 관한 연구 | 공개, 단 일군 | 건강한 남성 6명 | B를 OOm g, 2hr IV inf. | 단회 | <약동학> A의 혈중농도 뇨 중 B 대사체 분석 <안전성> 이상반응, 실험실적 검사 콜레스티라민 투여 시 혈중농도 | · B를 IV 투여시 A의 경구투여와 유사한 PK 양상을 보임 |
| [시험번호] 시험제목 | | | | | | | | |
| 1상 | | 건강한 남성 자 원자에서 A와 B 의 약물 상호작 용에 관한 제1 상, 단회투여, 공개-지표, 무작 위, 2-way 교차 | 공개, 단 무작위배정 2-way 교차시험 | 건강한 남성 21명 | · A의 단독투여 (OOm g QD D8) 또는 B와의 병용 투여 (OOm g QD, D1~D22) · 휴약기: 21일 | 단독: 8일 병용: 22일 | <약동학> C_{max} , t_{max} , $AUC_{0-360hr}$, $AUC_{0-\infty}$, CL/F, $t_{1/2}$ <안전성> 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG | · PK 파라미터 · 투여기간 중 12건 의 경증의 이상반응이 보고됨 |

| 단계 | 시험 (번호/ 저널명) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 평가항목 | 결과 | | | | | | | | | | |
|-------------|--------------------|---|-------------------|---|--------------------------------------|------|---|--|------------|----|----|----|----|------|-----|-----|------|------|
| | | 시험 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| [시험번호] 시험제목 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1상 | | 경증 및 중등도 의 간장애를 가 진 남성과 정상 간기능 자원자 를 비교한 약동 학 및 내약성에 관한 공개-지표 시험 | 공개, 3군 평행시험 | (1군) 경 증 간장애 환자 9명 (2군) 중 등도 간장 애환자 8명 (3군) 건강 한 자원자 8명 | · 공복시 A OOmg 단회 경구 투여 | 단회 | <약동학> 1st: C _{max} , AUC _{last} , C _{max,u} , AUC _u 2nd: t _{1/2eff} , R _{ac,pred} <안전성> 이상반응, 임상실험 실적 검사, 활력징 후, ECG | · PK 파라미터 · 경증 간부전환자에 서 두통(4명), ALT 증 가(1명), 구갈(1명), 인 두염(1명), 척수신경근 염(1명), 중등도 간부 전환자에서 비인두염(1 명), 두통(2명), 건강한 피험자에서 두통(2명) 관찰 | | | | | | | | | | |
| [시험번호] 시험제목 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1상 | | 건강한 성인에 서 A의 단계적 용량 증가를 통 한 선형성 평가 연구 | 공개, 단일군 | 건강한 성 인 40명 | · A를 OO, OO, OO, OOmg 단회 경구 투여 | 단회 | <약동학> 1st: C _{max} , AUC _{last} 2nd: t _{1/2α} , t _{1/2β} , t _{1/2} y, CL, V _{ss} <안전성> 이상반응, 임상실험 실적검사, 활력징후 | · PK 파라미터 <table><tr><td>용량 (mg)</td><td>OO</td><td>OO</td><td>OO</td><td>OO</td></tr><tr><td>AUC*</td><td>326</td><td>668</td><td>1297</td><td>2634</td></tr></table> * 단위: ng·h/mL · A의 약물 노출도 (예. AUC)와 용량 사 이에 선형성이 입증됨 | 용량 (mg) | OO | OO | OO | OO | AUC* | 326 | 668 | 1297 | 2634 |
| 용량 (mg) | OO | OO | OO | OO | | | | | | | | | | | | | | |
| AUC* | 326 | 668 | 1297 | 2634 | | | | | | | | | | | | | | |

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

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

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

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

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

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

6.4.4. 집단 약동학시험

- 필요시 집단 약동학시험 결과를 기재한다.

6.4.5. 약력학시험(PD)

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

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 적응증에 대한 안전성유효성을 평가한 2상 및 3상 시험 일람표와 함께 전반적 개요를 작성한다. 임상시험의 배치순서는 핵심임상시험(pivotal, core clinical trial), 비핵심임상시험, 기타 임상시험, 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서, 시판후 조사 결과이다.
- 검토와 관련된 사항은 “의약품 안전성·유효성 심사자료 평가시 일반적 고려사항”을 참조한다.
- 신청 적응증이 2개 이상인 경우 구분하여 기재한다.
- 용량-반응, 상대적 유효성, 장기간 유효성, 특수 환자집단의 유효성이 포함될 수 있다.
- 무작위배정, 눈가림, 대조약의 선택, 환자군 선택, 교차시험 또는 무작위 철회계획 등의 디자인특성, run-in 기간을 두는 것, 다른 보장 방법, 시험평가변수, 시험기간, 사전에 계획한 분석방법 등 시험디자인의 중요한 특징을 기재한다.

(작성예시)

- 안전성유효성 임상시험 일람표

| 단계 | 임상시험 (번호/ 저널명) | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 | 투여 기간 | 기본요법 | 평가항목 | 결과 |
|-------------------|----------------------|----------------------------|--------------------------------------|---|----------|--|-----------------------------------|--|
| [시험번호] 시험제목 | | | | | | | | |
| 2상 | | PD 위약대조 이중맹검 | 만 성 요 통 환 자 51명 *급성악화(35 명) | S정 ²⁾ OOmg/일(BID) 19명 위약 16명 아세틸시스테인 | 4주 | 보조약제: 트라마돌만 허용(rescue medication) | 약력학 *platelet aggregation | S의 OOmg/일, 4주 투여 시 혈 소 판 응 집 영 향 없음. 출혈시간 을 연장시키지 않음. |
| § Efficacy : 통증완화 | | | | | | | | |
| [시험번호] 시험제목 | | | | | | | | |
| 3상 | | 위약대조 이중맹검 무작위 평행군 | 18~75세 만성 요통환 자에서의 급 성악화 | S정 ²⁾ OO0mg/일(BID) 70명 OOmg/일(BID) 70명 위약 70명 | 4주 | 보조약제: OO만 허용(rescue medication) | *Pain-free 환자수 *OO 치료환자수 | 위약에 비해 통 증을 경감시켜줌 |

| | | | | | | | | |
|---|--|--------------|---|---------------------------------------|------------|----|--|----------------|
| | | | 210명 | | | | *Arhus Pain Index | |
| § Efficacy : 골관절염 | | | | | | | | |
| [시험번호] 시험제목 | | | | | | | | |
| 2상 | | 위약대조 이중맹검 | 남자>18세 여자>50세 hip or knee 골관절염 환자 78명 | S정 ¹⁾ OOmg/일(BID) 위약 | 39명 39명 | 2주 | 병용금지: 다른진통제, NSAIDs, systemic corticosteroid | WOMAC VAS 등 |
| ¹⁾ 1정중 ○○○ extract OO mg (총△△으로서 OOmg, 8%) ²⁾ 1정중 ○○○ (8-14:1) OO mg (총△△으로서 OOmg, 7.5%) | | | | | | | | |

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

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

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 개개의 시험 결과를 비교분석하거나 복수시험의 데이터를 합친 분석방법이 있다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 이미 약물이 시판되고 있다면, 신청자가 얻을 수 있는 모든 시판 후 자료(주기적인 안전

성 갱신보고서를 포함하여)를 요약한다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 의약품의 유효성의 특징을 나타내는 모든 데이터를 요약한다. 이 요약에는 최종적인 결론에 관계없이 모든 데이터의 해석 결과를 포함시키며, 관련된 시험이 서로 어느 정도 결론을 확립하는데 유용한가를 고찰해야 한다.
- 유효성에 관한 데이터 간에 중대한 모순이 있으면 이를 기재하며 추가 검토를 필요로 하는 것을 분명하게 한다.
- 용법·용량의 내용을 증명하는 임상약리시험 자료와 상호대조해야 한다. 권장 용량 및 투여 간격, 개개의 환자에 있어서의 용량 조절, 특별한 환자 집단에 대한 용량 변경의 필요성(소아, 고령자, 간기능 및 신기능 장애가 있는 환자 등), 용량-반응 또는 농도-반응 관계(PK/PD) 등이 포함된다.
- 약물의 유효성을 평가하기 위한 시험결과에는 결론이 명확하지 않거나 부정적 결과를 가진 시험도 포함하여 요약하고 비교한다. 결과변수, 대조군, 시험기간, 통계방법, 환자집단, 투여량과 같은 시험계획의 차이가 있는 경우 이를 명시한다.
- 특정 집단에서의 유효성에 관하여 개개의 시험결과 또는 전체 자료의 분석을 통한 개괄적인 평가를 한다. 부분집단으로 비교하는 목적은 대상이 되는 모든 부분집단 특히 우려할만한 이유가 있는 부분집단에서 주장하는 치료 효과가 일관되게 얻어지는지를 보기 위함이다.
- 특별히 관심이 가는 요인은 일반적으로 우려되는 요인(예 : 고령자)이나 해당의약품의 약리작용과 관련이 있거나 또는 약물개발 초기단계에 발생한 특별한 문제로부터 나타날 수 있다.
- 해당용법용량(권장 초기용량과 최대용량, 용량적정방법, 개인별 용법)을 결정하기 위해 사용된 개개의 시험결과를 총괄적으로 분석해 얻은 결과를 요약한다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 검토와 관련된 사항은 “의약품 안전성·유효성 심사자료 평가시 일반적 고려사항”을 참조한다.
- 안전성 자료의 기재는 다음 세가지를 고려한다.
 - 노출정도(용량, 기간, 환자수, 환자유형)를 고려하여 안전성자료를 평가한다.
 - 비교적 흔하게 발생하는 이상반응과 임상실험실적 검사치 변화를 확인, 분류하여 그것들의 발현에 관해 요약한다.
 - 중대한 이상반응과 기타 의미있는 이상반응을 확인하고, 이런 증상 발현에 대해 요약한다. 특히 장기간 사용하는 의약품에 대해 시간에 따른 발현빈도를 검토한다. 임상적 안전성 자료를 통해 얻어진 신청의약품의 안전성결과는 표와 그림으로 자세하고 명확하며 객관적인 방법으로 설명한다.
- 특정집단 및 상태에서의 안전성을 평가한다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

유익성과 위해성 균형에 대한 전반적 평가를 위해 이전 항(가교자료 포함)에 기술된 모든 결론을 통합하여 작성한다. 또한 「의약품의 유익성-위해성 평가 작성 가이드라인」을 참고한다. 본 항은 신약에 대해 작성한다.

환자 관점에 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 환자로부터 직접 또는 다른 이해관계자(예: 부모나 간병인)로부터 간접적으로 얻을 수 있다.

- 개요

- 질병특성과 치료방법 등을 간략하게 요약한다.

- 유익성

- 유익한 효과

유익성은 환자에게 나타난 바람직한 효과를 의미하며 주요한 유익성을 요약하여 기술한다.

유익성은 임상시험에 사용된 주유효성 평가변수와 관련되어 있지만 반드시 동일한 것은 아니다. 즉, 주유효성 평가변수와 부평가변수가 통합되어 하나의 유익성을 나타낼 수 있다.

주요한 유익성 작성 시 다음 사항 등을 고려할 수 있다.

- 유익성의 특성(질병의 치료, 완화, 증상완화, 예방 등) 및 지속정도
- 주요한 하위집단에서의 효과 크기(소아, 고령자, 인종 등)
- 안전하고 효과적으로 사용하는데 영향을 주는 제형이나 제품 복용방법 등

- 유익한 효과에 대한 정보의 불확실성

이 항에서는 유익성과 관련된 증거의 한계나 불확실성을 논의한다.

즉, 시험설계, 분석 시 고려사항(비뚤림 원인, 편차 등)을 포함하여 불확실성의 주요원인을 기술한다. 또한, 임상시험의 수, 관찰된 결과의 일관성 정도 및 임상시험에서 대리 평가변수를 사용한 경우 환자가 얻을 수 있는 유익성에 대한 신뢰정도 등을 기술한다.

불확실성의 원인이 제조과정이나 물질특성에 기인하는 경우 유효성 프로파일의 일관성이 없을 수 있음을 언급한다.

- 위해성

- 바람직하지 않은 효과

위해성은 환자에게 나타난 바람직하지 않은 효과를 의미하여 전체 유익성-위해성 프로파일에 영향을 주는 주요한 위해성을 기술한다. 작성 시 다음 사항등을 고려할 수 있다.

- 중요한 이상약물반응, 중증도, 발생기간, 가역성, 빈도 및 지속성
- 치료 대상인 질병/질환과 연관된 위해성의 심각성

- 대조약, 표준치료제 또는 동일한 약효군의 약물과의 상대적 안전성 비교
- 주요 하위집단에서의 유효성 부족 또는 시간에 따른 유효성 손실
- 특정 하위집단에서의 위해반응 우려(연령, 성별, 민족 등)
- 공중보건 및 환경면에서의 위해성(오남용 위험성 등)
- 약동학적, 약력학적 상호작용(예: 식품-약물, 약물-약물 간 상호작용)
- 면역원성 유발 등 활성성분이나 완제품의 품질측면에서의 안전성 우려

- 바람직하지 않은 효과에 대한 정보의 불확실성

이 항에서는 위해성과 관련된 증거의 한계나 불확실성을 논의한다. 즉, 안전성 데이터베이스의 적절성, 약물 노출이나 추적기간, 대조군의 적절성 등을 고려한다.

• 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

이 항에서는 유익성과 위해성 균형에 대한 결론(긍정적, 부정적)을 제시하고 간결하고 타당한 근거를 통해 설명한다.

평가 시 아래 사항을 고려한다.

- 의료적 수요(medical need)에 대한 충족여부 및 현재 의료 환경에서 새로운 치료제의 적합성
(기존 치료제에 비해 유효성 및 안전성 상의 이점이 있다면 이를 기술할 수 있다)
 - 정보가 있다면, 각기 다른 이해관계자(의사, 환자 등)의 관점에 따라 가치판단이 어떻게 변화하는지 기술한다.
 - 불확실성이 유익성-위해성 균형에 미치는 영향
(중요하고 바람직한 효과면에서 불확실성이 크다면 그 효과의 가치가 떨어질 수 있다)
 - 시간의 경과에 따른 유익성-위해성 균형의 일관성
 - (필요 시) 유익성-위해성 균형에 대한 결론에서 위해성 관리계획의 역할
(위해성관리계획을 통해 안전성 우려가 적절히 관리될 수 있는지에 대한 내용이 포함되어야 한다)
- 최종적으로 유익성-위해성 균형이 제한된 적응증에서만 긍정적이라면 이러한 결론에 대한 사유를 기술한다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

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

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 아래 표와 같이 작성한다.

| | Less | More likely | Comments | | | | | | | | | | |
|-------------------|------------------------------|---|---|---------|---|---|---|---|------|----|----|----|----|
| Pharmacokinetic | Linear | Non-linear | <div><div><div>· 검토의견 및 근거자료목록을 명기</div><div>· 신청한 치료용량 범위 내에서 투여용량과 혈중농도의 선형성 여부(용량-농도 상관관계가 성립되는지 여부)를 기술한다.</div><div>· 예시 : 단회투여 (OO~OOmg) 및 반복투여(OO~OOmg) 결과 선형적인 약물동태를 나타냄. (근거 : study No. OOOO)</div></div><table><tr><td>용량 (mg)</td><td>1</td><td>2</td><td>4</td><td>8</td></tr><tr><td>AUC*</td><td>OO</td><td>OO</td><td>OO</td><td>OO</td></tr></table><div>* 단위: ng·h/mL</div></div> | 용량 (mg) | 1 | 2 | 4 | 8 | AUC* | OO | OO | OO | OO |
| 용량 (mg) | 1 | 2 | 4 | 8 | | | | | | | | | |
| AUC* | OO | OO | OO | OO | | | | | | | | | |
| Pharmacodynamic | Flat | Steep | <div><div><div>· 용량 증가에 따른 임상적 효과의 변화율 또는 권장되는 용법용량 범위 내에서 유효성과 안전성에 대한 약력학 곡선(혈중약물농도-치료효과 곡선, 용량-반응 곡선)이 완만한지 여부를 평가한다.</div><div>· 완만한지 급격한지는 확일적으로 정하기 어려우므로 질병의 특성 및 치료용량 범위 등을 함께 고려하여 판단한다.</div><div>· 예시 : OO~OOmg까지 용량증가에 따라 혈압강하효과가 완만하게 강하하는 경향을 나타냄. 혈압강하효과는 OO~OOmg에서 더 많이 강하하였고, OOmg 이후에는 완만한 강하효과를 나타내었음. (근거 : study No. OO, OO)</div></div></div> | | | | | | | | | | |
| Therapeutic range | Wide | Narrow | <div><div><div>· 임상적 효과가 나타난 용량 범위와 용량에 따른 이상반응 양상을 고려하여 치료역을 판단한다.</div><div>· 예시 : OO, OO, OOmg이 사용가능한 용량이며, 고령환자, 경증 또는 중등도 신장장애환자, 간장애환자에서도 용량조절이 필요하지 않음. (근거 : study No. OO, OO, OO)</div></div></div> | | | | | | | | | | |
| Metabolism | Minimal Multiple pathways | Extensive Single pathway Genetic polymorphism | <div><div><div>· 약물대사는 신장배설분획과 대사분획의 비중을 우선적으로 검토한다. 대사분획이 클수록 민족적 감수성이 높을 가능성이 있다.</div><div>· 대사경로가 하나인지 광범위한지 기술하고, 해당 대사효소가 유전적 다형성을 나타내는지 검토한다.</div><div>· 예시 : 체내에서 빠르게 estsr hydrolysis 반응이 일어나 OOOO으로 바뀜 (active metabolite). 다른 어떤 대사체도 혈장, 혈액, 뇨 또는 변에</div></div></div> | | | | | | | | | | |

| | Less | More likely | Comments |
|------------------------|------------------|-------------|--|
| | | | 서 발견되지 않았음. 대사체는 노나 변으로 그대로 배설됨. (근거 : study No. OO, OO) |
| Bioavailability | high | Low | <ul style="list-style-type: none"> · 생체이용률을 기재한다. · 생체이용률이 높은 경우 약물 흡수효과에 덜 민감하고, 생체이용률이 낮은 경우 약동학 지표의 개인차가 클 수 있다. · 예시 : 94.5%의 높은 생체이용율을 가지며 음식에 의하여 영향을 받지 않음. (근거 : study No. OO, OO) |
| Protein binding | Low | High | <ul style="list-style-type: none"> · 혈장 단백 결합률을 기재한다. 분포용적을 함께 고려하여 혈장 단백질결합의 포화 가능성을 검토한다. · 예시 : 95%의 혈청 알부민과 결합. (근거 : study No. OO, OO) |
| Drug interaction | Little | High | <ul style="list-style-type: none"> · 약물상호작용 가능성을 기재한다. 주 대사경로가 하나인 경우 특히 유의하여 평가한다. · 예시 : 디곡신, 와파린과 병용시 약물상호작용이 나타나지 않았음. 또한 ooo의 생체이용율은 제산제와 병용시 크게 변화하지 않았음. cytochrome P450에 의해 대사되거나, 이에 영향을 주지 않음. (근거 : study No. OO, OO) |
| Mode of action | Non-systemic | Systemic | <ul style="list-style-type: none"> · 작용기전이 비전신적인 경우, 흡수에 대한 인종간 차이를 고려하지 않을 수 있다. · 예시 : 전신작용을 나타냄. |
| Inappropriate use | Little potential | High | <ul style="list-style-type: none"> · 약물 오용 가능성을 평가한다(특히, 진통제, 진정제). · 예시 : 전문의약품으로 의사의 감독하에 사용됨. |
| Multiple co-medication | Little | High | <ul style="list-style-type: none"> · 다른 약물과 병용 투여될 가능성이 높은지 기술하고 · 특히, 병용 가능성이 높을 것으로 예상되는 약물과의 상호작용을 검토한다. · 예시 : 다른 NSIADs와 마찬가지로 여러 약물과 병용투여가 예상되나 주로 위장관 보호약물 등은 안전성 측면에서 문제가 없음. |

6.6.3. 가교자료평가

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

| 구분 | 한국인 대상 가교시험 | 외국시험 (시험번호) |
|--------------|-------------|-------------|
| 대상환자 | | |
| 대상약물 | | |
| 투여방법 및 기간 | | |
| 유효성 평가결과 | | |
| 안전성 평가결과 | | |

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 약물의 감수성 평가: 각 항목을 분석한 후 전체적인 민족적 감수성을 종합적으로 평가한다.
- 임상적 결과변수를 이용하여 특정한 외국 임상자료의 새로운 국가로의 적용여부를 평가하기 위한 시험인 가교시험의 결과를 요약한다. 유효성 자료를 새로운 지역에 적용할 만한 정보뿐만 아니라 지역간 시험대상자의 유효성의 유사성에 대해 요약한다. 이러한 자료를 설명하기 위해 독립적인 항을 만들 수 있다.
- 가교자료의 종류가 약물의 특성에 맞게 설정되었는지 평가하고, 그 결과를 기술한다.
 - 한국인이 포함된 다국가 임상시험자료를 바탕으로 민족적 영향을 평가하고자 하는 경우, 한국인 대 전체시험대상자간에 유효성, 안전성에 차이가 없는지 비교하고, 한국인 대 비한국인, 한국인 대 아시아인 등 민족적 영향 평가에 참고가 될 수 있는 분석 결과에 대하여도 기술한다.
 - 국내에서 가교시험을 실시한 경우, 단일 임상시험으로서의 유의성을 먼저 평가하고 주요 결과변수들을 외국 임상자료와 비교하여 평가한다. 비교하고자 하는 외국임상자료와 시험조건의 유사성을 규명하기 위해 시험디자인 및 시험환자군의 인구학적 비교가 선행되어야 한다.
- 상기 내용을 바탕으로 가교자료 평가의 결론을 도출한다.
 - 용법용량 변경 없이 외국임상자료의 국내 적용이 가능하다.
 - 용법용량 변경 없이 외국임상자료의 국내 적용이 가능하나, 시판 후 추가적인 자료의 수집이 권고된다.
 - 외국임상자료의 국내 적용이 가능하나 용법용량의 변경이 필요하다.
 - 현재까지의 가교자료로는 외국임상자료의 국내적용이 어려우므로 추가 임상시험이 필요

요하다.

(작성예시)

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

6.7. 임상에 대한 심사자의견

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

| | 신청사항 | 시정사항 | 시정근거 |
|------|------|------|------|
| 효능효과 | | | |
| 용법용량 | | | |

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 외국의 사용현황을 아래 예시와 같이 기재한다.

(예시)

- 미국허가 (2004.11.10.)
- 영국의약품집 (2004), ROTE LISTE (2004)

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

| 구분 | 신청품목 | 영국CPP | 영국의약품집 (2004) | ROTE LISTE (2004) | 미국 (2004.11.10) |
|--------------|------|-------|------------------|----------------------|--------------------|
| 사용상의 주의사항 | | | | | |

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 해당 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

| 구분 | 기허가품목 1 | 기허가품목 2 | 신청품목 |
|--------------|---------|---------|------|
| 제품명 | | | |
| 효능효과 | | | |
| 용법용량 | | | |
| 사용상의 주의사항 | | | |

9. 기타

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

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

| 구분 | 신청사항 | 시정사항 | 시정근거 |
|--------------|------|------|------|
| 제품명 | | | |
| 효능효과 | | | |
| 용법용량 | | | |
| 사용상의 주의사항 | | | |

- 변경허가 신청 시 시정사항을 아래표와 같이 작성한다.

| 구분 | 기허가사항 | 신청사항 | 시정사항 |
|--------------|-------|------|------|
| 제품명 | | | |
| 효능효과 | | | |
| 용법용량 | | | |
| 사용상의 주의사항 | | | |

- 사전검토(허가 변경) 신청 시 시정사항을 아래표와 같이 작성한다.
- 1차 사전검토 검토 시

| 구분 | 기허가사항 | 변경신청사항 | 1차 회신사항 |
|--------------|-------|--------|---------|
| 제품명 | | | |
| 효능효과 | | | |
| 용법용량 | | | |
| 사용상의 주의사항 | | | |

- 2차 사전검토 검토 시

| 구분 | 1차 회신사항 | 의견서 제출 시 신청사항 | 2차 회신사항 |
|--------------|---------|---------------|---------|
| 제품명 | | | |
| 효능효과 | | | |
| 용법용량 | | | |
| 사용상의 주의사항 | | | |

10. 부록

개개 시험별 요약자료 (선택사항)

- 개개 시험별 요약은 심사자가 필요한 경우에만 사용할 수 있다.
- 민원인이 개개 시험별 요약자료를 제출한 경우 해당 자료의 위치만을 기재하여 상호참조할 수 있게 한다.

- 민원인의 자료를 그대로 복사하여 붙이는 경우 출처와 자료의 위치를 기재하여야 한다.

개정 이력

| 연번 | 연도 | 편람코드 | 개정 번호 | 편람명 | 작성자 |
|----|------|------------------|----------|-------------------------|-----|
| 1 | 2006 | 4 | 제정 | 의약품 안전성·유효성 검토서 작성지침 | 임화경 |
| 2 | 2007 | GRP-SOP-2007-4 | 1 | 상동 | 임화경 |
| 3 | 2010 | GRP-SOP-2010-11 | 2 | 상동 | 오우용 |
| 4 | 2011 | GRP-SOP-2011-11 | 3 | 상동 | 정주연 |
| 5 | 2013 | GRP-SOP-2013-11 | 4 | 상동 | 서현옥 |
| 6 | 2014 | GRP-SOP-2014-11 | 5 | 상동 | 조일영 |
| 7 | 2015 | GRP-MaPP-심사기준-04 | 6 | 의약품 안전성·유효성 검토서 작성기준 | 조일영 |
| 8 | 2015 | GRP-MaPP-심사기준-04 | 7 | 상동 | 서현옥 |
| 9 | 2017 | GRP-MaPP-심사기준-04 | 8 | 상동 | 서현옥 |
| 10 | 2017 | GRP-MaPP-심사기준-03 | 9 | 상동 | 백주현 |
| 11 | 2023 | GRP-MaPP-심사기준-03 | 10 | 상동 | 우나리 |
| 12 | 2023 | GRP-MaPP-심사기준-03 | 11 | 상동 | 우나리 |