

MFDS/MaPP : GRP-MaPP-심사기준-01

승인일: 2006

개정일: 2022. 2. 10. (12개정)

의약품 임상시험계획(변경)승인 검토서 작성기준

Guidance on Investigational New Drug Application Review Templates

구분	소속 및 이름
작성자	종양항생약품과 주무관 정혜선
검토자	종양항생약품과 연구관 왕소영/백주현 종양항생약품과 과 장 김영립
승인자	의약품심사부장 박윤주

지침·안내서 제·개정 점검표

명칭

의약품 임상시험계획(변경)승인 검토서 작성기준

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	☐ 이미 등록된 지침·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침·안내서가 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : _____)	
	☐ 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 정보제공 등 직원 교육용 자료입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
지침·안내서 구분	☐ 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	☒ 예(☞지침서) ☐ 아니오
	☐ 법령, 고시·훈령·예규와 같은 규정 또는 식약처장이 정한 특정한 사안에 대하여 그 절차 등의 내용을 알기 쉽게 풀어 설명하거나 식약처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	☐ 예(☞안내서) ☒ 아니오
기타 확인 사항	☐ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.		
2022 년 2 월 10 일		
담당자 확 인(부서장)		정 혜 선 김 영 림

이 지침서는 ‘의약품 임상시험계획(변경)승인 검토서’의 세부 지침을 정한 것으로서 식품의약품안전평가원 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 2022년 2월 현재 유효한 법규를 토대로 작성되었으며 이후 최신 개정 법규 내용 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

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

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

전화 : 043-719-3058

팩스 : 043-719-3050

<개요>

목적

이 지침서(편람)는 의약품의 임상시험계획(변경)승인 신청 시 검토서 작성기준을 기술한다.

공개여부

공개

유효일

이 지침서(편람)는 발간일로부터 유효함

연락처

이 편람에 대하여 문의사항 및 추가의견이 있는 경우 종양항생약품과(전화: 043-719-3058 이메일 : hsun12@korea.kr)로 연락바랍니다.

<목차>

1. 목적
2. 관련 규정
3. 본문

1. 목적

이 편람은 의약품의 임상시험계획(변경)승인 신청 시 검토서 작성기준을 기술한다.

2. 관련 규정

- 「약사법」 제34조
- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 (총리령)
- 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 (식품의약품안전처 고시)

3. 본문

3.1. 임상시험계획(변경)승인 검토서 구성

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

구 성	내용 및 설명
임상시험계획(변경)승인 검토서(표지)	- 결재란 - 신청품목에 대한 이력 등 정보 - 임상시험계획서 제목 및 대상질환 - 검토결과 - 참고사항
<붙임> 검토의견(보완사항, 시정사항 또는 권고사항)	- 보완사항 - 시정사항 또는 회신사항
<붙임> 임상시험계획(변경)승인 검토 요약(임상)	- 제출자료 범위표 - 종합적 검토의견 - 임상자료 총괄개요 및 요약
<붙임> 임상시험계획서 검토 요약표	
<붙임> 임상시험계획(변경)승인 검토 요약(비임상)	- 제출자료 범위표 - 종합적 검토의견 - 독성·약리자료 총괄개요 및 요약

<붙임> 임상시험계획(변경)승인 검토 요약(품질)

- 제출자료 범위표
- 종합적 검토의견
- 물성에 관한 자료(구조결정, 물리 화학적 및 생물학적 성질에 관한 자료 총괄요약)

<붙임> 임상시험계획변경승인 검토 요약(계획서 변경)

- 계획서 변경

-
- [붙임 1] 임상시험계획(변경)승인 검토서 양식

[붙임 1] 임상시험계획(변경)승인 검토서 양식

임상시험계획승인 검토서

(□최초, □추가, □변경)

년 월 일

담당자	연구관	과 장

임상시험계획(변경)승인 검토서(표지)는 공통 양식으로 사용한다.

담당자는 해당 분야 검토서(임상, 비임상, 품질)를 작성한다.

①신청자		②문서번호	
③제품명 (코드명)		④일반명 (코드명)	
⑤원료약품 및그 분량			
⑥저장방법 및 사 용기간			
⑦시험제목 및 임상단계			
⑧시험목적 적응증			
⑨국내외사용현황 (기승인사항)	외국의 품목허가 현황, 임상시험 국외 승인 현황 또는 기승인 이력이 있는 경우 기재한다. <예시> <품목허가현황> · (미국) 제품명 (제조사, 허가일자) · (유럽) 제품명 (제조사, 허가일자) · (일본) 제품명 (제조사, 허가일자) <신청 임상시험계획의 국외 승인 현황> · (미국) Clinical Trial No.: NCT02269644		

	· (유럽) EudraCT No.: 2014-002683-32 <임상시험 승인 이력> 임상시험의 제목, 최초/추가 여부, 계획서 번호/버전/한국어 버전날짜, 최초 승인일, 접수번호 기재 (표 사용 가능) · (최초) (제목) (계획서 번호/버전/한국어 버전날짜)(최초 승인일)(접수번호) · (추가) (제목) (계획서 번호/버전/한국어 버전날짜)(접수번호) 또는 아래와 같이 표로 기재 <table border="1"> <tr> <th>구분</th><th>접수번호 승인일</th><th>계획서 번호/ 날짜</th><th>제목</th></tr> <tr> <td>최초</td><td></td><td>계획서 번호/ 날짜</td><td></td></tr> <tr> <td>추가</td><td></td><td>계획서번호/ 날짜</td><td></td></tr> </table>	구분	접수번호 승인일	계획서 번호/ 날짜	제목	최초		계획서 번호/ 날짜		추가		계획서번호/ 날짜	
구분	접수번호 승인일	계획서 번호/ 날짜	제목										
최초		계획서 번호/ 날짜											
추가		계획서번호/ 날짜											
⑩ 관련조항													
⑪ 검토결과													
※ 참고사항 1) 결재시 참조될 사항을 기재한다(예를 들어, 국내개발신약, 글로벌임상시험인 경우 국내 목표 시험대상자수 등). 2) 동일질환 유사품목, 대조약, 병용약 등에 대한 허가정보 또는 검토경위를 기재한다. 3) 임상시험계획(서)변경의 경우 주변경사항에 대한 내용을 기재한다. 붙임 1. 검토의견(보완사항, 시정사항 등) 2-1. 임상시험계획(변경)승인 검토 요약(임상) 2-2. 임상시험계획서 검토 요약표 2-3. 임상시험계획(변경)승인 검토 요약(비임상) 2-4. 임상시험계획(변경)승인 검토 요약(품질) 2-5. 임상시험계획변경승인 검토 요약(계획서 변경)													

<붙임 1> 검토의견 -

<보완사항>

“의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령 *현 법령번호와 법령일자 기재한다.*) 제24조, 제30조 및 [별표 4] 의약품 임상시험 관리기준(제30조 관련)” 및 “의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정 (식품의약품안전처 고시 *현 고시번호와 고시일자 기재한다.*)”에 근거하여 다음의 자료를 보완하여 제출하시기 바랍니다.

보완사항은 보완사유가 명확하도록 구체적으로 작성한다.

1. 임상시험 계획 승인에 관한 규정 제5조제1항에 적합한 임상시험계획서

- 1) 관 련 규 정 : 제5조제1항
보완요청사유: 미제출
보완요청사항: 용법·용량 설정에 대한 근거자료
- 2) 관 련 규 정 : 제5조제1항
보완요청사유: 미제출
보완요청사항: 목표 시험대상자수 산출 근거자료(임상적 허용오차, 변화량, 표준편차 등 설정 근거자료)

2. 임상시험 계획 승인에 관한 규정 제5조제4항제4호에 적합한 비임상시험성적에 관한 자료

- 1) 관 련 규 정 : 제5조제4항제4호
보완요청사유: 미제출
보완요청사항: 반복투여독성시험자료

3. 임상시험 계획 승인에 관한 규정 제5조제4항제6호에 적합한 임상시험자자료집

- 1) 관 련 규 정 : 제5조제4항제6호
보완요청사유: 미제출
보완요청사항: 임상시험자자료집을 제출할 것

<시정사항>

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

<회신사항>

<붙임 2-1> 임상시험계획(변경)승인 검토 요약(임상) -

임상시험계획승인을 위한 제출자료의 범위 [별표 1]

구분	제출자료	개발 계획	임상시험 자료집	임상시험 용의약품 관련 제조 및 품질에 관련 자료	비임상시험성적에 관한 자료									
					약리작용에 관한 자료			독성에 관한 자료						
					효력 시험 자료	일반 약리 자료 또는 안전 성약 리시 험자 료	흡수 분포 대사 배설에 관련자 료	단회 독성	반복 독성	유전 독성	생식발생 독성	발암성	기타 독성	
자료 범위1)														
제출 여부2)														

담당자는 해당 분야에 대한 제출자료 범위를 기재한다.

<심사자 종합적 검토의견>

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

<약어>

- 동 검토서에 사용되는 약어에 대한 설명을 필요시 작성한다.

1. 개발계획

- 임상시험실시에 대한 이론적 근거, 임상시험 대상 적응증, 임상평가방법과 임상시험용의약품의 예측되는 중대한 위험성을 기술한다.
- 계획하고자 하는 임상시험계획서별로 임상시험의 형태, 예상 시험대상자 수 등에 대한 개략적인 정보를 반영한 자료를 기술한다.

2. 임상시험용의약품 관련 제조 및 품질에 관한 자료

- 임상시험계획승인 검토요약(품질)을 참조한다.

3. 비임상시험성적에 관한 자료

- 임상시험계획승인 검토요약(비임상)을 참조한다.

1) 의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정 적용 조항에 따라 제출하여야 하는 자료 목록을 ○, △, ×로 기재한다.

2) 신청회사에서 제출한 자료 목록을 ○, ×로 기재한다.

4. 시험약의 과거 임상적 사용경험에 관한 자료

4.1. 개요

- 서술식 또는 요약표 양식을 사용하여 임상시험자료를 요약할 수 있다.
- 이미 임상시험이 실시되었거나 판매되고 있는 의약품의 경우 이용가능한 약동학, 약력학, 용량반응, 안전성·유효성 결과 등을 요약·기술한다.
- 요약표의 작성은 약물의 특성에 따라 임상단계별로 작성할 수 있으며, 임상시험 디자인별 (용량별, 위약 또는 활성약 대조시험, 공개시험, 이중맹검 등)로 적절히 기술할 수 있다
- 주요 약동학적 특성(흡수/분포/대사/배설) 및 약물-약물 상호작용 등을 요약 기술한다. 필요한 경우 그래프/표 등을 적절히 사용한다.

(예시)

- 임상시험성적자료 : 총 14건, 1상 임상약리 임상자료 5건, 2상 치료적 탐색 임상자료 6건, 3상 치료적 확증 임상자료 3건
- 제출된 임상시험에 대한 자료 목록 <표로 제시 가능>

[표1] 임상약리시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과										
임상약리시험																		
1상		건강한 성인 에서 A의 단계적 용량 증가를 통한 선형성 평가 연구	공개, 단일군	건 강 한 성인 40 명	· A를 OO, OO, OO, OOm g 단 회 경구 투여	단회	<약동학> 1st: C _{max} , AUC _{last} 2nd: t _{1/2 α} , t _{1/2 β} , t _{1/2 γ} , CL, V _{ss} <안전성> 이상반응, 임상실 험실적 검사, 활 력징후	· PK 파라미터 <table border="1"><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 사이에 선형성이 입 증됨	용량 (mg)	OO	OO	OO	OO	AUC*	326	668	1297	2634
용량 (mg)	OO	OO	OO	OO														
AUC*	326	668	1297	2634														
1상		건강한 남성 자 원 자 에 서 A와 B의 약 물 상호작용 에 관한 제1 상, 단회투 여, 공개-지 표, 무작위, 2-way 교차 시험	공개, 무작위배 정 2-way 교 차 시 험	건강한 남 성 21명	·A의 단독투여 (OOmg QD D8) 또는 B와의 병 용 투여(OOm g QD, D1~D22) ·휴약기: 21일	단독: 8일 병용: 22 일	<약동학> C _{max} , t _{max} , AUC _{0-360h} , AUC _{0- ∞} , CL/F, t _{1/2} <안전성> 이상반응, 임상 실험실적 검사, 활력징후, ECG	· PK 파라미터 · 투여기간 중 12건 의 경증의 이상반응 이 보고됨										

- 필요한 경우 PK parameter를 요약한 표를 작성한다.

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

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

[표2] 치료적탐색 또는 치료적확증 임상시험

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
2상		PD 위약대조 이중맹검	만 성 요 통 환 자 51명 * 급 성 약 화 (35명)	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								
3상		위약대조 이중맹검 무작위 평행군	18~75세 만성 요통환 자에서의 급 성악화 210명	S정 ²⁾ OO0mg/일(BID) 70명 OOmg/일(BID) 70명 위약 70명	4주	보조약제: OO만 허용(rescue medication)	*Pain-free 환자수 *OO 치료환자수 *Arhus Pain Index	위약에 비해 통 증을 경감시켜줌
§ Efficacy : 골관절염								
2상		위약대조 이중맹검	남자>18세 여자>50세 hip or knee 골관절염 환자 78명	S정 ¹⁾ OOmg/일(BID) 39명 위약 39명	2주	병용금지: 다른진통제, NSAIDs, systemic corticosteroid	WOMAC VAS 등	

¹⁾1정 중 ○○○ extract OO mg(총△△으로서 OOmg, 8%)
²⁾1정 중 ○○○ (8-14:1) OO mg(총△△으로서 OOmg, 7.5%)

4.2. 검토의견

- 신청한 임상시험의 실시근거가 될 수 있는 사항을 위주로 기재한다.
- 기 임상시험에서의 임상적으로 중요한 이상반응 등을 기술한다.

5. 임상시험자자료집

- 최신의 내용으로 update된 임상시험자자료집의 제출 유무를 기재한다.

<붙임 2-2> 임상시험계획서 검토 요약표

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

⑱ 관찰항목/방법	
⑲ 평가항목/방법	
⑳ 가설	
㉑ 목표 시험대 상자수 및 그 근거	
㉒ 통계분석방법	
㉓ 시험대상자 동의서	
㉔ 검토의견	

<붙임 2-3> 임상시험계획(변경)승인 검토 요약(비임상) -

임상시험계획승인을 위한 제출자료의 범위 [별표 1]

구분	제출자료	개발 계획	임상시험 자료집	임상시험 용의약품 관련 제조 및 품질에 관련 자료	비임상시험성적에 관한 자료									
					약리작용에 관한 자료			독성에 관한 자료						
					효력 시험 자료	일반 약리 자료 또는 안전 성약 리시 험자 료	흡수 분포 대사 배설에 관련 자료	단회 독성	반복 독성	유전 독성	생식발생 독성	발암성	기타 독성	
자료 범위3)														
제출 여부4)														

담당하는 검토에 대한 제출자료 범위를 기재한다.

<심사자 종합적 검토의견>

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

<약어>

- 동 검토서에 사용되는 약어에 대한 설명을 필요시 작성한다.

1. 비임상시험성적에 관한 자료

1.1. 독성시험자료

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

1.1.1. 개요

- 서술식 또는 요약표 양식을 사용하여 전체 독성시험자료를 요약할 수 있다.
- 독성이 관찰되지 않은 독성시험도 이를 기재한다(예 : 토끼를 이용한 피부자극시험에서 자극성이 없었다).

① 단회투여독성시험

3) 의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정 적용 조항에 따라 제출하여야 하는 자료 목록을 ○, △, ×로 기재한다.

4) 신청회사에서 제출한 자료 목록을 ○, ×로 기재한다.

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

② 반복투여독성시험

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

③ 유전독성시험

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

④ 생식·발생독성시험

- 모체 및 F1에서의 NOAEL를 기재한다.
- 용량 의존적으로 독성이 증가하거나, 독성이 심각한 경우 이를 포함한다.
- 독성동태시험결과가 있는 경우 이를 포함한다.

⑤ 기타독성시험

- 시험결과를 간략히 서술한다.

(요약표 예시)

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

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량(mg/kg)	GLP 준수	결과	study #
		기니픽	피내					
	기타면역 독성	-						
발암성시험		-						
의존성시험		-						
국소독성시험 (국소내성시험)		토끼	피하					
		토끼	근육					

1.1.2. 검토의견

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

1.2. 약리작용에 관한 자료

- 약리작용에 관한 자료는 개별 시험별 보고서 없이 요약자료의 형태로 제출할 수 있고,
- 정보가 없을 경우 간단히 없다고 기재할 수 있다.

1.2.1. 효력시험

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

(예시)

[표 1] ○○ 효력시험성적 요약

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

1.2.2. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

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

[표 2]

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 압수, 군당 수	투여경로	투여량(mg/kg)/적용농도(mole)	시험결과	GLP 여부	study #
중추신경계	다차원관찰법 (Irwin시험)	마우스(ICR), ♂, 군당 5수	po & iv	20, 40, 80			
호흡기계	동물시험	토끼(NZW) ♂, 군당 3수	iv	0.5, 1, 2, 4			
순환기계	in vivo (Telemetry)						
	in vitro (HERG assay)						

1.2.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

1.2.3.1. 흡수

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

(예시)

• 랫드

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

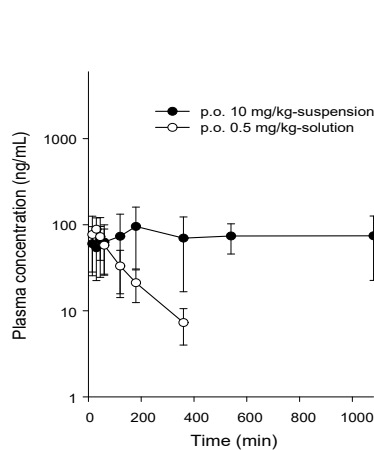


그림2. 단회투여시 혈장농도

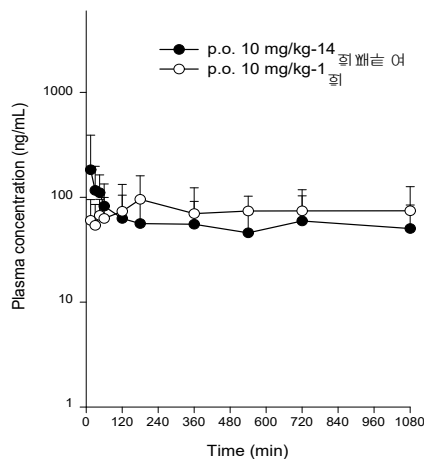


그림3. 반복투여시 혈장농도

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

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

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

1.2.3.2. 분포

- 기관 및 조직으로의 분포, 시간에 따른 변화, 축적에 대한 결과, 태반, 태아, 유즙으로의 이행 등을 기재한다.

(예시)

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

1.2.3.3. 대사

- 동물에서의 시험약물 및 그 주요 대사체에 대하여 기재한다.

(예시)

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

1.2.3.4. 배설

- 동물에서의 시험약물과 그 주요 대사체의 배설경로, 배설량 및 배설율 등을 기재한다.

(예시)

주로 담즙으로 배설됨.

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

항목	랫드(PO, 10mg/kg)	
	paste제제	glycerol제제
AUC ₍₀₋₁₄₄₀₎ (ng · min/mL)	74,963.46±38,931.70	88,754.59±25,429.88
Xurine ₍₀₋₁₄₄₀₎ (μg/kg)	210.0±203.3	350.5±132.8 ^{a)}
Xbine ₍₀₋₁₄₄₀₎ (μg/kg)	985.4±517.1	1122.8±146.2 ^{a)}
Absorption fraction	0.909±0.0803	0.959±0.0344

1.2.4. 검토의견

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

(예시)

- 일반약리시험결과 정맥투여 시 순환기계 중 혈압을 떨어뜨리는 경향을 보였으며, 원칙적으로 임상투여경로와 동일하여야 하나, 일반적으로 경구투여 후의 약물의 반응 및 독성이 정맥투여시보다 적게 나타나므로 ~~~~.

<붙임 2-4> 임상시험계획(변경)승인 검토 요약(품질) -

임상시험계획승인을 위한 제출자료의 범위

관련 규정	「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제24조제1항									
	[별지 제23호 서식]		4호							
자료범위	시험약 정보	대조약 정보	(선택 1) 별표 2의 임상시험용의약품 품질문서 작성방법							
			(선택 2) 임상시험용의약품 관련 제조 및 품질에 관한 다음의 자료							
			원료약품 및 그 분량	제조방법 및 제조원	새로운 첨가제	안정성 자료	이미 알려진 물질과의 구조적 유사성	원료물질 규격	기준 및 시험방법	품질관리 결과
제출여부										

*의약품 임상시험 등 계획 승인에 관한 규정(식품의약품안전처 고시) 제5조제4항

<심사자 종합적 검토의견>

- “원료약품 및 그 분량”, “제조방법”, “기준 및 시험방법” 항목과 “저장방법과 사용기한” 등 품질에 관한 전반적 사항에 대한 심사자의 종합적 검토의견을 기재
(예시) 동 품목은 의약품의 기본정보가 제출되었고, “원료약품 및 그 분량”은 ○○○하고, “제조방법”은 ○○○하고, “기준 및 시험방법” 항목은 ○○○하고 “저장방법과 사용기한” 등이 ○○○하여 임상시험용의약품으로 적합한 것으로 사료됨

<약어>

- 동 검토서에 사용되는 약어에 대한 설명을 필요시 작성한다.

1. 임상시험용의약품 관련 제조 및 품질에 관한 자료(위약 포함)

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

1.1. 원료의약품에 관한 자료

1.1.1. 원료물질 규격

- 구조식, 물리화학적, 생물학적 특성 등

1.1.2. 검토의견

1.2. 완제의약품에 관한 자료

1.2.1. 원료약품 및 그 분량에 관한 자료

1.2.1.1 원료약품 및 그 분량

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

1.2.1.2. 검토의견

1.2.2. 제조방법에 관한 자료

1.2.2.1. 제조원 및 제조방법

1.2.2.2. 검토의견

1.2.3. 기준 및 시험방법에 관한 자료

- 제형, strength 별로 구분하여 작성한다.

1.2.3.1. 시험약의 기준 및 시험방법에 관한 자료

1.2.3.1.1 시험약의 기준 및 시험방법

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

1.2.3.1.2. 검토의견

1.2.3.2. 위약의 기준 및 시험방법에 관한 자료

1.2.3.2.1 위약의 기준 및 시험방법

- 주성분이 존재하지 않는 것을 확인할 수 있는 시험항목이 설정되어 있는지 확인한다.

1.2.3.2.2. 검토의견

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

1.2.4.1. 기준 및 시험방법에 따른 품질관리 결과 등이 포함된 자료

- 시험성적서를 검토하고 제조일, 제조번호 및 적합여부를 기재한다.

1.2.4.2. 검토의견

1.2.5. 안정성시험에 관한 자료

1.2.5.1. 안정성시험 자료

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

- 계획된 경우 안정성시험 일정을 기재한다.
(예시)

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

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

1.2.5.2. 검토의견

<붙임 2-5> 임상시험계획변경승인 검토 요약(계획서 변경)-

<요약검토서>

- 임상시험계획서의 일부 내용을 변경하고자 우리처에 임상시험계획변경승인을 신청한 경우, 일차적으로 요약검토서를 작성한다.
- 심사자는 요약검토서 작성시 민원인이 제출한 임상시험계획(변경)승인 변경내용을 참고하여 검토 의견을 기재한다. 이 때, 해당 변경내용이 시험대상자의 안전 및 시험결과에 미치는 영향을 고려하여 1) 경미한 변경(경미) / 중점검토대상(중점) 해당 여부를 구분하고, 2) 적합 /보완 여부 및 검토 의견 등을 간략히 작성한다.
- 요약검토서 작성예시는 다음과 같다.

변경내용 (민원인 작성)				검토의견 (심사자 작성)		
항목	변경전	변경후	변경사유	☐	☐	변경사유 및 검토의견 등
				중점 ☐ 경미	적합 ☐ 보완	

- 중점검토대상 해당 여부는 다음 사항을 고려하여 판단하되 여기에 국한되지 않으며, 기검토 사례 등을 참고하여 추가 고려할 수 있다.

< 중점검토대상 >

- 1) 선정기준 또는 제외기준 완화로 참여 대상 환자군이 확대되는 경우
- 2) 시험대상자 선정·제외 관련 관찰항목 및 기준 변화
- 3) 시험디자인 변경으로서 시험군 또는 대조약 추가, 코호트 추가, 검사일정 조정 등
- 4) 시험약의 유효성 평가와 직접적으로 연관된 유효성 평가변수·평가방법·평가일정 등의 변경 및 약동학 분석대상·평가방법 변경 등
- 5) 시험대상자의 안전에 직접적으로 영향을 미치는 안전성 평가변수·평가방법·평가일정·관리방안 등의 변경
- 6) 임상시험용의약품에 대한 투여용량·투여방법·투여기간·조제방법 등의 변경
- 7) 병용약물, 허용약물, 구제약물 등의 추가 및 변경, 병용금기약물 삭제 등
- 8) 중도탈락기준 및 재투여기준 완화로 안전성에 우려가 발생하는 경우
- 9) 연구가설 변경 및 통계분석방법 변경
- 10) 피험자 수의 유의한 변경

<심사자 검토서>

- 심사자 검토서는 요약검토서의 중점검토사항 중 시험대상자의 안전 및 임상결과에 유의한 영향을 줄 수 있어, 심사자가 근거자료(대상 환자군에 대한 특성 및 치료동향, 최신 진료 지침 등)를 통해 해당 변경내용의 타당성 검토가 필요한 경우 작성한다.

- 심사자 검토서에는 1) 임상시험 제목, 2) 심사자 종합적 검토의견(적합/보완), 3) 주요 변경 사항 및 검토의견을 기재한다. 특히, 중점검토사항 및 보완요청사항에 대해 주요 변경내용, 변경사유 및 검토의견 등을 간략히 서술한 형태로 작성한다. 이 때, 모든 중점검토사항에 대해 작성할 필요는 없으며, 임상적 판단이 요구되는 변경사항, 보완요구사항, 심사부서와 논의가 필요한 사항 위주로 작성한다.
- 심사자 검토서 작성예시는 다음과 같다.

[심사자 검토서] 회사명 “제품명”

- 임상시험제목 :
- 심사자 종합적 검토의견 : *적합/보완 여부 및 시정/권고사항 기재
- 주요 변경사항 및 검토의견 : *심사자가 간략히 서술식으로 기재

항목 :	
변경 전	변경 후
[변경사유]	
[검토의견]	

개정 이력

연번	등록번호	연도	편람코드	개정 번호	편람명	작성자
1		2006	6	제정	임상시험계획(변경) 승인 검토서 작성규정	
2		2007	GRP-SOP-2007-6	1	상동	김소희
3		2010	GRP-SOP-2010-9	2	의약품 임상시험계획(변경) 승인 검토서 작성규정	오우용
4		2011	GRP-SOP-2011-9	3	상 동	정주연
5		2013	GRP-SOP-2013-9	4	상 동	박소라
6		2014	GRP-SOP-2014-9	5	상 동	박소라
7		2015	GRP-MaPP- 심사기준-02	6	의약품 임상시험계획(변경) 승인 검토서 작성기준	엄정윤
8		2015	GRP-MaPP- 심사기준-02	7	상동	엄정윤
9		2017	GRP-MaPP- 심사기준-02	8	상동	승호선
10		2017	GRP-MaPP- 심사기준-01	9	상동	승호선
11	지침서-0113-04	2019	GRP-MaPP- 심사기준-01	10	상동	승호선
12	지침서-0113-04	2019	GRP-MaPP- 심사기준-01	11	상동	승호선
13	지침서-0113-04	2022	GRP-MaPP- 심사기준-01	12	상동	정혜선