

13-2호

주요국 의약품 규제



동향브리프

미국/호주/유럽/일본 단신



2024년 7월

의약품 규제 동향 브리프는?

1. 이 동향 브리프는 식품의약품안전평가원 용역연구과제 〈의약품 안전관리를 위한 주요국의 규제·산업 동향 분석 연구〉의 일부로 수행되었습니다.
2. 이 동향 브리프는 주요국의 의약품 안전관리의 최근 동향에 관한 정보 제공을 목적으로 하며, 식약처의 현안 과제와 관련된 대안을 제시하고자 하는 것은 아닙니다.
3. 이 동향 브리프에는 특정 주제에 대해 종합적으로 작성된 기획 원고와 최근 의료제품 규제소식(동향 단신)을 담았으며, 모든 원고는 이 브리프를 위해 최초로 작성되었습니다.
4. 기획 원고의 본문은 모두 참고자료를 바탕으로 하여 작성되었고, 서론 및 시사점은 본문의 내용과 관련한 연구진의 의견을 일부 포함하여 작성하였습니다.
5. 동향 단신은 출처에서 수집된 정보를 요약하여 작성되었습니다.
6. 각 원고의 내용에 관한 상세한 정보는 원고별 참고자료 또는 출처를 통해 확인 가능합니다.

CONTENTS

동향 단신

미국의 최근 의료제품 규제 소식		
🔗	제네릭의약품 허가신청(ANDA) 심사에 관한 MAPP 발표	1
🔗	벤젠으로 제조된 카보머 의약품의 조성변경(Reformulation)에 관한 가이드런스	4
🔗	알코올(에탄올) 및 이소프로필 알코올의 메탄올 시험 규정	7
🔗	PRIME/획기적 치료제(Breakthrough Therapy)의 품질 및 GMP에 대한 EMA-FDA 공동 Q&A	10
🔗	국소용 안과 제제의 품질 고려 사항에 관한 가이드런스	12
🔗	Division Level에서 GDUFA 재검토 요청에 관한 가이드런스	16
🔗	초기 알츠하이머병 치료제 개발을 위한 가이드라인 개정안 발표	19
🔗	In vitro 면역 독성시험법에 관한 OECD 시험가이드라인 제정	25
🔗	처방약 사용 관련 소프트웨어 규제 가이드런스 초안 발표	33
🔗	의약품 및 생물학적 제제의 비중재적 연구 관련 real-world evidence 가이드런스 초안 발표	37
🔗	ICH 가이드라인 E2D(R1) 개정 관련 FDA 가이드런스 초안 발표: 시판후 약물 안전성 데이터 Individual case safety reports 관리 및 보고를 위한 정의 및 기준	42
🔗	생체이용률 및 생물학적 동등성 연구의 데이터 무결성에 관한 가이드런스	46
🔗	항체-약물 접합체(ADC)의 임상약리학적 고려 사항에 관한 가이드런스	51
🔗	신기능 저하 환자에서의 약동학 연구 설계에 관한 가이드런스	55
🔗	시판 후 안전성 연구를 위한 모범 사례 지침서 발표	58
🔗	인증 및 민중 데이터 수집을 위한 표준화된 접근 방식	60
호주의 최근 의료제품 규제 소식		
🔗	호주 TGA의 소프트웨어 기반 의료기기 규제 가이드라인	62
🔗	TGA의 미용 의료제품 광고 규제 강화	69

영국 및 유럽의 최근 의료제품 규제 소식

🔗 영국 MHRA의 AI를 활용한 의료기기의 규제: AI가 의료기기 규제에 미치는 영향	71
🔗 ICH Q14 분석 절차 개발 가이드라인 5단계	73
🔗 Chemical-unlike 생물학적 물질(Biological substance)에 대한 MRL 평가의 필요성 결정에 관한 지침	78
🔗 약물감시 업무에 대한 EMA 보고서(2019-2022) 발표	81
🔗 HMA-EMA 인공지능(AI) Workplan 2023-2028 발표	85
🔗 첨단 치료 의약품의 품질, 비임상 및 임상 데이터에 관한 가이드라인	88

일본의 최근 의료제품 규제 소식

🔗 “성인용 의약품 개발 중 소아용 의약품 개발 프로그램 계획” 일부 개정안	91
🔗 “성인용 의약품 개발 중 소아용 의약품 개발 프로그램 계획”에 대한 질의응답	94
🔗 신약 신청 관련 전자연구 데이터 제출에 관한 공지 업데이트	97



▶▶▶ 동향 단신

미국의 최근 의료제품 규제 소식

◇ 제네릭의약품 허가신청(ANDA) 심사에 관한 MAPP 발표

- 2023년 10월 3일, FDA CDER, Office of Generic Drugs (OGD)내 Office of Regulatory Operations (ORO)의 Division of Filing Review (DFR)에서 제네릭의약품 허가신청(Abbreviated New Drug Applications) 심사를 수행하기 위한 정책 및 절차를 설명한 MAPP(Manual of Policies & Procedures)을 발표하였다.
 - FDA는 제출된 ANDA를 개별적으로 평가하여 ANDA 접수 여부를 결정한다.
 - ‘ANDA 접수’는 FDA가 해당 ANDA가 Substantially complete application(상당히 완전한 품목허가신청서)으로 본심사(substantive review)를 허용할 만큼 완성도를 가진 ANDA를 의미한다. Sufficiently complete application은 ANDA가 FD&C Act 505(j)(2)(A)가 요구하는 모든 정보를 포함하고 21 CFR 314.101(d),(e)에 기재된 거부 사유를 포함하지 않음을 의미한다.
- 정책
 - DFR(Division of Filing Review) 리뷰어(reviewer)는 ANDA filing 체크리스트를 사용하여 ANDA 필수 및 권장 내용을 식별한다.

- 본 MAPP와 체크리스트에는 승인을 위한 법적 규제 요건을 포함하지만, ANDA의 substantial completeness determination를 위한 기준으로 간주되지 않는 항목들은 (*)로 표시하고 있다. 또한, 본 MAPP와 체크리스트에는 높은 수준의 ANDA작성을 위해 가이드선 등에서는 권장하고 있지만 ANDA의 substantial completeness에 대한 기준으로는 간주되지 않는 항목들도 포함하고 있다.
- DFR 리뷰어는 서류 검토 중에 신청자가 작성하여 제출한 체크리스트를 검토하지 않는다.
- 본 MAPP에 첨부된 체크리스트는 국제공통기술문서(CTD) 형식과 골격을 따르며 각 모듈의 내용을 명시한다.
- DFR은 필요에 따라 체크리스트를 업데이트하며 업데이트에는 ANDA를 위해 수행된 기술 검토와 관련된 권장 사항 및 가이드선 등이 반영될 수 있다.
- filing 리뷰 후 리뷰어는 ANDA 접수, Information Request (IR) 발행 (신청자가 부족한 점 (deficiencies)을 보완할 기회 제공), 또는 접수 거절 여부를 결정한다.

• DFR 리뷰어의 책임과 절차

- DFR 는 ANDA 제출물이 Substantially complete한지 결정하기 위해 ANDA 검토를 시작하고 Module 1-5 사항을 확인한다 (각 모듈별 상세한 항목은 본 MAPP참조)
- Module 1-5를 검토하면서, 영어 번역과 eCTD(electronic common technical document) 표준 준수 사항을 포함하여 문제점을 식별하고 나열한다.
- ANDA를 접수할지, 식별된 문제점을 해결할 기회를 제공하는 IR(Information Request)을 신청자에게 발행할지, ANDA 접수를 거부할지 결정한다.



• 의료 제품 규제 동향 •

- filing 리뷰 결과에 기반하여 적절한 통지(접수 확인, IR 또는 RTR(=Refuse To Receive)) 작성 및 신청자에게 발송을 확실히 한다.

- 부록 1: ANDA filing checklist Module 1-5
- 부록 2: PK Studies
- 부록 3: Clinical Endpoints
- 부록 4: PD Endpoints
- 부록 5: In Vitro Binding study(ies)
- 부록 6: Nasal Products
- 부록 7: Metered Dose Inhaler (MDI) Products
- 부록 8: Biopharmaceutical Classification System (BCS)

-

출처

FDA. (2023. 10. 3.). Filing Review of Abbreviated New Drug Applications.
<https://www.fda.gov/media/144976/download?attachment>

◇ 벤젠으로 제조된 카보머 의약품의 조성변경(Reformulation)에 관한 가이드선스

- 2023년 12월 27일, FDA는 벤젠으로 제조된 카보머를 사용하는 의약품의 조성 변경(reformulation) 시 어떤 테스트를 수행해야 하는지, 어떤 문서를 FDA에 제출하거나 사용할 수 있는지에 대한 권장 사항이 담긴 최종 가이드선스「Reformulating Drug Products That Contain Carbomers Manufactured With Benzene」를 발표하였다.
 - FDA는 현재 허용할 수 없는 수준의 벤젠을 허용하고 있는 USP 모노그래프의 삭제를 요청하였기에, 의약품 허가 신청자와 제조업체는 이러한 카보머 사용을 피하기 위해 의약품의 조성을 변경해야 할 수 있다. 본 가이드선스는 여러 투여 경로와 제형을 고려하여 조성 변경 시 필요한 시험과 문서들에 대한 권장사항, 그리고 신청자가 조성변경 관련 FDA에 제출해야 하는 제출 자료에 대한 권고사항 등을 제시하고 있다.
 - 카보머는 아크릴산으로 구성된 고분자 그룹으로 현재 사용되는 몇 가지 카보머는 폴리머화 용매로 벤젠을 사용하여 제조한다. 벤젠은 발암물질로 2018년 ICH Q3C 지침과 USP USP General Chapter <467> Residual Solvents는 벤젠을 Class 1 용매로 지정하고 원료의약품, 부형제 및 의약품의 제조에 사용하지 않도록 권장하고 있다.
 - 본 지침이 출판될 당시, FDA는 벤젠 함량이 5,000ppm까지 허용된 USP-NF(United States Pharmacopeia National Formulary)수록 카보머들인 Carbomer 934, Carbomer 934P, Carbomer 940, Carbomer 941, Carbomer 1342의 삭제를 요청하였다.
- 권장사항 및 의무사항
 - 2018 ICH Q3에 의거, 의약품 제조업자는 의약품 원료, 첨가제 및 완제의약품 제조시 벤젠 등의 Class 1 용매를 사용할 수 없다. 벤젠 사용이 필수불가결한 경우 그 수준은 달리



• 의료 제품 규제 동향 •

정당화하지 않는 한, 2018 ICH Q3C guidance and USP General Chapter <467>의 권장사항을 따라야 한다.

- 벤젠을 포함하지 않는 카보머로 전환할 때, 신청자 및 제조업체는 CMC에 관한 다음 정보를 고려해야 한다.
- 신청자는 변동 사항에 따른 제품의 확인, 용량, 품질, 순도 및 효력에 대한 영향평가에 책임이 따른다. 이러한 요소들은 해당 제품의 안전성과 유효성에 관련이 있을 수 있으므로, 해당 변경 사항에 따라 제조된 제품을 유통하기 전에 신청자는 제안된 조성(Formulation) 변경 사항을 보충 자료로 제출해야 한다.
- 제제를 변경하는 신청자 및 제조업체 (OTC업체 포함)는 CGMP 요구 사항을 준수하고 GMP 실사에 이용가능한 정보를 문서화해야 한다.
- 대체 카보머로 의약품 제품을 조성변경한 후에는 의약품에 대한 CQA(Critical Quality Attribute)에 대한 시험과 경우에 따라 제형, 투여 경로, 의도된 사용(Intended Use) 및 SUPAC 가이드에서 설명된 원칙에 따라 제안된 변경의 범위/수준에 따라 추가 생체동등성 연구를 포함해야 한다.
- 이 가이드에서는 반고형 제제, 속방성 경구용 고형제제, 변형 방출 제제, 경구용 현탁액에 대한 권장 사항을 포함하고 있다.
- **반고형 제제**: 신청자 및 제조업체는 "Nonsterile Semisolid Dosage Forms: Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation" (1997년 5월) (SUPAC-SS 가이드)의 권장 사항을 따라야 한다.
- **속방성 경구용 고형제제**: "Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro

Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation" (1995년 11월)
(SUPAC-IR 가이드)의 권장 사항을 따라야 한다.

- **방출조절 경구용 고형제제**: "Nonsterile Semisolid Dosage Forms: Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation" (1997년 5월) (SUPAC-SS 가이드)의 권장 사항을 따라야 한다.
- **경구용 현탁제**: 경구용 현탁제는 현재 SUPAC 지침에서 다루지 않고 있다. 벤젠을 사용하여 제조된 카보머를 화학적 조성 및 물리적 특성이 유사한 동일한 양의 대체 카보머로 대체할 때, 적용 제품의 경우 PAS(Prior Approval Supplement, 사전 허가) 대신 CBE-30(Changes Being Effected in 30 days) 보충 자료를 제출해야 한다.

- **부록: 여러 제형별 시험법 문서들과 제출 자료**

출처

FDA. (2023. 12. 27.). Reformulating Drug Products That Contain Carbomers Manufactured With Benzene
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/reformulating-drug-products-contain-carbomers-manufactured-benzene>



◇ 알코올(에탄올) 및 이소프로필 알코올의 메탄올 시험 규정

- 2023년 10월 17일, FDA는 메탄올로 오염된 알코올(에틸 알코올 또는 에탄올) 또는 이소프로필 알코올의 잠재적인 공중 보건 위험에 대해 의약품 제조업체와 허가 약국 또는 연방 시설의 약사에게 경고하기 위한 최종 가이드라인 (Policy for Testing of Alcohol (Ethanol) and Isopropyl Alcohol for Methanol)를 발표하였다. 이 가이드라인은 손소독제 뿐 아니라 의약품에 사용되는 원료의약품이나 첨가제로 사용되는 모든 알코올에 적용된다.
- 코로나19 공중보건 응급상황(Public health emergency, PHE) 이후 알코올 기반 손소독제 제품의 (의도적이지 않거나 의도적인) 섭취와 관련한 치명적인 메탄올 중독 사례가 보고되었다. 2020년 봄, FDA는 에탄올을 함유한 것으로 표시되었지만 메탄올 오염 양성 반응을 보인 수많은 손소독제 제품을 발견하였으며, 이러한 손소독제 제품 중 일부를 마셨을 때 메탄올 중독이 발생하였다. 또한 피부독성들도 무수히 많이 보고되었으며, FDA는 손소독제 뿐 아니라 에탄올이나 이소프로필알코올을 함유하는 다른 의약품들도 메탄올 오염에 취약할 수 있다는 것을 우려하였다.
- FDA는 많은 메탄올 대체(substitution) 및/또는 오염 사례를 검토했으며 조사 결과 이러한 사례들 사이에서 다음과 같은 공통점과 경향이 밝혀졌다.
- 다수의 제조업체는 손소독제 제품을 제조하는 동안, FD&C Act 501(a)(2)(B) 조항에 따른 의약품 CGMP 요구사항을 준수하지 않았으며, FDA 임시 정책과 일치하는 방식으로 제품을 제조하지 않았다.
- 손소독제 제품의 에탄올이 메탄올로 오염되거나 메탄올로 대체된 경우, 제조업체들은 에탄올 구성 요소에 대한 어떠한 테스트도 수행하지 않았거나 부적절한 테스트를 수행하였다.

- 많은 손소독제 제조업체들은 입고된 성분 롯트(incoming component lot)를 충분히 테스트하지 않았으며, 확인 시험 데이터를 적절하게 평가하지 않았다.
- 입고된 에탄올 원료의약품(API) 롯트에 대한 시험이 메탄올(즉, 허용 한도를 초과하는 메탄올)이 오염물질로서 존재하는 것을 감지하기에 충분하지 않았다.
- 메탄올로 오염된 에탄올을 사용하였거나 메탄올로 대체한 손소독제 제조업체들은 에탄올 공급업체로부터 제공된 COA(Certificate Of Analysis) 또는 테스트 결과 시트에 의존했지만, 공급업체의 COA를 적절히 밸리데이션하지 않았다.
- 많은 제조기업들이 손소독제에 사용된 에탄올 원산지를 확인할 수 없었다.
- 여러 국가로부터 미국으로 수입된 손소독제들이 메탄올로 오염된 에탄올 또는 메탄올로 대체하여 제조된 제품들로 밝혀졌다. FDA는 또한 미국 외 여러 국가에서 유통되는 손소독제에서 메탄올 대체에 대한 보고 및, 손소독제가 아닌 다른 의약품 알코올도 메탄올로 대체되는 것을 알 수 있었다.

• 메탄올 시험에 관한 정책 사항

- 의약품제조업자는 CGMP 요구 사항에 따라 의약품 제조에 사용 전에 알코올의 모든 롯트에 대해 필요한 분석 시험을 수행하여야 한다..
- 알코올을 포함하는 의약품 제조업체들은 의약품 제조에 사용 전에 메탄올의 한도 시험을 포함한 특정한 확인 시험을 수행해야 한다.
- USP에서는 에탄올 또는 이소프로필 알코올 내 메탄올 한도를 200ppm으로 설정한다. 따라서 200ppm 이상의 메탄올을 함유하는 알코올은 USP 기준을 충족하지 않기 때문에 FD&C Act 501(b) 조항에 따라 오염된 것으로 간주된다.



• 의료 제품 규제 동향 •

■ 출처

FDA. (2023.10.17.). Policy for Testing of Alcohol (Ethanol) and Isopropyl Alcohol for Methanol.
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/policy-testing-alcohol-ethanol-and-isopropyl-alcohol-methanol>

◇ PRIME/획기적 치료제(Breakthrough Therapy)의 품질 및 GMP에 대한 EMA-FDA 공동 Q&A

- EMA의 PRIority MEdicines (PRIME) 프로그램과 FDA의 Breakthrough Therapy (BT) 지정 프로그램은 의료적 미충족 수요(unmet needs)를 해결하는 혁신적인 제품의 개발 속도를 돕기 위해 설계되었다. 2023년 12월 19일, FDA와 EMA는 FDA BT) 및 EMA의 Priority Medicines(PRIME) 제도 프로그램에 대한 품질 개발을 뒷받침하는 「EMA-FDA joint Q&As on Quality and GMP aspects of PRIME/Breakthrough therapy applications」문서를 발표하였다. 이 Q&A는 2018년 FDA와 EMA의 워크숍 및 그 후 지속된 규제기관들과 산업계의 논의 및 FDA와 EMA 의 추가 논의 결과물이며 아래 네 개의 섹션으로 구성되어 있다.
 - Annex 1. Q&A on Control strategy considerations for PRIME/BT applications
 - Annex 2. Q&A on Process validation approaches for PRIME/BT applications
 - Annex 3. Q&A on Alternatives for determination of re-test period or shelf-life for PRIME/BT applications
 - Annex 4. Q&A on GMP considerations for PRIME/BT applications
- EMA의 경우, 이 Q&A는 특별히 명시되지 않는 한 인체용 화학 및 생물학적약품, 복합바이오의약품(complex biologicals) (예: ATMPs, Advanced Therapy Medicinal Products)에 적용된다. FDA의 경우, 이러한 추가 논의 및 부록은 CDER로 규제되는 제품에만 해당된다. 따라서 부록의 생물학적 제제에 대한 모든 참조는 CDER로 규제되는 생물학적 인체용 의약품에만 해당된다.



• 의료 제품 규제 동향 •

- 또한 신청서가 승인 기준을 충족하는 경우, 승인 후 데이터 제출을 통해 특정 리스크를 완화하는 것이 가능하다는 것을 확인하였다. ICH Q12에 자세히 설명된 위의 내용은 다음과 같다.
- 의약품 전주기 동안 예상된 변경을 지원하기 위한 PACMP(Post Approval Change Management Protocol)
- 승인 이후 수집될 개발 데이터의 계획을 개략적으로 설명하고 이러한 데이터를 분석, 평가 및 규제기관에 보고하는 방법을 정의하는 CMC 서약(commitment)

출처

FDA. (2023.12.19.). European Medicines Agency & FDA Questions & Answers: Expediting Quality Development for FDA's Breakthrough Therapies and EMA's PRIME Programs
<https://www.fda.gov/media/174736/download?attachment>

◇ 국소용 안과 제제의 품질 고려 사항에 관한 가이드런스

- 2023년 12월 28일 FDA는 눈 안과 눈 주위에 국소적으로 전달하는 안과 제제(예: 젤, 연고, 크림, 용액, 현탁액, 유제와 같은 액상 제제)에 대한 특정 품질 고려 사항이 담긴 가이드런스 초안을 발표하였다. 가이드런스에서는 다음과 같은 사항에 대해 논의한다.
 - 미생물학적 고려 사항
 - 불용성 이물, 추출물 및 용출물, 불순물 및 분해 산물을 평가하는 방법
 - 특정 안과용 제형에 대한 품질 관리 전략으로 약물 방출/용출 테스트 선택
 - 용기마개시스템(Container Closure Systems) 설계, 배송 및 조제에 대한 권장 사항
 - 안정성시험에 대한 권장 사항

미생물학적 고려 사항

- Product Sterility
 - 무균 상태는 안과용 의약품의 핵심품질특성(CQA)이다. 제조업체는 의약품의 살균을 보장하기 위해 CGMP 요구사항을 준수해야 한다. 요구사항을 준수하지 않으면 FD&C 법안의 501(a)(2)(B) 조항에 따라 불법으로 간주될 수 있다.
- 다회 용량 의약품(Multidose Drug Products)
 - 일회 용량 의약품은 유통기한 동안 여러 번 개봉되는 다회 용량 의약품 사용에 따르는 오염 및 미생물 성장과 관련된 위험을 방지한다. 특별히 고안된 용기디자인이 아닌 경우, 다회 용량 액상제제는 의약품 보존을 위해 사용 중 우발적으로 발생하는 오염으로 인한 위험을 최소화하기 위해 보존제와 함께 제조되어야 한다.



• 의료 제품 규제 동향 •

- FDA는 의약품에 황산은이나 기타 은 함유 화합물을 보존제로 사용하지 않는 것을 권장한다. 이는 은을 눈에 직접 적용할 때 발생하는 중대한 안전 문제 때문이다.
- 일부 제조업체는 다회 용량 액제에 대한 보존제가 없는 조성을 사용하며, 사용 중 오염의 위험을 없애기 위해 고안된 CCS 디자인을 함께 사용한다. 이러한 조성의 제품은 각 제품이 생산되어 다회 용량으로 사용될 때 우발적인 오염에 대한 강력한 보호책을 제공해야 한다.

불용성 이물 (Visible particulate matter)

- 강력한 육안 검사 프로그램(visual inspection program)의 사용과 CGMP 요구 사항의 시행이 중요하다. 불투명한 용기에 포장된 국소용 안과 제제의 경우, 허용된 visible size내의 미립자를 식별하기 위해 적절한 기술(예: X선 분광법) 또는 파괴 시험(destructive testing)을 사용해야 한다.

추출물 및 여과물

- 안과 제제는 CCS에서의 추출물과 여과물에 대해 평가되어야 한다. 여과물은 제조된 의약품과 상호작용할 수 있으며, 의약품 품질과 치료 효과를 저해할 수 있다. 추출물과 여과물의 평가는 CCS의 주요, 2차, 3차 포장 구성 요소뿐만 아니라 라벨링 구성 요소를 고려해야 한다.

불순물 및 분해 산물

- NDA, ANDA, OTC 모노그래프 제품 제조업체는 다음 정보를 문서화하고 NDA 또는 ANDA의 완제의약품 기준 섹션(drug product specification section)에 포함해야 한다.

1. 식별된 분해 생성물 또는 불순물(원료의약품(API)의 백분율로 명시)
2. 식별되지 않은 분해 생성물 또는 불순물(원료의약품(API)의 백분율로 명시)
3. 명시되지 않은 분해 생성물 또는 불순물
4. 총 분해 생성물 또는 불순물

품질관리용 약물 방출/용출 시험

- 안과 제제 약물 방출 속도와 방출량은 일관된 품질을 보장하기 위해 통제해야 할 중요한 품질 기준이다. 특정 안과용 제형(예: 현탁액, 유제, 반고형제)의 일부로서 품질 관리 기법의 일환으로 신청자가 고려할 수 있는 방법은 체외 약물 방출/용해도 시험이다. 신청자는 일관된 의약품 품질을 보장하는 방법에 대한 과학적 근거를 제시해야 한다.

CCS 디자인과 약물전달 및 조제 특성

- 안과 약물 투약까지 되는 CCS 경우, 기기 부속 부분일 수 있으며 함께 들어 있는 약물과 함께 복합 제품 (combination product)이 될 수 있다(21 CFR 3.2(e) 참조). 복합 제품은 21 CFR part 4, subpart A에 따라 CGMP 요구 사항에 준한다.

안정성

- 제조업체는 의약품의 안정성을 평가하고 안정성 시험 결과를 사용하여 적절한 저장 조건과 유통 기한을 결정하기 위한 프로그램을 수립해야 한다(21 CFR 211.166).



• 의료 제품 규제 동향 •

출처

FDA. (2023. 12. 28.). Quality Considerations for Topical Ophthalmic Drug Products Guidance for Industry
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/quality-considerations-topical-ophthalmic-drug-products>

◇ Division Level에서 GDUFA 재검토 요청에 관한 가이드런스

- 2024년 1월 10일. FDA는 division 수준 또는 처음 전결권자 (original signatory authority)의 분야별 담당부서 (Review discipline) 내에서 재검토 요청을 원하는 ANDA 신청자를 위한 절차의 권장사항이 담긴 가이드런스 초안을 발표하였다.
 - 이 가이드런스는 제네릭의약품 허가신청(ANDA)의 신청자가 분야별 담당부서 (review discipline) 내에서 재검토를 요청하려는 경우에 대한 절차에 대한 권장 사항을 제공하며 기술된 절차 및 정책은 FDA의 현재 및 이전의 관행을 공식화하고, 신청자와 FDA 간의 신속하고 공정한 해결을 지속적으로 촉진하기 위한 것이다.
- 최근에 재승인된 GDUFA III commitment에 설명된 바와 같이, ANDA 신청자는 필요에 따라 division 수준 또는 처음 전결권자 (original signatory authority) 에서 재검토를 요청할 수 있다. GDUFA III commitment는 또한 "Office of Generic Drugs(OGD), Office of Regulatory Operations(ORO) 부국장이 각 부서별 재검토 요청을 해결하기 위해 추진(track)할 것"이라고 명시하고 있다.
 - 이 가이드런스는 신청자가 재검토 요청을 추진하기 전에 고려해야 할 정보, 재검토 요청을 제출하는 절차 및 기관의 응답 프로세스를 제공한다.
- **재검토 요청 제출 전 신청자가 고려해야 할 사항들**
 - 재검토 요청에 적합한 사항은 무엇인지?
ANDA 관련 과학적 중요성을 가진 FDA 규제 조치 (Refuse-to-accept decision, Tentative approval letter, Complete response letter. Prior approval supplement 관련, Classification, reclassification, Denial of a pre-ANDA meeting 등)들은 재검토 요청을 통해 적절하게 처리될 수 있다.



• 의료 제품 규제 동향 •

- 재검토 요청에 부적합한 경우는 언제인지?
FDA가 회의나 원격 회의, 회의록 및 기타 서신(예: information requests, discipline review letters)을 통해 전달한 조언은 FDA에 의한 규제 조치가 아니므로, 해당 조언은 재검토 요청의 적절한 대상이 되지 않는다.
- 신청자가 재검토 요청과 함께 새로운 정보를 제출할 수 있는지?
신청자는 재검토 요청의 일부로 새로운 정보를 제출해서는 안 된다. 왜냐하면 FDA 의사결정은 기존 의사결정을 내릴 때 사용된 정보와 동일해야 하기 때문이다 (즉, 이미 ANDA 파일에 있는 정보). FDA가 새로운 정보를 고려하길 원하는 경우, 그 정보를 ANDA 또는 PAS (Prior Approval Supplement, 사전허가)의 수정으로 제출하여 부서 및 original signatory authority에 의해 검토되도록 해야 한다.

재검토 요청 제출 및 응답에 대한 일정과 절차

- 재검토 요청에 대한 응답 일정
- 재검토 요청 제출 방법
- 재검토 요청 내용 및 형식
- 재검토 요청 검토 및 응답에 대한 FDA 절차
- 공식 분쟁 해결

출처

FDA. (2024. 1. 10.). Requests for Reconsideration at the Division Level Under GDUFA
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-reconsideration-division-level-under-gdufa>



• 의료 제품 규제 동향 •

◇ 초기 알츠하이머병 치료제 개발을 위한 가이드라인 개정안 발표

- 2024년 3월, 초기 알츠하이머병(Alzheimer's Disease; AD) 치료제 개발을 위한 가이드라인 개정안이 의견수렴 목적으로 발표되었다. 이 가이드라인의 최초 초안은 2018년 2월에 발표되었으며, 이 개정안은 초기 AD 환자를 임상시험에 등록하기 위한 FDA의 의견이 포함되어 있다.
- 일반적으로 AD 치료제 개발시 임상시험에 등록된 환자는 “명백한 치매”를 갖고 있는 후기 단계의 AD 환자들이다. 임상시험에 참여한 환자들은 AD의 전형적인 인지적 변화 및 명백한 치매에서 나타나는 기능적 손상을 보이고 있다. 지금까지 치매 치료를 위해 승인된 약물은 이 환자들을 대상으로 평가된 것이다. AD에 대한 과학적 이해가 증가하여 초기 단계 판별이 가능해지고, 병태생리학적 변화 이후 실제 AD의 임상적 증상 발현이 나타나기까지 십 수년이 걸릴 수 있다는 점을 감안할 때 초기 AD 환자를 감별하고 이들을 치료하기 위한 약물 개발은 매우 중요해졌다. 이를 위해서는 초기 AD를 진단하기 위한 기준 및 임상시험에서 치료 효과를 평가하는 방법을 이해할 필요가 있다.
- 초기 AD에 대한 진단 기준
 - 초기 AD는 바이오마커에 기반한 질환 특이적인 병태생리학적 변화 유무, 신경심리학적 측정을 통해 발견되는 이상 유무, 환자 또는 관찰자가 보고한 일상생활에 의미있는 영향을 줄만한 기능적 손상을 동반하는 인지적 증상을 종합하여 분류한다(표 1참조). 이 기준에 따라 AD를 총 6단계로 구분할 수 있다. 초기 AD라고 정의할 만한 단계는 1~3단계이다.

- AD 발병은 연속적인 특징이 있기 때문에 초기 AD의 마지막 단계(즉, 3단계 후반)와 명백한 치매의 초기 단계(즉, 4단계 초기)에 해당하는 환자는 임상적으로 크게 다르지 않을 수 있다.
- 바이오마커 및 임상적 특성의 종류 및 적용에 있어서 시험 기관에 따라 차이가 있을 수 있으므로, 임상 시험에 등록된 피험자에 대한 단계별 진단 역시 정형화된 것은 아닐 수 있다. 다만, 이 기준은 임상시험을 설계하고 평가하는데 개념적으로 유용할 것이다.

[표 1] 초기 AD 단계(1~3단계)를 정의하는 생리학적, 심리학적, 인지적 진단 기준

단계	병태생리학적 변화	신경심리학적 측정	인지 증상
1	변화 있음	증상 없음	기능적 손상, 주관적 불만 등 환자 스스로 증상 없다고 보고함
2	변화 있음	미세한 이상 있음	경도인지장애를 주관적으로 호소하나, 기능적 손상은 없음
3	변화 있음	뚜렷한 비정상 소견 있음.	경도인지장애를 보임. 또한, “명백한 치매”라고 하기엔 충분하지 않은 정도로서, 경미하지만 측정가능한 기능적 손상을 보임

- 임상시험 설계시 피험자 집단군을 정의하기 위해 위와 같은 개념적 분류법을 이용하는 것이 중요하다.
- 임상시험을 기술 또는 설명할 때, 시험 스폰서는 시험 등록을 위해 정의한 AD 단계와 일차적 결과 평가시 예측되는 AD 단계를 구별하여 기술해야 한다.
- AD 환자들은 동반질환을 가진 경우가 흔하기 때문에 임상시험의 제외기준으로 적용할 동반질환의 종류를 미리 지정하고 평가해야 한다. 또한, 동반질환을 가진 피험자 하위그룹에 대한 안전성 및 효능 평가 계획을 사전에 세워두는 것이 필요하다.



• 의료 제품 규제 동향 •

• 결과 측정

- 1~3 단계 AD 환자를 모집한 임상시험에서의 결과는 임상적 결과와 바이오마커 등 두 가지 관점에서 모두 측정해야 한다.
- 어떤 종류의 1차적인 결과지표를 선택할 것인가와 임상적으로 의미있는 변화를 측정할 수 있는 스폰서의 역량에 따라 신약개발의 승인경로가 결정된다. 임상적 유의성을 직접적으로 측정할 수 있거나 입증된 대리 지표가 있는 경우 정식 승인경로를 따른다. 대리 지표나 중간 평가 변수는 임상적 유의성을 직접적으로 측정하지는 못하지만, 합리적인 추측을 가능하게 한다. 이러한 지표가 확립된 경우에는 신속 승인 경로를 거쳐 개발을 하고, 승인 후 임상시험을 통해서 임상적 유의성을 증명해야 한다.

▷ 임상적 지표

- 명백한 치매, 즉 4~6 단계 AD 환자를 대상으로 한 임상시험에서는 인지 및 기능 평가를 통해 결과 지표를 측정한다. 이러한 방식은 최대 2년 정도의 시험 기간이 소요된다. 뚜렷한 인지 장애를 보이지 않는 초기 AD 치료를 위한 약물을 개발하는 경우, 미세한 인지적/기능적 변화에 기반하여 임상적으로 의미있는 치료효능을 판단하려면 더 긴 시간이 걸릴 수 있기 때문에 인지 평가 또는 대리 지표를 활용하여 평가함으로써 시험 기간을 단축할 수 있도록 제안하였다.
- 인지 능력의 경우, 신경심리학적 평가법을 통해 임상적으로 의미 있는 작은 변화를 발견하기 어렵지만, 임상적으로 의미가 있을 정도의 두드러진 변화를 측정할 필요가 있다. 인지적 변화의 크기, 영역별 효과의 범위, 시간에 따른 인지 변화 등은 기능적 변화 측정값과 별개로 임상적으로 의미가 있다.
- 병태생리학에 기반한 분자를 표적으로 하는 약물을 개발하는 경우, 장기간에 걸친 핵심적인 인지적 측정값이 질병 진행과 연관 있는 임상적으로 의미 있는 효과를 보여준다는 증거가 될 수 있다. 시험 약물이 이러한 인지적 측정치에 변화를 주었다면, 병태생리학적 변화를

유발할 수 있을 것이라고 판단한다. 즉, 해당 약물이 설득력 있는 효과(persuasive effect)를 가졌을 것이라고 판단한다.

- 초기 AD 환자를 대상으로 한 임상시험의 경우 신경심리학적 평가법으로 측정된 인지기능에 대한 약물의 효과를 설득력 있는 효과로 간주하고, 이를 신약 승인의 적합한 근거로 활용할 수 있다.

▷ 생존 분석 (Time-to-event analysis)

- 초기 AD 치료제 개발을 위한 임상시험에서 사건-발생시각 분석법의 활용 가능성이 제시되었다. 이 방법은 AD 진행 과정 중 일어날 수 있는 임상적으로 의미 있는 사건, 예를 들면 특정한 정도의 인지 또는 일상 기능 장애와 그 사건이 발생한 시점을 일차적인 효능 측정값으로 활용하는 것이다.

▷ 대리 지표

- 임상시험을 설계할 때, 위와 같은 개념적 분류법(표 참조)을 이용해서 피험자 집단을 정의하는 것이 중요하다.
- 임상시험을 설명할 때, 스폰서는 환자 등록을 위해 정의한 AD 단계와 일차적 결과 평가시 예측되는 AD 단계를 구분해야 한다.
- 임상적 이득을 합리적으로 예측할 수 있게 하는 대리 지표에 대한 약물의 효과를 평가하는 임상시험은 신속승인의 근거가 되는 자료를 제공할 수 있다. 예를 들면, 아밀로이드 PET으로 관찰한 뇌 내 아밀로이드 베타 플라크의 감소는 “임상적 이득을 합리적으로 예측할 수 있는” 대리 지표로 인정된다. 실제로 이 지표는 3~4단계 AD 환자를 대상으로 한 임상시험에서 사용되었으며, 이를 통해 평가된 결과는 아밀로이드 베타 응집체를 표적으로 하는 단일클론항체 약물의 신속승인을 위한 기초적인 자료로 활용되었다.



▷ 초기 AD 중 특정 단계에서 고려할 점

[1 단계]

- 1단계 환자에서는 AD 특이적인 병리생리학적 변화 외에 평가할만한 임상적 손상이 없고 증상의 발생 지연이 가변적이기 때문에 일반적인 시험 기간(예: ~2년)동안 임상적으로 의미있는 이득을 입증하는 것이 어렵다. 바이오마커에 기반한 병태생리학적 변화가 약물의 효과를 보여줄 수 있는 적절한 측정치가 된다. 여러 가지의 바이오마커 측정치로 입증된 일정한 패턴의 치료효과가 약물의 효과를 대변할 수 있다. 바이오마커에 대한 효과가 신속승인의 근거 자료가 될지는 규제기관과 미리 논의할 필요가 있다.
- 시험 참여 기간 도중 2단계로 발전한 환자들의 경우 2단계 평가 기준을 적용한다. 이 경우 시간-사건 발생 분석법을 활용할 수 있다.

[2 단계]

- 2단계 환자의 경우 아주 긴 시험기간동안 관찰하지 않는 이상 미세한 인지적 기능장애에 대한 약물의 임상적 이득을 측정하기 어렵다. 인지 및 기능의 변화를 측정할 수 있을 만큼 충분히 오랜 기간에서 시험을 하는 것이 바람직하다. 시간-사건 발생 분석법을 활용할 수 있다.
- 민감한 신경심리학적 테스트로 측정된 인지기능에 대한 약물의 효과가 임상적으로 의미가 있을만한 설득력 있는 효과라는 전제를 고려해서 약물의 효능을 증명할 수 있다. 이 효과가 AD 특이적인 병태생리학적 변화를 주어 인지기능에 영향을 줄 수 있는 설득력 있는 효과라고 주장할 수 있다.
- 기능적 변화를 수반하지 않는 인지적 기능에 대한 결과를 가지고 조건부 허가 후 정식 승인 경로 또는 신속 승인 경로로 진행될지는 규제기관과 반드시 논의해야 한다. 시간-사건 발생 분석법을 활용할 수 있다.

- 시험 참여 기간 도중 3단계로 발전한 환자들의 경우 3단계 평가 기준을 적용한다.

3 단계

- 인지 및 일상적 기능 손상을 수반하는 3단계 환자의 경우 약물에 의한 이들 기능의 개선을 보여주는 것이 중요하다. 임상 결과 지표는 일상 기능 및 인지에 대해 독립적으로 평가한 측정치이다. 4~6단계 AD 환자에 적용되는 측정 방법이 3단계 환자들에게 적용하기에는 적합하지 않으므로, 일상 기능 및 인지에 대한 효과를 의미있게 판단할 수 있는 통합적인 스케일을 적용하는 것이 바람직하다. 예금 이체를 수월하게 할 줄 안다든가, 사회적인 대화를 구사하는 능력처럼 미세한 인지적 및 기능적 손상 정도를 통합적으로 판단할 수 있는 새로운 접근법을 개발해내는 것을 추천한다. 아주 긴 시험기간 동안 관찰하지 않는 이상 미세한 인지적 기능장애에 대한 약물의 임상적 이득을 측정하기 어렵다. 인지 및 기능의 변화를 측정할 수 있을 만큼 충분히 오랜 기간에서 시험을 하는 것이 바람직하다. 시간-사건 발생 분석법을 활용할 수 있다.
- 2단계 AD와 구별이 어려운 3단계 초기에 해당하는 AD 환자의 경우, 예민한 신경심리학적 테스트로 얻어진 측정치를 인지기능에 대한 설득력있는 효과로 인정할 수 있다. AD 특이적인 병태생리학적 변화에 대한 효과 역시 인지기능에 대한 설득력있는 효과로 인정할 수 있다.
- 2단계 AD 치료제에서 기술한 바와 같이 기능적 변화를 수반하지 않는 인지적 기능에 대한 결과를 가지고 조건부 허가 후 정식 승인 경로 또는 신속 승인 경로로 진행될지는 규제기관과 반드시 논의해야 한다.

출처

FDA. (2024.03). Early Alzheimer's Disease: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry, <https://www.fda.gov/media/110903/download>



◇ *In vitro* 면역 독성시험법에 관한 OECD 시험가이드라인 제정

- 세포 기반 면역독성 평가시험법 IL-2 Luc assay를 포함하는 TG 444A가 2023년 7월에 제정되었다. 동물 실험 위주였던 기존의 면역독성 평가 항목 중 일부를 대체할 수 있는 시험법으로 활용될 가치가 높다.

■ *In vitro* 면역 독성시험법 개발에 대한 배경

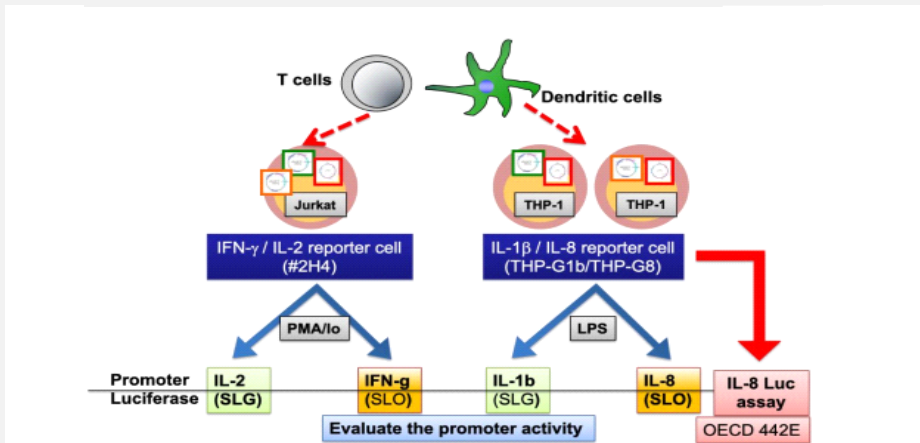
- 의약품을 포함한 화학물질의 면역독성은 전통적으로 *in vivo* 일반독성 시험 항목 중 하나로서 동물 대상으로 평가되어 왔다. 면역독성 평가를 위한 동물대체시험법 개발 필요성에 따라 2003년경부터 *in vitro* 시험법에 대한 논의가 시작되었다. European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM) 워크샵에서 다양한 *in vitro* 시험법들을 활용한 단계적 접근법(표 1)이 논의되었다.

[표 1] *In vitro* 시스템에서 면역 독성을 평가하는 단계적 접근법

Tier	평가법
1	조혈독성: 조혈세포 생존도에 영향을 주는지 평가
2	백혈구 독성: 백혈구 생존도에 영향을 주는지 평가
3	<ul style="list-style-type: none"> • T 세포 의존성 항체 반응 • 임파구 증식도 시험 • 혼합 백혈구 반응 • 자연살해세포 생존도 시험 • 수지상 세포 성숙 시험 • 사람 전혈 사이토카인 방출 시험 • 형광 세포 칩 시험

■ 면역 독성 평가의 이론적 배경과 *in vitro* 시험법 개발 현황

- T 세포는 면역계의 조절 및 기능에 핵심적인 역할을 하기 때문에, T 세포 기반의 *in vitro* 시험법이 연구되었다. 수지상세포 또한 T세포와의 긴밀한 상호작용으로 면역계 조절에 중요한 역할을 하므로, 면역 독성을 평가하는 중요한 세포모델이다.
- 면역저하(immunosuppression)를 유발하는 가능성이 있는 화학물질들은 IL-1 β , IL-2, IFN- γ , IL-8과 같은 사이토카인의 발현량을 유의미하게 감소시킨다.
- 화학물질에 의한 면역 기능에 관련한 사이토카인 유전자 발현 조절 효과를 효율적으로 측정하기 위해, 사이토카인 유전자 내 프로모터 서열과 루시페라제(Luciferase; Luc) 유전자를 포함하는 재조합플라스미드를 활용한 프로모터-리포터 유전자를 활용하는 시험법이 활발히 연구되어왔다. 어떤 특정 사이토카인 유전자의 프로모터에 의해 그 발현이 조절되는 리포터(예: green luciferase)를 영구적으로 발현하는 세포주를 활용하면 화학물질이 면역기능에 미치는 영향을 고효율로 측정가능하다.



[그림 1] 루시페라제 리포터를 영구적으로 발현하는 세 가지 세포주(2H4, THP-G1b, THP-G8)을 이용한 화학물질의 면역 독성 효과를 평가하는 통합적 접근법 모식도



• 의료 제품 규제 동향 •

- IL-1 β , IL-2, IFN- γ , IL-8 사이토카인 발현 조절을 평가하는 리포터 유전자 Luc 측정 기반 시험법이 다중면역 독성 시험법(Multi-ImmunoTox Assay; MITA)(그림 1)으로 개발 완료 또는 진행 중이며, 이 시험법에서 얻어진 결과값을 통합적으로 해석하여 시험물질의 면역 독성정도를 결정하려는 노력이 진행 중이다.
- MITA 중 IL-8 Luc 시험법은 *in vitro* 피부 감각 시험법(OECD TG 442E)으로서 발표되었다(2022.06). IL-2 Luc 시험법은 2023년 7월에 TG 444A로 발표되었으며, 이는 일본 토호쿠 대학교 의과대학 Setsuya Aiba 교수 연구팀에 의해 개발되었다. IL-1 Luc는 현재 검증 연구 중이다. 본 동향원고에서는 TG 444A에 기술된 시험법을 요약하고, 시험법 발표의 의의에 대해 기술하겠다.

■ IL-2 와 T 세포 조절 그리고 면역 독성평가의 이론적 배경

- IL-2 Luc 시험법의 작동 원리에 대한 이론적 근거는 2021년에 승인된 OECD Adverse outcome pathway (AOP) #154에서 설명된 칼시뉴린 활성 저해에 따른 T 세포 의존성 항체 반응의 손상(Inhibition of calcineurin activity leading to impaired T cell-dependent antibody response)이다.
- Calcineurin (CN; Serine/threonine protein phosphatase; protein phosphatase 3)에 의해 활성화된 nuclear localization of nuclear factor (NFAT)는 핵 내에서 AP-1 전사인자와 복합체를 형성한다. 이 복합체 전사인자는 IL-2, IL-4와 같은 T 세포 유래 사이토카인 유전자의 프로모터에 결합하여 해당 유전자들의 발현을 증가시킨다. 반대로, CN이 활성이 저해되면, NFAT 활성화가 저해되어 IL-2, IL-4 등 사이토카인의 전사가 감소한다. 이러한 감소는 결국 B 세포 분화 및 증식을 억제하고 T 세포 의존적 항체반응(T cell-dependent antibody response: TDAR)를 저하시킨다. 이 과정이 CN 저해로 인한 TADAR 기능 저하 경로이다.

- IL-2는 Th-1과 Th-2 및 Treg 분화에 핵심적인 역할을 한다. 또한 IL-7Ra의 기능을 억제함으로써 세포 생존 및 기억세포 발달을 저해한다. 따라서, IL-2는 면역기능의 활성화와 저하를 모두 조절하는 역할을 한다. 면역저하를 유발하는 TDAR 경로의 저해에 의한 면역억제가 일어날 경우 IL-2 발현이 감소한다.
- IL-2 Luc 평가법은 화학물질에 의한 IL-2 발현에 대한 효과를 고효율로 측정할 수 있다. 이러한 IL-2 전사 조절은 TDAR 반응에 영향을 미쳐 면역억제 또는 활성화 효과가 있으므로 IL-2 Luc 활성 결과값을 통해 화학물질의 면역억제 또는 활성화 기능을 판단할 수 있다.

■ IL-2 Luc 시험법 작동 원리

- 세포 기반 시험 시스템으로 IL-2, IFN- γ 및 GAPDH (glyceraldehyde phosphodehydrogenase; 대조 유전자) 세 가지 유전자 프로모터에 의해 발현이 조절되는 그린, 오렌지 및 적색 루시페라제 리포터 유전자를 발현하는 인간 T임파구 유래 세포를 사용한다. 이 세포주는 일본 Tohoku 대학교 의과대학의 Sugamura 교수 연구팀에서 인간 T 림프종에서 유래한 Jurkat 세포주에 위의 리포터 플라스미드를 영구적으로 발현시키도록 개량하였으며, 2H4라고 명명되었다.
- 2H4 세포는 IL-2 프로모터에 의해 그린 루시페라제(stable luciferase green: SLG), INF- γ 프로모터에 의해 오렌지 루시페라제(stable luciferase orange: SLO), 그리고 GAPDH 프로모터에 의해 레드 루시페라제(stable luciferase red: SLR) 리포터 유전자를 영구적으로 발현한다(그림 1 참조).



• 의료 제품 규제 동향 •

■ IL-2 Luc 시험법 과정과 데이터 해석

- IL-2 Luc 시험법은 크게 2H4 세포 준비, 화합물 스톡 용액 제조 및 처리, 발광 측정 등 3 단계로 나눌 수 있다. 데이터 해석은 시험물질의 면역 저하 및 활성화 여부를 판정하는 과정이다.

(1) 2H4 세포 준비

- 세포는 2~4회 계대배양 후 초저온에서 보관한 스톡으로부터 새로 배양하여 사용하며, 최대 12회 계대배양 또는 6주간 배양된 세포에서 시험해야 한다.
- 배양액은 RPMI-1640/10% FBS, 플라스미드 선택적 항생제 3종 (puromycin, G418, hygromycin B)을 포함한다.
- 2H4 세포주의 기능성 확인: 양성대조군 화합물인 dexamethasone (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 및 cyclosporine A (100 ng/mL) 처리 후 얻어진 발광값을 기반으로 계산된 저해도가 35 이상이어야 한다.
- 96-well flat-bottom black plate에 세포액 50 μL (2×10^5 cells/well)를 시딩한다.

(2) 화합물 스톡 용액 제조 및 처리

- 시험물질은 일반적으로 물 또는 dimethylsulfoxide (DMSO)에 용해시킨다. 용해도에 따라 25~100 mg/mL (물) 또는 125 ~ 500 mg/mL (DMSO)의 농도로 스톡 용액을 제조한다. 적절한 농도의 화합물 용액은 최종적으로 배양액 50 μL 에 희석하여 well plate에 이미 분주된 세포배양액과 혼합한다. 시험물질 농도 조건마다 4개의 well에 시험한다.

- 음성대조군은 용매로 사용된 물 2% 또는 DMSO 1%를 포함하는 세포배양액이다.
- 양성대조군으로 사용되는 화합물은 dexamethasone (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 및 cyclosporine A (100 ng/mL) 두 가지이다.
- 시험물질 처리 후 1시간이 경과한 시점에 세포증식 촉진제인 phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA, 25 nM) 및 ionomycin (Io, 1 μM)을 첨가한 후 6시간 배양하고, 3가지 발광을 측정한다.

(3) 발광 측정

- 루미노에센스 발광값은 적절한 광학필터를 갖춘 96-well microplate luminometer (예: ATTO Phelio, Berthold Tristan 941, Perkin Elmer ARVO)로 측정한다.
- 세 가지 발광은 Tripluc[®] Luciferase assay reagent (TOYOBO, Japan; 월 당 100 μL)로 측정한다.
- 발광 측정으로 얻어진 파라미터는 아래 표 2와 같다.
- PMA/Io 처리 샘플에서 얻은 nIFNLA 값이 3 미만으로 나온 샘플을 포함한 시험군에서 얻어진 모든 데이터는 폐기한다.

(4) 데이터 해석

- 다음 세 가지 조건을 만족하는 경우 시험물질이 면역 독성 유발 가능성에 관한 “양성”이라고 판단한다. 양성은 시험물질이 면역 저하 또는 활성화 역할을 할 수 있음을 의미한다. 이는 앞서 설명한 바와 같이 IL-2가 T 세포를 매개로 하여 면역 저하 및 활성화 양쪽 모두에 핵심적인 역할을 하기 때문이다.



• 의료 제품 규제 동향 •

- ① 시험물질의 % suppression (표 2) 평균값이 35 이상이면 “면역 저하”, -35 이하인 경우 “면역 활성화”라고 판단한다(통계적으로 유의하다는 전제).
 - ② 2개 이상의 연속적인 결과값이 통계적으로 유의한 경우; 또는, 연속적인 3개 이상 농도조건에서 얻어진 결과값이 동일한 경향을 보이면서 통계적으로 유의한 결과값이 1개인 경우
 - ③ 해당 샘플에서 얻어진 Inh-GAPLA값이 0.05 이상이어야 한다.
- 위의 세 조건에 부합하지 않는 경우, “비활성(음성)”으로 판정한다.
 - 반복된 실험(run)에서 일관된 경향(즉, 양성 또는 음성)이 2회 이상 동일하게 나타나는 경우에만 유효한 결론으로 간주한다.

[표 2] IL-2 Luc 시험법에서 얻는 파라미터 종류 및 의미

파라미터	의미
IL2LA	IL-2 프로모터 활성을 반영하는 SLG 루시페라제 활성
IFNLA	IFN 프로모터 활성을 반영하는 SLO 루시페라제 활성
GAPLA	GAPDH 프로모터 활성을 반영하는 SLR 루시페라제 활성
nIL2LA	GAPLA 값으로 보정한 IL2LA 즉, IL2LA / GAPLA
nIFNLA	GAPLA 값으로 보정한 IFNLA 즉, IFNLA / GAPLA
Inh-GAPLA	화합물 처리 샘플에서 얻은 GAPLA / 화합물 비처리 샘플에서 얻은 GAPLA
% suppression	(1-화합물 처리 샘플에서 얻은 nIL2LA/화합물 비처리 샘플에서 얻은 nIL2LA) x 100
CV05	Inh-GAPLA값이 < 0.05를 보여주는 시험물질의 최저 농도

■ TG 444A 시험법 발표의 의의

- 동물모델에 의존하는 면역 독성 시험법은 높은 비용, 동물 희생에 따르는 윤리적 문제, 그리고 인간에서의 효과에 대한 예측의 불확실성 등의 단점을 가지고 있다. 또한, 동물 모델 시험은 시험물질의 독성 작용 기작을 충분히 이해하기 위한 정보를 제공해주지 못하고 있다.
- AOP 즉, 시험물질의 독성 발현 경로의 분자적 기작에 기반한 *in vitro* 시험법은 이러한 동물모델 기반 면역 독성 시험법의 단점을 보완해줄 수 있는 장점이 있다.
- 면역 독성을 평가하기 위한 AOP 기반 동물대체시험법은 여러 *in vitro* 시험법 평가(예: 다중 면역 독성 평가; MITA, 그림 1 참조; 표 1. 단계적 접근법)에서 얻어진 데이터를 통합적으로 해석함으로써 보다 완전한 평가법으로 인정받을 수 있고, 동물시험을 점차적으로 대체할 수 있을 것으로 예상된다.
- 이러한 노력의 결과로, 검증을 거쳐 IL-8 Luc 시험을 활용한 피부감작성 평가법(TG 442E)이 2022년 6월에 발표되었고, 2023년 7월에 IL-2 Luc 시험에 기반한 면역 독성 평가법(TG 444A)이 발표되었다.
- 표 1에 제시된 단계적 접근법에 포함된 여러 가지 *in vitro* 시험법의 연구개발을 통해 면역 독성의 동물대체 및 통합적 데이터 해석이 가능한 새로운 시험법이 지속적으로 등장할 것이다.

■ 출처

OECD Test Guideline No. 444A. *In vitro* immunotoxicity. IL-2 Luc Assay. (2023. 07. 04)

OECD Detailed Review Paper on In Vitro Test Addressing Immunotoxicity With a Focus on Immunosuppression. (2022. 09. 19)

OECD Adverse Outcome Pathway (#154 in the AOP Wiki platform) on inhibition of calcineurin activity leading to impaired T-cell dependent antibody response.



◇ 처방약 사용 관련 소프트웨어 규제 가이드선 초안 발표

- 디지털 기술의 발전과 소프트웨어를 활용한 약물 사용이 점차 증가함에 따라 발생하는 규제 및 안전성 문제를 해결하고자 하는 목적으로 미국 FDA는 2023년 9월 처방약 사용 관련 소프트웨어(Prescription drug use-related software) 규제와 관련된 가이드선 초안을 마련하였다.
- 해당 가이드선은 제약회사 또는 사용자 등으로 인해 생성되는 소프트웨어 출력(output)에 대한 FDA의 라벨링(labeling)에 대한 규제로서, 약물 라벨링 권한을 소프트웨어 출력에 어떻게 적용할 것인지에 대하여 제시하고 있다. 따라서, 본 지침은 비록 약물과 함께 사용될 수 있더라도 제약회사와 관련되지 않는 소프트웨어 개발회사(또는 개발자)에는 적용되지 않는다. 가이드선에서 제시하고자 하는 내용은 크게 아래 세 가지와 같다.
 - FDA 약물 라벨링 권한 적용
 - 처방정보(Prescription information, PI)에서의 라벨링 설명
 - 스폰서의 제출 요구사항
- FD&C Act법 201(m)조에 따르면 ‘라벨링’이란 제품 또는 그 용기나 포장에 부착되거나 동반하는 모든 라벨과 기타 서면, 인쇄, 또는 그래픽 자료로 정의된다. 미국 FDA의 처방 약물 라벨링은 크게 필수 라벨링(required)과 홍보용 라벨링(promotional)으로 구분된다.
 - 필수 라벨링(required labeling): 처방약 사용 관련 소프트웨어가 약물의 안전하고 효과적인 사용에 필수적인 기능을 제공하는 경우, NDA, ANDA, BLA 과정에서 FDA에 라벨을 제출하여 승인을 받아야 하며, 이러한 내용은 처방정보(PI)에도 포함되어야 한다.

- 홍보용 라벨링(promotional labeling): 필수 라벨링을 제외한 모든 라벨링을 의미하며, 약물에 대해 설명하는 인쇄, 오디오 또는 비주얼 자료가 포함될 수 있다. 약물의 효능과 위험에 대하여 균형 잡힌 정보를 전달해야 하며, 이 라벨링 또한 최초 배포시 FDA에 제출되어야 한다.
- 제약회사가 처방약 사용 관련 소프트웨어를 배포하고자 할 때, FDA는 소프트웨어 출력이 필수 라벨링 또는 홍보용 라벨링으로 취급되어야 하는지, 해당 소프트웨어 기능이 처방정보에 어떻게 설명되어야 하는지 여부를 결정하기 위해 다음과 같은 요소를 분석한다.
 - 처방약 사용 관련 소프트웨어가 제품의 안전하고 효과적인 사용에 필수적인 기능을 제공하는지 여부
 - 처방약 사용 관련 소프트웨어 사용 시 임상적 이익(clinical benefit)을 지원하는 증거가 제공되는지 여부
 - 처방약 사용 관련 소프트웨어가 활용하는 데이터가 drug과 device가 결합된 복합 제품(combination product)의 구성품에서 직접적으로 전송되는지 여부 (가이던스에서 *device-connected software function*으로 정의함)
- 처방약 사용 관련 소프트웨어의 기능이 제품마다 상이하고, 최근 제품들은 대부분 device-connected software function보다는 약물 사용에 있어서 보조적인 기능(예. 환자 기록용 다이어리 앱 등)이 많아 약물의 안전하고 효과적인 사용에 필요한 기능과 같은 추가적인 요인이 있지 않는 한 처방정보(PI)에 관련 내용을 포함하지 않도록 제시하고 있다. 특히 최종 사용자 출력*(end-user output)이 처방정보에 포함되어야 하는지 여부는 소프트웨어의 기능과 출력에 따라 사례별로 결정되도록 몇 가지 사례를 예시로 들어 설명하고 있다.



• 의료 제품 규제 동향 •

- 임상적으로 유의미한 이점을 제공하는 경우: 소프트웨어를 함께 사용하는 것이 임상적으로 유의미한 이점을 제공한다는 증거가 타당한 디자인의 연구를 통해 입증된 경우 FDA는 이러한 정보를 처방정보(PI)의 'CLINICAL STUDIES' 섹션에 포함하도록 권고하고 있으며, 소프트웨어 기능과 관련된 최종 사용자 출력 또한 FDA 필수 라벨링을 구성하며, 제품 승인 후 내용이 변경되는 경우 다른 라벨링과 동일하게 FDA의 검토 및 승인을 받아야 한다.
- 임상적으로 유의미한 이점에 대한 증거를 제출하지 않는 경우: 많은 소프트웨어가 해당되는 경우로, 최종 사용자 출력은 홍보용 라벨링으로 간주하여 처방정보(PI)는 포함되지 않으나 FDA에 제출하여야 한다. 이때 소프트웨어 기능 설명을 넘어서는 정보나 임상적 이점을 서술하는 표현은 포함되지 않아야 한다.
- 최종 사용자 출력 검토와 관련된 추가 고려사항: 일부 소프트웨어의 경우 의료기기 담당 부서(CDRH)에서 라벨링을 검토할 수 있다. 이 때 처방약 사용 관련 소프트웨어 내 약물과 관련된 표현의 모든 고려사항은 CDRH가 CDER 또는 CBER와 협의 하에 검토한다.

***End-user output:** 처방약 사용 관련 소프트웨어가 환자, 간병인 또는 의료 전문가(최종 사용자)에게 제공하는 모든 자료나 콘텐츠를 의미하며, 소프트웨어에 의해 생성된 화면 표시(정적이거나 동적인), 그리고 소프트웨어에 의해 생성된 소리 또는 오디오 메시지 등이 포함됨

- FDA는 처방약과 함께 디지털 헬스 기술의 사용이 환자 관리에 새로운 기회를 제공할 수 있는 잠재력을 인식하고 있으며, 디지털 헬스에 대한 책임감 있고 위험 기반의 감독을 촉진하기 위해 FDA는 처방약 사용 관련 소프트웨어의 라벨링 규제를 위한 가이드선 초안을 발표하였다. 초안에 대한 의견을 받아 향후 최종 가이드선을 발표할 예정이며, 해당 가이드선에는 처방약 사용 관련 소프트웨어의 라벨링에 대한 규제 사항이 포함될 것이다.

출처

FDA. (2023.09.) Regulatory Considerations for Prescription Drug Use-Related Software Guidance for Industry, DRAFT GUIDANCE.

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/regulatory-considerations-prescription-drug-use-related-software>



◇ 의약품 및 생물학적 제제의 비중재적 연구 관련 real-world evidence 가이던스 초안 발표

- 미국 FDA는 2024년 3월 약물 또는 생물학적제제의 효과 및 안전성에 대한 실질적인 증거를 입증하고자 관찰연구로도 불리는 비중재적 연구를 수행할 때 제약회사에서 고려해야 하는 사항을 제공하는 가이던스의 초안을 발표하였다.
 - 규제적 목적으로 비중재적 연구에서 고려해야 하는 연구 설계와 분석방법에 초점을 맞춘 가이던스로, 이 가이던스에 따르면 비중재적 연구로는 관찰 코호트 연구 (observational cohort study), 환자-대조군 연구(case-control study), 자기-대조군 연구(self-controlled study, 예로 case-crossover, self-controlled 케이스 시리즈 연구 등)을 제시한다.
 - 본 지침은 제약사가 약물 허가 및 규제에 비중재적 연구를 사용하고자 할 때 흔히 직면할 수 있는 문제를 식별하고 해결하는데 도움을 주고자 제안되었으며, 사전명시화된 연구 프로토콜 및 통계분석계획(statistical analysis plan, SAP) 개발 전 고려해야 하는 사항을 포함하고 있다.
- 비중재적 연구에 사용되는 실사용 데이터(Real-world data, RWD)의 신뢰성과 관련성은 적절한 인과 추론에 있어 절대적이며, 실사용 증거(Real-world evidence, RWE) 생성에 데이터 적합성을 확립하는데 필수적이다. RWD의 신뢰성에는 정확성, 완전성, 추적가능성이 고려되어야 하며, 관련성은 주요 연구 변수(노출, 결과, 공변량)에 대한 데이터의 가용성과 연구를 위한 충분한 수의 환자 가용성을 의미한다.

- 미국 FDA는 그동안 RWD와 관련하여 아래와 같은 다양한 지침을 발표하였다.
 - 전자 의무기록(Electronic health record, EHR) 및 청구데이터, 레지스트리 데이터를 활용한 약품 및 생물학적제제 규제 의사결정 지원 지침¹⁾
 - RWD를 활용한 의약품 및 생물학적제제 허가에서의 데이터 표준²⁾
 - RWD 접근, 연구 모니터링, 안전성 보고 및 기타 의뢰자의 책임을 포함하여 RWD 사용과 관련된 비중재적 연구에 대한 규제 고려 사항³⁾
 - 전자 의료 데이터를 사용하여 약물 노출과 관련된 위험을 평가하는 약물역학 안전성 연구의 수행 및 보고 모범 사례⁴⁾
- 이전에 발표된 지침에서는 비중재적 연구 설계와 관련하여 다음 두 가지 문제점이 논의되어 왔으며, 본 지침에서도 아래의 두 문제점을 포함하여 제약사가 약물의 효과에 대한 실질적인 효과 및 안전성 증거를 입증하기 위해 고려해야 할 비중재적 연구 설계 및 분석의 중요한 속성을 제안하였다.
 - 연구 설계 및 수행의 사전 명시화(prespecification)
 - 제안된 적응증과 관련된 임상 연구 질문을 해결하기 위해 비중재적 연구를 사용하는 것이 적절한지 평가하기 위한 초기 단계에서부터 FDA와의 협력

1) FDA. (2021.09.) Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products. Draft guidance for industry.

2) FDA. (2023.12.) Guidance for industry Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real World Data.

3) FDA. (2023.08.) Guidance for industry Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products

4) FDA. (2013.05) Guidance for industry and FDA staff Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data



• 의료 제품 규제 동향 •

• **고려사항 1. 비중재적 연구에 대한 총괄 기술:** 제약사는 비중재적 연구를 수행하기 전 연구 질문과 연구 설계에 대한 근거를 포함하는 연구 프로토콜을 최종적으로 확정하여 FDA로 하여금 비중재적 연구의 타당성과 필요성, 대체연구 방법(예. 무작위 임상시험 등) 적용 불가의 사유, 제안된 연구의 대상자 집단과 관심 약물, 결과, 관련 공변량 등에 대한 충분한 검토와 이해가 가능하도록 다음과 같은 연구 속성에 대한 정보를 제공해야 한다.

- 연구질문(연구 목표) 및 가설
- 비중재적 연구설계를 사용하는 근거
- 연구 설계(디자인)의 선택 (예. 코호트, 환자-대조군, 자기-대조 연구)
- 연구 목표와 가설을 해결하기 위해 선택된 데이터원 및 대체가능한 데이터원
- 연구 질문을 해결하기 위해 사용될 데이터원의 적합성 또는 정밀성 평가를 위한 예비 또는 타당성 연구의 결과
- 인과 추론을 위해 제안한 연구 방법(예. 목표 시험 모방(target trial emulation) 또는 기타 개념적 접근)과 가능한 교란 및 편향 해결 방법
- 윤리적 고려 사항(예. 인간 대상 보호와 관련된 문제)과 해결 방법

• **고려사항 2. 연구 설계(디자인):** 사전 정의된 연구질문에 따라 제약사는 연구 설계 요소를 개발해야 하며, 각 프로토콜에는 다음의 중요 요소들이 간결하게 설명되어야 한다.

- 전체 연구 설계와 인과관계 설명을 위한 인과 다이어그램(causal diagram)
- 모집단의 출처(즉, 연구 모집단이 추출될 집단)
- 연구대상자 포함 및 배제 기준
- 주요 변수의 개념적 및 조작적 정의 및 조작적 정의의 검증
- 관련 공변량(예: 병용약물) 및 잠재적 편향을 해결하기 위한 대응 전략
- 노출군/비노출군에서의 기준 날짜 (index date) 정의, 불멸 시간(immortal time) 편향과 같은 잠재적 편향을 해결하기 위한 전략
- 추적 기간의 시작 및 종료, 센서링 정의 및 예상되는 추적 손실

- **고려사항 3. 활용 데이터원(data source):** 비중재적 연구에 활용되는 데이터원은 일반적으로 연구 외의 목적으로 생성되기 때문에 제약사는 해당 데이터원이 가설 및 연구질문의 해결에 적절한지 입증해야 하며, 데이터원의 잠재적 제한사항과 해결방법 등 다음의 요소들을 포함하여 설명해야 한다.
 - 활용 데이터원의 설명, 데이터가 원래 수집된 방법
 - 데이터원 선택의 근거
 - 관심 있는 약물-결과 연관성에 있어 데이터원의 관련성
 - 가능한 교란 요인의 접근 가능성
 - 데이터 신뢰성에 대한 사용 가능한 정보(데이터원에서 수집 방법 포함)
 - 다양한 데이터원 활용 시 표준 공통 데이터 모델 설명 및 모델 선택 근거
 - 주요 데이터 요소에 대한 평가 시기와 이들 주요 데이터 요소의 완전성에 대한 사용 가능한 정보
 - 주요 변수의 조작적 정의에 따른 제안된 코딩의 적절성 설명
 - 목표 환자 모집단에 대한 데이터의 적절성
 - 추출된 데이터원에 수행될 품질 보증 활동
 - (가능한 경우) 다른 데이터원과의 기존 또는 잠재적 연결(예: EHR 및 청구 데이터베이스 간 데이터 병합, 결과를 확인하기 위한 사망률 데이터베이스와의 RWD 연결), 추가 데이터 수집 계획
- **고려사항 4. 분석 방법:** 사전명시화된 통계분석계획(SAP)은 기본 분석 및 모든 보조 분석을 자세히 설명해야 하며, 계획에는 다음 요소가 포함되어야 한다.
 - 타당성 평가, 표본 크기 계산 및 예상 운영 특성(예: 통계적 검정력)
 - 치료 효과를 평가하는 데 사용된 통계분석법, 추정치 명시(예: 중간 사건 처리 및 센서링 규칙)



• 의료 제품 규제 동향 •

- 잠재적 교란요인을 설명하기 위한 구체적인 접근 방식 (측정되지 않은 교란요인 평가 포함)
- 인과 경로의 중간 변수를 과도하게 조정할 가능성 평가
- (해당되는 경우) 하위 그룹 분석에 대한 접근 방식 및 근거
- 비교 그룹 간 결과의 불평등한 탐지를 해결하기 위한 접근 방식(예: 차별적 감시 또는 차별적 오분류)
- 결과로 인해 노출이 야기되는 역인과성 등의 평가 방식
- 누락되거나 잘못 분류된 데이터를 처리하기 위한 접근 방식
- 다중성(즉, 여러 통계적 검정으로 인한 제1종 오류의 가능한 증가, 여러 노출 또는 여러 결과 분석 포함)을 처리하기 위한 접근 방식
- 민감도 분석 설명, 변경 요소 및 변경의 근거에 대한 세부 정보 포함

출처

FDA. (2024.03.) Real-World Evidence: Considerations Regarding Non-Interventional Studies for Drug and Biological Products Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-evidence-considerations-regarding-non-interventional-studies-drug-and-biological-products>

◇ ICH 가이드라인 E2D(R1) 개정 관련 FDA 가이드런스 초안 발표 :

시판후 약물 안전성 데이터 Individual case safety reports 관리 및 보고를 위한 정의 및 기준

- 미국 FDA는 2003년에 발표된 기존의 ICH E2D 시판 후 안전성 데이터 관리: 신속보고를 위한 정의 및 표준 지침을 개정한 E2D(R1)에 대한 지침 초안을 2024년 3월 발표하였다. 해당 지침은 최근 새롭게 사용되고 있는 안전성 데이터원인 소셜미디어, 시장조사 프로그램, 환자 지원 프로그램 등의 사용을 명확히 하고 시판 후 부작용 보고를 위한 용어 및 표준을 업데이트하고자 하였다.
- 기존 ICH E2D 지침의 정의와 표준은 더 이상 현재의 약물감시 환경에 사용되기에 충분치 않아 2019년 ICH E2D(R1) EWG(전문가 워킹그룹)이 설립되어 E2D 개정판을 준비하였다. 주된 주요 개정사항은 아래와 같다.
 - 기존 안전성 관리 지침에서 활용되던 용어의 업데이트 및 신규 정의
 - 최소보고기준을 포함한 Individual case safety reports (ICSR)의 유형
 - 새로운 종류의 ICSR 출처 (디지털 플랫폼, 환자 지원/시장 조사 프로그램)
 - ICSR 보고 기준, 데이터 수집, 저장, 분석, 보고 및 우수 관리 사례
- 주요 개정사항 1. 새로운 정의와 용어
 - 최소보고기준을 포함한 ICSR: 최소한 하나의 AE/ADR 또는 기타 관찰사항을 가지고, 최소한 하나의 의심 또는 상호작용 약물과 식별 가능한 환자 및 식별가능한 보고자를 포함한 개별 환자 안전성 보고로, 위 기준 중 하나라도 누락된 경우 보고 자격이 없다.



• 의료 제품 규제 동향 •

- 신속보고(Expedited report): 적어도 발생 15일 이내 보고해야 하는 ICSR
- 주요 보고원(Primary source): 규제 당국에 안전성 사례를 제공하는 의료전문가 또는 소비자를 포함하며, 사례에 대한 사실을 처음 제공한 사람
- 디지털 플랫폼(Digital platform): 사용자 간 정보 전송을 가능케 하는 소프트웨어 및 기술
- 조직화된 데이터 수집 시스템(Organised data collection system, ODCS): 데이터를 구체적이고 계획된 방식으로 수집하는 시스템으로 규제 기관은 특정 유형의 ODCS에 대한 프로토콜을 요구할 수 있다.
- 환자 지원 프로그램(Patient support program, PSP): 의약품 시판 허가 취득자(Marketing authorisation holder, MAH)가 시작한 ODCS의 일종으로 환자가 등록되어 의약품 사용 또는 의학적 상태가 관리되며 MAH, 환자, 의료전문가 간 양방향 통신이 포함된다. 예로는 복약순응 지원, 질병 관리, 교육 프로그램 등이 있다.
- 시장 조사 프로그램(Market research program, MRP): 의약품 및 질병 영역에 대한 의료 전문가 또는 소비자의 통찰을 계획적으로 수집하여 마케팅 및 비즈니스 개발을 목적으로 하는 ODCS

• 주요 개정사항 2. ICSR의 유형

- 자발적 보고(Spontaneous Reports): 의료전문가 또는 소비자가 MAH, 규제기관 또는 기타 약물감시센터에 직접 의사소통하여 AE/ADR을 설명하는 보고로 ODCS의 일부로 수집된 것이 아니다.
- 요청된 보고(Solicited Reports): ODCS에서 유래한 보고로, 보고 목적으로 요청된 ICSR은 연구 보고로 분류되고 인과성 평가가 포함되어야 한다.

- **주요 개정사항 3. ICSR의 출처 및 데이터원 (디지털 플랫폼 포함):** 새롭게 포함된 ICSR의 출처로는 디지털 플랫폼, PSP, MRP, 규제기관(Regulatory Authority Sources)가 있으며, 문헌(Literature) 파트가 광범위하게 개정되었다.
 - 디지털 플랫폼: 소셜미디어, 웹사이트, 인터넷 포럼, 어플 등 광범위한 범위의 데이터원으로 MAH가 소유, 통제 및 운영하는 디지털 플랫폼에서 정기적으로 모니터링하여 AE/ADR을 확인해야 하며, MAH가 관리하지 않는 디지털 플랫폼에서는 AE/ADR을 모니터링하거나 검토할 의무는 없다.
 - PSP: MAH가 PSP를 운영하는 경우 PSP에서 받은 모든 정보를 검토하여 AE/ADR을 확인해야 하며, MAH가 인지한 AE/ADR은 적절한 인과성 평가를 포함하여 요청된 보고로 관리되어야 한다.
 - MRP: MAH는 MRP에서 받은 모든 정보를 검토하여 AE/ADR을 확인해야 하며 PSP와 마찬가지로 MAH가 인지한 AE/ADR은 적절한 인과성 평가를 포함하여 요청된 보고로 관리되어야 한다.
- **주요 개정사항 4. ICSR 보고 기준:** AE/ADR의 심각성 및 예측가능성과 관련하여 각 국가별 요건과 조화를 이룰 수 있도록 지침이 개정되었다.
 - Important Safety Findings: 의약품의 알려진 benefit-risk 균형에 변화를 초래하거나 공중 보건에 영향을 미칠 수 있는 중요하고 중대한 안전성 발견 시 가능한 빨리 규제기관에 보고해야 한다. 인체에 중대한 위험을 시사하는 시험관 내(in vitro), 동물, 역학 또는 임상 연구에서 나올 수 있으며, 돌연변이 유발성, 기형 유발성, 발암성, 면역원성 또는 사망률 증가 등이 포함된다.
 - 기타 관찰 사항: 여러 안전성 관련 문제와 상황에 적용되기 위해 관찰 범위를 확장하였으며, 효과 부족, 과다복용, 남용, 오용, 약물사용오류(medication error), 직업적 노출, 임신/수유 중의 의약품 사용, 허가외 사용 등의 상황을 포함해 다양한 예시가 지침에 작성되었다.



• 의료 제품 규제 동향 •

• 개정사항 5. ICSR 데이터 관리와 우수 관리 사례

- ICSR의 기타 관찰 사항에 해당하는 과다복용, 남용, 약물사용오류, 직업적 노출 및 임신/수유 중의 의약품 사용에서 보고된 AE/ADR의 경우도 다른 보고와 마찬가지로 의심약물과 발생 상황에 대한 정보가 가능한 완전하도록 follow-up을 실시하도록 권고하고 있으며, 특히 임신/수유 중의 의약품 사용의 경우 임신의 결과 및 신생아의 건강, 아이의 발달에 대한 정보도 수집하도록 권고하고 있다.
- 또한 중복 보고 감지 및 처리에 대한 항목이 신설되었는데, 규제기관 및 MAH는 약물감시 데이터를 검토할 때 중복을 고려하고 관리하도록 권고하고 있으며, 중복 보고의 일반적 원인을 제시하고 있다.

| 출처

FDA. (2024.03.) E2D(R1) Post-Approval Safety Data: Definitions and Standards for Management and Reporting of Individual Case Safety Reports

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e2dr1-post-approval-safety-data-definitions-and-standards-management-and-reporting-individual-case>

◇ 생체이용률 및 생물학적 동등성 연구의 데이터 무결성에 관한 가이드런스

- 2024년 4월, FDA의 Center for Drug Evaluation and Research (CDER)는 생체이용률 및 생물학적 동등성 연구의 데이터 무결성(integrity)에 관한 가이드런스 초안 [Data Integrity for In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies]를 발표하였다.
 - 이 가이드런스는 Generic Drug User Fee Amendments (GDUFA II)와 Drug Competition Action Plan의 일환으로, 제네릭 의약품 개발의 효율성을 향상시키기 위해 발행되었다.
- 이 가이드런스는 생체이용률(Bioavailability, BA) 및 생물학적 동등성(Bioequivalence, BE) 연구에서 데이터 무결성을 달성하고 이를 유지하기 위한 권장 사항들을 신청자(applicants)와 시험기관(testing site)에게 제공한다.
 - 해당 가이드런스의 내용은 investigational new drug applications (INDs), new drug applications (NDAs), abbreviated new drug applications (ANDAs) 및 CDER가 규제하는 biologic license applications (BLAs)의 임상 약리학 연구, 이들 허가 신청서의 amendments와 supplements, 그리고 비임상 연구의 생물분석 부분에 모두 적용된다.
 - IND, NDA, ANDA, BLA 및 이들 신청서의 amendments와 supplements에 BA와 BE 데이터를 제출하는 것과 관련된 요건, 그리고 BA 및 BE 측정에 적합한 in vitro 및 in vivo 시험의 종류는 21 CFR 312, 314, 320 및 601에 명시되어 있다.
- 이 가이드런스에서 의미하는 데이터의 무결성은 데이터의 정확성(Accuracy), 완전성(Completeness) 및 신뢰성(Reliability)을 의미한다. 정확하고 완전하며 신뢰할 수 있는 데이터는 데이터를 생성한 사람에게 귀속될 수 있으며(Attributable), 읽을 수 있고(Legible), 동시 기록되고(Contemporaneously recorded), 원본이거나 진본(Original or a true



• 의료 제품 규제 동향 •

copy)이어야 하며, 정확(Accurate)해야 한다(ALCOA). 이러한 데이터의 특성은 데이터 수명 전주기 동안 유지되어야 한다.

- 최근 몇 년간 FDA는 시험기관, 임상시험 기관 및 분석 시험기관의 감사 중, 혹은 신청서의 BA 및 BE 데이터 평가 중 데이터 무결성 관련 문제들을 관찰하였다. 이는 신청서 접수, 평가, 규제 조치 및 승인 등 전반적인 허가 과정에 영향을 미칠 수 있는 중대한 사안임을 강조하였다.
- 이 가이드언스에서는 데이터 무결성을 유지하는 것은 의약품의 안전성, 유효성 및 품질을 보장하기 위한 산업계의 중요한 책임임을 강조한다. 또한, 가이드언스의 내용은 허가 신청자뿐만 아니라 시험기관 관리자에게도 해당함을 명시하였다.
- 가이드언스의 권장 사항은 주로 전자 데이터에 중점을 두고 있지만, 다른 데이터 유형과 형식에도 적용될 수 있다.

• 신청자 권장사항

- 신청자는 BA 및 BE 연구를 통해 생성되고 관리되는 데이터의 무결성과 기밀성 (confidentiality)을 보장해야 하며, BA 및 BE 연구의 모든 단계에서 데이터 품질을 관리하기 위한 적절한 시스템을 구현해야 한다.
- 신청자가 BA 및 BE 연구의 전체 또는 일부를 직접 수행하는 경우, 해당 가이드언스 및 ICH 지침을 검토하고 모든 관련 법령 및 FDA 규정을 준수하여 연구를 수행해야 한다.
- 신청자가 BA 및 BE 연구의 전체 또는 일부를 수행하기 위해 시험기관과 계약할 때, 신청자는 시험기관이 해당 가이드언스 및 ICH 지침을 검토하고 모든 관련 법령 및 FDA 규정을 준수하여 계약된 연구를 수행하도록 해야 한다. 또한, 신청자는 시험기관이 데이터 무결성을 보장하기 위해 품질 관리 시스템(가이드언스의 섹션 III.C 참조)을 구현하고 관리하도록 요구할 수 있다.
- 그 외에 신청자의 권장 사항은 아래 내용들을 포함한다.

- 1) 시험기관 선택: 시험기관은 계약된 연구 활동을 수행할 때 필요한 장비, 인력, 컴퓨터 시스템 등 적절한 자원을 갖추어야 한다. 시험기관의 보고 구조는 데이터 무결성에 영향을 미치는 오류와 실패를 모든 직원이 자유롭게 소통할 수 있도록 개방적이고 투명해야 한다.
- 2) 모니터링 계획 개발: 신청자는 시험기관이 데이터의 품질과 무결성을 평가, 통제, 소통 및 검토하고 연구에 등록된 피험자를 보호하는 목적으로 모니터링할 수 있는 계획을 개발해야 한다. 신청자는 모니터링 계획을 개발하고 사용할 때 전체 데이터 흐름을 이해하고 고려해야 한다. 예를 들어, 데이터파일이 로컬시스템에서 생성되어 획득 및 처리 후 네트워크 폴더로 내보내질 때 감사 추적 없이 수정될 수 없다. 서로 다른 기기와 소프트웨어 시스템 간에 데이터를 이동하거나 변환하는 시스템을 적절히 모니터링하는 것은 데이터 무결성을 보장하는 데 있어 매우 중요하다.
- 3) 감사(Audit): 시험기관의 모니터링 계획 준수 여부를 확인하기 위해 감사를 수행하는 것을 권장한다. 감사는 임상 조사의 원칙, 피험자의 권리, 안전 및 복지 보호, 데이터모니터링, 통계모니터링 및 연구 별 요구사항에 대한 지식을 가진 훈련된 인원이 수행할 수 있다. 감사자는 시험기관의 데이터 관리 구조의 중요성과 위험/책임을 이해해야 한다. 감사는 아래 표의 사항들을 포함할 수 있다.

[표 1] 감사 대상 목록

시험기관과 연구자들이 계약된 책임을 준수하고 있는지
중요한 연구 관련 활동이 프로토콜 요구 사항 및 관련 법령과 규정을 준수하여 수행되고 있는지
시험기관이 데이터 수명 주기 동안 데이터 무결성을 유지하고 있는지 (이 때, 데이터 무결성에 중요한 모든 수동/자동 시스템과 프로세스 포함)
데이터와 메타데이터간의 불일치가 있는 경우, 이를 조사하는지

- 4) 감사(Audit) 결과의 문서화: 모니터링 계획이 준수 되었음을 명확히 확인할 수 있도록, 날짜와 모니터링 활동을 포함한 감사 세부사항을 문서화되어야 한다. 감사의 일환으로



• 의료 제품 규제 동향 •

식별된 비준수, 데이터 불규칙성, 또는 기타 결함에 대한 설명은 적절한 시험기관 관리 및 연구 인원에게 신속하게 전달되어, 검토 및 후속 조치가 이루어져야 한다.

• 시험기관 관리자 권장사항

- BA 및 BE 연구가 관련 법령과 규정을 준수하여 수행되도록 적절한 조직 구조를 수립하고 유지하며, 자격을 갖춘 인력과 적절한 자원, 시설, 장비, 재료 등을 확보한다.
- BA 및 BE 연구 데이터에 영향을 미치는 작업을 관리, 수행 및 평가하는 모든 직원의 책임, 권한 및 상호 관계를 적절히 설정하고, 조직 내에서 직원의 역할, 책임 및 권한을 소통하여 상호 작용이 명확하고 이해되도록 한다.
- 데이터 무결성에 대한 정책과 목표를 수립하고, 이러한 정책과 목표가 조직에서 이해되고 구현되며 유지될 수 있도록 한다.
- 품질 문화 (직원들이 자신의 행동이 데이터 무결성에 미치는 영향을 이해하는 환경을 의미함)를 조성하고 장려한다.
- 품질 관리 시스템 (데이터 무결성을 보장하기 위해 사용되는 모든 조치, 교육이나 소통 등)을 구현하고 유지한다.
- 품질 관리 시스템에 포함되어야 하는 요소는 아래 [표 2]와 같다 (각 요소에 대한 자세한 설명은 가이드선 section III.C - Elements of a Quality Management System 참조)

[표 2] 품질 관리 시스템에 포함되어야 하는 요소

데이터 거버넌스 및 데이터 수명 주기(Data Governance and Data Lifecycle)
기록관리(Records Management) <ul style="list-style-type: none">- Computer or Related System- Collection and Documentation- Sample Analysis- Data Storage- Data Backup- Archival and Retrieval
교육(Training)
접근 및 권한(Access and Privileges)
감사 추적(Audit Trails)
품질 보증 및 품질 관리(Quality Assurance and Quality Control)

출처

FDA. (2024. 4.). Data Integrity for In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies.
<https://www.fda.gov/media/177404/download>



◇ 항체-약물 접합체(ADC)의 임상약리학적 고려 사항에 관한 가이드런스

- 2024년 3월, FDA는 항체-약물 접합체의 임상약리학적 고려 사항에 관한 최종 가이드런스 [Clinical Pharmacology Considerations for Antibody-Drug Conjugates Guidance for Industry] 를 발표하였다.
 - FDA의 Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 가 발표한 가이드런스이다.
 - 이 가이드런스는 세포 독성 소분자 약물이 포함된 항체-약물 접합체(antibody-drug conjugates, 이하 ADC) 개발과 관련된 산업계 및 기타 관련 당사자들을 위한 권장 사항을 제공한다.
 - ADC와 관련된 임상약리학적 고려 사항 및 생물학적분석(bioanalytical) 방법, 용량 전략, 용량 및 노출-반응분석, 내인성 요인, QTc 평가, 면역원성, 약물 상호 작용(Drug-drug interaction, DDI)에 대한 FDA의 권장 사항을 제공한다. 가이드런스에서 논의된 사항은 다른 유형의 ADC (예: 세포 독성 소분자 약물이 아니거나 종양학 이외의 적응증을 가진 ADC) 의 개발에는 적용되지 않을 수 있다.
- 생물학적분석(bioanalytical) 방법
 - 모든 생물학적분석 방법은 FDA 가이드런스 [M10 생물학적분석 방법 검증 (2022년 11월 발표)] 에 명시된 대로 검증되고 보고되어야 한다.
 - 일반적으로 첫 인체 투여 시험부터 ADC 및 그 구성 요소는 검증된 분석법으로 측정되어야 한다.

- 개발 후반부에서는 ADC, 그 구성 요소 및 약리학적 활성 대사체를 분석하여 용량 및 노출-반응분석에 필요한 정보를 제공해야 한다. 개발 후반부에서 ADC의 구성 요소 측정을 제외하는 것으로 결정하는 경우, 다음 사항을 고려해야 한다:

- 1) 초기 임상시험에서 관찰된 약동학적 특성 (예: 총 항체 농도와 ADC 농도 간의 상관관계, 비 결합 약물의 전신 노출량 등)
- 2) 관련 비임상 약리학, 약동학 또는 안전성 데이터
- 3) 초기 노출-반응 데이터를 통해 분석한 ADC 구성 요소의 안전성 및 효능 기여도

- **용량(dose) - 및 노출(exposure) - 반응(response) 분석**

- ADC의 용량 - 반응 분석을 수행하는 것 외에도, ADC와 그 구성 요소에 대해 노출 - 반응 분석을 수행해야 한다. 이러한 분석은 용량 선택 및 조절과 관련된 결정을 지원한다.
- 이와 관련된 보다 자세한 사항은 FDA 가이드스 [Exposure-Response Relationships - Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications, 2003년 4월 발표] 및 [Population Pharmacokinetics, 2022년 2월 발표] 를 참조할 수 있다.
- 또한, 항체 표적이 전신 순환으로 분리되는 경우 (단, 임상적으로 의미 있는 정도로 분리되는 경우), 분리된 표적에 결합하지 않은 ADC 및 총 항체에 대한 노출-반응분석을 수행해야 한다. 이러한 분석을 위한 고려 사항은 아래 내용을 포함한다:
 - 1) 순환 중 표적에 결합한 ADC와 표적에 결합하지 않은 ADC의 상대적 농도
 - 2) 표적에 결합한 ADC와 표적에 결합하지 않은 ADC 농도 간의 상관관계
 - 3) 표적에 결합한 ADC가 약리학적 활성을 유지할 가능성



• 의료 제품 규제 동향 •

• 내인성 요인(intrinsic factors)

- 내인성 요인 (예: 신장 또는 간기능 장애, 약리유전학, 체중, 나이, 성별, 인종, 민족) 은 ADC 또는 그 구성 요소의 인체 노출량에 영향을 미칠 가능성이 있으므로, 다음 두 가지 방법 중 하나로 평가해야 한다.

- 1) 집단 약동학(population pharmacokinetic) 분석을 통한 임상연구
- 2) 신장 또는 간기능 장애, 약리 유전학 등과 관련된 전용 연구(dedicated study)

• QTc 평가

- ADC 개발 단계에서 QT 연장 위험 평가와 QT 평가 계획이 포함되어야 하며, 이는 아래 가이드에 명시된 대로 제출되어야 한다. 다만, 일반적으로 ADC의 항체 부분은 직접적인 이온채널 상호 작용 가능성이 낮으므로, QT 평가의 주요 초점은 아니다.

- 1) E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs (2012년 10월)
- 2) E14 and S7B Clinical and Nonclinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential-Questions and Answers (2022년 8월)
- 3) E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for NonAntiarrhythmic Drugs Questions and Answers (R3) (2017년 6월)

- **면역원성 (immunogenicity)**

- ADC에 대한 면역 반응은 항체, 결합된 약물 및 접합 링크를 포함한 ADC의 모든 구성 요소에 의해 발생할 수 있다. ADC는 상대적으로 좁은 치료역을 갖기 때문에, ADC에 대한 면역원성과 더불어 이것이 PK(약동학), 안전성 및 효능에 미치는 잠재적 영향을 평가하는 것이 매우 중요하다.
- 아래 FDA 가이드스에 명시된 대로 다단계 면역원성 평가를 수행해야 한다.
 - 1) Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products (2014년 8월)
 - 2) Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products — Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection (2019년 1월)

- **약물 상호작용 (Drug-drug interaction, DDI)**

- 비결합 약물과 ADC의 구성 요소에 대한 in vitro DDI 평가가 수행되어야 한다.
- FDA 가이드스 [In Vitro Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme and Transporter Mediated Drug Interactions (2020년 1월)] 에 명시된 대로 CYP 효소 및 transporter에 대한 저해제, 유도제 및 기질로서의 기능을 평가해야 한다.
- 경우에 따라 FDA는 비결합 약물에 대한 기질로서의 in vivo DDI 평가 수행을 권장할 수 있다.

출처

FDA. (2024. 3.). Clinical Pharmacology Considerations for Antibody-Drug Conjugates Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/media/155997/download>



◇ 신기능 저하 환자에서의 약동학 연구 설계에 관한 가이드런스

- 2024년 3월, FDA는 신기능이 저하된 환자에서의 약동학 연구 설계, 데이터 분석 및 용량 결정에 관한 최종 가이드런스 [Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function —Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing]를 발표하였다.
 - FDA의 Center for Drug Evaluation and Research(CDER)가 발표한 가이드런스이다.
 - 이는 신기능 저하가 특정 약물의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구 수행과 관련한 지침을 제공한다. 신기능 저하 약동학 평가 연구가 언제 수행되어야 하는지, 적절한 연구 디자인, 그리고 연구 수행 방법에 대한 권장 사항을 제공한다.
- 지침에 따르면, 신기능 저하 약동학 평가를 위한 전용(dedicated) 연구가 수행되어야 하는 경우는 아래와 같다.
 - 주로 신장을 통해 배설되는 약물: 신기능 저하가 · 약물 또는 그 활성 대사체의 · 약동학에 영향을 미칠 가능성이 있는 경우, 전용 신기능 저하 연구가 권장된다. 약물이나 활성 대사체가 변형되지 않은 형태로 소변으로 배설되는 비율 (eliminated unchanged in the urine) 이 0.3 이상일 때, 해당 약물은 주로 신장을 통해 배설된다고 간주된다.
 - 주로 다른 경로를 통해 배설되는 약물: 간 경로를 통해 주로 배설되는 약물의 경우에도 심각한 신기능 저하가 약물의 약동학에 미치는 영향을 완전히 배제할 수 없다. 이러한 상황에서는 축소된 약동학(reduced pharmacokinetics) 연구 설계를 고려해야 한다.
 - 특정 치료 단백질 및 펩타이드 (Therapeutic Proteins and Peptides): 신기능 저하가 분자량이 69 kDa 미만인 일부 치료 단백질 및 펩타이드의 신장 청소율을 감소시킨 것으로 보고된 바 있다. 일부 경우, 신기능 저하 환자에게 낮은 용량을 사용하면 노출 관련 부작용의

위험을 줄일 수 있었다. 따라서, 분자량이 69 kDa 미만인 치료 단백질 및 펩타이드의 경우, 약물이 변형되지 않은 채 소변으로 배설되는 비율이 0.3 미만인 경우를 제외하고, 신기능 저하 환자에서의 약동학 전용 연구를 권장한다. 또한, 항체-약물 접합체의 약동학에 대한 신기능 저하의 영향을 평가하는 것도 중요하다.

- 신대체 요법의 영향 평가: 신대체 요법을 받는 환자에게 사용될 가능성이 있는 약물의 약동학을 평가하여 특정 신대체 요법 (예: 간헐적 또는 지속적 신대체 요법)이 약물과 그 활성 대사체의 배설에 미치는 기여도를 확인해야 한다.

- **본 가이드는 임상 연구 디자인과 관련하여, 아래 사항들에 대한 지침을 제공한다.**

- 성인에서의 신기능 결정 방법
- 전체약동학(full pharmacokinetics) 연구 설계
- 축소약동학(reduced pharmacokinetics) 연구 설계
- 2상 또는 3상 연구에서, 신기능저하가 약동학에 미치는 영향 평가
- 신대체 요법을 받는 환자 대상 연구 설계
- 약력학적, 또는 기타 약물 반응 평가를 위한 고려사항

- **또한, 데이터 분석과 관련하여, 아래 사항들에 대한 지침을 제공한다.**

- PK 파라미터 평가 방법
- 신기능과 pk 파라미터의 연관성 모델링
- 신기능 저하 환자를 위한 약물 용량 조절법 개발



• 의료 제품 규제 동향 •

- **약물 라벨에 아래 내용을 포함할 것을 권장한다.**
 - 신기능이 저하된 환자 (투석 환자 포함) 의 약동학(PK) 및 약력학 (PD) 정보
 - 약물 및 활성 대사체의 신배설 정보
 - 신기능이 저하된 환자에서의 약동학적 또는 약력학적 변화의 임상적인 효과
 - 신기능이 저하된 환자에서 위험을 예방, 경감, 모니터링, 또는 관리하기 위한 권장사항 (예: 용량 조절 또는 모니터링 권장 사항)

출처

FDA. (2024. 3.). Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function—Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing
<https://www.fda.gov/media/78573/download>

◇ 시판 후 안전성 연구를 위한 모범 사례 지침서 발표

- 2024년 1월, FDA는 시판 후 안전성 연구에 관한 모범 사례 지침 [Best Practices for FDA Staff in the Postmarketing Safety Surveillance of Human Drug and Biological Products]를 최종 확정하여 발표하였다.
 - FDA의 Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 와 Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) 가 발표하였다.
 - 이는 21st Century Cures Act 를 따른 것으로, 해당 법은 FDA가 약물 안전 감시 활동에 대한 모범 사례 지침을 웹사이트에 게시하도록 하였다. 이에 따라 2019년 11월에 지침 초안이 발간되었으며, 2024년 1월 최종 확정본을 발표하였다.
- 이상반응 선별을 위해서는 의약품을 아래와 같이 세가지 카테고리로 분류한다.
 - 카테고리 A: 검토자는 최근 3년 이내에 승인된 제품에 대해 새로 접수된 개별 사례 안전 보고서(individual case safety reports, ICSRs)를 매주 검토해야 한다. 이 카테고리에는 new molecular entities(NMEs), 오리지널 생물학적 제제, NME 지정은 없으나 새로 승인된 제형/투여 경로/적응증 및 안전문제가 증가한 환자군에 사용하는 의약품이 포함된다.
 - 카테고리 B: 검토자는 일반적으로 동종(homeopathic)요법 및 조제(compounded) 제품에 대해, 새로 접수된 ICSR과 의학 문헌을 매주 검토해야 한다.
 - 카테고리 C: 검토자는 승인 후 3년이 지난 카테고리 A의 모든 제품, 처방전 없이 구입 가능한 약물, 카테고리 A 또는 B에 속하지 않는 모든 제품에 대해 새로 접수된 ICSR을 매주 검토해야 한다. 또한, 이 카테고리의 제품에 대해서는, 최소한 매년 데이터마이닝을 수행해야 한다.



• 의료 제품 규제 동향 •

- 2019년에 발표된 초안에서 새롭게 추가되거나 변경된 사항은 아래와 같다.
 - 이상 사례(adverse event)와 이상 반응(adverse reaction)의 차이 설명
 - 더 광범위한 모니터링을 수행해야 하는 경우에 대한 설명
 - FDA 이상 사례 보고 시스템 (FDA Adverse Event Reporting System)의 공개 대시보드 기능에 대한 설명
 - 투약 오류(medication errors)에 대한 섹션 개정
 - 임부 집단에 대한 섹션을 최근 발행된 [Clinical trials and postapproval pregnancy safety studies]문서에 맞추어 개정
 - CDER에서 발행한 [Manual of policies and Procedures for Collaborative Identification, Evaluation, and Resolution of a Newly Identified Safety Signal]에 대한 언급

출처

- FDA. (2024. 1.). Best Practices for FDA Staff in the Postmarketing Safety Surveillance of Human Drug and Biological Products <https://www.fda.gov/media/130216/download>
- RAPS. (2024. 2.). FDA finalizes best practices guide for postmarketing safety studies. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2024/2/fda-finalizes-best-practices-guide-for-postmarketi>
- RAPS. (2019. 10.). FDA Revises Guidance on Postmarketing Studies to Reflect ARIA System, SUPPORT Act. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/10/fda-revises-guidance-on-postmarketing-studies-to-r>

◇ 인종 및 민족 데이터 수집을 위한 표준화된 접근 방식

- 2024년 1월, FDA는 임상시험 및 연구에서 인종 및 민족 데이터를 수집하는 표준화된 접근 방식에 관한 가이드선 초안 [Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials and Clinical Studies for FDA-Regulated Medical Products]를 발표하였다.
 - 이 가이드선은 2016년에 발표된 가이드선 내용을 업데이트 하며, 기존 가이드선에서 포함하였던 관찰 연구뿐만 아니라, 중재적 임상시험까지 광범위하게 포함한다.
- 데이터 수집
 - 가이드선에 따르면, 인종에 관한 질문 전에 민족에 관한 질문을 먼저 하는 것을 권장한다.
 - 민족에 대해, FDA는 연구자들이 최소한 아래의 두 가지 선택지를 제공하는 것을 권장한다.
 - 1) 히스패닉 또는 라틴계 (Hispanic or Latino)
 - 2) 히스패닉 또는 라틴계가 아님 (Not Hispanic or Latino)
 - 인종에 대해서는 최소한 아래의 선택지를 제공하고, 하나 이상을 선택할 수 있도록 한다.
 - 1) 아메리카 인디언 또는 알래스카 원주민 (American Indian or Alaska Native)
 - 2) 아시아인 (Asian)
 - 3) 흑인 또는 아프리카계 미국인 (Black or African American)
 - 4) 하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬 주민 (Native Hawaiian or Other Pacific Islander)
 - 5) 백인 (White)



• 의료 제품 규제 동향 •

- 가이드언스에 따르면, 비백인(non-white) 이라는 용어는 허용되지 않는다.
- 특정 상황 (예: 미국 외 지역에서 피험자를 등록하는 임상시험)에서는 스폰서가 더 자세한 민족 및 인종 정보를 수집하고자 할 수 있으며, 본 가이드언스에서는 이러한 경우에 추가로 포함할 수 있는 민족 및 인종 범주의 예시도 함께 제공한다.
- 또한, 가이드언스는 피험자 스스로 자신의 인종과 민족을 보고하도록 할 것을 권장한다. 환자의 의무기록에 인종 및 민족에 대한 데이터가 있을 수 있지만, FDA는 의무 기록에 제공된 정보의 정확성을 피험자와 확인할 것을 권장한다.

• 데이터 보고

- CDER와 CBER에 허가 신청서 (marketing application)를 제출할 때, 치료 그룹별 인구 통계 데이터를 도표(tabular display)로 제시하는 것이 권장된다.
- 제품 정보에도 인종 및 민족 정보가 포함되어야 한다. 제품 라벨의 “Clinical Studies” 섹션에는 연구된 집단의 인종 및 민족 데이터가 포함 되어야 하며, “Adverse Reactions” 섹션에는 안전성 집단에 대한 인구 통계 데이터가 포함되어야 한다.
- “Clinical Studies” 섹션에서 안전성 및 유효성 집단이 “일반적으로 동일한” 경우, “Adverse Reactions” 섹션에서는 “Clinical Studies” 섹션을 참조할 수 있다.

| 출처

FDA. (2024. 1.). Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials and Clinical Studies for FDA-Regulated Medical Products. <https://www.fda.gov/media/175746/download>

호주의 최근 의료제품 규제 소식

◇ 호주 TGA의 소프트웨어 기반 의료기기 규제 가이드라인

- 호주의 의약품 규제 당국인 TGA(Therapeutic Goods Administration)에서는 2021년 소프트웨어 기반의 의료기기의 규제사항을 정리한 가이드라인을 배포하였다.
 - 호주 TGA는 의료기기로서 기능하는 소프트웨어를 포함한 소프트웨어 기반 의료기기의 규제 개혁을 시행하였으며, 본 지침에서는 2021년 2월 25일부터 시행된 소프트웨어 기반 의료기기 (의료기기로서의 소프트웨어인 SaMD를 포함함)의 규제 사항에 대한 요약을 제공한다.
- TGA는 1989년 제정된 치료물품법(section 41BD of the Therapeutic Goods Act 1989)에 따라 의료기기 정의에 부합하는 소프트웨어 및 모바일 앱을 포함하여 의료기기 규제를 담당하고 있으며, 최근 여러 가지 예외조항과 특정 유형의 소프트웨어 제품의 경우 면제를 포함하여 규제 대상 소프트웨어 제품의 경계를 명확하기 위한 노력이 시행되었다.
 - 제품이 의료기기에 해당하는지 판단하는 것은 제조업체의 책임이다.
 - 의료기기 규제 제외: TGA에서 규제하지 않는 종류의 기기
 - 의료기기 규제 면제: TGA에서 기기의 광고, 부작용 및 알림에 대한 일부 감독은 유지하나 기기의 허가 및 등록은 필요치 않다.
 - 본 지침에서는 제외진단 의료기기 소프트웨어 규제사항을 다루지 않는다.
- TGA에서 정의하는 소프트웨어 기반 제품의 종류는 크게 아래 세 가지로 분류하고 있다.
 - Software as a Medical Device (SaMD): 노트북, 스마트폰, 태블릿 등에서 작동할 수 있으며 의료기기 정의에 부합하는 목적을 가진 소프트웨어를 의미하며,



• 의료 제품 규제 동향 •

어플리케이션, 모바일 앱, 클라우드 기반 서비스, 웹사이트 제공 등 모든 종류의 소프트웨어를 포함할 수 있다. 즉, 사용 목적이 질병, 부상, 장애 등의 진단, 예방, 모니터링, 예측, 치료, 임신 조절 등의 의료용 이라면 의료기기에 해당한다.

예. 블루투스를 통해 혈압계에 연결하여 혈압계를 착용한 사람의 혈압을 추적하는 모바일 앱

- 의료기기의 일부인 software: 소프트웨어가 의료기기 기능의 필수적인 경우로 때때로 의료기기 내 소프트웨어(SiMD)로 불려지기도 하며, 하드웨어 장치와 함께 제공된다.

예. 심작방동기에 내장된 소프트웨어

- 의료기기를 조정하는 software: 모바일 앱을 포함하여 물리적 연결 또는 블루투스, 와이파이 기능과 같은 무선 기술을 활용하여 소프트웨어가 의료기기를 제어하거나 조정하는 경우를 의미하며, 소프트웨어가 의료기기를 구동하거나 영향을 미칠 수 있으므로 의료기기 규제에 해당한다.

예. 개인용 PC에서 사용하기 위한 인공와우 구성/최적화 소프트웨어

- 본 지침의 규제사항은 치료물품법(section 41BD of the Therapeutic Goods Act 1989)에 기반하고 있으며, 의료기기의 안전과 성능을 보장하기 위함이다.

• 주요 규제사항 1. 규제 대상 당사자인 제조업체와 스폰서

- 호주의 의료기기 규제 대상자로는 크게 제조업체와 스폰서가 관여된다.
- 제조업체는 의료기기 제조에 대한 법적 책임을 지는 사람 또는 회사를 의미하며, 소프트웨어 개발 부분을 아웃소싱하더라도 제조업체의 책임을 유지하며 제조업체 이름으로 소프트웨어를 배포한다고 고려된다. 이러한 제조업체는 의료기기에 대한 적합성 평가 인증을 획득할 책임이 있다.

- 스폰서는 호주에서 기기를 공급하거나 호주 밖으로 의료기기를 수출할 법적 책임이 있는 개인 또는 회사로, 제조업체와 스폰서가 항상 일대일로 존재할 필요는 없으며, 한 제조업체의 디바이스를 공급하는 여러 스폰서가 존재할 수 있으며, 하나의 스폰서가 여러 제조업체의 제품을 동시에 공급할 수도 있다.

• 주요 규제사항 2. TGA의 규제 경로

- 호주에서 의료기기를 공급하기 위한 TGA의 규제 경로는 크게 3단계로 구분된다.
- 1단계: 의료기기 제조업체가 TGA 또는 비슷한 해외의 규제기관으로부터 인증을 획득하여야 한다. (1등급 비멸균 의료기기 제조업체에는 해당하지 않음)
- 2단계: 의료기기의 스폰서가 제조업체의 인증서를 TGA에 제출하여 호주 치료용 제품 등록(Australian Register of Therapeutic Goods, ARTG) 신청을 준비한다.
- 3단계: 스폰서가 ARTG 등록 신청을 제출한다. 이 때 위험도가 낮은 디바이스이거나 TGA 인증을 받은 기기의 경우 비교적 행정절차 위주로 진행된다.
- 제조업체에서 유럽연합 의료기기 규제 프레임워크에 따른 기관이 발급한 인증서와 같은 유사 해외 규제기관으로부터 적합성 평가 인증(Conformity assessment certification)을 받을 수 있으며 (1단계), 이러한 인증은 2단계에서 여러개의 ARTG 신청서를 제출하는데 활용될 수 있다.

• 주요 규제사항 3. 의료기기의 사용 목적과 공급방식

- TGA는 제조업체가 의도하고자 한 기기의 사용 목적과 공급방식에 따라 소프트웨어를 규제한다. 즉 유사한 기능을 가진 두 앱이 다른 사용목적에 가지는 경우 그에 맞게 규제를 적용한다.
예. 운동 목적으로 사람의 심박수를 측정하고 표시하도록 의도한 앱과 심박수를 측정하지만 심박수의 표시보다는 서맥과 빈맥을 측정하고자 하는 앱



• 의료 제품 규제 동향 •

- 따라서 제조업체는 의료기기의 사용 목적을 의료기기와 함께 제공하는 모든 문서(예, 사용 설명서, 광고자료, 라벨링, 기술문서 등)에 포함해야 한다.
- 의료기기의 사용 목적은 TGA 규제에 있어 기기 분류에 활용되며, 그에 따른 최소한의 적합성 평가 인증 절차를 결정한다.

• 주요 규제사항 4. 의료기기의 분류 규칙의 개정

- TGA에서는 기존에 의료기기를 Class I(최하등급), IIa, IIb, III(최고등급)의 4가지로 분류하고 있었으며, 기기의 class가 높을수록 규제 조사 수준이 높아진다. 구체적인 분류 규칙은 2002 치료용 의료기기 규정(Therapeutic Goods (Medical Devices) Regulations 2002)에 명시되어 있다.
- 2021년 2월 의료기기 분류와 관련하여 규정이 새롭게 개정되었다. 호주의 소프트웨어 기반 의료기기에 대한 분류 규정은 대체로 EU 분류와 일치하며, 일부는 동일하거나 더 낮은 수준이다. EU의 분류 기준과 다른 부분으로는 1) 소프트웨어가 질병이나 상태의 진단, 선별검사 또는 치료를 권장하기 위해 관련 보건전문가에게 정보를 제공할 목적이거나 개인(즉, 환자와 같은 비전문가)이 사용할 목적으로 의도된 경우보다 더 낮은 class로 분류된다. 2) 정보제공으로 치료를 하는 목적의 소프트웨어인 경우 기기와 관련된 위험 정도에 따라 class I 또는 그 이상으로 분류된다.
- 새롭게 개정된 개인 또는 공중보건 위험에 따른 소프트웨어 기반 의료기기의 분류 기준은 아래 [표 1]과 같다.

• 주요 규제사항 5. 적합성 평가 인증 절차

- TGA의 적합성 평가 인증 절차에서 의료기기 제조업체에 적용되는 규제 요건은 다음과 같다. 제조업체는 이러한 규정을 준수해야 하며, TGA는 준수 여부에 대한 감독을 수행하고 이러한 감독의 정도는 의료기기의 분류와 사용목적에 따라 달라진다.

1) 의료기기의 제조(설계 및 구축)에 대한 조정(통제)

2) 기록의 보관과 유지 관리

3) 기기에 대한 컴플레인과 리콜 관리

- 소프트웨어 기반 의료기기를 포함한 모든 의료기기 제조업체는 기기의 분류 수준에 적합한 최소 적합성 평가 인증 요건을 충족해야 하고, 의료기기가 관련 필수 원칙을 준수하고 있음을 입증하는 증거가 있어야 한다.

• **주요 규제사항 6. 기타 변경 사항**

- 2002 치료용 의료기기 규정(Therapeutic Goods (Medical Devices) Regulations 2002)의 일부 내용이 개정되었으며 2021년 2월 25일부터 시행되었다.
- 필수 원칙 12.1은 사이버 보안, 데이터 및 정보 관리, 개발, 생산 및 유지 관리와 관련된 요구 사항을 보다 자세히 명확히 하기 위해 수정되었다.



• 의료 제품 규제 동향 •

[표 24] 소프트웨어 기반 의료기기에 대한 새로운 분류 규정 요약

		질병이나 건강상태의 진단 및 치료 또는 개입을 권고하는 경우		
		환자(비전문가)에게 정보 제공	보건의료전문가에게 정보 제공	
개인 또는 공중보건에 대한 위험 수준	사망, 심각한 악화 및 높은 공중보건 위험	Class III	Class IIb	
	심각한 질병 또는 상태, 기타 유해한 중등도의 공중보건 위험	Class IIb	Class IIa	
	기타 모든 경우	Class IIa	Class I	
			질병 또는 건강상태에 대한 치료 또는 개입을 선별하거나 지정하는 경우	
	사망, 심각한 악화 및 높은 공중보건 위험	Class III		
	심각한 질병 또는 상태, 기타 유해한 중등도의 공중보건 위험	Class IIb		
	기타 모든 경우	Class IIa		
			질병 또는 건강상태의 진행 상황 모니터링	
	사람에 대한 즉각적인 위험 또는 공중보건 위험이 높은 경우	Class IIb		
	기타 사람 또는 타인에 대한 위험과 공중보건 위험이 중등도인 경우	Class IIa		
	기타 모든 경우	Class I		
			정보 제공을 통한 치료 제공	
	사망, 중증 악화를 초래할 수 있는 경우	Class III		
	심각한 피해를 미치는 경우	Class IIb		
	피해를 미치는 경우	Class IIa		
	기타 모든 경우	Class I		

- 필수 원칙 13.2(3)은 소프트웨어 기반 의료기기에 대해 적용 가능한 경우 정보를 전단지가 아닌 전자적으로 제공할 수 있도록 수정되었다.
- 필수 원칙 13B는 소프트웨어를 포함하거나 소프트웨어인 의료기기의 사용자에게 현재 버전과 빌드 번호를 확인할 수 있도록 하고 식별할 수 있도록 새로운 요구 사항으로 도입되었다. 이 정보는 영어로 표시되어야 하며 다른 언어로도 표시될 수 있다.

출처

TGA. (2021.02.) How the TGA regulates softwarebased medical devices Draft version 1.1.
<https://www.tga.gov.au/how-we-regulate/manufacturing/medical-devices/manufacture-specific-types-medical-devices/regulation-software-based-medical-devices>



◇ TGA의 미용 의료제품 광고 규제 강화

- TGA는 2024년 3월, 미용 주사제 광고 지침을 업데이트하였다.
 - 이는 치료용 제품을 취급하는 모든 광고에 일관된 규칙을 적용하기 위한 목적을 가지고 있다.
 - 이에 따라, 호주에서 처방약을 광고하는 경우, "주름 감소 주사"와 같은 용어의 사용을 금지하였다.
- 배경
 - TGA는 미용 광고에서 처방약을 간접적으로 언급하는 것을 허용해 왔다. 이에 따라, "주름 감소 주사"와 같은 제품명을 언급하지 않은 일반적인 용어의 사용을 허용했지만, "보톡스"나 "보툴리눔 독신"과 같은 제품이나 성분을 언급하는 것은 허용하지 않았다. 이러한 유연성은 처방약 홍보를 엄격히 금지하는 TGA의 지침과 대조되었다.
 - 최근, 클리닉 및 건강 서비스 제공자들이 이러한 유연성을 악용하는 사례가 빈번하였다. TGA는 "체중 감소 주사"와 "의료용 대마"와 같은 언급을 광고에서 확인하였고, 이러한 용어의 사용은 처방약에 대한 불법적인 언급으로 간주하였다.
 - 그러나, 이러한 TGA의 입장은 "주름 감소 주사"와 같은 용어를 허용해 온 그간의 TGA의 입장과 대조된다. 이러한 입장의 불일치는 이번 [Advertising services that involve therapeutic goods] 지침의 개정을 촉발시킨 계기가 되었다.
- 산업 분야 전반에서 해석의 일관성을 위해, TGA는 이제 '주름 감소 주사'와 같은 용어가 처방약의 사용이나 공급을 홍보하는 의도가 있다고 합리적으로 소비자가 이해할 수 있는 경우, 이러한 용어의 사용을 허용하지 않는다.

- TGA는 이러한 입장을 미용 주사 광고에 대한 업데이트된 지침에서 명확히 표명하였다.
- 이전 지침에서는 “광고에서 화장품 주사를 설명하는 데 사용할 수 있는 허용 가능한 일반 용어 [예: ‘주름 방지 주사’]가 있다.”라고 명시되어 있었다.
- 개정된 지침에서는 “주름 방지 주사”와 같은 용어를 포함하여 처방 의약품에 대한 직접적 또는 간접적인 언급을 금지한다고 명시한다.

출처

TGA. (2024. 3. 7.). Referring to cosmetic injectables in advertising.

<https://www.tga.gov.au/news/media-releases/referring-cosmetic-injectables-advertising>

TGA. (2024. 3. 7.). Advertising health services.

<https://www.tga.gov.au/resources/resource/guidance/advertising-health-services>

RAPS. (2024.3.11.). TGA tightens rules on medical aesthetic ads after rise in marketing.

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2024/3/asia-pacific-roundup-tga-tightens-rules-on-medical>

영국의 및 유럽의 최근 의료제품 규제 소식

◇ 영국 MHRA의 AI를 활용한 의료기기의 규제: AI가 의료기기 규제에 미치는 영향

- 영국의 MHRA는 미래의 의료기술에 있어 AI의 혁신적인 잠재력과 AI가 모든 규제 기능에 걸쳐 미칠 수 있는 영향의 중요성을 인식하고 AI 규제에 대한 접근 방식의 5가지 핵심 원칙을 채택하였다.

안전, 보안, 강건성 (Safety, security and robustness)	AI 시스템은 AI 수명 주기 전반에 걸쳐 강력하고 안전하며 신뢰할 수 있는 방식으로 작동해야 하며, 위험은 지속적으로 식별, 평가 및 관리되어야 한다.
투명성 및 설명 가능성 (Appropriate transparency and explainability)	사용자에게 제공해야 하는 유용성, 라벨링 및 정보에 대한 요구 사항을 설정하고, 여기에는 장치의 작동 방식이 포함되어야 한다. 또한 사용자를 포함한 의료기기의 사용의 목적을 명확히 하여야 한다.
공정성 (Fairness)	AI 시스템은 개인이나 조직의 법적 권리를 침해하거나 개인을 부당하게 차별하거나 불공정한 시장 결과를 만들어서는 안된다.
책임 및 거버넌스 (Accountability and governance)	기존의 범위에 더하여 MHRA 내 거버넌스에는 해당 분야의 외부 전문가로 구성된 소프트웨어 및 AI 전문가 자문 그룹이 포함된다. 시판 후 사용 시 모델에 발생하는 변경 사항에 대한 책임사항을 추가한다. Predetermined Change Control Plans (PCCP) 원칙을 점진 적용한다.
이의 제기과 구제 (Contestability and redress)	옐로우 카드 제도를 통해 누구나 AI가 포함된 의약품이나 장치에 대한 우려 사항을 MHRA에 신고할 수 있다. 현행 규정에는 제조업체가 사고를 기관에 보고해야 하는 법적 요구 사항도 포함되어 있다.

- 기본적으로 AI 기술이 활용되었다고 하더라도 AI as a medical device (AIaMD)는 상기 원칙에 따라 영국의 의료기기법 Medical Devices Regulations 2002 규정 하에 존재한다.
 - 여기에는 제조업체가 제품 수명 주기 전반에 걸쳐 위험을 완화하고 장치의 안전 및 성능을 다루어야 하는 법적 요구 사항이 포함되어 있으며, 시판 후 감시 및 시판 후 임상 피드백 활동을 의무화하고 있다.
 - 또한, 의료기기 제조업체, MHRA 및 적합성 평가 기관에 대한 명확한 책임이 포함되어 있다.
- MHRA는 AI 활용 의료기기에 대해 규제 샌드박스인 'AI 에어록(AI Airlock)'를 도입하였다. AI 에어록은 AI 활용 의료기기 관련 규제 위험을 이해하고 완화하기 위한 협업 이니셔티브로, AI 기술이 의료분야에 혁신을 촉진하는 만큼 새로운 안전 규제 대응을 지원하기 위한 목적으로 설계됐다.
- 영국 MHRA의 의료 기기 분류 규칙은 EU의 규칙에서 일부 변화되었다. 예를 들어, AI 기반 의료 기기의 경우, 기존의 낮은 위험 분류에서 더 높은 위험 분류로 'up-classified'될 수 있다. 또한, MHRA는 혁신을 제한하지 않으면서도 원칙에 기반한 지침을 통해 적절한 규제 접근 방식을 유지하고자 한다.

출처

MHRA (2024.04) Impact of AI on the regulation of medical products
Implementing the AI White Paper principles



• 의료 제품 규제 동향 •

◇ ICH Q14 분석 절차 개발 가이드라인 5단계

• 배경

2023년 12월 14일 EMA는 원료의약품 및 완제의약품의 품질 평가에 적합한 분석 절차 및 과학적 접근 방식과 위해 기반 접근 방식을 설명한 「ICH Q14 Guideline on analytical procedure development Step 5」을 발표하였으며, 이 가이드라인은 2024년 6월 14일부터 효력을 발휘한다.

- 가이드라인의 목적

- 다변량 분석 절차 개발 및 실시간 출하 시험(Real Time Release Testing)에 대한 추가 고려 사항 설명과 ICH Q2 분석 절차 밸리데이션 보완.
- ICH Q12 의약품 전주기 관리를 위한 기술 및 규제 고려 사항을 토대로 위험 관리, 분석 절차에 대한 포괄적인 이해, 사전 정의된 성능 특성(performance characteristics) 기준 준수에 대한 분석 절차의 변경 관리의 원칙 설명.
- 국제공통기술문서(CTD) 형식(ICH M4Q, 인체용 의약품 등록을 위한 공통 기술 문서)으로 분석 절차 개발 및 관련 전주기 정보 제출 설명.

- 가이드라인의 적용 범위

- 원료약품 및 완제의약품의 출하 및 안정성시험 분석절차.
- 해 기반 관리전략 (ICH Q10)의 일부인 기타 분석 절차.
- 임상개발 기간 동안의 단계별 분석 절차.

- 분석 절차에 대한 일반적인 고려사항

의도하는 목적에 맞는 분석 절차, 즉, 특이성/선택성, 정확도, 정밀성으로 필요한 범위에서 시험물질의 속성을 측정할 수 있는 분석 절차를 개발하여야 한다. 이러한 분석절차의 밸리데이션에 대한 상세한 사항은 ICH Q2에 기술되어 있다.

- 분석 절차 개발을 위한 최소한의 접근법과 강화한 접근법:

분석 절차 개발에 필요한 최소한의 요소들은 아래와 같다.

- 시험대상제품의 속성 확인
- 적절한 기술과 장비 또는 장치 선택
- 특이성, 정확도, 정밀도 등의 분석 절차 성능 특성 (analytical procedure performance characteristics)을 평가하기 위한 연구
- 분석 절차 관리 전략을 포함한 분석 절차 문서화

강화된 접근법은 아래 요소들을 적절히 포함할 수 있다.

- 분석 절차 수행에 영향을 주는 인자 식별을 위한 위해 평가 및 사전지식 평가.
- 식별된 분석 절차 인자들 간의 범위와 상호 작용 탐색을 위한 단변량 또는 다변량 실험 및/또는 모델링 수행.
- 분석 절차 인자 설정값(set point) 범위를 포함한 분석 절차 관리 전략 정의.



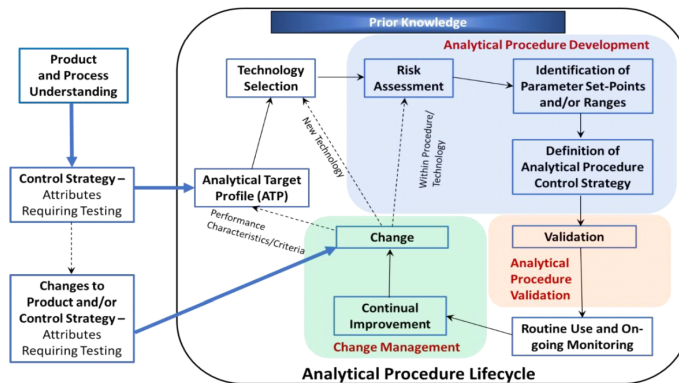
• 의료 제품 규제 동향 •

- 분석절차 전주기

그림 1은 제품 전주기와 연관된 분석절차 전주기를 보여주고 있다. 분석 절차 개발 및 변경 관리 접근법은 이 가이드라인에 설명되어 있는 반면, 분석 절차 밸리데이션은 ICH Q2에 설명되어 있다. 분석 절차의 의도된 목적과 개발 접근 방식에 따라 각 요소의 순서와 범위가 달라질 수 있으며 여러 요소가 동시에 발생할 수 있다.

- 분석 목표 프로파일 (Analytical target profile, ATP)

ICH Q8, Q11에 따른 제품과 공정에 대한 이해로부터 CQA와 QTPP를 설정하게 되며 분석절차개발의 기본적인 사항을 ATP로 담게 된다. (ATP 사례: 가이드라인 부록A).



[그림1] 분석 절차 전주기

- 분석 절차 개발에 대한 지식 및 위해 관리 (knowledge and risk management)

- 지식 관리 (ICH Q10)는 제품과 공정 개발과 마찬가지로 분석절차 전주기에 걸쳐 분석절차 개발에 핵심적인 역할을 한다.

- 품질 위해 관리 (Quality risk management, QRM)는 분석결과와 오류와 부실한 분석의 리스크를 줄일 수 있는 강건한 분석 절차 개발에 도움을 준다. 관련 사항들은 ICH Q9 부록에서 볼 수 있다.

- 분석 절차의 강건성(robustness) 및 인자 범위 평가

- 분석 절차의 강건성은 일상적인 사용 중 기대하는 성능을 보여주는가에 대한 척도이며 분석 절차의 여러 인자들을 의도적으로 변경한 상태로 시험하며 시험기간 동안의 안정성까지 고려하여야 한다.
- 인자들의 범위를 조사하기 위한 실험들은 분석절 차의 성능에 대한 추가적인 지식을 제공하며 관련 분석 절차의 속성과 기준들은 ATP로부터 유추할 수 있다.

- 분석 절차 관리 전략

분석 절차 관리 전략을 통해, 전주기 동안 분석 절차가 의도한 목적에 적합하도록 하며, 벨리데이션 전에 전략을 설정하고 벨리데이션 완료 후 확인하여야 한다.

- 전주기 관리 및 분석 절차의 승인 후 변경

제품 전주기 동안 분석 절차의 변경이 필요한 경우 ATP의 재평가 및 새로운 분석 절차가 필요하다. (ICH Q12 및 가이드라인 내 아래 그림과 표 참조)

Figure 2: Risk-based approach for identification of ECs and reporting categories for associated changes in the enhanced approach



• 의료 제품 규제 동향 •

Table 1: Relationship between knowledge (understanding), risk and extent of studies for changes to analytical procedures

Table 2: Examples of analytical procedure change evaluation

그 외, 본 가이드라인은 다변량 분석 절차 개발, 실시간 출하 시험을 위한 분석 절차 개발 시 추가 고려사항과 분석 절차 관련 정보 제출에 대해 제시하고 있다.

Figure 3: Multivariate (MV) model lifecycle

출처

EMA. (2023.12.14.). ICH Q14 Guideline on analytical procedure development Step 5

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q14-guideline-analytical-procedure-development-step-5_en.pdf

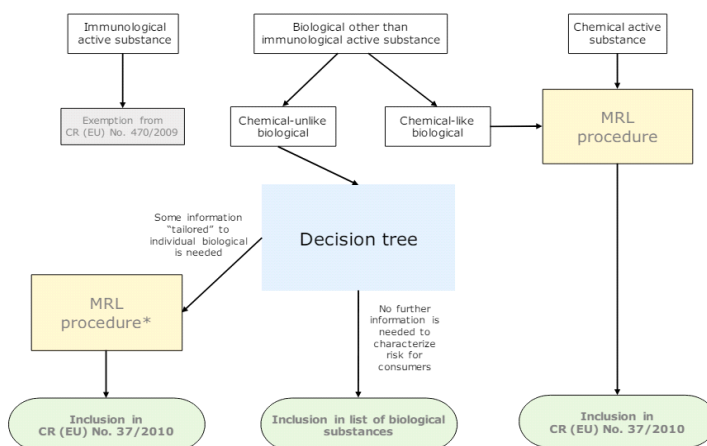
◇ Chemical-unlike 생물학적 물질(Biological substance)에 대한 MRL 평가의 필요성 결정에 관한 지침

- EMA는 2024년 1월 26일 ‘Chemical-unlike’ 생물학적 물질의 MRL(MRL: Maximum Residue Level) 평가의 필요성을 결정하는 평가 기준을 제공하는 가이드라인을 발표하였으며 2024년 8월 1일부터 효력을 발휘한다. 이 가이드라인은 축산업에 사용되는 ‘Chemical-unlike’ 생물학적 물질에 대한 MRL(Maximum Residue Level) 평가를 통해 소비자 안전을 보장하고, 신청자들이 평가의 필요성을 예측하고, 이에 필요한 정보 및 데이터를 준비하는 지원을 제공하는 것이다.
- 이 가이드라인에 따르면 평가 절차에서 다음의 두 가지 결과가 나올 수 있다.
 - MRL 평가가 필요하지 않다고 판단되는 경우 ‘Chemical-unlike’ 생물학적 물질을 바이오의약품(biologicals) 목록에 추가할 수 있다.
 - ‘Chemical-unlike’ 생물학적 물질의 속성이 EU 규정 (EU) 2018/782에 따라 MRLs 설정을 위한 데이터의 일부 요구한다면 소비자 안전을 위해 MRL 절차가 필요할 수 있다.
- 신청자는 전체 MRL 평가가 필요한지 여부를 확인하기 위해 과학적 근거가 기반된 보고서를 제공해야 한다. 이 보고서는 Regulation (EU) 2018/782의 부록 I.7(a)부터(e)에 나열된 항목들과 함께 제출되어야 한다.
- ‘Chemical-unlike’ 생물학적 물질은 EU Commission Regulation (EU) 2018/782의 부록 I에 기술된 섹션 I.6.(b)에 따라서, 화학적으로 합성된 약물 활성 성분보다 더 복잡하며, 세포, 아미노산, 지방, 탄수화물, 핵산 및 그 분해 생성물과 같은 여러 종류의 물질을 포함할 수 있다.
 - 이 그룹에 속하는 생물학적 물질은 일반적으로 대형 분자적 성질과 특성으로 특징 지어지며, 보다 변동성이 높고 명확하게 정의되지 않은 화학 구조 및 복잡한 조성을 가지고 있다.



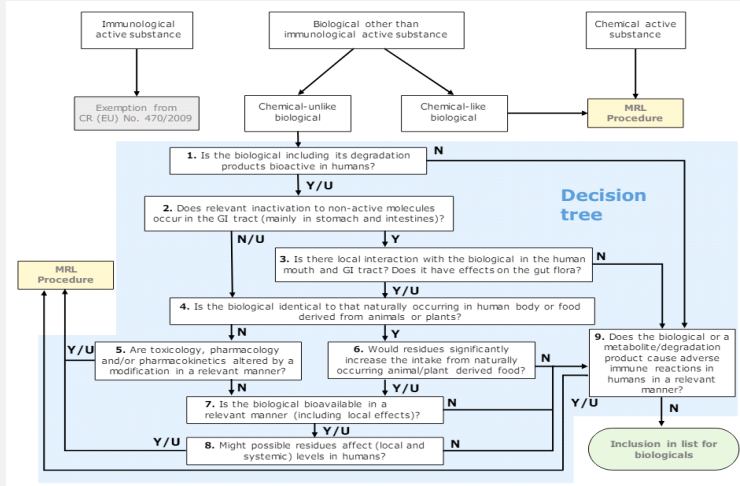
• 의료 제품 규제 동향 •

- 사례별 평가가 가능하도록 각 생물학적 물질에 단계별 접근 방식을 적용해야 하며 접근 방식의 개요는 다음과 같다.



[그림1] MRL 평가 필요성 결정을 위한 단계별 접근 방식 (개요)

- ‘Chemical-unlike’ 생물학적 물질로 간주되는 물질의 경우, MRL 평가를 받아야 하는지 여부를 결정하기 위해 미리 결정된 일련의 질문에서 나온 정보가 필요하다. 세부사항은 다음과 같다.



[그림 2] MRL 평가 필요성 결정을 위한 단계별 접근 방식 (세부사항)

출처

EMA. (2024.1.26.). Guideline on determination of the need for an MRL evaluation for chemical-unlike biological substances

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-determination-need-mrl-evaluation-chemical-unlike-biological-substances_en.pdf



• 의료 제품 규제 동향 •

◇ 약물감시 업무에 대한 EMA 보고서(2019-2022) 발표

- EMA는 다년간(2019-2022)의 약물감시 업무를 2023년 6월에 발표하였으며, 이는 3번째로 보고하는 약물감시 업무 보고서에 해당한다. EU 약물부작용 모니터링 시스템에 기반해 EU 네트워크는 새로운 데이터를 신속히 평가하고 필요시 위험을 최소화하기 위한 활동을 구현했다. 특히 COVID19 팬데믹으로 인하여 방대한 백신 안전데이터를 수렴하기 위한 다양한 도구와 방법을 개발, 활용해 백신 안전성에 대한 지식을 빠르게 확장하고 매우 드문 부작용도 파악할 수 있었다.
 - 본 시기에는 코로나19 백신 전용 안전모니터링 계획과 신규 RMP, PSUR 가이드라인이 마련된 바 있으며, 아데노바이러스, 코로나19 백신과 관련된 혈전혈소판감소증후군이라는 매우 드물지만 심각한 새로운 임상적 현상을 파악하기도 하였다.
- 본 글에서는 EMA의 약물감시 업무 보고서의 내용을 주요 활동 및 주요 약물을 중심으로 정리한 것으로, 상세 내용 및 수치는 보고서 원문확인을 권장한다.
- 코로나 관련 주요 업무
 - COVID-19 표준 MedDRA SMQ 개발 (2020.9)
 - EudraVigilance 데이터분석시스템 COVID-19 대시보드 개발을 통한 임신부, 어린이 등 특수 집단과 심근염, 혈전혈소판감소증후군 등 특정 안전문제 지속적 모니터링 (2021.3)
 - 2019-2022년 사이 11건의 관찰연구 발주, ACCESS 연구에서 혈전혈소판감소증후군과 같은 새로운 신호에 대한 근거 생성, 기타 두 건의 대규모 유럽 약물역학연구에서 젊은 접종자의 과잉 심근염/심막염 사례 수를 추정, CONSIGN 연구에서 임신부의 약물 사용, 중증도, 치료 결과 등을 평가

- 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸, 부데소나이드, 시클레소나이드 등의 흡입 스테로이드제, 이버멕틴, 이부프로펜 등 비스테로이드성 소염제에 대한 권고사항 발행
- Risk minimization measure, RMM의 실제 효과 평가
 - Diclofenac의 심혈관 사건 위험 관련 조치의 효과 평가
 - Hydroxyzine의 심박동 문제 위험 관련 조치의 효과 평가
 - Valproate의 임신 중 태아에 대한 위험 관련 조치에 대한 효과 평가
 - Fluoroquinolone의 경미한 감염 시 처방 중단 권고 조치에 대한 평가
- 효과적 약물감시와 이해 관계자 참여 유도
 - 일상적인 건강 관리에서 환자와 의료 전문가들이 이를 실행하는 것에 대하여 2022년 PRISMA (the PRAC Risk Minimisation Alliance, 위험 최소화 연합)라는 환자, 의료 전문가 및 규제기관으로 구성된 작업 그룹을 설립하여 RMM 구현의 장애 및 촉진요인에 대해 논의하고, 추가적인 RMM 옵션을 조언하며 그 구현 가능성을 평가
- 실제임상자료를 활용한 PRAC 활동 지원
 - Keytruda 로 인한 가려움증 및 백반증 발생, 치료 경과와의 연관성 분석
 - Opdivo 투여 시 장기이식 거부 반응의 위험 증가
- 규제 의사 결정에 사용되는 모든 데이터에 대한 데이터 품질 프레임워크를 구축하기 위한 DARWIN EU® (data analytics and real world interrogation network) 구축



• 의료 제품 규제 동향 •

- 유럽질병예방 통제센터(ECDC)와 EU 내 백신의 안전성과 효과에 대한 지속적인 모니터링을 강화하기 위한 EU 백신 모니터링 플랫폼 구축
- 프로세스 단순화
 - 모든 의약품 전체 위해성 관리계획(risk management plan, RMP) 투명 공개화
 - IRIS 시스템 구축을 통한 규제 기관 간의 정보 교환과 협력 강화
 - 약물 감시 검사의 원격화
 - EURD (European Union Reference Dates) 도구 개발을 통한 PSUR 주기 결정 및 프로세스 단순화
- RMP 업무
 - CAR-T 세포 치료제 Abecma의 사이토카인 방출 증후군의 위험 관리를 위한 지정 병원 체계 구축 및 tocilizumab 공급 요건 제시. 기타 이차 악성 종양 발생, 태아 독성 등의 조치 시행
 - 다발성 경화증 치료제인 Gilenya (fingolimod) 생식 독성 관련 임신 중 혹은 임신 가능한 여성에게 금기 조치 시행
- Post-authorisation safety studies (PASS) 업무
 - Thiocholchicoside의 유전독성 및 발암 우려로 인한 임부, 수유부, 가임기 여성 및 어린이에게 금기 조치, 장기치료 지양 조치의 효과 평가
 - Hydroxyethyl-starch solution 주입의 시판 허가 중단 조치
 - Adcetris (brentuximab vedotin)의 말초 신경병증 잠재적 위험 식별, 특정 사용 그룹에서의 열성 호중구감소증, 호중구감소증 및 폐렴의 발생률 확인

- Lemtrada (alemtuzumab)의 특정 심장, 순환 또는 출혈 장애가 있는 환자, 다발성 경화증이 아닌 자가 면역 장애가 있는 환자, 또는 중증 활동성 감염 환자에게 더 이상 사용되지 않도록 권고
- Methotrexate: 환자가 주 1회 복용량을 따를 수 있도록 methotrexate 정제를 블리스터 팩으로 제공하기로 합의
- Zynteglo: 15년 동안 적어도 1년에 한 번씩 환자의 혈액암 징후를 확인하도록 권고
- Janus Kinase (JAK) inhibitors: Xeljanz (tofacitinib)와 olumiant (baricitinib) 사용은 심각한 감염, 주요 심혈관 문제, 그리고 정맥 혈전 색전증으로 인한 사망 위험이 증가에 따른 적응증 제한, 경고 및 용량 감소를 포함한 사용 제한에 대해 협의

출처

EMA. (2023.06.) Report on pharmacovigilance tasks From EU Member States and the European Medicines Agency 2019-2022



• 의료 제품 규제 동향 •

◇ HMA-EMA 인공지능(AI) Workplan 2023-2028 발표

- HMA-EMA 공동 Big Data Steering 그룹의 ‘인공지능(AI) Workplan 2023-2028’ 은 유럽 의약품 규제 프로세스에 AI를 통합하기 위한 포괄적인 전략을 제시하였다. 이 문서는 EMA에 의해 공개되었으며, 특히 약물감시(PV)와 의약품 평가의 효율성, 효과를 향상시키기 위해 AI 기술을 활용하는 계획을 발표하였다. 여기서 언급된 시점은 각 프로젝트의 시작 시점을 의미한다.
- **Guidance, Policy and Product Support:** AI 기술이 의약품 규제 프로세스에 통합될 수 있도록 가이드라인을 개발하고 정책을 수립하는 것은 매우 중요하다. 이는 AI 기술의 책임 있는 사용을 보장하고, 의약품의 안전성 및 효과성 평가에 AI를 적절히 활용하기 위한 기반을 마련하기 위한 필수적 요소라고 할 수 있다.
- Dec 2023: AI 가이드라인 개발 - 의약품의 개발, 승인, 시장 출시 후 감시에 이르기까지 각 단계에서 AI를 어떻게 효과적으로 활용할 수 있는지에 대한 포괄적인 가이드라인을 개발한다. 약물감시와 같은 특정 분야에서 AI를 활용하는 방법에 대한 구체적인 가이드라인을 제공한다. 이를 통해 해당 분야의 전문가들이 AI를 적절하게 활용하고 그 결과를 효과적으로 해석할 수 있도록 지원한다.
- Q3 2024: AI 관련 법안 준비 및 지원 - AI 기술의 발전에 맞추어 새로운 규제사항을 수립하고, AI 법안의 시행을 준비한다.
- Q4 2024: AI 모니터링 센터 설립 - AI 기술의 영향과 새로운 시스템 및 접근법의 등장을 지속적으로 모니터링하기 위한 모니터링 센터는 AI 기술의 발전과 영향을 평가하여 규제 결정에 반영한다.

- **Tools & technologies:** 여러 AI 기술들은 의약품 규제와 같은 분야에서 광범위한 언어 데이터를 관리하고, 정확한 정보를 추출하며, 의사 결정을 지원하는 데 매우 중요하다. 자연어 처리, 생성형 AI, 대형 언어 모델 등을 활용함으로써, 의약품 규제 기관은 보다 효과적이고 효율적으로 작업을 수행할 수 있으며, 공중 보건에 기여할 수 있다.
 - Q1 2024: 데이터 마이닝(mining) 도구 운영
 - Q2 2024: 개인 비서로 LLM 및 관련 챗봇의 단계적 출시 및 모니터링
 - Q3 2024: 데이터 분석 역량에 대한 네트워크 설문조사 완료
 - Q4 2024: 유럽 의약품 규제 네트워크(European Medicines Regulatory Network, EMRN)을 위한 AI 도구 정책 발표
- **Collaboration and change management:** EMRN이 AI의 도입과 관련한 변화를 효과적으로 관리하고, 국제적 및 EU 차원에서의 협력을 통해 AI를 통한 혁신을 촉진하는 데 중점을 둔다. 이 분야는 기술적 변화를 수용하고, 다양한 이해관계자들과 협력하여 AI 기술의 통합을 강화하는 전략과 프로세스를 개발하는 것을 목표로 한다.
 - 국제 연합 활동: 국제 의약품 규제 당국 연합(International Coalition of Medicines Regulatory Authorities, ICMRA)과 협력하여 AI와 관련된 국제 규제 지침과 표준을 정립한다.
 - Q3 2024-2027: European Specialised Expert Community (ESEC)의 운영을 통한 AI 관련 주제에 대한 공개 워크숍을 정기적으로 개최한다.
 - Q1 2024: EU 네트워크 훈련 센터를 통해 AI와 데이터 분석에 관한 교육 프로그램을 제공한다. 이 프로그램은 디지털 아카데미의 형태로 제공된다.
- **Experimentation:** 실험 활동의 구체적 계획은 다음과 같다.
 - Q1 2024: 실험을 통해 AI 기술의 다양한 적용 가능성을 실제 환경에서 검증하고, 기술의 성능과 안정성을 평가한다.



• 의료 제품 규제 동향 •

- Q2 2025, 2027: 실험 우선순위 결정: 실험의 원칙과 전반적인 틀이 확립되면, 네트워크의 연구 우선순위에 따라 로드맵을 생성한다.
- Q2 2024/2026 Technical Deep Dives: 특정 도구와 기술, 예를 들어 컴퓨터에 현실 속 사물의 쌍둥이를 만들고, 컴퓨터로 시뮬레이션함으로써 결과를 미리 예측하는 기술인 '디지털 트윈'에 대해 상세 조사를 진행한다.

출처

EMA. (2023.11.) Multi-annual AI workplan 2023-2028 HMA-EMA Big Data Steering Group

◇ 첨단 치료 의약품의 품질, 비임상 및 임상 데이터에 관한 가이드라인

- 2024년 3월, EMA는 첨단 치료 의약품 (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs)의 임상시험 신청을 위해 필요한 품질, 비임상 및 임상 데이터에 관한 가이드라인 초안 [Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials]을 개정하여 발표하였다.
 - 이 지침은 2019년 2월에 발표된 이전 지침을 개정한 것으로 유전자 치료 의약품, 체세포 치료 의약품, 조직 공학 제품 및 그외 복합 ATMPs에 대하여 다룬다.
 - 이전 가이드라인에 비해 바뀐 주요 내용은 용어집 섹션 추가, 복제 가능 바이러스(replication competent viruses, RCVs)의 테스트 개정 등이다. 또한, 특정 개념 및 용어와 관련하여 FDA와의 유사성이 높아졌다.
- 본 가이드라인은 위험(risk)기반 접근 방식을 강조한다.
 - 임상시험 신청서에 포함되어야 하는 품질, 비임상 및 임상 데이터의 범위는 해당 의약품의 위험 수준을 고려하여 결정하여야 함을 명시하였다.
 - 스폰서는 제품 개발 초기 단계에서 시험 제품의 유형과 사용 목적에 대한 기존 지식을 바탕으로 초기 위험 분석을 수행할 수 있다. 고려해야 할 측면은 세포의 출처, 벡터 유형, 또는 유전자 변형에 사용된 방법, 제조 공정, 비세포 성분, 특정 치료 용도 등이다.
 - 스폰서는 새로운 데이터가 생성될 때마다, 제품의 생명 주기 동안 위험 분석을 지속적으로 업데이트해야 한다.



• 의료 제품 규제 동향 •

- 식별된 위험에 대한 적절한 조치를 결정할 때, 시험에 등록된 피험자의 안전이 최우선이 되어야 한다. 임상시험용 의약품을 사용한 FIH 에서의 위험을 식별하고 완화하기 위한 전략에 관한 지침[Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products, 2017년 7월 발표] 은 ATMP에 대해서는 제외되지만, 그 원칙은 ATMP의 FIH 시험 설계에도 유용하다.
 - 단, 위험 기반 접근법은 신뢰성 있고 견고한 데이터를 생성하기 위해 제품의 품질과 안전성을 지원해야 하는 신청자의 의무를 대체하지는 않는다. 특히, 미숙한 품질 개발은 의약품 승인 신청 과정에서 임상시험 데이터를 사용하는 데 지장을 줄 수 있다.
- **품질 문서에 대한 내용은 가이드라인의 가장 많은 부분을 차지한다.**
 - 활성 물질의 제어, 첨가제의 제어 및 대조 표준(reference standard) 물질에 대한 내용을 다룬다.
 - 품질 시스템이 미숙한 경우 임상시험 승인 자체가 어려울 수 있으므로, GMP 원칙에 따른 ATMP의 생산을 강조하고 있다.
- **비임상 섹션은 비임상 모델의 사용, 최초 인간대상(first-in-human, FIH) 연구를 지원하기 위해 필요한 최소한의 비임상 데이터에 대하여 다룬다.**
 - ATMP의 비임상 개발 경로는 다른 의약품과 상당히 다름을 강조한다. 임상 개발 단계에 따라 요구되는 데이터의 양과 투여 기간이 증가하는 순차적 비임상개발 방식은 ATMP에는 일반적으로 적용되지 않는다.
 - ATMP의 경우, 비임상 데이터의 대부분은 FIH 연구 시작 전에 준비되어 있어야 한다.

- 임상 섹션은 탐색적 임상시험과 장기 효능 및 추적조사를 지원하기 위해 필요한 문서들에 대해 다룬다.
 - 본 가이드라인은 초기 개발 단계의 임상시험 설계에 영향을 미치는 ATMP의 고유한 특성과 특징들 [표 1]에 대하여 언급하고 있다.

[표 1] ATMP의 특성 및 특징

제품의 복잡성 (예: 동종유래(allogenic)와 자가유래(autologous) 세포의 차이)
조달 절차 (예: apheresis)
전처치 및 병용 약물 (예: 면역억제)
비임상 데이터 외삽에 대한 한계
이상 반응의 빈도, 지속 시간 및 중증도에 대한 불확실성
지속성과 면역원성에 대한 불확실성
변형, 유전독성 및 종양 발생성에 대한 불확실성
쉐딩(shedding) 과 생식선 전달(germ line transmission)의 위험성
목표 부위로의 전달/투여 절차
운송 및 취급 시 주의 사항

출처

EMA. (2024. 3.). Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy-medicinal-products-clinical-trials-second-version_en.pdf



일본의 최근 의료제품 규제 소식

◇ “성인용 의약품 개발 중 소아용 의약품 개발 프로그램 계획”의 일부 개정안

- 일본 후생노동성은 기존 희귀의약품 지정 기준이 지나치게 엄격하다는 지적에 따라 희귀의약품 지정 기준을 개정하는 고시를 발표하였다.
 - ‘성인용 의약품 개발 중 소아용 의약품 개발 프로그램 계획’(후생노동성 PSB/PED 국장 고시 제0112-3호, 2024년 1월 12일 발행. 이하 ‘국장 고시’라 함)에서 성인용 의약품 개발 중 소아용 의약품 개발 프로그램 계획의 기본 원칙을 제시하고 있다. 후생노동성은 소아용 의약품 개발 계획의 취급 내용을 정리하여 첨부 파일과 같이 국장 고시를 개정했다. 본 고시의 구체적인 취급 내용은 2024년 4월 1일부터 적용된다.
- 소아용 의약품은 높은 의학적 수준에도 불구하고 성인용 의약품에 비해 임상 개발의 성인용 의약품에 비해 임상 개발의 어려움이 많습니다. 따라서 소아용 의약품이 성인용 의약품과 차질 없이 개발될 수 있도록 보다 효율적인 개발 프로그램이 요구되어 왔습니다. 이에 소아용 의약품의 조기 접근성 확보라는 관점에서 성인용 의약품 개발 시 바람직한 소아용 의약품 개발 프로그램 기획을 위한 구체적인 운영방안을 ‘의약품 규제강화 규제심의위원회’에서 검토한 결과를 바탕으로 아래 고시에서 마련하였습니다. 발굴/안정적 공급을 강화하기 위한 규제 업무 검토 위원회"에서 검토한 결과를 바탕으로 작성되었습니다.

• 참고

1. 소아용 의약품 개발

- 이 고시의 적용을 받는 소아용 의약품 개발은 의학적 필요에 따라 다음 중 하나 이상을 충족하는 개발을 말합니다. 의학적 필요에 따라 다음 (1) ~ (3) 중 하나 이상을 충족하는 것을 말합니다.
 - (1) 적응증이 다음과 같은 의약품의 적응증에 소아를 포함하기 위한 개발
성인과 어린이를 구분하는 개발
 - (2) 어린이에게 적절한 용량 및 투여를 결정하기 위한 개발
 - (3) 성인용과 다른 소아용 제형 개발

2. 소아용 의약품 개발의 기본 원칙

- (1) 성인을 대상으로 새로운 유효성분 또는 새로운 적응증을 가진 의약품을 개발(추가 적응증 개발 포함)하는 경우, 다음과 같이 하는 것이 바람직하다. 적응증과 관련된 소아용 의약품 개발 계획을 준비한다.
- 성인의 경우, 의약품의료기기종합기구 (이하 “PMDA”라 함)에 확인 후 승인 신청서 제출하는 것이 바람직합니다. 성인용 의약품의 승인 신청을 제출하고, 준비된 개발 계획에 따라 지체 없이 개발을 진행해야 합니다. 다만, 신청인이 소아용 의약품에 대한 개발 계획을 적응증이 다른 의약품의 경우 PMDA와의 개발 계획
- 성인과 소아의 적응증이 다른 경우
(예: 암의 종류가 다른 경우 성인과 소아의 적응증).



• 의료 제품 규제 동향 •

(2) 위의 2. (1)에서 소아용 의약품 개발 계획을 확인하기 어려운 경우

- 성인용 승인 신청서를 제출하기 전에 PMDA와 함께 다음과 같이하는 것이 바람직합니다. 신청서에 대한 검토가 끝날 때까지 PMDA에 확인하고 진행합니다. 개발 계획에 따라 지체 없이 개발을 진행하는 것이 바람직합니다.

3. 소아에 대한 적정 용량 및 투여량 결정을 위한 개발

- 어린이에 대한 적절한 용량 및 투여를 결정하기 위한 개발 계획의 경우 위의 1. (2)의 어린이에 대한 임상시험을 일본어로 실시하는 것뿐만 아니라 어린이뿐만 아니라 성인 데이터, 해외 소아 데이터의 활용도 고려해야 합니다. 데이터, 실제 세계 데이터, 모델링 및 시뮬레이션 등을 고려하고 확인해야 합니다.

4. 성인용과 다른 소아용 제형 개발

- 성인용 제형과 다른 소아용 제형을 개발하는 경우, 위의 1. (3)의 경우보다 개발 기간이 더 오래 걸릴 수 있습니다. 어린이용 제형 개발은 필요하지 않습니다. 따라서 이 점을 고려한 개발 계획은 PMDA의 확인을 받아야 합니다.

출처

Partial revision of “Planning of the Pediatric Drug Development Program during Development of Drugs for Adults

<https://www.pmda.go.jp/files/000268523.pdf>

◇ “성인용 의약품 개발 중 소아용 의약품 개발 프로그램 계획”에 대한 질의응답

- 일본 후생노동성(MHLW)은 '성인용 의약품 개발 중 소아용 의약품 개발 프로그램 계획'(후생노동성 PSB/PED 국장이 2024년 1월 12일 발행한 PSB/PED 고시 제 0112-3호)에서 성인용 의약품 개발 중 소아용 의약품 개발 프로그램 계획의 기본 개념을 제시하고 있고 관계자들에게 본 내용을 알리기 위해 아래와 같은 질의에 대한 답변을 요약하여 첨부파일로 제시하고 있다.

- Q1. 고시에 따라 성인용 의약품을 개발할 때 소아용 의약품 개발 계획서를 의무적으로 작성해야 하나요?
- Q2. '성인과 소아의 적응증이 다른 약물(예: 성인과 소아의 암 종류가 다른 적응증)에는 암 분자 표적 약물로 치료할 수 있고 작용 기전에 비추어 반응이 예상되는 성인과 다른 유형의 소아암이 포함되나요?
- Q3. 고시에 따라 의약품의료기기종합기구 (이하 “PMDA”)로부터 개발 계획을 승인받으려면 구체적으로 어떤 절차가 필요하나요?
- Q4. 성인 추가 적응증으로 의약품을 개발할 때 성인 추가 적응증 허가 신청 전에 PMDA가 이를 확인하면 소아용 의약품 개발 계획에도 이 고시가 적용된다고 이해하면 맞나요?



• 의료 제품 규제 동향 •

Q5. 소아용 의약품 개발 계획의 경우, 계획서에 임상시험 실시에 대한 내용이 포함되어 있지 않으면 고시에 명시된 소아용 의약품 개발에 해당되지 않나요?

Q6. 디렉터 알림에서 아동으로 예상되는 구체적인 연령대는 어떻게 되나요?

Q7. 성인과 함께 평가할 수 있는 소아용 의약품(만 10세 또는 12세 이상 소아 대상)을 '성인과 함께 평가할 수 있는 소아 환자(만 10세 또는 12세 이상)의 의약품 임상 평가 시 고려사항'(고시 제2020-140호, 2020.6.12. 2020년 6월 30일자)에 명시된 소아용 의약품 개발이 감독관 고시에 명시된 소아용 의약품 개발인가요?

Q8. 감독관 고시에는 “준비된 개발 계획에 따라 지체 없이 개발을 진행하는 것이 바람직하다”고 명시되어 있습니다. 개발 기간은 얼마나 걸리나요?

Q9. 고시에 “성인용 제형과 다른 어린이용 제형을 개발하는 경우, 어린이용 제형 개발이 필요하지 않은 경우보다 개발 기간이 더 오래 걸릴 수 있다”고 명시되어 있습니다. 어린이용 제형을 개발하는 경우 개발 기간은 얼마나 걸리나요?

Q10. 고시에는 “어린이에게 적절한 용량 및 투여를 결정하기 위한 개발”이라고 명시되어 있습니다. 어린이에 대한 적정 용법-용량이 성인과 동일하다는 것을 확인한 경우도 포함되나요?

성인에 대한 용법-용량이 소아에 대한 적정 용법-용량과 다를 것을 전제로 임상시험을 진행하였으나, 그 결과 소아에 대한 용법-용량이 성인과 동일하다는 것이 확인된 경우도 포함되나요?

- Q11. PMDA의 확인이 감독의 통지에 따라 이루어진 경우 통지에 따라 확인이 이루어지면 기록은 어떻게 보관되나요?
- Q12. 고시를 근거로 PMDA의 확인을 받아 어린이용 승인 신청서를 제출하는 경우 승인 신청 서류에 PMDA의 확인을 받았다는 사실을 기재해야 하나요?
- Q13. PMDA의 확인 후 개발 계획이 크게 변경된 경우 '소아용 의약품 개발 프로그램 확인 협의(명칭은 가칭)'를 다시 받아야 하나요?
- Q14. '성인용 의약품 개발 중 소아용 의약품 개발 프로그램 계획'(후생노동성 PSB/PED 국장이 2024년 1월 12일 발행한 PSB/PED 고시 제0112-3호)에 따라 PMDA가 '소아용 의약품 개발 프로그램 확인 협의(명칭은 가칭)' 시작 전에 확인한 경우 어떻게 해야 하나요?

출처

후생노동성 (2024. 3. 29) Q & A for “Planning of the Pediatric Drug Development Program during Development of Drugs for Adults”

<https://www.pmda.go.jp/files/000268524.pdf>



• 의료 제품 규제 동향 •

◇ 신약 신청 관련 전자 연구 데이터 제출에 관한 공지 업데이트

- 2024년 4월, 일본의 PMDA는 신약 허가 신청(new drug application)을 위한 전자 연구 데이터 제출 관련 공지사항을 개정하였다.
 - PMDA는 2022년 신약 신청을 위한 전자 연구 데이터 제출에 대한 공지사항을 발표한 바 있으며, 지난 2년간의 전자 연구 데이터 제출 경험을 바탕으로 몇 가지 변경 사항을 업데이트하였다.
- 전자 연구 데이터(electronic study data)의 정의
 - 임상 연구의 전자 데이터는 새로운 의약품 허가 신청 시점 외에도 재심사 신청, 조건부 허가 의약품의 품질, 효능 및 안전성에 대한 사후 감시(중간 평가) 신청 시, 새로운 의약품 신청 전에 연구 결과 평가가 실제로 수행되는 시점 등에서도 제출될 수 있다. PMDA에서는 모든 시점에서 제출된 임상 연구의 전자 데이터를 총칭하여 "전자 연구 데이터"라는 용어를 사용한다.
- 전자 연구 데이터 제출의 도입 배경
 - 2013년 6월 14일 채택된 일본 부흥 전략(Japan Revitalization Strategy)에서는 PMDA 시스템을 강화하는 것의 중요성을 강조하였다. 또한, 같은 날 합의된 헬스케어 및 의료 전략(Healthcare and Medical Strategy)에서는 PMDA가 연구 데이터(예: 임상 데이터)를 활용하여 분석 및 연구를 촉진하고, 검토 및 상담 과정에서의 의사결정을 위한 합리적이고 효율적인 프로세스를 구축해야 한다고 밝혔다.

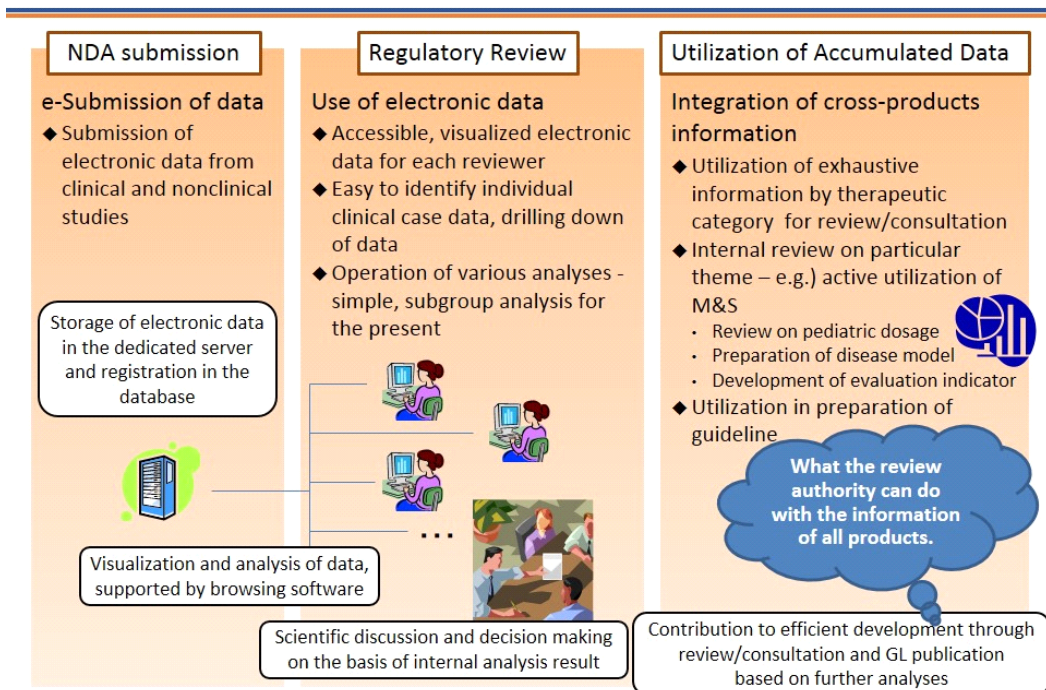
- PMDA가 데이터를 사용하여 분석 및 연구를 주도하기 위해서는 우선 임상 연구 데이터를 전자 형식으로 제출하는 것이 중요하다고 판단하였다. 전자 데이터 형식으로 임상 연구 데이터를 수집하면 개별 제품의 신청 검토에서 다양한 분석을 수행할 수 있어 더 객관적이고 과학적인 결정을 내릴 수 있으며, 이는 검토의 질을 높이는 데 기여할 수 있을 것으로 판단했다.
 - 다양한 제품에서 전자 연구 데이터를 일관되게 수집하면 교차 제품 평가가 가능해지고 모델링 및 시뮬레이션 활용도 가능해진다. 모델링 및 시뮬레이션은 최근 많은 주목을 받고 있는 접근법으로, 이를 통해 약동학과 약효의 관계, 질병의 진행 과정 및 예후 등을 더 정확하게 예측할 수 있을 것으로 기대된다.
 - 또한, 수집된 전자 연구 데이터를 활용한 연구 촉진은 희귀 의약품 및 소아 의약품 개발의 효율성을 높이는 데 기여할 것으로 기대되며, 이는 환자 수가 적고 평가 방법이 확립되지 않아 데이터 수집이 어려운 경우가 많기 때문이다.
 - 전자 연구 데이터 제출은 신청자에게도 많은 장점이 있을 것으로 판단하였다. PMDA에서 수행한 다양한 분석 결과를 검토 및 과학적 상담에 활용하면 의약품 개발 효율성과 성공률이 증가할 수 있으며, 전자 제출 방식을 통해 신청서 제출의 부담을 줄여줄 수 있다. 또한, 국제 협력을 고려한 최신의 분석 및 평가를 수행하여 글로벌 연구 개발도 촉진될 가능성이 있다.
- PMDA는 전자 연구 데이터 제출 과정에 관한 정보를 제공하기 위하여 “New Drug Review with Electronic Data” 웹페이지 (<https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/0002.html>)를 운영하고 있다.
 - 전자 연구 데이터 관련 안내사항과, 예상 질문 및 답변 리스트를 공개하고 있다.
 - 웹페이지는 전자 연구 데이터를 축적하고 이를 분석하며, 검토 및 상담 과정에서 활용할 필요성을 강조한다. 축적된 데이터를 사용함으로써 스폰서의 규제 제출 작업 부담을 줄이고,



• 의료 제품 규제 동향 •

PMDA의 증거 기반 검토 및 상담을 개선하며, 이는 새로운 지침 개발로 이어져 궁극적으로 의약품 개발 성공률을 높일 수 있을 것으로 기대함을 밝혔다 [그림 1].

Accumulation and utilization of data



[그림 1] 전자 데이터의 축적과 그 활용 방안

(출처: PMDA - New Drug Review with Electronic Data 웹페이지)

- 특히, 이번에 개정된 주요 업데이트 사항은 아래와 같다.
 - 2020년 4월 1일 이전에 시작된 1상 및 임상 약리학 연구에 대해서는, Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) 표준이 아닌 형식으로 전자 연구 데이터를 제출하는 것이 허용됨을 밝혔다. 단, 암 치료제의 1상 연구는 예외이다.
 - “신약 신청 전에 연구 결과의 평가가 수행되는 제품의 전자 연구 데이터 제출 시기”에 관한 질문에 대해, 전자 연구 데이터는 상담 신청(consultation application) 제출일로부터 사전에 예정된 상담 자료(consultation materials) 제출일 사이의 기간에 제출할 수 있다고 답변하였다.

출처

PMDA. (2024.4.). Revision of Notification on Handling of Submission of Electronic Study Data for New Drug Applications. <https://www.pmda.go.jp/files/000267942.pdf>

PMDA. (2024.4.). New Drug Review with Electronic Data. <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/0002.html>



13-2호 2024년 7월

주요국 의약품 규제

동향브리프



주요국 의약품 규제 동향 브리프 13-2호

발행일 2024년 7월

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

차의과학대학교 김애리 홍은진 반은미

숙명여자대학교 장민선

가천대학교 장하영

발행처 식품의약품안전평가원 의료제품연구부 의약품 연구과