

「의약품 임상시험 의뢰자의 안전성 정보 평가 및 보고 시 고려사항」 [민원인 안내서]

2023. 6.



식품의약품안전처

의약품안전국 임상정책과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

「의약품 임상시험 의뢰자의 안전성 정보 평가 및 보고 시 고려사항」 (민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : _____)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서· 안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
<p>상기 사항에 대하여 확인하였음.</p> <p>2023년 6월 12일</p> <p style="text-align: right;"> 담당자 확 인(부서장) 김정연 </p>		

이 안내서는 임상시험 중 발생한 안전성 정보 보고 대상 및 방법 등에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2023년 6월 12일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 의약품 안전국 임상정책과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-1864

팩스번호: 043-719-1850



공익신고자 보호제도란?

-공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장**, **불이익보호조치**, **신변보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

♣보호조치 요구 방법

전화 02-360-3761 /우편 (120-705) 서울시 서대문구 통일로 81 국민권익위원회 공익보호지원과/팩스 02-360-3567

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-0785-01	2017. 8. 31.	제정
2	안내서-0785-02	2020. 10. 30.	개정
3	안내서-0785-03	2023. 6. 12.	DSUR 내용 추가하여 개정

목 차

1. 목적	1
2. 책임	1
3. 적용 범위	1
4. 기본 원칙	2
가. 책임 및 담당	2
나. 보고 대상	2
다. 보고 기한	5
라. 보고 방법	6
마. 눈가림 해제	7
5. 용어 설명	8
6. 안전성 정보의 검토	13
7. 안전성 데이터베이스 모니터링과 임상시험 관련 안전성 보고	15
가. 중대하고 예상하지 못한 의심되는 약물이상반응	16
나. 다른 출처로부터의 정보사항	18
다. 중대한 의심되는 약물이상반응의 발생증가	19
라. 임상시험 중간분석 결과에서 확인된 중요한 안전성 정보	19
마. 임상시험용 의약품 최신 안전성정보 보고	19
8. 임상시험자 자료집	20
가. 임상적 위해정보	20
나. 임상시험자 자료집의 개정	21
9. 참고 문헌	21
붙임 1. 의약품 임상시험 안전성 정보 보고 양식	22
붙임 2. 의약품 임상시험 안전성 정보 보고 관련 규정	26
붙임 3. DSUR 보고 예시	28
참고 A. 의뢰자 임상시험	36
참고 B. 연구자 임상시험	72
붙임 4. 「임상시험용 의약품 최신 안전성정보 보고(ICH E2F)」 (번역본)	89

1. 목적

이 가이드라인은 「약사법」 제34조제3항제6호, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제30조제1항제10호라목, 제30조제1항제13호 및 [별표 4] 의약품 임상시험 관리기준(이하 “KGCP”라 한다) 제8호더목 및 러목에 따라 임상시험 의뢰자(이하 “의뢰자”라 한다)가 임상시험과 관련한 안전성정보를 평가하고 보고 의무를 준수하는데 고려해야 할 사항을 제시함으로써 관련 업무에 도움을 주고자 하는 목적으로 작성되었다.

2. 책임

의뢰자는 임상시험에 참여하는 시험대상자의 안전과 권익 보호를 위해 임상시험과 관련한 안전성정보를 지속적으로 모니터링하고 평가, 관리해야 할 책임이 있다. 의뢰자는 안전성정보 평가를 통해 시험대상자의 안전을 위협하거나 임상시험의 실시 여부에 영향을 미치는 등 중요한 안전성정보를 취득한 경우에 식품의약품안전처장(이하 “식약처장”이라 한다)에게 신속하게 보고하며, 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응(이하 “SUSAR”라 한다), 임상시험용의약품 최신 안전성정보 보고(이하 “DSUR”이라 한다)는 약사법령에서 정한 기한 내에 식약처장에게 보고해야 할 책임이 있다.

임상시험이나 의약품 개발 프로그램의 의뢰자가 다수인 경우, 가능하다면 하나의 DSUR을 준비해야 하며, 자료 교환방안과 DSUR의 준비와 제출에 대한 책임을 기술한 서면합의(Written agreements)가 이루어져야 한다. 만약, 하나의 DSUR로 정리할 수 없는 경우(다른 적응증, 투여 경로 또는 제형)에는 의뢰자들은 별도로 DSUR을 만든 근거를 각 보고서에 설명 기재한다.

이러한 약물이상반응 등 안전성정보 평가 및 보고 의무는 임상시험 의뢰자로 하여금 중대한 안전성정보를 조기에 감지하고 규제당국으로 보고함으로써 임상시험에 참여하는 시험대상자의 안전과 권익 보호를 증대하기 위함이다.

3. 적용범위

이 가이드라인은 「약사법」 제34조에 따라 실시하는 의약품 임상시험에 적용된다.

4. 기본원칙

가. 책임 및 담당

의뢰자는 임상시험용 의약품의 안전성에 대한 평가를 지속적으로 실시하고, 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 등 안전성정보를 신속하게 식약처장에게 보고하여야 할 의무가 있다. 또한, 임상 개발 중인 의약품이 DSUR 의무보고 대상인 경우에는 해당 시험약과 관련하여 수집된 안전성정보를 평가하고 그 결과를 식약처장에게 주기적으로 보고하여야 한다. 따라서, 의뢰자는 약물감시(Pharmacovigilance, PV) 분야 담당인력을 두고 관련 업무를 수행토록 하여야 한다. 일반적으로 의약품 개발단계부터 시판 후까지 전주기에 걸쳐 안전성정보를 지속적이고 체계적으로 모니터링하고 평가함으로써 잠재적인 위험성을 조기에 발견하고 적절한 조치를 취할 수 있게 된다. 임상시험용 의약품의 안전성 평가 업무는 이러한 일련의 약물감시 업무의 한 부분이므로 약물감시 분야 담당인력은 「약사법」 제37조의3에 따른 안전관리책임자 또는 이 기준에 관한 충분한 지식과 경험을 가진 사람이어야 한다. 이에, 의약품 품목허가를 받은 자가 의뢰자인 경우에는 안전관리책임자가 동 약물감시 업무를 수행할 수 있다.

또한, 「약사법」 제34조제3항제6호 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제30조제1항제13호에 따라 임상시험계획승인을 받은 자는 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응을 식약처장에게 보고하여야 한다. 또한, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항 각 호에 해당하는 의약품을 개발하기 위해 임상시험계획승인을 받은 자는 제30조제1항제10호라목에 따라 임상시험용의약품에 대한 정기적인 최신 안전성정보 보고(DSUR)를 식약처장에게 보고하여야 한다. 임상시험 진행 중 SUSAR를 평가, 보고하는 과정에서 눈가림이 해제되는 경우가 발생할 수 있으므로 약물감시 담당 인력은 임상시험에 직접적으로 참여하지 않는 자이어야 한다. 특히, 임상시험 모니터요원 등 눈가림이 유지되어야 하는 임상시험 운영부서의 담당자가 동 약물이상반응 보고 업무에 관여해서는 안 된다.

나. 보고 대상

1) SUSAR 등 신속보고

SUSAR 및 KGCP 제8호더목2)에 따른 안전성정보 보고 대상은 임상시험용의약품 (시험약 및 대조약)에 한하여 적용된다. 다만, 대조약으로 위약을 사용하는 임상시험의 경우, 위약에서 발생한 이상사례는 보고 대상에서 제외된다. 그러나, 활성대조약으로 타사에서 국내 품목허가를 받은 의약품을 사용하는 경우, 안전성정보 SUSAR 발생 시

해당 제약사가 필요한 안전조치를 취할 수 있도록 해당 제약사에 관련 정보를 제공할 수 있다.

SUSAR 보고 시, 중대성(seriousness), 약물과의 관련성(causality), 예측성(expectedness)의 기준, 범주 및 평가 방법은 임상시험계획서, 임상시험자 자료집 등이 기준이 된다. 중대성(seriousness) 및 약물과의 관련성(causality)은 시험자와 의뢰자가 각각 평가하여야 하며, 평가 결과가 일치하지 않는 경우에는 보수적으로 결정하고 각각의 평가결과 및 그 사유를 약물이상반응 보고서에 명시하여야 한다. 예측성(expectedness)은 의뢰자가 평가하되, 임상시험자 자료집 등 가용한 의약품 관련 정보에 비추어 약물이상반응의 양상이나 위해의 정도에서 차이가 있는 경우 예상하지 못한 것으로 평가하여야 한다.

KGCP 제8호더목2)에 따른 안전성정보 보고는 임상시험용 의약품의 안전성에 대한 평가를 지속적으로 실시하고 아래 예시와 같은 대상자의 안전을 위협하거나, 임상시험의 실시 여부에 영향을 미치거나, 임상시험의 진행과 관련하여 심사위원회의 결정 사항을 변경하게 할 만한 임상시험용 의약품의 안전성에 관한 정보를 취득한 경우 보고하여야 한다.

◆ 보고 대상(예시)

- 임상시험 진행 중 의뢰자의 지속적인 안전성 평가 결과에 따라 긴급 안전 조치(USM, Urgent safety measure) 또는 안전성 이슈 관련 시험자 서한(DIL, Dear investigator letter) 등이 발행되는 경우
- 자료안전성모니터링위원회(DSMB, Data Safety Monitoring Board)/ 독립적인 자료 모니터링 위원회(IDMC, Independent Data Monitoring Committee)/ 안전성 검토 위원회(SRC, Safety Review Committee)를 통해 해당 임상시험의 추가적인 안전성정보를 입수한 경우 또는 진행 중인 임상시험 중간 분석 결과 중요한 안전성정보 도출 시 이를 반영한 임상시험 진행 결정 사항이 있는 경우
예시) 위원회에서 임상시험 대상자의 안전성과 관련하여 잠재적 안전성 이슈 도출 및 안전 조치(예: 임상시험 중지 등)를 권고 경우
- 예상 가능한 중대한 이상사례 발현 빈도가 임상적으로 중요하다고 판단될 정도로 증가한 경우
- 환자 집단에게 중대한 위해성을 끼칠 가능성이 있는 경우 (예: 생명에 위협적인 질병에 대한 의약품이 효과가 없는 경우 등)
- 진행 중이거나 종료된 임상시험, 다수 연구의 통합분석, 역학조사, 출판 및 미출판된 과학 논문, 시판 후 자발보고 자료 등으로부터 발견된 중대한 위해성을

시사할 수 있는 정보

- 새로 진행한 동물시험에서 안전성 관련 중대한 결과(예: 발암성 등)가 나온 경우
- 다른 임상시험에서 사용된 임상시험용 의약품의 안전상의 이유로 일시중단된 경우
- 임상시험용 첨단의료제품(ATMP, Advanced Therapy Medicinal Products)의 기증자 등에 관한 안전성정보를 입수할 경우 등

또한, KGCP제8호더목2)에 따른 안전성정보 보고 시 아래 보고 항목 등을 포함하여 구체적으로 보고하여야 하며, 관련 양식은 붙임자료를 참고할 수 있다.

◆ 보고 항목(예시)

- 임상시험담당자 정보(보고자/대표자명/소재지)
- 임상시험 정보(승인번호/승인 일자/계획서 번호/제품명/성분명/제목)
- 안전성정보(발생 일자, 관련 SUSAR/SAE 발생 여부, 제품명/성분명(안전 이슈가 되는 약물명), 현재 국내 허가 여부, 국내 SUSAR 발생 건수, 안전성(위해성) 평가내용, 타국가 조치현황, 안전성정보 주요 내용(원인포함), 동의서/계획서 변경 계획, 임상시험 중단 계획, 재발 방지 계획 등)
- 실시기관별 현황(실시기관명, 시험책임자/환자에게 해당 정보 알림 일자 등)
- 현재까지 조치현황(IB 업데이트, 동의서 변경 등 안전조치 상황)
- 임상시험 실시상황(등록 환자 수, 완료 환자 수, 진행 중인 환자 수 등)

2) DSUR

「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제30조제1항제10호라목 및 KGCP 제8호더목1)에 따른 안전성정보 보고 대상은 동 규칙 제22조제1항 각호에 해당하는 의약품을 개발하기 위한 임상시험용 의약품으로 한정한다. 또한, 다음 각호의 구분에 따른 날 이후 임상시험계획의 승인을 받는 경우부터 적용한다.

- ① 법 제2조제8호에 따른 신약을 개발하기 위해 실시하는 임상시험: 공포 후 6개월이 경과한 날(2023년 6월 8일)
- ② 제22조제1항제1호나목·다목 및 같은 항 제2호가목에 해당하는 의약품을 개발하기 위해 실시하는 임상시험: 2025년 1월 1일
- ③ 제22조제1항제2호나목에 해당하는 의약품을 개발하기 위해 실시하는 임상시험: 2027년 1월 1일

다. 보고 기한

1) SUSAR 등 신속보고

「약사법」 제34조에 따라 식약처장으로부터 승인받은 임상시험 진행 중 발생한 SUSAR 및 KGCP 제8호더목2)에 따른 임상시험용 의약품의 안전성에 관한 정보의 보고기간은 초기 보고(initial report)를 기준으로 할 때 식약처장으로부터 임상시험계획 승인을 받은 날부터 식약처장에게 임상시험 종료 보고 시까지 보고하는 것을 원칙으로 하며, 이미 보고된 사례의 추적보고(follow-up report)는 종료 보고 이후라도 가능한 한 계속 보고하시기 바랍니다.

만약, 국내 임상시험 종료 이후에 시험자에 의해 안전성 정보가 임상시험대상자의 안전과 관련된 신속보고 사항으로 의뢰자에게 보고될 경우, 의뢰자는 인과관계의 평가 등을 통해 신속보고 여부를 결정하여 식약처장에게 보고하여야 한다.

SUSAR가 발생한 경우 의뢰자는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제30조제1항제13호 및 KGCP 제8호러목에 따라 해당 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 15일 이내에 식약처장에게 보고하여야 한다. 다만, 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우에는 상세정보를 충분히 확인하지 못하더라도 7일 이내에 신속히 보고하여야 한다. 의뢰자는 SUSAR 초회 보고 후, 추가적인 정보가 있는 경우에는 해당 약물이상반응이 종결될 때까지 보고하여야 한다.

의뢰자가 해당 사실을 보고받거나 알게 된 날("day 0"라 함)은 KGCP 제7호카목에 따라 시험책임자가 임상시험계획서에 정한 기한 내(일반적으로 24시간 이내)에 그 계획서에서 정한 보고 방법에 따라 신속히 의뢰자에게 중대한 이상사례(이하 "SAE"라 한다)를 보고하여 의뢰자(SAE를 보고받도록 정해놓은 부서 또는 임상시험수탁기관 등)에게 도달한 날을 의미한다. 따라서 다국가 임상시험이나 임상시험계획승인을 받은 자가 임상시험 관련 안전성 평가를 계약에 의해 외부에 의뢰하는 경우, 식약처장에게 SUSAR 보고를 담당하는 부서에 CIOMS 등 약물이상반응 보고서가 도달한 날이 아니라 임상시험계획서에 따라 시험책임자 등으로부터 의뢰자가 SAE를 최초로 보고받은 날을 기준으로 한다.

약사법령에서 규정한 기간 이내의 범위에서 임상시험계획서에 보고 기간을 별도로 정하여 승인 받은 경우에는 이를 준수하여야 하며, KGCP 제8호더목2)에 따른 안전성 정보 보고는 의뢰자가 해당 정보를 취득한 날로부터 신속 보고하되, 늦어도 15일 이내(긴급안전조치의 경우는 7일 이내)에 보고하는 것이 바람직하다. 또한 의뢰자는 안전성 정보와 관련하여 추가적인 정보가 있는 경우에는 신속히 추가 보고하여야 한다.

2) DSUR

「약사법」 제34조, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제30조제1항제10호라목 및 KGCP 제8호더목에 따라 제22조제1항 각호에 해당하는 의약품을 개발하기 위해 임상시험계획 승인을 받은 자는국내외에서 최초로 임상시험계획 승인받은 후 매 1년이 되는 날부터 60일 이내에 DSUR을 식약처장에게 보고하여야 한다. DSUR은 식약처장으로부터 임상시험계획 승인을 받은 후 식약처장에게 임상시험 종료 보고까지 수집된 안전성정보가 포함되도록 작성하여 DSUR을 보고하고 마지막 DSUR이 시험약에 대한 국내에서의 최종 연례보고서(last annual report)임을 기재한다. 또한, 의뢰자는 다른 국가에서의 임상시험 지속 여부에 대해서도 기재한다.

DSUR의 연주기(annual period)의 시작 시점을 정하는 데는 국내·외 최초 임상시험계획 승인일(Development International Birth Date, DIBD)이 사용된다. 이 날짜는 전 세계 어느 나라에서든 임상시험을 실시하기 위해 의뢰자가 첫 번째 승인을 받은 날이다. DSUR의 연주기(annual period)의 시작일은 국내·외 최초 임상시험계획 승인일의 월(月)과 일(日)이다.

공식 승인 절차가 없는 국가에서 첫 번째 임상시험이 수행되는 경우, 의뢰자는 최초 임상시험의 시작과 관련된 적절한 날짜를 지정해야 한다. 특정 국가에서 임상시험이 먼저 진행 중이고 추후 다른 나라에서 임상시험이 시작되는 경우에는 최초로 지정한 국내·외 최초 임상시험계획 승인일을 유지하고 사용하여 DSUR을 준비해야 한다.

DSUR의 자료 마감 시점(Data lock point, DLP)은 1년의 보고 기간의 마지막 날짜로 한다. 행정 편의를 위해 의뢰자가 원하는 경우 DSUR의 자료 마감 시점은 국내·외 최초 임상시험계획 승인일이 있는 달의 전월 말일로 지정될 수 있다.

해당 의약품이 다른 국가에서 품목허가를 받았다 하더라도 임상개발이 지속되고 있는 경우라면 PSUR과 DSUR을 모두 제출해야 한다. DSUR과 PSUR은 서로 다른 주제에 초점을 맞추고 있으며 주기와 수정자가 다르기 때문에 두 보고서는 종합적이고 독립적인 보고서여야 한다.

라. 보고 방법

1) SUSAR 등 신속보고

「약사법」 제34조에 따라 식약처장으로부터 승인받은 임상시험 진행 중 발생한 SUSAR 및 KGCP 제8호더목2)에 따른 임상시험용 의약품의 안전성에 관한 정보의 보고는 우리처에서 발간한 “임상시험 약물이상반응 전자보고 사용자 매뉴얼”을

참고하여 전자파일로 제출하여야 한다.

참고로, 의뢰자는 임상시험 일련번호 별로 해당하는 모든 임상시험에 대해 보고하여야 하며, 안전성정보와 관련하여 임상시험계획서 변경, 임상시험 중단 등을 조치가 필요한 경우에는 임상시험 안전성정보 보고와 별개로 임상시험계획 변경승인/변경 보고, 임상시험 일시중지 보고/재개 보고 등의 절차도 수행하여야 한다.

2) DSUR

「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제30조제1항제10호라목에 따라 의뢰자는 우리처에서 발간한 “전자보고 사용자 매뉴얼”을 참고하여 DSUR을 전자파일(동 규정 [별지 제32호 서식], 붙임 양식 참고)로 제출하여야 한다.

제출되는 보고서는 연주기(Annual period)동안 수집된 자료를 포함한 안전성정보이며, 영문 작성본도 가능하나, 요약문(별지 32호 서식) 및 종합요약(executive summary)은 국문으로 제출하여야 한다.

복합제(즉, 2종 이상의 주성분을 함유하는 의약품) 임상시험과 관련된 경우 한 건의 DSUR로 작성하며, 복합제의 각 유효성분에 대해서도 임상시험을 진행하는 경우에는 별도의 DSUR을 제출하고 각각의 DSUR로부터 나온 의미 있는 소견은 다른 DSUR의 8.5 항목에 요약되어야 한다.

복합제가 아닌, 단일제제를 병용으로 사용하는 경우에는 다제 병용치료에 대한 하나의 DSUR을 작성하거나, 다제 병용투여 임상시험의 정보를 포함하여 개별 성분에 대한 DSUR을 작성할 수 있다.

마. 눈가림 해제

1) SUSAR 등 신속보고

SUSAR 평가 및 보고 시에는 ICH E2A 가이드라인에 따라 임상시험 수행이나 결과에 영향을 미치지 않는 범위 내에서 필요한 경우 눈가림 해제를 실시하여야 한다. 다만, 약물이상반응으로 사망이 초래된 경우에는 반드시 눈가림 해제를 실시하여 의심되는 약물의 종류를 확인하고 SUSAR 보고서에 이를 포함하여 보고하여야 한다. 눈가림을 해제한 SUSAR 보고서는 눈가림팀(blind team)에게 제공 또는 노출되어서는 안 된다.

2) DSUR

보고서 중 '7. 일련 목록(Line listing)과 요약표의 자료'에는 눈가림 및 눈가림해제 임상시험 자료를 모두 포함한다. 눈가림해제 자료는 완료된 임상시험이나 안전상의 이유(예: 신속보고)로 눈가림이 해제된 사례로부터 발생할 수 있다. 의뢰자는 DSUR을 준비할 목적으로 눈가림을 해제해서는 안 되므로, 해당하는 경우 DSUR의 표지에 눈가림 해제된 정보를 포함하고 있다는 주의문구를 기재할 수 있다.

5. 용어 설명

가. 이상사례(Adverse Event 또는 Adverse Experience, AE)

KGCP 제2호타목에서 이상사례란 임상시험용 의약품을 투여한 시험대상자에게 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 증후(症候, sign, 실험실 실험 결과의 이상 등을 포함한다), 증상(症狀, symptom) 또는 질병을 말하며, 해당 임상시험용 의약품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아닌 것으로 정의하고 있다.

따라서, 이상사례란 의심되는 약물과의 인과관계에 대한 어떤 판단도 내포하지 않는다. 이상사례는 약물의 모든 사용과 약물의 모든 투여 경로, 제형, 과다복용을 포함한 용량으로부터 발생할 수 있다.

나. 약물이상반응(Adverse Drug Reaction, ADR)

KGCP 제2호과목에서 약물이상반응이란 임상시험용 의약품의 임의 용량에서 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응으로서 임상시험용 의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 경우로 정의하고 있다.

이는 ICH E2A에서 다음과 같이 정의하는 약물이상반응(ADR)과 동일한 의미이다.

In the *pre-approval clinical experience* with a new medicinal product or its new usages, particularly as the therapeutic dose(s) may not be established:

all noxious and unintended responses to a medicinal product related to any dose should be considered adverse drug reactions.

The phrase "responses to a medicinal products" means that a causal relationship between a medicinal product and an adverse event is at least a reasonable possibility, i.e., the relationship cannot be ruled out.

미국 FDA 'Guidance for industry and investigators; Safety reporting requirements for INDs and BA/BE Studies'(Dec 2012)에서는 이러한 이상반응을 아래와 같이 "의심되는 약물이상반응(Suspected Adverse Reaction, SAR)"과 "약물이상반응(Adverse Reaction, AR)"으로 구분하여 설명하고 있다.

Suspected adverse reaction means any adverse event for which there is reasonable possibility that the drug caused the adverse event. For the purposes of IND safety reporting, 'reasonable possibility' means there is evidence to suggest a causal relationship between the drug and the adverse event. A suspected adverse reaction implies a lesser degree of certainty about causality than adverse reaction, which means any adverse event caused by a drug.

An adverse Reaction means any adverse event caused by a drug. Adverse reactions are a subset of all suspected adverse reactions where there is reason to concluded that the drug caused the event.

FDA 가이드라인에 따르면, "의심되는 약물이상반응(SAR)"이란 약물이 이상사례를 야기하였다는 타당한 가능성이 있는 이상사례를 의미한다. '타당한 가능성(reasonable possibility)'은 약물과 이상사례 간의 인과관계를 암시하는 근거가 있는 것을 의미한다. 따라서, 의심되는 약물이상반응(SAR)은 약물에 의해 초래된 이상사례를 의미하는 약물이상반응(AR)보다 인과관계에 대한 확실성의 정도가 낮음을 내포한다. "약물이상반응(AR)"이란 약물에 의해 발생한 모든 이상사례를 의미하는 것으로, 약물이상반응(AR)은 의심되는 약물이상반응(SAR)의 부분집합이다.

임상시험용 의약품은 그 특성상 아직까지 알려져 있는 정보가 매우 제한적이므로 임상시험 중 발생한 이상사례가 중대하고 예상하지 못한 경우에는 임상시험용 의약품과의 관련성을 부정할 수 없는 '의심되는 약물이상반응(SAR)' 단계에서 의뢰자가 식약처장에게 신속히 보고토록 하고 있다. 그러나, 이러한 의심되는 약물이상반응은 관련 정보가 축적됨에 따라 해당 의약품과의 관련성에 대해 다시 평가될 수 있다.

의뢰자는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 별지 제77호 서식 중 약물이상반응과 의심되는 약물과의 관계를 "관련성이 있음" 또는 "관련성이 없음"으로 구분하여 보고하기 위해 사전에 관련성에 대한 분류 기준 등을 명확히 정하여 관리해야 하며, 예를 들어 관련성 분류는 Certain, Probable, Possible은 "관련성이 있음"으로, Unlikely, Not related는 "관련성 없음"으로 분류하여 평가될 수 있다.

다. 예상하지 못한(Unexpected)

KGCP 제2호거목에서 “예상하지 못한 약물이상반응(Unexpected ADR)”이란 임상시험자 자료집 또는 의약품의 첨부 문서 등 이용 가능한 의약품 관련 정보에 비추어 약물이상반응의 양상이나 위해의 정도에서 차이가 나는 것으로 정의하고 있다.

여기서 “예상하지 못한(Unexpected)”이란 이상사례 또는 의심되는 약물이상반응이 임상시험자 자료집(IB)에 기재되어 있지 않거나 혹은 관찰된 특이성(specificity)이나 중증도(severity)가 기재되어 있지 않는 경우에 해당된다. 예를 들어 임상시험자 자료집에 ‘간염(hepatitis)’과 ‘간효소의 상승(elevated hepatic enzymes)’만 언급되어 있다면, ‘간괴사(hepatic necrosis)’는 그 중증도가 더 크다는 점에서 “예상하지 못한(unexpected)” 것으로 간주될 수 있다. 이와 마찬가지로, 만약 임상시험자 자료집에 ‘뇌혈관사고(cerebral vascular accidents)’만 기재되어 있다면 ‘뇌혈전색전증(cerebral thromboembolism)’과 ‘대뇌혈관염(cerebral vasculitis)’은 특이성이 더 높다는 점에서 “예상하지 못한(unexpected)” 것으로 간주될 수 있다.

“예상하지 못한”이라는 정의는 동일 계열 약물(a class of drugs) 투여 시 발생하거나 또는 약물의 약리작용 특성으로부터 예상된다고 임상시험자 자료집에 언급되지만, 임상시험 중인 특정 약물 투여 시 발생한다고 구체적으로 언급되지 않은 이상사례 또는 의심되는 약물이상반응에 사용된다. 즉, 동일 계열 약물에서 발생하거나 해당 약물의 약리학적 특성으로부터 예상되는 것으로 임상시험자 자료집에 기재된 이상사례는 임상시험 중인 약물에서 발견하기 전까지는 “예상하지 못한(unexpected)” 것으로 여겨진다. 예를 들어 안지오텐신전환효소(angiotensin-converting enzyme, ACE) 억제제 계열의 약물을 투여한 일부 환자들에서 ‘혈관부종(angioedema)’ 발생이 예상되며 ‘혈관부종(angioedema)’이 계열 효과(class effect)로 임상시험자 자료집에 기재되어 있음에도 불구하고, 임상시험자 자료집에 임상시험 중인 약물에서 발생하는 것으로 포함되기 전까지는 “예상하지 못한(unexpected)” 것으로 간주되어야 한다.

임상시험으로부터 새롭게 얻거나 또는 다른 출처로부터 보고된 정보가 “예상하지 못한(unexpected)” 것인지 아닌지를 결정하는 근거는 임상시험 중인 특정 약물에 대한 임상시험자 자료집에 기재된 이상사례와 의심되는 약물이상반응에 의존한다. 이는 임상시험 중인 특정 약물에 대한 임상시험자 자료집에 기재되지 않은 사례는 “예상하지 못한(unexpected)”으로 간주되며 임상시험자 자료집에 기재되면 “예상되는(expected)”로 여겨진다. 새로운 이상사례 정보가 입수되면, 임상시험용 의약품의 안전성 보고 목적에서의 “예상하지 못한” 사례인지를 판단하는 것은 의뢰자의 책임이다.

라. 중대한(Serious)

KGCP 제2호하목에서 "중대한 이상사례·약물이상반응"(Serious AE·ADR)이란 임상시험용 의약품의 임의 용량에서 발생한 이상사례 또는 약물이상반응 중에서 다음의 어느 하나에 해당하는 경우로 정의하고 있다.

- 1) 사망하거나 생명에 대한 위협이 발생한 경우
- 2) 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우
- 3) 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우
- 4) 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우
- 5) 1)부터 4)까지의 사례 외에 약물 의존성이나 남용의 발생 또는 혈액질환 등 그 밖에 의학적으로 중요한 상황이 발생하는 사례

사망 초래·생명 위협·입원을 요구하지는 않을 수 있는 중요한 의학적 사례들은 적절한 의학적 판단에 기초하여 해당 사례가 시험대상자를 위태롭게 할 수 있고, 위에서 언급한 “중대한(serious)”으로 분류되는 결과들 중 어느 하나로 진행되는 것을 막기 위해 의학적 또는 수술적 개입이 요구될 때 “중대한(serious)” 것으로 간주된다. 이러한 의학적 사례들에 대한 예시로는 응급실 또는 가정에서의 집중 치료를 요구하는 알레르기성 기관지경련(allergic bronchospasm), 입원치료를 요구하지 않는 조혈 장애(blood dyscrasias) 또는 경련(convulsion), 또는 약물의존성 발달(development of drug dependency)이나 약물 남용(drug abuse)이 있다.

의뢰자 또는 시험자 모두 “중대한(serious)” 사례인지 그 여부를 결정할 수 있다. 시험자의 관점은 실제 사례를 관찰함으로써 얻어진 것이며, 의뢰자는 해당 사례의 중요성에 대한 평가를 하기 위해 약물 및 약물의 효과에 대해서 더 많은 정보를 가지고 있을 수 있다. 안전성 문제의 중요성을 식별하는데 있어 중대한 이상사례는 매우 중요하므로 의뢰자와 시험자의 평가 모두를 고려하는 것이 중요하다. 따라서, 의뢰자 또는 시험자 중 어느 하나가 해당 사례가 중대하다고 판단한다면 그 사례는 “중대한(serious)” 것으로 분류되어야 한다.

마. 임상 개발 프로그램 (Clinical development programme)

제형이나 적응증 상관없이, 같은 시험약으로 수행된 모든 임상시험

바. 완료된 임상시험 (Completed clinical trial)

임상시험 결과보고서가 완료된 연구

*주: DSUR에서는 임상시험의 등록이 시작되었지만, 임상 연구 보고서가 아직 완료되지 않은 시험의 경우 진행 중인 것으로 간주한다. (“진행 중인 임상시험” 정의 참조)

사. 자료 마감 시점 (Data lock point)

DSUR에 포함되는 자료가 마감된 날짜(월, 일). 국내·외 최초 임상시험계획 승인일(DIBD)을 기반으로 한다.

아. 국내·외 최초 임상시험계획승인일 (Development International Birth Date)

어느 나라든지 중재적 임상시험의 실시가 처음으로 승인 (또는 허가)된 날.

자. 진행 중인 임상시험 (Ongoing clinical trial)

등록이 시작된 연구로 임상 연구 보고서는 아직 완료되지 않은 경우. 수행이 중단되었거나 분석이 완료된 연구를 포함한다.

차. 잠재된 위험성 (Potential Risk)

해당 의약품과의 관련성을 시사하는 근거는 어느 정도 존재하지만, 그 관련성이 확실시 되지 않은 원치 않은 발생 건

잠재된 위험성의 예는 다음을 포함한다.

- 비임상에서 안전상의 우려가 임상 연구에서 관찰되거나 해결되지 않은 경우
- 임상시험이나 역학 연구에서 관찰된 이상사례로써, 관련 있는 파라미터의 측정에서 대조군(위약, 양성 대조군 또는 비노출군)과 비교해서 상당한 차이가 있으나 그 차이가 인과관계를 암시하는 정도는 아닌 경우
- 자발적 이상사례 보고 시스템을 통해 알게 된 실마리 정보
- 동일계열의 다른 제품과 관련되었다고 알려진 현상 또는 해당 의료 제품의 특성으로부터 발현될 것으로 예상되는 현상

카. 실마리 정보 (Signal)

인과관계를 알지 못하는 보고로서 추가 조사와 지속적인 감시가 필요하다고 판단되는 경우

6. 안전성 정보의 검토

1) SUSAR 등 신속보고

의뢰자는 임상시험용 의약품의 안전성과 관련된 모든 정보는 즉시 검토하여야 한다.

의약품 개발 단계 기간 중 의뢰자는 일반적으로 임상시험을 수행하는 시험자로부터 이상사례를 보고받지만 국내 및 해외 다양한 출처들로부터 새로운 안전성정보를 인지할 수 있다. 의뢰자의 안전성정보의 출처의 예시는 아래와 같으나 다른 출처들로부터 안전성정보를 얻을 수 있고 이들에 대해 의뢰자는 철저히 평가를 하여야 한다.

- 동물실험 또는 생체 외 연구 (Animal studies or in vitro study)
- 임상적 또는 역학조사 (Clinical or epidemiological investigations)
- 과학 문헌 내 보고서 (Reports in the scientific literature)
- 출판되지 않은 과학 논문 (Unpublished scientific papers)
- 과학적 학술회의 등에서 발표된 자료 (Information presented at scientific meetings)
- 외국 규제당국으로부터의 정보 (Reports from foreign regulatory authorities)
- 상업적 시판 경험으로부터의 보고서 (Reports from commercial marketing experience)
- 전문가 회의에서 발표된 안전성 정보 (Safety information presented at a professional meeting)
- 외국의 자발적 보고서 (Foreign spontaneous reports)

의뢰자는 정기적으로 안전성 정보를 검토하여 업데이트하고 새로운 안전성 실마리정보를 식별하기 위해 축적되는 모든 데이터의 평가뿐만 아니라 모든 자료로부터의 데이터를 검토하고 이 정보가 신속보고의 대상에 해당하는지 그 여부를 판단하여야 한다.

의뢰자는 약물의 안전성에 대한 지속적인 약물감시(pharmacovigilance) 차원에서 이들 정보를 확보하여야 한다. 예를 들어 의뢰자는 안전성 정보를 찾고, 필요하다면 이 정보를 보고하기 위해 임상시험용 의약품 또는 임상시험 디자인에 적합한 문헌 검색을 정기적으로 수행하여야 한다.

2) DSUR

DSUR은 의뢰자가 해당되는 보고대상 조사기간 동안 진행하거나 완료한 연구로써 다음에서 기술한 임상시험과 기타 연구에서 얻은 모든 안전성 정보를 포함하여야 한다.

- 시험약을 사용한 임상시험 (즉, 임상약리시험, 치료적 탐색 임상시험 및 치료적 확증 임상시험 [1상 - 3상 임상])
- 시판된 의약품을 사용하여 허가된 적응증 내에서 수행한 임상시험 (즉, 치료적 사용 임상시험 (4상 임상))
- 시험약의 치료목적 사용 [동정적 사용 프로그램, 특정한 환자 사용, 단일환자 INDs 및 치료 INDs]
- 의약품의 제조 공정 변경에 따른 동등성을 증명하기 위한 목적으로 수행한 임상시험

또한, DSUR은 다음의 정보원에서 발견된 시험약의 안전성과 관련한 기타 유의한 소견을 포함하여야 한다.

- 관찰 또는 역학 연구
- 비임상 연구 (독성 및 시험관 내 연구)
- 시험약과 관련된 다른 DSUR (해당하는 경우)
- 제조 또는 미생물학적 변경사항
- 최근 문헌에 출판된 연구
- 유효성 부족 결과로 대상자 안전에 직접 영향 줄 수 있는 임상시험 (예: 중대하거나 생명을 위협하는 적응증의 경우 기저 질환의 악화)
- 동일 치료계열 제품 관련 안전성 자료
- 공동 개발자에 의해 수행된 임상시험으로써 계약에 의해 허용된 경우

7. 안전성 데이터베이스(Safety Database) 모니터링과 임상시험 관련 안전성 보고

의뢰자는 유사한 의심되는 약물이상반응과 관련하여 이전에 식약처장에게 제출하였던 임상시험 관련 모든 안전성 보고서를 확인하고, 이전 보고서나 유사한 보고서 또는 기타 관련 자료들에 비추어 의심되는 약물이상반응의 유의성(significance)을 분석하여야 한다. 이러한 분석에는 의뢰자가 주관한 모든 임상시험에서 발생한 유사한 보고서들과 의뢰자에게 알려진 모든 기타 관련 자료를 포함하여야 한다. 또한, 의뢰자는 위약 또는 활성 대조군에서 발생한 사례와 동물실험 또는 시판 후 연구에서 발생한 사례들도 포함하여, 기타 관련된 보고서에 기재된 의심되는 약물이상반응 또는 이상사례를 평가하여야 한다.

KGCP 제8호러목에 따라 의뢰자가 식약처장에게 SUSAR 보고 시, 위에서 언급한 평가 내용(예, 의뢰자의 안전성 데이터베이스를 이용하여 유사한 사례에 대해 분석한 내용 등)들을 포함하여 보고하여야 한다. 의뢰자는 SUSAR 보고 사례에 대해 추가적인 정보를 수집·평가함에 따라 의심되는 약물과의 관련성을 다시 평가할 수 있으며, 모니터링 계획 등 추가적인 조치사항이 발생하는 경우에는 해당 내용을 업데이트하여 보고하여야 한다.

KGCP 제8호더목에 따라 의뢰자는 임상시험용 의약품의 안전성에 대한 평가를 지속적으로 실시하고 대상자의 안전을 위협하거나, 임상시험의 실시 여부에 영향을 미치거나, 임상시험의 진행과 관련하여 심사위원회의 결정사항을 변경하게 할 만한 임상시험용 의약품의 안전성에 관한 정보를 취득한 경우에는 시험자 및 식약처장에게 신속히 보고하여야 한다. 이렇게 축적된 데이터 등을 통해 제출되는 안전성 보고에 포함되어야 할 사항은 의뢰자가 결정해야 하며, 이 보고서에는 다음과 같은 사항을 포함하여야 한다.

- 의심되는 약물이상반응에 대한 기술: 증상, 병용 약물, 인구통계학적 정보, 동반 질환, 과거 병력, 관련 실험실적 검사 결과, 이상반응 발현기간, 치료 기간 등에 관한 요약 정보를 포함하되, 가능하면 이전에 제출된 개별사례에 대한 정보도 포함되도록 한다. 또한, 분석 결과에 다음과 같은 사항을 포함하여 기술한다.
- 분석 결과에 대한 기술: 데이터베이스에 대한 기술, 결론 도출 과정, 분석·검토 주체, 모니터링 계획 또는 임상시험 관련 문서(시험대상자 동의서, 임상시험자 자료집 등)의 개정, 향후 추가 분석 계획 등을 포함하여 기술한다.

또한 의뢰자는 개발 중인 의약품과 관련된 안전성정보를 보고기간 동안 수집하여 (1) 보고 기간 동안 의뢰자가 수집한 시험약의 안전성정보가 사전에 알려진 안전성 정보와 일치하는지 조사 (2) 대상자의 안전에 영향을 미칠 수 있는 새로운 안전성 문제를 설명 (3) 확인된 위해성 및 잠재된 위해성에 대한 보고서 제출 시점에서의 이해와 관리에 대해 요약 (4) 임상 조사/개발 프로그램의 현황과 연구결과에 대한 최신 정보를 제공함으로써 안전성정보를 전체적으로 검토 및 평가하여 DSUR을 보고하여야 한다.

의뢰자는 임상시험 관련 안전성 보고 목적 외에 임상시험자 자료집, 임상시험계획서, 그리고 새로운 안전성정보로 인한 시험대상자 동의서 업데이트 등을 위해 정기적인 안전성 검토 및 전체 안전성 데이터베이스의 분석 등 지속적인 안전성 평가(ongoing safety evaluations)를 수행하여야 한다.

의뢰자는 다음의 기준 중 하나라도 충족할 시 관련 규정에 따라 시험자 및 식약처장에게 임상시험 관련 안전성 보고를 하여야 한다.

가. 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 (SUSAR)

의뢰자는 임상시험용 의약품 사용 중에 발생한 중대하고 예상하지 못한 모든 의심되는 약물이상반응을 보고해야 한다. 해당 사례는 아래의 3가지 정의에 모두 해당하여야 한다.

- 의심되는 약물이상반응 (Suspected adverse drug reaction)
- 중대한 (Serious)
- 예상하지 못한 (Unexpected)

1) SUSAR 관련 시험자와 의뢰자의 보고 책임

용어	시험자 책임	의뢰자 책임	최종 결정 책임
중대한 (또는 생명을 위협하는)	예 (시험자는 모든 중대한 이상사례를 의뢰자에게 즉시 보고해야만 한다)	예	시험자와 의뢰자의 의견이 다를 경우, 어느 한 쪽이라도 중대하거나 생명을 위협한다고 평가한 경우에는 중대한 것으로 결정한다.
예상하지 못한	아니오 (“예상됨”을 평가하는 요건은 없다)	예	의뢰자 는 임상시험자 자료집에 기재된 사례인지 여부; 또는 임상시험자 자료집이 요구되지 않거나 사용 가능하지 않다면,

용어	시험자 책임	의뢰자 책임	최종 결정 책임
			일반적인 임상시험계획 또는 그 밖의 최근에 신청된 임상시험계획에 기재된 위험 정보와 일치하지 않는지에 근거하여 “예상하지 못한”의 정의에 부합하는 사례인지 여부를 결정할 책임이 있다
의심되는 약물이상반응 (약물과의 관련성 평가)	예 (시험자는 의뢰자에게 인과관계에 대한 평가를 제공해야 한다)	예	시험자와 의뢰자의 의견이 다를 경우, 어느 한 쪽이라도 의심되는 약물이상반응이라고 평가한 경우에는 그러한 것으로 결정한다.

중대성(seriousness) 및 약물과의 관련성(causality)은 시험자와 의뢰자가 각각 평가하여야 하며, 평가결과가 일치하지 않는 경우에는 보수적으로 결정하고 시험자 및 의뢰자 각각의 평가결과와 그 사유를 약물이상반응 보고서에 명시하여야 한다.

어떤 중대한 이상사례는 흔하지 않으며 약물의 노출과 강하게 관련 있다고 알려져 있기 때문에 단일 증례(Individual Occurrences)로서 유용하다. 일부 예로 혈관부종(angioedema), 조혈장애(blood dyscrasias), 횡문근융해증(rhabdomyolysis), 간손상(hepatic injury), 아나필락시스(anaphylaxis), 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson Syndrome) 등이 포함된다. 이러한 이상사례는 한 사례만 발생하여도 의심되는 약물이상반응의 정의에 부합할 수 있다(즉, 해당 약물이 이 이상사례를 야기하였다는 타당한 가능성이 있다).

2) 진행 중인 임상시험에서의 안전성 감시

의약품 개발 기간 동안 해당 의약품의 위해를 충분히 평가하는 것은 매우 중요하므로 의뢰자는 체계적인 안전성 감시(safety surveillance)를 보장해야 한다. 이러한 안전성 감시는 적절한 시간 간격을 두고 정기적으로 전체 임상시험 데이터베이스에 축적된 안전성 자료를 검토, 평가, 관리하는 과정을 포함해야 한다. 필요한 경우 이러한 안전성 감시 기능 수행을 위해 외부 전문가로 구성된 독립적인 위원회를 구성하여 운영할 수도 있고, 의뢰자가 내부에 별도의 안전성 담당 조직(safety team)을 두고 운영할 수도 있다. 둘 중 어느 경우라도, 이 독립적인 집단은 임상시험용 의약품의 안전성 프로파일을 관리·감독하고, 다른 이용 가능한 정보뿐만 아니라 단일 및 복수의 임상시험으로부터 축적된 자료를 정기적으로 평가해야 한다.

나. 다른 출처(Other sources)로부터의 정보사항

의뢰자는 임상연구, 역학조사, 다수 연구의 통합분석(pooled analysis), 동물실험 또는 생체 외 연구 결과로부터 약물이 사람에게 중대한 위해성을 보이는 것으로 발견될 경우 신속히 보고하여야 한다.

의뢰자는 수집된 안전성 정보가 임상시험대상자의 안전에 영향을 미칠 가능성이 있거나 안전성 정보에 대한 조치를 통해 중대한 이상사례가 예방될 수 있는 경우 등은 임상시험계획서, 동의서, 임상시험자 자료집에서 안전성과 관련이 있는 사항을 변경(이러한 문서들의 정기적인 업데이트는 제외)하거나 임상시험 수행의 변경 등 필요한 조치를 취하여야 한다.

예를 들어, 필요한 조치는 동의서의 즉시 개정, 시험대상자 모니터링의 강화, 선정·제외기준(eligibility criteria) 또는 스크리닝 절차(screening procedures)의 변경, 환자 등록 중단, 임상시험의 중단 고려 등이 포함된다. 필요 시, 의뢰자는 임상시험 관련 안전성 보고 외에 임상시험계획서 또는 관련 문서들의 변경 사항을 기재한 개정된 임상시험계획서 또는 수행한 조치사항에 대한 자료 제출이 요구될 수 있다.

1) 다른 연구로부터의 발견사항

일반적으로 진행 중이거나 종료된 임상연구, 다수 연구의 통합분석, 역학조사, 출판 및 미출판된 과학 논문, 시판 후 자발보고 자료 등으로부터 발견된 사항들이 중대한 위해성을 시사할 수 있다. 약물상호작용 연구, QT 간격을 평가하는 연구, 또는 시판 의약품에 대한 연구로부터 발견된 임상적으로 중요한 사항은 모두 보고되어야 한다. 이러한 발견사항의 예로 임상시험용 의약품을 투여 받은 시험대상자의 QT 간격의 연장을 들 수 있다.

2) 동물실험 또는 생체 외 연구로부터의 발견사항

발암성, 변이원성, 최기형성에 대한 동물실험 또는 약물 노출에 대한 주요 장기에 대한 독성연구로부터 발견된 사항들이 중대한 위해성을 시사할 수 있다. 의뢰자는 이러한 발견사항을 식약처장에게 보고하기 전에 해당사항이 사람에게 중대한 위해성을 나타내는지 아니면 반복검증이나 추가적인 조사·연구가 필요한지를 판단해야 한다.

다. 중대한 의심되는 약물이상반응의 발생 증가

의뢰자는 임상시험계획서 또는 임상시험자 자료집에 기재된 중대한 의심되는 약물이상반응의 비율이 임상적으로 중요하게 증가하는 경우 보고하여야 한다. 기준 발생률이 항상 이용 가능하지는 않을 수 있지만, 가능할 때나 임상시험자 자료집의 자료나 분석(예; 표에 기재된)으로부터 유추할 수 있을 때, 임상적으로 중요한 비율의 증가는 반드시 보고되어야 한다.

보고하는 시기에 대한 결정은 연구 집단, 반응의 본질과 심각성, 그리고 관찰된 비율의 증가 정도를 포함한 다양한 요인들에 기초하여 판단되어야 한다. 예를 들어, 횡문근융해증(rhabdomyolysis)은 HMG-CoA 환원효소 억제제 계열의 약물(스타틴 계열 약물)에서 드물게 발생하는 것으로 알려진 이상반응이므로 예상되는 비율보다 높은 비율로 발생하는 경우에는 보고대상이 될 수 있다.

라. 임상시험 중간분석 결과에서 확인된 중요한 안전성 정보

의뢰자는 독립적인 자료 모니터링 위원회(IDMC, Independent Data Monitoring Committee) 또는 안전성 검토 위원회(SRC, Safety Review Committee)를 통해 해당 임상시험의 추가적인 안전성 정보를 입수한 경우 또는 진행 중인 임상시험 중간분석 결과 중요한 안전성 정보 도출 시 이를 반영한 임상시험 진행 결정사항에 대해 보고한다.

마. 임상시험용 의약품 최신 안전성정보 보고

의뢰자는 개발 중인 시험약의 안전성정보를 정기적으로 분석하여 시험대상자에 대한 위해성을 지속적으로 평가하여 그 결과와 안전사항 개요서(Safety profile)의 변화를 적절히 모니터링 및 평가하고, 안전성 문제 해결을 위해 실시한 조치, 안전성 종합평가, 중요한 위험의 요약, 결론 등을 포함하여 규제당국에 보고하여야 한다.

DSUR 보고서는 표지(Title page), 종합요약(executive summary)을 포함하여 ICH 가이드라인에 따른 모든 항목을 작성하여야 하며, 정보가 없는 경우에는 이를 기술한다.

8. 임상시험자 자료집

임상시험자 자료집은 시험자들에게 임상시험용 의약품에 관한 정보(임상시험 및 비임상시험)를 제공하기 위한 목적으로 작성된다. 임상시험자 자료집은 해당 임상시험용 의약품을 시험대상자에게 투여하는 시험자들이 알고 이해해야 하는 중요한 정보를 포함해야 한다.

임상시험자 자료집은 다음의 정보를 포함하도록 요구된다.

- 원료의약품 및 제형 (Drug substance and formulation)
- 동물에서 약물의 약리학적 및 독성학적 효과(인간에서의 효과도 알려진 것이 있는 경우에는 이를 포함한다) (Pharmacological and toxicological effects of the drug in animals (and in humans, if known))
- 동물에서 약물의 약동학적 및 생물학적 특징(인간에서의 효과도 알려진 것이 있는 경우에는 이를 포함한다) (Pharmacokinetics and biological disposition of the drug in animals (and in humans, if known))
- 이전 임상시험을 통해 얻은 사람에서의 안전성 및 유효성과 관련된 정보 (Information relating to safety and effectiveness in humans obtained from prior clinical studies)
- 임상시험용 의약품 또는 관련 의약품의 이전 사용 경험을 토대로 예상되는 잠재적인 위험성 및 이상사례에 대한 정보 (Information about possible risks and side effects to be anticipated on the basis of prior experience with the drug under investigation or with related drugs)
- 임상시험 목적으로 사용됨에 있어 사용상의 주의사항 또는 특별 모니터링 (Precautions or special monitoring to be done as part of the investigational use of the drug)

임상시험자 자료집의 가장 중요한 목적이 시험자에게 임상시험용 의약품의 정보를 제공하는 것이지만 임상시험 관련 안전성 보고 시 의심되는 약물이상반응이 예상하지 못한 것인지 여부를 결정하는 기준으로 의뢰자에게도 사용된다.

가. 임상적 위해 정보(clinical risk information)

임상시험자 자료집은 임상시험용 의약품 사용 시 관찰되었고, 약물과의 관련성이 의심되거나 확인된 이상사례를 정확하게 기재해야 한다. 추가적으로, 임상시험자 자료집은 동일 계열 약물과 관련되어 빈번히 발생하는 이상사례이나 임상시험용 의약품과 관련하여 관찰되지 않았더라도 약리학적 특성들로 인해 발생할 수 있다고 예상될 수 있는 이상사례에 대해 시험자에게 그 발생 가능성을 알리기 위해 기재해야 한다. 의뢰자는 특정 이상사례를 정확하게 반영하기 위해 가능하다면 증후군 명을

포함하여 어떤 용어를 사용해야 할지 결정해야 한다. 임상시험자 자료집은 임상적으로 의미 있는 위해성 정보에 대한 중요성을 희석시킬 수 있기 때문에 임상시험용 의약품에 의해 발생하지 않았을 것 같은 이상사례를 약물이상반응 리스트에 포함해서는 안 된다.

나. 임상시험자 자료집의 개정(update)

임상시험의 단계 중에, 의뢰자는 임상시험자 자료집의 새롭고 중요한 안전성 정보를 계속하여 개정하여야 한다. 일반적으로 정기적인 개정이 원칙이나 안전성 정보의 위해 수준이 높을 경우에는 신속히 개정되어야 한다. 예를 들어, 연구 주제와 관련하여 중대한 위해를 나타내는 새로운 안전성 정보의 발견(예, 신장 손상 환자는 중대한 이상 반응을 경험할 가능성이 높다)은 임상시험자 자료집 및 가능하다면 임상시험계획서의 변경(예, 스크리닝 절차 및 선정·제외 기준의 변경)과 함께 시험자에게 즉시 알려져야 한다. 반면에, 의심되는 약물이상반응의 경미한 변경을 반영하기 위한 개정은 연간 단위로 이뤄질 수도 있다.

의뢰자는 임상시험자 자료집에 새롭게 관찰된 이상사례가 추가될 만한 것인지를 결정하는 판단을 해야 한다. 일반적으로 이러한 판단을 위해 고려해야 할 기준에는 단일 또는 다수 사례로부터 발견된 증거의 확실함과 해당 임상시험용 의약품이나 동일 계열 의약품에 대해 이전에 알려진 정보들이 포함된다.

임상시험자 자료집에 새롭고 중대한 의심되는 약물이상반응이 포함되도록 개정될 때까지 유사한 SUSAR가 발생할 경우 의뢰자는 해당 정보를 신속하게 식약처장 및 모든 시험자에게 제출해야 한다.

9. 참고 문헌

- Guidance for industry and investigators - Safety reporting requirements for INDs and BA/BE studies, US FDA, Dec 2012
- Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting (E2A), ICH Harmonised tripartite Guideline, Step 4 version, 27 Oct 1994
- Development safety update report - Scientific guideline (E2F), ICH Harmonised tripartite Guideline, Current Step 4 version, 17 August 2010

2) KGCP제8호더목2)에 따른 안전성 정보 보고

의약품 임상시험 안전성 보고서

담당자 정보			
보고자			
대표자명			
소재지			

임상시험정보			
임상시험승인번호		승인일자	
임상시험 계획번호		프로토콜번호	
제품명		성분명	
임상시험제목			

안전성정보			
보고분류		이전보고일자	
발생일자		SUSAR/SAE 발생여부	
안전성대분류	<input type="checkbox"/> 대상자의 안전을 위협 <input type="checkbox"/> 임상시험의 실시여부에 영향 <input type="checkbox"/> 임상시험의 진행과 관련하여 <input type="checkbox"/> 심사위원회의 결정사항을 변경		
제품명 (문제가되는 약물명)		성분명	
현재 국내허가 여부			
국내 영향받은 환자 수		국내 SUSAR 건수	
투약 방법			
안전성(위해성)평가내용			
타국가 조치현황			
안전성정보 주요내용(원인포함)			
동의서변경			
임상시험계획서 변경			
임상시험 중단			
재발방지계획			

실시기관별 현황					
순번	실시기관	문제된 환자 유무	환자알림일자	시험책임자알림일자	IRB알림일자
1					

현재까지 조치현황					
순번	조치일자	조치내용			
1					

임상시험 실시상황			
기준일자		현재까지 등록된 환자 수	
배정된 환자 수		중도탈락 환자 수	
완료 환자 수		진행중인 환자 수	

위와 같이 임상시험 안전성정보를 보고합니다.

보고일자 :

보고인 :

(서명 또는 인)

식품의약품안전처장 귀하

3) DSUR 보고

■ 의약품 등의 안전에 관한 규칙 [별지 제32호서식] <신설 2022. 12. 7.>

임상시험용의약품에 대한 정기적인 최신 안전성정보 보고서

(앞쪽)

일반정보	제품명/성분명		임상시험 제목	
	임상시험 승인 연월일 (한국)		국내외 최초 임상시험 계획 승인 연월일	
	해당 정기보고의 차수 (번호)		해당 정기보고의 보고 대상 기간	~ 년 월 일 년 월 일
	임상시험계획 승인을 받은 자의 명칭		임상시험계획 승인을 받은 자의 소재지	
	자료 마감 시점		보고날짜 (보고서 제출일)	

요약문

투약받은 임상시험 대상자 수 (누적)	
해당 의약품이 허가된 국가	
안전성 종합 평가 요약 (위해성 평가 및 유익성-위해성 검토 포함)	
중요한 위해성 요약 (안전 조치 활동 포함)	
결 론	
비 고	

「약사법」 제34조제3항제6호 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제30조제1항제10호라목에 따라 위와 같이 임상시험용의약품에 대한 정기적인 최신 안전성정보를 보고합니다.

년 월 일

보고인

(서명 또는 인)

담당자 성명

담당자 전화번호

식품의약품안전처장 귀하

첨부서류	임상시험용의약품에 대한 정기적인 최신 안전성정보 보고(Development Safety Update Report, DSUR) 일체	수수료 없음
------	--	--------

210mm×297mm[백상지 80g/m²]

세부 내용

목차	
서론	
전 세계 판매 허가 현황	
보고대상기간 동안 안전성의 이유로 취한 조치	
참고 안전성정보의 변경	
보고대상기간 동안 진행 중이거나 완료된 임상시험의 현황	
추정되는 누적 노출 ① 개발 프로그램에서의 누적 임상시험대상자 노출 ② 판매 경험에서의 환자 노출	
일련 목록(Line listing)과 요약표의 데이터 ① 참고 정보 ② 보고대상기간 동안 수집된 중대한 약물이상반응의 일련 목록 ③ 중대한 이상사례(SAEs)의 누적 요약표	
보고대상기간 동안 임상시험에서 발견된 주요 사항 ① 완료된 임상시험 ② 진행 중인 임상시험 ③ 장기추적조사 ④ 기타 치료적 목적의 시험약 사용 ⑤ 병용요법과 관련된 새로운 안전성정보	
비중재적 연구에서 조사된 안전성정보	
기타 임상시험 및 연구로부터 보고된 안전성정보	
시판 후 사용 경험에 의한 안전성정보	
비임상 데이터	
문헌	
다른 임상시험 안전성정보 평가 보고서(DSUR)의 정보	
유효성 부족	
특정 지역 관련 정보	
자료 마감 시점 이후 보고된 정보	
안전성의 종합적 평가 ① 위해성의 평가 ② 유익성-위해성의 검토	
중요한 위해성의 요약	
결론	
DSUR의 첨부자료 목록	

※ 특정 항목에 적어야 하는 정보에 접근할 수 없는 경우 등은 해당 항목에 타당한 사유를 적으십시오.

붙임 2. 임상시험 안전성 정보 보고 관련 규정(현행)

◆ 「약사법」 제34조제3항제6호

- ③ 제1항에 따라 임상시험을 하려는 자는 다음 각 호의 사항을 지켜야 한다.
- 6. 임상시험용 의약품 등의 안전성 정보를 총리령으로 정하는 바에 따라 평가기록 보존 보고할 것

◆ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제30조제1항제10호 및 제13호

- ① 법 제34조에 따른 임상시험은 다음 각 호의 기준 및 별표 4의 의약품 임상시험 관리 기준에 따라 실시하여야 한다.
- 10. 임상시험계획승인을 받은 자는 해당 임상시험을 실시하는 경우 다음 각 목의 구분에 따라 해당 정보를 기간 내에 식품의약품안전처장에게 제출할 것. 다만, 라목의 경우에는 제22조제1항 각 호에 해당하는 의약품을 개발하기 위한 임상시험용의약품으로 한정한다.
 - 가. ~ 다. <생략>
 - 라. 별지 제32호서식에 따른 임상시험용의약품에 대한 정기적인 최신 안전성정보 보고: 국내외에서 최초로 임상시험계획의 승인을 받은 후 매 1년이 되는 날부터 60일 이내
 - 마. <생략>
- 13. 임상시험계획승인을 받은 자는 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응이 발생한 경우에는 별표 4의 의약품 임상시험 관리기준 제8호러목에 따라 식품의약품안전처장에게 보고할 것

◆ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 4] 의약품 임상시험 관리기준 제8호더목 및 러목

- 더. 임상시험용 의약품의 안전성과 관련한 사항
 - 1) 의뢰자는 임상시험용 의약품의 안전성에 대한 평가를 지속적으로 실시하여야 한다.
 - 2) 의뢰자는 대상자의 안전을 위협하거나, 임상시험의 실시 여부에 영향을 미치거나, 임상시험의 진행과 관련하여 심사위원회의 결정사항을 변경하게 할 만한 임상시험용 의약품의 안전성에 관한 정보를 취득한 경우에는 시험자 및 식품의약품안전처장에게 신속히 보고하여야 한다.
- 러. 약물이상반응의 보고
 - 1) 의뢰자는 중대하고 예상하지 못한 모든 약물이상반응을 시험자, 식품의약품안전처장 및 필요한 경우 심사위원회에 다음의 구분에 따른 기한까지 보고하

여야 한다.

- 가) 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우: 의뢰자가 해당 사실을 보고받거나 알게 된 날부터 7일 이내. 다만, 의뢰자는 약물이상반응명, 최종 관찰 결과, 약물이상반응 요약서 등 별지 제77호서식 약물이상반응 보고서에 따른 정보가 모두 보고되지 않은 경우 최초로 해당 약물이상반응에 대한 사실을 보고받거나 알게된 날부터 15일 이내에 해당 약물이상반응에 대한 상세한 정보를 포함하여 추가로 보고하여야 한다.
 - 나) 그 밖의 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응의 경우: 의뢰자가 해당 사실을 보고받거나 알게 된 날부터 15일 이내
- 2) 의뢰자는 1)에 따라 보고한 약물이상반응의 추가적인 정보가 있는 경우에는 해당 약물이상반응이 종결(해당 약물이상반응이 사라지거나 추적조사가 불가능하게 되는 것을 말한다)될 때까지 보고하여야 한다.
 - 3) 의뢰자가 식품의약품안전처장에게 1)에 따라 약물이상반응을 보고하려는 경우에는 별지 제77호서식의 약물이상반응 보고서에 CIOMS-I 서식 등 약물이상반응 요약서를 첨부하여 제출하여야 한다.

붙임 3. DSUR 보고 예시

DSUR을 처음 작성하는 의뢰자를 위하여 실제 DSUR에 작성되어야 하는 사항에 대한 구체적 예시로서 참고할 수 있다.

참고 A. 의뢰자 임상시험

- 국내 제약회사에서 활용할 수 있는 일반적이며 적절한 예시
- 3상 임상개발 프로그램을 진행 중인 시험약의 4차년도 DSUR
 - 1상 임상의 1차년도 DSUR이 아닌 오랜 기간 진행 중인 DSUR에 대한 예시를 제공함으로써 임상개발 프로그램 내 축적된 자료(비임상 자료부터 보고 시점까지 축적된 안전성 정보)들이 보고 기간 동안 수집된 새로운 안전성 정보를 반영하여 DSUR의 각 항목 내 기술되어야 하는 내용 및 방법에 대한 예시를 제공함.
- 주요 사항
 - 비임상 동물시험에서 발견된 간 염증 증상에 대한 장기 3상 시험에서의 간독성(liver toxicity)가능성에 대응한 임상시험계획서의 변경
 - 2상 임상시험에서 보고된 췌장염(pancreatitis)과 중증 피부반응(severe skin reaction)에 대한 3상 임상시험에서의 지속적인 모니터링 관리 계획 등

참고 B. 연구자 임상시험

- 연구자 임상시험에서 활용할 수 있는 예시
- 2상 임상시험의 2차년도 DSUR: 제약회사에서 이미 개발 중인 생물약품 신물질에 대하여 연구자가 새로운 적응증의 치료 효과를 평가하기 위한 임상시험
- 시험약을 개발한 제약회사의 자료(data)를 원용(cross-referencing)하는 방법 등에 대한 예시를 제공함

참고 A. 의뢰자 임상시험

본 문서는 예시를 제시하기 위한 목적으로 제작된 가상의 문서입니다.

[ICH E2F]

[예시용: 의뢰자 임상시험(3상)]

ZB3579

의약품 임상시험 안전성 정보 평가 결과 (DSUR) 보고 #4

보고 기간: 2019년 1월 16일 - 2020년 1월 15일

주의: 본 보고서는 눈가림 해제 이상사례를 포함하고 있음.

[제약사 이름] 조보린제약 (Zoboryn Pharmaceuticals)

[주소] 충청북도 청주시 흥덕구

오송읍 오송생명2로 187

서명.....

[담당자 성명, 직함] 김 임 상, ○○팀장

날짜: 2020년 3월 12일

본 문서는 영업 비밀과 상업 기밀 정보, 그리고 조보린제약(Zoboryn)에 사전 예고 없이는 정보 공개가 금지되거나 당사가 공개를 거부할 수 있는 정보를 포함하고 있음.

종합요약

- 이 문서는 ZB3579에 대한 4번째 연간 DSUR로, 2019년 1월 16일부터 2020년 1월 15일까지 조보린제약에서 입수한 안전성 정보를 요약한 것이다.
- ZB3579는 알파-6-아세틸 하이드로트랜스퍼라아제 억제제 (alpha-6-acetylhydrotransferase inhibitor) 로써 위 식도 역류 질환(gastro-oesophageal reflux disease, GERD) 치료를 위한 10-20mg의 1일 1회 경구 복용 정제로 개발 중이다.
- 총 약 3800명의 환자와 건강한 지원자가 ZB3579의 임상개발프로그램에 등록되었으며 약 2900명의 대상자가 ZB3579를 복용했다. 본 보고서의 제출시까지 ZB3579는 어느 나라에서도 시판허가를 받지 않았다.
- 최근에 완료된 2상 임상용량-범위 시험(dose-ranging trials)에서 얻은 자료를 검토한 결과, ZB3579와 관련 가능성이 있는 약물이상반응으로 두통, 오심, 복통, 고창, 설사, 피부 발진을 확인했다. 보통의 경우 경증이었고 대부분의 경우 지속적인 투약에도 불구하고 해결되었으나 피부 발진의 경우 많은 경우에 이를 해결하기 위해 투약을 중단해야 했다. 이에 따라 임상시험자 자료집(Investigator's Brochure, IB)이 업데이트되었다.
- 최근에 완료된 12-개월 개를 대상으로 한 연구에서 경도의 용량-관련 간의 염증성변화와의 연관성이 나타났다. 임상 1/2상에서는 간부작용에 대한 증거가 제한적이었지만, 3상 임상시험에서는 대상자들의 간손상에 대한 잠재된 위험을 관리하기 위해 제외 기준을 추가하였으며 간기능 검사(Liver function test, LFT) 모니터링 및 정지규칙(stopping rules) 을 강화하는 것으로 임상시험 계획서가 개정되었다. 또한 진행중인 안전성 자료를 실시간 감독할 수 있도록 자료모니터링위원회(DMC)가 설립되었다.
- 임상 개발 프로그램동안 3건의 취약염 증례 보고가 있었다. 각 증례에 대해 납득 가능한 설명이 있었기 때문에 ZB3579과의 인과관계는 결정되지 않았다.
- 간독성, 취약염, 중증 피부반응의 경우에는 중요한 잠재된 위험으로 확인되어 3상 임상 프로그램에서는 더 면밀히 모니터링 할 것이다.

3상 임상시험에 참여하는 환자에 대한 위험을 최소화하기 위해 취해지는 조치들을 고려하여 볼 때, ZB3579와 관련하여 확인된 잠재된 위험은 GERD 환자들에게 제공될 유익성에 의해 정당화된다.

목차

1. 서론
2. 전 세계 판매 허가 현황
3. 보고 기간 동안 안전성의 이유로 취해진 조치
4. 참고 안전성 정보(RSI)의 변경
5. 보고 기간 동안 진행 중이거나 완료된 임상시험의 현황
6. 추정되는 누적 노출
 - 6.1 개발 프로그램에서의 누적 대상자 노출
 - 6.2 판매 경험으로부터의 환자 노출
7. 일련 목록(Line listing)과 요약표의 자료
 - 7.1 참고 정보
 - 7.2 보고 기간 동안 수집된 중대한 약물이상반응의 일련 목록
 - 7.3 중대한 이상사례의 누적 요약표
8. 보고 기간 동안 임상시험에서 발견된 주요 사항
 - 8.1 완료된 임상시험
 - 8.2 진행 중인 임상시험
 - 8.3 장기추적조사
 - 8.4 기타 치료적 목적의 시험약 사용
 - 8.5 병용요법과 관련된 새로운 안전성 정보
9. 비중재적 연구에서 조사된 안전성 정보
10. 기타 임상시험/연구로부터 보고된 안전성 정보
11. 시판 후 사용 경험에 의한 안전성 정보
12. 비임상 자료
13. 문헌
14. 다른 DSUR
15. 유효성 부족
16. 특정 지역 관련 정보
17. 자료 마감시점 이후 보고된 정보
18. 안전성의 전체적 평가
 - 18.1 위해성 평가
 - 18.2 유익성-위해성의 검토
19. 중요한 위협의 요약
20. 결론

부록

1. 임상시험자 자료집 (Investigator's Brochure)
2. 규제당국의 주요 요구사항 누적표
3. 진행 중이거나 완료된 임상시험의 상황
4. 인구통계학적 자료의 누적 요약표
5. 중대한 약물이상반응(SARs)의 일련 목록(Line listing)
6. 중대한 이상사례(SAEs)의 누적 요약표
7. 논문 초록

지역관련 부록

- R1. 중대한 약물이상반응(SARs)의 누적 요약표
- R2. 보고 기간 동안 사망한 대상자의 목록
- R3. 보고 기간 동안 임상시험에서 중도 탈락한 대상자의 목록
- R4. US IND의 경우 해당되는 1상 임상시험 계획서의 주요 변경
- R5. 제조공정의 중대한 변경
- R6. US IND의 경우 해당되는 다음 해의 전반적인 시험 계획에 대한 설명
- R7. US IND의 경우 해당되는 미해결 안전의 기록

1. 서론

본 문서는 ZB3579에 대해 진행 중인 임상개발프로그램의 전세계의뢰자인 조보린제약이 작성한 4번째 DSUR이다; 국내·외 최초 임상시험계획승인일(Development International Birth Date, DIBD)은 2016년 1월 16일이다. 본 DSUR은 2019년 1월 16일부터 2020년 1월 15일까지 조보린제약이 수집한 ZB3579에 대한 전세계 임상 개발 프로그램에서 발생한 안전성 자료를 요약한다. 본 문서는 ICH E2F (DSUR) 가이드라인에 따라 작성되었다.

ZB3579는 위산 생성에 관여하는 세포 내 효소인 알파-6-아세틸하이드로트랜스퍼라아제(alpha-6-acetylhydrotransferase)의 강력하고 선택적인 억제제이다. 임상 약리시험에서 ZB3579 10-40 mg 정제를 1일 1회 복용했을 때, 건강한 지원자들의 위내 산도를 완벽하게 억제했다. 위 내 산도의 감소는 위 식도 역류 질환, 위염, 소화성 궤양을 포함한 여러 질환에 유익한 효과를 보였다.

ZB3579는 성인의 GERD 치료를 주요 적응증으로 개발하고 있다. 이는 기존 치료법(프로톤 펌프 억제제 및 H2 길항제)보다 위산 억제를 더 신속하고 완전하며 오래 지속시킴으로써 GERD 치료의 유효성을 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.

조보린은 ZB3579 임상시험의 단일 의뢰자로, 연구자 임상시험의 의뢰자를 위해 ZB3579가 제공되거나 의약품의 동정적 사용 또는 지정된 환자사용 (named-patient use)를 위해 제공되지 않는다.

2. 전 세계 판매 허가 현황

본 보고서의 제출 시까지 ZB3579는 어느 나라에서도 시판 허가를 받지 않았다.

3. 보고 기간 동안 안전성의 이유로 취해진 조치

12개월 동안 개를 대상으로 한 연구(항목 12.2; 비임상시험 자료 - 간 소견)에서의 간 염증 증거를 고려할 때, 관련 규제당국 및 윤리위원회는 진행 중인 3상 임상시험 계획서를 추가적인 제외 기준, 정지 규칙, 강화된 간 기능 검사(LFTs) 모니터링을 포함하도록 개정되어야 하는 데에 동의했다. 또한 ZB3579의 임상시험자 자료집이 업데이트되었으며, 환자들은 개정된 대상자동의서에 서명하였고, 프로그램의 안전성 자료를 지속적으로 검토하기 위해 자료모니터링위원회(DMC)가 설립되었다 (항목 18.1.3; 위험 평가 - 간 소견 참조).

ZB3579 개발 프로그램에 관련한 규제당국의 주요 요구사항 누적표는 부록 2에 제시되어 있다. 선행 비임상시험에서 ZB3579는 IC50값 0.09 μ M에서 hERG-인코딩 칼륨 채널을 차단하는 것이 밝혀졌으며, 이

는 ZB3579 40mg을 1일 1회 투여한 인간에서 관찰된 Cmax보다 약 10배 더 높다. 2상 임상시험을 시작하기 전인 2017년 10월에 'Thorough QT 연구'가 종료되었다. 결과는 ZB3579 400 mg 단일 용량은 복용 후 첫 24시간 동안 QTcF > 500 msec 이거나 기저치로 부터 QTcF > 20 msec 의 차이가 나는 사람은 없어 심실 재분극에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 다른 모든 간격들도 생리학적 범위 내에 있었다. 그러나 한 명의 대상자가 ZB3579 400mg 복용 후 1시간 내에 3초간 동정지(sinus pause)를 경험했다. 해당 발견의 결과로 미국 FDA는 2상 임상시험 (3579DD/014) 동안 모든 대상자는 홀터 모니터링을 받아야 한다고 요구하였고, 이 모니터링에 대한 결과는 항목 8.1에 요약되어 있다.

4. 참고 안전성 정보(RSI)의 변경

임상시험자 자료집은 사람 대상 연구와 관련된 제품의 임상 및 비임상시험 자료 요약에 제공한다. ZB3579의 임상시험자 자료집의 항목 7 (자료요약 및 임상시험자를 위한 지침)에서는 ZB3579와 관련하여 가능성이 있는 위험, 약물이상반응, 특정 검사, 관찰 및 주의사항에 대한 명확한 이해를 시험자에게 제공하며, 이 보고의 목적인 참고 안전성 정보의 역할도 한다.

완료된 2상 임상시험 자료 검토 결과, 2019년 8월에 ZB3579 임상시험자 자료집 항목 7에 오심, 복통, 고창, 설사, 피부 발진을 포함한 약물이상반응을 추가하기로 결정했다. 2상 임상시험 자료는 두통과 위장관 효과는 통상적으로 경증이었으나 지속적인 투약하여도 증상은 자연 소실되었다. 하지만 피부 발진의 경우 일반적으로 경증이고 반구진이었으나, 이를 해결하기 위해 종종 투약을 중단해야 했다.

12개월 동안 개를 대상으로 한 연구의 간 소견에 대한 세부 사항과 진행 중인 대상자들에 대한 위험을 최소화하기 위해 취해야 할 조치들을 제공하기 위해 2019년 12월 임상시험자 자료집이 업데이트 되었다 (자세한 내용은 항목 12.2 및 18.1.3 참조). 최신 버전이 관련 규제당국에 아직 제출되지 않았기 때문에, 본 DSUR에 사본을 첨부하였다 (부록 1).

5. 보고 기간 동안 진행 중이거나 완료된 임상시험의 현황

보고 기간 동안 두 용량-반응 2상 임상시험이 완료되었다. GERD 환자들은 최대 6주 동안 5, 10, 20 또는 40 mg의 ZB3579 (n=1665)를 복용하거나 40 mg의 에소메프라졸 (n=409)를 1일 1회 복용하였다. 연구 결과는 ZB3579가 GERD 환자의 위산을 효과적으로 억제하여 내시경 소견 및 증상을 개선시켰으며, 3상 임상 개발 진행 결정을 뒷받침할 수 있었다. 2상 임상시험 결과 5 mg 용량은 부분적인 효과만 보인 반면 40 mg 용량은 20 mg에 비해 추가적인 유효성이 제한적이면서 고용량에서 볼 수 있는 약물이상반응의 비율이 더 높았으므로 3상 임상 프로그램에서는 ZB3579 10-20 mg 1일 1회 복용에 대한 평가를 진행하기로 결정하였다.

첫 번째 3상 임상시험이 2019년 8월 2일부터 시작되었다. 2019년 12월 31일까지 GERD 치료를 위해 에소메프라졸, 란소프라졸 그리고 ZB3579 (최대 12주까지 10 mg, 20 mg 1일 1회 복용)를 복용한 경우의

치료 유효성을 비교하는 3개의 임상시험에 총 1011명의 환자가 등록되었으며, 2/3의 환자는 무작위배정 계획에 따라 ZB3579를 복용하였다. 또한 보고 기간 중 신장 장애 및 간 장애 환자를 대상으로 한 두 개의 연구가 시작되었으며, 세 번째 연구로써 2상 임상 제제와 3상 임상 제제간의 생물학적 이용률 비교 연구가 시작되었다.

보고 기간 동안 진행 중이거나 완료된 임상시험에 대한 자세한 사항은 부록 3에 제시되어 있다.

6. 추정되는 누적 노출

6.1 개발 프로그램에서의 누적 대상자 노출

전체 388명의 건강한 지원자와 3400명의 환자가 ZB3579 임상개발프로그램에 등록되었으며, 이 중 약 2900명의 대상자가 ZB3579를 투여받았다. 총 2074명의 환자가 2상 임상 프로그램에 참여했으며, 1000명 이상의 환자가 3상 임상시험에 등록되었다.

건강한 지원자는 단일 용량 또는 반복 용량의 ZB3579를 최대 7일 동안 복용하였다. 임상 개발 프로그램 동안 GERD 환자는 5-40 mg의 ZB3579를 14일에서 12주까지 매일 복용하였다.

누적 대상자 노출 추정치는 완료된 임상시험들에서의 실제 노출 자료와 진행 중인 임상시험들의 등록/무작위배정계획을 기초로 표 1에 제시하였다.

표 1. ZB3579 임상시험에 노출된 대상자 수의 추산*

치료군	대상자 수**
ZB3579	2938
에소메프라졸/란소프라졸	782
위약	201
기타 대조약	106

* 2019년 12월 31일 기준 환자 및 건강한 지원자 포함

** 교차설계연구 동안 ZB3579를 복용한 대상자 포함

ZB3579에 대하여 나이, 성별, 인종 그룹에 따른 누적 노출 추산치는 부록 4에 제시되어 있다.

1상 임상시험과 2상 임상시험의 제외 기준에 따라 임신 가능성이 있는 여성을 대상으로 한 연구 경험은 한정적이다. 완료된 생식 독성 연구에서 토끼 또는 랫드에서 생식 능력 또는 태아 발달에 대한 유해효과(adverse effects)는 나타나지 않았다. 따라서, 이제는 임신가능성이 있는 여성이 효과적인 피임 수단을 이용한다는 전제 하에 3상 임상시험에 참여할 수 있게 되었다. 이러한 점은 해당 환자군에서 중요한 경험을 제공할 것이다.

6.2 판매 경험으로부터의 환자 노출

본 보고서의 제출 시까지 ZB3579가 시판 허가된 국가는 없다.

7. 일련 목록(Line listing)과 요약표의 자료

관련된 안전성 정보는 일련 목록 (중대한 약물이상반응, SARs)과 누적 요약표 (중대한 이상사례, SAEs)를 사용하여 부록 5와 6에 각각 제시하였다.

7.1 참고 정보

국제약용어(MedDRA) 버전 23.0이 이상사례 코딩에 사용되었다. 일련 목록과 요약표는 주요 기관계 대분류(System Organ Class, SOC)와 대표 용어(Preferred Term, PT) 수준에 따라 알파벳 순으로 정렬되었다.

본 보고서의 목적 상, 예상하지 못한 약물이상반응은 DSUR 보고 기간 시작 시점의 ZB3579에 대한 참고 안전성 정보(RSI)와 일치하지 않으며, ZB3579 임상시험자 자료집은 오심, 복통, 고창, 설사, 피부 발진과 같은 약물이상반응을 포함하도록 2019년 6월에 개정되었다.

7.2 보고 기간 동안 수집된 중대한 약물이상반응의 일련 목록

보고 기간 동안 82명의 환자로부터 94건의 중대한 이상사례(SAEs)가 보고되었으며, 보고한 연구자들 및 조보린제약은 이들 중 27건의 중대한 이상사례가 시험약과 관련이 있을 것으로 보았다. 27건의 중대한 약물이상반응에 대한 자세한 사항은 부록 5에 제시되어 있다. 각 증례 보고는 일련 목록에 한 번씩만 기재하였으며, 조보린제약이 판단하기에 가장 중대한 약물이상반응으로 보이는 사례의 해당되는 기관계 대분류(SOC) 방식으로 제시하였다.

눈가림해제 자료를 포함하여 모든 증례 보고는 의약품 확인(drug identity)이 제공된다. 코드 해제가 아직 완료되지 않은 증례 보고에서는 의약품은 ‘눈가림’으로 식별된다.

7.3 중대한 이상사례의 누적 요약표

부록 6은 ZB3579 임상 개발 프로그램의 시작부터 자료 마감시점(data lock point, DLP) (2019년 12월 31일)까지 보고된 중대한 이상사례(SAEs)의 수를 기관계 대분류(SOC)로 정리하여 누적 요약표로 나타내었다. 부록 R1은 중대한 이상반응(SARs)의 수를 나타내는 유사한 표를 제공한다 (즉, ‘중대한 약물이상반응과 관련 가능성’으로 표시); 이 표에서 MedDRA 대표 용어(PT) 수준에서 ‘예상하지 못한’에 해당되는 것은 별표 표식을 한다.

두 표 모두 다음의 열 항목에 따라 중대한 이상사례 수를 나타낸다; 시험약군 (ZB3579), 위약군, 대조군 그리고 ‘눈가림군’. 동일한 대상자에 대한 두 개의 중대한 이상사례가 같은 MedDRA 대표용어로 코딩되는 경

우, 요약표에서 대표 용어 수준에 대한 하나의 사례로 산출되었다.

8. 보고 기간 동안 임상시험에서 발견된 주요 사항

8.1 완료된 임상시험

보고 기간 동안 조보린제약은 GERD 치료에 6주간 투약한 ZB3579의 완료된 두 개의 용량-반응시험 (3579DD/0013, 3579DD/0014) 자료를 분석하였다. 자료 분석 결과 ZB3579 (10-40 mg 1일 1회 복용)는 내시경 소견의 향상 및 증상의 완화가 있어, 에소메프라졸과 란소프라졸을 활성대조약으로 한 3상 임상 개시를 결정하는데 충분한 수준으로 위산을 신속하게 억제하는데 효과적이었다.

‘Thorough QT study’(항목 3 참조)에서 건강한 지원자가 3초간 동정지(sinus pause)를 경험하였기 때문에 연구 3579DD/0014 연구자는 참가자들을 대상으로 ZB3579(또는 활성 대조약) 치료 개시 후 첫 1주 동안 홀터 모니터링을 수행하였다. 동정지 또는 증상있는 서맥성 부정맥에 대한 추가 보고는 없었다. 치료 군간 심실상성(supraventricular) 또는 심실성 부정맥(ventricular arrhythmia) 발생은 차이가 없었으며, 3상 임상시험에서는 홀터 모니터링이 필요하지 않을 것으로 보였다.

2019년 초에 진행 중이던 2상 임상시험에서 2건의 췌장염(pancreatitis) 증례가 보고되었다. 첫 번째 증례 보고는 52세 여성으로 과거력으로는 GERD, 등통증, 열공 탈장, 고지혈증, 2형 당뇨병 그리고 만성 폐쇄성 폐 질환이 있었다 (3579DD/013/002/023). 해당 대상자가 복용하고 있던 약물은 메트포르민과 심바스타틴이었다. 급성 상복부 통증, 오심 및 구토 증상으로 병원에 입원하였고, 리파아제와 아밀라아제 수치(각각 226U/L, 184U/L까지)가 중등도로 상승하여 급성 췌장염으로 진단되었다. 이 환자는 그 전주에 여러 모임에서 음주를 하였다. 입원 당시 환자는 ZB3579 20mg 1일 1회 8주간 복용해왔고; 시험약은 입원한 시점에 중단되었다. 연구자는 이 이상사례가 시험약 또는 심바스타틴과 관련이 있을 가능성이 있다고(possibly related) 생각하였고, 해당 환자는 연구에서 탈락(withdrawn)되었다. 해당 환자는 현재 완전히 회복되었다.

두 번째 보고(3579DD/013/011/008)는 GERD, 원발성 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis) 과거력이 있는 46세 여성으로 복통이 악화되어 입원하였고, 리파아제와 아밀라아제 수치(각각 489U/L, 733U/L 까지)가 상승되어 급성 췌장염으로 진단되었다. 환자가 병원에 입원하면서 시험약은 중단하였고, 해당 환자는 연구에서 탈락(withdrawn)되었다 - 환자는 입원 전 ZB3579 40 mg을 1일 1회 23일간 복용하였다. 환자는 현재 회복되었으며, 연구자는 해당 사례가 시험약과는 관련이 없다고 생각하였다.

또한, 피부발진은 ZB3579와 관련이 있을 가능성이 있는(possibly related) 약물이상반응으로 알려져 왔는데, 2019년 2월에 다형성 홍반(erythema multiforme) 증례가 보고되었다. GERD, 관상 동맥 질환 과거력이 있는 67세 남성이 ZB3579 10 mg을 1일 1회 5주간 복용한 후 목, 엉덩이 부위, 상지 및 등에 소양성 구진 홍반이 나타났다(3579DD/014/007/014).

병용하고 있던 약물은 fluindione, fish oil capsule과 atenolol이었다. 특별한 진단 검사가 시행되지는 않았지만 다형성 홍반이 진단되었다. 15일간 펙소페나딘(fexofenadine) 치료와 ZB3579 투약 중단 후에 해당 사례가 해결되었다.

8.2 진행 중인 임상시험

2019년 초에 2건의 췌장염 증례가 보고되었으며 (항목 8.1 참조), 2019년 12월에 또 다른 췌장염 증례가 보고되었다. 이는 58세 미만 남성으로 과거력으로는 폭음, GERD, 간경화 그리고 과거 췌장염 병력이 있었다(3579DD/016/003/004). 해당 환자는 2일 전부터 시작된 복통, 등 허리 통증, 오심, 구토로 내원하였고 리파아제와 아밀라아제 수치(각각 436U/L, 689U/L까지)가 상승되어 급성 췌장염으로 진단되었다. 환자는 시험약을 이 사례 발생 4주 전부터 복용하고 있었다. 환자는 시험약을 중단하였고 증상 치료를 통해 완전히 회복되었다. 연구자는 이 이상사례가 시험약과는 무관하다고 생각하여 눈가림은 해제하지 않았고 시험의 종료를 기다리고 있다.

추가적으로 자료 마감시점(DLP) 이후에 ‘간염’ 증례가 보고되었고, 현재 추가적인 임상 세부정보를 얻기 위하여 추적관찰 중이다.

8.3 장기추적조사

현재 ZB3579 연구를 종료한 환자는 장기추적조사의 대상자가 아니다.

8.4 기타 치료적 목적의 시험약 사용

ZB3579에 대한 시판 허가 전 환자사용 프로그램이 시작되지 않았다.

8.5 병용요법과 관련된 새로운 안전성 정보

ZB3579는 단독투여이기 때문에 해당사항이 없다.

9. 비중재적 연구에서 조사된 안전성 정보

검토 기간 동안 시작, 진행, 종료 또는 보고된 ZB3579의 관찰 연구 또는 역학 연구는 없다.

10. 기타 임상시험/연구로부터 보고된 안전성 정보

ZB3579에 대하여 진행된 다른 연구들은 없다.

11. 시판 후 사용 경험에 의한 안전성 정보

ZB3579 가 시판 허가된 국가는 없다.

12. 비임상 자료

최근 완료된 ZB3579에 대한 6개월의 랫드 대상 연구와 12개월의 개 대상 연구에서 나온 자료가 분석되었다. 관련 정보는 아래 요약되어 있다.

12.1 위 효과 (Gastric effects)

ZB3579를 투약한 모든 랫드와 개의 위는 점막 표면이 두꺼워졌으며, 시험약이 위산 분비를 지속적이고 강력하게 억제함으로써 고가스트린혈증의 과형성 효과(trophic effect) 와 관련된 형태학적인 변화가 나타났다. 이러한 변화는 3개월의 랫드나 개 대상 ZB3579 연구들 및 프로톤 펌프 억제제(PPI)를 투약한 유사한 연구들에서 이미 보고된 바 있는데, 위산 억제의 결과로 인한 과도한 약리학적 효과/적응적 변화로 생각된다.

12.2 간 소견 (Liver findings)

임상 병리 측정에서 ZB3579를 12개월간 개에게 경구 투여한 모든 용량 (1, 10, 50 mg/kg/day)에서 높지는 않으나 지속적인 ALT 수치의 상승을 확인했으며, 투여 기간 및 용량 의존적이었으며, 복용중단 기간 중에 회복 되었다.

또한, 조직병리학 검사에서 간에서 경미한 염증성 변화를 관찰할 수 있었다. 대조군을 포함한 모든 개의 간에서 산발적인 부위에서 중심소엽성 염증이 나타났고, 중등도는 경미한(minimal)으로 기록되었다. 중간 용량 및 고용량을 복용한 개는 만성 염증성 패턴과 일치하는 변화를 보였으며, 염증의 중등도는 경미한 또는 경증(mild)으로 기록되었다. 또한 중심소엽성 염증의 발생률은 대조군과 비교하여 고용량을 복용한 수컷에게서 더 높게 나타났다. 치료군의 동물들은 간 내에서 만성 염증에 해당하는 결합조직의 양이 증가하였고, 세포 교체(cell turnover)를 나타내는 색소침착대식세포 들 내에서 리포푸신(lipofuscin) 이 관찰되었다.

이러한 발견들은 치료군 동물들에서 관찰된 ALT수치 상승과 상관관계가 높으며, 지속적인 ALT 수치 상승은 조직병리학적 변화 발생에 선행하므로 간 손상의 신뢰할 만한 지표인 것으로 보인다. ALT는 본질적으로 개에게서 간 특이적이며, ALT 상승은 일반적으로 간세포의 손상을 나타낸다. 개에게서 ALT의 반감기는 비교적 짧으며, 연구 내내 관찰되는 이러한 증가된 수치는 미미한 저등급 간세포 손상과 일치한다.

반면, 6개월 간의 랫드 또는 3개월 동안의 개 연구들에서는 ALT수치의 상승이 명백하지 않았으며, 간의 조직병리학적 소견이 관찰되지 않았다.

이러한 결과의 임상적 의미는 본 DSUR의 항목 18.1.3에서의 고려사항이다.

12.3 자극과민성 (Irritability)

이전의 4주 독성 연구에서, 암컷 또는 수컷 개는 ZB3579를 최대 50 mg/kg/day 용량으로 경구 투여 받았다. 과민성은 10, 50 mg/kg/day 용량을 복용한 시험군에서 관찰되었다. 그러나, 암컷 또는 수컷 개를 대상으로 비슷한 용량의 ZB3579를 경구 투여한 12개월 간의 개 대상 연구에서는 어떤 그룹에서도 과민성이 관찰되지 않았다. 이러한 차이점의 원인은 알 수 없으며, 연구들은 연구 기간이 다르고 다른 계약 연구소에서 수행되었다.

단기 또는 장기 랫드 연구에서는 과민성이 관찰되지 않았다.

13. 문헌

보고대상 조사기간 동안 ZB3579를 인용한 문헌 및 논문은 없다.

10월에 시판 제산제에 대한 환자-대조군연구 결과가 게재되었다(Smith J et al 2019). 연구에 따르면 현재 사용중인 프로톤 펌프 저해제(PPI)는 치료 기간에 상관없이 비복용군과 비교하여 세균성 위장염 발병 위험의 증가와 관련이 있었다(상대 위험도(RR): 2.6; 95% 신뢰 구간(CI): 2.1-3.2), 반면 H2수용체 길항제는 관련성이 관찰되지 않았다(RR: 1.2; 95% CI: 0.8-1.5). 증례그룹 내에서 위장염 발병을 유발하는 주요 균 종은 *Campylobacter* (n=4253)와 *Salmonella*(n=1956)였다. 기타 박테리아와 관련된 위장염의 위험비는 한정된 증례 수로 인해 계산할 수 없었다(*Shigella*, n=276, *C. difficile*, n=28). 본 연구의 결과는 제산제 치료는 *Salmonella*나 *Campylobacter*와 같은 위장관 감염의 위험성을 약간 증가시킬 수 있다는 효과에 대한 프로톤 펌프 저해제의 제품 허가사항에 이미 존재하는 문구를 반영한다.

이러한 결과에 대한 ZB3579의 관련성은 알려져 있지 않다. 그러나 위와 같은 결과가 산 분비의 효과적 감소와 관련성이 있다면, ZB3579로 치료받은 환자에게서 유사한 결과가 나타날 수 있음이 예상된다.

14. 다른 DSUR

조보린제약은 다른 기관에서 시행된 ZB3579의 임상시험들에 대해 알고 있지 않다.

15. 유효성 부족

해당 사항 없음. ZB3579는 중대하거나 생명을 위협하는 질병의 치료를 목적으로 하지 않는다.

16. 특정 지역 관련 정보

부록 R1 - R7에서 현지 요구를 충족하는 정보를 다음과 같이 제공한다:

- R1 중대한 이상반응(SARs)의 누적 요약표
- R2 보고 기간 동안 사망한 대상자의 목록
- R3 보고 기간 동안 임상시험에서 중도 탈락한 임상 의 목록
- R4 US IND의 경우 해당되는 1상 임상시험 계획서의 주요 변경
- R5 제조공정의 중대한 변경
- R6 US IND의 경우 해당되는 다음 해의 연구개발 계획에 대한 설명
- R7 US IND의 경우 해당되는 미해결 안전의 기록

17. 자료 마감시점 이후 보고된 정보

본 의약품 임상시험 안전성 정보 평가 결과(DSUR)의 자료 마감시점(data lock point, DLP) 이후, 조보린제약은 GERD치료를 위해 9주 동안 1일 1회 20mg의 ZB3579를 복용한 57세 여성에서의 '간염'에 대한 최초 증례 보고를 받았다(3579DD/015/005/012). 해당 대상자는 고지혈증 치료를 위한 불특정한 스타틴을 복용하고 있었다. 연구자는 이 사례가 시험약과 관련이 있을 가능성(possibly related)이 있다고 보고하였다. 해당 사례에서 ZB3579의 가능성 있는 역할과 임상적 세부 사항을 명확하게 하기 위해 추적관찰 중이다.

18. 안전성의 전체적 평가

18.1 위해성 평가

18.1.1 가능성 있는 약물이상반응 (Possible adverse reactions)

완료된 2상 임상시험들을 분석으로 부터 가능성 있는 소수의 약물이상반응이 확인되었다 (오심, 복통, 고창, 설사, 피부 발진); 두통은 이전의 1상 임상 프로그램 중에 확인되었다. 두통은 건강한 지원자를 대상으로 한 단회 및 다회 용량 증량 시험들에서 용량-제한 효과(dose-limiting effect)로 생각될 정도로 종종 심각했으나, 용량-관련성이었고 기본적으로는 경증이었다. 일부 피부 발진 증례의 경우 피부 발진이 해결될 때까지 치료를 중단해야 했지만, 대부분의 약물이상반응의 경우 치료를 지속하는 중에 호전되었다.

다형성 홍반 증례 보고를 받은 후 (항목 8.1 참조), 3상 임상 자료에서는 이에 대한 임상적 특성을 결정하기 위해 중증 피부 반응 가능성이 있는 보고들을 세부적인 추적 검사와 함께 면밀하게 모니터링하고 있다.

18.1.2 자극과민성 (Irritability)

선행된 28일 간의 개 대상 연구에서는 과민성이 관찰되었지만, DSUR 기간 중 수행된 12개월간의 개 대상 후속 연구에서는 관찰되지 않았다(항목 12.3 참조). 완료된 용량-범위 연구 또는 중추 신경계 효과의 다른 근거들에서도 과민성에 대한 보고는 없었다. 결과적으로 ‘과민성’은 ZB3579를 복용하는 환자들에게 더 이상 잠재된 위험으로 간주되지 않는다.

18.1.3 간 소견 (Liver findings)

최근 완료된 12개월 간의 개 대상 연구 결과, ZB3579는 간에서 경증 염증과 연관이 있을 수 있음을 시사하였다.

1상 임상에서 건강한 지원자 253명을 대상으로 단회 용량 (최대 160mg) 및 다회 용량을 최대 10일간 (1일 최대 80mg) 복용하였다. 또한 286명의 환자들은 14일간 ZB3579 (1일 최대 40mg)를 복용하였다. 해당 연구들에서 간 기능 검사(Liver function tests, LFT)의 평가에서는 ZB3579로부터 기인하는 임상적으로 유의한 상승은 나타나지 않았다. ZB3579군 및 위약군의 일부 대상자에게서 ALT와 AST의 비교적 경미하고 가역적인 증가(< 정상 상한치의 2 배)가 관찰되었지만, 이는 ZB3579의 노출이 아닌 다른 요인으로부터 기인한 것이었다.

완료된 2상 용량-결정(dose-finding) 임상시험에서 GERD환자들은 매일 최대 6주간 5-40mg ZB3579를 복용하거나 40mg의 에소메프라졸을 복용하였다. 간 기능 검사(LFTs)는 투약 기간 동안 1, 2 및 6주차 그리고 연구 종료 2주 후에 실시하였다. LFT 수치의 변동이 관찰되었지만 모든 치료군에서 치료 기간 중 간 효소가 상승하는 경향성은 관찰되지 않았다. ZB3579를 복용한 8명의 환자는 ALT-값 > 3x ULN 수치를 나타내었고 빌리루빈 수치의 상승과는 관련성이 없었다; 에소메프라졸을 복용한 2명의 환자는 ALT 값 > 3x ULN을 나타내었다. 자료 평가 결과, ALT > 3x ULN을 나타낸 환자들 모두 해당 수치에 대하여 시험약복용 외 임상적으로 타당한 설명을 할 수 있었다. (예, 음주, 감염성 단핵구증, 병용투여 약물, 복용 전 이미 수치 상승, 복용을 계속하는 동안 수치의 정상화)

1, 2 상 임상시험 프로그램에서 간 장애는 명백하지 않았지만, 환자 대부분의 치료 기간은 비교적 짧았으므로 임상적 효과와 관련하여 결론지을 수 없다. 3상 임상 프로그램에서는 ZB3579를 최대 12주간 복용하는 연구를 통해 ZB3579가 사람의 간에 미치는 영향과 관련한 실질적인 자료를 제공하여 개를 대상으로 한 임상적 소견을 대체할 수 있을 것으로 예상된다. 그럼에도 불구하고 3상 임상시험 계획서는 개를 이용한 연구결과를 고려하여 이 임상에 참여한 환자에 대한 잠재된 위험을 관리하기 위해 개정되었다:

1. 제외 기준 추가: 이전 혹은 현재 간 질환이 있는 환자 및 ALT > 1.5xULN 또는 빌리루빈 > ULN 환자
2. 개별적인 정지 규칙(stopping rules)을 적용하여 LFT를 자주 모니터링 한다. 12주간 진행 중인 세 개의 3상 임상시험들에서 환자는 이제 1, 2, 4, 8 그리고 12주차 및 투여 2주 후에 LFT를 측정한다. 또한 간 질환을 암시하는 징후 또는 증상(식욕 부진, 오심, 구토, 우상복부 통증, 피로, 기면, 독감-유사 증상, 소양증, 황달)이 있을 때 환자는 즉시 연구자를 방문할 것을 권고하도록 하였다. 이제 각 임상시험의 임상시험 계획서의 증례 처리 계획에는 ALT, AST 수치의 상승 또는 ALP > 3xULN을 나타내는 환자가 있는 경우 중앙실험실(central laboratory)에서 ZB3579 연구팀과 연구자에게 알립 팩스를 발송해야 함을 명시하였다. 해당 환자의 경우 검사 결과가 알려진 시점부터 3일 내에 LFT이상 원인을 파악하기 위한 추가적인 검사, 지속적인 모니터링, 신체 검사 및 병력 확인, 필요한 경우 추가 검사를 위해 시험기관에 방문하도록 연락 할 것이다. 만약 ALT, AST 또는 ALP가 5x ULN 초과이거나 ALT, AST 또는 ALP가 3x ULN 초과이면서 총 빌리루빈 수치가 2x ULN 초과인 경우 시험약을 즉시 중단한다.

개 대상의 비임상시험에 근거하여 지속적인 ALT 수치의 상승은 조직병리학적 변화에 선행하는 간 이상의 신뢰할 만한 지표로 보인다. 따라서 진행 중인 임상시험에 참여 중인 환자들의 안전성을 보장하기 위해 LFT 상승에 대한 조치 계획의 적용에 힘쓴다.

마지막으로 조보린제약은 3상 임상시험에 참여중인 환자들의 안전을 감독하고 분석하기 위해 자료모니터링위원회(DMC)를 설립하였다. 조보린제약은 검사 및 이상사례(AE)를 입수하게 되면 DMC에 제공한다. 위원회는 진행 중인 자료를 필요시 평가할 수 있도록 무작위 코드의 사본에 접근할 수 있다. 위원회는 임상시험 참가자들에게 간 부작용 의심 여부와 상관없이 매달 조보린제약에 보고서를 제공할 것이다.

ZB3579의 Global Safety 의사와 임상연구팀 의사가 전체 임상시험 참여자들에 대한 간 검사 수치를 눈가림이 유지된 채로 매주 온라인으로 평가하며 DMC 활동을 보완할 것이다. ZB3579 임상팀은 자체 검토에서 설명할 수 없는 이상이 감지된 경우 자료모니터링위원회에서 눈가림 해제 평가를 검토할 수 있도록 자료모니터링위원회에 전달할 것이다.

18.1.4 채장염

ZB3579의 임상시험 동안 2상 임상시험에서 2건 (항목 8.1 참조), 진행 중인 3상 임상시험에서 1건 (항목 8.2 참조)으로 총 3건의 채장염 증례가 있었다. 3건의 각 증례에 대해 타당한 설명이 있었으며 ZB3579과의 인과 관계는 아직 결정되지 않았다. 그럼에도 불구하고, 3상 임상 프로그램이 진행되는 동안 채장염에 관한 추가 증례에 대해 주의를 기울여 채장염과 시험약의 인과 관계는 지속적으로 검토될 것이다.

18.1.5 잠재적 상호작용

약물 대사 연구에서 ZB3579는 사이토크롬 P450 효소에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 따라서 ZB3579의 임상 약동학은 P450 유도제 또는 억제제에 영향을 받지 않을 것으로 예상된다. 그러나, 보고 기간 이전에 수행된 제산제와의 상호작용 연구에서 제산제와 병용 투여 할 때 ZB3579의 생체이용률을 낮출 수 있음이 증명되었다. 따라서 현재 임상시험 계획서는 제산제 복용 2시간 전 ZB3579를 복용하도록 하였다.

많은 수의 GERD 환자들은 동반 질환 때문에 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)를 복용한다. 현재까지 ZB3579와 NSAIDs의 임상적으로 중요한 상호작용은 밝혀지지 않았다. NSAIDs와의 상호작용에 대해 공식적으로 수행된 연구는 없지만, NSAIDs와의 잠재적 상호작용은 진행 중인 3상 임상 프로그램의 일부로서 평가될 것이다.

18.2 유익성-위해성의 검토

ZB3579는 성인의 GERD 치료를 1차 적응증으로 개발되고 있다. 이는 기존 치료법 (프로톤 펌프억제제 및 H2 길항제)과 달리 더 빠르고 완전하게 위산 억제를 오래 지속시킴으로써 GERD 치료의 유효성을 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.

보고 기간 동안 조보린 제약은 GERD 치료를 위해 ZB3579를 6주간 투약한 완료된 두 용량-범위 시험 (3579DD/0013, 3579DD/0014)의 자료를 분석했다. 자료 분석 결과는 ZB3579가 위산을 효과적으로 억제하여 내시경 소견의 호전 및 증상의 개선을 유도하였고, 에소메프라졸과 란소프라졸을 활성대조약으로 한 3상 임상시험의 시작을 결정하는데 충분한 근거가 되었다.

위장관 증상 및 피부발진이 가능성 있는 약물이상반응으로 확인된 것은 ZB3579의 긍정적으로 기대되는 유익성-위험 프로파일에 영향을 미치지 않는다. 따라서 기존 임상시험 계획서나 대상자동의서 개정은 필요하지 않다.

개에서의 간 소견에 대한 최종적인 임상 영향에 대해서는 아직 결정된 바 없다; ZB3579 임상시험에 참여하는 개별 환자에 대한 위험은 자료모니터링위원회의 지속적인 자료 감시와 더불어 강화된 LFT 모니터링 및 중지 규칙의 시행을 통해 관리되고 있다.

체장염과 중증 피부 반응은 3상 임상 프로그램 진행됨에 따라 면밀히 모니터링해야 할 사항으로 확인되었다.

19. 중요한 위해성의 요약

해당 항목에서는 ZB3579의 임상 프로그램이 진행되는 동안 인지하게 된 주요 확인되거나 잠재된 위험에 대해 요약한다. 보고 기간 동안 인지된 주요 잠재된 위험들은 다음과 같다.

- 간독성
- 체장염
- 중증 피부 반응

더 자세한 사항은 표2를 참조한다.

표 2. 사전에 인지되었거나 진행 중인 주요 위해성 요약

잠재된 위험	비임상시험 자료	임상시험 자료	조치
과민성	28일간의 개 대상 시험: 중간-용량을 복용한 개들에서 과민성이 관찰됨. 12개월간의 개 대상 시험: 동일한 용량에서 과민성이 관찰되지 않음. 랫드 대상 시험: 과민성이 관찰되지 않음.	1, 2상 임상시험: 과민성이 관찰되지 않음. 더 이상 잠재된 위험으로 고려하지 않음	해당 잠재된 위험의 상태는 진행중인 3상 임상 결과 를 통해 확인할 것임.
간 독성	12개월간의 개 대상 시험: ZB3579는 경증 간염증과 연관 가능성이 있음.	1, 2상 임상시험: 간 손상에 대한 증거 없음.	1, 2상 임상시험 기간이 비교적 짧기 때문에 개 대상 시험 결과를 대체하기 위해 더 긴 기간의 임상시험이 요구됨. 3상 임상시험 계획서는 대상자의 간 손상에 대한 잠재된 위험을 관리하기 위해 개정되었음: <ul style="list-style-type: none"> • 제외 기준의 추가 • 강화된 LFT 모니터링 • 정지 규칙 • 자료모니터링위원회 설립
체장염	발견되지 않음	체장염에 대한 3건의 증례	3상 임상시험 프로그램이

		보고가 있었음. 각 증례에 대해 타당한 설명이 있었으며 ZB3579과의 인과관계는 아직 결정되지 않음.	진행됨에 따라 취약점에 대한 내용은 지속적으로 검토 중이며, 추가 증례 보고서에 대해 즉시 주의를 기울이도록 할 것임.
중증 피부 반응	발견되지 않음	2상 임상시험은 환자가 ZB3579 복용 할 때 피부 발진을 경험할 수 있음을 시사함. 2상 시험에서 1건의 다형성 홍반 증례가 보고됨.	3상 임상시험에서는 해당 증례에 해당하는 환자에 대한 추적 관찰을 포함하여, 중증 피부 반응(예, 다형성 홍반, 스티븐스-존슨 증후군, 독성 표피 괴사 증후군)에 대한 보고를 더 면밀히 모니터링 할 것임.

확인된 위험	비임상시험 자료	임상시험 자료	조치
없음	해당 없음	해당 없음	해당 없음

20. 결론

2상 임상시험 자료 검토 결과 오심, 복통, 고창, 설사, 피부 발진이 약물이상반응으로 확인되었다.

간 독성, 취약염 그리고 중증 피부 반응은 중요한 잠재된 위험으로 확인되어 3상 임상 프로그램이 진행되는 동안 면밀히 모니터링 될 것이다.

대상자의 간 손상 위험을 관리하기 위해 3상 임상시험 계획서는 제외 기준의 추가, 정지 규칙, 강화된 간 기능 검사(LFTs), 자료모니터링위원회의 감독을 추가하여 개정되었다.

ZB3579와 관련성이 확인된 잠재된 위험들은 GERD 환자들에게 제공될 유익성에 의해 정당화된다.

본 문서는 예시를 제시하기 위한 목적으로 제작된 가상의 문서입니다.

부록1

임상시험자 자료집 (Investigator's Brochure)

본 DSUR에는 다음 사항이 첨부되어 있다:

2019년 12월 1일자 ZB3579의 임상시험자 자료집

본 문서는 예시를 제시하기 위한 목적으로 제작된 가상의 문서입니다.

부록 2

규제당국의 주요 요구사항 누적표

날짜	기관/국가	요구사항	현황
2017년 11월 25일	FDA/미국	미국 2상 임상에서 홀터 모니터링이 요구됨. (3579DD/014)	연구 종료 - 유의한 발견은 없었음

부록 3

진행 중이거나 완료된 임상시험의 현황

부록 3A. 보고 기간 동안 진행 중인 시험 개요

임상시험 ID	시험 단계	국가 (지역)	시험 제목	시험 설계	용법·용량	임상시험 대상자군	FVFP*	등록 예정 대상자 수
3579DD/016	3	유럽	GERD 환자의 안전성 및 유효성 평가	무작위 배정, 이중 눈가림, 평행, 활성 대조군	12주 동안 ZB3579 10-20 mg 또는 에소메프라졸 40 mg po od	남성/여성 나이: 18-90 GERD 환자	2019년 8월 2일	ZY 10mg: 500 ZY20mg: 500 에소메프라졸:500
3579DD/017	3	미국 캐나다	GERD 환자의 안전성 및 유효성 평가	무작위 배정, 이중 눈가림, 평행, 활성 대조군	12주 동안 ZB3579 10-20 mg 또는 에소메프라졸 40mg po od	남성/여성 나이: 18-90 GERD 환자	2019년 8월 3일	ZY 10mg: 500 ZY 20mg: 500 에소메프라졸: 500
3579DD/018	1	영국	신장애 시험	무작위 배정, 이중 눈가림, 평행	7일 동안의 ZB3579 10mg po od	남성/여성 나이: 18-65 신 기능 장애 환자들	2019년 12월 4일	ZB3579: 18
3579DD/019	1	영국	간장애 시험	무작위 배정, 이중 눈가림, 평행	7일 동안의 ZB3579 10mg po od	남성/여성 나이: 18-65 간장애 환자들	2019년 11월 24일	ZB3579: 18
3579DD/020	3	유럽	GERD 환자의 안전성 및 유효성 평가	12주의 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행, 활성 대조군	12주 동안의 ZB3579 10-20mg 또는 란소프라졸 30mg po od	남성/여성 나이: 18-90 GERD 환자	2019년 9월 13일	ZY 10mg: 500 ZY 20mg: 500 란소프라졸: 500
3579DD/021	1	영국	생체이용률 연구 (2상 vs 3상 시험 제형)	무작위 배정, 이중 눈가림, 교차	ZB3579 10-20 mg po sd (x2제형)	남성 나이: 18-45 건강한 지원자	2019년 12월 5일	ZB3579: 12

* FVFP = 첫 환자의 첫 방문일

** 노출 대상자 수 - 무작위 배정 계획과 2019년 12월 31일까지 등록된 환자수를 근거로 추산된 숫자

본 문서는 예시를 제시하기 위한 목적으로 제작된 가상의 문서입니다.

3B. 보고 기간 동안 완료된 임상시험의 개요

임상시험 ID	Phase	국가 (지역)	시험 제목	시험 설계	용법·용량	임상시험 대상자군
3579DD/013	2	유럽	GERD 환자의 안전성과 유효성에 대한 용량-반응 시험	6주 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행, 활성 대조군	ZB3579: 5-40 mg po od 에소메프라졸: 40 mg po od	남성/여성 나이: 18-90 GERD 환자
3579DD/014	2	미국 캐나다	GERD 환자의 안전성과 유효성에 대한 용량-반응 시험	6주 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행, 활성 대조군	ZB3579: 5-40 mg po od 에소메프라졸: 40 mg po od	남성/여성 나이: 18-90 GERD 환자

부록 4

인구통계학적 자료의 누적 요약표

표 1. 연령 및 성별에 따른 모든 임상시험에서의 ZB3579에 대한 누적 대상자 노출 추정치*

연령 (세)	대상자 수		
	남성	여성	합계
< 18	0	0	0
18 - 65	1075	771	1846
66 - 75	169	211	380
> 75	6	12	18
합계	1250	994	2244

*2019년 12월 31일을 기준으로 완료된 임상시험 자료

표 2. 인종 그룹에 따른 임상시험에서 ZB3579에 대한 누적 대상자 노출 추정치*

인종 그룹	대상자 수
백인	1779
흑인	392
동양인	59
기타	14
알 수 없음	0
합계	2244

*2019년 12월 31일을 기준으로 완료된 임상시험 자료

부록 5 중대한 이상반응(SARs) 일련 목록

기관계 대분류(SOC):: 면역계 장애

시험 식별 번호 / 계획서 승인번호 ¹⁾	증례ID/ 대상자 번호 ²⁾	국가 성별 연령	중대한 약물이상반응	결과 ³⁾	발현일 발현까지 의 시간 ⁴⁾	의심 약물	일일 용량 투여 경로 제형	치료일 치료 기간
3579DD/013 [2017-001234-56]	2019UK01234 013/012/005	영국 여성 56세	알레르기 반응 발진 부종 저혈압	해결됨	2019년 3월 15일 14일	ZB3579	20 mg po 정제	2019년 3월 9일 ~ 2019년 3월 15일 14일

기관계 대분류(SOC): 대사 및 영양 장애

본 문서는 예시를 제시하기 위한 목적으로 제작된 가상의 문서입니다.

시험 식별 번호 / 계획서 승인번호 ¹⁾	증례ID/ 대상자 번호 ²⁾	국가 성별 연령	중대한 약물이상반응	결과 ³⁾	발현일 발현까지 의 시간 ⁴⁾	의심 약물	일일 용량 투여 경로 제형	치료일 치료 기간
3579DD/014 [n/a]	2019US04321 014/010/003	미국 여성 78세	저나트륨혈증	해결됨	2019년 2월 26일 24일	ZB3579	10 mg po 정제	2019년 2월 9일 ~ 2019년 2월 26일 24일

1) 시험 식별 번호 / 계획서 승인번호 - 해당되는 경우 [NCT 또는 EudraCT #]

2) 대상자 번호: 시험/시험기관/대상자 번호

3) 증례 수준(Case level)(예: 해결됨, 사망, 개선됨, 후유증, 알 수 없음)

4) '주요' 중대한 약물이상반응에만 한함

부록6

중대한 이상사례의 누적 요약표

기관계 대분류 (SOC) 대표 용어	2019년 12월 31일까지의 총합			
	ZB3579	눈가림군	활성 대조군	위약군
혈액 및 림프계 질환				
혈소판 감소증	0	2	1	0
백혈구 감소증	1	0	1	0
심장 질환				
협심증	0	1	0	0
심근경색	1	0	1	0
심실빈맥	0	1	0	0
위장관 질환				
복통	3	2	2	0
퀘장염	2	1	0	0
기타	기타	기타	기타	기타

본 문서는 예시를 제시하기 위한 목적으로 제작된 가상의 문서입니다.

부록7

논문 초록

검토 기간 동안 ZB3579와 관련된 연재 발표는 없었다.

부록 R1

중대한 이상반응(SARs)의 누적 요약표

<u>기관계대분류 (SOC)</u>	2019년12월31일까지의 <u>합계</u>			
	대표 용어	ZB3579	눈가림군	활성 대조군
<u>혈액 및 림프계장애</u>				
혈소판 감소증*	0	1	1	0
<u>위장관 장애</u>				
복통*	1	2	1	0
췌장염*	1	0	0	0
<u>기타</u>	기타	기타	기타	기타

*예상하지 못한 용어(term)는 별표로 표시함.

부록 R2

보고 기간 동안 사망한 대상자의 목록

시험 식별 번호 / 계획서 승인번호 ¹⁾	증례 ID/ 대상자 번호 ²⁾	국가 성별 연령	사망 원인	발현일 ³⁾ 발현까지의 시간 ³⁾	의심 약물	일일 용량 투여 경로 제형	치료일 치료 기간
3579DD/013 [2017-001234- 56]	2019UK01256 013/034/019	영국 남자 57세	심근 경색	2019년 3월 18일 5주	ZB3579	20mg 경구투여	2019년 2월 11일 - 2019년 3월 18일 5주
3579DD/015 [n/a]	2019US02345	미국 여자 62세	패혈증 다발성 장기 부전	2019년 10월 1일 4주	눈가림 상태	눈가림 상태	2019년 9월 3일 - 2019년 10월 14일 6주

1) 시험 식별 번호 / 계획서 승인번호 - 해당되는 경우 [NCT 또는 EudraCT #]

2) 대상자 번호: 시험/시험기관/대상자 번호

3) '주요' 중대한 약물이상반응에만 한함

부록 R3.

보고 기간 동안 임상시험에서 중도 탈락한 대상자의 목록

보고 대상 기간동안 68명의 환자들이 이상 사례와 관련하여 중도 탈락하였다. 그 중, 55명의 환자들이 ZB3579를 복용하였으며(5mg 5명, 10mg 9명, 20mg 11명, 40mg 30명), 13명의 환자들이 에소메프라졸을 복용하였다. 18명의 환자들은 중대한 이상 사례로 인하여 중도 탈락하였다; 이들 중 12명의 환자들은 ZB3529를 복용하였고, 5명은 에소메프라졸을 복용 하였으며, 나머지 한 명은 란소프라졸을 복용하였다.

연구에서 중도 탈락한 대부분의 이상사례는 위장관 증상, 두통, 피부 발진 등으로 사실상 심각하지 않았다.

검토기간동안 연구에서 대상자의 동의철회(withdrawal)의 원인이 된 이상사례에 대한 세부사항은 아래 표에 제시하였으며 중대한 이상사례는 굵은 글씨로 강조하였다.

표 R3

보고 기간 임상시험에서 중도 탈락한 대상자

기관계 대분류: 면역계 장애

시험 식별 번호 / 계획서 승인번호 ¹⁾	증례ID/ 대상자 번호 ²⁾	국가 성별 연령	이상사례	시험약	의견
3579DD/013 [2017-001234-56]	2019UK01234 013/012/005	영국 여성 56세	알레르기 반응 발진 부종 저혈압	ZB3579	입원. 약물 알레르기 진단. 첫 ZB3579 복용부터 발현까지 시간은 2주이며, 첫 아목시실린 투여로부터 발현까지의 시간은 3일이었다. (홍부 감염). 연구자는 해당 반응이 ZB3579 또는 아목시실린과 관련이 있을 수 있다고 생각함.

기관계 대분류(SOC): 대사 및 영양 장애

본 문서는 예시를 제시하기 위한 목적으로 제작된 가상의 문서입니다.

시험 식별 번호 / 계획서 승인번호 ¹⁾	증례ID/ 대상자 번호 ²⁾	국가 성별 연령	이상사례	시험약	의견
3579DD/014 [n/a]	2019US04321 014/010/003	미국 여성 78세	저나트륨혈증	ZB3579	입원. 고콜레스테롤혈증, 고혈당, 당뇨병의 과거력 다수의 병용 약물 복용. 연구자는 ZB3579와 알티지드/스피로노락톤 (Altizide/Spironolactone)을 공동 의심 약물로 간주함.

1) 시험 식별 번호 / 계획서 승인번호 - 해당되는 경우 [NCT 또는 EudraCT #]

2) 대상자 번호: 시험/시험기관/대상자 번호

본 문서는 예시를 제시하기 위한 목적으로 제작된 가상의 문서입니다.

부록 R4

US IND의 경우 해당되는 1상 임상시험계획서의 주요 변경

보고 기간동안 US IND와 관련한 1상 임상시험계획서의 변경은 없었다.

부록 R5

제조공정의 증대한 변경

2019년에 ZB3579의 제조 공정이 규모 증대(scale-up)되어 3상 임상 프로그램을 위한 충분한 양의 제품 생산이 가능하게 되었다. 대규모 임상시험과 이후 시판을 위한 제품의 대량 생산을 위하여 부형제로 metacrylic acid co-polymer를 첨가하는 과정이 추가되었다.

Metacrylic acid co-polymer첨가가 ZB3579의 약력학/약동학적 특성을 변화시키지는 않을 것으로 예상된다. 제조공정이 비교적 최근에 변경되었기 때문에 이러한 사실을 3상 임상시험 프로그램 시작 전에 확인할 수 없었다. 2상 임상과 3상 임상의 제형 비교를 위한 약력학/약동학 생체이용률 시험(PK/PD bioavailability study) (3579DD/021)이 건강한 대상자를 대상으로 최근 진행 중이다.

부록 R6

US IND의 경우 해당되는 다음 해의 연구개발 계획에 대한 설명

3상 임상시험 (3579DD/016, 3579DD/017 & 3579DD/020)의 대상자 등록은 다음 해에도 계속될 것이며, 2021년 상반기에 종료될 것으로 기대하고 있다.

세 개의 1상 임상시험 (3579DD/018 - 신장애; 3579DD/019 - 간장애; 3579DD/021 - 생체이용율)이 2020년에 종료될 예정이며 이에 따른 임상 연구 보고서를 제출할 예정이다.

2020년 하반기에 본 의뢰자는 ZB3579의 소화성 궤양 질환 치료를 위한 새로운 임상시험계획신청을 할 예정이며 가까운 시일 내에 임상시험 전 종합상담(pre-IND meeting)을 요청할 계획이다.

본 문서는 예시를 제시하기 위한 목적으로 제작된 가상의 문서입니다.

부록 R7

US IND의 경우 해당되는 미해결 안건의 기록

본 의뢰자가 US IND에 답변, 의견, 회의를 희망하거나 요청하고자 하는 미해결 안건은 없다.

참고 B. 연구자 임상시험

본 문서는 예시를 제시하기 위한 목적으로 제작된 가상의 문서입니다.

[ICH E2F]

[예시용: DSUR - 연구자 임상시험]

Vasculogenesis Growth Factor-2 (VGF-2)
의약품 임상시험 안전성 정보 평가 결과 (DSUR) 보고 #2

보고 기간: 2018년 4월 17일 - 2019년 4월 16일

주의: 본 보고서는 눈가림 해제 이상사례를 포함하고 있음.

[의뢰자 이름] 김 임 상

[의뢰자 소속] 케이병원

[주소] 충청북도 청주시 흥덕구

오송읍 오송생명2로 187

서명.....

[담당자 성명, 직함] 김 임 상, 내과 부교수

날짜: 2019년 6월 21일

본 문서는 기밀 정보를 포함하고 있음.

종합요약

맥관 신생 성장인자-2 (Vasculogenesis Growth Factor-2, 이하 VGF-2)는 XYZ Superfamily에 속하는 성장인자로서, 37-kD 크기의 폴리펩티드이다. VGF-2는 VGF-R 수용체와 상호작용하여 혈관내피세포에 분열촉진 효과(mitogenic effects)를 발휘하고, 내피세포의 세포간 연결을 안정화한다. VGF-2는 이와 같은 작용 기전에 의하여 측부혈관(collateral blood vessels) 생성을 가속화시킬 것으로 추측된다.

DrugCo회사에서는 VGF-2를 안정형 관상 동맥 질환 환자의 협심증을 적응증으로 개발하고 있다. 본 의뢰자는 말초동맥질환(peripheral artery disease, PAD) 환자를 대상으로 VGF-2의 효과를 평가하고 있다. 말초동맥질환 모델(편측 대퇴 동맥 결찰술) 토끼 실험에서, 동맥신생의 증가(bromodeoxyuridine 표지 양성반응을 통해 증명), 사지 관류 개선(형광 미세구를 통해 증명), 그리고 사지 생존의 증가를 통해 VGF-2가 측부혈관 발달을 촉진한다는 것을 입증하였다. 본 의뢰자는 말초동맥질환 환자에 대하여 VGF-2의 효과를 평가하기 위하여 2상 임상시험("Safety and Activity of VGF-2 in Peripheral Artery Disease, SAVY")을 시작하였다. 본 시험의 1차 목적은 말초동맥질환 환자군에 대한 VGF-2의 안전성, 내약성, 약동학을 평가하는 것이다. 또한 6분 보행검사(6-minute walk test, 6-MWT) 개선 효과와 같은 VGF-2의 생물학적 활성 증거를 얻고자 한다. VGF-R 수용체는 허혈(ischemia) 중에 상향 조절되는 것으로 생각되므로, 모든 대상자는 트레드밀을 수행하는 동안 VGF-2(또는 위약)를 3번 주입 받는다. (제 1, 3, 5일에 투여, 연구계획서 참고)

비임상시험 자료와 관상 동맥 질환 환자를 임상시험 대상자로 하는 임상시험(완료된 1, 2상 임상시험 및 진행 중인 3상 임상시험)의 자료를 바탕으로 하여 DrugCo 회사는 VGF-2가 주로 저혈압, 단백뇨, 간 독성, 그리고 빈혈에 대한 안전성이 우려되는 것으로 보고하고 있다. 다른 헤파린-결합 성장인자(heparin-binding growth factors)에서 보고된 바와 같이, 저혈압은 산화질소(NO)-의존성 혈관 확장이 관여한 것으로 추측된다. 한편, 단백뇨, 간 독성, 그리고 빈혈 발생의 작용기전은 밝혀지지 않았다.

DrugCo회사의 관상 동맥 질환 관련 개발 프로그램에서 종양 생성 촉진과 망막 혈관 신생에 해당하는 사례는 관찰된 바가 없으나, VGF-2는 과도한 혈관 신생(특히, 망막 혈관 신생)및 종양 발생 촉진에 잠재적으로 연관이 있는 것으로 우려되어 왔다. 본 말초동맥질환 연구에서, 모든 대상자는 기저시점(baseline)과 제 24주에 망막 촬영을 시행하였으며, 현재까지 어떠한 대상자에서도 망막 혈관 신생에 대한 증거는 발견되지 않았다. 한 명의 대상자의 이상사례로 새로운 종양 발생이 나타난 바가 있으나, 이는 대상자에게 이미 종양이 존재하였을 가능성이 매우 높다(본 보고서에 상세히 기술되어 있다).

VGF-2는 간 독성이 우려되어 왔다. 랫드에 반복적으로 고용량 VGF-2 (600 mg/kg X 21 일)를 투여한 독성 시험에서 비-담즙정체성 급성 간 손상의 증거가 발견되었다. 본 의뢰자가 진행하고 있는 연구에서 계획된 투여는 이보다 약물노출이 140 배 적다 (시험대상자들은 VGF-2의 단일 용량만 받고, 계획된 최고 용량은 30 mg/kg 이다). 1 mg/kg X3 코호트의 한 대상자는 VGF-2를 투여 받은 4주 후 아미노 전이효소(transaminase)가 증가하였다. 아미노 전이효소는 정상 상한치의 7배까지 상승하였으며, 빌리루빈과 알칼리 인산분해효소(ALP)도 약간 증가하였다. 그러나, 해당 대상자는 간 독성이 있는 것으로 잘 알려진 약물 'X'를 병용하고 있었기 때문에 환자 약력의 교란 요인이 있었다. 두 약물 모두 투여 중단되었

으며, 간기능 수치는 3달 뒤 정상화되었다. 약물 'X'로 인한 아미노 전이효소 증가는 일반적이지만, 해당 대상자가 약물 'X'를 3년간 투여 받는 동안 아미노 전이효소 수치는 정상이었다. 이와 대조적으로, 간 손상과 VGF-2 투여의 시간 관계는 이들의 인과 효과(casual effects)를 제시하고 있다. 본 의뢰자는 간 질환을 병력으로 가지고 있는 대상자를 시험에서 제외하도록 연구계획서를 개정하였으며, 현재 진행하는 시험에서 빌리루빈과 아미노 전이 효소의 수치를 보다 강도 높게 모니터링하고 있다. 본 의뢰자는 의약품 임상시험 안전성 정보 평가 결과(DSUR)의 보고 기간 동안에 임상시험자 자료집과 대상자동의서에 잠재적 간 손상을 포함하여 개정하였다.

본 의뢰자는 보고대상 기간 중에 이 외의 추가적인 새롭거나 잠재적으로 중요한 안전성 문제를 발견하지 못했다.

말초동맥질환에 대한 VGF-2 개발이 초기단계이므로, 말초혈관질환의 심각한 이환율과 측부동맥의 발달을 촉진하고 증상을 개선할 수 있는 이 요법의 잠재성을 고려할 때, 위험은 수용 가능하다고 본다. 본 임상시험에서 암, 망막 혈관 신생, 간 질환을 병력 가능성이 있고, 독성 징후를 주의 깊게 모니터링 해야하는 대상자를 제외함으로써, 본 의뢰자는 위험이 잘 관리될 것이라 보고 있다.

목차

1. 서론
 2. 전 세계 판매 허가 현황
 3. 보고 기간 동안 안전성의 이유로 취해진 조치
 4. 참고 안전성 정보(RSI)의 변경
 5. 보고 기간 동안 진행 중이거나 완료된 임상시험의 현황
 6. 추정되는 누적 노출
 - 6.1 개발 프로그램에서의 누적 대상자 노출
 - 6.2 판매 경험으로부터의 환자 노출
 7. 일련 목록(Line listing)과 요약표의 자료
 - 7.1 참고 정보
 - 7.2 보고 기간 동안 수집된 중대한 약물이상반응의 일련 목록
 - 7.3 중대한 이상사례의 누적 요약표
 8. 보고 기간 동안 임상시험에서 발견된 주요 사항
 - 8.1 완료된 임상시험
 - 8.2 진행 중인 임상시험
 - 8.3 장기추적조사
 - 8.4 기타 치료적 목적의 시험약 사용
 - 8.5 병용요법과 관련된 새로운 안전성 정보
 9. 비중재적 연구에서 조사된 안전성 정보
 10. 기타 임상시험/연구로부터 보고된 안전성 정보
 11. 시판 후 사용 경험에 의한 안전성 정보
 12. 비임상 자료
 13. 문헌
 14. 다른 DSUR
 15. 유효성 부족
 16. 특정 지역 관련 정보
 17. 자료 마감시점 이후 보고된 정보
 18. 안전성의 전체적 평가
 - 18.1 위험 평가
 - 18.2 유익성-위험의 검토
 19. 중요한 위험의 요약
 20. 결론
- 부록

1. 서론

본 문서는 VGF-2에 대한 두 번째 의약품 임상시험 안전성 정보 평가 결과(DSUR)로, 보고대상 기간은 2018년 4월 17일부터 2019년 4월 16일이다. 본 임상시험은 2017년 4월 17일부터 시행되었고, 이는 국내·외 최초 임상시험계획승인일 (Development International Birth Date, DIBD)이다.

VGF-2은 생명공학기술로 개발된 제품이며 XYZ Superfamily에 속하는 성장인자로서, 37-kD 크기의 동맥을 형성하는 헤파린 결합 폴리펩티드이다. 관상동맥 질환의 개와 돼지 모델에서 본 제품은 측부동맥 발달을 촉진시키는 것으로 밝혀졌으며, DrugCo회사는 관상동맥질환 환자를 대상의 협심증 치료제로서 본 제품을 개발하고 있다 (IND 제출서류 중 letter of cross-reference 참고). 본 제품은 동결건조 파우더(500mg/vial)로 정맥 주입 전 멸균정제수에 용해시켜 사용한다. 제품과 희석액은 DrugCo회사에서 임상시험 기관에 공급하며 관상동맥 질환 환자를 대상으로 한 연구에서의 제품과 동일하다.

비임상시험에서 말초동맥질환 토끼의 뒷다리 모델에서 VGF-2는 뒷다리 측부동맥 생성을 가속화하는 근거를 개발하였고, 여기에서 사지 측부동맥 관류 증가(형광 미세구 이용), 혈류 증가(레이저 도플러 이용), 혈관 생성 증가(bromodeoxyuridine 표지 이용), 혈압 증가, 사지 생존 증가를 입증하였다(Writer FL, et. al., J Adv Med. 2017; 23:632). 더 자세한 사항은 임상시험자 자료집(임상시험 계획서 변경 0012 [version 2])을 참고한다.

임상시험 “SAVY”의 목적은 말초동맥질환 및 간헐성 파행증(intermittent claudication) 환자에서의 VGF-2의 안전성, 내약성, 약동학을 평가하고, 생물학적 활동(운동능력향상 등)에 관한 예비 근거를 얻기 위함이다.

본 의약품 임상시험 안전성 정보 평가 결과(DSUR)의 범위는 말초동맥질환을 가진 대상자에 대한 VGF-2의 제 2상 임상시험이다. 본 의뢰자는 VGF-2의 제조자(manufacturer)와 공급자(supplier)인 DrugCo회사에 본 보고서의 사본을 제공하였다.

2. 전 세계 판매 허가 현황

현 시점에서 시판 허가된 국가 없음.

3. 보고 기간 동안 안전성의 이유로 취해진 조치

a. 아미노 전이효소(transaminases) 상승

대상자 111번의 28일차 방문에서 간 효소 증가가 발견되었다. (2018년 12월 23일; 자세한 사항은 아래 7.2.b 참고). 본 의뢰자의 자료 모니터링 위원회(Data Monitoring Committee, DMC)는 해당 사례를 2019년 1월 15일에 논의하였다. 이러한 이상사례(AE)와 비임상시험에서의 VGF-2의 반복, 고용량 투여와 간 손상이 연관되어 있다는 DrugCo회사의 자료를 고려하여 연구계획서를 다음과 같이 개정하였다. :

스크리닝 검사에 간염에 대한 혈청학적 검사를 포함하고 다음과 같은 환자는 연구대상에서 제외될 것임 :

1. 이전의 간염 과거력
2. 검사실 검사에서 정상 상한치를 초과한 아미노 전이효소 수치: aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase(ALT), gamma glutamyl transpeptidase (GGTP)
3. A형, B형, C형 간염에 대한 혈청학적 검사 양성

기존 연구계획서에서 대상자는 스크리닝 시점과 제 2, 6, 12, 24, 36주에 간기능 검사를 받도록 되어있었다. 대상자 111번의 이상사례 발생으로 인하여 앞으로 대상자들은 더 자주, 집중적으로 간기능 검사를 받게 될 것이다. 특히, 모든 대상자는 ALT, AST, GGTP, ALP, lactate dehydrogenase(LDH), 직접/간접 빌리루빈 검사를 스크리닝 시점과 제 1, 2, 4, 6, 12, 18, 24, 36주에 받게 될 것이다.

본 의뢰자는 동의서 양식(Consent Form)의 5-6페이지의 “임상시험 참여의 위험 (risks of participation)”부분을 개정하였다.

(추가사항은 글자에 밑줄, 삭제사항은 글자에 취소선으로 표기하였음.)

5페이지 :

“본 연구 참여는 간 손상 위험이 수반됩니다. 시험약의 제조자는 본 연구에서 투여 받을 수도 있는 최고 용량의 140배 이상의 용량을 사용한 시험약의 동물 실험에서 랫드(쥐)는 간손상을 일으켰습니다. 본 연구에 참가한 환자 1인이 VGF-2를 투여받고 3주 후에 간에 문제가 발생하였습니다. 간 문제가 VGF-2와 직접적 연관성이 있는지 아니면 병용약물 혹은 다른 요인에 의한 것인지 명확하게 밝혀진 바는 없습니다. 귀하가 복용하게 될 VGF-2 용량은 랫드에서 간 문제를 일으킨 용량에 비해 매우 소량이지만, 본 의약품의 사용에서 간 문제 발생의 위험성은 존재합니다. 우리는 연구 참여 전 귀하의 혈액검사를 통하여 간 문제가 있는지 확인하고, 혈액검사 결과 귀하에게 간 문제가 있다면 본 연구에 참여할 수 없습니다. 검사결과 귀하가 본 연구에 적합하고, 참가하기로 결정한다면 간 손상을 확인하기 위하여 시험약(혹은 위약) 투여 후 제 1, 2, 4, 6, 12, 18, 24, 36주에 혈액 검사를 다

시 받게 될 것입니다.

6페이지 :

“연구를 위하여 필요한 혈액의 총량은 약 10온스(300mL)입니다.”7온스(210mL)

본 의뢰자는 본 의약품 임상시험 안전성 정보 평가 결과(DSUR) 기간 동안에 안전상의 이유로 취한 다른 조치는 없으며, 본 연구에 대한 제한 요구를 받은 바도 없다.

4. 참고 안전성 정보(RSI)의 변경

임상시험자 자료집의 안전성 관련 부분은 최근 개정 중이며, 2019년 6월 30일까지 규제당국에 제출할 예정이다.

5. 보고 기간 동안 진행 중이거나 완료된 임상시험의 현황

본 의약품 임상시험 안전성 정보 평가 결과(DSUR)는 단일 연구인“Safety and Activity of VGF-2 in Peripheral ArterY Disease, SAVY”에 해당된다. 본 2상 임상시험의 목표는 1차 말초동맥질환 환자에서 VGF-2의 안전성, 내약성, 약동학을 평가하는 것이다. 또한 6분 보행검사(6-minute walk test, 6-MWT)로 평가되는 운동능에 대한 VGF-2 효과를 평가할 것이다. “SAVY”는 단일 연구사이트에서 수행되고 있다. (-----병원,-----대학,-----시). 본 시험은 U.S. IND 00000하에서 수행되고 있다. “SAVY”는 이중 눈가림, 위약-대조, 순차적(serial), 용량 증량(dose escalation) 시험이다. 본 의뢰자는 3년 이상 유증상의 말초동맥질환이 있는 성인 (18세이상) 64명을 등록할 계획이다.

각각 16명의 그룹에서 3/4의 대상자(12명)는 VGF-2, 1/4은 위약에 배정될 것이다. 무작위배정은 다양한 용량군 크기(block size) (4 또는 8)로 수행될 것이다. 각각의 대상자는 제 1, 3, 5일에 트레드밀 운동 중 VGF-2 (혹은 위약)를 30분간 정맥 주입 받는다. 대상자는 36주까지 모니터링 될 것이다. 본 시험의 계획은 아래에 요약되어 있다(제 1, 3, 5일 각 용량 투여 할 때 총 복용량은 아래에 표시된 복용량의 3배)

1군: VGF-2, 1mg/kg, 혹은 위약 (n=16; 무작위배정3:1)

2군: VGF-2, 3mg/kg, 혹은 위약 (n=16; 무작위배정3:1)

3군: VGF-2, 10mg/kg, 혹은 위약 (n=16; 무작위배정3:1)

4군: VGF-2, 30mg/kg, 혹은 위약 (n=16; 무작위배정3:1)

연구현황: 첫 번째 환자의 첫 방문은 2017년 10월 21일이었다. 2019년 4월 16일 기준 20명의 대상자가 등록되었다 (대략 1개월에 1명). 초기에는 등록이 예상보다 느렸지만, 현직 간호사를 고용하여 모집 지원을 한 후 지난 12개월 동안 증가하였다. 1군(1mg/kg)의 모집은 종료되었으며, 4명의 대상자가 2군(3mg/kg)에 등록되었다.

6. 추정되는 누적 노출

6.1 개발 프로그램에서의 누적 대상자 노출

연구는 눈가림을 유지했으며, 노출된 대상자의 수는 무작위배정에 근거해 정해졌다:
대상자의 노출은 2019년 4월 16일까지 이뤄졌다:

1 mg/kg	n= 12
3 mg/kg	n= 2, 3, or 4
10 mg/kg	n= 0
30 mg/kg	n= 0
위약	n= 4, 5, 6

본 임상시험은 눈가림 상태이므로 치료군별로 인구통계학적 자료를 제공할 수 없다. 전체 연구에서, 대상자의 70%가 남성이고, 55%가 65세 이상이다. 대상자의 80%는 백인이고 15 %는 아프리카계이며, 5%는 아시아인이다.

6.2 판매 경험으로부터의 환자 노출

해당사항 없음.

7. 일련 목록(Line-listing)과 요약표의 자료

7.1 참고 정보

이상사례에 대한 코딩은 국제의약용어(MedDRA) 버전 13.1을 사용했다. 모든 이상사례에 대한“예측성”을 결정하는 참조문헌으로 이 보고 기간 초기 당시의 최신 임상시험자 자료집을 사용했다. 관련 안전성 정보는 각각 부록 5와 6의 일련 목록(interval line listing)과 누적 요약표를 이용하여 제시되었다. 본 보고 기간에 보고된 4건의 중대한 이상사례가 기술되었다.

7.2 보고 기간 동안 수집된 중대한 이상반응(SARs)의 일련 목록

- A. 시험대상자 103번은 67세의 여성으로, 2017년 3월 16일 (VGF-2, 3mg/kg 또는 위약으로 치료 26일 후) 우측 하지의 급성 허혈(중대한 하지 허혈)로 인해 응급실을 방문하였다. 여성은 ____시/도의 _____ 병원에 입원했고, _____ 스텐트로 혈관성형술을 받았으나, 후에 난치성 허혈로 인해 무릎 위 절단술이 필요했다. 허혈성 합병증은 말초동맥질환 자연사의 한 부분이다. 앞서 식품의약품안전처와 합의한 바와 같이, 이런 사례들은 신속보고되지 않았다. 이 대상자의 치료 배정 눈가림은 해제되지 않았다.
- B. 시험대상자 111번은 69세의 남성으로, 28일차 방문 (2018년 12월 23일)에서 아미노 전이효소 수치가 상승되어 있었다. 대상자의 치료 배정은 눈가림이 해제되었으며, 2018년 11월 24일, 26일, 그리고 28일에 총 255mg의 VGF-2 (1mg/kg x3)를 투여 받았던 것으로 밝혀졌다. 그 중 대상자는 22개월 동안 이상지질혈증으로 약물 X를 복용하여 왔고, 이 약물은 간독성이 있는 것으로 알려져 있었다. 2018년 12월 23일에 약물 X를 중단하였다. 간 초음파 검사에서는 진단되지 않았고, 간 생검이 고려되었으나 환자가 검사를 거부하였다. 2019년 1월 12일, 아미노 전이효소의 수치는 정상 상한치의 7배 상승하였고 이후 감소하였다. 빌리루빈과 알칼리 인산분해효소는 경미하게 증가하였고, 프로트롬빈 시간은 정상이었다. 바이러스 병인에 대한 혈청 검사 결과는 음성이었다. 대상자는 간 전문의의 협진을 받았다. 간 전문의들은 약물 X가 아미노 전이효소 상승의 타당한 병인이라 하더라도, 전형적으로 이 정도의 아미노 전이효소 상승을 일으키지도 않고 대개 초기에 독성을 유발하는데, 111번 대상자는 아무런 문제없이 약 2년간 약물 X를 복용해왔다고 하였다. 이 정도의 아미노 전이효소 상승, 간염의 감염성 원인들에 대한 혈청학적 음성, 그리고 아미노 전이효소 상승과 VGF-2 복용 사이의 시간적인 연관성을 비추어 봤을 때, 간 전문의는 대상자의 아미노 전이효소 상승은 VGF-2 투여가 인과적 관계가 있다고 생각하였다. 제 4개월까지(2019년 3월 24일), 모든 간기능 검사는 정상화되었다. 약물 X의 잠재적인 간독성을 고려하여 투여 중지하고; 대상자의 이상지질혈증을 관리하기 위해 약물 A로 바꾸었다. 이 연구의 다른 대상자 중 누구도 아미노 전이효소 수치 상승은 없었다.
- C. 시험대상자 105번은 64세 남성으로 VGF-2, 1mg/kg IV X3 (전체 용량 = 231 mg)을 받고 5달 후인 2018년 10월 31일, 일과성 편측 시력 상실을 경험하였다. (이 대상자의 치료 배정은 눈가림이 해제되었다.) 이 대상자는 ____시/도에 있는 안과 의사에게 검사를 받았으며 망막중심동맥폐쇄가 발견되었다. 이것은 환자가 발작성 심방세동과 와파린 복용 순응도가 낮은 과거력이 있어 색전에 기인한 것

으로 보였다. 심장 초음파상 작은 좌심방 혈전이 보여 항응고제를 다시 시작하였다. 그의 시력 상실은 26주차 방문부터 호전되었으며, 망막 검진상 연구 시작 시점과 비슷한 상태인 것으로 보고되었다.

D. 시험대상자 121번은 62세의 남성으로 최근 전이성 전립선암을 진단받았다. 그는 2018년 11월 17일, 19일, 21일에 VGF-2, 1mg/kg IV X 3 또는 대응 위약 (matching placebo)을 투여받았고, 2019년 4월 초에 요로폐색에 해당하는 증상들을 호소하여 평가가 진행되었다 (시험약 투여 ~4.5 개월 후). 그의 전립선 특이 항원(PSA)은 402 ng/ml였고 (정상 상한치 = 4.0 ng/ml), 테크네튬(technetium)-99m MDP 골스캔은 전이성 질환에 해당하는 견대, 척추, 및 골반에 걸친 여러 활성 증가 부위들을 보여 주었다. 2019년 4월 13일에는 전립선 생검을 시행하였고, 이 중대한 이상사례에 대한 IND 안전성 보고서가 신속하게 제출되었다. 이 DSUR의 마감일을 기준으로, 병리가 확인되지 않았으나 골스캔의 양성 반응과 현저하게 상승된 PSA 수치에 근거하여 신생물은 악성일 것으로 추측되었다. 지난 병력으로 볼 때 이 대상자는 등록 전 수 개월 동안 소변 저류 증상들이 있었으며, 2018년 7월 (등록 4개월 전) 의사가 그의 전립선 기능이 불규칙한 것을 발견했고 추가적인 검사를 권했었다; 하지만 환자는 당시 의료보험범위 문제를 이유로 추가 검사를 거부하였다. 이 종양은 이미 존재했을 가능성이 높지만 시험약의 역할도 배제할 수는 없다. DSUR 마감일을 기준으로, 이 대상자에 대한 치료 코드 (treatment code)는 눈가림이 해제되지 않았다.

7.3 중대한 이상사례(SAEs)의 누적 요약표

연구에서 보고된 모든 중대한 이상사례는 2017년 10월 29일 VGF-2의 초기 용량 투여동안 대상자 102번에서 발생한 저혈압을 제외하고 항목 7.2에 요약되어 있다. 저혈압은 이전 DSUR에서 설명되었다. VGF-2가 저혈압(비임상시험을 근거로)을 유발하는 것은 알려져 있고, 이러한 효과는 임상시험자 자료 집 및 대상자동의서에 기술되어 있기 때문에, 본 중대한 이상사례에 대한 추가 조치는 없다.

부록 6에서는 개발 프로그램 중 보고된 심각한 중대한 이상사례의 수를 SOC로 분류하여 누적 집계한 표를 제시한다. 이 표에서 VGF-2, 위약, 그리고 코드 비해제의 각각의 열 항목 아래에 SAE 수를 표기하였다:

8. 보고 기간 동안 임상시험에서 발견된 주요 사항

8.1 완료된 임상시험

해당사항 없음. SAVY는 이 IND에서 유일한 시험이며, 이 DSUR에서 다루는 유일한 연구로서 진행 중이다.

8.2 진행 중인 임상시험

DMC는 28일차 자료를 입수하면 각 코호트에 대한 임상시험 안전성 정보를 모니터링한다. DMC는 1mg/kg 코호트에서 눈가림이 해제된 안전성 정보를 분석한 후, 변경 없이 연구를 계속할 것을 권고하였다.

이 보고 기간 동안 드러난 우려는 대상자 111번의 이상사례에 근거한 간독성이다. 이 사례는 항목 7.2.B와 중요 위험에 대한 요약인 항목 19.4에 충분히 설명되어 있다.

8.3 장기추적조사

해당사항 없음. 현재 SAVY를 완료한 환자들은 장기 추적의 대상이 아니다.

8.4 기타 치료적 목적의 시험약 사용

해당사항 없음. VGF-2에 대한 치료목적 사용 프로그램(동정적 사용, expanded access or compassionate use programmes)이 없었다.

8.5 병용요법과 관련된 새로운 안전성 정보

해당사항 없음. VGF-2는 단독 요법이다.

9. 비중재적 연구에서 조사된 안전성 정보

VGF-2는 어떤 나라에서도 시판되지 않으며, 어떤 관찰연구나 역학연구도 시작된 바 없다.

10. 기타 임상시험/연구로부터 보고된 안전성 정보

해당사항 없음.

11. 시판 후 사용 경험에 의한 안전성 정보

VGF-2가 시판 허가된 국가는 없다.

12. 비임상 자료

6개월간 진행된 토끼 대상 시험 EXP-05는 최근 종료되었으며, 해당 시험 자료는 현재 분석 중이다. 토끼(n=24)는 편측 대퇴동맥 결찰술을 받았으며, 이전 연구들과 마찬가지로 1:1 무작위로 VGF-2 10mg/kg X3를 정맥주사하거나 vehicle로 식염수를 접종하였다. 본 의뢰자의 이전 시험이 3주간 VGF-2의 측부동맥 기능에 대한 효과를 평가하였다면, EXP-05는 VGF-2의 장기 효과를 평가하기 위해 6개월로 연장하였다. 또한, 본 의뢰자는 시간적으로 순차적인시점(기저시점, 제 1, 2, 4, 12, 24주)에서 미세구를 표지한 사지 관류 자료(microsphere limb perfusion data)를 얻어 VGF-2 투여 중지 후 사지 측부동맥의 기능이 유지되는지 여부를 확인하였다. 본 의뢰자는 토끼에 대하여 다수의 실험실적 임상검사를 시행하였으며, 해당 자료는 현재 분석 중에 있다.

13. 문헌

VGF-2는 급성 관상 동맥 폐색에 대한 개 모델에서 경색의 크기를 줄이고 좌심실의 기능을 개선하는 것으로 나타났다(Scientist XY, et al., North J Exp Med. 2019; 142:98). 해당 문헌에는 중요한 안전성 관련 문제는 있지 않았는데, 이 논문은 독성학이 아닌 생물학적 활성을 중점으로 한 연구였다.

본 의뢰자가 진행한 사지 관류 토끼 시험 (EXP-05, 항목12에서 간략히 설명됨)의 논문 초록은____ 학회 의 제27회 연례 과학 세션의 연제 포스터로 채택되었으며, 본 DSUR에 첨부하였다.

14. 다른 DSUR

DrugCo회사는 미국IND #00000에 따라 매년 안정형 협심증/ 관상 동맥 질환 환자군을 대상으로 하는 VGF-2에 대한 DSUR을 제출하고 있다.

15. 유효성 부족

해당 없음. 말초 동맥 질환은 심각하고 생명을 위협하는 질환이나, 대상자들은 본 임상시험에 참여하는 동안 입증된 치료를 받을 수 있다. 말초 동맥 질환 환자군에서 VGF-2의 효능은 아직 입증되지 않았으므로 유효성 부족은 해당되지 않는다.

16. 특정 지역 관련 정보

16.1 중대한 이상반응(SARs)의 누적 요약표

해당 없음. 미국 규제상 요구되지 않음.

16.2 보고 기간 동안 사망한 대상자의 목록

없음.

16.3 보고 기간 동안 임상시험에서 중도 탈락한 대상자의 목록

지금까지 등록된 모든 대상자는 제 1일, 3일, 5일차로 계획된 3회 용량의 시험약을 투여 받아 왔다. 대상자 106명은 본 임상시험 실시 기관을 왕래하기 어려워 제 28일차 방문 이후 시험을 중단하기로 하였다. 그 대상자는 중대하지 않은 이상사례 (시작 용량 투여 15일 후 두통, 근육통, 오심 호소)를 경험하였으나, 이러한 증상들이 해당 대상자의 임상시험 중단하기로 결정한 요인은 아니었다.

16.4 US IND의 경우 해당되는 1상 임상시험 계획서의 주요 변경

제 1상 임상시험 계획서에 대한 모든 변경사항은 사전에 보고되었다.

16.5 제조공정의 중대한 변경

해당 없음. 제품은 DrugCo 회사에서 제조되었다.

16.6 US IND의 경우 해당되는 다음 해의 전반적인 시험 계획에 대한 설명

본 의뢰자는 임상시험 SAVY에 대상자를 계속 등록할 계획이다. 본 의뢰자는 계획된 대상자 64명 중 현재까지 20명을 등록하였다. 본 의뢰자는 매달 약 3명의 대상자를 등록하여, 2020년 중반까지 본 임상시험 등록을 완료하는 것을 목표로 하고 있다.

16.7 US IND의 경우 해당되는 미해결 안전의 기록

없음.

17. 자료 마감시점 이후 보고된 정보

본 의약품 임상시험 안전성 정보 평가 결과(DSUR)의 자료 마감시점(data lock point, DLP) 이후, 대상자 121번에 대한 병리 보고서를 받았으며, 이는 글리슨 점수(Gleason score)가 7로 전립선암이었다. (전립선암, 항목 7.2.의 D 참고) 병리 자료는 불완전했지만, 본 의뢰자는 해당 대상자에 대한 눈가림을 해제하였으며, 대상자 121번은 위약을 투여 받았음을 알게 되었다. 비록 그 대상자는 VGF-2를 투여 받지 않았지만, 이 사례는 큰 논란이 되었고, DMC와 본 의뢰자의 종양학 연구진들은 이 사례를 광범위하게 논의하였다. 해당 대상자는 임상시험에 참여 전 암의 근거가 있었다. 본 혈관신생 펩티드가 종양 발생을 자극할 수 있다는 이론적 잠재성을 고려할 때, 본 의뢰자는 본 임상시험이 규모가 작으므로 VGF-2 치료군에서 단 한 건의 암 발생이라도 있다면 본 연구에 부정적인 영향을 미칠 것이라는 점을 인식하고 있다. 또한, 말초동맥질환은 노인에게 많은 질병이며, 말초동맥질환자의 대부분이 유의한 흡연력이 있기 때문에 본 연구과정에서 암 발생을 예상하고 있어야 한다. 이와 같은 사항들을 고려하여, 본 의뢰자는 미국 암 학회 권고에 따라 SAVY에 등록된 모든 대상자에 대하여 암 선별 검사를하기로 결정하였다. 현재 본 의뢰자는 선정 기준으로 암 선별 검사가 음성이도록 임상시험 계획서를 개정하고 있다. 이는 이미 암이 있는 사람을 대상으로 등록할 가능성을 줄이기 위함이다.

18. 안전성 종합평가

본 보고 기간 동안의 전반적인 안전성 평가에 있어서 주요 변화는 간독성과 VGF-2의 종양 자극에 대한 이론적인 우려가 커진 것이다.

최초 DSUR 이후로 가장 우려되는 안전성 발견은 VGF-2, 1mg/kg X3 투여4주 후에 아미노 전이효소가 상승된 (정상 상한치의 7배) 대상자가 나온 것이었다. 알칼리 인산분해 효소와 빌리루빈은 미미한 변화만 있었으며, 아미노 전이효소 증가는 증상이나 합병증 없이 완전히 호전되었다. 랫드에 대한 동물실험에서 고용량의 VGF-2는 급성 간세포 독성과 관련이 있었으므로, 임상시험을 시작할 때 VGF-2는 잠재적으로 간독성이 있을 것으로 고려되었다. 임상 사례에서 간독성이 알려진 지질저하제 'X'를 병용한 것이 교란요인이 되었다 하더라도, VGF-2 투여와 간 손상 발생 사이의 시간 관계를 고려했을 때 인과관계가 있는 것으로 보였다. 임상시험 계획서는 간염 혈청학적 양성 또는 간 질환 과거력이 있는 대상자를 제외하도록 개정되었으며, 아미노 전이효소와 빌리루빈은 연구기간 중 더욱 집중적으로 모니터링 될 것이다. 임상시험자 자료집과 대상자동의서는 간 손상 임상 사례에 대한 간략한 설명을 포함하도록 수정되었다.

위약을 투여받은 대상자에서 임상시험 동안 전이성 전립선암이 발생하였다. 이 암은 해당 환자에게 이미 존재하고 있었을 가능성이 높으나, VGF-2가 잠재적으로 종양을 자극하는 역할을 할 수 있다는 우려를 크게 강조하는 데 기여했다. 이 경험에 의해 본 의뢰자는 시험 등록을 위한 전제조건으로 암 선별

검사를 하도록 임상시험 계획서를 개정하기로 결정하였다. (환자들은 연구 참여 시점으로부터 1년 이내의 암 선별 검사 음성인 증빙서류가 있거나 본 의뢰자의 시험기관에서 암 선별 검사를 받아야 임상시험에 참여할 수 있다.) 본 의뢰자는 이러한 조치들이 이미 암을 가진 대상자가 임상시험에 참여하는 것을 예방할 수 있으리라 기대한다.

18.1 위험 평가

전체적으로 보면, VGF-2는 내약성이 양호하다. 제조사가 확인한 주요 안전성 우려사항인 급성 저혈압, 단백뇨, 빈혈 등은 본 연구에서 아직 관찰되지 않았다. 아마도 이는 이 독성들이 약물의 용량과 관련되어 나타나는 것이기 때문일 것이다 (주로 용량 >10mg/kg X 5에서 나타남). 지금까지 우리 연구에서 투여된 최고 용량은 3mg/kg X3이었다.

본 혈관생성 펩티드에 관한 또 다른 우려는 친-혈관생성 효과(pro-angiogenic effects)와 간독성과 관련이 있다는 것이다. (이론적으로 망막 혈관 신생과 종양자극에 대한 우려가 있다)

- **망막 혈관 신생:** 현재까지 본 개발 프로그램(SAVY)의 모든 대상자에 대하여 기저시점과 추적 관찰시 안구 촬영 결과를 입수하였으며, 어떤 대상자에서도 망막 혈관 신생의 증거는 발견되지 않았다.
- **종양 자극:** 임상시험 중에 전이성 전립선암이 중대한 이상사례로 보고되었다. 그러나 해당 대상자는 위약을 투여 받았다. 위에서 언급한 바와 같이, 본 의뢰자는 이미 종양이 있는 대상자의 등록 가능성을 줄이기 위한 조치를 취하고 있다. 종양 발생을 자극한다는 것은 여전히 이론적인 우려 사항이며, 대상자동의서에 본 내용이 포함되었다.
- **간독성:** 간독성의 위험성은 위에서 강조되었으며, 이 보고서에 자세히 설명되었다. 간염이나 간염 혈청학적 양성의 과거력이 있는 대상자를 제외하도록 임상시험 계획서를 개정하였으며, 간 효소 모니터링을 더 자주 실시하도록 하였다.

보고 기간동안 사망은 없었으며, 이상사례와 관련된 임상시험 중도탈락도 없었다.

DMC는 기타 중대한 이상사례는 VGF-2와 관련이 없는 것으로 판단하였다. 여기에는 VGF-2 또는 위약을 받고 26일 후 중증사지 허혈이 발생한 대상자가 포함되었으며, 이는 말초동맥질환의 자연사에 해당된다고 보았다. 또 다른 대상자는 VGF-2를 받고 5개월 후 중심 망막 동맥 폐쇄이 발병하였다. 그는 발작성 심방세동(Paroxysmal Atrial Fibrillation) 과거력이 있었고, 처방된 와파린 요법을 따르지 않았으며, 색전(좌심방 혈전)에 기인한 것으로 밝혀졌다. DMC는 이 사례는 VGF-2에 의한 것이 아닌 것으로 판별하였다.

18.2 유의성-위험의 검토

현재 개발 단계에서는 VGF-2의 잠재적 유의성(말초동맥질환 개선)에 비추어 볼 때 VGF-2의 위험은

수용 가능한 것으로 사료된다. 본 DSUR에 명시한 바와 같이 본 임상시험용 의약품은 간 손상 위험에 대한 강력한 증거를 보이며, 이에 따라 본 보고서에 고시한 바와 같이 임상시험 계획서와 대상자동의서를 적절히 변경하였다. 간 질환 이력이 있는 대상자를 임상시험에서 제외하고, 아미노 전이 효소를 더 자주 모니터링함으로써, 간 아미노 전이효소 상승을 조기에 발견하여 위험을 감소시키고자 한다. 이러한 위험은 말초동맥질환의 심각한 이환율과 파행의 개선, 기능 개선 및 사지 구제(limb salvage) 개선에 대한 VGF-2의 잠재적 장점을 비추어 고려되어야 한다.

19. 중요한 위험의 요약

19.1 단백뇨

DrugCo회사의 1/2임상시험에서 관상동맥질환을 가진 대상자에 대하여 VGF-2는 경증 단백뇨와 연관성이 있었다. 현재까지, 말초동맥질환 대상자군에서 새로운 단백뇨의 발생이나 악화는 발견되지 않았다. 대상자들은 기저시점, 제 2주 및 제 24주에 24시간 요단백 검사를 통해 모니터링된다.

19.2 저혈압

급성 저혈압은 DrugCo회사의 완료된 관상동맥질환연구 대상자 중 9%에서 관찰되었다. 혈압 저하는 자가 회복되었으며 용량과 관련이 있었고, VGF-2 주입 속도에 의해 영향을 받았다. 본 SAVY시험의 VGF-2 용량과 주입속도가 DrugCo회사의 관상동맥질환연구보다 훨씬 적기 때문에 경증의 일시적인 저혈압만 관찰되었다. (본 의뢰자의 말초동맥질환 연구는 DrugCo회사의 관상동맥질환연구에서 사용된 주입 속도의 20%에 불과하다.) 한 대상자는 일시적인 기립성 어지러움이 생겼고, 고용량 코호트로 갈수록 저혈압이 문제가 될 가능성이 있다.

19.3 빈혈

VGF-2와 관련한 펩티드 성장인자들은 직접적인 골수 독성이 추정되는 작용기전으로 경증빈혈을 유발하는 것으로 알려져 있다. 몇몇 SAVY 대상자들(두 명의 VGF-2 투여군과 한 명의 위약투여군)은 헤모글로빈이 정도로 감소하였고, RBC 형태는 정상이었고, 망상 적혈구 수가 감소가 동반되었다. 그런데 이 대상자들은 실험실적 임상검사를 위해 여러 차례의 정맥 절개술을 받았으므로 이러한 변화의 해석이 어려웠다. 본 의뢰자는 빈혈에 대한 모니터링을 계속할 계획이며, 모든 사례들을 조사할 것이다.

19.4 간 독성

쥐 독성학 연구에서 쥐가 높은 용량의 VGF-2에 노출될 경우, 급성 간세포 손상이 유발된다는 증거가 있었다. 단위 체중을 기준으로 의뢰자의 연구에서 계획된 최고 노출(30mg/kg X3)은 쥐의 무해 용량(no-effect dose)보다140배 적다. 1mg/kg X3 코호트의 한 대상자는 VGF-2 투여 받고 4주 후에 급성 간 손상이 생겼다. 아미노 전이효소는 빌리루빈과 알칼리 인산분해효소의 소폭 증가와 함께 정상 상한치의 7배까지 상승하였다. 그러나 해당 대상자는 간독성이 있는 것으로 잘 알려진 지질저하제'X'를 병용약물

본 문서는 예시를 제시하기 위한 목적으로 제작된 가상의 문서입니다.

로 투여받아왔기 때문에 이 환자의 병력이 교란요인이 되었다. 두 약물 모두 사용을 중단하고 3개월 뒤 아미노 전이효소가 정상화되었다. 간 손상과 VGF-2 투여의 시간적 관계는 인과 효과(causal effect)를 시사하므로, 간질환 병력이 있는 대상자는 제외하도록 임상시험 계획서를 개정하여, 현재는 아미노 전이효소와 빌리루빈에 대한 보다 강도 높은 모니터링을 포함하도록 하였다. 본 DSUR 기간에 본 의뢰자는 간 손상 가능성의 내용을 임상시험자 자료집 및 대상자동의서에 포함 개정하였다.

20. 결론

본 문서에서 기술한 위험성은 이전 DSUR에 기술된 경험과 상당히 일치하며, 결론적으로 이 보고 기간에 얻은 정보는 이 DSUR에 명시된 수정사항과 함께 연구의 지속을 정당화할 수 있다고 본다.

부록

1. 임상시험자 자료집(Investigator's Brochure): 해당 없음
2. 규제당국의 주요 요구사항 누적표: 해당 없음
3. 진행 중이거나 완료된 임상시험의 현황

임상시험	시험 단계	국가 (지역)	시험 제목	시험 설계	용법·용량	임상시험 대상자군	FVFP*	등록 예정 대상자 수
SAVY	2	미국	PAD에서 VGF-2의 안전성과 활성	무작위 배정, 이중 눈가림, 위약-대조, 순차적 용량 증량 시험	1, 3, 10 또는 30mg/kg X3; 또는 위약 X3 (1, 3, 5일), 정맥 주입	나이>40, 간헐적 파행이 동반된 PAD, 발목-상완 지수 < 0.8	2017년 9월 21일	64

* FVFP = 첫 환자의 첫 방문일

** 노출 대상자 수 - 무작위 배정 계획과 2019년 12월 31일까지 등록된 환자수를 근거로 추산된 숫자

4. 인구통계학적 자료의 누적 요약표

표 1. 연령 및 성별에 따른 VGF-2에 대한 누적 대상자 노출 추정치

연령 (세)	대상자 수		
	남성	여성	합계
40 - 50	1	0	1
51 - 60	4	1	5
61 - 70	7	2	9
71 - 80	2	3	5
> 80	0	0	0
합계	14	6	20

표 2. 인종별 VGF-2에 대한 누적 대상자 노출 추정치

인종 그룹	대상자 수
백인	18
흑인	1
동양인	1
기타	0
합계	20

5. 중대한 이상반응(SARs)의 일련 목록

임상시험 / 대상자 번호 #	국가 성별 연령	중대한 약물이상반응	결과	발현까지의 시간	의심 약물	일일 용량 투여 경로 제형	치료일	의견
SAVY 102	미국 남성 58	저혈압	해결됨	12분	VGf-2	1 mg/kg X3 정맥 주사	2017년10월29일, 2017년11월1일, 2017년11월3일	58세의 남성, 트레드밀 수행시, VGf-2 주입 중 저혈압(88/52) 발생. 시험대상자는 실신 전 단계나 실신 없이 가벼운 어지러움(dizziness)이 있었음. 그는 약물 주입 속도와 생리식염수를 줄이고, 트레드밀을 중지하고 트랜델렌부르크 자세를 취함. 그는 제 3일과5일은 저혈압 없이 치료를 받았음. 제 1일에서의 탈수가 저혈압의 원인이 되었을 수도 있음.
SAVY 103	미국 여성 67	중증 허혈, 우측 하지	후유증	26일	눈가림 상태	3 mg/kg X3 또는 위약 정맥 주사	2019년3월16일, 2019년3월18일, 2019년3월20일	67세의 여성이 오른쪽 하단에 심각한 사지 허혈을 보였음. 그녀는____ 병원에 입원하여____ 스텐트로 혈관 성형술을 받았으나 이후 불응성 허혈로 인해 무릎 위 절단술이 요구되었음.
SAVY 111	미국 남성 69	간 아미노 전이효소 상승	해결됨	28일	VGf-2	1 mg/kg X3 정맥 주사	2018년11월24일, 2018년11월26일, 2018년11월 28일	69세 남성에서 28일차에 아미노 전이효소가 상승함. 그는 약물X를2개월 동안 복용하고 있었음. 약물X는 중단되었음. 간 초음파으로 진단되지 않았고 간 생검은 거부됨. 아미노 전이효소는 8주에 정상 상한치의 7배로 상승한 후 감소함. 바이러스 병인에 대한 혈청 검사는 음성이었음.

본 문서는 예시를 제시하기 위한 목적으로 제작된 가상의 문서입니다.

<p>SAVY 105</p>	<p>미국 남성 64</p>	<p>일시적 편측 시력 손실(O.S); 중심 망막 동맥 폐쇄; 심박세동(AF)</p>	<p>해결됨</p>	<p>5달</p>	<p>VGf-2</p>	<p>1 mg/kg X3 정맥 주사</p>	<p>2018년6월23일, 2018년6월25일, 2018년6월27일</p>	<p>64세 남성의 일시적 편측 시력상실(O.S.). AF와 관련된 색전에 기원한 중심 망막 동맥 폐쇄으로 밝혀짐. 이 환자는 발작성AF와 와파린의복약 비순응성이 있었음.심초음파상 좌심방 혈전이 관찰되어 항응고요법을 다시 시행하여, 시력손실은4주 이내 소실되었음. 최종 망막검사는 기저시점과 비교하여 변화 없었음.</p>
<p>SAVY 121</p>	<p>미국 남성 62</p>	<p>전이성 전립선암</p>	<p>진행중</p>	<p>5개월</p>	<p>눈가림 상태</p>	<p>3 mg/kg X3 또는 위약 정맥 주사</p>	<p>2018년11월17일, 2018년11월19일, 2018년11월21일</p>	<p>시험 약물 ~4.5개월 후 요로 폐쇄; PSA >400, 전이성 질환에 해당하는 골스캔. 전립선 생검 대기 중. 후향 평가에서 등록 전 전립선증과 전립선 검사 이상이 있었음.</p>

6. 중대한 이상사례(SAEs)의 누적 요약표

<u>기관계 대분류 (SOC)</u> 대표 용어 (PT)	VGF-2	위약	코드 비해제
<u>심장 질환</u> 심방세동	1	0	0
<u>혈관 질환</u> PTA , 스텐트, 절단이 요구되는 우측 하지 허혈	0	0	1
저혈압	1	0	0
<u>검사</u> 알라닌 아미노 전이효소(ALT) 상승	1	0	0
<u>신생물, 양성 종양, 악성 종양, 비특이적 종양</u> 전립선암	0	0	1
<u>눈 장애</u> 시력 저하, 중심 망막 동맥 폐색, 좌안	1	0	0

본 문서는 예시를 제시하기 위한 목적으로 제작된 가상의 문서입니다.

7. 논문 초록

첨부 문서 참고.

특정 지역 관련 정보 부록

1 중대한 이상반응(SARs)의 누적 요약표

해당 없음.

2 보고 기간 동안 사망한 대상자 목록

없음.

3 보고 기간 동안 임상시험에서 중도 탈락한 대상자 목록

보고 기간 동안 이상사례(Adverse event)와 관련하여 임상시험에서 탈락한 대상자 없음.

4 1상 임상시험 계획서의 주요 변경 내용

해당 없음.

5 제조공정의 중대한 변경

해당 없음.

붙임 4. 「임상시험용의약품 최신 안전성정보 보고(ICH E2F)」 (번역본)

I. ICH E2F DSUR 가이드라인 전문

1. 서론 (INTRODUCTION)

동 안내서에서 제시하는 임상시험용의약품 최신 안전성정보 보고(Development Safety Update Report, 이하 “DSUR”이라 한다.)는 ICH 지역에서 개발중인 의약품(시판 후 추가적인 연구가 진행중인 의약품을 포함)에 대한 정기보고의 공통적인 기준을 제시하고자 마련되었다. 미국과 유럽의 규제당국은 DSUR이 매년 제출되며, 해당 국가와 지역의 규제요건을 충족하므로 미국의 IND 연례보고서(Annual Report)와 EU의 안전성 연례보고서(Annual Safety Report)를 대체하여 제출될 수 있다고 보고 있다.¹⁾ 본 안내서에서는 DSUR의 권장 양식과 내용을 정하고 있으며, 작성 및 제출 할 때 고려해야 할 사항에 대해 설명하고 있다.

The Development Safety Update Report (DSUR) proposed in this guideline is intended to be a common standard for periodic reporting on drugs under development (including marketed drugs that are under further study) among the ICH regions. US and EU regulators consider that the DSUR, submitted annually, would meet national and regional requirements currently met by the US IND Annual Report and the EU Annual Safety Report, respectively, and can therefore take the place of these existing reports.¹ This guideline defines the recommended content and format of a DSUR and provides an outline of points to be considered in its preparation and submission.

동 안내서에서 사용되는 용어들에 대한 정의는 “용어 해설(부록 A)”에 기재되어 있다. 본문 중에서 해당 용어가 처음으로 사용될 때는 별표(*) 표식을 하였다.

Definitions of the technical terms used in the guideline are included in a glossary (Appendix A); the first mention of a term in the guideline is identified with an asterisk (*).

1.1 배경(Background)

임상 개발 중 시험약*²⁾의 안전성 정보 정기 분석은 시험대상자³⁾⁴⁾에 대한 위험을

1) Japan will consider existing regulations on periodic safety reporting in implementing the DSUR.

2) The term “investigational drug” is used in this guideline to indicate only the experimental product under study or development.

지속 평가하기 위해서 필요하다. 또한, 규제당국과 기타 이해당사자(예: 윤리위원회)들에게 이러한 분석 결과 및 시험약의 안전사항 개요서(safety profile)의 변화, 안전성 문제 해결을 위해 제안 또는 실시된 조치들을 정해진 일정으로 알리는 것은 중요하다. 현재 일부 ICH 국가 및 지역의 법률 규정에서는 이러한 정보를 정기보고로써 규제당국에 제출할 것을 요구하고 있는데, 이 보고의 내용, 양식, 제출 시기가 현저히 차이가 있어서 일관성을 높이고 효율성을 향상시키기 위해 공통사용 표준보고(a common standard report)의 중요성이 지적되고 있다. 또한 일부 국가 및 지역의 법률 규정에서는 진행 중인 개별 조사 상황(the status of ongoing individual investigations), 제조 변경(manufacturing changes), 전체적인 개발 현황 및 계획(overall development status and plans)에 대한 정기 보고도 요구하고 있는데, DSUR이 널리 유용하게 사용되기 위해서는 안전성 관련 정보뿐만 아니라 이러한 정보도 포함하고 있어야 할 것이다. 정기적 안전성 보고(periodic safety reports)의 내용(content), 양식(format), 제출 시기(timing)의 공통화는 ICH 지역들이 동일하고 포괄적인 양질의 보고를 수령하는데 도움이 될 것이다.

During the clinical development of an investigational drug,^{3,4} periodic analysis of safety information is crucial to the ongoing assessment of risk to trial subjects. It is also important to inform regulators and other interested parties (e.g., ethics committees) at regular intervals about the results of such analyses and the evolving safety profile of an investigational drug, and apprise them of actions proposed or being taken to address safety concerns. Currently, laws and regulations of some ICH countries and regions require submission of a periodic report to regulatory authorities to provide this information. However, significant differences in the content, format and timing of these reports highlight the importance of a common standard report in promoting consistency and enhancing efficiency. Some national and regional laws and regulations also require a periodic report that describes the status of ongoing individual investigations, manufacturing changes, and overall development status and plans. To be broadly useful, the DSUR should also include this information, in addition to safety-related information. The harmonisation of the content, format, and timing of periodic safety reports will help to ensure that regulators in the three ICH regions receive a uniform, high-quality, comprehensive report.

3) For detailed discussion see: The Development Safety Update Report (DSUR): Harmonizing the Format and Content for Periodic Safety Reporting During Clinical Trials: Report of CIOMS Working Group VII, Geneva 2007.

4) ICH Topic E6 (R1). Guideline for Good Clinical Practice.
<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>

1.2 목적(Objectives)

DSUR의 주요 목적은 임상 개발 중인 의약품과 관련되어 보고 기간 동안 수집된 안전성 정보를 다음의 (1)~(4)에 따라 전체적인 검토 및 평가를 제시하는 것이며, 시험약의 판매승인 여부와는 관련이 없다. (1) 보고 기간 동안 의뢰자가 수집한 시험약의 안전성 정보가 사전에 알려진 안전성 정보와 일치하는지 조사한다. (2) 대상자의 안전에 영향을 미칠 수 있는 새로운 안전성 문제를 설명한다. (3) 확인된 위험* 및 잠재된 위험*에 대한 보고서 제출 시점에서의 이해와 관리에 대해 요약한다. (4) 임상 조사/개발 프로그램의 현황과 연구결과에 대한 최신 정보를 제공한다.

The main objective of a DSUR is to present a comprehensive, thoughtful annual review and evaluation of pertinent safety information collected during the reporting period related to a drug under investigation, whether or not it is marketed, by: (1) examining whether the information obtained by the sponsor during the reporting period is in accord with previous knowledge of the investigational drug's safety; (2) describing new safety issues that could have an impact on the protection of clinical trial subjects; (3) summarising the current understanding and management of identified and potential risks;* and (4) providing an update on the status of the clinical investigation/development programme and study results.

DSUR은 간결해야 하며, 의뢰자가 시험약의 안전사항 개요서(safety profile) 변화를 적절히 모니터링 및 평가하고 있음을 규제당국이 확인할 수 있도록 정보를 제시해야 한다. 보고 기간 동안 발견된 모든 안전성 문제는 DSUR의 본문에서 논의되어야 하지만 DSUR이 중대하고 새로운 안전성 정보에 대해 최초 보고(initial notification) 수단으로 사용되거나 새로운 안전성 문제를 감지하는 수단으로 사용되어서는 안 된다.

A DSUR should be concise and provide information to assure regulators that sponsors are adequately monitoring and evaluating the evolving safety profile of the investigational drug. All safety issues discovered during the reporting period should be discussed in the text of the DSUR; however, it should not be used to provide the initial notification of significant new safety information or provide the means by which new safety issues are detected.

1.3 DSUR의 범위(Scope of the DSUR)

DSUR에서 주로 집중하고 있는 부분은 시판 허가 여부와 상관없이 조사한 의약품 및 생물학적 제제에 대한 중재적 임상시험(interventional clinical trials)*(이하, “임상시험”이라 한다.)으로부터 얻은 자료 및 발견사항(findings)이다. 의약품의 임상 개발은 시판 허가⁵⁾ 후에도 종종 지속되기 때문에 시판 후 연구에서 수집된 유의한 정보도 DSUR에 포함되어야 한다. DSUR은 시험약(investigational drug)에 대한 내용이 중심 주제가 되어야 하며, 시험 대상자의 안전과 관련된 경우에 한하여 대조약(comparators) 관련 정보를 기재한다.

The main focus of the DSUR is data and findings from interventional clinical trials* (hereafter referred to as “clinical trials”) of drugs and biologicals that are under investigation, whether or not they have a marketing approval. Because clinical development of a drug frequently continues following marketing approval,⁵ relevant information from post-marketing studies should also be included in the DSUR. The DSUR should concentrate primarily on the investigational drug, providing information on comparators only where relevant to the safety of trial subjects.

DSUR은 의뢰자가 해당되는 보고대상 조사기간 동안 진행하거나 완료한 연구로써 다음에서 기술한 임상시험과 기타 연구에서 얻은 모든 안전성 정보를 포함하여야 한다.

The DSUR should provide safety information from all ongoing clinical trials and other studies that the sponsor is conducting or has completed during the review period including:

- 시험약을 사용한 임상시험 (즉, 임상약리시험, 치료적 탐색 임상시험 및 치료적 확증 임상시험 [1상 - 3상 임상])⁶⁾

Clinical trials using an investigational drug (i.e., human pharmacology, therapeutic exploratory and therapeutic confirmatory trials [Phase I – III]);⁶

- 시판된 의약품을 사용하여 허가된 적응증 내에서 수행한 임상시험 (즉, 치료적 사용 임상시험 (4상 임상))

Clinical trials conducted using marketed drugs in approved indications (i.e., therapeutic use trials (Phase IV));

5) 본 문서의 목적 상 “authorisation/authorised”는 임상시험의 ‘승인’을 뜻하며 “approved/marketing approval”은 시판의 ‘허가’를 의미

6) 임상시험의 분류는 ICH E8 General Considerations for Clinical Trials. Current Step 5, 17 July 1997. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA484.pdf>를 참조

- 시험약의 치료목적 사용 [동정적 사용 프로그램(expanded access programmes, compassionate use programmes), 특정한 환자 사용(particular patient use), 단일환자 INDs 및 치료 INDs]

Therapeutic use of an investigational drug (e.g., expanded access programmes, compassionate use programmes, particular patient use, single patient INDs, and treatment INDs); and

- 의약품의 제조 공정 변경에 따른 동등성을 증명하기 위한 목적으로 수행한 임상시험

Clinical trials conducted to support changes in the manufacturing process of medicinal products.

또한, DSUR은 다음의 정보원에서 발견된 시험약의 안전성과 관련한 기타 유의한 소견을 포함하여야 한다.

The DSUR should also include significant other findings pertinent to the safety of the investigational drug, including findings from:

- 관찰 또는 역학 연구
Observational or epidemiological studies;
- 비임상 연구 (독성 및 시험관 내 연구)
Non-clinical studies (toxicological and *in vitro* studies);
- 시험약과 관련된 다른 DSUR (해당하는 경우)
Related DSURs, if applicable to the investigational drug;
- 제조 또는 미생물학적 변경사항
Manufacturing or microbiological changes;
- 최근 문헌에 출판된 연구
Studies recently published in the literature;
- 유효성 부족 결과로 대상자 안전에 직접 영향 줄 수 있는 임상시험 (예: 중대하거나 생명을 위협하는 적응증의 경우 기저 질환의 악화)
Clinical trials with results indicating lack of efficacy that could have a direct impact on subject safety (e.g., worsening of the underlying condition if the indication is serious or life-threatening);
- 동일 치료계열 제품 관련 안전성 자료
Any other source of relevant safety findings for products in the same therapeutic class;

- 공동 개발자(co-development partner)에 의해 수행된 임상시험으로써
협약(contractual agreement)에 의해 허용된 경우
Clinical trials conducted by a co-development partner, if permitted by the
contractual agreement.

1.4 DSUR과 정기적인 최신 안전성정보 보고(PSUR)의 관계(Relation of the DSUR to the Periodic Safety Update Report)

현재, 일부 ICH 국가 및 지역에서는 허가된 의약품의 안전성 정기 보고에 관한 국가나 지역의 규제 요구사항을 충족시키기 위해 정기적인 최신 안전성정보 보고(Periodic Safety Update Report, 이하 “PSUR”이라 한다.)를 받고 있다. DSUR이 시험약에 초점이 맞춰져 있기는 하지만 DSUR과 PSUR간의 내용 중 중복되는 부분이나 반복되는 부분도 있을 것으로 예상된다. 예를 들어 (PSUR에서 보고 된) 판매 경험으로부터 나온 정보는 임상 개발과도 관련될 수 있으므로 DSUR에도 보고될 수 있다. 시판 의약품에 대하여 수행되는 임상시험으로부터 발견된 안전성 정보는 DSUR에 포함하여야 하나, 이는 시판 후 안전성(Post-marketing safety)과도 관련이 있으며 PSUR에도 보고되어야 한다. DSUR과 PSUR은 집중하는 주제가 다르며, 작성 주기와 수령자가 다르므로 두 보고 모두 포괄적이고 독립적으로 작성되어야 할 것이다.

At present, some ICH countries and regions accept submission of a Periodic Safety Update Report (PSUR) to fulfil national and regional requirements for periodic reporting on the safety of approved drugs. Although the focus of the DSUR is on investigational drugs, there can be overlap between the content of the DSUR and PSUR, and some repetition is expected. For example, information from marketing experience (reported in the PSUR) might be relevant to clinical development, and therefore reported in the DSUR. Safety findings from clinical trials conducted using marketed drugs would be included in the DSUR, but would also be pertinent to post-marketing safety and would be reported in the PSUR. Both the DSUR and PSUR should be comprehensive and stand alone as they focus on different subject matter and have differing periodicities and recipients.

1.5 DSUR의 수령자(Recipients of the DSUR)

DSUR은 규제당국에 제출하는 연례보고(annual report)로 사용될 수 있다. 또한 국가나 지역의 법률 규정에 따라 윤리위원회/임상시험심사위원회에 시험약에 관한

연례 안전성 보고서(annual safety report)를 제출해야 한다면 DSUR의 종합요약(executive summary)과 중대한 이상반응(SARs)의 일련 목록(Line listing)을 함께 제출하는 것이 적절하다.

The DSUR is intended to serve as an annual report to regulatory authorities. Where national or regional laws or regulations require submission of an annual safety report on an investigational drug to ethics committees/institutional review boards, the DSUR Executive Summary might be appropriate, supplemented with line listings of serious adverse reactions⁷ (SARs) as warranted.

2. 일반 원칙(GENERAL PRINCIPLES)

2.1 단일 유효성분에 대한 단일 DSUR(Single DSUR for an Active Substance)

시험약의 안전사항 개요서(safety profile)을 전체적으로 분석하고 제대로 제시하기 위해서 의뢰자는 가능하다면 모든 제형, 모든 역가, 모든 적응증 및 연구에 참여하여 시험약을 복용한 모든 환자 자료가 포함된 단일의 DSUR을 작성하도록 한다. 만일 이렇게 할 수 없다면(예: 의뢰자가 관련 자료를 모두 사용할 수 없는 경우), DSUR의 서론에서 설명해야 할 것이다.

In order to promote a comprehensive analysis and presentation of the safety profile of the investigational drug, a sponsor should prepare a single DSUR with data pertinent to all dosage forms and strengths, all indications, and all patient populations under study with the investigational drug, wherever feasible. If this is not possible (e.g., when the data are not available to the sponsor), an explanation should be provided in the introduction section of the DSUR.

의약품 개발에 복수의 의뢰자가 참여하는 경우, 특히 공동개발(co-development)이나 기타 계약상 협약(contractual agreement)에 의거한 경우라면 하나의 DSUR을 제출할 수 있다. (2.4.2 참조)

If more than one sponsor is involved in drug development, particularly in a co-development or other contractual agreement, a single DSUR can be submitted (see Section 2.4.2).

7) “중대한 이상반응(SAR)”, “중대한 이상사례(SAE)”, “약물이상반응(ADR)”의 정의는 ICH E2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting, October 1994, <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA436.pdf> 에 따름

2.2 작성 주기 및 DSUR의 자료 마감시점(Periodicity and DSUR Data Lock Point)*

DSUR의 연주기(annual period)의 시작 시점을 정하는 데는 국내·외 최초 임상시험계획승인일(Development International Birth Date, DIBD)*이 사용된다. 이 날짜는 전 세계 어느 나라에서든 임상시험을 실시하기 위해 의뢰자가 첫 번째 승인을 받은 날이다. DSUR의 연주기(annual period)의 시작일은 국내·외 최초 임상시험계획승인일의 월(月)과 일(日)이다.

The “Development International Birth Date”* (DIBD) is used to determine the start of the annual period for the DSUR. This date is the sponsor’s first authorisation to conduct a clinical trial in any country worldwide. The start of the annual period for the DSUR is the month and date of the DIBD.

공식 승인절차가 없는 국가에서 첫 번째 임상시험이 수행되는 경우, 의뢰자는 최초 임상시험의 시작과 관련된 적절한 날짜를 지정해야 한다. 특정 국가에서 임상시험이 먼저 진행 중이고 추후 다른 나라에서 임상시험이 시작되는 경우에는 최초로 지정한 국내·외 최초 임상시험계획승인일을 유지하고 사용하여 모든 나라의 DSUR을 준비해야 한다.

When the sponsor’s first clinical trial is conducted in a country without a formal authorisation process, the sponsor should designate an appropriate date linked to the commencement of the first clinical trial. Where clinical trials are ongoing in one country and are later initiated in another country, the original DIBD should be maintained and used for all countries in preparing the DSUR.

DSUR의 자료 마감 시점(Data lock point, DLP)은 1년의 보고 기간의 마지막 날짜로 한다. 행정 편의를 위해 의뢰자가 원하는 경우 DSUR의 자료 마감 시점은 국내·외 최초 임상시험계획승인일이 있는 달의 전월 말일로 지정될 수 있다.

The data lock point of the DSUR should be the last day of the one-year reporting period. For administrative convenience, if desired by the sponsor, the data lock point of the DSUR can be designated as the last day of the month prior to the month of the DIBD.

해당 의약품이 어느 국가나 지역에서 판매허가를 받았다 하더라도 임상개발이 지속되고 있는 경우에는 해당 국가나 지역의 법률 규정에 따라 PSUR과 DSUR을

모두 제출해야 할 수도 있다. 의뢰자가 원한다면 DSUR과 PSUR을 동시에 준비할 수 있도록 PSUR의 국내·외 최초 승인일(International Birth Date, IBD)을 기준으로 하여 DSUR과 날짜를 일치시킬 수 있다. DSUR과 PSUR의 자료 마감 시점을 통합시키는 경우 다음 DSUR에 포함 기간이 1년을 초과하지 않도록 하여야 한다.

When clinical development of a drug continues following a marketing approval in any country worldwide, both a PSUR and a DSUR should be submitted as specified by national or regional laws or regulations. If desired by the sponsor, a DSUR can be prepared based on the PSUR International Birth Date (IBD) so that the DSUR and the PSUR can be synchronised. In synchronising the data lock points for the DSUR and PSUR, the period covered by the next DSUR should be no longer than one year.

DSUR은 자료 마감 시점으로부터 60일 이내에 모든 해당 규제당국에 제출되어야 한다.

The DSUR should be submitted to all concerned regulatory authorities no later than 60 calendar days after the DSUR data lock point.

2.3 DSUR 보고 기간(Duration of DSUR Submissions)

DSUR은 각 국가나 지역의 법률 규정에 명시된 기간동안 계속 제출되어야 한다.⁸⁾ 특정 국가나 지역에 연례보고서(annual report) 제출이 더 이상 필요치 않게 되면 의뢰자는 마지막 DSUR이 시험약에 대한 해당 국가나 지역에서의 최종 연례보고서(last annual report)임을 기재한다. 또한, 의뢰자는 다른 지역에서의 임상시험 지속여부에 대해서도 기재한다.

DSURs should continue to be submitted for as long as indicated by national or regional laws or regulations.^s When submission of an annual report is no longer required in an individual country or region, the sponsor should indicate that the final DSUR serves as the last annual report for the investigational drug in that country or region. The sponsor should also indicate whether or not clinical trials are continuing elsewhere.

2.4 DSUR의 준비 및 제출에 대한 책임(Responsibilities for Preparing and Submitting a DSUR)

8) 예시로서, 미국에서는 임상시험이 진행 중이거나 계획되지 않았다 하더라도 의뢰자가 임상시험 승인 신청을 계속 받을 수 있음. 임상시험승인신청이 계속 가능한 한 연간보고서를 제출함.

2.4.1 의뢰자의 책임(Sponsor's responsibilities)

의뢰자*는 DSUR의 준비, 내용, 제출의 책임이 있다. 의뢰자는 DSUR의 준비(preparation)를 제3자에게 위임할 수 있다(예: 임상시험수탁기관(Contract Research Organization, CRO)).

The sponsor* of a clinical trial is considered responsible for the preparation, content and submission of a DSUR. The sponsor can delegate the preparation of the DSUR to a third party (e.g., a contract research organisation).

의뢰자가 특정 항목에 기재해야 하는 정보에 접근할 수 없는 경우 (예: 연구자 임상시험을 하려는 자(sponsor-investigators)*의 의뢰자인 연구자가 제조 쟁점(issue), 비임상 자료, 판매현황 등의 정보가 없는 경우) DSUR에 설명을 기재해야 한다.

In situations where the sponsor does not have access to the information to be included in specific sections (e.g., sponsor-investigators* might not have information on manufacturing issues, non-clinical data, and marketing status), this should be stated in the DSUR.

2.4.2 다수의 의뢰자가 있는 경우의 책임(Responsibilities of Multiple Parties)

임상시험이나 의약품 개발 프로그램의 의뢰자가 다수인 경우, 가능하다면 하나의 DSUR을 준비해야 한다. 의뢰자가 하나 이상의 파트너와 공식적인 공동 개발 또는 라이선스 관계(formal co-development or licensing relationship)이거나 여러 공공 또는 민간기관, 사업파트너, 기타 관계자들이 임상시험이나 의약품 개발 프로그램에 협력하는 경우 등이 사례가 될 것이다. 이 때 자료 교환방안과 DSUR의 준비와 제출에 대한 책임을 기술한 서면합의(Written agreements)가 이루어져야 한다.

When there is more than one sponsor of a clinical trial or drug development programme, the parties should arrange to prepare a single DSUR, if possible. This includes situations where a sponsor is in a formal co-development or licensing relationship with one or more partners, or where individual clinical trials or a drug development programme involve collaboration with public or private institutions, business partners, or other parties. Written agreements should be in place specifying how data will be exchanged and detailing the responsibilities for preparation and submission of the DSUR.

하나의 DSUR로 정리할 수 없는 경우 다수의 의뢰자들은 같은 시험약에 대해

별도의 DSUR을 준비하는 것을 합의할 수 있다. 이러한 경우는 다른 적응증, 투여 경로 또는 제형이 다른 의뢰자들에 의해 임상시험이 수행되는 경우에 발생할 수 있다. 이러한 경우에, 별도로 DSUR을 만든 근거를 각 보고서에 설명 기재한다.

When a single DSUR cannot be arranged, multiple sponsors can agree to prepare separate DSURs for the same investigational drug. This can occur where different indications, routes of administration, or formulations are being investigated by different parties. In this situation, the rationale for separate DSURs should be provided in each report.

2.5 병용요법과 관련한 DSUR(DSURs for Combination Therapies)

병용요법과 관련한 치료는 임상 개발의 잠재적 복잡성을 고려했을 때, 모든 상황에 해당되는 지침을 제공할 수는 없다. 의뢰자는 환자군(patient population), 적응증, 제형 외에도 임상시험이 수행되는 상황, 해당 국가와 지역의 법률 규정을 고려하여 가장 적절한 방안을 판단하여 선택한다. 이 결정의 근거는 보고서에 설명, 기재하여야 한다.

Given the potential complexities of clinical development involving combination therapies, it is not possible to provide guidance that addresses all such situations. The sponsor should select the most appropriate option based on judgement, taking into account patient population, indication, formulation, etc., as well as the circumstances in which the clinical trials are being conducted and national or regional laws or regulations. The rationale for this decision should be provided in the report.

일반적으로, 복합제(즉, 2종 이상의 주성분을 함유하는 의약품) 임상시험과 관련된 경우 하나의 DSUR을 준비한다. 의뢰자가 복합제의 각 유효성분에 대해서도 임상시험을 진행하는 경우 각 유효성분에 대해 별도의 DSUR을 제출한다. 각각의 DSUR로부터 나온 의미 있는 소견은 다른 DSUR의 8.5 항목에 요약되어야 한다.

In general, a single DSUR should be prepared for clinical trials involving a fixed combination product (i.e., a product consisting of at least two active ingredients in a fixed dose that is administered in a single dosage form). If the sponsor is also conducting clinical trials with individual component(s) of the fixed combination product, separate DSUR(s) should be submitted for each component. Relevant findings from each DSUR should be summarised in Section 8.5 of the other DSUR(s).

다제 병용치료와 관련된 임상시험의 경우, 즉, 복합제가 아니며 단일제제를

병용으로 사용하는 경우에는 다음 중 하나의 방법으로 DSUR을 준비할 수 있다.

For trials involving multi-drug therapy, i.e., combinations of drugs that are not fixed, the sponsor can prepare either:

(1) 다제 병용치료에 대한 하나의 DSUR 또는

A DSUR for the multi-drug therapy, or

(2) 하나 또는 그 이상의 개별 성분에 대한 DSUR(들); 이 경우 다제 병용치료 시험의 정보는 하나 또는 모든 성분의 DSUR(들)에 포함될 수 있다.

DSUR(s) for one or more of the individual components; in this case information on the multi-drug therapy trials can be included in the DSURs of one or all of the components.

다음의 표는 다제 병용치료의 경우에서 DSUR을 준비하는 예시이다.

The following table provides examples of strategies for preparation of DSURs for multi-drug therapies.

임상시험에서 다제 병용치료가 사용되는 경우 Multi-drug therapy used in clinical trial(s)	DSUR
<p>시험약 (A) + 시판 의약품(들) (X, Y, Z) Investigational drug (A) + marketed drug(s) (X, Y, Z)</p>	<p>(A+X+Y+Z)에 초점을 둔 하나의 DSUR 또는 A에 초점을 둔 하나의 DSUR에 다제 병용치료의 자료를 포함 Either a single DSUR focusing on (A+X+Y+Z) or a single DSUR focusing on (A) including data on the multi-drug therapy</p>
<p>두 개의 시험약 (A) + (B) Two investigational drugs (A) + (B)</p>	<p>(A+B)에 초점을 둔 하나의 DSUR 또는 (A)와 (B)에 대한 별개의 DSUR에 다제 병용치료의 자료를 각각 포함 Either a single DSUR focusing on (A + B) or Two separate DSURs (A) and (B), each including data on the multi-drug therapy</p>
<p>두 개(또는 그 이상)의 시판 의약품을 조합한 시험약(X+Y+Z) Two (or more) marketed drugs as an investigational drug combination (X, Y, Z)</p>	<p>다제 병용치료(X+Y+Z)에 초점을 둔 하나의 DSUR A single DSUR focusing on the multi-drug therapy (X + Y + Z)</p>

2.6 참고 안전성 정보(Reference Safety Information)

보고 기간의 시작 시점에 유효한 임상시험자 자료집(IB)을 보고 기간 동안 수집된 정보가 기존의 시험약의 안전사항 개요서(safety profile)과 일치하는지 여부를

판단하는 참고 안전성 정보(Reference Safety Information, 이하 “RSI”라 한다.)로 사용한다. DSUR의 항목 7.1에 이 목적으로 사용된 IB의 버전번호와 날짜를 명확하게 기재해야 한다. 만일 국가나 지역의 법률 규정에 IB의 사용이 의무화되어 있지 않은 경우 해당 국가 및 지역의 제품정보⁹⁾를 참고 안전성 정보로 사용한다.

The Investigator’s Brochure (IB) in effect at the start of the reporting period should serve as the reference safety information to determine whether the information received during the reporting period remains consistent with previous knowledge of the safety profile of the investigational drug. Section 7.1 of the DSUR should clearly indicate the version number and date of the IB used for this purpose. When an IB is not required by national or regional laws or regulations, the applicable national or regional product label⁹ should serve as the reference safety information.

일반적으로 참고 안전성 정보로 한 개의 문서를 사용한다. 하지만 하나 이상의 문서를 사용하는 것이 DSUR의 작성을 위해 적절할 수도 있다. (예: 단독요법과 병용요법으로 사용되는 시험약의 정보제공을 위한 DSUR)

Usually, a single document should serve as the reference safety information. However, in certain circumstances, it might be appropriate to use more than one reference document to support the DSUR (e.g., for a DSUR providing information on an investigational drug used in combination and as monotherapy).

만일 보고 기간 동안 IB가 개정되었으나 규제당국에 아직 제출되지 않았다면 의뢰자는 DSUR에 개정된 IB의 사본을 첨부해야 한다.

If the IB has been revised during the reporting period and not previously submitted to the relevant regulatory authority, the sponsor should provide a copy of the current version of the IB as an attachment to the DSUR.

2.7 DSUR의 양식과 제출방식(Format and Presentation of DSUR)

2.7.1 양식(Format)

목차, 항목 번호, 각 항목의 내용 등 DSUR의 추천 양식과 내용은 다음과 같다. 해당되는 정보가 있는 항목에는 그 내용을 간결하게 제시한다. 정보가 없거나 DSUR의 항목이 이 시험약에 적용되지 않는 경우 해당 내용을 간결하게 기술해야 한다.

9) EU의 경우 Summary of Product Characteristics(SmPC), 미국의 경우 US Package Insert, 일본의 경우 Japanese Package Insert

The recommended format and content of the DSUR, including table of contents, section numbering, and content of each section, is outlined below. For each heading where information is available, the information should be presented concisely; when no information is available or a DSUR section is not applicable, this should be stated.

의뢰자가 의약품 국제공통기술문서(eCTD) 형식으로 DSUR을 제출하고자 한다면, 의뢰자는 eCTD 구조상에서 DSUR의 적절한 배치에 대해 해당 규제당국과 의논해야 한다.

If a sponsor intends to submit a DSUR in eCTD format, the sponsor should consult with the relevant regulatory authority regarding the appropriate placement of the DSUR in the eCTD structure.

2.7.2 제출방식(Presentation)

DSUR의 권장되는 목차, 항목 번호 등은 다음과 같다.

The recommended table of contents, including section numbering, for the DSUR is provided below:

표지 Title Page

종합요약 Executive Summary

목차 Table of Contents

1. 서론 Introduction

2. 전 세계 판매 허가 현황 Worldwide Marketing Approval Status

3. 보고 기간 동안 안전성의 이유로 취해진 조치 Actions Taken in the Reporting Period for Safety Reasons

4. 참고 안전성 정보의 변경 Changes to Reference Safety Information

5. 보고 기간 동안 진행 중이거나 완료된 임상시험의 현황 Inventory of Clinical Trials Ongoing and Completed during the Reporting Period

6. 누적 노출 추정치 Estimated Cumulative Exposure

6.1 개발 프로그램에서 노출된 누적 대상자 Cumulative Subject Exposure in the Development Programme

6.2 판매 경험에서 노출된 환자 Patient Exposure from Marketing Experience

7. 일련 목록과 요약표의 자료 Data in Line Listings and Summary Tabulations

- 7.1 참고 정보 Reference Information
 - 7.2 보고 기간 동안 수집된 중대한 약물이상반응의 일련 목록 Line Listings of Serious Adverse Reactions during the Reporting Period
 - 7.3 중대한 이상사례의 누적 요약표 Cumulative Summary Tabulations of Serious Adverse Events
 - 8. 보고 기간 동안 임상시험에서 발견된 주요 사항 Significant Findings from Clinical Trials during the Reporting Period
 - 8.1 완료된 임상시험 Completed Clinical Trials
 - 8.2 진행 중인 임상시험 Ongoing Clinical Trials
 - 8.3 장기추적 Long-term Follow-up
 - 8.4 시험약의 기타 치료적 사용 Other Therapeutic Use of Investigational Drug
 - 8.5 병용요법과 관련된 새로운 안전성 자료 New Safety Data Related to Combination Therapies
 - 9. 비중재 연구에서 조사된 안전성 발견사항 Safety Findings from Non-interventional Studies
 - 10. 기타 임상시험/연구로부터 보고된 안전성 정보 Other Clinical Trial/Study Safety Information
 - 11. 시판 후 사용 경험에 의한 안전성 발견사항 Safety Findings from Marketing Experience
 - 12. 비임상 자료 Non-clinical Data
 - 13. 문헌 Literature
 - 14. 다른 DSUR Other DSURs
 - 15. 유효성 부족 Lack of Efficacy
 - 16. 특정 지역 관련 정보 Region-Specific Information
 - 17. 자료 마감 시점 이후 보고된 정보 Late-Breaking Information
 - 18. 안전성의 전체적 평가 Overall Safety Assessment
 - 18.1 위험 평가 Evaluation of the Risks
 - 18.2 유익성-위험의 검토 Benefit-risk Considerations
 - 19. 중요한 위험의 요약 Summary of Important Risks
 - 20. 결론 Conclusions
- DSUR의 첨부자료 Appendices to the DSUR

3. DSUR의 내용에 관한 가이드(GUIDANCE ON CONTENTS OF DSUR)

모든 항목이 완성되어야 하며, 정보가 없는 경우 이를 기술한다.

All sections should be completed; when no information is available, this should be stated.

1) 표지(Title Page)

DSUR의 표지에는 다음의 정보를 포함해야 한다.

The title page of the DSUR should include the following information:

- DSUR 번호 (보고서에 연속 번호를 붙인다.)
DSUR number (reports should be numbered sequentially);
- 시험약(들)의 이름
Investigational drug(s);
- 보고 기간
Reporting period;
- 보고 날짜
Date of the report;
- 의뢰자(들)의 명칭과 주소
Sponsor(s) name(s) and address(es);
- DSUR에 포함된 정보의 기밀유지에 대한 서술
Statement on the confidentiality of the information included in the DSUR;
- DSUR에 눈가림해제된 정보를 포함하고 있다는 주의문구 (해당하는 경우)
A cautionary statement that the DSUR includes unblinded information, if applicable.

2) 종합요약(Executive Summary)

여기서는 보고서에 포함된 중요한 정보를 간결하게 요약하여 제공하여야 한다. 각 국가나 지역의 법률 규정에 따라 윤리위원회나 기타 관계자들에게 제출해야 하는 경우 이 부분은 하나의 독립적인 문서로써 표지와 함께 사용 될 수 있다. 종합요약에는 다음의 정보들을 포함한다.

This section should provide a concise summary of the important information

contained in the report. Together with the title page, it can serve as a “stand-alone” document suitable for submission to ethics committees and other stakeholders, if required by national or regional laws or regulations. The following information should be included in the Executive Summary:

- 서론 - 보고서 번호와 보고 기간
Introduction – report number and reporting period; •
- 시험약(들) - 작용 기전, 치료군 분류, 적응증, 용량, 투여 경로, 제형
Investigational drug(s) – mode(s) of action, therapeutic class(es), indication(s), dose(s), route(s) of administration, formulation(s);
- 임상시험 대상자의 누적 노출 추정치
Estimated cumulative exposure of clinical trial subjects;
- 판매 승인 여부 (예/아니오) - ‘예’의 경우, 승인 국가의 수
Marketing approval(s)? (yes/no) – If yes, number of countries;
- 안전성의 전체적 평가의 요약 (해당 DSUR의 항목 18에 기초)
Summary of overall safety assessment (based on Section 18 of the DSUR);
- 중요한 위험의 요약 (해당 DSUR 항목 19에 기초)
Summary of important risks (based on Section 19 of the DSUR);
- IB의 중요한 변경을 포함하여 안전성의 이유로 취해진 조치들
Actions taken for safety reasons including significant changes to IB;
- 결론
Conclusions.

3) 목차(Table of Contents)

3.1 서론(Introduction)

이 항목에서는 다음의 내용을 기재한다.

This section should include:

- DIBD 또는 IBD (해당하는 경우)
DIBD or IBD (as applicable);
- 보고 기간 및 보고서의 일련 번호
Reporting period and sequential number of the report;
- 시험약(들) - 작용기전, 치료군 분류, 용량, 투여 경로, 제형
Investigational drug(s) – mode(s) of action, therapeutic class(es), dose(s), route(s) of administration, formulation(s);

- 연구된 적응증 및 대상자군에 대한 간략한 설명
A brief description of the indication(s) and population(s) being studied;
- 보고서에 포함된 임상시험의 범위에 대한 간략한 요약 (예: 시험약을 사용한 모든 임상시험, 특정 적응증과 관련한 임상시험, 복합제를 이용한 시험)
A short summary of the scope of the clinical trials covered by the report (e.g., all trials with the investigational drug, indication-specific trials, trials with combination products);
- 본 DSUR에 포함되지 않은 정보에 대한 간략한 설명 및 서술 (예: 파트너사와의 서면합의가 모든 안전성 정보를 교환할 것을 포함하지 않은 경우)
A brief description and explanation of any information that has not been included in the DSUR (e.g., when written agreements with a partner company do not provide for exchange of all safety data);
- 시험약에 대해 여러 개의 DSUR을 제출하는 이유 (해당하는 경우)
The rationale for submission of multiple DSURs for the investigational drug, if applicable.

3.2 전 세계 판매 허가 현황(Worldwide Marketing Approval Status)

이 항목에서는 최초 허가일자, 적응증(들), 허가 용량, 허가 국가 및 지역 (해당하는 경우) 등을 포함하여 간략하게 개요를 서술한다.

This section should provide a brief narrative overview including: date of first approval, indication(s), approved dose(s), and where approved, if applicable.

3.3 보고 기간 동안 안전성의 이유로 취해진 조치(Actions Taken in the Reporting Period for Safety Reasons)

이 항목에서는 보고 기간 동안 특정 임상시험의 실시 또는 임상 개발 프로그램* 전체에 영향을 미치는 의뢰자, 규제당국, 자료 모니터링 위원회*(Data monitoring committees, DMC) 또는 윤리위원회에 의해 안전성과 관련하여 중요하게 취해진 조치들에 대해 기재한다. 조치가 취해진 이유에 대해서도 알고 있는 경우 기술한다. 또한, 이전에 취해진 조치와 관련하여 새로운 정보도 요약하여 기재한다. (예: 임상시험 중지 후 재개)

This section should include a description of significant actions related to safety that have been taken during the reporting period by the sponsor, regulators, data

monitoring committees* (DMC) or ethics committees that had an impact on the conduct of a specific clinical trial(s) or on the overall clinical development programme.* The reason(s) for each action should be provided if known. Relevant updates to previous actions should also be summarised in this section (e.g., resumption of a clinical trial after suspension).

IB의 변경은 참고 안전성 정보의 변경에서 별도로 논의되어야 한다. ; 항목 3.4 참조

Changes to the Investigator’s Brochure should be discussed separately in the “Changes to Reference Safety Information”; see Section 3.4.

안전성 이유에 따른 중대한 조치의 예시는 다음을 포함한다.

Examples of significant actions taken for safety reasons include:

시험약과 관련된 조치:

Actions related to investigational drugs:

- 윤리적 또는 안전성 이유로 임상시험 승인 거절

Refusal to authorise a clinical trial for ethical or safety reasons;

- 안전성 발견사항 또는 유효성 부족으로 일부¹⁰⁾ 또는 전체 임상시험 중단 또는 진행 중인 임상시험의 조기 종료 (항목 3.15 참조)

Partial¹⁰⁾ or complete clinical trial suspension or early termination of an ongoing clinical trial because of safety findings or lack of efficacy (see Section 3.15);

- 시험약 또는 대조약의 회수

Recall of investigational drug or comparator;

- 시판 허가 신청의 자발적인 철회를 포함한 시험 대상 적응증에 대한 시판 허가의 실패

Failure to obtain marketing approval for a tested indication including voluntary withdrawal of a marketing application;

- 다음을 포함한 위험 관리 활동:

Risk management activities, including:

- 안전성 또는 유효성에 대한 우려를 이유로 한 임상시험 계획서의 변경 (예: 용량 변경, 선정/제외기준의 변경, 대상자 모니터링의 강화, 시험

10) “partial suspension”은 여러 가지 상황을 포함할 수 있다. (예, 반복투여시험을 중단하지만 단회투여 시험을 지속함, 한 적응증에 대한 시험을 중단하지만 다른 적응증에 대해 지속함, 임상시험에서 특정 투여용법을 중단하지만 다른 투여 용법은 지속함).

기간의 제한)

Protocol modifications due to safety or efficacy concerns (e.g., dosage changes, changes in study inclusion/exclusion criteria, intensification of subject monitoring, limitation in trial duration);

- 연구 대상자군 또는 적응증의 제한

Restrictions in study population or indications

- 안전성 쟁점(issue)와 관련한 대상자동의서의 변경

Changes to the informed consent document relating to safety issues;

- 제형의 변경

Formulation changes;

- 규제당국이 추가로 요구하는 안전성과 특별히 관련된 보고

Addition by regulators of a special safety-related reporting requirement;

- 시험자나 보건의료전문가와 의사소통한 문서의 발행

Issuance of a communication to investigators or healthcare professionals;

- 안전성 쟁점(issue)를 다루기 위한 새로운 연구 계획

Plans for new studies to address safety issues.

시판 의약품과 관련한 조치:

Actions related to marketed drugs:

- 시판 허가 갱신의 실패

Failure to obtain a marketing approval renewal;

- 시판 허가의 취하 또는 중지

Withdrawal or suspension of a marketing approval;

- 다음을 포함한 위험 관리 활동:

Risk management activities including:

- 유통에서의 중대한 제한 또는 기타 위험 완화 조치의 도입

Significant restrictions on distribution or introduction of other risk minimisation measures;

- 사용 또는 대상자군 치료 제한을 포함한 개발 프로그램에 영향을 미칠 수 있는 중대한 안전성 관련 라벨 문서(labelling documents)의 변경

Significant safety-related changes in labelling documents that could affect the development programme, including restrictions on use or population treated;

- 보건의료전문가와 의견교환

Communications to health care professionals;

○ 규제당국이 요구한 새로운 시판 후 연구

New post-marketing study requirement(s) imposed by regulators.

이 항목에는 현재 진행 중인 개발 연구나 향후의 개발에 특정 제한을 주는 규제당국의 요구사항을 요약한다. (예: 장기간 임상시험 실시 전 장기간 동물 연구 실시, 연구에 설정될 최대 용량의 지정, 소아 대상 임상시험 시행 전 특정 안전성 정보의 요청). 규제당국으로부터 받은 이러한 요구들은 누적 목록의 형식으로 제출되어야 하며, 변경된 내용이 있다면 가능한 경우 그 내용도 포함한다. 이 자료는 부록에 표로 제시하거나 이 항목에 기술, 제시될 수 있다.

This section should also summarise requests from regulatory authority(ies) that place a specific limitation on current or future development (e.g., a request to conduct long-term animal studies before initiating a long-term clinical trial, specification of a maximum dose to be evaluated, a request for specific safety data before initiating trials in paediatric subjects). A cumulative listing of such requests from regulatory authorities should be provided, including any updates if applicable. This can be provided as a table, in an appendix, or in this section.

3.4 참고 안전성 정보의 변경(Changes to Reference Safety Information)

이 항목에서는 IB 또는 기타 참고 안전성 정보에 대해 보고 기간 동안에 발생한 안전성 관련 중요한 변경 사항들이 나열되어야 한다. 이러한 변경 사항으로는 제외 기준, 금기, 경고, 기타 사용상의 주의사항, 중대한 약물이상반응, 특별 관심 대상*의 이상사례, 상호작용, 비임상 연구로부터 얻은 중요한 연구 결과(예: 발암성 시험)에 대한 정보 등을 포함한다. DSUR의 적절한 해당 항목에서 이러한 변경 사항에 대한 구체적인 정보를 제공한다.

This section should list any significant safety-related changes to the IB or other reference safety information within the reporting period. Such changes might include information relating to exclusion criteria, contraindications, warnings, precautions, serious adverse drug reactions, adverse events of special interest*, interactions, and any important findings from non-clinical studies (e.g., carcinogenicity studies). Specific information relevant to these changes should be provided in the appropriate sections of the DSUR.

3.5 보고 기간 동안 진행 중이거나 완료된 임상시험의 현황(Inventory of Clinical Trials Ongoing and Completed during the Reporting Period)

이 항목에서는 보고 기간 동안 의뢰자가 진행 중*이거나 완료된* 임상시험에 대한 간단한 개요를 제공하며, 부록에 표의 형태로 상세한 정보와 함께 제시해야 한다. (동안내서 부록 B, 표 1의 예시 참조). 적절하다고 판단되는 경우 적응증, 제형, 연구 대상자군에 따라 별도의 표를 제시할 수 있다. 또한, 각 국가나 지역의 법률 규정에서 요구된다면 보고 기간 동안 기타 치료 목적의 시험약 사용에서도 관련 정보가 제공되어야 한다. 표에는 각 임상시험에 대해 다음의 정보를 포함한다.

This section should provide a brief overview of the clinical trials ongoing* and completed* by the sponsor in the reporting period, with detailed information presented in a table as an appendix (see examples in Appendix B, Table 1 of this guideline). Separate tables can be provided by indication, formulation, and study population, if appropriate. In addition, where required by national or regional laws or regulations, similar information should be provided for other therapeutic use of an investigational drug in the reporting period. The table(s) should include the following information for each clinical trial:

- 임상시험 ID (예: 임상시험계획서 번호 또는 다른 식별자)
Study ID (e.g., protocol number or other identifier);
- 단계(1, 2, 3 또는 4상);
Phase (I, II, III, or IV);
- 현황
Status:
 - 진행 중 (임상시험이 시작됨; 시작되었지만 현재 중지 상태; 완료되었지만 임상 연구 보고서가 마무리되지 않음)
Ongoing (clinical trial has begun; has begun but is currently on hold; has concluded but clinical study report has not been finalised);
 - 완료 (임상 연구 보고서가 마무리됨)
Completed (clinical study report is finalised);
- 임상시험 계획서에 따라 연구를 수행하는 기관이 하나 이상 있는 국가 및 지역명
Countries/regions where there is at least one investigational site for the protocol;
- 요약된 연구 제목

Abbreviated study title

- 디자인 (통제되지 않음, 통제됨, 공개, 단일 눈가림, 이중 눈가림, 평행, 교차형 등, 치료군 포함)

Design (uncontrolled, controlled, open, single blind, double blind, parallel, cross-over, etc., including treatment arms);

- 시험약과 대조약의 용법 및 용량

Dose and regimen of investigational drug and any comparators;

- 적절한 연구 대상자군 (나이; 성별; 적응증; 특정 환자군., 예: 신기능 장애 환자를 대상으로 한 시험과 치료 저항성 환자를 대상으로 한 시험)

Study population as appropriate (age; sex; indication(s); specific patient groups, e.g., trial subjects with impaired renal function or trial subjects resistant to treatment);

- 임상시험 시작 일자 (의뢰자가 정의, 예: 첫 대상자의 첫 방문일)

Date of clinical trial start (as defined by the sponsor, e.g., first visit of first patient (FVFP));

- 연구 기간 동안 계획된 총 대상자 수

Planned enrolment for study as a whole;

- 가능한 경우 각 치료군 별 노출된 대상자의 누적 추정치. 공개 또는 완료한 시험에 실제로 등록된 대상자 수 그리고/또는 눈가림 시험에서 무작위배정 계획(randomisation scheme)에 근거한 추정치가 제시되어야 한다.

Estimates of cumulative numbers of exposed subjects for each treatment arm, where available. The actual enrolment numbers for open or completed trials, and/or an estimate based on the randomisation scheme for blinded trials, should be provided.

동 안내서의 부록 B 표 1은 이러한 표의 제목에 대한 예시를 제공한다.

Appendix B, Table 1 of this guideline provides an example of the column headings for such tables.

3.6 누적 노출 추정치(Estimated Cumulative Exposure)

DSUR의 항목 6.1과 6.2는 각각 임상시험과 시판 후의 경험으로부터 누적된 노출에 대한 정보를 제공한다.

Sections 6.1 and 6.2 of the DSUR should provide information on cumulative

exposure in clinical trials and the marketed setting, respectively.

누적 대상자 노출의 추정치는 중대한 이상사례(SAEs)의 누적 요약표 작성 및 안전성의 전체적 평가에 대한 맥락을 제시하기 위해 필요할 수 있다. 그런데, 임상시험에서의 대상자 노출의 추산은 대상자 등록의 신속성, 치료방법에 대한 눈가림의 유지 등 여러 가지 요인으로 인해 정확도에 한계가 있을 수 있다.

An estimation of cumulative subject exposure can help provide context for the cumulative summary tabulations of serious adverse events (SAEs), and the overall assessment of safety. The accuracy of the estimation of clinical trial exposure might be limited because of a number of factors, including the rapidity of subject enrolment and the number of ongoing trials where treatment assignment remains blinded.

자료를 기술, 제시하는 최적의 방법은 여러 요인에 따라 달라지므로, DSUR의 누적 노출의 기술에는 다음의 일반적인 요소들이 고려되어야 한다.

The optimal method of data presentation will depend on a number of factors, and the following general points should be considered in the preparation of the estimated exposure for the DSUR:

- 자료는 표의 형식으로 서술, 제시되어야 한다.

Data should be presented in tabular format;

- 용량, 투여 경로 또는 환자군에서 임상시험 간에 상당한 차이가 있을 경우 이러한 차이점들은 표에 기재되거나 별도의 표로 제공할 수 있다.

When there are important differences among trials in dose, route of administration, or patient population, these differences can be noted in the tables, or separate tables can be considered;

- 중대한 이상사례(SAEs)의 요약표가 적응증에 따라 정리, 기술되는 경우, 노출 자료도 가능하다면 적응증에 따라 기술되어야 한다.

If the summary tabulations of SAEs are presented by indication, the exposure data should also be presented by indication, when available;

- 시험군과 대조군에 무작위 배정된 대상자들 사이에 노출시간에 상당한 차이가 있거나, 임상시험 간에 시험약의 노출 기간에 상당한 차이가 있다면 노출 자료는 대상자-시간 (대상자-일, -월, -년)의 형식으로 표현하는 것이 유용할 것이다.

When there are substantial differences in time of exposure between subjects

randomised to the investigational drug and comparator(s), or disparities in length of exposure between clinical trials, it can be useful to express exposure data in subject-time (subject-days, -months, or -years);

- 건강한 지원자에 대한 시험약의 사용, 특히 일회성 노출은 전체적인 안전사항 개요서(safety profile)과 관련성이 적을 것이다. 이러한 자료는 별도로 설명과 함께 적절하게 서술할 수 있다.

Investigational drug exposure in healthy volunteers might be less relevant to the overall safety profile, particularly when volunteers are exposed to only a single dose. Such data can be presented separately with explanation, when appropriate;

- 임상 조사 중인 시판 의약품에 대해서 정확한 임상시험 누적 노출 자료를 얻는 것은 어렵거나 불가능할 수 있다. 의약품이 시판된 지 수년이 지났거나 여러 적응증을 가지고 있는 경우가 그 예가 될 것이다. 이러한 경우 의뢰자는 이에 대한 설명을 기재하여야 한다.

For marketed drugs that are under clinical investigation, it might not be feasible or useful to obtain precise cumulative clinical trial exposure data, e.g., when the drug has been marketed for a number of years and/or has many indications. In these circumstances the sponsor should provide an explanation.

3.6.1 개발 프로그램에서 노출된 누적 대상자(Cumulative Subject Exposure in the Development Programme)

이 항목은 표의 형식으로 다음의 정보를 포함하여 기술한다. (동 안내서의 부록 B, 표 2-4 예시 참조)

This section should include the following information, in tabular format (see Appendix B, Tables 2-4 of this guideline for examples):

- 진행 중이거나 완료된 임상시험의 누적 대상자 수; 국내·외 최초 임상시험계획승인일(DIBD) 이후 시험약, 위약 및/또는 활성 대조약에 노출된 대상자 수 (고려사항: 눈가림 시험의 경우, 대상자 수는 무작위배정 계획(randomisation scheme)에 기초하여 추산된다.)

The cumulative number of subjects from ongoing and completed clinical trials; the number exposed to the investigational drug, placebo, and/or active comparator(s) since the DIBD (Note: When treatment assignment is blinded, numbers of subjects can be estimated based on the randomisation scheme.);

- 진행 중이거나 완료된 임상시험으로부터 시험약에 노출된 누적 대상자의 수를 가능한 경우 연령대, 성별, 인종별의 하위 그룹으로 나누어 분류

Cumulative number of subjects exposed to the investigational drug from ongoing and completed clinical trials, subgrouped by age range, sex, and racial group for the development programme when the data are available;

- 특히 중요한 시험의 경우 해당 시험에서의 인구 통계학적 특성 (예: pivotal 3상 시험)

Demographic characteristics for a single trial if the trial is of particular importance (e.g., a pivotal Phase III trial).

나이(age)를 카테고리로 나누는 것은 대상자군(subject population)의 구성과 개발 적응증을 고려하여 정한다.

The specific categorisation of age might be dependent on the subject population and indication.

또한 의뢰자가 대상자 노출 추산을 위해 선택한 방법에 대한 근거와 방법의 한계점에 대해 위의 요소들에 근거하여 설명해야 한다.

This section should also include an explanation of the sponsor's rationale for selecting the method to estimate subject exposure, and the limitations of that method, based on the points above.

3.6.2 판매 경험에서 노출된 환자(Patient Exposure from Marketing Experience)

의뢰자가 시험약을 시판하게 된 경우, DSUR에는 가장 최근의 PSUR 또는 기타 적합한 자료 소스로부터 제공된 정보를 기반으로 하여 시판 상황에서의 누적 환자 노출의 추산치를 산출하여 기재한다. 이때 추산을 위해 사용된 방법에 대하여 설명한다.

If the investigational drug is marketed by the sponsor, the DSUR should include an estimate of the cumulative patient exposure in the marketed setting, based on the information provided in the most recent PSUR or other suitable data source, with an explanation of the method(s) used to determine the estimate.

3.7 일련 목록과 요약표의 자료(Data in Line Listings and Summary)

DSUR의 항목 7.1-7.3에서는 다음의 방법으로 중요한 임상 안전성 정보를 기술한다.

Sections 7.1-7.3 of the DSUR should present important clinical safety information through:

- DSUR 보고 기간 동안 의뢰자가 보고받은 중대한 이상반응(SARs)의 대상 기간 일련 목록(Line listing)

Interval line listings of the SARs that were reported to the sponsor during the period covered by the DSUR; and

- 국내·외 최초 임상시험계획 승인일 이후로 의뢰자가 보고받은 중대한 이상사례의 누적 요약표

Cumulative summary tabulations of serious adverse events that have been reported to the sponsor since the DIBD.

인과관계의 평가는 개별건의 드물게 발생하는 약물이상반응(ADRs)의 평가와 신속 보고에 관한 결정을 내리는 데 유용하다. 그러나 개별 사례의 인과성 평가는 집단별로 비율적인 비교분석이 가능한 종합 집계된 자료의 분석에서는 큰 가치를 지니지 않는다. 그러므로, DSUR의 요약표에는 시험약 또는 대조약에 대한 중대한 이상반응(SARs) 뿐만 아니라 모든 중대한 이상사례(SAEs)를 포함하여야 한다.

Although causality assessment is generally useful for the evaluation of individual rare adverse drug reactions (ADRs) and for making decisions regarding expedited reporting, individual case causality assessment has less value in the analysis of aggregate data, where group comparisons of rates are possible. Therefore, the summary tabulations in a DSUR should include all SAEs and not just SARs for the investigational drug and comparators.

일련 목록(Line listing)과 요약표에는 눈가림 및 눈가림해제 임상시험 자료를 모두 포함한다. 눈가림해제 자료는 완료된 임상시험이나 안전상의 이유(예: 신속보고)로 눈가림이 해제된 사례로부터 발생할 수 있다. 의뢰자는 DSUR을 준비할 목적으로 눈가림을 해제해서는 안 된다.

The line listings and tabulations should include blinded and unblinded clinical trial data. Unblinded data might originate from completed trials and individual cases that have been unblinded for safety-related reasons (e.g., expedited reporting), if applicable. Sponsors should not unblind data for the specific purpose of preparing the DSUR.

의뢰자의 판단에 의거하여 이해를 돕기 위한 목적으로 자료의 특정 내용을 도표나 그림으로 작성할 수 있다.

At the sponsor's discretion, graphical displays can be used to illustrate specific aspects of the data when useful to enhance understanding.

MedDRA 용어를 이상사례/반응의 코딩 용어(coding term)로 사용하는 경우 일련 목록과 요약표에는 Preferred Term level로 기재하여야 한다.

If the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) terminology is used for coding the adverse event/reaction terms, the Preferred Term level should be presented in the line listings and summary tabulations.

일반적으로, 중대한 이상사례(SAEs)의 표에 중대하다고 판단되는 사례를 정의하는데 사용한 용어만을 포함해야 한다; 중대하지 않은 사례는 포함하지 않아야 한다.

In general, the tabulation(s) of SAEs should include only those terms that were used in defining the case as serious; they should not include non-serious events.

특정 이상사례는 일련 목록(Line listing)과 요약표에서 제외하는 것이 가능하지만, 이러한 제외사례는 보고서에서 설명되어야 한다. 예를 들어, 임상시험 계획서 내에서 특별한 수집 및 안전성 데이터베이스로의 등록이 면제된 이상사례, 유효성 평가변수에 필수적인 변수로 정해진 이상사례의 경우에는 제외될 수 있다. (예: 사망률의 모든 원인이 주된 유효성 변수인 울혈성 심부전 의약품 시험에서 보고된 사망, 항암제 임상시험에서 질병의 진행)

Certain adverse events can be excluded from the line listings and summary tabulations, but such exclusions should be explained in the report. For example, adverse events that have been defined in the protocol as "exempt" from special collection and entry into the safety database, and those that are integral to efficacy endpoints, can be excluded (e.g., deaths reported in a trial of a drug for congestive heart failure where all-cause mortality is the primary efficacy endpoint, disease progression in cancer trials).

3.7.1 참고 정보(Reference Information)

DSUR의 이 항목에서는 코딩에 사용된 용어사전(dictionary)의 버전번호를

기재한다. 각 국가나 지역의 법령 규제에 의거하거나 가능하면 생성한 표에 표식된 예상 여부를 결정하는데 사용한 참고 안전성 정보 문서와 버전번호를 기재한다.

This section of the DSUR should specify the version(s) of the coding dictionary used. If applicable, it should also specify the document and version used as Reference Safety Information for determining expectedness for the tabulations, where required by national or regional laws or regulations.

3.7.2 보고 기간 동안 수집된 중대한 약물이상반응의 일련 목록(Line Listings of Serious Adverse Reactions during the Reporting Period)

DSUR의 이 항목에서는 일련 목록(Line listing)에 증례보고서(case report)가 포함된 이유를 요약하여 제시한다. 이 항목은 중대한 이상반응(SARs)에 기초한 분석 및 결론을 제공하지는 않는다. 일련 목록(Line listing)은 부록에 제시한다. (동 안내서의 부록 B, 표 5 참조)

This section of the DSUR should summarise how case reports were selected for inclusion in the line listings. This section should not serve to provide analyses or conclusions based on the SARs. The line listings should be provided in an appendix (see Appendix B, Table 5 of this guideline).

일련 목록(Line listing)은 보고 기간 동안 의뢰자의 임상시험으로부터 보고된 모든 중대한 약물이상반응(눈가림 및 눈가림해제)에 관한 중요한 정보를 제공해야 한다. 자료는 시험별로 구성된 후에 기관계 대분류(SOC)로 정리한다.

The line listings should provide key information on all SARs (blinded and unblinded) reported from the sponsor's clinical trials during the reporting period. The data should be organised by trial and then by System Organ Class (SOC).

보고된 중대한 약물이상반응의 수와 관계없이 가능하다면 각 대상자당 한 번만 일련 목록(Line listing)에 기재한다. 만약 하나 이상의 반응이 있는 경우, 모든 반응에 대해 언급해야 하지만 의뢰자가 판단하기에 가장 중대한 약물이상반응(징후, 증상 또는 진단)을 우선적으로 제시하고 나머지는 해당 중대한 약물이상반응 아래 목록화 되어야 한다. 같은 대상자가 다른 상황에서 다른 중대한 이상반응(SARs)을 경험하는 것은 가능할 수 있는데 (예: 동일한 임상시험 중 몇 주 간격으로), 이러한 경우에는 별도로 중대한 이상반응(SARs)을 목록화 할 수 있고 한 명의 대상자는 일련 목록(Line listing)에 한 번 이상 포함될 수 있다.

Where possible the line listing(s) should include each subject only once regardless of how many SAR terms are reported for the case. If there is more than one reaction, they should all be mentioned but the case should be listed under the most serious adverse reaction (sign, symptom or diagnosis), as judged by the sponsor. It is possible that the same subject could experience different SARs on different occasions (e.g., weeks apart during a clinical trial). Under such circumstances, the SARs can be listed separately, and a single subject can be included in a line listing more than once.

일련 목록(Line listing)은 다음의 정보를 포함해야 한다.

The following information should be included in the line listings:

- 1) 연구 식별 번호 및 EudraCT 번호¹¹⁾ 해당하는 경우
Study identification number and EudraCT number¹¹⁾ as applicable;
- 2) 임상시험 대상자 식별 번호
Subject clinical trial identification number;
- 3) 의뢰자의 이상 반응 증례 참조 번호
Sponsor's adverse reaction case reference number;
- 4) 증례가 발생한 국가
Country in which case occurred;
- 5) 시험대상자의 연령 및 성별
Age and sex of trial subject;
- 6) 치료군; 눈가림이 해제되지 않은 경우 “눈가림”으로 기재
Treatment group; identified as “blinded” if the blind has not been broken;
- 7) 시험약의 용량 및 복용 간격 (관련 있는 경우 제형 및 투여 경로)
Dose and dosing interval of investigational drug (and, when relevant, dosage form and route of administration);
- 8) 가장 중대한 약물이상반응의 발현 날짜 및/또는 발현까지의 시간
Date of onset and/or time to onset of the most serious adverse reaction;
- 9) 치료 날짜 및/또는 치료 기간에 대한 가능한 추정
Dates of treatment and/or best estimate of treatment duration;
- 10) 중대한 약물이상반응; MedDRA가 사용된 경우, Preferred Term 기재
Serious adverse reaction(s); when MedDRA is used, the Preferred Term should be presented;

11) EudraCT number는 유럽지역에서 승인된 임상시험에 대한 고유 식별 번호임. The EudraCT number is the unique identifier for trials authorised in the European Economic Area.

- 11) 결과 (예: 해결됨, 사망, 개선됨, 후유증, 알 수 없음). 이 항목에서는 여러 가지 반응에 대한 여러 가지 결과 중 가장 위중한 반응의 결과를 기재하여야 한다.

Outcome (e.g., resolved, fatal, improved, sequelae, unknown). This field should indicate the consequences of the reaction(s) for the patient, using the worst of the different outcomes for multiple reactions;

- 12) 필요시 의견을 기재(예: 의뢰자가 보고자의 의견과 일치하지 않는 경우, 인과 관계의 평가; 반응에 직접적 또는 상호작용할 것으로 의심되는 동시 투여약물, 또는 의심되는 약물들로 치료된 적응증; 해당되는 경우 투여중단(Dechallenge)/재투여(Rechallenge)의 결과)

Comments, if relevant (e.g., causality assessment if the sponsor disagrees with the reporter; concomitant medications suspected to play a role in the reactions directly or by interaction; indication treated with suspect drug(s); dechallenge/rechallenge results if available).

동 안내서의 부록 B, 표 5에서 일련 목록(Line listing)의 제목 예시를 제공한다.

Appendix B, Table 5 of this guideline provides an example of the headings for a line listing.

3.7.3 중대한 이상사례의 누적 요약표(Cumulative Summary Tabulations of Serious Adverse Events)

이 항목에서는 부록에 수재되는 국내·외 최초 임상시험계획승인일로부터 현재 DSUR의 자료 잠금 시점까지 의뢰자의 임상시험에서 보고된 중대한 이상사례(SAEs)에 대한 누적 요약표에 대해 설명한다. 의뢰자는 자료의 누락이 있는 경우 설명해야 한다. (예: 여러 해에 걸쳐 시판된 제품이나 기업 합병으로 취득한 제품의 경우 임상시험 자료를 이용하지 못할 수 있다.) 표에는 프로그램에 사용된 시험약과 대조군 (활성대조약, 위약, 눈가림으로 치료내용을 알 수 없는군)에서 기관계 대분류(SOC)로 구성 정리되도록 한다. 자료는 프로그램에서 통합될 수 있다. 또 다른 방법으로는, 이 방법이 유용하거나 가능하다면, 중대한 이상사례(SAEs)의 표는 임상시험 계획서, 적응증, 투여 경로 또는 기타 변수에 따라서 구성 제시할 수 있다.

This section should refer to an appendix that provides a cumulative summary tabulation of SAEs reported in the sponsor's clinical trials, from the DIBD to the data

lock point of the current DSUR. The sponsor should explain any omission of data (e.g., clinical trial data might not be available for products marketed for many years or for products acquired through a business merger). The tabulation(s) should be organised by SOC, for the investigational drug, as well as for the comparator arm(s) (active comparators, placebo, and treatment unknown due to blinding) used in the programme. Data can be integrated across the programme. Alternatively, when useful and feasible, tabulations of SAEs can be presented by protocol, indication, route of administration, or other variables.

이 항목에서 중대한 이상사례(SAEs)에 따른 분석 또는 결론을 제공하지는 않는다.

This section should not serve to provide analyses or conclusions based on the SAEs.

동 안내서의 부록 B, 표 6에서 예시를 제공한다.

Appendix B, Table 6 of this guideline provides an example.

3.8 보고 기간 동안 임상시험에서 발견된 주요 사항(Significant Findings from Clinical Trials during the Reporting Period)

이 항목은 적절하다면 적응증 별로 정보를 기재하며, 다음의 해당하는 주제에 내용을 기재하여야 한다.

The information in this section can be provided by indication, when appropriate, and should address the following topics, when applicable:

3.8.1 완료된 임상시험(Completed Clinical Trials)

DSUR의 이 항목에서는 보고 기간 동안 완료된 임상시험으로부터 얻어진 임상적으로 중요하고 새로운 유효성 및 안전성 발견사항에 대해 간결하게 요약한다. 이러한 정보는 서술 형식이나 시놉시스¹²⁾의 형태로 제시한다. 이전에 확인된 안전성 문제를 뒷받침하거나 이의를 제기하는 정보를 포함할 수 있을 뿐만 아니라 새로운 안전성 실마리* 정보의 증거를 포함할 수도 있다.

This section of the DSUR should provide a brief summary of clinically important emerging efficacy and safety findings obtained from clinical trials completed during the reporting period. This information can be presented in narrative format or as a synopsis.¹² It could include information that supports or refutes previously identified safety issues, as well as evidence of new safety signals.*

12) 시놉시스 형태의 예는 ICH E3와 CIOMS VII에서 확인 가능함.

3.8.2 진행 중인 임상시험(Ongoing Clinical Trials)

의뢰자가 진행 중인 임상시험으로부터 임상적으로 중요한 정보를 알게 된 경우 (예: 중간 안전성 분석 또는 대상자의 이상사례로 인해 눈가림해제의 결과 알게 된 정보) 이 항목에 해당 문제에 대해 간결하게 요약한다. 이전에 확인된 안전성 문제를 뒷받침하거나 이의를 제기하는 정보를 포함할 수 있을 뿐만 아니라 새로운 안전성 실마리 정보의 증거를 포함할 수도 있다.

If the sponsor is aware of clinically important information that has arisen from ongoing clinical trials (e.g., learned through interim safety analyses or as a result of unblinding of subjects with adverse events), this section should briefly summarise the issue(s). It could include information that supports or refutes previously identified safety issues, as well as evidence of new safety signals.

3.8.3 장기추적조사(Long-term Follow-up)

이 항목은 해당되는 시험약, 특히 첨단바이오횰약품 (예: 유전자 치료제, 세포 치료제 및 조직 공학 제품) 임상시험에 참여한 대상자의 장기추적조사로부터 얻어진 정보를 제공한다. 개발 프로그램이 종료되고 장기추적조사가 유일하게 진행 중인 활동인 경우 DSUR에서 이 항목이 새로운 정보가 제시되는 유일한 부분이 될 것이다.

Where applicable, this section should provide information from long-term follow-up of subjects from clinical trials of investigational drugs, particularly advanced therapy products (e.g., gene therapy, cell therapy products and tissue engineered products). When the development programme is completed and long-term follow-up is the only ongoing activity generating data for the DSUR, this could be the only section where new information is presented.

3.8.4 기타 치료적 목적의 시험약 사용(Other Therapeutic Use of Investigational Drug)

DSUR의 이 항목에는 ICH E2D에 적용되고 의뢰자에 의해 수행된 특정 임상시험 계획서를 따르는 프로그램으로부터 얻어진 임상적으로 중요한 안전성 정보를 포함한다. [예: 시험약의 치료목적 사용 [확장된 접근 프로그램(expanded access programmes), 동정적 사용 프로그램(compassionate use programmes), 특정한 환자 사용(particular patient use), 단일환자 INDs 및 치료 INDs]]

This section of the DSUR should include clinically important safety information from

other programmes conducted by the sponsor that follow a specific protocol, with solicited reporting as per ICH E2D (e.g., expanded access programmes, compassionate use programmes, particular patient use, single patient INDs and treatment INDs).

3.8.5 병용요법과 관련된 새로운 안전성 정보(New Safety Data Related to Combination Therapies)

본 DSUR이 단일 제형 복합제 또는 다제 병용요법의 하나의 구성 성분으로서 개발중인 시험약을 위한 것이라면 이 항목에서는 병용치료의 DSUR로부터 얻은 중요한 안전성 발견사항을 요약한다.

If the DSUR is for an investigational drug that is also under development as a component of a fixed combination product or a multi-drug regimen, this section should summarise important safety findings from the combination therapy DSUR.

반대로, 본 DSUR이 다제 병용치료 또는 복합제를 위한 것이라면 이 항목에서는 개별적인 구성요소 시험으로부터 얻은 중요한 안전성 정보를 요약한다.

Conversely, if this DSUR is for a multi-drug therapy or fixed combination product, this section should summarise important safety information arising from trials on the individual components.

또한 다른 방식으로는, 병용에 관련한 특정 정보가 병용의 하나 또는 모든 구성 성분 약물의 DSUR에 별도 항목으로 포함될 수 있을 것이다.

Alternatively, the information specific to the combination can be incorporated into a separate section(s) of the DSUR for one or all of the individual components of the combination.

항목 2.5의 일반 원칙에서 복합제의 DSUR 작성에 대한 추가적인 가이드언스를 제공한다.

General Principles, Section 2.5, provides additional guidance on preparation of DSURs for combination products.

3.9 비중재적 연구에서 조사된 안전성 정보(Safety Findings from Non-interventional Studies)

이 항목에서는 보고 기간 중 의뢰자가 이용할 수 있게 된 비중재적 연구*로부터

얻은 안전성 관련 정보를 요약한다. (예: 관찰 연구, 역학 연구, 레지스트리(registry)* 및 능동 감시 프로그램).

This section should summarise relevant safety information from non-interventional studies* that became available to the sponsor during the reporting period (e.g., observational studies, epidemiological studies, registries* and active surveillance programmes).

3.10 기타 임상시험/연구로부터 보고된 안전성 정보(Other Clinical Trial/Study Safety Information)

이 항목에서는 보고 기간 중 의뢰자가 이용할 수 있게 된 기타의 임상시험/연구로부터 얻은 안전성 관련 정보를 요약한다. (예: 무작위 배정된 임상시험의 통합분석(pooled analysis) 또는 메타분석 결과, 연구자 임상시험 또는 공동 개발 파트너로부터 제공 받은 안전성 정보)

This section should summarise relevant safety information from any other clinical trial/study sources that became available to the sponsor during the reporting period (e.g., results from pooled analyses or meta-analyses of randomised clinical trials, safety information provided by co-development partners or from investigator-initiated trials).

3.11 시판 후 사용 경험에 의한 안전성 정보(Safety Findings from Marketing Experience)

시험약이 어느 국가에서든지 시판이 허가되었다면 이 항목에는 보고 기간 동안 의뢰자가 판매 경험으로부터 알게 되었거나 수집된 중요한 안전성 정보를 간결하게 요약 기재하여야 하는데, 특히, 그 정보에 의하여 해당 제품의 허가 기재사항, 임상시험자 자료집, 대상자동의서의 변경 또는 제품의 위험 관리계획이 변경된 경우를 포함한다. 이 항목은 허가 내 사용 안전성 정보뿐만 아니라 허가사항 외 사용, 특정 집단에 대한 투여 (예: 임신부), 투약오류, 과량투여, 남용도 포함한다.

If the investigational drug has been approved for marketing in any country, this section should include a concise summary of key safety findings that have arisen from marketing experience and that became available to the sponsor during the reporting period, particularly if the findings resulted in changes to the product labelling, Investigator's Brochure, informed consent document or amendments to the product's risk management plan. This includes not only safety findings relating to approved use but also off-label use, administration to special populations (e.g., pregnant women),

medication errors, overdose and abuse.

3.12 비임상 자료(Non-clinical Data)

이 항목은 보고 기간 내 진행 중이거나 완료된 비임상 생체 내 및 시험관 내 연구 (예: 발암성, 생식, 또는 면역 독성 연구)로부터 얻은 중요 안전성 정보를 요약한다. 이 발견사항의 영향에 대해서 안전성 종합평가에서 논의한다. (동 안내서 항목 3.18 참조)

This section should summarise major safety findings from non-clinical *in vivo* and *in vitro* studies (e.g., carcinogenicity, reproduction, or immunotoxicity studies) ongoing or completed during the reporting period. Implications of these findings should be discussed in the Overall Safety Assessment (see Section 3.18 of this guideline).

3.13 문헌(Literature)

이 항목은 보고 기간 동안 의뢰자가 시험약과 관련되어 과학 문헌에 출판되거나 출판되지 않은 원고로부터 얻은 새롭고 중요한 안전성 정보에 대해 요약한다. 이 항목은 비임상 및 임상 연구 정보를 포함하며, 관련이 있거나 해당되는 경우 동일 계열의 의약품에 대한 정보를 포함한다. 또한, 학회에서 출판되거나 초록으로 출판된 새롭고 중요한 안전성 정보를 요약해야 하며 의뢰자는 가능한 경우 초록의 사본을 첨부하여야 한다.

This section should summarise new and significant safety findings, either published in the scientific literature or available as unpublished manuscripts, relevant to the investigational drug that the sponsor became aware of during the reporting period. This section should include information from non-clinical and clinical studies and, if relevant and applicable, information on drugs of the same class. It should also summarise significant new safety information presented at a scientific meeting and published as an abstract; the sponsor should provide a copy of the abstract, if possible.

3.14 다른 DSUR(Other DSURs)

의뢰자는 하나의 시험약에 대해 하나의 DSUR을 준비해야 한다. 만약, 하나의 시험약에 대해 여러 개의 DSUR을 준비하는 경우 (예: 다른 적응증, 개발 프로그램, 또는 제형), 다른 DSUR에서 얻은 주요 발견사항을 본 보고서의 다른 항목에서 제시되지 않았다면 이 항목에서 요약한다.

A sponsor should prepare a single DSUR for a single investigational drug. However,

if a sponsor prepares multiple DSURs for a single investigational drug (e.g., covering different indications, development programmes, or formulations), this section should summarise significant findings from the other DSURs if they are not presented elsewhere within this report.

가능하다면 의뢰자는 보고 기간 동안 동일한 시험약으로 임상시험을 수행하는 다른 의뢰자가 제공한 DSUR에 기재되어있는 주요 발견사항을 요약하여 기재한다.

When available, the sponsor should summarise significant findings from DSURs provided by other sponsors conducting clinical trials with the same investigational drug during the reporting period.

3.15 유효성 부족(Lack of Efficacy)

중대하거나 생명을 위협하는 질병(예. 급성 동맥 증후군에 쓰이는 새로운 항혈소판제응고제 시험에서의 과도한 심혈관계 이상사례)의 치료를 목적으로 하는 시험약의 경우 유효성의 부족 또는 확립된 치료와 비교하여 유효성의 부족을 보이는 자료는 임상시험 대상자에게 중대한 위험을 반영하는 것일 수 있으므로 이 항목에서 요약해야 한다.

Data indicating lack of efficacy, or lack of efficacy relative to established therapy(ies), for investigational drugs intended to treat serious or life-threatening illnesses (e.g., excess cardiovascular adverse events in a trial of a new anti-platelet drug for acute coronary syndromes) could reflect a significant risk to clinical trial subjects and should be summarised in this section.

3.16 특정 지역 관련 정보(Region-Specific Information)

이 항목의 정보는 각 국가나 지역의 규제 요건을 준수하기 위해 사용되는 것으로 DSUR의 부록으로 제출할 수 있다. 의뢰자는 각 국가나 지역의 규제 요구사항을 참조하여 다음의 항목 중 어떤 항목이 포함되어야 하는지 그리고 이러한 항목들이 대상으로 하는 임상시험의 범위를 판단한다. 예:

The information in this section can be used to comply with national or regional requirements and can be provided in appendices to the DSUR. Sponsors should refer to national or regional requirements to determine which of the following sections should be included, as well as the scope of clinical trials that should be covered by these sections. Examples include:

- 중대한 약물이상반응의 누적 요약표

가능한 경우 모든 중대한 이상반응(SARs)에 대한 누적 요약표는 a) 기관계 대분류(SOC) b) 이상반응 용어 c) 치료군에 따른 중대한 약물이상반응의 수를 기재 해야 함. 해당하는 경우 예상하지 못한 이상반응 용어를 확인해야 함

Cumulative summary tabulation of serious adverse reactions

This cumulative summary tabulation of all SARs should specify the number of SARs by: a) SOC, b) adverse reaction term and c) treatment arm, if applicable.

Unexpected adverse reaction terms should be identified.

- 보고 기간 동안 사망한 대상자의 목록

임상시험에 참여한 기간 중 사망한 대상자의 목록은 최소한 다음의 정보를 포함해야 함. 증례 번호, 배정된 치료군 (눈가림 해제 이전일 수 있음), 각 대상자의 사망 원인. 사망 원인의 검토로 확인된 안전성 문제는 DSUR의 항목 18에서 적절히 다뤄져야 함

List of subjects who died during the reporting period

The list of subjects who died during participation in the clinical trials should include the following information at a minimum: case number, assigned treatment (could still be blinded), and cause of death of each subject. Any safety issues identified from a review of these deaths should be addressed in Section 18 of the DSUR as appropriate.

- 보고 기간 동안 이상사례와 관련하여 임상시험을 조기 중단한 대상자의 목록

이 목록에는 의약품과의 관련성 여부와는 상관없이, 보고 기간 동안 이상사례로 인해 임상시험에서 탈락한 모든 대상자를 포함해야 함. 임상시험 탈락 사례의 검토로 확인된 안전성 문제는 DSUR의 항목 18에서 적절히 다뤄져야 함.

List of subjects who dropped out of clinical trials in association with an adverse event during the reporting period

This list should include all subjects who dropped out of clinical trials in association with adverse events during the reporting period, whether or not thought to be drug-related. Any safety issues identified from a review of these withdrawals should be addressed in Section 18 of the DSUR as appropriate.

- 1상 임상시험 계획서의 주요 변경

1상 임상시험 계획서의 주요 내용이 보고 기간 동안 변경되었으나 미국 연방

규정집(US CFR)에 의거하여 따로 변경 계획서가 제출되지 않은 경우 1상 임상시험 계획서의 주요 변경 내용을 이 항목에서 설명해야 함.

Significant Phase I protocol modifications

This section should describe significant Phase I protocol modifications made during the reporting period, if not previously submitted as a protocol amendment, as described in the US Code of Federal Regulations.

- 제조공정의 중대한 변경

이 항목에서는 보고 기간 동안 실시된 중요한 제조공정 변경 또는 미생물학적 변경에 대해 요약해야 함. 또한, 이러한 변경이 야기할 수 있는 잠재적 안전성 문제가 있다면 이에 대해 DSUR의 항목 18에서 논의되어야 함.¹³⁾

Significant manufacturing changes

This section should include a summary of significant manufacturing or microbiological changes during the reporting period and discuss potential safety issues arising from these changes in Section 18 of the DSUR, if applicable.¹³

- 다음 해의 일반적인 조사 계획에 대한 설명

이 항목에서는 전년도에 제출된 조사 계획을 대체하기 위한 개요를 제시해야 함. US IND 소지자는 미국 연방 규정집¹⁴⁾을 참조해야 함.

Description of the general investigation plan for the coming year

This section should outline an investigational plan to replace that submitted for the previous year. US IND holders should refer to the US Code of Federal Regulations.¹⁴

- US IND의 경우 해당되는 미해결 안전의 기록

의뢰자가 원하는 경우, 이 항목에서는 의뢰자가 US IND에 답변, 의견, 회의를 희망하거나 요청하는 미해결 안전에 대한 기록을 제공할 수 있음

Log of outstanding business with respect to the US IND

If desired by the sponsor, this section can provide a log of any outstanding business with respect to the US IND for which the sponsor requests or expects a reply, comment or meeting.

3.17 자료 마감 시점 이후 보고된 정보(Late-Breaking Information)

13) US IND 홀더의 경우 추가적으로 다음의 사항을 참조하여야 함. FDA Guidance for Industry: INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies - Chemistry, Manufacturing and Controls Information, May 2003. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070567.pdf>

14) US Code of Federal Regulations 21 CFR 312.23(a)(3)(iv); 2009년 4월 개정

이 항목은 자료 마감시점 이후이지만 DSUR을 준비하는 동안 보고된 잠재적으로 중요한 안전성 발견사항에 대한 정보를 요약한다. 예시로서 임상적으로 중요한 새로운 증례 보고서, 중요한 추적 자료, 임상적으로 유의한 독성 발견사항과 안전상의 이유로 의뢰자, 자료모니터링위원회(DMC) 또는 규제당국이 취해진 조치를 포함한다. 안전성 종합평가 (항목 3.18 참조)에서 이러한 새로운 자료들도 고려해야 한다.

This section should summarise information on potentially important safety findings that arise after the data lock point but while the DSUR is in preparation. Examples include clinically significant new case reports, important follow-up data, clinically relevant toxicological findings and any action that the sponsor, a DMC, or a regulatory authority has taken for safety reasons. The Overall Safety Assessment (see Section 3.18) should also take these new data into account.

3.18 안전성 종합평가(Overall Safety Assessment)

안전성 종합평가는 보고 기간 동안 획득한 모든 새로운 임상, 비임상, 역학 정보를 시험약에 대한 기존의 지식과 비교한 간결하고 통합된 평가여야 한다. 이 평가에는 누적된 경험, DSUR의 보고 기간 동안 수집된 새로운 정보, 시판된 시험약에 대해 임상적으로 중요한 시판 후 자료가 고려되어야 한다. DSUR의 이전 항목들에서 제시한 정보를 요약하거나 반복하는 것이 아니라 정보를 해석하고 이러한 정보가 개발 프로그램과 임상시험 모집단에 어떤 의미를 가지는지 설명한다. 적절한 경우 치료영역, 투여 경로, 제형 및 적응증에 따라 별도의 평가를 제시할 수 있다.

The overall safety assessment should be a concise, integrated evaluation of all new relevant clinical, non-clinical, and epidemiologic information obtained during the reporting period relative to previous knowledge of the investigational drug. This assessment should consider cumulative experience, new information collected in the period covered by the DSUR and, for investigational drugs with a marketing approval, clinically significant post-marketing data. It should not summarise or repeat information presented in previous sections of the DSUR, but should provide an interpretation of the information and its implications for the clinical trial population and the development programme. If appropriate, separate assessments can be provided by therapeutic area, route of administration, formulation and/or indication.

3.18.1 위험 평가(Evaluation of the Risks)

위험을 평가할 때에는 새로 식별된 안전성 문제에 관한 자료의 해석 또는 이전에

식별된 안전성 문제와 관련하여 새롭고 중요한 정보의 제공에 중점을 두어야 한다. 해당되는 경우 다음의 사항들을 고려한다.

In evaluating the risks, particular emphasis should be placed on interpretation of data related to newly identified safety concerns or providing significant new information relative to previously identified safety concerns. Relevant points to consider include (where applicable):

- 새롭게 확인된 안전성 문제 (이상사례나 약물이상반응에 대한 자세한 설명; 관련 임상 검사치; 위험 요소; 용량, 투여 기간, 치료 시간 경과와의 관련성; 가역성; 반응을 예측하거나 예방하기에 유용하다고 생각되는 인자)
newly identified safety issues (detailed description of adverse events or reactions; associated laboratory values; risk factors; relationship to dose, duration, time course of the treatment; reversibility; factors that could be useful in predicting or preventing reactions);
- 이전에 확인된 이상반응의 유의미한 변화 (예: 중증도 또는 빈도의 증가, 결과, 특정 고위험 환자군)
meaningful changes in previously identified adverse reactions (e.g., increased frequency or severity, outcome, specific at-risk populations);
- 새롭게 확인되거나 이전에 확인된 임상적으로 중요한 독성의 증상, 증후 그리고 임상 검사치, 예:
symptoms, signs, and laboratory evidence of newly and previously identified clinically significant toxicities, for example:
 - 간독성
hepatotoxicity;
 - QT/QTc 연구로부터 결과와 QT 간격 연장을 포함한 심혈관 작용
cardiovascular effects, including QT interval prolongation and results from thorough QT/QTc studies;
 - 골수 독성
bone marrow toxicity;
 - 폐독성
pulmonary toxicity;
 - 신장 독성
renal toxicity;
 - 중추 신경 독성

central nervous system toxicity;

○ 면역원성 및 과민반응

immunogenicity and hypersensitivity;

● 이상사례로 인한 사망

deaths that are an outcome of an adverse event;

● 검사결과 또는 검사치 이상을 포함하는 이상사례로 인한 시험약의 사용 중지
study drug discontinuations because of adverse events, including abnormal laboratory values or investigations;

● 약물-약물 및 기타 상호작용

drug–drug and other interactions;

● 중요한 비임상 안전성 발견사항

important non-clinical safety findings;

● 위험에 영향을 줄 수 있는 제조상의 문제

manufacturing issues that could affect risk;

● 시험 참여자를 위태롭게 할 수 있는 유효성의 부족

lack of efficacy where this would place trial participants at risk;

● 특수 환자군에 관련된 특이적인 안전성 문제. 예를 들어, 고령자(노인), 어린이, 간장애 또는 신장애 환자 및 기타 위험군(예: 대사가 느리거나 빠른 사람)

any specific safety issues related to special populations, such as the elderly, children, patients with hepatic or renal impairment, or any other at-risk groups (e.g., slow or fast metabolisers);

● 임신, 수유 중 노출, 결과

pregnancy and lactation exposure and outcomes;

● 장기치료 경험으로부터 나온 안전성 발견사항

safety findings arising from experience with long-term treatment;

● 임상적으로 중요한 투약 오류에 대한 증거

evidence of clinically significant medication errors; •

● 환자의 컴플라이언스 부족의 증거

evidence of lack of patient compliance;

● 과량 사용 및 이에 대한 치료 경험

experience with overdose and its treatment;

● 의약품 오남용의 발생

occurrences of drug misuse and abuse;

● 임상시험 계획서(예: 기관지 내시경 검사, 조직 생검, 중심정맥관 삽입)에서

요구되거나 특정 연구(예: 부적절한 대상자의 모니터링 일정, 치료를 받지 못한 기간의 연장)의 수행 및 설계와 관련된 절차로 인해 발생한 모든 알려진 안전성 문제

any safety issues resulting from procedures required by the protocol (e.g., bronchoscopy, biopsy, central line insertion) or associated with the conduct or design of a particular study (e.g., inadequate subject monitoring schedule, excessive period without active treatment); and

- 동일 계열의 다른 약물로부터 발견된 새롭고 중요한 안전성 문제의 잠재적 영향

potential impact of significant new safety issues identified with another drug in the same class.

3.18.2 유익성-위험의 검토(Benefit-risk Considerations)

이 항목은 누적 안전성 자료로부터 위험과 예상되는 유효성/유익성*간의 균형에 대한 간결한 설명을 제공하고, 종전의 DSUR 이후 이러한 균형의 변화가 있는지에 대해 언급한다. 이 항목에서 시험약에 대한 완전한 유익성-위험 평가를 할 필요는 없다.

This section should provide a succinct statement on the perceived balance between risks that have been identified from cumulative safety data and anticipated efficacy/benefits* and should note whether there have been any changes in this balance since the previous DSUR. This section is not intended to be a full benefit-risk assessment of the investigational drug.

3.19 중요한 위험의 요약(Summary of Important Risks)

이 항목에서는 중요한 확인된 위험과 잠재된 위험*(예: 허가기재사항에 주의사항, 경고 또는 금기로 이어질 우려가 있는 위험)에 대해 쟁점(issue)별 목록을 누적된 형태로 간결하게 제공해야 한다. 예를 들어, 이러한 위험에는 특정 분자구조 또는 약물군에 관련되어 알려진 독성이나 비임상 또는 임상 자료 축적에 근거한 우려사항 등을 포함한다. 각 위험은 매년 재평가되어야 하며 현시점에서의 지식으로 적절하게 재요약되어야 한다. 새로운 정보에 대해서는 강조하여 서술되어야 한다. 내용의 수준은 의약품 개발의 단계에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 개발 초기의 요약은 개별 증례에 대한 정보를 포함하지만, 개발 후기에서는 더 많은 정보와 견해를 얻게 되므로, 각 위험에 대한 정보는 자세히 서술되지 않을 수 있다.

This section should provide a concise, cumulative, issue-by-issue list of important identified and potential risks*, e.g., those that might lead to warnings, precautions, or contraindications in labelling. Such risks might include, for example, toxicities known to be associated with a particular molecular structure or drug class, or concerns based on accumulating non-clinical or clinical data. Each risk should be re-evaluated annually and re-summarised as appropriate, based on the current state of knowledge. New information should be highlighted. The appropriate level of detail is likely to be dependent on the stage of drug development. For example, summaries covering drugs in early development might include information on individual cases, whereas in later development, as more knowledge and perspective are gained, the information on each risk might be less detailed.

이 항목에 있는 정보는 위험 관리 계획(ICH E2E)의 안전성 중점검토항목의 기초가 되는 정보를 제공할 수 있다.

The information in this section could provide the basis for the safety specification of a risk management plan (ICH E2E).

충분히 검토되었거나 해결된 위험도 요약에 남아있어야 하며 간단하게 서술되어야 한다. 후기 임상 자료에서는 나타나지 않은 독성 연구 및 초기 임상시험에서의 발견사항이 그 예가 될 것이다.

Risks that have been fully addressed or resolved should remain in the summary and be briefly described, e.g., findings from toxicology studies or early clinical trials that were not borne out by later clinical data.

정보는 서술형식 또는 표의 형식으로 제시한다. (동 안내서 부록 C, 예시들 참조)

The information can be provided in either narrative or tabular format (see examples of both in Appendix C of this guideline).

3.20 결론(Conclusions)

결론에서는 이전 DSUR 이후에 얻은 정보로 인해 기존의 안전성 및 유효성에 대한 지식이 변경되는 되는 내용을 간략하게 서술한다. 또한, 발생한 안전성 문제에 대해 대처하기 위해 임상 개발 프로그램에서 시행한 또는 실시 예정인 조치에 관해 기술해야 한다.

The conclusion should briefly describe any changes to the previous knowledge of

efficacy and safety resulting from information gained since the last DSUR. The conclusion should outline actions that have been or will be taken to address emerging safety issues in the clinical development programme.

DSUR의 부록(Appendices to the DSUR)

DSUR에는 다음과 같은 번호를 붙인 부록을 첨부한다.

The DSUR should be accompanied by the following appendices, as appropriate, numbered as follows:

1. 임상시험자 자료집(국가나 지역의 법률 및 요구사항에 의해 요구된 경우)
Investigator's Brochure (if required by national or regional laws or requirements);
2. 중요한 규제 요구사항 누적표
Cumulative Table of Important Regulatory Requests;
3. 진행 중이거나 완료된 임상시험의 현황
Status of Ongoing and Completed Clinical Trials;
4. 인구통계학적 자료의 누적 요약표
Cumulative Summary Tabulations of Demographic Data;
5. 중대한 약물이상반응의 일련 목록
Line Listings of Serious Adverse Reactions;
6. 중대한 이상사례의 누적 요약표
Cumulative Summary Tabulation of Serious Adverse Events;
7. 논문 초록
Scientific Abstracts (if relevant).

또한, DSUR에는 다음과 같은 해당 지역에 대한 부록도 적절하게 첨부해야 한다.
(항목 3.16 참조)

The DSUR should also be accompanied by the following Regional Appendices, as appropriate (see Section 3.16):

- 중대한 약물이상반응의 누적 요약표
Cumulative summary tabulation of serious adverse reactions;
- 보고 기간 동안 사망한 대상자의 목록

List of subjects who died during the reporting period;

- 보고 기간 동안 연구에서 중도 탈락한 대상자의 목록

List of subjects who dropped out of studies during the reporting period;

- US IND의 경우 해당되는 1상 임상시험 계획서의 주요 변경

Significant Phase I protocol modifications with respect to a US IND;

- 제조공정의 중대한 변경

Significant manufacturing changes;

- US IND의 경우 해당되는 다음 해의 전반적인 시험 계획에 대한 설명

Description of the general investigation plan for the coming year with respect to a US IND;

- US IND의 경우 해당되는 미해결 안전의 기록

Log of outstanding business with respect to a US IND.

4. 부록(APPENDICES TO THIS GUIDELINE)

부록 A(Appendix A) - 용어 해설(Glossary)

부록 B(Appendix B) - 임상시험 자료의 표 및 표 제목의 예시(Examples of Tables and Table Headings for Clinical Trial Data)

부록 C(Appendix C) - 중요한 위험의 요약 예시(Examples of the Summary of Important Risks)

부록 A(Appendix A) - 용어 해설(Glossary)

실무 그룹은 동 안내서에서 ICH와 다른 그룹(예: CIOMS)에 의해 이전에 정의된 용어들을 사용하였다. 일반적으로, ICH 문서에서 이전에 정의된 용어는 이 용어 해설에서 반복하지는 않는다. 그러나 DSUR에서 특별히 중요한 몇 개의 ICH 용어들과 CIOMS 및 다른 그룹에 의해 정의된 용어들은 포함되어 있다.

Throughout this guideline the Working Group has used terms previously defined by ICH and other groups e.g., CIOMS. Generally, the definitions of terms that were previously defined in ICH documents are not repeated in this glossary. However, the glossary includes several ICH terms of particular importance to the DSUR, as well as terms defined by CIOMS and other groups.

항목 Item	용어 Glossary Term	근거 Source of Definition	정의/설명 Definition/Commentary
1.	특별 관심 대상 이상사례 (Adverse event of special interest)	CIOMS VI 근거 (Based on CIOMS VI)	<p>특히 주목할 만한 (중대한 또는 중대하지 않은) 이상사례는 의뢰자의 제품 또는 프로그램에 과학적, 의학적으로 특별히 우려되는 문제점 중 하나로써, 지속적인 모니터링 및 시험자와 의뢰자 간에 신속한 의사소통이 필요하다. 이러한 사례의 특징을 파악하고 이해하기 위해 추가적인 조사가 필요하며, 반응의 특성에 따라 시험 의뢰자와 기타 관련자들 (예, 규제당국) 사이에 신속한 의사소통이 보장되어야 한다.</p> <p>An adverse event of special interest (serious or non-serious) is one of scientific and medical concern specific to the sponsor's product or programme, for which ongoing monitoring and rapid communication by the investigator to the sponsor can be appropriate. Such an event might warrant further investigation in order to characterise and understand it. Depending on the nature of the event, rapid communication by the trial sponsor to other parties (e.g., regulators) might also be warranted.</p>
2.	예측되는 유효성/유익성 (Anticipated efficacy / benefit)	“예측되는 위험”에 대한 CIOMS VI 의	해당 시험약에 대한 유효성/유익성은 아직 확인되지 않았지만 동일 계열 의약품에 대한 지식이나 선행된 임상시험 또는 비임상 연구를 통해 예측할 수

항목 Item	용어 Glossary Term	근거 Source of Definition	정의/설명 Definition/Commentary
		정의에 근거 (Based on wording of CIOMS VI definition of anticipated risk)	있는 유효성/유익성 Efficacy/benefit that has not yet been established for the investigational drug, but which is anticipated based on knowledge of the class of drugs or data from previous clinical trials or non-clinical studies.
3.	임상 개발 프로그램 (Clinical development programme)	ICH E2F	제형이나 적응증 상관없이, 같은 시험약으로 수행된 모든 임상시험 This refers to all clinical trials being conducted with the same investigational drug, regardless of indication or formulation.
4.	완료된 임상시험 (Completed clinical trial)	CIOMS VII	임상 연구 보고서가 완료된 연구 Study for which a final clinical study report is available. 주: DSUR에서는 임상시험의 등록이 시작되었지만, 임상 연구 보고서가 아직 완료되지 않은 시험의 경우 진행 중인 것으로 간주한다. (“진행 중인 임상시험” 정의 참조) Note: For purposes of the DSUR, any clinical trial for which enrolment has begun, but for which a final clinical study report is not available, is considered to be ongoing (see “ongoing clinical trial” definition).
5.	자료 마감 시점 (Data lock point)	CIOMS VII	DSUR에 포함되는 자료가 마감된 날짜(월, 일). 국내·외 최초 임상시험계획 승인일(DIBD)을 기반으로 한다. The date (month and day) designated as the cut-off for data to be included in a DSUR. It is based on the Development International Birth Date (DIBD).
6.	자료모니터링위원회 (Data Monitoring)	ICH E6	의뢰자에 의해 설립된 독립적인 위원회로 임상시험의 진행, 안전성 자료, 주요 유효성 평가 변수를 정기적으로 평가하고 의뢰자에게 시험의 지속, 변

항목 Item	용어 Glossary Term	근거 Source of Definition	정의/설명 Definition/Commentary
	Committee)		<p>경 또는 중단에 대한 자문을 제공한다. An independent data monitoring committee that may be established by the sponsor to assess at intervals the progress of a clinical trial, the safety data, and the critical efficacy endpoints, and to recommend to the sponsor whether to continue, modify, or stop a trial.</p>
7.	국내·외 최초 임상시험계획승인일 (Development International Birth Date)	CIOMS VII	<p>어느 나라든지 중재적 임상시험의 실시가 처음으로 승인 (또는 허가)된 날. Date of first approval (or authorisation) for conducting an interventional clinical trial in any country.</p>
8.	확인된 위험 (Identified risk)	EU 의약품 관리규정 Volume 9A (Volume 9A Rules Governing Medicinal Products in the EU)	<p>대상이 되는 의약품과의 관련된 것으로 보이는 충분한 증거를 수반하는 부적절한 발생 건 An untoward occurrence for which there is adequate evidence of an association with the medicinal product of interest.</p> <p>확인된 위험의 예는 다음을 포함한다: Examples of identified risks include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 비임상 연구에서 나타난 이상반응이 임상 자료를 통해 확인된 경우 an adverse reaction adequately demonstrated in non-clinical studies and confirmed by clinical data; • 적절하게 설계된 임상시험이나 역학 연구에서 이상반응이 나타났으며, 관련 있는 파라미터의 측정에서 대조군(위약 또는 활성 대조군)과 비교하여 상당한 차이가 있는 경우에 인과관계가 성립된 것으로 간주한다. an adverse reaction observed in well-designed clinical trials or epidemiological studies for which the magnitude of the difference

항목 Item	용어 Glossary Term	근거 Source of Definition	정의/설명 Definition/Commentary
			<p>compared with the comparator group (placebo or active substance) on a parameter of interest suggests a causal relationship;</p> <ul style="list-style-type: none"> • 다수의 자발적 보고 문서들에 의해 충분히 입증되었고, 시간상으로 강력한 생물학적 개연성이 드러난 아나필락시스 반응(anaphylactic reactions) 또는 적용 부위 반응(application site reactions)과 같은 이상반응 <p>an adverse reaction suggested by a number of well-documented spontaneous reports where causality is strongly supported by temporal relationship and biological plausibility, such as anaphylactic reactions or application site reactions.</p>
9.	<p>중요한 확인된 위험 (Important identified risk), 중요한 잠재된 위험 (Important potential risk)</p>	<p>EU 의약품 관리규정 Volume 9A (Volume 9A Rules Governing Medicinal Products in the EU)</p>	<p>제품의 위험-유익성 균형에서 상당한 영향력이 있을 수 있거나 국민 보건에 영향을 줄 수 있는 확인된 위험 또는 잠재된 위험 An identified risk or potential risk that could have an impact on the risk-benefit balance of the product or have implications for public health.</p>
10.	<p>중재적 임상시험 (Interventional clinical trial)</p>	<p>CIOMS VII</p>	<p>중재적 임상시험은 건강 관련 결과에 미치는 영향을 평가하기 위해 하나 이상의 건강과 관련한 중재(예: 예방책, 의약품, 수술절차, 행동치료 등)를 사람에게 전향적으로 할당하는 모든 임상시험이다. An interventional clinical trial is any research study that prospectively assigns people to one or more health-related interventions (e.g., preventive care, drugs, surgical procedures, behavioural treatments, etc.) to evaluate their effects on health-related outcomes.</p>

항목 Item	용어 Glossary Term	근거 Source of Definition	정의/설명 Definition/Commentary
11.	시험약 (Investigational drug)	CIOMS VII	<p>시험약 용어는 동 안내서에서 연구나 개발 중인 실험 제품만을 나타내기 위해 사용한다. The term investigational drug is used in this guideline to indicate only the experimental product under study or development.</p> <p>주: 이 용어는 대조약과 위약을 포함하는 “시험용 의료 제품”보다 더 구체적인 것이다. Note: This term is more specific than “investigational medicinal product” which includes comparators and placebos.</p>
12.	비중재적 임상시험 (Non-interventional clinical study)	임상시험에 관한 EU Directive 2001/20/EC (EU Directive 2001/20/EC on Clinical Trials)	<p>의약품이 시판 허가사항에 따라 일상적인 방법으로 처방되는 시험이다. 미리 정해진 임상시험 계획서의 특정 치료적 전략에 따라 특정 환자를 배정하는 것이 아니고, 현재의 의료행위에 의하며, 약의 처방은 시험에 환자를 포함시키는 결정과 무관하다. 추가적인 진단이나 모니터링 절차가 환자에게 적용되지 않으며, 수집된 자료의 분석을 위해 역학적 방법들이 사용된다. A study where the medicinal product(s) is (are) prescribed in the usual manner in accordance with the terms of the marketing authorisation. The assignment of the patient to a particular therapeutic strategy is not decided in advance by a trial protocol but falls within current practice and the prescription of the medicine is clearly separated from the decision to include the patient in the study. No additional diagnostic or monitoring procedures are applied to the patients and epidemiological methods are used for the analysis of collected data.</p>
13.	진행 중인 임상시험 (Ongoing clinical trial)	CIOMS VII	<p>등록이 시작된 연구로 임상 연구 보고서는 아직 완료되지 않은 경우. 수행이 중단되었거나 분석이 완료된 연구를 포함한다. Trial where enrolment has begun, whether a hold is in place or analysis is complete, but without a final clinical study report available.</p>

항목 Item	용어 Glossary Term	근거 Source of Definition	정의/설명 Definition/Commentary
14.	잠재된 위험 (Potential Risk)	EU 의약품 관리규정 Volume 9A (Volume 9A Rules Governing Medicinal Products in the EU)	<p>해당 의약품과의 관련성을 시사하는 근거는 존재하지만, 그 관련성이 확인되지 않은 원치 않은 발생 건</p> <p>An untoward occurrence for which there is some basis for suspicion of an association with the medicinal product of interest but where this association has not been confirmed.</p> <p>잠재된 위험의 예는 다음을 포함한다. Examples of potential risks include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 비임상에서 안전상의 우려가 임상 연구에서 관찰되거나 해결되지 않은 경우 Non-clinical safety concerns that have not been observed or resolved in clinical studies; • 임상시험이나 역학 연구에서의 이상사례가 나타났고, 관련 있는 파라미터의 측정에서 대조군(위약, 양성 대조군 또는 비노출군 unexposed group)과 비교해서 상당한 차이가 있으나 그 차이가 인과관계를 암시하는 정도는 아닌 경우 Adverse events observed in clinical trials or epidemiological studies for which the magnitude of the difference, compared with the comparator group (placebo or active substance, or unexposed group), on the parameter of interest raises a suspicion of, but is not large enough to suggest, a causal relationship; • 자발적 이상반응 보고 시스템을 통해 알게 된 실마리 정보 A signal arising from a spontaneous adverse reaction reporting system; • 동일계열의 다른 제품과 관련되었다고 알려진 현상 또는 해당 의료 제품의 특성으로부터 발현될 것으로 예상되는 현상

항목 Item	용어 Glossary Term	근거 Source of Definition	정의/설명 Definition/Commentary
			<p>An event which is known to be associated with other products of the same class or which could be expected to occur based on the properties of the medicinal product.</p>
15.	레지스트리 (Registry)	ICH E2E	<p>레지스트리란 동일한 특징을 나타내는 환자들의 목록이다. 이런 특징은 질병 (질병 레지스트리) 또는 특정 노출 (의약품 레지스트리)이 될 수 있다. 두 레지스트리는 관심 있는 환자의 자료 유형만 다를 뿐 표준화된 설문지를 사용하여 전향적 방식으로 많은 정보를 수집할 수 있다.</p> <p>A registry is a list of patients presenting with the same characteristic(s). This characteristic can be a disease (disease registry) or a specific exposure (drug registry). Both types of registries, which only differ by the type of patient data of interest, can collect a battery of information using standardised questionnaires in a prospective fashion.</p> <p>추가정보: 노출 (약물) 레지스트리는 정해진 기간 동안 관심 약물에 노출되었던 대상자 정보를 수집하거나 특정 환자군에서의 정보를 수집하는 것이다. 환자들에게 표준 설문지를 사용해 이상사례 자료연구(코호트 연구)를 할 수 있다.</p> <p>Commentary: Exposure (drug) registries collect information over time on populations exposed to drugs of interest and/or specific populations. Patients can be included in a cohort study to collect data on adverse events using standardised questionnaires.</p> <p>이 결과는 발견이 드문 실마리 정보의 확인에 유용할 수 있다. They can be useful for signal amplification, particularly of rare outcomes.</p>

항목 Item	용어 Glossary Term	근거 Source of Definition	정의/설명 Definition/Commentary
16.	실마리 정보 (Signal)	CIOMS VI	<p>인과관계를 알지 못하는 보고로써 추가 조사와 지속적인 감시가 필요하다고 판단되는 경우</p> <p>A report or reports of an event with an unknown causal relationship to treatment that is recognised as worthy of further exploration and continued surveillance.</p>
17.	의뢰자 (Sponsor)	ICH E6(R1)	<p>임상시험의 시작, 관리 그리고/또는 재정을 책임지는 개인, 회사, 단체, 또는 기관</p> <p>An individual, company, institution, or organisation which takes responsibility for the initiation, management, and/or financing of a clinical trial.</p>
18.	연구자 임상시험을 하려는 자 (Sponsor-investigator)	ICH E6	<p>단독으로 또는 다른 사람과 임상시험을 시작하고 수행하는 개인, 대상자에 대한 시험약의 투여, 조제, 사용을 직접 지시한다. 이 용어는 개인 이외의 사람을 포함하지 않는다. (예: 법인이나 기관(agency)은 포함하지 않는다) 연구자 임상시험을 하려는 자는 의뢰자와 시험자의 의무를 모두 가진다.</p> <p>An individual who both initiates and conducts, alone or with others, a clinical trial, and under whose immediate direction the investigational product is administered to, dispensed to, or used by a subject. The term does not include any person other than an individual (e.g., it does not include a corporation or an agency). The obligations of a sponsor-investigator include both those of a sponsor and those of an investigator.</p>

부록 B(Appendix B) - 임상시험 자료의 표와 표 제목의 예시(Examples of Tables and Table Headings for Clinical Trial Data)

표 1 - 진행 중이거나 완료된 임상시험의 현황(Status of Ongoing and Completed Clinical Trials)

진행 중 연구 개요[시험약] Overview of Ongoing Studies [Study Drug]

시험 ID (Study ID)	시험 단계 (Phase)	국가 (Country)	시험 제목 (Study Title)	시험 설계 (Study design)	용법·용량 (Dosing regimen)	시험 대상자군 (Study population)	FVFP†

† FVFP = 첫 환자의 첫 방문일(first visit first patient)

‡ 노출 대상자 수 - 무작위 배정 계획과 지정된 날짜까지 등록된 환자수를 근거로 추산된 숫자(Based upon total number of patients recruited as of [date] and applied randomisation schemes)

DSUR 기간 중 완료된 시험의 개요[시험약] Overview of Studies Completed During the DSUR Period [Study Drug]

시험 ID (Study ID)	시험 단계 (Phase)	국가 (Country)	시험 제목 (Study Title)	시험 설계 (Study design)	용법·용량 (Dosing regimen)	시험 대상자군 (Study population)	치료군 별 노출 대상자/환자(남/여) (Subject/patient patient exposure per treatment arm (M/F))

표 2 - 누적 노출 대상자 수 추산(Estimated Cumulative Subject Exposure)

완료된 임상시험과 진행 중인 임상시험의 등록/무작위배정 계획을 근거로 산출한 누적된 대상자 노출의 추산

Estimates of cumulative subject exposure, based upon actual exposure data from completed clinical trials and the enrolment/randomisation schemes for ongoing trials.

치료군(Treatment)	대상자 수(Number of subjects)
시험약(drug)	
대조약(comparator)	
위약(placebo)	

표 3 - 완료된 임상시험에서의 나이와 성별*에 따른 시험약에 노출된 누적 대상자 수(Cumulative Subject Exposure to Investigational Drug from Completed Clinical Trials by Age and Sex*)

연령층(Age range)	대상자 수(Number of subjects)		
	남성(Male)	여성(Female)	합계(Total)

* (지정된 날)을 기준으로 완료된 임상시험에서 얻은 자료(Data from completed trials as of [date])

표 4 - 완료된 임상시험에서 인종 그룹*에 따른 시험약에 노출된 누적 대상자 수(Cumulative Subject Exposure to Investigational Drug from Completed Clinical Trials by Racial Group*)

인종 그룹(Racial group)	대상자 수(Number of subjects)
동양인(Asian)	
흑인(Black)	
백인(Caucasian)	
기타(Other)	
알 수 없음(Unknown)	
합계(Total)	

* (지정된 날)을 기준으로 완료된 임상시험에서 얻은 자료(Data from completed trials as of [date])

표 5 - 중대한 약물이상반응의 일련 목록 예시(Examples of Headings for Interval Line Listings of Serious Adverse Reactions)

중대한 약물이상반응의 일련 목록(Interval Line Listings of Serious Adverse Reactions)

시험 ID/ EudraCT 번호 (Study ID/ EudraCT number)	중례 ID / 대상자 번호† (Case ID/ Subject number†)	국가 (Country) 성별 (Gender) 연령 (Age)	중대한 약물이상반응 (Serious adverse drug reactions (SARs))	결과 (Outcome)	발현일‡ (Date of onset‡) 발현시간‡ (Time to onset‡)	의심 약물 (Suspect Drug)	일일 용량 (Daily dose) 투여 경로 (Route) 제형 (Formulation)
	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

† 시험/시험기관/환자(Study/centre/patient)

‡ 주요 약물이상반응에만 한함(Primary' SAR only)

표 6 - 중대한 이상사례의 누적 요약표 예시(Examples of Cumulative Tabulations of Serious Adverse Events)

중대한 이상사례(SAEs)의 누적 요약표(Cumulative Summary Tabulation of Serious Adverse Events (SAEs))

기관계 대분류 (System Organ Class)	2009년 12월 31일까지의 합계(Total up to 31-Dec-09)		
	[시험약군 (Study drug)]	눈가림군(Blinded)	활성 대조군 (Active comparator)
임상 검사(Investigations)	18	4	7
ALT의 상승(Alanine aminotransferase increased)	9	2	4
AST의 상승(Aspartate aminotransferase increased)	9	2	3
신경계 이상(Nervous System Disorder)	2	2	4
실신(Syncope)	2	2	4

부록 C(Appendix C) - 중요한 위험의 요약 예시(Examples of the Summary of Important Risks)

이 부록에서는 중요한 위험의 요약에 대한 가상의 예시를 제공하고자 한다. 2012년부터 2014년까지 연속적으로 준비되었다. 중요한 위험의 요약은 서술(부록 C1)이나 표의 형식(부록 C2)로 제공한다.

This appendix depicts fictitious examples of the Summary of Important Risks, prepared in three consecutive years, from 2012 to 2014. The Summary of Important Risks can be provided in either narrative (Appendix C1) or tabular (Appendix C2) format.

부록 C1: 서술 형식(APPENDIX C1: Narrative Format)

DSUR 2012

19 중요한 위험의 요약(Summary of Important Risks)

새로운 위험 또는 개정된 위험의 내용은 별표 표식 한다.

New or updated risks are denoted with an asterisk.

1. 신장 독성(Nephrotoxicity)

약물 Z는 아미노글리코사이드와 구조적 유사성을 갖는 파라-아미노글리코산염이며, 안정형 관상 동맥 질환 환자의 협심증 개선을 위한 약물로 현재 개발 중이다. 동일 계열의 다른 약물들은 신장 독성이 있는 것으로 알려져 있으며, 이 약에서도 쥐를 대상으로 20 mg/kg/d, 토끼를 대상으로 60 mg/kg/d의 용량에서 각각 신장 독성의 증거가 있었다.

Drug Z is a para-aminoglycolate that bears structural similarities to aminoglycosides, currently under development for amelioration of angina pectoris in patients with stable coronary artery disease. Other members of this class are known to be nephrotoxic, and there was evidence of nephrotoxicity in both rats and rabbits at doses of 20 and 60 mg/kg/d, respectively.

건강한 지원자를 대상으로 진행한 1상 시험에서 약물 Z의 최대 용량(100 mg po qd for 7

days)을 복용한 대상자 30명 중 2명(6.7%)에게서 단백뇨와 관련한 혈청 크레아티닌의 일시적인 증가를 보였다: 대상자 0127은 크레아티닌이 기저치 0.9 mg/dL에서 7일째에 1.8 mg/dL 로 증가하였다; 대상자 0139는 기저치 1.0 mg/dL 에서 7일째에 1.9 mg/dL 로 증가하였다. 두 대상자 모두 경도의 단백뇨를 나타내었다. (2+ by dipstick, 24시간 단백뇨는 측정하지 않음) 두 대상자의 소변검사는 특이사항이 없었다. (minimal cell; no casts). 21일째, 두 대상자의 혈청 크레아티닌은 기저치로 돌아왔고 단백뇨증상이 해결되었다. (자세한 사항은 항목 8.2와 18.1참조) 약물 Z를 100 mg qd 복용한 다른 28명의 건강한 대상자와 더 낮은 용량을 복용한 119명의 대상자(50 mg 또는 그 미만, 관상동맥질환을 동반한 72명의 대상자를 포함하여)에서는 단백뇨 또는 크레아티닌의 유의미한 증가를 보이지 않았다.

In Phase I trials in healthy volunteers, 2 of 30 subjects (6.7%) who received the highest dose of drug Z (100 mg po qd for 7 days) exhibited transient increases in serum creatinine associated with proteinuria: subject 0127 had an increase in creatinine from 0.9 mg/dL at baseline to 1.8 mg/dL at Day 7; subject 0139 had an increase from 1.0 mg/dL at baseline to 1.9 mg/dL at Day 7. Both subjects had mild proteinuria (2+ by dipstick, 24-hour urinary protein not quantified). Urinalyses of both subjects were unremarkable (minimal cells; no casts). By Day 21, serum creatinine had returned to baseline in both subjects, and proteinuria had resolved (see Sections 8.2 and 18.1 for details). None of the other 28 healthy subjects who received drug Z 100 mg qd, and none of the 119 subjects who received drug Z at lower doses (50 mg or less, including 72 subjects with coronary artery disease), experienced proteinuria or significant increases in creatinine.

동일 계열의 약물이 신장 독성이 있다고 알려져 있기 때문에 약물 Z의 최대 용량(100 mg QD)을 복용한 건강한 대상자에게서 크레아티닌의 증가는 이 약물과 부분적으로 관련성이 있다고 생각된다. 따라서 2상 시험에서는 약물 Z의 최대 용량을 50 mg으로 줄이기로 결정하였으며 대상자의 모니터링을 강화하였다: 현재 기저치, 1, 2, 4, 8, 16 그리고 24주를 기준으로 혈청 크레아티닌, eGFR, 알부민/크레아티닌 비율, 혈액 요소 질소, 소변 검사를 실시하고 있다. dipstick법을 통해 단백뇨가 확인된 대상자는 24시간 단백뇨 검사가 실시될 것이다. 크레아티닌 0.5 mg/dL 상승, 크레아티닌의 30%증가, eGFR의 25% 감소 (3일 간격 2회 반복)가 있는 대상자의 경우 시험약의 투약이 중단될 것이다. 이에 따라 계획서, 동의서, 임상시험자 자료집이 개정되었다.

The increases in creatinine in the healthy volunteers who received the highest dose of drug Z (100 mg QD) were thought likely to be drug-related, in part because of the known nephrotoxicity of the drug class. It was decided, therefore, to reduce the

maximum dose of drug Z in the Phase II trials to 50 mg. In addition, subject monitoring was intensified: serum creatinine, eGFR, albumin/creatinine ratios, blood urea nitrogen, and urinalysis are now performed at baseline, Weeks 1, 2, 4, 8, 16, and 24. Twenty-four-hour urinary protein excretion will be determined for any subject who develops proteinuria by dipstick. Study drug will be discontinued in subjects with creatinine increases of 0.5 mg/dL, a 30% rise in creatinine, or a 25% decrease in eGFR (repeated 2 times over a 3-day period). The protocol, informed consent document, and Investigator's Brochure have been revised accordingly.

2. 간독성(Hepatotoxicity)

쥐를 사용한 연구 KR-102에서 최대 용량군 (60 mg/kg/d) 8마리 중 2마리에서 중심 소엽 피사를 동반한 간 손상이 나타났다. 이보다 낮은 용량을 투여한 쥐와 60 mg/kg/d와 동일한 높은 용량을 투여한 토끼에서는 간독성이 나타나지 않았다.

In rat study KR-102, 2 of 8 rats in the highest dose group (60 mg/kg/d) developed hepatic injury, with centrilobular necrosis. None of the rats that received lower doses had evidence of hepatotoxicity, and no hepatotoxicity was evident in rabbits at doses as high as 60 mg/kg/d.

102 연구에서 약물 Z를 50 mg 1일 1회 경구 복용한 관상동맥질환을 가진 한 명의 대상자 (102-037)에게서 14일 째에 알칼리 인산염(alkaline phosphatase) 또는 빌리루빈의 증가 없이 알라닌아미노전달효소 (alanine aminotransferase, ALT)와 아스파라진산 아미노전이효소 (aspartate aminotransferase, AST)의 중등도 증가 (각각 정상 상한치의 2.7배와 2.3배)를 보였다 (자세한 사항은 항목 8.2와 18.1 참조). 16일 째에 약물 Z의 복용을 중단하였으며 28일 째에 아미노전달효소(transaminase)가 정상치로 돌아왔다. 해당 대상자는 음주를 하지 않았으며 혈청학적 검사는 모두 음성이었다. 해당 대상자는 등록 전까지 2년 이상 만성적으로 약물 X와 Y를 병용 투여 받았다. 두 약물 모두 아미노전달효소의 증가를 유발하는 것으로는 의심되지 않았다. 두 약물 모두 아미노전달효소의 증가의 원인이 될 가능성이 매우 낮았기 때문에 이상사례가 발생한 기간 동안 계속 투약하였다. 주목할 점은 대상자 102-037의 약물 Z의 혈중 농도 (Cmax)가 50 mg 투여군(cohort)의 평균보다 약 8배 높게 나타났는데, 이는 약물 Z를 대사할 수 없음을 시사한다. 이러한 가능성은 아직 조사 중이다. 1상 임상 프로그램에서 약물 Z에 노출된 148명의 대상자들은 아미노전달효소의 증가를 보이지 않았다.

One (1) subject (102-037) with coronary artery disease in study 102 who received 50 mg po qd drug Z developed moderate elevation of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) on Day 14 (2.7 and 2.3 x the upper limits of normal, respectively), without increases in alkaline phosphatase or bilirubin (see Sections 8.2 and 18.1 for details). Drug Z was discontinued on Day 16, and transaminases returned to normal by Day 28. The subject denied alcohol consumption, and all serology was negative. The subject had been receiving drugs X and Y concomitantly on a chronic basis for >2 years prior to enrolment. Neither drug was suspected of causing the elevation in transaminases. Both were continued during the adverse event, making it very unlikely that they were the cause of the transaminase elevations. Of note, subject 102-037 was found to have concentrations of drug Z (C_{max}) approximately 8-fold higher than the mean of the 50 mg cohort, suggesting an inability to metabolize drug Z. This possibility remains under investigation. An additional 148 subjects were exposed to drug Z in the Phase I program, and none exhibited transaminase elevations.

쥐 시험 결과와 대상자 102-037의 아미노전달효소 상승을 고려하여 2상 연구에서는 더 빈번한 모니터링이 시행되었다. 4주와 16주째에 평가가 추가되어 현재 기저치, 1, 2, 4, 8, 16 그리고 24주를 기준으로 ALT, AST, 빌리루빈, 알칼리 인산분해효소(alkaline phosphatase) 검사가 실시되고 있다. 이에 따라 계획서, 동의서, 임상시험자 자료집이 개정되었다.

In light of the rat findings and the transaminase elevations in subject 102-037, more frequent monitoring has been implemented for the Phase II study. Assessments at Weeks 4 and 16 have been added, so that subjects now undergo assessment of ALT, AST, bilirubin, and alkaline phosphatase at baseline, Weeks 1, 2, 4, 8, 16, and 24. The protocol, informed consent document, and Investigator's Brochure have been revised accordingly.

19 중요한 위험의 요약(Summary of Important Risks)

새로운 위험 또는 개정된 위험의 내용은 별표 표식 한다.

New or updated risks are denoted with an asterisk.

1. 신장 독성(Nephrotoxicity)*

약물 Z는 신장 독성이 있다고 알려진 아미노글리코시드와 구조적 유사성을 갖는 파라-아미노글리코산염이다. 1상 프로그램에서 약물 Z를 100 mg PO qd 투여받은 건강한 대상자 30명 중 2명(6.7%)에게서 단백뇨와 관련된 혈청 크레아티닌의 일시적인 증가를 보였고 이후 개발에서는 100 mg의 용량은 중단되었다. 완료된 2상 시험은 관상 동맥 질환과 안정형 협심증을 동반한 환자를 대상으로 진행되었다(Study 201). 50 mg 투약군 60명 중 5명(8.3%), 25 mg 투약군 62명 중 5명(8.1%), 10 mg 투약군 59명 중 3명(5.1%), 위약군 61명 중 6명(10%)에서 기준치의 1.25배 ~ 1.5배의 크레아티닌 증가가 관찰되었다. 계획서에 따라 해당 대상자에 대해 시험약의 투약을 계속하였고, 2주 내에 혈청 크레아티닌은 기준치로 돌아왔다. 50 mg 투약군 60명 중 1명(1.7%), 25 mg 투약군 62명 중 0명, 10 mg 투약군 59명 중 1명(1.7%), 위약군 61명 중 2명(3.3%)에서 기준치의 1.5배가 넘는 크레아티닌 증가가 관찰되었다. 계획서에 따라 해당 대상자에 대해 시험약의 투약을 중지하였고, 2주 내에 혈청 크레아티닌은 기준치로 돌아왔다. 항목 8.2와 18.1에 설명한 바와 같이, 크레아티닌의 정상 수치로의 “회복”(즉, the slope of the creatinine vs. time relationship)은 투약을 지속한 대상자와 투약을 중단한 대상자에서 동일하였으므로 이것이 특정 약물의 영향이 아님을 시사한다. 주목할 점은 약물 Z를 투여하여 크레아티닌의 증가가 관찰된 대상자 4명 중 3명은 이뇨제를 동시에 투여받고 있었다. 진행 중인 연구 202와 204에서 기저치, 1, 2, 4, 12, 24 그리고 48주를 기준으로 혈청 크레아티닌, eGFR, 혈액 요소 질소, 소변검사가 지속적으로 모니터링 된다. dipstick법을 통해 단백뇨가 확인된 대상자는 24시간 단백뇨 검사가 실시된다.

Drug Z is a para-aminoglycolate, one of a class of drugs bearing structural similarities to aminoglycosides, and known to be nephrotoxic. Two of 30 healthy volunteers (6.7%) in the Phase I program who had received drug Z 100 mg PO qd developed transient increases in serum creatinine associated with mild proteinuria (by dipstick), and the 100 mg dose was dropped from further development. In the completed Phase II trial of drug Z in patients with coronary artery disease and stable angina pectoris (Study 201),

increases in creatinine >1.25 but ≤ 1.5 times baseline were observed in 5 of 60 subjects (8.3%) in the 50 mg group, 5 of 62 subjects (8.1%) in the 25 mg group, and 3 of 59 subjects (5.1%) in the 10 mg group, versus 6 of 61 subjects (10%) in the placebo group. For all of these subjects, the study drug was continued (per protocol), and serum creatinine returned to baseline within 2 weeks. Increases in creatinine >1.5 times baseline were observed in 1 of 60 subjects (1.7%) in the 50 mg group, 0 of 62 subjects in the 25 mg group, and 1 of 59 subjects (1.7%) in the 10 mg group, versus 2 of 61 subjects (3.3%) in the placebo group. The study drug was discontinued in all of these subjects (per protocol), and serum creatinine returned to baseline within 2 weeks. As explained in Sections 8.2 and 18.1, the “recovery” of creatinine to normal (i.e., the slope of the creatinine vs. time relationship) was the same in subjects who continued and discontinued the study drug, suggesting that this was not a specific drug effect. Of note, 3 of the 4 drug Z-treated subjects who developed creatinine elevations were taking concomitant diuretics. In ongoing studies 202 and 204, serum creatinine, eGFR, blood urea nitrogen, and urinalysis continue to be monitored at baseline, Weeks 1, 2, 4, 12, 24, and 48. Twenty-four-hour urinary protein excretion is determined in any subject who develops proteinuria by dipstick.

2. 간독성(Hepatotoxicity)*

약물 Z는 쥐를 사용 최대 용량군 (60 mg/kg/d) 테스트에서 중심 소엽 괴사를 유발하였다 (같은 용량에 대해 토끼는 간손상이 발견되지 않았다). 1상 프로그램에서 대상자 149명 중 1명(0.7%)에게서 14일 쯤에 알 수 없는 이유로 ALT와 AST가 정상치보다 약 2.5배 증가하였으며, 투약의 중단으로 해결되었다. 완료된 2상 #201 연구에서 Z 투약군 중 2명(2/181, 1.1%)에게서 아미노전달효소의 증가(항목 8.2 참조)가 관찰되었으나 경미하고 일시적이였다. 위약군 중 1명(1/61, 1.6%)에게서는 더 심각한 상승을 보였다. 이 정보에 따라 현재의 모니터링 계획은 적절하다고 생각되며, 계획서, 임상시험자 자료집, 동의서를 변경하지 않았다. 참고적으로 아미노전달효소가 증가된 한 명의 대상자(102-037)에게서 비정상적인 Cmax 최고치를 나타냈지만 이것은 검사 실수로 판단되었다.

Drug Z caused centrilobular necrosis at the highest dose tested (60 mg/kg/d) in rats (although there was no evidence of liver damage at this dose in rabbits). One (1) of 149 subjects (0.7%) in the Phase I program developed unexplained elevations of ALT and AST approximately 2.5 x the upper limit of normal on Day 14; which resolved on discontinuation of the drug. Two drug Z-treated subjects in the completed Phase II

study #201 (2/181, 1.1%) had transaminase elevations (see Section 8.2), but these were mild and transient, and one subject in the placebo group (1/61, 1.6%) had more severe elevations. Based on this information, the present monitoring plan seems appropriate, and no changes have been made to the protocol, Investigator's Brochure, or informed consent document. Of note, one subject with elevated transaminases (102-037) had been thought to have had an unusually high C_{max}; however, this was subsequently determined to be a laboratory error.

3. 실신(Syncope)*

약물 Z는 경도의 nitric oxide (NO) 의존성 혈관확장제로 항협심증 효과가 부분적으로 있을 것이라 생각되어진다. 이 기간 동안 시험자에 의해 약물 Z(대상자 201-119 및 201-212)와 인과관계가 있는 것으로 간주된 시험 #201에서 실신 2건(2/81, 1.1%)이 보고되었다. 대상자들은 각각 10 mg과 25 mg의 약물 Z를 투여받았다. 두 명의 대상자는 실신할 가능성이 높았지만 (한 명은 탈수가 심하였고, 다른 한 명은 실신의 오랜 병력이 있었다), 기계론적 타당성이 있으며 가능한 약물 관련 부작용으로 실신에 계속 초점을 맞출 것이다. 이러한 이상사례의 결과로 모니터링 계획에 특별한 변경은 없었다.

Drug Z is thought to be a mild nitric oxide (NO)-dependent vasodilator, which could be partly responsible for its anti-anginal effect. During this period there were 2 reports of syncope (2/81, 1.1%) from study #201 that were considered by investigators to be causally-related to drug Z (subjects 201-119 and 201-212). The subjects had been receiving 10 and 25 mg of drug Z, respectively. Although both subjects were predisposed to syncope (one was apparently very dehydrated; the other had a long history of syncope), there is mechanistic plausibility and we will continue to focus on syncope as a possible drug-related side effect. No specific changes have been made to the monitoring plan as a result of these adverse events.

DSUR 2014

19 중요한 위험의 요약(Summary of Important Risks)

새로운 위험 또는 개정된 위험의 내용은 별표 표식 한다.

New or updated risks are denoted with an asterisk.

1. 신장 독성(Nephrotoxicity)*

약물 Z는 신장 독성이 있다고 알려진 아미노글리코시드와 구조적 유사성을 갖는 파라-아미노글리코산염이다. 1상 연구에서 약물 Z의 100 mg 용량은 정상적인 자원자들의 크레아티닌과 단백뇨를 증가 시켜 이후 개발에서는 제외되었다. 2상 프로그램에서는 50, 25, 10 mg을 투여 받은 환자군과 위약군 중 각각 7.8%, 6.8%, 5.8% 그리고 6.3%에서 기준치의 1.25배 ~ 1.5배의 크레아티닌 증가가 관찰되었으며, 50, 25, 10 mg을 투여 받은 환자군과 위약군 중 각각 1.5%, 0.5%, 1.9% 그리고 2.7%에서 기준치의 1.5배 이상의 크레아티닌 증가가 관찰되었다. 이는 항목 8.2와 8.1에서 언급한 바와 같이 크레아티닌의 증가는 탈수 및 이뇨제의 사용과 관련된 것으로 보인다. 또한 크레아티닌 수치가 50%이상 증가한 몇몇의 대상자들은 기저치가 비정상적으로 낮았는데 (즉., ≤ 0.6 mg/dL) 이에 대한 임상적 의의는 불분명 하다.

Drug Z is a para-aminoglycolate, one of a class of drugs bearing structural similarities to aminoglycosides, and known to be nephrotoxic. A 100 mg dose, studied in Phase I, was dropped from further development because of increases in creatinine and proteinuria in normal volunteers. In the Phase II program, increases in creatinine >1.25 but <1.5 times baseline were observed in 7.8%, 6.8%, and 5.8% of subjects in the 50, 25, and 10 mg treatment groups, respectively, versus 6.3% in the placebo group. Increases in creatinine >1.5 times baseline were observed in 1.5%, 0.5%, and 1.9% of subjects in the 50, 25, and 10 mg treatment groups, respectively, versus 2.7% in the placebo group. As noted in Sections 8.2 and 18.1, increases in creatinine seem to be associated with dehydration and diuretic use. In addition, a number of the subjects with increases in creatinine of more than 50% from baseline have had unusually low baseline values (i.e., ≤ 0.6 mg/dL). The clinical meaning of this is unclear.

진행 중인 3상 시험 (301)에서는 기저치, 1, 4, 12 그리고 48주를 기준으로 혈청 크레아티닌, eGFR, 혈액 요소 질소, 소변검사가 모니터링 된다. dipstick법을 통해 3+ 또는 다량의 단백뇨가 확인된 대상자는 24시간 단백뇨 검사가 실시된다.

In the ongoing Phase III trial (301), serum creatinine, eGFR, blood urea nitrogen, and urinalysis are monitored at baseline, Weeks 1, 4, 12, and 48. Twenty-four-hour urinary protein excretion is determined in any subject who develops 3+ or greater proteinuria by

dipstick.

2. 간독성(Hepatotoxicity)*

약물 Z는 쥐를 대상으로 최고 용량을 투여했을 때 중심 소엽 괴사를 유발하였다. 1상 및 2상 시험에서 여러 번 진행된 ALT, AST, 인산분해효소, 빌리루빈 수치의 모니터링 결과, 비임상시험에서 관찰된 간손상을 시사하는 비정상적 패턴과 일치하는 것은 볼 수 없었다.

Drug Z caused centrilobular necrosis at the highest dose tested in rats. There was frequent monitoring of ALT, AST, alkaline phosphatase, and bilirubin in the Phase I and II trials, and no consistent pattern of laboratory abnormalities has emerged suggestive of liver injury.

진행 중인 3상 연구 (301)에서는 기저치, 1, 4, 12, 그리고 48주를 기준으로 간손상에 관한 임상병리 검사가 모니터링된다.

In the ongoing Phase III study (301), the above laboratory tests of liver injury are monitored at baseline, Weeks 1, 4, 12, and 48.

3. 실신(Syncope)*

약물 Z는 경도의 nitric oxide (NO) 의존성 혈관확장제로 항협심증 효과가 부분적으로 있을 것이라 생각되어진다. 개발프로그램 내에서 현재까지 투약군에서 21건의 실신 보고가 있었으며 (21/632, 3.3%), 위약군에서 3건 (1.4%)이 보고되었다. 대부분 기립성 또는 nitrates나 혈관 확장제의 병용투여와 관련이 있었다. 3상 임상 프로그램에서는 대상자가 혈관 확장제 (예, 질산염(nitrate), 디하이드로피리딘계열의 칼슘채널차단제(dyhydropyridine calcium channel blocker))를 병용하지 않도록 주의하고, 기립성 현기증과 관련한 일반적 예방 조치에 대한 주의를 준다. 이러한 위험성을 포함시켜 임상시험 계획서, 대상자동의서, 임상시험자 자료집이 개정되었다.

Drug Z is thought to be a nitric oxide (NO)-dependent vasodilator, which could be partly responsible for its anti-anginal effect. There have been 21 reports of syncope in drug Z-treated subjects thus far in the development program (21/632, 3.3%), versus 3 (1.4%) in placebo. Most of the cases were orthostatic, and/or associated with coadministration of nitrates or vasodilators. In the Phase III program, subjects are advised against concurrent administration of vasodilators (e.g., nitrates, dihydropyridine calcium channel

blockers), and given general precautions regarding orthostatic dizziness. The protocol, informed consent document, and Investigator's Brochure have been revised to include this risk.

4. 췌장염(Pancreatitis)*

완료된 2상 시험과 진행 중인 3상 시험의 대상자들로부터 췌장염에 관한 3건의 증례 보고가 있었다 (항목 8.1, 8.2 참조). 각 증례에 대해 췌장염의 원인이 될 만한 납득 가능한 설명이 있었지만 앞으로 임상병리검사 모니터링을 통해 췌장염의 증거를 찾아 나갈 것이다: 3상 시험 (301)에 등록된 대상자들은 모두 1주와 4주차에 리파아제 (lipase)와 아밀라아제 (amylase) 스크리닝 검사를 받는다.

Three case reports of pancreatitis have been reported from subjects in the completed Phase II and ongoing Phase III trials (see Sections 8.1 and 8.2, respectively). Although there were plausible alternative explanations for each case, evidence of pancreatitis will be carefully sought thorough laboratory monitoring: all subjects enrolled in the Phase III trial (301) undergo screening evaluations of lipase and amylase, with repeat evaluations at Weeks 1 and 4.

부록 C2: 표 형식 (APPENDIX C2: Tabular Format)

19 중요한 위험의 요약 (Summary of Important Risks)

이 항목에서는 약물 Z의 임상개발 프로그램 동안 인지된 중요한 확인된 또는 잠재된 위험에 대해 요약한다. 현재, 모든 것은 잠재된 위험으로 간주되며, 약물 Z의 투여와 관련된 확인된 위험으로 분류되지 않는다.

This section summarises the important identified or potential risks that have been recognised during the conduct of the Drug Z clinical development programme. At present, all are considered as potential risks, with none characterised as identified risks associated with the administration of drug Z.

보고 기간 동안 인지된 중요한 잠재된 위험은 다음을 포함한다:

The following have been recognised as important potential risks during the reporting period:

- 신장 독성 Nephrotoxicity
- 간 독성 Hepatotoxicity
- 실신 Syncope
- 췌장염 Pancreatitis

자세한 내용은 아래의 표 X에 기재한다.

Additional details are provided in Table X, below:

Table X 중요한 위험의 요약 (Summary of Important Risks)

새로운 위험 또는 개정된 위험의 내용은 별표 표식 한다.

New or updated risks are denoted with an asterisk

위험(Risk)	비임상 자료 (Non-clinical data)	임상 자료 (Clinical data)	조치 (Actions)
신장 독성* Nephrotoxicity*	쥐와 토끼에게서 각각 20 mg, 60 mg/kg/d의 용량에서 신장독성이 관찰 되었다. Nephrotoxicity in rats and rabbits at doses	약물 Z는 아미노글리코사이드와 구조적 유사성을 갖는 파라-아미노글리코산염이며, 신장 독성이 있는 것으로 알려져 있다. Drug Z is a para-aminoglycolate, in drug class structurally similar	제 3상 시험 (301)에서는 기저치, 1, 4, 12 그리고 48주를 기준으로 혈청 크레아티닌, eGFR, 혈액 요소 질소, 소변검사가 모니터링 된다.

위험(Risk)	비임상 자료 (Non-clinical data)	임상 자료(Clinical data)	조치(Actions)
	<p>of 20 and 60 mg/kg/d, respectively</p>	<p>to aminoglycosides. Nephrotoxicity well known.</p> <p>제 1상: 건강한 지원자들에게 100 mg의 용량을 투여했을 때 크레아티닌 증가와 단백뇨가 관찰되어 이후 개발에서 100 mg 용량이 중단되었다.</p> <p>Phase I: A 100 mg dose was dropped from further development because of increases in creatinine and proteinuria in normal volunteers.</p> <p>제 2상: 50 mg, 25 mg, 10 mg 투약군 7.8%, 6.8%, 5.8% 그리고 위약군 6.3%에서 각각 기준치의 1.25배 ~ 1.5배의 크레아티닌 증가가 관찰되었다.</p> <p>Phase II: Increases in creatinine >1.25 but <1.5 times baseline were observed in 7.8%, 6.8%, and 5.8% of subjects in the 50, 25, and 10 mg treatment groups, respectively, versus 6.3% in the placebo group.</p> <p>50 mg, 25 mg, 10 mg 투약군 1.5%, 0.5%, 1.9% 그리고 위약군 2.7%에서 각각 기준치의 1.5배가 넘는 크레아티닌 증가가 관찰되었다.</p> <p>Increases in creatinine >1.5 times baseline were observed in 1.5%, 0.5%, and 1.9% of subjects in the 50, 25, and 10 mg treatment groups, respectively, versus 2.7% in the placebo group.</p> <p>크레아티닌 증가는 탈수 및 이뇨제 사용과 관련된 것으로 보인다. 또한 크레아티닌 수치가 50% 넘게 증가한 몇몇의 대상자들은 기저치가 비정상적으로 낮았는데 (즉., ≤0.6 mg/dL) 이에 대한 임상적 의의는 불분명 하다. (8.2 및 18.1. 항목 참고)</p> <p>Increases in creatinine seem to be associated with dehydration and diuretic use. In addition, a</p>	<p>In Phase III trial (301), serum creatinine, eGFR, blood urea nitrogen, and urinalysis monitored at baseline, Weeks 1, 4, 12, and 48.</p> <p>dipstick법을 통해 2+ 또는 단백뇨가 확인된 대상자는 24시간 단백뇨 검사가 실시된다.</p> <p>24-hour urinary protein excretion is determined in subjects who develop >2+ or proteinuria by dipstick.</p>

위험(Risk)	비임상 자료 (Non-clinical data)	임상 자료(Clinical data)	조치(Actions)
		<p>number of the subjects with increases in creatinine of more than 50% from baseline have had unusually low baseline values (i.e., <0.6 mg/dL). The clinical meaning of this is unclear.</p> <p>See Sections 8.2 and 18.1.</p>	
<p>간독성* Hepatotoxicity*</p>	<p>쥐를 사용한 시험 KR-102에서 최대 용량군 (60 mg/kg/d) 8마리 중 2마리에서 중심 소엽 괴사가 나타났다. 이보다 낮은 용량을 투여한 쥐들에서는 간독성의 증거가 나타나지 않았다.</p> <p>Rat study KR-102: 2 of 8 rats in the highest dose group (60 mg/kg/d) developed centrilobular necrosis. At lower doses, no rats had evidence of hepatotoxicity.</p> <p>60 mg/kg/d 이하의 용량을 투여한 토끼에서는 간독성이 나타나지 않았다.</p> <p>No hepatotoxicity seen in rabbits at doses < 60 mg/kg/d.</p>	<p>1상 임상과 2상 임상에서 여러 번 진행된 ALT, AST, 인산분해효소, 빌리루빈 수치의 모니터링 결과 비임상시험에서 관찰된 간손상을 시사하는 비정상적 패턴과 일치하는 것은 볼 수 없었다.</p> <p>With frequent monitoring of ALT, AST, alkaline phosphatase, and bilirubin in the Phase I and II trials, no consistent pattern of laboratory abnormalities emerged suggestive of liver injury.</p>	<p>진행 중인 3상 연구 (301)에서는 기저치, 1, 4, 12, 그리고 48주를 기준으로 ALT, AST, 인산분해효소, 빌리루빈 수치가 모니터링된다.</p> <p>Routine monitoring in ongoing Phase III study (301): ALT, AST, alkaline phosphatase, and bilirubin monitored at baseline, Weeks 1, 4, 12, and 48.</p>
<p>실신* Syncope*</p>	<p>출판된 연구: 개코 원숭이 모델(canine models)에서 약물 Z는 경도의 nitric oxide (NO) 의존성 혈관확장제이다.</p> <p>Published studies: drug Z is a nitric oxide (NO)-dependent vasodilator in canine models.</p>	<p>개발프로그램 내에서 투약군에서 21건의 실신 보고가 있었으며 (21/632, 3.3%), 위약군에서 3건 (1.4%)이 보고되었다. 대부분 기립성 또는 nitrates나 혈관 확장제의 병용과 관련이 있었다.</p> <p>21 reports of syncope in drug Z-treated subjects to date in the development program (21/632, 3.3%), versus 3 (1.4%) in placebo. Most cases orthostatic, and/or associated with coadministration of nitrates or vasodilators.</p>	<p>3상 임상 프로그램에서는 대상자가 혈관 확장제를 병용투여하지 않도록 주의하고, 기립성 현기증과 관련한 일반적인 예방 조치를 준다. 이러한 위험성을 포함시켜 임상시험 계획서, 대상자 동의서, 임상시험자 자료집이 개정되었다.</p> <p>In Phase III program, subjects advised against concurrent administration of</p>

위험(Risk)	비임상 자료 (Non-clinical data)	임상 자료(Clinical data)	조치(Actions)
			vasodilators; given precautions regarding orthostatic dizziness. Protocol, informed consent, and Investigator's Brochure revised to include this risk.
췌장염* Pancreatitis*	발견되지 않음 No findings.	완료된 2상 과 진행 중인 3상 시험의 대상자들로부터 췌장염에 관한 3건의 증례 보고가 있었다. 약물 Z와의 인과 관계는 확인되지 않았다 - 각 증례에 대해 췌장염의 원인이 될 만한 납득 가능한 설명이 있다. 3 cases of pancreatitis reported from subjects in the completed Phase II and ongoing Phase III trials. Causal relationship with drug Z not determined - plausible alternative explanations for each case.	3상 시험 (301)에 등록된 대상자들은 모두 1주와 4주차에 리파아제와 아밀라아제 검사를 받는다. Subjects in the Phase III trial (301) undergo screening evaluations of lipase and amylase, with repeat evaluations at Weeks 1 and 4.

“의약품 임상시험 의뢰자의 안전성 정보 평가 및 보고 시 고려사항”

발 행 일 2023년 6월 12일
발 행 인 강 석 연
편 집 위 원 장 김 정 연
편 집 위 원 임상정책과
변정아, 박영주, 한승훈
발 행 처 식품의약품안전처 의약품안전국 임상정책과
