

MFDS/MaPP : GRP-MaPP-심사기준-01

승인일: 2006

개정일: 2023.7.11. (13개정)

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 백주현 종양항생약품과 과 장 홍정희
승인자	의약품심사부장 직무대리 김미정

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
	☐ 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 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	☐ 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	☒ 예(☞지침서) ☐ 아니오
	☐ 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 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. 2023 년 7 월 11 일 담당자 확 인(부서장) 홍 정 희		

이 지침서는 ‘의약품 임상시험계획(변경)승인 검토서 작성기준’의 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 2023년 7월 11일 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 세부 기준이나 절차를 제시하는 것임(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

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

전화번호 : 043-719-3058

팩스번호 : 043-719-3050

<개요>

목적

이 지침서(편람)는 의약품의 임상시험계획(변경)승인 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)로 연락바랍니다.

<목차>

1. 목적
2. 관련 규정
3. 본문

1. 목적

이 편람은 의약품의 임상시험계획(변경)승인 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 검토요약은 계획서별로 각각 작성한다. 신청내용 중 임상, 비임상, 품질에 관하여 별도의 검토요약을 작성한다. 기 승인시 검토된 경우 항목의 전부 또는 일부를 삭제할 수 있다.

구 성	내용 및 설명
☐ 임상시험계획(변경)승인 검토서 양식 (최초, 추가, 사전검토 시)	
임상시험계획(변경)승인 검토서(표지)	- 신청품목에 대한 이력 등 정보 - 임상시험계획서 제목 및 대상질환 - 검토결과 - 참고사항
<붙임> 검토의견	- 보완사항 - 시정사항 등
<붙임> 임상시험계획(변경)승인 검토 요약(임상)	- 종합적 검토의견 - 임상자료 검토 요약
<붙임> 임상시험계획(변경)승인 검토 요약(비임상)	- 제출자료 범위표 - 종합적 검토의견 - 비임상자료 검토 요약

□ 임상시험계획변경승인 검토서 양식 (계획서 변경 시)

<붙임> 요약검토서 - 변경내용 및 검토의견

<붙임> 심사자검토서 - 중점검토사항 및 검토의견

□ 임상시험계획승인 품질 검토서 양식

임상시험계획승인 검토서(품질)(표지) - 신청품목에 대한 이력 등 정보
- 임상시험계획서 제목 및 대상질환
- 검토결과
- 참고사항

<붙임> 검토의견 - 보완사항
- 시정사항

<붙임> 임상시험계획승인 검토 요약(품질) - 제출자료 범위표
- 종합적 검토의견
- 원료의약품에 관한 자료
- 완제의약품에 관한 자료

□ 임상시험계획변경승인 품질 검토서 양식

임상시험계획변경승인(품질) 요약 검토서(표지) - 신청품목에 대한 이력 등 정보
- 임상시험계획서 제목 및 대상질환
- 변경내용 및 검토의견
- 참고사항

- [붙임 1] 임상시험계획(변경)승인 임상, 비임상 검토서 양식
- [붙임 2] 임상시험계획변경승인 임상, 비임상 검토서 양식
- [붙임 3] 임상시험계획승인 품질 검토서 양식
- [붙임 4] 임상시험계획변경승인 품질 검토서 양식

[붙임 1] 임상시험계획(변경)승인 임상, 비임상 검토서 양식

임상시험계획(변경)승인 검토서

☐ 임상	☐ 임상승인	☐ 최초	☐ 보완전
☐ 비임상	☐ 사전검토	☐ 추가	☐ 보완후

년 월 일

담당자	연구관	과 장

임상시험계획(변경)승인 검토서(표지)는 임상시험계획승인(최초), 임상시험계획변경승인(추가) 및 사전검토 신청건의 임상 및 비임상자료 검토 시 공통 양식으로 사용한다.

보완자료 검토 시 <붙임 1-3>을 작성하며 보완자료 제출을 통하여 계획서 내용 대부분이 변경되는 경우, <붙임 1-3>과 함께 변경 내용이 반영된 <붙임 1-4>를 추가 작성한다.

(참고사항: 질의사항 등 임상시험계획서 일부 내용 검토를 요청하는 사전검토 신청건은 GRP-MaPP 제품화지원팀-01 검토서 양식(붙임 8-1)을 사용한다)

담당자는 해당 분야 검토서(임상, 비임상)를 작성한다.

①신청자		③문서번호	
②제품명 (코드명)			
④시험제목 및 임상단계			
⑤대상질환			
⑥국내외사용현황 (기승인사항)	국내의 품목허가 현황 및 임상시험 승인 현황을 기재한다. 임상시험 승인이력은 해당 제품 또는 성분을 기준으로 신청사가 상이한 품목도 기재한다. ○ 품목허가 현황 · (국가명) 제품명 (제조사, 허가일자) 기재		

	○ 국내 임상시험 승인 이력 · (제품명 또는 성분명) <table border="1" data-bbox="435 369 1422 481"> <thead> <tr> <th>업체명</th> <th>임상시험 일련번호</th> <th>제목</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td>임상시험계획의 제목 기재</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>임상시험계획의 제목 기재</td> </tr> </tbody> </table> ○ 신청 임상시험계획의 국외 승인 현황 · NCT No. : NCT 번호 기재 · (미국) IND No. : 미국 IND 번호 기재 · (유럽) EudraCT No. : 유럽 EudraCT 번호 기재	업체명	임상시험 일련번호	제목			임상시험계획의 제목 기재			임상시험계획의 제목 기재
업체명	임상시험 일련번호	제목								
		임상시험계획의 제목 기재								
		임상시험계획의 제목 기재								
⑦검토결과	☐ 적합 ☐ 적합(시정사항) ☐ 적합(권고사항) ☐ 보완									
※ 참고사항 - 결재시 참조될 사항을 기재한다(예: 임상시험 수행현황, 심사이력 등 검토에 참고할만한 사항을 기재한다) 붙임 1-1. 임상시험계획(변경)승인 신청 건 검토의견 1-2. 사전검토 신청 건 검토의견 1-3. 보완사항 및 이행결과 1-4. 임상시험계획승인 검토 요약(임상) 1-5. 임상시험계획승인 검토 요약(비임상)										

<붙임 1-1> 임상시험계획(변경)승인 신청 건 검토의견 -

보완사항과 검토의견(보완요청사유)을 항목별로 구체적으로 작성한다.

<보완사항>

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정(식품의약품안전처 고시)」에 근거하여 검토한 결과 다음의 자료를 보완하여 제출하시기 바랍니다.

1. 동 규정 제○조제○항에 적합한 ○○○○○○○○

- | | |
|-----------|--------------------|
| 가. 관련규정 : | 근거가 되는 관련 조항을 기재한다 |
| 검토의견 : | 보완사유를 기재한다 |
| 보완사항 : | 보완요청사항을 기재한다 |
| 나. 관련규정 : | 근거가 되는 관련 조항을 기재한다 |
| 검토의견 : | 보완사유를 기재한다 |
| 보완사항 : | 보완요청사항을 기재한다 |

<시정사항>

필요시 임상시험계획서 수정사항, 승인 관련 조치사항 등에 대하여 시정사항을 작성한다.

<권고사항>

필요시 임상시험계획서 관련 권고사항을 작성한다.

<붙임 1-2> 사전검토 신청 건 검토의견 -

사전 검토 결과

(☒ 1차 검토, ☐ 면담회의, ☐ 최종)

2023. . .

☐ 대상품목 개요

- 신청자 : 회사명을 기재한다.
- 제품명(성분명) : 제품명 및 성분명을 기재한다.

☐ 사전 검토 요청 사항

사전검토 요청사항을 간단히 기재한다.

○

☐ 답변

사전검토 요청사항에 대한 답변을 기재한다(필요시 참고사항 등을 포함).

○

○

<붙임 1-3> 보완사항 및 이행결과 -

1. 동 규정 제○조제○항에 적합한 ○○○○○○○○

가. 관련규정 :	근거가 되는 관련 조항을 기재한다
검토의견 :	보완사유를 기재한다
보완사항 :	보완요청사항을 기재한다

[검토내용] 회사가 제출한 보완답변을 요약하여 기재한다.

•

[검토의견] 회사의 보완답변에 대한 검토의견을 기재한다.

•

<붙임 1-4> 임상시험계획(변경)승인 검토 요약(임상) -

[임상시험계획서 검토 요약표]

①시험제목	<예시> HER2 양성 진행성 고형암 시험대상자에서 ○○○ 단독요법의 안전성, 내약성, 약동학, 약력학, 예비 유효성을 평가하는 제1/2상, 공개, 용량 증량, 용량 확장 임상시험[ABC-00-01 Ver.6.0 02Sept2022]
②임상단계 및 진행현황	<예시> ○ 임상시험 단계: 1/2상 (FIH 여부: ☐ 예 ☐ 아니오) ○ 구분 : ☐ 국내 ☐ 다국가 (국내 참여단계: 1상(용량확장) 및 2상) ○ 임상시험 진행현황 : part 1 (용량증량단계) 3단계 진행 중
③시험대상자	<예시> ○ 시험모집단 : HER2 양성진행성 고형암 ○ 투여요법 : ☐ 단독 ☐ 병용 (예: 팜브롤리주맵과 병용) ○ 치료차수: ☐ 1차 ☐ 2차 ☐ 3차 ☐ 기타 (예: 표준요법이 없는 경우 등) ○ 총 대상자 수 : 총 320명 (군당 약 30명, 국내 30명 참여 예정) - (산출근거) 중도탈락률(%), 양측 유의수준, 검정력(%), 효과크기 등
④시험목적 및 주요 평가변수	<예시> < 시험목적 > 1. 일차 목적 (해당되는 경우, 우월성/비열등성 기재) 1) 성인 HER2 양성 고형암 시험대상자에서 안전성 및 내약성을 평가한다. 2) 해당하는 경우 최대내약용량(MTD)과 제2상 권장용량(RP2D)을 결정한다. 2. 이차 목적 1) PK 프로파일을 규명한다. 2) 항약물 항체(ADA) 발생률로 정의되는 면역원성을 평가한다. 3) HER2 양성 진행성 고형암에서 종양 반응을 평가한다. 4) 말초혈액의 특정 세포 유형에서 CD47 수용체 점유에 의한 PD 효과를 평가한다. < 평가변수 >

	1. 일차 평가변수 1) NCI CTCAE(버전 5.0)에 따라 등급을 분류한 TEAE 및 TRAE 2) 활력징후, 신체검사, 심전도(ECG), 임상시험실 검사의 임상적으로 유의한 변화 3) 해당하는 경우, MTD는 용량제한 독성(DLT)을 근거로 평가한다. 4) 확장 파트의 RP2D는 새로운 자료 전체를 근거로 평가한다. 2. 이차 평가변수 1) 다음을 포함하나 이에 국한되지 않는 OOO의 PK 매개변수: 최소혈청농도 (C_{trough}), 최대혈청농도(C_{max}), 최대혈청농도 도달시간(t_{max}), 반감기(t_{1/2}), 농도-시간 곡선하면적(AUC) 2) ADA 발생률 3) 시험자가 고형암 반응평가기준(RECIST) 1.1에 따라 평가한대로 확인된 객관적 반응률(ORR), 반응 지속기간(DOR), 질병조절률(DCR), 무진행 생존(PFS) 4) 말초혈액의 특정세포 유형에서 CD47 수용체 점유율의 투여전 및 투여 후 수준								
⑤연구설계 및 투여방법	<예시> ○ 임상시험용의약품 <table><tr><td></td><td>시험약</td><td>대조약(위약 포함)</td><td>병용약</td></tr><tr><td>주성분 분량</td><td>OOO xx mg/정</td><td>OOO</td><td>OOO</td></tr></table> ○ 연구설계 : 무작위배정(층화: 암종), 공개, 용량증량 및 용량확장을 흐름도 또는 간략한 설명으로 기재한다. ○ 투여방법 및 투여기간 : QW 정맥주사, 전체 투여기간 8주기		시험약	대조약(위약 포함)	병용약	주성분 분량	OOO xx mg/정	OOO	OOO
	시험약	대조약(위약 포함)	병용약						
주성분 분량	OOO xx mg/정	OOO	OOO						
⑥동의서 및 설명문	검토결과 : ☐ 적합 ☐ 시정적합 ☐ 보완 <예시> <시정사항> 1. 임상시험계획서 변경사항 “OOO”을 반영할 것 <보완사항> 1. 동의설명서 2번 항목은 임상시험계획서와 내용 불일치로 재작성 필요								
⑦임상시험자 자료집	<예시> Version 7(2022.4.) 제출								

<심사자 종합적 검토의견>

- 제출된 임상시험계획서 중 다음의 중점검토사항에 대한 심사자의 의견을 기재, 주로 자료의 보완이나 시정사항에 관련된 사항 위주로 기재한다.

※항목별 주요 검토내용에 대한 예시는 다음과 같으나, 해당 계획의 특징을 고려하여 검토 항목 추가 또는 삭제 가능

1. 임상시험 배경(개발계획 및 임상적 사용경험)

- 다음 사항 등의 임상시험 관련 정보에 대해 기술한다.

- ✓ 임상시험 수행 배경(개발경위)
- ✓ 대상 질환 및 치료제/치료법 현황
- ✓ 시험약의 특징, 유사 기전 약물과의 비교 등
- ✓ 가능한 경우, 임상적 사용경험

- 대상 질환에 대한 임상시험 수행 배경에 대한 이론적 근거 등에 대하여 간략히 기재한다.
- 대상 질환, 치료방법 등에 대하여 근거 포함 간략히 기술한다.
- 기전 등 시험약의 특징, 유사기전 약물 정보 등을 기재한다.
- 임상시험용의약품으로서 이미 실시된 임상시험 또는 시판의약품으로서 사용현황 등 임상적 사용경험과 관련된 내용을 요약하고, 검토의견을 작성한다.
- 기타 임상시험 관련 내용을 검토하고 의견을 작성한다.

2. 임상시험계획서

- (연구설계) 임상시험 목적을 고려할 때, 다음 사항 등 연구설계의 적절성에 대하여 기술한다.

- ✓ 스크리닝 기간(도입기 등)
- ✓ 투약기간(연장투여기간 포함)
- ✓ 추적관찰 기간
- ✓ 기타 추가 검토사항(예. 무작위배정 시 층화요인의 적절성)

- 스크리닝기간은 시험약 투여 이전 약물의 반감기를 고려하여 충분한 휴약기간을 포함하였는지, 베이스라인 평가가 적절히 이루어지기에 충분한 도입기간을 설정하였는지 등 전반적인 임상시험 설계의 타당성을 평가하고 의견을 작성한다.
- 층화 모집이 설계되었다면, 임상설계를 고려하여 층화 인자 설정의 타당성을 평가하고 의견을 작성한다.

- (모집단 선정의 타당성) 다음 사항을 요약하고 임상시험대상자 선정·제외기준의 적절성에 대하여 기술한다.

✓ 시험대상자 주요 선정·제외기준	
선정기준	
제외기준	
✓ 모집단의 특성에 따른 적절한 유효성 평가가 가능한지 여부 ✓ 시험약의 비임상시험 및 이전 임상시험 결과와 유사기전약물 등의 안전성 정보 ✓ 기타 추가 검토사항(연령, 피임기간 등)	

- 선정기준(진단기준, 시험대상자 유형, 질병 특성 등)은 모집단 특성에 맞게 유효성을 평가할 수 있도록 타당하게 설정되었는지 평가하고 의견을 작성한다.
- 제외기준은 시험대상자의 안전을 위하여 유사기전 약물의 임상결과, 비임상시험결과 및 기수행 임상결과 등을 고려하여 안전성이 확보되도록 설정되었으며, 임상시험 결과에 영향을 줄 수 있는 대상자는 제외하였는지 등을 검토하고 의견을 작성한다.
- 기타 모집단 선정과 관련된 내용을 검토하고 의견을 작성한다.

- (임상시험용의약품 투여정보) 다음 사항을 요약하고 타당성에 대하여 기술한다.

✓ 임상시험용의약품(시험약, 대조약, 병용약물, 구제약물 등) 투여정보(용량, 용법, 기간 등)	
✓ 투여용량·용법의 타당성(용량조절 설계 타당성 포함)	
투여방법	
용량조절	
✓ 선행요법, 병용약물 설정의 타당성(치료기회 제공 등)	
선행요법	
병용(금기)약물	
✓ 대조약 설정의 타당성 ✓ 기승인 사례 등을 고려했을 때 특이사항 ✓ 기타 추가 검토사항	

- 임상시험 목적을 고려하였을 때 설정된 임상시험용의약품의 용법용량(용량조절 포함) 및 투여기간의 타당성을 평가하고 의견을 작성한다.
- 병용가능약물 설정은 유효성 평가 결과에 미치는 영향을 평가하고 의견을 작성한다.
- 병용금지 약물(치료 등 포함)은 대상자의 안전 및 연구 결과에 미치는 영향을 평가하고 의견을 작성한다.
- 대상질환의 표준 진료(치료)지침 및 치료제의 국내외 허가 현황, 위약 또는 병행요법 관련 치료 기회 제한 등을 고려하여 대조약 설정의 타당성을 평가하고 의견을 작성한다.
- 기타 임상시험용의약품 투여와 관련된 내용을 검토하고 의견을 작성한다.

- (평가방법의 적절성) 다음 사항을 고려하여 평가변수, 평가항목 및 평가시기 등 평가방법을 요약하고 적절성에 대하여 기술한다.

- ✓ 임상시험의 목적 및 단계, 기승인 사례, 대상질환 또는 치료제에 대한 국내외 가이드라인, 문헌 등에 근거한 유효성 평가방법의 타당성
- ✓ 예상되는 이상반응 및 이에 대한 관리방안 등 안전성 평가방법의 타당성
- ✓ 유효성 및 안전성 평가를 위한 평가변수, 시험절차, 일정, 관찰항목 및 방법의 타당성
- ✓ 기승인 사례 등을 고려했을 때 특이사항
- ✓ 기타 추가 검토사항

- 유효성 평가변수(평가방법)의 타당성에 대하여 검토하고 의견을 작성한다.
- 예상되는 이상반응을 고려하여 안전성 관찰항목 및 기준을 설정하였으며 이상반응 관리방안은 타당하게 마련되었는지 검토하고 의견을 작성한다.
- 기검토 임상사례 등과 비교하여 특이사항이 있는 경우 타당성을 인정할 수 있는지 검토하고 의견을 작성한다.
- 기타 평가변수, 항목, 시험절차, 일정, 관찰항목 및 방법 등과 관련된 내용을 검토하고 의견을 작성한다.

- (중도탈락) 임상시험 중 대상자의 안전을 위한 장치로써 다음 사항을 요약하고 타당성에 대하여 기술한다.

- ✓ 투여 중지 및 중도탈락 기준의 타당성

중지	
중도탈락	

- ✓ 대체 치료법 도입 필요성 및 타당성

- 대상자의 안전을 위하여 투여 중지, 중도 탈락 기준이 타당하게 설정되었는지 검토하고 의견을 작성한다.
- 기타 임상 과정 중 대상자의 안전을 위한 장치 마련 등을 검토하고 의견을 작성한다.

- (기타) 이외 특이사항에 대한 검토의견을 작성한다.
 - (예시) 임상시험 종료 기준(조기종료 등), 약물의 대사체에 대한 평가 필요성 등

<붙임 1-5> 임상시험계획(변경)승인 검토 요약(비임상) -

임상시험계획승인을 위한 제출자료의 범위 [별표 1] 및 제출 여부

구분 제출자료			개발중인 신약	제출 여부	제출 자료	보완 여부
비임상시험 성적에 관한 자료 ¹⁾	약리작용에 관 한 자료	효력시험 자료	○	○	<예시/> • 생체외: 1건 • 생체내: 2건 ※ 랫드 및 미니피그 반복투여 독 성시험의 호산구 변화를 효력 시험으로 제시	<예시/> 효력기전
		일반약리 또는 안전성약리 시험자료	○	○	<예시/> • 생체외: 심혈관 1건 • 생체내: 중추신경 1건, 심혈관 2건, 호흡 1건	
		흡수·분포· 대사·배설에 관한 자료	○	○	<예시/> • 흡수(8건), 분포(3건), 대사 및 배설 (2건) • 약물상호작용 등 기타 (5건)	
	독성에 관한 자료	단회투여 독성시험	○	○	<예시/> • 랫드(1건)	
		반복투여 독성시험	○	○	<예시/> • 랫드: 2주(+2주 회복), 3개월, 6 개월(+4주 회복) • 미니피그: 2주(+2주 회복), 6개월, 9개월(+1개월 회복)	
		유전독성시험	○	○	<예시/> • 표준조합 1	
		생식발생 독성시험	○	○	<예시/> • 랫드: 수태능 및 초기배 발생시 험, 출생전후 발생 및 모체기능 시험, 배태자 발생시험 • 토끼: 배태자 발생시험	
		발암성시험	△	×	-	
		기타 독성	△	×	-	<예시/> 광독성
	임상시험자자료집		○	○	<예시/> • Version 7.0 (2023.1.1.)	

¹⁾ 적용 받는 ICH 및 임상 단계 기재 (예시, ICH M3R2에 적용 받는 3상 임상)

<심사자 종합적 검토의견>

- 제출된 비임상 자료 중 중점 검토한 사항에 대한 심사자의 의견을 기재, 주로 자료의 보완이나 시정사항에 관련된 사항 위주로 기재한다.
※ 항목별 주요 검토 내용에 대한 예시는 다음과 같으나, 해당 계획의 특징을 고려하여 검토항목 추가 또는 삭제 가능
- 「의약품등의 독성시험기준」(식약처 고시), 「의약품등의 약리시험기준」(식약처 고시) 및 「비임상시험관리기준」(식약처 고시)에 적합한 자료로서 임상시험 설계(단계, 시험대상자, 투여기간 등)에 따른 비임상시험자료 제출요건을 만족하였는지 평가한다.

1. 약리작용에 관한 자료

- (약리기전) 다음 사항 등의 정보에 대해 기술한다.

- ✓ 시험약물의 약리기전
- ✓ 유사제제 현황 및 관련 안전성 정보

- 시험약물의 주요 표적과 주요 표적의 생체내 분포, 발현 양상 및 작용 기전, 주요 표적과 적응증의 관련성을 확인하여 기재한다.
- 동일 표적 유사기전의 허가 또는 승인된 약물의 독성 및 주요 이상 반응 등을 확인하여 기재한다.
- (효력시험) 신청 대상질환과 관련하여 시험약의 효력을 확인할 수 있는 생체외/생체내 효력 시험이 적절하게 수행되었는지 기술한다.
 - 대상질환과 예상되는 약리기전을 고려할 때 생체외시험이 타당하게 설계되었으며 적절한 효력을 나타내는지 여부를 평가한다.
 - 생체외 시험에서 표적에 대한 결합력, 점유율, 효력 등이 적절히 평가되었는지 검토한다.
 - 생체내 시험의 질환모델이 적절하게 선정되었으며 적절한 대조군을 사용하였는지 여부와, 용량에 따른 결과를 검토한다.
 - (병용 투여의 경우) 개별 약물 대비 병용시 효력이 증가하였는지 검토한다.
- (일반약리시험/안전성약리시험) 일반약리시험 또는 안전성약리시험 자료가 적절하게 제출되었는지 기술한다.
 - 심혈관계, 중추신경계, 호흡기계 등 개별 시험에 대한 평가가 적절히 수행되었는지 확인하고 독성이 관찰되었다면 임상시험계획서에 모니터링 및 조치가 적절한지 의견을 작성한다.
- (흡수분포대사배설 및 약물상호작용) 시험약의 ADME와 약물상호작용에 대한 사항을 기술한다.
 - 독성시험의 NOAEL(또는 STD10, HNSTD) 및 효력시험에서 최소 효력을 보이는 용량 이상에서 C_{max} , AUC, 암수 차이, 축적, 반감기 등을 검토한다.
 - 주요 대사경로 및 대사효소가 무엇인지 검토한다.

- 대사체의 동물간 비교, 인간 특이 대사체를 확인하고, 인간 특이 대사체 및 전체 시험약물 (모약물 + 대사체)의 10% 이상 분율을 차지하거나 모약물 대비 유사/강한 약리작용을 하는 대사체에 대한 독성 및 약리시험을 검토한다.
- 대사효소, 수송 관련 단백질 등에 대한 억제 또는 기질 평가를 확인하고, 병용 시 주의해야 할 사항을 평가한다.
- 유전자재조합의약품 또는 항원으로 작용할 가능성 있는 약물의 ADA 발생 시기, 빈도, 이에 따른 PK 및 TK 변화를 검토하고, ADA가 독성 및 약리에 미칠 영향을 검토한다.

2. 독성에 관한 자료

- (단회/반복투여독성시험) 각 시험 주요 결과에 대하여 요약하고 다음 사항에 대하여 검토의견을 작성한다.

- ✓ 주요 독성 및 표적장기
- ✓ 독성 용량(NOEL, STD10, HNSTD 등)

- 독성시험에 사용된 실험동물종의 수(일반적으로 2종의 실험동물종), 용량군 수(3개 용량군), 각 용량군에 포함된 동물의 개체수 등을 검토한다.
 - IB에 기술된 주요 독성 및 표적장기를 확인하고, 필요시 상세 자료와 비교하여 적절하게 독성이 평가되었는지 검토한다.
 - 회복기간 동안 주요 표적장기 독성의 가역성 또는 비가역성을 검토한다.
 - IB에 제시된 독성 용량(NOEL, STD10, HNSTD 등)이 관찰된 독성과 관련하여 적절한지, 만약 제시되지 않았다면 시험약의 독성 용량에 대하여 검토한다.
 - 임상시험 설계(단계, 시험대상자, 투여기간 등)를 고려 시, 제출자료 요건에 적합한 단회 및 반복투여 독성시험 자료가 제출되었는지 여부와 관찰된 독성에 대하여 임상시험계획서에 모니터링 및 조치가 계획되어 있는지 확인하고 적절한지 평가한다.
- (유전독성시험/생식·발생독성시험) 각 시험 주요 결과에 대하여 요약하고 다음 사항에 대하여 검토의견을 작성한다.

- ✓ 피임기간 설정 타당성

- 유전독성에 대한 판단이 명확(음성 또는 양성)한지, 명확하지 않다면 확인을 위한 추가 시험이 진행되었는지 검토한다.
- 유전독성이 양성이나 오직 이수성인지, 음성이나 단회 및 반복투여 독성시험에서 생식기관 이상이 관찰되었는지 검토한다.
- 유전독성 및 생식발생독성시험의 결과와 임상시험계획서 상 제시된 피임기간이 적절한지 평가한다. (특히 오직 이수성인 유전독성과 남성 생식기관 이상 관찰시 남녀에 대한 피임기간을 면밀히 평가할 필요 있음)
- 항암제 또는 유전자재조합 의약품의 경우 1, 2, 3상 임상시험 시 유전독성 및 생식발생독성 면제에 따른 보수적 피임기간이 설정되었는지 검토한다.

- 임상시험 설계(단계, 시험대상자, 투여기간 등)를 고려 시, 제출자료 요건에 적합한 유전독성시험 및/또는 생식·발생독성시험 자료가 제출되었는지 여부와 관찰된 독성에 대하여 임상시험계획서에 모니터링 및 조치가 계획되어 있는지 확인하고 적절한지 평가한다.
- (기타 독성시험) 이외 기타 독성시험에 대한 결과를 요약하고 검토의견을 작성한다. 시험약의 특성 및 임상시험 설계(병용약물 등)을 고려하여 추가적인 독성시험의 수행 필요성을 검토한다.
- 병용 시 증가되는 독성을 확인하고 임상시험계획에 모니터링 및 조치가 적절하게 계획되어 있는지 확인한다.

3. 동물중 적절성 (유전자재조합의약품의 경우)

- ✓ 사람 대비 동물중에서의 결합부위 유사성 및 결합력 평가
- ✓ 사람과 유사한 기전으로 작용하는지 여부

- 종 간 표적 염기서열 상동성을 비교한다.
- 생체의 실험을 통해 상대적인 표적 결합 친화도, 수용체/리간드 점유 및 동태학에 대한 종 간 정성·정량적 차이를 검토한다.
- 종간 수용체의 세포/조직 분포를 비교한다.
- 종 특이적 세포를 사용한 시험이나 생체내 약리학/독성학 연구를 통한 기전을 평가한다.
- 시험약물에 반응하는 종에 대한 확인과 적절한 동물종 및 질환 모델 사용 여부에 대해 검토하고 의견을 작성한다.

4. 임상 투여용량

- (독성) 독성시험결과를 통해 인체등가용량(Human Equivalent Dose, HED)을 산출하고 독성 동태 결과(C_{max} 또는 AUC) 등을 활용하여 인체에서의 안전역을 평가한다.
 - 비임상 독성시험의 NOAEL, STD_{10} , $HNSTD$ 를 사용하여 HED를 계산하여 인체 투여용량 대비 안전역을 확인한다. 1상 특히 FIH에 중점적으로 검토되어야 하며, HED 계산에 앞서 적절한 NOAEL, STD_{10} , $HNSTD$ 적절성을 평가하고 의견을 작성한다.
 - 임상 투여용량에 대한 C_{max} 및 AUC가 있을 시(PK 모델링 결과 포함) 비임상 독성시험 PK 자료와 비교하여 안전역을 확인한다.
 - 임상 투여용량의 비임상 독성시험 대비 안전역 및 기 수행된 임상시험의 내약성을 확인하여 적절성을 평가하고 의견을 작성한다.
- (효력) 효력시험 결과 및 약물동태(C_{max} 또는 AUC)를 통해 기대되는 약효 발현 용량 범위를 평가한다.
 - 비임상 효력시험에서 도출된 최소 효력을 보이는 용량과 임상 투여용량을 비교한다.
 - 임상 투여용량이 최소 효력을 보이는 투여용량을 확보하였는지 평가하고 의견을 작성한다.

<비임상시험성적에 관한 자료 요약>

1) 독성시험자료

(요약표 예시-적절하게 수정하여 작성)

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량(mg/kg)	GLP 준수	결과
단회투여독성시험		랫드	경구	단회		Yes	
		비글견		단회		No	
반복투여독성시험		랫드	정맥	주 1회 (총 5 회)			
		랫드		6개월			
		마우스		3개월			
		비글견		6개월			
		원숭이		12개월			
유전	박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험						
	체외/체내 염색체 이상시험						
	체외/체내 소핵시험						
생식·발생	수태능 및 초기배 발생시험	랫드					
	배·태자 발생시험	랫드					
	배·태자 발생시험	토끼					
	출생 전·후 발생 및 모체기능시험	랫드					
면역	항원성시험	기니픽	피하				
		기니픽	피내				
	기타 면역	-					
발암성시험		-					
의존성시험		-					
국소독성시험 (국소내성)		토끼	피하				
		토끼	근육				

2) 약리작용에 관한 자료

(1) 효력시험

(요약표 예시-적절하게 수정하여 작성)

(1) AChE 억제 효과와 기억력 증진 작용					
시험항목	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

(2) 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

(요약표 예시-적절하게 수정하여 작성)

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 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)						

(3) 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

• 흡수

- 동물종별, 단회 및 반복투여 시, 투여경로, 투여형태, 흡수율, 속도, 초회통과 효과 등이 포함된 체내동태 평가 자료를 기재한다. (필요시 그림이나 표로 작성 가능)

<예시>

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

Parameters	IV 10 mg/kg	PO-solution 10 mg/kg	PO-single 100mg (1정/개)	PO-multiple 1정, bid 7일
AUCt (ng.min/mL)	8,682.07 ±1,304.21	7,685.58 ±2,785.33	138,576.05 ±89,283.93	193,444.17 ±127,420.20
CLt (ml/min/kg)	58.14±8.87			
t1/2,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				

• 분포

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

<예시>

- 혈액-혈장농도비(RB) = 사람 1.2075±0.008, 랫드 1.3674±0.043
- 혈장단백결합율 : 비결합형분율(fp) 사람 0.0419±0.002, 랫드 0.0761±0.004, 결합정수(Ka) 사람 4.43×10M, 랫드 5.73×10M, 랫드 혈장 친화력이 사람 혈장보다 큼
- 랫드(IV, 0.05 µCi/g rat) :
30분에 위장관>신장>이하선>간>폐>비강>눈주위>비장>뼈>척장>근육>척수>뇌>심장
3시간에 위장관>신장>간>척장>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 위장관에 서의 잔존율이 높음.

• 대사

- 동물에서의 시험약물 및 그 주요 대사체에 대하여 기재한다.

<예시>

- 주요 대사경로는 CYP-의존적 산화(주 대사효소는 CYP3), 산화, 글루쿠로니드화 및 황산화 반응이며, 글루쿠로 니드화 경로는 사람 및 개에서의 주요 경로임
- 인간에서는 M1, M4 및 M7의 3가지 1차 대사체가 시험관내 시험 시 관찰되었으며, 제1상 임상시험 결과 혈 장에서 M5 및 M6의 2가지 대사체가 낮은 농도로 관찰됨

- 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±132.86 ^{a)}
Xbine ₍₀₋₁₄₄₀₎ (μg/kg)	985.4±517.1	1122.8±146.2 ^{a)}
Absorption fraction	0.909±0.0803	0.959±0.0344

[붙임 2] 임상시험계획변경승인 검토 요약(계획서 변경)-

임상시험변경승인 검토 요약(계획서 변경)는 임상시험계획변경(계획서 변경) 및 사전검토 신청 건의 임상 및 비임상자료 검토시 공통 양식으로 사용한다.

<요약검토서>

- 임상시험계획서의 일부 내용을 변경하고자 우리처에 임상시험계획변경승인을 신청한 경우, 일차적으로 요약검토서를 작성한다.
- 심사자는 요약검토서 작성시 민원인이 제출한 임상시험계획(변경)승인 변경대비표를 이용하여 검토의견을 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 검토의견 등을 간략히 작성한다.
- 요약검토서 작성예시는 다음과 같다.

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

<예시>

변경대비표

Protocol Amendment Table (Protocol Ver 3.1→4.0)

연구과제명: 수술 불가능한 국소진행성 또는 전이성 췌장암 환자를 대상으로 []와 []
[]와의 병용투여 시의 안전성 및 예비적 유효성을 평가하기 위한 공개, 단일군, 제 1 상 탐색 임상시험

Page (변경 후)	Contents	Ver. 3.1 (2022-09-07)	Ver. 4.0 (2022-11-08)	Remarks																								
All	Version and Date	Version/Date: <u>3.1_2022-09-07</u>	Version/Date: <u>3.0_2022-11-10</u>	버전 및 날짜 변경																								
Page 2, 28	“임상시험 계획서 개요 선택기준” “4.2.1. 선택기준”	선택기준 1) 동의서 획득 시점 기준으로 만 19세 이상, 80세 미만의 성인 남녀 2) 스크리닝 시점 혹은 이전에 다음 기준 중 어느하나라도 해당되어 조직학적 혹은 세포학적으로 진단된 췌장선암 (췌장암; histologically or cytological confirmed pancreatic adenocarcinoma) 환자로, 스크리닝 후 modified FOLFIRINOX 로 항암치료를 처음 시작하는 자 (즉, 임상 시험 참여 전 췌장암 치료를 목적으로 어떠한 수술, chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy 혹은 biotherapy 도 실시한 적이 없는 naive 환자	선택기준 1) 동의서 획득 시점 기준으로 만 19세 이상, 80세 미만의 성인 남녀 2) 스크리닝 시점 혹은 이전에 다음 기준 중 어느하나라도 해당되어 조직학적 혹은 세포학적으로 진단된 췌장선암 (췌장암; histologically or cytological confirmed pancreatic adenocarcinoma) 환자로, 스크리닝 후 modified FOLFIRINOX 로 항암치료를 처음 시작하는 자 (즉, 임상 시험 참여 전 고식적 치료로서 췌장암 치료를 목적으로 어떠한 수술, chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy 혹은 biotherapy 도 실시한 적이 없는 naive 환자	선택기준 해당하는 임상시험대상 자의 임상시험 참여 전 항암치료를 받은 경우 경로의견:경미/적합 선택기준 명확화 - 임상시험 참여 전 항암치 료 이력의 범위를 명확히 함																								
Page 20	제개정 이 력	<table><tr><th>Version</th><th>Date</th><th>Comment</th></tr><tr><td>1.0</td><td>2021-05-13</td><td>Initial</td></tr><tr><td colspan="3">(중략)</td></tr><tr><td>3.1</td><td>2022-09-07</td><td>1)임상시험 참여 전/후의 중양</td></tr></table>	Version	Date	Comment	1.0	2021-05-13	Initial	(중략)			3.1	2022-09-07	1)임상시험 참여 전/후의 중양	<table><tr><th>Version</th><th>Date</th><th>Comment</th></tr><tr><td>1.0</td><td>2021-05-13</td><td>Initial</td></tr><tr><td colspan="3">(중략)</td></tr><tr><td>3.1</td><td>2022-09-07</td><td>1)임상시험 참여 전/후의 중양</td></tr></table>	Version	Date	Comment	1.0	2021-05-13	Initial	(중략)			3.1	2022-09-07	1)임상시험 참여 전/후의 중양	계획서 개정으로 인한 제개정 이력 추가
Version	Date	Comment																										
1.0	2021-05-13	Initial																										
(중략)																												
3.1	2022-09-07	1)임상시험 참여 전/후의 중양																										
Version	Date	Comment																										
1.0	2021-05-13	Initial																										
(중략)																												
3.1	2022-09-07	1)임상시험 참여 전/후의 중양																										

- 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) 국내 3상 임상시험(또는 pivotal 2상) 대상자 수의 유의한 변경이 있는 경우에 한하여 통계검토를 의뢰한다.

<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 진료지침 등)를 통해 해당 변경내용의 타당성 검토가 필요한 경우 작성한다.
- 심사자 검토서에는 1) 임상시험 제목, 2) 심사자 종합적 검토의견(적합/보완), 3) 주요 변경사항 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
 - (필요시) 보완사항 및 이행 결과 <붙임 1-3> 보완후 양식을 참고하여 기재

1. 동 규정 제○조제○항에 적합한 ○○○○○○○○

가. 관련규정 :	근거가 되는 관련 조항을 기재한다
검토의견 :	보완사유를 기재한다
보완사항 :	보완요청사항을 기재한다

[검토내용] 회사가 제출한 보완답변을 요약하여 기재한다.

•

[검토의견] 회사의 보완답변에 대한 검토의견을 기재한다.

•

- 주요 변경사항 및 검토의견 : *심사자가 간략히 서술식으로 기재

항목 :	
변경 전	변경 후
[변경사유]	
[검토의견]	

[붙임 3] 임상시험계획승인 품질 검토서 양식 -

임상시험계획승인 검토서

(☐ 최초, ☐ 추가, ☐ 사전검토)

(☐ 보완 전, ☐ 보완 후)

년 월 일

담당자	연구관	과 장

임상시험단계 (☐ 1상, ☐ 2상, ☐ 3상)

①신청자		②문서번호										
③제품명 (코드명)		④일반명 (코드명)										
⑤원료약품 및 그 분 량												
⑥저장방법 및 사용 기간												
⑦시험제목 및 임상 단계												
⑧대상질환												
⑨국내외사용현황(기 승인사항)	국내외 품목허가 현황 및 임상시험 승인 현황을 기재한다. ○ 품목허가 현황 · (국가명) 제품명 (제조사, 허가일자) 기재 ○ 국내 임상시험 승인 이력 · (제품명 또는 성분명) <table><tr><td>업체명</td><td>임상시험 일련번호</td><td>제목</td></tr><tr><td></td><td></td><td>임상시험계획의 제목 기재</td></tr><tr><td></td><td></td><td>임상시험계획의 제목 기재</td></tr></table> ○ 신청 임상시험계획의 국외 승인 현황 · NCT No. : NCT 번호 기재 · (미국) IND No. : 미국 IND 번호 기재 · (유럽) EudraCT No. : 유럽 EudraCT 번호 기재			업체명	임상시험 일련번호	제목			임상시험계획의 제목 기재			임상시험계획의 제목 기재
업체명	임상시험 일련번호	제목										
		임상시험계획의 제목 기재										
		임상시험계획의 제목 기재										

⑩ 관련조항	
⑪ 검토결과	“적합”, “시정적합”, “보완” 중 해당사항을 기재한다.
※ 참고사항 - 결재시 참조될 사항을 기재한다(예: 임상시험 수행현황, 심사이력 등 검토에 참고할만한 사항을 기재한다). 붙임 3-1. 검토의견 3-2. 임상시험계획승인 검토 요약(품질)	

<붙임 3-1> 검토의견 -

보완사항과 검토의견(보완요청사유)을 항목별로 구체적으로 작성한다.

<보완사항>

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정(식품의약품안전처 고시)」에 근거하여 검토한 결과 다음의 자료를 보완하여 제출하시기 바랍니다.

1. 동 규정 제O조제O항에 적합한 OOOOO

- 가. 관련규정 : 근거가 되는 관련 조항을 기재한다.
검토의견 : 보완사유를 기재한다.
보완사항 : 보완요청사항을 기재한다.
- 나. 관련규정 : 근거가 되는 관련 조항을 기재한다.
검토의견 : 보완사유를 기재한다.
보완사항 : 보완요청사항을 기재한다.

필요시 임상시험용의약품의 품질에 관한 자료와 관련하여 시정사항을 작성한다.

<시정사항>

- 1. OOOO~~~~~ 하시기 바랍니다.

<붙임 3-2> 임상시험계획(변경)승인 검토 요약(품질) - 제품명, 회사명을 기입한다.

임상시험계획승인을 위한 제출자료의 범위

관련 규정	「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제24조제1항									
	[별지 제23호 서식]		4호							
자료 범위	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
제출 여부										

*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 안정성시험을 수행하지 않는다. 다만, 재포장으로 인하여 안정성이 영향을 받는 경우에는 재포장 상태에서 실시한 안정성시험 자료를 제출한다.

1.2.5.2. 검토의견

[붙임 4] 임상시험계획변경승인 품질 검토서 양식

임상시험계획변경승인
요약검토서(품질)

(☐ 추가, ☐ 변경)

년 월 일

담당자	연구관	과 장

임상시험단계 (☐ 1상, ☐ 2상, ☐ 3상)

①신청자				②문서번호			
③제품명(코드명)				④일반명(코드명)			
⑤원료약품 및 그 분량							
⑥저장방법 및 사용기간							
⑦시험제목 및 임상단계							
⑧검토결과							
변경내용 (민원인 작성)				검토의견 (심사자 작성)			
항목	변경전	변경후	변경사유	중점여부	검토결과	검토의견	
				☐ 대상 ☐ 비대상	☐ 적합 ☐ 보완		

임상시험계획변경승인 검토 요약(품질)

- 임상시험계획의 일부 내용을 변경하고자 우리처에 임상시험계획변경승인을 신청한 경우, 요약검토서(품질)를 작성한다.
- 심사자는 요약검토서 작성시 민원인이 제출한 임상시험계획변경승인 변경내용을 참고하여 검토의견을 기재한다. 이 때, 해당 변경내용이 시험대상자의 안전 및 시험결과에 미치는 영향을 고려하여 1) 중점검토대상 해당 여부를 구분하고, 2) 적합 /보완 여부 및 검토의견 등을 간략히 작성한다.
- 검토결과 보완사항이나 시정사항이 있는 경우, <붙임 3-1> 검토의견 양식에 따라 그 내용을 작성한다.
- 요약검토서의 중점검토사항 중 시험대상자의 안전 및 임상결과에 유의한 영향을 줄 수 있어, 심사자가 근거자료(품질시험 결과 등)를 통해 해당 변경내용의 타당성 검토가 필요한 경우 <붙임 3-2> 임상시험계획승인 검토 요약(품질) 양식에 따라 검토의견을 작성한다.
- 중점검토대상 해당 여부는 다음 사항을 고려하여 판단하되 여기에 국한되지 않으며, 기검토 사례 등을 참고하여 추가 고려할 수 있다.

< 중점검토대상 >

1) 의약품

○ 원료의약품

- 1) 제조소 추가, 변경
- 2) 제조방법 변경(합성경로 변경, *[추출방법(온도, 시간 등) 및 수율변경], 품질 및 안전성에 영향을 미치는 공정 파라미터 또는 IPC 기준 완화, 물리화학적 특성(고형제제의 결정 다형, 입자크기분포, *[추출물 성상] 등 변화)
- 3) 규격 변경(기준 완화, 시험항목 삭제, 또는 품질 및 안전성 문제로 인한 시험항목 추가)
- 4) 시험방법 변경(새로운 시험방법 도입 등 시험방법 밸리데이션이 필요한 경우)
- 5) 안정성(품질 또는 안전성 문제로 인한 저장방법 변경 또는 사용기간 축소, 사용기간 연장을 위한 안정성 계획 변경)

○ 임상시험용의약품

- 1) 제조소(포장 포함) 추가, 변경
- 2) 원료약품 변경(주성분 분량, 첨가제 조성 및 분량 변경) 및 제형변경
- 3) 임상시험용의약품 성능에 영향을 미치는 첨가제 규격 변경(입자크기분포)
- 4) 제조방법 변경((건식과립↔습식과립, 일반과립↔유동층과립, 중요 공정관리 변경, 10배 이상의 제조단위 변경, *[건조엑스↔연조엑스, 엑스과립제↔정제] 등)
- 5) 규격 변경(기준 완화, 시험항목 삭제, 품질 및 안전성 문제로 인한 시험항목 추가)
- 6) 시험방법 변경(새로운 시험방법 도입 등 시험방법 밸리데이션이 필요한 경우)
- 7) 용기, 포장의 변경
- 8) 안정성(품질 또는 안전성 문제로 인한 저장방법 변경 또는 사용기간 축소, 사용기간

연장을 위한 안정성 계획 변경)

- 9) 임상시험용 의약품의 품질, 안전성, 유효성에 영향을 미칠 수 있는 의료기기의 추가, 변경, 교체

* [] 한약(생약)제제

2) 생물의약품

○ 원료의약품

1) 제조소 추가, 변경

2) 제조방법 변경

- 새로운 발현 세포주, 마스터 세포은행 또는 제조용 세포은행 도입
- 새로운 마스터 바이러스(균)주 또는 제조용 바이러스(균)주 도입
- 생물유래물질의 변경
- 세포은행 또는 미가공 벌크에 대한 바이러스 안전성 시험 변경
- 생산 바이오횜터의 규모 변경, 품질 속성에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있는 세포 배양 조건의 변경
- 정제 단계의 추가 또는 제거, 바이러스(균) 제거/불활화/무독화 단계에 기여하는 단계의 공정 조건 변경, 새로운 바이러스 검증 연구(바이러스 제거 검증), 이전에 기술되지 않았던 재가공, 새로운 불순물 등을 유발하는 변경)

3) 규격 변경(기준 완화, 시험항목 삭제, 또는 품질 및 안전성 문제로 인한 시험항목 추가)

4) 시험방법 변경(새로운 시험방법 도입 등 시험방법 밸리데이션이 필요한 경우)

5) 새로운 표준품 또는 표준물질 도입(기존과 동일한 제조방법으로 제조 및 규격관리가 되는 경우 제외)

6) 안정성에 영향을 미칠 수 있는 용기 마개 시스템 변경(예: 접촉 재질, 표면/부피 비율)

7) 안정성(보관 조건의 변경, 품질 또는 안전성 문제로 인한 사용기간 축소, 사용기간 연장을 위한 안정성 계획 변경)

8) 면역증강제 또는 LNP 등의 조성 및 규격 변경

○ 임상시험용의약품

1) 제조소 추가, 변경(2차 포장 제조원 추가, 변경 제외)

2) 조성 변경(주성분 분량, 첨가제 분량 변경을 포함) 및 제형 변경

3) 제조방법 변경(제조 공정 및 주요 공정 관리에 대한 변경)

4) 규격 변경(기준 완화, 시험항목 삭제, 품질 및 안전성 문제로 인한 시험항목 추가)

5) 시험방법 변경(새로운 시험방법 도입 등 시험방법 밸리데이션이 필요한 경우)

6) 일차 용기의 변경

7) 안정성(보관 조건의 변경, 품질 또는 안전성 문제로 인한 사용기간 축소, 사용기간 연장을 위한 안정성 계획 변경, 사용 중 안정성 권장 사항의 변경)

8) 임상시험용 의약품의 품질, 안전성, 유효성에 영향을 미칠 수 있는 의료기기의 추가, 변경, 교체

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
14	지침서-0912-01	2023	GRP-MaPP- 심사기준-01	13	상동	정혜선