

의약품의 위해성관리계획 가이드라인

(Guideline on Risk Management Plan for Medicines)

[민원인 안내서]

2019. 12.



식품의약품안전처

의약품안전국 의약품안전평가과

지침·안내서 제·개정 점검표

명칭

의약품의 위해성관리계획 가이드라인[민원인 안내서]

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침·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"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 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"/> 정보제공 등 직원 교육용 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
지침·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞ 지침) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 법령, 고시·훈령·예규와 같은 규정 또는 식약처장이 정한 특정한 사안에 대하여 그 절차 등의 내용을 알기 쉽게 풀어 설명하거나 식약처의 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 지침·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2019 년 12 월 일

담당자
확 인(부서장)

엄소영
문은희

이 안내서는 위해성 관리 계획의 작성, 이행, 평가 등 관련 업무에 대한 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2019년 12월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 가이드라인에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 의약품안전국 의약품안전평가과, 바이오생약국 바이오의약품품질관리과 및 한약정책과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호 : (의약품안전평가과) 043-719-2711, 2713

(바이오의약품품질관리과) 043-719-3653, 3656, 3664

(한약정책과) 043-719-3362

목 차

I. 서론(Introduction)	1
1. 목적(Objectives)	1
2. 배경(Background)	1
II. 위해성 관리 계획 개요(RMP Overview)	2
1. 관련 규정(Regulations)	4
2. 용어 정의(Definitions)	4
3. 적용 범위(Scope)	8
4. 운영 절차(Procedure)	10
III. 위해성 관리 계획 작성(Format and Content for RMP)	14
1. 안전성 중점검토항목(Safety specification)	15
2. 유효성 중점검토항목(Efficacy specification)	25
3. 의약품 감시 계획(Pharmacovigilance plan)	26
4. 위해성 완화 조치방법 및 효과성 평가지표 선정 (Risk minimization plan and Evaluation of the effectiveness)	30
IV. 위해성 관리 계획 이행·평가 결과 작성(Format and Content for RMP Implementation and Evaluation Reports)	38
1. 일반사항(General principles)	38
2. 작성방법(Format and content)	39
V. 정기적인 최신 안전성정보 보고 (Periodic Safety Update Reports)	42
1. 일반사항(General principles)	42
2. 작성방법(Format and content)	43
붙임 1. 위해성 관리 계획 제출 양식	70
붙임 2. 위해성 관리 계획 이행·평가 결과 보고서	71
붙임 3. [별지 제77호의4서식] 정기적인 최신 안전성정보 보고서	73
붙임 4. 국내 이상사례 발현상황 일람표	76
붙임 5. 위해성 관리 계획 검토 절차	77
부록 1. 의약품 감시 방법 예시	79
부록 2. 위해성 완화 조치방법 및 효과평가 지표 선정	86
부록 3. Q&A	99

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	B1-2015-2-007	2015.07.24.	「의약품의 위해성 관리 계획 작성 가이드라인」제정
2	안내서-0020-01	2016.07.25.	「의약품 위해성 관리 계획 업무 가이드라인」제정
3	안내서-0175-02	2017.10.30	「의약품의 위해성 관리 계획 작성 가이드라인」개정 (의약품 감시 방법 개정)
4	안내서-0020-02	2018.08.31.	「의약품 위해성 관리 계획 업무 가이드라인」개정 (관련 규정 현행화, 정기적 최신 안전성 정보 보고서 작성방법 추가 등)
5	안내서-0175-03	2018.11.14.	「의약품의 위해성 관리 계획 작성 가이드라인」개정 (Ⅱ. 의약품의 위해성 관리 계획 작성 방법 개 정 : '6. 위해성 완화 조치방법 및 효과성 지표 선정'항 추가)
6	안내서-0020-03	2019.12.16.	「의약품 위해성 관리 계획 업무 가이드라인」개정 「의약품의 위해성 관리 계획 작성 가이드라인」폐지 (위해성관리계획 작성/업무 가이드라인의 통합, 용어정의항 및 질의응답 추가 등)

의약품의 위해성관리계획 가이드라인

I. 서 론(Introduction)

1. 목 적(Objectives)

본 가이드라인은 의약품의 위해성 관리 계획(Risk Management Plan, 이하 RMP) 각 항목별 작성, 이행, 평가와 관련한 세부 업무에 대한 이해를 돕고자 마련되었다.

2. 배 경(Background)

비만치료제 ‘시부트라민’, 소염진통제 ‘로페콕시브’ 등과 같이 시판 중인 블록버스터급 의약품이 부작용으로 시장에서 퇴출됨에 따라 의약품의 개발 단계부터 시판 후까지 지속적으로 의약품 위해성을 관리하는 전주기적 의약품 안전관리의 중요성이 강조되고 있다. 2000년대 중반 이후 미국, 유럽 및 일본 등은 ICH E2E 가이드라인(약물감시 계획, Pharmacovigilance Planning)을 근간으로 그 동안 실시해오던 시판 후 부작용 모니터링의 단계를 넘어 의약품 사용 시 위해성을 줄이기 위한 예방 조치 계획·실행·평가 등을 포함하는 종합적인 위해성 관리 제도를 도입하기에 이르렀다. 우리나라에서도 이러한 국제적 동향을 반영하여 “약물감시 체계의 선진화를 위한 의약품 리스크 완화 전략에 대한 중장기 계획(2011.7)”을 수립하였고, 2015년 4월까지 탈리도마이드 등 12품목의 위해성 관리 계획에 대해 시범 운영을 실시하였다. 식품의약품안전처(이하 식약처)는 전주기적 의약품 안전관리를 위해 의약품 품목허가 신청 시 위해성 관리 계획을 제출하는 내용을 골자로 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」을 개정(2014.8)하였으며, 2015년 7월부터 신약 및 희귀의약품을 대상으로 우선 적용하고 새로운 조성(2016.7), 새로운 제형(2017.7), 새로운 효능·효과 추가 전문의약품(2018.7) 등으로 점차 확대 적용하였다.

이에 따라 신약, 희귀의약품 등의 경우 2015년 7월 이후부터 품목허가 신청 시 해당 의약품의 부작용 및 위해 요인을 최소화하기 위하여 위해성 관리 계획을 제출하고, 이에 따른 이행을 의무적으로 실시하도록 하였다. 또한, ICH E2C(R1) 가이드라인(의약품의 최

신 안전성 정보 보고, Periodic Safety Update Report, '03년)에 유익성을 포함하여 종합적인 분석·평가보고의 도입을 위해 마련된 ICH E2C(R2) 가이드라인(정기적인 유익성·위해성 평가보고, Periodic Benefit-Risk Evaluation Report(PBRER), '12년)을 근간으로 위해성 관리 계획을 제출한 의약품에 대하여 품목허가를 받은 자는 수집된 안전성 정보에 대하여 실마리정보 분석 등 안전성 평가 또는 유익성·위해성 평가 결과를 정기적으로 보고하도록 하고 있다.

본 가이드라인은 기존 「위해성 관리 계획 작성 가이드라인」(2015.7.24. 제정) 및 「위해성 관리 계획 업무 가이드라인」(2016.7.25. 제정)을 통합하고, 위해성 관리 계획 검토 및 평가 업무 절차 및 제출자료 등에 필요한 사항을 명확히 하여 업무의 효율성을 높이고자 하였다.

II. 위해성 관리 계획 개요(RMP Overview)

의약품의 위해성 관리 계획은 신약 등에 대하여 품목허가 신청 시 또는 시판 후 안전성 중점검토를 위해 해당 품목의 '중요한 규명된 위해성, 중요한 잠재적 위해성 및 부족 정보'를 확인하고, 시판 후 부작용 조사를 위한 의약품 감시방법 및 위해성 완화를 위해 첨부문서, 환자용 사용설명서 및 안전사용 보장조치 등을 마련하는 내용을 포함하는 종합적인 의약품 안전관리 계획을 제출하고, 그에 따른 이행을 의무화하는 제도로써 다음 사항을 포함하여야 한다.

- 의약품의 안전성 프로파일의 식별 또는 특성과 관련하여,
 - 중요한 규명된 위해성(important identified risks)
 - 중요한 잠재적 위해성(important potential risks)
 - 부족 정보(missing information)
- 의약품 감시계획
 - 일반적 의약품 감시 활동(routine pharmacovigilance plan)

- 추가적 의약품 감시 활동(additional pharmacovigilance plan)
 - 중요한 위해성의 완화 조치 방법
- 일반적 위해성 완화 조치방법(routine risk minimization activities)
- 추가적인 위해성 완화 조치방법(additional risk minimization activities)

표 II.1. 일반적 및 추가적인 의약품 감시활동 및 위해성 완화 조치방법의 예시

구 분	일반적(Routine)	추가적(Additional)
의약품 감시 활동 (Product Vigilance)	<ul style="list-style-type: none"> • 이상사례 수집, 추적 및 보고(Collection, follow-up and reporting of adverse events) • 유익성·위해성 균형에 대한 지속적 모니터링 (Continuous monitoring of the benefit-risk profile) 	<ul style="list-style-type: none"> • 임상 시험(Clinical trials) • 시판 후 조사연구(Post-authorization safety studies) • 환자등록(Patient registries)
위해성 완화 조치방법 (Risk minimization)	<ul style="list-style-type: none"> • 첨부문서 (Product information) 	<ul style="list-style-type: none"> • 환자용/전문가용 설명자료 또는 교육자료(Educational programs or tools for health professionals and/or consumers) • 약물사용 관리 프로그램(안전사용 보장조치, Controlled access programs) • 유통 관리 시스템(Controlled distribution system) • 임신 예방프로그램(Pregnancy prevention programs, PPP) • 의료 전문가 커뮤니케이션(Direct healthcare professional communication, DHPC)

1. 관련 규정(Regulations)

- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령)
제4조(제조판매·수입품목의 허가 신청) 제1항제11호
제47조(안전관리책임자의 준수사항 등) 제1항제5호
제48조(제조업자 등의 준수사항) 제20호
[별표4의3] 의약품등 시판 후 안전관리 기준
- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처고시)
제7조의2(위해성 관리 계획의 작성) 및 [별표 6의2] 위해성 관리 계획의 작성방법
- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식약처고시)
제7조의2(위해성 관리 계획의 작성) 및 [별표 9의2] 위해성 관리 계획의 작성방법
- 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처고시)
제8조의2(위해성 관리 계획의 작성)

2. 용어 정의(Definitions)

- 가. "위해성관리계획(Risk Management Plan, RMP)"이란 신약, 희귀의약품 등 식약처장이 정하는 의약품의 경우, 환자용 사용설명서, 안전사용보장조치 등 식약처장이 정하는 위해성 완화 조치방법을 포함하는 종합적인 의약품안전관리 계획을 말한다.
- 나. "시판 후 안전관리 업무"란 의약품의 안전에 관한 정보 관리, 신약 등의 재심사, 의약품의 재평가 등을 말한다.
- 다. "안전정보"란 의약품등으로 인한 부작용, 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 등 의약품등의 안전성·유효성과 관련한 다양한 정보를 말한다.
- 라. "약물감시(Pharmacovigilance)"란 의약품등의 이상사례 또는 안전성 관련 문제의

탐지 · 평가 · 해석 · 예방에 관한 과학적 활동을 말한다.

마. "안전성정보"란 약물감시를 통해 수집된 해당 의약품등에 대한 모든 정보를 말한다.

바. "부작용(side effect)"이란 의약품등을 정상적인 용량에 따라 투여할 경우 발생하는 모든 의도되지 않은 효과를 말하며, 의도되지 않은 바람직한 효과를 포함한다.

사. "이상사례(Adverse Event, AE)"란 의약품등의 투여 · 사용 중 발생한 바람직하지 않고 의도되지 아니한 징후(sign, 예: 실험실적 검사치의 이상), 증상(symptom) 또는 질병을 말하며, 해당 의약품등과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.

아. "약물이상반응(Adverse Drug Reaction, ADR)"이란 의약품등을 정상적으로 투여 · 사용하여 발생한 유해하고 의도하지 아니한 반응으로서 해당 의약품등과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 말하며, 자발적으로 보고된 이상사례 중에서 의약품등과의 인과관계가 알려지지 않은 경우에는 약물이상반응으로 본다. 다만, 보고자와 제조자/의뢰자 모두가 의약품등과 관련이 없다고 판단한 경우에는 약물이상반응에서 제외한다.

자. "실마리정보(Signal)"란 약물과 이상사례간의 새로운 잠재적 인과관계 또는 알려진 관계의 새로운 측면을 제시하는 정보로서 하나 또는 그 이상의 보고원으로부터 얻어지는 정보 중에서 분석할 만한 가치가 있는 정보이며, 그 관계가 유해한 것에 국한되지 않는다.

차. "중요한 규명된 위해성(Important Identified Risks)"이란 바람직하지 않은 임상 결과에 해당되는 위해성으로 바람직하지 않은 임상 결과가 해당 의약품에 의해 유발된다는 과학적 근거가 충분한 위해성을 말한다.

카. "중요한 잠재적 위해성(Important Potential Risks)"이란 바람직하지 않은 임상

결과에 해당되는 위해성으로 해당 의약품과의 인과관계 가능성을 의심할 수 있는 근거가 있지만, 이러한 인과관계를 결론 내릴 근거는 현재 충분하지 않은 위해성을 말한다.

타. “부족 정보(Missing Information)”란 안전성 프로파일이 지금까지 특성 평가 된 것과 다른지 여부를 판단할 지식이 충분하지 않거나 특정 환자 집단에 사용하거나 특정 예상 용도(예, 장기사용)에 대하여 의약품의 안전성에 관한 지식에 부족한 부분이 있는 것을 말한다.

파. "시판 후 조사"란 품목허가를 받은 자가 「약사법」 제32조 및 제42조제5항에 의한 재심사 대상 의약품의 안전성·유효성에 관한 사항과 적정한 사용을 위해 필요한 정보를 수집, 검토, 확인 또는 검증하기 위하여 실시하는 사용성적조사, 특별조사, 시판 후 임상시험 등 재심사 기간 중 실시하는 조사를 말한다.

하. "사용성적조사"란 시판후조사중 재심사 신청에 필요한 의약품 사용성적에 관한 자료의 작성을 위하여 실시하는 조사로서 조사대상자의 조건을 정하지 않고 일상 진료하에서 의약품의 안전성·유효성에 관한 사항 등을 파악하기 위하여 실시되는 조사를 말한다.

거. "시판 후 임상시험"이란 시판 후 조사 중 안전성·유효성에 관한 정보를 수집하기 위해 「약사법」 제31조, 제42조제1항에 따른 허가사항에 대한 임상적 효과관찰 및 이상사례 조사를 위하여 실시하는 시험을 말한다.

너. "시판 후 조사계획서"란 시판 후 조사에 필요한 조사의 종류, 조사의 목적, 조사 실시 예정기간, 조사대상자의 수, 조사예정기관, 조사항목 및 중점조사항목, 조사 방법, 해석항목 및 해석방법 등을 정한 문서를 말한다.

더. “정기적인 유익성-위해성 평가 보고(Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, PBRER)”란 의약품의 새로운 위해성이나 새로 나타난 위해성 정보의 포괄적이고 간결하며 중요한 분석 및 그 의약품의 허가된 적응증에 대한 유익성을 제시함으

로써 해당 의약품의 총체적인 유익성-위해성 프로파일을 정기적으로 평가하여 보고하는 문서를 말한다.

러. “최신 안전성 정보 보고(Periodic Safety Update Report, PSUR)”란 허가 후 정해진 시점에 품목허가권자가 규제기관에 제출 목적으로 의약품의 유익성-위해성 균형에 대한 평가 결과를 제공하기 위한 약물감시 문서를 말한다.

며. “안전관리책임자”란 신약 등의 재심사, 의약품의 재평가, 부작용 보고 등 시판 후 안전관리업무를 실시하는 의사·약사 또는 한의사를 말한다.

버. "한국의약품안전관리원"이란 의약품등으로 인한 부작용 및 품목허가정보·품목신고 정보 등 의약품등의 안전과 관련한 각종 정보의 수집·관리·분석·평가 및 제공 업무를 효율적이고 체계적으로 수행하기 위한 기관을 말한다.

3. 적용 범위(Scope)

동 가이드라인의 대상 품목 및 적용되는 시기는 다음과 같다.

가. 대상 품목

[의약품]

- 1) 신약
- 2) 희귀의약품
- 3) 시판 후 중대한 부작용 발생으로 인해 위해성 관리 계획의 제출이 필요하다고 식품의약품안전처장이 인정하는 의약품
- 4) 신청인이 위해성 관리 계획의 제출이 필요하다고 인정하는 의약품
- 5) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따라 재심사대상 의약품으로 지정되는 다음 각 목의 의약품
 - 이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품
 - 이미 허가된 의약품과 유효성분은 동일하나 투여경로가 다른 전문의약품
 - 이미 허가된 의약품과 유효성분 및 투여경로는 동일하나 명백하게 다른 효능·효과를 추가한 전문의약품

※ 품목허가권자가 이미 품목허가·신고된 바 있는 품목과 유효성분의 종류, 규격 및 분량(액상제제의 경우 농도), 제형, 효능·효과, 용법·용량이 동일한 의약품(이하, 제네릭)을 허가받고자 할 때 다음의 경우에는 위해성 관리계획을 제출할 수 있다.

- 원개발 의약품이 위해성 관리계획을 제출해야 하는 의약품으로서 추가적인 위해성 완화조치를 수행하고 있는 안전성 중점검토항목이 있는 경우
- 시판 후 중대한 부작용 발생으로 인해 위해성 관리 계획의 제출이 필요하다고 식약처장이 인정하는 의약품의 경우(예, 이소트레티노인, 알리트레티노인, 아시트레틴, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 발프로산 등)

[생물의약품]

- 1) 신약
- 2) 희귀의약품
- 3) 신청인이 위해성 관리 계획의 제출이 필요하다고 인정하는 의약품(변경허가를 포함한다)
- 4) 시판 후 중대한 부작용 발생으로 인해 위해성 관리 계획의 제출이 필요하다고 식품의약품안전처장이 인정하는 의약품(변경허가를 포함한다)
- 5) 줄기세포치료제
- 6) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따른 재심사 대상 의약품(신약은 제외한다)
- 7) 「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」 제24조제4항에 따라 허가된 세포치료제

나. 적용 시기

- 1) 위해성 관리 계획을 제출하는 대상의약품의 적용 시기는 다음 표와 같다.

표 II.2. 위해성 관리계획 제출 대상의약품의 적용 시기

	1단계('15.7.1~)	2단계('16.7.1~)	3단계('17.7.1~)	4단계('18.7.1~)
대 상	신약, 희귀의약품, 식약처장이 인정 또는 업체 신청 의약품, 줄기세포치료제			
		허가품목과 유효성분 종류, 배합비율 다른 전문의약품		
			허가품목과 투여경로 다른 전문의약품	
				허가품목과 명백하게 다른 효능·효과 추가 전문의약품

- 2) 다만, 바이오의약품의 경우 위 표의 1단계를 제외한 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따른 재심사대상 의약품(신약은 제외한다) 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」 제24조제4항에 따라 허가된 세포치료제는 '17년 7월부터 적용한다.

4. 운영 절차(Procedure)

표 II.3. 위해성 관리계획 운영체계

RMP 운영체계		
단계	품목허가(변경 ¹⁾) 신청 시	정기보고
관련 부서	허가부서 ²⁾	사후안전관리부서
	▼ 해당 심사부서 ³⁾ 및 사후안전관리부서 ⁴⁾	▼ 해당 심사부서 및 의약품안전관리원
검토 내용	RMP 검토 및 허가조건 ⁵⁾ 명시	‘RMP 이행·평가결과’/‘정기적인 최신 안전성정보 보고’ 검토 및 (필요시)허가변경 등 조치
정보 공개 ⁶⁾	허가부서/해당 심사부서	사후안전관리부서

1) 위해성 관리 계획의 변경은 정기보고의 주기를 변경하거나 이행 중단에 대한 사항을 포함할 수 있으며 이 때 그간의 이행·평가결과에 따른 안전성·유효성 등에 대한 종합적인 의견을 제출하여야 함

2) 허가부서 : 융복합혁신제품지원단

3) 심사부서 : (의약품) 순환계약품과, 종양약품과

(생물의약품) 생물제제과, 유전자재조합의약품과, 세포유전자치료제과,

(한약(생약)제제) 생약제제과

4) 사후안전관리부서 : (의약품) 의약품안전평가과, (생물의약품) 바이오의약품품질관리과,

(한약(생약)제제) 한약정책과

5) 허가조건 : 허가 시 품목허가증에 RMP 실시 및 정기보고 의무가 명시됨

* 예시) 승인받은 위해성관리계획(RMP Version 00)에 따라 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것

6) 식약처장은 의약품의 제조·수입 품목허가를 신청하는 자가 위해성 관리 계획을 제출하는 경우에는 「약사법」 제88조 및 「공공기관의 정보공개에 관한 법률」에 따라 해당 위해성

관리 계획의 주요 내용을 홈페이지에 공개한다. 이 경우 중요한 규명된 위해성, 중요한 잠재적 위해성, 부족정보 및 해당 안전성 검토항목에 대한 조치계획이 주요 내용으로 포함되어야 함

◆ 위해성 관리 계획 중 일반적인 의약품 감시 활동 및 시판 후 조사 항목은 의약품안전평가과, 바이오의약품품질관리과, 한약정책과와 협의

가. 위해성 관리 계획 제출 및 심사

위해성 관리 계획은 의약품의 전 주기(즉, 허가 전 및 시판 후)에 걸쳐 작성·제출할 수 있다. 일반적으로 위해성 관리 계획은 의약품 품목허가 신청 이전부터 작성이 시작되어야 하며, 안전관리책임자가 의약품 개발의 초기단계부터 참여하는 것이 바람직하다. 의약품 품목허가 신청 시 제출하고, 이미 시판 중인 의약품인 경우에는 명백하게 다른 적응증 추가 또는 시판 후 중대한 부작용 발생으로 인해 위해성 관리 계획의 제출이 필요하다고 식약처장이 인정할 경우에 제출할 수 있다. 위해성 관리 계획 내용에 대해서는 제출 전에 식약처와 충분히 논의하는 것이 바람직하다.

식약처에 제출된 위해성 관리계획은 「약사법」 제88조 및 「공공기관의 정보공개에 관한 법률」에 따라 해당 위해성 관리 계획의 주요 내용을 식약처 홈페이지¹⁾에 공개한다. 이 경우 중요한 규명된 위해성, 중요한 잠재적 위해성, 부족정보 및 해당 안전성 검토항목에 대한 조치계획이 주요 내용으로 포함되어야 한다.

- * 관련 규정 : 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제11호, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2, 「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」 제7조의2 및 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 제8조의2

- * 제출 요령 : 민원사무명 ‘품목허가’ (안유심사 필)

※ 위해성 관리계획 검토절차 참고 [붙임 5]

나. 위해성 관리 계획 실시 및 정기보고

위해성 관리 계획을 제출한 의약품에 대하여 품목허가를 받은 자는 위해성 관리 계획을 이행하고 그에 따른 평가 및 수집된 안전성정보에 대하여 실마리정보 분석 등 안전성

1) 공개 위치 : 식품의약품안전평가원(www.nifds.go.kr) > 사업소개 > 의약품 > 허가심사 > 의약품등 심사결과정보공개

평가 또는 유익성·위해성 평가를 품목 허가부터 2년까지는 매 6개월마다, 2년이 경과한 이후부터는 매 1년마다 실시하고 그 결과를 해당 기간 만료 후 2개월 이내 식품의약품안전처장에게 보고하여야 한다. 다만, 의약품의 품목 특성이나 안전성 또는 위해성 정도 등에 따라 식품의약품안전처장은 그 평가주기를 달리 정할 수 있다.

* 관련 규정 : 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 4의3] 제8호

* 재심사 및 RMP 대상 품목의 경우, 품목허가권자는 RMP 계획서 제출 시 해당 품목의 재심사 정기보고 시기를 고려하여 RMP 정기보고 시기를 달리 정하여 제출할 수 있다.

위해성 관리 계획 평가는 위해성 완화 조치 방법의 운영 현황이나 위해성 완화 조치방법 적용에 따른 효과성 여부, 안전성 완화 수준 등을 의약품 또는 이상사례의 특성에 따라 실시 가능한 평가방법으로 평가한다. 또한, 위해성 관리 계획에 포함된 안전성 검토항목과 최신 부작용 정보, 관련 문헌 등을 바탕으로 위해성 완화 조치방법의 타당성 및 시판 후 안전성 정보 등을 평가한다.

* 관련 규정 : 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2 제6항, 「생물학적제제의 품목허가, 심사 규정」 제7조의2 제6항 및 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 제8조의2 제6항

다. 위해성 관리 계획 변경(RMP Update)

위해성 관리 계획은 품목 전주기 동안 지속적으로 업데이트한다.

위해성 관리 계획은 의약품의 안전성 프로파일에 대한 지식이 축적됨에 따라 변경될 수 있으며, 필요한 경우 안전성 문제를 추가하거나, 안전성 프로파일의 특성 평가 결과를 고려하여 다른 안전성 문제를 삭제하거나 다시 분류할 수 있다.

다음과 같은 경우 위해성 관리 계획을 변경할 수 있으며 이 때 그간 추가적인 위해성 완화조치활동의 영향에 대한 평가 등을 포함하여 위해성 관리 변경 계획과 변경 사항 관련 자료를 함께 제출하도록 한다.

- 안전성·유효성에 대한 고려사항의 추가·삭제·변경이 생겼을 때
- 의약품 안전성 감시 활동 또는 유효성에 관한 조사·시험을 새로 추가할 때

- 실시 중인 의약품 안전성 감시 활동 또는 유효성에 관한 조사·시험의 내용을 변경할 때(시판 후 조사계획 변경 등 포함. 단, 경미한 변경 제외)
 - 의약품의 약물감시활동 또는 유효성에 관한 조사·시험이 종료될 때
 - 위해성완화조치방법을 추가할 때
 - 진행 중인 위해성완화조치방법의 내용을 변경하는 경우(단, 경미한 변경 제외)
 - 위해성완화조치가 종료될 때. 다만, 임신예방프로그램 등 일부 위해성 완화조치 활동은 의약품의 전주기에 걸쳐 지속 필요성에 대해 고려하여야 한다.
- * 관련 규정 : 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제8조 및 제47조제1항제5호라목
- * 제출 요령 : 민원사무명 ‘품목(변경)허가’ (안유심사 필)
- ※ 위해성 관리계획 절차 참고 [붙임5]

특히, 위해성 관리 계획의 추가 약물감시 활동 종료 등에 따라 정기보고 주기의 변경 또는 보고를 중단하고자 하는 경우에는 정기보고 기간 동안 수집한 정보와 안전성·유효성 확보 여부, 해당 의약품의 특성, 안전관리책임자, 품목허가를 받은 자 등의 의견 등에 대한 종합적 자료를 함께 제출하도록 한다.

위해성 관리 계획의 모든 주요 변경 사항은 시간 순서대로 정리하여야 하며 변경 사항에 대한 간단한 설명과 RMP 일자 및 버전 정보를 정리하여야 한다.

Ⅲ. 위해성 관리 계획 작성(Format and Content for RMP)

위해성 관리 계획은 「의약품의 품목허가·신고심사 규정」 [별표 6의2] 및 「생물학적제제의 품목허가·심사 규정」 [별표 9의2]에 따라 작성되어야 하며 원칙적으로 한글로 작성하여야 한다. 다만, 각 항목에 대한 세부적인 내용을 포함하는 영문 위해성 관리 계획이 있는 경우에는 동 규정에서 정한 순서에 따라 주요 내용을 한글로 기재하고 영문 자료를 첨부할 수 있다. 필요 시 전체 번역문(의·약학 전문지식을 갖춘 확인자 날인 또는 서명)을 제출할 수 있다. 만약 해당 항목에 계획된 활동 및 조치가 없는 경우 해당 사항이 없음을 명시하고 그 사유를 기술한다. 위해성 관리계획 수립 시 “안전성 중점검토 항목, 의약품 감시활동(일반적인 의약품 감시 활동 및 능동적 감시 또는 비교관찰 연구 중 어느 하나) 및 첨부문서”를 반드시 포함하여 계획을 수립하여야 한다. 위해성 관리계획에는 의약품 감시 계획에 대한 개요(synopsis)를 기재할 수 있으며, 계획서에 제시된 의약품 감시 방법의 구체적 사항은 의약품 품목허가(신고) 변경을 통하여 최소 시판 1개월 전까지 식약처에 제출할 수 있다. 의약품의 특성에 따라 유효성 중점검토항목, 추가적인 의약품 감시 활동이나 위해성 완화 조치방법(환자용 사용설명서, 안전보장장치 등)을 고려할 수 있다. 위해성 관리계획 제출 시 붙임 1.의 양식을 참조한다.

연번	구성 항목	제출자료
1	▶ 안전성 중점 검토항목 - 비임상/임상에서의 안전성 요약 - 지속 검토 필요한 중요 안전성 검토항목	○
2	▶ 유효성 중점 검토항목 (유효성 확인을 위한 조사 또는 시험이 수행되는 경우)	△ ²⁾
3	▶ 의약품 감시계획 ³⁾	
	1) 일반적인 의약품 감시활동 (안전성 정보의 신속 또는 정기 보고)	○
	2) 능동적 감시 또는 비교관찰 연구	○
	3) 그 외 의약품감시계획	△
4	▶ 위해성 완화 조치방법	
	1) 첨부문서(안)	○
	2) 환자용 사용설명서	△
	3) 의약사등 전문가용 설명자료	△
	4) 안전사용보장조치(교육, 안전관리체계 확보)	△

1. 안전성 중점검토항목(Safety specification)

안전성 중점검토항목의 목적은 추가적인 위해성 관리 활동이 필요한 부분에 중점을 두어 의약품의 안전성 프로파일에 대한 적절한 정보를 제공하는 것이다.

안전성 중점검토항목은 중요한 규명된 위해성, 중요한 잠재적 위해성, 부족 정보에 초점을 맞추어 작성한다. 또한, 해당 의약품의 안전성에 대한 추가적인 정보 등이 확인될 경우 안전성 중점검토항목이나 위해성 완화 조치 등의 항목들을 적절하게 개정한다.

제네릭 의약품인 경우, 안전성 중점검토항목은 원개발사 의약품의 위해성 관리계획 기준과 동일해야 하며 이와 상이할 경우 품목허가권자는 해당 품목에 대하여 가장 적절한 안전성 중점검토 항목을 제시하고 그 타당성을 입증하여야 한다. 제네릭 의약품 허가(신고) 시 적절하게 그 타당성을 입증할 수 있으면 원개발사 의약품의 안전성 프로파일과 비교하여 일부 안전성 문제를 추가하거나 삭제할 수 있다. [예, 안전성 프로파일에 대한 최신 정보가 더 많이 확보된 경우, 원개발사 품목과 비교하여 제품 특성에 차이가 있는 경우(예, 특정 첨가제와 관련된 위해성이 있는 경우 등) 등]

* 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 [별표6의2]에 따라 다음의 사항을 포함하여 작성하되, 시판 후 안전성 자료(post-authorization experience) 등에 대한 사항을 포함할 수 있다.

가. 비임상에서의 안전성 자료의 요약

이 항목에서는 독성(단회/반복투여 독성, 생식/발생 독성, 신독성, 간독성, 유전 독성, 발암성 등 포함), 안전성약리, 약물상호작용, 그 밖에 독성 관련 정보 등을 간략히 기술한다.

해당 의약품의 종류, 목표 인구 집단, 유사한 의약품에서의 사용 경험 등에 근거하여 중요하다고 판단되는 비임상 안전성 결과의 내용을 기술하며, 주요 독성 발현 부위(목표장기)나 사람에게 사용 시 연관성 및 품질과 관련한 안전성 문제(유전독성 불순물 등)에 대한 사항을 포함한다. 이러한 고찰을 토대로 비임상에서의 결과가 안전성 중점 검토항목(중요한 규명된 위해성, 중요한 잠

2) △의 경우 제품의 특성에 따라 결정한다.

3) 지속적인 검토가 필요한 중요 안전성·유효성 검토항목에 대한 조치계획과 주요 점검일정 및 완료해야 할 조치의 요약을 포함하여 제출한다.

재적 위해성, 부족정보)과 관련성이 있는 경우, 이에 대해서 기술한다. 사람에서의 안전성과 관련이 없는 연구에 대해서도 대상 인구집단과 관련하여 해당 내용을 기재한다(예, 가임기 여성에게 사용 시 생식/발생 독성이 없음)

허가 후 새로운 비임상 자료가 안전성 문제 목록에 영향을 주는 경우 업데이트가 필요하며 비임상 자료에 근거하여 파악한 안전성 문제이나 허가 후 경험과 근거를 충분히 수집하여 평가했을 때 더 이상 연관성이 없거나 확증되지 않은 것은 안전성 문제 목록에서 제외할 수 있다.

(작성예시)

표 III.1. 비임상에서의 안전성 자료 요약

비임상시험에서 확인된 안전성 우려	사람에게 사용 시 연관성
1. 단회/반복투여 독성	
2. 생식/발생 독성	
3. 유전독성	
4. 발암성	
5. 안전성 약리	
6. 그 밖의 독성 관련 정보 또는 자료	

나. 임상에서의 안전성 자료의 요약

1) 사람에서의 안전성 자료의 한계

안전성 자료의 한계(예: 임상시험 집단의 규모 및 시험대상자의 선정/제외 기준과 관련)가 고려되어야 하며, 시판 시 해당 의약품의 안전성을 예측하기 위하여 이러한 한계가 가지는 의미에 대해 기술한다. 전 세계 총 사용 환자 수, 새롭게 밝혀진 안전성 문제 또는 기존과 상이하다고 확인된 안전성 문제, 안전성과 관련된 규제 조치등도 기재한다. 특히 실제 의료 환경에서 의약품 사용 가능성이 있는 환자 인구집단에 대한 자료도 기술한다.

가) 전 세계 총 사용 환자 수

사람에서의 안전성 자료의 한계를 평가하기 위해 임상시험 대상자에 대한 자료를 기술한다. 시험대상자 수로 제시하며, 시험 대상자의 분류기준(예: 연령, 성별, 적응증, 용량, 인종) 및 임상시험의 종류(무작위배정 눈가림 시험, 모든 임상시험)에 따라 계층화하여 분석 제시한다. 명확하게 관련성이 없고 타당하게 증명할 수 없으면, 시험별 자료가 아니라 종합하여 정리한다. 환자가 하나 이상의 시험에 등록한 경우(예, 임상 시험 이후 공개 연장 시험), 연령/성별/인종 그룹 표에 한 번만 포함시킨다. 표 사이에 환자의 총 합계가 차이 나면, 그 이유를 기술한다.

새로운 적응증, 새로운 제형, 또는 투여 경로에 대한 변경허가를 신청하여 RMP를 제출하고자 하는 경우, 해당 변경신청 사항에 특이적인 임상시험 자료를 별도로 기술하고, 전체 적응증에 대하여 종합하여 기술한다.

(작성예시)

표 III.2. 임상시험, 투여기간 및 연령별 시험 대상자 수

	시험 대상자 수(명, %)					
용량	용량 1		용량 2		용량 3	
성별	남	여	남	여	남	여
임상시험						
시험 1						
시험 2						
합계						
연령						
연령그룹 1						
연령그룹 2						
합계						
투여기간						
기간 1						
기간 2						
합계						

나) 안전성과 관련된 규제 조치

이 항목에서는 안전성과 관련된 중요한 규제 조치를 기술한다. 허가된 적응증의 제한, 금기사항의 추가, 사용상의 주의사항 추가/강화 또는 품목허가 취소 등이 여기에 해당한다.

지난 위해성 관리 계획 제출 이후 새롭게 개정된 규제 조치는 이전 조치와 함께 추가하여 기술해야 한다. 품목허가권자가 다수의 국가에 안전성 공문을 배포하는 경우 이는 하나의 조치로 간주할 수 있다. 위해성 관리 계획을 제출한 이후 중요한 규제 조치가 취해진 경우에는 추후 위해성 관리 계획 개정 시 그 사유를 간략하게 기술한다. 만약 위해성 관리 계획 제출 이후 취해진 중요한 규제 조치가 없었다면 개정 시 이를 명시한다. 전 세계적으로 아직 품목이 허가되지 않은 의약품의 경우 이 항목에 해당사항이 없음을 명시한다.

(작성예시)

표 III.3. 안전성 관련 규제 조치

안전성 문제 1.		
해당 국가	규제 조치 및 주요 내용	조치 일자

2) 품목허가 신청 단계에서 안전성이 검토되지 아니한 환자 인구 집단

이 항목에서는 시판 시 해당 품목의 안전성을 예측하기 위해 의약품의 품목허가 이전 단계에서 시험·연구가 수행되지 않은 집단 또는 제한적으로 시험·연구된 집단에 대하여 기술한다. 이 때 다음의 집단을 포함하여 검토하되 이에 국한하지 않는다.

- 소아
- 고령자
- 임부 또는 수유부
- 간 또는 신장 기능장애를 가진 환자
- 유전적 다형성을 가진 부분 집단
- 민족적 요인이 다른 환자

대상 인구집단과 선정/제외기준과의 관계를 고려하여 임상시험의 한계점을 제시해야 한다. 이는 제외기준이 그 의약품의 금기사항으로 반영되지 않은 경우 더욱 중요하다. 선정/제외기준은 임상시험별로 모두 제시할 필요는 없으나, 이러한 기준이 전체적인

개발 계획에 미치는 영향에 대해 요약 제시한다. 또한, 선정/제외기준 뿐만 아니라 대상 인구집단과 임상시험 대상자의 차이를 기술함에 있어 임상시험 특이사항(예: 입원/외래) 때문에 차이점이 발생할 수 있음을 고려한다. 또한 약물이상반응 조사 시 시험 대상자 수, 투여기간 등에 따라 자료의 한계가 발생할 수 있음을 고려한다.

임상 시험 대상에 포함되지 않았던 집단에서도 해당 품목이 사용될 것으로 예상되고 안전성 프로파일이 다를 것으로 의심되는 과학적 근거가 있지만 이러한 상황에서 사용하는 것이 안전성 문제에 해당될지 판단하기에 정보가 충분하지 않으면, RMP에 부족 정보로 포함시킨다. 임상 시험 시에 제외되었던 집단이 승인 받은 적응증과 예정 적응증(“온라벨(on-label)”)과 관련이 있고 이들 집단에서 사용하는 것이 임상적 의미가 있는 위해성과 관련이 있을 수 있는 경우에만 부족 정보로 포함시킨다. 대상 집단과 임상 시험 시에 노출된 집단 사이의 차이를 설명할 때는, 명백한 선정/제외 기준보다는 임상 시험 상황(예, 병원, 의원)에 따라 일부 차이가 발생할 수도 있음을 생각할 필요가 있다.

제외되었던 집단에 사용하는 것이 바람직하지 않은 임상 결과와 관련이 있다는 증거가 있다면, 이를 중요한 (잠재적) 위해성으로 포함시킨다.

3) 해당 의약품의 시판 후 발생한 부작용 및 이상사례

시판 후에 해당 품목에 대해 전세계적으로 노출된 환자에 대한 요약 자료를 기술한다. 세계적으로 최초 허가 품목인 경우에는 본 항목을 작성하지 않으며, 국내 품목 허가 시점에 국외에서 이미 허가되어 시판되고 있는 의약품인 경우에 작성한다. “최신 안전성 정보 보고(PSUR)”에서 기술된 내용을 중복할 필요는 없으며, 시판 후 경험에 대한 개요 수준의 정보를 요약한다.

4) 규명된 위해성 및 잠재적 위해성

이 항목은 추가적인 평가가 필요한 중요한 규명된 위해성, 중요한 잠재적 위해성을 기술한다. 또한, 허가이후 단계에서 파악된 새로운 규명된 위해성 또는 새로운 잠재적 위해성이 있을 경우 세부정보를 기술한다. 중요한 규명된 위해성이나 중요한 잠재적 위해성 또는 부족 정보를 다시 분류하거나 삭제하는 경우에도 그 타당성 입증을 위한 안전성 자료를 기술한다. 이

중 규제기관이 요청한 사항과 그 요청과 관련된 절차 정보 등을 포함할 수 있다.

다음과 같은 안전성 주제가 위해성 파악 측면에서 특히 고려되어야 하며, 해당품목의 위해성으로 이어지는 경우 반드시 기술하도록 한다.

- 과량 투여에 따른 잠재적 위해성 : 예로 치료 범위가 좁거나 주요 투여 용량 관련 독성 가능성이 있는 경우, 또는 치료 집단에서 의도적으로 과량 투여할 위해성이 큰 경우(예, 우울증 상태) 등 고의나 사고에 의한 과량 투여에 따른 잠재적 위해. 임상시험 과정에서 과량 투여에 따른 위해가 발생한 경우에는 이 부분을 명확하게 언급하며, 관련성이 있을 때는 과량 투여에 따른 중요 위해성을 안전성 문제로 포함시키고 적절한 위해성 최소화 방안을 설정한다.
- 투약 오류에 따른 잠재적 위해성 : 의약품 치료 과정의 의도하지 않은 사고로, 환자에게 위해가 발생하거나 위해 발생 가능성이 있는 경우. 임상시험을 포함하여 품목 개발 과정에서 중요한 위해성으로 이어지는 투약 오류가 파악되는 경우에는, 그 내용을 기술하고 오류, 원인, 구제 조치 등에 관한 정보도 정리한다. 해당되는 경우에는 최종 품목 설계 시에 이 부분을 어떻게 반영했는지도 기술한다. 허가 이후 단계에서 투약 오류와 관련된 중요 위해성을 RMP 업데이트 문서에 기술하고, 오류를 줄이기 위한 방안도 제시한다.
- 제조 공정 또는 관련 원료의 특성 때문에 감염성 인자의 전파 가능성, 약독화 생백신인 경우에, 돌연변이된 생백신 바이러스의 전파 가능성과 면역 기능이 저하된 자가 이 백신과 접촉하여 질병이 발생할 가능성을 중요 잠재 위해성으로 기술할 수 있다.
- 허가 외(off-label) 사용 가능성 : 대상 집단과 허가 외 사용 집단 사이에 안전성 문제가 다를 것으로 예상된다면, 제품의 허가 외 사용에 따른 잠재 위해성을 안전성 중점검토항목에 포함시킬지 검토한다.
- 해당 약리기전의 다른 의약품에서 공통적으로 발생하는 파악된 중요 위해성이나 잠재적 중요 위해성이 해당 의약품에 대해서는 파악된 중요 위해성이나 잠재적 중요 위해성으로 생각되지 않으면, 이를 뒷받침하는 근거를 제시하여 기술한다.
- 약물치료와 관련하여 약물동태학(Pharmacokinetic)과 약물동력학(Pharmacodynamic)적 상호 작용과 관련된 중요한 위해성을 설명하고, 이외에도 특정 집단의 일반적인 투여 방법사항도 설명한다. 상호 작용의 근거 및 작용기전에 대하여 요약기술하며,

적응증 및 집단별 잠재적 위해성을 기술하고, 위해성의 추가적 평가 및 최소화 계획에 대하여 기술한다. 상호작용과 관련된 중요한 위해성은 안전성 항목으로 포함하여야 한다.

- 임신부 및 수유부 관련 위해성 : 예로 기형 발생 위해성 - 정액 노출이나 직접적으로 발생하는 위해성에 대해 피임 권고를 위해성 완화조치 방안으로 고려할 수 있다.
- 생식 능력에 대한 영향은 적절한 위해성 완화조치 방안을 고려하여야 한다. 예) 일상적인 위해성 커뮤니케이션 및/또는 생식 능력의 보존을 권고하는 추가적인 활동 : 남성의 정액 냉동 보존, 여성의 배아와 난모 세포 냉동 보존
- 사용한 제품의 처리와 관련된 위해성(예, 방사성 진단 제품 잔류물 또는 활성 성분 잔류물이 남은 경피 패치)
- 투여 절차 관련 위해성(예, 의료기기 사용 관련 위해성 : 투여 용량에 영향을 주는 오작동, 복잡 한 투여 방법으로 인한 투여 편차 위해성)
- 소아 집단에서 특히 우려의 원인이 되는 소아 안전성 문제(RMP/약물감시 활동 시에 고려할 필요가 있는 소아 사용 관련 장기 (long-term) 안전성/유효성 문제)

가) 추가적인 평가가 필요한 규명된 위해성

규명된 위해성은 임상시험 결과에서 충분히 확인되었거나 대조군과 유의한 차이가 있는 이상사례 및 해당 의약품과 인과관계가 있다고 인정되는 부작용 및 이상사례이다. 이 중 중대하거나 빈도가 높은 이상사례/약물이상반응, 또는 해당 의약품의 유익성·위해성의 균형에 영향을 미칠 수 있는 이상사례/약물이상반응도 포함하여 기술한다. 각각의 부작용 및 이상사례에 대해 추정되는 기전(potential mechanism), 설정근거(evidence source(s) and strength of the evidence), 인과관계, 위해정도(severity), 중대성(seriousness), 빈도, 가역성(reversibility) 및 위험발생 가능성이 있는 집단 또는 위험요인, 예방가능성(preventability), 유익성-위해성 평가에 미치는 영향(impact on the risk-benefit balance of the product), 공중보건 파급영향(public health impact) 등에 대해 관련 근거를 포함하여 기술한다.

(작성예시)

표 III.4. 중요한 규명된 또는 잠재적 위해성: (위해성 명칭*)

구 분	내 용
1. 추정되는 기전	
2. 설정 근거	위해성 설정에 대한 과학적 근거
3. 위해성 특성(빈도, 중대성, 위해정도 등)	임상시험에서 보고된 이상사례의 발현율, 사망률, 회복률 등
4. 위험발생 가능성이 있는 집단 또는 위험요인	대상 환자, 투여 용량, 위해성 기간, 상승 작용 요소 포함
5. 예방가능성	위해성의 예측성, 일반적 또는 추가적 위해성 최소화 활동을 통해 위해성 요소를 완화할 수 있는지 여부, 초기 단계에 감지하여 심각성을 완화시킬 수 있는지 여부
6. 유익성-위해성 평가에 미치는 영향	
7. 공중보건 파급영향	표적 집단의 규모, 영향을 받는 사람의 수, 집단에 대한 전반적인 영향

*MedDRA 용어를 사용할 것을 권장함

나) 추가적인 평가가 필요한 잠재적 위해성

잠재적 위해성은 임상시험 결과에서 충분히 확인되지는 않았지만 비임상시험 결과에서 확인되었거나 약물 특성에 기인하여 인과관계가 예상되는 부작용 및 이상사례이다. 이 중 추가적인 평가가 요구되는 중요한 잠재적 위해성에 대하여 관련 근거를 포함하여 기술한다. 이 항목 작성 시 표 4의 예시를 참조할 수 있다.

다) 부족 정보

부족 정보는 안전성 프로파일이 지금까지 특성 평가 된 것과 다른지 여부를 판단할 지식이 충분하지 않거나 특정 환자 집단에 사용하거나 특정 예상 용도에 대하여 의약품의 안전성에 관한 지식에 부족한 부분에 대하여 설정한다. 부족정보에 대해서는 다음의 사항을 기술한다.

- 부족 정보의 명칭(MedDRA 용어 또는 특정 인구집단명 권장)
- 안전성 프로파일이 일반적인 표적 집단과 다를 것으로 예상하는 근거
- 추가적인 특성 평가가 필요한 집단 또는 연구 대상에 포함되지 않은 집단에서 예상되는 위해성에 대한 정보

5) 해당 의약품과 관련된 규명된 상호작용 및 잠재적 상호작용

이 항목은 중요한 규명된 또는 잠재적인 약동학적·약력학적 상호작용을 질환에 대한 치료 및 대상 인구집단에서 흔히 사용하는 치료 약물과 연관지어 기술한다. 각각에 대하여 상호작용 및 추정되는 기전을 뒷받침하는 근거를 요약하고 다른 적응증과 다른 환자 집단에서 나타날 수 있는 잠재적인 보건상의 위해성을 기술한다.

(작성예시)

표 III.5. 중요한 규명된 또는 잠재적 상호작용

상호작용 대상성분 1.	
1. 상호작용 결과	
2. 관련 근거	
3. 추정되는 기전	
4. 잠재적인 보건상의 위해성	

6) 해당 의약품의 적응증과 부작용 및 이상사례의 역학적 분석 결과

이 항목은 해당 적응증에 대한 역학적 특징을 기술한다. 발생률, 유병률, 사망률을 포함하며, 가능하다면 나이, 성별, 민족별로 계층화한다. 적응증에 대한 역학적 특징은 지역에 따라 다를 수 있으므로 이러한 정보가 있다면 해당 내용을 기술한다.

또한 추가적인 평가가 필요한 중요한 이상사례(즉, 중요한 규명된/잠재적 위해성)의 역학적 특징으로 해당 의약품을 사용하는 환자 중에서 해당 부작용 및 이상사례의 발생률, 즉, 배경 발생률(background incidence rates)을 기재하고 가능한 경우 부작용 및 이상사례의 위험요인에 관한 정보를 포함하여 기재한다.

(작성예시)

표 III.6. 해당 적응증에 대한 역학적 특징

항 목	내 용
1. 역학적 특징	발생률, 유병률, 사망률 등을 기재
2. 인구학적 특징	
3. 위험 요인	

7) 해당 의약품의 약리기전과 유사한 약효군의 공통적인 작용

이 항목은 해당 의약품의 약리기전과 유사한 약효군에서 공통적으로 나타날 것이라고 추정되는 위해성을 기술한다. 동일하거나 유사한 약효군에서 알려진 빈도, 중증도, 발현 기간 등을 해당 의약품과 비교하여 제시할 수 있다.

(작성예시)

표 III.7. 유사 약리기전 약효군과의 비교

위해성	해당 품목	약리기전이 유사한 약효군
해당 의약품과 약리기전이 유사한 약효군에서 나타날 것으로 추정되는 위해성	빈도, 중증도, 기간 등 기재	빈도, 중증도, 기간 등 기재

다. 추가적인 평가가 필요한 중요 안전성 검토항목의 요약

해당 의약품에서 추가적인 평가가 필요한 중요한 규명된 위해성, 중요한 잠재적 위해성, 부족 정보를 요약하여 기술한다. 이 경우 위해성 관리 계획 제출 당시까지 알 수 없는 안전성 검토항목이나 시판 후 의약품의 안전성 여부를 예측하기에는 충분하지 않은 것으로 판단되는 안전성 검토항목은 부족 정보로 기술한다.

(작성예시)

표 III.8. 추가적인 평가가 필요한 중요 안전성 검토항목

구 분	내 용
중요한 규명된 위해성	이상사례명은 MedDRA 용어 권장
중요한 잠재적 위해성	이상사례명은 MedDRA 용어 권장
부족 정보	이상사례명은 MedDRA 용어 또는 특정 인구집단명 권장

라. 품목허가 후 새로운 안전성 문제 및 RMP 업데이트

허가 이후 단계에서 새로 규명된 위해성과 새로운 잠재적 위해성을 품목 허가(신고) 변경을 통해 제출하고(예, 실마리정보 평가, 정기적 유익성-위해성 평가, 안전성 정보 변경 절차), 관련 위해성을 중요 위해성으로 분류하여 RMP의 안전성 중점검토항목에 추가해야 할지 여부도 평가한다. 새로 파악된 중요한 규명된 위해성이나 새로운 잠재적 위해

성에 대한 세부 정보를 기술한다.

중요한 규명된 위해성이나 중요한 잠재적 위해성, 또는 부족 정보를 다시 분류하거나 삭제하는 경우, 안전성 자료를 통해 그 타당성을 입증한다.

2. 유효성 중점검토항목(Efficacy specification)

의약품의 유효성 정보를 수집하기 위하여 조사 또는 시험을 시행할 경우, 해당 조사 또는 시험의 목적, 내용과 방법 등을 기술한다. 계획 중이거나 진행 중인 시판 후 유효성 시험에 대한 목록을 작성하고, 시판 후 유효성 시험 계획서의 개요는 위해성 관리 계획에 별도로 첨부한다. 단, 허가받지 않은 적응증 추가를 위한 연구 또는 사용성적조사 시 수행하는 유효성 조사는 이 항목에 포함하지 않는다.

대부분의 경우에는 시판 후 유효성 연구가 추가적으로 필요하지 않을 것이나, 임상시험을 통해 확인된 해당 의약품의 유효성이 실제 투여대상 환자군에서의 유효성과 차이가 있거나, 일부 환자군에서 일정한 유효성이 나타나지 않는 경우, 시판 후 장기 투여 유효성 자료가 필요한 경우(예: 소아 적응증이 있는 의약품 등) 또는 질환에 대한 지식이나 임상적 유효성 평가 방법이 이전과 크게 달라졌을 경우 등은 추가적인 연구가 필요할 수 있다.

다음 사항들을 고려하여 추가적인 시판 후 조사 필요여부에 대해 간략하게 기술한다.

- 임상시험이 아닌 실제 의료 환경에서 의약품의 유효성에 영향을 미칠 수 있는 요인
- 장기 투여시 유효성
- 특정 인구집단에서 치료 유익성의 다양성에 대한 증거

(작성예시)

표 III.9. 시판 후 유효성 시험 계획 요약표

연구 정보	목적	진행 현황	점검일정
제목, 과제 번호, 연구 종류 등 기재		계획중, 연구개시 등 현재 진행 단계 기재	

3. 의약품 감시 계획(Pharmacovigilance plan)

의약품 감시 계획은 안전성 문제를 탐지하고 규명하기 위한 조치로서, 안전성 또는 유효성 중점검토항목에 근거하여 작성한다. 다음의 항목에 대한 사항을 포함할 수 있다.

- 잠재적 위해성이 규명된 위해성으로 추가되거나 삭제되기 위한 연구
- 심각성, 빈도, 위해성 요소를 포함하여 안전성 문제의 추가적인 특성 평가를 위한 연구
- 부족 정보 탐색을 위한 연구
- 위해성 완화 조치의 효과평가를 위한 연구

특별한 안전성 문제가 발생하지 않은 의약품의 경우에는 추가적인 조치(안전성 연구 등) 없이 일반적인 의약품 감시 활동만으로 시판 후 안전성 모니터링이 충분하다고 간주할 수 있다. 그러나 중요한 규명된 위해성, 중요한 잠재적 위해성 또는 부족 정보 중 추가적인 안전성 정보의 규명이 필요한 경우 이러한 안전성에 대한 우려를 해결하기 위해 추가적인 조치를 고려한다. 의약품 감시방법 설정 시 본 가이드라인의 '부록 1. 의약품 감시방법 예시'를 참고할 수 있다.

의약품 감시 계획은 품목의 유익성과 위해성에 비례하여 작성하며 추가적인 감시활동이 필요한지, 어떤 활동이 타당한지 등을 파악하고 계획 내용에 대해서 식약처와 충분히 논의하는 것이 바람직하다.

의약품 감시 계획은 일반적인 의약품 감시 활동 및 추가적인 의약품 감시활동으로 구분할 수 있다.

가. 일반적인 의약품 감시 활동

의약품 감시 계획의 일부로서 추가적인 조치가 적절한지의 여부와 관계없이, 위해성 관리 계획을 제출하는 모든 의약품에 대하여 안전성 정보의 신속 보고, 정기적인 최신 안전성 정보 보고 등 「약사법」 제37조의3 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 4의3]에 따른 의약품 등의 시판 후 안전관리업무 실시를 위한 계획 또는 실시현황을 기술한다.

나. 추가적인 검토가 필요한 중요 안전성·유효성 검토항목에 대한 조치계획

각각의 중요 안전성 검토항목에 따른 위해성을 완화하기 위해 실시하고자 하는 조치 계획(일반적인 의약품 감시 활동이나 추가적인 약물역학 조사 계획 등)과 그 목적 및 타당성, 해당 조치에 대한 기업의 모니터링 및 평가를 위한 주요 점검일정 등을 기재한다.

추가적 감시활동은 일반적인 감시활동에 해당되지 않는 비임상 시험, 임상 시험, 비중재 시험 등이 있다. 예를 들어 코호트 시험이나 임상 시험 집단에 속했던 환자의 장기 추적 조사를 통해 의약품의 장기 안전성에 대한 추가 정보를 확보할 수 있다.

의약품 감시계획에 따른 시험은 위해성을 파악하고 평가하며, 부족정보 영역이 있는 경우에 추가 자료를 수집하며, 추가적인 위해성 완화조치 활동의 효과를 평가하기 위한 것이다. 이들 시험은 안전성 중점검토항목의 안전성 문제에 따라 고려되어 타당하게 설정되어야 하며, 홍보 성격의 요소를 포함해서는 안 된다.

(작성예시)

표 III.10. 중요 안전성 검토항목별 추가적인 의약품 감시 계획

중요한 규명된 위해성	의약품 감시 계획
1.	시판 후 조사 등 해당 감시 계획 기재
중요한 잠재적 위해성	의약품 감시 계획
1.	
부족 정보	의약품 감시 계획
1.	

(작성예시)

표 III.11. 추가적인 의약품 감시 계획 세부사항

추가적인 의약품 감시 계획 1. (감시 계획 명칭)	
① 목적	
② 타당성	
③ 모니터링	
④ 평가와 보고를 위한 주요 점검일정	

※ 약물 감시 계획별 또는 안전성 검토 항목별로 작성할 수 있다

의약품 위해성 관리 계획 제출 이후 의약품 감시 계획을 통해 새롭게 알게 된 정보가 있거나 기존 내용의 변경이 필요한 경우(변경 시) 이를 기술한다. 기존 내용의 변경은 의약품 감시 계획의 추가 또는 삭제도 포함할 수 있다.

(작성예시)

표 III.12. 추가적인 의약품 감시 계획 결과

실시한 의약품 감시 계획	
조사된 중요 안전성 검토항목	
결과 요약 및 평가	

다. 주요 점검일정 및 완료해야 할 조치의 요약

해당 의약품의 의약품 감시 계획에 따라 실시하고자 하는 일부 또는 모든 조치가 완료되는 경우 그 결과를 평가하는 위해성 관리 계획 시행 결과보고서의 제출 등에 관한 주요 일정을 기술한다. '나. 추가적인 검토가 필요한 중요 안전성·유효성 검토항목에 대한 조치계획'항에서는 주요 안전성 문제마다 각각의 조치계획을 제시한 반면, 이 항목에서는 품목에 대한 전반적인 의약품 감시 계획을 기술한다.

(작성예시)

표 III.13. 추가적인 의약품 감시 계획의 주요 일정

의약품 감시 계획	목적	중요 위해성	점검일정	진행현황
			계획서, 중간보고서 또는 최종보고서 제출 시점 기재	계획 중, 진행 중, 완료 등 현재 진행 단계 기재

라. 나목과 다목을 포함한 시판 후 조사 계획(사용성적조사, 치료적 사용 임상시험 등), 그 밖의 필요한 감시 계획

추가적인 검토가 필요한 안전성·유효성 중점검토항목, 주요 점검일정과 함께 사용성적 조사, 치료적 사용 임상시험 등에 대한 시판 후 조사 계획을 기술한다.

최초 품목 허가(신고) 신청 시 위해성 관리계획에는 의약품 감시계획에 대한 개요(synopsis)를 기재할 수 있으며, 계획서에 제시된 의약품 감시 방법의 구체적 사항은 품목 허가(신고) 변경을 통하여 최소 시판 1개월 전까지 식약처에 제출할 수 있다.

만약 의약품 감시 계획에 기술된 조치 계획 중 우리나라를 제외한 특정 지역 또는 특정 국가에서만 진행되는 연구 및 조사가 있다면 이를 나열하고 국내 미실시 사유를 기술한다. 이 항목에 관련 내용을 모두 기술하는 것이 어려운 경우에는 별첨 등에 계획서를 첨부할 수 있다.

(작성예시)

표 III.14. 국내 미실시 연구/조사

연구/조사 제목	국내 미실시 사유	진행현황
		계획 중, 진행 중, 완료 등 현재 진행 단계 기재

제네릭 의약품의 경우, 허가 시점에서 의약품 감시활동 필요성 여부를 판단하여야 한다. 원개발사 의약품이 감시활동을 진행중이거나 계획된 활동이 제네릭 의약품에도 요구되는 경우(예, 해당성분 의약품으로 치료받은 대다수/모든 환자를 포함하는 등록 시스템을 구축할 필요가 있는 경우) 등을 고려하여야 한다.

4. 위해성 완화 조치방법 및 효과성 평가지표 선정

(Risk minimization plan and Evaluation of the effectiveness)

가. 위해성 완화 조치방법

의약품 감시 계획(Pharmacovigilance Plan)에 따른 감시활동과는 별도로 해당 의약품의 각 안전성 문제와 관련된 위해성을 최소화시키기 위하여 위해성 완화조치방법을 설정한다.

동일한 유효성분을 함유하는 품목이나 대상 집단이나 적응증이 유의하게 다른 경우, 품목별로 위해성 완화조치 계획을 갖추는 것이 바람직하다. (예, 적응증이 다르고 그에 대한 안전성 문제도 다른 품목, 대상 집단에 따라 위해성이 다른 품목, 의약품을 환자에게 공급하는 것에 대하여 법적 상태가 다른 품목 등)

위해성 완화조치의 필요성은 주기적으로 검토하고, 설정한 완화 조치방법의 효과를 평가하여야 한다.

일반적인 위해성 완화 조치방법으로써 첨부문서(안)를 작성하고 위해성 관리 및/또는 의약품의 유익성-위해성 균형 개선을 위해 필요하다면 추가적인 위해성 완화 조치방법을 설정 한다.

위해성 완화 조치방법에 대한 세부사항은 본 가이드라인 ‘부록2. 위해성 완화 조치방법 및 효과 평가 지표 선정’을 참조한다.

1) 일반적인 위해성 완화 조치 방법

일반적인 위해성 완화조치방법으로써 해당 의약품의 중요한 규명된 위해성, 중요한 잠재적 위해성, 부족 정보 등 주요 안전 사용에 필요한 정보를 「의약품의 품목허가심사 규정」 제6조제1항제1부 1.10.에 따라 제출된 첨부문서(안)에 기술하고, 「약사법」 제56조 부터 60조까지, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제69조 부터 71조까지, 「의약품 표시 등에 관한 규정」(식약처 고시) 등의 규정도 함께 참고한다.

일반적인 위해성 완화조치방법은 해당 의약품의 중요 안전성 검토항목 각각에 대해서 기술한다.

(작성예시)

표 III.15. 일반적 위해성 완화 조치방법

안전성 검토 항목	일반적인 위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성	(첨부분서) 해당 항목 기재
2. 중요한 잠재적 위해성	(첨부분서) 해당 항목 기재
3. 부족 정보	(첨부분서) 해당 항목 기재

2) 추가적인 위해성 완화 조치 방법

추가적인 위해성 완화조치로서 다음의 위해성 완화 조치 방법을 설정할 수 있다.

- 환자용 사용설명서
- 의·약사 등 전문가용 설명자료
- 안전사용보장조치
 - 해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육
 - 해당 의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육
 - 의약품을 안전하게 사용할 수 있도록 하는 관리체계의 확보

표 III.16. 추가적인 위해성 완화 조치방법(해당되는 경우)

추가적인 위해성 완화 조치방법 1. (위해성 완화 조치 방법)	
1. 위해성 완화 조치방법의 목적	
해당 조치방법의 목적(안전성 중점검토 항목을 포함하여 기술)	
2. 위해성 완화 조치방법	
① 타당성	완화조치의 필요성 등
② 조치대상 및 배포방법	
③ 기타	(필요시 작성)
3. 위해성 완화 조치방법의 효과 평가	
① 효과 평가 방법 및 판정 기준	효과성 측정 방법 및 성공 여부를 판단하는 기준 기재
② 평가 계획일	허가 후 2년간은 6개월마다, 그 이후 1년마다
③ 효과 평가 결과	위해성 관리 계획 갱신 시 최근 평가 내용 기술
④ 위해성 완화의 영향	

추가적인 위해성완화조치를 삭제하는 경우 타당성을 기술한다.

3) 위해성 완화조치방법의 요약

Ⅲ.1.다.항에서 설정한 모든 안전성 중점검토항목에 대하여 위해성 완화조치방법 및 의약품 감시 계획을 요약하여 기술한다.

표 Ⅲ.17. 안전성 중점검토항목 별 위해성 완화조치방법 및 의약품 감시 계획 요약표

안전성 중점검토	위해성 완화조치방법	의약품 감시 계획
1. 중요한 규명된 위해성		
· 최기형성	· 첨부문서(안) · 임신예방프로그램(PPP) · 전문가용 안내서 · 환자용 안내서	· 일반적인 약물감시 · 시판후조사(사용성적조사)
· 중증 감염	· 첨부문서(안)	· 일반적인 약물감시 · 시판후조사(사용성적조사)
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 허혈성 심장질환	· 첨부문서(안) · 전문가용 안내서 · 환자용 안내서	· 일반적인 약물감시 · 시판후조사(사용성적조사)
· 간장애	· 첨부문서(안)	· 일반적인 약물감시 · 시판후조사(사용성적조사)
3. 부족 정보		
· 고령자	· 첨부문서(안) · 전문가용 안내서 · 환자용 안내서	· 일반적인 약물감시
· 수유부	· 첨부문서(안)	· 일반적인 약물감시

각 위해성 완화 조치방법에 대한 상세 내용은 다음과 같다.

① 환자용 사용설명서

환자용 사용설명서란 환자나 그 가족이 해당 의약품을 올바르게 이해하여 중대한 부작용을 조기에 발견할 수 있도록 환자 등이 이해하기 쉽게 작성된 설명서를 말한다.

다음과 같은 경우에 환자용 사용설명서가 필요할 수 있다.

- 중대한 이상사례를 예방하는데 도움이 되는 경우
- 의약품의 복용 또는 지속복용 여부 결정에 영향을 미칠 수 있는 중대한 위해성을 환자에게 미리 알려야 할 경우
- 정해진 복용법을 따르는 것이 약물 효과의 발현에 크게 영향을 미치는 경우

환자용 사용설명서를 사용하기로 결정한 경우, 예외적인 상황을 제외하고 의약품의 처방 또는 교부 시마다 환자용 사용설명서를 배포하도록 한다.

환자용 사용설명서는 다음과 같은 내용을 포함할 수 있다.

- 이 약은 어떤 약인가?
: 환자가 알기 쉽게 기술한다.
- 이 약의 성분은 무엇인가?
- 이 약에 대해 알아야 하는 가장 중요한 정보는 무엇인가?
: 경고 등 사용상의 주의사항 내용 중에서 적절하게 정보를 추출하여 기술한다.
- 이 약을 복용하기 전에 나는 의사에게 무엇을 알려야 하는가?
: 이 약을 복용하기 전에 과거와 현재 가지고 있는 질병 및 복용 중인 약에 대해서 알려야 함을 기술한다.
- 이 약을 어떻게 복용하여야 하는가?
- 이 약의 가능한 부작용은 무엇인가?
- 이 약의 일반적 정보는 무엇인가?
- 이 약은 어떻게 보관하여야 하는가?

② 의·약사 등 전문가용 설명자료(의사소통계획, 서한 등)

의·약사 등 전문가용 설명자료는 해당 의약품의 첨부문서를 보완하여 중요한 규명된 위해성 등에 대해 설명하고, 필요 시 해당 의약품의 ‘사용상의 주의사항’ 설정 이유 및 중대한 부작용에 대한 대처 방법 등을 기술한 자료이다. 설명자료를 배포하기 위해서는 선별된 의료 전문가나 단체를 대상으로 한 의사소통계획이 필요할 수 있다. 의사소통계획에는 의·약사 등 전문가용 설명자료를 포함한 서한 또는 다른 의사소통계획을 포함할 수 있으며, 다음과 같은 목적으로 시행할 수 있다.

- 의·약사 등 전문가에게 위해성 완화 조치방법에 대한 정보를 제공하여 이행하도록 독려한다.
- 의약품의 중대한 위해성에 관한 정보를 알린다.
- 정기적인 임상실험실 검사 결과를 확인하고 모니터링하는 안전사용 계획 등을 알린다.

③ 안전사용보장조치

첨부문서에 의한 일반적인 의약품의 정보 전달만으로는 해당 의약품의 안전하고 적절한 사용을 보증하기 어렵다고 판단하는 경우 다음의 사항을 고려하여 의약품 사용 시 의료기관/약국에서의 필요한 안전사용보장조치를 설정할 수 있다.

- 효과가 입증되었지만, 중대한 위해성이 있는 의약품을 허가해야 하는 경우
- 적절한 안전사용보장조치가 없다면 의약품 허가를 취소해야 하는 경우
- 안전사용보장조치 없이 초기에 승인을 받았지만 다른 가능한 위해성 완화 조치방법이 중대한 위해성을 완화하는데 충분하지 않을 경우

다음 중 하나 이상의 방법을 안전사용보장조치로서 시행할 수 있다. 또한 의약품의 안전사용을 위해 다양한 관련 문서가 필요할 수 있다. 예를 들면, 의·약사용 교육자료, 환사용 교육자료, 의사 확인서, 약국/진료 환경, 환자 등록서, 환자/의사 동의서, 자료 수집 서식 등이 있다. 일부 조치방법에서는 정기적인 자격 갱신(recertification)이나 재등록이 필요할 수도 있다.

해당 의약품의 투여 시 중대한 부작용의 발생 우려가 높거나 치료영역이 좁은 경우 해당 의약품을 처방하는 의·약사 등에게 대상 질환 치료에 관한 고도의 전문적 지식 및 경험을 확보하도록 한다. 또한 투여 시 특별한 기술을 필요로 하는 의약품의 경우 사용방법 등에 관한 교육 이수 또는 일정한 지식·경험의 확보를 요건으로 하는 의사 등록 등을 요구할 수 있다.

1) 약을 처방하는 의사: 특정한 교육이수/경험을 갖거나 자격을 갖추어야 한다.

(작성예시)

- 의약품의 적응증과 관련된 상태를 진단할 수 있다.
- 처방의사를 위한 교육 자료를 이해하고 의약품의 유익성/위해성을 이해할 수 있다.
- 의약품과 관련된 잠재적 위해성을 진단하고, 치료할 수 있다.

2) 자격을 갖춘 약국에서만 의약품을 교부할 수 있다.

(작성예시)

- 의약품 교부 전에 의약품의 유익성/위해성을 이해하고, 교육자료를 숙지한다.
- 사전 인증(주체, 방법)을 받은 후, 약물을 교부한다.
- 환자의 임상실험실 검사치가 확인되어 환자가 의약품을 처방받기 적합한 것으로 처방 전에 명시된 경우에만 교부한다.
- 처방전 발행 후 일정 기간 이내에 의약품을 교부한다.
- 등록된 의사가 처방한 의약품만 교부한다.

해당 의약품의 투여 시 중대한 부작용의 발생 우려가 높거나 투여 후 환자에 대한 모니터링이 필요한 경우 중대한 부작용의 치료가 가능한 의료기관에서의 사용, 환자의 입원 하에서의 투여 등 해당 의약품을 안전하게 사용할 수 있도록 하는 관리체계를 확보하도록 한다.

3) 의약품을 특정 진료 환경에서만 교부할 수 있다.

(작성예시)

- 특정 조건을 만족하는 병원 환경에서만 환자에게 의약품을 교부할 수 있다.

- 의약품 투여 후 발생하는 잠재적 위해성을 치료할 수 있는 병원 환경에서만 의약품을 교부할 수 있다(예를 들어 심각한 알러지 반응을 처치할 수 있는 장비를 갖춘 곳)

해당 의약품 투여 시 중대한 부작용의 발생 우려가 높거나 이를 투여 받는 환자가 반드시 알아야 할 정보(의약품의 사용방법, 피해야 할 음식 등)가 있는 경우에는 투여 전에 해당 의약품의 안전성·유효성 등에 관한 설명을 환자에게 충분히 실시하고 환자의 자발적인 동의를 얻은 후에 투여하도록 한다. 또한 해당 의약품의 중요한 규명된 위해성에 대하여 환자의 이해를 높이기 위하여 환자를 대상으로 한 교육 프로그램을 제공할 수 있다.

4) 의약품의 안전 사용을 위한 증거나 증빙문서를 갖춘 환자에게만 교부한다.

(작성예시)

- 환자는 의약품의 유익성/위해성에 대한 상담을 제공받고 이해했다는 서명을 한다.
- 환자는 환자 교육 자료를 제공받았고, 의약품의 유익성/위해성을 이해했다는 것을 확인 받았다.
- 환자가 안전 사용을 위한 절차를 완료했음을 약국에서 확인한 뒤에 의약품을 교부한다. 예를 들어 처방전에 임상실험실 검사를 완료하여 환자가 의약품을 교부 받아도 된다는 사실이 표시되어 있음을 확인하거나 의사가 발행한 자격을 확인(예: 특정 검증 표시용 스티커)하여 검증할 수 있다.

5) 의약품을 투여하는 각 환자에 대해 특별한 모니터링을 실시한다.

환자에게 모니터링이 요구되거나 또는 특정한 추적조사가 특정한 시점에 발생할 수 있다.

(작성예시)

- 중대한 위해성을 방지하기 위해 환자의 실험실 검사를 정해진 주기마다 시행하도록 한다.
- 치료를 시작한 이후 환자는 특정 기간 동안 약물 치료를 위해 적절한 상태인지 처방 의사에게 연락하여 확인하도록 한다.
- 환자는 치료 기간 동안 의약품과 관련된 중대한 위해성을 경험하지 않았음을 주기적

으로 확인 받도록 한다.

6) 의약품을 투여하는 각 환자를 레지스트리(registry)에 등록한다.

레지스트리(registry)는 다른 안전사용보장조치와 함께 수행될 수 있고, 다음과 같은 자료를 수집할 수 있다.

- 임상 경과(outcome)
- 임상 및 실험실 검사 수치
- 안전성 정보
- 처방계획에 따른 실제 처방의 순응도
- 순응도와 경과를 보장하기 위한 도구의 영향

7) 관리 체계(Implementation System): 데이터베이스

안전사용보장조치를 시행하기 위한 체계(system)를 기술하고, 품목허가권자는 합리적인 절차를 통해 의사, 약사 또는 다른 주체에 의한 운영을 모니터링하고 평가한다.

- 모든 자격이 요구되는 주체(의사, 약사, 진료 환경)의 자격 요건을 확인하기 위해서는 자격 있는 주체(의사, 약사, 진료 환경)에 대한 검증되고 안전한 데이터베이스를 유지해야 한다.
- 안전사용보장조치의 순응도를 확인하기 위해 의사, 약사, 진료 환경 등의 상태를 점검할 수 있다.
- 안전사용보장조치가 의약품 교부 장소 및 방법을 제한하고 있다면, 정기적으로 배송/유통 체계를 점검하여 정확하게 의약품의 배포가 이루어졌는지 확인한다.

나. 위해성 완화 조치방법의 효과 평가

추가적인 위해성 완화 조치가 효과적인지 여부와 시정조치가 필요한지 여부를 평가하기 위하여 중재의 효과성을 평가한다. 효과성 평가 지표는 과정지표와 결과지표로 설정할 수 있다. 과정지표는 계획의 이행 정도, 목표 대상 집단의 지식 및 행동 변화에 미치는 영향 등을 측정하도록 설정하며, 결과 지표는 위해성 완화 목표의 충족 정도를 평가할 수 있는 안전성 결과로 설정할 수 있다.

효과 평가 방법의 세부적인 내용은 본 가이드라인의 ‘부록2. 위해성 완화 조치방법 및 효과성 지표 선정’을 참조한다.

IV. 위해성 관리 계획 이행·평가 결과 작성(Format and content of RMP Implementation and Evaluation Reports)

1. 일반사항(General principles)

가. 위해성 관리 계획 이행·평가 결과는 이미 제출한 RMP에 따라 작성하며, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제47조제1항제5호, 제48조제20호, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제6항, 「생물학적제제 등의 품목허가, 심사 규정」 제7조의2제6항 및 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 제8조의2 제6항에 따라 위해성 관리 계획 이행·평가 결과 보고서(붙임 2)를 제출하여야 한다.

나. 위해성 관리 계획을 제출하여 품목허가를 받은 경우, 위해성 관리 계획을 이행하고 그에 따른 평가 결과를 정해진 일정에 따라 제출해야 한다.

다. 위해성 관리 계획 평가는 위해성 완화 조치 방법의 운영 현황이나 위해성 완화 조치방법 적용에 따른 효과성 여부, 위해성 완화 수준 등을 의약품 또는 이상사례의 특성에 따라 실시 가능한 평가방법으로 평가한다.

라. 다음과 같은 경미한 변경사항은 별도의 변경허가(RMP 계획 변경)를 하지 않고 해당 정기 보고 시 변경사항을 포함하여 RMP 변경계획서를 제출한다. 이 때 변경대비표를 포함하여 제출할 수 있다.

- 조사·연구 기관의 변경
- 담당자 또는 안전관리책임자 변경
- 사무실 이전 등으로 인한 소재지, 연락처(전화번호, 이메일) 변경
- 오타 혹은 의미 변화가 없는 단어의 변경(의약품 표준 용어 적용 포함)
- 기타 양식 등의 경미한 변경
- 사용상의 주의사항의 개정 등으로 인한 조사표 등의 변경
- 유효성이나 안전성의 해석에 영향을 미치지 않는 조사항목 등의 추가, 변경 또는 삭제

- 재심사 대상 의약품의 경우 시판 후 조사 계획서 중 총 조사대상자 수의 20% 미만의 변경(조사대상자 수가 증가되는 경우에 한함)

2. 작성 방법(Format and content)

위해성 관리 계획의 이행·평가 결과는 본 가이드라인의 '위해성 관리 계획의 이행·평가 결과 보고서'(붙임 2)를 참조하여 다음과 같이 작성하여 제출한다.

가. 위해성 관리 계획 이행·평가 결과 보고서(붙임 2)를 다음과 같이 작성하여 첨부한다.

- 회사명 : 허가받은 업소명을 기재한다.
- 허가년월일 : 품목허가증에 기재된 허가년월일을 기재한다.(단, 용량별 허가일이 다른 경우 각각에 대하여 기재한다.)
- 제품명 : 품목허가증에 기재된 제품명을 기재하며, 용량 또는 제형이 다른 제품이 있는 경우에는 모든 용량 또는 제형을 기재한다.
- 분류번호 : 품목허가증에 기재된 분류번호를 기재한다.
- 위해성 관리 계획 번호(버전) : 우리 처에 제출한 위해성 관리 계획(변경계획 포함)의 최종 번호(버전)(업체에서 자체관리)을 기재한다.
- 주성분 및 함량 : 품목허가증의 주성분 및 그 함량을 기재한다.
- 제형 : 품목허가증에 기재된 제형을 표기한다.
- 효능·효과, 용법·용량 : 품목허가증의 효능·효과, 용법·용량을 기재한다.
- 허가조건 : 품목허가증의 허가조건을 기재한다.
- 판매 실적 : 해당 보고기간의 판매실적 또는 출하실적을 기재한다. 판매 또는 출하 실적이 없는 경우에는 생산·수입실적을 기재한다.
- 평가 기간 : 품목허가증의 허가조건에서 위해성 관리 계획의 이행·평가 보고 기간을 기재한다.
- 보고자 : 해당 위해성 관리 계획의 담당자 및 연락 가능한 전화번호를 기재한다.
- 안전관리책임자 : 「약사법」 제37조의3에 따른 안전관리책임자를 기재한다.

나. 본 보고서의 [별표] 위해성 관리 계획 이행 현황 요약표는 다음과 같이 작성한다.

- 안전성 중점 검토 항목 : 식약처에 제출한 위해성 관리 계획의 안전성 중점 검토 항목을 기재한다.
- 위해성 완화 조치방법 : 식약처에 제출한 위해성 관리 계획의 위해성 완화 조치방법을 기재한다.
- 실시 상황 : 위해성 관리 계획에 따라 첨부문서, 사용설명서 등은 첨부하며, 교육, 관리체계 확보 등의 실시 여부를 기술한다.
- 일반적인 의약품 감시 활동 : 「약사법」 제37조의3 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 별표4의3 ‘시판 후 안전관리 기준’에 따라 보고한 자료의 제출 일시 기재 또는 “사용성적조사 정기/재심사 보고서 별지 000 참고” 등으로 기재할 수 있다.
- 추가적인 의약품 감시 활동 : 위해성 관리 계획에 따라 실시하는 의약품 감시 활동(시판 후 조사, 비교관찰 연구 등) 제목 및 완료 예정 시기 등을 기재한다.

다. 위해성 완화 조치방법 개요 및 이행 여부

위해성 완화 조치방법에 대해 기술하며, 허가 시 제출한 위해성 관리 계획에서 첨부문서 이외의 추가적인 위해성 완화 조치방법을 설정한 경우 이에 대한 이행 여부에 대해 기술한다.

추가적인 위해성 완화 조치 방법이 설정된 각각의 안전성 중점 검토 항목에 대한 위해성 완화 조치방법의 기술이 이루어져야 하며, 하나의 위해성 완화 조치 방법이 여러 개의 구성요소로 되어 있다면(예를 들어, 임신 예방 계획에 전문가 및 환자를 위한 교육 자료, 임신 가능성에 대한 판단 알고리즘, 환자 경고 카드 등) 함께 검토하여 기술하여야 한다.

추가적인 위해성 완화 조치 방법이 설정된 각각의 안전성 중점 검토 항목에 대하여 위해성 관리계획(RMP)에 미리 설정된 효과성 평가방법에 따라 평가하고, 과정지표 또는 결과지표에 따른 평가결과를 기술하여야 한다.

아울러, 안전성 중점 검토 항목에 대한 위해성 완화 조치방법이 충분하지 않다고 판단될 경우 어떠한 조치가 취해져야 하는지 원인 분석을 해야 하며, 새로운 또는 변경된 위해성 완화 조치방법을 제시하여야 한다.

라. 일반적인 의약품 감시 활동 결과

「약사법」 제37조의3 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 별표4의3 ‘시판 후 안전관리 기준’에 따라 수집된 이상사례 및 발현상황(이상사례의 종류, 발현건수, 수집원, 허가사항 반영 여부 등)을 분석·평가한 자료를 제출한다. 이 때, 국내 안전성에 관한 자료 중 사망(뇌사, 심정지, 급사, 태아사망 등) 또는 사망에 이르는 중대한 이상사례의 경우, 허가사항 반영여부, 약물과의 인과관계, 업체의 의견 및 조치계획(필요시) 등을 기술하여야 한다.

마. 추가적인 의약품 감시 활동 결과

위해성 완화 조치 적용에 따른 효과성 여부, 위해성 완화 수준 및 유효성 평가를 위해 실시한 의약품 감시 방법의 개요 및 결과에 대해 기재한다. 코호트 연구와 같은 약물역학연구 및 시판 후 임상시험 등 허가 시 제출한 위해성 관리계획에 따라 실시한 의약품 감시 결과를 서술하고 평가 결과에 따른 이후의 안전관리 대책 등에 대해 상세히 기술한다. 이 때, 제출한 자료는 해당 의약품에 대해 국내에서 보고된 모든 중대한 약물이상반응에 대한 분석·평가 결과를 포함하는 것이 바람직하다.

일반적/추가적 의약품 감시 활동의 결과로서 국내에서 수집한 자료에 대해서는 ‘국내 이상사례 보고 일람표’ 및 ‘이상사례 보고표*’를 포함할 수 있다.

* <붙임 4> 국내 이상사례 보고 일람표

※ 이상사례 보고표 : 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 별표4의3 ‘시판 후 안전관리 기준’에 따라 한국의약품안전관리원으로 보고한 엑셀파일 등을 제출할 수 있다.

바. 위해성 관리 계획 이행·평가 결과 작성 예시

- [붙임 2] 위해성 관리 계획 이행·평가 결과 보고 양식
- [별표] 위해성 관리 계획 이행 현황 요약표
- [붙임 4] 국내 이상사례 보고 일람표
- 위해성 완화 조치방법 개요 및 이행 여부
 - 첨부문서 외 위해성 완화조치 이행 결과(배포현황, 등록현황 등)

- 일반적인 의약품 감시 활동 결과
 - 자발보고, 문헌조사 등으로 수집된 이상사례에 대한 발현상황(발현건수, 수집원, 허가사항 반영여부, 약물과의 인과관계 등) 및 업체의 의견 등
 - 추가적인 의약품 감시 결과
 - 의약품 감시 활동 별 수집된 이상사례에 대한 발현상황(발현건수, 수집원, 허가사항 반영여부, 약물과의 인과관계 등) 및 업체의 의견 등
- ※ 재심사의 정기보고서에서 동일한 자료를 제출하는 경우, 해당 자료를 제출하지 아니할 수 있다.

V. 정기적인 최신 안전성정보 보고(Periodic Safety Update Reports)

1. 일반사항(General principles)

가. 위해성 관리 계획을 제출한 의약품에 대해 품목허가권자는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표4의3] 제8호가목에 따라 [별지 제77호의4서식] 정기적인 최신 안전성정보 보고서(붙임 3)를 제출하여야 한다.

나. 정기적인 최신 안전성 정보 보고(이하, PSUR)에는 수집된 안전성 정보에 대하여 실마리정보 분석 등 안전성 평가 또는 유익성-위해성 평가에 영향을 미칠 수 있는 위해성 완화조치의 효과에 대한 평가 결과(이하, PBRER)가 포함되어야 한다. 다만, 보고 기간 동안 안전성이나 유익성-위해성 프로파일이 유의하게 변경되지 않았다면 유익성에 대해서만 간단히 기술할 수 있다.

다. 유익성-위해성 분석·평가의 주요한 목적은 의약품의 새로운 위해성이나, 새롭게 판명된 위해성 정보(New or emerging)의 포괄적이고 간결하며 중요한 분석, 허가된 적응증에 대한 유익성을 제시함으로써 해당 의약품의 종합적인 유익성-위해성 프로파일을 평가하는 것이다. 보고 기간 동안 품목허가권자는 다음과 같이 정보를 축적하여 해당 의약품과 관련된 새로운 정보의 평가에 활용할 수 있다.

- 의약품의 유익성-위해성 프로파일에 영향을 줄 수 있는 새로운 관련 안전성

정보의 요약

- 보고 기간 동안에 이용 가능한 중요하고 새로운 유효성·효능 정보의 요약
- 보고 기간 동안에 품목허가를 받은 자가 얻은 정보가 의약품의 유익성-위해성 프로파일에 대해 이전에 알려진 지식과 일치하는지 조사
- 중요하고 새로운 안전성 정보가 발견된 경우 허가된 적응증에 대한 통합된 유익성-위해성 평가를 수행

적절한 경우 유익성-위해성 평가에서는 해당 의약품의 유익성-위해성 프로파일을 최적화하기 위하여 제안되는 조치를 포함하는 것이 바람직하다. 다만, 유익성-위해성 평가는 중요하고 새로운 안전성 정보를 최초로 통지하거나 새로운 안전성 문제를 탐지하는 수단을 제공하기 위해 사용하는 것은 아니다.

라. PSUR에서 보고된 사망(뇌사, 심정지, 급사, 태아사망 등) 또는 사망에 이르는 중대한 이상사례의 경우, 허가사항 반영여부, 약물과의 인과관계, 업체의 의견 및 조치계획(필요시) 등을 기술하여야 한다.

마. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별지 제77호의4서식] 정기적인 최신 안전성정보 보고서는 동 규칙 [별표4의3] 제8조 라목에 따라, 국제조화회의 (ICH)의 작성방법에 따라 영어 원문으로 작성된 내용을 포함하는 최신 안전성정보 보고서 또는 정기적인 유익성·위해성 평가 보고서가 있는 경우에는 [별지 제77호의4서식] 정기적인 최신 안전성정보 보고서의 목차에 따라 한글로 작성된 주요 내용과 함께 그 원문을 제출할 수 있으며, 식품의약품안전처장은 필요한 경우에 한하여 전체 번역문(의·약학 전문지식을 갖춘 자가 그 번역의 내용이 정확함을 확인한 후 날인한 것을 말한다)을 제출하도록 할 수 있다.

2. 작성 방법(Format and content)

「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별지 제77호의4서식] 정기적인 최신 안전성정보 보고서는 본 가이드라인의 정기적인 최신 안전성정보 보고서(붙임 3)를 참조하여 작성한다. 이 때, 국내외 수집자료에 대하여 통합적으로 분석하여 작성하는 것이 바람직

하며, 국내외 정보에 대하여 통합이 어려울 경우 국내 및 국외 정보 각각에 대하여 작성할 수 있다.

[앞쪽]

① 개요

- ① 의약품명(주요성분의 명칭) : 품목허가증에 기재된 제품명을 기재하며, 용량 또는 제형이 다른 제품이 있는 경우에는 모든 용량 또는 제형을 기재한다. 주성분의 명칭을 괄호 안에 기재한다.
- ② 허가연월일(한국) : 품목허가증에 기재된 허가연월일을 명시한다.
- ③ 최초 허가연월일(국가명) : 최초로 허가받은 허가연월일을 기재하며, 해당 국가명을 괄호 안에 기재한다.
- ④ 해당 정기보고의 차수 및 기간 : 해당 정기보고의 차수(예. 1-1, 1-2, 2-2, 3 등)와 품목허가증의 허가조건에서 위해성 관리 계획(RMP)의 이행·평가 보고 기간을 기재한다.
- ⑤ 품목허가권자의 명칭 : 허가받은 업소명을 기재한다.
- ⑥ 품목허가권자의 소재지 : 허가받은 업소의 소재지를 기재한다.
- ⑦ 보고날짜(보고서 제출일) : 보고서 제출일을 기재한다.

② 요약문

- ① 의약품
 - 치료군 : 품목허가증에 기재된 분류번호를 기재한다.
 - 작용기전 : 의약품의 작용기전을 기술한다.
 - 효능·효과 : 품목허가증의 효능·효과를 기재한다.

- 제형 : 품목허가증에 기재된 제형을 표기한다.
 - 투여량 : 품목허가증의 용법·용량을 기재한다.
 - 투여경로 : 투여경로를 기재한다. (예. 경구, 주사(근육, 정맥) 등)
 - 기타 : 상기 사항 이외에 해당 의약품 관련 특이사항이 있을 경우 기재한다.
- ② 해당의약품이 허가된 국가 : 허가된 주요 국가명과 허가된 국가 개수를 기재한다.
- ③ 전반적인 유익성·위해성 평가 요약 : 축적된 안전성 자료로 확인된 위해성과 기대되는 유익성/위해성 사이의 균형에 대한 간결한 문장으로 작성하고 이전 정기적인 최신 안전성정보 보고서 이후 변화가 있었는지 기재한다.
- ④ 위해성 최소화 활동 : 위해성 완화 조치방법, 의약품감시활동 및 그 이행여부 에 대해 간략히 기재한다.
- ⑤ 평가 결과(결론) : 안전성 평가 결과를 간략히 기재한다.
- ⑥ 비고 : 우리 처에 제출한 위해성 관리계획(변경계획 포함)의 최종 번호(버전)(업체에서 자체관리)을 기재한다.
- ⑦ 보고인 : 품목 허가권자의 대표자를 기재한다.
- ⑧ 담당자 성명, 전화번호 : 해당 정기적인 최신 안전성정보 보고서의 담당자 및 연락 가능한 전화번호를 기재하고, 「약사법」 제37조의3에 따른 안전관리책임자를 괄호 안에 기재한다.

[뒷쪽] 세부내용

① 서론

- ① 전 세계 판매 허가 현황 : 첫 번째 시판 허가, 적응증, 허가된 투여량, 어디에서 허가 되었는지 등을 포함하는 간략한 설명의 개요를 제공하는 것이 권장된다.

- ② 안전성 이유로 취한 조치 : 보고기간에 취한 안전성과 관련된 중대한 조치에 대한 설명과 연구사용 및 품목허가를 받은 자, 임상시험 의뢰자, 규제당국, 데이터 모니터링 위원회 또는 윤리 위원회에 의한 시판 경험 중 하나와 관련된 중대한 조치에 대한 설명을 포함해야 한다.

- 허가된 의약품의 유익성-위해성 프로파일에 대한 중대한 영향
- 특정한 임상시험 또는 종합적인 임상개발프로그램의 수행에 대한 영향

알맞은 경우 각각의 조치가 이행된 이유(알려진 경우)와 추가적인 관련 정보를 제시해야 한다. 기존 조치와 관련된 갱신 내용은 이 항목에 요약되어야 한다.

안전성의 이유로 실시된 중요한 조치의 예는 다음과 같다.

시험약과 관련된 조치

- 윤리적 또는 안전성의 이유로 임상시험 허가 거절
- 안전성 문제를 발견했거나 유효성이 부족하여 일부⁴⁾ 또는 전체 임상시험 중지 또는 진행 중인 임상시험의 조기 종료
- 시험 의약품 또는 대조 의약품의 회수
- 자발적인 시판 신청 취하를 포함하여 시험된 적응증에 대한 시판 승인 실패
- 다음을 포함하는 위해성 관리 활동
 - 안전성 또는 유효성 우려 때문에 프로토콜 변경(예. 투여 변경, 연구포함/ 제외 기준의 변경, 시험대상자 모니터링의 강화, 시험 기간의 제한)
 - 연구에서 환자군 또는 적응증의 제한
 - 안전성 우려와 관련된 알려진 동의 문서의 변경
 - 제형의 변경
 - 규제당국이 추가로 요구하는, 안전성과 특별히 관련된 보고
 - 시험자나 보건의료종사자에게 연락 개시
 - 안전성 우려를 해결하기 위한 새로운 연구 계획

4) “일부 정지(partial suspension)”은 여러 가지 상황일 수 있다. (예. 단일 용량 시험은 계속하나 반복된 용량 시험은 정지하는 것; 한 적응증에 대한 시험은 정지하나 다른 적응증에 대한 시험은 계속하는 것; 특정 투여 요법은 정지하나 다른 투여 요법은 계속 하는것)

시판된 의약품과 관련된 조치

- 시판 허가 갱신의 취득 또는 적용 실패
- 시판 허가 취하 또는 정지
- 의약품 결함과 품질 문제로 인해 취해진 조치
- 품목허가를 받은 자에 의한 공급 중단
- 다음을 포함하는 위해성 관리 활동
 - 유통에서의 중대한 제한 또는 다른 위해성 최소화 방법 도입
 - 사용 제한 또는 치료된 환자군을 포함한 개발 프로그램에 영향을 미칠 수 있는 기재사항 문서에서 안전성에 관련된 중대한 변경
 - 보건의료종사자와의 의사소통
 - 규제기관이 요구한 새로운 시판 후 연구

- ③ 안전성 정보와 관련한 참고 정보(Reference Safety Information)의 변경 : 보고기간 동안 안전성 정보와 관련한 참고 정보의 중대한 변경을 목록화 해야 한다. 그러한 변경에는 금기, 경고, 주의, 약물이상반응, 과다투여, 상호작용, 진행 중이거나 완료된 임상시험에서의 중요한 발견, 중요한 비임상적인 발견(예. 발암성 연구)와 관련된 정보가 포함 될 수 있다.

② 추정되는 노출과 사용유형

의약품에 노출된 환자군의 크기와 고유 특성의 측정값을 제시해야 한다. 시험대상자/환자 노출을 추정하는 방법 및 그 한계에 대한 간략한 설명도 제공되어야 할 것이다. 동일한 의약품에 대해서 정기적인 최신 안전성정보 보고서 전반적으로 일관된 환자 노출 측정 방법을 사용해야 한다. 만일 방법을 변경시키는 것이 적절하다면, 그 변경을 소개하는 보고서에서 방법과 측정이 모두 제시되어야 한다.

- ① 임상시험에서 누적 대상자 노출 : 다음의 정보를 포함해야 하며 만일 가능하다면 표 형식으로 제시되어야 한다.

- 국제 개발 허가일(Development international Birth Date, DIBD)이래 시험 의약품,

위약, 활성 대조 의약품으로 진행 중이거나 완료된 임상시험으로부터 축적된 시험대상자의 수를 기재한다. 오래된 의약품, 정확한 데이터는 이용하지 못할 것으로 여겨진다.

- 가능하다면 임상시험에서 축적된 환자 노출을 더욱 상세하게 제시해야 한다. (예. 전체 개발 프로그램에서 연령, 성별, 인종/민족의 하위그룹)
- 용량, 투여 경로 또는 환자군에서의 시험들 중에서 중요한 차이들은 적용되는 경우 도표로 명시되거나 독립된 표에 명시될 수 있다.
- 임상시험이 특수한 환자군(예. 임부, 신장, 간, 심장이 손상된 환자, 관련된 유전적 다형성을 지닌 환자)에서 진행되었거나 진행 중이라면 적절한 경우 노출 데이터도 제공해야 한다.
- 시험 의약품 또는 대조 의약품에 대한 무작위 시험대상자들 간 노출 기간에 상당한 차이가 있을 때 또는 임상시험 간에 노출의 격차가 존재할 때 시험대상자-시간으로 노출을 설명하는 것이 유용할 수 있다.(시험대상자, -일, -월, 또는 -년)
- 건강한 피험자에서의 시험약 노출은 이상사례의 유형에 따라, 특히 시험대상자들이 단일 투여에 노출되었을 때 종합적인 안전성 프로파일과는 관련이 적을 수 있다. 적용되는 경우 그러한 자료들은 설명과 함께 별도로 제시될 수 있다.
- 만일 요약표에서 임상시험에서의 중대한 이상사례를 적응증별로 제시하는 경우에는 가능한, 환자 노출도 적응증에 따라 제시되어야 할 것이다.
- 특별히 중요한 개별 시험의 경우에는 인구 통계학적인 특징이 개별적으로 제시되어야 한다.

- ② 판매 경험에서의 누적된 환자 노출과 보고 기간 동안의 환자 노출 : 보고기간에서의 노출 추정값은 독립적으로 제공되어야 하고 가능하다면 축적된 노출(국제판매허가일 이후부터, International Birth Date, IBD)에서의 추정값도 제공되어야 한다. 노출된 환자들의 추정값은 가능하다면 추정하는데 사용된 방법과 함께 제공되어야 한다. 만일 환자 수의 추정값을 이용할 수 없다면 대체 가능한 노출의 추정값과 그 값을 도출하는데 사용된 방법을 함께 제시해야 한다. 노출을 추정할 수 있는 대체방법의 예는 환자가 노출된 기간과 의약품 처방 건수이다. 그러한 조치들이 이용 불가능할 때에만 톤 또는 투여 용량단위와 같은 의약품 판매 방법이 노출을 대체할 수 있는 추정값으로 사용될 수 있다. 또한 환자 노출을 추정하기 위해 정해진 일일 사용량의

개념이 사용될 수 있다.

자료는 다음의 분류에 따라 제시되어야 한다.

(1) 허가 후 임상 이외의 노출

종합적인 환자 노출 추정치를 제시해야 한다. 추가적으로 데이터는 정기적으로 적응증, 성별, 연령, 용량, 제제, 지역에 따라 제시해야 한다. 의약품에 따라 예방접종의 수, 투여 경로, 치료 기간과 같은 다른 변수들이 관련되어 있을 수 있다. 안전성 실마리정보를 제시하는 보고 방법이 있는 경우, 가능하다면 관련된 소집단 내에서의 노출 데이터가 제시되어야 한다.

(2) 허가 후 특수한 환자군에서 사용

허가 후 사용이 특수한 환자군에서 발생했을 때 축적된 노출 환자 수에 관한 이용 가능한 정보와 추정 방법이 제시되어야 한다. 그러한 데이터의 출처에는 등록프로그램과 이러한 정보를 취득하기 위한 비중재적 연구가 포함될 것이다. 논의를 위해서는 다음의 환자군을 포함하여 고려하여야 하는데 반드시 이것으로 제한되지는 않는다.

- 소아 환자군
- 노인 환자군
- 임부 또는 수유부
- 간 또는 신장 장애 환자들
- 복합질환유병률(comorbidity)을 가진 환자들
- 임상시험에서 연구된 것과는 다른 중증도를 가진 환자들
- 관련된 유전적 다형성을 가진 부분모집단 환자군
- 서로 다른 인종/민족의 환자들

(3) 허가 이후의 다른 사용

품목허가를 받은 자가 안전성 자료의 해석과 관련된다고 생각하는 의약품의 사용 패턴을 인지하면 그에 대한 간략한 설명을 제시해야 한다. 그러한 사용 패턴의 예로는 과다투여, 의약품 남용, 오용, 의약품 정보 참고문헌(예. 신경장애 통증

및/또는 편두통 예방용 간질약)에서 권고된 사용법 이외의 사용 등을 포함할 수 있다. 사용 패턴은 지역마다 다를 수 있다. 품목허가를 받은 자가 임상 가이드라인, 임상시험 증거 또는 허가된 대안 치료제 부재에 의해 뒷받침되는 대조약 정보에서 권고되는 사용법 외로 사용이 되는지 여부를 간략하게 언급할 수 있다. 가능하다면 양적인 사용 정보도 제공되어야 한다. 대조약 정보에서 설명된 것 이외의 사용 패턴을 확인하기 위하여 품목허가를 받은 자는 정기적인 최신 안전성정보보고서의 DLP(Data Lock Points, 자료마감시점)에서 시행 중인 대조약 정보의 적절한 항목을 사용해야 한다.

③ 요약표의 데이터

DIBD 이후에 품목허가를 받은 자에게 보고되었던 임상시험 및 시판 후 조사로부터 얻어진 SAE의 축적된 요약표를 제시해야 한다. 품목허가를 받은 자의 재량에 따라 표로 제시하는 것은 자료의 특정 측면을 설명하기 위해 사용될 수 있고 자료에 대한 이해를 높이는 데 유용하다.

① 참고정보 : 이상사례의 분석에 사용되는 코드 사전의 버전을 명시해야 한다.

② 임상시험에서 발생한 중대한 이상사례의 누적된 요약표 : DIBD부터 현재 DLP 사이에 품목허가를 받은 자의 임상시험에서 보고된 SAE의 축적된 요약표가 제시된 부록의 배경을 설명해야 한다. 품목허가를 받은 자는 누락된 자료에 대해서도 모두 설명하여야 할 것이다.(예. 임상시험 자료는 오랜 기간 동안 시판된 의약품의 경우에는 이용하기 어려울 수 있다.) 임상 개발 프로그램에서 사용된 대조 의약품들(활성 대조 의약품, 위약)뿐만 아니라 시험 의약품의 경우에도 기관별 대분류(System Organ Class, SOC)에 따라 도표를 구성해야 한다. 자료는 프로그램 전체에서 통합될 수 있다. 대신에 유용하고 실행가능하다면 SAE의 도표는 시험, 적응증, 투여 경로 또는 다른 변수에 의해 제시될 수 있다. 이 항목에서는 SAE에 기반한 분석이나 결론은 제공하지 않는다.

다음 사항들이 고려되어야 한다.

- 일반적으로 임상시험으로부터의 SAE 도표는 중대하다고 정의된 사례에서 사용되는 용어를 포함할 것이 권장되고 중대하지 않은 사례를 포함하여서는 안된다.
- 도표는 맹검된 또는 그렇지 않은 임상시험 자료를 포함해야 한다. 맹검되지 않은 SAE는 안전성의 이유(예를 들어, 신속 보고)로 맹검되지 않은 완결된 시험과 개별 사례로부터 발생할 수 있다. 의뢰자/품목허가를 받은 자는 정기적인 최신 안전성정보 보고서를 준비할 특수한 목적으로 자료를 열람해서는 안될 것이다.
- 임상시험에서의 특정 이상사례는 임상시험 요약 도표로부터 제외될 수 있다. 그러나 그러한 제외사항은 보고에서 설명되어야 한다. 예를 들어 임상시험계획서 내에서의 특별한 수집 및 안전성 데이터베이스로의 등록이 면제된 유해 사례와 그 연구 종료점을 제시하는 것은 환자군에서 예측되기 때문에 제외될 수 있다.(예. 사망률의 모든 원인이 주된 유효성 변수인 울혈성 심부전 의약품 시험에서의 보고된 사망, 암 시험에서의 질병 진행)
- 인과관계 평가는 일반적으로 드문 개별 ADR을 평가하는데 유용하다. 그룹별 비교 평가가 가능한 경우에는 전체 자료를 분석할 때 각각의 사례에 대한 인과관계 평가의 가치가 덜할 수 있다. 따라서 요약된 도표에서는 시험 의약품, 활성 대조 의약품, 위약에서의 모든 SAE가 포함될 것이 권장된다. 이는 용량에 따른 평가를 하는데 유용할 수 있다.

③ 시판 후 정보에서의 누적된 요약표와 보고 기간 동안의 요약표 : IBD부터 DLP까지 축적된 약물이상반응과 해당 조사기간에서의 약물이상반응을 요약한 표를 제공하는 부록의 배경을 제시해야 한다. 시판 의약품에서 자발적으로 보고된 이상사례는 보통 적어도 보고자에 의한 인과관계가 있는 것으로 추정되며 이는 규제적인 보고 목적을 위하여 약물이상반응으로 간주되어야 할 것이다. 도표는 다음을 포함해야 한다.

- 보건의료종사자, 소비자, 과학 문헌, 교제당국으로부터의 보고를 포함하는 등 자발적인 ICSR(Individual Case Safety Reports)로부터 수집한 중대하거나 중대하지 않은 약물이상반응
- 비중재적 연구로부터의 중대한 약물이상반응
- 중대한 약물이상반응에 대한 요청된 보고

기간별 자료와 축적된 자료를 나란히 제시하는 표가 제시되어야 하며 SOC에 따라 정리되어야 한다. 특별한 사안 또는 우려사항에 대한 약물이상반응은 추가로 표를 통해 적응증, 투여경로, 또는 다른 변수에 의해 제시될 수 있다. 이 항목에서는 제시된 자료를 기반으로 분석 또는 결론을 제공해서는 안된다.

④ 임상시험에서 나타난 중요한 안전성 문제의 요약

품목허가를 받은 자가 의뢰한 것으로 보고기간 동안 이용 가능하게 된 임상시험에서 임상적으로 중요하게 나타난 유효성/효능 문제와 안전성 문제를 간략하게 요약해야 한다. 임상시험에서 나타난 안전성 실마리 정보는 ‘실마리정보 개요’에서도 표화 되어야 한다. 보고기간 동안에 평가 완료된 실마리정보의 평가는(실마리정보가 부정되었거나 잠재적 또는 규명된 위해성으로 분류되지 않았거나 그 여부는 상관없이) ‘실마리 정보 평가’에서 제시되어야 한다. 이전에 알려진 잠재적 또는 규명된 위해성에 관련된 새로운 정보나 새롭게 확인된 실마리 정보를 포함하지 않는다고 간주되는 정보는 각각 ‘위해성 및 새로운 정보의 평가’ ‘위해성 설명’에서 평가되고 설명되어야 한다. 품목허가를 받은 자가 의뢰하지 않은 임상시험에서 발견된 안전성 문제는 해당 보고서의 관련 항목에서 설명해야 한다.

유익성-위해성 평가와 관련 있을 때, 허가된 적응증 중 생명을 위협하지 않는 질환 치료를 위한 임상시험에서 얻은 유효성 부족 정보는 이 항목에서도 요약되어야 한다. 한편 중대한 혹은 생명을 위협하는 질환을 치료하거나 예방하는 의약품의 임상시험에서 얻은 유효성 부족 정보는 ‘통제된 임상시험에서의 유효성 부족’에서 요약되어야 한다.

가능하고 관련된 경우에는 성별과 연령(특히 어린이 대 성인), 적응증, 용량, 지역에 따라 분류된 자료를 제시해야 한다.

품목허가를 받은 자가 의뢰한 시판 후 중재 시험으로써 그 주된 목적이 안전성의 위험을 규명하고 특징짓거나 정량하거나 보고 기간 동안 완료 또는 진행 중인 의약품의 안전성 프로파일을 확인하는 시험의 목록은 부록에서 포함되어야 한다. 그 목록은 각각의 시험마다 다음의 정보를 포함해야 한다.

- 시험 ID (예. 프로토콜 번호나 다른 인식표)
- 시험 제목 (필요한 경우 요약된 연구 제목)
- 시험 유형 (예. 무작위 임상시험, 코호트 연구, 환자-대조군 연구)
- 환자군
- 시험 시작 (품목허가를 받은 자에 의해 정해진) 날짜와 프로젝트 완료일
- 상태
 - 진행 중 (임상시험이 시작됨)
 - 완료 (임상 연구 보고가 완료됨)

- ① 완료된 임상시험 : 보고기간 동안 완료된 임상시험에서 얻은 임상적으로 중요하게 나타난 유효성과 안전성 결과에 대하여 간략하게 요약해야 한다. 이러한 정보는 서술 형식 또는 요약 개요 형식으로 제시될 수 있다. 여기서는 새로운 안전성 실마리정보의 증거 이외에도 이전에 규명된 안전성 문제를 뒷받침하거나 반박하는 정보를 포함할 수 있다.
- ② 진행 중인 임상시험 : 만일 품목허가를 받은 자가 진행 중인 임상시험에서 발생한 임상적으로 중요한 정보 (예. 중간 안전성 분석 또는 유해 사례를 가진 시험대상자의 비맹검 결과)를 인지하였다면 이 항목에서는 그러한 우려들에 대해 간략히 요약할 수 있다. 또한 새로운 안전성 실마리정보의 증거 이외에도 기존에 규명된 안전성 문제를 뒷받침하거나 부정하는 정보 역시 여기서 포함되어야 할 것이다.
- ③ 장기 추적조사 : 적용 가능하다면 이 항목에서는 시험 의약품, 특히 발전된 치료제에서의 임상시험 시험대상자를 대상으로 하는 장기간 후속 연구에서의 정보를 제공해야 한다.
- ④ 다른 치료 목적의 의약품 사용 : 품목허가를 받은 자가 특정 임상시험계획서에 따라 ICH 가이드라인 E2D에 따라 요청된 보고와 함께 수행한 다른 프로그램에서 얻은 임상적으로 중요한 안전성 정보를 포함해야 한다. [예. 확장된 접근 프로그램 (expanded access programmes), 동정적인 사용 프로그램(compassionate use programmes), 특정 환자의 사용(particular patient use), 단일 환자에 대한 시험

의약품 신약 신청(single-patient Investigational New Drug), 임상시험 치료, 다른 조직된 자료 수집]

- ⑤ 고정 복합요법(fixed combination therapies)과 관련된 새로운 안전성 정보 : 국가 또는 지역적인 규제 요건에 의해 명시되지 않는 한 조합 요법으로부터의 데이터를 제시하기 위하여 다음의 선택사항이 사용될 수 있다.

- 만일 정기적인 최신 안전성정보 보고서의 주체가 되는 의약품이 허가되었거나 고정 복합제(a fixed combination product) 또는 복수 의약품 요법(multi-drug regimen)의 구성요소로서 개발단계에 있는 경우 이 항목에서는 복합제의 사용으로부터 찾은 중요한 안전성 문제를 요약할 수 있다.
- 이 보고서가 고정 복합제(a fixed combination product)에 관한 것이라면 이 항목에서는 개별 요소로부터 발생하는 중요한 안전성 정보를 요약해야 한다.

- ⑥ 비중재적 연구결과 : 보고기간 동안에 이용 가능한, 품목허가를 받은 자가 의뢰하는 비중재적 연구(관찰 연구, 역학 연구, 등록 프로그램, 능동적 감시 프로그램)에서 안전성 정보, 유익성이나 위해성평가에 잠재적인 영향을 미치는 정보를 요약해야 한다. 다양한 지역에 적용 가능한 경우 의약품 활용 연구를 통해 얻은 관련 정보를 포함해야 한다.

- ⑦ 기타 임상시험과 출처 정보 : (기타 임상시험) 품목허가를 받은 자가 다른 임상시험/연구 출처로부터 합리적이고 적절한 노력을 통해 접근할 수 있는 정보를 요약해야 하며, 무작위 임상시험의 수집된 분석 또는 메타분석 결과, 공동 개발 파트너가 제공한 안전성 정보나 조사자가 시작한 시험을 통해 얻은 안전성 정보를 포함해야 한다. (투약 오류) 유해한 결과와는 관련이 없는 경우에도 투약 오류와 잠재적인 투약 오류의 유형과 관련된 정보를 요약해야 한다. 잠재적인 투약 오류는 투약 오류를 야기할 수 있는 상황에 대해 인지하는 것이며 이는 환자가 연관될 수도 그렇지 않을 수도 있다. 그러한 정보들은 안전성 데이터의 해석 또는 의약품의 종합적인 유익성-위해성 평가와 관련이 있을 수도 있다. 투약 오류는 의약품 사용 단계의 어느 단계에서든 발생할 수 있으며, 이는 환자, 소비자 또는

보건의료종사를 포함할 수 있다. 이러한 정보는 자발적 보고 시스템, 의료 정보 설문지, 소비자 불만사항, 디지털 매체의 심사, 환자지원프로그램, 다른 이용 가능한 정보 출처 등을 통해 품목허가를 받은 자로부터 제공받게 될 수 있다. 어떤 정보 출처나 보고 분류로부터 확인된 실마리정보 또는 위해성은 관련 PBRER 항목에서 제시되고 평가되어야 할 것이다.

- ⑧ 비임상 데이터 : 보고기간 동안에 진행 중이거나 완료된 비임상시험인 시험관내, 생체 내 시험의 주요한 안전성 시험결과를 요약해야 한다. (예. 발암성, 생식 또는 면역독성 시험). 또한 특정 안전성 시험결과를 설명하기 위하여 설계된 시험 결과도 그 결과에 상관없이 이 보고서에 포함되어야 할 것이다. 이 항목에서 제시된 결과가 의미하는 바에 대해서도 보고서의 관련 평가 항목에서 논의되어야 한다.

- ⑨ 문헌 : 품목허가를 받은 자가 보고 기간 동안 알게 된 허가된 의약품과 관련된 사항 중 전문가 간 심사를 한 과학 문헌에서 발표되거나 발표는 되지 않았으나 이용 가능한 논문의 새롭고 중대한 안전성 시험결과를 요약해야 한다. 이 보고서를 위해 검색하는 문헌의 범위는 개별 약물이상반응 증례보다 넓어야 하며 피험군에 대한 안전성 시험 결과를 보고하는 시험도 포함해야 한다. 관련이 있다면 같은 분류에 속하는 유효 성분에 대한 정보도 고려해야 한다.

- ⑩ 기타 정기 보고서 : 국가 또는 지역적인 규제 요구가 명시되어 있지 않는 한 품목 허가를 받은 자는 단일 유효 성분에 대하여 단일 정기적인 최신 안전성정보 보고서를 준비해야 한다. 그러나 품목허가를 받은 자가 단일 유효 성분에 대하여 복수의 보고서(예. 서로 다른 적응증 또는 제형을 포함)을 준비한다면 이 항목에서는 다른 정기적인 보고로부터 발견한 의미 있는 안전성 시험결과를 요약해야 한다. 이 보고 내 다른 항목에서 제시되지 않았을 경우에는 이 항목에서 제시해야 한다.

가능한 경우 품목허가를 받은 자는 계약에 따른 합의를 기반으로 하여 보고기간 동안에 다른 집단 (예. 의뢰자, 품목허가를 받은 자, 다른 계약 파트너들)이 제공한 정기적인 보고에서 중대한 안전성 시험결과를 요약해야 한다.

- ⑪ 통제된 임상시험에서의 유효성 부족 : 임상시험으로부터 중대하거나 생명을 위협하는 질병(예. 급성 동맥 증후군에 쓰이는 새로운 항응고제의 시험에서 과도한 심혈관계 이상사례)의 치료 또는 예방에 쓰이는 의약품의 유효성이 부족하거나 기존의 치료법과 관련된 유효성이 부족하다는 것을 나타내는 데이터는 치료받은 환자군에 대한 중대한 위해성을 반영하는 것일 수 있으므로 이 항목에서 요약해야 한다.
- ⑫ 보고기간 이후 수집된 정보 : DLP 이후부터 이 보고서를 준비하는 동안 발생한 잠재적으로 중요한 안전성과 유효성/효능 시험 결과에 관한 정보를 요약해야 한다. 임상적으로 중대한 새로운 출간물, 중요한 후속자료, 임상적으로 관련된 독성학적 발견, 품목허가를 받은 자와 데이터 모니터링 위원회 또는 규제당국이 안전성 이유로 취한 조치와 같은 예시를 포함해야 한다. 새로운 개별 증례 보고가 중요한 안전성 실마리정보인 지표가 되는 증례(즉, 중요한 사례에서 첫 번째 사례) 또는 이 보고서에 이미 제시된 안전성 문제의 평가에 새로운 정보를 추가하는 경우가 제외하곤 이를 포함시키지 않아야 할 것이다(예. 잘 문서화되고 혼동되지 않는 골수에 대한 이상사례와 관련 있는 의약품에서의 재생불량성 빈혈 증례 보고). 제안된 참고제품정보(reference product information)에 DLP 이후부터 보고서 제출 전까지 발생한 중대한 변경사항은 실행 가능한 경우 이 항목에 포함되어야 한다. 그러한 변경은 새로운 금기, 경고/주의사항 또는 새로운 약물이상반응을 포함할 수 있다. 이 항목에 제시된 자료는 위해성 평가와 새 정보로 고려되어야만 한다.
- ⑬ 실마리정보 개요 : 이 항목의 목적은 보고 기간 말에 평가 중이었던 진행 중인 실마리정보 뿐만 아니라 보고 기간 동안 완료된(즉, 평가가 완료된) 안전성 실마리정보에 대한 높은 수준의 개요를 제공하는 것이다. 이 보고서의 목적을 위하여 일단 초기 스크리닝 또는 확인 단계를 거치고, 품목허가를 받은 자에 의한 추가 평가를 수행하기 위한 결정이 내려지면 실마리 정보가 포함되어야 한다. 안전성 실마리 정보는 확인 단계에서 요구되기 때문에 특정 의약품/증례 조합의 불균형한 보고의 통계값과 일치하지 않는다는 것을 주지해야 한다. 실마리정보는 정성적(예. 중요한 개별 안전성 증례 보고, 일련의 증례)이거나 정량적(예. 불균형 지수, 임상시험 또는 역학 연구에서의 발견)일 수 있다. 실마리정보는 규제당국에 의한 정보

요구 양식 또는 안전성 문제에 대한 조사 시에 제기될 수 있다.

이러한 실마리정보들의 후속 분류에 관한 결정과 평가 결론에 의학적 판단, 이용 가능한 자료에 대한 과학적 해석이 포함되고 이는 '실마리정보와 위해성 평가'에 제시된다.

새로운 실마리정보는 보고기간 동안에 품목허가를 받은 자가 인지하게 되는 실마리 정보이다. 보고기간 동안 이용 가능하고(즉, 이전에 부정된 실마리 정보에 대한 새로운 측면 또는 그 증명을 위한 추가조치가 필요한 것으로 보이는 인지된 위해성) 이미 평가가 완료된 실마리정보에 대하여 임상적으로 중요한 새로운 정보는 역시 새로운 실마리 정보를 구성한다. 새로운 실마리정보는 DLP 시점에서의 안전성 실마리정보 평가 상태에 따라 '완료된 것'이거나 '진행 중인 것'으로 분류될 수 있다. 다음 사례들의 경우 이전 정보에 새로운 정보를 추가하여 이 보고서에 포함될 것이다.

- 결과적으로 실마리정보가 재개되는, 평가 완료 되어 부정된(인과관계 없는 것으로 판명된) 실마리정보
- 위해성의 위해정도에 대하여 임상적으로 중대한 차이점이 나타나는 규명된 위해성. 예를 들어, 일시적인 간 효소의 증가는 규명된 위해성이고 여기에 간장애와 같은 더욱 심각한 결과를 나타내는 새로운 정보가 얻어진다. 호중구감소증은 규명된 위해성인데 여기에 가능한 대체 원인이 없는 과립구 감소 증례보고가 얻어진다.
- 규명된 위해성에 대해 더 높은 빈도 및 중증도가 새로이 발견되는 경우(예. 부분모집단에서)
- 잠재적 위해성이 확인되었다면 새로운 경고, 주의사항, 새로운 금기 또는 적응증 제한 또는 환자군 또는 다른 위해성 최소화 활동이 보장되어야 할 것이다.

이 항목 또는 부록에서 DLP에서 진행 중이거나 평가 완료된 모든 실마리정보의 목록표를 포함한다. 이러한 표는 아래 정보를 포함해야 할 것이다.

- 실마리정보에 대한 간략한 설명
- 품목허가를 받은 자가 실마리정보를 인지하게 된 날짜

- 실마리정보 현황(DLP 시점에서 평가 완료되거나 진행 중인)
- 적용 가능하다면 실마리정보가 평가 완료된 날짜
- 실마리정보의 출처
- 핵심 자료에 대한 간략한 요약
- 추가 평가를 위한 계획
- 이행된 조치 또는 예정된 조치

실마리정보에 대한 세부적인 평가는 이 항목에서는 포함되지 않으나 대신에 ‘실마리 정보 평가’에서 제시된다. 기존에 규명된 위해성이나 잠재적 위해성으로 알려진 것과 관련된 새로운 정보의 평가나 새롭게 규명된 실마리정보를 구성하는 것으로 고려되지 않는 정보는 ‘위해성 및 새로운 정보의 평가’에서 제시되어야 할 것이다.

규제당국이 (실마리정보로 고려되지 않은) 특정 주제에 대하여 모니터링하고 정기적인 최신 안전성정보 보고서에서 이를 보고하도록 요청하였을 때 품목허가를 받은 자는 만일 그것이 실마리정보로서 부정적이면 ‘실마리정보 개요’에서 그 분석 결과를 요약할 수 있다. 만일 그 특정 주제가 실마리정보가 된다면 그것을 실마리정보 표에서 포함시키고 ‘실마리정보 평가’에서 논의한다.

⑤ 실마리정보와 위해성 평가

이 항목의 목적은 다음과 같다.

- 보고에서 다루는 보고기간의 초기에 ‘중요한 규명된 위해성, 잠재적 위해성, 부족 정보’로 알려진 항목에 대한 간결한 요약
- 보고기간 동안에 평가 완료된 모든 실마리정보의 평가
- 이미 인지된 규명된 위해성, 잠재적 위해성에 관한 새로운 정보의 평가
- 적용 가능한 경우 중요한 규명된 위해성, 잠재적 위해성의 갱신된 설명
- 다른 지역 또는 국가에서 유용성을 갖는 위해성 최소화 활동의 효능 요약

하위항목에서의 평가는 정기적인 최신 안전성정보 보고서의 이전 항목에서 제시된 정보를 요약하거나 반복해서는 안된다. 대신에 중요하다고 평가된 위해성의 프로파일 특징을 부여하는 것을 목적으로 하여 정보를 해석하여야 할 것이다. 일반

적으로 이 항목에서 개별 증례에 대한 설명을 포함할 필요는 없다. 그러나 실마리정보 또는 위해성의 과학적인 분석에 필수적일 때, 중요하거나 실제 예가 되는 증례(예를 들어 호중구감소증을 일으키는 약물이상반응과 관련된 분류군에 속하는 유효 성분에서 해당 약물이상반응으로 의심되는 첫 번째 증례)에 대한 임상적인 평가가 제시되어야 한다.

- ① 안전성 문제의 요약 : 이 항목의 목적은 새로 만들어진 정보와 평가와 대비시키기 위하여 보고기간 초기에 안전성 우려사항을 요약 제시하는 것이다. 이 항목은 다음과 같이 구성된다.

- 중요한 규명된 위해성
- 중요한 잠재적 위해성
- 부족 정보

다음의 요인들은 중요한 위해성 여부를 결정하기 위하여 고려되어야 한다.

- 각 환자들에게 미치는 영향 등 의료적인 중대성
- 빈도, 예측가능성, 예방가능성, 회복가능성
- 공중보건에 대한 잠재적인 영향(빈도, 치료 환자군의 규모)
- 위해성에 대한 공중의 인식으로 인해 예방적인 유의성을 갖게 된 의약품 회피 가능성

안전성 중점검토항목이 있는 의약품의 경우 이 항목은 현행 정기적인 최신 안전성 정보 보고서의 보고기간 초기시의 안전성 중점검토항목의 요약에서 파생되거나 그와 완전히 동일할 수 있다. 안전성 중점검토항목이 없는 의약품의 경우, 이 항목에서는 시판 전 및 시판 후의 경험을 기반으로 하여 의약품의 사용과 관련된 중요한 규명된 위해성, 잠재적 위해성, 부족정보를 제공해야 한다. 중요한 규명된 위해성과 잠재된 위해성은 다음을 포함해야 할 것이다.

- 중요한 약물이상반응

- 다른 의약품과의 상호작용
- 음식이나 다른 물질과의 상호작용
- 투약 오류
- 직업적인 노출 영향
- 의약품 분류의 작용

부족정보의 요약은 특정 안전성 문제에 대한 지식에 중요한 차이가 있는지 여부나 의약품을 사용하는 환자군을 고려해야 한다.

② 실마리정보 평가 : 보고기간 동안에 평가 완료된 모든 안전성 실마리정보(중요하다고 분류되는 여부와 관계없이)의 평가 결과를 요약하는 것이 권장된다. 안전성 실마리정보는 그것이 부정되었거나 또는 다음 평가에서의 잠재적인 위해성이나 규명된 위해성으로 결정되었기 때문에 평가 완료되었을 수 있다. 따라서 다음의 두 가지 주요 범주는 이 항목에서 포함될 것이다.

- (1) 평가 이후에 의학적 판단 및 현재 이용 가능한 정보의 과학적인 평가를 기반으로 했을 때 실마리정보가 “거짓된” 것이라고 부정됨
- (2) 평가 이후에 실마리정보는 효능 부족을 포함하여 잠재적인 위해성 또는 규명된 위해성 중 하나로 분류되어야 함

완료된 실마리정보 두 가지 범주의 경우 해당 실마리정보가 부정되었는지 또는 품목허가를 받은 자에 의해 잠재적인 위해성이나 규명된 위해성으로 고려한 것을 근거로 하여 그 근거를 규제당국에 제공하기 위하여 각각의 실마리정보평가에 대한 간결한 설명이 포함되어야 한다.

실마리정보 평가의 상세 설명 수준은 해당 실마리정보의 의학적 중요성, 공중보건상 중요성, 증거의 이용 가능 정도와 비례될 것이 권장된다. 두 가지 범주 하에서 평가 완료된 실마리정보에 대한 다양한 평가가 포함될 때 다음의 순서대로 제시될 수 있다.

- 평가가 완료되고 부정된 실마리정보
- 중요한 잠재적 위해성으로 분류된, 평가 완료된 실마리정보
- 중요한 규명된 위해성으로 분류된, 평가 완료된 실마리정보
- 중요하게 분류되지 않은 잠재적 위해성인, 평가 완료된 실마리정보
- 중요하게 분류되지 않은 규명된 위해성인, 평가 완료된 실마리정보

적용 가능한 평가 완료된 실마리정보의 평가는 적응증 또는 환자군에 따라 제시될 수 있다.

실마리정보 평가에 대한 설명은 이 항목 또는 부록에서 포함될 수 있다. 각 실마리정보의 평가는 다음의 정보를 적절하게 포함해야 한다.

- 실마리정보의 출처
- 평가와 관련된 배경
- 평가 방법, 데이터 출처, 검색 기준(가능하다면, 검토된 특정한 MedDRA 용어[예. PTs, HLTs, SOCs 등] 또는 표준화된 MedDRA 설문지[SMQs]), 그리고 분석적인 접근
- 결과 : 실마리정보 평가에서 고려된 데이터의 요약되고 중요한 분석; 평가에 필수적인 경우 일련의 증례 또는 ICSR의 설명을 포함함(예. 잘 문서화된 과립구 감소 또는 스티븐슨 존슨 증후군의 지표가 되는 증례)
- 논의
- 결론

- ③ 위해성 및 새로운 정보의 평가 : ‘실마리정보 평가’에 포함되지 않았던 이미 인지된 위해성과 관련된 새로운 정보에 대한 중요한 평가를 제공해야 한다.

만일 실마리정보가 이 보고서의 조사기간 동안에 평가 완료되었다면 이전에 인지된 위해성 또는 이전에 부정된 위해성에 관한 실마리정보를 구성하는 새로운 정보는 부록에서 요약표로 제시되어야 하고 이는 ‘실마리정보 평가’에서 평가되어야 할 것이다.

실마리정보를 포함하지 않는, 이전에 인지된 위해성에 대한 업데이트된 정보는 이 항목에서 포함되어야 한다. 해당 사례들은 잠재적 위해성을 규명된 위해성으로 확인하는 정보 또는 이미 인지된 위해성에 추가적인 설명을 할 수 있게 하는 정보를 포함한다.

새로운 정보는 다음과 같이 구성될 수 있다.

- 중요한 잠재적 위해성에 관한 새로운 정보
- 중요한 규명된 위해성에 관한 새로운 정보
- 중요하다고 분류되지 않은 다른 잠재적 위해성에 관한 새로운 정보
- 중요하다고 분류되지 않은 다른 규명된 위해성에 관한 새로운 정보
- 부족 정보 갱신

평가의 초점은 보고기간동안에 발생한 새로운 정보에 있다. 평가 시에는 위해성의 이해 및 그 설명에 대한 영향을 해석하고 이를 간결하게 서술해야 할 것이다. 적용 가능하다면 평가는 보고의 항목 '위해성 특징 규명'에서 업데이트된 중요한 잠재적인 위해성, 중요한 규명된 위해성 설명에 대한 근거를 형성할 것이다. 이 항목에서 포함되는 평가의 세부 수준은 위해성과 그 의학적 중요성, 공중보건과의 관련성에 대한 이용 가능한 근거에 비례하여 이루어질 것이 권장된다.

새로운 정보와 업데이트된 부족정보의 평가는 이 항목 또는 부록에서 포함 될 수 있다. 각각의 평가는 다음의 정보를 적절하게 포함해야 할 것이다.

- 새로운 정보의 출처
- 평가와 관련된 배경
- 자료 출처, 검색 기준, 분석적 접근을 포함하는 평가방법
- 결과 : 위해성 평가에서 고려되는 요약과 중요한 분석
- 논의
- 해당 평가가 '위해성 특징 규명'에서 중요한 잠재적 위해성과 규명된 위해성의 특징규명을 갱신시키도록 뒷받침했는지 여부를 포함하는 결론

노출된 환자군에 대한 새로운 정보나 이전의 부족한 정보에 대하여 언급하기 위해 생성된 자료는 이 항목에서 중요하게 평가된다. 미해결된 문제와 불확실성이 인지되어야 한다.

- ④ 위해성 특징 규명 : 이 항목에서는 축적된 자료(즉, 보고기간에 제한되지 않음)를 기반으로 하여 중요한 규명된 위해성과 잠재적 위해성을 설명하고 부족 정보를 설명해야 할 것이다.

자료의 출처의 특성을 의존하여, 적용가능한 곳에서 위해성의 특징 부여가 포함될 수 있다.

- 빈도
- 증례의 수(분자), 추정값의 정확성, 자료 출처의 고려
- 사용 정도(분모), 환자 수, 환자-시간 등 그리고 추정값의 정확성
- 상대적 위해성의 추정, 추정의 정확성
- 절대적 위해성의 추정, 추정의 정확성
- 개별 환자에 대한 영향(증상에 미치는 영향, 삶의 질 또는 기간)
- 공중 보건 영향
- 위해성과 관련된 환자의 특징(예. 연령, 임부/수유부, 질병의 중증도, 간/신장 장애, 복합질환유병률(co-morbidities)관련, 유전적다형성)
- 용량, 투여 경로
- 치료 기간, 위해성 기간
- 예방 가능성(즉, 예측 가능성, 경계성(sentinel) 유해 반응 또는 실험실마커(marker)에 대한 모니터링 능력)
- 회복가능성
- 잠재적 메커니즘
- 증거 능력과(적용 가능하다면) 상충되는 증거의 분석 등 증거의 불확실성

부족 정보가 중요한 위해성을 구성할 수 있는 경우에는 안전성 문제로 포함되어야 할 것이다. 안전성 데이터베이스의 한계(연구된 환자 수 , 축적된 노출 또는 장

기간 사용의 측면에서)가 논의될 수 있다.

이 보고서에서 규명된 위해성과 잠재적 위해성 간에 중요한 차이가 있는 몇몇 적응증, 제형 또는 투여 경로를 가진 의약품은 적응증, 제형 또는 투여경로에 따라 위해성을 제시하는 것이 적절하다. 표제들은 다음을 포함하여 고려될 수 있다.

- 유효 성분과 관련된 위해성
- 특정 제형 또는 투여 경로와 관련된 위해성(직업적인 노출 포함)
- 특정 환자군과 관련된 위해성
- 의사의 처방 없는 사용과 관련된 위해성(처방의약품과 비처방의약품 모두에서 이용 가능한 물질)

- ⑤ 위해성 최소화의 효과 : 보고기간 동안 이용가능해진 유효성 정보 및/또는 중요한 알려진 위해성에 대한 특정한 위해성 최소화 활동의 한계와 관련된 정보는 이 항목에서 요약되어야 한다.

다른 국가 또는 지역에서의 유용성 있는 위해성 최소화 활동의 효과에 대한 정보 및 지식은 특별한 관심사이다. 적용 가능하고 관련된다면 지역마다의 정보를 요약할 수 있다.

보고기간 동안에 이용 가능하고 오직 한 지역과 관련된 평가 결과는 지역별 부록으로 제공한다.

⑥ 유익성 평가

- ① 중요한 기저 효능 및 효과 정보 : 보고기간의 초기부터 의약품의 효능 및 효과에 관한 정보를 요약하고 유익성 평가의 기초를 제공한다. 이러한 정보는 참고제품정보(reference product information)에 목록화된 의약품의 허가된 적응증과 관련되어야 한다.

다양한 적응증, 환자군, 투여 경로를 가진 의약품에서의 유익성은 이러한 요소들에 따라 관련되는 항목에서 각각 그 특징이 부여되어야 할 것이다.

이 항목에서 제공되는 세부사항의 수준은 '유익성 특성 규명'과 '유익성·위해성 분석 평가'를 뒷받침하기 위해 충분하여야 할 것이다.

- ② 효능·효과와 관련하여 새롭게 확인된 정보 : 보고기간 동안에 이용 가능할 수 있는, 허가된 적응증에서의 효능·효과에 대한 새로운 정보는 이 항목에서 제시해야 한다. 허가된 적응증의 경우, 실제 사용 상황 하에서의 효능·효과에 대한 새로운 정보도 가능하다면 이 항목에서 설명되어야 한다. 새로운 정보가 허가된 적응증에서의 유익성·위해성 평가와 관련이 없는 한, 허가된 적응증 이외에 의약품의 사용에서 효능·효과에 대한 새로운 정보가 포함되어서는 안된다. 보고 기간 동안에 허가된 적응증에 대한 정보도 이 항목에서 포함되어야 한다. 이 항목에서 제공되는 정보의 상세한 정도는 '유익성의 특성 규명'과 '유익성·위해성 평가'를 뒷받침할 수 있을 정도로 충분해야 할 것이다.

효능·효과에 관한 새로운 정보는 시간에 따라 효능·효과에 영향을 미칠 수 있는 치료적 환경에서의 변화(예를 들어 백신, 항생제에 대한 내성 발생)을 포함할 수 있다.

- ③ 유익성 특성 규명 : 통합된 유익성 기준 정보를 제공하고 보고기간동안에 이용 가능한 허가된 적응증과 관련 있는 새로운 유익성 정보를 제공한다.

이 항목에서는 효능·효과의 강점 및 그 한계에 대해 간결하면서 중요한 평가를 제시하고, 가능하다면 다음을 고려해야 한다.

- 비교자료, 효과 크기, 통계적 어려움, 방법론의 강점과 부족, 시험/연구 전반에 걸친 결과의 일관성 등을 고려한 유익성의 강점에 대한 간략한 설명
- 사용되었다면 대리 종료점 변수에 문제를 제기하는 새로운 정보
- 효과 크기에 대한 임상적 타당성

- 지정된 환자군 전반에 걸친 치료반응의 일반화(예. 부분모집단에서의 치료 효과 부족을 나타내는 정보)
- 용량-반응에 대한 설명의 적절성
- 효과의 지속기간
- 상대적인 효과
- 임상시험의 유효성 결과가 의료적 처치를 받은 환자군을 일반화하는 정도를 결정

이 항목에서 세부사항 수준은 '유익성·위해성 분석'을 뒷받침하기에 충분해야 한다.

관련된 새로운 유익성 데이터가 없을 때 이 항목에서는 '중요한 기저 효능 및 효과 정보'의 정보에 대하여 특징을 부여해야 한다.

새로운 확신이 있는(positive) 유효성 정보가 있고 이 보고기간 동안에 위해성 프로파일에 중요한 변경이 없을 때, 이 항목에서는 기존의 통합과 새로운 정보는 간결해야 한다.

7 허가된 적응증에 대한 통합적인 유익성·위해성 분석

통합된 핵심 정보와 중요한 분석을 제공한다. '위해성 특성 규명'과 '유익성 특성 규명'에서 각각 제시된 유익성과 위해성 설명 내용과 중복되어서는 안된다.

- ① 유익성·위해성 배경 의학적 필요성과 치료 대안 : 허가된 적응증에서의 의약품 사용에 대한 간략한 설명을 제공하고 대안(치료방법이 없는 경우를 포함하여 의료, 수술 또는 다른 방법 등)을 요약하여 작성한다.
- ② 유익성·위해성 분석 평가 : 유익성·위해성 프로파일은 적응증과 환자군에 따라 다르다. 하나 이상의 적응증으로 허가된 의약품의 경우 유익성·위해성 프로파일로 평가되고 각각의 적응증에 따라 개별적으로 제시되어야 한다. 하나의 적응증 내에서 환자군 간에 차이가 있다면 가능하다면 환자군에 따라 제시되어야 한다. 평가는 유익성과 위해성의 비교를 용이하게 하는 방법으로 제시되고 논의해야 하며 다음 사항을 고려해야 한다.

- 모든 유익성과 위해성이 종합적인 유익성·위해성 평가에서 중요하게 작용하는 것은 아니기 때문에 평가에 고려되는 핵심적인 유익성과 위해성이 구체화되어야 한다. 이전의 유익성과 위해성 항목에서 제시된 핵심 정보는 유익성·위해성 평가에서 통합되는 쪽으로 수행되어야 한다.
- 의약품 사용 상황 고려 : 치료, 예방, 진단을 위한 조건, 중증도와 중대성, 치료받을 환자군
- 핵심 유익성의 경우 다른 치료 방법, 대체 치료에 무반응인 환자, 대체 치료의 유효성 증거뿐 아니라 그것의 특성, 임상적 중요성, 기간, 일반화 할 수 있는 가능성을 모두 고려해야 한다. 또한 효과의 크기를 고려하거나 개별적인 유효성 요소가 있다면 모든 요소들(관절염 치료방법: 증상의 감소와 손상 관절의 방사선 촬영 금지)을 고려할 수 있다.
- 증거의 강점과 약점, 불확실성이 고려되어야 하며, 유익성과 위해성의 불확실성이 평가에 어떻게 영향을 미치는지 설명해야 할 것이다. 또한 평가의 한계가 논의되어야 한다.

유익성·위해성 평가방법을 개발하는 데 사용된 방법론과 논리에 대해 명확하게 설명해야 한다.

- 유익성·위해성 평가의 결론을 뒷받침하는 추정, 고려사항, 판단 또는 가중치들은 명확해야 한다.
- 만일 유익성·위해성의 공식적인 정량적 또는 반정량적인 평가가 제공된다면 그 평가 방법에 대한 요약된 설명을 제시해야 한다.

경제적 고려사항(예. 가격대비 효율) 은 유익성·위해성 평가에 포함되면 안된다.

중요한 새로운 정보나 임시 보고서가 요청되었을 때, 상세한 유익성·위해성 분석이 정당화 된다.

반면에, 보고기간 동안에 이용 가능한 새로운 정보가 거의 없다면 유익성·위해성 평가의 주요 초점은 갱신된 조사 기간의 안전성 자료 평가로 구성될 수 있다.

- ③ 결론 및 조치 : 관련된 부분 모집단 뿐 아니라 허가된 각각의 적응증에 대한 전반적인 유익성·위해성 평가의 관점에 따라 보고기간 동안에 발생한 모든 새로운 정보가 암시하는 바에 대해서 결론을 제시해야 한다.

품목허가를 받은 자는 누적된 안전성 정보와 유익성·위해성 분석을 평가한 것을 근거로 하여 참고제품정보(reference product information)의 추가적인 변경 필요성을 평가하고 적절하다면 변경할 것을 제안해야 한다.

추가적으로 또한 적용 가능하다면 결론에서는 관련 규제당국과 추가 논의를 위해 유익성·위해성 균형을 최적화하거나 추가 평가를 진행하기 위한 사전 제안을 포함해야 한다. 또한 추가적으로 위해성 최소화 활동에 대한 제안을 포함할 수 있다.

이러한 제안은 적절하다면 의약품 감시 계획 또는 위해성 최소화 계획 등 위해성 관리 계획에 포함하기 위해 고려되어야 한다.

적용되는 지역적인 규제나 법에 따라 요구되는 경우, 품목허가를 받은 자는 국가 또는 지역에서 허가된 의약품 정보에 대하여 완료, 진행 중, 또는 제안된 변경 사항을 지역 부록에서 제시해야 한다.

- ④ 부록 : 아래 순서에 따른 부록을 작성한다.

- (1) 참고 정보(reference information)
- (2) 임상시험에서 발생한 중대한 이상사례의 누적 요약표와 시판 경험에서의 중대한 이상반응 및 중대하지 않은 이상반응에 대한 조사기간 동안의 누적된 요약표
- (3) 안전성 실마리정보의 요약표(보고서 본문에 포함되지 않은 경우)
- (4) 주 목적이 허가 후 안전성 감시인 중재연구와 비중재적 연구 목록
- (5) 이 보고서를 작성하는데 사용된 정보의 출처목록(품목허가를 받은 자가 원하는 경우)
- (6) 국가 또는 지역적인 요건을 충족시키기 위하여 필요에 따라 지역부록을 수반할 수 있다.

- ⑤ 기타 : 허가된 적응증에 대한 통합적인 유익성·위해성 분석과 관련하여 기타 필요한 사항을 기재한다.

붙임 1. 위해성 관리 계획 제출 양식

<위해성 관리 계획 개요>

① 회사명		② 허가(신청)연월일	
③ 제품명		④ (신청)분류번호	
		⑤ 위해성 관리계획 번호(버전)	
⑥ 주성분 및 함량			
⑦ 함량 및 제형			
⑧ 작용기전			
⑨ 효능·효과			
⑩ 용법·용량			
⑪ 허가조건			
⑫ 국내외 허가현황			
⑬ 변경이력*			
⑭ 제출자료 범위	<input type="checkbox"/> 안전성 중점검토항목 <input type="checkbox"/> 유효성 중점검토항목 <input checked="" type="checkbox"/> 의약품 감시 계획 <input type="checkbox"/> 일반적인 의약품 감시활동 <input type="checkbox"/> 추가적인 의약품 감시활동(감시활동 내용 기재) <input checked="" type="checkbox"/> 위해성 완화 조치방법 <input type="checkbox"/> 첨부문서 <input type="checkbox"/> 추가적인 위해성 완화 조치방법(해당하는 경우 조치방법 기재)		
⑮ 기타			

* 허가사항 중 효능효과, 용법용량, 사용상주의사항 변경만 해당

☐ 위해성 관리 계획 변경이력

위해성 관리 계획 번호(버전, 유효일)	변경승인일	주요 내용	변경사유

붙임 2. 위해성 관리 계획 이행·평가 결과 보고 양식

<위해성 관리 계획 이행·평가 결과 보고서>

위해성관리계획(RMP) 정기 이행·평가 결과(1-1년차)			
① 회사명		② 허가년월일	2016.5.1
③ 제품명		④ 분류번호	항악성종양제(421)
		⑤ 위해성관리계획 번호(버전)	
⑥ 주성분 및 함량		⑦ 제형	필름코팅정제
⑧ 효능·효과			
⑨ 용법·용량			
⑩ 허가조건	위해성 관리 계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것		
⑪ 판매 실적			
⑫ 평가 기간	2016.5.1 ~ 2016.10.30		
⑬ 제출자료	<input type="checkbox"/> 위해성 관리 계획(최종 승인본, 시판후조사계획서 포함) <input type="checkbox"/> 위해성 관리 계획 이행 현황 요약표[별표] <input type="checkbox"/> 위해성 완화 조치방법의 개요 및 이행 여부 <input type="checkbox"/> 일반적인 의약품 감시 활동 결과 <input type="checkbox"/> 추가적인 의약품 감시 활동 결과		
<p>「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제47조제1항제5호, 제48조제20호 및 「의약품의 품목 허가·신고·심사 규정」 제7조의2제6항에 따라 위와 같이 위해성 관리 계획(RMP) 이행·평가 결과를 제출합니다.</p> <p style="text-align: right;">2020 년 12 월 30 일</p> <p style="text-align: right;">보 고 자 : 김대표 또는 김담당(서명 또는 인)</p> <p style="text-align: right;">안전관리책임자 : 이 책 임</p> <p style="text-align: right;">전 화 번 호 :</p> <p>식품의약품안전처장 귀하</p>			

[별표] 위해성 관리 계획(RMP) 이행 현황 요약표

1. 위해성 완화 조치방법

안전성 중점 검토 항목	위해성 완화 조치방법	실시 상황
	첨부문서(안)	
줄음	환자용 사용설명서	환자용 사용설명서 첨부
혈액학적 부작용	전문가용 설명자료	전문가용 설명자료 첨부
최기형성	안전사용보장조치	의사·약사에 대한 교육 실시 현황

2. 의약품 감시 활동

일반적인 의약품 감시 활동			
연번	일반적인 의약품 감시 활동	그 동안 제출일시	향후 제출 예정 시기
1	국내 안전성 정보의 신속보고 및 정기보고	해당 없음	신속보고: 사실을 알게 된 날로부터 15 일 이내 정기보고: 매 분기 종료 후 1 개월 이내
2	외국에서 발생한 중대한 약물이상반응의 신속보고	2000년 01월 01일 (사망)	신속보고 : 사실을 알게 된 날로부터 15 일 이내
3	정기적인 최신 안전성 정보 보고	해당 없음	년 월 일 제출예정 (RMP정기이행평가 결과 보고 일자)
추가적인 의약품 감시 활동			
연번	추가적 검토가 필요한 감시 활동 제목	점검 일정	예정 또는 완료 시기
1	OOO 조사·연구	계획서 제출	
		조사·연구 시작	
		조사·연구 종료	
		보고서 제출	
2			
3			

* 국내 이상사례의 경우 <붙임4.국내 이상사례 보고 일람표> 작성

붙임 3. [별지 제77호의4서식] 정기적인 최신 안전성정보 보고서

■ 의약품 등의 안전에 관한 규칙 [별지 제77호의4서식]

정기적인 최신 안전성정보 보고서

(앞쪽)

개요	의약품명(주요성분의 명칭)			
	허가연월일(한국)		최초 허가연월일(국가명)	
	해당 정기보고의 차수 및 기간		1-1년차 (2016.1.10. ~ 2016.7.9.)	
	품목허가권자의 명칭		품목허가권자의 소재지	
	보고날짜(보고서 제출일)			
요약문				
의약품	치료군	항악성종양제(421)		
	작용기전			
	효능·효과			
	제형	필름코팅정제		
	투여량	용법용량		
	투여경로	경구		
	기타			
해당 의약품이 허가된 국가				
전반적인 유익성·위해성 평가 요약				
위해성 최소화 활동				
평가 결과(결론)				
비 고		위해성 관리계획 version 1		

「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제48조제21호 및 별표4의3 제8호가목에 따라 위와 같이 정기적인 최신 안전성 정보를 보고합니다.

2020 년 12 월 31 일

보고인 김 대표 (서명 또는 인)

담당자 성명 김 담당

담당자 전화번호

식품의약품안전처장 귀하

210mm×297mm[백상지 80g/㎡]

(뒤쪽)

세부내용	
서론	
전 세계 판매 허가 현황	
안전성 이유로 취한 조치	
안전성 정보와 관련한 참고 정보 (Reference Safety Information)의 변경	
추정되는 노출과 사용유형	
임상시험에서 누적 대상자 노출	
판매 경험에서의 누적된 환자 노출과 보고 기간 동안의 환자 노출	
요약표의 데이터	
참고정보	
임상시험에서 발생한 중대한 이상사례의 누적된 요약표	
시판 후 정보에서의 누적된 요약표와 보고 기간 동안의 요약표	
임상시험에서 나타난 중요한 안전성 문제의 요약	
완료된 임상시험	
진행 중인 임상시험	
장기 추적조사	
다른 치료 목적의 의약품 사용	
정해진 병용요법과 관련된 새로운 안전성 정보	
비중재적 연구결과	
기타 임상시험과 출처 정보	기타 임상시험과 출처에서의 정보
비임상 데이터	
문헌	
기타 정기 보고서	
통제된 임상시험에서의 유효성 부족	
보고기간 이후 수집된 정보	
실마리정보 개요	
실마리정보와 위해성 평가	
안전성 문제의 요약	
실마리정보 평가	
위해성 및 새로운 정보의 평가	
위해성 특징 규명	
위해성 최소화의 효과	
유익성 평가	
중요한 기저 효능 및 효과 정보	
효능·효과와 관련하여 새롭게 확인된 정보	
유익성 특성 규명	
허가된 적응증에 대한 통합적인 유익성·위해성 분석	

유익성·위해성 배경-의학적 필요성과 치료 대안	
유익성·위해성 분석 평가	
결론 및 조치	
부록	
기타	
※ 해당사항이 있는 경우에 기술하되, 필요 시 별지 첨부	

붙임 4. 국내 이상사례 보고 일람표^{주1}

1) '수집원(사용성적조사, 자발보고, 관찰연구 등) 이상사례 보고현황

이상사례 종류 ^{주2,3}	중대한				중대하지 않은		허가사 항반영 여부	비 고 ^{주4}
	해당 기간 00년차(~)		누적 (~)		해당 기간 00년차(~)	누적 (~)		
	이상사례 (건)	약물이상 반응(건)	이상사례 (건)	약물이상 반응(건)	이상사례 (건)	이상사례 (건)		
호흡기계 질환 (SOC)								
폐렴(PT1)	2	1					허가시 반 영	사용성적 조사
폐섬유증(PT2)	3	1					미반영	자발보고
흉막삼출(PT3)	0	0					미반영	문헌보고
총계	5	2						

주 1. 국내 사용성적조사, 특별조사(약물역학연구 등), 임상시험 및 자발적 보고 등에서 해당 보고년차에 수집된 이상사례 발현사례를 수집원별로 작성 또는 통합하여 표로 제시

주 2. 동일 조사대상자에서 여러 종류의 이상사례·약물이상반응이 발생한 경우 각각 1건으로 작성

주 3. 각각의 이상사례는 MedDRA 용어로 작성한다(ver 명기)

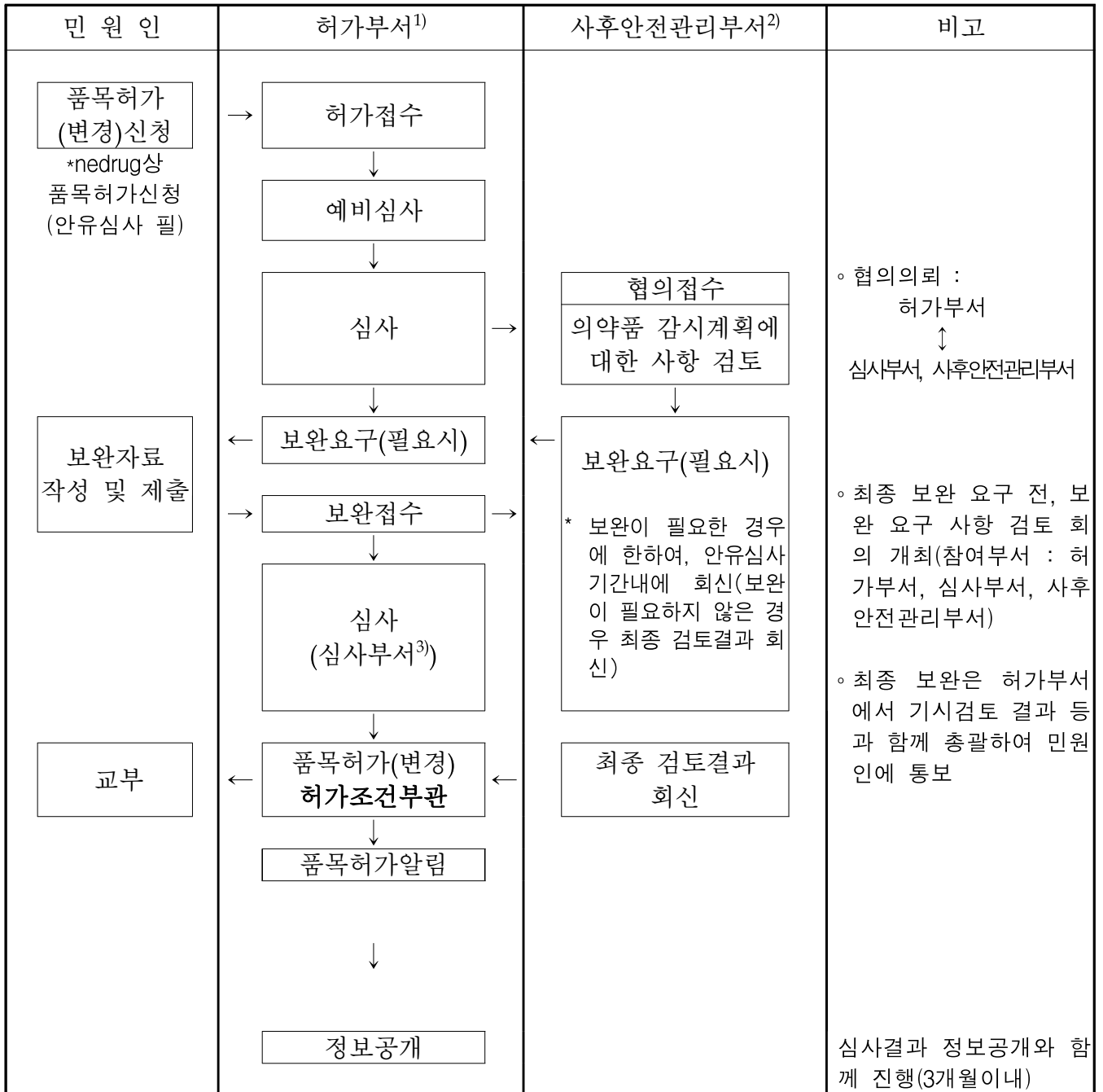
주 4. 수집원을 통합하여 작성할 경우 '비고'를 '수집원'으로 기재한다.

※ 엑셀 형식으로 작성 가능하며, 이상사례 정보를 효과적으로 제시하기 위하여 표 서식을 일부 수정할 수 있음

참고) 중대한 약물이상반응 현황에 따라 위해성관리계획의 변경을 고려하여야 하며 이를 위해 정기보고 시 업체의 의견(RMP 변경 계획 등) 등을 제출하도록 한다.

붙임 5. 위해성 관리 계획(RMP) 절차

1) 위해성관리계획(변경) 신청



1) 허가부서 : 융복합혁신제품지원단

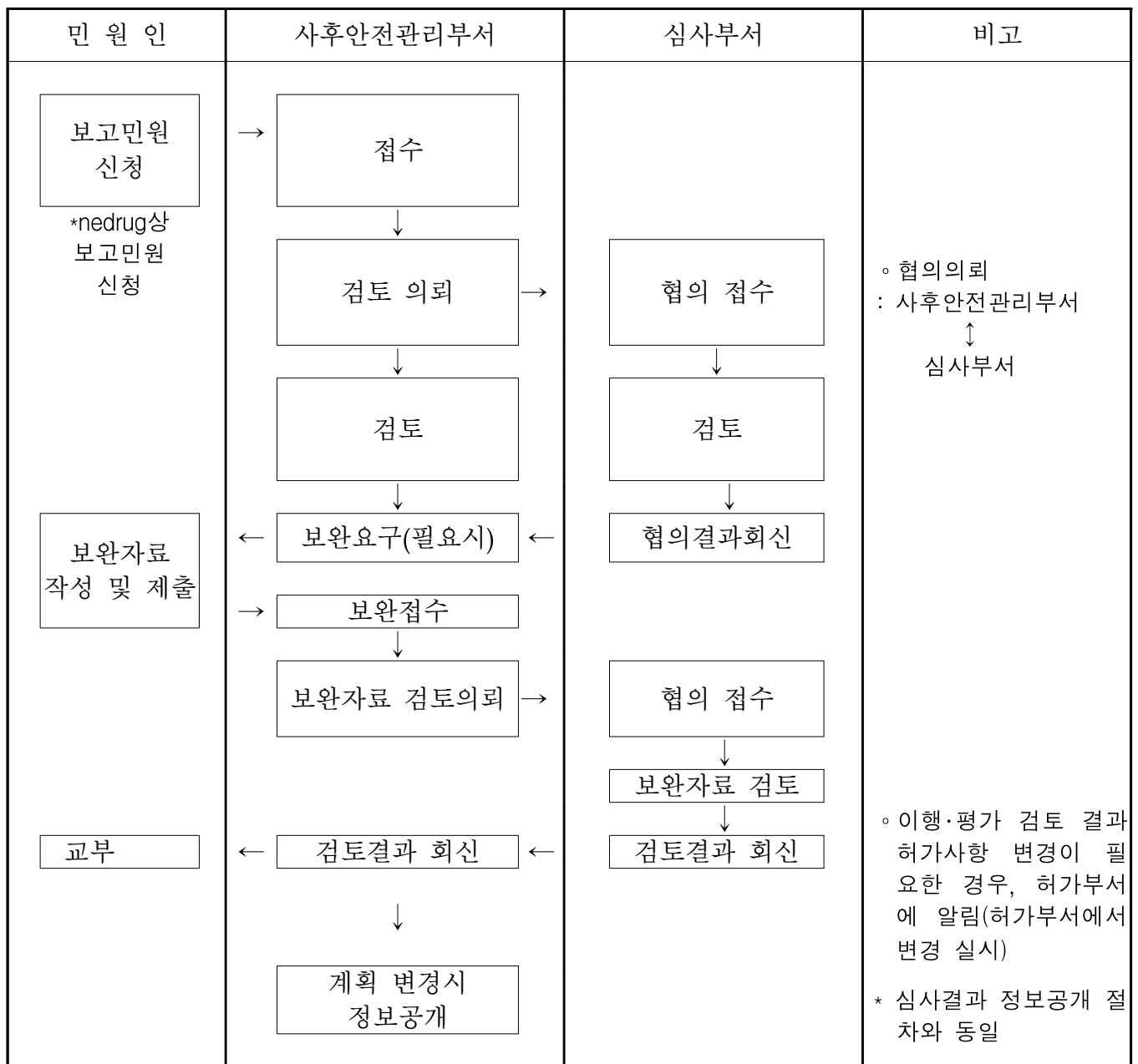
2) 사후안전관리부서 : (의약품)의약품안전평가과, (생물의약품)바이오의약품품질관리과, (한약(생약)제제)한약정책과

3) 심사부서 : (의약품)순환계약품과, 종양약품과

(생물의약품)생물제제과, 유전자재조합의약품과, 세포유전자치료제과,

(한약(생약)제제)생약제제과

2) RMP 이행·평가 결과 및 PSUR 제출



※ 위해성관리계획을 포함한 허가조건 표준예

○ 허가조건

1. 약사법 제32조 및 의약품등의안전에관한규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임
 - 재심사기간 : 2015. 10. 2. ~ 2021. 10. 1.
 - 재심사신청기간: 2021. 10. 2. ~ 2022. 2. 1.
2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것
3. 승인받은 위해성관리계획(RMP Version 00)에 따라 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것
4. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 않을 경우 본 품목 허가를 취소할 수 있음

부록 1. 의약품 감시 방법 예시

의약품의 이상사례 수집, 추가적인 위해성 발견, 위해성 완화 조치 평가 등을 위한 의약품 감시 방법은 다음과 같다. 의약품 감시 방법은 해당 의약품의 특성, 적응증, 치료대상의 집단 및 안전성 문제 등을 바탕으로 그 의약품에서 가장 적절하고 적용 가능한 최신의 의약품 감시 방법을 선택하여 활용하는 것이 바람직하다. 각각의 의약품 감시 방법에 대한 상세설명은 ‘의약품 감시 계획의 작성에 관한 가이드라인(2012)’을 참조한다. 위해성 관리 계획 제출 대상 의약품은 아래의 능동적 감시 또는 비교관찰 연구 중 하나를 반드시 포함하여 의약품 감시를 실시하여야 한다. 조사대상자 수는 해당 의약품 및 대상 적응증의 특성을 고려하여 정할 수 있다. ICH E7(고령자 대상 임상시험 가이드라인, 1993)에 따르면 임상시험에서 충분한 수의 고령자가 포함되어야 한다. 시판 전 임상시험에서 적은 수의 고령자를 대상으로 실시하였다면, 고령자에서 빈번하게 발생하는 질환의 치료제는 시판 후 조사 계획 시 충분한 수의 고령자를 포함하여 이에 대한 부족정보를 보완할 수 있도록 고려한다. 이 때, 조사대상자 중 고령자 포함 비율은 해당 질환 및 의약품의 특성(예: 대상 환자군의 연령 분포, 투여 환자군의 연령 분포 등)을 고려하여 설정할 수 있으며, 조사대상자 수는 해당 의약품 및 대상 적응증의 특성을 고려하여 정할 수 있다.

- 1) 수동적 감시 : 자발적 보고, 다수의 증례 수집 보고
- 2) 능동적 감시 : 지역 병원 활용, 환자등록프로그램, 이상사례별 모니터링, 시판 후 조사[※]
- 3) 표적임상 연구
- 4) 비교관찰 연구 : 코호트 연구, 환자대조군 연구, 단면 연구
- 5) 기술적 연구 : 질병 경과 관찰, 의약품 사용 실태 연구

※시판 후 조사 : 사용성적조사, 특별조사, 시판 후 임상시험, 데이터베이스 연구 등을 포함할 수 있다.

가. 수동적 감시(자발적 보고, 다수의 증례 수집 보고) :

- 자발적 보고 : 의료전문가 또는 소비자가 의약품을 복용한 환자에서 나타난 약물 이상반응을 제약업체, 한국의약품안전관리원 또는 보건소, 약국 및 권역 대학병원을 포함하는 지역의약품안전센터에 보고하는 것으로서, 한 종류 또는 여러 의약품이 투여된 환자에 있어서 1건 또는 여러 약물이상반응을 기술하는 것이다. 그러나 임상시험과 같은 계통적인 방법을 통하여 수집된 정보는 자발적 보고에 해당하지 않는다.

자발적 보고는 시판 중인 의약품의 안전성 실마리정보(safety signals)를 파악하는데 있어서 중요한 역할을 한다. 많은 경우에 기업은 이를 통해 지금까지의 임상시험 또는 다른 시판 전 연구에서는 나타나지 않았던 드문 이상반응에 대하여 탐지할 수 있다. 또한 자발적 보고는 이미 알려진 중대한 약물이상반응의 발생 가능성이 있는 집단, 위험요인, 임상적 특성 등에 대한 중요한 정보를 제공할 수 있다. 자발적 보고를 평가할 때, 특히 약물 간 비교를 할 경우에는 세심한 주의를 기울여야 한다. 자발적 보고에 의한 자료는 불완전한 경우가 많고, 약물이상반응의 보고 비율 또한 시판 기간, 의약품 안전성 감시와 관련된 규제 활동, 언론매체의 관심, 약물의 적응증 등 여러 요인의 영향을 받는다.

- 다수의 증례 수집 보고 : 일련의 증례보고에 의해 약물과 이상사례와의 관련성의 증거를 얻을 수 있는 경우도 있지만, 일반적으로 이 방법은 약물의 사용과 그 결과 간의 관련성을 검증하기 보다는 가설을 설정하는데 더욱 유용하다. 아나필락시스(anaphylaxis), 재생불량성빈혈(aplastic anemia), 독성표피괴사증(toxic epidermal necrolysis), 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson Syndrome), 횡문근융해(rhabdomyolysis), 무과립구증(agranulocytosis) 등과 같이 약물과의 인과관계가 강하게 의심되는 뚜렷한 이상사례들이 자발적으로 보고되면, 기업은 상세한 정보 수집과 신속한 후속조치를 위해 더욱 노력해야 한다.

나. 능동적 감시(지역 병원 활용, 환자등록프로그램, 이상사례별 모니터링, 시판 후 조사) : 능동적 감시는 수동적 감시와는 달리, 지속적으로 미리 계획된 과정을 통해 이상사례 발생건수를 완벽하게 파악하려는 방법이다. 능동적 감시의 예로는 위해관리 프로그램을 통해 특정 약물을 사용한 환자를 추적관찰 하는 방법이 있다. 이 경우 해당 의약품을 처방·조제 받은 환자에게 간단한 조사 양식을 작성하도록 하고

추후 연락하는 것에 대하여 양해를 구한다. 일반적으로, 개별 이상사례에 대한 포괄적인 정보를 얻기 위해서는 수동적 보고 방법보다는 능동적 보고 방법을 이용하는 것이 적절하다.

- 지역 병원 활용 : 능동적 감시는, 보고된 이상사례에 대하여 완전하고 정확한 자료를 확보하기 위하여 약물감시기관에 있는 환자/의사를 면담하거나 의료기록을 검토하는 방식으로 이루어진다. 이렇게 약물감시기관을 선정함으로써, 특정 환자 집단의 자료와 같이 수동적인 자발적 보고체계에서는 얻을 수 없는 정보를 제공받을 수 있다. 게다가, 선정된 약물감시기관에서 남용 등과 같은 약물사용 정보의 수집을 얻고자 할 수도 있다. 그러나 선정의 비뚤림, 적은 환자 수 및 비용 증가와 같은 문제들은 약물감시기관을 선정한 능동적 감시의 주요 약점이다. 약물감시기관을 선정한 능동적 감시는 병원, 요양원, 혈액투석 센터 등과 같은 시설에서 주로 사용되는 약물들에 대하여 가장 효과적이다. 이러한 시설에서는 특정 의약품의 사용빈도가 높고, 상세한 보고를 위한 인프라가 갖추어져 있기 때문이다. 아울러, 어떤 임상현장에서는 전산화된 병리검사실의 보고로부터 비정상적인 검사치를 자동적으로 탐지함으로써 효율적이고 적극적인 감시체계를 제공할 수 있다. 또한 약물감시기관 선정에 따른 집중적인 모니터링은 희귀의약품을 복용하는 환자들 사이의 위해성을 확인하는 데 도움이 될 수 있다.
- 환자등록프로그램 : 등록프로그램이란 동일한 특성을 가진 환자들의 일종의 목록이다. 질병(질환 등록프로그램) 혹은 특정 노출(약물노출 등록프로그램)이 여기서의 특성에 해당될 수 있다. 두 가지 등록프로그램은 관심 대상인 환자 자료만이 다를 뿐이지, 이들을 통하여 표준화된 질문서를 이용하여 일련의 정보를 수집할 수 있다.
- 이상사례별 모니터링 : 약물 사례 모니터링은 능동적 약물감시의 한 방법이다. 약물 사례 모니터링에서는, 전자 처방자료 혹은 자동화된 건강보험 청구로부터 환자의 신원을 확인할 수 있다. 의약품의 사용결과에 관한 정보를 얻기 위하여 미리 정해진 간격으로 처방한 의사나 환자에게 ‘추적 조사 질문서’를 보낼 수 있으며, 이 질문서에는 환자의 배경, 적응질환, 치료기간(치료 개시일을 포함한다), 투여량, 임상적 반응, 투약중지 사유 등이 포함될 수 있다. 약물 사례 모니터링의 한계는 의사나 환자의 회신율이 낮고, 자료 수집이 한 곳에 집중되지 않는 점이 있어 중요한 실마리정보를 모호하게 할 가능성이 있다는 점이다. 또한, 환자의 비밀유지가

문제가 될 가능성도 있다. 반면에, 많은 수의 의사/환자들로부터 이상사례에 대한 보다 자세한 정보를 수집할 수 있다.

- 시판 후 조사 : 품목허가를 받은 자가 의약품의 안전성·유효성에 관한 사항과 적절한 사용을 위해 필요한 정보를 수집, 검토, 확인 또는 검증하기 위하여 실시하는 사용성적조사, 특별조사, 시판 후 임상시험 등을 말한다.

※ 시판 후 조사 : 품목허가를 받은 자가 의약품의 안전성·유효성에 관한 사항과 적절한 사용을 위해 필요한 정보를 수집, 검토, 확인 또는 검증하기 위하여 실시하는 사용성적조사, 특별조사, 시판 후 임상시험, 데이터베이스 연구 등을 말한다.

- 사용성적조사 : 시판후조사중 재심사 신청에 필요한 의약품 사용성적에 관한 자료의 작성을 위하여 실시하는 조사로서 조사대상자의 조건을 정하지 않고 일상 진료하에서 의약품의 안전성·유효성에 관한 사항 등을 파악하기 위하여 실시되는 조사를 말한다.
- 특별조사 : 시판 후 조사 중 시판 후 확인 또는 검증해야 할 사항에 있어서 허가시에 붙여진 조건 등을 기초로 하여 실시하는 조사와 시판후 약물감시 활동에서 얻어진 정보의 평가, 분석결과 어떠한 문제점이 발생했을 때에 추가정보를 얻기 위하여 실시하는 조사(허가후 추가 진행을 요하는 연구, 약물역학연구 등)를 말한다.
- 시판 후 임상시험 : 시판 후 조사 중 안전성·유효성에 관한 정보를 수집하기 위해 「약사법」 제31조, 제42조제1항에 따른 허가사항에 대한 임상적 효과관찰 및 이상사례 조사를 위하여 실시하는 시험을 말한다.
- 데이터베이스 연구: 의료 정보 데이터베이스 취급자가 제공하는 의료 정보 데이터베이스를 이용하여 의약품의 이상사례에 의한 질병 등의 종류별 발현 상황 및 품질, 유효성 및 안전성 등에 관한 정보의 검출 또는 확인을 위해 수행하는 연구 방법이다.

* 예시) Pharma data(RCT observational), Electronic health and medical records, Laboratory or biomarker data, Mortality data, social media, claim data, Pharmacy data, Hospital data, Survey, Disease registries, Consumer data, Wearables 등

** 국내 활용 자료원 : 건강보험공단자료, 건강보험심사평가원자료, 종합병원 등

전자의무기록자료, 환자등록정보, 설문조사(환자 경험 토대 직접 자료), 모바일/웹이용 자료(헬스어플, 웨어러블기기, 소셜 미디어) 등

다. 표적임상 연구 : 승인 전의 임상시험에서 중요한 위해성이 확인되었을 경우에는 이상사례의 작용기전을 평가하기 위하여 추가적인 임상연구가 요구된다. 어떤 복용 방법이 환자에게 이상사례의 위해성을 증가시키는지 여부를 평가하기 위해 약물동력학 및 약물동태학적인 연구가 수행될 수도 있다. 또한 유전자 검사를 통해 어떤 환자 집단에서 이상사례의 위험성이 증가되는지에 대한 단서를 찾을 수도 있다. 뿐만 아니라 의약품의 약리학적 특성이나 일반 진료에서 사용되는 상황에 근거하여 약물간의 상호작용과 음식-약물간의 상호작용 가능성을 조사하기 위해 특별한 연구의 수행이 필요할 수 있다. 이러한 연구에는 환자와 일반 지원자를 대상으로 하는 집단 약동학적 연구와 약물 집중 모니터링이 포함될 수 있다.

라. 비교관찰 연구(코호트 연구, 환자대조군 연구, 단면 연구) : 종래의 역학 방법(epidemiologic methods)은 이상사례를 평가하는 중요한 방법이다. 자발적 보고나 증례 집적 보고로부터 얻어진 실마리정보를 검증하는데 유용한 여러 가지 관찰연구 방법들이 있다. 이 중 주요 연구방법으로는 단면연구(cross-sectional study), 환자-대조군 연구(case-control study), 코호트 연구(cohort study; 전향적, 후향적 연구를 모두 포함함)가 있다.

- 코호트 연구 : 코호트 연구에서는 질병 또는 사건에 대한 위험발생 가능성이 있는 집단을 대상으로 하여 질병 또는 사건의 발생을 시간의 경과에 따라 추적하며, 그 추적기간 동안 환자별로 노출상황에 대한 정보를 파악한다. 환자는 추적기간 중 어떤 시점에서 약물에 노출될 수 있으나 다른 시점에서는 노출되지 않을 수 있다. 추적기간 동안 집단의 노출을 파악하게 되므로, 발생률을 산출할 수 있다. 약물 노출을 포함하는 많은 코호트 연구에서는 약물 사용의 근거로 대조 코호트를 선정하고, 이를 시간에 따라 추적한다. 코호트 연구는 이상사례의 상대적 위험성뿐만 아니라 이상사례의 발생률을 알 필요가 있을 때 유용하다. 또한, 코호트 연구에서는 동일한 자료를 활용하여 복수의 이상사례를 검토할 수도 있다. 그러나 희귀의약품 등과 같이 연구하고자 하는 약물에 노출되는 충분한 수의 환자 모집이 어렵거나, 질병이 매우 드물게 발현되는 경우에 대해 연구하는 것은 어렵다. 환자-대조군 연구처럼

코호트 연구에서도 대규모의 자동화된 데이터베이스나 연구를 위해 직접 특별히 수집한 자료로부터 증례를 얻을 수 있다. 아울러, 코호트 연구는 특정 집단(노인, 어린이, 합병증을 가지고 있는 환자, 임부 등)의 환자 표본을 초과 수집(over-sampling)하거나 혹은 환자 수가 충분한 경우에는 이를 계층화함으로써 이러한 집단의 안전성 문제를 조사하는데 활용될 수 있다.

- 환자대조군 연구 : 환자-대조군 연구에서는, 질병 또는 사건이 먼저 설정된다. 질병이 발생한 모집단(source population)으로부터 대조군을 선택한다. 이 때 대조군에 있어서의 약물의 사용 비율이 모집단에 있어서의 약물의 사용 비율을 대표하도록 대조군을 선정해야 한다. 두 집단에서 약물 사용의 영향은 두 집단의 질환에 대한 상대적 위험성(상대위험도, relative risk)의 평가지표인 오즈비(odds ratio), 즉, 대응위험도를 이용하여 비교된다. 기존의 자료나 연구의 목적을 위해 특별히 수집된 자료를 활용하여 환자를 확인할 수 있으며, 특정 집단에 대한 안전성 정보가 요구되는 경우에는 해당 집단(노인, 어린이, 임부 등)에 따라 환자군과 대조군을 계층화할 수 있다. 드문 이상사례의 경우, 기존의 대규모 모집단을 근거로 한 데이터베이스는 비교적 짧은 기간에 필요한 약물 노출과 의학적 발현 자료를 제공하는 유용하고 효율적 수단이 된다. 환자-대조군 연구는 이상사례의 위험요인을 확인하고자 하거나, 드물게 발생하는 특정 이상사례와 약물(또는 약물군)간의 관련성 여부를 조사하고자 할 때 특히 유용하다. 이상사례 간의 관계를 변화시킬 수 있는 간혹은 신장의 기능장애와 같은 조건이 위험 요인에 포함될 수 있다. 특정 조건 하에서의 환자-대조군 연구는 그 사례의 절대 발생율을 제공하여 줄 수도 있다. 대상범위에서 조사 대상의 모든 사례(혹은 명확하게 정의된 사례의 일부분)를 얻고, 모집단으로부터 대조군의 비율을 알면 그 발생율을 산출할 수 있다.
- 단면 연구 : 단면연구는 약물 사용이나 질병 상태와 관계없이 일정 시점(또는 시간 간격)의 환자 모집단에서 수집된 자료로 구성된다. 이러한 형식의 연구는 주로 실태조사나 생태학적 분석을 위한 자료의 수집에 사용된다. 단면연구의 주된 결점은 노출과 발현 사이의 시간적 관련성을 직접 설명할 수 없다는 것이다. 그러나 이러한 연구는 시간대별 자료를 확보할 수 있는 경우에는 일정 시점에서의 질병의 유병률을 조사하거나 시간에 따른 경향을 조사하는데 가장 유용하다. 또한 이들 연구는 또한 생태학적 분석에서 노출과 발현 간의 대략적인 관련성 조사에도 사용될 수 있다. 단면연구는 시간에 따라 노출이 변하지 않는 경우에 특히 유용하다.

마. 기술적 연구(질병 경과 관찰, 의약품 사용 실태 연구) : 기술적 연구는 약물의 노출과 관련된 이상사례의 탐지나 입증에는 유용하지 않지만, 의약품 감시의 중요한 연구방법 중의 하나이다. 이러한 연구방법은 주로 발현 사례의 배경 발생률에 대한 정보를 얻기 위해서, 또는 특정 집단에 있어서의 약물사용률을 결정하기 위하여 이용된다.

- 질병 경과 관찰 : 역학은 본래 질병의 자연 경과에 초점을 두고 있는데, 여기에는 조사 대상인 이상사례의 발생률과 유병률에 대한 통계적 예측뿐만 아니라, 선정 집단의 질병 분포와 환자의 특성까지도 포함된다. 현재는 이러한 조사 대상의 결과로서 질병의 치료 경향과 이상사례를 서술하는 것도 포함된다. 조사 대상인 이상사례의 위험요인 또는 배경 발생률과 같이 이상사례의 특정 양상을 조사하는 연구는 자발적 보고 결과를 활용, 평가하는데 도움이 될 수 있다. 예를 들어, 합병증이 있는 환자와 같은 특정 부분집단에서의 해당 이상사례 발현 빈도를 파악하기 위하여 질환 등록프로그램을 이용한 역학연구를 수행할 수 있다.
- 의약품 사용 실태 연구 : 어느 집단에서 약물이 어떻게 판매되고 처방되어 사용되는지, 또한 이런 요인들이 임상적·사회적·경제적 결과에 어떠한 영향을 미치는지를 서술한다. 이러한 연구에서는 흔히 나이, 성별, 병용 약물 및 여타 특성에 따라 계층화하여 노인, 어린이, 간 또는 신장 기능장애가 있는 환자 등과 같은 특정 집단에 대한 자료를 제공한다. 의약품 사용실태 연구는 의약품이 이들 집단에 사용되고 있는지 여부를 확정하는데 활용될 수 있으며, 이러한 연구로부터 약물이상반응 발생률을 계산하기 위해 분모가 되는 자료(denominator data)를 얻을 수 있다. 또한 의약품 사용실태 연구는 약가의 경제적 부담을 추정하거나 약물 사용에 관한 언론매체의 관심 및 규제 조치의 영향을 기술하기 위하여 사용되어 왔고, 추천되는 진료와 실제 진료 간의 차이를 검토하기 위해서 의약품 사용실태 연구가 활용될 수도 있다. 이러한 연구는 환자가 급격하게 사용량을 늘리고 있지 않은지, 또는 부적절한 반복 처방을 받는 증거가 있는지를 조사함으로써, 약물남용의 가능성 여부를 판단하는데도 도움이 될 수 있다. 그러나 임상적 결과에 대한 자료 또는 의약품의 적응 질환에 대한 정보가 부족하다는 점은 이러한 연구의 중요한 한계이다.

부록 2. 위해성 완화 조치방법 및 효과성 지표 선정

위해성 완화 조치는 의약품 노출 관련 부작용 발생 예방이나 감소, 또는 부작용 발생 시 환자에 미치는 위해정도(severity)나 영향을 감소하기 위한 중재(interventions)로, 위해성 완화 조치 계획 및 이행과 그 효과성 평가는 위해성 관리의 주요 요소이다.

본 항에 기술된 사항은 동 가이드라인 II. '4. 위해성 완화 조치방법'과 연계하여 고려한다.

위해성 완화 조치는 일반적인 위해성 완화 조치(routine risk minimization measures) 및 /또는 추가적인 위해성 완화 조치(additional risk minimization measures)로 구성된다.

의약품의 안전성 우려사항은 보통 일반적인 위해성 완화 조치(예. 첨부문서)로 적절히 처리한다. 그러나 예외적으로 일부 위해성의 경우 일반적인 위해성 완화 조치로 충분하지 않으며, 위해성 관리 및/또는 의약품의 유익성-위해성 균형 개선을 위해서는 추가적인 위해성 완화 조치가 필요하다. 본 항에서는 도구(tool) 선정 및 효과성 평가 등 추가적인 위해성 완화 조치 사용에 대한 특정 지침을 제시하고 있다. 그러나 특수한 상황에서 효과성 평가는 첨부문서(예. 첨부문서에 위해성 자체 또는 목표 집단 관리를 위한 임상적 치료의 일반적 기준 이외 임상적 조치에 대한 지침 제공)에 기술되어 있는 안전성 우려사항과 연관된 일반적인 위해성 완화 조치에도 적용할 수 있다. 이러한 경우 효과성 평가에 대해 본 항에서 제시하고 있는 사항은 일반적인 위해성 완화 조치에도 적용할 수 있다.

안전성 중점검토항목(safety specification)에 기술된 안전성 우려사항에 근거하여 적절한 위해성 완화 조치를 결정한다. 각 안전성 우려사항은 개별적으로 고려해야 하고, 가장 적합한 위해성 완화 조치 선정 시 잠재적 부작용 및 위해정도의 중대성(환자에 대한 영향), 예방가능성 또는 위해성 완화에 필요한 임상적 조치, 적응증, 투여경로, 목표 집단, 의약품 사용을 위한 보건의료 환경을 감안한다. 안전성 우려사항은 하나 이상의 위해성 완화 조치를 사용함으로써 다뤄질 수 있고, 위해성 완화 조치 또한 하나 이상의 안전성 우려사항을 다룰 수 있다.

본 항에는 다음 사항에 대한 일반 원칙을 제시하고 있다.

- 위해성 완화 도구 예시를 포함한 위해성 완화 조치 개발 및 이행
- 위해성 완화 조치의 효과성 평가

가. 일반 원칙

위해성 완화 조치 목적은 의약품의 전주기 동안 안전하고 효과적인 사용을 최적화하기 위함이다. 의약품의 유익성-위해성 균형은 적합한 환자가 의약품을 사용하게 하거나 적합하지 않은 환자는 의약품을 사용하지 않도록 하고, 치료 관리(예. 특정 투여요법, 적절한 검사, 환자 추적조사)를 통해 부작용의 부담을 줄이거나 유익성을 최적화함으로써 개선될 수 있다. 그러므로 위해성 완화 조치를 통해 의약품을 올바른 용량으로 올바른 시간에 올바른 환자를 대상으로 올바른 정보를 제공하고 모니터링 하도록 지원하는 것을 목표로 하면서 임상진료 시 의약품을 적절하게 사용할 수 있도록 안내해야 한다.

안전성 우려사항의 대부분은 일반적인 위해성 완화 조치(예. 첨부문서)로 다뤄질 수 있다. 예외적으로, 선정된 중요한 위해성의 경우, 일반적인 위해성 완화 조치로 불충분하다고 간주되어 추가적인 위해성 완화 조치가 필요하다고 여겨질 수 있다. 추가적인 위해성 최소화 활동의 필요성 여부에 대해 결정 시 안전성 우려사항은 빈도, 중대성, 위해정도, 공중보건에 대한 영향 및 예방 가능성 측면에서 우선순위를 정한다. 일반적인 위해성 최소화 활동을 통한 목표 달성 가능 여부에 대하여 주의 깊게 고려하며, 만일 충분하다고 간주되지 않을 경우 추가적인 위해성 완화 조치가 적절하다. 추가적인 위해성 완화 조치는 가장 중요하고 예방 가능한 위해성에 중점을 두어야 하고, 추가적인 위해성 완화 조치 적용 부담은 환자에 대한 유익성과 균형을 이뤄야 한다.

추가적인 위해성 최소화를 위해 이용 가능한 여러 도구가 있다. 이 분야는 지속적으로 발전하고 있으며, 향후 새로운 도구들이 개발될 가능성이 있다. 문서 기반 교육 자료와 더불어 쌍방 의사소통이 가능한 웹 기반 도구와 같은 기술 발전이 부각될 수 있다.

추가적인 위해성 완화 조치를 성공적으로 이행하기 위해서는 품목허가 신청자/제조판매업자, 환자, 의료전문가 등 모든 이해관계자의 노력이 필요하다. 보건의료체계에서 이러한 조치를 수행하면서 목적이 충족되었는지, 준비된 조치가 의약품의 유익성-위해성 균형과 해당 조치 이행을 위해 의료전문가 및 환자에게서 요구되는 노력을 고려할 때 적절한지를 확인하기 위한 평가가 필요하다. 그러므로 효과성 평가를 포함한 추가적인 위해성 완화 조치가 의료공급체계, 제조판매업자, 규제당국자, 그리고 가장 중요한 환자에게 과도한 부담을 주지 않도록 하는 것이 중요하다. 본 목적을 위해서 특정 위해성의 최소화 및/또는 유익성-위해성 균형의 최적화와 관련성이 있는 명확히 정의된 목표를 가지고 있어야 한다. 추가적인 위해성 완화 조치의 개발 시 목표를 명

확히 하고 조치의 성공을 평가할 수단 및 시기를 설정하도록 안내할 필요가 있고, 조치 이행 및 궁극적인 효과성에 대해 면밀히 모니터링 한다. 의약품의 유익성-위해성 균형 측면에서 안전성 우려사항의 특성과 의약품의 치료적 측면에서의 필요성, 목표 대상 집단, 위해성 최소화를 위해 요구되는 임상적 조치는 위해성 완화 도구 선정과 공중 보건 기대효과 달성을 위한 이행전략 개발 시 고려해야 할 요인이다. 효과성 평가는 필요 시 조기 수정조치가 가능해야 하고, 시간이 지나면서 변경을 필요로 할 수 있다. 이는 발전되고 있는 의료과학 분야로 아직까지는 공통적으로 합의된 기준 및 방법이 없다. 그러므로 약물역학 및 사회/행동 과학 및 정성적 연구법과 같은 다른 원칙으로부터 관련된 방법의 요소들을 활용하는 것이 중요하다.

추가적인 위해성 최소화의 도입은 이행 계획 및 평가 전략과 함께 특정 도구가 개발 되는 “프로그램”으로 고려한다. 따라서 위해성관리계획의 필수요소인 위해성 완화 조치에 대한 기술 시 다음사항에 대하여 적절히 고려하여 작성한다:

- 근거(Rationale): 추가적인 위해성 완화 조치 도입 시 이러한 추가적인 조치에 대한 근거를 제시한다.
- 목표(Objectives): 각각의 제안된 추가적인 위해성 완화 조치는 명백한 목표와 제안된 추가적인 위해성 완화 조치와 함께 어떤 방법으로 어떤 안전성 우려사항을 처리해야 할지에 대한 명확한 기술을 포함한다.
- 기술(Description): 사용될 도구와 내용의 주요 요소를 포함하여 선정된 추가적인 위해성 완화 조치를 기술한다.
- 이행(Implementation): 추가적인 위해성 완화 조치 이행에 대한 세부적인 제안사항을 제시한다(예. 중재 환경 및 시기 또는 빈도, 목표 대상에 대한 세부내용, 도구 배포 계획, 둘 이상의 제조판매업자가 포함된 경우 조치 조정방법).
- 평가(Evaluation): 진행 기간 동안 전체 보건 결과 조치 측면에서(예. 위해성 감소) 추가적인 위해성 완화 조치 효과 평가를 위한 조치계획과 함께 세부 계획을 제시한다.

나. 위해성 완화 조치방법

위해성 완화 조치는 의약품 처방, 조제 및/또는 사용 시 위해성의 최소화를 돕기 위해 사전 의사결정을 도모하기 위한 목적을 가지고 있다. 일반적인 조치(예. 첨부문서)가 모든 의약품에 적용되는 반면, 추가적인 위해성 최소화 활동은 의약품의 안전하고 효과적인 사용에 필수적이라고 여겨질 때에만 도입한다.

추가적인 위해성 완화 조치는 목적, 설계, 목표 대상 및 복잡성에 따라 폭넓게 달라질 수 있다. 이러한 조치는 중요한 위해성 및/또는 부작용 관리와 관련된 약물치료 모니터링을 돕기 위한 목적으로, 투여금기 환자 제외와 함께 적절한 환자 선정 안내 시 이용될 수 있다. 또한, 의약품 사용과오(medication error)로 발생한 위해성을 최소화 하거나 첨부문서 만으로는 적절한 의약품 투여가 가능하지 않을 때 적절한 투여 보장을 위하여 특정 조치가 개발될 수 있다.

본 항에는 다음과 같은 추가적인 위해성 완화 조치에 대해 기술하고 있으며, 추가적인 위해성 완화조치 중 하나인 ‘환자용 사용설명서’는 동 가이드라인 4.나.항 및 “의약품의 환자용 사용설명서 작성 해설서(식약처)”를 참고한다.

- 교육 프로그램(educational programmes)
- 약물 사용 관리 프로그램(안전사용보장조치, controlled access programmes)
- 기타 위해성 완화 조치

1) 교육 프로그램

교육 프로그램은 첨부문서 내 정보 보완을 위한 목적과 함께 특정 대상 집단에 대한 의사소통을 기반으로 한다. 모든 교육자료는 실행 가능한(actionable) 목표에 중점을 두며, 선정된 위해성 예방 및 최소화를 위해 실행하는 조치사항을 기술하며 명확하고 간결한 내용으로 제공한다.

교육 프로그램의 목적은 위해성을 최소화하도록 의료전문가 및 환자들의 행동에 긍정적으로 영향을 미침으로써 의약품의 사용을 개선하는 것이다. 그러므로 교육자료는 목표 집단 교육에 대하여 실행 가능한(actionable) 권고사항이 있고, 이러한 조치를 적용하는 것이 주요 위해성의 최소화 및/또는 유익성-위해성 균형의 최적화에 필수적이라고 간주된다는 점을 전제로 하여 만들어져야 한다. 교육 프로그램 측면에서 도구는 여러 다른 목표 집단을 대상으로 할 수 있고, 하나 이상의 안전성 우려사항을 다룰 수 있으며, 도구와 미디어를 통합 활용하여 전달할 수 있다(예. 문서, 음성, 영상, 웹, 직접교육(in-person training)). 이상적으로, 교육자료는 인터넷 장애 또는 인터넷 접속 등으로 접근성이 제한되지 않도록 하기 위하여 다양한 형식으로 이용 가능해야 한다. 실행 가능할 경우, 목표 집단에 대한 도구와 미디어의 적절성(예. 적합한 언어, 그림, 도표 또는 기타 그림·사진 지원)은 이행 단계 성공을 최적화하기 위해 사전에 사용자 테스트를 한다.

교육자료의 내용은 첨부문서와 같은 의약품에 대하여 최근 허가된 제품정보와 완전하게 일치해야 하고, 첨부문서 정보를 반복하기 보다는 추가해야 한다. 직·간접적 홍보 요소들은 포함되어서는 안 되며, 교육자료는 제품 관련 위해성과 추가적인 위해성을 최소화하는데 필요한 위해성 관리에 초점을 둔다.

교육 프로그램은 홍보활동과 구분되어야 하며, 교육 프로그램을 통해 수집한 의사나 환자의 연락처는 홍보활동에 사용해서는 안 된다.

다음에 기술된 교육 도구는 추가적인 위해성 최소화 목적을 위한 교육 프로그램 개발과 함께 개별적으로 또는 통합적으로 고려될 수 있다.

① 교육 도구

교육 도구는 명확히 정의된 범위를 가지고 있어야 하고, 제안된 도구로 다루고자 하는 중요한 위해성, 해당 위해성의 특성, 이러한 위해성 최소화를 위해 의료전문가 및/또는 환자가 취해야 할 특정 단계와 관련하여 명확한 설명을 포함해야 한다. 이러한 정보는 위해성관리계획에 기술된 특정 안전성 우려사항과 관련된 명확하게 정의된 조치사항에 중점을 두고, 안전성 우려사항과 즉각적으로 관련이 없는 첨부문서에 이미 적절하게 나와 있는 정보를 포함시킴으로써 내용이 흐려져서는 안 된다. 교육 도구를 읽는 사람에게 첨부문서를 참조하도록 명시한다. 교육자료가 안전하고 효과적인 사용을 보장하고 선정된 중요한 위해성을 적절하게 관리하는데 필수적이라는 도입 문구에 더하여, 교육 도구에 다음의 요소들을 제공할 수 있다:

- 환자 선정, 시험, 모니터링 등 처방에 대한 지침
- (의료전문가 및 환자 또는 보호자에 대한) 위해성 관리 지침
- 특별 관심 대상 부작용 보고 방법 및 보고 대상에 관한 지침

- 의료전문가 대상 교육 도구

의료전문가 대상 교육 도구의 목적은 의약품과 다음을 포함하는 추가적인 위해성 완화 조치를 필요로 하는 특정 중요한 위해성과 관련된 사용에 대한 특별 권고사항(해야 할 것) 및/또는 금기사항(하지 말아야 할 것) 및/또는 경고사항(예. 부작용 관리법)을 전달하는 것이다:

- 환자 선정
- 투여용량, 시험, 모니터링과 같은 약물치료 관리
- 특별한 투여절차 또는 의약품 조제

- 환자에게 제공할 필요가 있는 세부 정보

특정 도구의 양식은 전달할 메시지에 따라 다르다. 예를 들어, 환자에게 처방하기 전에 여러 조치가 필요할 경우에는 “체크리스트(checklist)”가 가장 적합한 양식이 될 수 있다. 부작용의 조기 인지 및 관리에 중점을 두어 특정 중요한 위해성에 대한 인식 향상을 위해서는 “브로슈어(brochure)”가 더 적절한 반면, 특정 임상 환경에서 “전시용 포스터(posters for display)”에는 유용한 치료 또는 투여용량 기준 지침을 포함할 수 있다. 도구의 목적에 따라 다른 양식이 선호될 수 있다.

- 환자 및/또는 보호자 대상 교육 도구

환자 및/또는 보호자를 대상으로 하는 교육 도구의 목적은 추가적인 위해성 완화 조치가 필요한 원인이 되는 특정 부작용의 조기 징후 및 증상에 대한 인지 향상과 이러한 징후나 증상이 발생할 경우 취해야 할 최선의 방책에 있다. 적절할 경우, 환자의 교육 도구는 의약품의 안전하고 효과적인 사용에 필요한 모든 단계들을 준수하도록 보장하기 위하여 의약품의 올바른 투여 정보를 제공하고, 환자에게 중요한 활동을 상기시켜 주는데 사용될 수 있다. 중요한 활동의 예로는 환자가 수행 및 기록하며, 궁극적으로 의료전문가와 논의할 필요가 있는 진단 절차나 투여용량 일지(diary of dosing)가 있다.

환자 주의카드

이 도구의 목적은 환자의 현재 치료법과 치료법의 중요한 위해성과 관련된 특별 정보(예. 다른 치료법과의 잠재적인 생명을 위협하는 상호작용)를 환자가 항상 보유하고, 필요 시 관련 의료전문가도 접근할 수 있도록 하는 것이다. 해당 정보는 긴급상황을 포함한 모든 상황에서 주요 완화 메시지 및 요구되는 조치를 전달할 수 있도록 내용을 최소화한다. 환자 주의카드를 손쉽게 휴대할 수 있는 기능(예. 지갑 수납 가능)은 이 도구의 핵심적인 설계 특징이다.

2) 약물 사용 관리 프로그램 (안전사용보장조치)

약물 사용 관리 프로그램(controlled access programme)은 일반적인 위해성 완화 조치로 보장되는 관리 수준 이상으로 의약품 사용을 관리하기 위한 중재(interventions)로 구성되어 있다. 약물 사용 관리 프로그램은 모든 이해관계자들에게 큰 영향을 미치기 때문에 해당 프로그램의 사용은 제한적이어야 하고, 의약품의 증명된 유익성(예. 대체치료법이 없는 중대한 질병 치료, 기존 치료법으로 실패한 환자 치료), 관련된 위해성의

특성(예. 위해성이 생명을 위협함), 해당 프로그램으로 위해성이 관리될 수 있다는 가능성을 바탕으로 해당 의약품에 대한 명확한 치료적 필요성에 따라야 한다. 따라서 약물 사용 관리(controlled access)는 명백하게 유익성이 입증되었지만 안전한 사용 보장을 위해 의약품 처방 또는 조제 이전에 하나 이상의 요건 충족을 조건으로 하는 프로그램 없이는 이용할 수 없는 의약품에 대하여 공중보건 또는 개별 환자에게 유의미한 영향이 있는 중요한 위해성을 최소화하기 위한 경우에만 고려해야 하는 도구이다.

약물 사용 관리 프로그램에서 의약품의 처방, 조제, 사용 전에 충족할 필요가 있는 요건의 예시는 다음과 같다(개별적 또는 통합적으로 포함될 수 있음):

- 특정 시험 및/또는 검사로 엄격하게 정의된 임상기준의 준수를 보장
- 처방자, 조제자 및/또는 환자가 의약품의 중대한 위해성 정보를 받고 이해했음을 문서화
- 특정 자료 수집 시스템에 환자를 등록하여 체계적인 추적조사를 할 수 있도록 절차 수립(예. 환자 등록부)
- 해당 의약품 조제를 위해 등록·승인된 약국에서만 조제가 가능하도록 함

경우에 따라 특정한 방법으로 환자를 시험 또는 모니터하는 요건도 관리 도구로 사용될 수 있다. 예를 들어, 약물치료 전 및/또는 약물치료 동안 환자의 건강상태, 실험실 수치 또는 다른 특성들에 대한 모니터링(예. 심전도, 간기능 검사, 정기적인 혈액검사, 임신검사(임신예방 프로그램의 일부일 수 있음)가 있다. 의약품의 유익성-위해성 균형에 중요한 모니터링이 첨부문서에 따라 이루어지도록 완화 조치를 수행한다.

3) 기타 위해성 최소화 조치

① 유통 관리 시스템

유통 관리 시스템(controlled distribution system)은 의약품의 유통망 단계가 의약품 처방 및/또는 약국 조제까지 추적조사 될 수 있도록 시행하는 일련의 조치를 의미한다. 단일 또는 확인된 여러 배포 지점의 제품주문서 및 출하서는 의약품 추적을 용이하게 한다. 예를 들어, 이러한 종류의 조치는 의약품의 오·남용 예방을 위해 규정에 따라 관리되는 의약품을 대상으로 고려할 수 있다.

② 임신예방 프로그램

임신예방 프로그램(pregnancy prevention programme, PPP)은 알려져 있거나 잠재적인 기형발생 영향이 있는 의약품으로 치료 중 임신 노출을 최소화하는 것을 목표로 하는

중재이다. 해당 프로그램의 범위는 여성 환자가 치료 시작 시 임신하지 않고, 치료 중 및/또는 치료 중단 직후에 임신하지 않도록 보장하는 것이다. 또한 생물학적 아버지의 의약품 사용이 임신 결과에 부정적인 영향을 줄 수 있는 경우 남성 환자를 대상으로 할 수 있다.

PPP는 의약품에 대한 접근을 적절하게 관리하기 위하여 중재와 함께 교육 도구 사용을 통합한다. 따라서 PPP 개발 시 다음의 요인들을 개별 및/또는 복합적으로 고려한다:

- 기형발생 위험과 이러한 위해성을 최소화하는데 요구되는 조치방법에 대하여 알리기 위한 의료전문가 및 환자를 대상으로 하는 교육 도구(예. 두 종류 이상의 피임법 사용 필요성에 대한 지침과 여러 유형의 피임법에 관한 지침, 약물치료 중단 후 임신을 피해야 하는 기간에 대한 정보, 남성 파트너 치료 시 정보)
- 의약품 처방 또는 조제 전에 임신검사를 수행하고, 의료전문가가 음성(negative) 결과를 확인하도록 처방 또는 조제 단계에서의 접근 관리
- 최대 30일 분으로 처방 제한
- 의도하지 않은 임신 시 상담 및 우발적 임신 결과에 대한 평가

임신 등록부(단독 조치방법 또는 PPP의 일환)의 설계 및 이행 시 약물치료 중 또는 약물치료 이후 적절한 기간 내에(예. 3개월) 임신하게 된 환자들의 일반적 등록에 대하여 고려한다. 임신 결과 정보 수집을 위한 이러한 체계적 도구의 사용은 임신 예방 프로그램의 효과성 평가 및/또는 특히 사람 임신자료가 매우 한정적이거나 잠재적 우려가 비임상 자료만을 근거로 할 때 허가 후 초기에 위해성의 추가적인 특성을 확인하는데 도움이 될 수 있다.

③ 의료전문가와의 직접적인 의사소통(DHPC)

의료전문가와의 직접적인 의사소통(direct healthcare professional communication, DHPC)은 특정 조치를 취하거나 의약품과 관련된 의료행위 조정이 필요함을 알리기 위하여 제조판매업자나 규제당국(식약처)이 개별 의료전문가에게 직접 중요한 정보를 전달하는 의사소통 중재이다. 예를 들어, DHPC는 특정 위해성을 최소화하거나 또는 의약품의 부작용 부담을 줄이기 위해 처방행위를 변경하는 것을 목표로 할 수 있다.

다. 위해성 완화 조치의 이행

추가적인 위해성 완화 조치는 정의된 목표 집단에서 지속가능한 방법으로 이행되어야 하는 하나 이상의 중재로 구성될 수 있다. 중재 시기 및 빈도, 목표 집단에 영향을 미

치는 과정에 대하여 주의 깊게 고려한다. 예를 들어, 교육 도구의 일회성 배포는 새로운 처방자 및 사용자를 포함하여 모든 잠재적인 처방자 및/또는 사용자들에게 영향이 미치는데 충분하지 않을 수 있다. 추가적으로 도구의 정기적인 재-배포가 필요할 수 있다. 반대로, 새로운 의약품 출시시기에 요구되는 교육자료는 수년간 이용 가능했었다면 더 이상 필요하지 않을 수도 있다. 위해성 완화 조치는 각각 다른 특정 목표를 가지고 있으므로 경고카드, 약물 사용 관리 프로그램 및 임신예방 프로그램과 같은 일부 조치들은 일반적으로 나중에 허가신청한 동일한 의약품에도 모두 적용하는 반면, DHPC나 교육 자료와 같은 조치는 나중에 허가신청한 의약품에는 필요하지 않을 수 있다. 각 조치의 적절성과 동일의약품에서도 완화 조치의 필요성 여부는 의약품 허가 시 주의 깊게 고려한다(위해성관리계획에도 명확히 해야 함). 홍보자료와의 명확한 구분을 위하여 교육 도구의 설계 및 내용에 대해 주의 깊게 고려한다. 규제당국(식약처) 검토를 위한 교육자료는 홍보자료와 구분되어야 하며, 문서 표지에 해당 자료가 홍보용인지 교육용인지 명확하게 표기한다. 또한, 교육 도구는 “독립형(stand-alone)” 의사소통으로 홍보자료와는 별도로 배포해야 하고, 해당 도구가 홍보자료가 아니며 위해성 최소화 목적을 가지고 있음을 명확하게 명시한다.

라. 위해성 완화 조치의 효과성

추가적인 위해성 완화 조치의 효과성 평가는 중재가 효과적인지 여부와 시정조치가 필요한 이유 및 필요한 시정조치를 설정하는데 필요하다. 추가적인 위해성 완화 도구 대해서는 개별적으로, 위해성 완화 프로그램에 대하여는 전체적으로 평가한다.

효과성 평가는 위해성 완화 조치를 개시하기 위해 필요한 시간, 보건의료 시스템에서 의약품 추정 사용량, 기타 관련 상황을 감안하여 가장 적절한 시기에 실시한다.

하나 이상의 특정 도구 또는 전체 프로그램의 효과성에 대한 정기적인 검토를 적절히 계획한다. 특별히 관련성이 있는 시기의 예는 다음과 같다:

- 개정 가능성을 허용하기 위한 목적으로 위해성 최소와 프로그램의 초기 이행 이후 (예. 12~18개월 이내)
- 위해성 관리계획에 따른 해당 품목의 최종 정기적 유익성·위해성 평가결과 제출 시

효과성을 평가할 때마다 추가적인 위해성 완화 조치 지속 여부에 대해 주의 깊게 고려한다. 효과성 평가는 위해성 완화의 여러 측면들, 즉 과정 자체(계획한 대로 프로그램이 이행된 정도), 목표 대상 집단의 지식 및 행동 변화에 미치는 영향(행동 변화에 영향을

주는 조치), 결과(사전에 규명된 위해성 완화 목표의 장·단기적 충족 정도)를 다루어야 한다. 평가 전략 설계 시, 부정확 또는 허위자료 생성이나 보건의료 시스템 또는 다른 이해관계자에게 과도한 부담을 주는 것을 피하기 위하여 어떤 측면의 과정 및 결과가 실제로 측정될 수 있는지에 대하여 충분히 고려할 필요가 있다. 중재의 각 측면 평가뿐만 아니라 도구의 효과성을 판단하는 실제적인 평가기준 설정 시점에 대하여 시작 전에 주의 깊게 고려하고 계획한다.

추가적인 위해성 완화 조치의 효과성을 평가하기 위하여 다음의 지표를 고려한다:

- 과정 지표(process indicators)
- 결과 지표(outcome indicators)

과정 지표는 추가적인 위해성 완화 조치의 이행 단계가 성공적이었다는 근거를 수집하기 위에 필요하다. 이러한 과정 지표는 프로그램이 계획대로 실행된 정도 및 행동에 대한 의도된 영향이 관찰되었는지 여부를 파악할 수 있어야 한다. 이행 평가기준은 사전에 규명해야 하며, 시간 경과에 따라 추적조사 한다. 또한 이행 과정 평가는 추가적인 위해성 완화 조치가 목표한 특정 중요한 위해성의 관리 유무에 대한 과정 및 인과관계 기전에 대한 이해를 높일 수 있다.

결과 지표는 위해성 완화 조치를 통해 달성한 위해성 관리수준에 대한 전반적인 측정 기준을 제시한다. 예를 들어, 중재의 목표가 부작용의 빈도 및/또는 위해정도를 감소시키는 것이라면, 성공에 대한 긍정적인 기준은 이러한 목표와 관련되어 있을 것이다. 드물기는 하지만 평가가 실행가능하지 않은 것으로 확인된 경우(예, 노출 환자수가 부적절하거나, 매우 드문 이상반응), 효과성 평가는 예외적으로 주의 깊게 해석한 과정 지표 자료를 활용할 수 있다.

효과성 평가 결과, 위해성 완화 조치를 변경 없이 유지하거나 기존 조치계획을 수정하도록 결론을 내릴 수 있다. 대안적으로, ‘위해성 완화 조치가 불충분하며 강화되어야 한다(예, 첨부문서 내 경고 또는 권고사항 변경, 위해성 최소화 권고사항 내용 구체화 및/또는 도구 추가 또는 기존 도구 개선).’는 평가가 있을 수 있다. 위해성 완화 조치가 불균형적이거나 명확한 목표가 결여되어 있어 감소 또는 단순화해야 한다는 또 다른 결정을 내릴 수도 있다(예, 도구의 수 또는 중재 빈도 감소 또는 위해성 완화에 기여하지 못하는 것으로 판명된 중재 삭제). 모든 상황에서 환자와 보건의료 시스템에 대한 부담을 신중히 고려한다.

위해성 관리에서 위해성 완화 조치의 효과성을 평가하는 것 외에도, 위해성 완화 중

재가 단기간 및/또는 장기간 동안 위해성과 관련된 공중보건 내 의도하지 않은 (부정적) 결과를 일으켰는지 모니터링 하는 것 역시 중요하다. 의도하지 않은 결과의 예로 위해성-유익성 균형은 긍정적이나 환자에게 제품 중단이나 의료시스템에 대한 과도한 부담이 포함될 수 있다.

1) 과정 지표

과정 지표는 기존 계획의 이행 및/또는 전달(delivery) 시 변화 정도를 측정하는 척도이다. 과정 지표는 위해성 완화 조치(예, 결과 지표)의 목표 달성 여부 평가를 보완하지만 이를 대체하지는 못한다. 중재의 특성에 따라 수행 평가를 위한 다양한 과정 지표를 확인할 수 있다.

① 목표 집단 도달

위해성 완화 조치에 교육 도구를 이용한 의료전문가 및/또는 환자에게 정보 및 지침을 제공하는 것이 포함된 경우, 배포 및 수령 관련 조치는 이행에 대한 기본 정보를 수집하는데 사용한다. 이러한 평가기준은 자료가 목표 대상에게 전달되었는지 그리고 실제로 목표 집단이 수령했는지 여부를 평가하는데 초점을 맞춰야 한다.

② 임상적 지식 평가

목표 대상 집단의 인지 정도, 교육적 중재 또는 기타 정보 제공(예, 임신 중 약물 노출 예방을 목표로 하는 교육 프로그램을 통해)을 통해 얻은 지식수준 및 태도를 평가하기 위해 과학적으로 엄격한 조사 방법을 적용한다.

조사방법에는 일반적으로 전화 연락, 직접 면담 또는 시간 경과에 따른 반복적인 우편/전자 통신을 통한 자기기입식 표준 질문지가 포함된다. 이러한 접근법은 의료 전문가 및/또는 환자 목표 집단 내의 관심있는 대상자를 포함하여 다양한 표본을 대상으로 태도 및 지식의 모니터링에 적합할 수 있다. 심리 측정을 적절히 사용한다. 실현 가능한 무작위 표본과 적절한 표본 크기를 선정한다. 이와는 반대로 지식을 조사하기 위해 옹호단체(advocacy group) 또는 환자 지원 단체를 이용하는 것은 본질적으로 비뚤림이 나타날 수 있으므로 지양 한다.

조사 목표, 시험 설계, 표본 크기 및 대표성, 종속 변수 및 독립 변수에 대한 정의, 통계 분석이 적절한지에 대해 주의를 기울인다. 가장 적절한 자료 수집 도구(예, 설문지) 선택에 있어 신중한 고려가 필요하다.

③ 임상적 조치 평가

교육적 중재 및/또는 정보 제공의 효과성 평가를 위해 임상적 지식 이외 그로 인한 임상 조치(즉, 처방 행태) 결과도 측정한다. 전자 기록의 이차적 사용 또는 의료 기록 열람을 통한 약물사용연구(DUS)는 목표 집단의 대표성과 적절한 데이터베이스가 제공되는 경우 임상적 조치를 정량화 하는데 유용한 방법이다. 특히 다른 환자 기록(예, 임상 또는 인구 통계학적 자료)과 연계된 처방 기록 분석을 통해 상호작용하는 두 가지 의약품의 병용처방, 실험실 모니터링 권장사항 준수, 환자 선정 및 모니터링 등 처방 행태의 평가를 가능하게 할 수 있다. 의약품 사용자 코호트에 적절한 통계 방법(예, 시계열 분석, 생존 분석, 로지스틱 회귀)을 적용하여 처방이나 사용에 대한 여러 측면을 분석할 수 있으며, 이를 통해 단순한 기술적인 증거 이상의 이해가 가능할 수 있다. 설문조사를 통해 수집된 자료를 기반으로 한 처방 행태에 대한 연구는 임상적 조치의 평가를 위해 이용가능한 자료가 없는 경우에만(예, 보건의료 전문가 및/또는 환자 설문 조사에서 수집 한 자가보고 자료를 기반으로 한 약물사용연구 수행) 고려한다.

2) 결과 지표

위해성 완화 프로그램의 성공에 대한 궁극적인 척도는 안전성 결과(중재 연구 외에 환자의 의약품 노출과 관련된 부작용의 빈도 및/또는 위해정도)이며, 이러한 안전성 결과가 결과 지표가 되어야 한다. 평가는 시판 후 안전성 연구 등에서 얻어진 부작용의 발생률 또는 누적 발생과 같은 결과 빈도의 역학적 척도와 비교를 포함한다. 그러한 접근법이 효과성 평가를 용이하게 하는 경우 적절한 안전성 관련 결과의 사용을 고려한다(예, 임상적 결과변수를 대체하는 적절한 생체지표와 같은 대리 평가변수). 어떤 접근법이라도 역학 조사의 과학적 엄격함과 인정된 원칙이 항상 최종 결과 지표의 평가 지침이 되어야 한다. 위해성 완화 조치의 (예, 사전-사후 설계) 이행 전후의 빈도 비교가 고려되어야 한다. 사전-사후 설계가 실행 불가능한 경우(예, 위해성 최소화 조치가 최초 시판 허가 시점에 적용되는 경우), 문헌 검토, 과거 자료, 일반 대중에서 예상되는 빈도를 통해 얻은 사전에 정의된 참조값 대비 사후 중재를 통해 얻어진 결과 빈도 지표 비교를 활용할 수 있으며 (예, 관측 vs 예측 분석) 시간에 따른 자발보고, 환자 치료 및/또는 위해성 완화 조치 변화를 고려한다. 특정 대조군(reference group)의 선정은 타당성이 확보되어야 한다.

위해성 완화 조치의 효과성 측정 방법은 최소화되는 위해성에 비례해야 한다. 자발

보고율(예, 일정기간 동안 의심되는 부작용 보고 건수)의 사용이 일반적인 위해성 완화와 관련해 허용될 수 있다. 자발보고는 치료 집단의 부작용 빈도를 산출할 경우 신중하게 고려해야 하나 의약품의 부작용이 매우 드물게 발생하고, 일반 집단에서 부작용의 배경 발생률이 매우 낮으며 치료와 부작용 사이에는 강한 연관성이 있는 경우와 같은 매우 특별한 상황에서는 유용할 수 있다. 이러한 상황에서 치료받는 집단의 위해성을 직접적으로 측정할 수 없다면 자발보고는 치료받는 집단의 부작용 빈도의 근사치를 제공할 수 있다. 단, 합리적으로 검증된 자료가 의약품 사용의 맥락에서 보고율을 평가할 위해 확보되어야 한다. 그러나 의심되는 부작용 보고에 영향을 미치는 것으로 잘 알려진 비뚤림이 잘못된 결과를 제공할 수 있다. 예를 들어 의약품의 허가 후 단계에서 발견된 안전성 우려사항에 따라 도입된 위해성 완화 조치는 궁극적으로 보고율을 증가시킬 수 있는 관련 부작용에 대한 인식을 높일 수 있다. 이러한 상황에서 자발보고의 분석은 중재가 효과적이지 않다는 잘못된 결론을 초래할 수 있다. 시간 경과에 따른 보고율의 감소 또한 중재가 효과적이지 않다는 잘못된 결론을 초래할 수 있다.

부록 3. Q&A

1. 허가 및 변경

1.1. (감시계획) 재심사 대상 품목허가 시 시판 후 조사 계획서를 포함하여 위해성 관리계획을 제출한 경우에도 시판 1개월 전까지 재심사를 위한 시판 후 조사계획서를 별도 제출해야 되나요?

☞ 아니요. 「신약 등의 재심사 기준」 제6조제1항 단서조항에 따라 별도로 제출하지 아니할 수 있습니다.

1.2. (감시계획) 위해성 관리계획 제출 대상인 동시에 재심사 대상인 품목임에 따라 약물감시계획을 ‘사용성적조사’로 제출하였습니다. 이 경우, 위해성 관리계획에 포함되는 추가적인 의약품 감시 계획의 재심사 기간 및 조사대상자 수는 「신약 등의 재심사 기준」 등에 따라야 하나요?

☞ RMP 계획서 제출 시, 시판 후 조사 계획서 등을 포함한 약물감시방법을 기재하여야 합니다. 이때, 기재하신 사용성적조사 기간 및 조사대상자 수는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 및 「신약 등의 재심사 기준」 제6조제3항 및 제4항에 따라 정할 수 있습니다.

1.3. (감시계획) 위해성관리계획의 능동적감시로서 사용성적조사를 진행하려고 합니다. 위해성관리계획 제출시에는 사용성적조사 개요만 제출하고, 「신약 등의 재심사 기준」에 따라 시판 전 1개월까지 조사계획서를 식약처에 제출해도 되나요?

☞ 허가 시 위해성관리계획에서 시행할 의약품 감시방법의 개요(synopsis)를 기재하고, 시판 1개월 전까지 RMP 변경을 통하여 구체적인 사항을 제출할 수 있습니다. 이 때, 의약품 감시방법의 개요에는 다음사항이 포함되어야 합니다.

- 의약품 감시방법(개요)

- 조사연구 제목, 조사연구 목적, 조사연구 디자인(지역 병원 활용, 환자등

록프로그램, 이상사례별 모니터링, 시판 후 조사, 표적임상연구, 코호트연구, 환자대조군 연구, 단면 연구 등), 조사 대상자 범위(study population) 및 주요일정(자료 수집 시작/종료일, 최종 연구 보고일 등)

1.4. (감시계획) RMP 계획 단계에서 ‘의약품 감시계획 개요’ 만 제출한 경우, 감시방법의 구체적 사항을 ‘시판 1개월 전까지 제출’ 하도록 하고 있습니다. RMP 승인 후, 새롭게 추가적인 의약품 감시계획의 수립이 필요한 경우 언제, 어떻게 제출해야 하나요?

☞ 추가적인 의약품 감시계획의 수립이 필요한 경우, 즉시 RMP 변경을 통하여 약물감시방법을 추가하고 변경 완료 후 실시하는 것이 바람직합니다.

1.5. (완화 조치) 모든 의약품의 위해성 완화 조치방법은 동일한가요?

☞ 아니요. 개별 의약품의 특성에 따라 일반적/추가적 약물 감시방법 및 일반적/추가적 위해성 완화 조치방법을 설정하여야 합니다.

1.6. (완화 조치) 위해성 완화 조치방법 중 ‘일반적 완화 조치방법’ 과 ‘추가적인 완화 조치방법’ 의 차이점은 무엇인가요?

☞ ‘일반적 완화 조치방법’ 은 모든 의약품에 공통적으로 이루어지는 조치 방법으로서, 제조 판매 후 첨부문서에 의한 정보 제공 등이 있습니다.

한편, ‘추가적인 완화 조치방법’ 은 첨부문서 이외의 추가적인 조치가 필요하다고 판단되는 경우에 설정하는 조치방법으로서 환자용 사용설명서, 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치(환자용/전문가용 교육, 처방·조제 제한, 환자/의사 동의서, 환자 모니터링, 환자등록프로그램, 관리체계운영 등) 등이 있습니다.

1.7. (완화 조치) 위해성 완화 조치방법으로서 일반적인 완화 조치방법만 설정한 경우에도, 위해성 완화 조치 방법의 효과평가를 반드시 실시하여야 하나요?

☞ 추가적인 위해성 완화 조치방법을 설정하지 않고 첨부문서와 같은 일반적인 완화 조치 방법만 설정한 경우 효과평가를 생략할 수 있습니다.

1.8. (완화 조치) RMP에서 설정한 모든 안전성 중점검토 항목에 대하여 첨부 문서에 기재되어 있어야 하나요?

☞ 아니요. 반드시 기재되는 것은 아닙니다. 부족정보 등 안전성 중점검토 항목에 대하여 모두 첨부문서의 사용상의주의사항에 기재할 필요는 없습니다.

1.9. (제네릭) 재심사를 완료하지 못하고 허가취소된 품목과 동일한 의약품 허가받고자 할 때 시판 후 조사를 실시해야 하나요?

☞ 재심사 대상 의약품으로 지정되었으나 품목 허가·취소 또는 취하로 재심사를 미완료한 품목과 동일한 의약품을 허가받고자 하는 경우, 해당 품목은 재심사 대상으로 지정되지는 아니하나, 안전성·유효성 확보를 위한 위해성 관리계획 대상으로 추가적인 의약품 감시계획(‘시판 후 조사’ 또는 ‘비교관찰 연구’ 등) 이행의 의무가 부과됨을 알려드립니다.

이 때 조사 기간 및 조사대상자의 수는 품목별로 검토됩니다. 위의 의무가 완료되지 않은 상황에서 또 다른 동일 품목을 신청하는 경우 위와 동일하게 허가조건이 부과됩니다.

1.10. (변경) 위해성관리계획에서 시판 후 조사 계획서를 제출한 경우, 계획서 변경이 필요하면 위해성관리계획을 변경하여 제출해야 하나요?

☞ 위해성관리계획을 변경하여야 하며, 이 경우, 허가변경(안전성·유효성 심사)으로 진행하시기 바랍니다. 다만, 경미한 변경은 허가변경의 절차 없이 정기보고 제출 시 해당 사항을 제출할 수 있습니다. <본 가이드라인 IV. 위해성 관리 계획 이행·평가 결과 작성 방법 1. 일반사항 참조>

* 근거 : 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제8조제1항 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제3조의2 제1항

1.11. (변경) 품목허가변경 제출시 RMP 계획서상 내용의 변동이 없더라도 RMP 계획서 변경을 제출하여야 하나요?

☞ RMP 계획서상 내용의 변동이 없다면 추가적으로 제출할 필요는 없습니다. 다만, 품목허가변경 시 사용상의주의사항 등 허가사항이 변경된다면 RMP 계획서상 위해성완화조치방법 또는 시판 후 조사 계획서의 내용 변동이 있을 수 있으므로 함께 변경하는 것이 바람직합니다.

1.12. (공동RMP) RMP 대상 의약품에 대하여 품목허가를 받을 때 동일 성분의 기허가 품목이 있다면 기허가 품목과 공동 RMP 수행이 가능한가요?

☞ 기허가 품목과 동일 성분, 동일 투여경로, 동일 효능의 함량 추가 등의 경우에 공동 RMP 수행이 가능합니다. 새로운 투여경로(정맥주사 → 피하주사)이더라도 품목 특성을 고려하여 공동 RMP 수행이 가능할 수 있으며 이러한 경우 식약처와 사전에 논의하시기 바랍니다.

1.13. (유효성) RMP 에서는 유효성 정보도 포함되어야 하나요?

☞ RMP 계획서 작성 항목 중 유효성 중점검토항목에 대한 고려사항이 있습니다. 이 항목은 품목 허가승인 전에 충분히 고려하지 못한 효과 정보가 포함되며 다음과 같은 경우가 해당될 수 있습니다.

- 시판 후에 허가 당시 임상시험에서 검토한 투여 기간을 초과하여 장기간의 투여가 예상되므로 장기 투여시의 유효성에 관한 정보 수집이 필요한 경우
- 허가 당시 대리 평가변수(Surrogate endpoint)로서 유효성을 입증함에 따라 시판 후에 검증된 결과변수를 통해 유효성을 입증할 필요성이 있는 경우
- 시판 후 실제 사용 환경 하에서 유효성을 수집할 필요가 있다고 판단되는 경우

1.14. (약물감시) 추가적인 의약품감시계획 수립 시 국외에서 실시하는 감시 활동을 포함한 모든 연구를 포함하여야 하나요?

☞ 국외에서 실시하는 연구도 포함하여 작성하는 것이 바람직하며, 이때 감시활동은 안전성 중점검토항목의 안전성 문제와 관련이 있어야 하고 홍보 성격의 요소 또는 시장성 확인 등을 위한 연구는 포함하지 않아야 합니다. 다만, 추가적으로 안전성 정보가 수집된 경우 PSUR을 통해 보고하고 필요 시 RMP 업데이트 또는 허가사항에 반영하여야 합니다.

2. 정기보고서

2.1. (조사 미 실시) 의약품 미시판 또는 추가적인 의약품 감시 활동이 이루어지지 않은 경우에는 정기보고서를 제출하지 않아도 되나요?

☞ 아니요. 정기보고 시에는 RMP 이행·평가 결과 및 정기적인 최신 안전성 정보보고서를 제출하여야 합니다. RMP 이행·평가 결과에는 일반적인 의약품 감시활동 및 추가적인 의약품 감시 활동 등이 포함되며, 추가적인 의약품 감시 활동이 이루어지지 않은 경우더라도 일반적인 의약품 감시 활동의 결과 등을 포함하여 정기보고서를 제출하여야 합니다.

2.2. (제출) 위해성 관리계획 및 재심사 대상 품목에 모두 해당하는 경우, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제6호에 따른 이행·평가 보고서와 「신약 등의 재심사 기준」 제7조제1항에 따른 정기보고서를 별도로 제출해야 하나요?

☞ 위해성 관리 계획에 대한 정기 이행·평가 보고에 제출한 서류가 「신약 등의 재심사 기준」에 적합한 경우, 별도의 재심사 정기보고서를 제출할 필요는 없습니다. 시판 후 조사를 실시하지 않은 경우 미 실시 사유서 및 해당자료를 첨부하여 제출하시기 바랍니다.

* 근거 : 「신약 등의 재심사 기준」 제7조제3항

2.3. (자료범위) RMP 정기 이행·평가 작성 시 [별표] 위해성 관리 계획 이행 현황 요약표에 포함하여야 하는 자료의 범위는?

☞ 총리령 [별표4의3]에 따라 수집한 국내외 자료를 요약하여 기술하고 국내 수집한 안전성 정보에 대해서는 본 가이드라인 ‘붙임 4. 국내 이상사례 보고 일람표’에 따라 작성하여 제출할 수 있습니다.

2.4. (보고일정) 품목 허가 시, 기허가 품목과 공동으로 RMP를 진행하는 경우 정기보고 일정도 기허가 품목에 맞출 수 있나요?

☞ 기허가 품목과 공동 RMP 진행이 가능한 경우(동일 투여경로, 동일 성분, 동일 효능의 함량 추가 등)라면, 재심사의 잔여기간 부여 품목의 정기보고와 같이 후발의약품의 RMP 정기보고 일정을 기허가 품목의 일정에 맞출 수 있습니다. 다만, 정기보고는 품목별로 제출하여야 합니다.

2.5. (보고기간) RMP 정기 이행·평가 작성의 보고는 허가 후 2년간은 6개월 그 후 1년마다 보고하여야 하는데, 그 주기의 변경이 가능한가요?

☞ RMP 계획서 변경을 통하여 정기이행평가의 보고주기를 변경(종결 포함)할 수 있습니다. 다만, 재심사 대상의약품인 경우 재심사 기간 만료 후 변경이 가능하며, 안전성·유효성 확보 여부, 해당 의약품의 특성 등 타당한 변경사유를 제출하여야 합니다.

2.6. (보고기간) 정기적인 최신 안전성정보 보고는 허가 후 2년간은 6개월 그 후 1년마다 보고하여야 하는데, 그 주기의 변경이 가능한가요?

☞ RMP 계획서 변경을 통하여 최신 안전성정보 보고의 보고주기를 변경할 수 있습니다. 다만, 재심사 대상의약품인 경우 재심사 기간 만료 후 변경이 가능하며, 안전성·유효성 확보 여부, 해당 의약품의 특성 등 타당한 변경사유를 제출하여야 합니다. 이 때, 보고의 종결은 해당하지 않습니다.

2.7. (보고기간) 재심사 신청은 4년 또는 6년의 기간 만료 후 3개월 이내에

제출하고, RMP 정기보고는 보고기간 만료 후 2개월 이내에 보고하고 있습니다. 재심사 신청 시 RMP 정기보고가 면제될 수 있나요?

☞ 재심사 신청자료는 4년 또는 6년간의 종합 분석·평가 내용이 제출되어야 하나, RMP 정기보고는 6개월 또는 1년간 수집된 안전성 정보가 제출됩니다. 따라서 각각의 시점에 별도 제출되는 것이 바람직합니다. 다만, RMP 정기보고에서 추가적인 약물감시활동이 재심사의 시판 후 조사로서 제출된 경우, 재심사 기간 만료일이 포함된 차수의 정기보고에서는 추가적인 약물감시활동 결과를 별도 제출하지 않을 수 있습니다.

2.8. (보고기간) 잔여 재심사 기간을 부여 받은 품목의 경우에는 잔여 기간 동안만 위해성관리계획에 대한 정기보고를 하면 되나요?

☞ 위해성관리계획은 의약품의 전주기적 안전관리 제도이므로 품목허가권자는 재심사 기간 이후에도 위해성관리계획에 대한 정기보고를 제출하여야 합니다. 다만, 위해성관리계획의 계획서 변경을 통하여 정기이행평가의 보고주기를 변경(종결 포함)할 수 있습니다.

2.9. (보고기간) 잔여 재심사 기간을 부여 받은 품목의 경우, 위해성관리계획의 정기보고 주기는 재심사 정기 보고 주기와 동일한가요?

☞ 품목허가권자는 해당 의약품의 위해성관리계획 제출 시 잔여 재심사기간의 정기 보고 주기를 고려하여, RMP 정기보고의 주기를 정하여야 합니다. (예, 제품 허가 후 2년이 지나고 승인받은 제품에서 ‘1년마다’ 정기 보고 가능) 다만, 별도의 보고 주기를 정하지 아니한 경우, 총리령 [별표 4의3] 제8호에 따라 허가 후부터 2년간은 6개월 마다, 그 이후는 1년마다 보고하여야 합니다.

2.10. (PBRER) 정기이행평가 제출 시 총리령 [별지 제77호의4서식]에 따라 반드시 표로 작성하여야 하나요?

☞ 표의 세부사항을 모두 포함한다면 반드시 표로 작성할 필요는 없습니다.

2.11. (PBRER) 총리령 [별지 제77호의4서식] 작성 시 반드시 국내외 정보를 통합하여 작성하여야 하나요?

☞ 국내외 수집자료를 통합분석하여 작성하는 것이 바람직하나, 통합분석이 어려울 경우 국내 및 국외 별도로 분석하여 작성하여 제출할 수 있습니다.

2.12. (PBRER) 시판 후 조사 정기보고서에 들어가야 하는 내용 중 ‘이상사례 등에 관한 국내·외의 안전성에 관한 보고자료, 문헌 및 학회정보 등 안전성에 관한 보고자료 및 판매현황 및 외국의 허가현황’은 정기적인 유익성-위해성 평가보고(PBRER)에 포함되어 있습니다. 위해성관리계획의 일환으로 PBRER가 제출될 경우 시판 후 조사 정기보고서 중 위의 세가지 사항은 생략이 가능한가요?

☞ 시판 후 조사 정기보고서와 PBRER이 동시에 제출되어 중복된다면, 시판 후 조사 정기보고서 내 해당항목의 작성이 면제될 수 있습니다. 다만, 생략 시 시판 후 조사 정기보고서 내 ‘PBRER 해당 항목 참조’를 추가 명시해 주시기 바랍니다.

* 근거 : 「신약 등의 재심사 기준」 제7조제3항

2.13. (PBRER) 글로벌 PBRER을 제출할 경우 외국어 원본만 제출할 수 있나요?

☞ 총리령 [별표4의3] 제8호라목에 따라 영어 원문으로 작성된 [별지 제77호의4서식]을 제출하는 경우, 보고서의 목차별 주요 내용을 한글로 작성하여 함께 제출하여야 합니다.

2.14. (PBRER) PBRER 작성 시 제출 자료의 범위는 어떻게 되나요?

☞ 국내에서 실시하는 시판 후 조사 외에도 품목허가권자가 수집한 모든 자료에 대하여 포함하여야 합니다. 이때 제출되어야 하는 자료는 본 가이드라인의 ‘Ⅳ. 위해성관리계획 이행·평가결과작성’ 및 ‘Ⅴ. 정기적인 최신 안전성정보 보고’항을 참고하시기 바랍니다.

2.15. (원시자료) 품목허가권자가 한국의약품안전관리원으로 보고한 자료 외에도 국내에서 해당 의약품으로 인하여 보고된 이상사례를 수집할 수 있나요?

☞ 한국의약품안전관리원(KIDS)은 의약품 등 투여 후 이상사례가 발생하였을 때 이에 대한 정보를 의약품이상사례보고시스템(KARES)을 통해 보고 받고 있습니다. 품목허가권자는 KIDS에 ‘의약품부작용보고 원시자료’ 요청을 통하여 해당업체의 자사허가품목에 대하여 업체에서 보고한 부작용을 포함한 최근 10년간의 자료를 무료로 제공받을 수 있습니다.

* 한국의약품안전관리원 안전정보공개(<https://open.drugsafe.or.kr>) 또는 한국의약품안전관리원(www.drugsafe.or.kr)의 ‘안전정보공개’ 참조

2.16. (PBRER) 붙임3. [별지 제77호의4서식] 작성 시 ‘사망 등의 중대한 이상사례에 대한 약물과의 인과관계, 업체의 의견’ 등은 어느 항목에 기술하여야 하나요?

☞ ‘실마리정보와 위해성 평가’ 항에 해당사항을 기술할 수 있습니다.

2.17. (자료허여) 서로 다른 품목허가권자가 동일 주성분을 가진 의약품을 판매하는 경우에는 동일한 PBRER을 제출할 수 있나요?

☞ 각각의 품목허가권자가 별도의 보고서를 제출하여야 하나, 다만, RMP 계획서가 동일하고 품목허가권자 간에 자료사용이 허락된 경우에는 정기 보고서의 세부내용을 상대 품목허가권자의 보고서로 갈음하여 제출할 수 있습니다.

* 근거 : 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제8호 다목

3. 기타

3.1. (대상) 재심사 또는 RMP 대상 품목 중 “이미 허가된 의약품과 유효성분 및 투여경로는 동일하나 명백하게 다른 효능·효과를 추가한 전문의약품 “에

해당하는 경우에서 ‘명백하게 다른 효능·효과’의 일반적인 의미는 무엇인가요?

☞ 추가하고자하는 효능·효과가 이미 허가된 품목의 효능군 분류번호가 상이하다고 판단되는 경우로서 치료 대상 질환의 종류, 생리·병리학적 발병 기전, 증상 등을 종합하여 판단하고 있음을 알려드립니다.

※ 예시

- ① 명백하게 다른 효능·효과 인정 사례 : 탈모 vs. 전립선비대증, 발기부전 vs. 폐동맥고혈압, 간질 vs. 신경병증성 통증 등
- ② 불인정 사례 : 수술 후 통증 vs. 치통, 골관절염 통증 vs. 류마티스성 관절염 통증 등

3.2. (자료보호) RMP 제출 대상 의약품인 경우, 능동감시/비교관찰 연구 중에 무조건 시판 후 조사를 포함해야하는 건지요? 다른 연구방법으로 해도 된다면 마찬가지로 자료가 보호되나요?

☞ 의약품 특성에 따라 최적의 의약품 감시 방법을 선택해야 하며, 위해성 관리 계획 제출 대상 의약품은 능동감시 또는 비교관찰 연구 중 어느 하나를 반드시 포함해야 합니다. 또한, 자료보호는 위해성관리계획과 별개의 사항이며, 능동적 감시에서 반드시 시판 후 조사를 포함하여야 하는 것은 아닙니다.

3.3. (RMP 추가지정) 이미 허가된 의약품에 대하여 시판 후 중대한 부작용 발생 등으로 인하여 RMP 대상품목으로 지정된 경우라도 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」[별표 6의2]제5호에 따라, 의약품 감시 활동 중 능동적 감시 또는 비교관찰 연구 중 어느 하나를 반드시 포함하여 하나요?

☞ 기허가 품목임을 감안하여 해당 능동적 감시 또는 비교관찰 연구 중 어느 하나를 반드시 포함하지 아니할 수 있습니다. 다만, 품목의 특성에 따라 일반적 약물감시활동 외에 추가적인 약물감시활동이 필요한 경우가

있을 수 있습니다.

3.4. (추가지시) RMP 이행·평가 결과에 따라 추가적인 안전성조사 실시를 지시 할 수 있나요?

☞ 총리령 [별표 4의3] 제12호(자료제출 등)에 따라 식약처장은 안전성정보 평가 결과에 따라 필요한 경우 ▲[별표 4]의 의약품 임상시험 관리기준에 따른 임상시험 ▲약물역학연구 ▲이상사례·약물이상반응 집중모니터링 ▲그 외 의약품 유효성·안전성을 입증할 수 있는 방법에 따른 조사연구를 지시할 수 있습니다.

3.5. (자료공개) 식약처에 제출된 RMP는 「약사법」 제88조 및 「공공기관의 정보공개에 관한 법률」에 따라 해당 위해성 관리 계획의 주요내용을 식약처 홈페이지에 공개하도록 하고 있습니다. 식약처 홈페이지 어느 위치에서 자료를 확인 할 수 있나요?

☞ 다음의 사이트에서 품목개요, 안전성 중점검토 항목별 약물감시방법 및 위해성 완화조치방법의 주요내용을 확인할 수 있습니다.

* 식품의약품안전평가원(www.nifds.go.kr) > 사업소개 > 의약품 > 허가심사 > 의약품등 심사결과정보공개

3.6. (용어) 정기보고 시 이상사례는 어떤 용어를 사용하여야 하나요?

☞ 허가 시 사용상의 주의사항 등에 반영되는 용어와 같은 MedDRA의 PT(Preferred) Term(사용 버전 표기)을 사용하여 보고하는 것이 바람직합니다. 다만, 그 하위단계용어 사용이 불가피할 경우 KIDS 부작용 보고는 MedDRA 최하위 용어인 LLT를 사용하여 보고할 수 있습니다.

“의약품의 위해성관리계획 가이드라인(민원인 안내서)”

발 행 일 2019년 12월

발 행 인 이의경

편집위원장 김영옥

편 집 위 원 식품의약품안전처 의약품안전평가과
문은희, 조창희, 엄소영, 조일영, 정희금, 김대승, 김보라
식품의약품안전평가원 순환계약품과
김미정, 정주연, 유선애
의약품 위해성관리계획 산·관 협의체

문 의 처 식품의약품안전처 의약품안전평가과
Tel : 043-719-2711, 2713 Fax : 043-719-2700

주 소 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명 2로 187,
오송보건의료행정타운 식품의약품안전처 의약품안전국
