

[별표 8의4]

사용상의 주의사항 중 전문가를 위한 추가 내용 작성요령

(제17조제2항 관련)

I. 기본사항

1. 해당 의약품에 대하여 거짓이나 오해할 우려가 있는 사항은 기재하여서는 아니되며, 허가(신고)된 범위에서 충분히 객관성이 있는 내용만을 기재한다.
2. 허가(신고) 사항 또는 첨부 문서를 변경하는 경우, 그 내용의 삭제 또는 변경은 객관적이고 충분한 근거가 있어야 한다.
3. 예외적인 자료 등을 일반적 사실인 것처럼 표현하지 않는다.
4. 원칙적으로 제품명 기재 대신 대명사 (예: ‘이 약’)의 사용을 권장한다. 제품명의 기재가 불가피한 경우는 예외적으로 인정할 수 있다.
5. ‘약리작용’, ‘약동학적 정보’, ‘비임상 독성 정보’, ‘임상시험’의 작성은 의·약학적으로 공인된 범위 내에서 시험결과, 과학적인 근거에 따라 신뢰성이 높다고 판단되는 문헌 등에 근거하여 정확하게 기재한다.

II. 기재방법

1. 약리작용

- 가. 임상적용에 있어 효능·효과와의 관계가 충분히 밝혀진 약리작용에 대하여 기재한다.
- 나. 유효성분과 관련된 해당 수용체가 밝혀진 경우, 수용체와의 친화력, 작용 관계 (예; 길항 또는 효현), 관련 효소계에 대한 작용 내용 등을 기재한다.
- 다. 생체외시험(*in vitro*)자료 또는 동물시험자료(*in vivo*)를 설명하거나

인용할 경우, 세포의 종류 또는 실험 동물의 종류 등을 명기하여야 하며, 그 실험의 결과가 인체에 대한 안전성·유효성 등을 보장하는 것처럼 표현하지 않는다.

(예) 이 약은 세로토닌(5HT), 노르아드레날린의 재흡수 억제제이다. 이 약은 히스타민 수용체, 도파민 수용체, 콜린 수용체, 아드레날린 수용체에 약한 친화도를 가지며 도파민 재흡수를 약하게 차단한다.

2. 약동학적 정보

가. 사람에서의 흡수, 분포, 대사, 배설에 관한 데이터를 기재하는 것을 원칙으로 하며, 아래 사항을 참고하여 기재한다. 필요한 경우, 동물 시험 또는 생체외시험 결과를 추가로 기재한다.

- 흡수: 유효성분의 흡수의 특성을 나타내는 최고혈중농도 도달시간(T_{max}) 등의 기본적인 약동학적 정보, 생체이용률, 혈중농도-시간곡선하면적(AUC) 및 최고혈중농도(C_{max})에 영향을 미치는 약물이나 음식에 대한 구체적인 약동학적 정보를 기재한다.
- 분포: 평균 분포용적 (V_d), 단백결합 정도, 태반이나 혈액-뇌-관문 통과 여부에 대한 분포 범위, 정액 또는 유즙 분포 정도 등에 대한 정보를 기재한다.
- 대사 및 소실 : 대사 부위와 경로, 주요 대사체 정보, 대사체의 약리학적 활성 정도, 청소율, 소실 반감기($t_{1/2}$), 소실경로 등에 대한 정보를 기재한다.

나. 약동학 시험 대상이 건강한 사람인지 질환을 가지고 있는 환자 대상인지를 구분하여 기재한다. 또한 특정 집단 (예; 소아, 고령자, 성별, 유전적 다형성, 인종 등) 및 특수한 상태 (예; 간 기능 저하 환자, 신 기능 저하 환자)와 관련된 구체적 약동학 정보를 기재한다.

다. 혈중 약물 모니터링 (Therapeutic Drug level Monitoring; TDM) 이 필요한 의약품의 경우, 용법·용량에서 권장한 분석법으로 실시한 약동학적 결과 정보를 기재한다.

라. 약물 소실의 선형성 또는 비선형성 약동학적 특성과 관련하여, 투여량 범위에서 시간에 따른 혈중 농도의 비례 정도를 기재한다.

- (예) ① 흡수 : 이 약은 경구 투여 후 신속히 흡수되며 관찰된 최대 혈장 농도 (C_{max})는 투여 후 중간값으로 Δ 시간에 도달하였다. 경구 투여 후 이 약의 절대 생체이용률은 초회 대사에 있어서 나타나는 개인간의 차이에 따라 $\Delta\% - \Delta\%$ 이다. 음식 섭취 시에는 C_{max} 에 도달하는 시간이 Δ 시간으로 지연되며 흡수 정도가 감소한다. (대략 $\Delta\%$) 이러한 차이는 임상적인 의의를 가지지 않는다.
- ② 분포 : 이 약의 평균 분포 용적은 ΔL 이다. 치료 농도에서 이 약의 $\Delta\%$ 가 혈장 단백질과 결합한다. 이 약은 유즙에서 검출되었고, 유즙에서의 정상 상태 농도는 혈장에서의 농도의 약 4분의 1이었다. 투여 용량의 $\Delta\%$ 미만이 건강한 피험자의 정액에서 발견되었다.
- ③ 대사 : 이 약은 사이토크롬 P450 3A4에 의하여 주로 대사된다. 주요 대사산물은 $\Delta\Delta$ 이며, 이는 신속하게 OO 으로 포함된다. 이 대사산물은 이 약과 동등한 효력을 나타내지만, 혈장에서 매우 낮은 농도로 존재한다. 따라서 관찰된 대사산물 농도에서는 임상적으로 활성이 있다고 예상되지 않는다.
- ④ 배설 : 경구 투여 후 이 약의 평균 소실 반감기는 Δ 시간이며, 평균 경구 청소율은 $\Delta L/\text{시간}$ 이다. 대변 (투여량의 $\Delta\%$)과 뇨 (투여량의 $\Delta\%$)로 배설된다.
- ⑤ 이 약의 약동학적 특성은 피험자 사이에 큰 변동성 (보통 $\Delta - \Delta\%$)을 나타내는데, 이는 특히 성별, 나이, 흡연상태, CYP2D6 대사 활성 상태에 따라 영향을 받는다.
- ⑥ 건강한 피험자들에서 이 약은 시간과 투여량에 대한 선형적인 약동학적 특성을 갖는다. $\Delta - \Delta \text{ mg}$ 의 투여량 범위에서, 노출이 투여량과 비례하여 증가한다.

3. 임상시험 정보

가. 해당 의약품에 의해 얻어진 임상시험성적에 기초하여 기재한다.

나. 허가된 효능·효과 및 용법·용량을 입증할 수 있는 주요 임상시험을 중심으로 다음의 사항을 포함하여 기재하며, 유효성 결과에 대해서 요약된 표로 작성할 수 있다.

- 임상시험 디자인 (예; 비교, 무작위배정, 이중맹검 여부 등)
 - 대상 환자 : 임상시험에 참여한 환자의 전반적인 인구학적 배경(예; 연령, 질병정도, 동반질환, 성, 인종 등) 및 참여 환자수
 - 투여 방법 : 투여 용량, 투여 횟수, 투여 방법, 병용요법 등
 - 시험 결과 : 임상적, 통계적 의미를 갖는 주요 평가변수에 대한 결과
- 다. 다른 의약품과의 비교 자료를 기재하는 경우에는, 정밀하고 객관적

으로 실시된 임상시험 자료에 근거해야하며, 비교 대상 의약품은 유효성분의 일반명으로 한다.

라. 국내에서 실시한 별도의 임상시험 결과가 있는 경우, (예; 가교자료 또는 가교시험) 국내 임상시험에서의 유효성 결과를 기재한다. 안전성 결과는 사용상주의사항 중 ‘이상반응’ 항목에 기재하도록 한다.

마. 허가되지 않은 효능·효과에 대하여 유효성을 암시하는 임상시험결과는 기재하지 않는다.

(예 1) 2,900명 이상의 정신분열병 환자(양성 증상과 음성 증상을 모두 가지고 있는)를 대상으로, 경구 투여 □을 시험약으로 하여, 두 개의 위약 비교 시험과 세 개의 활성 대조약 비교 시험을 시행하였다. 위약 대조 시험에서는 두 시험 모두, 활성 대조약 비교시험에서는 세 시험 중 두 시험에서 이 약이 양성 증상 뿐 아니라 음성 증상에 있어서도 통계적으로 유의성 있게 높은 개선율을 보였다.

(예 2) 다양한 심각도(경증, 중등도, 중증)와 병인의 □□□명의 발기부전 환자 (여러인종, 연령범위 : 21-82세)를 대상으로 실시한 3개의 임상시험에서, △mg 용법이 평가되었다. 이들 중 일반 집단을 대상으로 한 2개의 임상시험에서 1차적인 효능을 평가한 결과, 성교시도 성공률에서 위약의 △%, △%와 비교했을 때, 이 약 △mg은 □%, □%로 나타난 것으로 보고되었다.

(예 3) 한국인에서 경증, 또는 중등증 본태성 고혈압 환자를 대상으로 투여한 결과, 이 약 투여군의 확장기 혈압강하 효과가 대조약 □에 비해 비열등한 것으로 나타났으며, 내약성도 우수하였다. 이러한 결과는 한국인과 외국인간의 유효성 측면에서 유사한것으로 평가되었다.

4. 독성시험 정보

가. 약물 개발 단계에서 실시한 독성시험 중 안전성 약리, 반복투여독성시험, 유전독성시험, 생식발생독성시험, 발암성시험에 대하여 시험동물, 투여용량 범위, 투여기간, 동물에서 관찰된 증상을 기재한다. 필요한 경우 기타독성 (국소독성시험, 항원성 시험 등)에 대한 정보도 추가하여 기재한다.

나. 발암성 시험의 경우, 동물에서의 투여용량이 사람에서의 노출정도를 고려하였을 때 몇배에 해당하는 용량인지에 대한 정보도 기재하여야 한다.

(예) ① 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험, CHO 세포를 이용한 염색체이상시험, 마우스 소핵시험의 유전독성시험결과 변이원성 및 염색체유발이 나타나지 않

았다.

② 암수 랫드 및 마우스를 대상으로 이 약 18, 70, 250 $\mu\text{g/kg/day}$ 의 용량으로 피하주사한 2년간 발암성 시험이 수행되었다. 암컷 랫드의 모든 용량에서 양성 갑상선 C-세포선종이 관찰되었고, 18 $\mu\text{g/kg/day}$ 용량은 AUC 비교를 근거로 할 때 사람의 최대 권장용량인 20 $\mu\text{g/day}$ 의 5배 정도의 노출량이다. 수컷 랫드 또는 암수 마우스에서는 종양 유발성이 없었다.

③ 마우스에서 수태능 및 초기배 발생시험결과 직접적인 유해성은 나타나지 않았다. 임신한 마우스에서 6, 68, 460, 760 $\mu\text{g/kg/day}$ 를 임신 6~15일(기관형성기)동안 피하투여시, 6 $\mu\text{g/kg/day}$ (사람의 최대 권장용량의 3배)에서 구개열, 늑골형성부전이 관찰되었다. 임신한 토끼에서 0.2, 2, 22, 156, 260 $\mu\text{g/kg/day}$ 를 임신 6~18일 기간동안 피하투여시, 2 $\mu\text{g/kg/day}$ (사람의 최대 권장용량의 12배)에서 골형성 이상이 관찰되었다. 마우스의 임신 6일부터 수유 20일까지 6, 68, 760 $\mu\text{g/kg/day}$ 을 피하투여한 결과, 6 $\mu\text{g/kg/day}$ (사람의 최대 권장용량의 3배)에서 출생 2~4일에 출생자 사망이 증가되었다.

5. 의약품동등성시험 정보

가. 생물학적 동등성 시험의 대조약, 이 시험의 공복/식후 조건, 투여방법 시험예수 등에 대하여 상세 기재한다.

나. 생물학적 동등성 시험 결과의 비교평가항목 및 참고평가항목 (AUC_t , C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$)을 기재하고, 동등성 판정 결론을 기재한다.

다. 비교용출시험자료로서 생동성시험을 같음 받은 경우, 해당 내용을 기재한다.

(예 1) 시험약 ○○(△△주)과 대조약 ○○(△△주)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 ○○명의 혈중 ○○○을 측정 한 결과, 비교평가항목치(AUC_t , C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치차의 90%신뢰구간이 $\log 0.8$ 에서 $\log 1.25$ 이내로서 생물학적으로 동등함을 입

구분	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC _{0-72hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	78.8±18.9	2.3±0.6	6.1±1.1	33.8±5.0
시험약	77.7±18.9	2.3±0.4	6.7±1.0	32.8±4.7
90% 신뢰구간* (기준: log0.8~log1.25)	log 0.91~1.15	log 0.89~1.14	-	-

(평균값±표준편차, n=○○)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

t_{1/2} : 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

(예 2) 의약품동등성시험기준 제17조제2항의 단서조항에 따라 제출된 시험약 ○○(△△(주))과 대조약 ○○(△△(주))과의 의약품동등성시험기준 조건에 따른 비교용출시험자료는 pH1.2, pH4.0, pH6.8, 물에서 대조약과 용출양상이 동등하다.