

순환계의약품 복합제 심사지침

2011. 6.



의 약 품 안 전 국
의 약 품 심 사 부

본 심사지침은 현재까지의 경험과 과학적 사실에 근거한 것이므로 새로운 과학적 근거가 있을 경우 언제든지 개정될 수 있으며 이러한 사항이 있을 경우 식품의약품안전청에 의견을 제시하여 주시기 바랍니다.

또한, 본 지침은 국내외 치료지침, 국내외 가이드라인 등을 근거로 작성된 것으로 법적인 구속력을 가지지 않으며 단지 고혈압 치료제 복합제 및 고혈압·고지혈증 치료제 복합제에 대한 안전성·유효성 심사에 대한 식품의약품안전청의 최근 입장을 기술하고 있는 것입니다.

※ 본 지침에 대한 의견이 있을 경우 식품의약품안전청 의약품안전국 순환계약품과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호 043-719-3005

팩스 043-719-3000

목 차

□ 고혈압 복합제의 안전성·유효성 심사기준	4
□ 배경	4
□ 관련규정	4
□ 적용범위	5
□ 고려사항	6
□ 세부 심사기준	8
가. 제출자료 요건	8
나. 심사기준	10
다. 허가사항 작성기준	14
□ 기타 유의사항	15
<심사기준>	16
□ 고혈압·고지혈증 복합제의 안전성·유효성 심사기준	18
□ 배경	18
□ 관련규정	18
□ 적용범위	19
□ 고려사항	20
□ 세부 심사기준	22
가. 제출자료 요건	22
나. 심사기준	24
다. 허가사항 작성기준	27
□ 기타 유의사항	28
별첨 1. 고혈압·고지혈증 동반질환자를 대상으로 복합제의 안전성·유효성 평가를 위한 임상시험 디자인	29
<심사기준>	31
질의 및 응답	33

-고혈압복합제의 안전성·유효성 심사기준-

□ 배 경

- 2009.1.30. 개량신약 인정기준이 마련됨에 따라 국내에서 시판중인 단일제를 복합제로 개발하는 것에 대해 민원인의 관심이 고조되고 있음.
- 대다수의 질환은 다양한 원인이 복합적으로 작용하기 때문에, 하나의 치료제만으로는 치료효과가 불충분할 수 있어, 다각적인 치료전략의 필요성이 강조되고 있음.
- 또한 용량 의존적으로 부작용 위험이 증가하므로, 단일요법으로 치료 효과가 불충분한 경우 고용량으로 치료하기 보다는 다른 기전의 약물을 추가 투여하는 것이 더 바람직할 수 있음.
- 이에 고혈압치료제로 허가된 서로 다른 기전의 단일제에 대한 신규 복합제 허가시 안전성·유효성 심사기준을 사전에 명확히 제시함으로써 심사기준의 일관성을 확보하고, 심사결과에 대한 민원인의 이해 및 만족도를 증진시키고자 함.

□ 관련 규정

- 의약품등의 품목허가·신고심사규정(식약청 고시) 제5조제1항 및 별표1의 II. 자료제출의약품 중
 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 - 새로운 조성 (단일제 → 복합제)

구분	제출자료	자 료 목 록															
		개발 경위	안정성		독성					약리			임상		외 국 사 용 현 황	비 교 표	
			완제		단 회 독 성	반 복 독 성	유 전 독 성	생 식 독 성	발 암 성	기 타 독 성	효 력	일 반 약 리	A D M E	임 상			가 교
			장기 또는 가속	가 후													
II. 자료제출의약품																	
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감																	
심사대상	면제근거 (국내사용예)																
새로운 조성 (복합제)	단일제 또는 복합제	○	○	×	○	△	×	×	×	△	○	×	×	○	×	○	
비 고	동 규정 제28조제4항에 의거, 개개 주성분의 기허가사항과 동일한 효능·효과 범위 내에서 신규 복합제를 개발하는 경우, 효력시험자료 제출 면제 가능(예 : 복합제의 효능·효과를 개개 주성분의 기허가 효능·효과와 동일하게 신청하는 경우 효력시험자료 면제가)																

* ○ : 자료를 제출하여야 하는 것

△ : 개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것

X : 자료가 면제되는 것

□ 적용범위

○ 다음 조건을 만족하는 의약품에 대하여 심사지침 적용이 가능함.

1. 개개 주성분이 국내 시판중인 것으로, 동일 적응증에 대해 안전성·유효성이 입증된 경우로 신물질 함유 복합제는 동 지침이 적용되지 않음.
2. 국내외 고혈압 치료지침 등을 통해 두 약물의 병용투여가 권장됨.

□ 고려사항

- 고혈압 치료목적으로 복합제를 개발하기 전에 다음 사항에 대한 특성을 고려하여야 함.

1. 치료효과 관련

- 1) 약리기전 : 개개 주성분에 대해 약리기전이 상이하나, 고혈압에 대해 유의적인 치료효과가 입증되어야 함.
- 2) 주성분 선택 : 복합제의 개개 주성분들의 작용기전, 약동학, 임상적으로 권장되는 치료법 등을 고려하여 복합제에 대한 타당성이 입증되어야 하며, 개개 주성분의 투여목적에 해당하는 치료효과에 기여함이 입증되어야 함.

2. 투여방법 관련

- 1) 투여방법의 유사성 : 개개 주성분의 투여경로, 투여간격(예 : 1일 1회 투여), 투여시간(예 : 식전 투여) 등이 동일한 약물이 바람직함. 신청 복합제의 투여경로, 용법·용량이 개개 주성분에 대한 기허가사항과 상이한 경우, 새로운 투여경로 및 새로운 용법·용량에 대한 안전성·유효성 입증에 추가적으로 요구됨.

3. 투여 목적 관련

- 1) 다음과 같은 투여 목적을 사전에 고려하여 임상시험을 설계하여야 함. 이 때, 질환의 특성 및 중증도, 관련 치료지침 등도 함께 고려되어야 함.
 - 일차요법 : 복합제 개개의 주성분에 대해 투여경험이 없는 환자에게 초기 요법 등으로 투여하는 경우 (예 : 제2기 고혈압)
 - 이차요법 : 복합제의 개개 주성분에 대해 단독요법으로 치료효과가 불충분한 환자에게 복합제를 투여하는 경우

2) 다만, 단일제 허가사항에 단순히 ○○와 병용투여할 수 있음이 기재되어 있으나, 병용요법에 대한 용법·용량이 임상시험자료 (주로 3상) 등을 통해 명확히 확립되지 않은 경우 복합제의 신청 용법·용량에 대한 타당성 입증 자료 (안전성 입증자료 포함)가 요구됨.

4. 안전성 관련

1) 개개 주성분에 대한 내약용량, 안전성 프로파일 등 : 안전역이 좁은 약물, 임계용량 범위 (critical dosage range)를 갖는 약물 등은 타당하지 않으며, 개개 약물의 약리기전, 이상반응 발현 양상 등을 고려해볼 때, 병용투여시 새로운 이상반응이 발현될 가능성이 있으며, 상호작용 등으로 인해 중증의 이상반응 발현이 증가할 가능성이 있는 약물 등은 바람직하지 않음.

2) 상호작용 여부 : 병용투여에 따른 약물상호작용 및 치료효과에 대한 상호영향이 적어, 개개 주성분의 안전성·유효성 프로파일에 유의한 영향이 없는 경우 복합제 개발이 선호됨. 병리기전 및 치료기전 등을 고려해볼 때, 개개 주성분의 병용투여시 약동학적 및/또는 약력학적 상호작용이 나타날 가능성이 있는 약물인 경우 병용요법의 안전성·유효성(용량 범위 포함)에 대한 면밀한 평가가 요구됨.

□ 세부 심사기준

〈주요사례〉

- 국내 고혈압 치료제로 허가된, 서로 다른 기전의 단일제에 대해 신규 복합제를 개발하는 경우
 - 한국노바티스(주) “엑스포지정 (주성분 : 암로디핀베실산염/ 발사르탄” (국내허가 : 2007.4.3.)
 - 한국다이이찌산쿄(주) “세비카정 (주성분 : 암로디핀베실산염 율메사탄메독소밀)” (국내허가 : 2008.8.8.)
 - 한미약품(주) “아모잘탄정 (주성분 : 암로디핀캄실산염 로자탄칼륨” (국내허가 : 2009.3.31.)
 - 한국엠에스디(유) “코자엑스큐정 (주성분 : 암로디핀캄실산염 로자탄칼륨)” (국내허가 : 2009.3.31.)
 - 한국베링거인겔하임(주) “트윈스타정 (주성분 : 암로디핀베실산염 셀미사르탄)” (국내허가 : 2010.8.19.)

가. 제출자료 요건

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
 - 복합제 개발목적에 고려하여, 질환의 특성(병리기전, 환자분포, 발현율 등), 현재 사용되고 있는 치료지침, 병용투여 경험, 개개주성분 및 병용투여시 안전성·유효성 정보 등 당해 의약품에 대한 판단에 도움을 줄 수 있는 자료 및 임상시험계획에 관한 사항을 간략하게 기술한 자료

2. 안정성시험자료

- 의약품등의 품목허가·신고심사규정(식약청고시) 제7조제3호에 적합한, 장기보존시험자료(6개월 이상) 및 가속시험자료 (6개월)

3. 비임상시험자료

1) 독성시험자료

- 의약품등의 독성시험기준에 따른, 복합제에 대한 단회투여독성시험자료 및 반복투여독성시험자료 (1종 이상, 3개월 이상 투여)
- 다만, 두 성분에 대한 병용처방 사례가 많고 개별 성분의 주요 부작용 발현 빈도와 병용에 의한 부작용 발현율에 유의한 변화가 없으며 약동학적 상호작용이 발견되지 않거나, 복합제의 유효성분 모두가 경구투여시 문헌 등에 의한 LD₅₀값 등으로 보아 저독성 (LD₅₀이 2g/kg 이상)인 경우 독성시험자료제출 면제 가능

2) 약리시험자료 중 효력시험자료

- 의약품등의 품목허가·신고심사규정(식약청 고시) 제28조제4항에 따른 면제 가능 : 개개 주성분의 기허가사항과 동일한 효능·효과 범위 내에서 신규 복합제를 개발하는 경우, 효력시험자료 제출 면제 가능

4. 임상시험자료

1) 병용투여에 대한 약물상호작용 평가자료 (1상)

(비교대상 : 개개 주성분의 단독 투여군과 병용 투여군 비교)

2) 복합제에 대한 생체이용률 평가자료 (1상)

(비교대상 : 개개 주성분의 병용 투여군과 복합제 투여군 비교)

- 3) 복합제(또는 병용투여)에 따른 용량-반응 관계 평가자료
(비교대상 : 위약군과 단일제 투여군과 복합제 투여군 비교)
 - 4) 개개 주성분에 대한 단일제 투여로 목표 치료효과에 도달하지 않은 환자를 대상으로 복합제(또는 병용투여) 투여시 안전성·유효성 평가자료 (3상, 이차요법에 한함)
(비교대상 : 단일제 A 투여군과 복합제 투여군, 단일제 B 투여군과 복합제 투여군 비교)
 - 5) 개개 주성분에 대한 투여경험이 없는 중등증 이상의 환자를 대상으로 효능·효과 추가 시 복합제(또는 병용투여)의 안전성·유효성 평가자료 (3상, 일차요법에 한함)
(비교대상 : 단일제 A 투여군과 복합제 투여군, 단일제 B 투여군 대 복합제 투여군 비교)
5. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
 6. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

나. 심사기준

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
 - 질환의 특성(병리기전, 환자분포, 발현율 등), 현재 사용되고 있는 치료지침, 병용투여 경험, 개개 주성분 및 병용투여시 안전성·유효성 정보 등을 종합적으로 고려하여 복합제 개발의 타당성 여부를 평가함.

2. 안정성시험자료

- 의약품안정성시험기준(식품의약품안전청고시) 및 의약품등의 품목허가·신고심사규정(식품의약품안전청고시) 제7조제3호 및 의약품안정성시험기준에 따라 신청 포장용기에서의 저장방법 및 사용기간의 적절성 여부를 평가함.

3. 비임상시험자료

1) 독성시험자료

- 의약품등의독성시험기준(식품의약품안전청고시) [별표12] 복합제의 제제별 독성시험에 따라 평가함.
- 복합제 투여용량은 개개 주성분의 LD₅₀을 고려하여, 신규 복합제 임상용량의 수배에 해당하는 용량을 투여함.
- 용량군은 대조군, 복합제 투여군(2~3개군), 개개 주성분의 고용량 투여군으로 구성함.
- 특히 단일제 투여군에 비해 복합제 투여군에서 특이적으로 발현되는 독성 증상 및 징후에 대하여 면밀히 평가함.
- 다만, 이미 병용요법이 확립되어 개개 주성분의 병용투여에 대한 상당한 임상적 사용 경험이 있고, 개별 성분의 주요 부작용 발현 빈도와 병용에 의한 부작용 발현율에 유의한 변화가 없으며 약동학적 상호작용이 발견되지 않은 경우, 추가적인 독성시험이 요구되지 않을 수 있으며, 이러한 경우 그 타당성이 입증되어야 함.

2) 효력시험자료

- 개개 주성분의 기허가사항과 동일한 효능·효과 범위 내에서 신규 복합제를 개발하는 경우, 효력시험자료 제출이 면제될 수 있음.

4. 임상시험자료

1) 병용투여에 대한 약동학적 약물상호작용 평가자료

- 개개의 주성분에 대해 단독 투여시와 병용투여시 약물의 생체이용률을 비교한 결과, 임상적으로 유의한 약물상호작용 발현 여부 및 안전성 측면에서의 유의적인 변화 등을 평가함.
- 약물상호작용 평가시 모체 및 활성대사체에 대해 생체이용률을 평가함.

2) 복합제에 대한 생체이용률 평가자료

- 개개의 주성분에 대해 병용투여시와 복합제 투여시 약물의 생체이용률을 비교한 결과, 생물학적동등성 입증 여부를 평가함.
- 조성이 다른 여러 함량 복합제를 신청하는 경우, 고함량 복합제에 대해 동 임상시험을 수행하고, 주성분 및 첨가제의 원료약품 및 그 분량이 유사한 다른 함량 제제에 대해 비교용출시험자료를 제출할 수 있음. (함량이 다른 복합성분의약품의 생물학적동등성시험 지침 참조)

3) 복합제 (또는 병용투여)에 대한 용량-반응 관계 평가자료

- 약동학적 약물상호작용 평가결과 및 단일제에 대한 기허가 용법·용량 범위를 근거로 동 임상시험의 투여용량 범위를 결정함.
- 단일제 투여시 보다 복합제 투여시 치료효과가 우위함이 입증된 용량 범위에 대해 우선적으로 치료적 확증 임상시험 용량으로 선정함.
- 개개 주성분의 기허가 용법·용량 범위 내의 조합으로 된 요인 설계(factorial design) 임상시험이 요구됨

4) 개개 주성분에 대한 단일제 투여로 목표 치료효과에 도달하지

않은 환자를 대상으로 복합제(또는 병용투여) 투여시 안전성·유효성 평가자료

- 신규 복합제를 이차치료제로 개발시 필요한 자료로, 일반적으로 용량-반응 임상시험에서 결정된 복합제 용량 범위를 고려하여, 개개 주성분에 대한 단일제 투여로 치료효과가 불충분한 환자를 대상으로 복합제 투여시 안전성·유효성을 비교·평가함.
- 단일제 투여 대비 복합제 투여시 치료효과가 우위함이 입증되어야 함.

5) 개개 주성분에 대한 투여경험이 없는 중등증 환자를 대상으로 효능·효과 추가시 복합제(또는 병용투여)의 안전성·유효성 평가자료

- 신규 복합제를 일차치료제로 개발시 필요한 자료로, 일반적으로 개개의 주성분에 대한 기허가 용량 범위를 고려하여, 이전에 단일제에 대한 투여경험이 없는 중등증 환자 등(예: 제2기 고혈압)을 대상으로 복합제 투여시 안전성·유효성을 비교·평가함.
- 단일제 투여 대비 복합제 투여시 치료효과가 우위함이 입증되어야 함.

6) 임상시험디자인은 동 지침에 국한되지 않으며, 신청 효능·효과, 용법·용량, 치료목적 등에 따라 달라질 수 있음.

다. 허가사항 작성기준

1. 효능·효과

- 치료적 확증 임상시험 결과를 근거로 효능·효과를 기재함.
- 치료목적에 따라 일차요법과 이차요법을 구별하여 허가사항에 반영함.
예) · 일차요법 : ○○○(질환명)에 대한 초기요법
· 이차요법 : 개개 주성분의 단독요법으로 치료효과가 불충분한
○○○(질환명)
※ 추가적으로 병용요법의 대체는 병용투여와 복합제의 생물학적 동등성을 입증한 경우에 한하여 기재 가능함

2. 용법·용량

- 치료적 탐색(2상), 치료적 확증(3상) 임상시험 및 단일제 기허가 사항 등을 근거로 용법·용량을 기재함.

3. 사용상의 주의사항

- 개개 주성분(단일제)의 기허가사항 및 복합제에 대한 임상시험 결과 등을 근거로 작성함.

4. 저장방법 및 사용기간

- 의약품등의안정성시험기준(식약청 고시)에 따라 안정성시험자료를 근거로 기재함.

□ 기타 유의사항

- 고혈압 치료목적으로 허가된 서로 다른 기전의 단일제에 대한 신규 복합제 허가시 의약품등의 품목허가·신고·심사 규정 제2조 제9호가목에 따른 개량신약 및 재심사 대상 품목에 해당될 수 있음.

<심사기준>

구분	고혈압 치료 목적으로 허가된, 서로 다른 기전의 단일제에 대해 신규 복합제를 개발하는 경우	
	제출자료 목록	주요 심사항목
개발경위	질환의 특성(병리기전, 환자분포, 발현율 등), 치료방법, 병용투여 경험, 개개 주성분 및 병용투여시 안전성·유효성 정보 등에 대해 개괄적으로 설명한 자료	복합제 개발의 타당성 여부를 평가함.
안정성	장기보존시험자료 (6개월 이상) + 가속시험자료 (6개월)	신청 포장용기에서의 저장방법 및 사용(유효기간)에 대한 적절성 여부를 평가함.
독성	복합제에 대한 1종 이상의 - 단회투여독성시험자료 - 반복투여독성시험자료 (3개월 이상 투여) *다수의 병용처방사례, 저독성 약물 등을 근거로 독성시험자료제출 면제 가능	단일제 투여군에 비해 복합제 투여군에서 특이적으로 발현되는 독성 증상 및 징후 발현 여부를 평가함.
임상	1) 병용투여에 대한 약동학적 약물상호작용 평가자료 (1상)	병용투여시 유의적인 약물상호작용 발현 여부 및 안전성 측면에서의 유의적인 변화 유무를 평가함.
	2) 복합제에 대한 생체이용률 평가자료 (1상) * 고함량제제와 주성분 및 첨가제의 원료약품및그분량이 유사한 저함량제제에 대해서는 비교용출시험자료 제출 가능	병용투여와 복합제 투여간의 생물학적동등성 입증 여부를 평가함.
	3) 복합제(또는 병용투여)에 대한 용량 반응 관계 평가자료	개개 주성분에 대한 복합제(또는 병용투여)에 대한 용량-반응 관계를 탐색함
	4) 개개의 단일제 투여로 목표 치료효과에 도달하지 않은 환자를 대상으로 복합제(또는 병용투여) 투여시 안전성·유효성 평가자료 (3상)	신규 복합제를 이차치료제로 개발시 필요한 자료로, 개개의 단일제 투여로 치료효과가 불충분한 환자를 대상으로 단일제 투여 대비 복합제 투여시 안전성 유효성을 비교·평가함.

구분	고혈압 치료 목적으로 허가된, 서로 다른 기전의 단일제에 대해 신규 복합제를 개발하는 경우	
	제출자료 목록	주요 심사항목
	5) 이전에 단일제에 대한 투여경험이 없는 중등증 이상의 환자를 대상으로 효능·효과 추가 시 복합제(또는 병용투여)의 안전성·유효성 평가자료 (3상)	신규 복합제를 일차치료제로 개발시 필요한 자료로, 이전에 단일제에 대한 투여경험이 없는 중등 환자를 대상으로 단일제 투여 대비 복합제 투여시 안전성·유효성을 비교·평가함.
허가사항 작성기준		
효능·효과	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 치료적 확증 임상시험 결과를 근거로, 치료목적에 따라 일차요법과 이차요법을 구별하여 효능·효과를 기재함. 예) · 일차요법 : ○○○(질환명)에 대한 초기요법 · 이차요법 : 개개의 주성분의 단독요법으로 치료효과가 불충분한 ○○○(질환명) ◦ 추가적으로 병용요법의 대체는 병용투여와 복합제의 생물학적동등성을 입증한 경우에 한하여 기재 가능함 	
용법·용량	◦ 치료적 탐색 및 치료적 확증 임상시험, 단일제 기허가사항 등을 근거로 용법·용량을 기재함.	
사용상의 주의사항	◦ 개개 주성분(단일제)의 기허가사항 및 복합제에 대한 임상시험 결과 등을 근거로 작성함.	
저장방법 및 사용기간	◦ 의약품등의안정성시험기준(식약청 고시)에 따른 안정성시험자료를 근거로 기재함 (외삽가능).	
개량신약 및 재심사 부여 여부		
고혈압 치료목적으로 허가된 서로 다른 기전의 단일제에 대한 신규 복합제 허가시 개량신약 및 재심사 대상 품목에 해당될 수 있음.		

-고혈압·고지혈증 복합제의 안전성·유효성 심사기준-

□ 배 경

- 2009.1.30. 개량신약 인정기준이 마련됨에 따라 국내에서 시판중인 단일제를 복합제로 개발하는 것에 대해 민원인의 관심이 고조되고 있음.
- 고령화 사회로 접어들면서 고혈압, 고지혈증 등 다수의 만성 동반 질환자가 증가함에 따라, 다수의 의약품을 복용하는 불편함이 있음.
- 이에 서로 다른 범주에 해당하는 동반질환에 대해 복약순응도 개선을 위해 개발된 복합제의 안전성·유효성 심사기준을 사전에 명확히 제시함으로써 심사기준의 일관성을 확보하고, 심사결과에 대한 민원인의 이해 및 만족도를 증진시키고자 함.

□ 관련 규정

- 의약품등의 품목허가·신고심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-37호, 2010.5.31.) 제5조제1항 및 별표1의 II. 자료제출의약품 중
 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 - 새로운 조성
(단일제 → 복합제)

구분	제출자료	자 료 목 록															
		개발경위	안정성		독성					약리			임상		외국사용현황	비교표	
			완제		단회독성	반복독성	유전독성	생식독성	발암성	기타독성	효력	일반약리	ADME	임상			가교
			장기 또는 가속	가혹													
II. 자료제출의약품																	
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감																	
심사대상	면제근거 (국내사용예)																
새로운 조성 (복합제)	단일제 또는 복합제	○	○	×	○	△	×	×	×	△	○	×	×	○	×	○	
비 고	동 규정 제28조제4항에 의거, 비임상시험자료의 경우 실시가 무의미하다고 판단되는 경우 면제가 (예 : 개개 주성분의 기허가 효능·효과에 대하여 복합제 투여를 목적으로 하는 경우 효력시험자료 면제가)																

* ○ : 자료를 제출하여야 하는 것

△ : 개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것

X : 자료가 면제되는 것

□ 적용범위

○ 다음 조건을 만족하는 의약품에 대하여 심사지침 적용 가능

- 1) 고혈압과 고지혈증 치료제로, 국내에서 병용투여 경험이 풍부함.
- 2) 개개 주성분이 국내 시판중인 것으로, 안전성·유효성이 입증 되었으며, 병용투여에 따른 유의한 약동학적 및 약력학적 상호 작용이 없음.
- 3) 개개 주성분의 기허가 효능·효과, 용법·용량 범위 내에서 복약 순응도 개선 목적으로 투여하고자 함.

□ 고려사항

- 고혈압·고지혈증 치료목적으로 복합제를 개발하기 전에 다음 사항에 대한 특성을 고려하여야 함.

1. 치료효과 관련

- 1) 약리기전 : 개개 주성분의 약리기전 및 목표 치료효과가 상이함.
- 2) 주성분 선택 : 복합제의 개개 주성분들의 작용기전, 약동학, 임상적으로 권장되는 치료법 등을 고려하여 복합제에 대한 타당성이 입증되어야 하며, 개개 주성분의 투여목적에 해당하는 치료효과에 기여함이 입증되어야 함.

2. 투여방법 관련

- 1) 투여방법의 유사성 : 개개 주성분의 투여경로, 투여간격(예 : 1일 1회 투여), 투여시간(예 : 식전 투여) 등이 동일한 약물이 바람직함. 신청 복합제의 투여경로, 용법·용량이 개개 주성분에 대한 기허가사항과 상이한 경우, 이에 대한 안전성·유효성 입증이 추가적으로 요구됨.

3. 안전성 관련

- 1) 개개 주성분에 대한 내약용량, 안전성 프로파일 등 : 안전역이 좁은 약물, 임계용량 범위(critical dosage range)를 갖는 약물 등은 타당하지 않으며, 개개 약물의 약리기전, 이상반응 발현 양상 등을 고려해볼 때, 병용투여시 새로운 이상반응이 발현될 가능성이 있으며, 상호작용 등으로 인해 중증의 이상반응 발현이 증가할 가능성이 있는 약물 등은 바람직하지 않음.
- 2) 상호작용 여부 : 병용투여에 따른 약물상호작용 및 치료효과에 대한 상호영향이 적어, 개개 주성분의 안전성·유효성 프로파일에 유의한 영향이 없는 경우 복합제 개발이 선호됨. 병리기전 및 치료기전 등을 고려해볼 때, 개개 주성분의 병용투여시 약

동학적 및/또는 약력학적 상호작용이 나타날 가능성이 있는
약물인 경우 병용요법의 안전성·유효성(용량 범위 포함)에
대한 면밀한 평가가 요구됨.

□ 세부 심사기준

〈주요사례〉

- 고지혈증 치료제와 고혈압 치료제로 국내에서 허가된 의약품 단일제에 대해 복약 순응도 개선 목적으로 복합제를 개발하는 경우
 - 심사사례 : 한국화이자제약(주) “카듀엣정 (주성분 : 암로디핀베실산염 / 아토르바스타틴칼슘)” (2004.11.23. 국내허가)

가. 제출자료 요건

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 복합제 개발목적에 고려하여, 질환의 특성(병리기전, 환자분포, 발현율 등), 현재 사용되고 있는 치료방법, 병용투여 경험, 개개 주성분 및 병용투여시 안전성·유효성 정보 등 당해 의약품에 대한 판단에 도움을 줄 수 있는 자료 및 임상시험계획에 관한 사항을 간략하게 기술한 자료

2. 안정성시험자료

- 의약품등의 품목허가·신고심사규정(식약청 고시) 제7조제3호에 적합한, 장기보존시험자료 (6개월 이상) 및 가속시험자료 (6개월)

3. 비임상시험자료

1) 독성시험자료

- 의약품등의 독성시험기준에 따른, 복합제에 대한 단위투여독성시험자료

및 반복투여독성시험자료 (1종 이상, 3개월 이상 투여)

- 다만, 두 성분에 대한 병용처방 사례가 많고 개별 성분의 주요 부작용 발현 빈도와 병용에 의한 부작용 발현율에 유의한 변화가 없으며 약동학적 상호작용이 발견되지 않거나, 복합제의 유효성분 모두가 경구투여시 문헌 등에 의한 LD₅₀값 등으로 보아 저독성 (LD₅₀이 2g/kg 이상)인 경우 독성시험자료제출 면제 가능

2) 약리시험자료 중 효력시험자료

- 의약품등의 품목허가·신고심사규정(식약청 고시) 제28조제4항에 따른 면제 가능 : 개개 주성분의 기허가사항과 동일한 효능·효과 범위 내에서 신규 복합제를 개발하는 경우, 효력시험자료 제출 면제 가능

4. 임상시험자료

1) 병용투여에 대한 약물상호작용 평가자료 (1상)

(비교대상 : 개개 주성분의 단독 투여군과 병용 투여군 비교)

2) 복합제에 대한 생체이용률 평가자료 (1상)

(비교대상 : 개개 주성분의 병용 투여군과 복합제 투여군 비교)

3) 고혈압·고지혈증 동반 질환자를 대상으로 복합제(또는 병용투여)의 안전성·유효성 평가 (3상, 별첨 1 참조)

(비교대상 : 위약군(필요시), 단일제 투여군, 복합제 투여군의 비교)

5. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

6. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

나. 심사기준

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 질환의 특성(병리기전, 환자분포, 발현율 등), 현재 사용되고 있는 치료지침, 병용투여 경험, 개개 주성분 및 병용투여시 안전성·유효성 정보 등을 종합적으로 고려하여 복합제 개발의 타당성 여부를 평가함.

2. 안정성시험자료

- 의약품안정성시험기준 및 의약품등의 품목허가·신고심사규정(식약청고시) 제7조제3호 및 의약품안정성시험기준에 따라 신청 포장용기에서의 저장방법 및 사용(유효)기간의 적절성을 평가함.

3. 비임상시험자료

1) 독성시험자료

- 「의약품등의독성시험기준」 [별표12] 복합제의 제제별 독성시험에 따라 심사함.
- 복합제 투여용량은 개개 주성분의 LD₅₀을 고려하여, 신규 복합제 임상용량의 수배에 해당하는 용량을 투여함.
- 용량군은 대조군, 복합제 투여군(2~3개군), 개개 주성분의 고용량 투여군으로 구성함.
- 특히 단일제 투여군에 비해 복합제 투여군에서 특이적으로 발현되는 독성 증상 및 징후에 대하여 면밀히 평가함.
- 다만, 이미 병용요법이 확립되어 개개 주성분의 병용투여에 대한 상당한 임상적 사용 경험이 있고, 개별 성분의 주요 부작용 발현 빈도와 병용에 의한 부작용 발현율에 유의한 변화가 없으며 약동학적 상호작용이 발견되지 않은 경우, 추가적인 독성시험이 요구되지

않을 수 있으며, 이러한 경우 그 타당성이 입증되어야 함.

2) 효력시험자료

- 개개 주성분의 기허가사항과 동일한 효능·효과 범위 내에서 신규 복합제를 개발하는 경우, 효력시험자료제출 면제가능

4. 임상시험자료

1) 병용투여에 대한 약동학적 약물상호작용 평가자료

- 개개의 주성분에 대한 단일제 투여와 병용투여시 약물의 생체이용률을 비교한 결과, 임상적으로 유의한 약물상호작용 발현 여부 및 안전성 측면에서의 유의적인 변화 유무를 평가함.
- 약물상호작용 평가시 모체 및 활성대사체에 대해 생체이용률을 평가함.

2) 복합제에 대한 생체이용률 평가자료

- 개개의 주성분에 대해 병용투여시와 복합제 투여시 약물의 생체이용률을 비교한 결과, 생물학적동등성 입증 여부를 평가함.
- 조성이 다른 여러 함량 복합제를 신청하는 경우, 고함량 복합제에 대해 동 임상시험을 수행하고, 주성분 및 첨가제의 원료약품 및 그 분량이 유사한 다른 함량 제제에 대해 비교용출시험자료를 제출할 수 있음 (함량이 다른 복합성분의약품의 생물학적동등성시험 지침 참조).

3) 고혈압·고지혈증 동반 질환자를 대상으로 복합제(또는 병용투여)의 안전성·유효성 평가

- 개개의 질환에 대한 선정기준을 모두 만족하는 동반 질환자를 대상으로 단일제 투여 대비 복합제 투여시 치료효과가 우위함이 입증되어야 함.

- 개개의 주성분 단독투여시 치료효과가 복합제 투여군의 치료효과와 유사한 지 여부를 평가함 (개개의 주성분이 다른 성분의 치료효과에 대해 상호 영향이 있는 지 여부를 포함함).
- 투여용량, 투여기간, 평가변수 등은 개개 주성분의 치료효과에 대한 상호 영향을 평가하기에 충분하여야 함.
- 단일제 투여군에 비해 복합제 투여군에서 특이적으로 발현되는 이상반응, 실험실 검사치 등에 대하여 면밀히 평가함.

4) 임상시험디자인은 동 지침에 국한되지 않으며, 신청 효능·효과, 용법·용량, 치료목적에 따라 달라질 수 있음.

다. 허가사항 작성기준

1. 효능·효과

- "두 약물(주성분 A와 주성분 B)을 동시에 투여하여야 하는 환자"에만 사용하도록 함.

2. 용법·용량

- 치료효과에 대한 상호 영향을 평가한 결과 유의한 치료적 상호작용이 없는 경우, 개개 주성분의 단일제 기허가 용법·용량을 준용하여 신규 복합제의 용법·용량을 작성함.
- "투여용량은 개개 주성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다."고 명기하고, 개개 주성분의 해당 효능·효과에 대한 용법·용량을 명기함.

3. 사용상의 주의사항

- 개개 주성분(단일제)의 기허가사항 및 복합제에 대한 임상시험 결과 등을 근거로 작성함.

4. 저장방법 및 사용(유효)기간

- 「의약품등의안정성시험기준」(식약청 고시)에 따라 안정성시험 자료를 근거로 설정함 (외삽 가능).

□ 기타 유의사항

- 고혈압·고지혈증에 대해 복약 순응도 개선 목적으로 개발된 복합제의 경우, 의약품등의 품목허가·신고·심사 규정 제2조제9호가목에 따른 개량신약에 해당될 수 있음.

별첨 1. 고혈압·고지혈증 동반질환자를 대상으로 복합제의 안전성·유효성 평가를 위한 임상시험 디자인

- 대상피험자 : 개개의 질환에 대한 선정기준을 모두 만족하는 동반 질환자
- 시험디자인 : 이중눈가림, 무작위배정, 평행군 시험
- 투여방법

- 투여군 :

투여군 1	투여군 2	투여군 3	투여군 4
위약군 (필요시)	단일제 투여군		복합제 (A/B 함유)
	고혈압 치료제 (A)	고지혈증 치료제 (B)	

- 투여용량 : 원칙적으로 개개 주성분에 대한 기허가 용량 범위 중 최고 용량을 투여하나, 안전성 등을 고려하여 이보다 낮은 상용량에서 실시할 수 있다.
- 투여기간 : 안전성·유효성 평가를 위한 충분한 기간동안 투여한다.
- 투약방법 : 개개 주성분의 기허가 용법·용량을 근거로 투약시점을 결정함. 만약 기허가 사항과 투약시점이 다른 경우, 투약시점 차이에 따른 효능·효과 차이가 없음을 추가로 입증하여야 한다.
- 평가항목
 - 유효성 : 모든 투여군에 대해 고혈압치료제 및 고지혈증치료제의 효능·효과를 모두 평가한다.
 - 1차 평가변수 : (예) 기저치 대비 LDL-C 수치 변화율, 기저치 대비 좌위 이완기 혈압 변화량
 - 안전성 : 활력징후, 이상반응, 임상실험실 검사 등을 평가한다.
- 결과평가 :
 - 유효성
 - 일차적으로 단일제 투여군에 비해 복합제 투여군의 치료효과가 우위함을 입증함.

(예 : 고혈압 치료효과는 고지혈증치료제 단독 투여군에 비해 복합제 투여군에서 임상적·통계적으로 우위함. 고지혈증 치료효과는 고혈압치료제 단독 투여군에 비해 복합제 투여군에서 임상적·통계적으로 우위함)

- 탐색적으로 단일제 투여시와 복합제 투여시 치료효과가 유사함을 평가함 (상호영향 평가 포함). (예 : 복합제 투여군의 고혈압 치료효과는 단독 투여군의 고혈압 치료효과와 유사하며, 고지혈증 치료효과는 단독 투여군의 고지혈증 치료 효과와 유사함)
- 유효성 결과분석시 다중 검정에 따른 1종 오류를 보정해주어야 한다. (예 : group sequential design)
- 안전성 평가항목 : 다음 항목에 대해 평가하며, 특히 단일제 투여군에 비해 복합제 투여군에서 특이적으로 발현되는 이상반응, 실험실 검사치 등에 대하여 면밀히 평가함.
 - 이상반응 : 약물 투여 후 발생한 이상반응의 발현 건수와 한번 이상 부작용을 경험한 환자의 비율에 대하여 치료군간 비교한다. 치료군별 중증도, 치료약과의 인과관계별로 분석한다.
 - 맥박, 실험실 검사치, 신체검사, 심전도 등 : 치료군내 비교 및 치료군 간의 비교를 실시한다.

<심사기준>

구분	고혈압 및 고지혈증 치료에 대해 복약순응도 개선 목적으로 복합제를 개발하는 경우	
	제출자료 목록	주요 심사항목
개발경위	질환의 특성(병리기전, 환자분포, 발현율 등), 치료방법, 병용투여 경험, 개개 주성분 및 병용투여시 안전성·유효성 정보 등에 대해 개괄적으로 설명한 자료	복합제 개발의 타당성 여부
안정성	장기보존시험자료 (6개월 이상) + 가속시험자료 (6개월)	신청 포장용기에서의 저장방법 및 사용(유효)기간 입증 가능 여부
독성	복합제에 대한 1종 이상의 - 단회투여독성시험자료 - 반복투여독성시험자료 (3개월 이상 투여) *다수의 병용처방사례, 저독성 약물 등을 근거로 독성시험자료제출 면제 가능	단일제 투여군에 비해 복합제 투여군에서 특이적으로 발현되는 독성 증상 및 징후 발현 여부
임상	1) 병용투여에 대한 약물상호작용 평가자료 (1상)	병용투여시 유의적인 약물상호작용 발현 여부 및 안전성 측면에서의 유의적인 변화
	2) 복합제에 대한 생체이용률 평가자료 (1상) *주성분 및 첨가제의 원료약품및그분량이 유사한 저합량제제에 대해서는 비교용출시험자료 제출 가능	병용투여와 복합제 투여간의 생물학적동등성 입증 여부
	3) 고혈압·고지혈증 동반 질환자를 대상으로 복합제(또는 병용투여)의 안전성·유효성 평가 (3상)	개개 주성분 단독 투여군 대비 복합제의 안전성·유효성 비교평가 (상호작용 여부 평가 포함)

구분	고혈압 및 고지혈증 치료에 대해 복약순응도 개선 목적으로 복합제를 개발하는 경우	
	제출자료 목록	주요 심사항목
허가사항 작성기준		
효능·효과	<ul style="list-style-type: none"> ◦ “두 약물(주성분 A와 주성분 B)을 동시에 투여하여야 하는 환자 ‘에만 사용하도록 함. ◦ 치료효과에 대한 상호 영향 평가시험을 실시한 질환을 우선적으로 명기하되, 개개 성분별 기허가 효능·효과가 2개 이상인 경우 병리기전 및 치료기전, 질환범주 및 상호연관성, 동시 발현율 등을 고려하여 추가적으로 인정가능. 	
용법·용량	<ul style="list-style-type: none"> ◦ “투여용량은 개개 주성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다.”고 명기하고, 개개 주성분에 대하여 국내 기허가 용법·용량을 명기함. 	
사용상의 주의사항	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 개개 주성분(단일제)의 기허가사항 및 복합제에 대한 임상시험 결과를 등을 근거로 작성함. 	
저장방법 및 사용(유효)기간	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 「의약품등의안정성시험기준」(식약청 고시)에 따라 안정성시험자료를 근거로 설정함 (외삽 가능). 	
개량신약 및 재심사 부여 여부		
고혈압 및 고지혈증 치료에 대해 복약 순응도 개선 목적으로 개발된 복합제의 경우, 개량신약에 해당될 수 있음		

질의 및 응답

Q1 복합제로 개발하여 허가받고자 할 경우 제출자료

- ❖ 새로운 조성의 복합제를 허가받고자 할 경우 의약품의 품목허가신고심사규정 별표 1 자료제출의약품중 유효성분의 새로운 조성(단일제 복합제)에 따라 다음의 자료를 제출하도록 합니다.
 - 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
 - 품질에 관한 자료
 - 안정성에 관한 자료
 - 독성에 관한 자료
 - 효력시험자료
 - 임상시험성적에 관한 자료
 - 외국의 사용현황
 - 국내 유사제품과의 비교검토

Q2 칼슘채널차단제(CCB) 성분과 안지오텐신수용체길항제(ARB) 성분을 복합하여 고혈압 복합제를 개발하고자 하는 경우 독성시험을 어떻게 실시하나요? 다수의 병용처방 사례와 선행된 유사복합제 기허가 사례가 있을 경우, 독성시험을 면제받을 수 있나요?

- ❖ 일반적으로 복합제에 대한 독성에 관한 자료는 「의약품등의품목허가·신고·심사규정」 [별표1]의 주2에 의거, “「의약품등의 독성시험기준」 중 [별표12] 복합제의 제제별 독성시험방법”에 적합한 자료를 제출하여야 하나, 병용투여의 타당성, 약물상호작용, 다수의 병용처방 사례 등을 종합적으로 고려하여 제출이 면제될 수 있습니다.

Q3 칼슘채널차단제(CCB) 성분과 안지오텐신수용체길항제(ARB) 기허가 단일제로 고혈압 복합제를 개발하고자 하는 경우 약리시험을 면제받을 수 있나요?

- ❖ 「의약품등의품목허가·신고·심사규정」 제28조제4항에 의거 복합제 유효성분 모두가 고혈압치료제로 기허가된 성분이므로 동 자료 제출이 면제될 수 있습니다.

Q4 기허가 단일제로 복합제로 개발시, 칼슘채널차단제(CCB) 성분과 안지오텐신수용체길항제(ARB) 성분의 약물상호작용은 어떻게 판단하나요?

- ❖ 두 약물간의 약물상호작용은 단일제 병용투여에 대한 문헌 및 임상약리시험 등을 검토하여 판단할 수 있습니다.
- ❖ 임상약리시험으로 약물상호작용을 평가하고자 하는 경우, 개발하고자 하는 복합제의 개개 주성분에 대하여 단일제 투여 및 병용투여시 약물을 최대한 노출시켰을 경우 약동학적 프로파일을 비교분석하여 각 성분이 서로의 약동학에 미치는 영향을 평가하여야 합니다. 이 때, 단일제 투여시와 병용투여시 AUC, Cmax 등의 약동학 변수들에 대해 임상적으로 유의한 정도의 변화가 있는 지 여부를 판단합니다.
- ❖ 개발하고자 하는 복합제 배합비율이 여러 가지인 경우 일반적으로 개개의 주성분 고용량에 대한 약물상호작용을 평가합니다.

Q5 약물상호작용 시험시, 칼슘채널차단제(CCB) 성분과 안지오텐신수용체길항제(ARB) 성분에 대하여 Parent drug만 분석하는지, 아니면 활성대사체도 분석해야 하는지요?

- ❖ 약물상호작용 시험시 모체(parent drug) 및 약효 발현에 유의한 미치는 것으로 알려진 활성대사체(active metabolite) 모두에 대해 혈중 농도를 분석하여야 합니다.

Q6 칼슘채널차단제(CCB) 성분과 안지오텐신수용체길항제(ARB) 성분 간에 약물상호작용이 존재한다면 허가에 필요한 시험이 무엇인지요?

- ❖ 복합제 성분간에 임상적으로 유의한 약물상호작용이 존재한다면, 단일제의 기허가 용법·용량 범위내에서 복합제의 용법·용량을 설정할 수 없을 수 있습니다. 우선적으로 배합에 대한 타당성을 검증하고 타당한 경우 치료적 탐색 임상시험을 통하여 용법·용량을 새로 설정해야 합니다.
- ❖ 용량-반응 시험을 통하여 선정된 복합제 용량을 근거로 단독요법에 대한 병용요법의 우위성 입증에 위한 치료적 확증시험을 수행하시기 바랍니다.

Q7 칼슘채널차단제(CCB) 성분과 안지오텐신수용체길항제(ARB) 성분으로 복합제를 개발하려 할 때, 용량설정시험은 어떻게 설계하나요?

- ❖ 고혈압 복합제의 용량설정시험의 설계는 일반적으로 팩토리얼 디자인 (factorial design)을 적용하여 단일제에 기허가 용량범위내의 조합으로 각 단일제에서 비해 혈압강하효과가 인정된 조합만을 선정합니다.

<팩토리얼 디자인의 예>

N		CCB		
		0	5mg	10mg
ARB	0		5/0	10/0
	4mg	0/4	5/4	10/4
	8mg	0/8	5/8	10/8
	16mg	0/16	5/16	10/16
	32mg	0/32	5/32	10/32

Q8 기허가된 고혈압 단일제로 복합제를 개발한 경우, 그 효능·효과는 두 단일제의 효능·효과를 다 적용할 수 있나요?

- ❖ 고혈압 복합제로 수행한 임상시험(치료적확증임상시험 등)의 결과, 복합제의 안전성과 유효성이 입증된 효능·효과만이 적용됩니다.
- ❖ 예를 들어, 단일제A로 혈압이 조절되지 않는 고혈압 환자를 대상으로 하여 추가요법으로 복합제(A+B)를 투여한 치료적확증임상시험을 실시한 경우, “A 성분의 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않은 본태성 고혈압” 으로 복합제의 효능·효과가 신청될 수 있습니다.

Q9 기허가된 고혈압 단일제로 복합제를 개발한 경우, 일차요법으로 허가받을 수 있나요?

- ❖ 중증 고혈압 환자와 같이 치료 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 투여가 필요한 환자에 대해 1차 치료제로 허가신청 하는 경우, 복합제를 일차요법으로 투여한 임상시험(치료적확증임상시험 등)을 수행하여 안전성과 유효성이 입증된 경우에 가능합니다.
- ❖ 이러한 임상시험 설계시, 신청 적응증, 대상환자군의 선정기준, 윤리상의 문제 등을 충분히 고려하여, 일차요법으로의 고혈압 복합제 개발 타당성이 먼저 입증되어야 합니다.
- ❖

Q10 복합제 임상시험을 수행시 개발하고자 하는 복합제를 사용하여야 하는지 또는 단일제 각각을 병용투여해도 되는지요?

- ❖ 새로운 개발하고자 하는 복합제 투여 또는 단일제 각각을 병용투여하여 시험을 수행할 수 있습니다.
- ❖ 모든 경우에서 복합제와 각각 단일제 A와 B에 대한 제제학적동등성이 입증되어야 합니다.

Q11 단일제 사용설명서에 “건강한 젊은 피험자를 대상으로 한 단회투여 약 동학연구에서 B와 A와의 약물상호작용은 나타나지 않았다.”라는 것으로 약물상호작용을 진행하지 않아도 되는지요?

- ❖ 복합제의 개별 성분 간에 약물상호작용이 입증된 경우에는 약물상호작용유무를 판단하기 위한 약물상호작용시험을 수행할 필요는 없습니다.

Q12 고혈압 고지혈증 복합제개발시 임상시험을 1, 2, 3상 진행하여야 되는지요?

- ❖ 임상시험자료는 다음과 같이 제출하시면 됩니다.
 - 단독투여 및 병용투여에 대한 약물상호작용 (1상)
 - 병용투여군과 복합제의 생체이용률시험 (1상)
 - 고혈압·고지혈증환자를 대상으로 복합제 투여시 안전성유효성평가자료 (3상)

Q13 복합제에 대한 안정성자료를 제출해야 하는지요?

복합제의 경우 안정성시험자료가 완제의약품의 장기보존 또는 가속시험 자료를 제출하도록 되어 있는데 장기보존시험 6개월 만으로 가능한지요?

- ❖ 의약품의품목허가신고심사규정 제7조 1항 3호에 적합한 복합제에 대한 안정성시험자료를 제출하여야 합니다.
- ❖ 장기보존시험으로 사용기간을 설정하도록 하고 있으며, 장기보존 및 가속시험결과로 의약품등의 안정성시험기준 별표3에 따라 외삽할 수 있도록 하고 있습니다.

Q14 저함량제제 신청 시 복합제와의 생체이용률 비교시험자료로서 대체할 수 있는 자료는 무엇인가요?

- ❖ 조성이 다른 여러 함량 복합제를 신청하는 경우, 고함량 복합제에 대해 생체이용률 비교시험을 수행하고 다른 함량의 제제에 대하여 비교용출시험자료를 제출할 수 있습니다.
- ❖ 이 때, 저함량 제제는 고함량제제와 주성분 및 첨가제의 원료약품및그분량이 유사한 경우에 한하며, “함량이 다른 복합성분의약품의 생물학적동등성시험 지침”을 참고하시기 바랍니다.

의약품평가지침 간행물 목록

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	발행부서
1	의약품 잔류용매기준 가이드라인	2003	- (의약품평가지침 1)	의약품안전국
2	의약품 명명법 가이드라인	2003	- (의약품평가지침 2)	의약품본부 (의약품규격팀)
3	의약품등 분석법의 밸리데이션에 대한 가이드라인	2004	11-1470000-000519-14 (의약품평가지침 3)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
4	마약류진단키트의 기준 및 시험방법 작성 가이드라인	2004	11-1470000-000533-14 (의약품평가지침 4)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
5	경구용의약품의 용출규격 설정 가이드라인	2005	11-1470000-000843-14 (의약품평가지침 5)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
6	의약품의 성상표기에 대한 가이드라인	2006	11-1470000-0000929-01 (의약품평가지침 6)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
7	피임제에 대한 임상시험평가지침	2006	- (의약품평가지침 7)	의약품본부 (기관계용의약품팀)
8	호르몬대체요법제에 대한 임상시험평가지침	2006	- (의약품평가지침 8)	의약품본부 (기관계용의약품팀)
9	가교시험 질의 및 응답	2006	- (의약품평가지침 9)	의약품본부 (기관계용의약품팀)
10	체중조절약의 임상평가지침	2006	- (의약품평가지침 10)	의약품본부 (기관계용의약품팀)
11	항암제 임상시험평가지침	2006	- (의약품평가지침 11)	의약품본부 (항생항암의약품팀)
12	우울증치료제에 대한 임상시험평가지침	2006	11-1470000-001230-01 (의약품평가지침 12)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
13	알츠하이머형 치매 치료제에 대한 임상시험평가지침	2007	11-1470000-001231-01 (의약품평가지침 13)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
14	간질치료제에 대한 임상시험평가지침	2007	11-1470000-001232-01 (의약품평가지침 14)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
15	범불안장애치료제에 대한 임상시험평가지침	2007	11-1470000-001233-01 (의약품평가지침 15)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
16	서방성진통제 개발 및 심사에 대한 질의응답집	2007	11-1470000-001422-01 (의약품평가지침 16)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
17	서방성진통제 평가가이드라인	2007	11-1470000-001423-01 (의약품평가지침 17)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	발행부서
18	의약품첨가제 평가가이드라인	2007	11-1470000-001424-01 (의약품평가지침 18)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
19	의약품 국제공통기술문서 작성 가이드라인Ⅲ. 품질	2007	11-1470000-001430-01 (의약품평가지침 19)	의약품본부 생물의약품본부 (마약신경계의약품팀)
20	소아를 대상으로 하는 임상시험 평가지침	2007	- (의약품평가지침 20)	의약품본부 (기관계용의약품팀)
21	경구용 혈당강하제에 대한 임상시험 평가지침	2007	- (의약품평가지침 21)	의약품본부 (기관계용의약품팀)
22	임상시험에 사용되는 의약품의 품질평가가이드라인	2007	- (의약품평가지침 22)	의약품본부 (기관계용의약품팀)
23	소아용의약품의 비임상 안전성 평가지침	2007	11-1470000-001606-01 (의약품평가지침 23)	의약품본부 국립독성과학원 (마약신경계의약품팀)
24	고지혈증치료제에 대한 임상시험 평가지침	2007	11-1470000-001612-01 (의약품평가지침 24)	의약품본부 (의약품규격팀)
25	2007 의약품우수심사기준	2007	11-1470000-001631-01 (의약품평가지침 25)	의약품본부 (의약품규격팀)
26	항생제에 대한 임상시험평가지침	2007	11-1470000-001636-01 (의약품평가지침 26)	의약품본부 (항생항암의약품팀)
27	의약품등의 안전성·유효성심사에 관한 규정 해설서	2007	11-1470000-001637-01 (의약품평가지침 27)	의약품본부 (항생항암의약품팀)
28	정신분열병치료제에 대한 임상시험평가지침	2008	11-1470000-001644-01 (의약품평가지침 28)	의약품안전국 (마약신경계의약품과)
29	폐경후여성 골다공증의 예방 및 치료제에 대한 임상시험평가지침	2008	11-1470000-001665-01 (의약품평가지침 29)	의약품안전국 (기관계용의약품과)
30	신장애 환자를 대상으로 하는 임상시험평가지침	2008	11-1470000-001710-01 (의약품평가지침 30)	의약품안전국 (기관계용의약품과)
31	의약품 국제공통기술문서 가이드라인 해설서-Ⅲ. 품질	2008	11-1470000-001696-01 (의약품평가지침 31)	의약품안전국 (마약신경계의약품과)
32	의약품 등 시험방법 밸리데이션에 대한 가이드라인 적용을 위한 해설서	2008	11-1470000-001693-01 (의약품평가지침 32)	의약품안전국 (마약신경계의약품과)

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	발행부서
33	의약품등의 의존성 평가지침	2008	11-1470000-001715-01 (의약품평가지침 33)	의약품안전국 (마약신경계의약품과)
34	가교자료평가 가이드라인	2008	11-1470000-001719-01 (의약품평가지침 34)	의약품안전국 (마약신경계의약품과)
35	용량-반응시험의 설계 및 평가를 위한 가이드라인	2008	11-1470000-001750-01 (의약품평가지침 35)	의약품안전국 (기관계용의약품과)
36	우수의약품 개발 가이드라인	2008	11-1470000-001694-01 (의약품평가지침 36)	의약품안전국 (마약신경계의약품과)
37	의약품 품질 위해관리 가이드라인	2008	11-1470000-001695-01 (의약품평가지침 37)	의약품안전국 (마약신경계의약품과)
38	항암제의 임상시험계획승인신청(IND) 및 품목허가승인신청(NDA)을 위한 비임상시험자료 심사지침	2008	- (의약품평가지침 38)	의약품안전국 (항생항암의약품과)
39	의약품등의 품목허가·신고·심사규정 중 의약품등의 안전성·유효성 심사 관련 해설서	2008	11-1470000-001797-01 (의약품평가지침 39)	의약품안전국 (항생항암의약품과)
40	의약품동등성심사 해설서	2008	- (의약품평가지침 40)	의약품안전국 (품질동등성평가팀)
41	생물학적동등성시험기준 해설서	2008	11-1470000-001741-01 (의약품평가지침 41)	의약품안전국 (생물학적동등성평가과)
42	2008 의약품우수심사기준	2008	- (의약품평가지침 42)	의약품안전국 (의약품기준과)
43	의약품 국제공통기술문서(CTD) 작성 해설서	2009	11-1470000-002410-01 (의약품평가지침 43)	의약품안전국 (소화계약품과)
44	고혈압치료제에 대한 임상시험 평가지침	2009	11-1470000-002419-01 (의약품평가지침 44)	의약품안전국 (순환계약품과)
45	소화성궤양 치료제에 대한 임상시험 평가지침	2010	- (의약품평가지침 45)	의약품안전국 (소화계약품과)
46	항생제 임상시험 평가지침	2010	11-1470000-002440-01 (의약품평가지침 46)	의약품안전국 (종양약품과)
47	위염 치료제에 대한	2010	-	의약품안전국

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	발행부서
	임상시험 평가지침		(의약품평가지침 47)	(소화계약품과)
48	발모제에 대한 임상시험 평가지침	2010	- (의약품평가지침 48)	의약품안전국 (소화계약품과)
49	항암제 임상시험계획(IND) 및 품목허가(NDA) 승인을 위한 비임상시험자료 심사 지침 (개정판)	2010	- (의약품평가지침 49)	의약품안전국 (종양약품과)
50	치아미백제에 대한 임상시험 평가지침	2010	- (의약품평가지침 50)	의약품안전국 (소화계약품과)
51	경구용고형제제의 다회투여용 용기분류지침	2010	- (의약품평가지침 51)	의약품안전국 (소화계약품과)
52	순환계약품 복합제 심사지침	2011	- (의약품평가지침 52)	의약품안전국 (순환계약품과)

※ 위 간행물들은 국가기록원, 국립중앙도서관, 식약청 정보자료실에 배포 및 보관되어 있으며, 식약청 홈페이지(<http://www.kfda.go.kr>) 식약청 자료실에서 직접 다운 받아 보실 수 있습니다.

순환계의약품 복합제 심사지침

발 행 일 2011 월 06월

발 행 인 노연홍

발 행 기 관 식품의약품안전청

발 행 부 서 의약품심사부

발 행 위 원 이선희

최기환, 장정윤, 홍정희, 진선경, 주정훈, 김동환, 박은혜, 임숙
박정현

연 락 처 식품의약품안전청 의약품심사부 순환계약품과

Tel : 043-719-3005, Fax : 043-719-3100
