

등록번호

안내서-0945-02



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

2024. 9. 30.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 종양항생약품과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

의약품 임상시험 계획(변경) 승인 보완사례집

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	☐ 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	☐ 예 ☒ 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 : _____)	
	☐ 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 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·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 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. 2024 년 9 월 30 일 담당자 확 인(부서장) 안 미 령		

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

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 본 안내서는 모든 임상시험 계획 승인 검토 시 일괄적으로 적용되는 것이 아니며 임상시험용의약품의 특성 및 적응증 등에 따라 다르게 적용될 수 있음을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2024년 9월 30일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

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

※ 본 가이드라인에 대해 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의약품심사부 종양항생약품과로 문의하시기 바랍니다.

전화 : 043-719-3078

팩스 : 043-719-3050

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-0945-01	2019.04.05.	제정
2	안내서-0945-02	2024.09.30.	최신 보완사례 추가

목 차

I. 서론	1
II. 내용	2
1. 개발계획	2
2. 임상시험자자료집	2
3. 비임상시험성적에 관한 자료	3
3.1. 약리작용에 관한 자료	3
3.2. 독성에 관한 자료	5
4. 시험약의 과거 임상적 사용경험에 관한 자료	9
5. 임상시험계획서	9
5.1. 임상시험 제목, 목적 및 배경	9
5.2. 대상자 선정 · 제외기준	10
5.3. 시험설계	14
5.4. 투여방법	21
5.5. 투약계획	24
5.6. 시험절차 · 평가(유효성)	27
5.7. 시험절차 · 평가(안전성)	29
5.8. 자료분석 · 통계학적 고려사항	33
5.9. 대상자 설명서 · 동의서	34

I. 서론

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

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

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

본 사례집에서는 의약품의 공통적인 사항을 중심으로 기술하였으며, 일부 항목에 대해서는 각 의약품의 특성을 반영하였다.

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

II. 내용

1. 개발계획

◎ 신청 임상시험 실시에 대한 타당한 개발계획

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

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

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

2. 임상시험자자료집

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

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

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

3. 비임상시험성적에 관한 자료

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

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

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

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

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

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

- 1) 효력시험은 임상시험 대상 적응증 및 투여방법(단독요법, 병용요법, 지지요법, 투여 경로 등)에 대하여 임상적 효과를 지지할 수 있는 적절한 모델, 시험계 및 대조군 등을 고려한 시험이 수행되어야 하며 그 결과는 임상시험 실시의 이론적 근거를 뒷받침할 수 있어야 한다.
- 2) 효력시험은 대상 적응증 모델에서 임상시험에서의 투여방법(단독요법, 병용요법, 지지요법, 투여경로 등)에서 임상적 효과를 지지할 수 있어야 한다. 예를 들어, 항암제 임상시험의 경우 생체 내 효력시험에서 시험약물 단독투여 시 항종양활성이 뚜렷하지 않은 약물을 사람 대상 최초 임상시험에서 단독요법으로 투여하는 경우 단독요법의 타당성에 대해서 보완요청된 사례가 있다. 또 다른 예로 임상시험에서 근육투여로 적용되나 효력시험은 복강투여로 수행된 경우에도 임상시험에서의 투여경로에 적합한 약리작용에 관한 자료에 대하여 보완요청된 사례가 있다.
- 3) 일반약리시험 또는 안전성약리시험에서는 적절한 시험계에서 중추신경계, 심혈관계 및 호흡기계에 미치는 영향을 평가한다.
- 4) 안전성약리시험은 비임상시험관리기준(GLP)에 적합하게 실시되었음을 입증하는 정보를 포함하여 제출한다. GLP 기준에 적합하게 실시되었음을 확인할 수 있는

자료가 제출되지 않을 경우 보완요청될 수 있다.

- 5) 안전성약리시험이 약물 특성상 시험계 적용이 불가능하거나 시험이 무의미할 경우 이에 대한 사유를 제출한다.
- 6) 흡수·분포·대사·배설(ADME)시험은 약물 특성을 고려하여 적절한 약동학 파라미터와 방법을 선택하여 수행한다. 임상투여경로를 통한 평가를 수행한다.
- 7) 시험약물에 링커 등이 포함되어 있는 경우 링커와 시험약물의 ADME를 규명한다.

보완사례 1

효력

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

보완사례 2

효력

- 변비 치료제, 1상 임상시험
- 보완사유
 - 정상동물모델을 사용한 효력시험자료 제출
 - 시험약의 약리기전과 대상 환자군의 연계성을 확인할 수 있는 자료 미제출
- 보완사항
 - 약리기전과 대상환자군의 연계성을 확인할 수 있는 타당한 자료를 제출할 것
- 최종 승인 사항
 - 약리기전과 대상환자군의 연계성을 확인할 수 있는 자료로서 질환동물모델에서 실시한 효력시험자료를 추가 제출하여 승인

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

3.2. 독성에 관한 자료

- 1) 독성시험은 비임상시험관리기준(GLP)에 적합하게 실시되었음을 입증하는 정보를 포함하여 제출하며 ‘의약품등의 독성시험기준’ (식약처 고시)에 적합하게 시험이 수행되어야 한다. GLP 기준에 적합하게 실시되었음을 확인할 수 있는 자료가 제출되지 않을 경우 보완요청될 수 있다.
- 2) 단회 및 반복투여독성시험은 임상투여경로로 수행하며 이와 다르게 수행되었을 경우 그 타당성을 설명한다.
- 3) 반복투여독성시험은 원칙적으로 2종(비설치류 1종 포함)에서 수행한다. 약물 특성 및 질환의 특성에 따라 특정 종에서만 독성시험이 수행되는 경우 이에 대한 타당한 사유를 제출한다.
- 4) 반복투여독성시험 기간은 제안된 임상시험 단계(1상, 2상, 3상), 임상시험의 기간, 적응증 등을 고려하여 반복투여독성시험 기간에 의해 권장되는 최대 임상시험 기간과 동일하거나 그 이상의 기간으로 설정한다.
- 5) 반복투여독성시험에서 용량 결정, 용량 단계는 타당하게 설정하여 표적장기에 대한 독성 효과의 특성 규명 등 충분한 독성을 평가한다. 회복기를 포함하여 잠재적 가역성을 평가하며, 무독성량을 타당하게 설정하고, 무독성용량과 임상용량 간 상관성을 설명한다.

- 6) 반복투여독성시험에서 사망례가 발생한 경우 이에 대한 약물 관련성 등 안전성을 고찰하여 제시한다.
- 7) 생식발생독성시험은 임상시험 단계(1상, 2상, 3상)에 적합하게 수행된 자료를 제출한다. 다만, 반복투여독성시험에서 웅성(雄性)생식기관에 대한 검토가 이루어진 경우 남성에 대한 1상 임상시험 및 2상 임상시험은 웅성생식독성시험자료 제출전에 실시할 수 있으며, 3상 임상시험 시작전까지는 제출해야 한다. 반복투여독성시험에서 자성(雌性)생식기관에 대한 평가 등 적절한 검토가 이루어진 경우 영구피임, 폐경기 이후 등 임신 가능성이 없는 여성에 대하여는 생식·발생독성시험자료 없이 임상시험 수행이 가능하며 3상 임상시험 시작전까지는 제출해야 한다. 초기 임상시험에서 반복투여독성시험에서 생식기관에 대한 적절한 평가가 이루어진 경우 이를 구체적으로 설명하여 심사 시 생식기관에 대한 영향 평가가 가능하도록 근거를 제시한다.
- 8) 생식발생독성시험 결과 또는 생식기관에 대한 결과를 고려하여 남성 및 여성의 피임기간은 충분하고 타당하게 설정한다.
- 9) 유전독성시험은 임상시험 단계(1상, 2상, 3상)에 적합한 시험자료를 제출한다. 시험관내(in vitro) 돌연변이 및 염색체손상시험은 1상 임상시험 전에 제출하고 만약 시험결과가 의양성 또는 양성으로 나타났을 경우에는 생체내(in vivo) 소핵시험 자료를 1상 임상시험 전에 제출해야 한다. 그러나 시험결과가 음성인 경우에는 생체내(in vivo) 소핵시험은 2상 임상시험 전까지 제출한다. 예를 들어, 신청한 임상시험은 항바이러스 제제의 2상 임상시험이나 in vivo 소핵시험이 제출되지 않아 보완요청된 사례가 있다.
- 10) 투여경로 또는 제제 특성, 약물 특성에 따라 필요한 기타 독성시험에 대한 자료를 제출한다. 예를 들어, 임상투여경로는 관절강 주사제이나 국소내성시험자료가 제출되지 않아 보완요청된 사례가 있다.
- 11) 독성에 관한 자료 중 일부 시험을 실시하지 않은 경우 미실시에 대한 타당한 근거를 제시한다.
- 12) 사람에서의 초회투여용량 설정 시 약리학적 용량 반응, 약리학/독성학적 프로파일, 약동학을 포함하여 관련된 비임상자료를 고려하며, 해당 자료에 따라 타당하게 용량을 설정하고 그 근거를 제시한다.

보완사례 1**반복투여독성시험**

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

보완사례 2**반복투여독성시험**

- 제2형 당뇨병 및 고혈압 복합제, 3상 임상시험
- 반복투여 독성시험자료 미제출
- 보완사유
 - 국내 허가된 의약품의 주성분으로 구성된 복합제의 경우 동물 1종에서 최대 3개월간 실시한 반복투여 독성시험자료 제출이 필요함
- 보완사항
 - 복합제의 3개월 반복투여 독성시험자료를 제출할 것
- 최종 승인 사항
 - 복합제의 3개월 반복투여독성시험 자료를 추가 제출하여 승인

보완사례 3**반복투여독성시험**

- 진행성 신경퇴행성 장애 치료제, 1상 임상시험
- 비설치류 4주 반복투여독성시험에서 구토 증상이 주요하게 발생
- 보완사유
 - 4주 반복투여독성시험에서 구토 증상이 주요하게 발생하였으나 이와 무관하게 무해용량을 결정함
- 보완사항
 - 구토 증상을 고려하였을 때 무해용량이 타당하게 산출되었는지 판단할 수 있는 자료를 제출할 것

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 13주 반복투여독성시험 자료를 추가 제출하였으며, 동 결과에서 산출된 무해용량으로 임상시험 시작 용량을 재설정하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 4

생식발생독성시험

○ 항바이러스제제, 1상 임상시험

○ 생식발생독성시험 미제출, 반복투여독성시험자료에서 생식기관에 대한 평가 확인 불가

○ 선정·제외기준 중 남성에서 피임 미설정

○ 보완사유

- 1상 임상시험 수행을 위해서 생식발생독성시험 자료(수태능 및 초기배 발생시험, 배태자 발생시험)가 제출되거나 반복투여독성시험에서 생식기관에 대한 평가 자료가 제출되어야 함
- 생식기관에 대한 영향 평가가 수행되지 않았고 선정·제외기준 중 남성에 대한 피임은 설정하지 않음

○ 보완사항

- 생식발생독성시험 자료 제출 또는 반복투여독성시험에서 생식기관에 대한 평가 자료 제출하고 남성에서의 피임기간을 타당하게 설정할 것

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 13주 반복투여독성시험에서 생식기관 평가 자료를 추가 제출하였으며 선정·제외기준 중 남성 피임기간을 90일로 설정하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 5

기타 시험

○ 고분자합성펩타이드 주사 제제, 1상 임상시험

○ 항원성시험 자료 미제출

○ 보완사유

- 고분자합성펩타이드 제제는 항원성이 평가되어야 함

○ 보완사항

- 항원성 시험자료를 제출할 것

○ 최종 승인 사항

- GLP 기관에서 수행된 항원성(아나필락시스 쇼크, 수동 피부 아나필락시스) 시험에 관한 자료를 추가 제출하여 승인

- 고품질, 1상 임상시험
- 암세포에서 과발현되는 수용체에 결합 후 세포 내 이입되어 세포 사멸을 유도하는 항체-약물 복합체(Antibody-Drug Conjugates)
- 보완사유
 - 조직 교차반응성 시험은 표적분포에 대한 유용한 정보를 제공하고 잠재적으로 예기하지 못한 결합(Off-Target)에 관한 정보를 제공함으로써 초기 임상시험을 뒷받침하는 독성시험의 일부로 실시해야 하는 시험으로 ADC 의약품에서 요구됨
 - 시험약물에 대한 조직 교차반응성 시험 자료 미제출
- 보완사항
 - 조직교차반응성 시험 자료 및 고찰을 제출할 것
- 최종 승인 사항
 - 조직 교차반응성 시험 자료를 추가 제출하여 승인

4. 시험약의 과거 임상적 사용경험에 관한 자료

◎ 임상시험 실시 근거가 되는 과거 임상적 사용경험에 관한 자료

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

‘2.임상시험자자료집’ 항을 참조하여 해당 내용을 기술한다.

5. 임상시험계획서

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

5.1 임상시험 제목, 목적 및 배경

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

- 1) 임상시험의 제목은 실시하고자 하는 임상시험의 목적 및 내용을 명확히 나타낼 수 있도록 한다.

- 2) 임상시험의 목적은 구체적이고 명확하게 설정하고 시험목적을 달성하기 위한 안전성 및 유효성 평가방법을 적절히 기술한다.
- 3) 임상시험의 배경에는 전반적인 제품 개발계획을 자세하고 적절히 기술하고, 임상시험 계획 승인 신청 시점까지 실시된 비임상시험 및 임상시험에 대한 결과를 기술한다. 이 결과들은 신청 임상시험의 이론적 근거로 충분해야 한다. 사람에게 대해 이미 알려져 있거나 잠재적인 위험성과 유의성에 대한 내용을 포함한다.

5.2 대상자 선정 · 제외기준

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

5.2.1. 시험목적, 대상 질환에 타당한 선정 · 제외기준

- 1) 시험목적을 달성할 수 있도록 대상 질환에 대한 선정·제외기준은 명확하고 타당하게 설정·기술한다.
- 2) 대상 질환에 대하여 현존하는 표준요법이 있거나 시험약의 선행 임상시험에서의 안전성 및 유효성 결과를 고려하여, 대상자의 윤리 및 시험을 통해 기대되는 이익 등을 고려하여 선정·제외기준을 마련한다.
- 3) 시험목적을 달성할 수 있도록 질병진행정도, 동반질환, 병용약물 등을 고려하여 대상자의 선정·제외기준을 마련한다.

보완사례 1 선정·제외기준(표준요법, 대상질환)

- HR+, HER2- 진행성, 전이성 유방암, 1a/1b상 임상시험
- 시험약물 + AAA inhibitor
- 시험대상자 : 이전 화학요법을 받은 적이 없는 환자 포함
- 보완사유
 - 1차, 2차 요법 환자의 경우 표준요법이 있음
 - AAA inhibitor는 1차 또는 2차 환자에게 단독요법에 대한 근거가 없음
 - 시험약물 및 신청 임상시험은 사람에게 적용하는 최초 임상시험임
- 보완사항
 - 1차, 2차 요법 대상 환자 포함에 대한 타당한 근거자료를 제출할 것 또는 대상 환자를 재설정할 것

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 국내에서는 3차 요법 이상 환자로 임상시험을 수행하는 것으로 계획서에 반영하여 승인

보완사례 2 **선행·제외기준, 개발계획(표준요법, 대상질환)**

○ 진행성 고형종양 또는 원발성 중추신경계 종양이 있는 소아청소년 환자, 1/2상 임상시험

○ 시험대상자 : 영아 섬유육종 환자에서 외과적 수술이 필요한 환자(선행보조요법으로 적용)

○ 보완사유

- 영아 섬유육종 환자에게 기존 요법 있음
- 동일 기전 약물에서 장기투여 시 간독성 및 췌장염 보고, 개발 중단된 사례 있음

○ 보완사항

- 제출 자료에서 기존요법 대비 선행보조요법으로서의 타당한 안전성 및 유효성에 대한 근거자료를 제출할 것

○ 최종 승인 사항

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

보완사례 3 **선행·제외기준(표준요법, 대상질환)**

○ 진행성 비소세포폐암, 1b/2a상 임상시험

○ 시험대상자 : 백금 기반 화학요법 후 진행한 진행성 비소세포폐암 환자

○ 보완사유

- 1b상 코호트에서 PD-L1 발현 정도에 따른 표준치료가 존재하는 환자를 포함함
- 용량증강 코호트에서 용량제한독성 가능성을 고려하였을 때 대상 환자 중 표준치료가 있는(PD-L1 > 25%) 환자군을 포함하는 것은 바람직하지 않음

○ 보완사항

- 1b상 코호트에 PD-L1 > 25% 환자를 포함하는 타당한 근거 제출 또는 재설정할 것

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 용량증강단계에서는 종양 PD-L1 25% 미만의 환자를 선정하는 것으로 계획서에 반영하여 승인

- 전이성 결장직장암 환자, 2상 임상시험
- 보완사유
 - 시험약이 c-Met 과발현을 표적으로 하나, 선정기준에 이에 대해 설정되어 있지 않음
 - c-Met 과발현이 낮은 환자에 대해 효과가 예상됨을 확인할 수 있는 자료 필요
- 보완사항
 - 선정기준 중 c-Met 과발현 기준 미설정에 대한 타당한 사유 및 근거자료 확인 필요 (c-Met 과발현이 없는 경우에도 시험약이 임상적 유의성이 있음을 입증할 수 있는 자료 등)
- 최종 승인 사항
 - c-Met 과발현이 낮은 환자에도 효과가 예상됨을 확인할 수 있는 임상성적 자료를 제출하여 승인

5.2.2. 안전성을 고려한 선정·제외기준

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

- 진행성 고형암, 1상 임상시험
- 시험약물 : AAA inhibitor
- 보완사유
 - 비임상 독성시험에서 고인산혈증이 관찰되어 계획서에 고인산혈증 관리 용량조절 지침이 설정되어 있으나 별도의 고인산혈증 환자 제외기준은 없음
- 보완사유
 - 선정·제외기준에 고인산혈증 기준을 마련할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 선정·제외기준에 고인산혈증 기준 및 추가적인 안전성 조치를 마련 하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 2**신청·제외기준(안전성)**

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

보완사례 3**신청·제외기준(안전성)**

- 심부전 치료제(복합제), 3상 임상시험
- 보완사유
 - 복합제 성분 중 일부 성분의 투여금기에 해당하는 자에 대한 제외기준 미설정
- 보완사항
 - 선정·제외 기준을 재설정할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 국내 의약품 정보에 따라 금기 사항을 포함하도록 재설정된 제외 기준을 계획서에 반영하여 승인

보완사례 4**신청·제외기준(안전성)**

- 고혈압 복합제, 3상 임상시험
- 시험대상자 : 본태성 고혈압 환자
 - 5년 이내 악성 종양 병력이 있는 환자(단, 적절히 치료된 경계성 암 또는 치료 후 완전 관해로 평가되는 악성종양을 허용함) 제외
- 보완사유
 - 시험대상자의 안전성을 고려하여, 제외기준 중 원칙적으로 현성 암 진단환자와 스크리닝 시점 5년 이내 암 병력 환자(재발생 위험기간 통상 5년 고려)는 참여를 제외하였으나,

- 경계성 암의 경우 성공적 치료를 하였지만, 통상 2~3년 재발생 없이 유지되면 재발성 위험이 거의 없다고 간주함

○ 보완사항

- 암 병력 관련 제외기준을 타당하게 재작성할 것
예) 스크리닝 시점 기준 과거 5년 이내 악성 종양의 병력이 있는 환자, 단 아래의 경우는 임상시험 참여 가능

* : 기저세포암, 피부 편평세포암, 갑상선 암 또는 기타 부위의 상피내암의 경우, 5년 이내 병력이 있더라도 성공적으로 치료되었고 3년 이상 재발생 없는 경우 시험자 의학적 판단에 따라 등록 가능

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 보완사항에 따라 암 병력 관련 제외기준을 변경하여 임상시험계획서 승인

5.3 시험설계

◎ 시험목적에 맞는 타당한 시험설계

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

5.3.1. 시험군 · 대조군 설정

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

보완사례 1

대조군

- 고혈압 3제 복합제, 2상 임상시험
- 개별 허가받은 세 성분의 복합제 개발(허가되지 않은 저용량의 초기요법)
- 대조군 : 구성성분 중 하나의 성분만 대조군으로 설정
- 보완사유
 - 복합제 개발의 타당성을 입증하기 위해, 개개 단일제 대비 복합제의 유익성이 위해성을 상회함을 입증할 필요가 있음
 - 구성성분 개별 단일제 대조군 설정이 필요하나, 구성성분 중 하나의 성분만 대조군으로 설정함
- 보완사항
 - 대조군 설정의 타당한 근거자료 제출 또는 타당한 대조군으로 설정할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 두 개의 주성분에 대한 각각의 단일제 대조군을 설정하는 것으로 계획서에 반영하였으며, 나머지 한 성분에 대해서는 고혈압 초기요법에서 단독 사용이 일반적이지 않다는 점과 시험약에 포함된 용량에 대한 타당한 사유와 근거 자료를 추가 제출하여 승인

보완사례 2

대조군

- 특발성 폐 섬유화증, 2b상 임상시험
- 시험대상자 : 치료경험이 없는 특발성 폐 섬유화증 환자
- 대조군 : 위약
- 보완사유
 - 특발성 폐 섬유화증은 진행성 질환으로 국내 허가된 치료제를 고려할 때 위약 대조군 설정의 타당성을 확인할 필요가 있음
- 보완사항
 - 대조약 설정의 타당한 근거자료 제출 또는 타당한 대조약을 설정할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 임상 초기에 시험대상자의 면밀한 안전성 평가를 수행하며, 임상시험 중 질병이 진행되는 환자는 표준치료를 받을 수 있도록 안전장치를 마련하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 3**대조군**

- 당뇨병 족부궤양 질환, 3상 임상시험
- 지지체를 포함한 약물 개발
- 대조군 : 위약
- 보완사유
 - 지지체를 포함한 약물 개발 시 대조약은 지지체를 포함하여 비교 평가되어야 함
 - 신청 대조약은 지지체를 포함하지 않은 위약임
- 보완사항
 - 대조약 설정의 타당한 근거자료 제출 또는 타당한 대조약을 설정할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 지지체를 포함한 대조약을 설정하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 4**눈가림 방법**

- 부분층 피부이식 (Split-thickness skin grafts (STSG))을 통해 절제된 공여부를 제공 받고자 하는 창상, 2상 임상시험
- 투여방법 : (시험약) 국소 도포, (활성 대조약) 국소 도포, (위약) 국소 도포
- 보완사유
 - 시험약과 활성대조약의 성상이 달라 부분 이중 눈가림으로 계획하였으나 구체적인 눈가림 방법을 제시하지 않음
- 보완사항
 - 시험약과 대조약 특성상 동일한 외관으로 제조 불가하므로 눈가림 방법을 설정할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 시험약과 위약에 대해 이중 눈가림을 유지하며, 활성대조군은 공개로 진행됨을 명기하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 5**중지·탈락기준**

- 림프구 감소증, 1상 임상시험(건강한 성인 대상)
- 보충요법으로 T 세포 성장 및 활성화를 유도하는 IL-7 단클론항체
- 보완사유
 - 최소한의 대상자 수 유지를 위해 시험대상자의 대체 계획을 계획서에 명시하였으며,

대체 기준 중 시험을 중지하거나 시험에서 탈락하는 경우를 포함하고 있음

- 이상반응 등 안전성 사유로 탈락하는 경우는 대체되어서는 안되므로 시험대상자 대체 기준이 타당하지 않음

○ 보완사항

- 시험대상자 대체 기준을 타당하게 재설정할 것

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 이상반응 등 안전성 사유로 탈락하는 경우는 시험대상자가 대체되지 않도록 타당하게 재설정하고 계획서에 반영하여 승인

5.3.2. 시험목적의 타당한 평가를 위한 단계별 평가 등 시험 설계

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

보완사례 1 시험설계[도입기 설정]

○ 복합형 이상지질혈증 치료 복합제, 3상 임상시험

○ 보완사유

- 이상지질혈증은 잘못된 식사, 생활습관 등과 연관성이 높아 비약물요법인 치료적 생활습관교정(Therapeutic Lifestyle Change, TLC)이 우선적으로 고려됨
- 치료적 생활습관 교정(TLC)으로 콜레스테롤 및 중성지방 수치가 개선될 수 있으므로, 모든 시험대상자에서 도입기(run-in)을 포함한 전체 임상시험 기간 동안 생활습관 교정을 위한 TLC 기간이 요구됨

○ 보완사항

- 모든 시험대상자에서 치료적 생활습관 교정을 병행하는 도입기(run-in) 기간을 설정할 것

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 도입기 포함 전체 임상시험 기간 동안 모든 시험대상자가 치료적 생활습관 교정하도록 계획서에 반영하여 승인

보완사례 2**시험설계(평가항목)**

- 프로톤펌프억제제 및 제산제 복합제, 1상 임상시험
- 개발목적 : 프로톤펌프억제제가 위에서 분해되지 않고 바로 흡수되어 빠른 효과를 발현할 수 있는 복합제 개발
- 보완사유
 - 복합제 개발 타당성을 입증할 수 있는 평가항목 미설정
- 보완사항
 - 복합제 개발의 타당성을 입증할 수 있는 평가항목을 추가할 것(예, 임상적 유익성 평가(약동학, 약력학, 안전성을 고려한 종합적 평가 등))
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 복합제 개발의 타당성을 입증할 수 있는 평가항목(예, 제제 개발 목적에 적합한 T_{max} 변화, 초기 약력학적 변화 등)을 고려하여 임상적 유익성 평가(약동학, 약력학, 안전성을 고려한 종합적 평가 등)를 추가설정하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 3**시험설계(평가시험)**

- 1상 임상시험
- 시험목적 : 용량제한독성 평가
- 보완사유
 - 일반적으로 안전성이 충분히 평가될 수 있도록 다회 투여 종료 이후 용량제한독성을 평가함
 - 신청 임상시험에서 용량제한독성을 1회 투여 이후 평가하는 것으로 설계함
- 보완사항
 - 용량제한독성 평가 시점에 대한 타당한 근거자료 제출 또는 타당하게 설정할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 안전성이 충분히 평가될 수 있도록 다회 투여 종료 이후 용량제한독성을 평가하도록 설정하고 계획서에 반영하여 승인

5.3.3. 대상자의 안전성 및 윤리적 사항을 고려한 시험 설계

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

보완사례

시험설계/윤리 및 안전성

- 재발/불응 혈액암, 2상 임상시험
- 투여방법 : (시험군) 병용요법, (대조군) 단독요법
- 대조군에서 질병 진행 발생 시 12개월 후 시험군으로 전환
- 보완사유
 - 대조군에서 질병 진행 발생 후 12개월 동안 치료 없이 환자에게 노출되므로 환자의 윤리 및 안전성을 고려가 필요함
- 보완사항
 - 대조군에서 시험군으로의 전환 시점의 타당성에 대한 자료 또는 전환 시점을 재설정할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 대조군에서 질병 진행 발생 시 바로 전환하는 것으로 계획서에 반영하여 승인

5.3.4. 타당한 피임기간 및 임신검사 설정

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

보완사례 1

피임방법

- 고혈압 복합제, 3상 임상시험
- 시험대상자 : 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자
- 보완사유
 - 임상시험용의약품의 허가사항 중 임부가 투여금기로 설정됨
 - 살정제와 차단법(자궁 경부 캡, 피임용 격막 등) 병용은 고효율의 피임방법으로 인정되지 않음

○ 보완사항

- 임상시험용의약품의 허가사항을 고려하여, 고효율의 피임방법으로 타당하게 재작성할 것

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 살정제 포함 피임법을 삭제하고 고효율의 피임방법을 계획서에 반영하여 승인

보완사례 2

피임기간

○ 진행성 또는 전이성 고형암, 1상 임상시험

○ 보완사유

- 설정된 시험약 마지막 투여 후 피임기간은 약제의 반감기를 고려하여 설정되지 않았음

○ 보완사항

- 약제 반감기를 고려한 원칙을 적용하여 관련 항목을 재설정 할 것

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 시험약 마지막 투약 후 필요한 최소 피임기간을 재설정하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 3

피임기간

○ 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 환자, 3상 임상시험

○ 보완사유

- 시험약과 병용하는 항암화학요법제의 국내허가사항에 설정된 피임기간(15개월)과 계획서에 설정된 피임기간(12개월)이 상이함

○ 보완사항

- 병용약물의 국내 허가사항(마지막 투여 후 피임기간 15개월)과 계획서에 설정된 피임기간(마지막 투여 후 피임기간 12개월)이 상이한 바, 이에 대한 고찰 자료 제출 필요

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 피임 기간을 15개월로 재설정하고 계획서 및 동의서에 반영하여 승인

5.4. 투여방법

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

- 1) 투여방법(투여용량, 투여횟수, 투여기간 등)은 시험약의 비임상시험 또는 선행 임상시험에서의 안전성 및 유효성 결과를 고려하여 설정하며 이에 대한 근거를 제시한다.
- 2) 사람에게 처음 적용하는 임상시험의 경우 비임상시험에서의 약동학 및 독성시험결과를 고려하여 사람에게 적용될 초기 시작 용량을 타당하게 설정하고 그 근거를 제시한다.
- 3) 대조약의 종류, 투여량 및 투여방법은 허가사항을 고려하여 설정한다. 허가사항과 상이할 경우 이에 대한 타당한 근거를 제시한다.
- 4) 용량 증량 계획 및 최대 용량은 타당하고 명확히 설정한다.
- 5) 시험약과 기허가의약품 또는 다른 개발 중인 신약과 병용하고자 하는 경우 병용에 대한 이론적 근거, 약물 상호작용 영향을 제시한다.
- 6) 시험 중 용량 조절이 이루어지는 경우, 용량 조절이 필요한 이상반응 항목은 비임상시험 또는 선행 임상시험에서 관찰되어 관리가 필요한 항목으로 타당하게 설정하며, 용량 조절 방법 또한 적절히 이루어질 수 있도록 설정한다.
- 7) 시험약 투여는 공복 또는 식후 투여의 투여시점을 명시하며, 식사와 상관없이 투여하는 경우 또는 식후 투여하는 경우 이에 대한 근거를 제시한다.

보완사례 1

용범용량

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

보완사례 2**용법용량**

- 골다공증 치료제, 1상 임상시험
- 보완사유
 - 반복투여독성시험 결과에서 전신노출도(AUC_{last} , C_{max})가 증가됨에 따라 반복투여에 의한 축적 영향을 고려한 안전성 및 내약성을 확인할 수 있도록 용량군 재설정 필요
- 보완사항
 - 비임상시험에서 관찰된 반복투여시 축적 가능성을 고려하여 용량군 재설정 또는 용량군 설정에 대한 타당한 근거를 제시할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 비임상시험 결과를 고려하여 투여용량 및 용량군을 재설정하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 3**용법용량**

- 내시경 전처치제, 3상 임상시험
- 신조성 복합제 개발(삼투성하제)
- 보완사유
 - 기허가품목 대비 주성분이 증감됨에 따른 주성분 용량의 타당성을 설명할 수 있는 자료 미제출
- 보완사항
 - 개발하고자 하는 용량의 타당성을 설명할 수 있는 근거자료(용량설정 및 삼투압 효능 등에 대한 근거)를 제출할 것
- 최종 승인 사항
 - 주성분 용량의 타당성을 설명할 수 있는 근거자료(삼투압 시험결과 등)을 제출하여 계획서 승인

보완사례 4**용법용량**

- 심부전 치료제(복합제), 3상 임상시험
- 단일제 대비 용량 감소로 내약성 개선

- 보완사유
 - 병용투여에 대한 임상적 유효성 관련 근거자료 미흡
- 보완사항
 - 투여 용량에 대한 임상적 유효성 관련 근거자료를 제출할 것
- 최종 승인 사항
 - 제2상 임상시험 결과 요약 및 여러 용량의 병용요법에 대해 단일요법과 비교하여 최적의 용량을 예측하기 위한 모델링 분석(안전성, 유효성) 결과 자료를 제출하여 계획서 승인

보완사례 5

용법용량

- B-세포 비-호지킨 림프종 치료제, 1상 임상시험
- 시험군(고용량 코호트) 추가
- 보완사유
 - 고용량 추가에 대한 근거자료 미제출
- 보완사항
 - 고용량 추가에 대한 근거자료를 제출할 것
- 최종 승인 사항
 - 고용량 추가에 대한 근거자료를 제출하여 계획서 승인

보완사례 6

투여방법

- 림프구 감소증, 1상 임상시험(건강한 성인 대상)
- 보충요법으로 T 세포 성장 및 활성화를 유도하는 IL-7 단클론항체
- 보완사유
 - 해당 의약품의 정맥투여 방법(bolus와 infusion)이 시험군 별로 나누어져 있으므로, 정맥 투여(IV infusion) 방법과 절차의 명확화 필요
- 보완사항
 - 정맥 투여(IV infusion) 방법과 절차를 구체적으로 마련할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 정맥 투여(IV infusion) 방법과 절차를 구체적으로 설정하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 7**투여방법**

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

보완사례 8**투여방법**

- 내인성물질(예, 우르소데옥시콜산)의 생물학적동등성시험계획서
- 보완사유
 - 주성분이 내인성 물질로서 식이에 따른 약동학 영향을 받을 수 있음
- 보완사항
 - 기저치 및 약물 투여 후 약동학 채혈 시의 식이를 표준식으로 통일하여 실시할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 내인성물질의 식이에 따른 차이를 최소화하기 위해 표준화된 식단을 통해 시험 전, 시험 중에 해당 물질의 섭취량을 엄격히 조절하도록 계획서에 반영하여 승인

5.5. 투약계획(투여 및 치료일정, 병용약물, 투여금지 등)

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

- 1) 투여, 치료 일정, 병용약물, 투여금지 등에 명확한 기준과 정보를 제시한다.
- 2) 투여방법(투여경로 등), 투여기간 및 치료일정은 비임상시험, 선행 임상시험, 약동학, 질환 특성 등을 고려하여 설정하며 이에 대한 근거를 제시한다. 또한 최초 승인이후 투여

일수, 투여주기를 변경하고자 하는 경우에도 이에 대한 근거를 제시한다.

- 3) 약물 특성을 고려하여 약물에 따라 제시해야하는 정보를 기재한다(방사성의약품의 경우 mass dose, 시험을 통해 노출되는 유효선량, 영상획득 절차 등).
- 4) 인체에 직접 적용되는 의료기기가 임상시험에 사용되는 경우 임상시험에서 사용할 수 있는지 여부를 확인할 수 있는 자료를 제출한다.
- 5) 임상시험의 목적을 고려하여 안전성 및 유효성 평가가 적절히 이루어질 수 있도록 치료일정을 설정한다.
- 6) 임상시험 전에 투여된 약물의 wash-out period를 적절히 설정한다.
- 7) 시험약 이외 평가하고자 하는 질환에 영향을 미치는 병용약물이 허용되는 경우, 시험약의 시험 결과에 영향을 미치지 않도록 이전 허용 가능한 투여기간 등을 명확히 설정하고 약물 상호작용 영향을 제시한다.
- 8) 병용약물 및 투여금지 약물은 약물상호작용을 고려하여 타당하게 설정한다.
- 9) 병용치료나 표준치료는 계획서에 구체화하여 관리한다.

보완사례 1

추적관찰

- 급성 기관지염 치료제, 3상 임상시험
- 투여방법 : 7일 간 약물 투여하고, 2일 후 추적관찰
- 시험약 구성성분의 반감기($t_{1/2}$)는 약 15시간으로 보고됨
- 보완사유
 - 임상시험에서 추적관찰기간은 의약품이 배설되기 전 추적관찰이 완료되는 것으로 신청하였으나 시험약물의 체외 배출 기간을 고려하여 의약품이 충분히 배설된 후 추적관찰이 완료되도록 설정할 필요가 있음
- 보완사항
 - 구성성분의 반감기를 고려하여 추적관찰기간을 타당하게 재설정할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 시험약물의 체외배출이 완전히 이루어진 후 추적관찰이 진행(5 ± 1 일) 되도록 설정하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 2

병용약물

- 비미란성 위식도역류질환, 3상 임상시험
- 투여방법 : 시험약 또는 위약 4주 투여

○ 보완사유

- 시험대상자는 시험 등록 전 유효성 결과에 영향을 미칠 수 있는 병용금기 약물 투여의 가능성이 있으며, 시험에서 병용투여시의 영향은 없어야 함
- 임상시험계획서 중 제외기준에 질병의 진행에 영향을 줄 수 있는 약물(H₂ 수용체 길항제 등)의 휴약기가 고려되지 않았음
- 병용금기 약물 이전 투약기간에 대한 허용기준이 설정되지 않음

○ 보완사항

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

○ 최종 승인 사항

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

보완사례 3

투여방법 정보

○ 알츠하이머 치매 진단 방사성의약품, 2상 임상시험

○ 투여방법 : 방사능량으로 100MBq

○ 주사 후 PET 영상 획득

○ 보완사유

- 비방사능 물질의 투여량(mass dose)을 제시하지 않음
- 인체에 미치는 이익-위해 평가를 위해 유효선량이 필요하나, 제시하지 않음
- 주사 후 PET/CT 촬영을 하나, 영상획득 시점 및 영상획득 시간을 제시하지 않음

○ 보완사항

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

○ 최종 승인 사항

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

보완사례 4

의료기기 복합 사용

○ 1상 임상시험

○ 투여방법 : 근육 내 투여, 전기천공기 사용

○ 보완사유

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

- 신청 임상시험에서 인체에 직접 적용되는 의료기기의 국내 허가는 없음
- 임상시험용 의료기기에 대한 상세자료가 제출되지 않음

○ 보완사항

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

○ 최종 승인 사항

- 해당 사항을 제출하고 의료기기 사용 적절성이 평가되어 승인

5.6. 시험절차 · 평가(유효성)

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

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

보완사례 1

유효성 평가방법

○ 유방암 진단 방사성의약품, 2상 임상시험

○ 시험목적 : PET/CT 진단의 유용성 평가

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

○ 보완사유

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

○ 보완사항

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

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 계획서에 해당 사항을 반영하여 승인

보완사례 2

유효성 평가방법

○ 완전 절제 및 백금 기반 보조 항암화학요법 후 II-III기 NSCLC, 1상 임상시험

○ 면역항암제 동등생물의약품

○ 보완사유

- 시험약으로 대조약과의 약동학적 동등성을 입증하는 것이 일차 목적인 1상 임상 연구로 2차 목적으로 유효성, 안전성, 면역원성 평가를 명시하고 있음
- 주요 이차 평가변수 및 분석 방법이 불명확함

○ 보완사항

- 시험목적에 맞게 평가변수를 설정하고 적절한 분석 계획을 제시할 것

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 주요 평가변수를 재설정하고 분석방법을 계획서에 반영하여 승인

보완사례 3

유효성 평가방법

○ 저항성 고혈압 치료제, 3상 임상시험

○ 시험대상자 : 최소 2가지 계열의 고혈압 치료제로 혈압이 조절되지 않는 저항성 고혈압 환자

○ 보완사유

- 유효성 평가시점에 고혈압 치료제 투여 여부에 따라 혈압 측정결과에 영향을 미칠 수 있으므로, 고혈압 치료제를 복용하기 전에 혈압을 측정하도록 명확하게 기술 필요

○ 보완사항

- 고혈압 치료제 투여여부에 따라 혈압 평가시점을 설정할 것

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 유효성 평가 시 고혈압 치료제 투여 전 혈압을 측정하도록 설정하고 계획서에 반영하여 승인

- 생물학적동등성시험 계획서
- 보완사유
 - 적혈구에 주로 분포하며, 전혈과 혈장에서의 약물 분포 비가 시간에 따라 달라지는 약물임에도 분석물질을 혈장에서 분석하도록 설정함
- 보완사항
 - 약물의 전혈과 혈장에서의 분포비를 고려하여 분석물질의 분석방법을 타당하게 설정할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 분석물질을 전혈에서 분석하도록 재설정하였으며, 그에 따른 세부 관리사항 등을 마련하고 계획서에 반영하여 승인

- 생물학적동등성시험계획서
- 제제 개선 후 생물학적동등성시험 재시험
- 보완사유
 - 재시험 실시와 관련하여 신청한 생물학적동등성시험 시험약이 개선되었음을 명확하게 확인할 수 있는 근거자료 필요
- 보완사항
 - 재시험에 따른 시험약 제제의 개선사항을 확인할 수 있는 자료 제출
- 최종 승인 사항
 - 기실시한 시험결과의 원인 고찰과 함께 제제개선(처방변경 등)을 통한 타당성을 확인할 수 있는 근거자료를 제출하여 승인

5.7. 시험절차 · 평가(안전성)

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

- 1) 대상 질환 및 안전성 평가변수에 따라 관찰검사항목 및 검사방법을 타당하게 설정한다.
- 2) 안전성 평가가 적절히 이루어질 수 있도록 방문허용일을 설정할 수 있고 방문일별 관찰 및 검사항목을 구체적이고 타당하게 설정한다.

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

보완사례 1

안전성 평가항목 및 평가방법

- 안구건조 질환, 1상 임상시험
- 안과용 제제
- 안전성 평가항목 : 안구 내약성 평가
- 보완사유
 - 안과용 제제의 경우 안구의 국소부위에 대한 안전성 평가가 필요함
 - 안구에 대한 면밀한 안전성 평가 항목이 설정되지 않았으며, 평가 가능한 평가자(안과의)가 포함되어 있지 않음
- 보완사항
 - 투여 부위(안구) 내약성 평가항목 추가 및 평가 가능한 평가자를 추가할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 평가항목 및 평가자를 추가하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 2

안전성 평가항목 및 평가방법

- 당뇨병 복합제, 2b상 임상시험
- 보완사유
 - 1상에서 제시된 잠재적 위해성인 골절에 대한 관리·평가 사항이 충분히 반영되어 있지 않음
- 보완사항

- 이전 임상시험에서 발생한 골절 이상반응에 대한 상세 자료 및 특별 관심 대상 이상사례에서 골절을 제외한 타당한 사유를 제출하거나 위해성 관리를 위한 임상검사항목을 추가할 것

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 잠재적 위해성으로 골절 관리 추가 및 위해성 관리를 위한 임상 검사 항목을 추가하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 3

안전성 평가항목 및 평가방법

○ 듀센 근 이영양증 치료제, 1/2상 임상시험

○ 안전성 평가항목에서 일부 검사 항목 삭제

○ 보완사유

- 대상질환의 특성 등을 고려 안전성 평가를 위한 실험실적 검사 항목 일부 (globulin, albumin 등) 삭제에 대한 근거 미제출

○ 보완사항

- 실험실적 검사 항목 중 일부 항목 삭제 근거 제출할 것

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 보완사항에 대한 자료가 제출되지 않아 실험실적 검사 항목을 유지 하도록 계획서에 반영하여 승인

보완사례 4

안전성 관리방안

○ 당뇨병 복합제, 1상 임상시험

○ 안전성 평가항목 : 혈당

○ 보완사유

- 당뇨치료제의 경우 건강한 성인에게 투여 시 저혈당증 발생의 위험이 있으나 저혈당증 발생에 대한 대책이 설정되어 있지 않음

○ 보완사항

- 저혈당 발생 가능성 높은 시간 동안 혈당검사 등 저혈당 예방 대책을 설정할 것

○ 최종 승인 사항

- (계획서 변경) 시험약 투여 전·후 혈당검사를 추가하고, 투여 방법을 물 대신 20% 글루코오스 수용액과 함께 복용하도록 변경하였으며, 저혈당에 대한 시험 대상자 설명 및 발생 시 대책을 마련하고 계획서에 반영하여 승인

보완사례 5**안전성 관리방안**

- 진행성/전이성 대장암 환자, 1상 임상시험
- 보완사유
 - 계획서에 설정한 시험약과 병용하는 의약품(A, B)의 이상반응 관리방안이 국내 허가사항(사용상의 주의사항)에 설정된 이상반응 관리방안보다 완화되어 있어 재설정 필요
- 보완사항
 - 이상반응 발생시 관리방안 관련하여, 병용약 A 및 B의 국내 허가사항을 고려한 이상반응 관리방안이 설정될 필요가 있으므로, 관련 항목을 재작성할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 해당 항목을 계획서 및 동의서에 적합하게 재작성하여 승인

보완사례 6**안전성 관리방안**

- 제2형 당뇨병 및 고혈압 복합제, 제3상 임상시험
- 시험대상자 : 제2형 당뇨병 및 고혈압 동반질환 환자
- 보완사유
 - 임상시험 설계(당뇨병 또는 고혈압 치료제 미투여군) 및 시험대상자 안전성 등을 고려하여, 과도한 혈압 상승/저하 또는 혈당 상승/강하를 면밀하게 관찰할 수 있는 안전성 확보계획이 요구됨
- 보완사항
 - 안전성 확보계획(중도탈락 기준, 자가혈압 및 혈당 측정등 안전성 모니터링 계획 포함)을 구체적으로 제시할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 자가 혈압 및 혈당 측정 등을 통한 안전성 모니터링 계획을 제시하고, 필요시 임상시험 실시기관을 내원하여 관련 조치를 받을 수 있도록 함. 과도한 혈압 상승/저하 또는 혈당 상승/강하 시 임상시험 참여를 중단할 수 있도록 중도탈락기준을 설정하고 계획서에 반영하여 승인

5.8. 자료분석 · 통계학적 고려사항

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

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

보완사례 1

통계분석방법

- 진행성 혹은 전이성 비편평 비소세포폐암, 3상 임상시험
- 보완사유
 - 대상자 수 산출에 이용한 효과크기 명시 및 대상자 수 산출 방법에 대한 근거 부족
- 보완사항
 - 효과크기를 포함한 대상자수 산출과정에 대한 타당성을 제시할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 대상자 수 산출 근거가 되는 효과크기를 명시하고 계획서에 반영하여 승인

- 전립선암, 3상 임상시험
- 보완사유
 - 일차 유효성 평가변수는 2개이나 이 중 1개로만 시험대상자 수를 산출함
- 보완사항
 - 일차 유효성 평가변수 2개이므로 다중 검정을 고려하여 시험대상자 수를 재산출할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경) 평가변수 각각에 대한 대상자 수 산출 근거로 시험대상자 수를 재산출하고 계획서에 반영하여 승인

- 생물학적동등성시험 계획서
- 보완사유
 - 분산투여 실시 시, 통계분석방법에서 분산투여에 대한 영향 고려 여부를 기재하지 않음
- 보완사항
 - 통계분석방법에서 분산투여에 대한 영향 고려 여부를 기재할 것
- 최종 승인 사항
 - (계획서 변경)
 - (분산투여 영향 고려하지 않는 경우) 6주 이내로 단기간에 시험대상자를 등록하고 동일한 기준으로 관리하여 분산투여에 대한 영향을 고려하지 않음으로 계획서에 반영하여 승인
 - (분산투여 영향 고려하는 경우) 분산투여에 의한 교호작용을 확인하는 통계모형을 제시하고, 가설검정을 실시하는 경우 그 절차, 유의수준, 결과해석방법(동등성 판정 방법) 명시하고 계획서에 반영하여 승인

5.9. 대상자 설명서 · 동의서

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

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

보완사례

대상자 설명서·동의서

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

의약품 임상시험 계획(변경) 승인 보완사례집

발행일 2024년 9월 30일

발행인 강석연

편집위원장 김영림

편집위원 (의약품심사부 종양항생약품과)

안미령, 박소라, 김지명, 서정원, 구민지, 이소라

도움주신분 의약품심사부(순환계약품과, 약효동등성과), 바이오생약심사부(생물제제과, 유전자재조합의약품과, 세포유전자치료제과), 임상심사과

발행처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 종양항생약품과



【공직자 부조리 및 공익신고안내】

** 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

- ▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 "국민신문고 > 공직자 부조리 신고" 코너
- ▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 "국민소통 > 신고센터 > 부패.공익신고 상담" 코너