

의약품의 위해성 관리 계획
작성 가이드라인

2015. 7.



의약품심사부
순환계약품과

목 차

I. 서론	1
1. 목적	1
2. 관련 규정	2
3. 적용 범위	2
4. 운영 절차	3
II. 의약품의 위해성 관리 계획 작성 방법	6
1. 안전성 중점검토항목	7
가. 비임상시험에서의 안전성 자료의 요약	7
나. 임상시험에서의 안전성 자료의 요약	8
다. 추가적인 평가가 필요한 중요 안전성 검토항목의 요약	12
2. 유효성 중점검토항목	13
3. 의약품 감시 계획	14
가. 일반적인 의약품 감시활동	14
나. 추가적인 검토가 필요한 중요 안전성·유효성 검토항목에 대한 조치계획	14
다. 주요 점검일정 및 완료해야 할 조치의 요약	15
라. 나목과 다목을 포함한 시판 후 조사 계획(사용성적조사, 치료적 사용 임상시험 등), 그 밖의 필요한 감시계획	16
4. 위해성 완화 조치방법	17
가. 첨부문서(안)	18
나. 환자용 사용설명서	18
다. 의·약사 등 전문가용 설명자료	19
라. 안전사용보장조치	19
5. 의약품 감시 방법 예시	23
붙임 1. 위해성 관리 계획 제출 양식	24

이 가이드라인은 의약품의 위해성 관리 계획 작성 방법에 대한 식품의약품 안전처의 입장을 기술한 것으로, 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아님

※ 본 가이드라인에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품 의약품안전평가원 의약품심사부 순환계약품과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3002~3017

팩스번호: 043-719-3000

의약품의 위해성 관리 계획 작성 가이드라인

I. 서론

비만치료제 ‘시부트라민’, 소염진통제 ‘로페콕시브’ 등과 같이 시판 중인 블록버스터급 의약품이 부작용으로 시장에서 퇴출됨에 따라 의약품의 개발 단계부터 시판 후까지 지속적으로 의약품 위해성을 관리하는 전주기적 의약품 안전관리의 중요성이 강조되고 있다. 2000년대 중반 이후 미국, 유럽 및 일본 등은 그 동안 실시해오던 시판 후 부작용 모니터링의 단계를 넘어 의약품 사용 시 위해성을 줄이기 위한 예방 조치 계획·실행·평가 등을 포함하는 종합적인 위해성 관리 제도를 도입하기에 이르렀다. 우리나라에서도 이러한 국제적 동향을 반영하여 “약물감시 체계의 선진화를 위한 의약품 리스크 완화 전략에 대한 중장기 계획(2011.7)”을 수립하였고, 현재(‘15.4)까지 탈리도마이드 등 12 품목의 위해성 관리 계획에 대해 시범 운영을 실시하였다. 식품의약품안전처(이하 식약처)는 전주기적 의약품 안전관리를 위해 의약품 품목허가 신청 시 위해성 관리 계획을 제출하는 내용을 골자로 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」을 개정(2014.8)하였으며, 2015년 7월부터 신약 및 희귀의약품을 대상으로 우선 적용하고 새로운 조성(2016.7), 새로운 제형(2017.7), 새로운 효능·효과 추가 전문의약품(2018.7) 등으로 점차 확대 적용할 예정이다.

1. 목적

신약, 희귀의약품 등의 경우 2015년 7월 이후부터 품목허가 신청 시 해당 의약품의 부작용 및 위해 요인을 최소화하기 위하여 위해성 관리 계획을 제출해야 한다.

위해성 관리 계획의 목적은 의약품 품목허가 시 또는 시판 후 안전성 중점검토를 위해 해당 품목의 ‘중요한 규명된 위해성, 중요한 잠재적 위해성 및 중요한 부족 정보’를 확인하고, 시판 후 부작용 조사를 위한 의약품 감시방법 및 위해성 완화를 위해 첨부문서, 환자용 사용설명서 및 안전사용보장조치 등을 마련함으로써 의약품의 안전사용을 강화하고자 하는 것이다. 이 가이드라인은 위해성 관리 계획의 각 항목별 작성에 대한 이해를 돕기 위해 마련되었다.

2. 관련 규정

- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 (총리령)
 - 제4조(제조판매·수입품목의 허가 신청) 제1항제11호
 - 제47조(안전관리책임자의 준수사항 등) 제1항제5호
 - 제48조(제조업자 등의 준수사항) 제20호
- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 (식약처고시)
 - 제7조의2(위해성 관리 계획의 작성) 및 [별표 6의2] 위해성 관리 계획의 작성방법
- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 (식약처고시)
 - 제7조의2(위해성 관리 계획의 작성) 및 [별표 9의2] 위해성 관리 계획의 작성방법
- 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 (식약처고시)
 - 제8조의2(위해성 관리 계획의 작성)

동 가이드라인은 다음의 가이드라인을 함께 참고할 수 있다.

- 의약품 감시 계획의 작성에 관한 가이드라인(2013)
- 정기적인 유익성-위해성 평가보고에 관한 가이드라인(2014)

3. 적용 범위

동 가이드라인의 대상 품목 및 적용되는 시기는 다음과 같다.

가. 대상 품목

[의약품]

- 1) 신약
- 2) 희귀의약품
- 3) 시판 후 중대한 부작용 발생으로 인해 위해성 관리 계획의 제출이 필요하다고 식품의약품안전처장이 인정하는 의약품
- 4) 신청인이 위해성 관리 계획의 제출이 필요하다고 인정하는 의약품

- 5) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따라 재심사대상 의약품으로 지정되는 다음 각 목의 의약품
- .이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품
 - .이미 허가된 의약품과 유효성분은 동일하나 투여경로가 다른 전문의약품
 - .이미 허가된 의약품과 유효성분 및 투여경로는 동일하나 명백하게 다른 효능·효과를 추가한 전문의약품

[생물 의약품]

- 1) 신약
- 2) 희귀의약품
- 3) 시판 후 중대한 부작용 발생으로 인해 위해성 관리 계획의 제출이 필요하다고 식품의약품안전처장이 인정하는 의약품(줄기세포치료제 등)
- 4) 신청인이 위해성 관리 계획의 제출이 필요하다고 인정하는 의약품

나. 적용 시기

1) 위해성 관리 계획을 제출하는 대상의약품의 적용 시기는 다음 표와 같다.

	1단계('15.7.1~)	2단계('16.7.1~)	3단계('17.7.1~)	4단계('18.7.1~)
대 상	신약, 희귀의약품, 식약처장이 인정 또는 업체 신청 의약품			
	허가품목과 유효성분 종류, 배합비율 다른 전문의약품			
	허가품목과 투여경로 다른 전문의약품			
			허가품목과 다른 효능·효과 추가 전문의약품	

4. 운영 절차

가. 위해성 관리 계획 제출 및 심사

위해성 관리 계획은 의약품의 전 주기(즉, 허가 전 및 시판 후)에 걸쳐 작성·제출할 수 있다. 일반적으로 위해성 관리 계획은 의약품 품목허가 신청 이전부터 작성이 시작되어야 하며, 안전관리책임자가 의약품 개발의 초기단계부터 참여하는 것이 바람직하다.

의약품 품목허가 신청 시 제출하거나, 이미 시판 중인 의약품인 경우에는 새로운 적응증 추가 또는 시판 후 중대한 부작용 발생으로 인해 위해성 관리 계획의 제출이 필요하다고 식약처장이 인정할 경우에 제출할 수 있다. 위해성 관리 계획 내용에 대해서는 제출 전에 식약처와 충분히 논의하는 것이 바람직하다.

식약처에 제출된 위해성 관리계획은 「약사법」 제88조 및 「공공기관의 정보공개에 관한 법률」에 따라 해당 위해성 관리 계획의 주요 내용을 식약처 홈페이지에 공개한다. 이 경우 추가적인 평가가 필요한 중요한 규명된 위해성, 중요한 잠재적 위해성, 중요한 부족정보 및 해당 안전성 검토항목에 대한 조치계획이 주요 내용으로 포함되어야 한다.

나. 위해성 관리 계획 실시 및 정기 보고

위해성 관리 계획을 제출하여 품목허가를 받은 경우, 위해성 관리 계획을 이행하고 그에 따른 평가결과를 정해진 일정에 따라 주기적으로 제출해야 한다. 중간 보고 시기는 품목별로 과학적 근거에 따라 설정하되, 재심사 평가주기(4년, 6년)에 따라 품목허가 후 2년까지는 매 6개월마다, 2년 이후에는 1년 마다 보고할 수 있다.

위해성 관리 계획 평가는 위해성 완화 조치 방법의 운영 현황이나 위해성 완화 조치방법 적용에 따른 효과성 여부, 안전성 완화 수준 등을 의약품 또는 이상사례의 특성에 따라 실시 가능한 평가방법으로 평가한다.

다. 위해성 관리 계획 변경

위해성 관리 계획 대상 품목의 안전성·유효성 검토사항이 변경되거나, 새로운 의약품 안전성 감시 계획 추가 또는 위해성 완화 조치방법 변경, 품목 허가사항 변경 등에 따라 제출된 위해성 관리 계획을 변경하고자 하는 경우에는 위해성 관리 변경 계획과 변경 사항 관련 자료를 함께 제출해야 한다.

라. 위해성 관리 계획 최종 평가 결과 제출

위해성 관리 계획을 이행하고 최종 평가 결과를 제출한다. 위해성 관리 계획에 포함된 안전성 검토항목과 최신 부작용 정보, 관련 문헌 등을 바탕으로 위해성 완화 조치방법의 타당성 및 시판 후 안전성 정보 등을 평가한다.

의약품의 위해성 관리 계획 운영체계



II. 의약품의 위해성 관리 계획 작성방법

위해성 관리 계획은 「의약품의 품목허가신고심사 규정」 [별표 6의2]에 따라 작성되어야 하며 원칙적으로 한글로 작성하여야 한다. 다만, 각 항목에 대한 세부적인 내용을 포함하는 영문 위해성 관리 계획이 있는 경우에는 동 규정에서 정한 순서에 따라 주요 내용을 한글로 기재하고 영문 자료를 첨부할 수 있다. 필요 시 전체 번역문(의·약학 전문지식을 갖춘 확인자 날인 또는 서명)을 제출할 수 있다. 만약 해당 항목에 계획된 활동 및 조치가 없는 경우 해당 사항이 없음을 명시하고 그 사유를 기술한다. 위해성 관리계획 수립시 “안전성 중점검토항목, 의약품 감시활동(일반적인 의약품 감시 활동 및 능동적 감시 또는 비교관찰 연구 중 어느 하나) 및 첨부문서”를 반드시 포함하여 계획을 수립하여야 한다. 의약품의 특성에 따라 유효성 중점검토항목, 추가적인 의약품 감시 활동이나 위해성 완화 조치방법(환자용 사용설명서, 안전보장장치 등)을 고려할 수 있다. 위해성 관리계획 제출 시 붙임 1.의 양식을 참조한다.

연번	구성 항목	제출자료
1	안전성 중점 검토항목 - 비임상/임상에서의 안전성 요약 - 지속 검토 필요한 중요 안전성 검토항목	○
2	유효성 중점 검토항목 (유효성 확인을 위한 조사 또는 시험이 수행되는 경우)	△ ¹⁾
3	의약품 감시계획²⁾ 1) 일반적인 의약품 감시활동 (안전성 정보의 신속 또는 정기 보고)	○
	2) 능동적 감시 또는 비교관찰 연구	○
	3) 그 외 의약품감시계획	△
4	위해성 완화 조치방법 1) 첨부문서(안)	○
	2) 환자용 사용설명서	△
	3) 의약사등 전문가용 설명자료	△
	4) 안전사용보장조치(교육, 안전관리체계 확보)	△

1) △의 경우 제품의 특성에 따라 결정한다.

2) 지속적인 검토가 필요한 중요 안전성·유효성 검토항목에 대한 조치계획과 주요 점검일정 및 완료해야 할 조치의 요약을 포함하여 제출한다.

1. 안전성 중점검토항목

안전성 중점검토항목은 중요한 규명된 위해성, 중요한 잠재적 위해성, 중요한 부족 정보에 초점을 맞추어 다음의 구성 항목을 고려해서 작성한다. 또한, 해당 의약품의 안전성에 대한 추가적인 정보 등이 확인될 경우 안전성 중점검토항목이나 위해성 완화 조치 등의 항목들을 적절하게 개정한다.

가. 비임상에서의 안전성 자료의 요약

이 항목에서는 독성(단회/반복투여 독성, 생식/발생 독성, 신독성, 간독성, 유전 독성, 발암성 등 포함), 안전성약리, 약물상호작용, 그 밖에 독성 관련 정보 등을 간략히 기술한다.

(작성예시)

표 1. 비임상에서의 안전성 자료 요약

비임상시험에서 확인된 안전성 우려	사람에게 사용 시 연관성
1. 단회/반복투여 독성	
2. 생식/발생 독성	
3. 신독성	
4. 간독성	
5. 유전독성	
6. 발암성	
7. 안전성 약리	
8. 약물상호작용	
9. 그 밖의 독성 관련 정보 또는 자료	

나. 임상에서의 안전성 자료의 요약

1) 사람에서의 안전성 자료의 한계

안전성 자료의 한계(예: 임상시험 집단의 규모 및 시험대상자의 선정/제외 기준과 관련)가 고려되어야 하며, 시판 시 해당 의약품의 안전성을 예측하기 위하여 이러한 한계가 가지는 의미에 대해 기술한다. 전 세계 총 사용 환자 수, 새롭게 밝혀진 안전성 문제 또는 기존과 상이하다고 확인된 안전성 문제, 안전성과 관련된 규제 조치등도 기재한다. 특히 실제 의료 환경에서 의약품 사용 가능성이 있는 환자 인구집단에 대한 자료도 기술한다.

가) 전 세계 총 사용 환자 수

사람에서의 안전성 자료의 한계를 평가하기 위해 임상시험 대상자에 대한 자료를 기술한다. 시험대상자 수로 제시하며, 시험 대상자의 분류기준(예: 연령, 성별, 적응증, 용량, 인종) 및 임상시험의 종류(무작위배정 눈가림 시험, 모든 임상시험)에 따라 계층화하여 분석 제시한다. 자료는 각 시험별로 기술하기보다는 통합하여 기술하는 것이 바람직하다.

(작성예시)

표 2. 임상시험, 투여기간 및 연령별 시험 대상자 수

용량 성별	시험 대상자 수(명, %)					
	용량 1		용량 2		용량 3	
	남	여	남	여	남	여
임상시험						
시험 1						
시험 2						
합계						
연령						
연령그룹 1						
연령그룹 2						
합계						
투여기간						
기간 1						
기간 2						
합계						

나) 안전성과 관련된 규제 조치

이 항목에서는 안전성과 관련된 중요한 규제 조치를 기술한다. 허가된 적응증의 제한, 금기 사항의 추가, 사용상의 주의사항 추가/강화 또는 품목허가 취소 등이 여기에 해당한다.

지난 위해성 관리 계획 제출 이후 새롭게 개정된 규제 조치는 이전 조치와 함께 추가하여 기술해야 한다. 품목허가권자가 다수의 국가에 안전성 공문을 배포하는 경우 이는 하나의 조치로 간주할 수 있다. 위해성 관리 계획을 제출한 이후 중요한 규제 조치가 취해진 경우에는 추후 위해성 관리 계획 개정 시 그 사유를 간략하게 기술한다. 만약 위해성 관리 계획 제출 이후 취해진 중요한 규제 조치가 없었다면 개정 시 이를 명시한다. 전 세계적으로 아직 품목이 허가되지 않은 의약품의 경우 이 항목에 해당사항이 없음을 명시한다.

(작성예시)

표 3. 안전성 관련 규제 조치

안전성 문제 1.		
해당 국가	규제 조치 및 주요 내용	조치 일자

2) 품목허가 신청 단계에서 안전성이 검토되지 아니한 환자 인구 집단

이 항목에서는 시판 시 해당 품목의 안전성을 예측하기 위해 의약품의 품목허가 이전 단계에서 시험·연구가 수행되지 않은 집단 또는 제한적으로 시험·연구된 집단에 대하여 기술한다. 이 때 다음의 집단을 포함하여 검토하되 이에 국한하지 않는다.

- 소아
- 고령자
- 임부 또는 수유부
- 간 또는 신장 기능장애를 가진 환자
- 유전적 다형성을 가진 부분 집단
- 민족적 요인이 다른 환자

대상 인구집단과 선정/제외기준과의 관계를 고려하여 임상시험의 한계점을 제시해야 한다. 이는 제외기준이 그 의약품의 금기사항으로 반영되지 않은 경우 더욱 중요하다. 선정/제외기준은 임상시험별로 모두 제시할 필요는 없으나, 이러한 기준이 전체적인 개발 계획에 미치는 영향에 대해 요약 제시한다. 또한, 선정/제외기준 뿐만 아니라 대상 인구집단과 임상시험 대상자의 차이를 기술함에 있어 임상시험 특이사항(예: 입원/외래) 때문에 차이점이 발생할 수 있음을 고려한다. 또한 약물이상반응 조사 시 시험 대상자 수, 투여기간 등에 따라 자료의 한계가 발생할 수 있음을 고려한다.

3) 해당 의약품의 투여 후 발생한 부작용 및 이상사례

이 항목은 추가적인 평가가 필요한 중요한 규명된 위해성, 중요한 잠재적 위해성을 기술한다.

가) 추가적인 평가가 필요한 규명된 위해성

규명된 위해성은 임상시험 결과에서 충분히 확인되었거나 대조군과 유의한 차이가 있는 이상사례 및 해당 의약품과 인과관계가 있다고 인정되는 부작용 및 이상사례이다. 이 중 중대하거나 빈도가 높은 이상사례/약물이상반응, 또는 해당 의약품의 유익성·위해성의 균형에 영향을 미칠 수 있는 이상사례/약물이상반응도 포함하여 기술한다. 각각의 부작용 및 이상사례에 대해 인과관계, 위해정도(severity), 중대성(seriousness), 빈도, 가역성(reversibility) 및 위험발생 가능성이 있는 집단, 위험요인, 추정되는 기전, 예방가능성 등에 대해 관련 근거를 포함하여 기술한다.

(작성예시)

표 4. 중요한 규명된 또는 잠재적 위해성: (규명된 이상사례/약물이상반응 명)

구분	내용
1. 빈도	임상시험에서 보고된 이상사례의 발현율 등을 기술
2. 중대성	사망률, 회복률 등을 포함하여 기술
3. 위해정도	
4. 위험발생 가능성이 있는 집단 또는 위험요인	
5. 추정되는 기전	

나) 추가적인 평가가 필요한 잠재적 위해성

잠재적 위해성은 임상시험 결과에서 충분히 확인되지는 않았지만 비임상시험 결과에서 확인되었거나 약물 특성에 기인하여 인과관계가 예상되는 부작용 및 이상사례이다. 이 중 추가적인 평가가 요구되는 중요한 잠재적 위해성에 대하여 관련 근거를 포함하여 기술한다. 이 항목 작성 시 표 4의 예시를 참조할 수 있다.

4) 해당 의약품과 관련된 규명된 상호작용 및 잠재적 상호작용

이 항목은 중요한 규명된 또는 잠재적인 약동학적·약력학적 상호작용을 질환에 대한 치료 및 대상 인구집단에서 흔히 사용하는 치료 약물과 연관지어 기술한다. 각각에 대하여 상호작용 및 추정되는 기전을 뒷받침하는 근거를 요약하고 다른 적응증과 다른 환자 집단에서 나타날 수 있는 잠재적인 보건상의 위해성을 기술한다.

(작성예시)

표 7. 중요한 규명된 또는 잠재적 상호작용

상호작용 대상성분 1.	
1. 상호작용 결과	
2. 관련 근거	
3. 추정되는 기전	
4. 잠재적인 보건상의 위해성	

5) 해당 의약품의 적응증과 부작용 및 이상사례의 역학적 분석 결과

이 항목은 해당 적응증에 대한 역학적 특징을 기술한다. 발생률, 유병률, 사망률을 포함하며, 가능하다면 나이, 성별, 민족별로 계층화한다. 적응증에 대한 역학적 특징은 지역에 따라 다를 수 있으므로 이러한 정보가 있다면 해당 내용을 기술한다.

또한 추가적인 평가가 필요한 중요한 이상사례(즉, 중요한 규명된/잠재적 위해성)의 역학적 특징으로 해당 의약품을 사용하는 환자 중에서 해당 부작용 및 이상사례의 발생률, 즉, 배경 발생률(background incidence rates)을 기재하고 가능한 경우 부작용 및 이상사례의

위험요인에 관한 정보를 포함하여 기재한다.

(작성예시)

표 6. 해당 적응증에 대한 역학적 특징

항 목	내 용
1. 역학적 특징	발생률, 유병률, 사망률 등을 기재
2. 인구학적 특징	
3. 위험 요인	

6) 해당 의약품의 약리기전과 유사한 약효군의 공통적인 작용

이 항목은 해당 의약품의 약리기전과 유사한 약효군에서 공통적으로 나타날 것이라고 추정되는 위해성을 기술한다. 동일하거나 유사한 약효군에서 알려진 빈도, 중증도, 발현 기간 등을 해당 의약품과 비교하여 제시할 수 있다.

(작성예시)

표 7. 유사 약리기전 약효군과의 비교

위해성	해당 품목	약리기전이 유사한 약효군
해당 의약품과 약리기전이 유사한 약효군에서 나타날 것으로 추정되는 위해성	빈도, 중증도, 기간 등 기재	빈도, 중증도, 기간 등 기재

다. 추가적인 평가가 필요한 중요 안전성 검토항목의 요약

해당 의약품에서 추가적인 평가가 필요한 중요한 규명된 위해성, 중요한 잠재적 위해성, 중요한 부족 정보를 요약하여 기술한다. 이 경우 위해성 관리 계획 제출 당시까지 알 수 없는 안전성 검토항목이나 시판 후 의약품의 안전성 여부를 예측하기에는 충분하지 않은 것으로 판단되는 안전성 검토항목은 중요한 부족 정보로 기술한다.

(작성예시)

표8. 추가적인 평가가 필요한 중요 안전성 검토항목

구 분	내 용
중요한 규명된 위해성	
중요한 잠재적 위해성	
중요한 부족 정보	

2. 유효성 중점검토항목

의약품의 유효성 정보를 수집하기 위하여 조사 또는 시험을 시행할 경우, 해당 조사 또는 시험의 목적, 내용과 방법 등을 기술한다. 계획 중이거나 진행 중인 시판 후 유효성 시험에 대한 목록을 작성하고, 시판 후 유효성 시험 계획서의 개요는 위해성 관리 계획에 별도로 첨부한다. 단, 허가받지 않은 적응증 추가를 위한 연구 또는 사용성적조사 시 수행하는 유효성 조사는 이 항목에 포함하지 않는다.

대부분의 경우에는 시판 후 유효성 연구가 추가적으로 필요하지 않을 것이나, 임상시험을 통해 확인된 해당 의약품의 유효성이 실제 투여대상 환자군에서의 유효성과 차이가 있거나, 일부 환자군에서 일정한 유효성이 나타나지 않는 경우, 시판 후 장기 투여 유효성 자료가 필요한 경우(예: 소아 적응증이 있는 의약품 등) 또는 질환에 대한 지식이나 임상적 유효성 평가 방법이 이전과 크게 달라졌을 경우 등은 추가적인 연구가 필요할 수 있다.

다음 사항들을 고려하여 추가적인 시판 후 조사 필요여부에 대해 간략하게 기술한다.

- 임상시험이 아닌 실제 의료 환경에서 의약품의 유효성에 영향을 미칠 수 있는 요인
- 장기 투여시 유효성
- 특정 인구집단에서 치료 유익성의 다양성에 대한 증거

(작성예시)

표 9. 시판 후 유효성 시험 계획 요약표

연구 정보	목적	진행 현황	점검일정
제목, 과제 번호, 연구 종류 등 기재		계획중, 연구개시 등 현재 진행 단계 기재	

3. 의약품 감시 계획

의약품 감시 계획은 안전성 문제를 탐지하고 규명하기 위한 조치로서, 안전성 또는 유효성 중점검토항목에 근거하여 작성한다. 특별한 안전성 문제가 발생하지 않은 의약품의 경우에는 추가적인 조치(안전성 연구 등) 없이 일반적인 의약품 감시 활동만으로 시판 후 안전성 모니터링이 충분하다고 간주할 수 있다. 그러나 중요한 규명된 위해성, 중요한 잠재적 위해성 또는 중요한 부족 정보가 있는 의약품의 경우 이러한 안전성에 대한 우려를 해결하기 위해 추가적인 조치를 고려한다. 의약품 감시방법 설정 시 본 가이드라인 5항의 감시방법 예시를 참고한다.

가. 일반적인 의약품 감시 활동

의약품 감시 계획의 일부로서 추가적인 조치가 적절한지의 여부와 관계없이, 위해성 관리 계획을 제출하는 모든 의약품에 대하여 안전성 정보의 신속 보고, 정기적인 최신 안전성 정보 보고 등 「약사법」 제37조의3에 따른 의약품 등의 시판 후 안전관리업무 실시를 위한 계획 또는 실시현황을 기술한다.

나. 추가적인 검토가 필요한 중요 안전성·유효성 검토항목에 대한 조치계획

각각의 중요 안전성 검토항목에 따른 위해성을 완화하기 위해 실시하고자 하는 조치 계획(일반적인 의약품 감시 활동이나 추가적인 약물역학 조사 계획 등)과 그 목적, 및 타당성, 해당 조치에 대한 기업의 모니터링 및 평가를 위한 주요 점검일정 등을 기재한다.

(작성예시)

표 10. 중요 안전성 검토항목별 의약품 감시 계획

중요한 규명된 위해성	의약품 감시 계획
1.	일반적인 의약품 감시 활동, 시판 후 조사 등 해당 감시 계획 기재
중요한 잠재적 위해성	의약품 감시 계획
1.	
중요한 부족 정보	의약품 감시 계획
1.	

표 11. 의약품 감시 계획 세부사항

안전성 문제 1. (중요한 규명된/잠재적 위해성 또는 중요한 부족 정보 중 해당 항목 기재)	
① 의약품 감시 계획	
② 목적	
③ 타당성	
④ 모니터링	
⑤ 평가와 보고를 위한 주요 점검일정	

의약품 위해성 관리 계획 제출 이후 의약품 감시 계획을 통해 새롭게 알게된 정보가 있다면 개정 시 이를 기술한다.

(작성예시)

표 12. 의약품 감시 계획 결과

실시한 의약품 감시 계획	
조사된 중요 안전성 검토항목	
결과 요약 및 평가	

다. 주요 점검일정 및 완료해야 할 조치의 요약

해당 의약품의 의약품 감시 계획에 따라 실시하고자 하는 일부 또는 모든 조치가 완료 되는 경우 그 결과를 평가하는 위해성 관리 계획 시행 결과보고서의 제출 등에 관한 주요 일정을 기술한다. ‘나. 2) 중요 안전성 검토항목 및 의약품 감시 계획의 세부사항’항에서는 주요 안전성 문제마다 각각의 조치계획을 제시한 반면, 이 항목에서는 품목에 대한 전반적인 의약품 감시 계획을 기술한다.

(작성예시)

표 13. 추가적인 의약품 감시 계획의 주요 일정

의약품 감시 계획	목적	중요 위해성	점검일정	진행현황
			계획서, 중간보고서 또는 최종보고서 제출 시점 기재	계획 중, 진행 중, 완료 등 현재 진행 단계 기재

라. 나목과 다목을 포함한 시판 후 조사 계획(사용성적조사, 치료적 사용 임상시험 등), 그 밖의 필요한 감시 계획

추가적인 검토가 필요한 안전성·유효성 중점검토향목, 주요 점검일정과 함께 사용성적 조사, 치료적 사용 임상시험 등에 대한 시판 후 조사 계획을 기술한다.

만약 의약품 감시 계획에 기술된 조치 계획 중 우리나라를 제외한 특정 지역 또는 특정 국가에서만 진행되는 연구 및 조사가 있다면 이를 나열하고 국내 미실시 사유를 기술한다. 이 항목에 관련 내용을 모두 기술하는 것이 어려운 경우에는 별첨 등에 계획서를 첨부할 수 있다.

(작성예시)

표 14. 국내 미실시 연구/조사

연구/조사 제목	국내 미실시 사유	진행현황
		계획 중, 진행 중, 완료 등 현재 진행 단계 기재

4. 위해성 완화 조치방법

의약품 감시 계획(Pharmacovigilance Plan)에 따른 조치계획과는 별도로 해당 의약품의 위해성을 최소화시키기 위하여 첨부문서(안)를 포함하여 다음 중 하나 이상의 위해성 완화 조치방법을 해당 의약품의 중요 안전성 검토항목 각각에 대해서 기술한다.

- 환자용 사용설명서
- 의·약사 등 전문가용 설명자료
- 안전사용보장조치
 - 해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육
 - 해당 의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도하는 약사에 대한 교육
 - 의약품을 안전하게 사용할 수 있도록 하는 관리체계의 확보

(작성예시)

표 15. 중요 안전성 검토항목별 위해성 완화 조치방법

안전성 검토항목 1.	
1. 위해성 완화 조치방법의 목적	
2. 일반적인 위해성 완화 조치방법	
① 첨부문서	해당 항목 및 관련 내용 기재 및 자료첨부
3. 추가적인 위해성 완화 조치방법(해당되는 경우)	
① 환자용 사용설명서 등 해당 조치방법	해당 조치방법의 목적과 타당성 등을 기재 및 자료첨부
4. 위해성 완화 조치방법의 효과 평가	
① 효과 평가 방법 및 판정 기준	
② 평가 계획일	
③ 효과 평가 결과	위해성 관리 계획 갱신 시 최근 평가 내용 기술
④ 위해성 완화의 영향	

각 위해성 완화 조치방법에 대한 상세 내용은 다음과 같다.

가. 첨부문서(안)

해당 의약품의 중요한 규명된 위해성, 중요한 잠재적 위해성, 중요한 부족 정보 등 주요 안전 사용에 필요한 정보를 「의약품의 품목허가·심사규정」 제6조제1항제1부 1.10.에 따라 제출된 첨부문서(안)에 기술하고, 「약사법」 제56조 부터 60조까지, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제69조 부터 71조까지, 「의약품 표시 등에 관한 규정」(식약처 고시) 등의 규정도 함께 참고한다.

나. 환자용 사용설명서

환자용 사용설명서란 환자나 그 가족이 해당 의약품을 올바르게 이해하여 중대한 부작용을 조기에 발견할 수 있도록 환자 등이 이해하기 쉽게 작성된 설명서를 말한다.

다음과 같은 경우에 환자용 사용설명서가 필요할 수 있다.

- 중대한 이상사례를 예방하는데 도움이 되는 경우
- 의약품의 복용 또는 지속복용 여부 결정에 영향을 미칠 수 있는 중대한 위해성을 환자에게 미리 알려야 할 경우
- 정해진 복용법을 따르는 것이 약물 효과의 발현에 크게 영향을 미치는 경우

환자용 사용설명서를 사용하기로 결정한 경우, 예외적인 상황을 제외하고 의약품의 처방 또는 교부 시마다 환자용 사용설명서를 배포하도록 한다.

환자용 사용설명서는 다음과 같은 내용을 포함할 수 있다.

- 이 약은 어떤 약인가?
: 환자가 알기 쉽게 기술한다.
- 이 약의 성분은 무엇인가?
- 이 약에 대해 알아야 하는 가장 중요한 정보는 무엇인가?
: 경고 등 사용상의 주의사항 내용 중에서 적절하게 정보를 추출하여 기술한다.

- 이 약을 복용하기 전에 나는 의사에게 무엇을 알려야 하는가?
: 이 약을 복용하기 전에 과거와 현재 가지고 있는 질병 및 복용 중인 약에 대해서 알려야 함을 기술한다.
- 이 약을 어떻게 복용하여야 하는가?
- 이 약의 가능한 부작용은 무엇인가?
- 이 약의 일반적 정보는 무엇인가?
- 이 약은 어떻게 보관하여야 하는가?

다. 의·약사 등 전문가용 설명자료(의사소통계획, 서한 등)

의·약사 등 전문가용 설명자료는 해당 의약품의 첨부문서를 보완하여 중요한 규명된 위해성 등에 대해 설명하고, 필요 시 해당 의약품의 ‘사용상의 주의사항’ 설정 이유 및 중대한 부작용에 대한 대처 방법 등을 기술한 자료이다. 설명자료를 배포하기 위해서는 선별된 의료 전문가나 단체를 대상으로 한 의사소통계획이 필요할 수 있다. 의사소통계획에는 의·약사 등 전문가용 설명자료를 포함한 서한 또는 다른 의사소통 계획을 포함할 수 있으며, 다음과 같은 목적으로 시행할 수 있다.

- 의·약사 등 전문가에게 위해성 완화 조치방법에 대한 정보를 제공하여 이행하도록 독려한다.
- 의약품의 중대한 위해성에 관한 정보를 알린다.
- 정기적인 임상실험실 검사 결과를 확인하고 모니터링하는 안전사용 계획 등을 알린다.

라. 안전사용보장조치

첨부문서에 의한 일반적인 의약품의 정보 전달만으로는 해당 의약품의 안전하고 적절한 사용을 보증하기 어렵다고 판단하는 경우 다음의 사항을 고려하여 의약품 사용 시 의료 기관/약국에서의 필요한 안전사용보장조치를 설정할 수 있다.

- 효과가 입증되었지만, 중대한 이상사례가 있는 의약품을 허가해야 하는 경우
- 적절한 안전사용보장조치가 없다면 의약품 허가를 취소해야 하는 경우

- 안전사용보장조치 없이 초기에 승인을 받았지만 다른 가능한 위해성 완화 조치방법이 중대한 위해성을 완화하는데 충분하지 않을 경우

다음 중 하나 이상의 방법을 안전사용보장조치로서 시행할 수 있다. 또한 의약품의 안전사용을 위해 다양한 관련 문서가 필요할 수 있다. 예를 들면, 의·약사용 교육자료, 환자용 교육자료, 의사 확인서, 약국/진료 환경, 환자 등록서, 환자/의사 동의서, 자료 수집 서식 등이 있다. 일부 조치방법에서는 정기적인 자격 갱신(recertification)이나 재등록이 필요할 수도 있다.

해당 의약품의 투여 시 중대한 부작용의 발생 우려가 높거나 치료영역이 좁은 경우 해당 의약품을 처방하는 의·약사 등에게 대상 질환 치료에 관한 고도의 전문적 지식 및 경험을 확보하도록 한다. 또한 투여 시 특별한 기술을 필요로 하는 의약품의 경우 사용방법 등에 관한 교육 이수 또는 일정한 지식·경험의 확보를 요건으로 하는 의사 등록 등을 요구할 수 있다.

1) 약을 처방하는 의사: 특정한 교육이수/경험을 갖거나 자격을 갖추어야 한다.

(작성예시)

- 의약품의 적응증과 관련된 상태를 진단할 수 있다.
- 처방의사를 위한 교육 자료를 이해하고 의약품의 유익성/위해성을 이해할 수 있다.
- 의약품과 관련된 잠재적 이상사례를 진단하고, 치료할 수 있다.

2) 자격을 갖춘 약국에서만 의약품을 교부할 수 있다.

(작성예시)

- 의약품 교부 전에 의약품의 유익성/위해성을 이해하고, 교육자료를 숙지한다.
- 사전 인증(주체, 방법)을 받은 후, 약물을 교부한다.
- 환자의 임상실험실 검사치가 확인되어 환자가 의약품을 처방받기 적합한 것으로 처방 전에 명시된 경우에만 교부한다.
- 처방전 발행 후 일정 기간 이내에 의약품을 교부한다.
- 등록된 의사가 처방한 의약품만 교부한다.

해당 의약품의 투여 시 중대한 부작용의 발생 우려가 높거나 투여 후 환자에 대한 모니터링이 필요한 경우 중대한 부작용의 치료가 가능한 의료기관에서의 사용, 환자의 입원 하에서의 투여 등 해당 의약품을 안전하게 사용할 수 있도록 하는 관리체계를 확보하도록 한다.

3) 의약품을 특정 진료 환경에서만 교부할 수 있다.

(작성예시)

- 특정 조건을 만족하는 병원 환경에서만 환자에게 의약품을 교부할 수 있다.
- 의약품 투여 후 발생하는 잠재적 위해성을 치료할 수 있는 병원 환경에서만 의약품을 교부할 수 있다(예를 들어 심각한 알러지 반응을 처치할 수 있는 장비를 갖춘 곳)

해당 의약품 투여 시 중대한 부작용의 발생 우려가 높거나 이를 투여 받는 환자가 반드시 알아야 할 정보(의약품의 사용방법, 피해야 할 음식 등)가 있는 경우에는 투여 전에 해당 의약품의 안전성·유효성 등에 관한 설명을 환자에게 충분히 실시하고 환자의 자발적인 동의를 얻은 후에 투여하도록 한다. 또한 해당 의약품의 중요한 규명된 위해성에 대하여 환자의 이해를 높이기 위하여 환자를 대상으로 한 교육 프로그램을 제공할 수 있다.

4) 의약품의 안전 사용을 위한 증거나 증빙문서를 갖춘 환자에게만 교부한다.

(작성예시)

- 환자는 의약품의 유익성/위해성에 대한 상담을 제공받고 이해했다는 서명을 한다.
- 환자는 환자 교육 자료를 제공받았고, 의약품의 유익성/위해성을 이해했다는 것을 확인 받았다.
- 환자가 안전 사용을 위한 절차를 완료했음을 약국에서 확인한 뒤에 의약품을 교부한다. 예를 들어 처방전에 임상실험실 검사를 완료하여 환자가 의약품을 교부 받아도 된다는 사실이 표시되어 있음을 확인하거나 의사가 발행한 자격을 확인(예: 특정 검증 표시용 스티커)하여 검증할 수 있다.

5) 의약품을 투여하는 각 환자에 대해 특별한 모니터링을 실시한다.

환자에게 모니터링이 요구되거나 또는 특정한 추적조사가 특정한 시점에 발생할 수 있다.

(작성예시)

- 중대한 위해성을 방지하기 위해 환자의 실험실 검사를 정해진 주기마다 시행하도록 한다.
- 치료를 시작한 이후 환자는 특정 기간 동안 약물 치료를 위해 적절한 상태인지 처방 의사에게 연락하여 확인하도록 한다.
- 환자는 치료 기간 동안 의약품과 관련된 중대한 위해성을 경험하지 않았음을 주기적으로 확인 받도록 한다.

6) 의약품을 투여하는 각 환자를 레지스트리(registry)에 등록한다.

레지스트리(registry)는 다른 안전사용보장조치와 함께 수행될 수 있고, 다음과 같은 자료를 수집할 수 있다.

- 임상 경과(outcome)
- 임상 및 실험실 검사 수치
- 안전성 정보
- 처방계획에 따른 실제 처방의 순응도
- 순응도와 경과를 보장하기 위한 도구의 영향

7) 관리 체계(Implementation System): 데이터베이스

안전사용보장조치를 시행하기 위한 체계(system)를 기술하고, 품목허가권자는 합리적인 절차를 통해 의사, 약사 또는 다른 주체에 의한 운영을 모니터링하고 평가한다.

- 모든 자격이 요구되는 주체(의사, 약사, 진료 환경)의 자격 요건을 확인하기 위해서는 자격 있는 주체(의사, 약사, 진료 환경)에 대한 검증되고 안전한 데이터베이스를 유지해야 한다.
- 안전사용보장조치의 순응도를 확인하기 위해 의사, 약사, 진료 환경 등의 상태를 점검할 수 있다.
- 안전사용보장조치가 의약품 교부 장소 및 방법을 제한하고 있다면, 정기적으로 배송/유통 체계를 점검하여 정확하게 의약품의 배포가 이루어졌는지 확인한다.

5. 의약품 감시 방법 예시

의약품의 감시가 목적에 따라 잘 이행되고 있는지 평가하기 위한 의약품 감시 방법은 다음과 같다. 의약품 감시 방법은 해당 의약품의 특성, 적응증, 치료대상의 집단 및 안전성 문제 등을 바탕으로 그 의약품에서 가장 적절하고 적용 가능한 최신의 의약품 감시 방법을 선택하여 활용하는 것이 바람직하다. 각각의 의약품 감시 방법에 대한 상세 설명은 ‘의약품 감시 계획의 작성에 관한 가이드라인(2013)’을 참조한다. 위해성 관리 계획 제출 대상 의약품은 아래의 능동적 감시 또는 비교관찰 연구 중 하나를 반드시 포함하여 의약품 감시를 실시하여야 한다. 조사대상자 수는 해당 의약품 및 대상 적응증의 특성을 고려하여 정할 수 있다.

- 1) 수동적 감시 : 자발적 보고, 다수의 증례 수집 보고
- 2) 능동적 감시 : 지역 병원 활용, 환자등록프로그램, 이상사례별 모니터링, 시판 후 조사
- 3) 표적임상 연구
- 4) 비교관찰 연구 : 코호트 연구, 환자대조군 연구, 단면 연구
- 5) 기술적 연구 : 질병 경과 관찰, 의약품 사용 실태 연구

붙임 1. 위해성 관리 계획 제출 양식

<위해성 관리 계획 개요>

① 회사명		② 허가(신청)연월일	
③ 제품명		④ (신청)분류번호	
		⑤ 위해성 관리계획 번호(버전)	
⑥ 주성분 및 함량			
⑦ 함량 및 제형			
⑧ 작용기전			
⑨ 효능·효과			
⑩ 용법·용량			
⑪ 허가조건			
⑫ 국내외 허가현황			
⑬ 변경이력*			
⑭ 제출자료 범위	<input type="checkbox"/> 안전성 중점검토항목 <input type="checkbox"/> 유효성 중점검토항목 <input checked="" type="checkbox"/> 의약품 감시 계획 <input type="checkbox"/> 일반적인 의약품 감시활동 <input type="checkbox"/> 능동적 감시 또는 비교관찰 연구(감시활동 내용 기재) <input checked="" type="checkbox"/> 위해성 완화 조치방법 <input type="checkbox"/> 첨부문서 <input type="checkbox"/> 그 외 조치방법(해당하는 경우 조치방법 기재)		
⑮ 기타			

* 허가사항 중 효능효과, 용법용량, 사용상주의사항 변경만 해당

위해성 관리 계획 변경이력

위해성 관리 계획 번호(버전, 유효일)	변경승인일	주요 내용	변경사유

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	B1-2015-2-007	2015.07.24.	제정

“의약품의 위해성 관리 계획 작성 가이드라인”

발행일	2015년 7월 24일
발행인	손여원
편집위원장	이선희
편집위원	의약품심사부 순환계약품과 최기환, 박재현, 강주혜, 백주현, 서현옥, 주정훈, 임숙, 조일영, 이희진, 민정원
도움주신분	식품의약품안전평가원 중앙약품과, 소화계약품과, 생물제제과 [의약품 위해성 관리 계획 TF] 김비, 김소현, 신정훈, 정세운, 조창연
발행처	식품의약품안전평가원 의약품심사부 순환계약품과
