

등록번호

안내서-

청렴^한세상

기허가 의약품의 신규 적응증 복합제 개발 가이드라인 [민원인 안내서]

2023. 11. 30.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 순환신경계약품과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

기허가 의약품의 신규 적응증 개발 복합제 개발 가이드라인

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

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

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2023 년 11 월 30 일

담당자
확 인(부서장)

우 나 리
오 호 정

이 안내서는 기허가 의약품을 조합하여 신규 적응증 복합제를 개발할 때의 고려사항에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2023년 11월 30일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

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

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 순환신경계약품과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3004, 3018

팩스번호: 043-719-3000

목 차

1. 서론	1
2. 관련 규정	1
3. 적용 범위	2
4. 일반적 고려사항	2
4.1. 복합제 개발의 기본원칙	3
4.2. 기허가된 단일제를 새로운 적응증의 복합제로 개발하는 경우	3
5. 비임상시험 자료	4
5.1. 복합제의 약리학적 활성 규명	4
5.2. 독성에 관한 자료	5
6. 임상시험 자료	5
6.1. 초기 임상시험(1상 임상시험)	5
6.2. 임상약리시험	6
6.3. 개념증명시험(2상 임상시험)	6
6.4. 치료적 확증 임상시험(3상 임상시험)	9
7. 참고자료	11

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-	2023.11.30.	제정

기허가 의약품의 신규 적응증 복합제 개발 가이드라인

1. 서론

의약품의 병용요법은 다양한 질병에서 환자의 임상적 반응의 개선을 목적으로 적용되는 중요한 치료 형태이다. 과학의 발전으로 인하여 질병에 대한 병태생리학적 이해가 증가함에 따라 여러 개의 작용기전, 치료 목표를 이용하여 치료 반응을 개선하고 약물 저항성이나 이상반응을 최소화하기 위한 복합제 개발이 활발히 이루어지고 있다. 이러한 양상은 기허가된 약물을 새로운 적응증으로 개발하는 과정 (repositioning)에서도 활발히 연구되어 기허가된 약물을 새로운 적응증의 복합제로 개발하고자 하는 수요가 증가하고 있다.

본 가이드라인은 기허가된 단일제를 새로운 적응증의 복합제로 개발하고자 할 때 일반적으로 고려해야 할 사항, 비임상시험과 임상시험에 대한 권고사항을 안내함으로써 의약품 개발에 도움을 주고자 마련하였다.

2. 관련 규정

“복합제”란 2종 이상의 주성분을 함유하는 의약품을 말하며¹⁾, 기허가된 단일제를 새로운 적응증의 복합제로 개발하고자 하는 경우, 관련 규정은 다음과 같다.

「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) [별표 1] 중

- II. 자료제출의약품, 2. 새로운 효능군 의약품
- II. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성(단일제 또는 복합제 → 새로운 조성 복합제)

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시) [별표 1] 중

- 3. 신조성 의약품
- 5. 신효능 의약품

1) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처 고시)」 제2조제2호

「의약품등의 독성시험기준」(식품의약품안전처 고시) 제4조(복합제에 대한 제제별 독성시험기준) 및 [별표 12]

본 가이드라인은 다음의 가이드라인과 함께 적용되어야 한다. 특정 효능군의 복합제에 대한 가이드라인이 있는 경우 해당 가이드라인을 함께 참고한다.

- 복합제 임상시험 가이드라인(식품의약품안전평가원, 2022)
- 약물상호작용연구 및 표시기재 가이드라인(식품의약품안전평가원, 2015)
- 의약품 비임상시험 가이드라인(식품의약품안전평가원, 2015)
- 의약품 비임상시험 가이드라인 질의응답집(식품의약품안전평가원, 2018)

3. 적용 범위

본 가이드라인은 국내 이미 허가된 바 있는 의약품으로 구성된 복합제로서, 개발하고자 하는 복합제의 효능·효과에 대하여 허가되지 않은 개별 성분을 포함하는 복합제에 적용한다. 본 가이드라인에서는 두 가지 성분을 함유하는 복합제에 관하여 기술하고 있으나, 3개 이상의 성분을 함유하는 복합제에도 원칙적으로 동일하게 적용된다.

또한 본 가이드라인은 신물질을 포함하는 복합제에는 적용하지 않으며, 생물 의약품 및 생약제제가 포함된 복합제의 경우에는 별도의 논의가 필요하다.

4. 일반적 고려사항

국내 이미 허가된 의약품을 조합하여 새로운 적응증의 복합제로 개발하는 경우, 다음의 기준을 고려하여 검토한다.

다만, 새로운 적응증의 복합제 개발 시 해당 적응증의 특성, 투여 용량, 대상 환자군, 기 허가사항 및 활용 가능한 정보 수준 등에 따라 수행되어야 하는 비임상 및 임상시험의 종류가 달라질 수 있으므로 식품의약품안전처 담당부서와 개발 초기부터 논의할 것을 권고한다.

4.1. 복합제 개발의 기본원칙

기허가된 단일제를 새로운 적응증의 복합제로 개발하는 경우에도 복합제 개발의 기본적인 원칙은 준수되어야 한다. 복합제를 개발하기 위해서는 각 구성성분이 목표하는 효능·효과에 기여함을 확인하고, 복합제의 안전성 및 유효성이 확립되었음을 입증하여야 한다.

4.2. 기허가된 단일제를 새로운 적응증의 복합제로 개발하는 경우

일반적으로 기허가된 의약품을 새로운 적응증의 복합제로 개발하고자 하는 경우에는 목표 적응증에 대하여 각 단일제의 안전성 및 유효성을 먼저 입증한 후 복합제를 개발하는 것이 권장된다.

새로운 적응증에 대하여 복합제로 바로 개발하는 경우에는 각 단일제에 대한 안전성·유효성을 입증한 후 복합제를 개발하는 경우에 비해 각 성분에 대한 안전성, 유효성, 용량 반응성 등 임상 정보가 적어진다. 그러나 어떤 경우에는 개별 약물의 특성에 따라 임상시험을 수행하는 것이 적절하지 않거나 임상 정보 수집이 어려울 수도 있다. 따라서 다음 사항을 고려하여 새로운 적응증에 대하여 복합제로서 개발하는 것이 적절한지 평가한다.

- 생명을 위협하는 또는 중대한 질병²⁾을 치료하기 위한 목적으로 개발
- 생물학적 근거가 매우 강하여, 복합제 개발의 타당성이 설명됨
(예: 질병의 기원이나 질병의 발달 기전 상 동일한 분자 수준의 경로 또는 단계에서 뚜렷이 다른 타겟을 억제하는 경우, 일차성 또는 보상성 경로 모두를 억제하는 경우, 동일한 타겟의 상이한 결합부위에서 억제 작용을 나타내어 내성을 감소시키는 경우, 독성을 낮추기 위해 저용량을 사용하는 경우 등)
- 비임상시험 및 임상시험 자료를 통하여 복합제가 적용 가능한 기존 치료법에 비하여 치료학적으로 유의한 개선을 보이며, 개별 성분에 비하여 우월함을 입증함

2) 생명을 위협하는 질병 또는 일상적 기능 수행에 상당한 지장을 주는 이환을 동반하는 질병 또는 상태. 일시적이고 일회성인 이환은 이 정의에 해당되지 않지만 이환이 오래 지속되거나 재발하는 경우는 비가역적이 아니어도 이 정의에 해당된다. 질병 또는 상태가 중대한지 여부는 생존, 일상적 기능 수행, 또는 치료하지 않고 방치했을 때 질환의 상태가 악화될 가능성 등과 같은 인자들에 미치는 영향을 고려하여 임상적 판단에 따라 판정한다(의약품의 신속심사 적용기준에 대한 가이드라인, 식품의약품안전평가원, 2021).

- 개별 성분 및 복합제의 활성화에 대한 비임상적 특성 규명 또는 확립된 바이오마커를 사용한 단기간의 임상시험을 통하여, 복합제가 적용 가능한 기존 치료법에 비해 비하여 치료학적으로 유의한 개선을 보이며 개별 성분에 비하여 우월함을 입증함
- 비임상 모델에서 복합제는 확실한 활성이 있고 개별 성분에 비해 활성의 증가, 지속되는 반응(내성의 지연 등) 또는 더 나은 독성 프로파일을 나타냄을 입증함
- 개별 성분이 독립적으로 개발될 수 없는 사유가 있음
(예: 개발하고자 하는 적응증에서 단독요법 사용 시 내성이 발생하는 경우, 개별 성분이 단독요법에서 매우 제한된 활성이 예상되는 경우 등)

5. 비임상시험 자료

5.1. 복합제의 약리학적 활성 규명

복합제 개발을 위해서는 개발하고자 하는 질환에 대한 생물학적 정보가 충분히 제공되어야 하며, 해당 질병 또는 증상을 치료하기 위하여 두 성분을 병용하는 것에 대한 타당성이 생물학적으로 설명되어야 한다. 이는 생체 내 또는 생체 외 시험을 통해 개별 약물의 작용기전을 입증하고, 해당 약리기전이 목표 적응증과의 임상적 관련성을 가짐을 제시함으로써 설명될 수 있다.

항암제에서 세포 증식 과정의 서로 다른 단계에 관여하는 경우, 감염병 치료에서 서로 다른 대사성 경로를 표적으로 하는 경우, 병원균이 치료제에 대한 저항성을 획득하는 기회를 감소시키거나 저항성 유기체(예: 다제내성 결핵균)에 대한 유효성을 증가시키기 위하여 병원균 복제 사이클의 다른 단계를 표적으로 하는 경우 등이 약리기전 상 복합제로 개발하는 타당성을 제시한 예에 해당한다.

목표하는 질환 또는 증상과 관련된 생체 내 또는 생체 외 모델에서의 효력시험 결과가 복합제 개발의 생물학적 타당성을 뒷받침할 수 있는 근거로서 제시되어야 한다(생체 내 효력시험이 권장됨). 생체 내 또는 생체 외 모델에서 개별 성분의 활성화와 복합제의 활성이 비교되어야 한다. 복합제로서 현저한 활성을 나타내며, 개별 성분의 효력과 비교 시 더 큰 활성, 좀 더 지속되는 반응(예: 내성 지연), 또는 유리한 독성 프로파일 등 개선된 점이 확인되어야 한다. 복합제의 활성화에 대한 자료뿐만 아니라

적절한 모델에서 평가된 개별 성분 및 복합제의 예측 유효 용량 범위 및 상대적 용량에 대한 정보도 제시되어야 한다.

작용기전 등 약리학적 활성을 통한 복합제 개발 타당성은 새로운 적응증에 대한 약물을 개발할 때 가장 먼저 검토되는 것이 원칙이나, 용량 반응을 포함한 효력시험 자료는 환자를 대상으로 안전성 및 유효성을 평가하는 임상시험계획 승인 전까지 제출할 수 있다.

5.2. 독성에 관한 자료

복합제의 비임상시험은 「의약품등의 독성시험기준」, 「의약품 비임상시험 가이드라인」 및 ICH M3(R2)를 참고한다.

기허가된 단일제의 허가사항을 고려할 때, 복합제의 목표 적응증에서 개별 성분의 전신 노출도가 증가하거나 투여경로가 변경되지 않는 경우에는 원칙적으로 개별 성분의 독성에 관한 자료는 생략할 수 있다. 전신 노출도가 증가(투여 용량, 투여 기간)하는 경우에는 사용기간에 따른 반복투여독성시험 자료, 발암성시험 자료 등이 요구될 수 있다.

6. 임상시험 자료

6.1. 초기 임상시험(1상 임상시험)

각 단일제의 기허가된 범위를 초과하는 용량의 경우에는, 1상 임상시험을 통해 개별 성분의 안전성에 대한 평가가 필요하다.

유효성을 평가하는 최초 시험에서 복합제의 시작 용량, 용량 증량 간격, 용량-반응 시험에 사용되는 용량 범위 등은 개별 성분의 안전성 자료를 바탕으로 결정하여야 한다. 약물의 독성으로 건강한 사람에게 투여가 불가하거나, 시험 약물의 단독 투여가 단기간이라고 하더라도 해당 질환의 환자에게 비윤리적인 경우와 같이 사람에게서 개별 성분에 대한 안전성 평가가 불가능한 경우에는 최초의 복합제 투여 용량을 결정하기 위하여 복합제에 대한 비임상시험 자료를 근거로 할 수 있다.

6.2. 임상약리시험

2상 임상시험에서 복합제 및 개별 성분의 적절한 용량 설정을 뒷받침하는 근거가 제시되어야 하며, 이는 임상약리시험을 통한 다양한 정보를 바탕으로 한다.

이미 허가된 의약품이지만 목표 적응증에 대한 개별 성분의 유효 용량이 확인되지 않은 상태에서는 가능하면 개별 성분에 대한 용량-반응을 별도로 평가한 후 이를 활용하여 용량 탐색 시험의 복합제 용량을 결정한다. 또한 복합제의 용량 결정 시 두 성분의 약물상호작용 결과가 함께 고려되어야 한다. 바이오마커 등 약물학적 활성을 평가하는 유용한 방법이 확립되어 있는 경우에는 용량-반응 결정 시 이를 활용할 수 있다.

개별 성분을 단독으로 투여할 수 없는 경우에는 다양한 용량 및 용량비로 시험을 수행하여 용량 설정 근거를 마련한다. 개별 성분 중 활성이 전혀 없거나 매우 제한적인 활성만을 나타내는 성분을 포함하는 경우, 용량-반응은 활성을 갖는 성분과 갖지 않는 성분 각각에 대한 몇 가지 용량 조합에서 평가한다.

목표하는 적응증과 관련하여 개별 성분의 예측 유효 용량이 임상 문헌 등 객관적인 입증 자료를 통하여 과학적으로 설명이 가능한 경우에는 이를 활용하여 2상 임상시험에서의 복합제 및 개별 성분의 적절한 용량을 설정할 수 있다.

새로운 적응증의 복합제 개발 시 해당 적응증의 특성, 투여 용량, 대상 환자군, 기 허가사항 및 활용 가능한 정보 수준 등에 따라 수행되어야 하는 임상약리시험은 다양하므로 본 가이드라인에 국한되지 않으며, 식품의약품안전처 담당부서와 상의할 것을 권고한다.

6.3. 개념증명시험(2상 임상시험)

일반적으로 2상 임상시험에서는 다음 내용을 확인한다.

- 개별 성분에 대한 기여도를 임상 투여 예상 용량을 포함한 충분한 용량 범위에서 확인한다.
- 복합제의 유효성에 대한 근거를 제공한다.

- 3상 임상시험을 위한 복합제의 용량을 최적화한다.

요구되는 임상 자료의 양과 유형, 적절한 시험 설계는 개발하고자 하는 복합제의 특성, 목표 적응증, 기타 여러 요소에 따라 다양할 수 있다. 개별 성분의 복합제에 대한 기여도를 평가하기 위한 요인 설계(factorial design)가 일반적으로 선호된다. 그러나 적응증에 따라 임상시험에서 개별 성분을 단독요법으로 사용하는 것이 적절하지 않거나 단독요법의 투여 기간을 단기간으로 제한해야 하는 상황이 발생할 수 있으며, 이와 같은 상황에서는 요인 설계가 제한적으로 이용될 수 있다.

다음은 복합제 개별 성분의 특성에 따른 임상시험 설계에 대한 예시이다. 첫 번째 시나리오는 개별 성분이 단독으로 활성을 가지며 개별적으로 투여될 수 있는 경우로 표준적인 요인 설계와 적응적 요인 설계(adaptive factorial design)를 포함한다. 두 번째 시나리오는 복합제의 개별 성분이 단독요법으로 투여될 수 없는 경우이다. 세 번째 시나리오는 복합제의 개별 성분 중 하나가 활성이 작거나 없으면서 다른 약물의 활성을 강화시키기 위한 목적으로 포함된 경우이다.

1) 시나리오 1: 각각의 개별 성분이 단독으로 활성을 갖고 개별적으로 투여될 수 있는 경우

앞서 수행한 생체 내·외 시험, 1상 또는 초기 임상시험 자료에서 복합제를 구성하는 개별 성분이 일정한 활성을 가지고 있다는 것이 확인되고, 복합제로서 더 큰 활성을 나타낼 때는 각 단일제 투여군, 위약군 또는 표준치료군(SOC; standard of care), 그리고 복합제를 비교하는(AB vs. A vs. B vs. 위약군 또는 SOC) 4개 시험군으로 구성된 요인 설계 임상시험이 설계될 수 있다. 이 설계를 통하여 복합제에 대한 개별 성분의 기여도를 확인하고 위약군 대비 복합제의 효과 크기를 확인함으로써 복합제의 개념 증명이 가능하다. 만약 확립된 표준치료가 있는 경우, 각 투여군에 표준치료가 추가된 설계를 적용할 수 있다(AB+SOC vs. A+SOC vs. B+SOC vs. 위약+SOC).

적응적 시험 설계로서 앞서 제시된 4개의 시험군을 사용하여 임상시험을 시작하되, 단일 약물이 복합제와 비교하여 훨씬 낮은 활성을 갖는다는 증거가 명확한 시점에 해당 단일 약물 투여군을 조기에 중단시키는 설계가 고려될 수 있다. 이와 같은 설계를 이용하면 활성이 낮은 약물에 대한 환자의 노출을 최소화하면서 복합제의

활성에 대한 개별 성분의 기여도를 입증할 수 있다. 단독 투여군의 초기 종료를 결정할 때는 낮은 활성의 약물에 시험대상자가 노출되는 시간을 최소화하기 위하여 3상 임상시험에서 사용되는 일반적인 평가변수보다 단기간에 약물 효과를 확인할 수 있는 평가변수 사용이 필요할 수 있으며, 생존율이나 치료율이 아닌 viral load, 반응을, 타당한 약력학적 평가변수, 바이오마커 등을 고려할 수 있다.

2) 시나리오 2: 복합제의 개별 성분이 단독군으로 투여될 수 없는 경우

앞서 수행한 생체 내·외 시험, 1상 또는 초기 임상시험 자료에서 복합제를 구성하는 개별 성분이 목표 적응증의 환자를 대상으로 하는 임상시험에서 단독군으로 투여될 수 없다는 것이 확인(단독요법의 무효성 등)되었거나 또는 약물 저항성 획득 등으로 인하여 유효성 평가를 위한 충분한 기간 동안 단독요법으로 투여될 수 없는 경우에는 개념 증명을 위하여 복합제를 표준치료와 직접 비교하는 설계가 적용될 수 있다. 확립된 표준치료가 있는 경우, 표준치료에 복합제 또는 위약을 추가하여 두 군을 비교하는 시험 설계가 가능하다.

3) 시나리오 3: 개별적으로 투여 시, 복합제 중 하나의 성분은 활성이 있으며 하나의 성분은 활성이 없거나 활성이 제한적인 경우

앞서 수행한 생체 내·외 시험, 1상 또는 초기 임상시험 자료에서 복합제를 구성하는 개별 성분 중 하나가 활성이 없거나 매우 작은 경우 또는 개별 성분의 활성은 약하나 복합제 투여 시 활성이 현저하게 큰 경우에는 일반적으로 활성이 큰 약물에 대한 상세한 검토가 요구된다. 활성이 큰 성분(치료 효과에 핵심적인 역할을 하는 성분)은 2상 임상시험에서 반드시 단일군으로 추가되어야 하나, 활성이 작은 성분은 일반적으로 1상 안전성 평가 이후 단일군 설정이 필수적이지 않다. 이 시나리오에서 복합제의 개념 증명과 개별 성분의 기여도는 3개의 투여군을 갖는 임상시험에서 확인할 수 있다. 3개의 투여군은 활성이 큰 성분의 단독 투여군, 복합제 투여군, 표준치료군(A vs. AB vs. SOC)이며, 확립된 표준치료가 존재할 때에는 각 투여군에 표준치료를 추가할 수 있다(AB+SOC vs. A+SOC vs. 위약군+SOC).

만약 활성이 없는 개별 성분이 복합제의 활성에 기여하는 역할이 단지 활성이 있는

약물의 전신 노출을 증가시키는 것뿐이라면, 사람에서의 약동학 자료가 활성이 없는 약물의 기여도를 뒷받침하는 적절한 근거로 활용될 수 있을 것이다. 이 경우, 복합제의 유효성에 대한 근거는 복합제의 치료적 확증 임상시험으로 확인한다.

용량 탐색

용량 탐색 시험은 복합제 용량 및 용량비를 선정하고 3상 임상시험의 용량을 설정하는 데 중요한 역할을 한다. 개별 성분이 복합제에서 갖는 역할 및 기여도를 고려하여 유익성 및 위해성 관점에서 적절한 복합제의 용량을 결정하기 위해 개별 성분별로 몇 가지 용량을 시험해 볼 필요가 있다. 2개의 성분으로 구성된 복합제에서 약물의 활성이 현저히 다른 경우에는 활성이 큰 약물을 여러 가지 용량으로 함유하는 복합제에 대해 시험하는 것이 더 중요할 수 있다. 마찬가지로 2개의 성분 중 유의하게 독성이 높은 약물이 있다면 해당 약물에 대해 여러 가지 용량을 시험하는 것이 더 중요할 수 있다.

6.4. 치료적 확증 임상시험(3상 임상시험)

원칙적으로는 3상 임상시험에서 복합제 투여 시 개별 성분 단독 투여에 비해 우월한 효과를 나타내는 것을 확증할 수 있도록 위약군, 각 단일제 치료군 및 복합제를 포함하는 요인 설계가 권장된다. 위약군(또는 표준치료군)을 포함하지 않는 요인 설계를 사용하는 경우, 개별 성분의 기여도는 확인할 수 있으나 복합제의 치료 효과(효과 크기)를 직접적으로 입증하는 것은 불가능하다.

3상 임상시험의 설계는 이전 시험에서 확인된 약리 활성, 복합제에 대한 개별 성분의 기여도 여부 등을 포함한 다양한 요소에 따라 달라질 수 있으며, 해당 질환의 치료전략을 고려하여 임상시험 디자인을 설계한다.

2상 임상시험에서 예상하지 않은 독성(예상보다 발생률이 높게 보고된 중대한 이상반응 등)이 관찰되었다면 복합제 개발 및 3상 임상시험 진입에 대한 면밀한 검토가 필요하다. 해당 독성이 복합제의 구성성분 중 하나의 개별 성분에 기인한 것이라면 해당 약물의 용량을 낮추어 복합제 임상시험을 수행하는 것이 가능할 수 있다. 만약, 해당 독성을 유발한 성분을 특정할 수 없는 경우에는 3상 임상시험 진입

전에 독성이 큰 성분을 확인하고 복합제의 적절한 용량을 설정하기 위한 추가시험이 필요할 수 있다.

7. 참고자료

- 1) Guidance for Industry: Codevelopment of Two or More New Investigational Drugs for Use in Combination, FDA, 2013
- 2) Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products, EMA, 2017

기허가 의약품의 신규 적응증 복합제 개발 가이드라인

발행일	2023년 11월 30일
발행인	박 윤 주
편집위원장	김 영 립
편집위원	식품의약품안전평가원, 의약품심사부 순환신경계약품과 오호정, 서현옥, 도원임, 우나리, 김정현, 배수영, 김송이, 정경아, 유한빛, 조혜영
발행처	식품의약품안전평가원 의약품심사부 순환신경계약품과



“청렴한 식약처
국민 안심의 시작”

공익신고자 보호제도란?

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

♣ 보호조치 요구 방법

우편(30102) 세종특별자치시 도움5로 20 정부세종청사 7동, 국민권익위원회 공익보호지원과 / 전화 044-200-7773 / 팩스 044-200-7949

【공직자 부조리 및 공익신고안내】 ★★ 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 “국민신문고” > 공직자 부조리 신고” 코너

▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 “국민소통” > 신고센터 > 부패·공익신고 상담” 코너