

안내서 등록번호

안내서-1076-02

청렴한  세상

청렴한 식약처
국민 안심의 시작

보툴리눔 독소제제 심사 시 고려사항 (민원인 안내서)

2023. 11.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 생물제제과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

보틀리눔 독소제제 심사 시 고려사항(민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까? <input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : _____)
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까? <input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까? <input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 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.	
지침서·안내서 구분	<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
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까? <input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2023년 11월 30일

담당자 신진영

확인(부서장) 김희성

이 안내서는 '보툴리눔 독소제제' 개발 시 품질, 안전성 및 유효성 고려사항을 알기 쉽게 설명한 것입니다.

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

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

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3452

팩스번호: 043-719-3450

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-1076-01	2020.11.30	제정
2	안내서-1076-02	2023.11.30	개정 (품질, 비임상(독성), 임상시험계획서 표준안 추가)

목 차

1. 서론	1
2. 적용범위	2
3. 심사 시 고려사항	3
가. 기원 및 개발경위에 관한 자료	3
나. 품질에 관한 자료	4
다. 비임상시험에 관한 자료	21
라. 임상시험에 관한 자료	24
4. 참고문헌	32
[부록 1] 임상시험계획서 표준안(1/2상)	33
[부록 2] 임상시험계획서 표준안(3상)	84

1. 서론

보툴리눔 독소제제는 혐기성 세균인 보툴리눔균(*Clostridium botulinum*)에 의해 만들어지는 신경독 단백질인 보툴리눔 독소를 주성분으로 하는 의약품이다.

보툴리눔 독소는 거울상과 같은 NTNH(Non-toxic Non-hemagglutinin)의 보호를 받고 있는 중쇄(Heavy chain, 100kDa)와 경쇄(Light chain, 50kDa) 및 헤마글루티닌(Hemagglutinin)으로 구성되어 있다. 근육이 수축하기 위해서는 신경세포에서 아세틸콜린(Acetylcholine)이라는 신경전달물질이 분비되어 아세틸콜린 수용체를 발현하는 근육세포가 신호를 받아 수축 명령을 따르게 된다. 그러나 신경독소인 보툴리눔 독소가 신경세포질로 유입된 후 신경전달물질의 분비에 관련된 SNARE(Soluble N-ethylmaleimide sensitive factor-attachment protein receptors) 단백질을 분해하여 아세틸콜린이 분비되지 못한 상태로 남아있게 되면 근수축이 일어나지 않고 이완된 상태가 유지되어 이완성 마비증상이 나타난다.

보툴리눔 독소는 8종류의 혈청형(A, B, C1, C2, D, E, F, G)으로 나누어진다. 현재 A형과 B형만 의약품으로 개발되어 있으며 1970년대부터 근육 내에 주사하면 경련, 사시치료에 효과적이라는 근거들이 발표되기 시작하면서 의약품으로 개발되기 시작했다. 최초 Oculinum社(1991년 엘러간社 인수)가 임상시험을 통해 보툴리눔 독소를 의약품으로 개발하였으며 꾸준히 보툴리눔 독소제제를 개발하는 업체가 증가하는 추세이다.

2. 적용범위

이 가이드라인은 보툴리눔 독소제제에 대한 품질자료 평가 및 안전성·유효성 심사 시 고려해야 할 사항을 다루고 있다. 대상제제는 클로스트리디움 보툴리눔 균에서 생산·분리·정제한 보툴리눔 신경독소로서 A형의 단일 유형 독소(900kDa, 150kDa)를 주성분으로 한 제제에 적용되며 재조합 보툴리눔 독소 또는 새로운 유형 독소, 의약품 또는 의료기기와 복합된 제제는 여기서 다루지 않는다.

3. 심사 시 고려사항

가. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

해당 의약품의 심사에 도움을 줄 수 있도록 기원 또는 발견 및 개발 경위에 관해 육하원칙에 따라 명료하게 기재된 자료를 제출한다.

보툴리눔 독소제제의 일반적인 개발 역사 및 허가받고자 하는 해당 제품의 개발 경위에 대해 기술한다. 특히, 보툴리눔 균주의 기원에 대해서는 감염병예방법에 따른 고위험병원체의 분리, 반입 등 질병관리청에 신고한 자료, 분양증명서 등을 제출해야 하며, 이후 개발사에서 확립한 균주의 특성분석자료 또한 제출해야 한다.

* 참고로, 보툴리눔 독소를 국내에서 제조 및 해외수입·수출을 하고자 하는 경우, 해당 균주에 대해서 질병관리청, 산업통상자원부 및 농림축산검역본부 등 해당되는 관계부처에 신고 및 승인을 받은 뒤 제조에 사용되어야 한다.

보툴리눔 독소제제의 여러 적응증 중 신청 제품의 허가받고자 하는 적응증에 대해서 질환의 병리적 기전을 상세히 기재하고, 해당 적응증에 대하여 신청하고자 하는 효능 기전을 설명한다.

나. 품질에 관한 자료

1. 일반원칙

의약품의 기본적 요건 판단에 도움이 되는 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사와 관련된 사항인 최종 원료규격의 기원, 본질, 조성, 제조방법, 유효성분 함량기준, 순도시험 등을 기재한 구조결정·물리화학적 성질에 관한 자료와 생물학적 활성, 함량, 순도 등을 기재한 생물학적 성질에 관한 자료 및 심사대상품목의 품질수준과 규격 등을 확인할 수 있는 기준 및 시험방법, 국내·외에서 특허 등을 취득한 경우에는 특허등록 사본 등을 첨부한 자료를 제출한다.

2. 구조 및 구성성분 등에 관한 자료

허가받고자 하는 보틀리눔 독소제제의 특성 및 구성성분에 대한 자료를 제출한다. 주성분 외의 부수적 구성성분(안정제 등) 및 그 특성에 대한 자료를 제출한다.

- 1) 허가받고자 하는 보틀리눔 독소제제의 특성에 대하여 기술한 자료
- 2) 원료의약품 분량으로 제조사의 근거자료로 입증되어야 하며, 각 구성성분이 제제에서의 특성 및 그 역할에 대하여 서술한 자료
- 3) 안정제 등의 첨가제가 생물유래성분인 경우, 해당 첨가제들의 정보를 정리한 표 및 관련 증명자료(제조사의 위해성 분석 성적서 또는 관련규제기관의 증명서)

3. 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료

허가받고자 하는 제제의 보툴리눔 독소 단백질 또는 혈구응집소 단백질의 물리화학적·생물학적 성질을 규명하는 자료를 제출한다. 주성분의 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료는 각 제제의 특성에 따라 기준 및 시험방법의 시험항목 설정의 근거가 되는 자료를 제출하며 실측치에 대한 자료를 포함한다.

(* 설정근거 및 실측치에 관한 자료는 5-4) 기준설정에 관한 근거 자료 참고한다. 다만, 마스터 균주에 대해서는 3로트 이상의 검체에 대한 시험이 어려울 수 있으며, 이 경우 하위 생산물에 대한 검증을 추가로 한다.)

1) 물리화학적 성질에 관한 자료

- ① 분광학적 성질 : 자외부 흡수 스펙트럼 등을 이용하여 보툴리눔 독소 고유의 최대 흡수 파장 및 흡광계수를 측정한다.
- ② 전기영동적 성질 : 전기영동(SDS-PAGE)을 이용하여, 독소 단백질 및 혈구응집소 단백질의 밴드 패턴 확인
- ③ 등전점 : 등전점(IEF) 등을 이용하여 고유의 pI 값 분석
- ④ 분자량 : 질량분석(Mass spectrophotometer), 크기배제 크로마토그래피(SEC-HPLC) 분석 등을 이용하여 독소, 혈구응집소, 및 복합체 분자량의 확인

2) 면역화학적 성질에 관한 자료

- ① 보툴리눔 독소제제의 특성에 따라 적당한 면역화학적 방법 등으로 분석할 수 있으며, 해당 분석 자료를 제출
 - 웨스턴 블로팅(Western blotting)에 의한 보툴리눔 독소 및 혈구응집소 단백질의 특이적인 밴드의 확인 등

3) 생물학적 성질에 관한 자료

① 아미노산 서열분석

- 보툴리눔 독소 및 혈구응집소 단백질의 아미노산 전체 서열
- 분석된 서열과 유전자 서열로부터 예측된 아미노산 서열과의 비교

② 독소 확인 및 역가시험

- 마우스 반수치사량(Mouse LD₅₀) 분석을 통한 역가시험
- 독소중화 반응 또는 검증된 시험방법으로 실시된 ELISA

4. 제조에 관한 자료

제조와 관련된 자료는 허가(변경)신청서에 별첨으로 제출되는 '제조방법'의 근거자료를 제출한다. 「생물학적제제 등 품목 허가·심사규정」 제7조 (심사자료의 요건) 제2호 가.원료의약품에 관한 자료 (3)제조방법에 관한 자료와 나. 완제의약품에 관한 자료 (2)제조방법에 관한 자료 부분을 참조하여 자료를 제출하며, 제조방법은 동 규정 별표 5 양식을 사용하여 작성한다.

1) 원료 관리에 관한 자료

① 균주에 관한 자료

균주의 기원과 역사, 균주의 유래(질병관리청에서 승인한 국가 관리번호 등), 수집방법 및 계대력에 관한 정보, 균주의 특성(예, 형태학적 특성, 생화학적 특성, 증식 특성, 유전학적 특성, 면역학적 표현형 및 목적 산물의 생산능 등)을 기재한다.

② 균주의 배양, 보존방법 및 그 관리방법

의약품의 생산에 사용되는 보관용균주(Master Seed)와 제조용 균주(Working Seed)의 조제·보존방법·관리방법에 대한 자료를 제출한다. 또한, 균주의 최대 계대력 한도(실 제조에 쓰이는 계대 수 보다 최소 1계대 이상) 설정 근거를 설정하고, 이를 뒷받침하는 시험에 근거한 관련 자료를 제출한다. 균주의 확립에 있어서, 배양 조건 및 배지 구성에 대하여 기재하며, 생물유래 또는 생물학적 원료 성분을 사용한 경우에는 시험성적서나 위해성 평가분석보고서 등의 안전성 관련 자료가 필요하다. 보관용 균주 및 제조용 균주의 성적서에는 다른 세균, 마이코플라스마 및 진균의 오염이 없음을 입증하는 자료가 요구된다.

WHO에서는 백신 등 생물의약품에 있어서 보관용 균주 및 제조용 균주의 two-tiered system을 권고한다.

보관용 균주는 향후 10년 이상 사용분량의 제조를 권장한다.

가) 보관용 균주 및 제조용 균주에 대한 자료는 다음과 같다.

- 보관용 균주 및 제조용 균주에 대한 특성분석, 제조과정, 관리 및 시험기록
- 배지구성 및 배양조건에 대한 자료
- 동물유래성분을 사용하는 경우, 전염성해면상뇌증(TSE) 및 각종 감염성 질환인자 부재에 관한 자료
- 각 시드로트의 다른 세균 및 진균 등의 부재 입증 자료
- 제조된 균주들의 유지·관리 및 정기 재평가에 관한 절차 자료
- 기타 주요 시험항목 자료

나) 균주에 대한 주요 품질규격 시험항목의 예시는 다음과 같으며

균주의 특성에 따라 그 범위는 달라질 수 있다.

- 배양 확인, 염색 시험, 내포자 형성 확인 시험, 콜로니 외형 시험
- 확인시험 : 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*)균의 양성 확인
- 순도시험 : 다른 균의 오염이 없음을 확인
- 생존수시험(viability)

다) 균주 확인 및 특성분석 등과 관련된 시험항목의 예시

- 배양 확인 : 양성·음성 대조균을 사용하여 혐기 및 호기 조건에서의 배양
- 염색 시험 : 보툴리눔 균의 세균학적 특성 확인(그람양성, 간균)
- 콜로니 (Colony) 외형 시험 : 육안관찰에 따른 색상, 형태 등
- 내포자 형성 여부 확인 시험 : 여러 염색법에 의한 포자염색시험이 가능(명확한 시험조건, 시약명 및 방법 등의 자료 필요)
- 생화학반응확인시험 : 관련 효소 활성능시험과 당발효시험 결과 등
- 보툴리눔독소A형단백질 및 혈구응집소확인시험 : SDS-PAGE 및 웨스턴 블롯을 통해 보툴리눔 독소 A형 및 혈구응집소 단백질 확인 등
- 16s rRNA 서열 비교 : Genbank 등록된 해당 type의 보툴리눔 균주와의 비교
- 보툴리눔 신경독소 유전자의 혈청형 분석 : 특정 유전자 부위 증폭(conventional PCR 또는 relatiime PCR 등)을 통한 혈청형 확인
- 보툴리눔 신경독소 유전자의 염기서열 분석 : US FDA 표준 Primer 이용하여 미국 국립생물정보센터(NCBI)에 등재된 균주의 보툴리눔 신경독소 서열과 비교
- 보툴리눔 신경독소 유전자 복합체 단백질 각각 유전자에 대한 분석
- 독소확인시험 : 중화반응 등

③ 원재료 관련 자료

제조에 사용되는 원재료(Raw material)에 관한 자료를 제출한다. 원재료는 완제의약품 생산에 있어서 사용되는 원료 및 의약품과 접촉하는 모든 물질을 의미한다. 제출될 자료는 다음과 같다.

- 원재료의 사용공정, 제조원, 사용목적을 간략히 정리한 목록
- 원재료의 관리 및 시험에 관한 제조소의 관리자료(Raw Material Qualification Specification 등)
- 사용되는 원재료의 공급자의 성적서(CoA)
- 동물유래성분의 전염성해면상뇌증(TSE)의 부재 증명자료, 인체 감염 가능성 바이러스의 부재 증명자료
- 사용하는 원료의 의약품 원료(Pharmaceutical grade)로서의 적합성 입증 자료

2) 제조 공정 관리에 관한 자료

① 원료의약품의 생산

균주배양으로부터 보틀리눔 독소 원액을 생산, 분리 및 정제하는 방법을 기재 하며, 제조방법 흐름도로 설명하고 검증자료를 제출한다. 배양액의 명칭·조성·배양크기에 관한 자료, 분리·정제방법 등에 대해 상세히 기술된 자료가 필요하며, 이러한 제조공정 중에서 특수한 기술 및 시약을 이용하였을 경우 이에 관련된 검증자료가 요구될 수 있다. 원료의약품 한 배치에서의 생산량에 관한 정보를 제출한다. 제출될 자료는 다음과 같다.

- 목적산물 생산에 대한 제조공정을 상세히 서술한 자료(제조방법

흐름도 포함)

- * 제조방법 흐름도에는 제조단계별 제조공정을 설명하고, 각 공정에서 수행하는 품질관리시험(Quality control, QC) 및 공정 중 관리 시험(In Process Control, IPC) 항목을 기재 (「생물학적제제 등 품목 허가·심사규정」 별표5 참조)
- 각 제조공정별 설명 자료
- 제조공정 밸리데이션 자료
- 제조공정 중 사용한 특수한 기술·시약의 자료

② 완제의약품의 생산

완제의약품의 제조방법에 대한 자료로서 최종원액의 조제와 이후의 분병·건조(동결, 감압 등)·포장 등의 사항에 관한 자료가 해당된다.

제조방법에는 최종원액의 조제에 사용되는 각 원료성분의 함량과 완제의약품의 배치사이즈를 기재해야 한다. 또한, 최종원액을 담은 용기 및 사용되는 필터 등에 대한 정보가 별도로 제공되어야 한다.

동결건조 등 건조제품인 경우, 해당 건조 조건에 대해서 상세하게 기술해야 한다. 다양한 건조공정을 사용하는 경우 해당 건조공정을 각각 기술하여야 한다. 제출될 자료는 다음과 같다.

- 완제의약품 생산에 대한 제조공정을 상세히 서술한 자료 (제조방법 흐름도 포함)
- * 제조방법 흐름도에는 제조단계별 제조공정을 설명하고, 각 공정에서 수행하는 품질관리시험(Quality control, QC) 및 공정 중 관리 시험(In Process Control, IPC) 항목을 기재 (「생물학적제제 등 품목허가·심사 규정」 별표5 참조)
- 각 제조공정별 설명 자료

- 제조공정 밸리데이션 자료
- 과다투입량 설정에 대한 자료

③ 제조방법 변경사항

원료의약품 및 완제의약품의 제조방법이 비임상·임상시험용 의약품의 제조방법 대비 변경되었을 경우, 변경 사항과 그 사유를 기재하며 다음과 같은 자료를 제출한다.

- 비임상·임상시험용 의약품의 제조방법과의 변경 사항 및 변경 사유 자료
- 비임상·임상시험용의약품의 변경 전·후의 품질 비교동등성 자료
- 비임상·임상시험용의약품·안정성·밸리데이션 로트 정보

3) 첨가제의 관리

완제의약품에 처음으로 사용되거나 새로운 투여경로에 사용되는 첨가제에 대해서는 안전성을 입증하는 자료(비임상 및 임상시험자료) 및 제조, 특성, 품질관리에 대한 사항을 원료의약품 양식에 따라 기재한다.

국내에 허가되어 있지 않는 사람혈청알부민을 첨가제로 사용할 경우 아래 자료를 추가로 제출한다.

- ① 제조사 허가증
- ② 개발경위(CTD 3.2.P.2.)
- ③ 용량, 제조소, 규격 등(CTD 3.2.P.2.1.2.)
- ④ 제조사 성적서, 기준, 시험방법, 시험방법의 밸리데이션, 기준설정 근거, 사람 또는 동물 유래 첨가제 등(CTD 3.2.P.4.)
- ⑤ 외인성 물질에 대한 안전성 평가; 바이러스 제거능 연구 등(CTD 3.2.A.2.)
- ⑥ 첨가제(CTD 3.2.A.3.)

5. 품질관리, 기준 및 시험방법 근거자료 및 시험성적에 관한 자료

1) 원액의 관리

밸리데이션된 시험방법으로 원액에 대하여 다음과 같은 시험을 실시한다. 시험항목은 제제의 특성을 고려하여 개발사의 확립된 시험법 또는 「생물학적제제 기준 및 시험방법」, 대한민국약전 등 공정서 시험방법을 참고하여 설정할 수 있다.

- ① 독소확인시험
- ② 미생물한도
- ③ 순도시험
- ④ 역가시험
- ⑤ 특이역가
- ⑥ 확인시험
- ⑦ 단백질함량
- ⑧ 핵산불순물
- ⑨ 엔도톡신

2) 최종원액의 관리

밸리데이션된 시험방법으로 최종원액에 대하여 다음과 같은 시험을 실시한다. 시험항목은 제제의 특성을 고려하여 개발사의 확립된 시험법 또는 「생물학적제제 기준 및 시험방법」, 대한민국약전 등 공정서 시험방법을 참고하여 설정할 수 있다.

- ① 무균시험
- ② 엔도톡신시험

3) 완제의약품의 관리

밸리데이션된 시험방법으로 완제의약품에 대하여 다음과 같은 시험을 실시한다. 시험항목은 제제의 특성을 고려하여 개발사의 확립된 시험법 또는 「생물학적제제 기준 및 시험방법」, 대한민국약전 등 공정서 시험방법을 참고하여 설정할 수 있다.

- ① pH측정시험
- ② 무균시험
- ③ 엔도톡신시험
- ④ 함습도 : 건조제제의 경우 함습도시험을 실시한다.
- ⑤ 역가시험
- ⑥ 확인시험
- ⑦ 불용성이물시험
- ⑧ 주사제의 불용성미립자시험
- ⑨ 용해도 : 건조제제의 경우 용해도시험을 실시한다.
- ⑩ 주사제의 실용량시험(건조제제의 경우, 제제균일성시험(질량편차시험))

4) 기준 설정 근거에 관한 자료

- ① 각 시험항목에 대하여 시험방법, 시험방법 선택이유, 시험조건 설정이유, 시험방법의 밸리데이션, 실측치, 기준치의 설정근거, 계산에 등에 대한 자료를 포함한다.
- ② 근거자료가 시험자료인 경우 3로트 이상의 검체에 대하여 1로트당 3회 이상 시험한 실측 통계치를 고려하여 기준을 설정할 수 있다.
- ③ 실측치 및 실측 통계치에 사용된 검체의 제조번호, 로트 크기, 제조일자, 제조원 등에 대한 정보를 포함한다.

5) 시험방법 및 주요 시험방법에 대한 밸리데이션에 관한 자료

제조공정 전 단계에 걸친 일반적인 시험방법 및 주요 시험방법에 대한 밸리데이션 자료를 제출한다. 「생물학적제제 기준 및 시험방법」이나, 대한민국약전 등 공정서 수재에 수재되어 있는 시험방법인 경우에는 시험방법 적합성에 대한 자료 제출이 가능하다.

① 일반적으로 제출되어야 할 자료는 다음과 같다.

- 기준 설정의 근거 시험자료
- 각 제조공정별 제조사의 품질관리시험 & 공정 중 검사 항목 리스트
- 각 제조공정에 사용되는 제조사의 품질관리시험 방법에 관한 상세 자료
- 각 시험방법의 밸리데이션 자료(단, 공정서 수재 시험방법의 경우, 적합성 자료 제출)
- 공정 중 사용되는 효소 등 공정유래 불순물 및 제품관련 불순물에 대한 잔류함량 등 분석자료

- ② 역가시험은 다음 사항을 고려하고 관련 자료를 제출해야 한다.
- 역가시험법 밸리데이션 자료
 - 마우스 복강내 주사 LD₅₀ 측정법이 아닌 새로운 역가시험법인 경우에는 두 시험법 간 비교동등성 자료(최초 품목허가 신청인 경우에는 마우스 복강내 주사 LD₅₀ 측정법을 사용하기를 권장한다.)
 - 보툴리눔 독소제제는 같은 동물종이라도 strain에 따라서 역가(LD₅₀)가 다를 수 있으므로,
 - : 마우스의 해당 strain을 선정한 근거를 제시한다.
 - : 마우스의 strain을 추가 또는 변경하고자 하는 경우는 두 종간 비교 역가 시험결과를 제출한다.
 - 「생물학적제제 기준 및 시험방법」 및 「유럽약전」의 보툴리눔 독소 각조에 기술된 바와 같이 역가시험을 설정하기를 권장한다. 즉, 표준품 대비해서 실험을 수행해야 하며, 함량범위는 표시역가의 80 ~ 125%, 신뢰구간($P = 0.95$)은 산출된 역가의 80 ~ 125% 이내에 들어와야 한다. 반복시험을 했을 시에는 모든 시험결과들을 역가산정에 이용하여야 하며, 각각의 시험결과는 설정기준을 만족하여야 한다.
 - LD₅₀을 구하는 통계법 및 통계프로그램에 대한 설명 자료를 제출한다.
 - 역가시험에 표준품을 사용하는 경우, 표준품의 제조방법·성적서 등의 근거자료를 제출한다. 자사표준품을 사용하는 경우, 표준품 선정근거, 제조 및 보관, 관리방법 등에 대한 자료를 제출하여야 한다.
 - 역가시험에 대한 상세시험방법 자료를 제출하여야 하며, 시험에

관한 모든 절차와 통계분석, 평가, 판정이 기술되어야 하고, 필요시 시험의 validity criteria와 수행된 시험이 유효하지 않을 때 재시험에 관한 규정이 명문화되어야 한다.

- 역가시험에서의 희석농도군을 줄이는 변경이 필요한 경우, 변경 전의 역가시험 결과와 시험농도군을 줄인 변경 후 역가시험결과를 통계적 방법 등을 사용하여 비교 분석하였을 때 시험결과에 차이가 없음을 입증해야 한다.
- 동물역가시험을 *in vitro* 분석법으로의 대체 여부는 시험법간의 비교동등성이 충분히 입증이 되어야 가능하며 이때 식품의약품 안전처와 논의하여야 한다.

③ 확인시험은 다음 사항을 고려하고 관련 자료를 제출하여야 한다.

- 보툴리눔 독소제제의 확인시험의 목적은 제조된 원료의약품, 완제의약품이 생산하고자 하는 유형의 독소만을 함유하고 있는지를 확인하는 것이다. *in vivo* 및 *in vitro* 시험법 중 선택하여 기준 및 시험방법으로 설정할 수 있다. 다만 개발 시에는 *in vivo*와 *in vitro* 시험법에 따른 결과 비교 분석을 수행하는 것을 권고한다.
- 음성 대조군 및 양성 대조군을 포함하여 시험해야 한다.
- 시험법의 밸리데이션 자료와 상세시험방법 자료를 제출해야 한다.
- 사용하는 중화항체에 대한 자료를 제출해야 한다.

: 사용하는 중화항체가 구입한 제품이라면 성적서를 제출하고, 자사에서 제조한 경우 성적서 등 관련 자료를 제출한다. 중화항체의 해당 독소에 대한 특이성 및 검출한도에 관한 내용이

포함되어야 한다.

- ELISA 등 *in vitro* 시험법인 경우에는 사용하는 중화항체에 대한 자료 및 다음 자료를 제출해야 한다.

: 사용하는 항체 및 시약에 관한 자료 제출(성적서, 제품개발보고서 등)

: 시험법 밸리데이션 자료(특이성 등)

: *in vivo* 시험법과의 상관관계 분석 자료

: 판정기준 설정 근거, 유효성 범위(Validity criteria) 등

④ 엔도톡신시험은 다음 사항을 고려하고 관련 자료를 제출하여야 한다.

- 완제의약품은 「생물학적제제 기준 및 시험방법」 및 「유럽약전」에는 바이알 당 10EU로 설정되어 있다. 그러나, 각 제조공정의 실측 자료, 원액 중 엔도톡신 함량 대비 완제품에 함유될 추정 엔도톡신 함량을 고려하여 완제의약품의 엔도톡신 함량을 설정할 수 있으며 관련 자료를 제출한다.

: 각 제조단계별(배양~완제) 엔도톡신 실측치

: 완제의약품 엔도톡신 함량 설정 사유

- 보틀리눔 독소제품들이 현행 바이알 당 100U 외에 다양한 분량으로 개발되고 있으며, 이들 제품에 있어서는 기존 100U 제품과의 동일한 최종원액의 충전량의 차이 여부 또는 새로운 최종원액인지의 여부에 따라 다르게 설정하는 것이 필요할 수 있다.

- 액상제품인 경우는 바이알 당이 아니라, mL중 엔도톡신 함량으로 설정한다. 적응증에 따라 1회 인체에 최대 사용될 용량 및 건조 보틀리눔 제제의 허용범위, 제조공정 등 근거자료를 고려

하여 엔도톡신의 허용기준을 정할 수 있다.

6) 원료의약품 및 완제의약품에 대한 성적서

「생물학적제제 등의 품목 허가·심사규정」 제28조(생물학적제제의 심사기준) '6. 시험성적에 관한 자료'에 따라 제조사의 원액(원말 또는 원획분), 최종원액 및 완제의약품에 대한 검증된 시험법으로 연속 3로트 이상, 1로트 당 1회 이상 제조 및 품질관리요약서 및 자사시험 성적서를 제출한다.

1) 제조사에서 설정한 기준 및 시험항목에 대해서 공정서 수재된 시험 방법 또는 밸리데이션된 시험방법으로 수행한 자료를 제출한다.

2) 수입 완제품 중 다음 사항에 해당하는 경우에는 국내에서 수행한 성적서를 제출하여야 된다.

- 제조사의 규격 및 시험방법과 달리 설정된 경우(연속 3로트, 1로트 당 3회 이상)
- 제조사에서 수행하지 않지만, 주사제 특성상 대한민국약전에 따른 제제학적 시험항목으로 수행해야 하는 경우(예, 주사제의 실용량시험(건조제제의 경우 제제균일성시험(질량편차시험)), 불용성이물시험, 주사제의 불용성미립자시험 등) (3로트, 1로트 당 1회 이상). 다만, 「생물학적제제 기준 및 시험방법」 중 제제규칙에 따라 질량이 8 mg 미만인 경우, 질량편차시험 생략가능

6. 표준품의 규격에 대한 자료

제조공정의 품질관리시험 항목에 사용되는 표준품에 대한 자료를 다음과 같이 제출한다. 필요시 기준 규격 설정 확인을 위해서 사용하는 표준품(성적서 포함)의 제출이 필요할 수 있다.

1) 사용하는 표준품의 일람표

사용 시험명 및 표준품의 용도를 기술하고, 제조원 등을 기술한다.

2) 각 표준품의 역가(또는 함량) 설정근거 및 규격, 관리(표준품 재평가 및 폐기 여부 포함) 등에 대한 자료

3) 상용 표준품의 경우, 규격 및 시험성적 등에 대한 자료

4) 자사 표준품(in-house)에 관한 자료

- 제조기록, 분석보고서, CoA, 국제표준품 등과의 비교시험자료 등
: 자사표준품 중, 1차표준품 확립 시 출하시험을 포함하여 그 이상의 시험방법을 이용하여 특성분석을 수행하며 상용표준품 확립 시 1차표준품과 비교하여 동등함을 확인한다.

5) 표준품 설정·관리·변경에 관한 절차서

7. 용기 및 포장에 관한 자료

대한민국약전에 따라, 완제의약품의 기준 및 시험방법의 시험항목에서 주사제 용 유리용기에 대한 시험을 설정하지 않고, 용기에 대한 규격 및 관리를 제조 방법에 기술하게 되어 있다.

재료의 선택, 습기와 빛으로부터 보호, 직접용기 구성성분과 의약품과의 적합성, 직접용기 구성 재료의 안정성, 성능을 입증하는 자료를

다음과 같이 제출 한다.

- 1) 포장용기의 규격서(일차포장, 이차포장 포함)
- 2) 내용물과 직접 접촉하는 용기에 대해서는 시험성적서를 제출한다.
 - 공급자, 완제의약품 제조사, 또는 수입업자 중 최소 1개사에서 발행된 성적서를 근거자료로 제출해야 한다.

8. 안정성에 관한 자료

허가신청시 필요한 안정성 자료에 대해서는 「의약품등의 안정성시험 기준(식약처 고시)」 및 「생물의약품 안정성시험 가이드라인」을 참조한다. 여기서 안정성 시험자료는 안정성시험계획서, 안정성시험보고서, 안정성시험 기초기록서(각 측정시기별)를 의미한다. 제조방법의 변경에 따른 안정성시험 자료의 경우, 「생물의약품 제조방법 변경에 따른 비교동등성 가이드라인」을 참고하여 관련 안정성 자료를 작성할 수 있다.

안정성 시험항목의 설정은 기준 및 시험방법에 설정한 전 항목을 원칙으로 한다. 다만, 시험항목을 생략할 경우에는 그 사유를 명확히 기재해야 한다. 건조제제의 경우, 용해 후 즉시 사용하지 않는다면 용해 후 안정성 시험자료를 제출하여야 한다.

다. 비임상시험에 관한 자료

비임상시험에는 GMP에 따라 적합하게 제조된 로트 또는 non-GMP에서 제조된 로트를 사용할 수 있으나 비임상시험용 의약품은 임상시험에서 사용하는 로트를 충분히 대표할 수 있어야 한다. 따라서 가급적이면 임상시험과 동일한 로트를 사용하는 것이 적절하다. 이것이 가능하지 않다면 제조, 역가, 기타 품질특성과 관련해 임상적으로 사용되는 로트와 비임상시험에 사용되는 로트를 비교해보아야 한다. 만일, 최종원액으로 비임상시험을 수행하였다면 이에 대한 타당성을 식품의약품안전처와 논의하여야 한다.

또한, 비임상시험용 물질에 대한 기준 및 시험방법 중 역가시험은 비임상시험단계에서 시험방법을 검증할 필요가 있다. 비임상시험(독성 및 안전성 약리)은 「비임상시험 관리 기준」 및 「의약품등의 독성시험 기준」에 따라 수행되어야 한다.

1. 독성시험

1) 단회투여독성시험

단회투여독성시험은 감수성 있는 1종 이상의 동물을 대상으로 수행할 수 있다. 랫드, 원숭이 등이 감수성 있는 동물로 알려져 있으며 투여경로는 임상적용경로를 최우선으로 한다. 개략의 치사량을 구하기에 적절한 용량 단계를 설정하여야 하며 활성대조약의 치사량과 비교하기 위한 비교 독성시험을 고려할 수 있다. 관찰기간은 통상 2주간으로 하되, 명확한 증상이 지속되거나 사망이 지연될 경우 그 이상으로 한다.

2) 반복투여독성시험

보툴리눔 독소제제는 실제 임상에서 반복 사용되므로 반복투여독성 시험이 반드시 요구된다. 독성시험은 감수성 있는 1종 이상의 동물을 대상으로 임상시험 또는 실제 임상적 환경에서 예상되는 투여 횟수와 임상적용 투여경로를 고려하여 설정한다.

독성 변화의 회복성과 지연성 독성을 검토하기 위해 회복군을 두어 시험하는 것이 바람직하다. 활성대조약 투여군을 추가로 설정하여 독성적 양상을 비교하는 디자인을 고려할 수 있다. 활성대조약과의 비교 독성시험에서는 활성대조약이 독성을 유발하는 용량을 포함하여 수행하여야 하며, 이를 통해 독성의 회복 여부 등이 비교평가 되어야 한다.

시험물질을 시험동물에 투여하였을 때 독성이 나타나지 않는 최대용량(최대무독성용량)을 평가함에 있어서는 과도한 체중 또는 증체량의 변화 등 약리적 효과로만 설명하기 어려운 결과 등도 종합적으로 고려하는 것이 바람직하다.

또한, 임상적용 투여부위의 근육 종류(예, 골격근, 평활근)가 달라지거나 임상적용 경로 근처의 다른 조직 또는 장기로의 영향이 예측되거나 오투여로 인한 피해를 예상하기 위한 적절한 독성시험이 필요할 수 있다.

3) 생식·발생 독성시험

임상시험에서 임부 또는 임신가능성이 있는 대상자는 제외기준에 해당되나 실제 임상적 환경에서의 사용가능성을 배제할 수 없다. 따라서, 생식·발생 독성시험이 요구되며 임상3상 시험 신청당시 독성시

험결과를 제출해야 한다.

생식·발생 독성시험은 수태능 및 초기배 발생시험, 출생 전·후 발생 및 모체기능시험, 배·태자 발생시험으로 나누어진다. 보툴리눔 독소제제는 모체의 체중감소 또는 태자의 체중감소 및 골화지연 등 유해작용을 일으키는 것으로 알려져 있으므로 이러한 독성적 양상을 확인할 수 있는 디자인을 계획하여야 한다. 일반적으로 태자의 기관형성기간에 시험물질을 반복 투여하여 배·태자의 발생에 미치는 영향만을 평가하기도 한다.

1종 이상(예, 토끼 등)의 동물을 대상으로 모체에서 독성이 나타난 용량을 고용량으로 선정한 후 용량반응관계를 밝힐 수 있도록 용량군을 설정함으로써 무독성량 등 독성적 양상에 대한 해석이 가능하도록 한다.

4) 기타 독성시험

국소 내성시험은 단회 또는 반복투여 독성시험 등의 일부로 수행할 수 있으며 주사부위의 상세한 임상, 병리학적 평가 등을 실시해야 한다.

2. 약리작용에 관한 자료

보툴리눔 독소제제는 일반적으로 근전도 시험[예, 복합근육활동전위 시험(compound muscle action potential assay)]을 통해 아세틸콜린 전달을 억제하는 것을 평가할 수 있으며 추가로 근육의 변화 등을 관찰할 수 있다. 활성대조약과 용량별 효과, 효과의 지속기간 등을 비교하는 것을 권장한다. 또한, 적응증별로 해당 질환에 대한 약리적인 유효성을 보여주는 추가적인 효력시험이 필요할 수 있다.

안전성 약리시험의 목적은 개발되고 있는 제품의 중요 생체 기능에

미치는 영향을 조사하는데 있다. 적절한 동물모델에서 보툴리눔 독소 제제의 투여에 따른 바람직하지 않은 약리작용이 나타날 가능성(예, 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계 등)에 대한 연구가 필요할 수 있으며 안전성약리지표를 평가변수에 포함한 독성시험을 설계하는 것도 고려할 수 있다.

라. 임상시험에 관한 자료

보툴리눔 독소제제는 주름 개선 이외에도 경직, 편두통, 방광기능 장애 등 다양한 적응증으로 허가된 바 있으나, 동 가이드라인에서는 미간주름 또는 눈가주름과 같은 상부 안면 주름 개선만을 위한 임상 시험 수행 시 고려사항만을 기술하였다.

1. 초기 임상시험 수행 시 고려사항

새로운 후보 물질에 대한 임상시험은 임상시험용 의약품의 안전성을 탐색하는 것으로 시작하게 되는데 흔히 임상1상 시험이라고 한다. 보툴리눔 독소제제의 임상1상 시험에서는 급성 이상사례를 포함한 초기 안전성을 평가하게 된다.

보툴리눔 독소제제의 임상2상 시험에서 안전하고 효과적인 용량을 확인하는 것은 중요하다. 다양한 용량에 대한 안전성과 유효성을 평가하기 위해 임상개발 초기단계(예, 임상2상)에서 실시하는 용량탐색 시험은 최적 이하의 용량 또는 과도한 용량을 사용하지 않도록 하는데 도움을 줄 수 있으며 일부 용량 관련 이상사례를 확인할 수 있다. 만일, 용량탐색 시험을 실시하지 않는 경우 타당한 설명이 필요하다(기

허가 품목과의 비임상시험 비교 등).

1) 시험 대상자군

시험모집단은 일상진료 환경에서 보툴리눔 독소제제를 투여하고자 하는 대상 집단을 대표해야 한다(예, 연령, 성별 등). 임상시험의 선정 및 제외기준은 신청한 허가사항에 만족하는 집단을 대표하는 시험대상자가 등록될 수 있도록 충분히 범위가 넓어야 한다.

2) 유효성 고려사항

일반적으로 상부 안면 주름 등의 일시적인 개선을 위한 의약품의 안전성과 유효성을 입증하기 위해서는 적절하고 잘 통제된 임상시험이 필요하다. 일차 유효성 평가는 연구자가 측정도구로 평가한 결과를 이용하게 된다. 일부 규제기관에서는 환자보고결과(Patient-reported outcome)를 포함한 공동 일차 유효성 평가를 설정할 것을 요구하기도 한다.

의약품의 유효성과 관련된 환자(시험대상자)의 관점을 평가하기 위해 잘 정의되고, 타당하며 신뢰할 수 있는 환자보고결과 지표의 사용을 권장한다.

3) 안전성 고려사항

임상시험계획서에 안전성을 평가하는 방법을 명시해야 한다. 일반적으로 임상시험 중에 부작용 정보와 실험실적 자료가 수집되어야 한다. 모든 시험대상자는 임상시험용 의약품 투여의 중단여부와 관계없이 각 시험 방문 또는 평가시 안전성이 평가되어야 한다. 임상시험의 완료 시점이 다르더라도 모든 부작용은 해결될 때까지 추적해야 한다.

보툴리눔 독소제제는 독소의 국소 및 원거리 확산 가능성과 관련한 잠재적 위험성이 있다. 따라서, 이러한 특정 잠재적 영향과 관련된 안

전성 자료는 독소의 국소 및 원거리 확산 징후를 평가하기 위해 문진과 신체검사를 통해 확보하여야 한다.

신경근계에 대한 영향은 늦게 발현되는 사례까지 파악하기 위해 치료 후 충분한 기간 동안 평가하여야 한다.

또한, 반복투여 후 상부 안면 주름 개선에 대한 효과와 안전성 평가가 권장된다.

해부학적으로 한 군데 이상의 영역에서 상부 안면 주름 관련 적응증을 확보하고자 하는 경우 독소 효과의 국소 확산과 관련된 부작용은 종종 해부학적 영역 특이적으로 발생하기 때문에 한 군데 이상의 영역에 동시투여에 대해서 뿐 아니라 각 영역에 대한 개별적인 안전성 정보가 필요하다.

안전성 데이터의 규모는 제형 및 시술하게 될 해부학적 위치에 따라 달라질 수 있다. 특히, 상부 안면 주름에 장기적으로 반복투여 될 수 있으므로 보툴리눔 독소가 미치는 면역학적 영향에 따른 유효성과 안전성을 평가할 것으로 권고한다.

2. 임상3상시험 수행 시 고려사항

1) 시험디자인

일반적으로 유효성 및 안전성을 확증하기 위해서 무작위배정, 이중맹검, 비교임상시험을 수행해야 한다. 위약 대조 또는 부형제 대조와 비교시험을 권장하지만 활성대조약과의 비교시험도 고려할 수 있다. 위약 대조 비교시험에서는 임상시험용 의약품의 약리적인 활성 이외의 다른 인자에 의한 잠재적인 영향을 무작위배정, 이중맹검을 통해

비교할 수 있다.

2) 대상 환자군

대상 환자군이 인위적으로 좁게 선정되지 않도록 하는 것이 중요하며 향후 제품을 사용하게 될 집단을 적절하게 대표할 수 있도록 하여야 한다. 이전 보툴리눔 독소제제의 투여이력은 유효성 및 안전성 결과에 영향을 미칠 수 있으므로 상부 안면 주름의 일시적인 개선을 위한 계획에서 이러한 점을 고려해야 한다. 추가로, 의도하지 않았으나 멍검이 유지되지 않을 가능성이 증가할 수 있다. 이전에 상부 안면 주름에 보툴리눔 독소제제를 투여한 이력이 있는 경우, 그들이 시험약 또는 위약 대조약을 투여 받았는지 여부를 보다 더 용이하게 알아낼 수 있기 때문이다. 대상자가 이전에 보툴리눔 독소제제 투여이력이 있다면, 개발사는 이전 투여이력이 안전성과 유효성에 어떻게 영향을 미치는가를 탐색하기 위한 소그룹 분석 실시를 감안하여 이러한 내역을 기록해야 한다.

3) 선정 기준/제외 기준

선정 기준에는 중증도에 대한 베이스라인 최소 수치를 명시해야 하며, 눈가주름의 중증도가 비대칭인 시험대상자 등 일상 환경에서 제품을 사용하게 될 집단을 고려해야 한다. 단, 아래의 특성을 가진 대상자는 시험에서 제외되어야 하며 가임 여성의 경우 serum-hCG 검사 결과 음성인 경우 선정하도록 한다.

- 현재 또는 최근(예, 6개월 이내) 다른 보툴리눔 독소제제를 투여한 자
- 보툴리눔 독소 혈청형에 알려진 과민반응 또는 면역력이 있는 자
- 임상시험 기간 동안 보툴리눔 독소제제 치료가 예측되는 자

- 보툴리눔 독소제제에 노출되었을 때 위험성이 증가할 수 있는 의학적 상태에 있는 자(중증근무력증, 이튼-람버트 증후군, 근위축성측삭경화증 등 신경 근육 작용에 영향을 줄 수 있는 질환)
- 임부 또는 수유부

4) 병용 요법

개발사는 주름, 혹은 얼굴선(Facial lines) 치료에 사용하게 되는 다른 제품(예, 레티노이드, 필러)은 병용 투여시 결과에 영향을 미칠 수 있으므로 이러한 제품의 사용을 계획서에 명시하고, 계획서에는 허용가능한 병용 요법을 기술해야 한다. 또한, 개발사는 사전에 명시한 임상시험 실시 전 또는 임상시험 실시 중의 기간 동안에 병용 약물 사용에 대한 정보를 기록해야 한다. 레티노이드 또는 필러 같은 의약품(의료기기)의 사용은 임상시험 시작 전 또는 임상시험 기간 동안(또는, 최소한 1차 평가 시점까지) 적절한 간격을 두고 사용을 제외하는 것을 고려할 수 있다

5) 무작위배정, 층화 및 맹검

시험대상자는 임상시험용 의약품의 투여를 무작위로 배정받아야 한다. 시험은 다기관, 잘 통제된, 이중맹검이어야 한다. 무작위배정 및 맹검은 편향(bias)을 최소화하기 위해서 필요하다. 상부 안면 주름의 일시적 개선에 대한 유효성 평가에는 일정 수준의 주관적 견해가 포함될 수 있다. 따라서, 가능한 시험대상자와 평가자에 대한 이중맹검을 유지하게 하는 것이 중요하다. 만일, 치료의 효과가 실제적으로 구간 차이가 있을 것으로 예상된다면(예, 보툴리눔 독소제제 이전 투여력 등) 이러한 인자를 고려하여 층화배정하는 것이 바람직하다.

6) 유효성 평가지표

보틀리눔 독소제제는 보틀리눔 독소가 근육을 마비시켜서 효과를 나타내므로 유효성 평가는 최대 수축시 측정하여야 한다.

연구자(또는 시험대상자) 평가 도구인 척도(Scale)는 순위 및 고정척도(평가는 이전 시점에 비해 중증도의 변화보다 현재 중증도를 의미함)로 설정해야 하며, 제한된 숫자의 범주(Category) 또는 등급(Grade)으로 구성해야 한다. 각 범주는 구별되고 임상적으로 의미 있는 상태의 단계/단계적 변화를 나타내야 한다. 그리고 관찰자간에 변동성을 최소화하기 위해 무(無)비교, 비(非)중복인, 임상적으로 관련된 형태학적 서술로 정의해야 한다. 범주 “0” 은 증상이 일절 없음을 나타내야 한다. 각 등급의 예시가 있는 포토가이드를 관찰자간 및 관찰자내 신뢰성을 증진하는 최적의 측정 보조도구로써 연구자(또는 시험대상자)에게 제공할 수 있다. 등록 시점, 1차 유효성 평가 시점 및 효력 소실 평가 시점을 포함하여 임상시험 동안 동일 척도를 사용해야 한다.

눈가주름의 유효성은 얼굴 양쪽으로부터 각각 계산한 결과보다는 양측 결과(양쪽 얼굴)를 바탕으로 해야 한다. 성공은 연구자 수준에서 결정되도록 해서, 좌우 양쪽 측정이 성공 범위를 충족하는 경우에만 성공으로 볼 수 있도록 해야 한다.

7) 유효성 평가변수

각각의 해부학적 부위에 대하여 일차 유효성 평가변수는 최대 수축시 연구자 평가 척도에 의해 정의하는 반응율에 기초해야 한다. 목표 부위(예, 최대한 인상쓸 때, 최대한 미소지을 때 등)를 기준으로 최대 수축을 정의해야 한다.

최대 수축에서 평가는 독소가 근육에 마비효과를 갖고 따라서 독소의 효과에 필수적임을 보여주는데 필요하다. 또한, 두 극단[최대 수축(근육에 최대 하중을 가한 상부 안면 주름의 최악 외관을 나타냄)과 이완 상태(근육에 최소 하중을 가한 상부 안면의 최상의 외관을 나타냄)]에서의 유효성 입증은 얼굴이 역동적으로 움직이는 경우(근육에 다양한 하중 부과 시)의 유의성을 산출할 수 있게 해준다.

연구자에 의한 최대 수축 시 주름 중증도 평가를 임상시험 등록 적격성 확립을 위한 기준선으로 사용해야 한다.

임상적 의의를 확보하기 위한 성공기준은 연구자 평가 등급이 “0” 또는 “1” 이면서 베이스라인에서 2단계 등급이 개선된 것으로 정의해야 한다. 1단계 등급 변화는 임상적으로 의미 있는 변화를 나타내지 않을 수 있다.

눈가림 해제는 안면 주름의 형태 개선을 목적으로 하는 보툴리눔 독소제제의 임상시험에서 주요한 우려사항이다. 그러므로 연구자의 고정 척도를 사용하는 비공개 독립 전문가 위원회가 최대 수축시 사진을 심사한 결과를 2차 평가변수로 제공해야 한다.

8) 임상시험의 절차와 시기

임상시험 기간은 의약품 투여 시작을 기준으로 하여 치료 이익의 지속성을 측정하기에 충분해야 한다. 반복 투여용량의 안전성을 평가하기 위해 적어도 1년 동안 반복 투여를 포함하는 임상시험 실시 및 임상시험 기간 중 면역학적 영향 평가 (중화항체 생성 여부)가 권장된다.

일차 유효성 결과를 평가하는 시점은 보툴리눔 독소제제의 충분한 효과가 개시되는 시점 또는 그 이후이어야 한다.

개발사는 임상적, 통계적으로 의미있는 접근법으로 효과의 지속기간을 측정해야 한다. 효과 지속기간 평가지표는 1차 유효성 평가변수의 평가지표와 동일해야 한다. 효과 지속기간 평가는 임상적으로 의미 있는 시험대상자 비율이 반응을 유지하는 기간을 반영해야 하며 일반적으로 재투여 기간을 고려하여 평가할 수 있다.

9) 기타 고려사항

보툴리눔 독소제제의 사용상 주의사항 중 경고에 독소효과의 원거리 확산 위험에 대하여 서술하여야 한다. 또한 경고 및 주의사항 내에 세부항목을 두어 한 가지 보툴리눔 독소제품의 유효성 단위가 다른 보툴리눔 독소 제품과는 호환되지 않는다고 기술해야 한다.

근거가 있는 경우 재투여의 권장 빈도는 용법·용량에 포함되어야 하며 상부 안면 주름 개선에 대한 효능·효과는 주름의 해부학적 위치와 주름 형성과 관련된 근육을 명시하여야 한다.

4. 참고문헌

- 1) 보툴리눔 독소증 실험실 검사법 연구동향, 주간 건강과 질병 제11권 제38호
- 2) 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시)
- 3) 의약품 등의 안정성시험 기준(식약처 고시)
- 4) 생물약품 안정성시험 가이드라인
- 5) 생물약품 비임상시험 가이드라인
- 6) FDA guideline - Upper facial lines: Developing botulinum toxin drug products(draft)

[부록 1] 임상시험계획서 표준안(1/2상)

본 표준안은 보툴리눔 독소제제의 미간주름 개선을 위한 제품 개발 중 임상시험계획서의 작성을 위한 참고 자료이며 표준안에 설정된 주요 평가 기준 등은 개발 품목의 특성, 국내·외 상황 등에 따라 달라질 수 있으므로 식약처와 협의하여야 합니다.

임상시험계획서

중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인(만 00~00세)을 대상으로 000(시험약)의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제1/2상(공개, 단계적 용량 증량, 단일기관 제1상 임상시험 및 무작위배정, 이중눈가림, 00대조, 다기관 제2상 임상시험)

A phase I/II(dose-escalation, single center, open-label phase I and randomized, double blind, 00-controlled, multi-center phase II) study to evaluate safety and efficacy of 000(시험약) in adults patients with moderate to severe glabellar lines

임 상 시 험 단 계 :
임상시험계획서 번호:
임상시험계획서 버전:
제품명(코드명)/성분명:
적응증(대상질환):
임 상 시 험 책 임 자 :
임 상 시 험 의 퇴 자 :

본 임상시험계획서에 포함되어 있는 모든 정보는 임상시험책임자 및 임상시험담당자, 임상시험심사위원회, 보건당국을 위해 제공된 것으로서, 임상시험에 사용되는 의약품을 투여받는 사람에게 시험참가에 대한 서면동의를 받기 위한 경우를 제외하고는 '임상시험의뢰자'의 사전서면 동의 없이 제3자에게 공개될 수 없습니다.

제 · 개정 이력

연번	버전	제 · 개정일	주요내용
1	1.0	○○○○.○○.○○	제정
2	2.0	○○○○.○○.○○	<i>개정된 주요 내용 기재</i>

목 차

약어 및 용어 정의	00
요약	00
일정표	00
1. 서론	00
1.1 배경	00
1.2 이론적 근거	00
1.3 유익성·위험성 평가	00
1.4 용량 설정의 근거	00
2. 시험의 목적	00
3. 시험모집단	00
3.1 시험대상자수	00
3.2 선정기준	00
3.3 제외기준	00
3.4 중도탈락기준	00
4. 시험 설계 내용	00
4.1 시험기간	00
4.2 배정	00
4.3 눈가림의 해제 및 유지	00
5. 시험종료 및 조기중단 기준	00
5.1 의뢰자	00
5.2 시험자	00
6. 임상시험용의약품의 정보 및 관리	00
6.1 표시 및 포장	00
6.2 투여 용량 및 방법	00

6.3 보관조건, 수불관리, 회수 및 폐기	00
7. 시험의 방법 및 투여 계획	00
7.1 전반적인 시험의 방법	00
7.2 병용약물	00
7.3 병용금기 약물 및 요법	00
8. 시험의 절차 및 평가	00
8.1 방문일정	00
8.2 평가변수	00
8.3 안전성 평가방법	00
8.4 유효성 평가방법	00
8.5 베이스라인 평가방법	00
9. 자료분석 및 통계학적 고려사항	00
9.1 분석군	00
9.2 통계분석의 일반적 원칙	00
9.3 안전성 분석	00
9.4 유효성 분석	00
9.5 중간분석	00
9.6 중도탈락 또는 결측치 처리	00
9.7 시험대상자수 산출근거	00
10. 이상사례	00
10.1 이상사례의 정의	00
10.2 이상사례의 수집과 기록	00
10.3 이상사례의 평가	00
10.4 임상실험실 검사	00
10.5 활력징후	00
10.6 신체검진	00

10.7	중대한 이상사례 보고	00
10.8	안전성 모니터링	00
10.9	중대하고 예상하지 못한 약물이상반응의 보고 및 조치	00
10.10	임신	00
11.	자료관리	00
11.1	증례기록서와 근거 문서	00
11.2	근거자료 열람	00
11.3	임상시험 자료 보관	00
11.4	임상시험 결과보고서 및 출판	00
12.	윤리적 고려 및 행정적 절차	00
12.1	임상시험계획서의 준수	00
12.2	임상시험계획서의 승인 및 변경	00
12.3	시험대상자의 동의 절차	00
12.4	시험대상자의 안전보호에 관한 대책	00
12.5	임상시험 종료 후 대상자 진료 및 치료기준	00
12.6	피해자 보상에 대한 규약	00
12.7	점검 및 실태조사	00
12.8	임상시험 문서 및 대상자 기록의 비밀유지	00
12.9	임상시험 실시기관의 모니터링	00
13.	임상시험 의뢰자의 정보, 시험책임자 성명 및 직책	00
14.	참고문헌	00
15.	별첨목록	00

약어 및 용어 정의

약어	정의
AE	Adverse Event
ADR	Adverse Drug Reaction
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
SAS	Safety Analysis Set
FAS	Full Analysis Set
PPS	Per Protocol Set
ALP	Alkaline Phosphate
ALT	Alkaline aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
GGT	Gamma-glutamyl Transferase(γ -glutamyl Transferase)
hCG	Human chorionic gonadotropin
IRB	Institutional Review Board
GCP	Good Clinical Practice
NSAID	Nonsteroidal antiinflammatory drug
FWS	Facial Wrinkle Scale
SGA	Subject Global Assessment
PS	Patient Satisfaction
C-SSRS	Columbia-suicide Severity Rating Scale
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
e-CRF	Electronic Case Report Form
WBC	White Blood Cell
BUN	Blood Urea Nitrogen
IM	Intramuscular
AESI	Adverse Event of Special Interest

요약

시험제목	중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인(○○~○○세) 대상으로 ○○○(시험약)의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제1/2상 임상시험(공개, 단계적 용량 증량, 단일기관 제1상 및 무작위배정, 이중 눈가림, ○○대조, 다기관 제2상)
시험의뢰자	○○○
실시기관 및 시험책임자	○○○대학 ○○○병원, ○○○과, ○○○ 교수 ○○○대학 ○○○병원, ○○○과, ○○○ 교수
시험기간	○○○○.○○.○○승인일로부터 ○○개월
대상질환	중등증 또는 중증의 미간주름의 일시적 개선
시험단계 및 디자인	[1단계] 공개, 단계적 용량 증량, 단일기관, 제1상 [2단계] 무작위배정, 이중눈가림, ○○대조, 다기관, 제2상
시험목적	[1단계] 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인을 대상으로 ○○○(시험약)의 안전성을 평가한다. [2단계] 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인을 대상으로 ○○○(시험약)과 ○○○(대조약)의 안전성 및 유효성을 평가한다.
시험방법	본 임상시험은 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인을 대상으로 시험약의 안전성을 탐색하기 위한 1상 임상시험과 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 2상 임상시험으로 구성되어 있으며, 1상 임상시험은 공개, 단일기관 임상시험으로, 2상 임상시험은 무작위배정, 이중 눈가림, 활성대조, 다기관 임상시험으로 계획되었다. 1상 임상시험에서는 선정/제외기준에 적합한 용량군별 ○○명의 시험대상자가 임상시험 계획서에 따라 시험약을 투여 후 12주 동안 안전성을 평가한다. 2상 임상시험의 진행 여부를 결정하기 위해서는 1상 임상시험 시험대상자 용량별 ○○명 모두에 대해 사전에 정한 안전성 평가 기준/절차에 따라 용량별 12주까지 수집된 안전성 정보를 평가한 후 2상 임상시험의 진행 여부를 결정한다. 약물이상반응이 발현된 대상자는 해당 약물이상반응이 해결될 때까지 추적 관찰을 시행한다.

[1단계]

자발적으로 임상시험에 참여할 것을 서면으로 동의하면 스크리닝 검사를 실시하여 적합성을 평가한다. 방문 2에서 최종적으로 적합하다고 판정된 대상자에 한하여 시험군에 배정된다. 배정번호가 부여된 대상자는 *예정된 투여 부위에 시험약을 용량별(저용량, 중용량, 고용량) 근육주사(IM)한다.* 시험약 투여일로부터 4, 8, 12주에 기관방문을 실시하여 시험약 투여 후 12주 동안 안전성 평가를 실시한다.

방문 1	방문 2	방문 3	방문 4	방문 5
-1주 이내	0주	4주±1주	8주±1주	12주±1주
스크리닝	배정 시험약 투여*	중간방문	중간방문	종료방문
안전성 평가				

* 시험약 투여 후 30분 동안 관찰하여 급성 이상사례를 확인한다.

☞ 단계적 용량 증량에 따른 안전성 영향을 확인하기 위해 투여군별 Sentinel 군을 설정하여 단계적으로 안전성을 평가할 수 있으며 사전에 정한 일시중지 기준에 해당하는 이상사례가 발생된 경우 DSMB 개최하는 등 적절한 절차를 마련한다.

[2단계]

자발적으로 임상시험에 참여할 것을 서면으로 동의하면 스크리닝 검사를 실시하여 적합성을 평가한다. 방문 2에서 적합하다고 판정된 대상자에 한하여 시험군 또는 대조군에 무작위배정된다.

무작위배정번호가 부여된 대상자는 *예정된 투여 부위에 임상시험용 의약품 용량별(저용량, 중용량, 고용량) 근육주사(IM)한다.* 이후 4주 간격으로 4, 8, 12주에 기관방문을 실시하여 임상시험용 의약품 투여 후 12주 동안 안전성 및 유효성을 평가한다.

방문 1	방문 2	방문 3	방문 4	방문 5
-1주 이내	0주	4주±1주	8주±1주	12주±1주
스크리닝	무작위배정 시험약 투여*	중간방문	중간방문	종료방문
안전성 및 유효성 평가				

* 시험약 투여 후 30분 동안 관찰하여 급성 이상사례를 확인한다.

	<p>☞ 1상 임상시험에서 2상 임상시험 진입 시 안전성 평가 기준 및 절차를 마련하고 임상시험 진행 여부 및 선택 용량에 대한 권고 의견을 확인하는 등 해당 기준 및 절차를 상세하게 기재하도록 한다.</p>
임상시험용의약품	<p>[1단계] 시험약: 000 [2단계] 시험약: 000, 대조약: 000</p>
용법·용량	<p>임상시험용의약품을 미간주름 부위 총 5곳(각 눈썹주름근의 중앙(middle of corrugator supercillii muscle) 및 안쪽(medial corrugator supercillii muscle) 2곳, 눈살근 1곳) 용량별 1회 근육주사</p>
시험대상자 수	<p>본 임상시험은 시험약의 안전성 및 유효성 탐색을 목적으로 하는 제 1/2상 임상시험으로, 통계적인 방법에 의해 대상자 수를 산출하지 않는다.</p> <p>[1단계] 00명 [2단계] 00명(시험약 00명, 대조약 00명)</p>
선정기준	<p>1) 만 19세 이상 만 65세 미만의 성인 2) 스크리닝 시 미간을 최대한 인상 쓸 때(찌푸렸을 때), 시험자가 평가한 미간주름의 점수가 2점(중등증) 이상인 자 3) 임상시험의 절차에 따라 방문일정을 준수할 수 있는 자 4) 자발적으로 동의서에 서명한 자</p>
제외기준	<p>1) 임상시험의약품이나 해당 성분에 알러지 또는 과민증이 있는 자 2) 전신성 신경근접합부 장애를 가진 자(중증근무력증, Lambert-Eaton 증후군, 근위축성측색경화증 등) 3) 투여 부위에 감염이 있거나 피부 질환을 가진 자 4) 안면 구조적 또는 물리적 영향으로 개선이 어려운 자(예. 안검신경마비, 안검하수, 현저한 얼굴 비대칭 등) 5) 스크리닝 전 0주 이내 다음과 같은 근이완작용을 가진 약물을 투여받은 자</p> <ul style="list-style-type: none"> - 근이완제(염화투보쿠라린, 단트롤렌나트륨, 바클로펜 등), - 염산스펙티노마이신 - 아미노글리코시드계 항생제(황산겐타마이신, 황산네오마이신 등) - 폴리펩티드계 항생제(황산폴리믹신B 등)

	<ul style="list-style-type: none"> - 테트라사이클린계 항생제 - 린코마이신계 항생제 - 항콜린제(브롬화부틸스코폴라민, 염산트리헥시페니딜 등) - 벤조디아제핀계 및 이와 유사한 약제(디아제팜, 에티졸람 등) - 벤자미드계 약제(염산티아프리드, 설피리드 등) - 기타 근이완작용을 가진 약물 <p>6) 스크리닝 전 ○개월 이내에 보툴리눔독소제제를 투여받거나 임상시험 기간 동안 보툴리눔 독소제제 치료가 예측되는 자</p> <p>7) 스크리닝 전 ○개월 이내 다른 임상시험에 참여하여 임상시험의약품/의료기기를 투여받은 경험이 있는 자</p> <p>8) 다음 기간 동안 미간 또는 이마 부위의 유효성 평가에 영향을 줄 수 있는 수술 또는 시술력이 있거나 계획된 자</p> <ul style="list-style-type: none"> - 스크리닝 전 ○○개월 이내 : 영구 연부조직 증강술(permanent soft tissue augmentation), 안면거상술(face lifting), 보형물(implant), 지방이식 - 스크리닝 전 ○개월 이내 : 주성분 히알루론산 또는 콜라겐 피부필러, 진피재생치료(dermal resurfacing), 화학/기계적 박피, 피부 필링(peel), 광회춘술(dermal photorejuvenation) - 스크리닝 전 ○○개월 이내 : 주성분 히알루론산/콜라겐 외 피부 필러, 반영구 필러(nonpermanent soft tissue filler) - 임상시험 기간 동안 안면미용시술 또는 수술(피부 필러, 광회춘술, 화학/기계적 박피, 안면성형술 등)이 계획되어 있는 자 <p>9) 다음 기간 동안 레티노이드 계열 의약품(이소트레티노인, 알리트레티노인 등)을 투여받은 자</p> <ul style="list-style-type: none"> - 스크리닝 전 ○개월 이내 : 경구용 등 전신적 제제 - 스크리닝 전 ○개월 이내 : 안면부에 사용된 국소적 제제 <p>10) 임부 및 수유부, 임상시험 기간 동안 임신계획이 있거나 의학적으로 허용된 피임 방법*에 동의하지 않는 자</p> <p>* 호르몬성 피임법, 자궁 내 장치(IUD[Intrauterine device] 또는 IUS[Intrauterine system]), 난관결찰, 이중 차단법(남성용 콘돔, 여성용 콘돔, 자궁경부 캡, 피임용 격막, 피임용 스펀지와 같은 차단법의 복합적 사용), 살정자제를 병용한 단일 차단법)</p> <p>11) 시험자가 판단하기에 임상시험 참여에 부적합한 동반질환(예. 악성종양, 면역결핍 등)이 있는 자</p> <p>12) 임상시험용의약품 투여 전 7일 이내 항응고제, 항혈소판제 또는</p>
--	---

	<p>전신적 NSAIDs를 투여받은 자(단, 항혈전 목적으로 투여하는 저용량 아스피린(325 mg/day 이하)은 허용)</p> <p>13) 기타 시험자에 의해 본 임상시험에 참여하기에 부적합한 것으로 판단된 자</p>
평가편수	<p>[1단계] 안전성 평가변수</p> <ul style="list-style-type: none"> • 이상사례 • 임상실험실 검사(혈액학적/혈액생화학적 검사, 소변검사) • 활력징후 • 신체검진 <p>[2단계] 유효성 평가변수</p> <ul style="list-style-type: none"> • 일차 유효성 평가변수 <p>베이스라인 대비 4주 시점의 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율*</p> <p>* 시험자 평가 등급이 “0” 또는 “1”이면서 베이스라인 대비 미간주름 (FWS) 평가가 2점 이상 개선된 경우</p> <ul style="list-style-type: none"> • 이차 유효성 평가변수 <ol style="list-style-type: none"> 1) 임상시험용의약품 투여 후 8, 12주 시점에 시험자 현장 평가에 따른 인상쓸 때의 미간주름 개선율* 2) 임상시험용의약품 투여 후 4, 8, 12주 시점에 시험자 평가에 따른 평상시 미간주름 개선율* 3) 임상시험용의약품 투여 후 4, 8, 12주 시점에 시험대상자 평가에 따른 미간주름 개선율** 4) 임상시험용의약품 투여 후 4, 8, 12주 시점에 시험대상자 만족도 평가*** <p>* 시험자 평가 등급이 “0” 또는 “1”이면서 베이스라인 대비 미간주름 (FWS) 평가가 2점 이상 개선된 경우</p> <p>** 시험대상자 미간주름평가(SGA) 점수가 +2점 이상인 경우</p> <p>*** 시험대상자 만족도 평가 점수(PS)가 6점 이상인 경우</p> <p>안전성 평가변수</p> <ul style="list-style-type: none"> • 이상사례

	<ul style="list-style-type: none"> • 임상실험실 검사(혈액학적/혈액생화학적 검사, 소변검사) • 활력징후 • 신체검진
통계분석방법	<p><u>시험대상자수 산출근거</u> 본 임상시험은 ○○○(시험약)의 안전성을 평가하고자 1/2상 임상으로 탐색적이고 기술적이며 통계적 가설을 검정하는 것이 아니기 때문에 연구 목적을 충족시키는 한도 내에서 필요한 시험대상자수를 설정하였다.</p> <p><u>통계분석의 일반적 원칙</u> 본 임상시험은 탐색적 임상시험으로 추론적, 가설 검정 계획은 없다. 연속형 변수는 기술통계량(시험대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최소값 및 최대값(범위))를 제시한다. 범주형 변수는 빈도와 백분율을 제시하며, 필요한 경우 95% 양측 신뢰구간을 제시한다. 어떤 시점에서 결측치가 발생되거나 임상시험이 종료되기 전에 시험대상자가 탈락하면 원자료를 그대로 분석한다.</p> <p><u>분석군</u> SAS는 무작위배정 후 임상시험용의약품을 투여받은 모든 대상자로 한다. FAS은 무작위배정 후 임상시험용의약품을 투여받고 적어도 하나의 유효성 평가변수에 대한 결과가 있는 시험대상자이다. PPS은 FAS 중 중대한 임상시험 계획서 위반없이 임상시험을 완료한 대상자이다.</p> <p><u>안전성 분석</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 이상사례 모든 이상사례는 최신 MedDRA(버전 ○○.○)를 이용하여 SOC(System Organ Class) 및 PT(Preferred Term)에 따라 코드화하고 코드화된 이상사례별 발생한 시험대상자 수, 발생률 및 발생건수를 제시한다. 발생된 이상사례의 종류를 인과관계, 중증도, 조치 등에 따라 구분하고 각각의 빈도, 발현율 및 발생 건수를 산출한다. • 실험실적 검사, 신체검사, 활력징후 연속형 변수는 기술 통계량(대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최소값, 최대값)을 제시하고 범주형 변수는 빈도와 백분율을 제시한다.

다.

유효성 분석

주 분석군은 PPS이며 FAS에 대해서도 민감도를 분석한다. 베이스라인 대비 4, 8, 12주 시점에서 개선된 대상자의 빈도와 백분율을 제시하고, 각 군별 미간주름 개선율에 대한 95% 양측 신뢰구간도 함께 제시한다.

☞ 동 표준안은 1상 및 2상 임상시험 전반에 대한 내용을 다루고 있다. 따라서 1상 또는 2상 임상시험 단계 및 목적에 따라 관찰 항목 및 평가 방법 등 세부 수행 내용은 달라질 수 있으므로 이를 고려하여 임상시험 단계별 적합하게 작성하도록 한다. 또한 단계적 용량 증량 등 임상시험 설계에 따라 안전성 및 효과의 지속성을 평가하는 기간이 다를 수 있으므로 충분한 기간을 고려하여 설정하도록 한다.

일정표[예시]

Period	스크리닝	베이스라인	중간방문		종료방문 ⁸⁾	예정되지 않은 방문
			3	4		
Visit	1	2	3	4	5	
Week	~ 2주	0주	4주	8주	12주	
Visit Window	-	-	4주±1주	8주±1주	12주±1주	
시험대상자 동의 ¹⁾	√					
인구학적 기초 정보	√					
병력/수술력 조사	√	√				
신체검진	√	√	√	√	√	√
활력징후 측정 ²⁾	√	√	√	√	√	√
임상실험실 검사 ³⁾	√		√		√	√
임신검사 ⁴⁾	√				√	√
시험자 미간 주름 평가	√	√	√	√	√	√
미간주름 사진 촬영 ⁵⁾		√	√	√	√	√
시험대상자 미간주름 평가			√	√	√	√
시험대상자 만족도 평가			√	√	√	√
선정/제외기준 평가	√	√				
무작위 배정		√				
임상시험용의약품 투여		√				
선행/병용약물 확인 ⁶⁾	√	√	√	√	√	√
이상사례 확인 ⁷⁾		√	√	√	√	√

- 1) 임상시험 시작 전, 임상시험의 목적과 내용에 대하여 대상자에게 상세히 설명한 후 서면 동의를 받는다. 서면 동의 취득은 어떠한 임상시험 과정보다도 앞서서 이루어져야 하며 동의서는 대상자가 직접 서명 및 날짜를 기입하는 것을 원칙으로 한다.
- 2) 혈압, 맥박, 체온을 측정하며, 혈압과 맥박수는 5분간 앉은 자세로 안정을 취한 후 측정한다.
- 3) 스크리닝 2주 이내에 실시한 검사 결과 값으로 대체할 수 있으며 검사항목은 다음과 같다.

- 혈액학적 검사: RBC, Hemoglobin, Hematocrit, Platelets count, WBC, WBC Differential count (neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils, basophils)
 - 혈액화학적 검사: Glucose, BUN, Creatinine, Uric acid, Total protein, Total bilirubin, Albumin, ALP, ALT, AST, GGT (γ -GT), Total Cholesterol
 - 소변 검사: Protein (Albumin), Glucose, Bilirubin, Ketones, WBC, Blood (RBC)
- 4) 가임 여성에 한하여 Serum-hCG 검사를 실시한다.
 - 5) 필요 시 미간주름 사진 촬영을 실시할 수 있다.
 - 6) 베이스라인 방문 시 〇개월 이내의 보툴리눔 독소제 투여력 조사를 포함한다.
 - 7) 임상시험용 의약품 투여 후 발생하는 모든 이상반응을 수집한다. 또한 임상시험용 의약품 투여 후 30분 이내 급성 이상사례를 확인한다.
 - 8) 무작위배정 이후 중도탈락한 대상자는 가능한 빠른 시일 내에 종료방문에 해당하는 절차를 수행하도록 한다.

1. 서론

☞ 서론에는 배경(개발 기원, 경위, 구조 및 기전, 대상 질환, 기존 치료법 등), 이론적 근거, 유익성·위험성 및 용량 설정 근거 등 임상시험 실시의 과학적 타당성을 입증할 수 있는 자료를 기반으로 임상시험 수행 및 용법·용량 설정에 대한 근거를 작성한다.

1.1 배경

☞ 임상시험용의약품의 개발 기원, 경위, 구조 및 기전, 대상 질환, 기존 치료법 등 전반적인 개요를 작성한다.

1.2 이론적 근거

☞ 임상시험 설계에 대한 이론적 근거를 작성한다.

1.3 유익성·위험성 평가

- ☞ 위험 평가 : 동일 혹은 유사제제의 비임상 및/또는 임상시험 결과 등 이용 가능한 자료를 토대로 잠재적 위해성 평가
- ☞ 유익성 평가 : 대상 질환의 개선에 대한 필요성 등
- ☞ 전반적인 유익성/위험성에 대한 결론 요약

1.4 용량 설정의 근거

☞ 유사제제의 비임상 및/또는 임상시험에서의 안전성 및 유효성 결과, 개발물질에 대한 비임상시험 등 이용 가능한 과거 자료 및 개발과정 중 얻어진 결과를 토대로 용량 선정에 대한 타당한 근거를 제시한다.

2. 시험목적

- [1상] 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인 대상으로 ○○○(시험약)의 유효성과 안전성을 평가한다.
- [2상] 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인 대상으로 ○○○(시험약) 및 ○○○(대조약)의 유효성과 안전성을 비교 평가한다.

3. 시험모집단

☞ 시험모집단은 임상진료 환경에서 보툴리눔 독소제제를 투여하고자 하는 대상 집단을 대표해야 한다(예. 연령, 성별 등). 임상시험의 선정 및 제외기준은 신청하고자 하는 허가사항에 만족하는 집단을 대표하는 시험대상자가 등록될 수 있도록 충분히 범위가 넓어야 한다.

3.1 시험대상자 수

중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인(만 19세 이상 만 65세 미만) 대상으로 ○○○(시험약)의 안전성 및 유효성을 탐색적으로 확인하기 위한 제1/2상 임상시험으로 가설에 근거하지 않고 중도탈락율 ○○%를 고려하여 총 ○○명을 모집할 예정이다.

3.2 선정기준

- 1) 만 19세 이상 만 65세 미만의 성인
- 2) 스크리닝 시 미간을 최대한 인상 쓸 때(찌푸렸을 때), 시험자가 평가한 미간주름의 점수가 2점(중등증) 이상인 자
- 3) 임상시험의 절차에 따라 방문일정을 준수할 수 있는 자
- 4) 자발적으로 동의서에 서명한 자

3.3 제외기준

☞ 임상시험용 의약품이나 해당 성분에 알려지 또는 과민증이 있는 자, 전신성 신경근 접합부 질환을 가진 자, 투여 부위에 감염 또는 피부 질환이 있는 자, 투여부위에 영향을 줄 수 있는 안면 구조적 또는 물리적으로 이상이 있는 자, 약물상호작용이 있는 것으로 알려진 의약품을 투여받거나 계획이 있는 자, 스크리닝 시점 4개월(wash-out 기간은 보툴리눔독소제제의 지속 효과에 따라 달라질 수 있으므로 이를 고려하여 충분한 시간적 간격 고려) 이내에 보툴리눔 독소제제를 투여받은

자 등 안전성 및 유효성 평가에 영향을 미칠 수 있는 인자들을 고려하여 제외기준으로 설정한다.

- 1) 임상시험 의약품이나 해당 성분에 알러지 또는 과민증이 있는 자
- 2) 전신성 신경근접합부 장애를 가진 자(중증근무력증, Lambert- Eaton 증후군, 근위축성측색경화증 등)
- 3) 투여 부위에 감염이 있거나 피부 질환을 가진 자
- 4) 안면 구조적 또는 물리적 영향으로 개선이 어려운 자(예. 안검신경마비, 안검하수, 현저한 얼굴 비대칭 등)
- 5) 스크리닝 전 ○주 이내 다음과 같은 근이완작용을 가진 약물을 투여받은 자
 - 근이완제(염화투보쿠라린, 단트롤렌나트륨, 바클로펜 등),
 - 염산스펙티노마이신
 - 아미노글리코시드계 항생제(황산겐타마이신, 황산네오마이신 등)
 - 폴리펩티드계 항생제(황산폴리믹신B 등)
 - 테트라사이클린계 항생제
 - 린코마이신계 항생제
 - 항콜린제(브롬화부틸스코폴라민, 염산트리헥시페니딜 등)
 - 벤조디아제핀계 및 이와 유사한 약제(디아제팜, 에티졸람 등)
 - 벤자미드계 약제(염산티아프리드, 설피리드 등)
 - 기타 근이완작용을 가진 약물
- 6) 스크리닝 전 ○개월 이내에 보툴리눔독소제제를 투여받거나 임상시험 기간 동안 보툴리눔 독소제제 치료가 예측되는 자
- 7) 스크리닝 전 ○개월 이내 다른 임상시험에 참여하여 임상시험의약품/의료기기를 투여받은 경험이 있는 자
- 8) 다음 기간 동안 미간 또는 이마 부위의 유효성 평가에 영향을 줄 수 있는 수술 또는 시술력이 있거나 계획된 자
 - 스크리닝 전 ○○개월 이내 : 영구 연부조직 증강술(permanent soft tissue augmentation), 안면거상술(face lifting), 보형물(implant), 지방이식
 - 스크리닝 전 ○개월 이내 : 주성분 히알루론산 또는 콜라겐 피부필러, 진피재생치료(dermal resurfacing), 화학/기계적 박피, 피부 필링(peel), 광회춘술(dermal photorejuvenation)
 - 스크리닝 전 ○○개월 이내 : 주성분 히알루론산/콜라겐 외 피부 필러, 반영구 필러(nonpermanent soft tissue filler)
 - 임상시험 기간 동안 안면미용시술 또는 수술(피부 필러, 광회춘술, 화학/기계적 박피, 안면성형술 등)이 계획되어 있는 자

- 9) 다음 기간 동안 레티노이드 계열 의약품(이소트레티노인, 알리트레티노인 등)을 투여받은 자
- 스크리닝 전 ○개월 이내 : 경구용 등 전신적 제제
 - 스크리닝 전 ○개월 이내 : 안면부에 사용된 국소적 제제
- 10) 임부 및 수유부, 임상시험 기간 동안 임신계획이 있거나 의학적으로 허용된 피임방법*에 동의하지 않는 자
- * 호르몬성 피임법, 자궁 내 장치(IUD[Intrauterine device] 또는 IUS[Intrauterine system]), 난관결찰, 이중 차단법(남성용 콘돔, 여성용 콘돔, 자궁경부 캡, 피임용 격막, 피임용 스펀지와 같은 차단법의 복합적 사용), 살정자제를 병용한 단일 차단법)
- 11) 시험자가 판단하기에 임상시험 참여에 부적합한 동반질환(예. 악성종양, 면역결핍 등)이 있는 자
- 12) 임상시험용 의약품 투여 전 7일 이내 항응고제, 항혈소판제 또는 전신적 NSAIDs를 투여받은 자(단, 항혈전 목적으로 투여하는 저용량 아스피린(325 mg/day 이하)은 허용)
- 13) 기타 시험자에 의해 본 임상시험에 참여하기에 부적합한 것으로 판단된 자

3.4 중도탈락기준

배정 또는 무작위배정 되었으나 어떤 이유에서든지 본 임상시험 전 기간에 참여할 수 없는 시험대상자는 탈락으로 분류된다. 시험대상자는 본인의 요청에 의해 언제든지 시험을 중단하거나, 안전, 행위 또는 행정상의 이유로 시험자 혹은 의뢰자의 재량에 의해 언제든지 중도탈락 할 수 있다. 시험자는 중도탈락 사유에 관하여 질문하고, 마지막 방문을 하도록 요청하여야 하며, 해당하는 경우에는 해결되지 않은 이상사례에 관하여 대상자를 추적 관찰하도록 최대한 노력하여야 한다. 대상자가 임상시험을 중단 요청하거나 시험자와 의뢰자간 논의에 따라 중지 및 탈락될 수 있는 경우는 다음과 같다.

- ① 시험대상자가 임상시험 참여 중단을 요청한 경우
- ② 임상시험 진행 중 선정/제외기준의 위반이 발견되는 경우
- ③ 이상사례 또는 중대한 이상사례 발생으로 시험자에 의해 시험대상자가 임상시험에 참여가 어렵다고 판단되는 경우
- ④ 임상시험 기간 동안 병용금지 약물을 투여하였거나 병용금지 요법(치료)을 실시한 경우, 또는 병용금지 약물/치료를 통한 처치가 필요하다고 판단된 경우
- ⑤ 시험대상자에 대한 추적관찰이 불가능한 경우
- ⑥ 시험대상자가 임상시험 진행 중 임신하는 경우
- ⑦ 시험대상자가 시험책임자 또는 시험담당자의 지시에 불응하는 경우
- ⑧ 기타 의뢰자 또는 시험자의 판단에 의해 임상시험의 진행이 적합하지 못하다고 판단되는 경우

시험중지 및 탈락한 모든 경우에 있어서 그 원인과 중지 및 탈락 일자가 증례기록서와 대상자 의무 기록에 기록되어야 한다. 시험대상자의 중도탈락의 사유가 이상사례 때문 인지를 확인하기 위하여 가능한 추적 조사되어야 하며, 이상사례일 경우 그 결과는 이상사례를 포함한 안전성의 평가기준, 평가방법 및 보고 방법에 따라서 보고되어야 한다. 또한 시험대상자에게 임상시험용의약품 투여에서 기인한 수용 불가능한 독성이 발생하는 경우, 해당 기관의 치료 가이드라인에 따라 보조 치료를 받게 된다. 본 임상시험을 중단한 경우 임상시험계획서 대로 시험을 완료하지 못했더라도 임상시험용의약품을 투여한 모든 대상자는 가능한 경우 안전성 평가를 위해 종료방문(V5)에 예정된 모든 검사가 실시되도록 노력해야 한다. 중도탈락한 대상자는 임상시험 재참여가 불가능하다.

4. 시험 설계 내용

4.1 시험기간

OOO 승인일로부터 약 OO개월

4.2 배정

1) 1상

시험대상자는 서면 동의가 이루어진 순서에 따라 스크리닝 번호를 부여받는다. 선정·제외기준에 적합한 시험대상자는 등록된 순서대로 각 용량군에 배정되어 고유한 배정번호를 부여받는다.

2) 2상

선정·제외기준에 적합한 시험대상자는 사전에 생성된 무작위배정 목록에 따라 각 군에 배정된다. 무작위배정번호는 본 임상시험과 독립된 통계학자가 무작위배정을 계획하며 무작위배정 관리자는 Block 크기를 투여군 수의 배수 중 임의로 설정하여 SAS(version 9.4 이상) 프로그램을 통해 무작위배정표를 생성한다. 무작위배정 관리자는 임상시험 시작 전에 무작위배정 코드를 임상시험 의뢰자의 임상시험용의약품 포장 담당자에게 전달하고 의뢰자는 임상시험용의약품 포장 시 임상시험용의약품 라벨을 부착한 후 해당 임상시험실시기관의 관리약사에 임상시험용의약품을 인계한다.

서면 동의가 이루어진 순서에 따라 시험대상자는 스크리닝 번호를 부여받는다. 이후 선정·제외기준에 적합한 경우, 등록되는 순서대로 계획된 절차에 따라 무작위 배정되어 고유한 무작위배정 번호를 부여받는다.

4.3 이중눈가림 유지 및 해제

1상 임상시험은 공개 임상시험으로 눈가림의 유지 및 해제 절차는 해당하지 않는다.

2상 임상시험은 시험약과 대조약의 성상이 상이함으로 이중눈가림 유지를 위하여 본 임상시험에서는 임상시험기관 소속의 비눈가림 담당자(임상시험용의약품 회석 및 조제 담당자, 관리약사)를 두어 눈가림의 질적 수준을 유지할 것이다. 비눈가림 담당자는 임상시험과 관련하여 사전에 지정된 업무만을 수행하여야 한다. 또한 시험기관의 임상시험용의약품 수량, 불출 등의 확인은 별도의 비눈가림 모니터요원이 담당한다. 비눈가림 담당자는 임상시험과 관련하여 약국 모니터링과 조제 및 투여 관련 모니터링 등 해당 업무만을 수행해야 하며, 독립적 업무 수행에 대한 문서를 남긴다. 임상시험용의약품의 회석 및 조제는 별도의 지정된 장소에서 투여 준비를 하도록 하고 투여를 담당하는 시험자에게는 동일한 성상의 충전된 주사기를 전달하여 눈가림의 질적 수준을 유지할 것이다.

눈가림을 해제하는 것은 사례별로 고려되어야 하며, 심각한 의학적 응급상황일 경우에 고려되어야 한다. 일반적으로 눈가림은 투여군에 대한 정보가 시험대상자 치료에 영향을 미칠 경우에만 해제되어야 한다. 시험책임자가 눈가림을 해제할 필요가 있다고 생각하는 경우 의뢰자 또는 시험책임자에게 연락을 통해 눈가림 해제에 대한 동의를 얻은 후 시험책임자가 눈가림을 해제한다. 이 경우 눈가림 해제에 대한 기록을 남겨 문서로서 보관한다. 무작위배정 코드가 해제된 시험대상자는 임상시험을 지속할 수 없다.

5. 시험 종료 및 조기 중단 기준

5.1 의뢰자

임상시험실시기관, 시험자 또는 의뢰자로부터 위임을 받은 자가 GCP, 임상시험계획서, 계약사항 및 관계 법령 및 규정 등을 포함한 기본적인 의무사항을 준수하지 않는다면 의뢰자는 즉시 이를 시정하고 조치를 취할 것이다. 다음의 사항이 발생할 경우, 의뢰자는 임상시험 전체 또는 특정 임상시험실시기관에서의 임상시험조기 중지를 결정할 수 있다.

- 1) 전체 또는 특정 임상시험실시기관에서 목표한 수의 대상자 등록에 실패한 경우
- 2) 임상시험 지속에 중요한 영향을 미칠 수 있는 유효성/안전성 정보가 발생한 경우
- 3) 임상시험실시기관 또는 시험자에 의한 GCP, 임상시험 계획서, 계약사항 및 관계 법령 및 규정의 위반 정도가 임상시험 지속에 문제를 야기하는 경우

4) 임상시험 지속에 중요한 영향을 미칠 수 있는 기타 행정적 이유

임상시험이 조기 종료되거나 중지된 경우 의뢰자는 시험책임자, 식품의약품안전처장에게 해당 사실과 사유를 신속히 문서로 보고하여야 하며, 다기관 임상시험의 경우에는 다른 임상시험실시기관의 시험책임자에게도 해당 사실과 사유를 문서로 통지하여야 한다.

5.2 시험자

의뢰자가 임상시험을 조기 종료하거나 중지시켰을 경우 시험책임자는 이 사실을 임상시험심사위원회에 즉시 알리고, 조기 종료 및 중지에 대한 상세한 사유서를 제출하여야 하며, 대상자에게도 즉시 알리고 적절한 조치와 추적조사가 이루어질 수 있도록 하여야 한다. 시험책임자가 임상시험을 조기 종료하거나 중지하고자 할 경우 시험책임자는 이 사실을 의뢰자에게 사전에 알려야 하며, 결정된 사항 및 그 사유를 임상시험심사 위원회에 즉시 알리고 조기 종료 및 중지에 대한 상세한 사유서를 제출하여야 한다.

본 임상시험의 시험책임자와 담당자는 임상시험 계획서의 위반이 발생하지 않도록 계획서에 대해 충분히 숙지하고 철저히 이행하여야 한다. 본 임상시험에서 임상시험용 의약품의 투약과 검사 일정 준수를 위하여 임상시험담당자는 해당일에 빠짐없이 대상자가 외래 방문할 수 있도록 적절한 조치, 예컨대 차기 방문시간에 대한 서면 통보나 전화 모니터링 등을 실시해야 한다. 반면, 부득이하게 발생된 계획서 위반 사항에 대해서는 담당 모니터 또는 의뢰자에 알리고 각 기관 임상시험심사위원회(IRB)의 규정에 따른 기한 내에 적절히 보고하도록 한다.

6. 임상시험용의약품의 정보 및 관리

6.1 표시 및 포장

☞ 임상시험용의약품(시험약 또는/및 대조약)에 대한 아래의 정보를 작성한다.

1) 시험약

- 제품의 코드명 / : 시험약 코드명/배치번호 기재. 용량군 별 코드명/배치번호가 상이할 배치번호
경우 각각 기재
- 성 상 및 제 형 : 육안으로 확인되는 시험약의 성상 및 제형 기재
- 저 장 방 법 : 시험약의 저장 조건(차광 유/무, 온도 등) 기재
- 사 용 기 간 : 시험약의 사용기간(제조일로부터 ~년/월) 기재
- 원료의약품 및 그 분량 : 용량군 별 시험약의 성분 및 함량 기재

<바이알 또는 프리필드시린지> 당

용량군	배합목적	성분	단위	함량
<저용량군>	<주성분 또는 첨가제>	<주성분 또는 첨가제의 성분명>	<용량단위>	<용량>
<중용량군>	<주성분 또는 첨가제>	<주성분 또는 첨가제의 성분명>	<용량단위>	<용량>
<고용량군>	<주성분 또는 첨가제>	<주성분 또는 첨가제의 성분명>	<용량단위>	<용량>

2) 대조약

- 제품의 코드명 / : 대조약의 코드명 또는 제품명(성분명) 및 배치번호 기재
배치번호
- 성 상 및 제 형 : 육안으로 확인되는 위약의 성상 및 제형 기재
- 저 장 방 법 : 대조약의 저장 조건(차광 유/무, 온도 등) 기재
- 사 용 기 간 : 대조약의 사용기간(제조일로부터 ~년/월) 기재
- 원료의약품 및 그 분량 : 대조약의 성분 및 함량 기재

<바이알 또는 프리필드시린지> 당

배합목적	성분	단위	함량
<첨가제>	<첨가제의 성분명>	<용량단위>	<용량>
<첨가제>	<첨가제의 성분명>	<용량단위>	<용량>
<첨가제>	<첨가제의 성분명>	<용량단위>	<용량>

임상시험용의약품은 의뢰자가 제조 또는 구매한 후 임상시험실시기관의 관리약사에게 공급한다. 임상시험용의약품 라벨의 기재는 "의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 별 표 11. 임상시험용의약품 제조"에 따르며, 아래와 같이 기입한다.

- ① 임상시험 목적으로만 사용 가능하다는 문구(예: "임상시험용")
- ② 임상시험용의약품 명칭 또는 식별표시
- ③ 배치번호 또는 코드번호
- ④ 의뢰자(임상시험계획 승인을 받은 자) 명칭, 주소 및 전화번호
- ⑤ 사용(유효)기한
- ⑥ 보관조건
- ⑦ 임상시험을 식별할 수 있는 참조 코드
- ⑧ 필요 시 대상자 식별 번호(Subject identification No.), 임상약 번호(Treatment No.), 방문 번호(Visit No.), 시험자 성명, 사용방법

단, 1차 포장 용기가 작아 상기 항목을 모두 기재할 수 없는 경우에는 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 별표 11에 따라 1차 포장용 라벨 상에 최소 기재 사항(임상시험용/임상약 명칭 또는 식별번호/배치번호 또는 코드번호/의뢰자명/참조코드/임상약 번호/사용기한)만을 표시하며, 2차 포장부터 전체 항목을 표시하도록 한다.

6.2 투여 용량 및 방법

☞ 투여 부위(주름의 해부학적 위치와 주름 형성과 관련된 근육 명시, 사진 또는 그림 활용), 총 투여량, 투여시 전처치 과정, 주의사항, 희석방법 등을 상세히 기술한다.

○○○(희석액)으로 용량별 적절한 농도(OU/0ml, OU/0ml, OU/0ml)가 되도록 희석한다. 30게이지 주사바늘을 사용하여 각 눈썹주름근(corrugator muscle)의 두 곳과 눈살근(procerus muscle)의 한 곳 총 5개 부위에 용량별 1회 주사한다.

용량군	희석농도 (U/mL)	투여 용량 (mL)	총 투여용량 (U)
<저용량군>	○○	○○	○○
<중용량군>	○○	○○	○○
<고용량군>	○○	○○	○○

눈꺼풀처짐의 합병증을 줄이기 위해 특히 큰 눈썹 억제근을 가진 환자에서는 위눈꺼풀 올림근(levator palpebrae superioris) 근처의 주사는 피한다. 안쪽 눈썹주름근과 눈썹중앙에 주사할 때는 안와 상연으로부터 최소 1cm 떨어진 곳에 주사하여야 한다.

투여 시 혈관에 투여하지 않도록 주의하여야 하며, 안와 가장자리 밑의 삼출을 막기

위해서 주사 전 엄지 또는 검지를 안와 가장자리 아래에 단단하게 놓는다. 주사하는 동안 바늘은 위쪽 중간을 향해야 하며, 주입 용량을 정확하게 해야 한다.

눈썹주름근(Corrugator muscle)과 눈둘레근(Orbicularis oculi muscle)이 이마 중간을 움직이며 미간안면주름을 만든다. 눈살근(Procerus muscle)과 눈썹내림근(depressor supercilii muscle)이 이마를 아래로 당긴다. 이러한 근육들에 의해 찡그림 또는 미간 주름이 생성된다. 근육의 위치, 크기, 사용은 개개인별로 다양하므로 유효한 용량은 주입된 표면 근육을 작동시키는 환자 능력에 대한 전체 관찰에 의해 결정된다.

○○○(시험약)를 용해시키기 위해 ○○○(희석액)을 사용한다. 용량별 희석농도에 따라 적당한 크기의 주사기에 적당량의 희석액을 넣는다. ○○○(시험약)에 거품이 일거나 유사한 세찬 동요가 일어나면 변성되므로, 바이알에 희석액을 서서히 넣는다.

진공상태에서 희석액이 바이알 속으로 넣어지지 않으면, 그 바이알을 폐기시킨다. 라벨에 용해시킨 날짜와 시간을 기록하고, 용해 후 24시간 내에 투여되어야 한다.

이 기간동안 용해된 ○○○(시험약)는 냉장고(2~8℃)에 저장해야 한다. 용해시킨 ○○○(시험약)는 무색투명하고 특기할만한 물질은 보이지 않아야 한다. 비경구 적용제제는 투여 전 특기할만한 물질과 변색 여부를 그 용액과 포장상태가 허락하는 한 언제나 시각적으로 세밀히 검사되어야 한다. 제제와 희석액에 보존제를 함유하지 않으므로 1바이알은 1명의 환자에게만 사용하도록 한다.

6.3 보관조건, 수불관리, 회수 및 폐기

임상시험용의약품은 적절한 보관조건(예. 냉장(2 ~ 8℃))에서 보관하며 시험책임자 및 담당자의 지시(처방) 없이는 사용할 수 없도록 한다. 의뢰자는 임상시험용의약품 등을 시험책임자와 협의하여 직접 관리약사에게 교부하여야 하며 인수증을 받아 보존하여야 한다.

관리약사는 임상시험용 의약품 등이 임상시험 이외의 목적으로 사용되지 않도록 보관, 관리하여야 한다. 관리약사는 임상시험용 의약품의 인수, 재고 관리, 대상자별 투약, 반납 등의 업무를 수행하고, 관련사항을 기록하며 해당 사항을 주기적으로 시험책임자에게 알려야 한다.

의뢰자는 임상시험 실시 중 임상시험용 의약품 등의 수량 및 보관상태 등을 확인하고 임상시험이 적절히 진행될 수 있도록 조치하여야 한다. 의뢰자는 임상시험의 중지 및 종료 또는 임상시험용 의약품에 문제가 발생하거나 사용기한 또는 유통기한 만료 등이 발생한 경우 미사용 임상시험용의약품 등을 회수하여 폐기하도록 한다. 이 때 관리약사는 미사용 임상시험용의약품을 의뢰자에게 반납하고 그 반납증을 보존하여야 한다.

임상시험 진행 중에 대상자에게 불출되어 사용된 임상시험용 의약품의 용기(바이알)는 각 임상시험실시기관의 규정 및 의뢰자에서 제공한 지침에 따라 각 임상시험실시기관

에서 임상시험용의약품 투여 후 즉시 자체 폐기하도록 하며, 폐기 시에는 관련 기록을 남겨두어야 한다.

7. 시험의 방법 및 투여 계획

7.1 전반적인 시험의 방법

본 임상시험은 임상시험용 의약품의 안전성 평가를 위한 1상 임상시험과 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 2상 임상시험으로 구성되어 있으며, 1상 임상시험은 공개, 단일군, 단일기관 임상시험으로, 2상 임상시험은 무작위배정, 이중 눈가림, 활성대조군, 다기관 임상시험으로 계획되었다.

1상 임상시험에서는 선정/제외기준에 적합한 용량군별 ○○명의 시험대상자가 임상시험 계획서에 따라 시험약을 투여 후 12주 동안 안전성을 평가한다.

2상 임상시험의 진행 여부를 결정하기 위해서는 1상 임상시험 시험대상자 용량별 ○○명 모두에 대해 *사전에 정한 안전성 평가 기준/절차에 따라* 용량별 12주까지 수집된 안전성 정보를 평가한 후 2상 임상시험의 진행 여부를 결정한다. 약물이상반응이 발현된 대상자는 해당 약물이상반응이 해결될 때까지 추적 관찰을 시행한다.

[1단계]

자발적으로 임상시험에 참여할 것을 서면으로 동의하면 스크리닝 검사를 실시하여 적합성을 평가한다. 방문 2에서 적합하다고 판정된 대상자에 한하여 시험군에 배정된다. 배정번호가 부여된 대상자는 *투여 부위에 시험약을 용량별(저용량, 중용량, 고용량)* 근육 주사(IM)한다. 시험약 투여일로부터 4, 8, 12주에 기관방문을 실시하여 시험약 투여 후 12주 동안 안전성 평가를 실시한다.

방문 1	방문 2	방문 3	방문 4	방문 5
-1주 이내	0주	4주±1주	8주±1주	12주±1주
스크리닝	배정 시험약 투여*	중간방문	중간방문	종료방문
안전성 평가				

* 시험약 투여 후 30분 동안 관찰하여 급성 이상사례를 확인한다.

☞ 단계적 용량 증량에 따른 안전성 영향을 확인하기 위해 투여군별 Sentinel 군을 설정하여 단계적으로 평가할 수 있으며 사전에 정한 일시중지 기준에 해당하는 이상 사례가 발생된 경우 DSMB 개회하는 등 적절한 절차를 마련한다.

[2단계]

자발적으로 임상시험에 참여할 것을 서면으로 동의하면 스크리닝 검사를 실시하여 적합성을 평가한다. 방문 2에서 최종적으로 적합하다고 판정된 시험대상자에 한하여 시험군 또는 대조군에 무작위배정된다.

무작위배정번호가 부여된 대상자는 투여 부위에 임상시험용 의약품 용량별(저용량, 중용량, 고용량) 근육주사(IM)한다. 이후 4주 간격으로 4, 8, 12주에 기관방문을 실시하여 임상시험용 의약품 투여 후 12주 동안 안전성 및 유효성을 평가한다.

방문 1	방문 2	방문 3	방문 4	방문 5
-1주 이내	0주	4주±1주	8주±1주	12주±1주
스크리닝	무작위배정 시험약 투여*	중간방문	중간방문	종료방문
안전성 및 유효성 평가				

* 시험약 투여 후 30분 동안 관찰하여 급성 이상사례를 확인한다.

☞ 1상 임상시험에서 2상 임상시험 진입 시 안전성 평가 기준 및 절차를 마련하고 임상시험 진행 여부 및 선택 용량에 대한 권고 의견을 확인하는 등 해당 기준 및 절차를 상세하게 기재하도록 한다.

☞ 새로운 후보 물질에 대한 임상시험은 임상시험용 의약품의 안전성을 탐색하는 것으로 시작하게 되는데 흔히 임상 1상 시험이라고 한다. 보툴리눔 독소제제의 임상 1상 시험에서는 급성 이상사례를 포함한 초기 안전성을 평가한다.

☞ 보툴리눔 독소제제는 임상2상 시험에서 안전하고 효과적인 용량을 확인하는 것은 중요하다. 다양한 용량에 대한 안전성과 유효성을 평가하기 위해 임상개발 초기단계(예, 임상2상)에서 실시하는 용량탐색 시험은 최적 이하의 용량 또는 과도한 용량을 사용하지 않도록 하는데 도움을 줄 수 있으며 일부 용량 관련 이상 사례를 확인할 수 있다. 만일, 용량탐색 시험을 실시하지 않는 경우 타당한 설명이 필요하다.

☞ 단계적 용량 증량에 따라 안전성 및 효과의 지속성을 평가할 수 있는 기간이 다를 수 있으므로 이를 평가하기에 충분한 기간을 설정하도록 한다.

7.2 병용약물

시험대상자가 본 임상시험에 참여하기 이전부터 투약하고 있던 병용약물 중 본 임상시험의 결과 해석에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되는 병용약물은 시험자의 판단 하에 허용 가능하고, 기타 질환 또는 이상사례의 치료를 목적으로 일과성으로 사용되는 약물은 담당 의사와 상의를 통하여 병용 투여를 결정할 수 있다.

모든 병용약물 투여 시(타 질환 또는 이상반응 발현 시 치료약물 포함) 그 약물에 대한 정보(제품명, 투여목적, 투여 용량, 투여기간 등)를 대상자 증례기록서에 상세히 기록한다. 병용약물은 제품명, 투여 목적, 투여 용량 및 단위, 투여 기간(투여 시작일, 투여 종료일), 투여 경로를 기록하며, 병용치료는 치료명, 목적, 기간(시작일, 종료일)을 기록한다.

7.3 병용금지 약물 및 요법

☞ 1/2상 임상시험은 새로운 후보 물질에 대한 안전성 및 유효성을 탐색하는 단계로 약물상호작용이 있는 것으로 알려진 의약품, 대상질환에 기존 치료법으로 알려진 약물 등을 병용금지 약물 및 요법으로 설정하여 결과에 미칠 수 있는 병용 약물 및 요법 사용을 제외한다.

다음의 의약품은 임상시험 기간 동안 보툴리눔 독소제제와 상호작용이 있는 것으로 알려져 증상의 개선 또는 악화에 영향을 줄 수 있으므로 병용 투여를 금지한다.

1) 병용금지 약물

다음에 열거하는 약물은 임상시험기간 동안 병용투여를 금지한다.

- ① 보툴리눔 독소제제
- ② 전신 작용 근이완제: 염화투보쿠라린, 단트롤렌나트륨, 바클로펜 등
- ③ 전신 작용 아미노글리코시드계 항생제(Aminoglycoside antibiotics): 황산겐타마이신, 황산네오마이신 등
- ④ 전신 작용 스펙티노마이신(Spectinomycin), 전신 작용 폴리펩티드계(Polypeptide) 항생제(황산폴리믹신 B 등), 전신 작용 테트라사이클린(Tetracycline)계 항생제, 전신 작용 링크마이신(Lincomycin)계 항생제
- ⑤ 전신 작용 항콜린제: 브롬화부틸스코폴라민, 염산트리헥시페니딜 등
- ⑥ 벤조디아제핀계 및 이와 유사한 약제: 디아제팜, 에티졸람 등
- ⑦ 벤자미드계 약제: 염산티아프리드, 설피리드 등

- ⑧ 항응고제, 항혈소판제(단, 임상시험용 의약품 투여 후 7 일 이후부터는 투여 가능하며 저용량 아스피린[325mg/day 이하]은 기간에 관계없이 임상시험 기간 중 투여 가능)
- ⑨ 국소적(안면부) 또는 전신(경구용 등) 투여 레티노이드 계열 의약품(이소트레티노인, 알리트레티노인 등)
- ⑩ 기타 전신적 근이완작용을 가진 약물
- ⑪ 임상시험용의약품 투여 부위를 포함한 안면에 적용하는 국소제제(마취크림 등)

2) 병용금지 치료

본 임상시험 기간 동안 미간 또는 이마 주위 주름에 영향을 줄 수 있는 시술 또는 수술(예: 안면성형술, 반영구 보형물, 피부 필러, 광희춘술, 화학/기계적 박피 등)은 금지한다.

8. 시험의 절차 및 평가

☞ 일정표에 따른 방문 일정을 상세히 기술한다.

8.1 방문일정

1) 방문 1(스크리닝, -2주 이내)

대상자는 사전 동의 절차가 완료되고 서면 동의서를 작성하면, 스크리닝 번호를 부여 받은 후 다음의 평가를 받는다. 단, 방문 1에서 실시하지 못한 검사의 경우 스크리닝 기간 내에 재방문하여 검사를 실시할 수 있다.

- 대상자의 정보(인구학적 기초 정보)와 병력/수술력(과거력 및 현병력)을 조사한다.
- 신체검진을 실시한다.
- 활력징후를 측정한다.
- 임상실험실 검사(혈액학적, 혈액화학적, 소변 검사)를 실시한다.
- 가임기 여성 대상자의 경우 임신반응 검사를 실시한다.
- 시험자는 시험대상자의 '인상 쓸 때'의 미간주름을 4점 척도로 평가한다.
- 선정/제외기준을 확인한다.
- 선행/병용약물(보툴리눔독소제제 투여력 포함)을 조사/기록한다.
- 다음 방문일을 지정한다.

2) 방문 2(무작위 배정 및 임상시험용 의약품 투여, 0주)

최초 방문일 이 2주 이내에 이루어지며, 이 방문에서 이루어져야 하는 평가는 다음과 같다. 방문 1에서 실시하지 못한 검사가 있는 경우, 방문 2의 무작위배정 전까지 실시

할 수 있다.

병력/수술력, 신체검진, 활력징후 측정, 시험자의 미간주름 평가, 미간주름 사진촬영, 선정/제외기준, 선행/병용약물은 임상시험용의약품 투여 전 평가되어야 한다.

- 지난 방문과 비교하여 병력/수술력, 선행/병용약물 이력의 변화여부를 확인한다.
- 신체검진을 실시한다.
- 활력징후를 측정한다.
- 시험자는 시험대상자의 '인상 쓸 때'와 '평상시'에 대해 미간주름을 4점 척도로 평가한다.
- 시험대상자의 '인상 쓸 때'와 '평상시'에 대해 미간주름 사진 촬영한다.
- 선정/제외기준에 적합한 대상자가 선정되었는지 최종 평가한다.
- 무작위배정번호를 부여한다.
- 임상시험용의약품을 투여한다.
- 임상시험용의약품 투여 후 30분 동안 관찰하여 급성 이상사례를 평가한다.
- 다음 방문일을 지정한다.

3) 방문 3(중간방문, 4주 ± 1주), 방문 4(중간방문, 8주 ± 1주)

다음의 항목을 평가한다.

- 지난 방문과 비교하여 병용약물 이력의 변화여부를 확인한다.
- 신체검진을 실시한다.
- 활력징후를 측정한다.
- 임상실험실 검사(혈액학적, 혈액화학적, 소변 검사)를 실시한다(방문 3에만 해당).
- 시험자는 시험대상자의 '인상 쓸 때'와 '평상시'에 대해 미간주름을 4점 척도로 평가한다.
- 시험대상자의 '인상 쓸 때'와 '평상시'에 대해 미간주름 사진 촬영한다.
- 시험대상자에게 '대상자 미간주름 평가지' 질문을 통해 미간주름 개선도를 대상자가 9점 척도로 평가한다.
- 대상자에게 '대상자 만족도 평가' 질문을 통해 미간주름 치료 후 만족도를 대상자가 7점 척도로 평가한다.
- 이상사례 발현 여부를 조사한다.
- 다음 방문일을 지정한다.

4) 방문 5(종료방문, 12주 ± 1주)

임상시험 종료 방문으로 다음의 항목을 평가한다. 또한, 임상시험 중 중도탈락으로 시험을 중단하는 경우에도 다음의 항목을 평가한다.

- 지난 방문과 비교하여 병용약물 이력의 변화여부를 확인한다.

- 신체검진을 실시한다.
- 활력징후를 측정한다.
- 임상실험실 검사(혈액학적, 혈액화학적, 소변 검사)를 실시한다.
- 가임기 여성 대상자의 경우 임신반응 검사를 실시한다.
- 시험자는 시험대상자의 '인상 쓸 때'와 '평상시'에 대해 미간주름을 4점 척도로 평가한다.
- 시험대상자의 '인상 쓸 때'와 '평상시'에 대해 미간주름 사진 촬영한다.
- 시험대상자에게 '대상자 미간주름 평가지' 질문을 통해 미간주름 개선도를 대상자가 9점 척도로 평가한다.
- 시험대상자에게 '대상자 만족도 평가' 질문을 통해 미간주름 치료 후 만족도를 대상자가 7점 척도로 평가한다.
- 이상사례 발현 여부를 조사한다.

5) 예정되지 않은 방문

☞ 예정되지 않은 방문 일정에서 수행되는 관찰항목을 명시하도록 한다.

예정된 방문 외에 시험대상자의 요청 또는 시험자의 판단에 의해 필요하다고 판단될 때 동 절차가 수행될 수 있다. 예정되지 않은 방문으로 인해 방문 일정이 변경되어서는 안 된다.

- 지난 방문과 비교하여 병용약물 이력의 변화여부를 확인한다.
- 신체검진을 실시한다.
- 활력징후를 측정한다.
- 임상실험실 검사(혈액학적, 혈액화학적, 소변 검사)를 실시한다.
- 가임기 여성 대상자의 경우 임신반응 검사를 실시한다.
- 시험자는 시험대상자의 '인상 쓸 때'와 '평상시'에 대해 미간주름을 4점 척도로 평가한다.
- 시험대상자의 '인상 쓸 때'와 '평상시'에 대해 미간주름 사진 촬영한다.
- 시험대상자에게 '대상자 미간주름 평가지' 질문을 통해 미간주름 개선도를 대상자가 9점 척도로 평가한다.
- 시험대상자에게 '대상자 만족도 평가' 질문을 통해 미간주름 치료 후 만족도를 대상자가 7점 척도로 평가한다.
- 이상사례 발현 여부를 조사한다.

8.2 평가변수

☞ 임상시험 목적 및 단계에 따라 안전성/유효성 평가변수를 적절하게 설정한다.

1) 안전성 평가변수

- 이상반응
- 신체검진
- 임상실험실 검사(혈액학/혈액화학적 검사, 소변검사)
- 활력징후

2) 유효성 평가변수

(1) 일차 유효성 평가변수

- 임상시험용의약품 투여 4주 후 시험자 평가(Investigator's assessment of glabellar line severity at maximum frown)에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율*
* 시험자 평가 등급이 "0" 또는 "1"이면서 베이스라인 대비 미간주름(FWS) 평가가 2점 이상 개선된 경우

(2) 이차 유효성 평가변수

- 임상시험용의약품 투여 8, 12주 후 시험자 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율*
- 임상시험용의약품 투여 4, 8, 12주 후 시험자 평가에 따른 평상시 미간주름 개선율*
- 임상시험용의약품 투여 4, 8, 12주 후 시험대상자 평가에 따른 미간주름 개선율**
- 임상시험용의약품 투여 4, 8, 12주 후 시험대상자 만족도 평가***

* 시험자 평가 등급이 "0" 또는 "1"이면서 베이스라인 대비 미간주름(FWS) 평가가 2점 이상 개선된 경우

** 시험대상자 미간주름평가(SGA) 점수가 +2점 이상인 경우

*** 시험대상자 만족도 평가 점수(PS)가 6점 이상인 경우

☞ 탐색적 변수로서 임상시험용의약품 투여에 따른 자살 위험성을 평가하고자 자살 심각성 평가척도(C-SSRS)를 수행할 수 있다.

8.3 안전성 평가방법

임상시험용의약품 투여 이전에 확인된 의학적 및 임상적으로 유의한 비정상 소견은 모두 병력으로, 임상시험용의약품 투여 후 이상사례의 정의에 부합되는 임상적으로 유의한 비정상 소견은 이상사례로 수집한다. 이상사례에 대한 정보는 정기 또는 추가 방문 시에 시험대상자의 자발적인 보고 및 문진으로 확인하여 기록한다.

1) 이상사례

이상사례의 정의 및 수집과 기록, 평가 및 보고 절차는 본 계획서 '12. 이상사례' 항목을 참고한다. 특히 임상시험용의약품 접종 후 즉각적 이상사례가 나타날 수 있으므로 투여 후 30분간 즉각적 이상사례의 발생여부를 확인한다.

2) 신체검진

매 방문 시 시험대상자를 대상으로 시진·촉진·타진·청진을 통한 신체검진을 실시하여 건강 상태와 이상반응 여부 등을 확인한다. 신체검진 시에는 외관, 두/경부, 흉부/폐, 심장, 복부, 비뇨/생식계, 사지, 근골격계, 림프절 평가를 포함한다.

3) 임상실험실 검사

임상실험실 검사의 평가는 임상시험실시기관의 검사실에서 모든 대상자에게 임상시험 진행 일정표에 따라 실시한다. 일정표에 따른 평가 외에 시험자가 필요하다고 판단된 경우에는 추가 검사가 가능하다. 임상실험실 검사를 위한 채혈이 예정되어 있는 방문의 경우 대상자가 가능한 공복(검사 전 8 시간 이내에 물을 제외한 음료수나 음식 금기) 후 방문하도록 한다. 스크리닝(방문 1) 검사의 경우 2주 이내 실시한 검사 결과가 있는 경우 이를 이용할 수 있다. 또한 시험자 판단에 따라 스크리닝 기간동안 1 회에 한하여 재검사를 실시할 수 있으며, 재검사가 시행된 경우 최종 선정/제외기준 확인은 재검사 결과를 기준으로 한다.

검사 항목에는 다음이 포함된다.

- 혈액학적 검사 : RBC, Hemoglobin, Hematocrit, Platelets count, WBC, WBC Differential count(neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils, basophils)
- 혈액화학적 검사: Glucose, BUN, Creatinine, Uric acid, Total protein, Total bilirubin, Albumin, ALP, ALT, AST, GGT(γ -GT), Total Cholesterol
- 소변검사: Protein(Albumin), Glucose, Bilirubin, Ketone, WBC, Blood(RBC)

4) 활력징후

활력징후로는 혈압, 맥박, 고막체온을 측정한다. 임상시험 진행 일정표에 따라 매 기관 방문마다 가능한 계획된 검사 실시 이전에 실시하며, 5분간 안정을 취한 후 앉은 자세로 측정하도록 한다.

8.4 유효성 평가방법

일차 유효성 평가는 시험자가 측정도구로 평가한 결과를 이용하게 된다. 이에

미간주름의 일시적 개선에 대한 유효성 평가에는 일정 수준의 주관적 견해가 포함될 수 있으므로 시험자간 및 기관 간 미간주름 평가의 일관성을 위해 포토 가이드라인 및 교육·평가 등을 실시하여 결과의 신뢰성을 확보하도록 한다.

☞ 의약품의 유효성과 관련된 시험대상자의 관점을 평가하기 위해 잘 정의되고, 타당하며 신뢰할 수 있는 환자보고결과 지표의 사용을 권장한다.

1) 시험자 미간주름 평가(2단계)

2상 임상시험에서 베이스라인과 임상시험용의약품 투여 후, 각 평가 시점에서 시험자는 시험대상자별 인상 쓸 때와 평상시 미간주름을 평가하고 사진을 확보하여 근거문서와 함께 보관한다. 시험자는 사전에 임상시험용의약품 투여 전·후에 대한 미간주름 평가 교육을 이수·완료하도록 한다.

[예시]

기준	점수	중증도	정의
인상 쓸 때 (최대 찌푸렸을 때)	3	중증	주름이 확실하게 나타남 가장 깊은 주름의 바닥이 표면에서 보이지 않음
	2	중등증	주름이 확실하게 나타남 가장 깊은 주름의 바닥이 표면에서 보임
	1	경증	주름이 확인됨
	0	없음	주름이 확인되지 않음
평상시	3	중증	주름선이 매우 명확하게 보임
	2	중등증	주름선이 명확하게 보임
	1	경증	주름선이 약간 보임
	0	없음	주름선이 없음

* 참고문헌 : *Plast Reconstr Surg.* 112(4); 1089-98(2003)

2) 시험대상자 미간주름 평가(2단계)

2상 임상시험에서 4, 8, 12주 방문 시 시험대상자에게 임상시험용의약품 투여 전과 비교하여 현재 미간주름 개선 정도에 대한 점수를 조사한다. 시험대상자의 미간주름 평가 점수가 +2점 이상인 경우를 '개선'으로 평가한다. 대상자 미간주름 평가 점수는 다음과 같다.

[예시]

점수	정의
+4	완벽히 개선됨. 거의 100% 개선
+3	현저히 개선됨. 75% 개선

+2	보통 개선됨. 50% 개선
+1	조금 개선됨. 25% 개선
0	변화 없음. 별 차이가 없음
-1	조금 악화됨. 25% 악화
-2	보통 악화됨. 50% 악화
-3	현저히 악화됨. 75% 악화
-4	매우 현저하게 악화됨. 거의 100% 악화

* 참고문헌 : *Plast Reconstr Surg.* 120(5); 1386-1393(2007)

3) 시험대상자 만족도 조사(2단계)

2상 임상시험에서 4, 8, 12주 방문 시 시험대상자에게 임상시험용의약품 투여 전과 비교하여 각 평가 시점에 미간주름 개선효과에 대한 만족도 점수를 조사한다. 대상자의 미간주름 개선효과에 대한 만족도 평가 점수가 6점 이상인 경우를 '만족'으로 평가한다. 대상자 만족도 평가 점수는 다음과 같다.

[예시]

점수	정의
1	매우 불만족
2	불만족
3	약간 불만족
4	보통
5	약간 만족
6	만족
7	매우 만족

* 참고문헌 : *Plast Reconstr Surg.* 120(5); 1386-1393(2007)

8.5. 베이스라인 평가방법

1) 인구학적 기초 정보

임상시험에 들어가기 전, 본 임상시험의 목적과 내용에 대하여 대상자에게 상세히 설명하고 서면으로 동의를 받고, 서면 동의를 받는 순서에 따라 스크리닝 번호를 부여한 후 기초 정보를 조사한다. 기록 사항은 서면 동의 여부 및 동의 일자, 시험대상자의 성별, 생년월일, 연령, 신장, 체중, 가입 여부이다. 스크리닝 시점에 신장과 체중 측정 시, 체중은 겹옷 및 신발을 벗고 빈 주머니 상태에서 측정하도록 한다.

2) 병력/수술력 조사

문진과 과거 진료 기록 점검을 통하여 대상자의 병력에 대해 상세히 조사하여 기록한다. 스크리닝 전 ○개월 이내의 외과적 수술력, 알러지력 등을 포함한 과거력 및 현병력에 대하여 발생시기(발생년도 또는 발생년월), 스크리닝 시 지속여부를 기재한다. 스크리닝 전 ○○개월 이내의 미간 또는 이마를 포함한 안면 부위에 시행된 수술/시술력을 함께 조사하며, 안면부의 켈로이드 형성, 비후흉터, 임상시험용의약품의 성분에 대한 과민 병력과 전신성 신경근접합부 장애, 안면신경마비 또는 안검하수 기왕력은 기간에 관계없이 조사한다.

3) 선행 및 병용 약물 투여력 조사

약물 투여력은 스크리닝 전 ○주 이내의 약물 투여력 및 투여현황(용법, 용량, 투여기간 등)에 대하여 조사한다. 이때 스크리닝 전 ○개월 이내의 보툴리눔독소제 투여력, 타 임상시험용의약품 투여력을 함께 조사한다.

스크리닝 시점의 약물 투여력 조사에서 확인된 내용과 비교하여 변화된 사항에 대하여 조사하고 만일 병용약물에 변화가 있다면 이를 근거문서에 자세하게 기록하여야 한다.

4) 임신반응검사

스크리닝 방문 및 종료 방문에서 불임수술 및 폐경이 확인된 대상자(surgical menopause 포함)를 제외한 가임기 여성의 경우 serum HCG 반응 검사를 통하여 임신 여부를 확인한다. 임신반응 검사 시행이 계획되지 않은 방문에서 필요시 추가 검사를 시행할 수 있으며, 해당 시점의 검사 결과가 양성일 경우 중도탈락된다. 가임기 여성은 초경을 경험하였고 성공적인 외과적불임(자궁적출술, 양측 난관 결찰 또는 양측 난소절제술) 또는 폐경이 아닌 여성으로 정의한다. 폐경은 다른 사유 없이 최후 월경 시기 (final menstrual period) 이후 12개월 이상 무월경으로 정의한다.

☞ 보툴리눔독소제제는 독성시험결과 모체 및 태자에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으므로 Serum-hCG검사를 통한 임신여부 측정을 권고한다.

9. 자료분석 및 통계학적 고려사항

☞ 임상시험 단계별 분석군의 정의, 일반적 통계원칙, 유효성 평가변수 및 안전성 평가변수의 통계 분석 방법을 기술한다.

☞ 유효성 분석 시 주 분석군을 설정하고 이에 대한 타당한 설명이 필요할 수 있다.

9.1 분석군

1) 안전성 분석군(SAS, Safety Analysis Set)

SAS는 무작위배정 후 임상시험용의약품을 투여받은 모든 시험대상자이다. 안전성 자료는 안전성 분석군에 포함된 대상자로부터 분석되고, 무작위배정군과 실제 임상시험용 의약품 투여군이 다른 경우에는 실제 임상시험용 의약품 투여군을 기준으로 한다.

2) 유효성 분석군

주 분석군은 OOO이며 OOO에 대해서도 민감도를 분석한다.

(1) FAS(Full Analysis Set)

FAS는 무작위배정 후 임상시험용의약품을 투여받고 적어도 하나의 유효성 평가변수에 대한 자료를 얻을 수 있는 모든 시험대상자이다.

(2) PPS(Per-Protocol Set)

PPS는 FAS 중 중대한 임상시험계획서 위반 없이 임상시험을 완료한 대상자로 구성되며 PPS 제외기준은 다음과 같다.

중대한 임상시험 계획서 위반

- ① 동의서 미취득
- ② 선정기준/제외기준에 위배된 경우
- ③ 무작위배정 오류인 경우
- ④ 병용금지약물 및 요법 위반
- ⑤ 유효성 평가 결과를 도출할 수 없는 경우

상기 기준 외에 기타 임상시험을 중대하게 위반하였다고 판단된 대상자는 데이터베이스 잠금(Database lock) 이전 Blind meeting 을 통하여 임상시험에 영향을 주었는지 종합적으로 고찰하여 PPS 제외 여부를 결정한다.

9.2 통계분석의 일반적 원칙

본 임상시험은 탐색적 임상시험으로 추론적, 가설 검정 계획은 없다. 연속형 자료에 대하여는 기술통계량(대상자 수, 평균, 표준편차, 최소값, 중앙값, 최대값)을 제시하고, 범주형 자료의 경우 빈도와 백분율을 제시하며, 필요한 경우, 95% 양측 신뢰구간을 제시한다. 범주형 결과치에 대해서는 계획된 통계 분석법을 이용하여 분석한다.

9.3 안전성 분석

1) 이상사례

주분석군은 SAS이다. 모든 이상사례는 최신 MedDRA(버전 00.0)를 이용하여 SOC(System Organ Class) 및 PT(Preferred Term)에 따라 코드화하고 코드화된 이상사례별 발생한 시험대상자 수/빈도, 발생률 및 발생 건수를 제시한다.

발현된 이상사례의 종류를 인과관계, 중증도, 조치, 결과, 약물치료, 급성 이상사례 등에 따라 구분하고 발현 건수 및 백분율을 제시한다. 이상사례, 약물이상반응, 중대한 이상사례의 종류별 발현 대상자 수 및 발현 건수를 제시한다.

2) 임상실험실 검사

혈액학적/혈액화학적 항목별 및 방문 시점별로 기술통계량을 제시한다. 임상시험용 의약품 투여 전(스크리닝) 대비 12주 시점의 항목별 변화량에 대해서도 기술통계량을 제시한다. 각 임상실험실 검사(혈액학적 검사, 혈액화학적 검사, 소변검사) 결과치에 대하여 임상시험용의약품 투여 전(스크리닝)에 정상/임상적으로 유의하지 않은 비정상이었던 대상자가 임상시험용의약품 투여 12주 후 임상적 유의한 비정상으로 변한 대상자 빈도와 비율을 제시한다.

3) 신체검진

신체검진은 임상시험용 의약품 투여 전(0주, 베이스라인) 대비 임상시험 종료 후 측정된 신체검진 결과를 비교하여 항목별로 임상적으로 유의한 변화를 가져온 대상자의 빈도 및 백분율로 요약한다.

4) 활력징후

방문시점별 기술 통계량(대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최소값, 최대값)을 제시하고 투여 전(0주, 베이스라인) 대비 이후 방문 시점까지의 각각 변화량에 대해서도 기술 통계량을 제시한다.

9.4 유효성 분석

1) 일차 유효성 분석

임상시험용의약품 투여 후 4주 시점에 시험자 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 평가에 대하여, 투여군별 미간주름 개선율에 대하여 빈도, 백분율 및 95% 양측 신뢰구간을 제시한다. 두 군간 인상 쓸 때의 미간주름 개선율이 차이에 대해 계획된 통계 분석법을 이용하여 분석한다.

2) 이차 유효성 분석

- 임상시험용 의약품 투여 후 8, 12주 후 시험자 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율
- 임상시험용 의약품 투여 후 4, 8, 12주 후 시험자 평가에 따른 평상시 미간주름 개선율

임상시험용의약품 투여 후 각 시점에 시험자 평가에 따른 인상 쓸 때 및 평상 시의 미간주름 평가에 대하여, 투여군별 미간주름 개선율에 대하여 빈도, 백분율 및 95% 양측 신뢰구간을 제시한다. 두 군간 인상 쓸 때의 미간주름 개선율이 차이에 대해 *계획된 통계 분석법*을 이용하여 분석한다.

- 임상시험용 의약품 투여 후 4, 8, 12주 시점 시험대상자 평가에 따른 평상시 미간주름 개선율

9점 척도로 평가된 대상자 미간주름 평가에 대하여, 임상시험용의약품 투여 후 각 시점에 시험대상자 평가에 따른 미간주름 개선율(+2, +3, 또는 +4)에 대해 빈도, 백분율 및 95% 양측 신뢰구간을 제시한다. 두 군간의 미간주름 개선율 차이에 대해 *계획된 통계 분석법*을 이용하여 분석한다.

- 임상시험용 의약품 투여 후 4, 8, 12주 시점 대상자 만족도 평가

7점 척도로 평가된 대상자 만족도 평가에 대하여, 임상시험용의약품 투여 후 각 시점에 시험대상자 평가에 따른 미간주름 만족 비율(6점 이상)을 빈도, 백분율 및 95% 신뢰구간을 제시한다. 두 군간 대상자 만족율 차이에 대하여 *계획된 통계 분석법*을 이용하여 분석한다.

9.5 중도탈락 또는 결측치 처리

어떤 시점에서 결측치가 발생되거나 임상시험이 종료되기 전에 시험대상자가 탈락하면 원자료를 그대로 분석한다. 본 임상시험에서 결측자료는 대체(Imputation)하지 않는다.

9.6 중간분석

1상 임상시험이 종료되면 1차 DB Lock을 진행하여 자료를 분석한 후 일차 결과보고서를 작성한다. 이후 2상 임상시험을 종료하면 2차 DB Lock을 진행하여 최종 결과보고서를 작성한다.

2상 임상시험의 진행 여부를 결정하기 위해서는 1상 임상시험 시험대상자 용량별 ○○명 모두에 대해 *사전에 정한 안전성 평가 기준 및 절차에 따라* 용량별 12주까지 수집된 안전

성 정보를 평가한 후 2상 임상시험의 진행 여부를 결정한다.

- ☞ 단계적 용량 증량에 따른 안전성 영향을 확인하기 위해 투여군별 Sentinel 군을 설정하여 단계적으로 안전성을 평가하는 경우 사전에 정한 일시중지 기준에 해당하는 이상사례가 발생한 경우 '자료 및 안전성 모니터링 위원회(Data Safety Monitoring Board, DSMB)'를 개최하여 임상시험의 지속 여부를 평가하는 등 별도의 상세한 절차를 정하여 운영할 수 있다.
- ☞ DSMB는 임상시험과 이해관계가 없는 3명 이상의 DSMB 위원과 1명의 행정 간사로 구성할 수 있으며, 별도의 항목으로 중간분석에 따른 안전성 자료 등 분석 및 평가 등 해당 검토 대상과 역할을 명확하게 기재하도록 한다.

9.7 시험대상자 수 산출근거

본 임상시험은 중등증 또는 중증의 심한 미간주름 개선을 위한 목적으로 〇〇〇(시험 약)의 안전성 및 유효성을 평가하고자 하는 1/2상 임상으로 탐색적이고 기술적이며 통계적 가설을 검증하는 것이 아니기 때문에 시험 목적을 충족시키는 한도 내에서 필요한 시험대상자 수를 설정하였다. 1상 임상시험에서는 각 투여군 당 배정 기준 〇〇명의 임상시험용의약품 투여 시험대상자를 확보하기 위해 선정 및 제외기준에 적합한 지원자를 최소 〇〇명을 등록할 예정이다. 2상 임상시험에서는 무작위배정 기준 시험대상자 〇〇명을 확보하고자 계획하였다.

10. 이상사례

- ☞ 이상사례의 정의, 이상사례의 수집과 기록, 이상사례의 평가(이상사례명, 중증도, 임상시험용의약품과의 인과관계, 결과, 중대한 이상사례 여부 등), 중대한 이상사례의 보고, 예상하지 못한 중대한 이상약물반응의 보고를 아래의 내용을 참고하여 상세히 기술한다.
- ☞ 모든 시험대상자는 임상시험용의약품 투여의 중단 여부와 관계없이 각 시험 방문 또는 평가 시 안전성이 평가되어야 한다. 임상시험의 완료 시점이 다르더라도 모든 부작용은 해결될 때까지 추적해야 한다.
- ☞ 보툴리눔 독소제제는 독소의 국소 및 원거리 확산 가능성과 관련한 잠재적 위험성이 있다. 따라서 이러한 특정 잠재적 영향과 관련된 안전성 자료는 독소의 국소 및 원거리 확산 징후를 평가하기 위해 문진과 신체검사를 통해 확보하여야 한다. 신경근계에 대한 영향은 늦게 발견되는 사례까지 파악하기 위해 투여 후 충분한 기간 동안 평가하여야 하며 이러한 보툴리눔 독소제제의 특정 잠재적 위

해성으로부터 고려되는 예측되는 이상사례를 '특별관심대상 이상사례(AESI)'로 설정하여 수집할 수 있다.

10.1. 이상사례의 정의

1) 이상사례(Adverse Event, AE)

임상시험용의약품을 투여한 대상자에게 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 증후(sign, 실험실적 검사결과의 이상 등을 포함한다), 증상(symptom), 또는 질병을 말하며, 해당 임상시험용의약품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.

2) 약물이상반응(Adverse Drug Reaction, ADR)

임상시험용의약품의 임의 용량에서 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응으로서 임상시험용의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 경우를 말한다.

3) 예상하지 못한 약물이상반응(Unexpected Adverse Drug Reaction)

임상시험자료집 또는 의약품의 첨부문서 등 이용 가능한 의약품 관련 정보에 비추어 약물이상반응의 양상이나 위해의 정도에서 차이가 나는 것을 말한다.

4) 중대한 이상사례/약물이상반응(Serious AE/ADR)

임상시험용의약품의 임의 용량에서 발생한 이상사례 또는 약물이상반응 중에서 다음 중 하나에 해당하는 경우를 말한다.

- ① 사망하거나 생명에 대한 위험이 발생한 경우
- ② 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우
- ③ 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우
- ④ 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우
- ⑥ ①부터 ④까지의 사례 외에 약물 의존성이나 남용의 발생 또는 혈액질환 등 그 밖에 의학적으로 중요한 상황이 발생하는 사례

단, 본 임상시험에서는 하기와 같은 사유로 내원한 경우 중대한 이상사례로 간주하지 않는다.

- 임상시험 전 계획된 입원
- 건강검진, 미용 및 요양을 위한 입원
- 응급실 방문 시 내원 시간이 24 시간을 초과하지 않은 경우. 그러나 시험자의 판단에 따라 24 시간을 초과하지 않더라도 중대한 이상사례로 간주될 수 있다.

위에서 열거한 상황이 아니더라도 의학적으로 환자의 안위와 건강 상태에 중대한 영향

을 미칠 것으로 사료되는 상황이 발생한 경우, 담당의사 및 관련 전문가의 의학적 판단에 따라 중대한 이상사례로 간주할 것인가의 여부를 결정하고 이에 따라 적절한 조치를 취한다.

10.2 이상사례의 수집과 기록

이상사례는 임상시험용의약품 투여 이후 시점부터 최종 방문까지의 임상시험 기간 동안 수집한다. 임상시험용의약품 투여 전에 발생한 의학적 사건은 모두 현 병력으로 기록한다. 이상사례는 이상사례명, 지속시간(시작일 및 소실일), 중증도, 임상시험용의약품과의 인과관계, 임상시험용의약품에 대한 조치, 결과, 이상사례에 대한 교정치료, 급성 이상사례/중대한 이상사례 여부를 포함하여 보고되어야 한다. 이상사례의 기록 시 시험자는 각각의 증상이나 징후를 기록하기보다는 표준의학용어를 이용하여 종합적인 진단명이나 증상을 사용해야 한다. 임상시험 중 발생한 이상사례는 소실되거나 안정적인 결과를 나타내거나 대상자의 추적조사에 실패할 때까지 추적 조사되어야 한다. 추적관찰 종료시점에 소실일이 확인되지 않은 이상사례의 추적조사는 시험자의 판단에 따른다. 시험자는 추적관찰 기간 종료 후 중대한 약물이상반응으로 평가되는 이상사례를 시험대상자로부터 보고받는 경우 의뢰자에게 보고하도록 한다. 임상시험 종료 후 발생한 이상사례는 중대하고 임상시험용의약품과 관련이 있는 경우에만 보고하도록 한다.

10.3 이상사례의 평가

1) 이상사례 중증도

시험자는 임상시험 기간 동안 보고된 이상사례 및 중대한 이상사례에 대해 다음의 분류 기준 중 하나로 중증도를 평가한다.

등급	정의
경증 (Grade 1, mild)	- 일시적 또는 경한 불편(<48시간); 의학적 개입/치료를 요하지 않음 - 일상 활동에 영향 없음
중등증 (Grade 2, moderate)	- 일상 활동에 경증 내지 중등증 제한(평소의 50% 이상 수행 가능) - 일부 도움이 필요할 수 있음(의학적 개입/치료를 요하지 않거나 최소한으로 필요)
중증 (Grade 3, severe)	- 일상 활동에 현저한 제한(평소의 50% 미만) - 대체로 일부 도움이 필요함(의학적 개입/치료를 요함, 입원 가능성 있음)

중대한 이상사례는 위의 정의에 따라 모두 중증(Severe)으로 평가될 수 있으며, 중증의 이상사례가 반드시 중대한 이상사례에 해당하는 것은 아니므로 혼돈해서는 안 된다.

2) 특별관심대상 이상사례(AESI)

임상시험의약품 투여 후 발생하는 것으로 알려진 또는 가능한 위험으로 간주되는 임상적으로 중요한 예기치 못한 의학적 반응을 말한다. 독소의 국소 및 원거리 확산 가능성과 관련한 잠재적 위험성을 평가하기 위해 안검하수, 안구건조, 복시, 눈꺼풀 처짐과 같은 주변 근육으로 보툴리눔 독소가 확산되어 나타날 수 있는 증상들을 수집한다.

3) 인과관계 평가

이상사례 발현 시 임상시험용의약품과의 연관성 여부는 시험자가 아래와 같이 분류하여 평가하며, 최종 보고 시에는 '관련성 있음' 또는 '관련성 없음'의 2단계 기준에 따라 평가한다.

① 명확히 관련성 있음(Definitely related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이 약 투여가 다른 어떤 이유보다 본제 투여에 의해 가장 개연성 있게 설명되는 경우
- 투여 중단으로 이상사례가 사라지는 경우
- 재투여(rechallenge, 가능한 경우에만 실시) 결과가 양성인 경우
- 이상사례가 이 약 또는 동일계열의 이 약에 대해 이미 알려져있는 정보와 일관된 양상을 보이는 경우

② 상당히 관련성 있음(Probably related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이 약 투여와 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상사례가 다른 원인보다 이 약 투여에 의해 더욱 개연성 있게 설명되는 경우
- 투여 중단으로 이상사례가 사라지는 경우

③ 관련이 있을 가능성이 있음(Possibly related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이 약 투여와 이상사례 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상사례가 다른 가능성 있는 원인들과 같은 수준으로 본제에 기인한다고 판단되는 경우
- 투여중단으로(실시된 경우) 이상사례가 사라지는 경우

④ 관련성이 적음(Probably not related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이상사례에 대해 보다 가능성 있는 다른 원인이 있는 경우
- 투여 중단 결과(실시된 경우)가 음성이거나 모호한 경우
- 임상약을 중단하였을 때 이상사례가 지속되었거나 모호한 경우

⑤ 평가 곤란(Conditional/unclassified)

- 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 추가 자료를 검토 중인 경우

⑥ 평가 불가능(Unassessable/unclassifiable)

- 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없고 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우

4) 이상사례에 대한 조치

☞ *발현된 이상사례에 대해 '약물 치료', '비약물 치료' 등 조치에 대한 상세 분류를 기재한다.*

5) 이상사례에 대한 결과

☞ *발현된 이상사례에 대해 '회복 또는 해결', '회복 또는 해결되었으나 후유증' 등 결과에 대한 상세 분류를 기재한다.*

6) 중대한 이상사례 보고

임상시험 기간 동안 발생하는 모든 중대한 이상사례는 임상시험용의약품과의 관련 여부와 상관 없이, 그리고 투여 여부와 무관하게 시험자가 인지한 때로부터 24시간 이내에 의뢰자에게 전화/팩스로 보고하며 소속 임상시험 실시기관 임상시험심사위원회(IRB)에는 IRB에서 정한 기한 이내에 보고해야 한다. 임상시험 종료 시점 이후, 임상시험용 의약품 투여 후 발생한 이상사례는 시험대상자의 자발적 보고로 확인하며 중대하고 임상시험용의약품과 관련이 있는 경우에만 시험자가 의뢰자에게 보고하도록 한다.

중대한 이상사례의 의뢰자 보고 시 시험자는 시험대상자의 신상에 관한 비밀을 보호하기 위하여 시험대상자의 성명, 주민등록번호 및 주소 등의 신상정보를 대신하여 시험대상자 식별코드를 사용하여야 한다. 필요에 따라 일부 의학적 기록 사본이 요구되는 경우에도 식별코드를 제외한 신상정보는 가려질 것이다.

또한 시험자는 중대한 이상사례에 대한 추가 정보를 획득하면 추적보고를 실시하여야 한다. 시험자는 주기적으로 해당 중대한 이상사례가 종결(해당 이상약물반응의 소실 또는 추적조사의 불가 등)될 때까지 추적 조사하여 의뢰자 및 임상시험심사위원회(IRB)에 보고하여야 한다.

10.8 안전성 모니터링

안전성 모니터링은 본 임상시험의 위험 수준에 의거하여 시험책임자가 Protocol Safety Manager(PSM)의 역할을 담당하며, 임상시험 중 각 임상시험 실시기관별 시험책임자가 임상시험계획서에 따라 해당 기관에 참여하는 시험대상자의 안전성을 모니터링할 예정이다. 시험책임자는 중대한 이상사례 및 약물이상반응의 발생시마다 해당 시험대상자의 자료 및 안전성 정보를 수집하고 검토하며, 이상사례, 예상하지 못한 문제, 계획서 미준수가 발생할 경우 임상시험계획서와 각 임상시험실시기관의 임상시험심사위원회

(IRB) 규정, 그리고 GCP 및 관련 규정에 따라 의뢰자(CRO 포함) 및 IRB 에 보고를 진행한다. 또한 임상시험계획서 '5. 시험 종료 및 조기 중단 기준'에 따라 임상시험의 지속에 중요한 영향을 미칠 수 있는 안전성 정보가 발생한 경우 의뢰자에 시기적절하게 보고하고, 의뢰자는 의뢰자 SOP 에 따라 임상시험 지속 여부를 논의하여 결정한다.

10.9 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응의 보고 및 조치

임상시험 기간 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응(Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR)이 발생한 경우 의뢰자는 다음 각 항에서 정한 기간 내에 시험자, 식품의약품안전처장 및 필요한 경우 임상시험심사위원회에 보고하도록 한다. 세부사항은 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) '[별표 4]의약품 임상시험 관리기준' 및 민원인 안내서 '의약품 임상시험 의뢰자의 안전성 평가 및 보고 시 고려사항'을 참조한다.

- ① 사망을 초래하거나 또는 생명을 위협하는 예상하지 못한 약물이상반응은 의뢰자가 해당 사실을 처음 보고받거나 알게 된 날부터 7일 이내에 전화, 팩스, 문서를 통해 가능한 빨리 보고하고, 약물이상반응 보고서에 따른 정보가 모두 보고되지 않은 경우 최초로 해당 약물이상반응에 대한 사실을 보고받거나 알게 된 날부터 15일 이내에 상세한 보고서를 추가로 보고하여야 한다.
- ② 그 밖의 모든 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응의 경우 의뢰자가 해당 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 15일 이내에 보고한다.

임상시험 중 "중대하고 예상하지 못한 약물이상반응(SUSAR)" 발생 시 시험책임자 및 담당자는 시험대상자의 안전에 만전을 기하여야 하며, 신속하고 적절한 조치를 취하여 이상사례를 최소화하여야 한다. 의뢰자는 보고한 약물이상반응의 추가적인 정보가 있는 경우에는 해당 약물이상반응이 종결(해당 약물이상반응이 사라지거나 추적조사가 불가능하게 된 것을 말한다)될 때까지 보고하여야 한다. 복수의 임상시험 실시기관에서 임상시험을 시행하는 경우에는 의뢰자는 시험책임자를 통하여 임상시험 실시기관에 조속하게 통보하여야 한다.

10.10 임신

여성 시험대상자의 임상시험 기간 중의 임신은 이상사례로 간주하지 않으며, 합병증이 없는 선택적 유산(치료적 유산은 해당하지 않음) 또는 건강한 신생아의 정상 출산을 위한 입원 또한 이상사례로 간주되지 않는다. 그러나 임상시험 기간 동안 여성 대상자가 임신을 하게 되는 경우, 임상시험에서 중도탈락 하도록 하고, 시험자는 임신 사실을 알게 된 후 24시간 이내에 임신보고서 양식을 작성하여 임상시험 의뢰자에게 보고하여야 한다. 시험자는 시험대상자가 임상시험 참여를 중단하거나 임상시험을 종료하더

라도 이후 임신부와 태아의 경과에 대하여 출산 시까지 추적보고 하여야 한다. 또한 남성 시험대상자의 임상시험 참여 중 여성 파트너 또는 배우자가 임신을 하게 되는 경우, 시험대상자의 임신한 파트너 또는 배우자로부터 임신 정보 제공에 대한 동의를 얻은 후 해당 정보를 수집하여야 하며, 임신부와 태아의 경과에 대하여 출산 시까지 추적보고 한다. 시험자는 시험대상자의 임신한 파트너 또는 배우자의 서면 동의 시점으로부터 24 시간 이내에 임신보고서 양식을 작성하여 임상시험 의뢰자에게 보고하여야 한다. 산모의 심각한 합병증, 자연유산, 자궁 외 임신, 사산, 신생아 사망, 선천성 기형 등이 발생한 경우에는 중대한 이상사례로 간주하고 시험자는 보고하여야 한다.

11. 자료관리

11.1 증례기록서와 근거 문서

본 임상시험의 자료는 전자 증례기록서(e-CRF)를 사용하여 수집될 것이며, FDA 21 CFR part 11 및/또는 식품의약품안전처 임상시험 전자 자료처리 가이드라인을 따를 것이다. 근거문서를 근거로 한 증례기록서 상의 자료는 근거문서와 일치하여야 하며, 시험자는 증례기록서에 입력된 모든 자료가 정확하고, 완결되며, 읽기 쉽고 시기 적절하도록 하여야 한다. 또한 증례기록서의 내용을 변경하거나 정정할 때는 원래의 내용을 알아볼 수 있어야 한다. e-CRF 를 사용하는 시험자 및/또는 지정된 자는 관련 교육을 이수해야 하며, EDC 시스템을 사용하기 위한 고유 계정을 할당받아야 한다. 시험자 및/또는 지정된 자가 임상시험에 더이상 참여하지 않는 경우, 시험자는 의뢰자(CRO 포함)에게 알려 그 사용자의 접근이 비활성화되도록 한다. 또한 시험자는 e-CRF 내 정보의 정확성, 완전성, 명확성 및 적시성에 대한 책임이 있다. e-CRF 는 각 임상시험 대상자별로 작성되며, 시험자 및/또는 지정된 자는 수집된 정보를 가능한 한 신속하게 작성해야 한다. e-CRF 내의 데이터는 근거문서와 일치하여야 하며, 시험자는 해당 임상시험 실시기관에서 작성한 모든 e-CRF 를 확인하고 전자 서명한다. 모니터는 증례기록서와 근거문서를 대조하여 불일치하는 사항에 대하여 시험자에게 알리고, 적절한 수정을 요청할 것이다. 시험자 및/또는 지정된 자만 증례기록서와 근거문서를 입력 및 수정할 수 있다.

11.2 근거자료 열람

본 시험에 관련된 의뢰자, 모니터 및 점검자는 본 시험의 모니터링과 점검 및 진행사항 관리를 위한 목적으로 시험대상자의 기록을 열람할 수 있다. 시험자는 본 임상시험의 계약이 체결됨으로써 임상시험 의뢰자 또는 임상시험수탁기관의 모니터 및 점검자가 시험대상자의 차트와 증례기록서 기록을 검증하기 위하여 해당 문서를 열람하여 검

토할 수도 있음을 숙지하여야 한다. 이러한 정보들은 기밀로 보관되어야 하며, 기밀 보관을 위한 시설과 그 관리기준을 갖추고 있어야 한다. 시험자는 임상시험수탁기관과 임상시험 의뢰자에게 필요한 지원을 보장하여야 한다. 시험자는 의뢰자, 규제기관, 임상시험심사위원회(IRB)의 권한이 있는 대리인이 임상시험 관련 절차와 데이터의 확인을 위해 임상시험 시험대상자의 원본 의무 기록에 직접 접근하여 검토할 수 있도록 승인해야 한다.

11.3 임상시험 자료 보관

시험자는 임상시험 실시와 관련된 각종 자료 및 기록들을 안전한 장소에 보관하고 보안을 유지하여야 하며, <임상시험용의약품의 개발 중단일 또는 품목허가일로부터 3년간> 보존하도록 한다. 결과보고서 작성 완료 이후에는 임상시험 관련 문서를 보관책임자에게 인계하여야 하며, 시험자가 임상시험 관련 기록을 폐기하거나 다른 장소로 옮기고자 하는 경우 의뢰자에 미리 알려야 한다. 단, 식품의약품안전처장이 지시하거나 의뢰자가 필요하다고 판단한 경우에는 보관기간을 연장할 수 있다. 의뢰자는 자료의 보관 필요성 및 보관기간에 대해 시험자 및 임상시험 실시기관의 장에게 문서로 알려야 하고, 더 이상 자료를 보관할 필요가 없다고 판단한 경우 의뢰자는 이 사실을 시험책임자 및 임상시험 실시기관의 장에게 문서로 알려야 한다.

11.4 임상시험 결과보고서 및 출판

의뢰자는 모든 임상시험 실시기관으로부터의 자료가 완전하게 분석되면, 보고서를 준비하여 임상시험의 결과를 시험자에게 알리도록 한다. 본 임상시험으로부터 발생하는 모든 자료와 결과는 의뢰자가 소유하며 언제든지 본 임상시험 결과를 발표할 권리가 있다. 시험자는 의뢰자의 사전 서면 동의 없이 본 시험의 결과와 관련한 어떤 출판, 발표 또는 정보 공개도 수행하여서는 안 되며, 또한 시험담당자도 이를 준수할 수 있도록 확인해야 한다. 정확하고 검증된 자료만을 사용하기 위하여 시험자는 필수적으로 출판 또는 발표 전에 작성된 모든 출판 초안 또는 발표 원고를 의뢰자에게 제공하여 논의해야 하며, 서면 승인 이전까지 발표를 보류해야 한다. 다기관 임상시험의 경우, 임상시험 결과에 대해 시험자는 전체 임상시험 실시기관으로부터 모아진 결과를 발표하기 전에 자신이 속한 기관 또는 일부 기관의 결과를 발표하지 않는데 동의한다. 단, 전 임상시험 실시기관의 시험책임자와 의뢰자가 공식적으로 인정하는 경우는 예외로 한다.

12. 윤리적 고려 및 행정적 절차

12.1 임상시험계획서의 준수

시험자는 임상시험 계획서를 준수하여 임상시험을 실시하여야 한다. 대상자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요한 경우를 제외하고는 임상시험 계획서와 다르게 임상시험을 실시해서는 안 되며, 위반이 발생할 경우 그 사항 및 사유를 기록하여야 한다. 만약 시험자가 시험계획서의 위반이 임상시험의 수행을 개선 시킬 수 있다고 판단하더라도, 변경에 대한 의뢰자의 합의 및 임상시험심사위원회(필요한 경우 식품의약품안전처장 포함)의 승인을 얻기 전에 이를 실행해서는 안 된다.

12.2 임상시험계획서의 승인 및 변경

임상시험의 승인을 얻거나 승인받은 임상시험을 변경하여 실시하고자 하는 경우, 임상시험 단계별로 계획서 또는 변경 계획서에 대하여 임상시험심사위원회(IRB)의 승인을 받고, 필요한 경우 식품의약품안전처장의 승인을 받는다. 승인 이전에 대상자를 임상시험에 참여시킬 수 없다. 시험자는 임상시험의 변경 부분이 임상시험심사위원회(IRB)의 서면 승인 없이 시행되지 않도록 한다. 단, 시험대상자에게 명백한 즉각적인 위험을 제거하기 위한 경우는 예외로 한다.

12.3 시험대상자의 동의 절차

시험대상자 설명서 및 동의서는 임상시험심사위원회(IRB)에서 승인된 후 사용할 수 있다. 시험자는 헬싱키선언에 근거한 윤리적 원칙 및 의약품임상시험관리기준에 따라 대상자에게 동의를 받아야 한다. 시험자는 반드시 모든 임상시험 관련 절차를 시행하기에 앞서 시험대상자에게 임상시험에 대하여 충분히 설명하고 시험대상자로부터 서면 동의를 받아야 한다. 시험자는 서명된 동의서 원본을 시험자 파일에 보관하여야 하며, 서명된 동의서 사본 및 설명한 설명문은 시험대상자에게 제공하여야 한다. 시험대상자 설명서 및 동의서가 변경이 된다면 모든 변경사항은 해당 양식이 사용되기 전에 임상시험심사위원회(IRB)에 재승인을 받아야 하며, 진행 중인 시험대상자에게도 재동의를 받아야 한다. 이때 시험자는 고지 대상자, 고지 일시 및 고지 내용을 근거문서에 기록하여야 한다.

12.4 시험대상자의 안전보호에 관한 대책

시험자는 헬싱키 선언에 입각하여 대상자의 권리와 복지를 염두에 두고 임상시험을 실시하여야 하며, 본 임상시험에 참여하는 시험자들은 의약품임상시험관리기준, 임상시험 계획서 등에 대하여 숙지하고 임상시험을 실시하여야 한다. 시험자는 각 대상자에게 충분한 시간을 할애하여 면담 및 검사를 통하여 시험대상자 적합 여부 및 이상사례 발생 여부에 대하여 철저히 평가한다. 시험책임자는 의뢰자에게 주기적으로 이상사례, 시험진행, 상황, 결과 등에 대하여 보고하며, 임상시험 의뢰자는 주기적으로 임상시험 진

행 상황에 대하여 관리한다.

12.5 임상시험 종료 후 시험대상자 진료 및 치료기준

임상시험이 종료된 시험대상자는 예상하지 못한 이상사례 발생에 대비하여 시험자의 지시에 따라 언제든지 진료를 받을 수 있도록 한다. 만일 임상시험의 참여로 인한 손상이 있는 시험대상자로 피해자 보상에 대한 규약에 따라 의뢰자의 보상이 이루어져야 하는 경우에는, 손상의 지속여부에 따라 임상시험이 종료된 후라도 치료비를 보상받을 수 있다.

12.6 피해자 보상에 대한 규약

임상시험 의뢰자는 임상시험용의약품에 의해 생긴 이상사례 또는 발현된 이상사례의 교정처리 과정에서 발생한 손상의 경우, 임상시험용의약품이 직접적인 원인이 된 손상에 대하여 피해자 보상에 대한 규약에 따라 시험대상자에게 보상할 것이다.

12.7 점검 및 실태조사

GCP 및 모든 관련 규정의 준수를 보장하기 위해 의뢰자 또는 의뢰자로부터 위임을 받은 자가 본 임상시험에 대한 품질 보증(Quality Assurance) 점검(Audit)을 실시할 수 있으며, 식품의약품안전처에서 실태조사를 실시할 수 있다. 시험자는 적절한 통보를 받은 이후 점검이나 실태조사에 응해야 하며, 점검자 혹은 조사자가 모든 임상시험 관련 문서를 직접 열람할 수 있도록 허가하고, 발견 사항 및 모든 관련 사안을 논의하기 위하여 시간을 할애하는데 동의해야 한다.

12.8 임상시험 문서 및 시험대상자 기록의 비밀유지

모든 임상시험 결과와 문서는 기밀로 간주된다. 시험자, 임상시험수탁기관, 임상시험 의뢰자의 담당자는 임상시험 의뢰자의 서명 승인 없이는 임상시험 관련 정보들을 노출 하여서는 안 된다. 시험대상자의 이름, 의무기록번호 등의 신원을 파악할 수 있는 기록은 시험책임자의 책임하에 접근이 제한되며 시건장치가 마련된 별도의 공간에 보관하여 비밀로 보장될 것이며, 증례기록서 등 임상시험에 관련된 모든 서류에는 시험대상자의 이름이 아닌 시험대상자 식별코드로 기록하고 구분한다. 임상시험의 결과가 출판될 경우에도 시험대상자의 신원을 비밀상태로 유지할 것이다.

12.9 임상시험 실시기관의 모니터링

시험대상자의 권리와 복지 보호, 보고된 임상시험 관련 자료와 근거문서의 대조를 통한 자료의 정확성, 완전성 및 검증가능성의 확인, 그리고 승인된 계획서와 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제 30 조 및 별표 4. 의약품 임상시험 관리기준에 따른 임상시험 수

행 여부의 확인을 위하여 모니터링을 실시한다. 의뢰자에서 지정한 모니터가 정기적인 임상시험실시기관 방문 및 전화를 통하여 임상시험에 대한 모니터링을 실시하며, 임상시험 진행과정을 평가하고 임상시험계획서 및 규정에 따른 시험자의 의무 수행 여부를 확인한다. 임상시험실시기관 방문 시 모니터는 시험대상자 기록 원본, 증례기록서, 약물 관리 기록, 임상시험 관련 자료의 보관을 확인하여 임상시험 기록에서의 불일치 또는 문제가 있을 경우 시험자와 논의하게 될 것이다.

13. 임상시험실시기관, 임상시험 책임자

○ 임상시험기관의 명칭 및 소재지

	기관명	소재지	비고
1			
2			

○ 임상시험 책임자 등의 과명, 직명 및 성명

	실시기관명	시험책임자	과명, 직명
1			
2			

14. 참고문헌

15. 별첨목록

- 별첨 1. 시험대상자 설명서 및 동의서
- 별첨 2. 시험대상자의 임신한 파트너 또는 배우자 설명서 및 동의서
- 별첨 3. 피해자 보상에 대한 규약
- 별첨 4. 임상시험실시기관 및 의뢰자 조직
- 별첨 5. 임상시험용의약품의 예측 부작용 및 사용상의 주의사항
- 별첨 6. 미간주름 평가를 위한 포토가이드라인
- 별첨 7. 사진촬영 가이드라인
- 별첨 8. 포토가이드라인을 활용한 미간주름 평가의 신뢰도 평가

[부록 2] 임상시험계획서 표준안(3상)

본 표준안은 보툴리눔 독소제제의 미간주름 개선을 위한 제품 개발 중 임상시험계획서의 작성을 위한 참고 자료이며 표준안에 설정된 주요 평가 기준 등은 개발 품목의 특성, 국내·외 상황 등에 따라 달라질 수 있으므로 식약처와 협의하여야 합니다.

임상시험계획서

중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인(만 00~00세)을 대상으로 000(시험약)와 000(대조약)의 안전성 및 유효성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 00대조, 평형설계, 다기관 제3상 임상시험

A phase III, randomized, double blind, 00-controlled, multi-center study to evaluate safety and efficacy of 000(시험약) in adults patients(00~00 years) with moderate to severe glabellar lines

임 상 시 험 단 계 :
임상시험계획서 번호:
임상시험계획서 버전:
제품명(코드명)/성분명:
적응증(대상질환):
임 상 시 험 책 임 자 :
임 상 시 험 의 퇴 자 :

본 임상시험계획서에 포함되어 있는 모든 정보는 임상시험책임자 및 임상시험담당자, 임상시험심사위원회, 보건당국을 위해 제공된 것으로서, 임상시험에 사용되는 의약품을 투여받는 사람에게 시험참가에 대한 서면동의를 받기 위한 경우를 제외하고는 '임상시험의뢰자'의 사전서면 동의 없이 제3자에게 공개될 수 없습니다.

제 · 개정 이력

연번	버전	제 · 개정일	주요내용
1	1.0	○○○○.○○.○○	제정
2	2.0	○○○○.○○.○○	<i>개정된 주요 내용 기재</i>

목 차

약어 및 용어 정의	00
요약	00
일정표	00
1. 서론	00
1.1 배경	00
1.2 이론적 근거	00
1.3 유익성·위험성 평가	00
1.4 용량 설정의 근거	00
2. 시험의 목적	00
3. 시험모집단	00
3.1 시험대상자수	00
3.2 선정기준	00
3.3 제외기준	00
3.4 중도탈락기준	00
4. 시험 설계 내용	00
4.1 시험기간	00
4.2 배정	00
4.3 눈가림의 해제 및 유지	00
5. 시험종료 및 조기중단 기준	00
5.1 의뢰자	00
5.2 시험자	00
6. 임상시험용의약품의 정보 및 관리	00
6.1 표시 및 포장	00

6.2	투여 용량 및 방법	00
6.3	보관조건, 수불관리, 회수 및 폐기	00
7.	시험의 방법 및 투여 계획	00
7.1	전반적인 시험의 방법	00
7.2	병용약물	00
7.3	병용금기 약물 및 요법	00
8.	시험의 절차 및 평가	00
8.1	방문일정	00
8.2	평가변수	00
8.3	안전성 평가방법	00
8.4	유효성 평가방법	00
8.5	베이스라인 평가방법	00
9.	자료분석 및 통계학적 고려사항	00
9.1	분석군	00
9.2	통계분석의 일반적 원칙	00
9.3	안전성 분석	00
9.4	유효성 분석	00
9.5	중간분석	00
9.6	중도탈락 또는 결측치 처리	00
9.7	시험대상자수 산출근거	00
10.	이상사례	00
10.1	이상사례의 정의	00
10.2	이상사례의 수집과 기록	00
10.3	이상사례의 평가	00
10.4	임상시험실 검사	00
10.5	활력징후	00

10.6 신체검진	00
10.7 중대한 이상사례 보고	00
10.8 안전성 모니터링	00
10.9 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응의 보고 및 조치	00
10.10 임신	00
11. 자료관리	00
11.1 증례기록서와 근거 문서	00
11.2 근거자료 열람	00
11.3 임상시험 자료 보관	00
11.4 임상시험 결과보고서 및 출판	00
12. 윤리적 고려 및 행정적 절차	00
12.1 임상시험계획서의 준수	00
12.2 임상시험계획서의 승인 및 변경	00
12.3 시험대상자의 동의 절차	00
12.4 시험대상자의 안전보호에 관한 대책	00
12.5 취약한 환경에 있는 시험대상자 등록 시 보호에 관한 대책	00
12.6 임상시험 종료 후 대상자 진료 및 치료기준	00
12.7 피해자 보상에 대한 규약	00
12.8 점검 및 실태조사	00
12.9 임상시험 문서 및 대상자 기록의 비밀유지	00
12.10 임상시험 실시기관의 모니터링	00
13. 임상시험 의뢰자의 정보, 시험책임자 성명 및 직책	00
14. 참고문헌	00
15. 별첨목록	00

약어 및 용어 정의

약어	정의
AE	Adverse Event
ADR	Adverse Drug Reaction
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
SAS	Safety Analysis Set
FAS	Full Analysis Set
PPS	Per Protocol Set
ALP	Alkaline Phosphate
ALT	Alkaline aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
GGT	Gamma-glutamyl Transferase(γ -glutamyl Transferase)
hCG	Human chorionic gonadotropin
IRB	Institutional Review Board
GCP	Good Clinical Practice
NSAID	Nonsteroidal antiinflammatory drug
FWS	Facial Wrinkle Scale
SGA	Subject Global Assessment
PS	Patient Satisfaction
C-SSRS	Columbia-suicide Severity Rating Scale
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
e-CRF	Electronic Case Report Form
WBC	White Blood Cell
BUN	Blood Urea Nitrogen
IM	Intramuscular
AESI	Adverse Event of Special Interest

요약

시험제목	중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인(○○~○○세) 대상으로 ○○○(시험약)의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제3상 임상 시험(무작위배정, 이중눈가림, ○○대조, 다기관 제3상)																											
시험의뢰자	○○○																											
실시기관 및 시험책임자	○○○대학 ○○○병원, ○○○과, ○○○ 교수 ○○○대학 ○○○병원, ○○○과, ○○○ 교수 ○○○대학 ○○○병원, ○○○과, ○○○ 교수 ○○○대학 ○○○병원, ○○○과, ○○○ 교수																											
시험기간	○○○○.○○.○○승인일로부터 ○○개월																											
대상질환	중등증 또는 중증의 미간주름의 일시적 개선																											
시험단계 및 디자인	무작위배정, 이중눈가림, ○○대조, 다기관, 제3상																											
시험목적	중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인을 대상으로 ○○○(시험약)과 ○○○(대조약)의 안전성 및 유효성을 평가한다.																											
시험방법	<p>본 임상시험은 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인을 대상으로 시험약의 유효성 및 안전성을 평가하기 3상 임상시험으로 무작위배정, 이중 눈가림, 활성대조, 다기관 임상시험으로 계획되었다.</p> <p>자발적으로 임상시험에 참여할 것을 서면으로 동의하면 스크리닝 검사를 실시하여 적합성을 평가한다. 방문 2에서 적합하다고 판정된 대상자에 한하여 시험군 또는 대조군에 무작위배정된다.</p> <p>배정번호가 부여된 대상자는 임상시험용의약품을 OUI/Oml씩, 투여 부위 5곳에 1회 근육주사(IM)한다. 이후 4주 간격으로 4, 8, 12, 16주에 기관방문을 실시하여 임상시험용의약품 투여 후 16주 동안 안전성 및 유효성을 평가한다.</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>방문 1</th> <th>방문 2</th> <th>방문 3</th> <th>방문 4</th> <th>방문 5</th> <th>방문 6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1주 이내</td> <td>0주</td> <td>4주±1주</td> <td>8주±1주</td> <td>12주±1주</td> <td>16주±1주</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">스크리닝</td> <td>무작위배정 시험약 투여*</td> <td colspan="3">중간방문</td> <td>종료방문</td> </tr> <tr> <td colspan="5">안전성 및 유효성 평가</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 시험약 투여 후 30분 동안 관찰하여 급성 이상사례를 확인한다.</p>					방문 1	방문 2	방문 3	방문 4	방문 5	방문 6	-1주 이내	0주	4주±1주	8주±1주	12주±1주	16주±1주	스크리닝	무작위배정 시험약 투여*	중간방문			종료방문	안전성 및 유효성 평가				
방문 1	방문 2	방문 3	방문 4	방문 5	방문 6																							
-1주 이내	0주	4주±1주	8주±1주	12주±1주	16주±1주																							
스크리닝	무작위배정 시험약 투여*	중간방문			종료방문																							
	안전성 및 유효성 평가																											

임상시험용의약품	시험약: 000, 대조약: 000
용법·용량	임상시험용의약품을 미간주름 부위 총 5곳(각 눈썹주름근의 중앙(middle of corrugator supercilii muscle) 및 안쪽(medial corrugator supercilii muscle) 2곳, 눈살근 1곳) 0U/0ml씩 1회 근육주사
시험대상자 수	약 000명(시험약 000명, 대조약 000명)
선정기준	<ol style="list-style-type: none"> 1) 만 19세 이상 만 65세 미만의 성인 2) 스크리닝 시 미간을 최대한 인상 쓸 때(찌푸렸을 때), 시험자가 평가한 미간주름의 점수가 2점(중등증) 이상인 자 3) 임상시험의 절차에 따라 방문일정을 준수할 수 있는 자 4) 자발적으로 동의서에 서명한 자
제외기준	<ol style="list-style-type: none"> 1) 임상시험 의약품이나 해당 성분에 알러지 또는 과민증이 있는 자 2) 전신성 신경근접합부 장애를 가진 자(중증근무력증, Lambert-Eaton 증후군, 근위축성측색경화증 등) 3) 투여 부위에 감염이 있거나 피부 질환을 가진 자 4) 안면 구조적 또는 물리적 영향으로 개선이 어려운 자(예. 안검신경마비, 안검하수, 현저한 얼굴 비대칭 등) 5) 스크리닝 전 0주 이내 다음과 같은 근이완작용을 가진 약물을 투여받은 자 <ul style="list-style-type: none"> - 근이완제(염화투보쿠라린, 단트롤렌나트륨, 바클로펜 등), - 염산스펙티노마이신 - 아미노글리코시드계 항생제(황산겐타마이신, 황산네오마이신 등) - 폴리펩티드계 항생제(황산폴리믹신B 등) - 테트라사이클린계 항생제 - 린코마이신계 항생제 - 항콜린제(브롬화부틸스코폴라민, 염산트리헥시페니딜 등) - 벤조디아제핀계 및 이와 유사한 약제(디아제팜, 에티졸람 등) - 벤자미드계 약제(염산티아프리드, 설피리드 등) - 기타 근이완작용을 가진 약물 6) 스크리닝 전 0개월 이내에 보툴리눔독소제제를 투여받거나 임상시험 기간 동안 보툴리눔 독소제제 치료가 예측되는 자 7) 스크리닝 전 0개월 이내 다른 임상시험에 참여하여 임상시험의약품/의료기기를 투여받은 경험이 있는 자

	<p>8) 다음 기간 동안 미간 또는 이마 부위의 유효성 평가에 영향을 줄 수 있는 수술 또는 시술력이 있거나 계획된 자</p> <ul style="list-style-type: none"> - 스크리닝 전 ○○개월 이내 : 영구 연부조직 증강술(permanent soft tissue augmentation), 안면거상술(face lifting), 보형물(implant), 지방이식 - 스크리닝 전 ○개월 이내 : 주성분 히알루론산 또는 콜라겐 피부필러, 진피재생치료(dermal resurfacing), 화학/기계적 박피, 피부 필링(peel), 광회춘술(dermal photorejuvenation) - 스크리닝 전 ○○개월 이내 : 주성분 히알루론산/콜라겐 외 피부 필러, 반영구 필러(nonpermanent soft tissue filler) - 임상시험 기간 동안 안면미용시술 또는 수술(피부 필러, 광회춘술, 화학/기계적 박피, 안면성형술 등)이 계획되어 있는 자 <p>9) 다음 기간 동안 레티노이드 계열 의약품(이소트레티노인, 알리트레티노인 등)을 투여받은 자</p> <ul style="list-style-type: none"> - 스크리닝 전 ○개월 이내 : 경구용 등 전신적 제제 - 스크리닝 전 ○개월 이내 : 안면부에 사용된 국소적 제제 <p>10) 임부 및 수유부, 임상시험 기간 동안 임신계획이 있거나 의학적으로 허용된 피임 방법*에 동의하지 않는 자</p> <p>* 호르몬성 피임법, 자궁 내 장치(IUD[Intrauterine device] 또는 IUS[Intrauterine system]), 난관결찰, 이중 차단법(남성용 콘돔, 여성용 콘돔, 자궁경부 캡, 피임용 격막, 피임용 스펀지와 같은 차단법의 복합적 사용), 살정자제를 병용한 단일 차단법)</p> <p>11) 시험자가 판단하기에 임상시험 참여에 부적합한 동반질환(예. 악성종양, 면역결핍 등)이 있는 자</p> <p>12) 임상시험용의약품 투여 전 7일 이내 항응고제, 항혈소판제 또는 전신적 NSAIDs를 투여받은 자(단, 항혈전 목적으로 투여하는 저용량 아스피린(325 mg/day 이하)은 허용)</p> <p>13) 기타 시험자에 의해 본 임상시험에 참여하기에 부적합한 것으로 판단된 자</p>
평가편수	<p><u>유효성 평가변수</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 일차 유효성 평가변수 <p>임상시험용의약품 투여 4주 후 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율*</p> <p>* 시험자 평가 등급이 “0” 또는 “1”이면서 베이스라인 대비 미간주름(FWS) 평가가 2점 이상 개선된 경우</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • 이차 유효성 평가 변수 ① 임상시험용 의약품 투여 8, 12, 16주 후 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율* ② 임상시험용 의약품 투여 4, 8, 12, 16주 후 시험자 현장 평가에 따른 평상시 미간주름 개선율* ③ 임상시험용 의약품 투여 4, 8, 12, 16주 후 독립적 평가자의 사진 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율* ④ 임상시험용 의약품 투여 4, 8, 12, 16주 후 독립적 평가자의 사진 평가에 따른 평상시 미간주름 개선율* ⑤ 임상시험용 의약품 투여 4, 8, 12, 16주 후 시험대상자 평가에 따른 미간주름 개선율** ⑥ 임상시험용 의약품 투여 4, 8, 12, 16주 후 시험대상자 만족도*** <p>* 시험자 평가 등급이 “0” 또는 “1”이면서 베이스라인 대비 미간주름 (FWS) 평가가 2점 이상 개선된 경우</p> <p>** 시험대상자 미간주름평가(SGA) 점수가 +2점 이상인 경우</p> <p>*** 시험대상자 만족도 평가 점수(PS)가 6점 이상인 경우</p> <p><u>안전성 평가변수</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 이상사례 • 임상실험실 검사(혈액학적/혈액생화학적 검사, 소변검사) • 활력징후 • 신체검진 • 중화항체
통계분석방법	<p><u>시험대상자수 산출근거</u></p> <p>중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인 대상으로 시험군과 대조군의 유효성을 비교하여 비열등성을 평가하는 것으로 다음의 가설을 만족하고자 한다. 본 임상시험에서는 시험약의 비열등성을 입증하기 위한 시험 대상자 수를 산출하기 위하여 <i>이전 임상시험 결과</i>, 근거문헌(OOO, OOO) 등에서 실시한 임상시험 결과를 인용하였다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • $H_0 : P_t - P_c \leq \delta$ $H_1 : P_t - P_c > \delta$ • P_t 시험약의 OOO개선율, P_c 대조약의 OOO개선율

- 유의수준 $\alpha = 0.025$ (단측검정)
- 검정력 80%
- 비열등성 마진 $\delta - 00\%$

상기 조건에 따라 필요한 대상자 수는 군당 000이며, 00% 탈락율을 고려하면 군당 000명을 모집할 예정이다.

통계분석의 일반적 원칙

SAP는 첫 번째 시험대상자의 첫 번째 방문 전에 완료될 것이며 본 임상시험계획서에의 통계분석보다 기술적이고 자세한 설명을 포함할 것이다. 임상시험계획서에서는 일차 및 주요 이차 평가변수를 포함하는 가장 중요한 평가변수에 대해 계획된 통계분석의 요약이다. 범주형 변수는 빈도와 백분율을 제시하며, 필요한 경우 95% 양측 신뢰구간을 제시한다. 어떤 시점에서 결측치가 발생되거나 임상시험이 종료되기 전에 시험대상자가 탈락하면 계획된 통계분석법에 따라 분석한다.

분석군

SAS은 무작위배정 후 임상시험용의약품을 투여받은 모든 대상으로 한다. FAS은 무작위배정 후 임상시험용의약품을 투여받고 적어도 하나의 유효성 평가변수에 대한 결과가 있는 시험대상자이다. PPS은 FAS 중 중대한 임상시험 계획서 위반없이 임상시험을 완료한 대상자이다.

안전성 분석

- 이상사례

모든 이상사례는 최신 MedDRA(버전 00.0)를 이용하여 SOC(System Organ Class) 및 PT(Preferred Term)에 따라 코드화하고 코드화된 이상사례별 발생한 시험대상자 수, 발생률 및 발생 건수를 제시한다.

발생된 이상사례의 종류를 인과관계, 중증도, 조치 등에 따라 구분하고 각각의 빈도, 발현율 및 발생 건수를 산출한다.

- 실험실적 검사, 신체검사, 활력징후

연속형 변수는 기술 통계량(대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최소값, 최대값)을 제시하고 범주형 변수는 빈도와 백분율을 제시한다.

다.

유효성 분석

주분석군은 PPS이며 FAS에 대해서도 민감도를 분석한다. 베이스라인 대비 4, 8, 12, 16주 시점에서 개선된 대상자의 빈도와 백분율을 제시하고, 각 군별 미간주름 개선율에 대한 95% 양측 신뢰구간도 함께 제시한다.

투여 후 4주 시점에 대조군 대비 시험군의 비열등성을 입증하기 위해 투여 후 4주 시험자 현장 평가에 따른 인상쓸 때의 미간주름 개선율을 비교 평가한다.

일정표[예시]

☞ 의약품 투여 시작을 기준으로 하여 치료이익의 지속성을 측정하기에 충분하도록 기간을 설정한다. 또한 미간주름 개선에 장기적으로 반복투여 될 수 있으므로 개발 시 반복투여 용량의 안전성을 평가하기 위해 반복 투여를 포함하는 임상시험 실시 및 임상시험 기간 중 면역학적 영향 평가(중화항체 생성 여부)를 고려할 것을 권장한다.

Period	스크리닝	베이스라인	중간방문			종료방문 ⁹⁾	예정되지 않은 방문	
			3	4	5			6
Visit	1	2	3	4	5	6		
Week	~ 2주	0주	4주	8주	12주	16주		
Visit Window	-	-	4주±1주	8주±1주	12주±1주	16주±1주		
시험대상자 동의 ¹⁾	√							
인구학적 기초 정보	√							
병력/수술력 조사	√	√						
신체검진	√	√	√	√	√	√	√	
활력징후 측정 ²⁾	√	√	√	√	√	√	√	
임상실험실 검사 ³⁾	√		√			√	√	
임신검사 ⁴⁾	√					√	√	
시험자 미간 주름 평가	√	√	√	√	√	√	√	
미간주름 사진 촬영 ⁵⁾		√	√	√	√	√	√	
시험대상자 미간주름 평가			√	√	√	√	√	
시험대상자 만족도 평가			√	√	√	√	√	
선정/제외기준 평가	√	√						
무작위 배정		√						
임상시험용의약품 투여		√						
선행/병용약물 확인 ⁶⁾	√	√	√	√	√	√	√	
항체검사 혈액채취 ⁷⁾		√				√		
이상사례 확인 ⁸⁾		√	√	√	√	√	√	

- 1) 임상시험 시작 전, 임상시험의 목적과 내용에 대하여 대상자에게 상세히 설명한 후 서면 동의를 받는다. 서면 동의 취득은 어떠한 임상시험 과정보다도 앞서서 이루어져야 하며 동의서는 대상자가 직접 서명 및 날짜를 기입하는 것을 원칙으로 한다.
- 2) 혈압, 맥박, 체온을 측정하며, 혈압과 맥박수는 5분간 앉은 자세로 안정을 취한 후 측정한다.
- 3) 스크리닝 2주 이내에 실시한 검사 결과 값으로 대체할 수 있으며 검사항목은 다음과 같다.
 - 혈액학적 검사: RBC, Hemoglobin, Hematocrit, Platelets count, WBC, WBC Differential count (neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils, basophils)
 - 혈액화학적 검사: Glucose, BUN, Creatinine, Uric acid, Total protein, Total bilirubin, Albumin, ALP, ALT, AST, GGT (γ -GT), Total Cholesterol
 - 소변 검사: Protein (Albumin), Glucose, Bilirubin, Ketones, WBC, Blood (RBC)
- 4) 가임 여성에 한하여 Serum-hCG 검사를 실시한다.
- 5) 방문 때마다 시험대상자의 인상 쓸 때와 평상시의 사진을 촬영하여 독립평가자가 사진 평가를 실시한다.
- 6) 베이스라인 방문 시 〇개월 이내의 보툴리눔독소제 투여력 조사를 포함한다.
- 7) 항체시험을 위한 혈액을 〇mL 정도 채취한다.
- 8) 임상시험용 의약품 투여 후 발생하는 모든 이상사례를 수집한다. 또한 임상시험용 의약품 투여 후 30분 이내 급성 이상사례를 확인한다.
- 9) 무작위배정 이후 중도탈락한 대상자는 가능한 빠른 시일 내에 종료방문에 해당하는 절차를 수행하도록 한다.

1. 서론

☞ 서론에는 배경(개발 기원, 경위, 구조 및 기전, 대상 질환, 기존 치료법 등), 이론적 근거, 유익성·위험성 및 용량 설정 근거 등 임상시험 실시의 과학적 타당성을 입증할 수 있는 자료를 기반으로 임상시험 수행 및 용법·용량 설정에 대한 근거를 작성한다.

1.1 배경

☞ 임상시험용의약품의 개발 기원, 경위, 구조 및 기전, 대상 질환, 기존 치료법 등 전반적인 개요를 작성한다.

1.2 이론적 근거

☞ 임상시험 설계에 대한 이론적 근거를 작성한다.

1.3 유익성·위험성 평가

- ☞ 위험 평가 : 동일 혹은 유사제제의 비임상 및/또는 임상시험 결과 등 이용 가능한 자료를 토대로 잠재적 위해성 평가
- ☞ 유익성 평가 : 대상 질환의 개선에 대한 필요성 등
- ☞ 전반적인 유익성/위험성에 대한 결론 요약

1.4 용량 설정의 근거

☞ 유사제제의 비임상 및/또는 임상시험에서의 안전성 및 유효성 결과, 개발물질에 대한 비임상시험 등 이용 가능한 과거 자료 및 개발과정 중 얻어진 결과를 토대로 용량 선정에 대한 타당한 근거를 제시한다.

2. 시험목적

중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인 대상으로 000(시험약) 및 000(대조약)의 유효성과 안전성을 비교 평가한다.

3. 시험모집단

3.1 시험대상자 수

☞ 목표한 시험대상자의 수를 가설에 근거하여 산출 근거 및 가설 등을 기술한다.

중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인 대상으로 시험군과 대조군의 유효성을 비교하여 비열등성을 평가하는 것으로 시험군과 대조군을 다음의 가설을 만족하고자 한다. 본 임상시험에서는 시험약의 비열등성을 입증하기 위한 시험 대상자 수를 산출하기 위하여 이전 임상시험 결과, 근거문헌(000, 000) 등에서 실시한 임상시험 결과를 인용하였다.

- $H_0 : P_t - P_c \leq \delta$ $H_1 : P_t - P_c > \delta$
- P_t 시험약의 000개선율, P_c 대조약의 000개선율
- 유의수준 $\alpha = 0.025$ (단측검정)
- 검정력 80%
- 비열등성 마진 $\delta - 000\%$
- 배정비 1:1

- 산출식
$$n = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2}{(\epsilon - \delta)^2} (p_t(1 - p_t) + p_c(1 - p_c))$$

상기 조건에 따라 필요한 대상자 수는 군당 000이며, 00% 탈락율을 고려하면 군당 000명을 모집할 예정이다.

3.2 선정기준

☞ 대상 환자군이 인위적으로 좁게 선정되지 않도록 하는 것이 중요하다. 향후 제품을 사용하게 될 집단을 적절하게 대표할 수 있도록 한다.

- 1) 만 19세 이상 만 65세 미만의 성인
- 2) 스크리닝 시 미간을 최대한 인상 쓸 때(찌푸렸을 때), 시험자가 평가한 미간주름의

점수가 2점(중등증) 이상인 자

- 3) 임상시험의 절차에 따라 방문일정을 준수할 수 있는 자
- 4) 자발적으로 동의서에 서명한 자

3.3 제외기준

- 1) 임상시험 의약품이나 해당 성분에 알러지 또는 과민증이 있는 자
- 2) 전신성 신경근접합부 장애를 가진 자(중증근무력증, Lambert- Eaton 증후군, 근위축성측색경화증 등)
- 3) 투여 부위에 감염이 있거나 피부 질환을 가진 자
- 4) 안면 구조적 또는 물리적 영향으로 개선이 어려운 자(예. 안검신경마비, 안검하수, 현저한 얼굴 비대칭 등)
- 5) 스크리닝 전 ○주 이내 다음과 같은 근이완작용을 가진 약물을 투여받은 자
 - 근이완제(염화투보쿠라린, 단트롤렌나트륨, 바클로펜 등),
 - 염산스펙티노마이신
 - 아미노글리코시드계 항생제(황산겐타마이신, 황산네오마이신 등)
 - 폴리펩티드계 항생제(황산폴리믹신B 등)
 - 테트라사이클린계 항생제
 - 린코마이신계 항생제
 - 항콜린제(브롬화부틸스코폴라민, 염산트리헥시페니딜 등)
 - 벤조디아제핀계 및 이와 유사한 약제(디아제팜, 에티졸람 등)
 - 벤자미드계 약제(염산티아프리드, 설피리드 등)
 - 기타 근이완작용을 가진 약물
- 6) 스크리닝 전 ○개월 이내에 보툴리눔독소제제를 투여받거나 임상시험 기간 동안 보툴리눔 독소제제 치료가 예측되는 자
- 7) 스크리닝 전 ○개월 이내 다른 임상시험에 참여하여 임상시험의약품/의료기기를 투여받은 경험이 있는 자
- 8) 다음 기간 동안 미간 또는 이마 부위의 유효성 평가에 영향을 줄 수 있는 수술 또는 시술력이 있거나 계획된 자
 - 스크리닝 전 ○○개월 이내 : 영구 연부조직 증강술(permanent soft tissue augmentation), 안면거상술(face lifting), 보형물(implant), 지방이식
 - 스크리닝 전 ○개월 이내 : 주성분 히알루론산 또는 콜라겐 피부필러, 진피재생치료(dermal resurfacing), 화학/기계적 박피, 피부 필링(peel), 광회춘술(dermal photorejuvenation)
 - 스크리닝 전 ○○개월 이내 : 주성분 히알루론산/콜라겐 외 피부 필러, 반영구 필러(nonpermanent soft tissue filler)

- 임상시험 기간 동안 안면미용시술 또는 수술(피부 필러, 광회춘술, 화학/기계적 박피, 안면성형술 등)이 계획되어 있는 자
- 9) 다음 기간 동안 레티노이드 계열 의약품(이소트레티노인, 알리트레티노인 등)을 투여받은 자
 - 스크리닝 전 ○개월 이내 : 경구용 등 전신적 제제
 - 스크리닝 전 ○개월 이내 : 안면부에 사용된 국소적 제제
- 10) 임부 및 수유부, 임상시험 기간 동안 임신계획이 있거나 의학적으로 허용된 피임 방법*에 동의하지 않는 자
 - * 호르몬성 피임법, 자궁 내 장치(IUD[Intrauterine device] 또는 IUS[Intrauterine system]), 난관결찰, 이중 차단법(남성용 콘돔, 여성용 콘돔, 자궁경부 캡, 피임용 격막, 피임용 스펀지와 같은 차단법의 복합적 사용), 살정자제를 병용한 단일 차단법)
- 11) 시험자가 판단하기에 임상시험 참여에 부적합한 동반질환(예. 악성종양, 면역결핍 등)이 있는 자
- 12) 임상시험용 의약품 투여 전 7일 이내 항응고제, 항혈소판제 또는 전신적 NSAIDs를 투여받은 자(단, 항혈전 목적으로 투여하는 저용량 아스피린(325 mg/day 이하)은 허용)
- 13) 기타 시험자에 의해 본 임상시험에 참여하기에 부적합한 것으로 판단된 자

3.4 중도탈락기준

배정 또는 무작위배정 되었으나 어떤 이유에서든지 본 임상시험 전 기간에 참여할 수 없는 시험대상자는 탈락으로 분류된다. 시험대상자는 본인의 요청에 의해 언제든지 시험을 중단하거나, 안전, 행위 또는 행정상의 이유로 시험자 혹은 의뢰자의 재량에 의해 언제든지 중도탈락 할 수 있다. 시험자는 중도탈락 사유에 관하여 질문하고, 마지막 방문을 하도록 요청하여야 하며, 해당하는 경우에는 해결되지 않은 이상사례에 관하여 대상자를 추적 관찰하도록 최대한 노력하여야 한다. 시험대상자가 임상시험을 중단 요청하거나 시험자와 의뢰자간 논의에 따라 중지 및 탈락될 수 있는 경우는 다음과 같다.

- ① 시험대상자가 임상시험 참여 중단을 요청한 경우
- ② 임상시험 진행 중 선정/제외기준의 위반이 발견되는 경우
- ③ 이상사례 또는 중대한 이상사례 발생으로 시험자에 의해 시험대상자가 임상시험에 참여가 어렵다고 판단되는 경우
- ④ 임상시험 기간 동안 병용금지 약물을 투여하였거나 병용금지 요법(치료)을 실시한 경우, 또는 병용금지 약물/치료를 통한 처치가 필요하다고 판단된 경우
- ⑤ 시험대상자에 대한 추적관찰이 불가능한 경우
- ⑥ 시험대상자가 임상시험 진행 중 임신하는 경우

- ⑦ 시험대상자가 시험책임자 또는 시험담당자의 지시에 불응하는 경우
- ⑧ 기타 의뢰자 또는 시험자의 판단에 의해 임상시험의 진행이 적합하지 못하다고 판단되는 경우

시험중지 및 탈락한 모든 경우에 있어서 그 원인과 중지 및 탈락 일자가 증례기록서와 대상자 의무 기록에 기록되어야 한다. 시험대상자의 중도탈락의 사유가 이상사례 때문 인지 확인하기 위하여 가능한 추적 조사되어야 하며, 이상사례일 경우 그 결과는 이상사례를 포함한 안전성의 평가기준, 평가방법 및 보고 방법에 따라서 보고되어야 한다. 또한 시험대상자에게 임상시험용의약품 투여에서 기인한 수용 불가능한 독성이 발생하는 경우, 해당 기관의 치료 가이드라인에 따라 보조 치료를 받게 된다. 본 임상시험을 중단한 경우 임상시험계획서 대로 시험을 완료하지 못했더라도 임상시험용의약품을 투여한 모든 대상자는 가능한 경우 안전성 평가를 위해 종료방문(V6)에 예정된 모든 검사가 실시되도록 노력해야 한다. 중도탈락한 시험대상자는 임상시험 재참여가 불가능하다.

4. 시험 설계 내용

4.1 시험기간

○○○○.○○.○○ 승인일로부터 약 ○○개월

4.2 배정

- ☞ 무작위배정은 임상시험 과정에서 발생할 수 있는 비뮴립(bias)을 줄이기 위해 확률의 원리에 따라 시험대상자를 각 치료군에 배정하는 과정을 말하며 시험군 및 대조군을 무작위 배정하는 경우 무작위 배정하는 방법을 기술한다.
- ☞ 또한 연령, 기관 등 층화 요인이 있는 경우 이를 고려하여 무작위배정이 되도록 한다.

선정·제외기준에 적합한 시험대상자는 사전에 생성된 무작위배정 목록에 따라 각 군에 배정된다. 무작위배정번호는 본 임상시험과 독립된 통계학자가 무작위배정을 계획하며 무작위배정 관리자는 Block 크기를 투여군 수의 배수 중 임의로 설정하여 SAS(version 9.4 이상) 프로그램을 통해 무작위배정표를 생성한다. 무작위배정 관리자는 임상시험 시작 전에 무작위배정 코드를 임상시험 의뢰자의 임상시험용의약품 포장 담당자에게 전달하고 의뢰자는 임상시험용의약품 포장 시 임상시험용의약품 라벨을 부착한 후 해

당 임상시험실시기관의 관리약사에 임상시험용의약품을 인계한다. 시험책임자, 시험담당자 및 코디네이터가 중앙등록센터의 쌍방향 웹 반응시스템(Interactive web response system, IWRS)을 이용하여 무작위배정한다. 서면 동의가 이루어진 순서에 따라 스크리닝 번호를 부여받는다. 이후 선정·제외기준에 적합한 경우에 한하여 등록되는 순서에 따라 무작위 배정되어 고유한 무작위배정 번호를 부여받는다.

4.3 이중눈가림 유지 및 해제

- ☞ 눈가림을 계획하였다면 눈가림 방법 및 응급상황에서 눈가림 해제하는 방법을 기술한다.
- ☞ 미간주름의 일시적 개선에 대한 유효성 평가에는 일정 수준의 주관적 견해가 포함될 수 있다. 따라서 가능한 시험대상자와 평가자에 대한 이중눈가림을 유지하는 것이 중요하다. 만일 치료의 효과가 실제적으로 균간 차이가 있을 것으로 예상된다면(예. 보툴리눔 독소제제 이전 투여력 등) 이러한 인자를 고려하여 층화 배정하는 것이 바람직하다.

시험약과 대조약의 성상이 상이함으로 이중눈가림 유지를 위하여 본 임상시험에서는 임상시험기관 소속의 비눈가림 담당자(임상시험용의약품 회석 및 조제 담당자, 관리약사)를 두어 눈가림의 질적 수준을 유지할 것이다. 비눈가림 담당자는 임상시험과 관련하여 사전에 지정된 업무만을 수행하여야 한다. 또한 시험기관의 임상시험용의약품 수량, 불출 등의 확인은 별도의 비눈가림 모니터요원이 담당한다. 비눈가림 담당자는 임상시험과 관련하여 약국 모니터링과 조제 및 투여 관련 모니터링 등 해당 업무만을 수행해야 하며, 독립적 업무 수행에 대한 문서를 남긴다. 임상시험용의약품의 회석 및 조제는 별도의 지정된 장소에서 투여 준비를 하도록 하고 투여를 담당하는 시험자에게는 동일한 성상의 충전된 주사기를 전달하여 눈가림의 질적 수준을 유지할 것이다.

눈가림을 해제하는 것은 사례별로 고려되어야 하며, 심각한 의학적 응급상황일 경우에 고려되어야 한다. 일반적으로 눈가림은 투여군에 대한 정보가 시험대상자 치료에 영향을 미칠 경우에만 해제되어야 한다. 시험책임자가 눈가림을 해제할 필요가 있다고 생각하는 경우 의뢰자 또는 시험책임자에게 연락을 통해 눈가림 해제에 대한 동의를 얻은 후 시험책임자가 눈가림을 해제한다. 이 경우 눈가림 해제에 대한 기록을 남겨 문서로서 보관한다. 무작위배정 코드가 해제된 시험대상자는 임상시험을 지속할 수 없다.

5. 시험 종료 및 조기 중단 기준

5.1 의뢰자

임상시험실시기관, 시험자 또는 의뢰자로부터 위임을 받은 자가 GCP, 임상시험계획서, 계약사항 및 관계 법령 및 규정 등을 포함한 기본적인 의무사항을 준수하지 않는다면 의뢰자는 즉시 이를 시정하고 조치를 취할 것이다. 다음의 사항이 발생할 경우, 의뢰자는 임상시험 전체 또는 특정 임상시험실시기관에서의 임상시험조기 중지를 결정할 수 있다.

- 1) 전체 또는 특정 임상시험실시기관에서 목표한 수의 대상자 등록에 실패한 경우
- 2) 임상시험 지속에 중요한 영향을 미칠 수 있는 유효성/안전성 정보가 발생한 경우
- 3) 임상시험실시기관 또는 시험자에 의한 GCP, 임상시험 계획서, 계약사항 및 관계 법령 및 규정의 위반 정도가 임상시험 지속에 문제를 야기하는 경우
- 4) 임상시험 지속에 중요한 영향을 미칠 수 있는 기타 행정적 이유

임상시험이 조기 종료되거나 중지된 경우 의뢰자는 시험책임자, 식품의약품안전처장에게 해당 사실과 사유를 신속히 문서로 보고하여야 하며, 다기관 임상시험의 경우에는 다른 임상시험실시기관의 시험책임자에게도 해당 사실과 사유를 문서로 통지하여야 한다.

5.2 시험자

의뢰자가 임상시험을 조기 종료하거나 중지시켰을 경우 시험책임자는 이 사실을 임상시험심사위원회에 즉시 알리고, 조기 종료 및 중지에 대한 상세한 사유서를 제출하여야 하며, 대상자에게도 즉시 알리고 적절한 조치와 추적조사가 이루어질 수 있도록 하여야 한다. 시험책임자가 임상시험을 조기 종료하거나 중지하고자 할 경우 시험책임자는 이 사실을 의뢰자에게 사전에 알려야 하며, 결정된 사항 및 그 사유를 임상시험심사 위원회에 즉시 알리고 조기 종료 및 중지에 대한 상세한 사유서를 제출하여야 한다.

본 임상시험의 시험책임자와 담당자는 임상시험 계획서의 위반이 발생하지 않도록 계획서에 대해 충분히 숙지하고 철저히 이행하여야 한다. 본 임상시험에서 임상시험용 의약품의 투약과 검사 일정 준수를 위하여 임상시험담당자는 해당일에 빠짐없이 대상자가 외래 방문할 수 있도록 적절한 조치, 예컨대 차기 방문시간에 대한 서면 통보나 전화 모니터링 등을 실시해야 한다. 반면, 부득이하게 발생된 계획서 위반 사항에 대해서는 담당 모니터 또는 의뢰자에 알리고 각 기관 임상시험심사위원회(IRB)의 규정에 따른 기한 내에 적절히 보고하도록 한다.

6. 임상시험용의약품의 정보 및 관리

6.1 표시 및 포장

☞ 임상시험용의약품(시험약 또는/ 및 대조약)에 대한 아래의 정보를 작성한다.

1) 시험약

- 제품의 코드명/ : 시험약 코드명/배치번호 기재. 용량군 별 코드명/배치번호가 상이할 배치번호 경우 각각 기재
- 성 상 및 제 형 : 육안으로 확인되는 시험약의 성상 및 제형 기재
- 저 장 방 법 : 시험약의 저장 조건(차광 유/무, 온도 등) 기재
- 사 용 기 간 : 시험약의 사용기간(제조일로부터 ~년/월) 기재
- 원료의약품 및 그 분량 : 용량군 별 시험약의 성분 및 함량 기재

<바이알 또는 프리필드시린지> 당

배합목적	성분	단위	함량
<주성분 또는 첨가제>	<주성분 또는 첨가제의 성분명>	<용량단위>	<용량>
<주성분 또는 첨가제>	<주성분 또는 첨가제의 성분명>	<용량단위>	<용량>
<주성분 또는 첨가제>	<주성분 또는 첨가제의 성분명>	<용량단위>	<용량>

2) 대조약

- 제품의 코드명/ : 대조약의 코드명 또는 제품명(성분명) 및 배치번호 기재 배치번호
- 성 상 및 제 형 : 육안으로 확인되는 위약의 성상 및 제형 기재
- 저 장 방 법 : 대조약의 저장 조건(차광 유/무, 온도 등) 기재
- 사 용 기 간 : 대조약의 사용기간(제조일로부터 ~년/월) 기재
- 원료의약품 및 그 분량 : 대조약의 성분 및 함량 기재

<바이알 또는 프리필드시린지> 당

배합목적	성분	단위	함량
<첨가제>	<첨가제의 성분명>	<용량단위>	<용량>
<첨가제>	<첨가제의 성분명>	<용량단위>	<용량>
<첨가제>	<첨가제의 성분명>	<용량단위>	<용량>

임상시험용의약품은 의뢰자가 제조 또는 구매한 후 임상시험실시기관의 관리약사에게

공급한다. 임상시험용의약품 라벨의 기재는 "의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 별표 11. 임상시험용의약품 제조"에 따르며, 아래와 같이 기입한다.

- ① 임상시험 목적으로만 사용 가능하다는 문구(예: "임상시험용")
- ② 임상시험용의약품 명칭 또는 식별표시
- ③ 배치번호 또는 코드번호
- ④ 의뢰자(임상시험계획 승인을 받은 자) 명칭, 주소 및 전화번호
- ⑤ 사용(유효)기한
- ⑥ 보관조건
- ⑦ 임상시험을 식별할 수 있는 참조 코드
- ⑧ 필요 시 대상자 식별 번호(Subject identification No.), 임상약 번호(Treatment No.), 방문 번호(Visit No.), 시험자 성명, 사용방법

단, 1차 포장 용기가 작아 상기 항목을 모두 기재할 수 없는 경우에는 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 별표 11에 따라 1차 포장용 라벨 상에 최소 기재 사항(임상시험용/임상약 명칭 또는 식별번호/배치번호 또는 코드번호/의뢰자명/참조코드/임상약 번호/사용기한)만을 표시하며, 2차 포장부터 전체 항목을 표시하도록 한다.

6.2 투여 용량 및 방법

○○○(희석액)으로 ○U/○ml가 되도록 희석한다. 30게이지 주사바늘을 사용하여 각 눈썹주름근(corrugator muscle)의 두 곳과 눈살근(procerus muscle)의 한 곳 총 5개 부위에 ○mL씩 총 ○U으로 1회 주사한다.

눈꺼풀처짐의 합병증을 줄이기 위해 특히 큰 눈썹 억제근을 가진 환자에서는 위눈꺼풀 올림근(levator palpebrae superioris) 근처의 주사는 피한다. 안쪽 눈썹주름근과 눈썹중앙에 주사할때는 안와 상연으로부터 최소 1cm 떨어진 곳에 주사하여야 한다.

투여 시 혈관에 투여하지 않도록 주의하여야 하며, 안와 가장자리 밑의 삼출을 막기 위해서 주사 전 엄지 또는 검지를 안와 가장자리 아래에 단단하게 놓는다. 주사하는 동안 바늘은 위쪽 중간을 향해야 하며, 주입 용량을 정확하게 해야 한다.

눈썹주름근(Corrugator muscle)과 눈둘레근(Orbicularis oculi muscle)이 이마 중간을 움직이며 미간안면주름을 만든다. 눈살근(Procerus muscle)과 눈썹내림근(depressor supercilii muscle)이 이마를 아래로 당긴다. 이러한 근육들에 의해 찡그림 또는 미간주름이 생성된다. 근육의 위치, 크기, 사용은 개개인별로 다양하므로 유효한 용량은 주입된 표면 근육을 작동시키는 환자 능력에 대한 전체 관찰에 의해 결정된다.

○○○(시험약)를 용해시키기 위해 ○○○(희석액)을 사용한다. 적당한 크기의 주사기에 적당량의 희석액을 넣는다. ○○○(시험약)에 거품이 일거나 유사한 세찬 동요가 일어나면 변성되므로, 바이알에 희석액을 서서히 넣는다.

진공상태에서 희석액이 바이알 속으로 넣어지지 않으면, 그 바이알을 폐기시킨다. 라벨에 용해시킨 날짜와 시간을 기록하고, 용해 후 24시간 내에 투여되어야 한다.

이 기간동안 용해된 ○○○(시험약)는 냉장고(2~8℃)에 저장해야 한다. 용해시킨 ○○○(시험약)는 무색투명하고 특기할만한 물질은 보이지 않아야 한다. 비경구 적용제제는 투여 전 특기할만한 물질과 변색 여부를 그 용액과 포장상태가 허락하는 한 언제나 시각적으로 세밀히 검사되어야 한다. 제제와 희석액에 보존제를 함유하지 않으므로 1바이알은 1명의 환자에게만 사용하도록 한다.

6.3 보관조건, 수불관리, 회수 및 폐기

임상시험용의약품은 적절한 보관조건(예. 냉장(2 ~ 8℃))에서 보관하며 시험책임자 및 담당자의 지시(처방) 없이는 사용할 수 없도록 한다. 의뢰자는 임상시험용의약품 등을 시험책임자와 협의하여 직접 관리약사에게 교부하여야 하며 인수증을 받아 보존하여야 한다.

관리약사는 임상시험용 의약품 등이 임상시험 이외의 목적으로 사용되지 않도록 보관, 관리하여야 한다. 관리약사는 임상시험용 의약품의 인수, 재고 관리, 대상자별 투약, 반납 등의 업무를 수행하고, 관련사항을 기록하며 해당 사항을 주기적으로 시험책임자에게 알려야 한다.

의뢰자는 임상시험 실시 중 임상시험용 의약품 등의 수량 및 보관상태 등을 확인하고 임상시험이 적절히 진행될 수 있도록 조치하여야 한다. 의뢰자는 임상시험의 중지 및 종료 또는 임상시험용 의약품에 문제가 발생하거나 사용기한 또는 유통기한 만료 등이 발생한 경우 미사용 임상시험용의약품 등을 회수하여 폐기하도록 한다. 이 때 관리약사는 미사용 임상시험용의약품을 의뢰자에게 반납하고 그 반납증을 보존하여야 한다.

임상시험 진행 중에 대상자에게 불출되어 사용된 임상시험용 의약품의 용기(바이알)는 각 임상시험실시기관의 규정 및 의뢰자에서 제공한 지침에 따라 각 임상시험실시기관에서 임상시험용의약품 투여 후 즉시 자체 폐기하도록 하며, 폐기 시에는 관련 기록을 남겨두어야 한다.

7. 시험의 방법 및 투여 계획

7.1 전반적인 시험의 방법

본 임상시험은 임상시험용 의약품의 안전성 평가를 위한 3상 임상시험은 무작위배정, 이중 눈가림, 활성대조군, 다기관 임상시험으로 계획되었다.

자발적으로 임상시험에 참여할 것을 서면으로 동의하면 스크리닝 검사를 실시하여 적합성을 평가한다. 방문 2에서 최종적으로 적합하다고 판정된 시험대상자에 한하여 시험군 또는 대조군에 무작위배정된다.

무작위배정번호가 부여된 대상자는 투여 부위에 임상시험용의약품을 *OU/Oml씩* 총 5부위에 1회 근육주사(IM)한다. 이후 4주 간격으로 4, 8, 12, 16주에 기관방문을 실시하여 임상시험용 의약품 투여 후 16주 동안 안전성 및 유효성을 평가한다.

방문 1	방문 2	방문 3	방문 4	방문 5	방문 6
-1주 이내	0주	4주±1주	8주±1주	12주±1주	16주±1주
스크리닝	무작위배정 시험약 투여*	중간방문			종료방문
	안전성 및 유효성 평가				

* 시험약 투여 후 30분 동안 관찰하여 급성 이상사례를 확인한다.

7.2 병용약물

시험대상자가 본 임상시험에 참여하기 이전부터 투약하고 있던 병용약물 중 본 임상시험의 결과 해석에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되는 병용약물은 시험자의 판단 하에 허용 가능하고, 기타 질환 또는 이상사례의 치료를 목적으로 일과성으로 사용되는 약물은 담당 의사와 상의를 통하여 병용 투여를 결정할 수 있다.

모든 병용약물 투여 시(타 질환 또는 이상반응 발현 시 치료약물 포함) 그 약물에 대한 정보(제품명, 투여목적, 투여 용량, 투여기간 등)를 대상자 증례기록서에 상세히 기록한다. 병용약물은 제품명, 투여 목적, 투여 용량 및 단위, 투여 기간(투여 시작일, 투여 종료일), 투여경로를 기록하며, 병용치료는 치료명, 목적, 기간(시작일, 종료일)을 기록한다.

7.3 병용금지 약물 및 요법

☞ 병용 투여 시 결과에 영향을 미칠 수 있는 약물들은 계획서에 명시하고 일부 사용을 허용하고자 하는 경우 타당한 설명 및 근거가 필요하다.

다음의 의약품은 임상시험 기간 동안 보툴리눔 독소제제와 상호작용이 있는 것으로 알

려져 증상의 개선 또는 악화에 영향을 줄 수 있으므로 병용투여를 금지한다.

1) 병용금지 약물

다음에 열거하는 약물은 임상시험기간 동안 병용투여를 금지한다.

- ① 보툴리눔 독소제제
- ② 전신 작용 근이완제: 염화투보쿠라린, 단트롤렌나트륨, 바클로펜 등
- ③ 전신 작용 아미노글리코시드계 항생제(Aminoglycoside antibiotics): 황산겐타마이신, 황산네오마이신 등
- ④ 전신 작용 스펙티노마이신(Spectinomycin), 전신 작용 폴리펩티드계(Polypeptide) 항생제(황산폴리믹신 B 등), 전신 작용 테트라사이클린(Tetracycline)계 항생제, 전신 작용 링크마이신(Lincomycin)계 항생제
- ⑤ 전신 작용 항콜린제: 브롬화부틸스코폴라민, 염산트리헥시페니딜 등
- ⑥ 벤조디아제핀계 및 이와 유사한 약제: 디아제팜, 에티졸람 등
- ⑦ 벤자미드계 약제: 염산티아프리드, 설피리드 등
- ⑧ 항응고제, 항혈소판제(단, 임상시험용 의약품 투여 후 7일 이후부터는 투여 가능하며 저용량 아스피린[325mg/day 이하]은 기간에 관계없이 임상시험 기간 중 투여 가능)
- ⑨ 국소적(안면부) 또는 전신(경구용 등) 투여 레티노이드 계열 의약품(이소트레티노인, 알리트레티노인 등)
- ⑩ 기타 전신적 근이완작용을 가진 약물
- ⑪ 임상시험용의약품 투여 부위를 포함한 안면에 적용하는 국소제제(마취크림 등)

2) 병용금지 치료

본 임상시험 기간 동안 미간 또는 이마 주위 주름에 영향을 줄 수 있는 시술 또는 수술(예: 안면성형술, 반영구 보형물, 피부 필러, 광희출술, 화학/기계적 박피 등)은 금지한다.

8. 시험의 절차 및 평가

8.1 방문일정

1) 방문 1(스크리닝, -2주 이내)

대상자는 사전 동의 절차가 완료되고 서면 동의서를 작성하면, 스크리닝 번호를 부여 받은 후 다음의 평가를 받는다. 단, 방문 1에서 실시하지 못한 검사의 경우 스크리닝 기간 내에 재방문하여 검사를 실시할 수 있다.

- 대상자의 정보(인구학적 기초 정보)와 병력/수술력(과거력 및 현병력)을 조사한다.
- 신체검진을 실시한다.
- 활력징후를 측정한다.
- 임상실험실 검사(혈액학적, 혈액화학적, 소변 검사)를 실시한다.
- 가임기 여성 대상자의 경우 임신반응 검사를 실시한다.
- 시험자는 시험대상자의 '인상 쓸 때'의 미간주름을 4점 척도로 평가한다.
- 선정/제외기준을 확인한다.
- 선행/병용약물(보툴리눔독소제 투여력 포함)을 조사/기록한다.
- 다음 방문일을 지정한다.

2) 방문 2(무작위 배정 및 임상시험용 의약품 투여, 0주)

최초 방문일 이후 2주 이내에 이루어지며, 이 방문에서 이루어져야 하는 평가는 다음과 같다. 방문 1에서 실시하지 못한 검사가 있는 경우, 방문 2의 무작위배정 전까지 실시할 수 있다.

병력/수술력, 신체검진, 활력징후 측정, 시험자의 미간주름 평가, 미간주름 사진촬영, 선정/제외기준, 선행/병용약물은 임상시험용의약품 투여 전 평가되어야 한다.

- 지난 방문과 비교하여 병력/수술력, 선행/병용약물 이력의 변화여부를 확인한다.
- 신체검진을 실시한다.
- 활력징후를 측정한다.
- 시험자는 시험대상자의 '인상 쓸 때'와 '평상시'에 대해 미간주름을 4점 척도로 평가한다.
- 시험대상자의 '인상 쓸 때'와 '평상시'에 대해 미간주름 사진 촬영한다.
- 선정/제외기준에 적합한 대상자가 선정되었는지 최종 평가한다.
- 무작위배정번호를 부여한다.
- 임상시험용의약품을 투여한다.
- 임상시험용의약품 투여 후 30분 동안 관찰하여 급성 이상사례를 평가한다.
- 임상시험용의약품 투여 전 항체형성 검사를 위해 채혈을 실시한다.
- 다음 방문일을 지정한다.

3) 방문 3(중간방문, 4주 ± 1주), 방문 4(중간방문, 8주 ± 1주), 방문 5(중간방문, 12주 ± 1주)

다음의 항목을 평가한다.

- 지난 방문과 비교하여 병용약물 이력의 변화여부를 확인한다.
- 신체검진을 실시한다.
- 활력징후를 측정한다.
- 임상실험실 검사(혈액학적, 혈액화학적, 소변 검사)를 실시한다(방문 3에만 해당).

- 시험자는 시험대상자의 '인상 쓸 때'와 '평상시'에 대해 미간주름을 4점 척도로 평가한다.
- 시험대상자의 '인상 쓸 때'와 '평상시'에 대해 미간주름 사진 촬영한다.
- 시험대상자에게 '대상자 미간주름 평가지' 질문을 통해 미간주름 개선도를 대상자가 9점 척도로 평가한다.
- 대상자에게 '대상자 만족도 평가' 질문을 통해 미간주름 치료 후 만족도를 대상자가 7점 척도로 평가한다.
- 이상사례 발현 여부를 조사한다.
- 다음 방문일을 지정한다.

4) 방문 6(종료방문, 16주 ± 1주)

임상시험 종료 방문으로 다음의 항목을 평가한다. 또한, 임상시험 중 중도탈락으로 시험을 중단하는 경우에도 다음의 항목을 평가한다.

- 지난 방문과 비교하여 병용약물 이력의 변화여부를 확인한다.
- 신체검진을 실시한다.
- 활력징후를 측정한다.
- 임상실험실 검사(혈액학적, 혈액화학적, 소변 검사)를 실시한다.
- 가임기 여성 대상자의 경우 임신반응 검사를 실시한다.
- 시험자는 시험대상자의 '인상 쓸 때'와 '평상시'에 대해 미간주름을 4점 척도로 평가한다.
- 시험대상자의 '인상 쓸 때'와 '평상시'에 대해 미간주름 사진 촬영한다.
- 시험대상자에게 '대상자 미간주름 평가지' 질문을 통해 미간주름 개선도를 대상자가 9점 척도로 평가한다.
- 대상자에게 '대상자 만족도 평가' 질문을 통해 미간주름 치료 후 만족도를 대상자가 7점 척도로 평가한다.
- 이상사례 발현 여부를 조사한다.

5) 예정되지 않은 방문

예정된 방문 외에 시험대상자의 요청 또는 시험자의 판단에 의해 필요하다고 판단될 때 동 절차가 수행될 수 있다. 예정되지 않은 방문으로 인해 방문 일정이 변경되어서는 안 된다.

- 지난 방문과 비교하여 병용약물 이력의 변화여부를 확인한다.
- 신체검진을 실시한다.
- 활력징후를 측정한다.
- 임상실험실 검사(혈액학적, 혈액화학적, 소변 검사)를 실시한다.

- 가임기 여성 대상자의 경우 임신반응 검사를 실시한다.
- 시험자는 시험대상자의 '인상 쓸 때'와 '평상시'에 대해 미간주름을 4점 척도로 평가한다.
- 시험대상자의 '인상 쓸 때'와 '평상시'에 대해 미간주름 사진 촬영한다.
- 시험대상자에게 '대상자 미간주름 평가지' 질문을 통해 미간주름 개선도를 대상자가 9점 척도로 평가한다.
- 대상자에게 '대상자 만족도 평가' 질문을 통해 미간주름 치료 후 만족도를 대상자가 7점 척도로 평가한다.
- 이상사례 발현 여부를 조사한다.

8.2 평가변수

1) 안전성 평가변수

- 이상사례
- 신체검진
- 임상실험실 검사(혈액학/혈액화학적 검사, 소변검사)
- 활력징후
- 중화항체

☞ 보툴리눔 독소제제에 의한 면역학적 영향 평가를 위해 중화항체 검사를 고려할 수 있다.

2) 유효성 평가변수

(1) 일차 유효성 평가변수

- 임상시험용의약품 투여 4주 후 시험자 평가(Investigator's assessment of glabellar line severity at maximum frown)에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율*
 - * 시험자 평가 등급이 "0" 또는 "1"이면서 베이스라인 대비 미간주름(FWS) 평가가 2점 이상 개선된 경우

(2) 이차 유효성 평가변수

- 임상시험용의약품 투여 8, 12, 16주 후 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율*
- 임상시험용의약품 투여 4, 8, 12, 16주 후 시험자 현장 평가에 따른 평상시 미간주름 개선율*
- 임상시험용의약품 투여 4, 8, 12, 16주 후 독립적 평가자의 사진 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율*

- 임상시험용의약품 투여 4, 8, 12, 16주 후 독립적 평가자의 사진 평가에 따른 평상 시 미간주름 개선율*
- 임상시험용의약품 투여 4, 8, 12, 16주 후 시험대상자 평가에 따른 미간주름 개선율**
- 임상시험용의약품 투여 4, 8, 12, 16주 후 시험대상자 만족도***

* 시험자 평가 등급이 "0" 또는 "1"이면서 베이스라인 대비 미간주름(FWS) 평가가 2점 이상 개선된 경우

** 시험대상자 미간주름평가(SGA) 점수가 +2점 이상인 경우

*** 시험대상자 만족도 평가 점수(PS)가 6점 이상인 경우

8.3 안전성 평가방법

임상시험용의약품 투여 이전에 확인된 의학적 및 임상적으로 유의한 비정상 소견은 모두 병력으로, 임상시험용의약품 투여 후 이상사례의 정의에 부합되는 임상적으로 유의한 비정상 소견은 이상사례로 수집한다. 이상사례에 대한 정보는 정기 또는 추가 방문 시에 대상자의 자발적인 보고 및 문진으로 확인하여 기록한다.

1) 이상사례

이상사례의 정의 및 수집과 기록, 평가 및 보고 절차는 본 계획서 '12. 이상사례' 항목을 참고한다. 특히 임상시험용의약품 접종 후 즉각적 이상사례가 나타날 수 있으므로 투여 후 30분간 즉각적 이상사례의 발생여부를 확인한다.

2) 신체검진

매 방문 시 시험대상자를 대상으로 시진·촉진·타진·청진을 통한 신체검진을 실시하여 건강 상태와 이상반응 여부 등을 확인한다. 신체검진 시에는 외관, 두/경부, 흉부/폐, 심장, 복부, 비뇨/생식계, 사지, 근골격계, 림프절 평가를 포함한다.

3) 임상실험실 검사

임상실험실 검사의 평가는 임상시험실시기관의 검사실에서 모든 대상자에게 임상시험 진행 일정표에 따라 실시한다. 일정표에 따른 평가 외에 시험자가 필요하다고 판단된 경우에는 추가 검사가 가능하다. 임상실험실 검사를 위한 채혈이 예정되어 있는 방문의 경우 대상자가 가능한 공복(검사 전 8 시간 이내에 물을 제외한 음료수나 음식 금기) 후 방문하도록 한다. 스크리닝(방문 1) 검사의 경우 2주 이내 실시한 검사 결과가 있는 경우 이를 이용할 수 있다. 또한 시험자 판단에 따라 스크리닝 기간동안 1 회에 한하여 재검사를 실시할 수 있으며, 재검사가 시행된 경우 최종 선정/제외기준 확인은 재검사 결과를 기준으로 한다.

검사 항목에는 다음이 포함된다.

- 혈액학적 검사 : RBC, Hemoglobin, Hematocrit, Platelets count, WBC, WBC Differential count(neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils, basophils)
- 혈액화학적 검사: Glucose, BUN, Creatinine, Uric acid, Total protein, Total bilirubin, Albumin, ALP, ALT, AST, GGT(γ -GT), Total Cholesterol
- 소변검사: Protein(Albumin), Glucose, Bilirubin, Ketone, WBC, Blood(RBC)

4) 활력징후

활력징후로는 혈압, 맥박, 고막체온을 측정한다. 임상시험 진행 일정표에 따라 매 기관 방문마다 가능한 계획된 검사 실시 이전에 실시하며, 5분간 안정을 취한 후 앉은 자세로 측정하도록 한다.

5) 중화항체

스크리닝 및 종료 방문 시 수행한다. 혈액을 통해 보툴리눔 독소 A에 대해 항체 여부를 확인한다. 중앙실험실에서 ○○○검사법을 이용하여 검체 내 보툴리눔 독소 특이 항체를 측정한다.

8.4 유효성 평가방법

- ☞ 일차 유효성 평가는 시험자가 측정도구로 평가한 결과를 이용하게 된다. 이에 미간주름의 일시적 개선에 대한 유효성 평가에는 일정 수준의 주관적 견해가 포함될 수 있으므로 시험자간 및 기관 간 미간주름 평가의 일관성을 위해 포토 가이드라인 및 교육·평가 등을 실시하여 결과의 신뢰성을 확보하도록 한다.
- ☞ 임상시험용의약품의 유효성과 관련된 시험대상자의 관점을 평가하기 위해 잘 정의되고, 타당하며 신뢰할 수 있는 환자보고결과 지표를 사용한다.

1) 시험자의 미간주름 평가

베이스라인과 임상시험용의약품 투여 후, 각 평가 시점에서 시험자는 시험대상자별 인상 쓸 때와 평상시 미간주름을 평가하고 사진을 확보하여 근거문서와 함께 보관한다. 시험자는 사전에 임상시험용의약품 투여 전·후에 대한 미간주름 평가 교육을 이수·완료하도록 한다.

[예시]

기준	점수	중증도	정의
인상 쓸 때	3	중증	주름이 확실하게 나타남

(최대 찌푸렸을 때)	2	중등증	가장 깊은 주름의 바닥이 표면에서 보이지 않음 주름이 확실하게 나타남 가장 깊은 주름의 바닥이 표면에서 보임
	1	경증	주름이 확인됨
	0	없음	주름이 확인되지 않음
	3	중증	주름선이 매우 명확하게 보임
평상시	2	중등증	주름선이 명확하게 보임
	1	경증	주름선이 약간 보임
	0	없음	주름선이 없음
	3	중증	주름선이 매우 명확하게 보임

* 참고문헌 : *Plast Reconstr Surg.* 112(4); 1089-98(2003)

2) 독립적 평가자의 미간주름 평가

독립적 평가자는 방문 2(베이스라인) 및 임상시험용 의약품 투여 후 각 방문 시점별 시험대상자의 '평상시'와 '인상 쓸 때' 사진에 대해 '미간주름 평가를 위한 포토가이드 라인'을 참고하여 FWS(Facial Wrinkle Scale) 4점 척도로 평가한다.

독립적 평가자는 사전에 임상시험용의약품 투여 전·후에 대한 미간주름 평가 교육을 이수·완료하도록 한다. 독립적 평가자의 미간주름 평가는 사전에 정한 절차에 따라 방문 2 ~ 방문 6에서 촬영된 사진을 사용하여 평가한다.

☞ 독립적 평가자에 의한 미간주름 평가 절차를 기재한다.

☞ 시험대상자의 미간주름 개선에 대한 시험자 및 독립적 평가자 간의 신뢰도를 평가하고 본 임상시험 유효성 평가의 정확성을 확인하도록 한다.

3) 시험대상자의 미간주름 평가

4, 8, 12, 16주 방문 시 시험대상자에게 임상시험용 의약품 투여 전과 비교하여 현재 미간주름 개선 정도에 대한 점수를 조사한다. 시험대상자의 미간주름 평가 점수가 +2 점 이상인 경우를 '개선'으로 평가한다. 대상자 미간주름 평가 점수는 다음과 같다.

[예시]

점수	정의
+4	완벽히 개선됨. 거의 100% 개선
+3	현저히 개선됨. 75% 개선
+2	보통 개선됨. 50% 개선
+1	조금 개선됨. 25% 개선
0	변화 없음. 별 차이가 없음
-1	조금 악화됨. 25% 악화

-2	보통 악화됨. 50% 악화
-3	현저히 악화됨. 75% 악화
-4	매우 현저하게 악화됨. 거의 100% 악화

* 참고문헌 : *Plast Reconstr Surg.* 120(5); 1386-1393(2007)

4) 시험대상자의 만족도 조사

4, 8, 12, 16주 방문 시 시험대상자에게 임상시험용 의약품 투여 전과 비교하여 각 평가 시점에 미간주름 개선효과에 대한 만족도 점수를 조사한다. 대상자의 미간주름 개선효과에 대한 만족도 평가 점수가 6점 이상인 경우를 '만족'으로 평가한다. 대상자 만족도 평가 점수는 다음과 같다.

[예시]

점수	정의
1	매우 불만족
2	불만족
3	약간 불만족
4	보통
5	약간 만족
6	만족
7	매우 만족

* 참고문헌 : *Plast Reconstr Surg.* 120(5); 1386-1393(2007)

8.5. 베이스라인 평가방법

1) 인구학적 기초 정보

임상시험에 들어가기 전, 본 임상시험의 목적과 내용에 대하여 대상자에게 상세히 설명하고 서면으로 동의를 받고, 서면 동의를 받는 순서에 따라 스크리닝 번호를 부여한 후 기초 정보를 조사한다. 기록 사항은 서면 동의 여부 및 동의 일자, 시험대상자의 성별, 생년월일, 연령, 신장, 체중, 가임 여부이다. 스크리닝 시점에 신장과 체중 측정 시, 체중은 겹옷 및 신발을 벗고 빈 주머니 상태에서 측정하도록 한다.

2) 병력/수술력 조사

문진과 과거 진료 기록 점검을 통하여 대상자의 병력에 대해 상세히 조사하여 기록한다. 스크리닝 전 ○개월 이내의 외과적 수술력, 알러지력 등을 포함한 과거력 및 현병력에 대하여 발생시기(발생년도 또는 발생년월), 스크리닝 시 지속여부를 기재한다. 스

크리닝 전 ○○개월 이내의 미간 또는 이마를 포함한 안면 부위에 시행된 수술/시술력을 함께 조사하며, 안면부의 켈로이드 형성, 비후흉터, 임상시험용의약품의 성분에 대한 과민 병력과 전신성 신경근접합부 장애, 안면신경마비 또는 안검하수 기왕력은 기간에 관계없이 조사한다.

3) 선행 및 병용 약물 투여력 조사

약물 투여력은 스크리닝 전 ○주 이내의 약물 투여력 및 투여현황(용법, 용량, 투여기간 등)에 대하여 조사한다. 이때 스크리닝 전 ○개월 이내의 보툴리눔 독소제제 투여력, 타 임상시험용의약품 투여력을 함께 조사한다.

스크리닝 시점의 약물 투여력 조사에서 확인된 내용과 비교하여 변화된 사항에 대하여 조사하고 만일 병용약물에 변화가 있다면 이를 근거문서에 자세하게 기록하여야 한다.

4) 임신반응검사

스크리닝 방문 및 종료 방문에서 불임수술 및 폐경이 확인된 대상자(surgical menopause 포함)를 제외한 가임기 여성의 경우 serum HCG 반응 검사를 통하여 임신 여부를 확인한다. 임신반응 검사 시행이 계획되지 않은 방문에서 필요시 추가 검사를 시행할 수 있으며, 해당 시점의 검사 결과가 양성일 경우 중도탈락된다. 가임기 여성은 초경을 경험하였고 성공적인 외과적불임(자궁적출술, 양측 난관 결찰 또는 양측 난소절제술) 또는 폐경이 아닌 여성으로 정의한다. 폐경은 다른 사유 없이 최후 월경 시기 (final menstrual period) 이후 12개월 이상 무월경으로 정의한다.

5) 중화항체

항체형성 검사는 베이스라인 방문(방문 2)에서 채혈(약 0mL)을 실시하고 중앙실험실에서 검사를 실시한다. 중앙실험실에서 ○○○검사법을 이용하여 검체 내 보툴리눔 독소 특이 항체를 측정한다.

9. 자료분석 및 통계학적 고려사항

9.1 분석군

1) 안전성 분석군(SAS, Safety Analysis Set)

SAS는 무작위배정 후 임상시험용의약품을 투여받은 모든 시험대상자이다. 안전성 자료는 안전성 분석군에 포함된 대상자로부터 분석되고, 무작위배정군과 실제 임상시험용의약품 투여군이 다른 경우에는 실제 임상시험용의약품 투여군을 기준으로 한다.

2) 유효성 분석군

주 분석군은 000이며 000에 대해서도 민감도를 분석한다.

(1) FAS(Full Analysis Set)

FAS는 무작위배정 후 임상시험용의약품을 투여받고 적어도 하나의 유효성 평가변수에 대한 자료를 얻을 수 있는 모든 시험대상자이다.

(2) PPS(Per-Protocol Set)

PPS는 FAS 중 중대한 임상시험계획서 위반 없이 임상시험을 완료한 대상자로 구성되며 PPS 제외기준은 다음과 같다.

중대한 임상시험 계획서 위반

- ① 동의서 미취득
- ② 선정기준/제외기준에 위배된 경우
- ③ 무작위배정 오류인 경우
- ④ 병용금지약물 및 요법 위반
- ⑤ 유효성 평가 결과를 도출할 수 없는 경우

상기 기준 외에 기타 임상시험을 중대하게 위반하였다고 판단된 대상자는 데이터베이스 잠금(Database lock) 이전 Blind meeting을 통하여 임상시험에 영향을 주었는지 종합적으로 고찰하여 PPS 제외 여부를 결정한다.

9.2 통계분석의 일반적 원칙

모든 통계적 검정은 유의수준(α) 5%에서 양측검정을 실시한다. 단, 비열등성 검정은 유의수준 2.5% 단측 검정을 실시하며 97.5% 단측 신뢰구간의 하한값을 이용한다.

연속형 자료에 대하여는 투여군별로 기술통계량(시험대상자 수, 평균, 표준편차, 최소값, 중앙값, 최대값)을 제시하고 범주형 자료의 경우 투여군별로 빈도와 백분율을 제시하며, 필요한 경우, 95% 양측 신뢰구간을 제시한다.

모든 통계분석은 SAP는 첫 번째 시험대상자의 첫 번째 방문 전에 완료될 것이며 본 임상시험계획서에의 통계분석보다 기술적이고 자세한 설명을 포함할 것이다. 임상시험계획서에서는 일차 및 주요 이차 평가변수를 포함하는 가장 중요한 평가변수에 대해 계획된 통계분석의 요약이다. 범주형 변수는 빈도와 백분율을 제시하며, 필요한 경우 95% 양측 신뢰구간을 제시한다. *계획된 분석법*을 이용하여 분석한다.

9.3 안전성 분석

1) 이상사례

주분석군은 SAS이다. 모든 이상사례는 최신 MedDRA(버전 00.0)를 이용하여 SOC(System Organ Class) 및 PT(Preferred Term)에 따라 코드화하고 코드화된 이상사례별 발생한 시험대상자 수/빈도, 발생률 및 발생 건수를 제시한다.

발현된 이상사례의 종류를 인과관계, 중증도, 조치, 결과, 약물치료, 급성 이상사례 등에 따라 구분하고 발현건수 및 백분율을 제시한다. 이상사례, 약물이상반응, 중대한 이상사례의 종류별 발현 대상자수 및 발현건수를 제시한다.

2) 임상실험실 검사

혈액학적/혈액화학적 항목별 및 방문 시점별로 기술통계량을 제시한다. 임상시험용의약품 투여 전(스크리닝) 대비 16주 시점의 항목별 변화량에 대해서도 기술통계량을 제시한다. 각 임상실험실 검사(혈액학적 검사, 혈액화학적 검사, 소변검사) 결과치에 대하여 임상시험용 의약품 투여 전(스크리닝)에 정상/임상적으로 유의하지 않은 비정상이었던 대상자가 임상시험용 의약품 투여 16주 후 임상적 유의한 비정상으로 변한 대상자 빈도와 비율을 제시한다.

3) 신체검진

신체검진은 임상시험용 의약품 투여 전(0주, 베이스라인) 대비 임상시험 종료 후 측정된 신체검진 결과를 비교하여 항목별로 임상적으로 유의한 변화를 가져온 대상자의 빈도 및 백분율로 요약한다.

4) 활력징후

방문시점별 기술 통계량(대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최소값, 최대값)을 제시하고 투여 전(0주, 베이스라인) 대비 이후 방문 시점까지의 각각 변화량에 대해서도 기술통계량을 제시한다.

9.4 유효성 분석

1) 일차 유효성 분석

임상시험용의약품 투여 후 4주 시점에 시험자 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선을 4점 척도로 평가된 인상 쓸 때의 미간주름 평가에 대하여, 각 군에서의 미간주름 개선율에 대한 95% 양측 정확 신뢰구간도 함께 제시한다. 두 군간의 미간주름 개선율

차이에 대해 97.5% *계획된 통계분석* 신뢰구간을 산출하고 97.5% 단측 신뢰구간의 하한치가 비열등성 허용한계인 -○○% 보다 크면 시험군이 대조군과 비교 시 열등하지 않다고 판단한다.

2) 이차 유효성 분석

- 임상시험용의약품 투여 8, 12, 16주 후 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율
- 임상시험용의약품 투여 4, 8, 12, 16주 후 시험자 현장 평가에 따른 평상시 미간주름 개선율
- 임상시험용의약품 투여 4, 8, 12, 16주 후 독립적 평가자의 사진 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율
- 임상시험용의약품 투여 4, 8, 12, 16주 후 독립적 평가자의 사진 평가에 따른 평상시 미간주름 개선율
- 임상시험용의약품 투여 4, 8, 12, 16주 후 시험대상자 평가에 따른 미간주름 개선율
- 임상시험용의약품 투여 4, 8, 12, 16주 후 시험대상자 만족 비율

각 방문별 평가의 분포(빈도와 백분율)를 4주, 8주, 12주 시점에 각각 제시하고 각 군에서의 미간주름 개선율에 대해 95% 양측 신뢰구간을 함께 제시한다. 두 군간의 미간주름 개선율 차이에 대해 95% 양측 신뢰구간도 제시하고 *계획된 통계 분석법에* 따라 분석한다.

9.5 중도탈락 또는 결측치 처리

어떤 시점에서 결측치가 발생되거나 임상시험이 종료되기 전에 시험대상자가 탈락하면 *계획된 통계 분석법에* 따라 분석한다.

9.6 중간분석

중간분석은 실시하지 않는다.

9.7 시험대상자 수 산출근거

중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인 대상으로 시험군과 대조군의 유효성을 비교하여 비열등성을 평가하는 것으로 다음의 가설을 만족하고자 한다. 본 임상시험에서는 시험약의 비열등성을 입증하기 위한 시험대상자 수를 산출하기 위하여 *이전 임상시험 결과, 근거문헌(○○○, ○○○)* 등에서 실시한 임상시험 결과를 인용하였다. 비열등성마진의 경우, 상기 문헌에 대하여 ○○으로 확인한 Botulinumtoxin type A의

위약군(Placebo) 대비 효과크기는 00.00%이며 95% 신뢰구간 하한은 00.00%로 확인하였다. 비열등성한계의 설정에 대한 FDA Guidance에 따르면, 본 임상시험에서는 활성대조약(Botulinumtoxin type A)의 효과를 약 00% 보존할 수 있는 -00%를 비열등성마진으로 설정하였다.

- $H_0 : P_t - P_c \leq \delta$ $H_1 : P_t - P_c > \delta$
- P_t 시험약의 000개선율, P_c 대조약의 000개선율
- 유의수준 $\alpha = 0.025$ (단측검정)
- 검정력 80%
- 비열등성 마진 $\delta - 00\%$
- 배정비 1:1

- 산출식
$$n = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2}{(\epsilon - \delta)^2} (p_t(1 - p_t) + p_c(1 - p_c))$$

상기 조건에 따라 필요한 대상자 수는 군당 000이며, 00% 탈락율을 고려하면 군당 000명을 등록될 것이다.

구분	시험군	대조군	계
시험대상자	000명	000명	000명

10. 이상사례

10.1. 이상사례의 정의

1) 이상사례(Adverse Event, AE)

임상시험용의약품을 투여한 대상자에게 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 증후(sign, 실험실적 검사결과의 이상 등을 포함한다), 증상(symptom), 또는 질병을 말하며, 해당 임상시험용 의약품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.

2) 약물이상반응(Adverse Drug Reaction, ADR)

임상시험용 의약품의 임의 용량에서 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응으로서 임상시험용 의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 경우를 말한다.

3) 예상하지 못한 약물이상반응(Unexpected Adverse Drug Reaction)

임상시험자료집 또는 의약품의 첨부문서 등 이용 가능한 의약품 관련 정보에 비추어 약물이상반응의 양상이나 위해의 정도에서 차이가 나는 것을 말한다.

4) 중대한 이상사례/약물이상반응(Serious AE/ADR)

임상시험용의약품의 임의의 용량에서 발생한 이상사례 또는 약물이상반응 중에서 다음 중 하나에 해당하는 경우를 말한다.

- ① 사망하거나 생명에 대한 위험이 발생한 경우
- ② 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우
- ③ 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우
- ④ 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우
- ⑥ ①부터 ④까지의 사례 외에 약물 의존성이나 남용의 발생 또는 혈액질환 등 그 밖에 의학적으로 중요한 상황이 발생하는 사례

단, 본 임상시험에서는 하기와 같은 사유로 내원한 경우 중대한 이상사례로 간주하지 않는다.

- 임상시험 전 계획된 입원
- 건강검진, 미용 및 요양을 위한 입원
- 응급실 방문 시 내원 시간이 24 시간을 초과하지 않은 경우. 그러나 시험자의 판단에 따라 24 시간을 초과하지 않더라도 중대한 이상사례로 간주될 수 있다.

위에서 열거한 상황이 아니더라도 의학적으로 환자의 안위와 건강 상태에 중대한 영향을 미칠 것으로 사료되는 상황이 발생한 경우, 담당의사 및 관련 전문가의 의학적 판단에 따라 중대한 이상사례로 간주할 것인가의 여부를 결정하고 이에 따라 적절한 조치를 취한다.

10.2 이상사례의 수집과 기록

이상사례는 임상시험용의약품 투여 이후 시점부터 최종 방문까지의 임상시험 기간 동안 수집한다. 임상시험용의약품 투여 전에 발생한 의학적 사건은 모두 현 병력으로 기록한다. 이상사례는 이상사례명, 지속시간(시작일 및 소실일), 중증도, 임상시험용의약품과의 인과관계, 임상시험용의약품에 대한 조치, 결과, 이상사례에 대한 교정치료, 급성 이상사례/중대한 이상사례 여부를 포함하여 보고되어야 한다. 이상사례의 기록 시 시험자는 각각의 증상이나 징후를 기록하기보다는 표준의학용어를 이용하여 종합적인 진단명이나 증상을 사용해야 한다. 임상시험 중 발생한 이상사례는 소실되거나 안정적인 결과를 나타내거나 대상자의 추적조사에 실패할 때까지 추적 조사되어야 한다. 추적관찰 종료시점에 소실일이 확인되지 않은 이상사례의 추적조사는 시험자의 판단에 따른

다. 시험자는 추적관찰 기간 종료 후 중대한 약물이상반응으로 평가되는 이상사례를 시험대상자로부터 보고받는 경우 의뢰자에게 보고하도록 한다. 임상시험 종료 후 발생한 이상사례는 중대하고 임상시험용의약품과 관련이 있는 경우에만 보고하도록 한다.

10.3 이상사례의 평가

1) 이상사례 중증도

시험자는 임상시험 기간 동안 보고된 이상사례 및 중대한 이상사례에 대해 다음의 분류 기준 중 하나로 중증도를 평가한다.

등급	정의
경증 (Grade 1, mild)	- 일시적 또는 경한 불편(<48시간); 의학적 개입/치료를 요하지 않음 - 일상 활동에 영향 없음
중등증 (Grade 2, moderate)	- 일상 활동에 경증 내지 중등증 제한(평소의 50% 이상 수행 가능) - 일부 도움이 필요할 수 있음(의학적 개입/치료를 요하지 않거나 최소한으로 필요)
중증 (Grade 3, severe)	- 일상 활동에 현저한 제한(평소의 50% 미만) - 대체로 일부 도움이 필요함(의학적 개입/치료를 요함, 입원 가능성 있음)

중대한 이상사례는 위의 정의에 따라 모두 중증(Severe)으로 평가될 수 있으며, 중증의 이상사례가 반드시 중대한 이상사례에 해당하는 것은 아니므로 혼돈해서는 안 된다.

2) 특별관심대상 이상사례(AESI)

임상시험용의약품 투여 후 발생하는 것으로 알려진 또는 가능한 위험으로 간주되는 임상적으로 중요한 예기치 못한 의학적 반응을 말한다. 독소의 국소 및 원거리 확산 가능성과 관련한 잠재적 위험성을 평가하기 위해 안검하수, 안구건조, 복시, 눈꺼풀 처짐과 같은 주변 근육으로 보툴리눔 독소가 확산되어 나타날 수 있는 증상들을 수집한다.

3) 인과관계 평가

이상사례 발생 시 임상시험용의약품과의 연관성 여부는 시험자가 아래와 같이 분류하여 평가하며, 최종 보고 시에는 '관련성 있음' 또는 '관련성 없음'의 2 단계 기준에 따라 평가한다.

① 명확히 관련성 있음(Definitely related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이 약 투여가 다른 어떤 이유보다 본제 투여에 의해 가장 개연성 있게 설명되는 경우
- 투여 중단으로 이상사례가 사라지는 경우

- 재투여(rechallenge, 가능한 경우에만 실시) 결과가 양성인 경우
- 이상사례가 이 약 또는 동일계열의 이 약에 대해 이미 알려져있는 정보와 일관된 양상을 보이는 경우

② 상당히 관련성 있음(Probably related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이 약 투여와 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상사례가 다른 원인보다 이 약 투여에 의해 더욱 개연성 있게 설명되는 경우
- 투여 중단으로 이상사례가 사라지는 경우

③ 관련이 있을 가능성이 있음(Possibly related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이 약 투여와 이상사례 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상사례가 다른 가능성 있는 원인들과 같은 수준으로 본제에 기인한다고 판단되는 경우
- 투여중단으로(실시된 경우) 이상사례가 사라지는 경우

④ 관련성이 적음(Probably not related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이상사례에 대해 보다 가능성 있는 다른 원인이 있는 경우
- 투여 중단 결과(실시된 경우)가 음성이거나 모호한 경우
- 임상약을 중단하였을 때 이상사례가 지속되었거나 모호한 경우

⑤ 평가 곤란(Conditional/unclassified)

- 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 추가 자료를 검토 중인 경우

⑥ 평가 불가능(Unassessable/unclassifiable)

- 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없고 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우

4) 이상사례에 대한 조치

☞ 발현된 이상사례에 대해 '약물 치료', '비약물 치료' 등 조치에 대한 상세 분류를 기재한다.

5) 이상사례에 대한 결과

☞ 발현된 이상사례에 대해 '회복 또는 해결', '회복 또는 해결되었으나 후유증' 등 결과에 대한 상세 분류를 기재한다.

6) 중대한 이상사례 보고

임상시험 기간 동안 발생하는 모든 중대한 이상사례는 임상시험용의약품과의 관련 여부와 상관 없이, 그리고 투여 여부와 무관하게 시험자가 인지한 때로부터 24시간 이내에 의뢰자에게 전화/팩스로 보고하며 소속 임상시험 실시기관 임상시험심사위원회

(IRB)에는 IRB에서 정한 기한 이내에 보고해야 한다. 임상시험 종료 시점 이후, 임상시험용 의약품 투여 후 발생한 이상사례는 시험대상자의 자발적 보고로 확인하며 중대하고 임상시험용의약품과 관련이 있는 경우에만 시험자가 의뢰자에게 보고하도록 한다.

중대한 이상사례의 의뢰자 보고 시 시험자는 시험대상자의 신상에 관한 비밀을 보호하기 위하여 시험대상자의 성명, 주민등록번호 및 주소 등의 신상정보를 대신하여 시험대상자 식별코드를 사용하여야 한다. 필요에 따라 일부 의학적 기록 사본이 요구되는 경우에도 식별코드를 제외한 신상정보는 가려질 것이다.

또한 시험자는 중대한 이상사례에 대한 추가 정보를 획득하면 추적보고를 실시하여야 한다. 시험자는 주기적으로 해당 중대한 이상사례가 종결(해당 이상약물반응의 소실 또는 추적조사의 불가 등)될 때까지 추적 조사하여 의뢰자 및 임상시험심사위원회(IRB)에 보고하여야 한다.

10.8 안전성 모니터링

안전성 모니터링은 본 임상시험의 위험 수준에 의거하여 시험책임자가 Protocol Safety Manager(PSM)의 역할을 담당하며, 임상시험 중 각 임상시험 실시기관별 시험책임자가 임상시험 계획서에 따라 해당 기관에 참여하는 시험대상자의 안전성을 모니터링할 예정이다. 시험책임자는 중대한 이상사례 및 약물이상반응의 발생시마다 해당 대상자의 자료 및 안전성 정보를 수집하고 검토하며, 이상사례, 예상하지 못한 문제, 계획서 미준수가 발생할 경우 임상시험계획서와 각 임상시험실시기관의 임상시험심사위원회(IRB) 규정, 그리고 GCP 및 관련 규정에 따라 의뢰자(CRO 포함) 및 IRB 에 보고를 진행한다. 또한 임상시험계획서 '5. 시험 종료 및 조기 중단 기준'에 따라 임상시험의 지속에 중요한 영향을 미칠 수 있는 안전성 정보가 발생한 경우 의뢰자에 시기적절하게 보고하고, 의뢰자는 의뢰자 SOP 에 따라 임상시험 지속 여부를 논의하여 결정한다.

10.9 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응의 보고 및 조치

임상시험 기간 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응(Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR)이 발생한 경우 의뢰자는 다음 각 항에서 정한 기간 내에 시험자, 식품의약품안전처장 및 필요한 경우 임상시험심사위원회에 보고하도록 한다. 세부사항은 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) [별표 4]의약품 임상시험 관리기준' 및 민원인 안내서 '의약품 임상시험 의뢰자의 안전성 평가 및 보고 시 고려사항'을 참조한다.

- ① 사망을 초래하거나 또는 생명을 위협하는 예상하지 못한 약물이상반응은 의뢰자가 해당 사실을 처음 보고받거나 알게 된 날부터 7일 이내에 전화, 팩스, 문서를 통해

가능한 빨리 보고하고, 약물이상반응 보고서에 따른 정보가 모두 보고되지 않은 경우 최초로 해당 약물이상반응에 대한 사실을 보고받거나 알게 된 날부터 15일 이내에 상세한 보고서를 추가로 보고하여야 한다.

- ② 그 밖의 모든 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응의 경우 의뢰자가 해당 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 15일 이내에 보고한다.

임상시험 중 "중대하고 예상하지 못한 약물이상반응(SUSAR)" 발생 시 시험책임자 및 담당자는 시험대상자의 안전에 만전을 기하여야 하며, 신속하고 적절한 조치를 취하여 이상사례를 최소화하여야 한다. 의뢰자는 보고한 약물이상반응의 추가적인 정보가 있는 경우에는 해당 약물이상반응이 종결(해당 약물이상반응이 사라지거나 추적조사가 불가능하게 된 것을 말한다)될 때까지 보고하여야 한다. 복수의 임상시험 실시기관에서 임상시험을 시행하는 경우에는 의뢰자는 시험책임자를 통하여 임상시험 실시기관에 조속하게 통보하여야 한다.

10.10 임신

여성 시험대상자의 임상시험 기간 중의 임신은 이상사례로 간주하지 않으며, 합병증이 없는 선택적 유산(치료적 유산은 해당하지 않음) 또는 건강한 신생아의 정상 출산을 위한 입원 또한 이상사례로 간주되지 않는다. 그러나 임상시험 기간 동안 여성 시험대상자가 임신을 하게 되는 경우, 임상시험에서 중도탈락 하도록 하고, 시험자는 임신 사실을 알게 된 후 24시간 이내에 임신보고서 양식을 작성하여 임상시험 의뢰자에게 보고하여야 한다. 시험자는 시험대상자가 임상시험 참여를 중단하거나 임상시험을 종료하더라도 이후 임신부와 태아의 경과에 대하여 출산 시까지 추적보고 하여야 한다. 또한 남성 시험대상자의 임상시험 참여 중 여성 파트너 또는 배우자가 임신을 하게 되는 경우, 대상자의 임신한 파트너 또는 배우자로부터 임신 정보 제공에 대한 동의를 얻은 후 해당 정보를 수집하여야 하며, 임신부와 태아의 경과에 대하여 출산 시까지 추적보고 한다. 시험자는 시험대상자의 임신한 파트너 또는 배우자의 서면 동의 시점으로부터 24시간 이내에 임신보고서 양식을 작성하여 임상시험 의뢰자에게 보고하여야 한다. 산모의 심각한 합병증, 자연유산, 자궁 외 임신, 사산, 신생아 사망, 선천성 기형 등이 발생한 경우에는 중대한 이상사례로 간주하고 시험자는 보고하여야 한다.

11. 자료관리

11.1 증례기록서와 근거 문서

본 임상시험의 자료는 전자 증례기록서(e-CRF)를 사용하여 수집될 것이며, FDA 21 CFR part 11 및/또는 식품의약품안전처 임상시험 전자 자료처리 가이드라인을 따른다.

것이다. 근거문서를 근거로 한 증례기록서 상의 자료는 근거문서와 일치하여야 하며, 시험자는 증례기록서에 입력된 모든 자료가 정확하고, 완결되며, 읽기 쉽고 시기 적절하도록 하여야 한다. 또한 증례기록서의 내용을 변경하거나 정정할 때는 원래의 내용을 알아볼 수 있어야 한다. e-CRF 를 사용하는 시험자 및/또는 지정된 자는 관련 교육을 이수해야 하며, EDC 시스템을 사용하기 위한 고유 계정을 할당받아야 한다. 시험자 및/또는 지정된 자가 임상시험에 더이상 참여하지 않는 경우, 시험자는 의뢰자(CRO 포함)에게 알려 그 사용자의 접근이 비활성화되도록 한다. 또한 시험자는 e-CRF 내 정보의 정확성, 완전성, 명확성 및 적시성에 대한 책임이 있다. e-CRF 는 각 임상시험 대상자별로 작성되며, 시험자 및/또는 지정된 자는 수집된 정보를 가능한 한 신속하게 작성해야 한다. e-CRF 내의 데이터는 근거문서와 일치하여야 하며, 시험자는 해당 임상 시험 실시기관에서 작성한 모든 e-CRF 를 확인하고 전자 서명한다. 모니터는 증례기록서와 근거문서를 대조하여 불일치하는 사항에 대하여 시험자에게 알리고, 적절한 수정을 요청할 것이다. 시험자 및/또는 지정된 자만 증례기록서와 근거문서를 입력 및 수정할 수 있다.

11.2 근거자료 열람

본 시험에 관련된 의뢰자, 모니터 및 점검자는 본 시험의 모니터링과 점검 및 진행사항 관리를 위한 목적으로 대상자의 기록을 열람할 수 있다. 시험자는 본 임상시험의 계약이 체결됨으로써 임상시험 의뢰자 또는 임상시험수탁기관의 모니터 및 점검자가 시험대상자의 차트와 증례기록서 기록을 검증하기 위하여 해당 문서를 열람하여 검토할 수도 있음을 숙지하여야 한다. 이러한 정보들은 기밀로 보관되어야 하며, 기밀 보관을 위한 시설과 그 관리기준을 갖추고 있어야 한다. 시험자는 임상시험수탁기관과 임상시험 의뢰자에게 필요한 지원을 보장하여야 한다. 시험자는 의뢰자, 규제기관, 임상시험심사위원회(IRB)의 권한이 있는 대리인이 임상시험 관련 절차와 데이터의 확인을 위해 임상시험 대상자의 원본 의무 기록에 직접 접근하여 검토할 수 있도록 승인해야 한다.

11.3 임상시험 자료 보관

시험자는 임상시험 실시와 관련된 각종 자료 및 기록들을 안전한 장소에 보관하고 보안을 유지하여야 하며, <임상시험용의약품의 개발 중단일 또는 품목허가일로부터 3년 간> 보존하도록 한다. 결과보고서 작성 완료 이후에는 임상시험 관련 문서를 보관책임자에게 인계하여야 하며, 시험자가 임상시험 관련 기록을 폐기하거나 다른 장소로 옮기고자 하는 경우 의뢰자에 미리 알려야 한다. 단, 식품의약품안전처장이 지시하거나 의뢰자가 필요하다고 판단한 경우에는 보관기간을 연장할 수 있다. 의뢰자는 자료의 보관 필요성 및 보관기간에 대해 시험자 및 임상시험 실시기관의 장에게 문서로 알려

야 하고, 더 이상 자료를 보관할 필요가 없다고 판단한 경우 의뢰자는 이 사실을 시험 책임자 및 임상시험 실시기관의 장에게 문서로 알려야 한다.

11.4 임상시험 결과보고서 및 출판

의뢰자는 모든 임상시험 실시기관으로부터의 자료가 완전하게 분석되면, 보고서를 준비하여 임상시험의 결과를 시험자에게 알리도록 한다. 본 임상시험으로부터 발생하는 모든 자료와 결과는 의뢰자가 소유하며 언제든지 본 임상시험 결과를 발표할 권리가 있다. 시험자는 의뢰자의 사전 서면 동의 없이 본 시험의 결과와 관련한 어떤 출판, 발표 또는 정보 공개도 수행하여서는 안 되며, 또한 시험담당자도 이를 준수할 수 있도록 확인해야 한다. 정확하고 검증된 자료만을 사용하기 위하여 시험자는 필수적으로 출판 또는 발표 전에 작성된 모든 출판 초안 또는 발표 원고를 의뢰자에게 제공하여 논의해야 하며, 서면 승인 이전까지 발표를 보류해야 한다. 다기관 임상시험의 경우, 임상시험 결과에 대해 시험자는 전체 임상시험 실시기관으로부터 모아진 결과를 발표하기 전에 자신이 속한 기관 또는 일부 기관의 결과를 발표하지 않는데 동의한다. 단, 전 임상시험 실시기관의 시험책임자와 의뢰자가 공식적으로 인정하는 경우는 예외로 한다.

12. 윤리적 고려 및 행정적 절차

12.1 임상시험계획서의 준수

시험자는 임상시험 계획서를 준수하여 임상시험을 실시하여야 한다. 시험대상자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요한 경우를 제외하고는 임상시험 계획서와 다르게 임상시험을 실시해서는 안 되며, 위반이 발생할 경우 그 사항 및 사유를 기록하여야 한다. 만약 시험자가 시험계획서의 위반이 임상시험의 수행을 개선 시킬 수 있다고 판단하더라도, 변경에 대한 의뢰자의 합의 및 임상시험심사위원회(필요한 경우 식품의약품안전처장 포함)의 승인을 얻기 전에 이를 실행해서는 안 된다.

12.2 임상시험계획서의 승인 및 변경

임상시험의 승인을 얻거나 승인받은 임상시험을 변경하여 실시하고자 하는 경우, 임상시험 단계별로 계획서 또는 변경 계획서에 대하여 임상시험심사위원회(IRB)의 승인을 받고, 필요한 경우 식품의약품안전처장의 승인을 받는다. 승인 이전에 대상자를 임상시험에 참여시킬 수 없다. 시험자는 임상시험의 변경 부분이 임상시험심사위원회(IRB)의 서면 승인 없이 시행되지 않도록 한다. 단, 시험대상자에게 명백한 즉각적인 위험을 제거하기 위한 경우는 예외로 한다.

12.3 시험대상자의 동의 절차

시험대상자 설명서 및 동의서는 임상시험심사위원회(IRB)에서 승인된 후 사용할 수 있다. 시험자는 헬싱키선언에 근거한 윤리적 원칙 및 의약품임상시험관리기준에 따라 대상자에게 동의를 받아야 한다. 시험자는 반드시 모든 임상시험 관련 절차를 시행하기에 앞서 시험대상자에게 임상시험에 대하여 충분히 설명하고 시험대상자로부터 서면 동의를 받아야 한다. 시험자는 서명된 동의서 원본을 시험자 파일에 보관하여야 하며, 서명된 동의서 사본 및 설명한 설명문은 시험대상자에게 제공하여야 한다. 시험대상자 설명서 및 동의서가 변경이 된다면 모든 변경사항은 해당 양식이 사용되기 전에 임상시험심사위원회(IRB)에 재승인을 받아야 하며, 진행 중인 시험대상자에게도 재동의를 받아야 한다. 이때 시험자는 고지 대상자, 고지 일시 및 고지 내용을 근거문서에 기록하여야 한다.

12.4 시험대상자의 안전보호에 관한 대책

시험자는 헬싱키 선언에 입각하여 대상자의 권리와 복지를 염두에 두고 임상시험을 실시하여야 하며, 본 임상시험에 참여하는 시험자들은 의약품임상시험관리기준, 임상시험 계획서 등에 대하여 숙지하고 임상시험을 실시하여야 한다. 시험자는 각 대상자에게 충분한 시간을 할애하여 면담 및 검사를 통하여 시험대상자 적합 여부 및 이상사례 발생 여부에 대하여 철저히 평가한다. 시험책임자는 의뢰자에게 주기적으로 이상사례, 시험진행, 상황, 결과 등에 대하여 보고하며, 임상시험 의뢰자는 주기적으로 임상시험 진행 상황에 대하여 관리한다.

12.5 취약한 환경에 있는 시험대상자 등록 시 보호에 관한 대책

‘취약한 환경에 있는 시험대상자(Vulnerable Subjects)’란 임상시험 참여와 관련한 이익에 대한 기대 또는 참여를 거부하는 경우 조직 위계 상 상급자로부터 받게 될 불이익에 대한 우려가 자발적인 참여 결정에 영향을 줄 가능성이 있는 시험대상자(의과대학·한의과대학·약학대학·치과대학·간호대학의 학생, 의료기관·연구소의 근무자, 제약회사의 직원, 군인 등을 말한다), 불치병에 걸린 사람, 제 27 조(‘의약품 등의 안전에 관한 규칙’)에 따른 집단시설에 수용되어있는 사람, 실업자, 빈곤자, 응급상황에 처한 환자, 소수 인종, 부랑인, 노숙자, 난민, 미성년자 및 자유의지에 따른 동의를 할 수 없는 시험대상자를 말한다. 취약한 환경에 있는 시험대상자 등록 시 시험자는 대상자가 충분한 동의 능력이 있는지, 추가 동의절차가 필요한 지 확인하여야 한다. 특히 자발적 참여의 중요성에 대해 더욱 설명하며, 임상시험 참여 여부에 대해 자유롭게 자발적으로 선택할 수 있도록 하여야 한다. 어떠한 형태로든 임상시험 참여를 강요하여서는 안된다. 취약한 환경에 있는 시험대상자에 해당하면서 본 임상시험에서 등록이 가능한 임상시험

실시기관, 시험자 또는 의뢰자 등의 피고용인, 시험자의 학생 등이 임상시험에 참여를 희망하는 경우, 시험자는 다음의 사항을 준수해야 한다.

- 가) 대상자 모집의 목적으로 시험자가 피고용자와 직접적인 상호작용을 하지 않아야 한다.
- 나) 가능하다면 임상시험 모집이나 동의 과정은 피고용자의 상급자가 없는 상태에서 진행되어야 한다.
- 다) 피고용자가 임상시험에 참여하지 않기로 결정할 수 있으며, 그러한 결정이 그들의 고용이나 직무 평가에 영향을 미치지 않을 것임을 알린다.
- 라) 피고용자가 부당한 영향이나 강제를 받지 않을 것이며, 피고용자의 사생활이 존중될 것임을 보장할 수 있는 절차를 마련한다.
- 마) 임상시험 참여를 거절했다는 사실이 피고용자의 상급자에게 노출되지 않도록 조치를 취해야 한다.
- 바) 가능하다면 임상시험의 진행은 다른 피고용자(상급자 또는 동료 등)가 없는 상태에서 진행되어야 한다.
- 사) 의뢰자의 피고용자를 대상으로 모집하는 경우, 의뢰자에게 제공될 모든 자료는 요약 또는 모든 개인식별 정보를 제거함으로써 피고용자의 신원이 보호되도록 해야 한다.

12.6 임상시험 종료 후 시험대상자 진료 및 치료기준

임상시험이 종료된 시험대상자는 예상하지 못한 이상사례 발생에 대비하여 시험자의 지시에 따라 언제든지 진료를 받을 수 있도록 한다. 만일 임상시험의 참여로 인한 손상이 있는 시험대상자로 피해자 보상에 대한 규약에 따라 의뢰자의 보상이 이루어져야 하는 경우에는, 손상의 지속여부에 따라 임상시험이 종료된 후라도 치료비를 보상받을 수 있다.

12.7 피해자 보상에 대한 규약

임상시험 의뢰자는 임상시험용의약품에 의해 생긴 이상사례 또는 발현된 이상사례의 교정처리 과정에서 발생한 손상의 경우, 임상시험용의약품이 직접적인 원인이 된 손상에 대하여 피해자 보상에 대한 규약에 따라 시험대상자에게 보상할 것이다.

12.8 점검 및 실태조사

GCP 및 모든 관련 규정의 준수를 보장하기 위해 의뢰자 또는 의뢰자로부터 위임을 받은 자가 본 임상시험에 대한 품질 보증(Quality Assurance) 점검(Audit)을 실시할 수 있으며, 식품의약품안전처에서 실태조사를 실시할 수 있다. 시험자는 적절한 통보를 받은 이후 점검이나 실태조사에 응해야 하며, 점검자 혹은 조사자가 모든 임상시험 관련

문서를 직접 열람할 수 있도록 허가하고, 발견 사항 및 모든 관련 사안을 논의하기 위하여 시간을 할애하는데 동의해야 한다.

12.9 임상시험 문서 및 시험대상자 기록의 비밀유지

모든 임상시험 결과와 문서는 기밀로 간주된다. 시험자, 임상시험수탁기관, 임상시험 의뢰자의 담당자는 임상시험 의뢰자의 서명 승인 없이는 임상시험 관련 정보들을 노출 하여서는 안 된다. 시험대상자의 이름, 의무기록번호 등의 신원을 파악할 수 있는 기록은 시험책임자의 책임하에 접근이 제한되며 시건장치가 마련된 별도의 공간에 보관하여 비밀로 보장될 것이며, 증례기록서 등 임상시험에 관련된 모든 서류에는 시험대상자의 이름이 아닌 시험대상자 식별코드로 기록하고 구분한다. 임상시험의 결과가 출판될 경우에도 시험대상자의 신원을 비밀상태로 유지할 것이다.

12.10 임상시험 실시기관의 모니터링

시험대상자의 권리와 복지 보호, 보고된 임상시험 관련 자료와 근거문서의 대조를 통한 자료의 정확성, 완전성 및 검증가능성의 확인, 그리고 승인된 계획서와 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제30조 및 별표 4. 의약품 임상시험 관리기준에 따른 임상시험 수행여부의 확인을 위하여 모니터링을 실시한다. 의뢰자에서 지정한 모니터가 정기적인 임상시험실시기관 방문 및 전화를 통하여 임상시험에 대한 모니터링을 실시하며, 임상시험 진행과정을 평가하고 임상시험계획서 및 규정에 따른 시험자의 의무 수행 여부를 확인한다. 임상시험실시기관 방문 시 모니터는 시험대상자 기록 원본, 증례기록서, 약물 관리 기록, 임상시험 관련 자료의 보관을 확인하여 임상시험 기록에서의 불일치 또는 문제가 있을 경우 시험자와 논의하게 될 것이다.

13. 임상시험실시기관, 임상시험 책임자

○ 임상시험기관의 명칭 및 소재지

	기관명	소재지	비고
1			
2			

○ 임상시험 책임자 등의 과명, 직명 및 성명

	실시기관명	시험책임자	과명, 직명
1			
2			

14. 참고문헌

15. 별첨목록

- 별첨 1. 시험대상자 설명서 및 동의서
- 별첨 2. 시험대상자의 임신한 파트너 또는 배우자 설명서 및 동의서
- 별첨 3. 피해자 보상에 대한 규약
- 별첨 4. 임상시험실시기관 및 의뢰자 조직
- 별첨 5. 임상시험용의약품의 예측 부작용 및 사용상의 주의사항
- 별첨 6. 미간주름 평가를 위한 포토가이드라인
- 별첨 7. 사진촬영 가이드라인
- 별첨 8. 포토가이드라인을 활용한 미간주름 평가의 신뢰도 평가

“보툴리눔 독소제제 심사 시 고려사항”

발행일 2023년 11월
발행인 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원장 박윤주
편집위원장 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부장 최영주
편집위원 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과
김희성, 김영훈, 김연희, 이연희, 신진영, 이은경, 송민지, 신숙진,
이현, 양미숙, 송주경, 권혜진, 박소영, 박종식, 박송희, 박상미,
이유진, 천수정, 이경운

식품의약품안전평가원 사전상담과
박애란

도움주신 분 (주)메디톡스(유병현), 휴젤(주)(박초롱), 종근당바이오(박미선)
(실무작업반)

발행처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과

연락처 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과
전화번호 043) 719-3452
팩스번호 043) 719-3450

공익신고자 보호법이 항상 당신의 양심을 지켜드립니다.

식약처의 공무원이나 관계자가 부조리한 행위를 하거나 부당하게 처리한 경우가 있을 때는 다음으로 신고하여 주시기 바랍니다. 신고자의 신원은 절대 보장하겠으며 향후 민원처리에 있어 추호의 불편함이 없도록 최선을 다하여 도와드릴 것을 약속드립니다.

공익신고자 보호제도란?

공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고 등으로 인하여 피해를 받지 않도록 비밀보장, 불이익 보호조치, 신분보호조치 등을 통하여 보호하는 제도

※보호조치요구방법

식약처 홈페이지(www.mfds.go.kr) > 국민소통 > 국민신문고 > 공직자 부조리신고