

# **의약품 임상시험 의뢰자의 안전성 정보 평가 및 보고 시 고려사항**

(민원인 안내서)

**2017. 7.**



**식품의약품안전처**

**의약품안전국 임상제도과**

## 지침서·안내서 제·개정 점검표

**명칭**

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

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

<b>등록대상 여부</b>	<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"/> 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"/> 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.		
<b>지침서·안내서 구분</b>	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
<b>기타 확인 사항</b>	<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.  <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <span>2017년      7월      일</span> <div style="text-align: right;">                         담당자                          확 인(부서장)                     </div> </div>		

이 안내서는 임상시험 중 발생한 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 보고에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식 ('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2017년 6월 15일 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 임상제도과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-1863

팩스번호: 043-719-1850

# 목 차

<b>1. 목적</b>	1
<b>2. 책임</b>	1
<b>3. 기본 원칙</b>	1
가. 보고 책임 및 담당	1
나. 보고 기간	2
다. 보고 대상	2
라. 눈가림 해제	3
마. 보고 기한	3
<b>4. 적용 범위</b>	3
<b>5. 용어 설명</b>	4
가. 이상사례	4
나. 의심되는 이상반응	4
다. 이상반응	4
라. 예상하지 못한	4
마. 중대한	5
<b>6. 안전성 정보의 검토</b>	6
<b>7. 안전성 데이터베이스 모니터링과 임상시험 관련 안전성 보고</b>	7
가. 중대하고 예상하지 못한 의심되는 이상반응	8
나. 다른 출처로부터의 정보사항	10
다. 중대한 의심되는 이상반응의 발생증가	10
<b>8. 임상시험자자료집</b>	11
가. 임상적 위해정보	12
나. 임상시험자자료집의 개정	12

# 의약품 임상시험 의뢰자의 안전성 정보 평가 및 보고 시 고려사항

## 1. 목적

이 가이드라인은 「약사법」 제34조, 「의약품 등이 안전에 관한 규칙」(총리령) 제30조제13항 및 [별표 4] 의약품 임상시험 관리기준 제8호더목 및 러목에 따라 임상시험 의뢰자(이하 “의뢰자”라 한다)가 임상시험과 관련한 안전성 정보 보고 의무를 준수하는 데 고려해야 할 사항을 제시함으로써 관련 업무에 도움을 주고자하는 목적으로 작성되었다.

## 2. 책임

의뢰자는 임상시험에 참여하는 시험대상자의 안전과 권익 보호를 위해 임상시험과 관련한 안전성 정보를 지속적으로 모니터링하고 평가, 관리해야 할 책임이 있다. 이러한 안전성 정보 평가를 통해, 시험대상자의 안전을 위협하거나 임상시험의 실시 여부에 영향을 미치는 등 중요한 안전성 정보를 취득한 경우에 식품의약품안전처장(이하 “식약처장”이라 한다)에게 신속하게 보고하며, 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응(이하 “SUSAR”라 한다)이 발생한 경우에도 약사법령에서 정한 기한 내에 식약처장에게 보고해야 할 책임이 있다. 이러한 약물이상반응 등 안전성 정보 보고 의무는 임상시험 의뢰자로 하여금 중대한 안전성 정보를 조기에 감지하고 규제당국으로 보고함으로써 임상시험에 참여하는 시험대상자의 안전과 권익 보호를 증대하기 위함이다.

## 3. 기본원칙

### 가. 보고 책임 및 담당

「약사법」 제34조 및 「의약품 등이 안전에 관한 규칙」(총리령) 제30조제13항에 따라

임상시험계획승인을 받은 자는 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응을 식약처장에게 보고하여야 한다. 따라서, 임상시험계획을 승인 받은 자는 약물감시(Pharmacovigilance, PV) 분야 담당인력을 두고 관련 업무를 수행토록 하여야 한다. 임상시험 진행 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응을 평가, 보고하는 과정에서 눈가림이 해제되는 경우가 발생할 수 있으므로 약물감시 담당인력은 임상시험에 직접적으로 참여하지 않는 자이어야 한다. 특히, 임상시험 모니터요원 등 눈가림이 유지되어야 하는 임상시험 운영부서의 담당자가 동 약물이상반응 보고 업무에 관여해서는 안 된다.

## 나. 보고 기간

「약사법」 제34조에 따라 식약처장으로부터 승인받은 임상시험 진행 중 발생한 SUSAR 보고기간은 초기 보고(initial report)를 기준으로 할 때 식약처장으로부터 임상시험계획 승인을 받은 날부터 식약처장에게 임상시험 종료 보고 시까지 보고하는 것을 원칙으로 하며, 이미 보고된 SUSAR 사례의 추적보고(follow-up report)는 종료 보고 이후라도 가능한 한 계속 보고하여야 한다. 다만, 임상시험계획서에 SUSAR 보고 기간을 별도로 정하여 식약처장의 승인을 받은 경우에는 이를 따른다.

만약, 국내 임상시험 종료 이후에 시험자에 의해 SUSAR가 임상시험대상자의 안전과 관련된 신속보고 사항으로 의뢰자에게 보고될 경우, 의뢰자는 인과관계의 평가 등을 통해 신속보고 여부를 결정하여 식약처에 보고하는 것이 바람직하다.

## 다. 보고 대상

SUSAR 보고 대상은 임상시험용의약품(시험약 및 대조약)에 한하여 적용된다. 다만, 대조약으로 위약을 사용하는 경우에는 보고 대상에서 제외된다. 그러나, 대조약으로 타사에서 국내 품목허가를 받은 의약품을 사용하는 경우, SUSAR 발생 시 해당 제약사가 필요한 안전 조치를 취할 수 있도록 해당 정보를 제공하는 것이 바람직하다.

SUSAR 보고 시, 중대성(seriousness), 약과의 관련성(causality), 예측성(expectedness)의 기준, 범주 및 평가 방법은 임상시험계획서, 임상시험자자료집 등이 기준이 된다. 중대성(seriousness) 및 약과의 관련성(causality)은 연구자와 의뢰자가 각각 평가하여야 하며, 평가결과가 일치하지 않는 경우에는 보수적으로 결정한다. 예측성(expectedness)은 의뢰자가 평가한다.

## 라. 눈가림 해제

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

## 마. 보고 기한

SUSAR 가 발생한 경우 의뢰자는 「의약품 등이 안전에 관한 규칙」(총리령) 제30조제13항 및 [별표 4] 의약품 임상시험 관리기준 제8호러목에 따라 해당 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 15일 이내에 식약처장에게 보고하여야 한다. 다만, 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우에는 상세정보를 충분히 확인하지 못하더라도 7일 이내에 신속히 보고하여야 한다. 의뢰자는 SUSAR 초회 보고 후, 추가적인 정보가 있는 경우에는 해당 약물이상반응이 종결될 때까지 보고하여야 한다.

의뢰자가 해당 사실을 보고받거나 알게 된 날("day 0"라 함)은 「의약품 등이 안전에 관한 규칙」(총리령) [별표 4] 의약품 임상시험 관리기준 제7호카목에 따라 시험책임자가 임상시험계획서에 정한 기한 내(일반적으로 24시간 이내)에 그 계획서에서 정한 보고방법에 따라 신속히 의뢰자에게 중대한 이상반응(이하 "SAE"라 한다)을 보고하여 의뢰자(SAE를 보고받도록 정해놓은 부서 또는 임상시험수탁기관 등)에게 도달한 날을 의미한다. 따라서 다국가 임상시험이나 임상시험계획승인을 받은 자가 임상시험 관련 안전성 평가를 계약에 의해 외부에 의뢰하는 경우 식약처에 SUSAR 보고를 담당하는 부서에 CIOMS 등 약물이상반응 보고서가 도달한 날이 아니라 임상시험계획서에 따라 시험책임자 등으로부터 의뢰자가 SAE를 최초로 보고받은 날을 기준으로 한다.

## 4. 적용범위

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

## 5. 용어 설명

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

모든 바람직하지 않고 의도되지 않은 일시적으로 약물의 사용과 관련된 증후(예; 실험실적 검사치의 이상), 증상, 또는 질병을 말하며, 인과관계에 대한 어떤 판단도 내포하지 않는다. 이상사례는 약물의 모든 사용(예; 허가초과사용(off-label use), 다른 약물과의 병용 투여)과 약물의 모든 투여 경로, 제형, 과다복용을 포함한 용량으로부터 발생할 수 있다.

### 나. 의심되는 이상반응(**Suspected Adverse Reaction, SAR**)

약물이 이상사례를 야기하였다는 타당한 가능성이 있는 이상사례를 의미한다. '타당한 가능성'은 약물과 이상반응 사이의 인과관계를 암시하는 근거가 있는 것을 의미한다. 의심되는 이상반응(Suspected Adverse Reaction)은 약물에 의해 초래된 이상사례를 의미하는 이상반응(Adverse Reaction)보다 인과관계에 대한 확실성의 정도가 낮음을 내포한다. ICH E2A 가이드라인은 의심되는 이상반응의 보고 요건에서 이에 대한 판단은 시험자 또는 의뢰자의 의견 중 어느 하나에 근거를 둘 것을 권고한다.

### 다. 이상반응(**Adverse Reaction, AR**)

약물에 의해 발생한 모든 이상사례를 의미한다. 이상반응은 약물이 이를 야기하였다고 판단할 수 있는 근거가 있는 모든 의심되는 이상반응(Suspected Adverse Reaction)의 부분집합이다.

### 라. 예상하지 못한(**Unexpected**)

이상사례 또는 의심되는 이상반응이 임상시험자자료집(IB)에 기재되어 있지 않거나 혹은 관찰된 특이성(specificity)이나 중증도(severity)가 기재되어 있지 않는 경우에 "예상하지 못한(unexpected)"에 해당된다. 예를 들어 임상시험자자료집에 '간염(hepatitis)'과 '간효소의 상승(elevated hepatic enzymes)'만 언급되어 있다면, '간괴사(hepatic necrosis)'는 그 중증도가 더 크다는 점에서 "예상하지



못한(unexpected)" 것으로 간주될 수 있다. 이와 마찬가지로, 만약 임상시험자자료집에 '뇌혈관사고(cerebral vascular accidents)'만 기재되어 있다면 '뇌혈전색전증(cerebral thromboembolism)'과 '대뇌혈관염(cerebral vasculitis)'은 특이성이 더 높다는 점에서 "예상하지 못한(unexpected)" 것으로 간주될 수 있다.

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

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

#### **마. 중대한(Serious)**

이상사례 또는 의심되는 이상반응이 다음의 어느 하나에 해당하는 경우 "중대한(serious)"으로 분류된다.

- 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 사례
- 입원 또는 입원기간의 연장이 필요한 사례
- 지속적 또는 중대한 불구나 기능저하를 초래하는 사례

- 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 사례
- 그 외에 약물 의존성이나 남용의 발생 또는 혈액질환 등 그 밖에 의학적으로 중요한 상황이 발생하여 치료가 필요한 사례

사망을 초래하거나 생명을 위협하는 사례, 입원을 요구하지 않을 수 있는 중요한 의학적 사례들은 적절한 의학적 판단에 기초하여 시험대상자를 위태롭게 할 수 있고, 위에서 언급한 “중대한(serious)”으로 분류되는 결과들 중 어느 하나로 진행되는 것을 막기 위해 의학적 또는 수술적 개입이 요구될 때 “중대한(serious)” 것으로 간주된다. 이러한 의학적 사례들에 대한 예시로는 응급실 또는 가정에서의 집중 치료를 요구하는 알레르기성 기관지경련, 입원치료를 요구하지 않는 혈액 질환 또는 경련, 또는 약물의존성 발달이나 약물 남용이 있다.

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

## 6. 안전성 정보의 검토

의뢰자는 임상시험용 의약품의 안전성과 관련된 모든 정보는 즉시 검토하여야 한다.

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

- 동물실험(animal studies) 또는 생체 외 연구(in vitro study)
- 임상적 또는 역학조사
- 과학 문헌 내 보고서

- 출판되지 않은 과학 논문
- 과학적 학술회의 등에서 발표된 자료
- 외국 규제당국으로부터의 정보
- 상업적 시판 경험(commercial marketing experience)으로부터의 보고서
- 전문가 회의에서 발표된 안전성 정보
- 외국의 자발적 보고서

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

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

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

의뢰자는 유사한 의심되는 이상반응과 관련하여 이전에 식약처에 제출하였던 임상시험 관련 모든 안전성 보고서를 확인하고, 이전 보고서나 유사한 보고서 또는 기타 관련 자료들에 비추어 의심되는 이상반응의 중대성을 분석하고 안전성 보고서에 이러한 내용을 포함하여 보고하여야 한다. 이러한 분석에는 의뢰자가 주관한 모든 임상시험에서 발생한 유사한 보고서들과 의뢰자에게 알려진 모든 기타 관련 자료를 포함하여야 한다. 또한, 의뢰자는 위약 또는 활성 대조군에서 발생한 사례와 동물실험 또는 시판 후 연구에서 발생한 사례들도 포함하여, 기타 관련된 보고서에 기재된 의심되는 이상반응 또는 이상사례를 평가해야 한다.

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

의뢰자는 SUSAR와 같이 개별사례에 대한 안전성 보고 뿐 아니라, 정기적인 안전성 감시 등 축적된 데이터를 통해 평가한 안전성에 대한 정보도 식약처에 보고하게 된다. 이렇게 축적된 데이터를 통해 제출되는 안전성 보고에 포함되어야 할 사항은 의뢰자가 결정해야 하며, 이 보고서에는 다음과 같은 사항을 포함하여야 한다.

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

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

#### 가. 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 (SUSAR)

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

- 의심되는 이상반응
- 중대한
- 예상하지 못한

#### 1) 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 관련 시험자와 의뢰자의 보고 책임

용어	시험자 책임	의뢰자 책임	최종 결정 책임
<b>중대한</b> (또는 생명을 위협하는)	<b>예</b> (시험자는 모든 중대한 이상사례를 의뢰자에게 즉시 보고해야만 한다)	<b>예</b>	중대하거나 생명을 위협한다고 여겨지는 사례는 시험자의 의견과 의뢰자의 의견이 다를 경우 보수적으로 결정한다.

용어	시험자 책임	의뢰자 책임	최종 결정 책임
예상하지 못한	아니오 (“예상됨”을 평가하는 요건은 없다)	예	의뢰자는 임상시험자료집에 기재된 사례인지 여부; 또는 임상시험자료집이 요구되지 않거나 사용 가능하지 않다면, 일반적인 임상시험계획 또는 그 밖의 최근에 신청된 임상시험계획에 기재된 위험 정보와 일치하지 않는지에 근거하여 “예상하지 못한”의 정의에 부합하는 사례인지 여부를 결정할 책임이 있다
의심되는 이상반응 (약물과의 관련성 평가)	예 (시험자는 의뢰자에게 인과관계에 대한 평가를 제공해야만 한다)	예	시험자의 의견과 의뢰자의 의견이 다를 경우 보수적으로 결정한다.

어떤 중대한 이상사례들은 흔하지 않으며 약물의 노출과 강하게 관련 있다고 알려져 있기 때문에 단일 증례(Individual Occurrences)로서 유용하다. 일부 예로 혈관부종, 혈액질환, 횡문근융해증, 간손상, 아나필락시스, 스티브-존슨 증후군 등이 포함된다. 이러한 이상사례들은 한 사례만 발생하여도 의심되는 이상반응의 정의에 부합할 수 있다(즉, 해당 약물이 이 이상사례를 야기하였다는 타당한 가능성이 있다).

## 2) 진행 중인 임상시험에서의 안전성 감시

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

## 나. 다른 출처(Other sources)로부터의 정보사항

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

상당한 위해를 나타낼 경우 임상시험계획서, 동의서, 임상시험자자료집에서 안전성과 관련이 있는 사항을 변경(이러한 문서들의 정기적인 업데이트는 제외)하거나 임상시험 수행의 변경 등 필요한 조치를 취하여야 한다.

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

### 1) 다른 연구로부터의 발견사항

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

### 2) 동물실험 또는 생체 외 연구로부터의 발견사항

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

## 다. 중대한 의심되는 이상반응의 발생 증가

의뢰자는 임상시험계획서 또는 임상시험자자료집에 기재된 중대한 의심되는

이상반응의 비율이 임상적으로 중요하게 증가하는 경우 보고하여야 한다. 기준 발생률이 항상 이용 가능하지는 않을 수 있지만, 가능할 때나 임상시험자자료집의 자료나 분석(예; 표에 기재된)으로부터 유추할 수 있을 때, 임상적으로 중요한 비율의 증가는 반드시 보고되어야 한다.

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

## 8. 임상시험자자료집

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

임상시험자자료집은 다음의 정보를 포함하도록 요구된다.

- 원료의약품 및 제형
- 동물에서 약물의 약리학적 및 독성학적 효과(인간에서의 효과도 알려진 것이 있는 경우에는 이를 포함한다)
- 동물에서 약물의 약동학적 및 생물학적 특징(인간에서의 효과도 알려진 것이 있는 경우에는 이를 포함한다)
- 이전 임상시험을 통해 얻은 사람에서의 안전성 및 유효성과 관련된 정보
- 임상시험용 의약품 또는 관련 의약품의 이전 사용 경험을 토대로 예상되는 잠재적인 위험성 및 이상사례에 대한 정보
- 임상시험 목적으로 사용됨에 있어 사용상의 주의사항 또는 특별 모니터링

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

## 가. 임상적 위해 정보(clinical risk information)

임상시험자자료집은 임상시험용 의약품 사용 시 관찰되었고, 약물과의 관련성이 의심되거나 확인된 이상사례를 정확하게 기재해야 한다. 추가적으로, 임상시험자자료집은 동일 계열 약물과 관련되어 빈번히 발생하는 이상사례이나 임상시험용 의약품과 관련하여 관찰되지 않았더라도 약리학적 특성들로 인해 발생할 수 있다고 예상될 수 있는 이상사례에 대해 시험자에게 그 발생 가능성을 알리기 위해 기재해야 한다. 의뢰자는 특정 이상사례를 정확하게 반영하기 위해 가능하다면 증후군명을 포함하여 어떤 용어를 사용해야 할지 결정해야 한다. 임상시험자자료집은 임상적으로 의미 있는 위해성 정보에 대한 중요성을 희석시킬 수 있기 때문에 임상시험용 의약품에 의해 발생하지 않았을 것 같은 이상사례는 포함해서는 안 된다.

## 나. 임상시험자자료집의 개정(update)

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

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

임상시험자자료집에 새롭고 중대한 의심되는 이상반응이 포함되도록 개정될 때까지 유사한 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응이 발생할 경우 의뢰자는 해당 정보를 신속하게 식약처 및 모든 시험자에게 제출해야 한다.