

의약품 국제공통기술문서 작성방법
(제6조제1항, 제26조제2항, 제31조제3항 관련)

국제의약품규제조화위원회(ICH, International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)의 의약품국제공통기술 문서(CTD, Common Technical documents)는 다음의 내용에 유의하여 작성한다.

국제공통기술문서 전반에 걸친 정보의 배열은 자료 검토를 용이하게 하고 심사자가 신청내용의 신속한 이해를 돕기 위해 모호해서는 아니되며 명료해야 한다. 문서의 본문과 표는 A4용지에 인쇄될 수 있도록 여백을 주어 준비되어야 한다. 제본시 내용이 가려지지 않도록 왼쪽여백을 주어야 한다. 영문의 경우에는 Times New Roman의 12포인트(한글의 경우는 신명조, 12포인트)로 서술적 내용을 기술할 때 권고된다. 모든 페이지에 페이지 번호를 기재한다. 각 부 내에서 이용되는 머리글자 또는 약어는 도입 부분에서 정의하여야 한다. 참고문헌은 "the Uniform requirements for biomedical journals, International committee of medical journal editors(ICEMJE)"의 최신판에 제시된 방법에 따라 인용되어야 한다. 또한 제2부 기재시 제3부, 제4부, 제5부의 각 제출자료와의 관련사항을 분명히 하며, 제2부는 제출시 한글로 작성하는 것을 원칙으로 한다. 다만, 표 등에 대해서는 원문이 영어로 기재된 것은 영문으로 기재할 수 있다. 제3부, 제4부 및 제5부는 원문이 영어로 기재된 것이면 원문을 제출해도 되며, 제3부, 제4부 및 제5부는 원문이 영어로 된 것에 대해서는 한글요약문을 제출할 필요는 없다.

CTD의 구성

제1부 신청내용 및 행정정보

제2부 국제공통기술문서의 자료개요 및 요약

2.1 목차

2.2 서론

약리학적분류와 작용기전, 신청하는 효능효과 등 해당의약품의 전반적인 개요부터 시작하여 허가신청시의 적응증을 포함하여 의약품에 대한 일반적인 서론으로 1페이지이내로 작성한다.

2.3 품질평가자료 요약

2.4 비임상시험자료 개요

2.5 임상시험자료 개요

2.6 비임상시험자료 요약문 및 요약표

2.7 임상시험자료 요약

제3부 품질평가자료

제4부 비임상시험자료

제5부 임상시험자료

제1부(신청내용 및 행정정보 등)

1.1 제1부의 목차

1.2 제조판매품목허가신청·신고서 또는 수입품목허가신청·신고서 사본

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

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

1.5 외국에서의 사용 상황 등에 관한 자료

1.6 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

1.7. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항에 따른 제출자료

1.7.1 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제3호에 따른 생물학적 동등성시험 계획서, 생물학적동등성 시험에 관한 시험자료, 비교임상시험 계획서, 비교임상시험 성적서에 관한 자료 또는 비교용출시험자료 등 생체를 이용하지 아니하는 시험자료

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

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

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

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

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

1.10. 첨부문서(안)

1.11. 기타(위 각호에 해당되지 아니하나 필요한 경우에 한함)

제2부 : 국제공통기술문서의 자료개요 및 요약

2.3 품질평가자료요약

품질평가자료요약은 제3부에 있는 자료의 범위와 구성에 따라 요약하는 것이다. 품질평가자료요약은 제3부 또는 국제공통기술문서의 다른 부분에서 언급되지 않은 정

보, 자료 또는 정의는 포함하지 않는다.

품질평가자료요약은 심사자에게 제3부의 개요를 제공할 수 있도록 각 부분의 정보를 충분히 포함해야 한다. 품질평가자료요약은 자료 작성시 규정을 따르지 않는 경우 그 타당성을 설명하는 등의 방식으로 신청 의약품의 주요사항들을 명확히 하여야 한다. 품질평가자료요약은, 다른 부분에 있는 관련 자료를 종합적으로 고려한 중요 사항에 대한 고찰(예를 들어, 공통자료제출 요약-안전성시험 부분에 기재하는 독성시험에 기초한 불순물의 정량화)을 포함한다. (다른 부분의 자료를 인용할 때는 인용한 부분의 목차명과 쪽수를 기재하여 서로 참조가 가능하도록 한다).

품질평가자료요약은 표나 그림을 제외한 본문이 일반적으로 40쪽을 넘지 않아야 한다. 생물의약품과 좀더 복잡한 제조 공정을 이용하여 제조된 의약품은 표나 그림을 제외하고 일반적으로 본문이 80쪽을 넘지 않아야 한다.

아래의 본문 중 밑줄로 표시한 도표, 수치 등에 대해서는 제3부에 직접 기재 사항을 그대로 이용할 수 있다.

서론

서론에는 원료의약품의 일반명, 상품명 또는 상용명, 회사명, 제형, 함량(역가), 투여 경로, 신청하는 적응증을 포함한다.

2.3.S 원료의약품 (제품명, 제조자)

2.3.S.1 일반정보 (제품명, 제조자) : 3.2.S.1에서 얻은 정보를 포함한다.

2.3.S.2 제조 (제품명, 제조자) : 3.2.S.2에서 얻은 다음 정보를 포함한다.

- 제조자(제조원)에 대한 사항
- 적절한 품질의 원료의약품을 일정하게 제조하기 위한 제조공정(예. 출발물질, 주요 공정 및 재처리에 대한 사항 포함) 및 관리에 관한 간단한 설명
- 3.2.S.2.2에 기재된 제조공정도
- 3.2.S.2.3에 설명된 원료의약품 제조에 사용된 출발물질과 생물유래 원료물질에 대한 설명
- 주요 제조공정, 공정관리 및 허용기준과 그 타당성에 대한 고찰, 특히 3.2.S.2.4에 설명된 주요 중간물질에 대한 설명
- 3.2.S.2.5에 설명된 공정 밸리데이션 및/또는 평가에 대한 설명
- 3.2.S.2.6에 설명된 개발과정에서의 제조방법에 관한 중대한 변경에 대한 간략한 요약 및 제품의 일관성을 평가하기 위해 사용된 검토결과로부터 얻은 결론. 품질에 관한 자료요약(QOS)은 제조공정 변경에 따른 배치를 사용한 (M4S 및 M4E의) 비 임상시험 또는 임상시험 결과와 상호 참고가 가능하여야 한다.

2.3.S.3 특성(제품명, 제조자)

신물질의 경우

3.2.S.3.1에 설명된 것과 같은 구조 및 이성체에 관한 요약자료를 기술하여야 한다.

원료의약품이 광학 활성체인 경우에는 비임상 시험 또는 임상시험에 사용된 의약품이 입체이성체 또는 입체이성체의 복합물인지를 나타내고 동시에 판매를 위한 최종

완제품에 사용되는 원료의약품의 입체이성체에 관한 정보를 제공하여야 한다.

생물의약품의 경우

3.2.S.3.1에 기재된, 목적산물 및 제제 관련 물질에 대한 일반적 성질, 특성분석(예 : 일차구조, 고차구조 및 생물학적 활성) 등에 관한 자료를 요약하여 기재한다.

신물질 및 생물의약품의 경우

전체 품질에 관한 자료(QOS)는 합성, 제조 또는 분해 등의 과정에서 발생할 수 있는 잠재적이고 실제적인 불순물에 대한 자료를 요약하여야 한다. 또한 개별적인 불순물과 총 불순물에 대한 허용기준 설정에 관한 근거자료를 요약해야 한다. 품질에 관한 전체 자료 요약은 비임상시험과 임상시험에 사용한 배치와 제품 생산용 공정으로 제조된 특정 배치에서 불순물 함유도를 요약하여 설명하고 제시된 불순물의 한계가 어떻게 정량화 되었는지 밝혀야 한다.

그래프와 함께 3.2.S.3.2에서 제공되는 자료의 도표 요약은 필요한 경우 포함한다.

2.3.S.4 원료의약품의 품질관리((제품명, 제조자)

기준, 시험방법, 밸리데이션(validation)의 타당성에 관한 자료를 요약하여 설명한다.

3.2.S.4.1에서 얻은 기준이 제공되어야 한다.

3.2.S.4.4의 배치 분석에 관한 도표요약은 필요 시 그래프와 함께 제공되어야 한다.

2.3.S.5 표준품 또는 표준물질(제품명, 제조자)

3.2.S.5에서 얻은 정보(필요시 도표로 표시)를 포함한다.

2.3.S.6 용기 및 포장 시스템(제품명, 제조자)

3.2.S.6에서 얻은 정보에 대한 간단한 설명과 고찰을 포함한다.

2.3.S.7 안정성(제품명, 제조자)

3.2.S.7.1에서 설명된 것과 같이 수행된 시험의 요약(조건, 배치, 시험방법)과 결과의 간략한 고찰 및 결론의 요약, 보관조건, 재시험일자 또는 유효기간에 대한 사항을 포함한다.

3.2.S.7.2에서 설명된 것과 같이 승인 후의 안정성 시험계획을 포함한다.

3.2.S.7.3에서 얻은 안정성 결과의 도표 요약은 필요시 그래프와 함께 제공하여야 한다.

2.3.P 완제의약품(제품명, 제형)

2.3.P.1 완제의약품의 개요와 조성(제품명, 제형)

3.2.P.1에서 얻은 정보를 포함한다.

3.2.P.1에서 얻은 조성을 제공하여야 한다.

2.3.P.2 개발경위(제품명, 제형)

3.2.P.2에서 얻은 정보와 자료에 대한 고찰을 제공하여야 한다.

필요에 따라 임상시험에서 사용된 제형의 조성에 대한 도표 요약과 용출 프로파일을 제공하여야 한다.

2.3.P.3 제조(제품명, 제형)

3.2.P.3에서 얻은 정보는 다음을 포함한다.

- 제조자(제조원)에 대한 정보
- 적절한 품질을 일정하게 제조하기 위한 제조공정 및 그 공정 관리에 대한 간단한 설명

- 3.2.P.3.3에 제공되는 것처럼, 제조공정 도식

- 3.2.P.3.5에 설명된 것처럼, 공정 밸리데이션 및/또는 평가에 대한 간단한 설명

2.3.P.4 첨가제의 관리(제품명, 제형)

- 3.2.P.4에 기재된 첨가제의 품질에 관한 간략한 요약에 포함하여야 한다.

2.3.P.5 완제의약품의 관리(제품명, 제형)

기준의 설정근거에 대한 간단한 요약, 분석과정과 밸리데이션 및 불순물의 특징에 대한 요약을 제공하여야 한다.

3.2.P.5.1에서 얻은 기준을 제공하여야 한다.

3.2.P.5.4에서 제공된 배치분석의 도표요약을 필요시 그래프와 함께 포함하여야 한다.

2.3.P.6 표준품 또는 표준물질(제품명, 제형)

3.2.P.6에서 얻은 정보(필요시 도표로 표시)를 포함한다.

2.3.P.7 용기 및 포장(제품명, 제형)

3.2.P.7에 있는 정보의 간단한 설명과 고찰을 포함한다.

2.3.P.8 안정성(제품명, 제형)

수행된 시험(조건, 배치, 시험방법)의 요약 그리고, 안정성시험 및 데이터 해석에 대한 결과 및 결론의 간략한 고찰을 포함하여야 한다. 보관조건, 유효기간, 필요시 사용시 보관조건 및 사용시 유효기간에 관한 결론을 제시하여야 한다.

3.2.P.8.3에 기재된 안정성시험 결과가 필요시 그래프와 함께 요약표를 포함하여야 한다.

3.2.P.8.2에 기재된 승인 후의 안정성 시험계획을 제공하여야 한다.

2.3.A 부록

2.3.A.1 시설과 설비

생물의약품: 3.2.A.1에 기재된 시설에 관한 내용의 요약이 포함되어야 한다.

2.3.A.2 외래성 물질에 대한 안전성 평가

생산시 내인성 및 외래성 물질을 관리하기 위하여 실행된 방법에 대한 고찰이 포함되어야 한다.

3.2.A.2의 바이러스 제거 감소인수(reduction factor)에 대한 도표로 된 요약을 제공하여야 한다.

2.3.A.3 첨가제

2.3.R 지역별 정보

필요에 따라 3.2.R에 기재된 지역별 요구 사항에 대하여 간략하게 기재한다.

2.4 비임상시험 자료개요

비임상시험 개요에서는 공통기술문서에 있는 정보를 통합하여 전반적으로 분석한 내용을 제공하여야 한다. 일반적으로 비임상시험개요는 30쪽을 넘지 않아야 한다.

일반사항

비임상시험개요에서는 의약품의 약리학적, 약동학적 및 독성학적 심사에 대한 통합

적이고 비판적인 평가를 제시하여야 한다. 시험 수행에 대한 해당 지침이 있다면, 이들을 고려하여야 하며, 지침과 맞지 않는 부분이 있는 경우 고찰하여 그 타당성을 입증하여야 한다. 비임상시험 전략에 대해 고찰하고 타당성을 입증하여야 한다. 제출한 시험이 「비임상시험관리기준」(Good Laboratory Practice)에 따라 수행되었는지 여부를 기술하여야 한다. 필요에 따라 비임상시험 결과와 의약품의 품질, 임상 시험의 결과 및 유사계열의약품에서 관찰되는 영향과의 상관성등에 대하여 기술하여야 한다.

생물의약품의 경우를 제외하고, 원료의약품 및 완제의약품에 존재하는 불순물과 분해산물에 대해 평가되어야 하며, 이는 알려진 잠재적인 약리 및 독성작용과 함께 이루어져야 한다. 이러한 평가는 원료의약품 및 완제의약품 중의 불순물 기준을 설정시 근거자료의 일부로 제출되어야 하며, 품질에 대한 자료를 참조하여 적절히 평가한다. 비임상시험에 사용된 화합물과 시판용 완제품에 사용된 물질사이에 광학이성질체 및 불순물의 프로파일이 다른 경우, 그 이유에 대하여 고찰하여야 한다. 생명공학 유래의약품의 경우, 비임상시험, 임상시험 그리고 시판용 의약품에 사용된 물질의 일치성을 평가하여야 한다. 새로운 첨가제를 함유한 제품의 경우, 첨가제에 대한 안전성 평가 자료를 제출하여야 한다.

관련된 참고문헌 및 유사 계열 의약품의 특성을 고려하여야 한다. 신청인이 수행한 시험 대신 참고문헌을 참조한 경우, 시험계획 및 현행 지침과 맞지 않는 부분에 대하여 충분한 근거를 제시하여야 한다. 또한, 인용된 시험에서 사용된 원료 의약품 배치의 품질에 관한 정보가 이용 가능한지 고찰되어야 한다.

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

목차와 형식

비임상시험개요는 다음과 같은 순서로 제시되어야 한다:

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

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

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

에 대하여 강조한다.

독성의 발현시기, 정도 및 지속기간, 용량의존성과 가역성(또는 비가역성)의 정도, 그리고 동물 종 또는 성에 따른 차이점을 평가하고, 중요한 특징이 검토되어야 하는데, 특히 다음 항목을 고려하도록 한다 :

- 약력학적 작용
- 독성증상
- 사망원인
- 병리학적 소견
- 유전독성-화합물의 구조, 작용기전 및 기지의 유전독성 물질과의 상관성
- 화합물의 구조에서 기인한 발암가능성, 기존의 발암물질과의 관련성, 유전독성 및 노출 자료
- 사람에 대한 발암 위험성-역학 자료가 있는 경우 고려
- 수태능, 배·태자발생, 출생전·후 발생 독성
- 발육기동물에서의 시험
- 임신 전 및 임신기간, 수유기 및 발육기 중 사용에 대한 결과
- 국소 내성
- 기타 독성/특정 문제를 명확하게 하기 위한 시험

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

- 사용된 동물의 종
- 사용된 동물의 수
- 투여 경로
- 투여용량
- 투여기간 또는 시험기간
- 최대 임상 권장용량에서 사람에서의 노출과 관련하여 독성시험에 이용한 동물 종에 있어서의 무해용량(NOAEL) 및 독성량에서의 전신 노출량과 관련하여 평가하고, 이는 요약한 표나 그림으로 나타내는 것이 바람직하다.
- 비임상시험에서 관찰된 원료 물질의 작용을 사람에서 예측되거나 관찰된 작용과 관련하여 평가

전체 동물실험을 대체하는 시험법을 도입했다면, 과학적 타당성을 검토하여야 한다.

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

2.5 임상개요

서론

임상개요의 목적은 국제공통기술문서에 포함된 임상시험성적의 중요한 분석결과를 제공하는데 있다. 임상개요는 임상요약과 각각의 임상시험결과보고서(ICH E3) 및 기타 관련 보고서에서 제공되는 신청 자료를 전반적으로 분석한 내용을 제공하여야 한다. 그러나 이것은 주로 이들 자료의 결론 및 의의에 대해 작성하되 이들 자료를 반복 요약해서는 안 된다. 임상요약은 국제공통기술문서에 있는 임상시험성적 사실에 근거해 상세하게 요약하고 임상개요는 임상적 고찰과 해석을 간결하게 기재하며 임상시험성적과 관련 있는 자료(예, 임상적의의가 있는 동물실험데이터, 제품품질에 관한 정보)가 있는 경우 이를 포함하여 작성한다.

임상개요는, 주로 허가당국이 승인신청자료 내의 임상에 관한 자료를 심사할 때에 이용되는 것이다. 또한, 임상 이외의 분야를 심사하는 허가당국의 심사자에게 있어 임상에 관한 정보를 총괄적으로 얻는데 있어서도 유용한 자료가 될 수 있다. 임상개요는 신청의약품의 개발 계획과 시험결과의 강점과 한계를 제시해야 하고, 목적으로 하는 적응증에 있어서 유익성과 위험성을 분석해 시험 결과가 허가기재사항중의 중요한 부분을 어떻게 뒷받침하는지를 설명하여야 한다.

따라서 임상개요는 다음과 같이 기재한다.

- 신청의약품에 관해 임상개발단계에 대해 전반적으로 기술한다. 이 때 핵심적인 임상시험디자인에 대해서도 기재한다.
- 시험의 설계, 수행내용의 질을 평가하며 GCP 준수사항에 따라 수행되었는지 여부도 포함해야 한다.
- 임상으로 얻은 정보를 간결하게 작성한다. 중요하다고 생각되는 임상결론의 한계점에 대해서도 기술한다.(예를 들어, 적절한 대조약과 비교시험이 없는 경우, 또는 특정 환자군에 대한, 적절한 결과변수에 대한 또는 병용요법 사용에 대한 정보가 없는 경우)
- 각 임상시험결과보고서의 결론을 근거로 유익성과 위험성의 평가결과를 기재한다. 유효성과 안전성에 관한 소견이 어떻게 허가 신청된 용량과 목표 적응증을 뒷받침하는지에 대한 분석과, 또한 첨부문서내의 정보나 그 이외의 방법에 의해 얼마나 유익성이 최적화되어 위험성이 관리될 수 있는가에 관한 평가를 포함한다.
- 개발 중에 나타난 유효성 또는 안전성상의 중요한 문제점을 밝히고 이 문제들을 어떻게 평가하고 해결했는지 기술한다.
- 미해결된 문제점은 조사하고, 왜 이 문제가 허가에 장애가 되지 않는 것으로 판단되는지 설명하고, 이 문제를 해결할 계획을 설명한다.
- 첨부문서내의 중요 또는 특별한 내용에 대해 그 근거를 설명할 것

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

목차

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

임상개요 내용에 대한 자세한 고찰

2.5.1 제품개발배경

신청의약품의 개발배경에 대해서는 다음과 같이 기재한다.

- 신청의약품의 약리작용에 따라 분류
- 신청의약품의 치료, 예방, 진단의 목표가 되는 질환(목표 적응증)의 임상적/ 병태 생리학적 측면을 기술
- 목표 적응증에 대한 임상시험 실시배경을 간단히 요약한다.
- 전체임상개발프로그램을 간결하게 기술한다. 진행 중 및 계획 중인 임상시험과 개발계획 전체에 있어서의 신청시기의 타당성에 관하여 기술하고, 외국 임상자료가 이용되면 이에 대해 간단하게 설명한다.
- 시험의 설계, 수행, 분석에 관해 현행의 표준시험법과의 일치점, 불일치점을 들어 설명하여야 한다. 이미 발표된 문헌 및 규제당국에 의한 지침과 조언을 참고하여 기술해 (임상개요가 제출되고 있는 지역으로부터의) 얼마나 그 조언에 따랐는지를 기재한다. 공식적인 조언문서(예를 들어, 공식 회의록, 공식적인 지침, 허가당국으로부터의 서한)를 언급하여야 하고, 제5부의 참고문헌 항에 그 복사 본을 첨부한다.

2.5.2 생물약제학개요

본 항의 목적은 시판될 제형의 유효성, 안전성에 영향을 미칠 수 있는 생체이용률과 관련된 사항들에 대한 결과들을 제공하는 것이다. (예를 들어, 제형 또는 함량이 다른 제제간의 비례성, 시판예정제제와 임상시험제제의 차이, 음식의 영향)

2.5.3 임상약리학개요

본 항의 목적은 약동학과 약력학 및 관련한 *in vitro* 데이터에 대해 중요한 분석결과를 제시하는 것이다. 분석을 할 때 모든 관련 자료를 검토해 이끌어 낸 결론이 왜 어떻게 증명되고 있는지 설명해야 한다. 특이한 결과나 잠재적인 문제점을 기술하거나 또한 문제점이 없는 경우에는 그 취지를 나타낸다. 본 항에서는 다음을 기재한다.

- 약동학(PK, 예를 들어)
 - 건강한 피험자와 환자 그리고 특수 환자군 에서의 PK 비교
 - 내인성 요인(예를 들어, 나이, 성, 인종, 신장애, 간장애) 및 외인성 요인 (예를 들어, 흡연, 병용약물, 음식물)을 고려한 PK
 - 흡수속도와 정도, 혈장단백결합을 포함한 분포

- 추정되는 유전자다형이나 활성, 불활성 대사물 생성이 미치는 영향을 포함한 특정 대사 경로
- 배설
- 시간에 따른 PK 변동
- 입체화학적 문제
- 다른 의약품 또는 물질과의 임상적으로 의미 있는 PK 상호작용.
- 약력학(PD, 예를 들어)
 - 수용체 결합과 같은 작용기전에 대한 정보
 - 작용의 발현과 소실 ; 바람직한 또는 바람직하지 않은 약력학적 효과와 용량 또는 혈장내 농도와의 관계(즉, PK/PD 관계)
 - 허가신청용량과 투여간격을 증명하는 PD
 - 다른 의약품 또는 물질과의 임상적으로 의미있는 PD 상호작용
 - 유전적으로 기인하는 PD 반응의 차이.
- 2.7.2.4 항에 요약된 면역원성시험, 임상미생물 시험 또는 의약품의 약효분류에 특징적인 PD시험의 결과와 해석을 본 항에 기재한다.

2.5.4 유효성개요

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

일반적으로 다음 사항을 고려한다.

- 환자집단의 특성에 대해 인구통계학적인 특성, 질병상태, 그 외 중요하다고 생각되는 공변량, 중요한 시험에서 제외된 중요한 환자집단, 그리고 어린이와 노령자의 검토상황을(ICH E11과 E7)포함하여 기술해야 한다. 시험대상집단과 시험 후 본 의품을 투여 받을 것으로 기대되는 집단 간의 차이에 대해 고찰한다.
- 환자선택, 시험기간, 평가변수와 대조군 선택을 포함하는 시험디자인에 대해 기술한다. 사용경험이 적은 평가변수를 사용한 경우에는 그 적절성에 대해 기술한다. 생체표지자 사용시 그 근거를 제시해야 한다. 사용된 모든 평가 척도에 대한 타당성을 제시하여야 한다.
- 유효성을 증명하기 위해 비열등성 임상시험을 실시한 경우에는, 임상시험이 충분한 분석 감도를 가지고 있으며 또한 비열등성의 한계치 선택이 타당하다고 판단한 근거(ICH E10)
- 통계방법과 시험결과의 해석에 영향을 미칠 수 있는 모든 문제점을 고려한다. (예를 들어, 최초 계획서에 정해진 평가변수의 평가와 분석을 포함한 임상시험계획의 중요한 변경: 복수 평가변수에 대한 수정)
- 시험 간 또는 시험 내 다른 부분집단에 있어서의 결과의 유사성과 차이점, 그것들

이 유효성 데이터의 해석에 미치는 영향

- 전 대상 환자집단과 각 부분 환자집단에 있어서 적응증별 유효성, 용법, 용량의 관계(ICH E4)
- 다른 지역에서 생성된 임상시험자료를 새로운 지역에 외삽하는 경우 가능 여부에 대해 검토한다.(ICH E5)
- 장기간 사용하고자 하는 제품에 대해서는, 효과의 장기유지 및 장기투여의 용법용량의 확립에 이용한 유효성에 관한 소견 또는 내약성의 발현을 고려한다.
- 혈장농도 모니터링을 통해 치료결과가 호전된다는 자료가 있다면, 그 자료와 최적의 혈장농도범위에 대한 증명 자료들에 대해 기술한다.
- 관찰된 효과 크기의 임상적 유용성에 대해서 기술한다.
- 생체 표지자를 사용한다면, 기대되는 임상적 유의성의 정도와 특성 그리고 이에 대한 근거를 검토한다.
- 특수 환자군에 대한 유효성을 검토한다. 데이터가 불충분함에도 불구하고 해당 환자군에서 유효성을 주장하는 경우 일반 환자군에서 외삽하는 것에 대한 근거를 제시한다.

2.5.5 안전성개요

본 항의 목적은 안전성에 관한 시험결과가 첨부문서내의 정보를 어떻게 증명하며 타당한지에 대해 유의하면서 중요한 분석결과를 제공하는 것이다. 안전성분석에 있어서는 이하의 여러 사항을 고려한다.

- 약리학적 분류에 따른 특징적 이상반응, 그러한 반응을 관찰하기 위해서 이용되는 방법
- 특정 이상반응 (예를 들어, 안과 계열 이상반응, QT 간격연장)을 관찰하기 위한 특별한 방법
- 독성학적 정보 및 품질에 관련하는 정보. 임상시험에서 안전성 평가에 영향을 미치거나 미칠 수 있는 시험결과들에 대해 고려한다.
- 시험약, 대조약 투여 대상이 된 환자집단의 특징 및 노출정도. 안전성 데이터베이스의 한계(예, 선정/제외기준과 시험대상의 인구통계학적 특성과 관련된)에 대해 고려한다. 그리고 이러한 한계가 시판 후 안전성 예측에 어떠한 영향을 미치느냐에 대해 명확하게 기술한다.
- 비교적 일반적이고 중대하지 않은 이상반응(임상요약 중의 시험약 및 대조약별 이상반응 일람을 참조할 것) 고찰결과는 상대적으로 빈도가 높은 이상반응, 위약과 비교해 빈도가 높은 이상반응, 대조약에서의 이상반응, 같은 약효분류에 있는 의약품의 사용으로 발현하는 것으로 알려져 있는 이상반응에 초점을 맞춰 간결하게 기술한다. 특히, 유의할 점은 대조약과 비교해 시험약에 있어서 발현빈도가 분명하게 많거나 적은 이상반응 내지는 지속기간과 중증도로 봤을 때 문제가 있는 이상반응이다.
- 중대한 이상반응(해당도표는 임상요약과 상호 참조한다). 본 항에서는 사망이나 다른 중대한 이상반응((예를 들어, 투약중단이나 용량변경을 해야 하는 이상반응)을 포함하는 중대한 이상반응의 절대 발현수와 빈도에 대해 고찰하고 시험약과 대조약과의

비교결과에 대해 고려하고 기술한다. 인과관계의 유무에 관한 결론을 자세히 기술한다. 의학적으로 중대한 영향을 실제로도 가져 왔는지, 가져올 가능성이 있는 임상검사 소견에 대해 검토한다.

- 각 시험결과의 유사성 및 차이점, 안전성의 평가결과에 미치는 영향
- 인구통계학적 특성, 체중, 합병증, 병용요법, 유전적 다형대사 등에 의해 정의되는 하위그룹에서 이상반응 발현율의 차이
- 투여량, 투여방법, 투여기간과 이상반응과의 관련성
- 장기투여시 안전성(ICH E1A)
- 이상반응을 예방하거나 완화, 관리할 수 있는 방법
- 과량투여에 대한 반응: 의존성 또는 반동현상과 남용유발가능성 또는 그러한 데이터의 부족
- 세계시장에서 시판후 판매경험. 다음사항을 간결하게 기술한다 :
 - 세계시장에서 사용경험정도
 - 새로 밝혀졌거나 확인된 여러 가지 안전성문제
 - 안전성과 관련된 허가당국의 규제
- 기타 지역에서 얻은 자료를 새로운 지역에 외삽 적용여부(ICH E5)

2.5.6 유익성과 위해성에 관한 결론

서론

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

이 항을 기술할 때 아래의 사항을 고려한다.

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

- 환자 관점1)에 대한 정보는 치료 배경, 유익성, 위해성 및 유익성-위해성 평가를 기술할 때 고려할 수 있다.
- 1) 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. 이와 같은 정보가 이용가능하다면 상세한 설명은 제5부에 기술한다.
- 필요하다면 유익성-위해성 평가 결과와 마찬가지로 주요 유익성과 주요 위해성에 대한 임상적 중요성을 전달하기 위해 요약 표나 그래프를 사용할 수 있다.

2.5.6.1 치료 배경

본 항에서는 의약품의 치료 배경에 대해 간단히 논의한다. ‘치료 배경’에는 치료하고자 하는 질병 또는 상태, 치료 대상 집단, 현재 치료법의 유익성과 위해성을 기술한다. 어떤 상태를 이해하는데 있어 중요한 한계점이나 현재 치료법2)에 대한 유익성과 위해성의 불확실성을 기술한다. 하위집단 내 차이가 알려져 있다면 이를 기술한다. 의약품의 유익성과 위해성에 대한 정보는 본 항에 포함하지 않으며, 2.5.6.2항과 2.5.6.3항에 각각 기술한다.

2) 2.5.6항의 목적에서 “치료”란 예방법과 진단뿐만 아니라 약물학적 그리고 비-약물학적 중재법 모두를 포함한다.

2.5.6.1.1 질병 또는 상태

본 항에는 치료 대상 집단에 가장 큰 영향을 미치거나 관련된 질병 또는 상태를 기술한다(예: 발생률, 기간, 이환율, 사망률, 건강-관련 삶의 질). 질병은 신청 적응증을 포괄해야 하며, 질병의 사회적 또는 공중보건학적 영향(예: 불충분한 예방의 영향, 감염성 질병 관리)이 적절히 기술되어야 한다.

2.5.6.1.2 현재 치료법

본 항에는 치료 대상 집단에서 주요한 치료법(예: 임상 가이드라인에서 가장 빈번하게 사용되거나 및/또는 권고되는 치료법)과 유효성, 안전성, 내약성, 편의성, 순응도 측면에서 새로운 치료법의 필요성에 대해 기술한다. 약리학적 계열이 다른 치료제들로 치료되고 있는 질병의 경우, 약물 계열에 따라 분류하여 기술한다. 확립된 임상 진료 또는 임상 가이드라인에서 대상 집단에서 사용되는 다른 중재법에 대해 지지되는 경우도 논의한다. 이러한 중재법에는 의학적 그리고 수술적 시술, 의약품의 허가초과 사용, 다른 비약물 중재법(예: 식이 조절, 물리치료)이 포함될 수 있다. 지역 간에 현행 치료법에 대한 중대한 차이가 있다면 기술할 수 있다. 만약 현재 대상 집단을 치료하기 위한 이용 가능한 치료법이 없다면 이를 명시한다.

2.5.6.2. 유익성

본 항에서는 유익성-위해성 평가 시 논의되는 주요 유익성에 대한 자료를 사실에 근거하여 요약한다. 유익성은 의약품의 바람직한 효과이다. 경우에 따라서는 유익성이 시험 평가변수의 조합으로 기술될 수 있다(예: 천식 조절 개선에 대한 유익성은 악화 빈도와 입원 그리고 천식과 관련된 사망한 환자 수로 기술됨). 만약 대리 평가변수가 유익성 평가에 기초가 되었다면, 대리변수가 임상적 유익성을 얼마나 잘 예측할 수 있는지 설명해야 한다. 유익성에는 환자의 순응도를 개선시킬 수 있는 편의성(예: 좀 더 편리한 용법 또는 투여경로) 또는 환자 이외 다른 집단에 미치는 유익성과 같은 의약품의 중요한 특성을 포함한다.

주요 유익성을 규명할 때 아래의 사항을 고려한다.:

- 유익성의 임상적 중요성(생명연장, 치유, 질병조절, 증상 완화, 환자 순응도 개선, 삶의 질 또는 기능적 개선, 질병 진행 예방, 감염질환 예방, 진단)
- 시험 집단에서 대조군 대비 효과 빈도에 있어 절대적인 차이 크기; 경우에 따라서는 대조군과 상대적인 차이를 제시하는 것도 유용하다[예: 만약 반응률이 시험군에서 20%, 대조군에서 8%라면 절대적인 차이는 12%(예: 20%-8%)이고 효과 비는 2.5 (예: 20%/8%)이다].

각각의 주요 유익성을 기술할 때 다음의 고려사항도 논의할 수 있다:

- 주요 유익성의 시간 경과(예: 발생까지의 시간, 효과 지속 시간)
- 하위집단(연령, 성별, 인종, 장기 기능, 질병의 중증도 또는 유전다형)에서 주요 유익성의 변동성

본 항에는 주요 유익성과 관련된 증거의 강도, 한계, 그리고 불확실성에 대한 분석과 동 정보가 미치는 영향도 포함한다.

- 시험설계 고려사항(예: 활성대조군과 우월성 또는 비열등성 비교, 위약군과 우월성 비교, 눈가림, 대조군 부재)
- 자료 수집의 완결성과 추적관찰 기간
- 임상시험 개수와 시험 간 결과의 일관성
- 노출(예: 혈중 약물 수치)과 유익성 간 상관관계
- 임상 진료 환경으로 임상시험 결과를 일반화(예: 시험 집단과 대상 집단 간 임상적으로 중요한 차이)
- 대리 평가변수가 사용된 경우 대리변수의 신뢰성, 대상 집단에서 유익할 것임을 예측할 수 있는지

2.5.6.3. 위해성

본 항에서는 유익성-위해성 평가 시 논의되는 주요 위해성에 대한 자료를 사실에 근거하여 요약한다. 위해성은 의약품과 관련된 이상반응 및 바람직하지 않은 효과를 포함한다. 위해성은 약물상호작용, 비임상 자료에서 규명된 위해성, 환자 이외 집단(예: 태아, 의약품을 조제하고 투여하는 사람)에서의 위해성, 약리학적 계열 또는 약물에 대한 현재의 지식도 포함하여 고려할 수 있다. 잠재적인 오용, 남용 또는 전용(diversion)과 같은 요인 역시 고려되어야 한다. 본 항에 기술된 주요 위해성은 다른 부분(예: 위해성 관리 계획, 처방 정보)에 기술된 모든 위해성을 포함하지 않는다. 주요 위해성을 규명할 때 아래의 위해성 특성을 고려한다:

- 중대성 및/또는 중증도
- 빈도
- 가역성
- 내약성

각각의 주요 위해성을 기술할 때 다음의 고려사항도 논의할 수 있다:

- 빈도는 일반적으로 대조군(예: 위약, 활성대조군)에 대한 절대적 차이로, 환자 집단에서의 배경 빈도를 고려하여 제시한다. 경우에 따라서는 대조군과 상대적인 차이를 제시하는 것도 유용하다[예: 빈도가 치료군에서 8%이고 대조군에서 5%라면 절대적인 차이는 3%(예: 8% - 5%)이고 상대 위험은 1.6(예: 8%/5%)이다.
- 위해성을 모니터링, 최소화 또는 관리할 수 있는 능력
- 연령, 성별, 인종, 장기 기능, 질병의 중증도, 동반질환, 병행치료 또는 유전다형 등에 의해 정의된 하위집단을 고려할 때 주요 위해성의 변동성
- 시험 집단에서 이상반응의 시간 경과(예: 발생까지의 시간 및 소실까지의 시간, 이상반응 빈도가 약물투여 시작 시 가장 높고 이후 감소하는 지, 시간 경과에 따라 상

대적으로 일정한지 또는 축적된 노출에 따라 증가하는지)

본 항에는 주요 위해성과 관련된 증거의 강도, 한계, 그리고 불확실성에 대한 분석과 동 정보가 미치는 영향도 포함한다.

- 시험설계 고려사항(예: 활성대조군과 비교, 위약군과 비교, 눈가림, 대조군 부재)
- 위해성 평가의 적절성(예: 환자 수, 임상시험 개수 및 설계, 노출 기간, 모니터링 빈도)
- 개발과정 동안 규명된 안전성 쟁점을 다루기 위한 조사(예: 비임상 결과를 다루기 위해 수행된 안과학적 조사)
- 자료수집의 완결성과 추적관찰 기간
- 신청 용량으로 치료한 하위집단 별 환자 수
- 비임상 정보와 계열 효과를 포함하여 알려져 있는 경우 이상반응의 작용기전
- 위해성에 영향을 줄 수 있는 환자 특성에 대한 정보의 완결성(예: 흡연력, 병용약물 사용)
- 시험 간 결과의 일관성
- 노출(예: 혈중 약물 수치)과 위해성 간 상관관계
- 임상 진료 환경으로 임상시험 결과를 일반화(예: 시험 집단과 대상 집단 간 임상적으로 중요한 차이)

각각의 주요 위해성을 관리하기 위해 제시된 접근법 또한 논의해야 하며, 위해성을 적절히 관리할 수 있는 합리적인 접근법임을 제시한다. 위해성 관리 계획의 상세 내용을 반복할 필요는 없다. 경우에 따라서는, 위해 관리를 위한 전반적인 접근법에 대한 논의가 충분할 수도 있고, 모든 주요 위해성을 규명하고 기술한 후에 포함될 수도 있다.

2.5.6.4. 유익성-위해성 평가

본 항에서는 신청 적응증의 유익성-위해성 평가에 대한 결론을 제시한다. 주요 유익성과 주요 위해성의 경중을 평가하고, 평가 시 사용된 판단과 사유를 간결하게 설명한다. 또한 불확실성이 증거 해석에 어떻게 영향을 주었고 유익성-위해성 평가에 영향을 주었는지 설명한다.

유익성-위해성 평가를 기술할 때 아래에 명시된 측면을 고려한다.:

- 평가 시 환자 관점에 대한 정보가 있다면 치료 배경의 영향에 포함한다. 본 논의는 다음 사항으로 구성한다.
 - 질병의 중증도와 기대되는 유익성이 치료법의 위해성을 수용하는데 미치는 영향
 - 의약품이 의료적 필요에 어떻게 부응하는지
- 긍정적인 유익성-위해성 평가에 도달하기 위한 중요한 위해 관리의 주요 측면:
 - 신청 허가사항
 - 비반응자를 쉽게 확인할 수 있어 치료 중단이 가능한지
 - 환자등록프로그램 또는 제한적인 의약품 교부 체계와 같은 기타 위해 관리 활동

유익성-위해성 평가를 위해 다양한 접근법을 이용할 수 있다. 본 항에 특정 방법론을 기술하고 있지는 않다. 자료 해석과 유익성-위해성 평가에 대해 명확한 의사소통을 위해서는 기술적 접근법은 일반적으로 충분하다. 평가에 대한 판단 근거와 불확실성을 설명하기 위해 정량적 방법을 사용할 수도 있다.

제시된 증거를 이용해서 유익성과 위해성을 비교 및/또는 경중을 판단하는 분석방법을 제시할 수도 있다. 그러나 어떠한 방법을 사용하기 전에 효용성, 복잡성, 평가법이 확립된 정도, 활용도 그리고 결과의 해석의 용이성을 고려해야 한다. 이런 상황에서 결론에 대한 설명이나 요약은 본 항에서 제시되어야 하지만, 방법이나 결과에 대한 상세한 설명은 2.5.6.5항에 첨부한다. 주요 사항 또는 결론을 좀 더 명확히 제시하고 뒷받침하

기 위해 표나 그림을 포함할 수 있다.

다음 사항은 일반적으로 유익성-위해성 평가를 기술할 때 고려한다:

- 치료 배경에 대한 영향 평가 시 질병의 중증도와 기대되는 유익성이 치료의 위해성을 수용하는데 어떻게 영향을 주는지 그리고 신청 품목이 현재 치료 방법과 부합할 것으로 예상되는지를 포함한다.
- 의약품이 의도한 효과를 가지며, 비반응자의 경우 치료 중단 시 적절히 위해성이 완화되는 것을 감안할 때 이를 결정할 수 있는 환자 또는 의·약사 등 전문가의 능력
- 신청 허가사항의 주요 측면과 바람직한 유익성-위해성 평가를 위한 중요한 위해 관리 활동

2.5.6.5 부록

2.5.6.4항에 요약된 유익성-위해성 평가 시 사용된 방법과 결과에 대한 상세 설명은 본항에 제시한다.

2.5.7 참고문헌

인용된 참고문헌 목록은 *The Uniform Requirement for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, International committee of medical journals editor (ICMJE)*¹⁾, "Chemical Abstract"에 따라 기재한다. 임상개요에 인용된 모든 참고문헌의 복사본은 제5부의 항 5.4.에서 제공한다.

2.6 비임상시험자료 요약문 및 요약표

비임상시험자료 요약문

서론

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

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

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

‘고찰 및 결론’ 부분에는, 여러개의 시험 및 여러 종에서의 결과를 요약한 정보를 제시해야 하며, 동물시험종의 노출도와 최대임상용량에서의 인체 노출도를 서로 연관지어 평가하여야 한다.

일반적인 기술사항

본 항내에서 정보의 나열 순서

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

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

중은 다음과 같은 순서로 나열한다:

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

투여 경로는 다음과 같은 순서로 나열한다 :

- 사람에서의 임상 적용 경로
- 경구
- 정맥내
- 근육내
- 복강내
- 피하
- 흡입
- 국소
- 기타

표와 그림의 사용

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

작성자가 요약문을 최적으로 구성하도록 하기위하여, 도표를 본문내에 포함시켜도 되며, 비임상 요약문 끝에 정리하여 함께 게재할 수 있다.

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

비임상시험 요약문의 분량

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

요약문 및 요약표의 순서

다음과 같은 순서를 권장한다:

서론

- 약리시험 요약문

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

비임상시험자료 요약문 및 요약표의 내용

2.6.1 서론

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

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

2.6.2 약리시험 요약문

약리시험 요약문에서는 다음과 같은 순서로 결과를 나열한다:

개요

- 1차 효력시험
- 2차 효력시험
- 안전성 약리시험
- 약력학적 약물 상호작용
- 고찰 및 결론
- 표 및 그림 (이 부분 또는 본문 중에 포함)

2.6.2.1 개요

약리 시험에서 얻은 주요 결과를 약 2-3쪽에 걸쳐 간단히 요약한다. 이 부분은 약리 시험결과에 대한 간단한 설명으로 시작하며, 특별한 결과의 유무(예, 동물모델이 없는 경우)와 같은 특기사항에 대해서도 기재한다.

2.6.2.2 1차 효력시험

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

2.6.2.3 2차 효력시험

이 부분에서는 2차 효력시험을 적절하게 기관별로 요약하고 평가하여야 한다.

2.6.2.4 안전성 약리시험

이 부분에서는 안전성 약리시험을 요약하고 평가하여야 한다. 일부 경우, 2차 효력시험이 사람에서의 잠재적인 이상 반응을 예측하거나 평가할 수 있다. 이러한 경우, 2차 효력시험과 안전성 약리시험을 종합하여 고찰하도록 한다.

2.6.2.5 약력학적 약물 상호작용

약력학적 약물 상호작용 시험이 수행되었다면, 이 부분에 간단히 요약한다.

2.6.2.6 고찰 및 결론

이 부분에서는 약리학적 평가에 대해 고찰하고, 발생한 문제에 대한 유의성을 고려

하여 기술한다.

2.6.2.7 표 및 그림

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

2.6.3 약리시험 요약표(부록B 참조)

2.6.4 약동학시험 요약문

약동학시험 요약문의 순서는 다음과 같다.

- 개요
- 분석방법
- 흡수
- 분포
- 대사
- 배설
- 약동학적 약물상호작용
- 기타 약동학시험
- 고찰 및 결론
- 표 및 그림(이 부분 또는 본문 중에 포함)

2.6.4.1 개요

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

2.6.4.2 분석방법

이 부분은 분석방법의 검출한계 및 정량한계를 포함한 생체시료에 대한 분석법을 간단하게 기술한다. 가능하면, 분석방법에 대한 밸리데이션 자료와 생체시료의 안정성에 대한 자료가 검토되어야 한다. 다른 분석방법이 결과의 해석에 미치는 잠재적 영향은 다음의 해당 항에서 고찰하여야 한다.

2.6.4.3 흡수

다음 결과를 이 항에서 요약한다.

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

2.6.4.4 분포

다음 자료를 이 항에 요약한다.

- 조직분포 시험
- 단백결합 및 혈액세포 중으로의 분포
- 태반통과 시험

2.6.4.5 대사(중간 비교)

다음 결과를 이 항에 요약한다.

- 화학 구조와 생체시료 중 대사체의 양
- 가능한 대사경로
- 전신 순환전 대사(위장관/간 초회통과효과)
- P450 시험을 포함하는 *in vitro* 대사
- 효소유도와 저해

2.6.4.6 배설

다음 결과를 이 부분에서 요약한다.

- 배설경로와 양
- 유즙으로의 배설

2.6.4.7 약동학적 약물상호작용

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

2.6.4.8 기타 약동학시험

질병모델(예:신장기능 손상 동물)을 이용하여 수행된 시험이 있다면, 이 항목에서 요약한다.

2.6.4.9 고찰 및 결론

이 부분에서는 약동학 평가를 고찰하고 발생한 모든 문제의 유의성을 고려한다.

2.6.4.10 표 및 그림

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

2.6.5 약동학시험 요약표 (부록 B 참조)

2.6.6 독성시험 요약문

독성시험 요약문의 순서는 다음과 같다.

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

2.6.6.1 개요

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

독성시험 프로그램

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

* 대사체가 시험되었을 경우에만 이 칸을 만든다.

독성평가의 범위는 신청한 적응증과 관련하여 기술되어야 한다. 또한, 시험의 GLP 적합성여부에 대해서도 기재한다.

2.6.6.2 단회투여독성

단회투여시험자료를 동물 종 및 투여경로별로 나누어 순서대로 간단히 요약한다. 경우에 따라서 표의 형태로 제시하는 것이 도움이 될 것이다.

2.6.6.3 반복투여독성(독성동태평가 포함)

시험을 동물 종, 투여경로 및 투여기간의 순서로 요약하도록 하는데, 방법 및 중요한 소견(표적장기에 대한 독성 및 그 중증도, 용량(노출량)/반응 관계, 무해용량(NOAEL) 등)에 대해 간단하게 기술한다. 핵심시험외의 시험에 대해서는 간략하게 요약할 수 있다. (핵심 시험은 ICH M3에서 정하고 있는 결정적인 GLP 시험이다)

2.6.6.4 유전독성

다음 순서에 따라 시험을 간단히 요약한다.

- *in vitro* 비포유류 세포 시험계
- *in vitro* 포유류 세포 시험계
- *in vivo* 포유류 시험계 (독성 동태평가 포함)
- 그 외의 시험계

2.6.6.5 발암성(독성동태 평가 포함)

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

- 장기 발암성 시험(동물종 순서에 따라 : 반복투여 독성시험 또는 약동학 시험항에 적절하게 포함시킬수 없는 용량 결정 시험 포함)
- 단기 또는 중기 발암성 시험(반복투여 독성시험 또는 약동학 시험항에 적절하게 포함시킬수 없는 용량 결정 시험 포함)
- 기타 시험

2.6.6.6 생식·발생독성(용량설정시험 및 독성동태 평가 포함)

시험을 다음 순서로 방법 및 중요한 소견을 간략하게 기술하면서 요약한다.

- 수태능 및 초기배발생시험
- 배·태자발생시험
- 출생전·후 발생 및 모체기능시험
- 후세대(발육기 동물)에 수행된 시험(실시한 경우)

변형된 시험 디자인이 사용되었다면, 그에 따라 상기 제목을 수정한다.

2.6.6.7 국소 내성

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

2.6.6.8 기타 독성 시험 (실시한 경우)

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

- 항원성시험
- 면역독성시험
- 기전 독성 시험(다른 곳에 포함되지 않은 경우)
- 의존성 시험
- 대사체에 대한 독성시험
- 불순물에 대한 독성시험
- 기타 시험

2.6.6.9 고찰 및 결론

이 부분에서는 독성평가와 발생한 문제의 유의성에 대하여 고찰하도록 한다. 이들 정보를 요약해 도표로 만드는 것이 바람직하다.

2.6.6.10 표 및 그림

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

2.6.7 독성자료 요약표 (부록 B 참조)

비임상시험자료 요약표

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

이 절의 목적은 어떤 시험이 요구되는지를 규정하는 것이 아니라, 시험이 실시된 경우, 그 시험 결과를 어떻게 작성하는지를 설명하고 있다. 신청자는 필요에 따라 여기에 예시한양식에 몇 개의 항목을 추가 또는 삭제할 수 있다. 하나의 도표안에 여러 시험 결과를 포함할 수 있다. 또는, 한 시험의 자료를 여러 표에 걸쳐 인용할 수도 있다.

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

여야 한다.

발육기동물시험을 수행하였을 때에는 적절한 양식을 이용하여 기재한다.

비임상시험 요약표는 비임상시험 요약문내에서 나타난 순서에 따라 작성하도록 한다.

2.7 임상시험자료 요약

서론

임상요약의 목적은 국제공통기술문서의 모든 임상시험성적을 자세하고 사실에 입각하여 요약을 제공하는 것이다. 본 항에서는 ICH E3에서 말하는 "임상시험결과보고서"에서 얻어진 정보, 즉 제5부에 포함되어 있는 보고서를 이용하여 복수시험에서 중복되는 병합해석 또는 메타분석에서 얻어진 정보, 다른 지역에서 판매되고 있는 시판후 보고서를 포함한다. 이 문서의 시험결과에 대한 비교분석은 실제 관찰자료에 입각하여야 한다. 반면에 임상개요는 임상에서 얻어진 정보 및 기존 치료법 안에서 해당 의약품의 위치에 관한 고찰을 포함해 임상시험 계획과 그 결과에 관한 중요한 해석을 제공하는 것이다.

임상요약의 길이는 전달하는 정보에 따라 다를 수 있으나, 일반적으로 50페이지에서 400페이지 사이가 되는 것이 좋다 (첨부표 제외)

목차

2.7.1 생물약제학적 시험의 요약과 관련된 분석법에 대한 요약

2.7.1.1 배경 및 개요

2.7.1.2 개개의 시험결과에 대한 요약

2.7.1.3 전체시험을 통한 결과의 비교분석

2.7.2 임상약리시험에 대한 요약

2.7.2.1 배경 및 개요

2.7.2.2 개개의 시험결과에 대한 요약

2.7.2.3 전체시험을 통한 결과의 비교분석

2.7.2.4 특수한 경우의 시험

2.7.3 유효성에 대한 요약

2.7.3.1 배경 및 개요

2.7.3.2 개개의 시험결과에 대한 요약

2.7.3.3 전체시험을 통한 결과의 비교분석

2.7.3.4 권장용법용량에 관련한 임상정보의 분석

2.7.3.5 유효성의 지속성 및/또는 내성효과

2.7.4 안전성에 대한 요약

2.7.4.1 약물의 노출정도

2.7.4.2 이상 반응

2.7.4.3 임상실험실적평가

2.7.4.4 활력징후, 신체검사소견, 기타 안전성과 관련된 사항

2.7.4.5 특정 집단 및 상태에서의 안전성

2.7.4.6. 시판 후 자료

2.7.5. 참고 문헌

2.7.6. 개개의 시험 요약

2.7.1 생물약제학 시험의 요약과 관련된 분석법에 대한 요약

2.7.1.1 배경 및 개요

본 항에서는 제형개발과정, *in vitro* 및 *in vivo*에서의 제제특성과 생체이용률(BA), 비교 BA, 생물학적 동등성(BE), *in vitro* 용출특성정보에 대한 일반적인 접근법과 논리적 근거를 전체적인 개론으로 제공한다. 시험을 계획하고 수행할 때 사용한 지침 또는 문헌을 참고 문헌 항에 기재한다. 본 항에서는 사용된 분석법에 대한 개요를 분석법 밸리데이션 특성(예 : 직선성범위, 민감도, 특이성, 정확성, 정밀성)에 중점을 두고 기술한다. 본 항에서는 개개의 시험에 대한 자세한 정보는 기술하지 않는다.

2.7.1.2 개개의 시험결과에 대한 요약

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

2.7.1.3. 전체시험을 통한 결과의 비교분석

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

- 제제처방이나 제조법변경이 *in vitro*의 용출, 생체이용률과 생물학적 동등성의 결과에 미치는 영향에 대한 데이터, 복잡한 구조를 가진 유효 성분(예 : 단백질)을 포함한 의약품에 대해 제조법 또는 제제처방변경을 실시하는 경우에는 변경전후의 의약품을 비교하는 약동학(PK) 시험을 실시해 변경의 결과로서 PK특성이 변화하지 않는 것을 확인한다. 이러한 시험은 종종 BE시험으로 불리지만 일반적으로는 완제의약품으로부터의 유효 성분의 방출을 평가하는 것에는 초점을 맞추지 않지만, 이러한 시험은 본 항에 작성한다. 또한 PK시험만으로는 완제의약품 간의 유사성을 확인하기엔 충분하지 않을 수 있다. 대부분의 경우에는 약력학(PD) 시험 또는 임상시험이 필요하며 상황에 따라서는 항원성 데이터도 필요로 할 수 있다. 이러한 시험이 실시되었을 경우 그 결과를 신청 자료의 적당한 장소에 기재한다.

- BA 및 BE판정에 대한 음식물의 영향(음식물의 종류 또는 음식물의 섭취시간에 의한 영향)에 관한 데이터.

- 용출에 대한 pH 영향을 포함한 *in vitro*용출성과 생체이용률사이의 상관성에 관한

데이터 및 용출규격에 관한 결론.

- 다른 함량의 제제에 대해 생물학적동등성판정을 포함한 비교생체이용률.
- 유효성을 검증한 임상시험에 이용한 제제와 시판용 제제와의 비교 생체이용률.
- 비교 BA시험에 있어 각각의 제형에 대한 시험대상간 변동 및 시험대상 내 변동의 원인과 규모

2.7.1.4 부록

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

표 2.7.1.1.과 표 2.7.1.2.는 생체이용률과 *in vitro* 용출시험과 관련된 정보와 결과를 보고하기 위한 도표화된 형식의 예이다. 이 예는 시험의 유형과 계획을 보여주고 또한 결과도 나타낸다. BE시험결과표는 Cmax와 AUC의 기하평균치의 비(시험약/대조약) 비교치 및 90% 신뢰구간 또는 현재 권고되는 생물학적 동등성평가에 대한 기준을 기재한다.

이 표는 정형화된 것이 아니며 생물약제학 시험을 위한 표를 계획하기 위해 고려되어야 할 정보의 유형을 예시하는 것이다. 신청자는 이 시험의 결과와 정보를 명확하게 하기 위해 표, 문서 또는 그림으로 표시한다. 예를 들어 결과를 본문과 그림으로 나타내는 경우에는 표는 시험목록을 표시하는데 사용한다.

2.7.2 임상약리시험의 요약

2.7.2.1 배경 및 개요

본 항에서는 임상약리시험의 전체적인 개론을 제공한다. 이 시험은 임상약동학(PK)과 약력학(PD)을 평가하기 위한 임상시험과 PK에 관련하는 사람의 세포, 조직 또는 관련물질(이하 사람생체물질)을 이용하여 수행한 *in vitro*시험을 포함한다. 백신제품은 투여량, 투여스케줄, 최종 완제품의 제형을 결정하기 위해 면역반응자료를 제시해야 한다. 2.7.1, 2.7.3, 2.7.4에 요약된 자료를 참고로 하여 약동학, 약력학, PK/PD와 사람생체물질에 관한 정보수집에 이용한 방법과 논리적 근거에 대해 작성할 수 있다. 본항에서는 개별시험에 대한 자세한 정보를 기재하지 않는다.

본 항에서는 PK 또는 PD 자료의 해석을 돕기 위해 수행된 사람생체물질시험의 간략한 개요로부터 시작한다. 투과성시험(예: 장관흡수, 혈액뇌관문 통과), 단백질결합, 간대사, 대사에 의한 약물-약물 상호작용에 대한 시험도 포함한다. 건강한 사람과 환자에서 PK/PD 관계에 대한 시험을 포함하여 완제의약품의 PK와 PD, PK와 PK/PD 관계에 영향을 미치는 내적, 외적요인의 중요한 영향에 대한 시험 등, 의약품의 PK 및 PD의 특성을 분명히 하기 위해 실시된 임상시험의 간략한 개요를 제시한다. 시험디자인 및 데이터 해석의 중요한 측면을 기재한다. (예: 단독투여 또는 반복 투여의 선택, 시험대조 집단, 검토한 내적 및 외적요인의 선택, PD 결과변수의 선택, 데이터를 수집해 해석해 PK 또는 PD를 평가하기 위해 모으고 분석한 자료가 전통적인 접근법인지 집단약동학 접근법인지 여부)

2.7.2.2. 개개의 시험결과에 대한 요약

PK, PD 와 PK/PD 관계에 관한 *in vitro* 또는 *in vivo*의 데이터와 정보를 얻은 중요한 개개의 시험의 결과와 관련 특성을 함께 임상약리 시험의 일람표를 제시한다.

(2.7.2.5 부록참조) 설명은 논문의 초록처럼 간결해야 하고, 디자인상의 특징 및 중요한 결과를 보여주어야 한다. 개개의 시험 결과 및 시험 간의 중요한 차이에 주목해 시험 디자인이 비슷한 것은 정리해 표기한다. 총괄보고서에서 참조할 수 있도록 참고 문헌 또는 전자적 링크를 연결한다..

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

2.7.2.3. 전체 시험을 통한 결과의 비교와 해석

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

본 항에서는 문장과 표를 이용해 다음과 같은 사항과 관련된 모든 시험데이터를 보여주어야 한다.

- *in vitro* 약물대사와 *in vitro* 약물-약물 상호작용 시험과 임상적 의의
- 표준평가지표의 추정과 변동요인을 포함한 인체 PK시험, 대상 질환의 환자집단 및 특별한 환자집단(예: 소아, 노인, 신기능 또는 간기능 장애환자)의 용량과 용량조절 결과에 중점을 둔다.
- 단회투여와 반복투여 PK 비교
- 외인성, 내인성요인에 의해 기인한다고 생각되는 PK 또는 PD의 개체간 변이를 검토하기 위해서 복수의 시험에 있어 실시된 소수 샘플링에 근거하는 결과 등의 집단 약동학분석
- 용량-반응 또는 혈중농도-반응. 임상 시험에서 용량과 투여간격의 선택을 증명하는 데이터에 중점을 둔다. 또한 용량에 대한 정보는 2.7.3.4에 기재한다.
- 사람생체물질 PK 또는 PD 자료의 주요한 불일치
- 외국 임상자료의 다른 지역에서 외삽여부를 결정하기 위해 실시된 PK 시험 (ICH E5) 지역 또는 인종간의 PK 자료의 유사성에 관한 시험결과 및 해석을 본 항에 요약한다. PD 생체표지자(임상적 유효성은 평가하지 않는다.)를 이용한 시험은 본항에 요약한다. 이러한 자료들을 요약하기 위해 독립적인 하위 항을 만들 수 있다.

2.7.2.4. 특수시험

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

예 1. 면역원성

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

항체발현율, 역가, 항체반응의 발현 시점과 기간은 사용한 항체분석법(예 : ELISA에 의한 IgG 중화)의 유형에 따라 요약한다. 질병, 병용약물, 용량, 치료기간, 치료방법, 제형과 항체형성과의 관계를 설명하고 요약한다. 장기간 지속적인 치료를 목적으로 하는 의약품의 경우 치료중단이 항원성에 미치는 영향에 관한 데이터를 분석하고 요약한다. 임상적의미가 있을지 모르는 면역원성과의 상관성을 분석해 요약하는 것은 특히 중요하다.

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

예 2. 임상적 미생물학

항균제 또는 항바이러스 의약품의 경우, 활성범위를 알기 위한 *in vitro* 시험은 임상적 유효성과 관련한 중요한 시험이다. 유효성 결정을 위한 부분으로써 임상적 감수성을 포함한 유효성 시험은 2.7.3 유효성에 대한 요약에 기재한다. 그러나 세계 다른 지역의 박테리아 균주의 시험관내 감수성 특징을 평가하기 위한 시험의 경우, 본 항에 기재한다. (유효성 시험의 내용은 포함되지 않는다)

2.7.2.5 부록

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

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

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

- 사람생체물질을 이용한 대사 : 생체물질(예 : 미세소체, 간세포), 지표약물, 효소에 의한 대사경로와 약동학적 변수(예 : V_{max} , K_m)와 기여도 %
- 사람생체물질을 이용한 약물-약물 상호작용의 *in vitro* 시험 : 신약을 저해하는 다른 약물에 대한 시험의 경우, 억제된 대사체, 영향을 받은 효소경로, 사용된 저해제의 농도범위, IC_{50} 과 K_i 값과 예측되는 저해경로를 기술한다. 다른 약물을 저해하는

신약에 대한 시험의 경우, 위에 기술한 정보와 약물과 저해된 대사체에 대해 설명한다.

- 모집단 PK 시험 : 공변량, 대상군 또는 환자군의 수와 유형, 통계학적 변수의 요약, 평균 PK 변수의 추정치 값($\pm$ 표준편차)

2.7.3 임상적 유효성의 요약

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

2.7.3.1 배경 및 개요

본 항에서는 적응증과 관련된 유효성을 평가하기 위한 시험에 대해 기술한다. 안전성 평가와 관련 있는 시험 결과는 2.7.4 안전성에 대한 요약에 기재한다.

본 항에서는 유효성을 평가하기 위한 시험의 계획에 대한 간단한 개요를 기재한다. 용량-반응, 상대적유효성, 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 보강 방법, 시험평가변수, 시험기간, 사전에 계획한 해석방법 등의 시험디자인의 중요한 특징을 논의한다. 본 항에서 임상적 평가에 중점을 두었지만, 비 임상 시험자료와 임상약리자료도 참조해 유효성에 관련하는 임상사용경험을 포괄적으로 요약할 수 있다. 본 항에서는 개별시험에 대해서는 상세하게 기술하지 않는다.

2.7.3.2 개개의 시험결과에 대한 요약

신청 의약품의 유효성을 검토한 모든 시험을 통상적으로 표(2.7.3.6 부록)로 제시하고 중요한 시험에 대해서는 설명적인 기술을 함께 제공한다. 설명은 논문의 초록처럼 간결해야 하고, 중요한 시험디자인상의 특징 및 결과만을 기재한다. 개개의 시험 결과 및 시험 간의 중요한 차이에 주목해 시험디자인이 유사한 것은 같이 설명한다. 또한 안전성분석을 위한 시험들은 시험약가 대조약에 대한 피험자들의 노출범위와 안전성 정보가 얻어진 방법에 대한 정보가 포함되어야 한다. 이러한 기술은 개별시험결과(synopses)로부터 발췌할 수 있다. 또 본 항에서 각 시험 보고서를 참조하거나 전자적 링크를 연결한다.

어느 특정 외국 임상 데이터가 새로운 지역에 외삽할 수 있는지를 평가하기 위해 실시한 시험 등 임상적 평가변수를 이용한 가교시험(ICH E5를 참조)에 관한 기술은 본 항에 포함시킨다. 필요하다면 그 가교시험결과에 대해 외국 시험에서의 유효성과 안전성을 외부 삽입하는데 유용한 그 외의 정보(예 : PK 및 PD데이터)와 함께 기술한다. 검토에 의해 얻어진 결론은 2.7.3.3.2 「모든 시험의 유효성결과비교」의 맨 처음에 나타나며 검토결과의 전문은 제5부에 첨부한다.

2.7.3.3 전체 시험을 통한 결과의 비교와 해석

2.7.3.3의 세부항목에서는 문장, 그림, 표를 적절히 이용해(2.7.3.6 부록을 참조) 해당 의약품의 유효성의 특징을 나타내는 모든 데이터를 요약한다. 이 요약에는 최종적인 결론의 증명에 관계없이 모든 데이터의 해석 결과를 포함시키며, 관련된 시험이 서로 어느 정도 결론을 확립하는데 유용한가를 고찰해야 한다. 유효성에 관한 데이터 간에

중대한 모순이 있으면 이를 기재하며 추가 검토를 필요로 하는 것을 분명하게 한다.

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

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

2.7.3.3.1. 피험자

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

- 질병의 특징(예, 중증도, 발병기간), 과거 받았던 치료, 시험 선정/제외기준
- 시험간 또는 시험군 간의 피험자의 기본적인 특성 차이
- 유효성 분석에 포함한 피험자와 시험후에 사용이 예상되는 환자집단간의 차이
- 시험에서 탈락한 환자수, 중단시기(시험 기간중 또는 추적기간 중의 시험일, 방문일, 투여중단 이유. 일람표에서 모든 피험자를 병기해 비교하는 것이 유용할 수 있다.

2.7.3.3.2. 모든 시험의 유효성 결과 비교

본 항에서는 임상적 결과변수를 이용하여 특정한 외국 임상자료의 새로운 국가로의 적용여부를 평가하기 위한 시험(ICH E5)인 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.

약물의 유효성을 평가하기 위한 시험결과에는 결론이 명확하지 않거나 부정적 결과를 가진 시험도 포함하여 요약하고 비교한다. 결과변수, 대조군, 시험기간, 통계방법, 환자집단, 투여량과 같은 시험계획의 차이가 있으면 이를 모두 명시한다.

시험결과비교는 일차평가변수를 중심으로 기재한다. 그러나 유효성시험마다 일차평가 변수가 다른 변수 또는 시점에 차이가 있을 경우에는 전체 시험을 통해 얻은 중요한 데이터를 비교하는 것이 유용할 것이다. 시간에 따른 결과가 중요하다면, 시험결과는 각 시험의 시간에 따른 변화를 그림으로 제시해준다.

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

비슷한 시험계획을 가진 연구들간의 결과에 중요한 차이가 있는 경우 정확히 설명되어야 한다. 시험을 서로 비교하여 결과의 차이에 영향을 주었을 가능성이 있는 요인에 대해 기술한다.

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

2.7.3.3.3. 부분집단에서의 결과 비교

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

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

2.7.3.4 권장 용법용량에 관련한 임상정보의 분석

본 항에서는 유효성에 있어서의 용량-반응 또는 혈중농도-반응관계(용량-혈중농도 관계를 포함)에 관한 모든 자료의 완전한 요약과 분석을 제공하고, 투여량과 투여간격선택을 할 수 있도록 한다. 비임상 시험자료에서 관련하는 데이터를 인용해 약동학시험, 다른 임상약리시험, 통제 또는 비통제 임상시험에서 얻은 자료를 용량-반응 또는 혈중농도-반응 관계에 대해 설명하기 위해 기술할 수 있다. 2.7.2.2항에 요약된 약동학, 약력학 시험에 대해서는 반복하여 기술하지 않고 상호참조하면서 내용을 인용하는 편이 적절하다.

이러한 자료가 어떻게 권장 용량 결정의 근거가 되는지에 대한 설명을 임상개요문서에서 제공하고, 본 항에서는 해당용법용량(권장 초기용량과 최대용량, 용량적정방법, 개인별 용법)을 결정하기 위해 사용된 개개의 시험결과를 총괄적으로 분석해 얻은 결과를 본 항에서 요약한다. 약동학의 비선형성, 효과발현의 지연, 내성, 효소유도 등으로 인한 용량-반응 또는 혈중농도-반응 관계로 부터 확인된 편차에 대해서도 이항에 기재한다.

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

약물동태반응 또는 약력학적 반응에 대한 모든설명을 본 항에서 기술하거나 2.7.2 항

을 인용한다. 차이가 없는 경우에는 어떠한 검토를 실시했는지 그 방법을 기재한다. (예 : 부분집단에서의 특정시험, 하위집단의 유효성 분석 또는 시험약의 혈중농도 측정)

2.7.3.5. 유효성의 지속 그리고/또는 내성효과

시간에 따른 효과의 지속에 대하여 요약한다. 장기투여시의 유효성 데이터를 얻을 수 있는 환자수와 노출기간을 제공한다. 내성에 대한 근거자료(시간에 따른 치료효과 감소)를 기술한다. 시간에 따른 용량 변화와 장기투여시의 유효성사이에 나타나는 모든 명백한 관계에 대한 설명은 유용하다.

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

장기간 유효성 시험에서 치료의 조기종료나 다른 요법으로의 변경이 결과평가에 미치는 영향을 고찰한다. 이러한 문제는 단기간 시험에서도 중요하며 시험결과를 작성 시 조기종료나 변경으로 인한 영향을 고찰한다.

2.7.3.6. 부록

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

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

고혈압 약에 대한 실제적인 표를 제공하나 이 예는 모든 신청에 해당하는 것은 아니다. 일반적으로 신청서류는 특정 약물 군과 시험에 대한 표와 그림을 필요로 한다.

표 2.7.3.1. 유효성과 안전성시험요약

표 2.7.3.2. 유효성시험 결과

2.7.4. 안전성의 요약

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.

안전성 자료의 기재는 다음 세가지를 고려한다.(ICH E3)

- 노출정도(용량, 기간, 환자수, 환자유형)를 고려하여 안전성자료를 평가한다.
- 비교적 흔하게 발생하는 이상반응과 임상실험실적 검사치 변화를 확인, 분류하여 그것들의 발현에 관해 요약한다.
- 중대한 이상반응(ICH E2A 참조)과 기타 의미있는 이상반응(ICH E3)을 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.

2.7.4.1. 약물에 대한 노출

2.7.4.1.1. 전체적인 안전성 평가계획과 안전성시험분석에 대한 종합

전체적인 안전성평가는 비임상 자료, 동일 약효분류의 의약품에서 나타나는 공통되는 반응, 안전성 자료 근거(대조임상시험, 공개 등)를 포함하여 특별히 고려해야 되거나 관찰한 것에 대해 간결하게 기재한다. 시험의 일람표는 군을 적절하게 나누어 제출한다(2.7.4.7 부록). 본 항에서는 안전성 및 유효성 시험과 안전성 정보를 제공하는 비비교임상 시험, 특별한 안전성 문제를 고려한 시험의 결과를 포함한다. 예를 들어 두 치료사이의 이상반응 발현율을 비교하는 시험 또는 특정 인구학적특성에 대해 안전성을 평가한 시험, 금단증상 또는 반동현상을 평가하기 위한 시험 또는 특정 이상반응(예 : 진정, 성기능장애, 운전 장애, 이상반응군의 부재)을 평가하기 위한 시험들이 포함된다. 해당 신청에서 승인을 요구하지 않은 적응증에 대한 시험이나 진행 현재 신청서류가 승인되지 않은 적응증이나 진행 중인 시험 역시 안전성의 해석에 유용하다면 본 항의 표에 기재한다.

이러한 시험에 대한 설명은 본 항에서 제공하며, 안전성과 유효성 데이터의 양쪽 모두를 포함한 시험의 설명은 2.7.3.2항에 기재하고 상호 참조한다. 개괄적 설명에는 시험약 또는 대조약에 대한 노출상황과 안전성 정보의 수집 방법(수집 방법과 개별시험에 참가한 시험대상자 관찰범위)을 검토자가 이해하기 쉽게 자세히 제공한다.

2.7.4.1.2. 전반적 노출 범위

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

각 시험대상군에서 사용한 투여량은 최대용량, 장기간 노출 용량 또는 일일 사용량이 될 수 있다. 몇몇 경우에는 축적된 용량도 포함될 수 있다. 용량은 실제 일일 사용량 또는 mg/kg, mg/m²로 표시한다. 가능하면, 이상반응 또는 실험실적검사치 변화와의 상관성을 파악하기 위해 약물농도자료(예 : 이상반응시 농도, 최대 혈장농도, 곡선하면적)가 있으면 매우 유용할 수 있다.

치료용량을 한번이라도 투약 받거나 참여하고 있는 모든 시험 군에서 안전성 평가를 하여야 한다. 그렇지 않을 경우 사유를 기술한다.

2.7.4.1.3. 피험자의 인구통계학적인 특성과 기타 특성

개발과정에서 치료약물에 노출된 집단의 인구통계학적 특징을 검토하기 위해 요약표를 기재한다(표 2.7.4.2). ICH E7 [특수 환자군에 대한 시험 : 노인]과 ICH E11[소아에서의 의약품 임상시험]에서의 논의를 고려한다. 만약 통제된 임상시험에서 인구통계

학 집단의 상대적 노출이 전체 노출과 다르다면, 별개의 다른 표를 제시하는 것이 유용하다.

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

- 질병의 중증도
- 입원
- 신 기능부전
- 합병증
- 특정약물의 병용투여
- 지리적 위치

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

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

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

밀접하게 연관된 적응증에서 피험자특성에 따른 위험성이 같은지 여부가 함께 고려되더라도 모든 적응증에 대한 개별적인 인구통계학적 일람표가 제시되어야 한다.

2.7.4.2. 이상반응

2.7.4.2.1. 이상반응의 분석

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

치료시작 후에 악화되거나 발생된 모든 이상반응을 ("치료 시 증상과 증후", 치료전에 보이지 않은 이상반응과 치료전에 있었으나 악화된 이상반응) 각 이상반응 표에 요약하고, 시험약, 대조약, 위약으로 치료받은 시험군에서 일어나는 이상반응발현 증례수와 빈도수를 설명한다. 이러한 표는 각각의 용량에 대한 결과를 보여주며, 중증도, 치료효과가 나타나는 시간 또는 인과관계 평가에 의한 이상 반응을 표시한다.

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

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

- 용량, 치료기간, 이상반응 평가방법, 시험대상 등이 유사한시험을 통합한다.
- 개개의 시험을 통해 특정 이상반응의 발현양상이 개개의 시험을 병합하여 얻은 결과와 다른 경우, 취합한 평가자료의 의미는 그다지 없다.

- 다른 시험과 비교해 이상반응의 발현양상이 차이가 나는 시험은 별도로 정리한다.
- 확인된 이상반응의 중증도와 인과관계 정도에 따라 결과에 대한 해석을 상세하게 하거나 간결하게 설명한다. 약물과 인과관계가 있거나 중증의 이상반응 또는 약물 조기종료나 용량변경을 초래하는 이상반응 발현율의 차이는 좀 더 자세한 설명이 필요하며 그 외의 이상반응의 경우 상세하게 해석할 필요는 없다.
- 어떤 피험자가 극심한 실험실적 수치이상(outliers)을 보인 경우 특정 이상반응에 대한 위험군 집단을 확인하는데 유용하다.

다음과 같은 시험은 병합하여 안전성 해석을 실시할 수 있다.

- 모든 비교시험과 모든 비교시험의 부분집단 즉, 위약-대조, 대조약 대조, 특정대조 약 대조 또는 특정한 집단을 대상으로 하는 특정 적응증에 대한 시험과 같은 대조 시험(각각 다른 집단에 시행). 이러한 그룹화는 비교적 자주 나타나는 이상반응에 대한 가장 중요한 정보원이며, 이를 통해 자연발생적인 이상반응과 약물과 관련된 이상반응을 구별할 수 있다. 대조군과 시험군 사이의 비율을 비교한다.
- 건강한 자원자의 단기간 시험을 제외한 모든 시험, 이러한 그룹화는 드문 이상반응을 평가하는데 가장 유용하다.
- 특정 투여경로, 투여방법 또는 특정 병용요법을 사용한 모든 시험.
- 점검표 또는 질문에 의해 밝혀진 이상반응에 관한 시험 또는 이상반응이 자발적으로 제공된 시험
- 시험을 실시한 지역별로 통합한 결과

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

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

만약 임상 시험 간에 이상 반응 발현율이 현저히 다르다면, 이러한 차이를 기술하며, 가능한 이유를 설명한다(예를 들어 시험 집단 간의 차이, 투여용량, 이상반응 자료를 모으는 방법의 차이).

이상반응의 기재내용은 총괄 임상시험결과보고서와 동일해야 한다.(ICH E3). 많은 시험을 통합한 자료는 표준화된 용어를 사용하고, 동의어를 통일된 용어로 통일한다. 이는 표준사전을 사용하고, MedDRA 용어(ICH M1 지침)를 이용한다. MedDRA에서 완벽히 제공하지 못할 때에는 다른 사전을 이용하고 기술한다. 빈도는 규정에서 사용되는 용어를 사용하여 적절하게 그룹화해야 한다. 이상반응이 치료의 변화(약물 사용 중단, 용량 변경, 치료추가)를 가져왔는지에 대한 정밀조사는 이상반응의 임상적 중요성을 평가하는데 도움이 될 수 있다. 이 비율은 이상반응 발현율 표에 첨가할 수 있고, 별도의 표로써도 제공할 수 있다. 시험별 투약 중지비율은 중요하며, 투약을 중지

해야 하는 특정 이상반응을 별도의 표로 나타내는 것이 중요하다. 발현부위별로 발현 빈도가 작아지는 순으로 배열한다.

2.7.4.2.1.1. 일반적인 이상반응

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

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

- 투여량
- mg/kg 또는 mg/m^2 용량
- 투여방법
- 투여기간
- 나이, 성별, 인종과 같은 인구통계학적 특성
- 병용 약물
- 신 기능부전 등 baseline 특성
- 유효성 결과
- 데이터가 있으면 약물 농도

약물 관련 이상반응의 발현시기와 지속시간과의 관련성을 검토한 결과를 요약하면 유용하다.

특정 이상반응에 대해서는 위에 기술한 사항과의 관계에 대한 정밀한 통계분석은 불필요할 때도 있다. 데이터를 정리한 시점이나 검토한 시점에서 이미 인구통계학적 특성, 그 외의 베이스라인 특성에 대해 의미 있는 관련성이 없는 점이 분명해 지는 경우도 있다. 그러한 경우 특정 인자에 대해 해석을 추가로 실시하는 것은 불필요하며 해석을 해도 그 결과를 이 항에 기재할 필요는 없다. 또 안전성의 해석 결과가 광범위해 자세히 나타낼 수가 없는 경우에는 제5부 제5.3.5.3항에 제시하며 본 항에서는 그 요약을 기술하면 된다. 내용에 따라서는 이상반응의 발현율을 그대로 기술하는 것보다도 생명표법이나 유사한 해석 방법으로 보고하는 편이 바람직한 경우도 있다.

2.7.4.2.1.2 사망

2.7.4.7항 부록에 있는 표는 시험 중에 발생한 모든 사망례를 기술해야 한다(사망례는 시험진행중 발생한 사망과 시험종료직후(시험계획서에 명시한 기간내 또는 30일 이내)에 일어난 사망을 포함한다. 진행된 암과 같이 높은 사망률을 가진 질병에 대한 연구나 질병에서의 사망률이 일차변수가 되는 시험에서, 시험계획서에 정의된 질병과 관련된 사망과 시험약과 관련이 없는 사망은 이 목록에서 제외한다.(그러나 이러한 사

망은 개별시험보고서(ICH E3)에 보고한다.) 이러한 사망에 대해 시험군간의 예기치 못한 양상을 조사하며, 설명할 수 없는 차이가 있다면 추가분석을 실시하여 그 결과를 기재한다. 총 사망률과 사망원인을 고려하여 개별적으로 조사하고, 개별시험과 적절히 병합시험에서의 비율에 근거하여 조사한다. 2.7.4.2.1.1항에 설명된 인자들과의 잠재적인 연관성도 고찰한다. 사망의 특정원인을 결정하기 어렵지만, 몇몇의 경우 상대적으로 해석하기 쉬운 경우도 있다. 대상이 되는 환자 집단에서 예상되는 원인에 의한 사망 예(예 : 협심증 환자 집단에 있어서의 심장발작 및 돌연사) 하나하나가 갖는 의미가 작은 것으로 간주될 수 있지만 예를 들어 1증례라 해도 그것이 QT 시간 연장을 수반하는 부정맥, 재생 불량성 빈혈, 간장애에 의한 사망 등일 경우에는 중요 정보가 된다. 사망 원인을 합병증관련여부에 대해서는 특별히 주의하여 고찰한다.

2.7.4.2.1.3 다른 중대한 이상반응

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

2.7.4.2.1.4 다른 유의성 있는 이상반응

혈액학적 및 그 외 실험실적 검사치의 비정상치(중대한 것은 제외)와 다른 처치(시험약의 투여중단, 투여량 감량, 병용 약물추가)를 해야 하는 이상반응을 기술해야 한다.

시험약의 투여중단을 해야 하는 이상반응은 두 가지 이유에서 약물의 안전성 분석에서 중요하다. 첫째, 약리작용으로 인해 예상된 이상반응이라도 투여중단 또는 변경은 환자와 의사에게 중요하고 심각하게 받아들여진다. 둘째, 투여중단은 아직 알려지지 않았지만 약물과 인과관계가 있는 이상반응을 나타낸다. 중지에 이르는 이상반응은 그 인과관계가 인식되어 있지 않아도 또 우연히 발현된 경우에서도 시험약과의 관련성을 부정할 수 없다. 치료중단의 이유를 기술하고, 투여 중단율을 시험간 및 위약과 시험군간 과의 사이에서 비교한다. 그리고 시험자료는 2.7.4.2.1.1항에 기술된 사항과의 잠재적 관련성에 대해 조사한다.

2.7.4.2.1.5 발현부위 또는 증후군별 이상반응의 분석

사망사례와 중대한 또는 유의한 이상반응에 대한 인과관계와 위험인자의 평가는 이들 이상반응들이 빈번하게 발생하지 않으므로 복잡할 수 있다. 결과적으로 병태생리학과 관련된 잠재적으로 덜 중요한 이상반응을 포함하여 관련된 이상반응을 전체적으로 검토하는 것은 안전성 특징을 이해하는 데 중요할 수 있다. 예를 들어 갑작스런 사망, 실신, 심계항진과 무증상 부정맥 등을 고려할 때 상관성이 더 명확해질 수 있다.

그러므로, 임상실험실적수치의 비정상치와 같은 가능성 있는 관련 이상반응의 내용을 검토할 수 있기 위해서는 신체기관에 따라 이상반응을 요약하는 것이 유용하다.

이와 같이 이상반응을 발현부위별로 정리하면 임상 실험실적 검사치 이상을 포함해 모든 이상반응과의 관련성을 검토할 수도 있다. 발현부위별 정리는 2.7.4.2.1.5항 내의 2.7.4.2.1.5.1, 2.7.4.2.1.5.2 등의 하위 항목으로서 기재하며 제목에 해당 장기명을 기재한다. 장기의 정리방법이나 이상반응의 그룹화는 이상반응 데이터가 이해하기 쉽도록 정리한다. 이상반응 증후군(예 : 인플루엔자 증후군, cytokine 방출 증후군)으로서 나타나는 경우에는 장기별이 아닌 증후군으로 분류하여 제2.7.4.2.1.5항의 하위 항목으로 기재한다.

같은 자료와 요약은 2.7.4.2.1항의 하위 항목에 한번 기재하면 되며 반복하지 않는다. 다른 항목에서 필요하다면 상호 참조한다.

2.7.4.2.2. 설명

사망, 그 외의 중증 이상반응, 유의한 이상반응은 임상적으로 중요한 관심사이기 때문에(ICH E3, 개개의 시험 보고서에 기재), 각 사례 기술이 신청 자료 안의 어디에 있는지를 심사담당자의 편리를 위해 본 항목에 나타낸다. 개개의 시험보고서가 작성되어 있는 경우, 사례 보고를 포함한다. 만약 작성되어 있지 않은 경우(예 : 안전성 해석을 위해 모든 공개 시험을 병합하고 있어 개개의 보고서가 작성되어 있지 않다) 설명은 제5부 5.3.5.3항에 나타낼 수 있다. 따라서 매우 간단하게나마 설명해 두지 않으면 해당 의약품의 평가에 지장이 있다고 생각되지 않는 한 본 항목에는 포함시키지 않는다.

2.7.4.3. 임상 실험실적 평가

본 항목에서는 약물사용에 따른 실험실적 검사치의 양상 변화를 설명한다. 비정상적이거나 어떤 처치가 필요한 것은 2.7.4.2.1.3 또는 2.7.4.2.1.4에 보고한다. 만약 이들 데이터를 본 항목에 기재하는 경우에는 내용이 중복되고 있는 점을 명확히 나타낸다. 실험실적 수치의 적절한 평가는 보여 지는 결과에 의해 정해지는 것이다. 그러나 일반적으로 아래에 설명한 분석을 실시한다. 각 분석에서 시험 규모를 고려하면서 시험군과 대조군으로 비교한다. 그리고 정상적인 실험실적 수치의 범위는 각각의 분석에서 기술한다(ICH E3). 가능하다면 실험실적 수치는 국제표준단위를 사용한다.

임상시험전체 기간동안 발생한 실험실적 수치의 주요한 변화에 대해 간단한 개요를 제공한다. 실험실적 수치는 혈액학적, 혈액화학적, 뇨검사와 다른 적절한 자료를 포함한다. 각 시점에서의 변수는(예 : 각방문별) 다음과 같이 세 가지 관점에서 설명한다.

- 중심 경향 즉, 군별 평균값과 중앙값
- 수치 범위와 비정상적인 수치를 나타내는 피험자 수 또는 특정 크기의 비정상적 수치를 나타내는 피험자수(예 : 정상 상한치의 2배, 5배: 선택에 대해 설명이 필요하다). 만약 정상범위가 다른 기관의 데이터를 병합할 때에는 병합에 이용한 방법을 기재한다. 투여군별 피험자의 변화에 대한 해석에는 여러 가지 방법을 이용할 수 있다 (예 : 변화표, ICH E3을 참조).
- 투약중지를 포함한 임상적으로 중요한 비정상 실험실적 수치변화와 치료 사이의 연관성을 평가한다(예 : 용량과의 연관성, 약물농도와의 연관성, 치료가 계속되지만 소실, 투여가 중지된 후 소실, 재 투여 후 재발, 병용 요법의 내용). 2.7.4.2.1.1항에 기술한 인자와의 잠재적인 연관성도 고찰 한다.

2.7.4.4. 활력징후, 신체검사 소견, 기타 안전성과 관련된 사항

모든 시험을 통해 활력징후(예 : 심박수, 혈압, 체온, 호흡률), 체중 또는 안전성과 관련된 다른 자료(예 : 심전도, x-ray)의 비교는 실험실적 변수의 관찰방법과 같은 방법으로 분석한다. 시험약이 영향을 미치고 있는 증거가 있는 경우, 용량-반응성 내지는 약물 농도-반응 관계 또는 개인의 특성(예 : 질환, 인구통계학적 특성, 병용 요법)과의 관계를 명확히 해서 이 소견의 임상상의 의의에 대해 기술한다. 유효성 항목으로서 평가되지 않는 변화 및 이상반응으로 간주되는 변화에 특별한 주의를 기울인다. QT 간격 연장에 관한 시험 등, 특정한 안전성 상의 문제를 평가하기 위해 계획된 시험에는 특별한 주의를 기울인다.

2.7.4.5. 특수피험자군과 특수상황에서의 안전성

2.7.4.5.1 내인성 인자

본 항에서는 ICH E5에서 내인성민족적 요인이라고 정의되는 인구통계학적 인자나 다른 요인에 기인해 치료 및 관리를 환자 개개인을 고려하기 위한 안전성 데이터를 요약한다. 이러한 인자에는 나이, 성별, 신장, 체중, 체지방체중(LBM), 유전적 다형성, 체성분, 질병이나 기관기능부전 등이 포함된다. 신청 적응증을 소아에도 생각되는 경우에는 소아에 있어서의 안전성도 분석해야 한다. 이들 요인이 안전성에 미치는 영향에 대해서는 타 항에 기재되게 되는데 예를 들어 신장애 또는 간장애환자 등에 있어서의 안전성은 약물 동태(PK)자료 또는 그 외의 정보와 함께 본 항에 요약한다. 만약 고혈압, 심장병, 당뇨병 등의 특정 합병증이 있는 환자의 예수가 충분하면 합병증이 약물의 안전성에 어떠한 영향을 주는지 분석한다. 환자부분 집단에 있어서의 해석을 실시하는 경우에는 이상반응의 표 또는 기술을 서로 참조한다.

2.7.4.5.2 외인성 인자

본 항에서는 ICH E5에서 「외인성 민족적 요인」이라고 정의되는 인구통계학적 인자나 다른 요인에 기인해 치료 및 관리를 환자 개개인을 고려하기 위한 안전성 데이터를 요약한다. 이들 인자는 환자를 둘러싼 환경에 관한 인자이다. 예로 의료 환경, 타 제제의 사용 상황(2.7.4.5.3항, 약물 상호작용을 참조), 흡연, 음주, 음식물의 습관 등을 들 수 있다.

예를 들어, 대사판정, 시험결과, 시판 후 경험 또는 비슷한 약의 정보를 근거로 하여 알콜과의 상호작용의 가능성이 있다면, 본 항에 기재한다.

2.7.4.5.3 약물상호작용

약물-약물 상호작용이나 약물-음식 상호작용에 대한 시험은 국제공통기술문서의 임상약리시험요약항(2.7.2)에 기재한다. 이러한 상호작용의 안전성에 대한 잠재적 영향은 PK, PD 또는 임상조사를 토대로 본 항에 요약한다. 게다가 다른 치료와의 병용 시에 관찰된 이상반응 프로파일의 변화, 위험성과 연관된 혈중농도의 변화, 시험약의 약효 변화 등을 본 항에서 나타낸다.

2.7.4.5.4 임신 중 또는 수유 중 사용

임상시험 또는 다른 출처에서 얻은 임신 중 또는 수유 중 약물사용에 관한 정보에 대해 본 항에서 요약한다.

2.7.4.5.5 과량투여

증상 및 징후, 임상 실험실적 검사 소견, 대증요법, 해독제 사용등과 같은 과량투여와 관련된 모든 임상적 정보를 요약하고 논의한다. 가능하면, 과량 투여에 대한 해독제와 투석의 효과에 대한 정보를 제공한다.

2.7.4.5.6 약물남용

동물과 사람에게서 새로운 치료약물의 잠재적인 의존성에 대한 조사 시험/정보를 요약하고, 비임상 요약과 상호 참조한다. 특히 감수성이 있는 환자집단을 확인한다.

2.7.4.5.7 금단증상과 반동현상

반동현상과 관련된 시험결과나 정보를 요약한다. 이중눈가림 또는활성시험약 투여 중단 후 이상반응이 발생하거나 이상반응이 더 심해지는 경우 시험약물의 중단으로 인한 것인지를 조사한다.

중단 또는 반동 현상을 평가하기 위해 계획된 시험이 특히 강조된다.

내성에 대한 자료는 임상적 유효적 유효성에 대해 요약한 2.7.3.5에 기재한다.

2.7.4.5.8. 운전, 기계작동능력 또는 정신기능장애에 대한 영향

운전, 기계작동능력 또는 정신기능을 감소시키는 인자에 대한 안전성자료를 요약한다. 이것은 안전성 모니터링(예 : 졸음)과 운전, 기계작동 또는 정신기능장애의 영향에 대한 특정시험에 보고된 관련 이상반응을 포함한다.

2.7.4.6. 시판 후 자료

이미 약물이 시판되고 있다면, 신청자가 얻을 수 있는 모든 시판 후 자료(주기적인 안전성 갱신보고서를 포함하여)를 요약한다. 정기적인 안전성보고서는 제5부에 포함한다. 노출되었다고 추정되는 피험자수의 자세한 사항을 제공하고, 적응증, 용법, 투여경로, 치료기간, 지리적 위치로 적절하게 범주를 분류한다. 만약 인구통계학적 상세사항에 대한 추정이 가능하다면, 이러한 사항도 제공한다.

잠재적으로 중대한 약물 상호작용을 포함하여 의약품이 시판 후에 보고된 중대한 사항에 대한 도표를 제공한다.

시판 후 여러 가지 부분 집단에서 얻을 수 있는 모든 소견도 기재한다.

2.7.4.7. 부록

안전성 평가와 관련되고 특히 제품설명을 뒷받침하는 모든 시험의 중요한 결과를 도표로 제공한다.

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

몇몇 실례 표를 제공한다. 그러나 임상요약은 특정약물, 약물군과 임상적응증을 위해 만들어진 표와 그림을 이용한다.

2.7.4항 표의 내용에 대한 추가적인 고찰은 2.7.4.2.1, 2.7.4.2.2.3, 2.7.4.3항을 참조한다.

표 2.7.4.1. 평균일일용량과 투여기간별 피험자의 약물노출정도

표 2.7.4.2. 비교임상시험에서 인구통계학적 프로파일

표 2.7.4.3. 위약과 대조약 비교임상시험에서의 이상반응 발생율.

표 2.7.4.4. 규모가 큰 시험에서의 이상반응 발생율.

표 2.7.4.5. 시험별 투여중단된 피험자수

표 2.7.5.6. 사망자리스트

2.7.5. 참고문헌

임상요약에서 인용된 참고문헌 목록을 제공한다. 모든 중요한 참고문헌의 복사 본은 제5부, 5.4항에서 제공한다. 참고문헌 목록은 제5부, 5.4항의 참고문헌을 말한다. 제공되지 않은 참고문헌은 요청하면 제출할 수 있도록 한다.

2.7.6. 개별시험에 대한 요약

ICH E3 (「시험 총괄 보고서의 구성과 내용」)에서는 시험총괄 보고서에 시놉시스(개요)를 포함할 것을 제안하며 또 그 양식도 예시되어 있다. 본 항에 임상시험 일람표와 개개의 시험개요를, 제5부의 시험 보고서의 첨부 순서와 같은 순서로 기재한다.

시험별로 한 개의 개요를 준비한다. 그리고 같은 개요가 본 항과 제5부에 있는 임상시험결과보고서에 포함한다. 개요의 길이는 일반적으로 3장까지이나, 좀 더 복잡하고 중요한 시험에 대한 개요는 10장으로 길어질 수도 있다. 개별적인 개요 내에 명확함을 돕기 위해 표와 그림을 적절하게 사용한다.

2.7.R 지역별 정보(Regional Information)

한국인을 대상으로 얻어진 가교자료는 2.7.R에 기재하며, 시험결과보고서는 제5부에 첨부한다.

[부록 A] 요약문을 위한 표와 그림 예시

부록 A에 제시된 표와 그림은 단지 사례를 보여주는 것이다. 신청자는 해당 의약품에 적당한 양식을 이용하여 표와 그림을 제공하도록 한다.

시험을 위한 참고 문헌은 본문 또는 표 안에 포함 시킬 것.

가능하다면 표에 통계처리 결과를 포함 시킬 것.

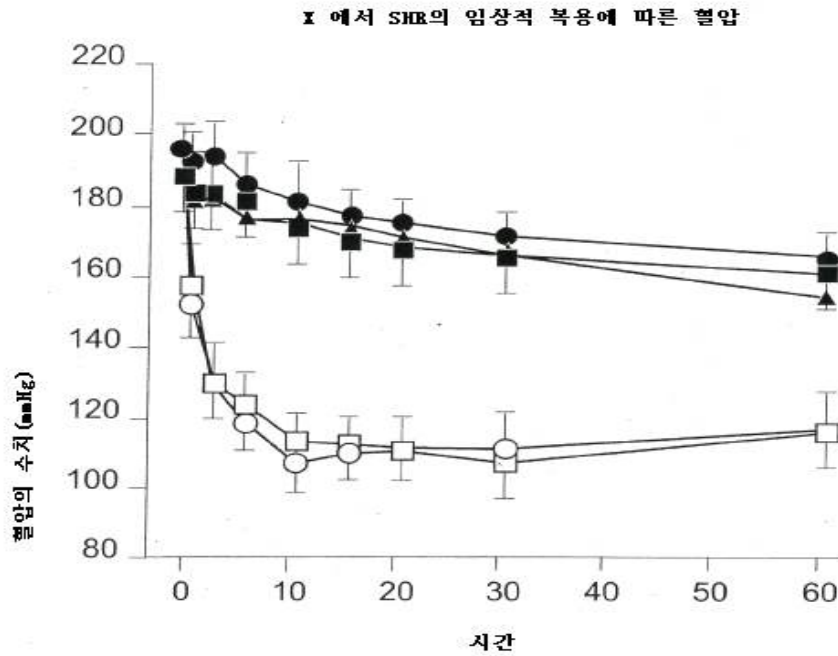
표 X

화합물 X 및 그 주요 대사체, 대조 약물의 사람 X2 와 X3 수용체에 대한 결합

화합물	X ₂	X ₂	X ₃	X ₃
	K _i 1(nM)	K _i 2(nM)	K _i 1(nM)	K _i 2(nM)
1	538	2730	691	4550
2	2699	1050	2.0	181
3	578	14.4	141	10400
4	20	100	10.7	7.9
5	2100	3.1	281	28
6	7.5	8.4	44	2.8
7	3.11	3.76	1.94	1.93

K_i1 및 K_i2는 각각 결합 부위에 대한 고친화성 및 저 친화성을 나타낸다. (시험번호로부터의 결과)

그림 X



화합물 X를 SHR^a에 장기 투여한 후의 혈압 [ref]. 생리 식염수 1 mL/kg을 경구로 1일 2회, 7(○) 또는 14(□) 일간 내지는 화합물 X의 25 mg/kg를 경구적으로 1일 2회, 7(●) 또는 14(■) 일간 전에 투여한 SHR에 생리 식염액을 5분간 정맥내 지속 주입 또는 3 mg/kg의 화합물 X를 정맥내 지속 주입(▲)했을 때의 혈압 저하 효과. 생리 식염액군과 비교해 투여 전의 시점에서 통계학적으로 유의함 : $p < 0.05$, 투여 후의 모든 시점에서 유의함($p < 0.01$)

값은 평균 $\pm$ s.e.m.으로 나타낸다.

^aSHR = 자연적인 고혈압을 보이는 랫드 (n=5)

표 X
 화합물 X의 2, 10 및 30mg/kg을 마우스에 단회 경구 투여한 후의 모델 비 의존적
 약동학파라미터[ref]

파라미터 (단위)		파라미터 값				
성별		수컷		암컷		
투여량 (mg/kg)	2	10	30	2	10	30
C _{max} (ng/mL)	4.9	20.4	30.7	5.5	12.9	28.6
T _{max} (h)	0.8	0.4	0.3	0.4	0.5	0.3
AUC (ng.h/mL)	21.6	80.5	267	33.3	80	298
AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	28.3	112	297	40.2	90	327

약동학 파라미터는 각 시점에서 동물 3마리로부터 얻어진 혈액을 합친 혈장으로부터 분석하였다.

표 X
 수컷 마우스에서 [¹⁴C]X 단회 투여 후의 방사성 물질의 배설[ref]

투여량 (mg/kg) / 투여경로		투여량에 대한 %		
		소변*	대변	합계 ⁺
2.8	정맥 내	88.1±7.4	5.5±0.7	93.6±6.9
8.8	경구	89.4±4.7	6.9±1.4	95.3±3.4

배설량은 투여후 168시간까지의 측정치를 이용해 산출했다.
 값은 평균치±S.D로 나타낸다.(경구, 정맥내 모두 n=5)
 * _ 케이지세정액내의 방사능을 포함(경구투여 후 22.1%, 정맥내투여 후 21.7%)
 + _ 사체중의 방사능을 포함.

표 X

[¹⁴C]X 1.75mg/kg을 수컷 랫드에 정맥 내 단회 투여한 후의 조직 내 방사능 농도[ref]

조직	농도(ng equiv.*/g)				
	1시간	6시간	24시간	48시간	72시간
혈액	105	96.6	2.34	2.34	3.65
혈장	142	175	3.12	ND	ND
부신	656	49.2	14.3	9.63	ND
골수	359	31.5	ND	ND	ND
뇌	116	9.37	ND	ND	ND
안구	124	28.9	4.69	ND	ND
지방	490	44.0	10.2	6.25	5.47
심장	105	26.6	ND	ND	ND
신장	1280	651	21.6	13.3	9.63
대장	570	2470	39.3	12.0	ND
간장	875	380	133	87.7	64.6
폐	234	59.1	7.55	ND	ND

* - 장기 1g 중의 X 유리염기(ng)

N= 5마리 동물/각 측정점

ND : 검출되지 않음.

Table X

[¹⁴C]X 를 수컷 랫드에 단독투여 후 방사능물질의 배설[ref]

투여량에 대한 %					
투여량(mg/kg)	투여경로	소변	대변	담즙	합계
1.75	정맥	61.3±9.3	30.3±4.1	-	95.2±5.0
1.75	경구	57.4±3.8	37.0±3.4	-	95.2±1.5
2	경구	72.3±0.8	26.9±1.9	-	99.5±1.1
20	경구	23.5±6.3	0.5±0.2	76.0±5.9	100±0.8
220	경구	67.1±9.0	24.8±5.0	-	93.3±6.8

배설량은 Wistar 랫드에서 168시간까지 얻어진 값이다; 값은 평균 ±SD (n=5표시 되었다); - 정량되지 않음; 총합은 사체와 케이지세정액에서의 방사선량을 포함한다.

표 X

마우스, 랫드, 개 및 환자에 X를 경구 투여한 후 약동학적 파라미터와 전신 노출량의 비교[ref]

동물 종 (투여제형)	투여량 (mg/kg/day)	전신(혈장) 노출량		참고
		Cmax(ng/mL)	AUC (ng.h/mL)#	
사람 (정제)	0.48 ^{\$}	36.7	557	X
마우스 (용액)	8.8	68.9 (1.9)*	72.7 (0.2)*	Y
	21.9	267 (7.3)*	207 (0.5)*	
	43.8	430 (11.7)*	325 (0.7)*	
랫드 (용액)	50	479 (13.0)*	1580 (2.8)*	Z
개 (용액)	1.5	5.58 (0.2)*	15.9 (<0.1)*	V
	5	24.8 (0.7)*	69.3 (0.1)*	
	15	184 (5.0)*	511 (0.9)*	

반복 경구 투여 후의 암·수동물로부터 얻은 결과이다. (마우스의 60일간 시험, 랫드의 14일 시험 및 개의 1년간 시험의 종료시험) 환자에 대한 결과는 남녀 환자에게 1일 3회 요법 후 용량을 변환하여 얻어진 결과로부터 외삽했다.

#: 마우스는 AUC₀₋₆, 랫드 및 개는 AUC_{0-t}, 사람은 용량을 변환한 AUC_{0-τ}X 24.

\$: 사람의 체중을 50kg로 가정해 1일 총 투여량에서 산출.

*: 괄호 안의 수치는 사람에서의 수치에 대한 동물에서의 노출 비율을 나타냄.

표 X

랫드의 정소 간질(Leydig)세포의 증식성 병변의 발생률[ref]

병변	투여군			
	대조군	3mg/kg	30mg/kg	100mg/kg
과형성(단독)	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)
선종(단독)	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)
선종+ 과형성	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)
합계*	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)

* 선종 및/또는 과형성

[부록 B] 비임상시험자료의 요약표 - 양식

비임상시험자료의 요약표 - 양식

2.6.3 약리 시험

- 2.6.3.1 약리시험 : 개요
- 2.6.3.2 1차 효력시험*
- 2.6.3.3 2차 효력시험*
- 2.6.3.4 안전성 약리시험
- 2.6.3.5 약력학적 약물상호작용시험*

2.6.5 약동학시험

- 2.6.5.1 약동학시험 : 개요
- 2.6.5.2 분석 방법 및 밸리데이션 보고서*
- 2.6.5.3 약동학시험 : 단독투여 후 흡수
- 2.6.5.4 약동학시험 : 반복투여 후 흡수
- 2.6.5.5 약동학시험 : 기관내 분포
- 2.6.5.6 약동학시험 : 혈장단백질 결합
- 2.6.5.7 약동학시험 : 임신 또는 수유 동물에 대한 시험
- 2.6.5.8 약동학시험 : 그 외의 분포 시험
- 2.6.5.9 약동학시험 : In vivo에서의 대사
- 2.6.5.10 약동학시험 : In vitro에서의 대사
- 2.6.5.11 약동학시험 : 추정 대사 경로
- 2.6.5.12 약동학시험 : 약물 대사 효소의 유도/저해
- 2.6.5.13 약동학시험 : 배설
- 2.6.5.14 약동학시험 : 담즙 배설
- 2.6.5.15 약동학시험 : 약물간 상호작용
- 2.6.5.16 약동학시험 : 기타

2.6.7 독성 시험

- 2.6.7.1 독성 시험 : 개요
- 2.6.7.2 독성동태시험 : 독성동태시험의 개요
- 2.6.7.3 독성동태시험 : 독성동태시험 결과 개요
- 2.6.7.4 독성시험 : 시험 물질
- 2.6.7.5 단회투여독성시험
- 2.6.7.6 반복투여독성시험 : 비핵심시험
- 2.6.7.7 반복투여독성시험 : 핵심시험
- 2.6.7.8 유전독성시험 : In vitro
- 2.6.7.9 유전독성시험 : In vivo
- 2.6.7.10 발암성 시험

- 2.6.7.11 생식·발생독성시험 : 비핵심시험
- 2.6.7.12 생식·발생독성시험 : 수태능 및 초기배발생 시험 (핵심 시험)
- 2.6.7.13 생식·발생독성시험 : 배·태자발생시험 (핵심 시험)
- 2.6.7.14 생식·발생독성시험 : 출생전·후발생 및 모체기능시험 (핵심 시험)
- 2.6.7.15 발육기동물을 이용한 시험^a
- 2.6.7.16 국소내성 시험
- 2.6.7.17 기타 독성 시험

* : 요약표는 필요에 따라 작성할 것. 비임상시험 성적 요약문 내에 표와 그림을 포함시키는 것이 바람직하다.

^a : 발육기동물을 이용한 시험을 실시한 경우, 시험형태에 적절한 양식을 이용하여 표로 작성하고 2.6.7.15에 기재하도록 한다.

2.6.3.1 약리시험

개요:

시험물질: (1)

작성위치

<u>시험의 종류</u>	<u>시험계</u>	<u>투여방법</u>	<u>시험 시설</u>	<u>시험번호 (4)</u>	<u>Vol.</u>	<u>Section</u>
1차 효력시험 (2)						(3)
2차 효력시험						
안전성 약리시험						
약력학적 약물상호작용						

(1) 국제일반명(INN)

(2) CTD와 같은 순서로 각 약리시험 보고서를 1행으로 표시 할 것. GLP 적용 진술서를 포함하는 보고서는 각주에 표시할 것.

(3) CTD내 시험보고서의 작성위치를 표시할 것.

(4) 또는 보고서 번호(해당번호를 모든 표에 기재)

2.6.3.4 안전성 약리시험 (1)

시험물질 : (2)

<u>평가된 기관계</u>	<u>동물 종/계통</u>	<u>투여방법</u>	<u>투여량^a</u> (mg/kg)	<u>성별 및</u> <u>각 군당 동물수</u>	<u>특이 소견</u>	<u>GLP 적용</u>	<u>시험번호 (3)</u>
----------------	----------------	-------------	-----------------------------------	--------------------------------	--------------	---------------	-----------------

(1) 모든 안전성 약리시험을 정리 할 것.

(2) 국제일반명(INN)

(3) 또는 보고서 번호(해당번호를 모든 표에 기재)

^a - 특이한 사항이 없는 한 단회투여

2.6.5.1 약동학시험

		개요	시험물질: (1)			
					작성위치	
<u>시험의 종류</u>	<u>시험계</u>	<u>투여방법</u>	<u>시험시설</u>	<u>시험번호</u>	<u>Vol.</u>	<u>Section</u>
흡수	(2)				(3)	
분포						
대사						
배설						
약동학적 약물상호작용						
기타						

(1) 국제일반명(INN)

(2) CTD와 같은 순서로 각 약동학시험 보고서를 1행으로 표시할 것. GLP적용진술서를 포함하는 보고서는 각주에 표시할 것.

(3) CTD내 시험보고서의 작성위치를 표시할 것.

2.6.5.3 약동학시험 : 단회투여후의 흡수

시험물질 : (1)

CTD내 작성위치 : Vol. Section

시험번호 :

동물 종 (4)
성별(암/수)/동물 수
섭취 조건
용매/조성
투여방법
투여량(mg/kg)
시료(전혈, 혈장, 혈청, 기타)
분석대상물질
분석법 (2)
PK 파라미터:

추가정보: (3)

- (1) 국제일반명(INN)
- (2) 예를 들어 ^{14}C -표지화합물을 이용한 HPLC, LSC
- (3) 예를 들어 원문을 간결하게 정리한 결과 중의 차, 성차, 용량 의존성 또는 특기사항
- (4) 수행된 각 시험은 하나의 열에 기재한다. 비교를 위해 최대 임상권장용량에서의 대표적인 정보를 포함시킬 것.

2.3.5.4 약동학시험 : 반복투여후의 흡수

시험물질 :

[만약 가능하다면, 이 결과는 2.6.5.3양식과 같이 표로 만들 것.]

<양식 A>

2.6.5.5 약동학시험 : 기관 분포

시험물질 :

CTD내 작성위치 : Vol. Section

시험번호 :

동물 종 :

성별(암/수)/동물 수 ::

섭취조건 :

용매/조성 :

투여방법 :

투여량(mg/kg) :

방사성핵종 :

특이적 활성 :

시료채취시간 :

농도(단위)

조직/기관

T(1)

T(2)

T(3)

T(4)

T(5)

$t_{1/2}$

추가정보 :

<대체 양식 B>

2.6.5.5 약동학시험 : 기관 분포

시험물질 :

CTD내 작성위치 : Vol. Section

시험번호 :

동물 종 :

성별(암/수)/동물 수 :

섭취조건 :

용매/조성 :

투여방법 :

투여량(mg/kg) :

방사성핵종 :

특이적 활성 :

분석대상물질/분석법(단위) :

시료채취시간 :

조직/기관

C _t		마지막 시점			AUC	t _{1/2?}
농도	T/P ¹⁾	농도	T/P ¹⁾	시간		

추가정보 :

¹⁾ [조직]/[혈장]

2.6.5.6 약동학시험 : 혈장 단백질 결합

시험물질:

시험계:

측정대상물질, 시험계 및 방법:

<u>동물 종</u>	<u>시험된 농도</u>	<u>결합 %</u>	<u>시험번호</u>	<u>CTD내 작성위치</u>	
				<u>Vol.</u>	<u>Section</u>

추가정보 :

2.6.5.7 약동학시험 : 임신 또는 수유동물에서의 시험 (1)

태반이행성

동물 종 :

임신일수/동물 수 :

용매/조성 :

투여방법 :

투여량(mg/kg) :

분석대상물질 :

분석법 :

시간(hr) :

농도/용량(투여량에 대한 %) :

모체 (3) :

태자 (3) :

추가정보:

시험물질 : (2)

CTD내 작성위치 : Vol. Section

시험번호 :

유즙으로의 배설

동물 종 :

수유일수/동물 수 :

섭취조건 :

용매/조성 :

투여방법 :

투여량(mg/kg) :

분석대상물질 :

분석법 :

시간 [hr] :

농도 :

유즙 :

혈장 :

유즙/혈장 :

신생자 :

추가정보 :

CTD내 작성위치 : Vol. Section

시험번호 :

- (1) 상기 결과가 생식독성 시험에서 얻어진 경우라도, 이 표에 기재할 것.
- (2) 국제 일반명(INN).
- (3) 채취된 조직에 대해서 기재할 것 ; 예를 들면 모체 혈장, 태자 내 농도

2.6.5.8 약동학시험 : 기타 분포 시험

시험물질 :

2.6.5.9 약동학시험 : *In Vivo* 대사

시험물질 :

성별(암/수) / 동물 수 :

섭취조건 :

용매/조성 :

투여방법 :

투여량 (mg/kg) :

방사성핵종 :

특이적 활성 :

<u>동물 종</u>	<u>시험 종류</u>	<u>사료채취 시간/기간</u>	<u>시료내 투여용량의 %</u>	<u>모체</u>	<u>시료내 화합물의 %</u>		<u>시험 번호</u>	<u>CTD내 작성위치</u>	
					<u>M1</u>	<u>M2</u>		<u>Vol</u>	<u>section</u>
	혈장								
	소변								
	담즙								
	대변								
	혈장								
	소변								
	담즙								
	대변								
	혈장								
	소변								
	담즙								
	대변								

추가정보 :

가능하다면, 비교를 위하여 사람으로부터 얻어진 결과를 포함시킬 것.

2.6.5.10 약동학시험 : *In Vitro* 대사

시험물질 :

시험계 :

CTD내 작성위치 : Vol. Section

시험번호 :

시간 :

농도 :

화합물

모체

M-1

M-2

추가정보

가능하다면, 비교를 위하여 사람으로부터 얻어진 결과를 포함시킬 것.

2.6.5.11 약동학시험 : 추정 대사 경로

시험물질 :

(대사반응 중에 일어나는 대사산물을 보여주는 추정 대사 지도를 도해하시오)

2.6.5.12 약동학시험 : 약물대사효소의 유도/저해

시험물질 :

CTD내 작성위치 : Vol. Section

시험번호 :

주) 비임상 시험만 포함됨

시험의 종류 :

방법 :

요약표 :

추가정보 :

2.6.5.13 약동학시험 : 배설

시험물질 : (1)

동물 종 :

성별(암/수)/동물 수

(3)

섭취조건

용매/조성

투여방법

투여량(mg/kg)

분석대상물질

분석법

배설경로 (4)

소변

대변

합계

소변

대변

합계

소변

대변

합계

소변

대변

합계

시간

0-T 시간

시험번호

CTD내 작성위치

추가정보 : (2)

(1) 국제일반명(INN)

(2) 예를 들면 원문을 간결하게 정리한 결과, 중차, 성차, 용량의존성 또는 특기사항

(3) 수행된 각 시험은 하나의 열에 기재한다. 비교를 위해 최대 임상 권장용량에서의 대표적인 정보를 포함할 것. 가능하다면 흡수
표와 통합 할 수 있다..

(4) 다른 투여경로로도 수행되었다면 (예, 담즙, 호흡기계) 추가할 것.

2.6.5.14 약동학시험 : 담즙 배설

시험물질:

[가능하다면, 2.6.5.13의 양식과 같은 형태의 표로 할 수 있다.]

2.6.5.15 약동학시험 : 약물간 상호작용

시험의 종류 :

방법 :

요약표 :

추가정보 :

시험물질 :

CTD내 작성위치 : Vol. Section

시험번호 :

2.6.5.16 약동학시험 : 기타

시험의 종류 :

방법 :

요약표 :

추가정보 :

시험물질 :

CTD내 작성위치 : Vol. Section

시험번호 :

2.6.7.1 독성시험

개요

시험물질 : (1)

								<u>작성위치</u>
<u>시험의 종류</u>	<u>동물 종/계통</u>	<u>투여방법</u>	<u>투여기간</u>	<u>투여량(mg/kg^a)</u>	<u>GLP 적용</u>	<u>실험시설</u>	<u>시험번호</u>	<u>Vol. Section</u>
단회투여 독성 시험	(2)							(3)
반복투여 독성시험								
유전독성시험								
발암성시험								
생식·발생 독성시험								
국소내성시험								
기타 독성시험								

(1) 국제일반명(INN)

(2) CTD와 같은 순서로 각 독성시험 보고서를 한 행에 표시할 것.

(3) CTD내 시험보고서의 작성위치를 표시할 것.

a - 특별히 언급하지 않는 한, 반복투여 독성시험의 경우, 최대 무해용량(NOAEL)에 밑줄을 그을 것.

2.6.7.2 독성동태시험

독성동태시험의 개요

시험물질: (1)

<u>시험의 종류</u> (2)	<u>시험계</u>	<u>투여방법</u>	<u>투여량(mg/kg)</u>	<u>GLP적용</u>	<u>시험번호</u>	<u>작성위치</u>	
						<u>Vol.</u> (3)	<u>Section</u>

(1) 국제일반명(INN)

(2) CTD와 동일한 순서로 각 독성동태 시험보고서를 한 행에 표시할 것.(Section 3. 독성시험)

(3) CTD내 시험보고서의 작성위치를 표시할 것.

2.6.7.3 독성동태시험

독성동태시험 시험 결과 개요

시험 물질 : (1)

(2)

(1) 국제 일반명(INN).

(2) 사람을 포함하여 동물 종간의 비교가 가능하도록, 정상상태에서의 독성동태시험결과(1-3쪽)를 표 또는 그림으로 작성한다.

2.6.7.4 독성시험

		원료		시험물질 : (1)
<u>배치 번호</u>	<u>순도 (%)</u>	<u>확인된 불순물()</u>	<u>시험번호</u>	<u>시험의 종류</u>
<u>신청규격</u>				(3)
(2)				

-
- (1) 국제일반명(INN)
(2) 독성시험에 사용한 모든 배치를 시간순으로 나열한 것.
(3) 각 배치를 사용하여 수행한 독성시험을 명기할 것.

2.6.7.5 단회투여독성시험 (1)

시험물질 : (2)

<u>동물 종/ 계통</u>	<u>투여방법</u> (용매/조성)	<u>투여량</u> (mg/kg)	<u>성별 및</u> <u>각 군당 동물 수</u>	<u>최대 비치사량</u> (mg/kg)	<u>추정 치사량</u> (mg/kg)	<u>특이 소견</u>	<u>시험번호</u>
-----------------	------------------------	-----------------------	---------------------------------	---------------------------	--------------------------	--------------	-------------

- (1) CTD와 똑같은 순서로 모든단회투여 독성시험에 대해 요약한다. 비정상적인 시험기간, 주입속도 및 시험계의 연령과 같은 특이사항은 각주로 표시할 것.
 (2) 국제일반명(INN)

2.6.7.6 반복투여 독성시험

비핵심 시험 (1)

시험물질 : (2)

<u>동물 종/계통</u>	<u>투여 방법</u> (<u>용매/조성</u>)	<u>투여기간</u>	<u>투여량</u> (<u>mg/kg</u>)	<u>성별 및</u> <u>각 군당 동물수</u>	<u>NOAEL^a</u> (<u>mg/kg</u>)	<u>특이 소견</u>	<u>시험번호</u>
----------------	----------------------------------	-------------	--------------------------------	--------------------------------	--	--------------	-------------

(1) CTD와 같은 순서로 ICH M3에서 규정하고 있는 핵심적인 GLP시험 이외의 반복투여독성시험(용량설정시험 포함)을 CTD와 순서로 요약한다.

시험계의 비정상적인 연령과 같은 특이 소견은 각주를 이용할 것.

(2) 국제일반명(INN)

a - 무해 용량

2.6.7.7 (1) 반복투여독성시험 (2)

보고서 제목:

시험물질 : (3)

동물 종/계통 :
시험개시주령 :
최초 투여일 :

투여기간 :
투약 후 기간 :
투여방법 :
용매/조성 :

시험번호 :
CTD내 작성위치 : Vol. Section
GLP적용 :

특기사항 :
무해용량 :

일일투여량
(mg/kg)

0 (대조군)

동물 수	수 :	암 :	수 :	암 :	수 :	암 :	수 :	암 :	수 :	암 :
------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

독성동태시험:AUC() (4)

(5)

특이소견

사망/도살된 빈사동물 수

체중(%^a)

사료섭취량(%^a) (5)

음수량() (5)

일반증상

안과학적 검사

심전도 검사

- 특이 소견 없음 +경도 ++중등도 +++중도 (6)

(7) * - p<0.05 ** - p<0.01

a - 투여종료시. 대조군은 평균치로 표시. 투여군의 경우 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 유의성은 실제값에 근거할 것 (%가 아님).
(계속)

2.6.7.7 (1) 반복투여독성시험

시험번호 : (계속)

일일투여량(mg/kg)	0 (대조군)							
동물 수	<u>수 :</u>	<u>암 :</u>	<u>수 :</u>	<u>암 :</u>	<u>수 :</u>	<u>암 :</u>	<u>수 :</u>	<u>암 :</u>
혈액학적 검사								
혈청화학적 검사								
소변검사								
장기 중량 ^a (%)								
육안소견								
병리조직학적 검사								
기타 검사								
회복군에 대한 평가 :								
평가된 동물 수								
(8)								

- 특이소견 없음

(7) * - $p < 0.05$ ** - $p < 0.01$

a- 대조군과 차이가 있는 절대/상대중량 모두 지시대로 표시할 것. 숫자는 장기절대중량에 대한 %로 표시.

Table 2.6. 7.7 의 각주

- (1) 연속된 표 번호를 매긴다: 2.6. 7.7A, 2.6. 7.7B, 2.6. 7.7C 등.
- (2) 핵심연구라고 판단되는 기타 반복투여독성시험 뿐만아니라, ICH M3에서 정한 각각의 반복투여독성시험은 하나의 표로 제시하도록 한다.
- (3) 국제 일반명(INN).
- (4) 시험을 뒷받침해주는 정상상태의 AUC, C_{max} 및 C_{ss} 또는 독성동태시험정보. 만약 독립된 시험으로부터 결과가 얻어진다면, 각주에 시험 번호를 매긴다.
- (5) 특이한 사항만을 기재한다. 양식에 포함되지 않는 항목에 대해서도 특이한 변화가 인정된다면 표에 추가한다. 일반적으로는 투여 기간 종료 시점의 결과를 기재한다. 그러나 초기의 시점에서 특이 소견이 인정된다면 포함시킨다. 시험 및 결과에 대해 추가정보를 제공할 필요가 있다면 각주를 이용한다.
- (6) 또는 적절한 구분 기준.
- (7) 사용한 통계분석 방법을 기재한다.
- (8) 약물에 관련한 변화가 인정된 모든 항목을 열거한다. 회복군을 두지 않는 경우 이 부분은 삭제한다.
- (9) 필요에 따라 조기에 도살한 동물의 정보는 별도로 분리해서 기재한다.

2.6.7.8 (1) 유전독성시험 : *In Vitro*

보고서 제목:

시험물질 : (2)

시험의 형태 :

독립적으로 실시한 시험 수 :

시험번호:

균주 :

플레이트 수 :

CTD내 작성위치 : Vol. Section

대사활성화계 :

분석세포수/배양 :

GLP적용 :

용매 :

시험물질용 :

양성대조용 :

처리일자 :

처리 :

세포독성효과 :

유전독성효과 :

농도 또는 용량 단계

대사활성화계

시험 물질

((3))

대사활성화계 없음

(4)

대사활성화계 있음

- (1) 연속된 표 번호를 매김: 2.3.7.8A, 2.3.7.8B 등. 반복시험한 결과는 다음쪽에 기재한다..
- (2) 국제일반명(INN)
- (3) 단위를 삽입할 것.
- (4) 침전이 관찰된 경우에는 각주에 표시할 것.
- (5) 통계학적 분석방법을 표시할 것.
- (5) * - $p < 0.05$ ** - $p < 0.01$

2.6.7.9 (1) 유전독성시험 : *In Vivo*

보고서 제목 :

시험 물질 : (2)

시험의 형태 :

처리 계획 :

시험번호 :

동물 종/계통 :

시료채취 시간 :

CTD내 작성위치 : Vol. Section

연령 :

투여 방법 :

GLP적용 :

평가한 세포 :

용매/조성 :

투여일자 :

분석한 세포/동물 수 :

특기사항 :

독성/세포독성효과 :

유전독성효과 :

노출 여부 증명 :

	투여량					
시험물질	(mg/kg)	동물 수	_____	_____	_____	_____

(1) 연속된 표 번호를 매김: 2.6.7.6A, 2.6.7.9B 등

(2) 국제일반명(INN)

(3) 통계학적 분석 방법을 기재

(3)* - $p < 0.05$ ** - $p < 0.01$

2.6.7.10 (1) 발암성시험

동물 종/계통 :
시험개시주령 :
최초 투여일 :

보고서 제목 :
투여 기간 :
투여 방법 :
용매/조성 :
대조군의 처리 :

시험물질 : (2)
시험번호 :
CTD내 작성위치 : Vol. Section
GLP적용 :

고용량 선택의 기준 : (3)
특기사항:

일일투여량 (mg/kg)	0 (대조군)									
성별	수	암	수	암	수	암	수	암	수	암
독성동태시험 : AUC() (4)										
동물 수										
개시										
사망/도살된 빈사동물 수										
최종 도살된 동물 수	(5)									
생존율(%)										
체중(% ^a)										
사료섭취량(% ^a)										

(6) * - $p < 0.05$ ** - $p < 0.01$

a- 6개월시점. 대조군의 경우 군이 평균으로 표시한다. 투여군의 경우, 대조군과의 차이를 %로 표시한다. 통계학적 유의성은 실제값에 근거할 것. (%가 아님)

(계속)

2.6.7.10 (1) 발암성 시험

시험번호 : (계속)

일일투여량(mg/kg)

(무처리 대조군)

0 (대조군)

평가된 동물 수

수 :

암 :

수 :

암 :

수 :

암 :

수 :

암 :

수 :

암 :

종양성 병변을 가진 동물 수

(7)

특이 소견 :

육안 소견

병리조직학적 검사 -비종양성 병변

- 특이 소견 없음

* - $p < 0.05$ ** - $p < 0.01$

표 2.6. 7.10 의 각주

- (1) 연속한 표 번호를 매긴다: 2.6. 7.10A, 2.6. 7.10B 등. 각 발암성 시험마다 하나의 표로 작성할 것.
- (2) 국제 일반명(INN).
- (3) ICH S1C에서 발췌.
- (4) 정상상태에서의 AUC, Cmax, Css 또는 기타 독성동태시험 정보. 만약 독성동태시험정보가 별도의 시험으로부터 나왔다면 시험번호를 각주에 적을 것.
- (5) 약물과 관련된 변화를 보이는 추가 항목이 있다면 이를 표에 추가한다.
- (6) 통계분석에 사용한 방법을 기술 할 것.
- (7) 우선 약물과 관련된 정보를 기재한다. 이후 다른 병변들은 기관/조직의 알파벳 순서로 기재한다.

2.6.7.11 생식·발생 독성시험

비핵심 시험 (1)

시험물질 : (2)

<u>동물 종/계통</u>	<u>투여방법</u> (<u>용매/조성</u>)	<u>투여기간</u>	<u>투여량</u> <u>mg/kg</u>	<u>각 군당 동물 수</u>	<u>특이 소견</u>	<u>시험번호</u>
----------------	---------------------------------	-------------	----------------------------	------------------	--------------	-------------

(1) ICH M3에서 규정하고 있는 핵심적인 GLP시험 이외의 반복투여독성시험 (모든 용량결정시험포함)을 CTD와 동일한 순서로 요약한다. 그러나 탐색시험 (investigative study)는 좀더 자세한 양식을 이용하여 요약한다.

(2) 국제일반명(INN)

2.6.7.12 (1) 생식·발생독성시험 - 수태능 및 초기배발생시험(3)

보고서 제목:

시험물질 : (2)

ICH 4.1.1과 시험디자인의 유사여부?

동물 종/계통 :

시험개시주령 :

최초 투여일 :

특기사항 :

무해용량 :

F₀ 수컷 :

F₀ 암컷 :

F₁ 한배새끼 :

투여기간 :

교배성립일 : (8)

제왕절개일 :

투여방법 :

용매/조성 :

수컷 :

암컷 :

시험번호 :

CTD내 작성위치 : Vol. Section

GLP적용 :

일일투여량(mg/kg)

0(대조군)

수컷 독성동태시험: AUC() (4)

평가된 동물 수

사망/도살된 빈사동물 수

일반증상

부검 소견

체중 (%^a)

사료섭취량 (%^a)

교배 전 평균일수

교배한 수컷 동물 수

생식능 있는 수컷 동물 수

(5)

- 특이소견 없음 +경도 ++중등도 +++중도 (6)

(7) * - p<0.05 ** - p<0.01

a- 투여 4주 후, 대조군의 경우 군 평균으로 표시. 투여군의 경우 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 유의성은 실제 값에 근거할 것 (%가 아님)
(계속)

2.6.7.12 (1) 생식·발생독성시험

시험번호 : (계속)

일일투여량(mg/kg)

0 (대조군)

암컷 독성동태시험 : AUC() (4)

평가된 동물 수
사망/도살된 빈사동물 수
일반증상
부검 소견
교배 전 체중(%^a)
임신 중 체중(%^a)
교배 전 사료 섭취량(%^a)
임신 중 사료 섭취량(%^a)
평균 성주기/14일
교배 전 평균일수
정자가 확인된 동물 수
임신한 암컷 동물 수
유산 또는 완전 흡수된 한배새끼 수
평균 황체 수
평균 착상 수
평균 착상 전 소실률(%)
평균 생존 수태산물 수
평균 흡수된 배자 수
사망 수태산물 수
평균 착상 후 소실률(%)

- 특이소견 없음 +경도 ++중등도 +++중도 (6)

(7) * - $p < 0.05$ ** - $p < 0.01$

a - 교배전 또는 임신기간 종료시점. 대조군의 경우 군 평균으로 표시. 투여군의 경우, 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 유의성은 실제 값에 근거 할 것. (%가 아님)

표 2.6. 7.12, 2.6. 7.13 및 2.6. 7.14 의 각주

- (1) 동일한 형태의 여러개의 시험이 있다면, 연속된 표 번호를 매긴다.: 2.6. 7.12A, 2.6. 7.12B, 2.6. 7.13A, 2.6. 7.13B, 등.
- (2) 국제 일반명(INN).
- (3) 수정된 시험디자인으로 수행한 경우, 그에 따라 표를 변경할 것.
- (4) 시험을 뒷받침해주는 정상상태에서의 AUC, Cmax 또는 기타 독성동태시험정보. 만약 독성동태시험정보가 별도의 시험으로부터 나왔다면, 시험번호를 각주에 적을 것.
- (5) 여기에 제시한 양식은 결과를 기재하는 하나의 일례이다. 결과를 나타내는 방법은 적절한 통계처리 방법과 시험디자인에 따라 유연하고 합리적으로 변경할 수 있다. 약물과 관련된 변화를 보이는 추가 항목이 있다면 이를 표에 추가 한다. 시험이나결과에 대하여 추가적인 정보를 제공할 필요가 있다면 각주를 이용할 것
- (6) 또는 기타 타당한 분류기준
- (7) 통계학적 분석방법을 기술 할 것.
- (8) 교배 성립일을 표시할 것 : 예를 들면 임신 0일 혹은 임신 1일

2.6.7.13 (1) 생식·발생독성시험 - 배·태아발생시험 (3) 보고서 제목:

ICH 4.1.3과 시험디자인의 유사여부?

동물 종/계통

시험개시주령 :

최초 투여일 :

특기사항 :

무해용량 :

F₀ 암컷 :

F₁ 한배새끼 :

일일투여량(mg/kg)

0 (대조군)

모체/투여량 : 독성동태시험: AUC() (4)

임신한 암컷 동물 수

사망/도살된 빈사동물 수

유산 또는 완전 흡수된 한배새끼 수

일반 상태

부검 소견

체중(%^a)

사료섭취량(%^a)

평균 황체 수

평균 착상 수

평균 착상 전 소실률(%)

(5)

- 특이소견 없음 +경도 ++중등도 +++중도 (6) G : 임신일

(7) * - p<0.05 ** - p<0.01

a- 투여 종료 시점, 대조군의 경우 군 평균으로 표시. 투여군의 경우 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 유의성은 실제 값에 근거할 것. (%가 아님)

(계속)

시험물질 : (2)

시험번호 :

CTD내 작성위치 : Vol. Section

GLP적용:

투여기간 :

교배성립일 : (8)

제왕절개일 :

투여방법 :

용매/조성 :

2.6.7.13 (1) 생식·발생 독성시험

시험번호 (계속)

일일투여량(mg/kg)

0 (대조군)

한배새끼 : 평가된 한배새끼 수

생존 태자 수

평균 흡수 태자수

사산자를 가진 한배새끼 수

평균 착상 후 소실률(%)

평균 태자 체중(g)

태아의 성 비

태아의 기형

외표 이상

내장 이상

골격 이상

총 영향 받은 태자 수(한배새끼 수)

- 특이조건 없음

* - $p < 0.05$ ** - $p < 0.01$

2.6.7.14 (1) 생식·발생독성시험 - 출생전·후발생 및 모체기능시험 (3)

보고서 제목 :

ICH 4.1.2과 시험디자인의 유사여부?

동물 수/계통 :

시험개시주령 :

최초 투여일 :

무해용량 :

F₀ 암컷 :

F₁ 수컷 :

F₁ 암컷 :

일일투여량(mg/kg)

F₀ 암컷 : 독성동태시험: AUC() (4)

임신한 암컷 동물 수

사망/도살된 빈사동물 수

유산 또는 완전 흡수된 한배새끼 수

일반증상

부검 소견

임신 중 체중(%^a)

수유 시 체중(%^a)

임신 중 사료 섭취량(%^a)

수유 시 사료 섭취량(%^a)

평균 임신 기간(일수)

비정상 분만

투여기간 :

교배성립일 : (8)

투여 방법 :

용매/조성 :

한배새끼 중 선택적 도태 실시/비실시(culled) :

시험물질 : (2)

시험번호 :

CTD내 작성위치 : Vol. Section

GLP적용 :

0 (대조군)

(5)

- 특이소견 없음 +경도 ++중등도 +++중도 (6) G=임신 일령 L= 수유일령

(7) *-p<0.05 **-p<0.01

a- 임신 또는 수유 종료시점, 대조군의 경우 군 평균으로 표시. 투여군의 경우 대조군과의 차이를 %로 표시할 것. 통계학적 유의성은 실제 값에 근거할 것. (%가 아님) (계속)

2.6.7.14 (1) 생식·발생 독성시험

시험번호 : (계속)

	<u>일일투여량(mg/kg)</u>	
<u>F₁ 한배새끼</u> (이유 전)	평가된 한배새끼 수 평균 착상 수 평균 출생자 수/한배새끼 평균 생존 출생자 수/한배새끼 사산자를 가진 한배새끼의 수 생후 4일후 신생자 생존률 생후 이유까지 신생자 생존률 총 소실 한배새끼 수 출생자 체중변화 ^a (g) 출생자 성비 출생자 임상증상 출생자 부검 소견	<u>0 (대조군)</u>
<u>F₁ 수컷</u> (이유 후)	이유후 평가된 동물 수/한배새끼 사망/도살된 빈사동물 수 일반증상 부검 소견 몸무게 변화 ^b (g) 음식물 섭취량(% ^c) 포피 분리 감각기관의 기능 운동 기능 학습 및 기억력 교배 전 평균일수 교배한 수컷 동물 수 생식능 있는 수컷 동물 수	
- 특이소견 없음 +경도 ++중등도 +++중도 (6)		
(7) * - p<0.05 ** - p<0.01		

a- 출생에서 이유까지

b- 이유에서 교배까지

c- 이유 기간 종료 시점. 대조군은 군 평균치로 표시할 것. 투여군은 대조군과의 차이를 %로 표시할 것. 통계학적 유의성은 실제 값에 근거할 것 (%가 아님)

2.6.7.14 (1) 생식·발생 독성시험

시험번호 : (계속)

일일투여량(mg/kg)

0 (대조군)

F₁ 암컷 : 이유 후 평가된 동물 수
 사망/도살된 빈사동물 수
 (이유 후) 일반 증상
 부검 소견
 교배 전 체중 변화^a(g)
 임신 중 체중 변화(g)
 교배 전 사료 섭취량(%^b)
 임신 중 사료 섭취량(%^b)
 질 개구까지의 평균 일령(일수)
 감각기관의 기능
 운동 기능
 학습 및 기억력
 교배 전 평균 일 수
 정자가 확인된 암컷 동물 수
 임신한 암컷 동물 수
 평균 황체 수
 평균 착상 수
 착상 전 평균 소실률 (%)
 F₂ 한배새끼 : 살아있는 수태산물의 평균 수/한배새끼
 흡수된 한배새끼 수
 죽은 수태산물을 갖는 한배새끼 수
 죽은 수태산물 수
 착상 후 평균 소실률 %
 태아의 몸무게 (g)
 태아의 성비 (% 수컷)
 태아의 기형

- 특이소견 없음 +경도 ++중등도 +++중도 (6)

(7) * - p<0.05 ** - p<0.01

a - 이유에서 교배까지

c - 교배 전 또는 임신기간 종료 시점. 대조군은 군 평균치로 표시할 것. 투여군은 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 유의성은 실제 값에 근거할 것. (%가 아님)

2.6.7.14 (1) 생식·발생 독성시험

시험번호(계속)

0 (대조군)

F₁ 암컷 :
(이유 후)

일일투여량(mg/kg)

이유 후 평가된 동물 수
사망/도살된 빈사동물 수
일반증상
부검 소견
교배 전 체중 변화^a (g)
임신 중 체중 변화 (g)
교배 전 사료 섭취량(%^b)
임신 중 사료 섭취량(%^{ab})
질 개구까지의 평균 일령(일수)
감각기관의 기능
운동 기능
학습 및 기억력
교배 전 평균 일 수
정자가 확인된 암컷 동물 수
임신된 동물 수
평균 임신 기간
비정상 분만

<자연분만을 위한 대체 양식>

F₂ 한배새끼 :

평가된 한배새끼 수
평균 착상 수
평균 출생자 수/한배새끼
평균 생존 출생자 수/한배새끼
평균 생존 출생자 수/한배새끼
생후 4일후 생존 신생자
생후 이유까지 생존 신생자
출생자의 체중 변화^a (g)
출생자의 성비
출생자의 임상증상
출생자 부검 소견

- 특이소견 없음 +경도 ++중등도 +++중도 (6)

(7) *-p<0.05 **-p<0.01

a- 이유에서 교배까지

c- 교배 전 또는 임신기간 종료 시점. 대조군은 군 평균치로 표시할 것. 투여군은 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 유의성은 실제 값에 근거할 것 (%가 아님)

2.6.7.16 국소내성시험 (1)

시험 물질 : (2)

<u>동물 종/계통</u>	<u>투여방법</u>	<u>투여량 (mg/kg)</u>	<u>성별 및 각 군당 동물 수</u>	<u>특이 소견</u>	<u>시험번호</u>
----------------	-------------	------------------------	-----------------------	--------------	-------------

- (1) 모든 국소내성에 대해 요약할 것.
- (2) 국제일반명(INN)

2.6.7.17 기타 독성 시험 (1)

시험물질 : (2)

<u>동물 종/계통</u>	<u>투여방법</u>	<u>투여기간</u>	<u>투여량</u> (mg/kg)	<u>성별 및 각 군당 동물 수</u>	<u>특이소견</u>	<u>시험번호</u>
----------------	-------------	-------------	-----------------------	-----------------------	-------------	-------------

(1) 모든 기타 독성시험에 대해 요약한다.

(2) 국제일반명(INN)

부록 C 비임상시험의 요약표 - 예
예시

2.6.3.1 약리 시험		개요	시험물질 : Curitol Sodium			
					작성위치	
시험의 종류	시험계	투여방법	시험시설	시험번호	Vol	Section
1차 효력 시험						
VZV에 대한 항 바이러스활성	사람 태아 폐	In vitro	Sponsor Inc	95401	1	
VZV에 대한 항 바이러스활성	섬유세포	In vitro	Sponsor Inc	95402	1	
HSV에 대한 항 바이러스활성	임상재료	In vitro	Sponsor Inc	95406	1	
CMV에 대한 항 바이러스활성	사람 태자폐	In vitro	Sponsor Inc	95408	1	
VZV에 대한 항 바이러스활성	섬유세포	경구	Sponsor Inc	95411	1	
SVV에 대한 항 바이러스활성	사람 태자폐 섬유 세포	경비위관	Sponsor Inc	95420	1	
	ICR 마우스					
	아프리카 녹색 원숭이					
2차 효력시험						
항균활성	그램 양성 및 그램 음성균:	In vitro	Sponsor Inc	95602	1	
	효모					
안전성 약리시험						
중추신경계에 미치는 영향 ^a	마우스, 랫드, 토끼, 고양이,	경구	Sponsor Inc	95703	2	
순환기계계에 미치는 영향	개	경구,정맥내	Sponsor Inc	95706	2	
약동학적 약물상호작용시험						
항HIV활성을 지표로 한 AZT와의 상호작용	사람 T 임파구	In vitro	Sponsor Inc	95425	2	

a- GLP에 의한 보고서

예시

2.6.3.4 안전성 약리시험

시험물질 : Curitol Sodium

<u>평가된 기관계</u>	<u>동물 종/계통</u>	<u>투여방법</u>	<u>투여량 (mg/kg)</u>	<u>성별 및 동물 수/군</u>	<u>특이소견</u>	<u>GLP적용</u>	<u>시험번호</u>
중추신경계	CD-1 마우스	경구	0,10,50,250	10 수	헥소바비탈 마취의 미세한 연장($\leq 10\text{mg/kg}$) 진통 및 항경련이나 캐터렙시작용 없음. 협조, 견인 및 자발운동에 영향 없음	Yes	92201
신장, 위장, 중추신경계 및 항상성	CD-1 마우스	경구	0,10,50,250	6 수	나트륨 및 칼륨의 소변 중 배설의 증가($\leq 10\text{mg/kg}$) 위장 통과시간(석탄식), 동공 크기, 혈액응고 시간 및 소변량에 영향 없음	No	92205
순환기	잡종견	정맥내	0,3,10,30	3 수	용량의존적인 일과성 혈압저하와 심박수 및 호흡수의 증가(모든 용량) 30mg/kg으로 심전도에 경미한 변화. 심박출량. 단위 심박수 및 전체 말초혈관 저항에는 영향없음.	Yes	92210

a- 특별한 일이 없으면 단회 투여

예시

2.6.5.1 약동학시험

개요

시험물질 : Curitol Sodium

시험의 종류	시험계	투여방법	시험시설	시험번호	작성위치	
					Vol	Section
흡수						
흡수 및 배설	랫드	경구, 정맥내	sponsor Inc.	93302	1	
흡수 및 배설	개	경구, 정맥내	sponsor Inc	93304	1	
흡수 및 배설	원숭이	경구, 정맥내	sponsor Inc	93306	1	
분포						
단회 투여 시의 조직분포	랫드	경구	sponsor Inc	93307	1	
반복투여 시의 조직분포	랫드	경구	sponsor Inc	93308	1	
혈장 단백질 결합	마우스, 랫드, 개	In vitro	sponsor Inc	93311	1	
혈장 단백질 결합	원숭이, 사람, 랫드, 개	정제/경구/캡슐	sponsor Inc	93312	1	
대사						
혈액, 소변 및 대변 중의 대사물	랫드	경구	sponsor Inc	93402	1	
혈액, 소변 및 대변 중의 대사물	개	경구	sponsor Inc	93407	1	
배설						
흡수 및 배설	랫드	경구, 정맥내	sponsor Inc	93302	1	
흡수 및 배설	개	경구, 정맥내	sponsor Inc	93304	1	
흡수 및 배설	원숭이	경구, 정맥내	sponsor Inc	93306	1	
약동학적 약물상호작용						
AZT와의 상호작용 ^a	랫드	경구	sponsor Inc	94051	1	

a- GLP에 의한 보고서

예시

2.6.5.3 약동학시험 : 단회투여 후의 흡수

동물 종 :	<u>마우스</u>	<u>랫드</u>	<u>개</u>	<u>원숭이</u>	<u>사람</u>
성별(암/수)/ 동물 수 :	4 수	3 수	4 암	2 수	6 남
섭취 :	급식	절식	절식	급식	절식
용매/조성 :	현탁액	현탁액	캡슐	현탁액	정제
	10% 아라비아 고무	10% 아라비아 고무		10% 아라비아 고무	
투여방법 :	경구	경구	캡슐	경구	경구
투여량(mg/kg) :	15	8	5	5	4mg
시료(전혈, 혈장, 혈청, 기타) :	혈장	혈장	혈장	혈장	혈장
분석대상물질 :	TRA ^a	MM-180801	MM-180801	MM-180801	MM-180801
분석방법 :	LSC	HPLC	HPLC	HPLC	HPLC
PK 파라미터 :					
Tmax(hr)	4.0	1.0	3.3	1.0	6.8
Cmax(ng/ml or ng-eq/ml)	2,260	609	172	72	8.2
AUC(ng or ng-eq x hr/ml)	15,201	2,579	1,923	582	135
(산출시간-hr)	(0-72)	(0-24)	(0.5-48)	(0-12)	(0-24)
t _{1/2} (hr)	10.6	3.3	9.2	3.2	30.9
(산출시간-hr)	(7-48)	(1-24)	(24-96)	(1-12)	(24-120)

추가정보 :

마우스, 랫드, 개 및 원숭이에 있어 단회 경구투여 후 양호한 흡수가 인정되었다.

하대정맥의 화합물 농도 측정시험에서 랫드 투여 30분 후의 화합물 농도는 체 순환에 비해 약 15배 높았다. 이 결과를 통해 본 화합물의 랫드 에 있어서의 충분한 대사와 담즙배설이 시사되었다.

시험물질 : Curitol Sodium

시험번호 : 95104

CTD내 작성위치 : Volume 1 Section

α^- 총 방사능, ^{14}C

예시

< 양식 A >

2.6.5.5 약동학시험: 기관 분포

시험물질 : Curitol Sodium

CTD내 작성위치 : Vol 21 Section

실험번호 : 95207

동물 종 : 랫드
성별(암/수)/동물 수 : 3 수/각 측정 시
섭취 : 절식
용매/조성 : 액체/물
투여방법 : 경구
투여량(mg/kg) : 10
방사성 핵종 : ^{14}C
특이적 활성 : $2 \times 10^5 \text{Bq/mg}$
시료채취시간 : 0.25, 0.5, 2, 6, 24, 96, 192hr

조직/기관	농도(mcg/mL)					$t_{1/2}$
	0.25	0.5	2	6	24	
혈액	9.2	3.7	1.8	0.9	0.1	
혈장	16.5	7.1	3.2	1.6	0.2	
뇌	0.3	0.3	0.2	0.1	nd	
폐	9.6	14.1	7.3	2.9	0.1	
간장	73.0	54.5	19.9	12.4	3.2	
신장	9.6	13.2	4.9	3.8	0.6	
정소	0.3	0.5	0.6	0.5	0.1	
근육	1.0	1.2	0.8	0.3	nd	

추가정보 : 심장, 부신, 췌장, 위, 소장 등은 검토하였으나 표시는 안 함.

nd = 검출 안 됨.

예시

< 대체양식 B >

2.6.5.5 약동학시험 : 기관 분포

시험물질 : Curitol Sodium

CTD내 작성위치 : Vol 21 Section

실험번호 : 95207

동물 종 : 랫드
성별(암/수)/동물 수 : 3 수/각 측정 시
섭취 : 급식
용매/조성 : 액체/생리식염수
투여방법정맥 내 : 정맥 내
투여량(mg/kg) : 1
방사성 핵종 : 비방사성 화합물
특이적 활성 : -
분석대상물질 : 정량법미변화체/HPLC
시료채취시간 : 10분, 1, 4, 8, 24, 48, 96, 168hr

조직/기관	C _{1hr}		종료시점		Time	AUC	T _{1/2}
	conc.	T/P ¹⁾	conc.	T/P ¹⁾			
심장	1.4	0.08	0.44	22	48	57.3	37.3
간장	4.5	6	1.85	92.5	48	290	51.7
신장	2.8	0.20	1.07	53.5	48	126	36.3
비장	6.5	8.6	3.5	175	48	410	46.9

추가정보 :

¹⁾ [조직[/혈장]

예시

2.6.5.6 약동학시험: 단백질 결합

시험물질 : Curitol Sodium

시험계 : In Vitro

대상물, 시험계와 방법 : 혈장, 한외 여과법

<u>동물 종</u>	<u>시험농도</u>	<u>결 합 %</u>	<u>시험번호</u>	<u>CTD내 작성위치</u>	
				<u>Vol.</u>	<u>Section</u>
랫드	1-100uM	82.1-85.4	95301	21	
개	1-100uM	83.5-88.2	95301	21	
사람	1-100uM	75.2-79.4	96-103-03	45	

추가 정보 :

예시
2.6.5.7 약동학시험: 임신 또는 수유동물 시험

시험물질 : Curitol Sodium
CTD내 작성위치 : Vol 22 Section
실험번호 : 95702

태반이행성

동물 종 : 랫드
임신일수/동물 수 : 임신 14 및 19일/각 측정 시 동물 3마리
용매/조성 : 액체/물
투여방법 : 경구
투여량(mg/kg) : 5
분석대상물질 : 총 방사활성, ¹⁴C
분석방법 : LSC

시간(hr)	14일/30분	14일/24시간	19일/30분	19일/24시간
농도/용량(투여량에 대한 %)				
모체 혈장	12.4	0.32	13.9	0.32
태반	3.8	0.14	3.3	0.32
양수	0.07	0.04	0.04	0.13
태아	0.54	0.03	0.39	0.10

추가정보 : 모체혈액, 혈장, 신장, 난소, 자궁에 대해서도 검토했으나 표시는 안 함.

CTD내 작성위치 : Vol 22 Section
실험번호 : 95702

유즙으로의 배설

동물 종 : 랫드
수유기간/동물 수 : 7일째 / 3마리
섭취조건 : 급식
용매/조성 : 액체/물
투여방법 : 경구
투여량(mg/kg) : 5
분석대상물질 : 총 방사활성, ¹⁴C
분석방법 : LSC

시간(hr)	1	2	4	6	8	24
농도						
유즙	0.6	0.8	1.0	1.1	1.3	0.4
혈장:	1.5	1.4	1.2	0.8	0.6	0.1
유즙/혈장	0.40	0.57	0.83	1.4	2.2	4.0
신생자						

추가정보

예시

2.6.5.9 약동학시험 : *In Vivo*에서의 대사

성별(암/수)/동물 수 : 랫드 : 4 수 개 : 3 암

시험물질: Curitol Sodium

사람 : 8 남

섭취상태 : 급식

용매/조성 :

투여방법 :

투여량(mg/kg) :

방사성 핵종: ^{14}C

비활성: 2×10^5 Bq/mg

랫드 : 액체/물

랫드 : 경구 *

랫드 : 5mg/kg

개 : 캡슐

개 : 경구 캡슐 *

개 : 5mg/kg

사람 : 75-mg 정제

사람 : 경구 정제

사람 : 75mg

동물 종	시료	시료채취시간 또는 기간	시료내의 투여량에 대한 %	시료 중의 화합물의 %			시험번호	CTD내 작성위치	
				모체	M1	M2		Vol	Section
랫드	혈장	0.5hr	-	87.2	6.1	3.4	95076	26	
	소변	0-24hr	2.1	0.6	n.d.	0.2			
	담즙	0-4hr	28.0	15.5	7.2	5.1			
	대변	-	-	-	-	-			
개	혈장	0.5hr	-	92.8	n.d.	7.2	95082	26	
	소변	0-24hr	6.6	6.4	n.d.	n.d.			
	담즙	0-4hr	32.0	28.5	2.8	n.d.			
	대변	-	-	-	-	-			
사람	혈장	1hr	-	87.5	trace	12.5	CD-102	42	
	소변	0-24hr	5.5	2.4	2.9	n.d.			
	담즙	-	-	-	-	-			
	대변	-	-	-	-	-			

추가정보 :

* - 담즙 채취를 위해 십이지장 내 투여

n.d - 검출 안 됨.

예시

2.6.5.13 약동학시험: 배설

시험물질 : Curitol Sodium

동물 종 :	<u>랫드</u>			<u>랫드</u>			<u>개</u>			<u>개</u>		
성별(암/수)/동물 수 :	4수			4수			3수			3수		
섭취 :	절식			절식			절식			절식		
용매/조성 :	액체			액체			캡슐			액체		
	생리식염수			생리식염수						생리식염수		
투여방법 :	경구			정맥			경구			정맥 내		
투여량(mg/kg) :	10			5			10			5		
분석대상물질 :	TRA ^a			TRA ^a			TRA ^a			TRA ^a		
분석법 :	LSC			LSC			LSC			LSC		
배설경로	<u>소변</u>	<u>대변</u>	<u>합계</u>	<u>소변</u>	<u>대변</u>	<u>합계</u>	<u>소변</u>	<u>대변</u>	<u>합계</u>	<u>소변</u>	<u>대변</u>	<u>합계</u>
시간												
0-24hr	26	57	83	22	63	85	20	29	49	23	42	65
0-48hr	30	65	95	27	69	96	25	65	90	28	78	96
0-72hr	31	65	97	28	70	98	26	73	99	29	72	101
0-96hr	31	67	98	29	70	99	26	74	100	29	73	102
시험 번호	95102						95156					
CTD내 작성위치	vol 20, section						vol 20, section					
추가 정보 :												

a - 총 방사능, 회수%, ¹⁴C

예시

2.6.5.14 약동학시험: 담즙 배설

시험물질 : Curitol Sodium

동물 종 :		<u>랫드</u>			<u>랫드</u>	
성별(암/수)/동물 수 :		4 수			4 수	
섭취 :		절식			절식	
용매/조성 :		액체			생리식염수	
투여방법(경구.정맥 내) :		경구			정맥 내	
투여량(mg/kg) :		10			5	
분석대상물질 :		TRA ^a			TRA ^a	
분석방법 :		LSC			LSC	
배설경로 :	<u>담즙</u>	<u>소변</u>	<u>합계</u>	<u>담즙</u>	<u>소변</u>	<u>합계</u>
시간						
0-2hr	37	-	37	75	-	75
0-4hr	50	-	50	82	-	82
0-8hr	62	-	62	86	-	86
0-24hr	79	9	86	87	11	98
0-48hr	83	10	93	88	11	99

시험번호 : 95106

CTD내 작성위치 : Volume 20, Section

a - 총 방사능: 회수%, ¹⁴C

예시

2.6.7.1 독성시험

개요

시험물질 : Curitol Sodium

<u>시험의 종류</u>	<u>동물 종/계통</u>	<u>투여방법</u>	<u>투여기간</u>	<u>투여량</u> (mg/kg)	<u>GLP적용</u>	<u>실시시설</u>	<u>시험번호</u>	<u>작성위치</u> Vol <u> </u> Section <u> </u>
---------------	----------------	-------------	-------------	-----------------------	--------------	-------------	-------------	--

단회투여 독성시험	CD1 마우스	경구, 정맥내	-	0,1000, <u>2000</u> ,5000	Yes	sponsor Inc	96046	1
			-	0, <u>100</u> ,250,500	Yes	CRO Co	96047	1
	Wistar 랫드	경구 정맥 내	-	0, <u>1000</u> ,2000,5000	Yes	sponsor Inc	96050	1
			-	0,100, <u>250</u> ,500	Yes	CRO Co	96051	1
반복투여 독성시험	CD1 마우스	급식	3개월간	0,62.5, <u>250</u> ,1000, 4000,7000	Yes	CRO Co	94018	2
	Wistar 랫드	급식 경구 경구 경구	2주간	0,1000,2000,4000	No	sponsor Inc	94019	3
			2주간	0, <u>500</u> ,1000,2000	No	sponsor Inc	94007	3
			3개월간	0, <u>200</u> ,600,1800	Yes	sponsor Inc	94214	4
			6개월간	0,100, <u>300</u> ,900	Yes	sponsor Inc	95001	5
	비글 견	캡슐 캡슐	1개월간	0,10, <u>40</u> ,100	Yes	sponsor Inc	94020	6
			9개월간	0,5, <u>20</u> ,50	Yes	sponsor Inc	96041	7
	원숭이	경구	5일간	0, <u>500</u> ,1000	No	CRO Co	94008	8
유전독성 시험	<i>S.typhimurium</i> <i>E.coli</i>	<i>In Vitro</i>		0,500,1000,2500, 5000mcg/plate	Yes	sponsor Inc	96718	9
	사람 임파구	<i>In Vitro</i>		0,2.2.5,5,10,20,40mcg/ml	Yes	CRO Co	97634	9
	Wistar 랫드	경구	3일간	0,1000,2000	Yes	sponsor Inc	96037	9

a- 특별한 일이 없는 경우 반복 투여 독성 시험의 밀선을 그은 투여량은 무해용량(NOAEL)을 나타낸다.
(계속)

예시

2.6.7.1 독성시험

개요 (계속)

시험물질 : Curitol Sodium

투여량

작성위치

<u>시험의 종류</u>	<u>동물 종/계통</u>	<u>투여방법</u>	<u>투여기간</u>	<u>(mg/kg)</u>	<u>GLP적용</u>	<u>실시시설</u>	<u>시험번호</u>	<u>Vol</u>	<u>Section</u>
발암성 시험	CD1 마우스	식이	21개월	0,0,25,100,400	Y	CRO Co.	95012	10	
	Wistar 랫드	경구	24개월	0,0,25,100,400	Y	Sponsor Inc	95013	12	
생식·발생독 성시험	Wistar 랫드	경구	a	0,5,30,180	Y	CRO Co.	96208	14	
	Wistar 랫드	경구	F: G6-G15 ^b	0,10,100,1000	Y	Sponsor Inc	94211	15	
	NZW 토끼	경구	F: G6-G18 ^b	0,1,5,25	Y	CRO Co.	97028	16	
	Wistar 랫드	경구	F: G6-L21 ^b	0,7.5,75,750	Y	Sponsor Inc	95201	17	
국소자극 시험	NZW 토끼	경피	1시간	0, 15mg	N	Sponsor Inc	95015	18	
기타 독성시험									
항원성 시험	기니픽	피하	주단회 3주간	0, 5mg	N	CRO Co.	95015	18	
불순물의 독성시험	Wistar 랫드	경구	2주간	0,1000,2000	Y	Sponsor Inc	97025	18	

a - 수컷: 교배 전 4주간, 암컷: 교배 2주간 전부터 임신 7일 까지

b - G= 임신일령 L= 수유일령

예시

2.6.7.2 독성동태시험

독성동태시험시험의 개요

시험물질 : Curitol Sodium

<u>시험의 종류</u>	<u>시험계</u>	<u>투여 방법</u>	<u>투여량</u> (mg/kg)	<u>GLP적용</u>	<u>시험번호</u>	<u>작성위치</u>	
						<u>Vol.</u>	<u>Section</u>
3개월 적응량설정시험	마우스	식이	62.5,250,1000,4000,7000	Y	94018		2
2주간 독성시험	랫드	경구	500,1000,2000	N	94007		3
6개월 독성시험	랫드	경구	100,300,900	Y	95001		5
1개월 독성시험	개	캡슐	10,40,100	Y	94020		6
9개월 독성시험	개	캡슐	5,20,50	Y	96041		7
발암성시험	마우스	식이	25,100,400	Y	95012		10
발암성시험	랫드	경구	25,100,400	Y	95013		12
독성동태시험	토끼	경구	1,5,25	N	97231		16

예시

2.6.7.3 독성동태시험

독성동태시험 결과 개요 정상상태에서의 AUC(mcg-hr/ml)

시험물질 : Curitol Sodium

일일투여량 (mg/kg)	<u>마우스^a</u>		<u>랫드^b</u>		<u>개^c</u>	<u>암컷 토끼^b</u>	<u>사람^f</u>
	<u>수</u>	<u>암</u>	<u>수</u>	<u>암</u>			
1						9	3
5					3	25	
10					4		
20					10		
25	10	12	6	8		273	
40					10		
50					12		
62.5	35	40					
100	40	48	25 ^d 20 ^e	27 ^d 22 ^e	40		
250	120	135					
300			68	72			
400	815	570	90	85			
500			125	120			
900			200	190			
1000	2103	1870	250	240			
2000			327	321			
4000	4975	3987					
7000	8241	7680					

a - 식이

b - 경구

c - 캡슐, 암수합계

d - 6개월간 독성시험

e - 발암성 시험

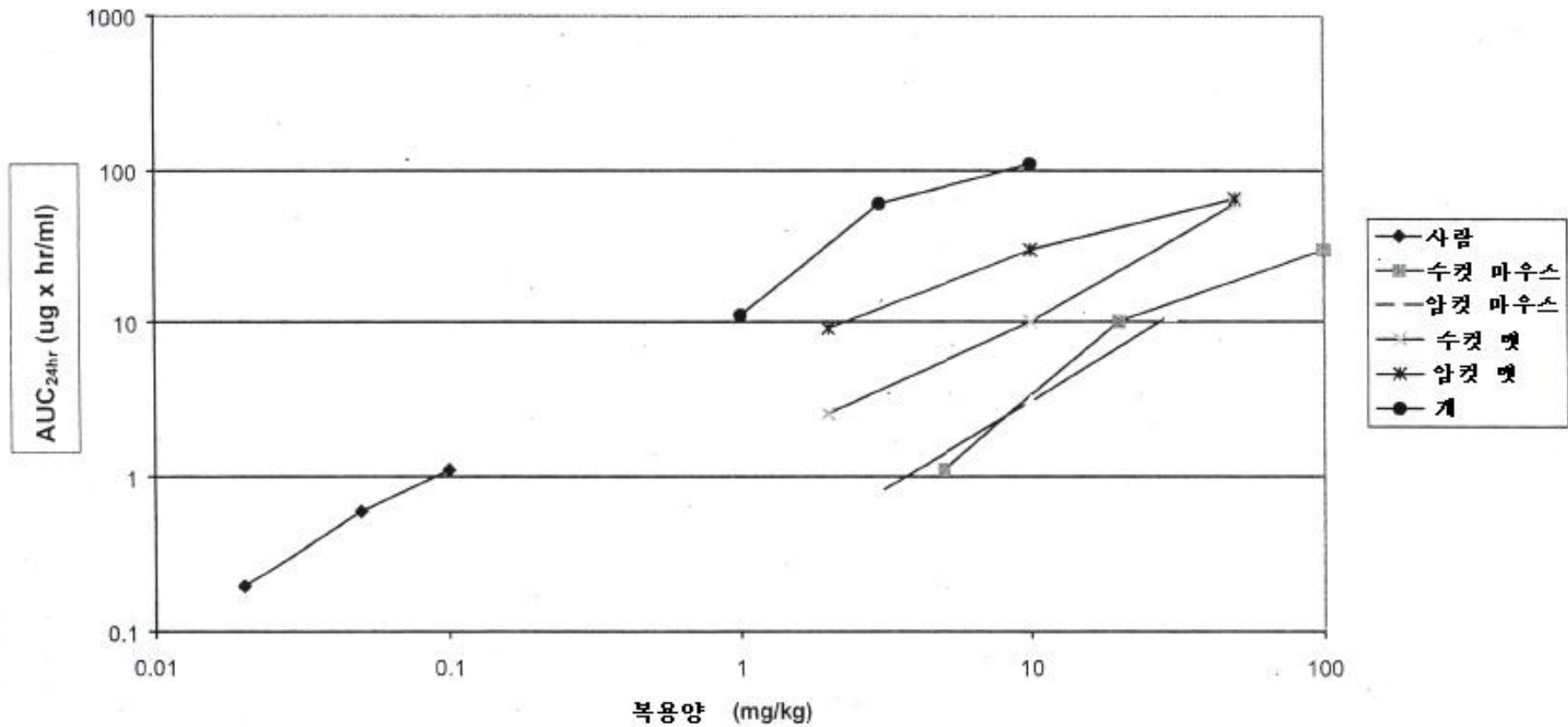
f - 프로토콜 147-007

예시

2.6.7.3 독성동태시험

독성동태시험성적의 개요

시험물질 : Curitol Sodium



마우스에서의 발암성 시험, 랫드에서의 6개월간 독성시험 및 개에서의 9개월간 독성시험과의 비교. 사람에서 1, 2.5 및 5mg OD를 반복 경구 투여 후에 있어서의 미변화체 MM-180801의 정상상태에서의 AUC_{24hr}

예시

2.6.7.4 독성실험

원료

시험물질 : Curitol Sodium

<u>배치 번호</u>	<u>순도(%)</u>	<u>확인된 불순물^a</u>			<u>시험번호</u>	<u>시험방법</u>
		<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>		
<u>신청규격</u>	<u>>95</u>	<u><0.1</u>	<u>0.2</u>	<u><0.3</u>		
LN125	98.2	0.1	0.1	0.2	94007	랫드2주간 경구용량설정시험
					94008	원숭이5일간 경구용량설정시험
					96718	Ames 시험
94NA103	99.1	0.2	0.1	0.2	96046	마우스 단회 경구 투여시험
					96050	랫드 단회 경구 투여시험
					94214	랫드 3개월 경구투여시험
					94020	개 1개월 경구투여시험
					97634	In Vitro 사람 임파구 assay
95NA215	97.3	0.1	0.3	0.1	94047	마우스 단회 정맥 내 투여시험
					96051	랫드 단회 정맥내 투여시험
					96037	랫드 소핵시험
					94211	랫드 배 · 태자발생시험
					97028	토끼 배 · 태자발생시험
95NB003	94.6	0.2	0.3	0.4	94019	랫드 2주간 의존성 시험
					97012	햄스터 항원성 시험
					94018	마우스 3개월 Diet 용량설정시험
96NB101	99.0	0.4	0.1	0.0	95001	랫드6개월 경구투여시험
					95002	개 1년간 경구 투여시험
					95012	마우스 Diet 발암성 시험
					95013	랫드 경구 투여 발암성시험
					96208	랫드 수태능 및 초기배 발생시험
					95015	토끼 국소내성 시험

a - 면적 %

예시

2.6.7.5 단회투여독성시험

시험물질 : Curitol Sodium

<u>동물 종/계통</u>	<u>투여방법(용매/조성)</u>	<u>투여량 (mg/kg)</u>	<u>성별 및 각 군당 동물 수</u>	<u>최대 비치사량 (mg/kg)</u>	<u>추정 치사량 (mg/kg)</u>	<u>특이소견</u>	<u>시험번호</u>
CD-1 마우스	경구 (물)	0, 1000, 2000, 5000	10 수 10 암	≥ 5000 ≥ 5000	>5000	≥ 2000 :일과성의 체중감소 5000:자발운동의 저하, 허탈	96046
	정맥 내 (생리식염수)	0, 100, 250, 500	10 수 10 암	250 250	>250 <500	≥ 250 : 체중감소 500: 3M 및 2F사망	96047
Wistra 랫드	경구 (CMC 현탁액)	0, 1000, 2000, 5000	5 수 5 암	2000 ≥ 5000	>2000 <5000	≥ 2000 :일과성의 체중감소불활발:색소침착물 5000:2M: 사망	96050
	정맥 내 (5%Dextrose)	0, 100, 250, 500	5 수 5 암	250 ≥ 500	>250 <500	250:수컷 체중감소 500:3M 사망	96051

예시

2.6.7.6 반복투여독성시험

비핵심 시험

시험물질 : Curitol Sodium

<u>동물 종/ 계통</u>	<u>투여방법(용매/조성)</u>	<u>투여기간</u>	<u>투여량 (mg/kg)</u>	<u>성별 및 각 군당 동물 수</u>	<u>무해용량^a(mg/kg)</u>	<u>특이조건</u>	<u>시험번호</u>
CD-1 마우스	식이	3개월간	0,62.5, 250,1000, 4000, 7000	10수,10암	수:4000 암:1000	≥4000:저체중,일부 마우스에서 위궤양/미란 7000: 4 수 및 6 암 사망/도살, 저체중, 간의 단세포 괴사	94018
Wistar 랫드	식이	2주간	0,1000, 2000, 4000	5수,5암	1000	≥2000:저체중 4000:2수 및 1암 도살	94019
	경구 (물)	2주간	0,500, 1000, 2000	5수,5암	1000	2000:저체중 간의 단세포 괴사	94007
비글 견	경구 (CMC현탁액)	5일간	0,500, 1000	1수,1암	<500	≥500: 체중감소, 사료섭취량 감소	94008

a - 무해용량

예시 # 1

2.6.7.7A 반복투여독성시험

동물 종/계통 : Wistar 랫드
 시험개시주령 : 5주
 최초 투여일 : 1994.01.15

보고서 제목 : MM-180801 : 랫드 3개월 경구투여독성시험

투여기간 : 3개월간
 투약 후 기간 : 1개월간
 투여방법 : 경구
 용매/조성 : 수용액

시험물질 : Curitol Sodium

시험번호 : 94214
 CTD내 작성위치 : Vol.4 section

GLP적용 : Y

특기사항 : 없음

무해용량 : 200mg/kg/day

일일투여량(mg/kg)

동물 수

독성동태시험 :

AUC(mcg-hr/mL)

Day1

Day28

Day90

특기 소견

사망/도살된 빈사동물 수

체중(%^a)

사료섭취량(%^a)

일반상태

운동성 항진

착색비루, 붉게 얼룩진

피모, 백색 변

수척, 털세움, 뺨뺨한 보행

안과학적 검사

- 특이소견 없음 +경도 ++중등도 +++중도

Dunnetts Test : *-P<0.05 **~P<0.01

a-투여 종료 시, 대조군은 평균치를 나타냄. 투여군은 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 차이는 실측치에 근거함.(%가 아님)
 (계속)

	0 (대조군)		200		600		1800	
	수 : 30	암 : 30	수 : 20	암 : 20	수 : 20	암 : 20	수 : 30	암 : 30
Day1	-	-	30	28	130	125	328	302
Day28	-	-	52	47	145	140	400	380
Day90	-	-	50	51	160	148	511	475
사망/도살된 빈사동물 수	0	0	0	0	0	0	0	0
체중(% ^a)	394 g	244g	0	-1	-10*	-11*	-25**	-45*
사료섭취량(% ^a)	20.4 g	17.2 g	0	-1	-1	-8*	-30**	-50*
운동성 항진	-	-	-	-	-	+	-	++
착색비루, 붉게 얼룩진	-	-	-	-	-	-	++	++
수척, 털세움, 뺨뺨한 보행	-	-	-	-	-	-	-	++
안과학적 검사	-	-	-	-	-	-	-	-

예시 # 1

2.6.7.7A 반복투여독성시험

시험번호 : 94214 (계속)

일일투여량(mg/kg)	0 (대조군)		200		600		1800	
동물 수	수:30	암:30	수:20	암:20	수:20	암:20	수:30	암:30
혈액학적 검사								
헤모글로빈 (g/dl)	15.8	15.0	15.7	14.9	15.8	14.6	14.0*	13.1*
적혈구수 ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	8.1	-	7.9	-	8.1	-	7.4*	-
MCH	-	22	-	21	-	22	-	19*
MCHC	-	34	-	34	-	34	-	30*
혈소판수 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	846	799	825	814	914	856	931*	911*
혈액생화학적 검사								
크레아티닌 (IU/L)	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	1.1*	1.1*
단백질 (g/dl)	-	6.7	-	6.6	-	6.6	-	5.0**
콜레스테롤 (mg/dl)	96	-	86	-	90	-	105*	-
ALT (IU/L)	67	56	60*	52	55*	47*	53*	58
AST (IU/L)	88	92	96	90	87*	84*	85*	93
빌리루빈 (mg/dl)	0.18	0.20	0.17	0.20	0.18	0.20	0.22**	0.26**
칼슘 (meq/L)	-	10.7	-	10.8	-	10.8	-	9.8**
인 (mEq/L)	9.3	-	9.3	-	9.3	-	8.2*	-
소변 검사								
단백질 농도 (mg/dl)	260	49	102	34	123	54	126*	22*
pH	7.5	-	7.5	-	7.2	-	6.3**	-
글루코스 (mg/dl)	-	0	-	0	-	20	-	98**
소변량 (ml)	-	18	-	18	-	16	-	12*

- 특이 소견 없음

Dunnetts Test *-P<0.05 **-P<0.01

(계속)

예시 # 1

2.6.7.7A 반복투여독성시험

시험번호 : 94214 (계속)

일일투여량(mg/kg)	0 (대조군)		200		600		1800	
동물 수	수 : 30	암 : 30	수 : 20	암 : 20	수 : 20	암 : 20	수 : 30	암 : 30
장기 중량 ^b (%)								
신장	3.01g	1.75g	0	+5*	+1	+8**	+12**	+20**
간장	15.9g	8.01g	0	+1	+10*	+12*	+12*	+20**
부검소견								
검사 수	20	20	20	20	20	20	20	20
신장 : 창백화	0	0	0	0	0	5	1	2
위 : 퇴색	0	0	0	0	0	1	1	4
병리조직학적 검사								
검사 된 동물 수	20	20	20	20	20	20	20	20
신장 : 세노관 확장	0	0	0	0	0	6	3	4
경도	0	0	0	0	0	6	1	0
중등도	0	0	0	0	0	0	2	4
위 : 미란	0	0	0	0	0	2	2	9
추가 검사	-	-	-	-	-	-	-	-
회복군에 대한 평가								
평가된 동물 수	10	10	0	0	0	0	10	10
체중 ^a (%)	422g	265g	-1	-2	-3	-4	-10*	-20**
신장 중량 ^b (%)	3.24g	1.81g	0	-1	-1	0	+8*	+10

- 특이 소견 없음

Dunnetts Test *-P<0.05 **-P<0.01

a- 회복기간 종료 시, 대조군은 평균치를 나타냄. 투여군은 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 차이는 실측치에 근거함.(%가 아님)

b- 절대/상대중량 모두 표 안에 표시한 방향에서는 대조군과의 차이가 있으며 숫자는 절대기관 중량의 차이를 %로 표시.

예시 # 2

2.6.7.7B 반복투여독성시험

동물 종/계통 : 비글견

시험개시월령 : 5-6개월

최초 투여일 : 1994.02.02

보고서 제목 : M M-180810 : 개 1개월 경구투여 독성시험

투여기간 : 1개월

투약 후 기간 : 없음

투여방법 : 경구

용매/조성 : Gelatin 캡슐

시험물질 : Curitol Sodium

시험번호 : 94020

CTD내 작성위치 : Vol 6. Section

GLP적용: Y

특기사항 : 투여 종료 시의 간의 효소 유도의 평가

무해용량 : 10mg/kg

일일투여량(mg/kg)

동물 수

독성동태시험 :

AUC(mcg-hr/ml)

Day1

Day28

특이 소견

사망/도살된 빈사동물 수

체 중(%^a)

일반상태:

활동성 저하 (투여후)

안과학적 검사

심전도 검사

혈액학적 검사

혈액생화학적 검사

ALT(IU/L) : 2주

4주

	0 (대조군)		10		40		100	
	수 : 3	암 : 3	수 : 3	암 : 3	수 : 3	암 : 3	수 : 3	암 : 3
Day1	-	-	5	6	10	12	40	48
Day28	-	-	4	5	8	11	35	45
사망/도살된 빈사동물 수	0	0	0	0	0	0	0	0
체 중(% ^a)	9.8kg	9.2kg	0	0	-1	-19**	0	-18**
일반상태:								
활동성 저하 (투여후)	-	-	-	-	-	-	+	++
안과학적 검사	-	-	-	-	-	-	-	-
심전도 검사	-	-	-	-	-	-	-	-
혈액학적 검사	-	-	-	-	-	-	-	-
혈액생화학적 검사								
ALT(IU/L) : 2주	22	25	24	27	21	24	48*	69**
4주	25	27	26	25	23	25	54*	84**

- 특이 소견 없음

Dunnetts Test *-P<0.05 **-P<0.01

a- 회복기간 종료 시. 대조군은 평균치를 나타냄. 투여군은 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 차이는 실측치에 근거함.(%가 아님)

(계속)

예시 # 2

2.6.7.7B 반복투여독성시험

시험번호 : 94020 (계속)

일일투여량(mg/kg)	0 (대조군)		10		40		100	
동물 수	<u>수 : 3</u>	<u>암 : 3</u>	<u>수 : 3</u>	<u>암 : 3</u>	<u>수 : 3</u>	<u>암 : 3</u>	<u>수 : 3</u>	<u>암 : 3</u>
장기 중량(%)								
간장	339g	337g	+1	-1	+17**	+16**	+23**	+21**
부검소견	-	-	-	-	-	-	-	-
병리조직 검사								
검사 된 동물 수	3	3	3	3	3	3	3	3
간장 : 소엽 중심성 비대	0	0	0	0	0	0	2	3
기타 검사:								
간의 효소 유도	-	-	-	-	-	-	-	-

- 특이 소견 없음

Dunnetts Test *-P<0.05 **-P<0.01

a- 절대/상대중량 모두 표 안에 표시한 방향에서는 대조군과의 차이가 있으며 숫자는 절대기관 중량의 차이를 %로 표시.

예시 # 1

2.6.7.8A *In Vitro* 유전독성시험 보고서 제목 : MM-180801:Salmonella 및 *E.coli*을 이용한 Ames 복귀 돌연이변 시험 시험물질 : Curitol Sodium

시험의 형태 : 세균을 이용한 복귀 돌연이변 시험 독립적으로 실시한 시험 수 : 2

시험번호 : 96669

균주 : *S.typhimurium* 및 *E.coil*

플레이트 수 : :3

CTD내 작성위치 : Vol.10 Section

대사활성화제 : Arochlor-유도한 랫드 간 S9, 7.1% 분석세포수/배양 : -

용매 : 시험물질: DMSO 양성대조군 : DMSO

GLP적용 : Y

처리 : 플레이트 법으로 48시간

처리일자 : 1996년 2월

세포독성효과 : 없음

유전독성효과 : 없음

대사활성화제	시험물질	용량단계 (mcg/plate)	분석 #1 복귀 콜로니 수(Mean ±SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 uvrA
대사활성화제 없음	DMSO MM-180801	100mcl/plate	24±9	129±4	15±4	4±2	17±3
		312.5	24±6	128±11	12±4	4±2	14±2
		625	32±9	153±9	9±2	8±2	17±5
		1250	30±4	152±12	9±3	9±2	18±4
		2500	27±5	140±6	9±3	5±1	19±1
		5000	30±3	137±21	15±1	7±2	13±4
	2-니트로 플루오렌 아지드화 나트륨 9-아미노 아크로딘 MMS	2	696				
		1		542	468		
		100				515	
		2.5mcl/plate					573
대사활성화제 있음	DMSO MM-180801	100mcl/plate	27±6	161±12	12±5	5±1	21±8
		312.5	31±4	142±8	12±5	4±2	17±3
		625	30±1	156±15	17±2	9±5	23±3
		1250	33±2	153±13	13±3	8±2	18±3
		2500	35±8	160±4	10±2	8±2	19±5
		5000 ^a	31±4	153±5	9±4	7±1	17±4
	2-아미노 안트라센	2.5	1552	1487	214	61	
		10					366

a- 침전

예시 # 2

2.6.7.8B *In Vitro* 유전독성시험 **보고서 제목 :** MM-180801:초대배양 사람 임파구를 이용한 세포유전독성시험 **시험물질 :** Curitol Sodium
시험의 형태 : 염색체 이상시험 **독립실시된 시험 수 :** 1 **시험번호 :** 96668
계통 : 초대 배양 사람 임파구 **플레이트 수 :** 2 **CTD내 작성위치 :** Vol.10 Section
대사활성화계 : Arochior-유도한 랫드 간 S9,5% **분석세포수/배양:** 100
용매: **시험물질:** DMSO **양성대조군 :** DMSO **GLP적용 :** Y
처리 : 비첨가로 24시간 처리: 시료5시간 처리 후 S9첨가 또는 비첨가로 24시간의 회복시간 **처리일자 :** 1996년 8월
세포독성효과 : 분열지수의 용량 의존적인 감소
유전독성효과 : S9 비첨가의 10 및 20ug/ml, S9첨가의 50 및 200ug/ml에서 염색체 이상양성

대사활성화계	시험물질	농도 (mcg/ml)	세포독성 ^a (대조군에 대한%)	평균 비정상 세포 %	비정상세포/세포	총 다배수세포 수
대사활성화계 없음	DMSO	-	100	2.0	0.02	4
	MM-180801	2.5	78	3.0	0.03	3
		5	59	4.0	0.05	4
		10	36	16.5**	0.20	2
		20	32	35.0**	0.55	3
	마이토 마이신	0.10	52	4.0	0.64	5
대사활성화계 있음	DMSO	-	100	4.0	0.04	3
	MM-180801	2.5	91	4.5	0.05	3
		10	88	4.5	0.05	2
		50	80	9.5*	0.10	4
		200	43	34.0**	0.66	3
	시클로포스파미드	4	68	36.5**	0.63	6

Dunnetts Test * - $P < 0.05$ ** - $P < 0.01$

a - 유사 분열의 지표에 근거.

예시 # 1

2.6.7.9A *In Vivo* 유전독성시험 보고서 제목 : MM-180801 : 랫드 경구 투여에 의한 소핵시험

시험의 형태 : 골수세포의 소핵시험 처리계획 : 3일간 반복투여

동물 종/계통 : Wistar 랫드 시료채취시간 : 최종투여에서 24시간후

주령 : 5주령 투여방법 : 경구

평가한 세포 : 다염성적혈구 용매/조성 : 수용액

분석세포수/동물 : 2000

특기사항 : 없음

독성/세포독성효과 : 2000mg/kg에서 일반증상, 2마리의 사망 또는 골수 PCEs의 감소

유전독성효과 : 없음

노출 여부 증명 : 2000mg/kg에서 명백한 독성

시험물질 : Curitol Sodium

시험번호 : 96683

CTD내 작성위치 : Vol.10 Section

GLP적용 : Y

투여일자 : 1996년 7월

<u>시험물질</u>	<u>투여량</u> (mg/kg)	<u>동물 수</u>	<u>PCEs의 평균 %</u> (±SD)	<u>MN-PCEs의 평균%(±SD)</u>
용매	0	5M	52±1.9	0.20±0.12
MM-180801	2	5M	54±3.7	0.25±0.16
	20	5M	49±3.1	0.20±0.07
	200	5M	50±2.1	0.26±0.08
	2000	3M	31±2.5	0.12±0.03
Cyclophosphamide	7	5M	51±2.3	2.49±0.30**

Dunnetts Test : * - $P < 0.05$ ** - $P < 0.01$

a - based on mitotic indices

예시 # 2

2.6.7.9B *In Vivo* 유전독성시험

시험 형태 : 부정기 DNA 합성시험

동물 종/계통 : Wistar 랫드

주령 : 5주령

평가한 세포 : 간세포

분석세포수/동물: 100

특기사항 : 없음

독성/세포독성효과 : 없음

유전독성효과 : 없음

노출에 대한 근거 : 독성동태시험 - 시험번호 : 94007 랫드 2주간 경구 투여 독성시험을 참조

보고서 제목 : MM-180801: 랫드 경구 투여에 의한 DNA시험

처리계획: 단회투여

시료채취시간 : 2, 16시간

투여방법 : 경구

용매/조성 : 수용액

시험물질 : Curitol Sodium

시험번호 : 51970

CTD내 작성위치 : Vol.10 Section

GLP적용: Y

투여일자 : 1997년 1월

시험물질	투여량 (mg/kg)	동물 수	시간	핵 평균±SD	세포체 평균±SD	NG평균±SD	IR 평균±SD	NGIR평균±SD
용매	0	3M	16	3.5±0.2	7.3±0.3	-3.8±0.4	0±0	-
MM-180801	2	3M	2	3.0±1.1	5.5±1.4	-2.6±0.4	0±0	-
	2	3M	16	4.1±0.5	6.5±0.8	-2.4±0.2	0±0	-
	20	3M	2	3.9±0.2	6.9±0.3	-3.0±0.1	1±0	5.7±0.4
	20	3M	16	3.6±0.3	6.3±0.4	-2.7±0.2	0±0	-
	200	3M	2	4.2±0.2	7.5±0.3	-3.4±0.2	0±0	-
	200	3M	16	3.1±0.3	5.3±0.3	-2.2±0.1	0±0	-
	2000	3M	2	4.8±0.4	8.2±0.7	-3.4±0.4	0±0	-
	2000	3M	16	2.7±0.1	4.8±0.3	-2.1±0.3	0±0	-
DMN	10	3M	2	10.7±3.0	5.8±10	4.9±2.1	41±15	11.4±0.4

Nuclear: 핵입자수 핵상의 입자 수

Cytoplasm: 세포질 입자 수 핵에 인접한 핵의 2배 영역을 계측할 때의 가장 많은 입자 수

NG: 입자 수/핵 핵의 계측 수에서 세포질의 계측 수를 뺀 것

%IR= 최저 5NG안의 세포 %

NGIR = 평균 입자 수/수복 세포의 핵

예시

2.6.7.10 발암성 시험

동물 종/계통 : CD-1 마우스

시험개시연령 : 6주

최초 투여일 : 1995.09.20

보고서 제목 : MM-180801:마우스의 식이로 인한 발암성시험

투여기간 : 21개월

투여방법 : 식이

용매/조성 : 사료 내

대조군의 처리 : 약제 없는 사료

시험물질 : Curitol Sodium

시험번호 : 95012

CTD내 작성위치 : Vol.10 Section

GLP적용 : Y

고용량 선택의 기준 : 독성에 의한 기준

특기사항 : 독성동태시험 측정을 위해 각 약물 투여 군당 각 각 추가적인 암컷과 수컷12마리씩을 6개월 때 채혈한 후 시험에서 제외함.

일일투여용량(mg/kg)

	0 (대조군)		25		100		400	
성별 :	수	암	수	암	수	암	수	암
독성동태시험 :								
28일째의 AUC(mcg-hr/ml ^a) :	-	-	10	12	40	48	815	570
180일째의 C _{ss} (mcg/ml) :	-	-	0.4	0.5	1.7	0.3	34	24
동물 수 :								
개시 시 :	60	60	60 ^c	60	60	60	60	60
사망/도살된 동물 수 :	16	16	15	13	18	20	27	25
최종 도살 동물 수 :	44	44	44 ^c	47	42	40	33	35
생존율(%) :	67	73	75	80	71	68	56	59
체중(% ^b) :	33g	31g	0	0	-7*	0	-13**	-19**
사료섭취량(% ^b) :	6g/day	5g/day	0	0	-9*	-8*	-17**	-15**

Dunnetts Test : * - P<0.05 ** - P<0.01

a - 시험번호 95013에서

b - 6개월째, 대조군은 평균치를 나타냄. 투여군은 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 차이는 실측치에 근거함.(%가 아님)

c - 1마리 불명의 마우스는 평가가 불가능했다.

(계속)

예시

2.6.7.10 발암성 시험

시험번호 : 95012 (계속)

일일투여량(mg/kg)	0 (대조군)		25		100		400	
종양성 병변이 있는 동물 수 :	수 : 60	암 : 60	수 : 59	암 : 60	수 : 60	암 : 60	수 : 60	암 : 60
피부 : 혈관종	0	1	1	0	6 ^b	1	13 ^b	0
혈관육종	1	3	2	2	9	11	18 ^a	24 ^a
부신 : 부신피질 선종	4	1	2	0	4	3	3	1
부신피질 선암종	0	0	0	0	0	1	0	0
선종+선암종	4	1	2	0	4	3	3	1
크롬친화성세포종	0	0	0	0	1	1	0	1
빠 : 골육종	0	1	0	1	0	0	0	0
골종	0	1	0	0	0	0	0	0
부고환 : 육종, 분화	0	0	1	0	0	0	1	0
담낭 : 선종	0	0	1	0	0	0	0	0
하데리안 샘 : 선종	4	2	3	1	3	4	3	1
신장 : 신장세포 선종	1	2	0	0	2	0	0	0
간장 : 간세포 선종	3	1	4	2	3	1	4	1
간세포 암종	2	1	1	2	3	1	0	1
간세포 선종 + 암종	3	2	4	3	5	2	4	1
폐 : 폐포/세기관지 선종	13	10	11	11	14	7	13	4
폐포/세기관지 암종	4	0	1	1	2	2	1	1
선종+암종	15	10	11	12	15	9	13	5

a- 경향 분석, $p<0.005$

b- 경향 분석, $p<0.025$

(계속)

예시

2.6.7.10 발암성 시험

시험번호 : 95012 (계속)

일일투여량(mg/kg)

평가된 동물 수

0 (대조군)		25		100		400	
수 : 60	암 : 60	수 : 59	암 : 60	수 : 60	암 : 60	수 : 60	암 : 60

종격 : 육종, 미분화

0	1	0	0	0	1	0	0
---	---	---	---	---	---	---	---

난관 : 선종

	1		1		0		0
--	---	--	---	--	---	--	---

췌장 : 섬세포 선종

1	0	0	0	0	0	0	0
---	---	---	---	---	---	---	---

복막 : 골육종

1	0	0	0	1	0	0	1
---	---	---	---	---	---	---	---

정낭 : 선종

0		1		0		0	
---	--	---	--	---	--	---	--

위 : 골연골육종

0	0	0	1	0	0	0	0
---	---	---	---	---	---	---	---

홍선 : 홍선종

0	1	0	0	0	0	0	0
---	---	---	---	---	---	---	---

갑상선 : 여포세포선종

0	1	0	0	0	1	0	0
---	---	---	---	---	---	---	---

자궁 : 유두낭선종

	1		0		2		0
--	---	--	---	--	---	--	---

전신 : 임파육종

6	13	4	11	3	12	5	11
---	----	---	----	---	----	---	----

전신 : 조직구육

1	0	0	0	0	1	0	0
---	---	---	---	---	---	---	---

특이소견

-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---

부검소견

병리조직학적 검사 - 비종양성 병변

간장 : 간세포 비대

4	2	3	2	4	1	40**	45**
---	---	---	---	---	---	------	------

정소 : 정자형성저하

1		2		15*		30**	
---	--	---	--	-----	--	------	--

-특기할 만한 소견 없음

Fisher Exact Test *-p<0.05 **-p<0.01

예시

2.6.7.11 생식·발생 독성시험

비핵심 시험

시험물질 : Curitol Sodium

<u>동물 수/계통</u>	<u>투여방법</u> (용매/조성)	<u>투여기간</u>	<u>투여량</u> mg/kg	<u>각 군당 동물 수</u>	<u>특이 소견</u>	<u>시험번호</u>
Wistar 랫드	경구 (물)	G6에서 G15	0.500.1000 2000	임신 암컷 8마리	≥ 1000: 사망,체중감소 사료섭취량감소, 임상 증상의 변화, 배자 흡수	94201
NZW 토끼	경구 (CMC현탁액)	13일간	0, 5, 15, 45	비임신 암컷 6마리	≥ 15: 체중증가억제 및 사료섭취량 감소 45 : 4마리 사망	97020

G = 임신일령

예시

2.6.7.12 생식·발생독성시험 - 수태능 및 초기배발생시험

보고서 제목 : MM-180801: 랫드 수태능 및 초기배발생시험을 위한 경구투여시험

시험물질 : Curitol Sodium

ICH4.1.1과 시험디자인의 유사여부? Y

투여기간 : M: 교배 전 4주

시험번호 : 97072

동물 종/계통 : Wistar 랫드

F: 교배2주간 전부터 임신 7일까지

CTD내 작성위치 : Vol. 6 Section

시험개시주령 : 10주

교배성립일 : 0 일

최초 투여일 : 1997년 3월 3일

제왕절개일 : 임신 16일째

GLP적용 : Y

특기사항 : 없음

투여방법 : 경구

무해용량 :

용매/조성 : 수용액

F₀ 수컷 : 100mg/kg

F₁ 암컷 : 100mg/kg

F₁ 한배새끼 : 1000mg/kg

<u>일일투여량(mg/kg)</u>	<u>0 (대조군)</u>	<u>10</u>	<u>100</u>	<u>1000</u>
<u>수컷</u> 독성동태시험:AUC ^b (mcg-hr/ml)	-	1.8	25	320
평가 동물 수	22	22	22	22
사망/도살된 빈사동물 수	0	0	0	0
일반 상태:				
유연	-	-	+	++
부검 소견	-	-	-	-
체중(% ^a)	452g	0	0	-12*
교배 전 평균 일수	2.7	2.5	2.3	2.8
교배한 수컷 동물 수	22	21	22	22
생식력 있는 수컷 동물 수	21	21	21	21

- 특기 소견 없음 +경도 ++중등도 +++중도

Dunnetts Test *-P<0.05 **-P<0.01

a - 투여 4주 후, 대조군은 평균치를 나타냄. 투여군은 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 차이는 실측치에 근거함.(%가 아님)

b - 시험번호. 94220에서

(계속)

예시

2.6.7.12 생식·발생 독성시험

시험번호 : 97072

일일투여량(mg/kg)	0 (대조군)	10	100	1000
암컷 독성동태시험 : AUC ^b (mcg-hr/ml)	-	2.1	27	310
평가 동물 수	22	22	22	22
사망/도살된 빈사동물 수	0	1	0	0
일반 상태:				
유연	-	-	-	+
부검 소견	-	-	-	-
교배 전 체 중(% ^a)	175g	0	0	-5*
임신 중 체 중(% ^a)	225g	0	0	-12**
교배 전 사료섭취량(% ^a)	14g	0	0	-6*
임신 중 사료섭취량(% ^a)	15g	0	0	-15**
평균 성주기/14일	3.9	3.8	3.8	3.9
교배 전 평균일 수	2.1	2.3	2.5	2.2
정자가 확인된 동물 수	21	22	22	21
임신한 암컷 동물 수	21	21	22	20
평균 황체 수	15.9	15.8	16.8	15.3
평균 착상 수	14.5	14.0	15.3	13.8
평균 착상 전 소실률(%)	8.8	11.4	8.9	9.8
평균 생존 수태산물 수	13.3	13.3	14.3	12.8
평균 흡수 수	1.2	0.7	1.0	1.0
사망 수태산물 수	0	0	0	0
평균 착상 후 소실률(%)	8.3	5.0	6.5	7.2

- 특이 소견 없음 +경도 ++중등도 +++중도

Dunnetts Test *-P<0.05 **-P<0.01

a - 투여 4주 후. 대조군은 평균치를 나타냄. 투여군은 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 차이는 실측치에 근거함.(%가 아님)

b - 시험번호. 94220에서

예시

2.6.7.13 생식·발생독성시험 - 배·태자발생시험

보고서 제목 : MM-180801 : 토끼 배·태자발생시험을 위한 경구투여시험
ICH4.1.3과 시험디자인의 유사여부? Y 투여기간 : G6-G18

교배성립일 : Day0

동물 종/계통 : NZW 토끼

최초 투여일 : 1997년 8월7일 용매/조성 : 수용액

특기사항 : 없음

무해용량 :

F₀ 암컷 : 1mg/kg

F₁ 한배새끼 : 5mg/kg

시험물질 : Curitol Sodium

시험번호 : 97028

CTD내 작성위치 : Vol.6 Section

일일투여량(mg/kg)	0 (대조군)	1	5	25
모체/용량 : 독성동태시험:AUC ^b (mcg-hr/ml)	-	2.6	31	345
임신한 암컷 동물 수	20	19	20	20
사망/도살된 빈사동물 수	0	1	1	0
유산 또는 완전 흡수된 한배새끼 수	0	0	0	3
일반 상태	-	-	-	++
부검 소견	-	-	-	-
체중(% ^a)	3.2kg	0	-15*	-20**
사료섭취량(% ^a)	60g/day	0	-9*	-16**
평균 황체 수	9.4	9.3	9.4	10.4
평균 착상 수	7.9	8.1	9.1	9.4
평균 착상 후 소실률(%)	15.8	13.1	4.0	8.9

-특이 소견 없음 +경도 ++중등도 +++중도

Dunnetts Test *-P<0.05 **-P<0.01

a - 투여 종료 시, 대조군은 평균치를 나타냄. 투여군은 대조군과의 차이를%로 표시. 통계학적 차이는 실측치에 근거함.(%가 아님)

b - 시험번호. 97231

(계속)

예시

2.6.7.13 생식·발생 독성시험

시험번호 : 97028

	일일투여량(mg/kg)	0 (대조군)	1	5	25
<u>한배새끼</u> : 평가된 한배새끼 수		18	16	17	18
생존 태아 수		140	126	148	86*
평균 흡수된 배자 수		0.2	0.3	0.4	4.7**
사망 태아 수		1	0	0	0
평균 착상 후 소실률(%)		4.3	2.8	5.4	49.0**
평균 태자체중(g)		44.82	42.44	42.14	42.39
태아의 성비(% 수컷)		46.3	57.7	57.4	52.8
태아의 기형:					
외표 이상					
하악 : 단소					
태자 수(%)		0	0	0	7(8.0)*
한배새끼 수(%)		0	0	0	5(27.8)**
내장이상					
혀 : 결손					
태자 수(%)		0	0	0	6(6.9)*
한배새끼 수(%)		0	0	0	6(33.3)**
골격이상					
하악골 : 벌어짐					
태자 수(%)		0	0	0	10(11.5)**
한배새끼 수(%)		0	0	0	8(44.4)**
늑골 : 경부					
태자 수(%)		2(1.4)	0	1(0.7)	0
한배새끼 수(%)		1(5.6)	0	1(5.9)	0
흉골 : 변형					
태자 수(%)		2(1.4)	1(0.8)	0	1(1.2)
한배새끼 수(%)		2(11.1)	1(6.3)	0	1(5.6)
총 영향받은 태자(한배새끼)		2(2)	1(1)	0	15(10)

- 특기할 사항 없음

Fisher Exact Test *-P<0.05 **-P<0.01

예시

2.6.7.14 생식·발생독성시험 - 출생전·후발생 및 모체기능시험

보고서 제목 : MM-180801: 랫드 출생전·후발생시험을 위한 경구투여시험

ICH4.1.3과 시험디자인의 유사여부? Y 투여기간 : G6-L21

교배성립일 : Day0

동물 종/계통: Wistar 랫드

시험개시 주령 : 9-10주

첫회 투여일시 : 1995년 10월 8일

특기사항 : 없음

무해용량

F₀ 암컷 : 7.5mg/kg

F₁ 수컷 : 75mg/kg

F₁ 암컷 : 75mg/kg

시험물질 : Curitol Sodium

시험번호 : 95201

CTD내 기재장소 : Vol.6 Section

투여방법 : 경구

용매/조성 : 수용액

한배새끼 중 선택적 도태 실시/비실시(culled) : 4마리/성별/한배새끼 GLP적용 : Y

일일투여량(mg/kg)	0(대조군)	7.5	75	750
F ₀ 암컷 : 독성동태시험:AUC ^b (mcg-hr/ml)	-	2.4	21	150
임신한 암컷 동물 수	23	21	22	23
사망/도살된 빈사동물 수	0	0	0	8
일반 상태	-	-	++	+++
부검 소견	-	-	-	-
임신 전 체중(% ^a)	225g	0	0	-25**
수유 시 체중(% ^a)	210g	0	0	0
임신 중 사료섭취량(% ^a)	15g	0	0	-12*
수유 시 사료섭취량(% ^a)	16g	0	0	0
평균 임신 기간(일수)	22.1	22.2	22.1	23.5 ⁺
이상분만	-	-	-	-

- 특이 소견 없음 +경도 ++중등도 +++중도 G=임신일령 L=수유일령

Dunnetts Test *-P<0.05 **~P<0.01

Kruskal-Wall's with Dunn's procedure +-P<0.05

a - 임신 내지는 수유기의 종료 시점. 대조군은 평균치를 나타냄. 투여군은 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 차이는 실측치에 근거함.(%가 아님)

b - 시험번호. 97227에서

예시

2.6.7.14 생식 발생 독성시험

시험번호 : 95201

일일투여량(mg/kg)	0(대조군)	7.5	75	750
F₁ 한배새끼 : (이유 전)				
평가된 한배새끼 수	23	21	22	15
평균 출생자 수/한배새끼	13.6	13.8	14.9	11.2++
평균 생존 출생자 수/한배새끼	13.5	13.8	14.6	9.4++
평균 사망 출생자 수/한배새끼	0.1	0.0	0.3	1.8+
생후 4일후 신생자 생존률	-	-	-	-
생후 이유까지 신생자 생존률	-	-	-	-
출생자 체중변화 ^a (%)	60	58	62	53*
출생자 성비(% 암컷)	51	53	49	51
출생자 일반상태	-	-	-	-
출생자 부검 소견	-	-	-	-
F₁ 수컷 : (이유 후)				
이유 후 평가 동물 수	23	21	22	15
사망/도살된 빈사동물 수	-	-	-	-
일반 상태	-	-	-	-
부검 소견	-	-	-	-
체중변화 ^b (g)	200	195	195	186*
사료섭취량(% ^b)	15g	0	0	-11*
포피의 분리	-	-	-	-
감각기관의 기능	-	-	-	-
운동기능	-	-	-	-
학습 및 기억	-	-	-	-
교배 전 평균일수	2.4	3.3	2.9	3.5
교배한 수컷 동물 수	23	21	21	23
임신한 암컷 동물 수	23	21	19	20

- 특이 소견 없음 +경도 ++중등도 +++중도

Dunnetts Test *-P<0.05 **-P<0.01

Kruskal-Wall's with Dunn's procedure +-P<0.05 +-+P<0.01

a-출생에서 이유까지.

b-이유에서 교배까지. 대조군은 평균치를 나타냄. 투여군은 대조군과의 차이를 %로 표시. 통계학적 차이는 실측치에 근거함.(%가 아님)
(계속)

예시

2.6.7.14 생식 발생 독성시험

시험번호 : 95201 (계속)

<u>일일투여량(mg/kg)</u>		<u>0(대조군)</u>	<u>7.5</u>	<u>75</u>	<u>750</u>
<u>F₁</u> 암컷 :	이유 후 평가 동물 수	23	21	22	23
	(이유 후) 사망/도살된 빈사동물 수	0	1	0	0
	일반 상태	-	-	-	-
	부검 소견	-	-	-	-
	교배 전 체중변화(g)	226	230	235	196*
	임신 중 체중변화(g)	153	160	144	158
	교배 전 사료섭취량(%)	15g	0	0	-13*
	임신 중 사료섭취량(%)	16g	0	0	0
	질 개구까지의 평균일령(일수)	-	-	-	-
	감각기관의 기능	-	-	-	-
	운동 기능	-	-	-	-
	학습 및 기억력	-	-	-	-
	교배 전 평균일수	2.4	3.3	3.1	3.5
	정자가 확인된 암컷 동물 수	23	21	21	23
	임신한 암컷 동물 수	23	21	20	21
	평균 황체 수	16.4	16.2	15.8	15.5
	평균 착상 수	15.8	15.2	14.4	14.9
	평균 착상 전 소실률(%)	3.8	6.3	12.3	3.7
<u>E1</u> 태아 :	평균 생존 수태 산물/한배새끼	15.0	14.9	13.6	14.4
	평균 흡수 배자 수	0.8	0.3	0.8	0.5
	사망 수태 산물 수	0	0	0	0
	평균 착상 후 소실률(%)	5.1	2.2	5.2	3.4
	태자의 체중 변화(g)	3.69	3.65	3.75	3.81
	태아의 성비 (% 수컷)	53	49	54	54
	태아의 기형	-	-	-	-

- 특이 소견 없음 +경도 ++중등도 +++중도

Dunnetts Test *-P<0.05 **-P<0.01

a - 이유에서 교배까지.

b - 이유 후의 기간 중. 대조군은 평균치를 나타냄. 투여군은 대조군과의 차이를%로 표시. 통계학적 차이는 실측치에 근거함.(%가 아님) (계속)

예시

2.6.7.17 그 외의독성시험

시험물질 : Curitol Sodium

<u>동물 종/계통</u>	<u>투여방법</u>	<u>투여기간</u>	<u>투여량</u> (mg/kg)	<u>성별 및 각 군당</u> <u>동물 수</u>	<u>특이소견</u>	<u>시험번호</u>
항원성 시험 기니픽	피하	3주간 주 1회; 유발은 1주일 후	0.5mg	5수, 5암	지연형 과민성 반응의 경미한 양성 피부 아나필락시스 및 전신성 아나필락시스는 인정되지 않음	97012
불순물의 독성시험 WISTAR 랫드	경구	2주일	0, 1000, 2000	10수, 10암	MM180801에 불순물로서 2%의 Z-이성체를 함유;독성소견은 불순물을 포함하지 않은 MM-180801과 동일	97025

Table표 2.7.1.1 생체이용률시험

시험 번호	시험목적	시험설계	치료법 (복용량,복용형태, 투여경로) [제품 ID]	피험자 (명수남/여),유형 , 나이.평균(범위))	Mean paramenters (+/- SD)						시험 보고서 위치
					Cmax (mg/L)	Tmax (hr)	AUC* (mg/L ×hr)	Cmin** (mg/L)	T1/2 (hr)	기 타	
192 (일본)	200mg정과 200mg대조약의 흡수량 비교를 위한 파일럿 relative BA시험	공개, 무작위, 교차시험, 단독 200 mg 복용	200mg Tab.,p.o. [17762] 200mg Tab..p.o. [19426]	20 (10/10) 건강한 피험자 27세 (20-35)	83±21 80±32	1 0.5	217±20 223±19		3.1 2.9		
195 (일본)	음식섭취후 및 절식하의 XX의 comparative BA시험	공개, 무작위,교차시험 단독 200 mg 복용	200mg Tab, p.o. [19426]	30 (15/15) 건강한 피험자 32세 (26-50)	83±21 120±20	1 2	217±20 350±40				

AUC*: AUC_T or AUC_∞

Cmin** : 반복투여

표 2.7.1.2 *In vitro* 용출시험결과의 요약

시험번호	제 품ID/배 치번호	제 형	조 건	시 험 조 의 갯 수	평 균 용 출 율 % (범 위)			시 험 보 고 서 위 치
					수 집 시 간			
1821	979-03	25mg 캡 술.	용출; 제2법 (USP) 회전속도: 50rpm 용출액/온도: 물 37℃	12	10분 42 (32-49)	20분 71 (58-85)	30분 99(96-100)	

표 2.7.2.1 약물상호작용평가를 위해 PK 결과의 요약

임상시험계 획서번호(지역)	제 품 ID/배 치 # (NME)	시험목적	시험 디자인	#피험자수 (등록/완료, 남/녀)	HV/P¹: (나이, 평균, 범위)	투약군		기질약물의 평균 PK parameter (%CV)					기하평균치의 비 신뢰구간²		위치
						기질	상호작용 약물	Cmax	Tmax	AUC	T1/2	CL/kg	Cmax	AUC	
001 (미국)	19B 배 치 0034	약물 X에 미치는 warfarin의 영향	무작위 교차 시험	(8M/4F) (7M/4F)	HV(34,20-41)	Drug X 100mg bid x 7d	위약	45(18) · g/mL	2.0(30)hr	456(24) · g·hr/mL	4.25(30)hr	0.05 (20) mL/min/kg	1.16 1.01-1.30	1.16 1.03-1.34	
						Drug X 100mg bid x 7d	Warfarin 10mg qd x 7d	50(20) · g/mL	2.1(35)hr	530(27) · g·hr/mL	4.75(35)hr	0.04(22) mL/min/kg			
001 (미국)	19B 배 치 0034	약물 X에 미치는 warfarin의 영향	무작위 교차 시험	8M/4F/ (7M/4F)	HV(34,20-41)	Warfarin 10mg qd x 7d	위약	12(25) · g/mL	1.5(30)hr	60(37) · g·hr/mL	40(35)hr	0.04(30) mL/min/kg	1.08 0.92-1.24	1.07 0.92-1.18	
						Warfarin 10mg 1d x 7d	drug X 100mg bid x 7d	13(20) · g/mL	1.45(27)hr	64(39) · g·hr/mL	42(37)hr	0.39(34) mL/min/kg			
002 (UK)	19B2 배 치 0035	약물 X에 미치는 cimetidine의 영향	교차, 단일 배열	4M/8F/ (4M/8F)	HV(30,19-45)	Drug X 50mg bid x 5d	위약	49(18) · /mL	2.1(30)hr	470(24) · g·hr/mL	4.4(30)hr	0.05(20) mL/min/kg	1.22 1.03-1.40	1.36 1.11-1.53	
						Drug X 50mg bid x 5d	cimetidine 200mg bid x 5d	60(10) · g/mL	2.2(30)hr	640(24) · g·hr/mL	5.2(30)hr	0.03(20) mL/min/kg			

¹HV : 건강한 피험자들 , P=환자

₂ 시험약과 상호작용평가를 위해 상호작용 약물 복용시의 값/시험약과 위약복용시의 값

표 2.7.3.1 유효성과 안전성을 평가한 임상시험의 개요

임상시험계 획서번호	임상시험 실시기관 수 시험지역	시험개시일 등록상태, 날짜 총등록피험자 수/최종등록목 표	시험설계 대조군의 유형	시험군/ 대조군 용량, 경로 & 용법	시험목적	군당 피험자수 등록/완료	투여 기간	성별(M/F) 나이 중앙값 (범위)	진단기준 선정기준	1차 평가 변수
PG-2476	1 U.Antarctic a	Aug-94 완료, Apr 98 50/50	무작위, 이중눈가림, 평행 위약	TP: 30mg po bid Pbo	유효성과 안전성	27/24 23/21	4주	27/23 38(20-64)	가벼운 고혈압 이완 90-100 수축150-170	4주에 이완기혈압 과 수축기혈압 의 기저치로 부터의 변화
PG-2666	4 Florda병원 Smith & Jones CRO	5월-98 진행중, 2001년 5월 126/400	무작위, 공개, 평행. 위약과 용량반응	TP: 100mg po bid TP: 50mg po bid TP:25mg po bid Placebo	유효성과 안전성 장기간유 효성 및 안전성	34/30 30/28 34/32 28/26	4주, 추가 12주 공개	66/60 55(24-68)	가벼운 고혈압 이완 90-100 수축 150-170	4주와 12주에 이완기혈압 과 수축기혈압 의 기저치로부 터의변화

Table 2.7.3.2 유효성평가결과

임상시험계 획서번호	시험군	피험자수 등록/완료	평균 수축기과 이완기 혈압			1차평가변수 40주에 위약과 시험군과의 DBP 차이	통계분석 방법/ P value	이차평가변수 정상화된비율* *% (ITT분석)	기타
			기저치	20주	40주				
PG-26 78	TP:100mg po bid	34/30	162/96	140/85	138/84	6		88	
	TP:50mg po bid	30/28	165/97	146/87	146/87	4		78	
	TP:25mg po bid	34/32	167/96	148/88	148/88	2		50	
	TP:10mg po bid	26/20	162/95	153/93	153/93	-4		20	
	위약	28/26	166/97	160/92	159/91			30	

**정의를 기재

표 2.7.4.1 일일평균투여량과 투여기간별 피험자약물노출정도

Intravenous formulation

N=

Cutoff Date:

기간 (주)	일일투여량(mg)							
	0<용량≤5mg	5<용량≤10mg	10<용량≤20mg	20<용량≤30mg	30<용량≤50mg	50mg <용량	총합 (모든 용량)	%
0<기간≤1								
1<기간≤2								
2<기간≤4								
4<기간≤12								
12<기간≤24								
24<기간≤48								
48<기간≤96								
기간>96								
총합(모든 기간)								
%								

유사한 표를 중간용량, 최대용량, 최대 복용량, 장기간 투여량별로 나타낼 수 있다. 동일한 표를 시험별로 그리고 특정군별(연령별, 성별, 인종별, 다른 합병증별, 병용약물별, 이러한 요소들의 병합)로 나타낼 수 있다. 투여량은 mg/kg, mg/m², 혈중농도(가능하다면)로 나타낼 수 있다.

표 2.7.4.2 인구통계학적 특성

	시험군		
	투약군 N=	위약군 N=	활성대조군 N=
나이(연령) 평균±SD 범위	50±15 20-85		
그룹			
<18	N(%)	N(%)	N(%)
18-40	N(%)	N(%)	N(%)
40-64	N(%)	N(%)	N(%)
65-75	N(%)	N(%)	N(%)
>75	N(%)	N(%)	N(%)
성별			
여성	N(%)	N(%)	N(%)
남성	N(%)	N(%)	N(%)
인종			
동양인	N(%)	N(%)	N(%)
흑인	N(%)	N(%)	N(%)
코카시안	N(%)	N(%)	N(%)
기타	N(%)	N(%)	N(%)
다른요인			

표 2.7.4.3 위약 또는 대조군을 이용한 임상시험에서의 이상반응의 발생율

신체기관별/이상반응	시험약			위약	대조군 1	대조군 2	
	All dose n=1685	10mg n=968	20mg n=717	n=425	20mg n=653	50mg n=334	100mg n=546
전신							
현기증	19(1%)	7(1%)	12(2%)	6(1%)	23(4%)	1(<1%)	3(1%)
기타.							
순환기계							
기립성저혈압	15(1%)	10(1%)	5(1%)	2(<1%)	7(1%)	6(2%)	12(2%)
기타							
소화기계							
변비							

표 2.7.4.4 개개 임상시험에서의 이상반응의 발생율

	투약군별 이상반응							
발현부위/이상반응	Study 95-0403			Study 96-0011		Study 97-0007		Study 98-0102s
	약물 x 60mg bid N=104	약물 x 60mg bid N=102	위약 N=100	약물 x 60mg bid N=500	위약 N=495	약물x 60mg bid N=200	약물 x 100mg bid N=200	약물 x 60mg bid N=800
전신								
현기증	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	
기타.	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	
순환기계								
기립성저혈압								
기타								
소화기계								
변비								

표 2.7.4.5 시험별 투여중단된⁴ 환자수: Controlled trial

		중단된 환자 총합				중단이유			중단된 환자를 제외한 유효성 데이터
		총 합	M/F	나이>65	인종(그룹별로 정리)	이상반응 N(%)	효과부족 N(%)	그외 N(%)	N (%)
시험	약물X	N(%)	N(%) / N(%)	N(%)	N(%) / N(%) / N(%)				
XXX	위약								
시험	약물X								
AAA	대조약A								
시험	약물X								
BBB	대조약B								
시험	약물X								
CCC	대조약C								
모든군									

주석: 중단된 환자의 데이터는 투여량별로 세분화한다.(데이터가 이용가능하다면)¹⁾

⁴ 중단된 환자 수는 등록되었으나 계획된 투여과정을 완료하지 못한 피험자(약물을 중단한 피험자, 초기에 다른 약물로 대체한 피험자, follow up을 실패한 환자를 포함)를 말함

표 2.7.4.6 사망자 리스트

Treatment:

Test Product:

Cutoff Date:

시험/ 출처 ¹	시험센 타	환자 ID	나이 (yrs)	성별	투여량	투여기간 (일)	진단	사망원 인	다른 약물치료	다른 진료조건	상세한설명 이 기재된 곳의 위치

¹PM= 시판 후 사망자

이 리스트는 임상시험에서 일어났거나 다른 이차적인 원인(예 시판후)에 의한 모든 사망자를 포함한다. 전자적으로 제출된 서류에서는 사망에 대해 자세히 기술된 곳으로 링크를 붙인다.

주석은 표에 기재된 사망에 대해 일정하게 다음과 같은 방법으로 기재한다. 예를 들면 약물의 노출동안에 일어나거나, 약물 중단 후 30일 이내에 일어났거나, 약물투여기간동안 나타난 이상반응에 의한 사망이 일어났는지 또는 30일간의 추적조사기간동안 일어났는지에 대해 기술한다. 다른 방법들로 기재하는 것이 적절한 경우에는 이를 적용할 수 있다.

비슷한 리스트가 위약과 대조군을 투여한 환자에 대해 제시되어야 한다.

제3부 : 품질평가자료

3.1. 자료목차(TABLE OF CONTENTS)

신청 자료의 목차를 기재한다.

3.2. 본문(BODY OF DATA)

3.2.S. 원료의약품(DRUG SUBSTANCE)

3.2.S.1. 일반정보(General Information)

3.2.S.1.1. 명칭(Nomenclature)

원료의약품의 명칭에 대한 정보를 기재한다. 예를 들어

- 국제일반명칭(INN: International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances);
- 공정서 수제품목은 그 수재명;
- 화학명;
- 회사 또는 실험실 코드;
- United States Adopted Name(USAN); Japanese Accepted Name (JAN); British Approved Name(BAN);
- Chemical Abstract Service(CAS) 등록번호를 기재한다.

3.2.S.1.2. 구조(Structure)

상대적 및 절대 입체화학적 특성을 포함한 구조식, 분자식 및 분자량을 기재한다.

생물의약품 :

당화 위치 또는 단백질 해독 후 변형(post-translational modification)을 표시하여 도식화한 아미노산 서열과 상대 분자량을 적절히 기재한다.

3.2.S.1.3. 일반적 특성(General Properties)

물리화학적 특성 및 기타 중요한 특성에 대해 기재한다.

생물의약품의 경우 생물학적 활성을 포함한다.

3.2.S.2. 제조(Manufacture)

3.2.S.2.1. 제조원(Manufacturer(s))

제조 및 시험에 관한 모든 사업소 또는 시설에 해당하는 제조원의 명칭, 주소, 책임 부과범위(Responsibility) 및 수탁업소를 기재한다.

3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정관리(Description of Manufacturing Process and Process Controls)

원료의약품의 실제 제조방법을 기재하도록 한다.

분자식, 분자량, 수율, 출발물질의 화학구조, 중간체, 시약 및 입체화학을 반영하는 원료의약품을 포함하는 제조(합성)공정에 대한 흐름도를 기재하고 이 흐름도에는 합

성조건과 사용 용매를 기재한다.

제조방법은 순차적인 공정 절차로 기재한다. 원료약품의 양, 용매, 상업적 생산규모의 대표적인 배치 크기를 반영하는 촉매와 시약, 주요공정(critical) 단계에 대한 확인, 공정관리, 장비와 작업조건(예 : 온도, 압력, pH, 시간)을 포함한다.

대체공정이 있는 경우는 최초 공정과 동등한 정도로 기재한다. 재가공 단계(reprocessing step)는 그 공정을 명확히 하고 그 타당성을 기재한다. 타당성을 뒷받침하는 모든 자료는 문헌을 인용하거나 3.2.S.2.5. 공정 밸리데이션 및 평가항에 기재한다.

생물의약품 :

일반적으로 세포은행 바이알 한 개로 시작하여 세포배양, 회수, 정제와 변형 반응을 거쳐, 충전, 저장 및 출하 조건을 포함한 제조공정을 표시한다.

배치와 배치 크기의 정의

회수물 또는 중간체에 대한 모든 풀링(pooling)과 배치 크기 또는 스케일에 대한 정보를 포함하는 배치 번호 부여 시스템을 기재한다.

세포 배양과 회수

최초 접종(예를 들어 한 개 또는 한 개 이상의 제조용 세포은행 바이알에 담긴 세포들)에서부터 마지막 회수 작업까지의 제조방법을 보여주는 흐름도를 제출한다. 흐름도에는 모든 단계(즉, 단위 작업)와 중간체가 포함되어야 한다. 각 단계별로 개체수배가정도(population doubling level), 세포 농도, 부피, pH, 배양시간, 유지시간, 온도와 같은 해당정보를 기재한다. 기준이 설정되어 있는 주요공정(3.2.S.2.4 참조)과 주요 중간체를 명시한다.

흐름도의 각 공정단계에 대하여 설명한다. 예를 들어, 스케일; 배양 배지와 기타 첨가물(상세사항은 3.2.S.2.3에 기재); 주요 장비(상세사항은 3.2.A.1에 기재); 공정 중 시험과 작동 매개변수들, 공정단계, 장비, 허용기준을 가진 중간체(상세사항은 3.2.S.2.4에 기재)를 포함하는 공정관리에 대한 정보가 포함되어야 한다. 각 공정 단계간, 장비간, 작업소간 그리고 건물간에 물질을 이송하는 방법에 대한 적절한 절차와 출하, 저장조건에 대한 정보를 제출한다(출하와 저장에 대한 상세사항은 3.2.S.2.4에 기재).

정제와 변형반응

미정제 회수물로부터의 원료의약품의 충전에 이르기까지의 정제단계(즉, 단위작업)를 설명하는 흐름도를 제출한다. 모든 단계와 중간체 그리고 각 단계에 대한 해당 정보(예를 들어, 부피, pH, 주요공정의 시간, 유지시간, 온도와 용출 프로파일과 분획의 선별, 해당되는 경우 중간체의 저장)가 포함되어야 한다. 3.2.S.2.4에 언급된 것처럼 기준이 설정된 주요 단계를 명시하도록 한다.

각 공정단계(흐름도에서 명시된)를 설명하여야 한다. 설명은, 예를 들어, 스케일, 완

충액과 기타 시약들(상세사항은 3.2.S.2.3에 기재), 주요 장비(상세사항은 3.2.A.1에 기재) 그리고 원료에 대한 정보를 포함하도록 한다. 멤브레인과 크로마토그래피용 수지와 같은 원료에 대해서는 사용 조건과 재사용 조건에 대한 사항을 포함하도록 한다(장비에 대한 상세사항은 3.2.A.1에 기재하고, 칼럼과 멤브레인의 재생과 재사용에 대한 밸리데이션 시험은 3.2.A.2에 기재). 공정단계와 기구, 중간체에 대한 허용기준과 함께 공정 관리(공정 중 시험과 작동매개 변수들을 포함하여)에 대한 설명을 포함한다(상세사항은 3.2.S.2.4에 기재).

중간체 또는 원료의약품의 재가공하는 모든 경우에는 재가공 절차를 기준과 함께 기술한다(상세사항은 3.2.S.2.5에 기재).

각 공정 단계간, 장비간, 작업소간 그리고 건물간에 물질을 이송하는 방법에 대한 적절한 절차와 출하, 저장조건에 대한 정보를 제출한다(출하와 저장에 대한 상세사항은 3.2.S.2.4에 기재).

충전과 저장, 운반(출하)

원료의약품의 충전 절차, 공정관리(공정 중 시험과 작동 매개변수들을 포함하는)와 허용기준에 대해 설명한다(상세사항은 3.2.S.2.4에 기재). 원료의약품 저장을 위해 사용하는 용기 및 포장(상세사항은 3.2.S.6에 기재), 원료의약품의 저장과 출하조건을 기술한다.

3.2.S.2.3. 원료 관리(Control of Materials)

원료의약품의 제조에 사용한 각각의 원료(예: 원료약품, 출발물질, 용매, 시약, 촉매)가 어느 공정에서 사용되었는지를 명확하게 기재한다.

이들 물질에 대한 품질관리 방법 등을 기술한다. 물질(생물 유래 물질 포함. 예: 배지 성분, 단클론항체, 효소)이 사용 목적(유해성 인자의 제거 또는 관리를 포함)에 맞는 기준에 부합함을 입증하는 자료를 제출한다. 생물 유래의 물질들에 대해서는 출처, 제조, 특성에 관한 자료를 포함하여 제출한다(신물질 및 생물의약품 모두 3.2.A.2에 상세 기재).

생물의약품:

생물 유래의 출처와 출발물질의 관리

생물 유래 물질의 바이러스 안전성 정보에 대한 요약을 제출한다(상세사항은 3.2.A.2에 기재).

세포기질의 출처, 이력 및 세대

세포기질의 출처, 세포를 유전적으로 변형시키기 위해 사용된 발현구조체에 대한 분석, 마스터 세포은행을 만들기 위해 사용된 최초 세포 클론에 발현구조체를 도입시키기 위한 조작 내용을 ICH Q5B와 Q5D에 설명된 대로 기재한다.

세포은행 시스템과 특성분석 및 시험

세포은행 시스템, 품질관리 활동, 생산 및 저장 중의 세포주 안정성(마스터 세포은행과 제조용 세포은행을 만들기 위해 사용한 절차 포함)에 대한 정보를 ICH Q5B와 Q5D에 설명된 대로 기재한다.

3.2.S.2.4. 주요공정 및 중간체 관리(Controls of Critical Steps and Intermediates)

주요 공정 : 3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정관리항에서 명시한 주요공정 관리를 위한 시험 방법 및 허용기준(실측치를 포함한 설정근거)을 기재한다.

중간체 : 공정 중 중간체의 품질관리 방법 등을 기재한다.

생물의약품에 관한 추가항목 : 저장조건을 뒷받침하기 위한 안정성 자료를 기재한다.

3.2.S.2.5. 공정 밸리데이션 및 평가(Process Validation and/or Evaluation)

무균공정과 멸균에 대한 공정 밸리데이션 또는 평가결과를 기재한다.

생물의약품:

제조공정(재가공을 포함하여)이 의도한 목적에 적합한지를 증명하고 주요 공정관리(작동 매개변수들과 공정 중 시험)의 설정 근거와 주요 제조단계(예: 세포배양, 회수, 정제 및 변형)의 한도기준에 대한 근거를 보여주는 밸리데이션 및 평가 연구의 결과를 기재한다.

연구를 수행하기 위한 계획을 기술하여야 하며, 수행된 연구에서 얻은 결과, 분석, 결론을 제시하여야 한다. 분석방법과 이에 대한 밸리데이션은 서로 상호 참조하여 기술하거나(예: 3.2.S.2.4. 3.2.S.4.3), 주요공정 관리 및 허용기준 설정에 대한 근거자료의 일부로 기재하도록 한다.

바이러스 오염에 대한 제거나 불활화를 위한 제조 단계의 평가 연구에 대한 정보를 3.2.A.2에 기재한다.

3.2.S.2.6. 제조공정 개발(Manufacturing Process Development)

개발과정 중 비임상 시험, 임상시험, 스케일-업, 소규모 실험생산(pilot), 필요시 실생산 배치 생산에 사용된 원료의약품의 제조공정 및 제조소의 중대한 변경에 대해서는 변경 내용의 설명 및 고찰을 기재한다. 이와 관련된 원료의약품 배치 분석자료를 3.2.S.4.4. 배치 분석항에 기재한다.

생물의약품 :

3.2.S.2.2에 기재된 제조공정에 대한 개발 경위를 기재한다. 허가 신청자료(예: 비임상 시험 또는 임상시험)에 사용된 원료의약품 배치들을 제조하는 과정에서 일어난 변경사항을, 예를 들어 제조공정의 변경 또는 중요한 장비의 변경을 포함하여 기재한다. 변경에 대한 사유를 기술한다. 변경과 관련하여 개발단계동안 제조된 원료의약품 배치에 관한 정보(예를 들어 배치 번호, 스케일, 사용내역; 안정성, 비임상시험, 표준물질)를 기재한다.

변경의 중요성은 해당 변경이 원료의약품(및/또는 중간체, 해당한다면)의 품질에 어

는 정도의 영향을 주는지를 평가하여 판단한다. 중대한 변경으로 판단되는 경우에는 해당 변경이 원료의약품 품질에 미치는 영향의 정도를 판정하기 위해 관련된 원료의약품 배치에 대한 비교 분석실험 자료를 제출하여야 한다(ICH Q6B를 추가 참조). 시험방법에 대한 설정 근거와 결과에 대한 평가 근거를 포함하는 데이터의 고찰을 기재한다.

제조 방법의 변경이 원료의약품과 그에 상응하는 완제의약품에 미치는 영향을 평가하기 위한 시험에는 비임상시험과 임상시험이 포함될 수 있다. 이 경우에는 제출 서류의 다른 모듈에 기재되어 있는 해당 시험을 상호 참조하여야 한다.

이와 관련된 원료의약품 배치 분석자료를 3.2.S.4.4에 기재한다.

3.2.S.3. 특성(Characterisation)

3.2.S.3.1. 구조 및 기타 특성(Elucidation of Structure and other Characteristics)

합성경로와 스펙트럼 분석 결과 등에 기초하여 구조 결정한다. 이때 이성체(isomerism), 입체구조 또는 결정다형 등에 대한 정보를 포함하여 기재한다.

생물의약품

목적산물 및 제제 관련물질에 대해서 일차구조, 이차구조 및 고차 구조, 그리고 해독 후 구조(예: 당화구조), 생물학적 활성, 순도 및 면역화학적 특성에 대한 세부사항을 적절하게 기재한다.

3.2.S.3.2. 순도(Impurities)

불순물에 대한 정보를 기재한다.

3.2.S.4. 원료의약품의 관리(Control of Drug Substance)

3.2.S.4.1. 기준(Specification)

원료의약품에 대한 기준을 기재한다.

3.2.S.4.2. 시험방법(Analytical Procedures)

원료의약품 시험에 사용되는 시험방법을 기재한다.

3.2.S.4.3. 시험방법 밸리데이션(Validation of Analytical Procedures)

원료의약품 시험에 사용되는 시험방법에 대한 실측치를 포함한 시험법 밸리데이션을 기재한다.

3.2.S.4.4. 배치 분석(Batch Analyses)

배치에 대한 정보 및 배치 분석결과를 기재한다.

3.2.S.4.5. 기준 설정근거(Justification of Specification)

원료의약품의 기준설정에 대한 근거를 기재한다.

3.2.S.5. 표준품 또는 표준물질(Reference Standards or Materials)

원료의약품의 시험에 사용한 표준품 또는 표준물질에 대해 기재한다.

3.2.S.6. 용기 및 포장(Container Closure System)

일차 포장재의 구성성분과 기준 및 시험방법을 포함하는 용기 및 포장재에 대해 기재한다. 정상, 확인시험 및 필요시 주요 치수를 포함한 적합한 도면을 포함하고, 공정서 이외의 시험방법은 밸리데이션 자료를 제출한다.

비기능성 이차 포장재에 대해서는 간단하게 기재한다. 기능성 이차 포장재에 대해서는 추가정보를 기재한다.

적합성(suitability)는 예를 들어 재료의 선택, 습기나 빛으로부터의 보호, 용기 흡착, 유리 또는 구성성분의 안전성에 대해 기재한다.

3.2.S.7. 안정성(Stability)

3.2.S.7.1. 안정성 요약과 결론(Stability Summary and Conclusions)

수행한 시험의 유형(가속, 장기, 가혹), 수행계획서, 시험의 결과를 요약하여 기재한다. 보관조건과 재시험일자 또는 유효기간 등과 관련된 결론을 기재한다.

3.2.S.7.2. 허가 후 안정성시험 계획 및 이행서약(Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment)

허가 후 안정성 시험 계획과 이행서약(stability commitment)을 기재한다.

3.2.S.7.3. 안정성 자료(Stability Data)

안정성 시험결과는 표, 그래프, 설명과 같은 적절한 양식으로 기재한다. 시험방법에 대한 밸리데이션 자료를 제출한다.

3.2.P. 완제의약품(DRUG PRODUCT)

3.2.P.1. 완제의약품의 개요와 조성(Description and Composition of the Drug Product)

완제의약품의 개요와 조성에 대한 사항을 기재한다.

- 제형에 대한 사항
- 조성, 즉, 제형의 모든 배합성분 및 단위제형당 분량(필요시 과다투입량 포함), 배합목적 및 규격
- 첨부용제에 대한 설명
- 제형에 사용된 용기와 마개의 유형, 필요시 첨부용제의 용기와 마개의 유형

3.2.P.2. 개발경위(Pharmaceutical Development)

개발경위항은 제형, 제제설계, 제조공정, 용기 및 마개, 미생물학적 특성, 사용방법이 신청서류에서 정한 목적에 적절한지를 확인하기 위해 수행된 개발과정 및 결과를 기재한다. 또한 배치간 재현성, 제제 성능(product performance), 완제의약품 품질에 영향을 미칠 수 있는 제제 조성, 주요 공정조건을 기재한다. 특정연구 및 문헌에서 얻어진 추가 자료나 결과를 본 항에 기재하거나 첨부할 수 있다. 또한 신청서류 중 비임상시험항 또는 임상시험항의 자료 일부가 참조로 인용될 수 있다.

3.2.P.2.1. 완제의약품의 조성(Components of the Drug product)

3.2.P.2.1.1. 원료의약품(Drug Substance)

원료의약품과 3.2.P.1. 완제의약품의 개요와 조성항에 기재된 첨가제와의 배합 적합성을 기재한다. 완제의약품의 성능(performance)에 영향을 미칠 수 있는 원료의약품의 중요한 물리화학적 특성(예 : 수분, 용해도, 입자분포도, 결정다형 또는 고체형태 등)을 기재한다.

복합제의 경우는 원료의약품간의 배합 적합성을 기재한다.

3.2.P.2.1.2. 첨가제(Excipients)

3.2.P.1. 원료의약품의 개요와 조성항에 기재된 첨가제의 선택사유 및 분량, 완제의약품의 성능(performance)에 영향을 미칠 수 있는 특성 등을 각각의 기능(배합목적)에 연관하여 기재한다.

3.2.P.2.2. 완제의약품(Drug Product)

3.2.P.2.2.1. 제제 개발(Formulation Development)

완제의약품의 개발을 투여경로와 용법을 고려하여 간단하게 기재한다. 임상시험용의약품의 제제와 3.2.P.1. 완제의약품의 개요와 조성항에서 설명한 제제(즉, 조성)을 고려하여 기재한다.

시험관내 비교시험(예: 용출시험) 또는 생체내 비교시험(예: 생물학적동등성시험)에서 얻은 결과는 필요에 따라 기재한다.

3.2.P.2.2.2. 과다투입량(Overages)

3.2.P.1. 완제의약품의 개요와 조성항에 설명한 제제에 과다투입이 있는 경우에는 그 타당성을 입증한다.

3.2.P.2.2.3. 물리화학적 및 생물학적 특성(Physicochemical and Biological Properties)

pH, 이온강도, 용출, 재분산, 재용해(reconstitution), 입자분포도(해설서에 시험법등 언급), 응집, 결정다형(polymorphism), 유동학적 특성(rheological properties), 생물학적 활성 또는 역가 및 면역학적 활성 등과 같은 완제의약품의 성능과 관련된 사항을 기재한다.

3.2.P.2.3. 제조공정 개발(Manufacturing Process Development)

3.2.P.3.3. 제조공정 및 공정관리항에 기재한 제조공정의 선정과 최적화에 대해 특히 중요한 측면에 대하여 기재한다. 필요시 멸균방법을 기재하고, 그 타당성을 입증한다.

주요 임상시험용 배치(pivotal clinical batches)의 제조공정과 3.2.P.3.3. 제조공정 및 공정관리항에 기재한 공정 사이에 완제의약품의 성능(performance of the product)에 영향을 줄 수 있는 차이점이 있는 경우에는 이를 고찰한다.

3.2.P.2.4. 용기 및 포장(Container Closure System)

저장, 운반(선적) 및 완제의약품의 용기 포장에 사용된 용기 및 포장의 적합성(suitability)을 고찰한다. 이 항에는 재료의 선택, 습기와 빛으로부터 보호, 직접용기 구성성분과 의약품과의 적합성(compatibility)(용기흡착, 유리 포함), 직접용기 구성재료

의 안전성, 성능(첨부한 투약용기의 재현성 등)을 기재한다.

3.2.P.2.5. 미생물학적 특성(Microbiological Attributes)

필요한 경우 제형의 미생물학적 특성(예: 비무균 제품은 미생물 한도 시험을 수행하지 않은 사유, 항균 효과가 있는 보존제를 함유하는 경우 보존시스템의 선정과 효능을 포함한다)을 고찰한다. 무균제품은 미생물 오염을 방지하기 위한 용기 및 포장의 보전성(integrity)을 기재한다.

3.2.P.2.6. 적합성(Compatibility)

완제의약품의 용제 또는 투약용기(예: 용액 중 원료의약품의 침전, 주사용기에 흡착, 안정성)와의 적합성을 기재하고, 첨부문서 등에 표시할 필요한 정보를 기재한다.

3.2.P.3. 제조(Manufacture)

3.2.P.3.1. 제조원(Manufacturer)

수탁업소를 포함한 각 제조원, 시험기관의 각 명칭, 주소, 책임소재를 기재한다.

3.2.P.3.2. 배치 조성(Batch Formula)

배치 조성은 제조과정에서 사용되는 제형의 모든 조성, 과다 투입량을 포함하여 배치당 분량, 규격(quality standard)을 기재한다.

3.2.P.3.3. 제조공정 및 공정관리(Description of Manufacturing Process and Process Controls)

제조공정의 단계, 어느 단계에서 물질이 공정에 투입되는 지에 대한 흐름도를 기재한다. 주요 공정(critical step)과 공정관리, 반제품의 시험 또는 최종제품 품질관리가 이루어지는 단계를 기재한다.

포장을 포함하여 단계별 제조공정과 생산규모를 상세하게 기재한다. 새로운 공정 또는 완제의약품 품질에 직접적으로 영향을 미치는 기술과 포장작업(novel processes or technology and packaging operation)은 보다 상세하게 기재한다. 장비는 관련된 유형(예 : tumble blender, in-line homogenizer)과 작업 용량에 따라 기재한다.

각 제조공정 단계별로 시간, 온도 또는 pH 등 적절한 공정 확인지표를 기재한다. 각 지표의 수치는 범위로 표시할 수 있다. 주요공정에 대한 수치 범위는 3.2.P.3.4. 주요공정 및 반제품 관리항에서 설정 근거를 제시한다. 특정의 경우에는 환경적 조건(예: 발포정에서의 낮은 습도)을 포함한다.

원료 등의 재가공(reprocessing step)은 그 타당성을 기재한다. 타당성의 근거 자료는 이 항에 기재하거나, 참고 자료로 다른 항을 인용할 수 있다.

생물의약품에 관한 추가 항목 : 필요시 3.2.A.1. 시설에 대한 사항을 참조한다.

3.2.P.3.4. 주요공정 및 반제품 관리(Controls of Critical Steps and Intermediates)

주요공정 : 공정관리를 보증하기 위해서 제조공정의 3.2.P.3.3. 제조공정 및 공정관리항에서 확인된 주요공정에서 실시한 시험방법과 기준을 기재한다.

반제품 : 공정 중 반제품에 대한 품질관리 정보를 기재한다.

3.2.P.3.5. 공정 밸리데이션 및 평가(Process Validation and/or Evaluation)

제조공정에서 사용된 주요공정과 주요 분석에 대한 밸리데이션 및 평가의 결과를 상세하게 기재한다(예: 멸균공정, 무균 공정 또는 충전에 대한 밸리데이션). 필요하다면 바이러스성 안전성 평가를 3.2.A.2에 기재한다.

3.2.P.4. 첨가제의 관리(Control of Excipients)

3.2.P.4.1. 기준(Specifications)

첨가제에 대한 기준(specification)을 기재한다.

3.2.P.4.2. 시험방법(Analytical Procedures)

필요시 첨가제 시험방법을 기재한다.

3.2.P.4.3. 시험방법 밸리데이션(Validation of Analytical Procedures)

사용한 첨가제 시험방법이 분석 밸리데이션이 필요한 경우 실측치를 포함하여 기재한다.

3.2.P.4.4. 기준 설정근거(Justification of Specifications)

필요시 첨가제 규격에 대한 설정 근거를 기재한다.

3.2.P.4.5. 사람 또는 동물 유래 첨가제(Excipients of Human or Animal Origin)

사람이나 동물 유래의 첨가제에 대해서 외래성 물질에 관한 정보를 기재한다(예: 기원 및 규격, 실시된 시험에 대한 설명, 바이러스 안전성 시험).

3.2.P.4.6. 새로운 첨가제(Novel Excipients)

완제의약품에 처음으로 사용되거나 새로운 투여경로에 사용되는 첨가제에 대해서는 안전성을 입증하는 자료(비임상시험 및 임상시험자료) 및 제조, 특성, 품질관리에 대한 사항을 원료의약품 양식에 따라 기재한다.

3.2.P.5. 완제의약품의 관리(Control of Drug Product)

3.2.P.5.1. 기준(Specifications)

완제의약품에 대한 기준을 기재한다.

3.2.P.5.2. 시험방법(Analytical Procedures)

완제의약품을 시험하는데 사용된 시험방법을 기재한다.

3.2.P.5.3. 시험방법의 밸리데이션(Validation of Analytical Procedures)

완제의약품을 시험하는데 사용된 시험방법에 대한 시험자료를 포함하여 밸리데이션 정보를 기재한다.

3.2.P.5.4. 배치 분석(Batch Analyses)

배치에 대한 정보와 배치 분석의 결과에 대해 기재한다.

3.2.P.5.5. 불순물 특성(Charterisation of Impurities)

불순물 특성에 대한 정보는 이전에 3.2.S.3.2 순도항에 기재한 경우 생략할 수 있다.

3.2.P.5.6. 기준 설정근거(Justification of Specifications)

완제의약품의 기준 설정 근거에 대해 기재한다.

3.2.P.6. 표준품 및 표준물질(Reference Standards or Materials)

의약품의 시험에 사용되는 표준품 또는 표준물질에 대한 자료를 기재한다. 3.2.S.5. 표준품 또는 표준물질항에 기재한 경우는 생략할 수 있다.

3.2.P.7. 용기 및 포장(Container Closure System)

각 일차 포장재의 구성재료와 규격을 포함하는 용기 및 포장에 대해 기재한다. 규격에는 개요와 확인방법(필요시 도면을 포함한 주요치수)을 기재한다. 필요시 밸리데이션된 자사시험방법을 기재한다.

비기능성 이차 포장재(예, 추가적인 보호를 하지 않거나 제품의 운송에 관여하지 않는 포장재)에 대해서는 간단하게 기재한다. 기능성 이차 포장재(운송, 차광과 같은 추가적인 보호)에 대한 정보를 추가적으로 기재한다.

적합성(Suitability)은 3.2.P.2. 개발경위항에 기재한다.

3.2.P.8. 안정성(Stability)

3.2.P.8.1. 안정성 요약과 결론(Stability Summary and Conclusion)

실시한 시험의 종류, 사용한 시험계획서 그리고 시험결과를 요약하여 기재한다. 예를 들어, 보관조건과 사용기간(유효기간)에 대한 결론을 기재하고, 필요시 사용시 보관조건과 사용기간(유효기간)을 포함한다.

3.2.P.8.2. 허가 후 안정성시험 계획 및 이행 서약(Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment)

허가 후 안정성 시험 계획과 이행서약(stability commitment)을 기재한다.

3.2.P.8.3. 안정성 자료(Stability Data)

안정성 시험결과는 적절한 양식(예: 표, 그래프, 설명)으로 기재한다. 안정성 시험에 사용한 기준 및 시험방법, 밸리데이션 정보가 포함되어야 하나, 다른 항에서 기재한 경우 인용할 수 있다.

불순물 특성에 대한 정보는 3.2.P.5.5. 불순물 특성항에 기재한다.

3.2.A. 부록(APPENDICES)

3.2.A.1 시설과 장비(Facilities and Equipment)

생물의약품:

제조소에서 원료물질, 사람, 폐기물, 중간체의 입출을 포함하는 제조흐름을 설명하는 도식을 기재한다. 완제의약품(product)의 보전성(integrity)을 유지하기 위해 관련된 인접한 작업소나 작업실에 대한 정보를 기재한다.

신청하는 제품과 동일 작업소에서 제조되거나 또는 조작되는 모든 개발 중 또는 이미 허가 받은 제품에 대해 기재한다.

제품과 접촉하는 장비와 사용 구분(전용 장비 또는 공용 장비)을 요약하여 기재한다.

특정 장비와 자재에 대한 준비, 세척, 멸균, 보관에 대한 사항을 적절히 기재한다.

세포은행의 조제와 제품 생산을 위한 작업이 수행되는 작업소과 장비에 대하여 오염 또는 교차오염을 방지하기 위한 절차 (예 : 세척과 생산 일정계획)와 시설의 디자인 특성(예, 작업소 구획)에 대해 기재한다.

3.2.A.2 외인성 물질에 대한 안전성 평가(Adventitious Agents Safety Evaluation)

외인성 물질의 잠재적 오염에 대한 위험을 평가하는 정보를 이 항목에 기재한다.

비바이러스성 외인성 물질

비바이러스성 물질(예: 전염성해면상뇌증인자(transmissible spongiform encephalopathy agents), 세균, 마이코플라스마, 진균)에 대한 방지와 관리방법을 기술한다. 예를 들어 원료물질과 부형제에 대한 증명서 또는 시험결과, 그리고 재료, 공정과 유해인자 측면에서 생산 공정 관리에 대한 사항을 적절하게 기재한다.

바이러스성 외인성 물질

바이러스 안전성 평가에 대한 정보를 자세히 기재한다. 바이러스 평가는 생산에 사용된 물질이 안전하다는 것과 시험, 평가 및 제조과정 중 잠재적인 위험 제거에 대한 접근방법이 적절하였다는 것을 증명해야 한다. ICH Q5A, Q5D 및 Q6B를 참조하도록 한다.

생물 유래 물질

동물이나 사람 유래의 물질들(예: 생물의 체액, 조직, 기관, 세포주)에 대한 바이러스 안전성 평가에 대한 내용을 기재한다(3.2.S.2.3 및 3.2.P.4.5 관련 내용 참조). 세포주의 선별, 시험, 잠재적 바이러스 오염에 대한 안전성 평가와 세포은행의 바이러스 평가에 대해 기재한다(3.2.S.2.3 관련 내용 참조).

적절한 생산 단계에서 시험

제조 과정 중(예: 세포기질, 미정제 벌크 또는 바이러스 제거 시험 후 단계)에 수행하는 바이러스 시험에 대한 선정 근거를 제시하여야 한다. 가능한 범위에서 시험의 종류, 시험의 민감도와 특이성을 기술하고 시험의 빈도를 기재한다. 적절한 제조 단계에서, 제품이 바이러스에 오염되지 않았음을 확인할 수 있는 시험결과를 제출한다(3.2.S.2.4 및 3.2.P.3.4 관련 내용 참조).

미정제 벌크에서의 바이러스 시험

ICH Q5A와 Q6B에 준하여, 미정제 벌크에서의 바이러스 시험결과를 제출한다.

바이러스 제거 연구

Q5A에 준하여, 바이러스 제거 평가를 위한 이론적 근거와 실행 계획을 기술하고, 바이러스 제거 연구의 결과 및 이에 대한 평가를 기재한다. 다음의 사항에 대한 증명자료가 포함될 수 있다; 생산공정 스케일 대비 스케일-다운 모델에 대한 타당성; 제조 장비 및 재료에 대한 바이러스 불활화 또는 제거 절차의 적절성; 제조 단계들의

바이러스 제거 및 불활화 능력(3.2.S.2.5 및 3.2.P.3.5 관련 내용 참조).

3.2.A.3 첨가제(Excipients)

3.2.R 지역별 정보(Regional Information)

원료의약품이나 완제의약품에 대한 지역별 추가 사항은 3.2.R에 기재한다. 신청자는 적절한 가이드라인을 참고하거나, 규제당국과 논의하여야 한다.

3.3. 참고문헌(LITERATURE REFERENCES)

필요한 경우 참고문헌을 제공한다.

3.4. 용어의 정의

1. 공정관리(in-process controls) : 생산 중에 공정을 감시하고 필요한 경우 조절하기 위해 수행하는 시험 및 조작
2. 공정 밸리데이션(process validation) : 어떤 제조공정이 미리 설정된 기준 및 품질 특성에 적합한 제품을 일관되게 제조할 수 있다는 것을 확실하게 보증할 수 있도록 검증하고 그 결과를 문서화하는 것
3. 반제품(intermediates) : 의약품의 제조공정 중에 만들어진 것으로서 필요한 제조 공정을 더 거쳐야 완제의약품으로 되는 것
4. 밸리데이션(validation) : 어느 특정한 공정, 방법, 기계설비 또는 시스템이 미리 설정되어 있는 판정기준에 적합한 결과가 일관되게 얻어진다는 것을 검증하고 이를 문서화하는 것
5. 벌크제품(bulk product) : 제조공정은 모두 완료되고 포장공정만 남은 상태의 것으로 원료의약품 또는 완제의약품
6. 생물학의약품(biotechnological/biological products) : 사람이나 여타 생물체에서 유래된 물질 또는 생물체를 직접 이용하여 제조하는 생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품, 세포치료제, 유전자치료제 등의 의약품(생물학적제제 등)
7. 순도(impurity) : 원료의약품 또는 완제의약품에 있는 원료의약품과 첨가제 이외의 화학성분 등
8. 생산(production) : 원자재를 수령하여 공정을 거쳐 원료의약품 또는 완제의약품을 만들고 그 원료의약품 또는 완제의약품을 포장하는 작업
9. 완제의약품(drug product) : 모든 제조공정이 완료되어 최종적으로 인체에 투여할 수 있도록 일정한 제형으로 제조된 의약품
10. 완제품(finished product) : 완제의약품 또는 원료의약품에서 모든 제조공정이 끝난 의약품
11. 원료(material) : 원료의약품의 제조에 사용되는 모든 재료로 출발물질, 촉매, 용매 및 시약을 포함한다.
12. 원료약품 : 완제품의 제조에 사용되는 물질(자재 제외)

13. 원료의약품(drug substance) : 합성, 발효, 추출 등 또는 이들 조합에 의하여 제조되는 물질로서 완제의약품의 제조에 사용되는 것
14. 재가공(reprocessing) : 기준 일탈한 제조공정중의 반제품에 대해서 이미 설정되어 있는 생산공정의 일부 공정을 반복하는 행위
15. 재생(regeneration) : 제조공정에 사용된 컬럼, 필터, 촉매와 같은 물질을 일부 공정을 거쳐 다시 사용하는 것
16. 제제(formulation) : 제제의 성분 및 분량을 나타낸 것으로 처방이라고도 함
17. 제조(manufacture) : 원자재를 수령하고 원료의약품을 생산하고, 포장, 라벨링, 품질관리, 입고승인, 보관 및 배포하는 일체 작업과 이와 관련된 관리
18. 제형(dosage form) : 의약품의 제형으로 정제, 캡슐제, 액제, 크림제 등으로 유효성분(주성분)을 포함하며, 일반적으로 첨가제를 포함하는 것이 필수는 아님
19. 주요공정(critical steps) : 제품의 품질에 영향을 미치는 공정단계로 중요공정이라고도 함
20. 중간체(intermediate) : 원료의약품의 중간공정에서 만들어진 것으로 추가공정을 거쳐 벌크제품(bulk product)이 되는 것.

제4부 비임상시험자료

제4부는 허가당국에 제출할 신청서류를 위한 공통기술문서에 있는 비(非)임상시험 자료의 구성에 대해 합의된 양식을 제공한다. 어떤 시험이 필요한지를 나타내기 위한 것이 아니고, 단지 얻어진 비(非)임상자료에 대한 적절한 양식을 나타낸다.

4.1 제4부의 목차 (Table of Contents of Module 4)

목차는 모든 비(非)임상시험자료를 나열하고 공통기술문서에서 각 시험자료의 위치를 나타낸다.

4.2 시험자료 (Study Reports)

시험자료는 다음 순서로 제시한다.

4.2.1 약리 시험 (Pharmacology)

4.2.1.1 1차 효력시험 (Primary Pharmacodynamics)

4.2.1.2 2차 효력시험 (Secondary Pharmacodynamics)

4.2.1.3 안전성약리시험 (Safety Pharmacodynamics)

4.2.1.4 약력학적 약물상호작용 (Pharmacodynamic Drug Interactions)

4.2.2 약동학 시험 (Pharmacokinetics)

4.2.2.1 분석방법과 밸리데이션 보고서(가능한 경우) (Analytical Methods and Validation Reports (if separate reports are available))

4.2.2.2 흡수 (Absorption)

4.2.2.3 분포 (Distribution)

4.2.2.4 대사 (Metabolism)

4.2.2.5 배설 (Excretion)

4.2.2.6 약동학적 약물상호작용(비임상)(Pharmacokinetic Drug Interaction (nonclinical))

4.2.2.7 기타 약동학시험 (Other Pharmacokinetic Studies)

4.2.3 독성 시험 (Toxicology)

4.2.3.1 단회투여독성(동물종 및 투여경로 순서로) (Single-Dose Toxicity (in order by species, by route))

4.2.3.2 반복투여독성(동물종과 투여경로 및 투여기간 순서로; 독성동태 평가 포함) (Repeat-Dose Toxicity (in order by species, by route, by duration; Including supportive toxicokinetics evaluations))

4.2.3.3 유전독성 (Genotoxicity)

4.2.3.3.1 생체외 실험 (*In vitro*)

4.2.3.3.2 생체내 실험 (*In vivo*, 독성동태 평가 포함 (Including supportive

toxicokinetics evaluation)

4.2.3.4 발암성시험(독성동태 평가 포함) (Carcinogenicity (Including supportive toxicokinetics evaluation)

4.2.3.4.1 장기 발암성 시험(동물종 순서로; 용량설정시험 포함, 다만 반복투여독성시험 또는 약동학시험에서 행해진 경우 제외) (Long-term studies (in order by species; Including range-finding studies that cannot appropriately be included under repeat-dose toxicity or pharmacokinetics)

4.2.3.4.2 단기 또는 중기 발암성 시험(용량설정시험 포함, 반복투여독성시험 또는 약동학시험에서 행해진 경우 제외) (Short-or medium term studies (Including range-finding studies that cannot appropriately be included under repeat-dose toxicity or pharmacokinetics))

4.2.3.4.3 기타 시험 (Other studies)

4.2.3.5 생식·발생독성시험(용량설정시험과 보조 독성동태 평가 포함)(변경된 시험계획을 사용하려면, 다음의 자료도 그것에 따라 변경한다.) (Reproductive and developmental Toxicity (Including range-finding studies and supportive toxicokinetics evaluations) (If modified study design are used, the following sub-headings should be modified accordingly.)

4.2.3.5.1 수태능 및 초기배발생시험 (Fertility and early embryonic development)

4.2.3.5.2 배·태자발생시험 (Embryo-fetal development)

4.2.3.5.3 출생전·후 발생 및 모체기능시험 (Prenatal and postnatal development, Including maternal function

4.2.3.5.4 발육기 동물에 투여하고/또는 더 평가한 시험 (Studies in which the offspring (juvenile animals) are dose and/or further evaluated.)

4.2.3.6 국소내성시험 (Local Tolerance)

4.2.3.7 기타 독성시험(실시한 경우) (Other Toxicity Studies (if available))

4.2.3.7.1 항원성시험 (Antigenicity)

4.2.3.7.2 면역독성시험 (Immunotoxicity)

4.2.3.7.3 기전 독성시험(만약 다른 곳에 포함되지 않은 경우) (Mechanistic studies (if not included elsewhere))

4.2.3.7.4 의존성 (Dependence)

4.2.3.7.5 대사물 (Metabolites)

4.2.3.7.6 불순물 (Impurities)

4.2.3.7.7 기타 (Other)

4.3 참고문헌 (Literature Reference)

제 5 부: 임상시험자료

서론

제5부는 의약품승인신청을 위한 국제공통기술문서(CTD)에 있어서의 총괄보고서, 개별임상자료, 참고문헌의 배열에 대한 가이드라인을 제공한다. 이와 같이 구성된 서류는 판매허가 신청의 준비와 검토를 용이하게 한다. ICH에서 임상시험결과보고서의 구조와 내용에 대한 지침을 발표하였으므로 이를 참조한다. (E3).

제5부는 임상시험자료의 배열을 나타내는 것이며 승인취득을 위해서 어떤 시험이 요구되는지를 나타내는 것은 아니다.

제5부에서 임상시험자료 및 관련 정보의 상세한 구성

제5부는 허가신청 서류의 작성과 그 심사가 원활히 행해지도록 또 자료를 완전한 것으로 하기 위해 임상시험자료 및 관련 정보를 일정한 순서로 배열할 것을 제시한다. 자료배열은 시험의 주된 목적에 의해 결정하며, 각 자료는 하나의 항에만 첨부하며 복수 목적인 경우에는 첨부를 반복하지 않으면 관련항을 인용한다. 첨부하는 자료 또는 정보가 없는 항목에는 「해당하지 않음」 또는 「시험을 실시하지 않음」 등으로 기재한다.

5.1 목차

시험보고서의 목차는 아래와 같이 기술되어야 한다.

5.1 목차

5.2 임상시험일람표

5.3 임상시험자료

5.3.1 생물약제학시험보고서

5.3.1.1 생체이용률(BA)시험보고서

5.3.1.2 비교생체이용률(BA)과 생물학적동등성(BE)시험보고서

5.3.1.3 *In vitro*와 *In vivo* 상관성을 검토한 시험보고서

5.3.1.4 임상시험의 생물학적 방법과 분석법에 대한 보고서

5.3.2 인체시료를 이용한 약동학과 관련된 시험 보고서

5.3.2.1 혈장단백결합 시험보고서

5.3.2.2 간대사와 약물상호작용 시험보고서

5.3.2.3 기타 인체시료를 이용한 시험보고서

5.3.3 인체약동학(PK) 시험보고서

5.3.3.1 건강한 피험자 PK와 최초내약성 시험보고서

5.3.3.2 환자 PK 와 최초내약성 시험 보고서

5.3.3.3 내인성인자를 검토한 PK 시험보고서

5.3.3.4 외인성인자를 검토한 PK 시험보고서

5.3.3.5 집단 약동학 시험 보고서

5.3.4 인체약력학(PD) 시험 보고서

5.3.4.1 건강한 피험자 PD 와 PK/PD 시험보고서

5.3.4.2 환자 PD 와 PK/PD 시험 보고서

5.3.5 유효성과 안전성 시험 보고서

5.3.5.1 신청 적응증에 대한 대조 임상시험결과보고서

5.3.5.2 비비교 임상시험결과보고서

5.3.5.3 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

5.3.5.4 기타 다른 임상시험 보고서

5.3.6 시판 후 경험에 대한 보고서

5.3.7 증례기록서과 개별 환자 목록

5.4 참고문헌

5.2 임상 시험 일람표

모든 임상시험 및 관련 정보의 일람표를 작성한다. 각각의 시험에 대하여 통상적으로 5.1 목차에 나타내는 정보가 포함되게 한다. 그 외의 정보는 신청자가 유용하다고 판단하는 것을 포함시킬수 있다. 순서는 아래와 같이 5.3항의 배열에 따른다. 다른 배열을 사용하는 경우에는 일람표의 서문에 그 이유를 설명한다.

5.3 임상시험결과보고서

5.3.1 생물약제학 시험 보고서

생체이용률(BA) 시험은 의약품의 유효성분의 방출 속도와 양을 평가한다. 비교 생체이용률 또는 생물학적동등성 시험은 PK 또는 PD, 임상적평가변수 또는, *in vitro*의 용출성 등을 이용하며 단회 혹은 반복투여로 실시한다. 시험의 일차적 목적이 약물 PK 를 평가하는 것이지만 동시에 생체이용률정보를 얻는 것일 경우에는, 시험보고서는 5.3.1 하에 제출하며 5.3.1.1과/또는 5.3.1.2에서 참고로 이용한다.

5.3.1.1 생체 이용률(BA) 시험 보고서

본 항에서 다음의 생체이용률 시험 보고서를 포함해야 한다.

- 고형 경구 제제의 약물 방출과 전신 생체이용률을 정맥주사 또는 경구 액제에 의한 전신 적 생체이용률과 비교하는 시험
- 제형간에 있어서의 비례성 시험
- 음식물의 영향 시험

5.3.1.2 비교 생체이용률과 생물학적 동등성(BE) 시험 보고서

본 항의 시험은 유효 성분의 방출속도와 양이 유사한 제제(예 : 정제와 정제, 정제와 캡슐)끼리 비교하고 있는 것을 기재한다. 비교 생체이용률 또는 생물학적 동등성 시험 보고서는 아래와 같은 비교를 포함할 수 있다.

- 효능을 뒷받침하는 임상시험에 사용된 의약품과 시판 예정 제제와의 비교 시험
- 효능을 뒷받침하는 임상시험에 사용된 의약품과 안정성시험에서 이용된 제제와의 비교 시험
- 다른 제조사에서 만든 유사한 의약품

5.3.1.3. *In vitro/In vivo* 상관성을 검토한 시험 보고서

*In vivo*와의 관련을 검토한 *in vitro* 자료 등 생체이용률에 관한 정보를 제공하는 *in vitro*용출시험이 있으면 이 5.3.1.3항에 기술한다. 배치의 품질관리, 배치의 출고 여부 판단을 위해 이용한 *in vitro*용출시험 보고서는 국제공통기술문서의 제3부(모듈 3) 「품질」 항에 기술한다.

5.3.1.4 임상시험에서의 생물학적 방법과 분석법에 대한 보고서

생물약제학시험 또는 *in vitro* 용출시험에서 이용한 생물학적 분석 방법 또는 이화학적 분석법은 개별시험보고서에서 제시된다. 어느 하나의 방법이 여러 개의 시험에서 사용하였다면, 방법과 밸리데이션은 5.3.1.4항에 첨부하고, 개별시험보고서에서 이를 인용한다.

5.3.2. 인체 시료를 이용한 약동학과 관련된 시험 보고서

인체시료는 유효성분의 PK특성을 평가하기 위해 *in vitro* 또는 *ex vivo*로 이용되는 사람유래단백질, 세포, 조직 및 관련 시료를 나타내는 용어이다. 예를 들어 생체막투과성 및 수송 과정의 평가를 위해 이용되는 배양된 사람 결장세포나 혈장 단백질 결합 검토를 위해 이용되는 사람 알부민 등이 있다. 약물 대사 경로 및 이 경로와 관련된 약물-약물 상호작용을 검토하기 위한 간 세포, 간 마이크로솜 등의 인체시료를 이용한 시험은 특히 중요하다. 그 외 특성 (예 : 무균성이나 약력학)을 검토하기 위해서 생체 시료를 이용해 실시한 시험은 임상시험 보고서에 첨부하지 않고 비 임상 시험 보고서의 항에 첨부한다.(제4부(모듈4))

5.3.2.1. 혈장단백결합 시험 보고서

Ex vivo 단백질결합보고서는 본 항에서 기술한다. PK시험에서 얻은 단백질결합자료는 5.3.3 항에 기술한다.

5.3.2.2. 간대사와 약물 상호작용 시험 보고서

간 조직을 이용하여 수행한 간대사 및 약물 상호작용 시험보고서는 본 항에 기술한다.

5.3.2.3 기타 인체시료를 이용한 시험 보고서

기타 인체시료를 이용하는 시험고서는 본 항에서 제공한다.

5.3.3. 인체 약동학(PK) 시험 보고서

건강한 피험자 또는 환자에서 약물의 PK 평가는 용량결정과 용량적정단계를 계획하고, 병용약물의 영향을 예측하거나 관찰된 약력학적 차이를 해석하기 위해 중요하다. 이 평가는 약물과 대사체(특히 약리활성을 가진 대사체) 최대 혈장농도(최대 노출), 시간곡선하면적(총 노출량), 청소율 및 축적에 초점을 맞추어 인체내에서 약물이 어떤 양상을 나타내는지를 기술한다.

5.3.3.1과 5.3.3.2에 포함된 PK 시험은 일반적으로 (1) 시간에 따른 약물과 대사체의 혈장농도 측정하기 위해서 (2) 유용하거나 중요하다면 뇨 또는 대변에서 약물과 대사체를 농도를 측정하기 위해서 또는 (3) 단백질과 적혈구와 결합하는 약물과 대사체를 측정하기 위해서 계획한다.

경우에 따라 PK 시험은 다른 신체조직, 신체장기 또는 체액(예 : 활액 또는 뇌척수액)으로의 약물분포를 측정할 수도 있다. 그리고 이러한 조직분포시험은 5.3.3.1. 과 5.3.3.2.에 적절히 기재한다. 이러한 시험은 약물의 약동학적특징을 나타내고, 건강한 피험자 또는 특정 환자군에서 약물과 활성 대사체의 흡수, 분포, 대사, 배설에 대한 정보를 제공한다. 산출공식 및 용량과 관련된 PK의 변화(예 : 용량비례성 결정) 또는 시간에 따른 PK변화(예 : 효소유도 또는 항체생성)에 대한 시험은 특별히 주의하고, 5.3.3.1 또는 5.3.3.2에 기재한다. 건강한 피험자 또는 특정 환자군에서 PK의 측정결과는 평균치 및 개개의 변동범위에 대해서 기술한다. 외국 자료를 받아들이는 데 있어서 민족적 인자에 대한 ICH E5 지침에서는 다른 집단에서 약물이 다른 결과를 일으키는 인자를 내인성, 외인성 인자로 나눈다. 여기에서도 내인성, 외인성 인자로 분류하며, 추가시험을 통해 내인성 인자(예 : 나이, 성별, 인종, 체중, 신장, 질병, 유전적다형성, 장기부전), 외인성 인자(예 : 약물-약물 상호작용, 식이, 흡연, 음주)로 인한 PK 변화에 따른 전신적인 노출정도를 평가 할 수 있다. 노출에 대한 내인성과 외인성 인자의 영향을 조사한 PK 시험보고서는 5.3.3.3과 5.3.3.4에 각각 둔다.

반복 샘플을 채취하는 표준적 PK시험에 덧붙여 임상시험에 대해 몇 차례 샘플을 채취하는 집단약동학(population) PK해석에 의해서도 용량-PK-반응 관계의 변화에 있어서의 내적, 외적요인의 관여를 검토할 수가 있다. 집단약동학 PK시험에서 이용되는 방법은 표준적 PK 시험에서 이용되는 것과는 본질적으로 차이가 나기 때문에 이러한 시험 보고서는 5.3.3.5에 첨부한다.

5.3.3.1 건강한 피험자 PK와 최초 내약성 시험 보고서

건강한 피험자 PK와 최초 내약성 시험 보고서는 본 항에 기술한다

5.3.3.2. 환자 PK와 최초 내약성 시험 보고서

환자 PK와 최초 내약성 시험 보고서는 본 항에 기술한다.

5.3.3.3. 내인성 인자를 검토한 PK 시험보고서

내인성 인자를 검토한 PK 시험 보고서는 본 항에 기술한다.

5.3.3.4. 외인성 인자를 검토한 PK 시험보고서

외인성 인자 PK 시험 보고서는 본 항에 기술한다.

5.3.3.5. 집단 약동학 시험 보고서

유효성 및 안전성 시험을 포함한 임상시험에서 몇 차례 채취한 샘플에 근거한 집단 약동학 PK시험의 보고서는 본 항에 기술한다.

5.3.4. 인체약력학(PD) 시험 보고서

사람에 있어서의 의약품의 PD작용을 검토하는 것을 주목적으로 하는 시험 보고서는 본 항에 첨부한다. 그러나 유효성의 확립이나 안전성 데이터의 집적이 주 목적인 경우에는 5.3.5에 첨부한다.

본 항에는 (1) 기대되는 임상 효과와 관련된 약리학적 특성(생체표지자)에 관한 시험 (2) 주된 임상적 효과를 검토하는 단기 시험 그리고 (3) 기대되는 임상 효과와 관련하지 않는 그 외의 특성에 관한 PD시험 등이 있다. 약리학적 효과와 용량 그리고/또는 혈장 중 약물/대사체 농도와의 정량적 관계에 대해서는 통상적으로 관심이 있는 사항이며 PD관련 정보는 용량 반응 시험 내지는 PK시험(농도-반응 또는 PK/PD시험)에 있어서의 약물농도에 관한 정보와 함께 수집되는 경우가 많다. 적절하게 관리되지 않은 PK와 PD 효과사이의 관계는 적절한 모델을 사용하여 평가하거나, 추가적인 용량 반응시험의 설계나 농도차이에 대한 효과를 해석하기 위한 기초로 사용한다.

용량설정, PD 그리고/또는 PK/PD 시험은 건강한 피험자 및/또는 환자를 대상으로 수행되며, 이들 시험을 임상적 적응증에서 안전성과 유효성을 평가하는 시험들에 통합시킬 수 있다. 건강한 피험자에서 수행된 용량설정, PD 그리고/또는 PK/PD 시험의 보고서는 5.3.4.1에, 환자로 실시된 보고서는 5.3.4.2에 둔다.

몇몇 경우, 환자의 PD시험에서 얻어진 단기간의 PD, 용량설정 또는 PK-PD 정보는 유효성을 평가하는 자료로도 이용할 수 있다. 왜냐하면 그들은 수용 가능한 생체표지자 (예 : 혈압)나 임상적 유의성 결과변수(예 : 통증경감)에 대한 효과를 보여주기 때문이다. 유사하게 PD 시험은 중요한 임상적 안전성 정보를 줄 수 있다. 이 시험이 안전성, 유효성 정보의 일부분이라면 5.3.4가 아니라 5.3.5에 기술한다.

5.3.4.1 건강한 피험자 PD와 PK/PD 시험 보고서

치료목적이 아닌 건강한 피험자에서의 PD 또는 PK/PD 시험은 본 항에 기재한다.

5.3.4.2. 환자 PD와 PK/PD 시험 보고서

환자 PD와 PK/PD 시험 보고서는 본 항에 기재한다.

5.3.5. 유효성과 안전성 시험 보고서

본 항에는 신청의약품의 유효성 그리고/또는 안전성에 관한 모든 임상시험 보고서를 첨부한다. 대상이 되는 것은 시험의뢰자가 실시한 시험이나 입수 가능한 보고서이며

신청 적응증 여부에 관계없으며 완료 및 진행 중인 시험을 포함한다. 시험의 중요성 및 신청사항에 따라 상세하게 기재한다. 안전성과 유효성의 양쪽 모두를 증명하는 시험 보고서의 내용에 대해서는 ICH E3에 기술되고 있다. 시험에 따라서는 간략한 보고서를 제출할 수 있다.(ICH E3와 지역의 개별지침 참조)

5.3.5에서는 시험설계에 따라 (대조, 비대조), 그리고 비교시험내에서는 대조군 유형에 따라 시험을 편성한다. 각각의 항 내에서는 시험은 좀 더 나뉘지고, 시험보고서가 완벽히 보고된 시험을 처음으로 하여 완전한지 아니면 약식인지에 따라 배열한다. 데이터가 한정되어 있거나 추가데이터를 입수할 수 없는 발표된 문헌이 있는 경우 마지막에 둔다.

신청서에서 다양한 치료 적응증을 포함하는 경우, 보고서는 각 적응증에 따라 별개의 5.3.5에 기재한다. 임상적 유효성시험이 하나의 적응증과 관련 있는 경우 적절한 5.3.5항에 포함한다. 그리고 유효성평가가 다양한 적응증과 관련있다면 시험보고서는 가장 적절한 5.3.5에 두고, 필요하다면 5.3.5.A, 5.3.5.B와 같이 다른 5.3.5항을 둔다.

5.3.5.1 허가 신청된 적응증에 대한 대조 임상시험의 보고서

대조 임상시험 보고서는 대조군 유형에 따라 나눈다.

·위약대조군 (활성대조약이나 다른 용량 등 위약 이외의 대조를 동시에 비교할 수 있다.)

·치료하지 않은 대조군

·용량-반응 대조 (위약 없음)

·활성유효 대조약 (위약 없음)

·외부 대조군(대조치료에 상관없이)

각각의 대조군 유형에서 약물효과를 평가하는 경우, 시험은 치료기간에 따라 다르게 편성한다. 허가 신청된 적응증 이외의 유효성에 대한 시험은 5.3.5.1에 기재한다.

약력학적 시험이 유효성을 평가할 수 있는 자료가 되는 경우 5.3.5.1에 기재한다. 수행된 시험의 순서는 제출순서와는 관련이 없다. 그러므로 위약대조 시험은 순서와 상관없이 5.3.5.1에 기재한다. 신청이 대상이 아닌 것을 포함해서 안전성대조시험은 5.3.5.1에 기재한다.

5.3.5.2. 비대조 임상시험의 보고서

비대조 임상시험의 보고서(예 : 공개 안전성시험)는 5.3.5.2에 포함한다. 여기에서 판매 신청이 필요하지 않는 경우도 기술한다.

5.3.5.3. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

신청서류에서 나타날 수 있는 문제들은 1개 이상의 시험에서 얻은 분석 자료에 의해 설명할 수 있다. 이러한 분석 결과는 일반적으로 임상요약문에서 기재한다. 그런 분석 결과를 상세하게 기술해 제시하는 것은 그 결과를 해석하는 것이 중요하며, 임상개요

에 기재한다. 해석이 너무 상세한 경우에는 그들을 별도보고서로 두며 5.3.5.3에 둔다. 본 항 보고서의 예로는 아래의 것들이 있다.

- 모든 환자 및/또는 특수한 부분 집단에 있어서의 유효율의 전체적인 추정치를 결정하기 위한 메타분석자료 또는 유효성에 관한 광범위한 탐색 분석 보고서
- 안전성 자료의 타당성, 이상 반응률의 추정, 용량, 인구통계학, 병용약물과 같은 변수에 대한 안전성과 같은 인자들을 평가하는 통합된 안전성 분석 보고서
- 정식적인 가교시험, 관련 다른 임상시험 또는 적절한 정보(예 : PK, PD 정보)를 고려한 가교시험에 관한 자세한 분석보고서를 임상요약에 포함하기 너무 길면, 본 항에 둔다.

5.3.5.4. 기타의 다른 임상시험 보고서

본 항에는 다음을 기재한다.

- 허가 신청된 적응증과 관련한 중간분석 보고서
- 보고되지 않은 안전성대조시험 보고서
- 허가 신청된 적응증과 관련 없는 대조 또는 비 대조 시험 보고서
- 5.3.5.1에 포함되지 않은 완제의약품의 임상경험 발표보고서, 그러나 문헌이 유효성을 입증할 수 있는 자료는 5.3.5.1에 둔다.
- 진행 중인 시험 보고서

5.3.6. 시판 후 경험에 대한 보고서

현재 시판되고 있는 의약품에 대해서 시판 후 경험(유의한 안전성 관찰을 포함)은 본 항에서 요약한다.

5.3.7. 증례기록서와 개별 환자 목록

ICH 임상시험결과보고서 지침(E3) 부록 16.3.과 16.4.와 같이 설명된 증례기록서와 환자별 자료 목록은 임상시험결과보고서와 같은 순서로 기재하며 시험별로 색인하여 제출한다.

5.4. 참고문헌

모든 중요한 발표논문, 공적인 회의록 또는 다른 규정지침 또는 권고를 포함한 참고문서의 복사 본은 본 항에 둔다. 임상개요에 인용된 모든 참고문헌과 임상요약 또는 제5부, 5.3에서 제공된 개별 기술자료의 중요한 참고문헌의 복사 본을 본 항에 포함한다. 각 참고문헌은 하나의 복사 본을 제공한다. 본 항에 포함되지 않은 복사 본은 요청이 있을 시 즉시 사용 가능해야 한다.

표 5.1 임상시험 목록(Listing of Clinical Studies)

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
BA	001	Vol 3, Sec. 1.1, p. 183	Absolute BA IV vs Tablet	Cross-over	Tablet, 50mg single dose, oral, 10 mg IV	20	Healthy Subjects	Single dose	Complete; Abbreviated
BE	002	Vol 4, Sec. 1.2, p. 254	Compare clinical study and to-be-marketed formulation	Cross-over	Two tablet formulations, 50 mg, oral	32	Healthy Subjects	Single dose	Complete; Abbreviated
PK	1010	Vol 6, Sec. 3.3, p. 29	Define PK	Cross-over	Tablet, 50mg single dose, oral	50	Renal Insufficiency	Single dose	Complete; Full
PD	020	Vol 6, Sec. 4.2, p. 147	Bridging study between regions	Randomised placebo-controlled	Tablet, 50mg, multiple dose, oral, every 8 hrs	24 (12 drug, 12 placebo)	Patients with primary hypertension	2 weeks	Ongoing; Interim
Efficacy	035	Vol 10, Sec. 5.1, p. 1286	Long term; Efficacy & Safety; Population PK analysis	Randomised active-controlled	Tablet, 50mg, oral, every 8 hrs	300 (152 test drug, 148 active control)	Patients with primary hypertension	48 weeks	Complete; Full