

14-2호

주요국 의약품 규제

# 동향브리프

미국/호주 단신, 유럽/일본 단신

2024년 10월



# CONTENTS

## 동향단신

### 미국의 최근 의료제품 규제 소식

🔗 Q2 분석방법 검증에 관한 가이드언스(24.3)	1
🔗 제네릭의약품 개발관련 통제 서신에 관한 가이드언스(24.3)	6
🔗 NDA, ANDA내 조성 명세서의 내용과 형식 및 라벨링내 성분에 대한 대응 서술, 가이드언스 초안(24.4)	10
🔗 세포 및 유전자 치료제와 조직 공학 의약품 제조에 사용되는 인간 및 동물유래물질에 대한 고려사항, 가이드언스 초안(24.4)	12
🔗 의료기기의 재제조에 관한 가이드언스(24.5)	15
🔗 의약품 개발을 위한 플랫폼기술 지정 프로그램에 관한 가이드언스 초안(24.5)	21
🔗 시설 준비: GDUFA에 따른 목표 날짜 결정에 관한 가이드언스(24.6)	26
🔗 대조약과의 상호대체가능성(Interchangeability)을 입증하기 위한 고려사항: 업그레이드, 가이드언스 초안(24.6)	28
🔗 바이오시밀러 및 상호 대체가능한 바이오시밀러 제품에 대한 승인 후 제조 변경 관련 질의 응답, 가이드언스 초안(24.7)	31
🔗 의료기기에 대한 미리 결정된 변경 관리 계획(Predetermined Change Control Plan), 가이드언스 초안(24.8)	35
🔗 의료기기 De Novo 요청을 위한 전자 신청 템플릿에 대한 가이드언스(24.8)	39
🔗 인체의약품 중 Nitrosamine 불순물 관리에 대한 최종 가이드언스(24.9)	41
🔗 시판 후 감시 의사 결정 지원을 위한 FDA의 Informaton Visualization Platform (InfoVIP) 구축	45
🔗 항체-약물 접합체(Antibody-drug conjugates; ADC)의 임상약리학적 고려사항에 관한 가이드언스	49
🔗 FDA, 항암제 용량 최적화에 대한 가이드언스 확정	56
🔗 시프로플록사신 100mg, 안전성과 유효성 이유로 판매 중단 결정 (FDA)	63

### 호주의 최근 의료제품 규제 소식

🔗 호주 TGA의 2024년 Medicine Shortages Report 발간	66
🔗 TGA, 수출 전용 의약품에 대한 기준 변경안 제시	69

## 영국 및 유럽의 최근 의료제품 규제 소식

 영국 MHRA의 안전성 커뮤니케이션 개선을 위한 전략 보고서 (2024-2027) 발표	71
 올리고뉴클레오타이드 개발 및 제조에 관한 가이드라인(24,7)	75
 유럽 EMA의 단일군 임상시험을 활용한 의약품 효능 검증 및 의약품 허가에 관련된 가이드라인 발간	81

## 일본의 최근 의료제품 규제 소식

 시판 후 단계에서의 규제 조치 및 의약품의 안전성 위험에 대한 평가를 포함한 규제 목적의 RWD/RWE 활용에 대한 PMDA의 관점	85
 PMDA, 신약 허가 신청서 영어 제출 시험 운영 시행	87



## ▶ 동향 단신

### 미국의 최근 의료제품 규제 소식

#### ◇ Q2(R2) 분석방법 검증에 관한 최종 가이드언스

##### • 개요

- 2024년 3월 6일 FDA는 ICH 후원하에 “Q2(R2) Validation of Analytical Procedures”와 “Q14 Analytical Procedure Development” 최종 가이드언스를 발표하였다. “Q2(R2) Validation of Analytical Procedures” 가이드언스는 분광학적 분석을 포함한 분석방법 검증 원리에 대한 일반적인 틀을 제공한다. “Q14 Analytical Procedure Development” 가이드언스는 분석방법 개발에 있어 과학적 접근방식에 대한 조화로운 지침을 제공하여, 보다 효율적이고 과학적인 위해 기반 승인 후 변경 관리(risk-based postapproval change management)를 가능하게 하는 원칙을 설명한다. 과학적 정당성이 있는 경우 분석방법의 승인 후 변경관리에 대한 규제 평가를 용이하게 하고 잠재적 유연성을 제공하고자 한다.

##### • 범위

- 상업용 원료의약품 및 완제의약품의 출시, 안정성 시험에 사용하는 분석방법에 적용한다. 또한 관리 전략 (ICH Q10 Pharmaceutical Quality System)의 일부로써 위해 기반 접근법(risk-based approach)을 따르는 다른 분석방법에 사용 가능하며 임상개발에 사용되는 분석방법에도 임상 단계에 적합한 방식으로 적용할 수 있다. 이 가이드언스는 함량, 역가, 순도, 불순물(정량 또는 한도시험), 확인시험, 기타 정량 또는 정성적 측정 같은 일반적인 분석방법의 사용에 관한 것이다.

• 분석방법 검증에 대한 일반적인 고려 사항

- 분석방법 검증 연구

검증 연구는 분석방법의 의도된 목적과 선택한 특정 기술에 따라 적절한 성능 특성 및 기준에 부합하는 충분한 증거를 제공하도록 설계되어야 한다.

검증 연구는 문서화되어야 한다. 검증 연구에 앞서 검증 프로토콜을 생성하고, 개발 또는 이전 연구에서 얻은 사전 지식을 사용하는 경우 적절한 근거를 제시하고 검증 연구결과는 검증 보고서로 요약한다.

통상적 분석에 사용되는 반복실험 횟수는 검증 연구의 실험설계에 반영되어야 하나, 정당성이 인정될 경우 다른 반복횟수를 사용하거나 검증 중 생성된 데이터를 기반으로 반복실험 횟수를 조정하는 것이 허용된다. 그림 1은 ICH Q2와 ICH Q14간의 상호 관계와 그 방법을 보여준다.

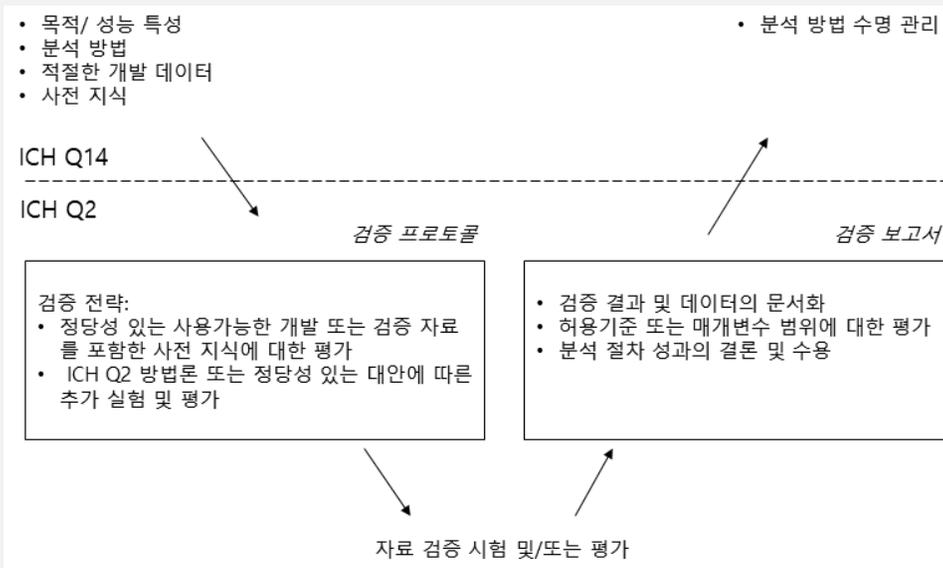


그림1. 검증 연구 설계 및 평가



- **수명주기 동안 분석방법 검증(Validation during the life cycle of an Analytical procedure)**

검증된 분석방법이 변경될 경우, 부분 또는 전체 재검증(revalidation)이 필요할 수 있다. 주어진 성능 특성(performance characteristics)에 대하여 재검증(revalidation)이 필요한 지 여부는 과학(science) 및 위해 기반 원칙(risk-based principle)을 적용하여 판단하며, 재검증 범위는 변경으로 인해 영향 받는 성능 특성에 따라 달라진다. 검증된 분석방법의 이전(transfer)은 ICH Q14에 따르며, 다른 실험실로 이전 시 대표 샘플(representative sample)의 비교 분석 및 분석방법 성능 특성에 대한 부분 또는 전체 재검증을 수행한다. 추가 이전실험을 수행하지 않는다면 타당한 이유를 제공해야 한다.

- **보고가능 범위(Reportable range)**

이 범위는 일반적으로 품목 기준으로부터 파생(derive)되며, 분석방법이 허용할 수 있는 정확도, 정밀도를 제공하는 것으로 입증된다. 경우에 따라서 기준 상한치, 하한치 또는 보고 한도(reporting limit)를 포함하여야 한다.

- **안정성 지표 특성(Stability-indicating property)의 입증**

안정성 평가에는 원료의약품 또는 완제의약품의 보관 중 품질 특성 변화를 검출할 수 있는 검증된 정량 분석방법을 사용하며 안정성 평가 시험법의 특이성/선택성을 입증하기 위해 관련 분해산물을 포함한 샘플을 연구에 포함시켜야 한다. 표적 분석물질(target analytes)과 알려진 간섭물질(interferences)을 섞은(spike) 샘플, 다양한 물리화학적 가혹조건에 노출된 샘플, 장기 및 가혹조건에 보관된 실제 샘플 등이 포함될 수 있다.

- 다변량 분석방법(Multivariate analytical procedure)에 대한 고려 사항

다변량 분석방법의 경우, 하나 이상의 입력 변수를 사용하는 다변량 보정 모델을 통해 결과가 결정되며 보정, 내부 테스트 및 검증을 통해 성공적으로 수행될 수 있다.

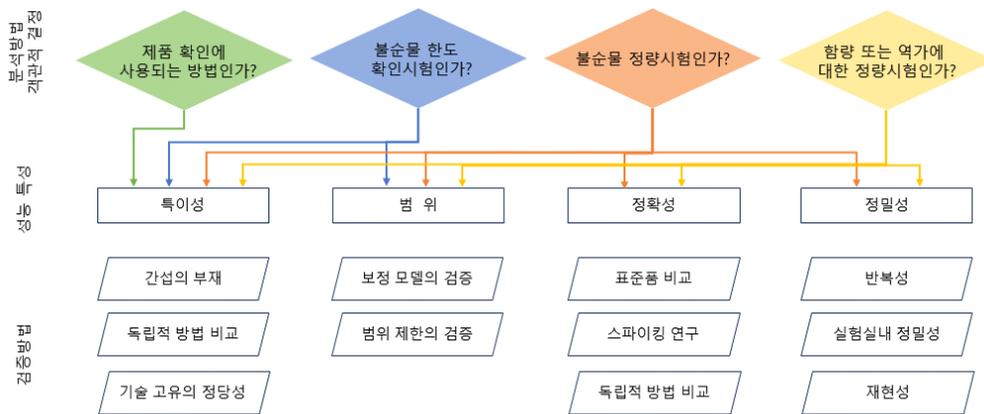
• 검증 시험, 방법론(methodology) 및 평가

분석방법 설계에 명시된 주요 성능 특성에 따라 실험 방법론을 선택하고 분석방법 성능을 평가한다. 동일 데이터에서 다수의 성능 특성들에 대한 정보가 파생될 수 있고 정당성이 있다면 다양한 접근을 통해 분석방법이 목표 및 관련 성능 기준을 충족한다는 것을 입증할 수 있다.

- 특이성(specificity)/선택성(selectivity)
- 범위(range)
- 정확도(accuracy)와 정밀도(precision)
- 완건성(robustness)

• 부록

- 검증시험 선택



[그림2] 분석방법 목적에 따른 관련 검증시험의 예

- 분석기법 사례

출처

FDA. (2024. 3. 6.). Q2(R2) Validation of Analytical Procedures, Guidance for Industry  
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q2-r2-validation-analytical-procedures>  
<https://www.fda.gov/media/161201/download>

## ◇ 제네릭의약품 개발 관련 통제 서신(Controlled Correspondence)에 관한 가이던스

### • 개요

- 2024년 3월 FDA는 제네릭의약품 제조업체 및 관련 업체가 제네릭의약품 개발과 관련된 정보를 요청하는 통제 서신을 FDA에 제출하는 절차와 해당 서신에 대한 FDA의 응답 과정을 설명하는 “Controlled Correspondence Related to Generic Drug Development”를 최종 가이드스로 발표하였다. 또한 FDA의 통제 서신 응답에서 모호한 점을 명확하게 하기 위해 제네릭의약품 제조업체 및 관련 업체가 요청할 수 있는 절차와 그 요청에 대한 FDA의 응답 과정도 설명하고 있다.

### • 배경

- 주요 변경 사항으로는 특정 유형의 문의에 대한 추가적인 권고사항을 제공한 것과 GDUFA III 재허가와 관련된 협상에서 FDA가 약속한 통제 서신 검토와 관련된 프로그램 개선 사항을 반영했다는 것이다.
- 프로그램의 새로운 개선 사항은 각 평가 주기의 효율성을 극대화하는 것을 목표로 하여 미국 환자들에게 제네릭의약품을 시기적절하게 제공하려는 의도를 가지고 있다.

### • FDA는 2022년 10월 1일 이후 접수된 통제 서신에 대해 특정 목표와 절차에 동의했으며 이에 대한 구체적인 합의 사항은 다음과 같다.

- Level 1: 제출일로부터 60일 이내에 90% 검토 및 응답
- Level 2: 제출일로부터 120일 이내에 90% 검토 및 응답



- FDA 응답의 모호한 부분에 대한 추가 설명 요청: 접수한 날로부터 21일 이내에 90% 검토 및 응답
  
- 이 가이드에서는 다음과 같은 세부사항 및 권장 사항을 제공하고 있다.
  - FDA가 GDUFA III 약정서에 따라 합의 이행 목적에 대한 통제 서신으로 간주하는 문의사항
  - 통제 서신에 대한 FDA의 고려와 대응을 용이하게 하기 위해 통제 서신에 포함되어야 하는 정보
  - 통제 서신을 제출한 신청자에게 FDA가 제공해야하는 정보
  - FDA의 통제 서신 대응 및 그 프로세스의 모호성을 명확히 하기 위해 요청서를 제출하는 방법
  
- 통제 서신
  - 통제 서신은 ANDA 제출 전에 제네릭 의약품 제조업체 또는 관련 업체에서 제출할 수 있다.
  - CRL 또는 잠정승인서 발급 후, ANDA 승인 후 규제 및/또는 과학적 조언을 구하는 서신은 GDUFA II 약정서에는 일반 서신으로 간주하였으나 GDUFA III 약정서에서는 이러한 유형의 서신은 통제 서신으로 제출될 수 있다.
  - 또한, 신청자가 PSG 원격회의 후 FDA에 추가 피드백을 요청하거나 Covered Product Authorization(적용대상 제품 승인)을 요청하는 경우 ANDA 평가 주기에 통제 서신을 제출할 수 있다.
  - 통제 서신의 범위 내에서 답변할 수 없는 문의 사항과 범위를 벗어나는 문의 사항이 있으며 이러한 경우 FDA는 특정 요청에 대한 답변을 제공할 수 없다.

• 통제 서신 제출

- 통제 서신은 전자 문서로 CDER Direct NextGen Collaboration Portal (<https://edm.fda.gov>)을 통해 포털에 등록된 기업 이메일 주소를 사용하여 제출한다. FDA는 GDUFA III 약정서에서 확인된 평가 일정을 기반으로 통제 서신에 대해 신속하게 검토하고 대응하며 제출된 요청에 대한 상태 알림을 포털을 통해 제공한다.
- 통제 서신에 다음 정보를 포함할 것을 권장한다. 1) 요청자의 이름, 주소, 이메일, 전화번호 및 법인, 2) 실질적인 검토 및 대응에 사용된 이전 통제 서신의 서신 번호 및 제출 날짜, 이전 통제 서신 복사본과 FDA 답변 내용, 3) 신청번호, 제품명, 제조업체, 주성분명, 제형, 투여경로, 함량을 포함한 관련 표준품, 4) 통제 서신이 잠재적 ANDA(OGD 제출, CRL을 받고 대기 중이거나 잠정 승인 서한을 받은 상태) 또는 승인된 ANDA와 관련 있다는 진술, 답변받을 특정 질문을 포함한 통제 서신 조회용 간결한 진술, 통제 서신 평가를 위한 FDA 검토 부서에 대한 권장 사항
- 통제 서신 검토 부서
  - : 제네릭 의약품 생물학적 동등성 사무국(OGD's Office of Bioequivalence)
  - : 제네릭 의약품 연구 및 기준 사무국(OGD's Office of Research and Standard)
  - : 제네릭 의약품 안전성 및 임상 평가 사무국(OGD's Office of Safety and Clinical Evaluation)
  - : 제네릭 의약품 규제 운영 사무국, 서류 검토 부서(OGD's Office of Regulatory Operations, Division of Filing Review)
  - : 제네릭 의약품 규제 운영 사무국, 라벨링 검토 부서(OGD's Office of Regulatory Operations, Division of Labeling Review)
  - : 제네릭 의약품 정책 사무국(OGD's of Generic Drug Policy)
  - : 의약품 품질 사무국(Office of Pharmaceutical Quality)



- FDA의 요청자에 대한 의사소통 및 통제 서신에 대한 FDA의 모호한 대응을 명확히 하기 위한 요청

- 초기 제출 관련 의사소통

FDA는 포털을 통해 문의 접수 및 고려사항에 대한 정보를 제공하며 GDUFA III 약정서에 따라 제출물이 통제 서신으로 간주되는지 여부를 평가하고 이를 이메일로 알린다. FDA가 확인한 문제에 대한 정보 요청으로 통제 서신을 다시 제출하는 경우 새로운 통제 서신으로 간주된다. 대부분의 경우 제출 후 7일 이내에 수락여부가 확인된다. FDA는 요청자에게 문의가 Level 1인지 Level 2 통제 서신인지를 알리고, 실질적인 검토 중에 통제 서신의 분류를 변경하는 경우 해당 변경사항을 요청자에게 이메일로 알린다.

- 통제 서신 대응의 명확화

통제 서신에 대한 모든 해명 요청은 단일물로 FDA에 제출하여야 한다. 모호성에 대한 명확성 요청은 FDA 통제 서신 답변일로부터 7일 이내에 포털([https:// edm.fda.gov](https://edm.fda.gov))을 통해 원래 제출된 통제 서신과 동일한 ID를 사용하여 전자 문서로 제출한다.

## 출처

FDA. (2024. 3. 18.). Controlled Correspondence Related to Generic Drug Development

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/controlled-correspondence-related-generic-drug-development>

<https://www.fda.gov/media/164111/download>

## ◇ NDA, ANDA내 조성 명세서의 내용과 형식 및 라벨링내 성분에 대한 대응 서술, 가이드스 초안

### • 개요

- 2024년 4월 29일 FDA는 NDA 및 ANDA 신청자가 정확하고 완전한 조성 명세서를 제출하고 라벨링내 성분에 대한 대응 서술에 도움을 주기 위해 가이드스 초안「Content and Format of Composition Statements in NDAs and ANDAs and Corresponding Statement of Ingredients in Labeling」을 발표하였다. 이 가이드스는 조성 명세서와 라벨링내 성분에 대한 대응 서술을 작성하는 모범 사례를 기술하여 제품 라벨을 명확하게 작성함은 물론 완벽한 정보를 제공함으로써 승인에 필요한 평가 주기 및 의사소통 횟수를 최소화하는데 목적이 있다.

### • NDA, ANDA내 조성 명세서 제출 및 라벨링내 성분에 대한 대응 서술의 일관성

- 승인된 라벨링내 성분은 NDA, ANDA내 조성 명세서와 질적, 양적으로 일치하여 서술해야 한다.
- 동일 신청서 내 조성은 일관성이 있어야 한다.
  - : 조성 명세서와 표준제조기록서 또는 실행된 배치제조기록서 간의 일관성
  - : 동일 신청서 내 여러 조성 명세서가 존재하는 경우 각 조성 명세서 내의 일관성
  - : 비활성 성분의 구성에 대한 명확한 확인
  - : 의약품내 비활성 성분의 실제 양 또는 농도
  - : 측정 단위
  - : 조성 명세서내 비활성 성분의 명목상 기재량(Nominal amount)



- 비활성 성분의 기능, 수화상태 및 양에 대한 정보

: 다양한 수화물 형태, 순도 및 등급으로 제공되는 비활성 성분의 등가량(equivalent amount)에 대한 정보

: 1차 기능 기재

: 비활성 성분의 기능에 대한 명확성

: 신청서내 조성명세서와 라벨링내 성분 서술의 정확한 명명(Nomenclature)

- 연차보고서 내 의약품 조성

실제 의약품 조성에 영향을 미치지 않는 사소한 편집 (오자 수정)이나 의약품의 색상에만 영향을 주는 성분은 연차보고서 내에서 삭제하거나 줄일 수 있다. 일반적으로 21CFR314.70(d)에 열거된 조성 명세서의 변경은 이 범주에 속하지 않으며 승인 후 신청서에 업데이트하여 제출하여야 한다.

• 부록

- NDA, ANDA내 조성 명세서와 라벨링내 성분에 대한 대응 서술의 예

: 주사제의 조성 명세서

: 고정량의 강산 또는 염기를 사용하는 주사제의 염변경에 대한 조성 명세서

출처

FDA. (2024. 4. 29.). Content and Format of Composition Statement and Corresponding Statement of Ingredients in Labeling in NDAs and ANDAs

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/content-and-format-composition-statement-and-corresponding-statement-ingredients-labeling-ndas-and>

<https://www.fda.gov/media/178099/download>

## ◇ 세포 및 유전자 치료제와 조직 공학 의약품 제조에 사용되는 인간 및 동물 유래 물질에 대한 고려 사항, 가이드스 초안

### • 개요

- 세포 및 유전자 치료제(Cellular and Gene Therapy, CGT)와 조직공학 의약품(Tissue-Engineered Medical Products, TEMP) 제조에 사용되는 인간 또는 동물 유래 물질은 일반적인 품질 고려사항 뿐만 아니라 외래성 물질의 전염을 포함한 로트간 일관성 및 물질 동일성 측면에서 고려해야 할 몇가지 주요 이슈들이 있다. FDA는 2024년 4월 이들 제품의 제조에 사용되는 인간 또는 동물 유래 물질의 안전성, 품질 및 동일성 보장에 관한 권장 사항이 담긴 가이드스 초안을 발표하였다.
- 이 가이드스는 인간 유전자 치료 및 인간 체세포 치료를 위한 임상시험 계획 승인신청(IND)에 제출되는 CMC(Chemistry, Manufacturing, and Control) 내용 및 검토에 대한 권장사항도 제공한다.

### • 인간 또는 동물 유래 물질에 대한 일반적인 고려 사항

- IND 제출 시, 제조에 사용된 모든 물질의 목록과 품질 또는 등급에 대한 설명을 제공해야 한다(21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(b)). 공통기술문서(CTD) 섹션 3.2.5.2.3 (물질 관리) 및 섹션 3.2.P.4(부형제 관리)에 제조업체, 카탈로그 번호, 출처(예:인간, 동물, 박테리아, 곤충), 등급 및 제조 공정내 사용 단계(예:배양 배지, 부형제) 등을 포함한 정보를 제공해야 한다.
- 공급업체 자격 및 물질에 대한 적절한 허용기준을 포함한 물질 관리절차(management procedure)를 개발하고 구현해야 한다. 이들 물질은 검사 전 격리를 통해 시설 및 제조공정에 외래성 물질이 유입될 위험(risk)을 최소화하고, 적절할 경우 반출하여야 한다. 제조에 사용되는 물질이 의도된 용도에 적합한 표준을 충족한다는



문서(예, 사양(specification), 분석 성적서(COA), 원산지 증명서(COO), 첨부문서)를 제출할 것을 권장한다. 인간 및 동물 유래 물질에 대한 물질의 출처 및 공급업자가 제공하는 외래성 물질에 대한 시험성적서를 신청서에 포함하여야 한다. CGT 또는 TEMP 제품 제조업체는 공급업체의 시험이 제조공정상 DS(Drug substance) 및 DP(Drug product)의 안전성을 보장하기에 충분치 않을 경우 추가시험을 수행해야 할 수 있다.

#### - 외래성 물질

제조 공정에 잠재적인 감염성 오염물질을 제거하거나 비활성화하는 과정을 포함할 경우, 제조 방법이 외래성 물질의 제거를 보장하는 방법을 설명해야 한다.

#### - 위해 관리 절차 (risk management process)

위해 관리 절차 (risk management)는 위해 평가 (risk assessment), 통제(control), 검토(review) 및 의사 소통 (communication)을 포함하는 체계적 절차로 인간 및 동물 유래 물질의 위험(risk) 평가를 제공하는 것을 권장한다. 모든 물질에 대해 물질이 사용되는 제조 단계를 기재해야 한다. CTD 형식에서는 섹션 3.2.S.2.3(물질 관리) 및 섹션 2.3.P.4(부형제 관리)에 모든 물질과 그 사용 단계를 명시 한다.

#### - 물질 적합성 시험

CGMP 규정에 따르면 물질에 대한 확인시험이 필요하며, 해당된다면 특별한 시험(specific test)이 수행되어야 한다.

물질은 순도, 역가(strength) 및 품질(quality)에 대한 모든 문서상의 기준 시험을 통해 평가되어야 한다. 대안으로 공급업체 분석자료에 신뢰성이 있고 제조업체가 최소 하나의 특정 확인 시험을 수행한다면 공급업체의 분석보고서에 의존할 수도 있다.

인간 또는 동물 유래 물질은 순도, 역가 및 품질 프로파일에 있어 공여자간 변동성을 보일 수 있다. 그 물질이 생물학적 복합 혼합물(biologically complex mixture)일 경우 로트간 차이가 커서 제조공정 중 물질의 성능에 영향을 미치는 인자의 허용기준 설정이 중요하다. 예를 들어 혈액 유래 물질은 제조공정 중 빈번하게 합쳐져서 로트간 일관성을 향상시키는 것으로 생각되지만 새로운 로트가 제조공정에 적합한지를 확인하기 위해 여전히 물질의 특정 속성을 시험하는 것이 필요할 수 있다. 위해 분석(risk analysis)은 공급업체가 수행한 시험 및 COA 또는 추가시험을 통해 결정된다.

- 이 가이드는 추가적으로 다음 각각에 대한 권장 사항을 제시하고 있다.
  - 혈액(성분) 제제 유래 물질
  - 인간 유래의 배양보조세포(feeder)와 방관자 세포, 세포 유래 입자들
  - 동물 유래 물질
  - 재조합 물질
  - 조직 공학 의약품

## 출처

FDA. (2024. 5. 15). Considerations for the Use of Human-and Animal-Derived Materials in the Manufacture of Cell and Gene Therapy and Tissue-Engineered Medical Products

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-use-human-and-animal-derived-materials-manufacture-cell-and-gene-therapy-and-tissue>

<https://www.fda.gov/media/178022/download>



## ◇ 의료기기의 재제조에 관한 가이드스

### • 개요

- 2024년 5월 10일 FDA는 디바이스에 수행된 활동이 ‘서비스’ 차원의 수리인지 ‘재제조’인지에 대한 구분을 명확하게 하기 위해「Remanufacturing of Medical Devices」최종 가이드스를 발표하였다.
- 다양한 기술, 제품 수명주기, 복잡성, 의도된 사용자 및 사용 환경 등 광범위한 제품을 포괄하는 의료기기(Medical device)는 재사용이 가능하며 사용기간 동안 예방적 유지보수 및 수리가 필요하다. 지속적인 안전성과 효과적인 사용을 위해 적절한 서비스가 매우 중요한 의료기기의 경우 ‘서비스(servicing)’와 ‘재제조(remanufacturing)’의 구분이 명확하지 않다. 주목해야할 점은 재제조의 경우 이러한 활동을 수행하는 기업에게 규제적 책임을 지을 수 있다는 것이다.
- 이 최종 가이드스는 디바이스에 수행되는 어떤 활동이 ‘재제조’가 될 수 있는지 여부를 명확히 하기 위한 것이다. 또한 재제조에 대한 기존의 규제 요건을 명확히 하고, 라벨링 정보에 대한 권장사항을 제공하여 디바이스의 사용기간 동안 서비스하여야 하는 지속적인 품질, 안전성 및 효과를 보장하는데 도움을 주고자 한다.

### • 배경

- 기관(Agency)이 받은 대부분의 의견, 불만 및 부작용 보고서에 불충분한 “서비스”가 부작용 및 사망사건의 원인이 되었거나 기여했다고 언급되어 있지만 FDA는 실제로 “재제조”와 관련이 있는 것으로 결론지었다.
- “재제조”와 “서비스”의 구분을 이해하는 것은 중요하다.
- 재제조(Remanufacturing)는 완제 디바이스의 성능이나 안전 사양, 또는 의도된 용도를 중대하게 변경하는 가공, 조정, 개조, 재포장, 복원 또는 기타 행위를 말한다.

- 서비스(Servicing)는 완제 디바이스 배포 후 제조업체가 설정한 안전 및 성능 사양으로 디바이스를 복구하여 원래의 용도를 충족시키기 위해 하나 이상의 부품을 수리하거나 예방 또는 일상적인 유지보수를 하는 것이다.
- 기업이 자체적으로 "서비스 제공자" 또는 "재제조업체"로 지정하는 것과 관계없이 FDA는 특정 디바이스에 대해 수행되는 구체적인 활동에 집중하여 재제조 여부를 결정한다. 이는 FDA가 재제조업체들에 대해 등록 및 등재(listing), 부작용 보고, 품질 시스템(QS) 규정, 시판 허가 등을 포함하는 FD&C 법과 그 시행 규정에 따른 규제적 요구사항을 적용하고 집행하는데 영향을 미친다.

#### • 범위

- FD&C법 섹션 201(h)에 정의된 디바이스로 소프트웨어 및 전자제품을 포함한다. 이 가이드는 일반적으로 클래스 I, II 또는 III 분류와 관계없이 시판 전 승인 대상 디바이스를 포함한 모든 재사용 가능 디바이스에 적용되며 재처리된 일회성 디바이스에는 해당되지 않는다.

#### • 가이드 원칙

- FDA는 어떤 활동이 재제조에 해당하는지 결정하기 위해 다음 원칙을 적용할 것을 권장하고 있다.
  1. 의도된 용도의 변경이 있는 지 평가
  2. 개별적으로, 전체적으로, 유의성 있게 최종 디바이스의 안전 또는 성능 사양에 변경을 일으키는 지 결정
  3. 새로운 시판 허가를 요구하는 수준의 변경인지 평가
  4. 구성요소/부품/재료의 크기(dimension) 및 성능 사양 평가
  5. 위해 기반 접근방식(risk-based approach) 적용
  6. 의사결정과정을 적절히 문서화할 것



• 재제조 결정에 대한 관련 고려사항

- 의료기기 성능 또는 안전성 사양에 대한 중대한 변경은 무엇인가?

FDA는 시판 의료기기의 성능 및 안전성 사양의 중대한 변경이라고 믿는 몇 가지 활동을 다음과 같이 확인하였다.

: 디바이스의 멸균방법 변경

: 디바이스의 재처리 지침 변경

: 의료기기의 제어 메커니즘, 작동 원리, 에너지 타입 변경

- 재제조 결정

디바이스의 의도된 용도의 중대한 변경은 재제조 가능성이 있다.(예, 일회용 디바이스를 재사용하게 변경하는 것, 해부학적(anatomical) 사용 부위의 변경)

FDA는 구성요소/부품/재료와 관련된 활동이 재제조 가능성이 있는지를 결정하는 것을 돕기 위해 그림 1. 순서도(소프트웨어의 변경 평가에 적용되지 않는다.)의 사용을 권장하고 있다. 각각의 개별적 변경(예: 물리적 변경 또는 안전 제어 변경)에 대해 재제조 가능성을 평가한 후 전체적인 효과를 판단하여 총체적 변경이 재제조에 해당하는 지 결정한다. 재제조에 해당될 경우 업체는 의사결정과정과 결정 근거를 FDA나 제 3자가 이해할 수 있도록 명확하게 설명하는 방식으로 문서화해야 한다. 문서에는 최소한 다음을 포함하는 것이 추천된다.

- 제품명 (모델 번호 및 일련번호 포함)
- 활동 수행일, 평가일, 결정일
- 의료기기 설명
- 구성요소/부품/재료에 대한 문서 포함한 수행된 활동에 대한 설명

- 활동이 재제조에 해당하는 지에 대한 결정
- 의사결정 과정을 지지하는 관련 문서에 대한 참고자료
- 서명

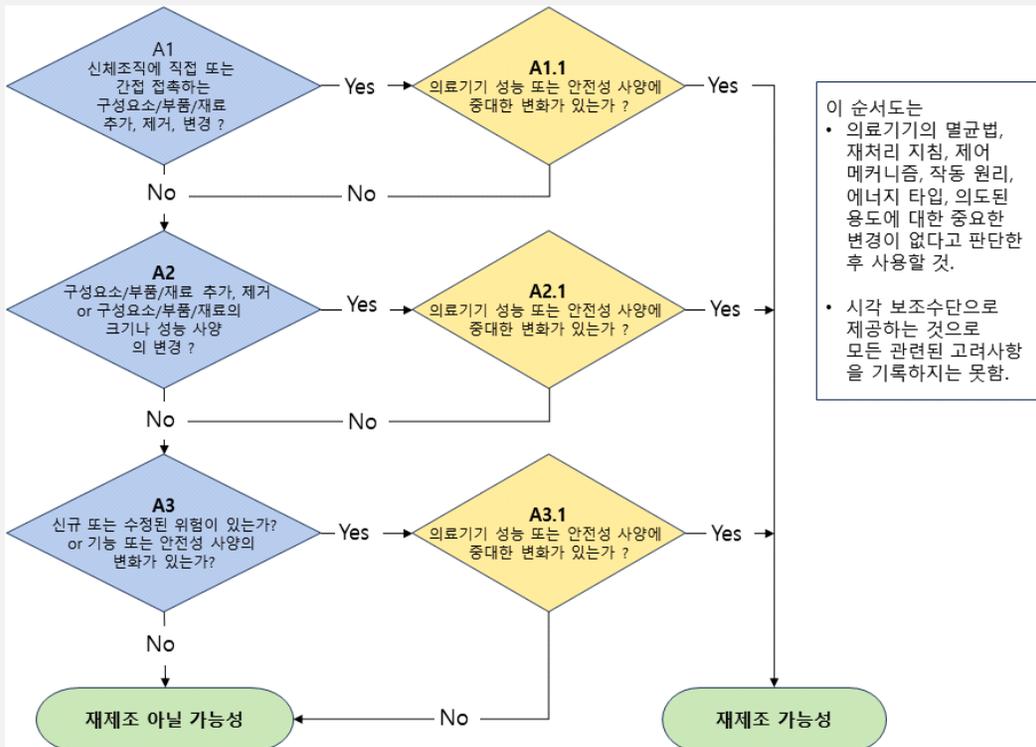


그림 1. 수행된 활동의 재제조 가능성 여부를 결정하는데 도움이 되는 순서도

• 소프트웨어 관련 변경사항

- 소프트웨어 관련 변경사항은 그림 1에 적용되지 않는다. 많은 소프트웨어 변경은 제품의 소프트웨어 구성, 요구사항, 미해결 이상징후 및 기타 주요 특성 등에 미치는 영향으로 인해 재제조일 가능성이 있다. 게다가 소프트웨어 오류 확률은 전통적인 통계적 방법을



사용하여 결정될 수 없기 때문에 FDA가 추천하는 위해 기반 평가 접근방식(risk-based assessment approach)을 소프트웨어 변경에 적용하지 않는다. FDA는 디바이스의 성능 또는 안전 사양에 중대한 변경을 일으키지 않는 소프트웨어에 대한 몇몇 수행활동은 재제조가 아닐 가능성이 있는 것으로 확인한 바 있다.

#### • 재제조업체에 대한 규제 요건 및 고려사항

- 재제조업체는 제조업체로 간주되어 FD&C법 및 FDA 규정을 따라야 한다. 원래 제조하지 않았던 디바이스를 포함하여, 디바이스를 재제조한 업체는 디바이스의 OEM과 동일한 규제적 요구사항을 적용 받는다.
  - 시설 등록 및 의료기기 등재
  - 시판 허가
  - 의료기기 보고 및 전자 제품 보고
  - 수정 및 제거에 대한 보고와 결함 통지
  - 품질 시스템
  - 라벨링

#### • 라벨링에 대한 고려사항

- 재사용 가능한 디바이스는 OEM업체로부터 일상적인 예방 정비와 수리를 받을 수 있어야 하며 원래의 성능과 안전 사양으로 적절하게 되돌리는 방법에 대한 설명서가 포함되어야 한다. 설명서가 없다면 의도치 않게 재제조에 해당될 수 있다.
- 재사용 가능한 디바이스의 OEM 라벨링에는 최소한 일상적인 기기 유지보수 및 수리를 용이하게 하기 위해, 다음과 같은 정보를 포함하여야 한다.

- 주요 성능 및 안전 사양에 대한 설명
  - 다음을 포함한 중요한 기술 또는 기능 사양:
    - 물리적 크기, 배터리(예, 화학, 암페어, 전압, 재충전 가능성), 내부 퓨즈 및 전원 공급장치(예, 전압, 암페어, 주파수)를 포함한 전기적 특성, 디바이스별 특수 성능 사양(예, 유속 정확도 또는 범위, 습도, 온도, 파장)
  - 유지 보수 활동 및 일정 추천
  - 문제해결단계 추천, 일상적 테스트 및 허용 기준
  - 디바이스의 오류 코드, 경고 및 경보기능에 대한 설명
  - 서비스와 관련된 예방책 및 경고
  - 소프트웨어의 버전 번호 및 출시 날짜
- **부록**
    - 의료기기 관련 수행 활동의 각 사례가 재제조에 해당하는지 여부에 대한 설명
      - (1) 구성요소/부품/재료 관련 예
      - (2) 소프트웨어 관련 활동 예
    - 문서화 예

## 출처

FDA. (2024.5.10). Remanufacturing of Medical Devices

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/re-manufacturing-medical-devices>

<https://www.fda.gov/media/150141/download>



## ◇ 의약품 개발을 위한 플랫폼기술 지정 프로그램에 관한 가이드스 초안

### • 개요

- 2024년 5월 FDA는 플랫폼기술 지정 프로그램(FD&C법, 506 K) 시행에 대한 부사항이 담긴 가이드스 초안을 발표하였다. 플랫폼기술 지정을 받기 위한 자격 요건, 지정 획득에 따른 잠재적 이점, 지정된 플랫폼기술자로 활용방법, 마일스톤 미팅의 일환으로 계획된 지정 요청사항을 논의하는 방법, 지정 요청 신청서의 권장 내용 및 지정 요청에 대한 검토 일정을 설명하고 있다. 이 프로그램은 의약품 개발, 제조 및 지정된 플랫폼기술을 적용한 의약품 신청서의 검토 과정을 효율적으로 하기 위한 것이다.

### • 플랫폼기술 지정 요청사항

- 플랫폼기술을 포함하거나 사용하는 약물에 대해 ANDA, NDA, BLA를 승인을 받은 스폰서는, 후속 IND, NDA, 351(a) BLA에 이 기술을 활용할 수 있도록 플랫폼기술 지정을 요청할 수 있으며 IND단계에서 신청하는 것을 권장한다.
- FDA는 해당 기술이 자격 요건을 갖추었는지 지정 요청서를 검토하고 접수 후 90일 이내에 결정한다. 신청자는 FDA 심사 관련하여 상세한 정당성 자료를 제시하여야 하며, FDA는 플랫폼 사용이 신청서 심사과정에 상당한 효율성을 가져올 수 있는지를 포함하여 플랫폼기술(섹션 506K(h)에서 정의됨)이 FD&C 법 506K(b)에 명시된 자격 요건을 갖추었는지를 검토한다.
- 스폰서가 플랫폼기술 지정을 받으면 이전에 해당 지정을 받기 위해 제출된 정보를 후속 NDA, 351(a)BLA 또는 동일한 스폰서의 긴급 사용 승인 (EMA:Emergency use authorization) 요청에 활용할 수 있다. NDA의 경우 동일 스폰서가 제출한 다른 신청서의 플랫폼기술 정보를 활용할 수 있지만, BLA의 경우 이전 신청서내 플랫폼기술 자료 및 정보를 활용하기 위해서는 전체 정보를 후속 신청서에 포함시켜야 한다. 다른 신청서에 플랫폼기술 정보를 활용하는 것의 적절성 여부는 스폰서가 제공하는 근거가

궁극적으로 자료 활용이 관련된 승인 기준에 충족하는지와 특별한 요청사항에 따라 달라진다. 다른 스폰서가 플랫폼기술 자료를 활용하려면 기술 개발자와의 비즈니스 합의하에 활용 자료에 대한 완전한 참조 권한을 부여받아야 한다.

- 플랫폼기술 지정을 받기 위한 자격 요건  
플랫폼기술은 FD&C법, 506K(h)(1)에 따라 잘 이해되고 재현 가능한 기술로, 핵산 서열, 분자 구조, 작용 메커니즘, 전달 방법, 벡터, 그리고 FDA가 적절하다고 판단하는 이러한 기술들의 조합을 포함한다. 스폰서는 다음과 같은 측면에서 기술을 설명하여야 한다. (1) 의약품 또는 생물학적 제제에 통합(incorporate) 또는 사용; (2) 구조적 공통 요소를 가지는 하나 이상의 약물 또는 생물학적 제제에 채택, 통합 또는 사용; (3) 표준화된 생산 또는 제조공정을 통해 하나 이상의 의약품 또는 생물학적 제품의 제조 및 개발을 용이하게 함
- 의약품 또는 생물학적 제제에 통합되거나 사용된 플랫폼기술은 FD&C법 506K(b)에 따라 (1) 승인된 의약품에 통합 또는 승인된 의약품에 사용; (2) 품질, 제조 또는 안전성에 부정적인 영향을 미치지 않고 하나 이상의 의약품에 통합 또는 사용될 잠재성이 있음이 예비 증거를 통해 입증; (3) 의약품 개발 또는 제조공정과 검토 과정에 상당한 효율성을 가져올 합리적인 가능성이 있을 경우 지정 플랫폼기술의 자격이 된다.
- 예비 증거에는 다음과 같은 정보가 포함될 수 있지만 이에 국한되지는 않는다.
  - 구조적으로 유사한 약물 물질(예: 유사한 화학구조, 서브유닛 변형 및 표적부위를 가진 유사한 크기의 핵산 서열, similarly sized nucleic acid sequences with comparable backbone chemistry, subunit modifications, and targeting moieties)
  - 의약품 처방의 질적, 양적 차이 최소화
  - 원료의약품 및/또는 의약품 제조 및 정제를 위한 거의 동일한 제조 공정
- 지정 획득에 대한 잠재적 이점
- 플랫폼기술 지정 요청 자료에 권장하는 내용



해당 기술이 506K(h)(1)에 따른 정의(definition)를 충족하는지와 506K(b)에 따른 적격성을 요청서에 설명해야 한다.

: 기술이 삽입된 승인 신청서(NDA, BLA 또는 ANDA)의 확인

: 의약품 간 공유된 구조적 요소의 확인 및 그의 플랫폼기술 사용 방법

: 여러 약물에 대한 플랫폼기술 사용 타당성 및 과학적 지원

: 위해 평가 (risk assessment)

: 플랫폼기술 사용이 의약품 개발, 제조공정 및 신청서 심사과정에 상당한 효율성을 제공함을 정당화할 수 있는 정보

- 마일스톤 미팅에서 플랫폼 지정 요청 계획 논의 방법
- 지정 보고서 제출
- 지정 요청서 제출 일정 및 FDA 평가 일정

• 플랫폼기술 지정 철회

FDA는 스폰서의 지정된 플랫폼기술이 더 이상 프로그램의 자격 요건을 충족하지 않는다고 결정할 경우 언제든지 해당 지정을 철회할 수 있다.

• 플랫폼기술 지정에 대한 허가 후 변경

플랫폼기술 지정을 포함한 신청서에 대한 변경 사항은 승인 후 보완을 통해 제출할 수 있다.

• 자격 요건에 대한 일반적인 고려사항

다음은 주요 기술 요소를 포함한 잠재적인 플랫폼기술의 예시이다.

- mRNA 백신 또는 유전자 치료 제품용 지질 나노입자(Lipid nanoparticle, LNP)

: 지질의 형태, 양, 제조를 포함한 조성, 제조 단위 공정(투입에 민감하지 않고 여러 제품에서 일관된 산출량을 보이며 mRNA의 서열 차이가 제품 품질에 영향을 끼치지 않음), mRNA LNP 백신 또는 유전자 치료제 제조에 중요한 제조 공정 변수, 공정내 관리 및 장비, 정제 공정을 통한 공정 관련 불순물 제거

- 단일 클론항체 플랫폼기술

: 세포 기질 및 발현 구조 엔지니어, 공정 관련 불순물 제거

- 잘 특성화된 합성 siRNA와 결합된 화학적 표적 잔기를 이용한 플랫폼

: 표적 잔기의 확인 (합성, 최종 약물 삽입 및 품질 관리 포함), 합성 siRNA 서열의 수정, 제품 품질 및 안전성에 대한 생물학적 영향이 없어 약리 독성학 및 CMC 자료를 활용하기에 잠재적으로 적절할 수 있음, 표적 잔기의 안전성 및 여러 다른 siRNA에 사용되어도 안전성 변화가 없어 약리 독성학 및 CMC 자료를 활용하기에 잠재적으로 적절할 수 있음, 독창적인 제조방법과 정제 공정 및 전략의 사용 (단순한 다운스트림 특성으로 다양한 제품에 별다른 수정없이 적용 가능)

- 다양한 짧은 단일 가닥 또는 이중 가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함한 지질 나노입자 플랫폼

: 지질의 형태 및 양을 포함한 조성, 좁은 범위의 올리고뉴클레오타이드의 서열 차이(단일, 이중)가 있어도 제품 품질에 영향을 주지 않음, 제조공정 변수와 공정내 관리 및 장비

- 플랫폼기술의 정의를 충족하는 기술이라도 현재의 검토 과정이 이미 잘 이해되고 있는 기술이거나 공공 표준이 존재할 경우 지정 프로그램에 적합하지 않을 수 있다. 기술이 정의, 기준 또는 둘 다를 충족하지 못하기 때문에 지정 프로그램에 부적절할 수 있는 기술의 예는 다음과 같다.



• 의료 제품 규제 동향 •

: 특정 단위 공정을 위한 바이러스 제거에 대한 접근, 투입에 민감한 제조 단위 공정(예:물질 특성에 민감한 롤러 압축기의 사용), 기존 제조 단위 공정에 의존하는 기술(예:혼합, 압축 또는 필름코팅), 전통적으로 사용되는 속방출성 및 서방출성 경구제 및 주사제 등에 사용되는 기확립 기술, 공정 내 물질 속성을 모니터링하기 위한 근적외선 기술, 디바이스 전달 기술(예:주사, 자동주사기)

## 출처

FDA. (2024.5.28.). Platform Technology Designation Program for Drug Development. Guidance for Industry. Draft guidance

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/platform-technology-designation-program-drug-development>

<https://www.fda.gov/media/178938/download>

## ◇ 시설 준비: GDUFA에 따른 목표 날짜 결정에 관한 가이드런스

### • 개요

- 2024년 6월 18일 FDA는 FD&C법 섹션 505(j) 최초 ANDA의 일부로 제출된 FDA 356h양식에 따라 인증받은 시설에 대한 실사준비 목표 날짜를 지정하는데 도움을 주고자 “Facility Readiness: Goal date decisions under GDUFA” 최종 가이드언스를 발행하였다.

### • 시설 준비: 평가 및 보고

- GDUFA III 약속 서한에 따라 FDA 356h 양식의 설정 정보(Establishment information) 섹션에서 시설의 실사 지정 준비(facility’s readiness for inspection designation)를 이용하여 목표 날짜를 지정한다. 시설이 cGMP 요건을 준수하고 신청제품과 관련된 다음 기준을 충족하면 준비된 것으로 간주한다.
- 시설 운영, 방법 및 제품 제형은 신청서에 설명된 것과 동일하다.
- 시설에 대한 자료는 완전하고 정확하며 신청서 자료와 일치한다.
- 시설은 상업용 제조를 위한 준비가 되어 있다.

### • 목표 날짜 지정

- 완벽하게 작성된 양식 FDA 356h와 함께 최초 ANDA가 제출되면 FDA는 시설 준비 정보에 대한 서류를 검토하고 실질적 검토가 완료된 경우 신청서를 접수하고 적절한 목표 날짜 지정 후 확인 서한을 발행한다. GDUFA III 약속 이행을 위해 FDA는 ‘목표 날짜 지정’ 안에 ‘시설 준비’를 통합(incorporate)하도록 절차를 수정했다. 하나 이상의 시설이 검사할 준비가 되지 않은 경우, FDA는 일반적으로 15개월의 목표 날짜를 지정하고 모든 시설이 실사 준비가 되었다는 업데이트된 수정안을 받을 때까지 최초



ANDA 및 어떤 원치 않는 수정안(any unsolicited amendment)에 대한 실질적인 평가를 연기한다. 실사 준비가 완료되었다는 수정안을 받으면 FDA는 수정안을 받은 날로부터 계산된 적절한 표준 또는 우선순위 목표 날짜(해당되는 경우)를 재지정한다. 신청자가 목표 날짜 30일 전까지 모든 시설이 실사 준비가 되었음을 증명하는 수정안을 양식 FDA 356h로 제출하지 못하는 경우, FDA는 추가로 15개월(즉, 최초 ANDA 제출일로부터 30개월)을 목표 날짜로 재설정하고 실질적인 평가를 시작한다. 해당되는 경우 FDA는 최초 제출일로부터 30개월 이내에 ANDA의 90%를 평가하고 조치하기로 합의했다

## 출처

FDA(2024.06.18), Facility Readiness: Goal date decisions under GDUFA

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/facility-readiness-goal-date-decisions-under-gdufa>

<https://www.fda.gov/media/162018/download>

## ◇ 대조약과의 상호대체가능성(Interchangeability)을 입증하기 위한 고려사항 : 업그레이드, 가이던스 초안

### • 개요

- 2024년 6월 20일, FDA는 바이오의약품의 전환연구(transitioning study), 대조약과 상호대체가능성 입증 연구에 대한 고려사항으로 “Considerations for demonstrating interchangeability with a reference product: Update” 가이던스 초안을 발표하였다.
- 상호대체가능성에 대한 가이던스가 발표된 2019년 이후, 지금까지 승인된 바이오시밀러 제품들은 대조약과 단일 혹은 다중 전환하더라도 안전성 또는 효능 감소 위험(risk)이 미미한 것으로 밝혀졌다. FDA 연구진들은 최근 실시된 체계적 문헌고찰 및 메타분석결과, 바이오시밀러와 대조약을 switching한 피험자와 switching하지 않은 피험자간에 사망 위험(risk of death), 심각한 부작용 및 치료 중단에 차이가 없음을 알아냈다. 또한 오늘날의 분석 도구는 전환연구(transitioning study)보다 더 정확하고 민감하게 실험실(in vitro) 및 생체(in vivo)내 수준에서 바이오의약품의 구조 및 효과를 정확하게 평가할 수 있다.
- 과거 FDA는 바이오시밀러의 상호대체가능성을 입증하기 위한 데이터패키지로 전환연구를 추천하였으나 13품목 중 9품목이 부가적 임상자료(transitioning study) 없이 상호대체가능한 바이오시밀러로 승인되었다.
- 의료전문가와 환자는 상호대체가능한 바이오시밀러로 승인되었는지, 대조약으로 승인되었는지에 관계없이 바이오시밀러 제품의 안전성과 유효성에 대한 확신을 가질 수 있다.
- 또한 FDA는 “바이오시밀러 및 상호대체가능한 바이오시밀러에 대해 알아야할 9가지”를 만들어서 의료 전문가 및 환자들에게 이 주제와 관련한 개요 및 일반정보를 제공하고 있다.



• 논의사항

- 2009년 생물학적제제 가격 경쟁 및 혁신법(BPCI법:Biologics Price Competition and Innovation Act)은 PHS법 및 기타 법령을 개정하여 FDA에서 승인받은 생물학적 대조약에 대한 바이오시밀러 또는 상호대체가능한 생물학적 제제에 대한 약식 허가경로를 만든 바 있다.
- 바이오시밀러는 임상적으로 비활성 성분간에 다소의 차이가 있더라도 대조약과 매우 유사해야 하며 안전성, 순도, 효능 측면에서 대조약과 임상적으로 유의적인 차이가 없어야 한다. 또한 대조약과 동일한 작용기전, 투여경로, 제형, 용량을 가져야 대조약의 사전 승인된 용법에 한해서 허가받을 수 있다. 생물학적 유사성을 결정하려면 대조약과의 물리화학적, 생물학적 기능 속성에 대한 엄격하고 포괄적인 비교 자료와 함께 면역원성 평가를 포함하는 하나 이상의 임상자료가 필요하다. 한 생물학적 제제(예:대조약)로 치료한 다음 다른 생물학적 제제(예:바이오시밀러)로 치료하는 면역원성 평가는 환자의 면역 반응이 치료에 미치는 영향에 대한 정보를 주며 이는 신청서에 포함된다.
- 상호대체가능한 바이오시밀러에 대해 생물학적 유사성에 대한 요건을 충족시키는 것 이외에 1) 생물학적 제제가 특정 환자에서 대조약과 동일한 임상 결과를 기대할 수 있는지 2) 개인에게 한번 이상 투여되는 생물학적 제제의 경우, 생물학적 제제와 대조약을 번갈아서 사용하거나 전환(switching)하여 사용할 때 안전성 또는 효능 감소 측면의 위험(risk)이 대조약만을 사용했을 때보다 크지 않은지(switching standard)에 대한 정보를 신청서 또는 부록으로 제출하여야 하고, FDA는 이를 충분히 입증하고 있는 지를 결정한다.
- FDA는 상호대체가능한 바이오시밀러를 제안하는 신청자에게 다음과 같은 사항을 권장한다.
- 신청자는 신청서 또는 부록에 제공된 비교 분석 및 임상 데이터가 PHS 법 섹션 351(k)(4)(B)에 명시된 전환 기준(switching standard)을 충족했음을 뒷받침하는 평가서 제출을 선택할 수 있다.

- 바이오시밀러에 대한 351(k) BLA가 보류 중인 신청자는 BLA 수정안을 PHS 법 섹션 351(k)(4)의 요구 사항에 적절하다고 판단되는 추가 데이터 및/또는 정보와 함께 제출하거나 BLA를 상호대체가능한 바이오시밀러로서 검토해줄 것을 요청할 수 있다.

## 출처

FDA(2024. 6. 20.). Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product: Update.

[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-demonstrating-interchangeability-reference-product-update#:~:text=This%20draft%20guidance%20describes%20considerations%20regarding%20a%20switching%20study%20or\(202-. -. -. 인출\)](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-demonstrating-interchangeability-reference-product-update#:~:text=This%20draft%20guidance%20describes%20considerations%20regarding%20a%20switching%20study%20or(202-. -. -. 인출))

<https://www.fda.gov/media/179456/download>

FDA. (2024. 6. 20.). FDA updates guidance on interchangeability.

[https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-guidance-interchangeability\(202-. -. -. 인출\)](https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-guidance-interchangeability(202-. -. -. 인출))

## 참고자료

FDA. (2024. 6. 20.). 9 things to know about biosimilars and interchangeable biosimilars

<https://www.fda.gov/drugs/things-know-about/9-things-know-about-biosimilars-and-interchangeable-biosimilars>



## ◇ 바이오시밀러 및 상호 대체 가능한 바이오시밀러 제품에 대한 승인 후 제조 변경 관련 질의 응답, 가이드스 초안

### • 개요

- 2024년 7월 FDA는 "Postapproval manufacturing changes to biosimilar and interchangeable biosimilar products Questions and Answers"의 가이드스 초안을 발표하였다. 이는 허가받은 바이오시밀러 및 상호 대체 가능한 바이오시밀러에 대한 승인 후 제조 변경에 관한 일반적인 질문에 대한 답변을 제공한다. 이 질의 응답 가이드스는 예비 및 현재 신청자에게 허가받은 바이오시밀러 및 상호 대체 가능한 바이오시밀러의 제조 변경을 위한 정보의 성격과 유형에 관한 내용을 제공하는 것이다.

### • 질의 응답

- Q1. 허가된 바이오시밀러 및 상호 대체 가능한 바이오시밀러에 대한 승인 후 제조 변경을 위해 FDA가 권장하는 정보의 성격과 유형은 무엇인지?

#### A. 보고 범주(Report category)에 대한 권장 사항

허가받은 생물학적 제품에 대한 제조 변경과 유사하게 PHS법 351(a)에 따라 제조 변경 사항을 보고해야 한다. 제안된 변경 사항이 허가받은 바이오시밀러 또는 상호 대체 가능한 바이오시밀러의 안전성 및 효과와 관련될 수 있으므로 제품의 확인, 역가 (strength), 품질, 순도 또는 효능에 미치는 잠재적 영향을 평가하고 적절한 보고 범주로 FDA에 제조 변경 사항을 보고해야 한다.

승인된 신청서에 대한 제조 변경을 위한 보고 범주는 다음과 같다.

- 사전 승인 보완자료(PAS, Prior approval supplement)
- 30일 이내에 시행되는 변경 사항(Changes Being Effectuated : CBE-30)/시행되는 변경 사항(CBE-0) 보충자료

- 연례 보고서

B. 제품 품질 자료(Product quality data)에 대한 권장 사항

제조 변경을 뒷받침하기 위해 제출하는 자료 및 정보는 변경 전/후 제품 간 품질 속성(quality attribute)이 유사하게 유지되고 있다는 것과 변경 후 제품의 품질, 안전성 및 효능의 일관성이 예측 가능하다는 것을 입증해야 한다. 제조 변경이 단백질 구조 또는 순도 및 불순물 프로파일을 변경할 수 있는 경우 비교 안정성 연구는 매우 중요하다. 만일 변경 전/후 제품의 품질 속성이 유사하다면 과거 분석 자료(예, 변경 전 제품) 대비 변경 후 제품의 분석 자료를 비교하여 제조 변경을 충분히 뒷받침할 수 있다. 과거 분석 자료(historical analytical data)는 바이오시밀러 또는 상호 대체 가능한 바이오시밀러와의 비교 분석 평가(CAA, comparative analytical assessment)에 사용된 lot, 임상 개발에 사용된 lot, 공정 일관성을 뒷받침하는 데 사용된 lot, 가능하다면 승인 후 제조된 상업용 제품의 결과를 포함한다. 허가 후 분석 방법이 변경된 경우, 분석 성능에 대한 적절한 분석 가교자료(bridging data)를 제공하여야 한다.

- Q2. 비교동등성 평가(comparability exercise)에 사용되는 대조물질은 ?

변경 후 제품의 품질, 안전성 또는 효능에 부정적인 영향이 없다고 예상할만한 충분한 자료를 제출한다면 FDA는 다른 대조 물질을 포함하지 않아도 in-house 대조물질에 대한 비교동등성 평가가 변경 사항을 뒷받침하기에 적합하다고 생각할 수 있다. 그러나 변경 전후 제품 간에 품질 속성의 차이가 관찰되는 경우, 허가를 위해 제출된 대조약과의 비교를 통해 이들 차이에 대한 잠재적 영향과 허용 가능성을 평가하는 것이 고려되어야 한다.

- Q3. 허가받은 바이오시밀러 및/또는 상호 대체 가능한 바이오시밀러를 다품목 제조처(multiproduct manufacturing area) 또는 다품목 CMO 시설(multiproduct contract manufacturing facility)에 도입하고자 할 때 어떤 내용을 보고하여야 하는지?



허가받은 바이오시밀러 또는 상호 대체 가능한 바이오시밀러의 도입으로 인한 제품의 품질 속성에 대한 위험(risk)을 기반으로 보고 범주(reporting category)를 결정한다. 다품목 제조처 또는 다품목 CMO 제조시설(대조약이 제조되고/또는 동일 대조약에 대한 바이오시밀러 또는 상호 대체 가능한 바이오시밀러가 제조되는 곳)에 허가받은 바이오시밀러 또는 상호 대체 가능한 바이오시밀러를 도입하는 것은 교차 오염 또는 제품 혼입과 같은 위험(risk)을 야기한다. 각각의 제품에 대한 개개의 확인 시험으로 다른 제품들을 항상 구분할 수 있는 것은 아니므로 확인 시험이외에 교차오염이나 혼입을 막을 수 있는 적용 가능한 제조 및 절차적 통제(예, 별도의 제조 구역, 인력/공정/자재 흐름 제어, 자재 관리)를 포함한 cGMP가 요구된다.

- Q4. 351(k) BLA에 따라 이전에 허가받지 않은 제형 또는 용량(strength)에 대한 보충자료 승인을 위해 FDA가 권장하는 CMC 정보의 성격과 유형은 무엇입니까?  
무엇보다도 제안된 바이오시밀러 또는 상호 대체 가능한 바이오시밀러 제품의 제형 및 용량이 대조약과 동일하다는 정보를 포함해야 한다. 임상적으로 비활성인 성분의 약간의 차이에도 불구하고 제품의 안전성, 순도 및 효능 측면에서 생물학적 제품과 대조약간에 임상적으로 의미 있는 차이가 없다는 정보를 보충자료에 포함하여야 한다. 새로운 제형 또는 용량을 제안하는 보충자료에는 일반적으로 다음과 같은 CMC 관련 정보를 포함한다.: (1) 허가받은 바이오시밀러 또는 상호 대체가능한 바이오시밀러(즉, 변경 전 제품)와 새로운 제형 또는 용량을 갖는 제안된 바이오시밀러 또는 상호 대체가능한 바이오시밀러(즉, 변경 후 제품) 간의 적절한 비교동등성 자료(comparability data), (2) CAA 자료, (3) 제안된 변경 후 제품을 뒷받침하는 제조자료(예: 공정 검증). 경우에 따라서는 추가 자료(예: 약동력학 연구)를 제출해야 한다.

## 출처

FDA(2024.07.23.) Postapproval manufacturing changes to biosimilar and interchangeable biosimilar products Questions and Answers.

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postapproval-manufacturing-changes-biosimilar-and-interchangeable-biosimilar-products-questions-and>



## ◇ 의료기기에 대한 미리 결정된 변경 관리 계획(PCCP, Predetermined Change Control Plan), 가이드스 초안

### • 개요

- 2024년 8월 22일 FDA는 의료기기 시판 허가와 관련하여 PCCP 정책 및 시판허가 시 PCCP내에 포함시켜야 하는 권장 사항을 제공하기 위해 “Predetermined change control plans for medical devices” 가이드스 초안을 발행하였다. PCCP는 디바이스에 적용되는 수정사항과 그 평가방법을 설명하는 문서이다. 디바이스에 대한 계획된 수정사항과 그의 구현 및 검증과 관련된 방법론, 수정사항의 영향평가를 PCCP에 설명하도록 권장하고 있다. 디바이스의 PCCP는 지속적인 안전성과 효과를 보장하기 위한 시판허가의 일부로 검토되기 때문에 PCCP내 기재된 각 수정사항을 구현하기 위한 추가적인 시판 허가는 필요하지 않다. 이 가이드스는 디바이스 주도의 복합 제품, 510(k), De Novo 및 PMA 경로를 통해 검토된 디바이스에 적용할 수 있다.

### • PCCP 가이드 원칙

- PCCP는 디바이스의 안전성과 효과 및 실질적인 동등성에 대한 합리적 확신을 준다.
- PCCP는 디바이스 수정을 지원하는 최소 부담의 옵션이다.
- PCCP는 디바이스의 시판 허가 중 일부이다.
- PCCP는 구체적이어야 한다.
- PCCP는 기존 FDA 디바이스 수정 가이드스와 조화를 이루어야 한다.

### • PCCP 정책

승인된 PCCP에 따라 수행된 수정사항은 시판 허가를 통해 검토 및 승인되었기 때문에 새로운 시판허가를 받지 않아도 디바이스에 수정사항을 구현할 수 있다. FDA는 PCCP를

준수하지 않거나 준수할 수 없는 상황은 승인된 PCCP에서 벗어난 것으로 간주한다. PCCP에 명시되지 않았거나 PCCP에 따라 구현되지 않은 의미있는 수정사항은 시행 전에 새로운 시판 허가를 받아야 한다.

- PCCP 구성

- 수정사항에 대한 자세한 설명

디바이스에 적용될 구체적이고 계획된 수정사항을 요약하고 수정사항의 특성 및 성능 사양에 대한 정의를 포함한다.

- 수정 프로토콜

의도한 사용 집단에서 안전하고 효과적임을 보증하기 위해 사전에 정의된 허용 기준을 확인하고 검증하는 활동을 설명한다.

- 영향 평가

‘수정사항에 대한 자세한 설명’과 ‘수정 프로토콜’을 연결하는 영향 평가는 계획된 수정사항으로 발생하는 이점과 위험(benefits and risks)을 식별하고 수정 프로토콜의 확인 및 검증 활동을 통해 디바이스의 안전성과 효과가 지속적으로 보장되는 지를 확인한다.

- PCCP 수립

PCCP가 시판 허가의 일환으로 검토, 수립되므로 PCCP에 따라 수정사항을 구현하기 전에 의료기기 제조업체는 PMA경로, 510(k) 또는 De Novo 경로를 통해 PCCP가 포함된 시판전 허가를 받아야 한다.

- 시판 허가내 PCCP 확인

시판 허가 목차에 PCCP를 포함시키고 독립 섹션으로 작성한다. PCCP는 디바이스 설명, 라벨링 및 안전성과 효과에 대한 합리적인 보증 또는 실질적인 동등성 비교 평가에

사용되는 관련 섹션의 일부로 시판 허가 시 논의되어야 한다.

- 승인된 PCCP를 활용한 디바이스 구현

디바이스의 기존 위해 관리 틀(existing risk management framework)에서 PCCP를 평가하고 제조업체의 품질시스템에 따라 구현하여야 한다. 그림 1은 승인된 PCCP를 사용하여 디바이스에 수정사항을 구현하는 프로세스를 보여준다.

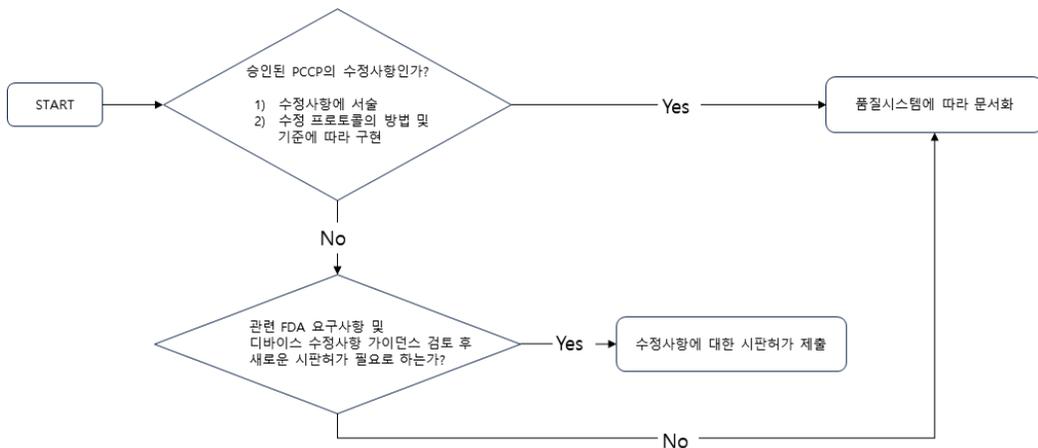


그림 1. 승인된 PCCP를 사용한 디바이스 수정사항 구현

- 이전에 승인된 PCCP의 수정

FDA는 일반적으로 승인된 PCCP의 수정을 새로운 시판 허가를 요구하는 디바이스 변경으로 간주한다.

- 디바이스 PCCP의 버전 관리 및 유지

디바이스 PCCP 승인을 위해 각 수정사항에 대한 FDA 검토가 완료되기 전에 PCCP 개정이 필요할 수 있다. FDA는 제조업체와 협력하여 PCCP를 개정하여야 하고, 기존 프로세스를 사용하여 대화형 검토 또는 결합 서신을 통해 추가 정보를 요청한다. PCCP 결합이 해결되지 않는 경우 PCCP 철회 시 FDA는 디바이스를 승인할 수도 있다.

- 수정의 유형

- PCCP에 적합한 수정사항으로는 디바이스의 안전 또는 효과를 유지하거나 개선하기 위한 것으로 구체적이어야 하고 확인 및 검증 가능하여야 한다. 사용 용도에 대한 특정 수정사항(certain modification)이 PCCP에 포함될 수 있으며 이는 Q-submission program을 통해 FDA 검토 부서와 함께 논의할 것을 권장한다.
- 수정사항이 510(k) 또는 De Novo 신청시 PCCP내 포함이 적절한지 결정
- 수정사항이 PMA 신청서 또는 부록 중 PCCP내 포함이 적절한지 결정

- PCCP 권장 내용

- 수정사항 설명(Description of Modification)의 목적 및 내용, '수정 프로토콜(Modification Protocol)'의 목적 및 내용, 수정사항 설명 섹션과 수정 프로토콜 섹션 간 추적 가능성(Traceability between the Description of Modifications section and the Modification Protocol section)), 영향 평가(Impact Assessment)를 포함한다.

- *PCCP 수정사항의 예, PCCP 관련 510(k) 요약정보의 예가 설명되어 있다.*

## 출처

FDA. (2024. 8. 20.). Predetermined Change Control Plans for Medical Devices.

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/predetermined-change-control-plans-medical-devices>

<https://www.fda.gov/media/180978/download>



## ◇ 의료기기 De Novo 요청을 위한 전자 신청 템플릿에 대한 가이드런스

### • 개요

- 2024년 8월 23일 FDA는 "Electronic submission template for medical device De Novo requests"의 최종 가이드언스를 발표하였다. 이 가이드언스는 전자 신청 템플릿을 의료기기에 대한 신청 준비 도구로 개발하려는 FDA의 여러 노력 중 하나로 업계의 제출 일관성을 개선하고 검토 프로세스의 효율성을 향상시킬 수 있다.

### • 전자 신청 템플릿 면책, 면제 및 시기(waivers, exemption, timing)

- 이 최종 지침에 의하면 원본, 보완 및 수정을 포함한 De Novo 요청에 대한 모든 신청과 기타 후속 신청 서류는 면제되지 않는 한 시행일 현재 전자문서로 제출해야 한다.
- 전자 신청 요건 면책(waiver) 및 면제(exemption)  
다음과 같은 De Novo 신청/정보는 전자 신청 요건에서 면제되지만 De Novo 전자 신청 요건의 특정 waiver상황이 현재 확인된 바 없어 FDA는 따로 waiver 관련 승인 계획이 없다. 전자 신청은 De Novo eSTAR(FDA 웹사이트 다운 가능)를 사용하여 제출하여야 한다.

: 대화방식의 검토 대응 내용

: 수정 사항

: 관리감독적 검토(supervisory review)에 대한 요청

: 실질적 요약 요청

: 해당 수정사항의 변경

: 최종 결정 후 수정 사항(예: 파일 추가)

: 철회 요청

- 전자 신청 요청 시기

FDA는 최소 1년의 유예기간을 두어 2025년 10월 1일을 모든 De Novo에 대한 전자 신청이 발효되는 날짜로 지정하고 있다. 유예기간 동안은 자발적으로 eSTAR를 사용하여 De Novo 요청을 제출할 수 있고 CDRH에 FDA 전자 포털을 이용하여 제출한다.

## 출처

Federal register Notice(2024.08.23.) Electronic submission template for medical device De Novo requests.

<https://www.federalregister.gov/documents/2024/08/23/2024-18983/electronic-submission-template-for-medical-device-de-novo-requests-guidance-for-industry-and-food>

<https://www.fda.gov/media/172450/download>



## ◇ 인체의약품 중 Nitrosamine 불순물 관리에 대한 최종 가이드선스

### • 개요

- 2024년 9월 FDA는 “Control of Nitrosamine impurities in human drugs”의 최종 가이드선스를 발표하였다. 이 가이드선스는 API 및 의약품 제조업체가 의약품에서 허용되지 않는 수준의 Nitrosamine 불순물을 검출하고 예방하기 위해 취해야 할 조치를 권고하고 있다. Nitrosamine 불순물은 일반적인 구조적 분류를 통해 2가지, 즉 저분자 Nitrosamine 불순물(API와 구조적 유사성이 없는 Nitrosamine 불순물)과 API와 구조적 유사성이 있는 각 API에 고유한 Nitrosamine 약물 관련 불순물(NDSRI, Nitrosamine drug substance-related impurity)로 나누어 설명할 수 있다. 이 지침은 Nitrosamine 불순물 존재에 대한 잠재적 근본 원인, Nitrosamine 불순물 검출, API 및 의약품에서 Nitrosamine 불순물의 생성을 막거나 줄이기 위한 위해 평가(risk assessment), 시험(testing), 관리 수행(implementation of control)에 대한 권장사항을 다루고 있다. 이는 제조업체와 신청자가 Nitrosamine 불순물을 줄이기 위해 제품 조성을 변경할 경우 생동성에 대한 대안적 접근방식(alternative bioequivalence approach)을 추천하며, 2021년 2월 24일에 발표된 동일 명칭의 최종 가이드선스를 개정한 내용이다.
- FDA는 관련 정보의 발전과 고도화된 기술적 특성을 반영하여 이 가이드선스와 관련된 업데이트된 정보를 웹 페이지(<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cder-nitrosamine-impurity-acceptable-intake-limits>)에 제공하고 있다. 특히 이 웹페이지는 다음과 같은 업데이트된 정보를 포함하고 있다. (1) NDSRI의 가상적 생성 위험(hypothetical risk of forming NDSRI)이 있는 의약품에 대한 AI 권장 허용치(recommended AI limit)를 포함한, 예상되는 발암 잠재력 분류(CAPA, carcinogenic potency categorization)를 근거로 한 특정 Nitrosamine 불순물에 대한 AI 권장 한도, (2) 발암성 및 돌연변이 자료로부터 얻은 화합물 특이적 자료 또는 surrogate(대리체) 상관성 분석(read-across analysis

from a surrogate)을 기반으로 한 특정 Nitrosamine 불순물에 대한 AI 권장 한도, (3) 특정 Nitrosamine 불순물에 대한 잠정적인 AI 권장 한도, (4) 시행 권장 일정, (5) 기타 새로운 과학적, 기술적 이슈, (6) 특정 Nitrosamine 불순물 확인시험을 위한 분석법 추천 (7) Nitrosamine 불순물에 대한 안전성 시험방법 추천

- **섭취 허용량(Acceptable intake limit)**

- AI 권장 한도는 불순물에 대한 허용가능한 노출 수준을 반영하여 ng/day 단위로 나타낸다. AI 한도를 'part per million(=AI(ng/day)/MDD(mg))'으로 전환하여 기준 한도(specification limit)와 같은 관리항목을 설정하며 이는 제품마다 다르다. 약물의 최대 일일 복용량(MDD, maximum daily dose)은 의약품 라벨에 있는 값을 반영한다. 만일 AI 한도가 결정될 수 없다면 FDA는 AI 한도로 26.5ng/day를 사용하는 것을 권장한다.
- FDA가 권장하는 AI 한도는 개개 Nitrosamine 불순물에 해당하며 의약품에 Nitrosamine 하나만을 포함한 의약품에 적용 가능하다. 하나 이상의 Nitrosamine이 확인되면 총 Nitrosamine의 한도는 의약품에 함유된 가장 강력한 Nitrosamine의 AI 권장 한도를 초과해서는 안된다.

- **Nitrosamine 관리 및 경감(mitigation), API 제조업체에 대한 권고사항**

- Nitrosamine 불순물의 생성을 최소화하거나 방지하기 위해 합성 경로 개발 중 API의 제조 공정 설계를 최적화해야 한다.
- Nitrosamine 생성 위험(risk of nitrosamine formation)을 줄이기 위해 주요 반응 혼합물에서 quenching 단계(예: 아질산을 사용하여 잔류하는 azide 분해)를 없앤다.
- 공급망을 실사하고 위험성 있는 API 원자재(any at-risk API raw materials) 및 중간체를 모니터링한다.



## • 의료 제품 규제 동향 •

- 제조 공정에서 용매, 시약, 촉매와 같은 회수된 물질을 사용할 때는 교차 오염을 방지하기 위해 동일 공정의 동일 단계 또는 전단계(충분히 정제되었을 때)에서 회수한 물질만을 사용한다.
  - API 제조에 사용되는 식수에 환경에서 유래된 낮은 수준의 아질산염 및 Nitrosamine이 포함될 수 있다는 점에 유의해야 한다. 사용하는 물에서 아질산염 및 Nitrosamine을 분석하고 허용되지 않는 불순물을 제거하기 위해 정제된 물을 사용한다.
  - Nitrosamine 불순물 수준을 제어하기 위해 API 배치를 재처리하거나 재작업하는 경우 품질부서가 해당 배치의 재처리 또는 재작업을 감독해야 한다.
- Nitrosamine 관리 및 경감, 제조업체 및 신청자에 대한 권고사항
- Nitrosamine 불순물 위해 평가 (risk assessment) 및 확인 시험  
위해 평가 (risk assessment)는 의약품에 Nitrosamine 불순물이 함유될 수 있는 API 합성경로 또는 기타 API 제조 공정 조건을 확인하기 위해 API 제조업체와 협업하는 것을 포함한다.
  - 의약품내 Nitrosamine 불순물 관리
    - : API 공급업체에 대한 신뢰성 구축
    - : 의약품 내 기준 설정
  - 의약품 내 NDSRI 생성 감소 또는 예방에 대한 권장 사항
    - : 부형제 공급업체 및 부형제 로트 전반에 걸쳐 잠재적인 아질산염 불순물의 원인이 되는 부형제를 스크리닝한다. 대안으로 아질산염 함량이 낮은 대체 부형제로 의약품을 처방 변경한다.

- : 항산화제(예: 아스코르브산 및 그의 염(나트륨), 알파-토코페롤 또는 프로필 갈레이트)가 포함된 의약품을 설계하여 NDSRI 생성을 억제한다.
- : NDSRI의 형성은 일반적으로 산성 조건에서 발생하며, 중성 또는 염기성 환경에서는 현저히 줄어들기 때문에 미세 환경을 중성 또는 염기성 pH가 되도록 의약품의 처방을 조정한다.

## 출처

FDA(2024.08.30.) Control of Nitrosamine impurities in human drugs.

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/control-nitrosamine-impurities-human-drugs>

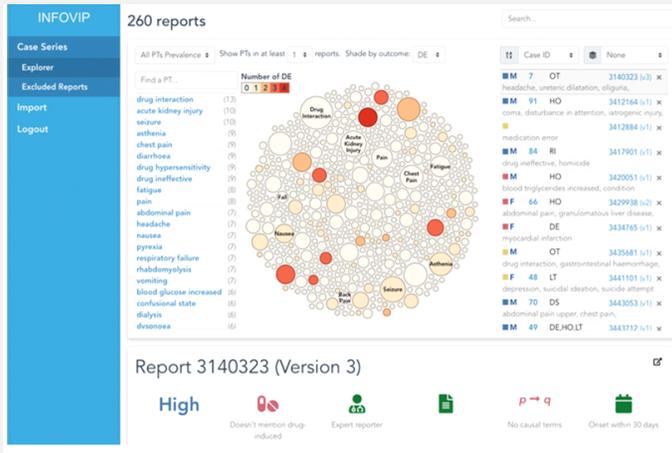
<https://www.fda.gov/media/141720/download>



## ◇ 시판 후 감시 의사 결정 지원을 위한 FDA의 Information Visualization Platform (InfoViP) 구축

- 본 글은 방대한 데이터 규모로 인하여 더 효율적인 데이터의 통합 솔루션의 필요성에 따른 Information Visualization Platform (InfoViP)에 대한 소개이다. InfoViP는 미국 FDA에 매년 보고된 2백만 건 이상의 사후 시장 보고를 바탕으로 연구 및 개발되었다.
- InfoViP의 활용 목적은 FAERS, 제품 라벨, 의료 문헌 등 다양한 소스로부터 데이터를 통합하고, 인포그래픽 디자인 원칙을 따라 FDA의 의료 전문가를 위한 시각화를 생성하는 것이다.
- InfoViP는 모든 부작용 보고 관련 텍스트를 ETHER(전자 기록의 이벤트 기반 텍스트 마이닝) 시스템을 통해 처리되며, 제품 라벨의 임상 용어는 MedDRA 우선 용어로 변환하여 평가한다.
- 또한 InfoViP 플랫폼은 여러 외부 데이터 소스로부터 데이터를 수집한다.
  - ‘처방전’ 및 ‘일반 구매 가능’ 범주의 모든 제품 라벨: 매일 DailyMed 저장소에서 자동으로 다운로드되어 저장
  - FDA 승인된 상품 목록 : Drugs@FDA 리소스에서 주간 업데이트
  - 대표 제품 라벨 표시 : ADE 보고서에 나열된 제품에 대한 관련 FDA 신청 번호를 찾아 표시
  - 학술지 논문 초록 및 출판 세부 정보 : PubMed에서 해당 API를 사용하여 추출

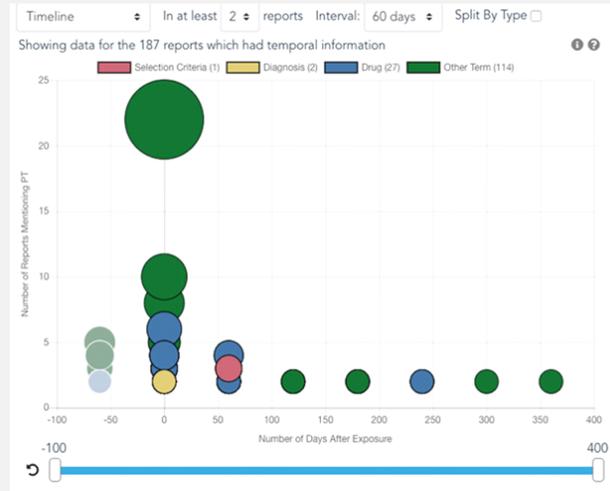
- InfoViP 플랫폼의 디자인
  - InfoViP Case Series Explorer



검색창 좌측: 사용자가 선택한 시각화 표시

검색창 우측: 해당 시각화를 생성하는데 사용된 모든 보고서

### Case Series Timeline Visualization



원의 중심의좌표= 해당 용어에 대한FAERS 보고서 수

원의 크기는 보고서 세트에서 해당 용어의 발생 빈도

초기 약물 노출 날짜를 기준으로 한 일수를 사용



• InfoViP 플랫폼의 주요 기능

- 단일 보고서의 내용을 평가하기 위해서는 보고서 목록에서 항목을 클릭하여 InfoViP 보고서 뷰어를 열 수 있다. 사용자 그룹의 피드백을 반영하여, InfoViP 보고서 뷰어는 자주 사용되는 구성 요소를 상위에 배치하여 구성되었다. 또한, 선택 기준에 포함된 용어를 식별하기 위해 해당 용어를 다른 색상으로 강조하여 표시하였다.

Report 10101010 (Version 1)

**Low**

- Doesn't mention drug-induced
- Not expert reporter
- No causal terms
- Onset within 30 days

**Narrative**

Show Annotations [linker](#) has temporal info

This spontaneous report as received from a consumer refers to a male patient [\(gender: a patient support program with diabetes mellitus and heart was filed with word\)](#). The patient's medical history [\(excluded bypass surgery\)](#). On an unknown date the patient started therapy with [Drug A](#) (1/day, OD, Strength 50mg) for [diabetes mellitus](#). On [CTD] the patient experienced patient went on dialysis again (hospitalization). It was reported that the [patient's heart was filled with water last month \(approximately\)](#) and was [\(not continuing the tablet\)](#). The doctor asked the patient to reduce water and salt. The patient's laboratory test [\(creatinine level 1.2 mg/dl\)](#) not provided on [CTD]. It was reported that no PFS was done as blood was not coming and was unable to do FP. Therapy with [Drug A](#) was continued. The outcome of the event was reported as not recovered/not resolved. The reporter considered the event to be not related to [Drug A](#).

Additional information is not expected.

On an unknown date, the patient started therapy with [Drug A](#) (oral tablet strength, size and lot # not reported), for the treatment of [diabetes](#).

It was reported that on an unknown date, the patient was on dialysis and he developed [swelling and increased Glomerular filtration rate \(GFR\) result and units not provided](#) while using [Drug A](#). The [patient sought medical attention](#) by seeing a doctor.

Therapy with [Drug A](#) was discontinued on an unknown date and when he stopped using [Drug A](#) the [swelling](#) went down.

Therapy with [Drug A](#) was not reintroduced.

The outcome of dialysis and increased GFR was unknown.

Upon internal review, [a review was considered to be medically significant](#).

Follow up information as received from the company [\(representative, who explained the wording for this adverse event\)](#) was incorrect when initially reported. He explained that the patient experienced a [\(decreasing GFR \(glomerular filtration rate\)\)](#) instead of increase in GFR.

All telephone attempts to obtain follow-up information has been unsuccessful.

Additional information has been requested.

Unspecified treatment was [\(given for the adverse event\)](#).

Therapy with [Drug A](#) was discontinued on an unknown date.

It was reported that the patient was not reintroduced to [Drug A](#).

The outcome of the events was reported as not recovered. The relationship between [Drug A](#) and the events was not reported.

**Report Details**

Received: 2010-10-10  
 Age in Years  
 Sex: MALE  
 Outcomes: HO  
 All Pts: Dialysis

Sender: Country (Derived)  
 Concomitants

Show Additional Fields

**Timeline**

Selection Criteria (S) Drug (D) Other Term (O) Progress (P)

Mar 1 Apr 1

**Relevant Labels** Show Annotations

Label: Drug A

Section: 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

**5.2 Use in Patients with Renal Insufficiency**

A dosage adjustment is recommended in patients with moderate or severe renal insufficiency and in patients with ESRD requiring hemodialysis or [peritoneal dialysis](#). (See Dosage and Administration (2.2); Clinical Pharmacology (12.3))

**5.3 Use with Medications Known to Cause Hypoglycemia**

When Drug A was used in combination with a sulfonylurea or with insulin, medications known to cause [hypoglycemia](#), the incidence of [hypoglycemia](#) was increased over that of placebo used in combination with a sulfonylurea or with insulin. (See Adverse Reactions (5.1).) Therefore, a lower dose of sulfonylurea or insulin may be required to reduce the risk of hypoglycemia. (See Dosage and Administration (2.3))

**Relevant Literature**

[Click to show/hide query](#)

**Drug A and risk of heart failure hospitalization...**  
 2018-04-16 Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't  
 Hung YC, Lin CC, Huang WL, Chang MF, Chen CC  
 The incidence of heart failure hospitalization (HFH) after atherosclerotic disease (ASD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) is not clear.  
**Efficacy of different dipeptidyl peptidase-4 (D...**  
 2017-03-06 Journal Article  
 Park SH, Nam YH, Kim SJ, Lee HJ, Lee SH, Kim BC, Cho SK, Kim TS, Kang ES  
 Hypoglycemia is associated with increased mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).  
**Noninsulin glucose-lowering agents for the tre...**  
 2013-08-25 Journal Article Review  
 Figue C, Bakris GL  
 Chronic kidney disease (CKD) is a common complication of diabetes mellitus and the most common cause of end-stage renal disease (ESRD).  
**Efficacy and safety of Drug A in patients with t...**  
 2013-05-23 Journal Article Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't  
 Alpha-Ferrarin A, Carrà D, Mogensen CE, Sklar L, Liu Q, Gonzalez G, Perna G, et al.  
**Effectiveness and tolerability of sitagliptin in...**

- 인터페이스는 분류 결과뿐만 아니라 해당 결과를 결정하는 구성 요소를 표시하도록 설계되었다. 예로 위 그림에서 분류는 'Low'로 표시되었으며, 이는 이 보고서가 인과 관계를 평가하는데 필요한 정보를 포함하지 않을 가능성이 있음을 의미한다.
  - 해당 결과에 기여한 기능 세트가 아이콘으로 표시되며, 색상 코드와 툴팁을 통해 각 기능의 기여와 값에 대한 세부정보가 제공된다. 이 분류 알고리즘은 보고서의 인과성 평가를 위한 값의 표현으로 4가지 라벨을 사용한다. (Unassessable / Low / Medium / High)
- 의약품 안전을 보장하기 위해서는 FDA의 시판 후 감시 과정이 매우 중요하다. 그러나 다수의 보고와 의약품 관련 논문 등 외부 정보들로 인하여 의약품 안전 평가자들이 데이터를 다루는 것의 난이도가 점점 증가하고 있다. 따라서 데이터를 종합적으로 관리하고 시각화할 수 있는 프로그램의 필요성이 제시되었으며, 그에 따라 InfoViP이 개발되었다.
  - InfoViP는 쉽게 사용할 수 있는 인터페이스를 제공하며, 케이스 보고서를 초기 임상 평가에 가장 필요한 외부 정보와 함께 나란히 제공한다. 인포그래픽 디자인 원칙을 활용하였으며, 사용자들의 개선 사항 등 피드백을 수집하였다. 이는 추후 사용자들의 피드백을 통해 개선사항을 반영할 수 있는 도구 개발 가능성을 암시한다.

## 출처

Jonathan Spiker et al. (2020.05.) Information Visualization Platform for Postmarket Surveillance Decision Support. Drug Safety.

<https://doi.org/10.1007/s40264-020-00945-0>

PRIMEVIGILANCE. (2023.03) AI Tools in Pharmacovigilance (PV): FDA's InfoViP paradigm and lessons learned.

<https://primevigilance.com/wp-content/uploads/2023/03/PrimeVigilance-AI-tools-in-Pharmacovigilance.pdf>



## ◇ 항체-약물 접합체(Antibody-drug conjugates; ADC)의 임상약리학적 고려사항에 관한 가이드선스

- 2024년 3월 28일, FDA CDER 및 CBER은 ADC 임상시험 설계시 고려해야 할 용량 선정, 분석 전략, 환자 내인적 요인, 약물상호작용 등에 관한 참고사항을 기술한 가이드선스 최종버전을 발표하였다. 본 가이드선스는 2022년 2월 초안을 개정하여 발표된 것이다.
  - ADC는 생물의약품과 저분자의약품 모두 또는 부분적으로 적용되는 평가 전략을 고려할 필요가 있는 의약품이다.
  - ADC는 생물학적 제제에 관한 모든 관련 법률 및 규정을 준수해야 한다. 즉, 제품 개발, 테스트 및 승인을 다루는 PHS 법(42 U.S.C. 262) 제351조에 명시된 내용을 준수해야 한다.
  - ADC의 각 구성 요소 즉, 항체, 링커 및 페이로드가 안전성 또는 유효성에 통합적 또는 독립적으로 영향을 미칠 수 있기 때문에 임상 약리학적 시험 설계 및 데이터 분석 시 세심한 주의가 요구된다.
  - 페이로드 및 여기에서 유래한 대사체는 저분자 의약품 개발 프로그램에서 다루는 고려사항들이 적용될 수 있다는 점이 다른 생물학적 제제 개발과 ADC 개발과의 차이점이다.
  - 이 가이드는 ADC 개발에 있어서 고려해야 할 임상 약리학적 측면을 설명하고 있으며, 필요한 경우 참고할 가이드라인을 제시하고 있다.
- 임상 단계에 따른 ADC 용량 선정 전략
  - ADC의 약효 및 독성은 치료 표적 항원에 대한 항체의 선택성과 페이로드의 효력이 복합적으로 작용하여 나타나므로 PK - PD 상관성을 세심하게 고려한 용량설정이 필수적이다. 특히 페이로드의 매우 작은 노출량 변화가 부작용 발현에 영향을 미칠 수

있으므로 더욱 세심한 주의가 필요하다.

- 초기 임상 개발 단계에서 다양한 용량 레벨 및 투약 요법을 통해 넓은 범위의 용량 범위를 시험할 것을 권장한다. 이렇게 디자인된 다양한 용량별 시험에서 ADC와 각각 개별 구성 성분의 노출량과 안전성 및 활성간 상관관계를 규명해야 한다.
- 노출-반응 분석을 통해 임상 3상(pivotal study)에서 특정 환자군(예; 신장/간장 기능저하 환자군)을 위한 초기 임상 개발시 얻은 용량 설정 데이터를 활용해야 한다.

• **내인적 및 외인적 요인을 고려한 용량 선정 전략**

- ADC 용량 변경으로 인한 페이로드의 노출량이 어느 특정 집단에서 민감하게 변화할 수 있으므로 ADC, 구성 성분 및 활성 대사체의 PK/PD가 영향을 받을 수 있는 특정 집단 즉, 장기 손상 환자 또는 약물 상호작용(drug-drug interaction; DDI) 우려가 있는 환자군에 대한 평가가 이루어져야 한다.
- 임상시 장기 손상 환자의 모집 자격기준은 FDA 가이드선 “*Cancer clinical trial eligibility criteria; Patients with organ dysfunction or prior or concurrent malignancies (2020.07)*” 및 “*Enhancing the diversity of clinical trial populations - Eligibility criteria, enrollment practices, and trial designs (2020.11)*”을 참고한다.

• **약물 분석 전략**

- 모든 분석법은 FDA 가이드선 (“*M10 Bioanalytical method validation, 2022, 11*”)에 기술된대로 밸리데이션 및 기록되어야 한다.
- 초기 임상 개발 단계에서는 ADC, 개별 구성 성분을 측정하며, 후기 개발단계에서는 약리학적 활성을 가지는 대사체(pharmacologically active metabolites; PAM)도 추가적으로 측정되어야 한다.



## • 의료 제품 규제 동향 •

- 매우 미량의 페이로드가 임상학적인 영향을 발휘할 수 있기 때문에 미량의 페이로드를 측정할 수 있는 분석법을 개발해야 한다.
- 표적과 결합된 ADC 대비 비결합 ADC를 분별할 수 있는 분석법을 개발해야 한다.
- 예외적으로, 비결합형 페이로드의 양이 매우 민감한 측정법으로 측정하여도 검출되지 않는 경우, 비결합형 페이로드를 굳이 측정할 필요는 없다.
- ADC가 페이로드를 전달만 해주는 역할을 하도록 설계된 약물인 경우, 총 항체 농도가 ADC 농도를 반영하는 경우, 총 항체 농도를 별도로 측정할 필요가 없다.
- 장기 손상 환자에 대한 임상 시험의 경우, ADC, 비결합 페이로드, PAM의 농도를 각각 측정하여야 한다. 총 항체 농도는 작용기작 상 연관성이 있는 경우에만 측정하면 된다.
- QTc 연장 시험의 경우, 비결합 페이로드 및 PAM의 농도를 각각 측정한다.
- DDI 평가의 경우, 비결합 페이로드 및 PAM의 농도를 측정한다. 항체가 약물대사효소 및 수송체의 발현이나 기능에 영향을 미치는 경우에 ADC 및 총 항체 농도를 측정한다.

## • 용량- 및 노출-반응 분석

- ADC와 각 성분들의 안전성/유효성을 평가하기 위해 용량-반응 관계 평가 외에 노출-반응 분석을 반드시 수행해야 한다. 이 분석은 FDA 가이드선 “*Exposure-response relationships – Study design, data analysis, and regulatory application* (2003, 04)” 및 “*Population pharmacokinetics* (2022, 02)”를 참고한다.
- 다음의 경우 ADC 각 성분에 대한 노출-반응 분석을 수행하지 않아도 될 수 있다:
  - 1) 페이로드, PAM의 노출량이 매우 낮을 때
  - 2) 항체 자체는 약리학적 활성이 없을 때
  - 3) 총 항체 농도가 ADC 농도와 상관성이 매우 높을 때

- 항체 표적 분자가 조직에 부착되지 않고 떨어져 나가서 순환 중에 돌아다니는 경우, 표적과 결합하지 않는 ADC 및 총 항체 노출-반응 분석을 반드시 수행해야 한다. 이 경우, 표적과 결합한 ADC 대비 비결합 ADC 농도 값, 이 농도값 간의 상관성 여부, 표적과 결합한 ADC가 약리학적 활성을 발휘할 가능성 등을 확인해야 한다.

• 환자 내인적 요인을 고려한 임상약리학적 접근

- ADC 및 각 성분의 체내 농도에 영향을 주는 내인적인 요인은 신장/간장 장기 손상, 약물유전체학, 체중, 나이, 성별, 인종, 민족성 등을 들 수 있다.
- 내인적인 요인이 미치는 영향은 임상 시험 설계시 수행하는 집단 PK 분석 또는 특정 환자군 모집을 통한 별도 계획된 임상 시험을 통해 반드시 평가해야 한다.
- 장기 손상 요인 평가를 위한 고려사항

- 1) 신장 및 간장 기능은 비결합 페이로드 및 PAM의 생성 및 제거 양상에 영향을 미치며, 따라서 ADC의 안전성 및 유효성 프로파일에도 영향을 미친다. 비결합 페이로드에 대하여 FDA 가이드선 “*Pharmacokinetics with patients with impaired hepatic function: Study design, data analysis, and impact on dosing and labeling* (2003.05)”를 참조하여 평가가 이루어져야 한다.
- 2) ADC 및 총 항체의 크기가 69 kDa 이하인 경우 신장 배설을 경유할 수 있으므로 신장 기능 이상이 ADC 및 총 항체의 노출량에 미치는 영향을 검토해야 한다.
- 3) 간장 기능 이상이 ADC 및 총 항체 노출량에 영향을 미친다는 보고가 있으므로<sup>1)</sup>, 경우에 따라 검토가 필요하다.

1) Sun Q, S Seo, S Zvada, C Liu, and K Reynolds, Does hepatic impairment affect the exposure of monoclonal antibodies? (2020), Clin. Pharm. Ther., 107(5), 1256-1262.



- 4) 임상 3상에 모집된 장기 기능 이상 환자군에 대하여 집단 PK 분석을 수행하여 비접합 페이로드, PAM 및 총 항체 노출량과 장기 기능 이상간의 상관관계를 분석한다.
  - 5) 장기 기능 이상 환자군을 별도로 모집한 용량 증가 시험 또는 약동력학 시험을 통해 노출량-반응 분석을 수행한다.
- 약물유전체학이 노출 - 반응 관계에 미치는 영향은 FDA 가이드런스 “*Clinical pharmacogenomics: Premarket evaluation in early-phase clinical studies and recommendations for labeling* (2013.01)”를 참고하여 평가한다. ADC의 경우 다음과 같은 경우에 약물유전체학 평가를 수행하도록 권장된다.
- 1) 치료 표적(항원)의 유전적 다양성 및 발현 정도가 ADC에 대한 환자의 반응에 영향을 미치는 경우
  - 2) 대사효소 및 수송체의 유전적 다양성이 비접합 페이로드의 PK 프로파일에 영향을 미치는 경우
  - 3) Fc-gamma 수용체(FcγRs)의 유전적 다양성이 항체(일반적으로 IgG 기반)와 FcγRs 결합 및 항체 의존적 세포독성(ADCC)에 영향을 주는 경우

#### • QTc 평가를 위한 고려사항

- QT 연장 위험도 평가는 모든 ADC 개발시 필수 제출 항목이다. FDA 가이드런스 “E 14 *Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs* (2012.10)”, “E14 and S7B *Clinical and nonclinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential - Questions and answers* (2022.08)”, “E14 *Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs - Questions and answers (R3)* (2017.06)”을 참고한다.

- 일반적으로 ADC의 항체 부위는 심장 이온채널과 직접적인 상호작용이 없으므로 QT 연장 평가에서 제외된다. 다만, 항체의 작용기작이 심장 기능과 연관성이 있다면 QT 연장 평가를 해야 할 수 있다.
- 다른 저분자의약품에 대한 QT 연장 평가에서처럼 비접합 페이로드, 링커 및 PAM과 같은 화학적 성분에 대하여 QT 연장 평가시험을 수행해야 한다.

- **면역원성 평가를 위한 고려사항**

- ADC의 모든 구성 요소가 잠재적으로 면역반응을 유발할 수 있으며, ADC의 치료영역이 상대적으로 낮은 값을 갖고 있기 때문에 ADC의 면역원성과 이것이 PK, 안전성 및 유효성에 미치는 영향을 평가해야 한다.
- FDA 가이드스 “*Immunogenicity assessment for therapeutic protein products* (2014.08)”, “*Immunogenicity testing of therapeutic protein products — Developing and validating assays for anti-drug antibody detection* (2019.01)”을 참고하여 수행한다. ADC에 대한 anti-drug antibody (ADA)가 생성된 경우 가이드스에 따라 면역원성 평가를 수행한다.

- **DDI 평가를 위한 고려사항**

- 페이로드를 대상으로 CYP 및 수송체의 저해제, 유도제, 또는 기질 여부를 *in vitro* 평가법분석해야 한다. FDA 가이드스 “*In vitro drug interaction studies — Cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions* (2020.01)”를 참고한다. *In vitro* 평가 결과를 기반으로 *in vivo* (임상) DDI 평가를 수행할지 결정한다.
- FDA 가이드스 “*Clinical drug interaction studies - Cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions* (2020.01)”을 참고하여 *in vivo* 평가를 수행한다. 또는 대규모 임상시험시 후향적으로 *in vivo* DDI를 평가할 수 있다.



- ADC의 항체 부분에 대한 DDI를 평가해야 하는 경우는 다음과 같다:
  - 1) 병용투여 약물의 치료표적이 ADC의 치료표적과 동일한 경우
  - 2) 병용투여 약물이 ADC와 FcRn간의 상호작용을 간섭하는 경우
  - 3) ADC의 PK가 면역원성 이슈에 의해 영향을 받는 경우에 있어서, 병용투여 약물이 면역억제제인 경우

## 출처

FDA (2024. 3. 28) Clinical Pharmacology Considerations for Antibody-Drug Conjugates Guidance for Industry

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-pharmacology-considerations-antibody-drug-conjugates-guidance-industry>

## ◇ FDA, 항암제 용량 최적화에 대한 가이드언스 확정

- 2024년 8월, FDA는 항암제의 적정 용량을 찾는 방법에 관한 최종 가이드언스 [Optimizing the Dosage of Human Prescription Drugs and Biological Products for the Treatment of Oncologic Diseases Guidance for Industry] 를 발표하였다.
  - FDA의 Oncology Center of Excellence (OCE), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 그리고 Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) 가 발표한 가이드언스이다.
  - 이 가이드언스는 항암제의 최적 용량을 결정하기 위한 관련 데이터 수집 및 시험 설계에 대한 권장 사항을 제공하며, 임상 약동학, 약력학, 약물 유전학 데이터의 수집 및 해석, 여러 용량을 비교하는 시험 설계, 안전성과 신뢰성, 약물 제형등의 내용을 포함하여 설명한다.
  - 이는 새로운 적응증의 승인 신청 전, 항암제의 최적 용량을 결정하는 데 있어 스폰서들을 지원하기 위한 것이다.
  - 최적 용량을 확인할 때는 ICH의 용량-반응 정보에 관한 E4 지침 [Dose-Response Information to Support Drug Registration] (1994년 11월)을 함께 고려해야 한다.
  - 관련하여 추가 정보들은 아래 가이드언스를 참고할 수 있다:
    - 1) Guidance for industry population pharmacokinetics (2022년 2월)
    - 2) Guidance for industry Exposure-Response Relationships — Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications (2023년 4월)
- 최종 확정된 가이드언스는 2023년 1월에 발행된 초안을 수정한 것이다.
  - 업데이트된 최종 가이드언스에서는, 항암제 용량 설정에 있어 “모든 상황에 맞는 단일 접근 방식은 없다.”는 점을 강조하고 있다.



## • 의료 제품 규제 동향 •

- 이는 Novartis 등에서 제기한 의견을 수용한 것으로, Novartis는 초안 가이드라인이 약물의 용량 선택에 있어 획일적인 접근 방식을 취하고 있다고 지적했다. 용량 탐색 및 최종 용량 선택은 다차원적이며 '모든 상황에 맞는 단일 접근 방식'이 되어서는 안 된다고 지적한 바 있다.
- 따라서, 수정된 가이드라인에서 FDA는 특정 약물 개발 프로그램에 대한 최적의 용량을 결정하는 최상의 접근 방식은 약물 클래스, 제안된 적응증 환자 집단, 용량과 관련된 약물에 대한 사전 지식 등 다양한 요인에 따라 달라질 수 있음을 인정한다. 스폰서들에게 임상 개발 초기부터 FDA와 용량 최적화 계획을 논의할 것을 강력히 권장하고 있다.
- **기존 최대 내약 용량(MTD) 설정 접근 방식에 대한 내용을 배경 설명에 추가하였다.**
  - FDA는 암 치료제의 용량 설정 시험이 전통적으로 최대 내약 용량(MTD)을 평가하도록 설계되었으나, 이 접근 방식은 이제 시대에 뒤떨어진 것으로 간주된다고 언급했다.
  - 과거의 약물들은 세포 독성이 있었고, 약물 표적 특이성이 제한적이었으며, 환자와 의료 제공자들은 효과적인 대안이 부족하여 "상당한" 독성을 감수하는 경우가 많았다.
  - 그러나 현대의 암 치료제 (예: 항체약품)와 같은 약물들은 질병에 중요한 분자 경로와 상호작용하도록 개발되었으며, 전통적인 세포 독성 약물과는 다른 용량-반응 관계를 나타낸다.
- **용량 최적화 권장사항**
  - 임상 시험에서 투여할 용량은 해당 개발 단계에 적합한 데이터로 충분히 뒷받침되어야 한다. 적절한 비임상 및 임상 데이터(예: 약동학, 약력학, 안전성, 내약성, 용량의 편이성, 활동성)뿐만 아니라 용량-노출-반응 관계를 평가하여 임상 시험에 사용할 용량을 선택해야 한다.

- 적절한 근거 또는 관련 데이터를 충분히 고려하지 않고 임상 시험에서 용량을 선택하는 접근 방식은 허용되지 않을 수 있다. FDA는 환자들이 불합리하고 상당한 위험에 노출되거나, 위험을 판단하기에 정보가 불충분하다고 판단하거나, 시험 설계가 명시된 목표를 충족하지 못할 경우 해당 프로토콜에 대해 임상 중지 명령을 내릴 수 있다.
- 스폰서, 특히 FDA의 expedited program(예: 획기적 치료제 지정) 하에 개발을 진행하는 스폰서들은 약물의 안전성과 유효성이 입증되기 전, 혹은 동시에 최적의 용량을 식별할 수 있도록 개발 프로그램을 계획해야 한다. FDA의 expedited program을 통해 개발되는 약물이라 하더라도 최적의 용량을 식별하지 않고 마케팅 신청서를 제출하는 것은 정당화되지 않는다.
- FDA는 특정 약물 개발 프로그램에 대한 최적 용량을 결정하는 최상의 접근 방식이 약물 클래스, 제안된 적응증 환자 집단, 용량과 관련된 약물에 대한 사전 지식 등 다양한 요인에 따라 달라질 수 있음을 인정한다. 따라서 스폰서들은 FDA와 용량 최적화 계획을 논의할 것이 강력히 권장되며, 이러한 논의에는 선택한 용량에 대한 근거 데이터를 요약한 간단한 보고서가 포함되어야 한다. 온콜로지 용량 도구 키트 (oncology dosing tool kit)는 관련 데이터를 요약하는 데 사용할 수 있는 자원이다. 필요시 스폰서들은 모델 기반 약물 개발(MIDD) 프로그램 내 회의를 고려할 수 있다.
- 이 가이드는 최적의 용량을 식별하기 위한 관련 데이터 수집 및 시험 설계와 관련한 권장 사항을 아래의 총 5개의 카테고리로 나누어 설명하고 있다:
  - 1) 임상 약동학, 약력학 및 약물유전체학 [Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenomics]
  - 2) 여러 용량의 비교 시험 설계 [Trial designs to compare multiple dosages]
  - 3) 안전성 및 내약성 [Safety and Tolerability]
  - 4) 약물 제형 [Drug Formulation]
  - 5) 후속 적응증 및 사용 [Subsequent Indications and Usages]



• Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenomics

- PK 샘플링 및 분석 계획은 각 프로토콜에 포함되어야 한다.
  - 1) 용량 탐색 시험을 위한 PK 샘플링 및 분석: 첫 번째 용량 투여 후와 안정 상태 (또는 안정상태에 도달하지 않는 경우 여러 번의 반복 투여 후)에서 각 용량에 대해 약동학적 특성을 충분히 파악할 수 있을 정도로 충분해야 한다.
  - 2) 모든 임상 시험을 위한 PK 샘플링 및 분석: 안전성, 활동성, 효능에 대한 집단 약동학 분석 및 용량-노출 분석을 지원할 수 있을 정도로 충분해야 한다.
- PD 및 약물유전체학 데이터에 대한 샘플링 및 분석 계획도 필요시 고려해야 한다.
- Population PK 분석은 가능한 일찍 시작하고, 추가 데이터가 확보될 때마다 업데이트하여 체중, 연령, 성별, 인종 및 민족, 장기 기능 장애, 유전적 요인 등 특정 인구 집단에서 임상적으로 의미 있는 노출 차이를 나타내는지 확인해야 한다.
- 용량-노출-반응 관계 평가는 추가 데이터가 확보될 때마다 업데이트한다. 안전성을 평가하기 위한 지표와 활동성 평가를 위한 지표는 개발 단계, 약물, 질병 환경에 적합해야 한다. 관련 공동 변수를 분석하여 해당 집단의 임상적으로 의미 있는 차이를 확인해야 한다.
- PK, PD, PopPK, 용량-반응 및 노출-반응 분석은 안전성, 내약성, 용량의 편리성, 활동성 등과 함께 고려하여 각 임상 시험의 용량을 선택해야 한다. 이 때 모델링 접근법을 사용하여 임상 시험에서 평가할 용량 선택을 지원할 수 있다.
- 특정 적응증에서 내재적 요인(예: 유전적 변이, 장기 기능 장애)이 중요한 경우, 약물 개발 초기 단계에서 이러한 요인들이 PK, PD, 안전성 및 활동성에 미치는 영향을 전용 연구 또는 정량적 접근법을 통해 평가해야 한다. 관련 하위 집단에 대한 대체 용량이 확인된 경우, 가능한 경우 주요 시험에 이를 포함해야 한다.
- 경구용 약물의 경우, 음식이 PK 및 안전성에 미치는 영향을 개발 초기 단계에서 평가하여 주요 시험에서 평가할 용량의 식사와 관련된 투여 방식을 뒷받침해야 한다.

- 목표 인구와 관련된 병용 약물과의 상호작용 가능성을 개발 초기 단계에서 평가하여 이러한 병용 약물들과 함께 주요 시험에서 평가할 용량의 투여를 지원해야 한다.
- **Trial designs to compare multiple dosages**
  - 다수의 용량 비교는 항종양 활성, 안전성, 내약성을 평가하기 위한 임상 시험에서 비교되어야 하며, 이를 통해 제시된 약물의 권장 용량을 뒷받침할 수 있어야 한다.
  - 다수의 용량을 비교하기 위하여 권장되는 시험 설계는 무작위 병렬 용량-반응 시험 [randomized, parallel dose-response trial]이다.
  - 다수 용량은 등록 시험 전 또는 등록 시험의 일환으로 추가 용량 군을 추가함으로써 비교할 수도 있다.
  - 여러 용량의 안전성 및 유효성 데이터를 마케팅 신청서를 지원하는 데 사용할 경우, 이 접근 방식은 임상 개발 초기 단계에서 FDA와 논의해야 한다.
- **Safety and Tolerability**
  - 용량 선택 시 안전성과 내약성은 여러 용량에 걸쳐 비교되어야 하며, 다음 표의 요소들을 고려해야 한다.

[표 2]: 안전성과 내약성 비교 시 고려해야 할 점

노출 기간
모든 계획된 용량을 투여받을 수 있는 환자의 비율
이상 반응으로 인한 용량 중단, 용량 감소, 약물 중단이 필요한 환자의 비율
첫 번째 용량 조정까지의 시간
용량 중단 기간
심각한 이상 반응(치명적 이상 반응 포함)이 있는 환자의 비율
특정 독성 반응을 보이는 환자의 비율



## • 의료 제품 규제 동향 •

- 과도한 독성을 이유로 시험을 중단하는 규칙은 사전에 명시해야 한다. 허용 가능한 독성의 비율과 유형은 개발 단계, 약물, 질병 상황 등에 따라 달라질 수 있다.
- 프로토콜에는 용량 조정 비율, 심각한 이상 반응, 치명적인 이상 반응, 또는 특정 독성 비율이 너무 높은 경우에 대한 구체적인 조치가 명확하게 기술되어야 한다. 이러한 조치에는 시험을 일시 중단하여 해당 사건을 검토하거나, 하나 이상의 용량 군을 종료하거나 추가하거나, 시험을 중단하는 것이 포함될 수 있다.
- 지속적인 증상 이상 반응은 경미하게 보고될 수 있지만(예: 1-2등급 설사), 환자가 장기간 약물을 복용하는 데 큰 영향을 미칠 수 있다. 이러한 반응의 빈도와 영향(약물 중단 비율, 중단 기간 또는 용량 감소 비율)은 신중히 평가되어 후속 임상 시험에서의 용량 선택 시 고려되어야 한다.
- 일부 암 치료제는 조기 발병, 심각하거나 생명을 위협하는 독성(예: 사이토카인 방출 증후군)과 관련이 있을 수 있으며, 이러한 독성은 이후 투여 시 심각도가 줄어들거나 발생하지 않을 수 있다. 내약성을 개선하기 위해 용량 조절과 같은 대체 용량 전략을 평가하는 것도 고려할 수 있다.
- 환자 및 해당 질병 영역의 옹호 단체와 같은 주요 이해관계자들과의 소통은 안전성, 내약성, 용량 편의성(예: 일정, 알약 부담)과 관련된 중요한 고려 사항에 대해 유익한 의견을 제공할 수 있으며, 최적의 용량 선택에 도움이 될 수 있다.

## • Drug formulation

- 다양한 용량을 평가할 수 있도록 여러 용량 강도를 계획해야 한다. 여러 용량 강도의 제조가 어렵다는 인식은 임상 시험에서 여러 용량을 비교하지 않는 정당한 이유가 될 수 없다.
- 경구용 제제의 경우, 최종 용량 형태와 강도를 선택할 때 개별 용량에 필요한 정제 또는 캡슐의 크기와 개수를 고려해야 한다.
- 주사제의 경우, 최종 농도와 투여할 용량의 적합성을 고려하여 최종 용량 형태와 강도를 선택해야 한다.

- Subsequent Indications and Usages

- 종양 생물학, 환자 집단, 치료 환경, 병용 요법 등의 차이에 따라 서로 다른 질환 상황이나 암 질환에서 다른 용량이 필요할 수 있다. 각 후속 적응증 및 사용에 대해 평가할 제안된 용량을 선택할 때는 관련된 비임상 및 임상 데이터와 확립된 용량-노출-반응 관계를 고려해야 한다.
- 기전적 및 반기전적 모델링과 같은 정량적 접근법을 사용하여 후속 적응증 및 사용을 평가할 용량 선택을 뒷받침할 수 있다.
- 새로운 조합 요법 또는 적응증 및 사용을 위한 제안된 용량을 뒷받침할 충분한 관련 데이터가 없는 경우, 추가 용량 탐색이 필요하다.

## 출처

FDA. (2024. 8.). Optimizing the Dosage of Human Prescription Drugs and Biological Products for the Treatment of Oncologic Diseases Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/media/164555/download>.

RAPS. (2024. 8.). FDA finalizes guidance on dose optimization studies for cancer drugs.

<https://www.raps.org/News-and-Articles/News-Articles/2024/8/FDA-finalizes-guidance-on-dose-optimization-studie>.



## ◇ 시프로플록사신 100mg, 안전성과 유효성 이유로 판매 중단 결정 (FDA)

- 2024년 8월 발행된 Federal Register 공지에 따르면, FDA는 100mg 시프로플록사신(ciprofloxacin) 정제가 더 이상 그 의도된 사용 목적(단순 요로 감염 치료)에 대해 안전하거나 효과적이지 않다는 최종 결론을 내렸다.
  - 이는 시간이 지남에 따라 주요 원인균인 대장균(E.coli)이 시프로플록사신에 내성을 갖게 되었기 때문이다.
  - 또한, 시프로플록사신 HCl을 포함한 플루오로퀴놀론 사용과 관련된 심각한 부작용이 확인되었으며, 대장균의 시프로플록사신에 대한 내성 증가와 관련된 위험성을 고려 할 때, 시프로플록사신 100mg 정제는 시장에서 제거되어야 한다고 결론지었다.
- 이러한 FDA의 결론에 따라, 과거에 100mg 시프로플록사신 정제 제품에 대해 승인된 NDA와 ANDA를 제출하였던 스폰서들은 모두 그 신청을 철회하였다.
  - 다만, 다양한 용량 형태의 고용량 시프로플록사신 제품은 이번 공지에 영향을 받지 않는다.
- FDA의 시프로플록사신(ciprofloxacin) 승인 내역
  - 1987년 10월 22일, FDA는 시프로플록사신 HCl 정제의 250mg, 500mg, 750mg 용량에 대한 NDA 019537을 승인하였다.
  - 1996년 4월 8일, FDA는 NDA 019537에 성인 여성의 급성 단순성 방광염 치료를 위한 100mg 용량을 추가하였다. 100mg 정제 6개가 포함된 패키지 형태로 제공하였으며, 100mg을 하루 두 번 3일간 복용하는 요법으로 사용되었다.
  - 2005년 5월 18일, FDA는 NDA 019537의 라벨을 개정하여 100mg 정제 제품이 더 이상 시장에 출시되지 않는다는 점을 반영하였다. 이후 CIPRO(시프로플록사신 HCl) 100mg 정제는 "처방 의약품 목록"에서 "단종 의약품 목록"으로 옮겨졌다.

- FDA는 이후 2019년 10월 1일 Federal Register(84 FR 52113)에서 100mg 정제가 안전성 또는 효과 문제로 인해 단종된 것은 아니라고 발표하였다.

- FDA의 시프로플록사신(ciprofloxacin) 철회 결정

- 100mg 용량이 라벨에서 제거된 2005년 이후, 시프로플록사신에 대한 대장균의 내성이 증가하였다. 100mg 용량으로 급성 단순성 방광염을 치료하는 것이 현재의 시프로플록사신 민감도 테스트 기준(STIC)으로 뒷받침되지 않았다.
- FDA에서 실시한 약동학/약력학 분석에 따르면, 하루 두 번 100mg씩 3일간 복용하는 요법은 급성 단순성 방광염 치료에 효과적이지 않을 수 있다는 결론이 도출되었다.
- 문헌 검토 결과, 시프로플록사신을 사용한 최신 연구들은 250mg 정제 또는 500mg 서방형 정제를 사용하는 요법을 평가하고 있으며, 이 때 100mg 용량과 다른 고용량 용량 간의 비교 연구는 이루어지지 않았다.
- 또한, 플루오로퀴놀론류 항균제(시프로플록사신 HCl 포함) 사용과 관련된 심각한 부작용이 확인되었다. 2023년 6월 16일, FDA는 Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.에 100mg 용량 제품이 충분히 심각한 문제를 야기할 수 있어 시장에서 제거해야 한다고 통보했고, Bayer는 2023년 7월 7일 서신을 통해 FDA에 해당 제품의 승인을 철회할 것을 요청하며 청문회 참석을 포기하였다.
- 이에 2023년 12월 8일 Federal register(88 FR 85636)에서 FDA는 NDA 019537 및 관련 제네릭 ANDA 제품들(Amneal Pharmaceuticals, Dr. Reddy's Laboratories, Watson Laboratories, Rising Pharma Holdings, Taro Pharmaceutical Industries, Pliva Inc.)의 100mg 용량 제품에 대한 승인을 철회한다고 발표하였다.
- 다른 고용량(250mg, 500mg, 750mg) 제품은 여전히 승인 상태를 유지하지만, FDA는 더 이상 100mg 용량 제품에 대한 NDA나 ANDA를 접수하거나 승인하지 않을 것을 밝혔다.



- FDA의 최종 결론

- FDA는 시프로플록사신 HCl 100mg 정제가 현재의 민감도 기준(STIC)에 부합하지 않으며, 대장균의 내성 증가 및 심각한 부작용 위험을 고려할 때 이 제품이 안전하고 효과적인 치료제로 간주되지 않는다고 결정하였다.

## 출처

Federal Register. (2024. 8.). Determination That CIPRO (Ciprofloxacin Hydrochloride) Tablet, Equivalent to 100 Milligrams Base, Was Withdrawn From Sale for Reasons of Safety or Effectiveness. <https://public-inspection.federalregister.gov/2024-17650.pdf>

## 호주의 최근 의료제품 규제 소식

### ◇ 호주 TGA의 2024년 Medicine Shortages Report 발간

- 호주 TGA는 의약품 부족에 대한 모니터링 및 관리 방식을 개선시키기 위하여 2019년 의약품의 부족 관련 보고 의무화 제도 시행 이후 2020년부터 의약품 부족 보고서를 발간하고 있다. 본 보고서에서는 최근 오젠펙(세마글루타이드)의 처방 증가로 인한 다른 트루리티(돌라글루타이드)와 마운자로(티르제파티드) 공급 부족 현상, 주요 경구용 시럽이나 세팔렉신 현탁액을 포함한 항생제의 공급 부족 현상을 포함한 내용과 공급 부족에 대해 이를 완화하고 미리 공급망의 문제를 파악하고 잠재적인 부족을 예측할 수 있도록 방안을 제시한다.
- 코로나19 팬데믹은 의약품 공급망의 관리 중요성이 크게 대두되었던 시기로, 호주 TGA는 각 제약사에게 공급 중단을 보고하도록 하며 공평한 분배를 위해 환자, 의사 및 약사를 위한 다양한 방안을 제시하였다. 처방 및 조제 가능 분량을 1개월로 제한하고, 일부 오프라벨 처방 사용을 제한하였다. 팬데믹 기간 동안 항공편이 줄어들면서 의약품 운송에도 영향을 미쳤기에, 주요 정부 부처와 협력하여 호주로의 지속적인 의약품 수송을 지원하였다.
  - 효과적인 물량 관리를 위하여 중앙 집중식 조정 방식을 적용하였고, 이를 통해 코로나19 중환자실 밖에서 사용되는 tocilizumab, tenecteplase and alteplase의 물량 통제를 위한 조언을 제공하였다.
  - 특정 의약품 부족 문제 전담 그룹(단기)의 수를 크게 늘려, 제약사, 의료 전문가 및 환자 간 커뮤니케이션이 가능하도록 하였다. 대표적인 대책 그룹은 조영제, 항생제, 관절염, 당뇨병, 완화의료, 심혈관, 항우울제, 호르몬 관련 의약품으로 구성되었다. 해당 활동 이후 2018년 2건에 불과하였던 의약품 부족에 대한 성명문이 2023년에는 24건으로 늘어났다.



## • 의료 제품 규제 동향 •

- TGA 웹사이트에 의약품 부족 허브를 개설하여 정보를 쉽게 찾을 수 있도록 하고, 이메일 구독자 목록을 활용하여 부족 알림에 대해 홍보 채널을 만들었다. 소통 창구를 개설하여 미디어, 의료 전문가, 제약사 및 대중의 문의에 응답하였다. (2023년에는 230건 이상의 문의에 응답하였다.)
  - 팬데믹 초기에 화물 운송 문제를 겪고 있던 제약사를 대신하여 국제 화물 지원 메커니즘에 관해 호주대사관 무역투자대표부와 협업하였다.
  - 의약품의 공평한 분배를 촉진하고 제한된 공급품의 재고를 최소화하기 위해 도매업체 및 후원업체와 협력하고 있다. 예를 들어 Community Service Obligation (CSO) 도매업체는 Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)에 등재된 의약품을 약국에 주문한 대로 공급해야 하며, 공급이 부족한 PBS 의약품의 경우, Department of Health and Aged Care 부서에서 도매업체에 통지하여 CSO 도매업체가 CSO 공급 요건을 완화할 수 있도록 하였다.
- 개선점 도출과 유연성 증대를 위하여 규제 개선이 이루어졌다.
    - 호주 의약품 등재 목록에서 특정 의약품이 취소, 또는 정지된 경우 환자들이 계속해서 의약품을 이용할 수 있도록 지원하는 새로운 경로가 입법화되었다. 해외에 등록된 의약품의 대체품 공급을 승인할 수 있도록 하였다.
    - 제약사가 의약품 부족이 예상되는 시점을 명확히 TGA 측에 사전 통보해야 함을 명확히 하여 법률을 개정하였다. (제출하는 내용: 부족 날짜, 이유, 예상되는 영향, 재고 상황, 관리, 커뮤니케이션 활동)
    - 호주 내 의약품 공급을 강화하기 위하여, 반복적이고 장기적으로 부족했던 의약품 목록을 게시하여 제약사의 등록을 유도하였다.
- 전 세계 규제기관, 주 및 자치령, 도매업체, 스폰서, 기타 이해관계자 등 다양한 출처에서 수집한 정보를 활용하여 보존 및 관리 전략을 결정한다.
    - 다음에 해당하는 경우 의약품 감시 목록에 등재하였다.

- 시중에는 한두 가지 제품만 있는 경우
  - 해당 의약품을 대체할 수 있는 지역적 및 또는 전 세계적으로 사용 가능한 대체품이 거의 없거나 전혀 없는 경우 (부족 현상이 호주에 국한된 것인지 파악 필요함)
  - 적절한 대체 제품이 수요를 충족할 만큼 충분한 양으로 공급되지 않을 것 같음
  - 새로운 연구 결과가 발표될 때 오프라벨 사용이 갑자기 증가하거나 소셜 미디어 영향력이 커지고 희소성이 구매를 유도하는 등 공급이 대응할 수 있는 것보다 의약품 수요가 더 빨리 증가하는 경우
  - 의약품의 상업성이 낮고 잠재적인 글로벌 판매 중단으로 인해 해외 공급 옵션이 제한될 수 있는 경우
- 주된 부족의 문제의 1위는 생산이었으며, 가장 해결하기 복잡한 이유로 꼽히고 있다. 생산에 지장을 주는 주된 이유는 완제품 제조 관련 문제/지연, API(활성 성분) 소싱/수입 문제, 제조 사이트의 규제 지연, 제품 출시 관련 문제/지연, 포장 및/또는 라벨링 관련 문제/지연, 기타 규정 및 제조 공정 변경 순으로 제시되었다. 1위인 생산에 관한 이유 이외에 운송/물류, 소비자 수요 증가 등이 이어졌다.
  - 부족 현상의 약 50%가 예상/대처하지 못한 상황으로 확인되었다.
  - 다음은 급성심근경색에 혈전용해 목적으로 구급차나 소규모 의료시설에서 주로 사용되는 tenecteplase 재고 부족에 대처한 TGA의 대표적 예시이다.



## • 의료 제품 규제 동향 •

- 베링거인겔하임은 2022년 7월에 2022년 10월에 제품이 부족할 것으로 예상된다고 알려왔으며, 이러한 현상은 18개월 가량 유지될 것으로 보고하였다. 주 이유는 글로벌 수요 증가 및 생산 능력 제약이었다. TGA는 tenecteplase의 가용성과 수요를 모델링하였고, 2022년 말까지 tenecteplase 재고가 소진될 거라는 데 동의하였다.
- TGA는 tenecteplase를 해외에서 수입할 수 있도록 신속승인하였으며, tenecteplase 제품들의 유통기한을 1년 연장하기 위하여 법안을 마련하고 유통기한을 연장하였다. 또한 현재 폐기가 임박한 tenecteplase의 사용 가능 여부를 품질을 검토하였다.
- 의약품 부족 대응 전담 그룹을 구성하여 호주민 커뮤니티, 건강 위원회, 심장학회, 구급차 협의회, 뇌졸중 재단/학회, 대학 등을 포함시켰다. 전담 그룹 회의를 통하여 부족 사례 발생 시 1) 구급차 서비스 등의 병원 전 혈전용해술, 2) 소규모 시골 및 외딴 시설/병원에 우선적 배치를 하기로 결정하였다. 대도시 및 대형 지역 병원에서는 alteplase를 사용하도록 권고하였다.
- 베링거인겔하임은 2023년 8월 tenecteplase의 부족은 2024년 말까지도 지속될 상황으로 보고하였고, 현재도 부족한 것이 맞으나, 여러 이해관계자와의 협력을 통하여 효과적으로 지속적 공급을 하고 있다.

## 출처

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2024-07/medicine-shortages-report-2024.pdf>

## ◇ TGA, 수출 전용 의약품에 대한 기준 변경안 제시

- 2024년 7월, 호주 의약품청 (Therapeutic Goods Administration, TGA)은 수출 전용 의약품에 대한 기준을 변경하는 방안을 제안하였다.
  - 이는 기존의 수출 전용 의약품에 대한 법률이 만료됨에 따라, 이를 대체할 새로운 법안을 준비하는 과정의 일환이다.
  - 기존의 수출 전용 의약품 기준에 대한 의약품 명령서(Therapeutic Goods Order, TGO)는 2024년 10월 1일에 만료될 예정이다.
  - 이에 따라 처방 의약품 승인 부서(Prescription Medicines Authorization Branch, PMAB) 산하의 TGA 수출 부서는 기존 TGO를 검토하여 이를 대체할 새로운 법안을 마련할 계획이다.
  - 새로운 법안은 산업계에 더 많은 선택권을 부여하고 유연성을 확대하는 동시에, 수출 전 제품의 안전성과 품질을 보장하기 위한 소폭의 변경 사항을 포함할 예정이다.
- 기존 수출 전용 의약품 기준 (TGO 70C)
  - TGO 70C는 호주 치료용 의약품 등록부에 수출 전용으로 등재된 치료용 의약품에 적용되는 관련 기준이며, 오는 10월 1일에 만료된다.
  - 현재 TGO는 국제 약전의 특정 판본을 참조하여 수출 전용 의약품의 대체 기준으로 사용될 수 있도록 하고 있다. TGA는 시간이 지나면서 적용 가능한 기준의 범위를 점차 확대하였고, 처음에는 영국 약전을 참조하였다가 미국 약전, 유럽 약전, 일본 약전까지 추가하였다. 하지만 여전히 특정 판본에 초점을 맞추고 있었다.



### • 수출 전용 의약품 기준 변경안

- 이번 최신 업데이트에서 TGA는 특정 판본에 대한 언급을 제거하고, 대신 전 세계적으로 산업에서 적용되는 최신 판본의 기준을 참조할 것을 제안하고 있다.
- 이를 통해 스폰서들이 수출 목록에 대한 신청 시 전 세계적인 제품 사양을 자유롭게 사용할 수 있도록 허용하고자 한다. 또한, 일부 요구 사항을 명확히 하기 위해 형식적인 변화도 몇가지 제안되었다.
- TGA는 이번 TGO 교체가 스폰서와 산업계에 긍정적인 영향을 줄 것으로 기대하고 있다. 새로운 법안은 스폰서들이 적용할 수 있는 기준에 대한 더 명확한 이해를 제공하고, 규제 부담을 경감하며, 국제 규제 요구 사항과의 정렬 더욱 개선할 것으로 기대된다. 또한, 의학 발전과 신약 개발 속도에 맞춘 더욱 적합한 TGO가 될 것이라고 밝힌 바 있다.
- 이번 초안은 8월 26일까지 의견을 접수 받았다.

## 출처

RAPS. (2024.7.). TGA seeks feedback on planned changes to standards for export-only medicines  
<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2024/7/asia-pacific-roundup-india-health-minister-reviews>

TGA. (2024.7.). Consultation on the sunseting Therapeutic Goods Order No.70C - Standards for Export Only Medicine  
<https://consultations.tga.gov.au/medicines-regulation-division/consultation-tgo70c/>

## 영국의 최근 의료제품 규제 소식

### ◇ 영국 MHRA의 안전성 커뮤니케이션 개선을 위한 전략 보고서 (2024-2027) 발표

- 영국 MHRA는 2024년 9월 영국 내 의약품, 의료기기 및 헬스케어 제품의 위험과 안전성에 대한 커뮤니케이션 방식의 개선을 위한 3개년 전략(2024.09 - 2027.09)을 발표하였다.
  - 해당 전략은 2022년 10월부터 총 16주간 온라인 설문조사, 의료전문가 포커스 그룹 인터뷰, 환자 단체의 서면조사 등을 진행하여 발표한 의약품 및 의료기기 안전에 대한 커뮤니케이션 방식 개선을 위한 의료전문가 자문 요약 보고서(Healthcare professionals consultation on improving how we communicate on medicines and medical devices' safety. Executive summary of consultation and recommendations, 2023.12)를 중심으로 수립되었다.
  - 해당 보고서는 MHRA에서 의료전문가(의사, 약사 등)와의 지속적인 안전성 커뮤니케이션을 통해 최신의 안전성 정보를 제공하고, 마찬가지로 환자에게 의약품 또는 의료기기에 대한 이득과 위험에 대한 정보를 제공하며, 안전성 관련 이슈가 보고되고 이에 대한 신속한 조치가 이루어질 수 있도록 시스템이 개선되어야 한다고 결론지었다.
  - 이번에 발표된 3개년 전략 보고서는 MHRA의 2021-2025년 환자 참여 전략(Patient Involvement Strategy 2021 to 2025)의 성공을 보완하고 이를 기반으로 하여 환자 중심의 안전 커뮤니케이션 시스템을 구축하는 것을 목표로 하고 있으며, AI 및 진단기기 등을 포함한 새로운 의료기술에서의 안전성 커뮤니케이션에 대한 고려도 포함하고자 하였다.



- 영국 MHRA는 해당 전략 보고서에서 2027년까지 시행하고자 하는 주요 원칙 3가지를 제시하였다.
  - 영국 전역의 의료전문가와 의료기관은 지속적으로 MHRA에서 발표하는 안전성 관련 커뮤니케이션(정보)을 받고, 안전성 이슈에 대한 권장사항의 근거를 이해하며 그에 따라 효과적이면서도 시기적절한 조치를 취할 수 있다.
  - 환자는 의약품, 의료기기 및 헬스케어 제품의 위험성 및 안전성에 대해 보다 관련성 높고 쉽게 접근가능한 정보를 받을 수 있으며, 이러한 정보는 환자가 필요할 때 시기적절하게 제공되어야 한다.
  - MHRA는 투명성과 지속적인 안전성 개선 참여를 통해 국민 및 의료전문가들에게 신뢰를 구축하고 유지할 수 있도록 노력하며, 이를 바탕으로 MHRA가 의약품, 의료기기 및 헬스케어 제품의 안전성 정보의 신뢰도 높은 정보원으로써 작동하고 잘못된(misinformation) 정보에 효과적으로 대응하며 안전성 정보의 사각지대에 있는 국민에게 다가가 영국 전역의 공중보건 개선을 지원할 수 있도록 노력한다.
  - MHRA는 위의 세 가지 원칙을 시행하기 위하여 커뮤니케이션 및 웹사이트, 정보의 제공 및 인식제고, 참여 및 컨설팅의 세 가지 부문으로 분류하여 전략적 변화와 목표 및 권고사항들을 제시하였다.
- 커뮤니케이션 및 웹사이트: 환자, 의료전문가 및 의료전문가 등 안전 관련 커뮤니케이션의 대상 마다의 개별적인 채널과 적절한 빈도의 정보 업데이트가 필요하며, 특히 환자의 경우 젊은층과 디지털 활용도가 낮은 사람들의 요구를 모두 충족할 수 있는 채널과 자료 개발의 필요성을 제시하고 있다.
  - 현재 안전성 정보를 제공하는 커뮤니케이션 채널을 검토하고 최적화하며, 중앙경보 시스템(Central Alerting System)과 같은 현 시스템 전반의 디지털 시스템 개선을 통해 더 효과적으로 정보를 전달할 수 있는 역량을 강화하며, 환자 그룹을 포함하여 모든 대상과 직접 소통할 수 있는 혁신적인 디지털 접근 방식을 도입한다.

- 안전성 정보의 발행 빈도를 조절하여 신규 정보를 주요 대상에 맞게 신속하게 전달하고, 의약품 및 의료기기에 대한 모든 안전성 정보를 매월 정리하여 발표한다.
- 다양한 의료전문가의 요구에 맞게 직접 정보를 구독할 수 있는 유연성 있는 개별 맞춤형 시스템을 개발하고, 환자의 필요에 맞는 커뮤니케이션 방법을 통해 직접적인 조언을 제공할 수 있는 등 환자에 대한 접근성을 개선한다.
- MHRA의 안전성 정보를 지원하고 배포하는 조직과 긴밀히 협력하여 안전성 정보 전달을 확대하며, 이러한 안전성 커뮤니케이션의 효과를 평가하고 피드백을 수집하여 지속적인 개선을 도모한다.
- MHRA의 웹사이트 디자인과 접근성을 최적화하여 의료전문가, 환자 등이 필요한 정보에 쉽게 접근할 수 있도록 하며 이러한 웹사이트를 활용할 수 있도록 하는 자료와 지침을 제작·배포하고, 중앙 집중식 포털 혹은 페이지를 개발하여 모든 안전 커뮤니케이션 정보를 확인할 수 있는 기능을 검토한다.
- **정보의 제공 및 인식 제고:** 2023년 발표된 자문 요약보고서에 따르면 MHRA의 역할, 의사결정 방법, 이용 가능한 다양한 유형의 안전 커뮤니케이션에 대한 인식 제고가 필요하며, 이를 지원하기 위해 더 많은 자원을 활용하고 지침을 제공할 것이 권고됨에 따라, MHRA는 의료전문가 및 환자를 위한 추가적이고 다양한 정보 제공과 인식 제고를 위한 노력이 필요함을 확인하였다.
  - 의료 전문가들이 MHRA의 역할, 권한 및 안전 커뮤니케이션에 대해 더 잘 인식할 수 있도록 지속적인 소통과 커뮤니케이션 캠페인을 진행하며, 의료 전문가, 환자 및 대중이 MHRA의 안전성 정보, Yellow Card 제도 및 MHRA에 대한 이해를 높이기 위해 새로운 지침 및 자료를 제작하여 홍보한다.
  - 의료 전문가가 환자와 안전성에 대해 소통할 수 있도록 지원하는 안전성 정보 자료를 개선하고, 이러한 자료를 혁신적인 형식으로 환자에게 직접 전달하는 방식을 시범 운영한다.



## • 의료 제품 규제 동향 •

- 안전성 커뮤니케이션 시스템 전반에 걸쳐 규제 기관과 협력하여 안전성 정보 취급에 있어 자격 인증 또는 자격 취득 등을 전문적 책임으로 정착시킨다.
- **참여 및 컨설팅: 의료전문가, 의료기관 및 환자안전 단체와 MHRA 간의 협력을 강화하고 현장 전문가들의 의견을 지속적으로 수집할 수 있는 소통의 장이 마련되어야 하며, 영국 전역의 환자 안전을 지원하는 데 있어 MHRA가 중심적인 리더십 역할을 수행해야 한다고 제시하고 있다.**
  - MHRA의 환자 참여 전략(Patient Involvement Strategy)을 기반으로 잉글랜드, 스코틀랜드, 웨일스, 북아일랜드 전역의 의료기관 및 개인과의 관계를 강화하여 시스템 차원에서의 안전성을 개선하고, 환자 안전을 향상시키기 위해 MHRA가 제공해야 할 정보에 대한 인사이트를 얻는다.
  - 의료 전문가들과의 직접적인 접촉을 늘리며 주요 의료 전문가 네트워크와 체계적으로 협력하여 전략적 변화와 향후 방향에 대한 조언과 적극적인 피드백을 받고, 안전 커뮤니케이션에 대한 직접적인 피드백을 얻는다.
  - 전문 단체, 규제 기관, 환자 안전 조직뿐만 아니라 약물 및 의료기기 안전 담당자, 환자 안전 전문가, 그리고 건강 관리 기관에서 일하는 안전 담당자와의 관계를 강화하여 MHRA 안전 커뮤니케이션과 전략적 이니셔티브의 도달 범위를 넓힌다.
  - 시스템 파트너들과 협력하여 MHRA의 안전성 정보를 의료 및 헬스케어 디지털 시스템과 통합시킬 수 있도록 하며, 이를 통해 의료 전문가와 환자에게 더 넓은 범위로 도달하게 하며, 환자와 대중을 대상으로 한 온라인 상담을 개최하여 MHRA가 안전 정보를 어떻게 전달하는지에 대한 의견을 수렴한다.

## 출처

MHRA (2024.09) MHRA Strategy for Improving Safety Communications 2024-2027

## 유럽의 최근 의료제품 규제 소식

### ◇ 올리고뉴클레오타이드 개발 및 제조에 관한 가이드라인 초안

- 개요

- 2024년 7월 17일 EMA는 Guideline on the chemistry of active substances(EMA/454576/2016) 또는 Guideline on chemistry of active substances for veterinary medicinal products(EMA/CVMP/QWP/ 707366/2017)에서 다루지 않는 합성 올리고뉴클레오타이드의 제조 공정, 특성화(characterisation), 기준 및 분석적 관리(analytical control)에 관한 "Guideline on the development and manufacture of oligonucleotides"의 가이드라인 초안을 발표하였다. 이 가이드라인은 포함 (conjugation), 용액내 활성성분, 의약품 개발, 올리고뉴클레오타이드 유전자 개발, 올리고뉴클레오타이드 개인 맞춤형 의약품 접근 및 임상시험 적용(인체 의약품 only)과 관련한 요구사항 및 고려사항을 다루고 있다.

- 제조 공정 개발(manufacturing process development)

- 적합한 품질의 활성성분을 생산하기 위해서는 공정개발 전반에 걸쳐 ICH Q8(Pharmaceutical development), ICH Q9(Quality risk management) 및 ICH Q11(Guideline on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities)에 요약된 위해 기반 접근법(risk-based approach)을 활용한다.
- 올리고뉴클레오타이드 합성의 일반적 특성상 사전 지식과 제조 경험을 기반으로 다른 공정을 추정할 수 있는 측면이 있다. 또한 출발 물질 및 그 특성이 대부분 잘 알려져 있어, 정당한 경우 일반적인 제조공정(고형 지지체 또는 coupling 시약의 선택)에 대한 사전지식을 참고할 수 있다. 하지만 반응 시간, 온도 및 mole수와 같이 성분 특이적인 측면들은 개발 세션에 명기하여야 한다.



## • 특성화(Characterisation)

### - 구조 및 기타 특성의 해명

올리고뉴클레오타이드는 1차, 2차 및 3차 구조를 확인하여야 한다. 질량 분석법(Mass spectrometry)은 올리고뉴클레오타이드의 구조를 설명하는 데 적합한 분석 도구로 올리고뉴클레오타이드의 분자량 및 서열을 확인할 수 있다.

원소 분석(Elemental analysis)은 구조 확인 관점에서 사용할 수 있고, NMR은 염기, 당 및 골격(backbone)구성, 뉴클레오타이드의 확인 및 연결성을 밝히는데 사용된다.

뉴클레오사이드 전구체에서 유래한 phosphoramidite 출발물질의 입체화학적 순도와 올리고뉴클레오타이드 합성의 사슬 연장 시 잠재적 anomerisation 경향을 포함한 뉴클레오사이드의 입체화학에 대해 논의할 필요가 있다.

생물학적/약리학적 활성에 미치는 입체화학(stereochemistry)의 영향을 논의해야 한다.

UV, CD(Circular dichroism), IR은 기본적인 특성화 프로그램의 일부로 2차 구조에 대한 추가 정보를 얻을 수 있다. 일반적으로 상보적 가닥(complementary strand)으로 annealing되어 기능을 발휘하는 antisense oligonucleotide 또는 siRNA의 특성화에는 바이오분석법이 요구되지 않는다.

표적 분자에 선택적으로 결합하여 생물학적 특성을 발휘하는 앵타머(Aptamer)는 3차 구조에 따라 생물학적 활성이 크게 달라지기 때문에 이와 관련된 특성화(예, 생물학적 타겟에 대한 결합)가 이루어져야 한다.

포합분자(conjugated molecule)의 경우, 포합(conjugation) 특이성을 입증해야 하고 포합 대 불포합(conjugated vs unconjugated) 올리고뉴클레오타이드의 2차 구조를 비교한다. siRNA의 경우 sense strand, antisense strand 및 duplex에 대한 특성화 시험을 진행한다.

: 화학구조 규명

올리고뉴클레오타이드에 사용되는 특성화 기술 목록

Test	Analytical technique
Molecular mass	LC-MS, MALDI-TOF MS, ESI-TOF MS
Sequence analysis	LC-MS/MS of intact molecule LC-MS of enzymatically treated material Failure sequence analysis of the crude active substance with e.g. IP-HPLC-TOF-MS
Identity of potential counter ions	FAAS (flame atomic absorption spectroscopy), ICP-OES for sodium counter ion
Extinction coefficient	UV spectroscopy
Spectral characterisation	Circular dichroism (CD) spectroscopy FT-IR spectroscopy <sup>31</sup> P NMR, <sup>19</sup> F NMR, <sup>13</sup> C NMR, <sup>1</sup> H NMR Imino <sup>1</sup> H NMR*
Melting temperature	Thermal dependent UV absorbance
Identification as duplex*	Non-denaturing IPRP HPLC UV
Thermodynamic transitions	Differential scanning calorimetry (DSC) Thermogravimetric analysis (TGA)
Tertiary structure**	Near UV CD spectroscopy
Biological characterisation**	Cell-based and other biological assays

\* for siRNA duplexes

\*\* for aptamers or for oligonucleotides conjugated to moieties with 3-dimensional structure (e.g. antibody-oligonucleotide conjugates)

: 물리화학적 특성

용해도, 인습성, 등전점(pI), DSC, TGA

형태학적으로 powder X-ray diffraction(PXRD) 및/또는 DSC를 측정할 수 있다.



## - 불순물

순도는 올리고뉴클레오타이드의 중요한 품질 속성(CQA)으로, 올리고뉴클레오타이드 서열의 구조적 요소를 포함하는 제품 관련 불순물과 시약, 잠재적 부산물, 잔류용매, 함유 성분의 불순물 및 잠재적 돌연변이성 불순물과 같은 비올리고뉴클레오타이드 불순물로 분류할 수 있다. 제품 관련 불순물은 출발 물질에 기인하거나 제조 공정 중 생성되기도 하고 제조 공정 또는 보관 중에 분해되어 생성될 수 있다. 출발물질에 존재하는 반응성있는 불순물(reactive impurity)은 올리고뉴클레오타이드 조립과정(assembly)에서 서열에 삽입되어 최종 활성성분에 남아있을 수 있어 기존의 저분자 화합물 합성과 달리 downstream 공정 및 정제(purification)단계에서 제거하기 어렵다. 올리고뉴클레오타이드 제조에 사용되는 각 출발물질 중 반응성이 있거나 중요한 불순물에 대해서는 허용한계를 좁게 설정하여야 한다.

## • 포합 (conjugation)

포합은 올리고뉴클레오타이드 약물 후보의 성질을 변경하거나 강화하는 메커니즘으로 부상하고 있다. GalNAc으로의 포합은 간세포 치료용 올리고뉴클레오타이드 전달을 개선하는 데 사용되고 있고 폴리에틸렌 글리콜은 일반적으로 앵타머의 특성을 개선하는 데 사용된다. 모노클로날 항체 또는 합성 펩타이드에 대한 포합이 개발 중에 있다. 그러나 이들 포합물의 특성화 및 관리(control)방법은 복잡하다. 포합되지않은 올리고뉴클레오타이드는 중간체로 분류하여 관리하는 것이 필수적이다. 포합 대 불포합 불순물은 위해 분석 (risk analysis)을 통해 확인하고 표적분자로의 삽입은 조사하여야 한다. 포합과정에 기인한 불순물의 경우 그 제거방법을 연구해야 한다.

• **의약품 고려사항(medicinal product consideration)**

- 올리고뉴클레오타이드는 ICH Q3D ‘Guideline for elemental impurities’에 포함되어 있어 올리고뉴클레오타이드를 활성성분으로 하는 의약품은 이 가이드라인의 적용을 받는다. 인체용 완제품에 사용되는 올리고뉴클레오타이드는 Nitrosamine 불순물에 대한 위험도(risk)를 고려하여야 한다. 올리고뉴클레오타이드와 처방내 부형제, 제조물질에서 유래된 침출물 및 뚜껑과 같은 포장재료와의 잠재적 상호작용을 평가한다.
- 작용방식이 올리고뉴클레오타이드의 1차 구조와 함량에만 기반하는 경우 완제품의 출시 및 안정성 시험에 효능 분석(potency assay)이 필요하지 않다.
- 완제품 제조 및/또는 보관 중에 응집이 일어나거나 올리고머가 생성되는 경우, 달리 정당화되지 않는 한 완제품 출시 및 안정성 기준에 응집체(agggregates) 및 고차 구조를 포함시킨다.

• **임상시험 신청 요건(인체용 의약품 only)**

- 임상 연구에 사용하는 올리고뉴클레오타이드의 요건은 개발 단계에 따라 다르지만 개발 초기 단계에서는 특히 안전성에 초점을 맞춘다.
- 제조 공정 중에 일어나는 변화는 올리고뉴클레오타이드의 품질에 대한 잠재적 영향 측면에서 설명되어야 하며, 전임상 배치와 비교하여 중요한 불순물 수준의 차이가 있는지 특히 주의를 기울여야 한다. 올리고뉴클레오타이드의 서열은 완전히 특성화(characterised)되어야 하고, 특정한 경우(예, 앵타머)에는 고차 구조도 연구해야 한다. 또한 응집가능성도 조사한다.
- 제품 관련 불순물은 개발 과정에서 확인 및/또는 정량해야 한다. 합성 올리고뉴클레오타이드의 악명 높은 불순물 복합체는 초기 단계부터 AX-HPLC & RP-IP-HPLC와 같은 직교 분석 방법(orthogonal analytical procedure)을 사용하는



것이 적극 권장된다. 또한 이중 가닥 올리고뉴클레오타이드의 경우 변성(denaturing) 및 비변성(non-denaturing) 분석방법을 모두 사용하여 분석한다. 앵타머의 경우, 1상 연구 개시 전에 임상시험용 의약품 기준에 생물학적 활성 시험법을 포함해야 한다.

- **N-of-1/개인 맞춤형 의약품(인체용 의약품 only)**

- 수십 년에 걸쳐 antisense 올리고뉴클레오타이드가 개발되고 있고 전 세계에서 단 한 명(N-of-1)에게만 영향을 미치는 중증 또는 생명을 위협하는 고유 질병이 증가함에 따라, 잘 확립된 단일 유전자의 돌연변이에 기인한 질병을 치료하기 위해 올리고뉴클레오타이드가 개발되고 있다.
- 개발 프로그램에 사용된 서열들은 동일성을 확인하는 방법을 통해 모두 구별되어야 한다.
- 활성성분과 완제품 모두에 대해 안정성 특성을 갖는 최첨단 순도분석법을 개발해야 한다. 관련성이 제한적인 IEX 또는 SEC과 같은 단일 방법만 사용하는 것은 권장하지 않는다.
- N-of-1 치료적 접근에 있어 ICH Q1에 따른 full 안정성 자료는 필요하지 않다. 임상시험에 사용되는 각각의 올리고뉴클레오타이드에 대해 초기에는 일부 안정성 자료가 만들어지지만 보다 포괄적인 자료가 마련되는 시점 이후에는 사전 지식에 근거한 대안적 접근방식이 가능할 수 있으며 전체적인 안정성 프로그램은 충분히 정당화되어야 한다.
- N-of-1 올리고뉴클레오타이드의 제형은 이미 승인된 제품과 유사한 제형을 선택하는 것이 좋다.

## 출처

EMA(2024.07.17.), Guideline on the development and manufacture of oligonucleotides.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-development-manufacture-oligonucleotides\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-development-manufacture-oligonucleotides_en.pdf)

## ◇ 유럽 EMA의 단일군 임상시험을 활용한 의약품 효능 검증 및 의약품 허가에 관련된 가이드라인 발간

- 의약품의 효능 입증을 위한 확증은 무작위 대조 시험으로 이루어지지만, 단일군 임상시험(single arm trials, SAT)이 활용되는 경우 SAT의 활용이 정당하고 의약품 효능에 대한 적절성을 제약사가 입증할 필요가 있다. 본 가이드라인에서는 유럽 EMA가 SAT의 중요한 특징을 파악하고 허가에 반영하기 위한 고려사항들을 제시한다.
- SAT에서는 시험에 참여하는 모든 피험자가 치료를 받고 전향적으로 추적관찰되며, SAT 자체적으로 외부 대조군 데이터와의 공식적인 비교를 포함하지는 않는다.
  - 임상시험 내에 무작위 배정 없이 두 개 이상의 시험군이 있을 경우, 그것은 비교를 위함이 아닌 여러 개의 SAT로 보는 것이 바람직하다.
- SAT는 무작위 배정 과정이 없기 때문에, 해당 약물의 효과를 직접적으로 제시할 수 없으며, 해당 치료를 받지 않았다면 관찰되었을 피험자의 결과에 대한 SAT 외부의 지식에 의존해야 한다. 하지만 본 방법은 샘플링 변동성을 고려하는 등의 통계적 정량화가 불가능하므로, 해석이 어렵다.
  - ICH E8, E9 및 E10에서는 일반적으로 임상시험은 별도의 이유가 없는 한 ‘대조군 임상시험’으로 설계할 것을 권고하고 있다.
  - 단, 임상시험 참여자에 대해 지정된 추적 관찰 기간 내에 효과적인 치료 없이는 발생할 수 없는 계획된 평가변수에 대한 개별 결과가 관찰되는 경우, 임상시험은 해당 특정 평가변수에 대한 치료 효과를 분리하여 평가할 수 있다.



• 유효성 평가변수 선택

- SAT는 명확한 임상시험 성공 기준에 대한 사전적 정의가 있어야 한다.
- 1차 유효성 평가변수는 가장 임상적으로 관련성이 높고 설득력이 있는 증거를 제공할 수 있는 변수로 반영해야 한다. 이 때 평가변수는 객관적으로 평가할 수 있어야 하며 치료 효과를 분리할 수 있어야 한다. 즉, 효과적인 치료법이 없는 경우 1차 평가변수에 대한 원하는 결과가 무시할 수 있는 정도(피험자 수 또는 효과 크기)로만 발생하는 것으로 관찰되어야 한다.
- ‘뇌졸중 발생까지 걸린 시간’ 이라는 유효성 평가변수는 효과가 있었다고 보기 위한 시간의 기준점이 존재하지 않으므로 명확하다고 볼 수 없다.
- 반복적으로 특정 평가 지표가 개선되는 연속적인 유효성 평가변수 (질병의 중증도)의 경우에도, 피험자의 대부분이 극단적인 중증도를 보였을 경우 치료 여부와 상관없이 평균으로의 회귀 현상을 보일 가능성이 높으므로, 주의가 필요하다.

• 피험자 집단

- 선택 편향 가능성을 최소화하기 위하여 대표성을 지닌 피험자 집단을 선정하는 것이 중요하며, 바이오마커나 강력한 예후인자로 표방되는 임상시험 집단은 선택 편향에 대한 우려를 불러일으킬 수 있기 때문에 추천되지 않는다.

• 통계적 원칙

- 객관성이 굉장히 높은 유효성 평가변수는 그 자체로 평가가 충분할 수 있으나, 그렇지 않은 경우, SAT 성공의 기준을 시험 모집단 수준에서 요약 측정값의 신뢰 구간 하한 또는 상한을 초과하는 정당한 임계값을 제시하여 공식화하여야 한다. 해당 임계값은 질병의 자연 경과에 대한 외부 임상 정보와 평가변수 평가의 이질성을 기반으로 정할 수 있다. 해당 임계값은 고정된 상수로 취급될 수 없으며, 보수적으로 선택되어야 한다.

- 추정치의 견고성을 뒷받침하기 위해 민감도 분석의 수행을 강력하게 권장한다. 누락된 데이터, 특히 임상시험 도중 탈락자를 최종 분석에 포함시키지 않는 것이 유리하다고 해서 분석에 제외시키지 않아야 하며, 다양한 분석의 결과에 포함시켜 함께 제시해야 한다.
- 연구 시작 후에 측정값의 해석 및 존재에 영향을 미치는 사건이 추가 발생하였을 경우, 해당 정보에 대한 상세 정보 수집이 필요하다.

[표 1] SAT에서 잠재적 편향성을 줄이기 위한 조치

편향 유형	설명	잠재적 편향성 감소 조치
Assessment bias	치료에 대한 지식은 결과 평가에 영향을 미칠 수 있음	SAT의 평가지표는 객관적으로 측정할 수 있어야 하며, 가능하면 평가는 치료와 관련하여 시기를 알지 못한 채 독립적으로 평가할 필요가 있음 (예: 평가자의 블라인드 처리, 측정 타이밍)
Attrition bias	일반적으로 시험 참가자의 탈퇴와 데이터 누락은 해결하기 어려운 추가적인 혼란의 원인으로 작용함	적절한 임상시험 설계 및 수행을 통해 데이터 누락을 방지 필요. 결과를 과대평가하지 않는 누락 데이터를 처리 방법을 미리 지정함
Bias due to lack of pre-planning	임상시험 개시 후 설계, 수행 및 계획된 보고의 변경(예: 통계 분석 계획 변경, 포함 또는 제외 기준에 대한 프로토콜 수정, 치료, 추적 관찰 또는 병용된 병용 치료의 조정)은 편향성을 유발할 위험이 존재함	사전 계획은 모든 확립된 임상시험에 필수적이지만, SAT의 경우 그 기준을 더욱 높게 설정해야 함
Bias due to regression to the mean	극단적인 값을 기준으로 임상 시험에 포함되도록 선택된 환자는 첫 치료에 의해 개선된 결과를 보여주는 경향이 존재함	포함 시점 또는 그 이전에 질병의 중증도와 무관하게 대상 집단을 정의함
Bias due to variability in disease history	임상시험용 치료제를 투여하기 전에 환자의 질병 병력은 상당한 변동성을 가질 수 있음	이벤트 종료 시점에 대한 분석은 일반적으로 편견 없이 평가하기가 더 어려움. 시간 척도에 직접적으로 의존하지 않는 평가변수와 분석 방법을 선택해야 함
Intercurrent event bias	임상시험 계획 단계에서 다른 추가적인 사건이 발생하여 사건들이 치료 과정에 영향을 줄 수 있음	동시적 사건을 예상하고, 임상시험 추정치의 정의와 동시적 사건에 대한 상세한 정보 수집을 보장 필요



Selection bias in relation to the hypothetical control group	SAT에 등록된 피험자는 예후에 영향을 미치는 방식으로 가상의 대조군과 체계적으로 다를 수 있음	등록 시점 밀접한 밀접하게 근거한 외부 모집단에 대한 절차적 처리 기준을 따름. 임상시험 참여자의 실제 편향 위험에 대한 실질적 임상시험에 대한 분석 기준을 설정함
Selection bias in relation to the target population	SAT에 등록된 피험자는 모집단에 비해 예후가 다르게 평가될 수 있음	포함 및 제외 기준의 수와 범위를 제한함. 대상 집단의 1차 평가변수 측면에서 예상 예후를 정확하게 지정하고, 그 기준이 되는 외부 정보를 포함함
Selection bias in relation to biomarker defined subgroups	미리 지정된 바이오마커를 기반으로 표적 치료를 위해 선택된 피험자는 전체 인구와 비교하여 예후가 다를 수 있음	임상시험 시작 전에 바이오마커로 정의된 하위 그룹의 예후를 충분히 파악해야 함
Trial bias	임상시험에 참여한 피험자는 임상시험 환경의 다른 치료 등으로 인해 임상시험 치료와는 별개로 체계적으로 다른 결과를 보일 수 있음	보조 치료가 현재 표준을 반영하고 있음을 보여야 함

## 출처

EMA. (2024.09) Reflection paper on establishing efficacy based on single-arm trials submitted as pivotal evidence in a marketing authorisation application: Considerations on evidence from single-arm trials. EMA/CHMP/430688/2024

## 일본의 최근 의료제품 규제 소식

### ◇ 시판 후 단계에서의 규제 조치 및 의약품의 안전성 위험에 대한 평가를 포함한 규제목적의 RWD/RWE 활용에 대한 PMDA의 관점

- PMDA는 크게 두 가지 RWD 데이터를 활용하고 있다; 1) 23개의 병원을 포함한 10개 협력 기관의 전자무기록, 청구, 진단 및 시술 데이터 등의 데이터를 갖고 있는 MID-NET, 2) 일본 건강보험청구 및 건강검진 데이터 베이스 (National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan, NDB)

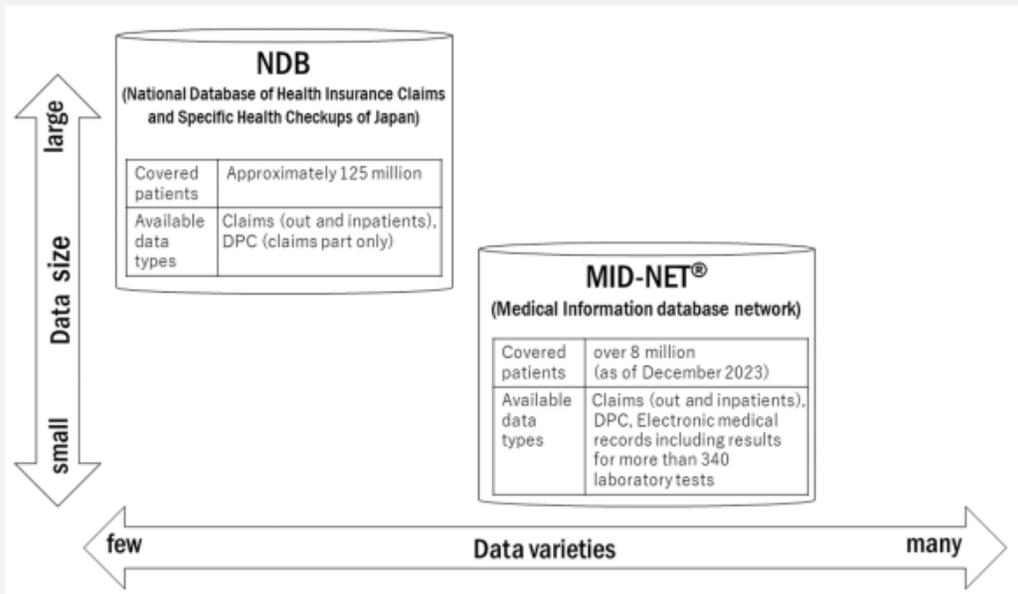


그림 1. PMDA에서 시판 후 의약품 안전성 평가에 사용하는 NDB 및 MID-NET의 특성



## • 의료 제품 규제 동향 •

- PMDA는 상기 데이터베이스를 사용하여 RWD/RWE에 활용한 사례를 다음과 같이 공유하였다.
  - 코로나19 치료제의 적절한 사용 모니터링을 위하여 MID-NET 데이터를 활용, 코로나19 입원 환자의 실제 코로나19 치료제 처방 추세를 조사하였다. 해당 조사 결과를 바탕으로 별도의 규제 조치가 이루어진 것은 아니다.
  - 안전성 평가를 위하여 MID-NET 데이터를 활용하여 갑상선기능항진증 치료제 thiamazole의 과립구 감소증 발생률을 비교 평가하였다.
  - 또한 denosumab 사용에 다른 저칼슘혈증 발생에 대한 의료 전문가 서한의 영향을 평가하기 위하여 MID-NET을 활용하였다. 혈청 칼슘의 실험실 검사빈도는 해당 서한 발행 전에도 높았고 이후에도 높은 수준을 유지하였으며, 추세변화는 없었다.
  - 2019년 6월 18일 중등도 신기능 저하 환자에게도 metformin 사용을 허가한 서지사항 개정 전후로 metformin 처방 추이 및 젓산증 발생을 조사하였다. 서지사항 개정 전후 metformin 처방 횟수에는 변화가 없었으나, 저용량을 사용하는 환자의 비율이 증가하였으며, 해당 환자 군에서 젓산증은 관찰되지 않았다.
- 단 PMDA는 적극적 의학적 개입 없이 대증적 치료(e.g., 수분 보충)로 관리되는 안전성 결과의 경우 데이터베이스 활용에 제약이 있다고 보고하였다. 이러한 데이터베이스의 구체적 정보 부족 현상을 극복하고자 NDB를 간호 데이터베이스와 같은 다른 데이터베이스와 연계하는 방안을 적극 논의 중이다.

## 출처

Kajiyama et al. (2024.08) PMDA Perspective on RWD/RWE Utilization for Regulatory Purposes Including Assessment on the Impacts of Regulatory Actions and Safety Risk of a Drug at Postmarketing Stage. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2024; 33:e70007. <https://doi.org/10.1002/pds.70007>

## ◇ PMDA, 신약 허가 신청서 영어 제출 시험 운영 시행

- 2024년 9월, PMDA는 신약 허가를 위한 영어 신청서를 시험적으로 허용하여 접수하기 시작하였다.
  - 이는 승인 신청서 및 초안 설명서를 포함한 전체 문서에 적용되며, 특정 신약 및 일본 내 법인이나 사무소가 없는 외국 기업에 한하여 적용된다.
  - PMDA는 시험 운영 결과를 바탕으로 추후 이를 적용할 수 있는 기업의 범위를 확대할 수 있다고 언급했다.
  - 주 목적은 환자들에게 신약을 더 빨리 제공하기 위함이다.
- 신약 제조 또는 수입 허가 신청서에 첨부하는 서류 작성 지침
  - 신약 허가 신청 서류에 대한 요구사항은 "신약 제조 또는 수입 허가 신청서에 첨부할 서류 작성 지침 [Guidelines for preparing documents to be attached to applications for approval of the manufacture or import of new drugs]" (2001년 6월 21일 PSB/ED 공문 899호)에 따라 공지된 바 있다.
  - 기존에는 해당 지침 3항에 명시된 CTD(공통기술문서) 3, 4, 5부의 영어 제출을 허용했으나, 외국 기업의 일본 마케팅 승인 신청을 용이하게 하고 신약 허가 지연을 방지하기 위해 전체 신청서를 영어로 제출하는 것을 시험적으로 허용하기로 결정하였다.
- 마케팅 승인 신청 서류의 영어 제출 관련 PMDA 공지 사항
  - 허가 신청서 및 초안 설명서를 포함한 전체 서류를 영어로 제출하는 것이 가능하다.
  - 현재 일본에 법인이나 사무소가 없는 외국 기업에 한하여, 2014년 11월 21일 PFSB 공문 1121-2호에 명시된 특정 신약에 대해 영어 서류 제출이 허용된다. 이 시험 운영의



• 의료 제품 규제 동향 •

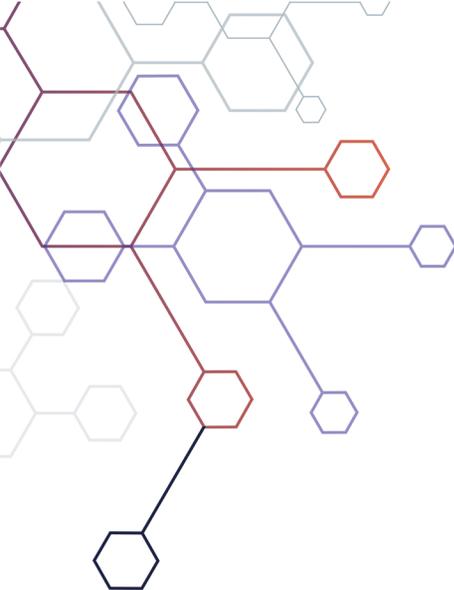
결과를 바탕으로, 필요성, 비용 등의 요인을 고려하여 허용 대상 기업 범위를 확대하는 방안이 논의될 예정이다.

- 신청자가 이 행정 공지에 따라 서류를 영어로 제출할 계획이 있을 경우, 제출 전 PMDA의 심사 관리 부서와 사전에 협의해야 한다.

## 출처

PMDA. (2024. 9.). Submitting documents to be attached in the application for approval of new ethical drugs.

<https://www.pmda.go.jp/files/000270639.pdf>



14-2호 2024년 10월

주요국 의약품 규제

# 동향브리프



주요국 의약품 규제 동향 브리프 14-2호

발행일 2024년 10월

작성자 <의약품 안전관리를 위한 주요국의 규제 · 산업 동향 분석 연구> 연구팀

차의과학대학교 김애리 홍은진 민미홍 반은미

숙명여자대학교 장민선

가천대학교 장하영

발행처 식품의약품안전평가원 의료제품연구부 의약품 연구과