

발간등록번호

11-1543000-004154-01

소수축종 적용을 위한 동물용의약품(외)품의 유효성 및 안전성 평가모델개발

2022.09.14

주관연구기관 / 세명대학교 산학협력단
협동연구기관 / 경북대학교 산학협력단
제주대학교 산학협력단

농 립 축 산 식 품 부
(전문기관)농림식품기술기획평가원

제출문

제 출 문

농림축산식품부 장관 귀하

본 보고서를 “소수축종 적용을 위한 동물용의약(외)품의 유효성 및 안전성 평가모델개발”
(개발기간 : 2021.4. ~ 2022.3.)과제의 최종보고서로 제출합니다.

주관연구기관명 : 세명대학교 산학협력단 금상수
협동연구기관명 : 경북대학교 산학협력단 김지현
협동연구기관명 : 제주대학교 산학협력단 이영돈

2022.09.14.



주관연구책임자 : 강환구
협동연구책임자 : 김태완
협동연구책임자 : 서종필

국가연구개발사업의 관리 등에 관한 규정 제18조에 따라 보고서 열람에 동의합니다.

최종보고서						보안등급					
						일반[v], 보안[]					
중앙행정기관명	농림축산식품부		사업명	사업명	가축질병대응기술개발사업						
전문기관명 (해당 시 작성)	농림식품기술기획평가원		내역사업명 (해당 시 작성)	동물용의약품 개발							
공고번호	농축2021-23호		총괄연구개발 식별번호 (해당 시 작성)								
			연구개발과제번호	321019-1							
기술분류	국가과학기술 표준분류	1순위 소분류 코드명	%	2순위 소분류 코드명	%	3순위 소분류 코드명	%				
	농림식품과학기술분류	1순위 소분류 코드명	%	2순위 소분류 코드명	%	3순위 소분류 코드명	%				
총괄연구개발명 (해당 시 작성)	국문										
	영문										
연구개발과제명	국문	소수축종 적용을 위한 동물용의약(외)품의 유효성 및 안전성 평가모델개발									
	영문	Development of efficacy and safety assessment model for veterinary drug applied to the minor species animal									
주관연구개발기관	기관명	세명대학교 산학협력단		사업자등록번호							
	주소			법인등록번호							
연구책임자	성명	강환구		직위		부교수					
	연락처	직장전화			휴대전화						
		전자우편			국가연구자번호						
연구개발기간	전체		2021. 04. 01. - 2022. 03. 31.(12개월)								
연구개발비 (단위: 천원)	정부지원 연구개발비	기관부담 연구개발비	그 외 기관 등의 지원금				합계		연구개발비 외 지원금		
	현금	현금	현물	현금	현물	현금	현물	현금		현물	합계
총계	400,000	0	0	0	0	0	0	400,000	0	400,000	0
1단계	1년차	400,000	0	0	0	0	0	400,000	0	400,000	0
공동연구개발기관 등 (해당 시 작성)	기관명	책임자	직위	휴대전화	전자우편	비고					
						역할	기관유형				
공동연구개발기관	경북대학교	김태완	교수			실태조사	대학				
	제주대학교	서종필	교수			실태조사	대학				
위탁연구개발기관	사한국동물약품협회	이해숙	연구위원			시장조사	비영리 단체				
연구개발담당자 실무담당자	성명	홍유진		직위		연구원					
	연락처	직장전화			휴대전화						
		전자우편			국가연구자번호						

이 최종보고서에 기재된 내용이 사실임을 확인하며, 만약 사실이 아닌 경우 관련 법령 및 규정에 따라 제재처분 등의 불이익도 감수하겠습니다.

2022년 9월 14일

연구책임자: 강 환 구

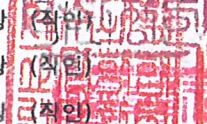
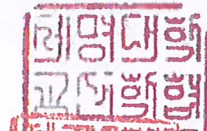


주관연구개발기관의 장: 세명대학교 산학협력단장

공동연구개발기관의 장: 경북대학교 산학협력단장

공동연구개발기관의 장: 제주대학교 산학협력단장

위탁연구개발기관의 장: 한국동물약품협회장



농림축산식품부장관·농림식품기술기획평가원장 귀하

< 요약 문 >

※ 요약문은 5쪽 이내로 작성합니다.

사업명		가축질병대응기술개발사업		총괄연구개발 식별번호 (해당 시 작성)			
내역사업명 (해당 시 작성)		동물용의약품 개발		연구개발과제번호		321019-1	
기술 분류	국가과학기술 표준분류	LB0702	50 %	LB0705	50 %	3순위 소분류 코드명	%
	농림식품 과학기술분류	RB0203	80 %	RB0102	20 %	3순위 소분류 코드명	%
총괄연구개발명 (해당 시 작성)							
연구개발과제명		소수축종 적용을 위한 동물용의약(외)품의 유효성 및 안전성 평가모델 개발					
전체 연구개발기간		2021. 04.01 - 2022. 03.31					
총 연구개발비		총 400,000천원 (정부지원연구개발비: 400,000천원, 기관부담연구개발비 : 0 천원, 지방자치단체지원연구개발비: 천원, 그 외 지원연구개발비: 천원)					
연구개발단계		기초[] 응용[○] 개발[] 기타(위 3가지에 해당되지 않는 경우)[]		기술성숙도 (해당 시 기재)		착수시점 기준() 종료시점 목표()	
연구개발과제 유형 (해당 시 작성)							
연구개발과제 특성 (해당 시 작성)							
연구개발 목표 및 내용		최종 목표					
		주요 축종인 소, 돼지, 닭에서 사용이 허가되어 있는 동물용의약(외)품(생물학적제제, 화학제, 소독제 등)에 대하여 주요 축종과 유사한 소수축종(말, 염소, 양 등)*에서 허가를 받기 위해 유효성, 안전성 및 임상시험을 수행하는 경우에 이를 간소화하여 안전성, 유효성 및 임상시험자료를 확보할 수 있도록 미국, 유럽연합 등이 적용하고 있는 가이드라인과 국내의 소수축종에서 동물약품사용실태조사를 바탕으로 국내에서 소수축종에 적합한 시험모델을 확립하고 이를 이용하여 주요축종에 허가된 제품을 소수축종에서 안전성 및 유효성을 검증함으로써 산업체의 제품개발을 활성화하고 소수축종의 질병이나 질환에 적합하게 사용할 수 있는 제품을 개발을 확대하는 것이 목표이다.					
연구개발 목표 및 내용		전체 내용					
		<p>첫째, 소수 축종용 동물용의약품(의약외품 포함) 현황조사</p> <ul style="list-style-type: none"> - 국내·외 소수축종 사육 현황 및 동물용 의약품(의약외품 포함) 현황 (유효성분, 품목, 축종, 판매량, 국내외 사용현황) 조사 이를 위해서 국내의 소수 축종 사육두수 등 축산규모와 미국, 유럽연합 등의 소수 축종 분류기준을 근거로 하여 우리나라의 실정에 맞는 주요 축종과 소수 축종을 분류(안)을 마련하며 - 소수 축종 사육에서 요구되는 동물용 의약(외)품 수요조사를 위해서는 2020년도에 세명대에서 수행한 축산농가 동물 약품 사용실태조사 결과와 동물 약품 협회의 생산량과 수의사, 농가, 산업체에 설문조사를 통해 확보할 동물용 의약품 사용실태를 종합하여 소수 축종 중 말, 흑염소 등에 필요한 동물용 의약(외)품을 확보할 것이며, <p>둘째, 소수 축종에 대한 동물용 의약(외)품의 평가 기준 수립</p> <ul style="list-style-type: none"> - 외국의 외삽법 등 사례 및 평가기법 조사 및 개발을 위해서 미국, 유럽연합, 일본 등의 운영사례를 조사하여 비교 분석하여 우리나라 나라에 적용할 수 있는 소수 축종에 대한 동물용 의약(외)품 평가 기준을 마련하여 전문가 검토를 거쳐 보완하여 농림축산검역본부에 정책자료로 제출할 것임 - 축종별 유효성 및 안전성 평가기법 개발 및 검증을 위해서 소에 허가된 제품 중에 흑염소에 적용 가능한 제품을 선정하여 작성된 가이드라인에 따라 유효성 및 안전성을 평가할 것 					

		<p>임</p> <p>셋째, 소수 축종에 대한 동물용 의약(외)품의 임상시험 평가 기준 정립</p> <ul style="list-style-type: none"> - 외국의 외삽법 등 사례 및 평가기법 조사 및 개발 미국, 유럽연합, 일본의 사례조사를 통하여 우리나라에 적용할 수 있는 축종별(흑염소, 말) 야외임상시험 평가 기준을 마련하고 - 축종별 야외임상시험 평가기법 개발 및 검증 마련된 축종별 야외임상시험 평가 기준 중 흑염소에 적용 가능한 제품을 선정하여 임상시험을 위한 시험계획서 수립하여 유효성 및 안전성을 검증할 것임 <p>넷째, 소수 축종에 대한 동물용 의약(외)품의 유효성 및 안전성 평가모델 제시</p> <ul style="list-style-type: none"> - 소수 축종 동물용 의약(외)품의 유효성 및 안전성 심사규정 정책 제안 동물용 의약품 안전성 및 유효성 심사규정(검역본부 고시) 등의 관련 규정의 개정안을 마련하고 전문가로 구성된 자문위원회의 검증을 통해 정책부서(농림축산검역본부)에 제안할 것임
--	--	--

연구개발성과												
연구개발성과 활용계획 및 기대 효과	<p>1. 연구개발성과 활용계획</p> <p>1) 정책건의 (검역본부 고시 2건)</p> <p>① 소축 축종에서 동물용 의약품등의 안전성 및 유효성 평가지침</p> <p>② 소수 축종에서 동물용 의약품 등의 임상시험 지침</p> <p>2) 인허가에 필요한 임상시험자료 및 체내동태 자료 2건</p> <p>① 흑염소에서 인허가에 필요한 임상시험자료 1건</p> <p>② 말에서 인허가에 필요한 체내동태 자료 1건</p> <p>3) 연구결과의 학술발표 2건</p> <p>① 소수 축종에서 동물용 의약품 등의 안전성 및 유효성 평가 방법</p> <p>② 소수 축종에서 동물용 의약품 등의 임상시험 방법</p> <p>2. 연구개발성과 기대효과</p> <p>1) 동물용 의약품의 소수 축종에 인허가에 대한 가이드라인을 제시함으로써 안전성 및 유효성 평가 방법을 과학화함으로써 우리나라의 동물용 의약품 인허가 기준을 국제화시킬 수 있음.</p> <p>2) 소수 축종에 사용되어 판매량이 많지 않아 산업체에서 인허가를 받지 않으려 하는 동물 약품을 인허가함으로써 소축축종에서 발생하는 질병의 치료할 수 있게 됨으로써 소수 산업 동물의 질병에 의한 피해를 예방하고 동물의 복지를 증진시킬 수 있음</p>											
연구개발성과의 비공개 여부 및 사유												
연구개발성과의 등록·기탁 건수	논문	특허	보고서 원문	연구 시설·장비	기술 요약 정보	소프트웨어	표준	생명 자원		화학물	신품종	
								생명 정보	생물 자원		정보	실물
연구시설·장비 종합정보시스템 등록 현황	구입 기관	연구시설·장비명	규격 (모델명)	수량	구입 연월일	구입가격 (천원)	구입처 (전화)	비고 (설치장소)	ZEUS 등록번호			
국문핵심어 (5개 이내)	소축축종		동물용의약(외)품		안전성		유효성		평가모델			
영문핵심어 (5개 이내)	minor species		veterinary drug		safety		efficacy		Assesment model			

목 차

1. 연구개발과제의 개요	6
1) 필요성	6
2) 연구과제의 목표	6
3) 연구개발과제의 내용	7
4) 연구개발과제 추진체계도	8
2. 연구개발과제의 수행 과정 및 수행 내용	9
제1세부과제 :소수 축종 적용 대상 동물용 의약(외)품의 안전성 및 유효성 평가 가이드라인 및 임상시험 지침 마련(세명대학교)	9
1) 외국의 소수 축종 적용 대상 동물용 의약(외)품의 안전성 및 유효성 평가지침	9
2) 외국의 외삽법 등 사례 및 평가기법 조사 및 개발	17
3) 우리나라의 동물용의약(외)품 평가기준 검토	22
4) 소수축종 및 소량사용 동물용의약품 등의 인허가 간소화를 위한 안전성·유효성 심사에 관한 규정 개정 필요 사항	23
5) 주요 축종과 소수축종에 대한 분류(안) 제시	25
6) 축종별 유효성 및 안전성 평가기법 개발 및 검증	27
㉠ MUMS 제품의 목적 동물 안전성 및 유효성 가이드라인	27
㉡ MUMS제품의 목적 동물 안전성 및 잔류성 평가 가이드라인	31
7) 말에서 겐타마이신 체내동태 시험	45
8) 흑염소에서 겐타마이신 함유 제품의 안전성 및 겐타마이신 체내동태시험	55
제 2세부과제 흑염소에 사용되는 동물용의약품 현황조사 (경북대학교)	64
1) 개요	64
2) 조사 방법	65
3) 설문조사 결과	66
4) 염소 사육에 있어서 가장 큰 애로사항	76
5) 고찰 및 결론	78
제 3세부과제 말에 사용되는 동물용의약품 현황조사 (제주대학교)	81
1) 조사 대상	81
2) 조사 방법 : 방문 설문 조사	81
3) 조사 결과	83

4) 말에서 겐타마이신 체내동태 시험을 위한 동물 실험	88
3. 연구개발과제의 수행 결과 및 목표 달성 정도	90
1) 연구수행 결과	90
2) 목표 달성 수준	92
4. 연구개발성과의 관련 분야에 대한 기여 정도	92
5. 연구개발성과의 관리 및 활용 계획	92

첨부 1. MUMS 약품의 허가를 지원하기 위한 특별한 고려 사항들, 인센티브 및 프로그램

첨부 2. 합법적으로 시판 가능한 미승인 소수 축종 동물용 신약에 대한 인덱스

첨부 3. MUMS 동물용의약품의 지정

첨부 4. 동물용의약품 신약의 조건부 허가 확대 적격 기준

첨부 5. 생물학적 동등성: 혈액수준-생물학적 동등성 시험

첨부 6. 소량 사용 소수 축종 (MUMS)/제한된 시장용 동물용 의약품 분류 지침

첨부 7. 소량 사용 또는 소수 종(MUMS)/제한된 시장용 동물용 의약품에 대한 유효성 및 목적 동물 안전성 자료 요건에 대한 지침

첨부 8. MUMS/제한시장에 쓰이는 동물의약품의 안전성 및 잔류물 자료 요구사항에 대한 지침

첨부 9. 과학자문이 필요한 신청자를 위한 지침

첨부 10. 잔류허용기준 외삽

첨부 11. 일본의 희소질병용 의약품 개발진흥사업

1. 연구개발과제의 개요

1) 필요성

- (1) 동물 약품은 축종별로 허가되고 있으나, 소수 축종에 사용되는 동물용 의약품은 경제성이 없어 산업체에서 사용허가를 받는 것을 꺼리기 때문에 소수 축종에 사용할 수 있는 동물 약품이 제한됨으로써 소수 축종의 질병의 치료 등에 한계가 있음
- (2) 미국, 유럽연합 등은 소수 축종에 사용되는 동물 약품과 주요 축종에서 소량 사용되는 동물 약품(MUMS; Minor Use Minor Species)에 대해서는 인허가 절차의 간소화 및 임상시험 등 인허가에 필요한 시험의 지원 등을 함으로써 소수 축종에 사용되는 동물 약품을 확보하고 있음
- (3) '17년 12월 관계부처 합동으로 「식품안전개선 종합대책」에서 축산물의 동물용 의약품 등 잔류물질 기준을 체계화하기 위한 축산물 허용물질목록(PLS) 제도를 도입기로 함에 따라 축산현장에서 사용할 수 있는 동물용 의약품이 인허가 최소에 의한 질병 발생으로 축산농가의 피해가 생길 수 있어, 정부에서도 동물 약품의 허가 품목의 유지 및 확대를 위해서 정부주관의 잔류성 시험자료 확보를 통해 허가 품목의 유지 등을 지원하고 있음
 - 동물용 의약품 휴약기간 설정을 위한 잔류성 시험분석(용역사업, 2020, 13억, 2021, 33억)
- (4) 국내에서는 주요 축종과 소수 축종에 대한 구별이 없으며 동일한 인허가 절차를 적용함으로써 소수 축종에 사용될 수 있는 동물 약품이 제한적임
 - 소수 축종에 사용허가 되지 않은 동물용 의약품을 수의사처방에 따라 사용할 수 있으나, 축종 간의 대사 차이 등에 의한 효능과 안전성이 다를 수 있으며 소수 축종에서 사용 후에 휴약기간 미제시에 따라 사용 후에 동물 약품이 축산물에 잔류 될 수 있어 축산물 안전에 대한 국민의 불신 요인이 될 수 있음
 - 주요축종에 대한 분류는 각국의 축산물 섭취 등의 패턴과 사육두수 등을 고려하여 나라마다 별도로 정하고 있어 축종이 상이함
- (5) 축산현장에서는 휴약기간이 미설정 되어 있는 제품의 소수 축종에서 사용을 꺼리게 되어 소수 축종에 사용할 수 있는 약물이 제한될 수 있음.

2) 연구과제의 목표

소수 축종에 대한 동물용 의약품 (생물학적 제제, 화학제, 소독제 등)의 유효성, 안전성 및 임상시험 평가기법 가이드라인 개발

3) 연구개발과제의 내용

(1) 소수 축종용 동물용 의약품(의약외품 포함) 현황조사

- 국내·외 소수 축종 사육 현황 및 동물용 의약품(의약외품 포함) 현황 (유효성분, 품목, 축종, 판매량, 국내외 사용현황) 조사
 - 국내에 적용할 수 있는 주요 축종과 소수 축종 분류(안) 작성
 - 국내의 사육 두수 등 축산규모와 미국, 유럽연합 등의 분류를 참조하여 분류(안) 작성
- 소수 축종 사육에서 요구되는 동물용 의약(외)품 수요조사
 - 소추 축종 중 말, 염소, 꿀벌 등에 대한 동물용 의약(외)품 수요
 - 2020년도에 수행한 축산농가 동물 약품 사용실태조사 결과(세명대) 말, 흑염소에서 사용빈도 높은 동물용 의약품의 목적 동물 허가 현황 상이하여 사용 실태조사 후 적합한 동물용 의약품 선발
 - 동물 약품 협회의 생산량과 수익사, 농가, 산업체에 설문조사를 통한 동물용 의약품 사용실태 및 수요조사
 - ① 말에서 동물용 의약품 사용실태조사 방법
 - ② 흑염소에서 동물용 의약품 사용실태조사 방법

(2) 소수 축종에 대한 동물용 의약(외)품의 평가 기준 수립

- 우리나라의 동물용 의약(외)품 평가 기준 검토
 - 품질관리, 안전성, 유효성, 잔류성 등에 대한 평가 기준
- 외국의 외삽법 등 사례 및 평가기법 조사 및 개발
 - ① 미국의 소수 축종에 대한 동물용 의약(외)품 평가기법 및 사례조사
 - 미국의 소수 축종 동물용 의약품 잔류허용기준 분류방법 등 조사
 - 미국 FDA/CVM의 관련 규정 조사
 - ② 유럽연합의 사례조사
 - 유럽의 European Medicine Agency의 관련 규정조사
 - ③ 일본의 사례조사
 - 일본의 동물 약품 인허가를 담당하는 농림수산성의 가축위생과의 관련 규정과 동물 약품 검사소의 관련 하부 규정을 조사하여 분석
- 축종별 유효성 및 안전성 평가기법 개발 및 검증
 - 흑염소와 말에 적용 가능한 제품을 선정하여 유효성 및 안전성 평가를 위한 시험계획서 수립

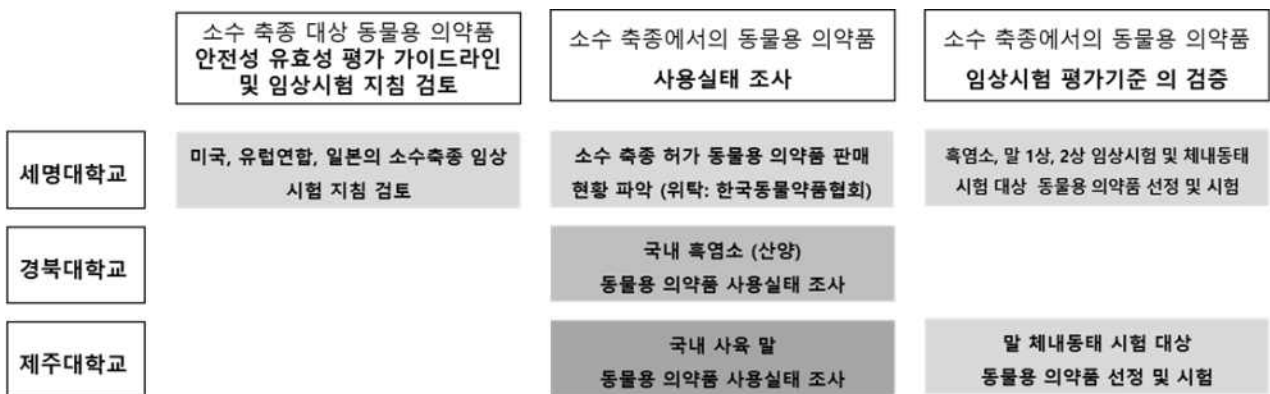
(3) 소수 축종에 대한 동물용 의약(외)품의 야외 임상시험 평가 기준 정립

- 우리나라의 동물용 의약품의 야외 임상시험 기준 검토
 - 동물용 의약품 등 임상시험관리지침 (농림축산검역본부 고시)의 개정(안) 마련
- 외국의 외삽법 등 사례 및 평가기법 조사 및 개발
 - 미국, 유럽연합 등의 소수 축종에서 임상시험의 사례조사
- 축종별 야외임상시험 평가기법 개발 및 검증
 - ① 말, 흑염소에서 동물용 의약품 사용실태 조사 결과 및 생산현황 조사 결과를 근거로 말, 흑염소에 체내동태/야외임상평가를 위한 제품을 선정
 - ② 말, 흑염소에서 임상시험(1상 및 2상)/체내동태시험을 위한 시험계획서 수립
 - ③ 시험을 위한 흑염소 농가 선정 및 야외임상 시험
 - ④ 말 시험장소 선정 및 체내동태 시험
 - ⑤ 실험결과에 의한 안전성과 유효성 검토

(4) 소수 축종에 대한 동물용 의약(외)품의 유효성 및 안전성 평가모델 제시

- 소수 축종 동물용 의약(외)품의 유효성 및 안전성 심사규정 정책 제안
 - 관련 규정 (동물용 의약품 안전성 및 유효성 심사규정, 검역본부 고시) 개정안 마련 및 제안
 - 규정검토를 위한 자문위원단을 마련하여 의견청취 및 반영
 - * 농림축산검역본부 담당 전문가, 대학교수, 산업체(국내 및 다국적기업), 동물약품 협회 등의 전문가로 구성된 자문위원단을 구성하여 의견 수렴 반영할 계획

4) 연구개발과제 추진체계도



소수축종에 대한 동물용의약(외)품의
안전성 및 유효성 평가기준과 야외 임상시험 평가기준의 제안

2. 연구개발과제의 수행 과정 및 수행 내용

제1세부과제 : 소수 축종 적용 대상 동물용 의약(외)품의 안전성 및 유효성 평가 가이드라인 및 임상시험 지침 마련(세명대학교)

1) 외국의 소수 축종 적용 대상 동물용 의약(외)품의 안전성 및 유효성 평가지침

미국, 유럽연합 등은 소수 축종에 사용되는 동물 약품과 주요 축종에서 소량 사용되는 동물 약품(MUMS; Minor Use Minor Species)은 인허가 절차의 간소화 및 임상시험 등 인허가에 필요한 시험의 지원 등을 통해 소수 축종에 사용되는 동물 약품을 확보하고 있음

(1) 미국의 MUMS 조직과 관련 규정

가) 조직

- 미국 식품의약품청(FDA)의 동물 약품 센터(CVM, Center for Veterinary Medicine)에 소수 축종 및 소량사용 약품 개발실(OMUMS, Office of Minor Use and Minor Species Animal Drug Development)에 MUMS를 담당하고 있음
- 임무
 - Index에 포함시킬 동물 약품 평가 및 선정
 - 유효성 및 안전성을 검토할 전문가 선정하고 전문가들이 권고한 결정에 대해서 최종 결정
 - 인허가 요청 시에 제출하는 다양한 자료의 형식과 종류에 관한 규정 운영

나) 관련 규정

- 미국 FDA는 소수 축종(minor species)에 사용할 수 있는 동물 약품에 대해서는 별도의 간소화된 안전성 및 유효성 검토 절차를 거쳐 검증하고 판매할 수 있도록 하고 있으며 이들이 목록을 “Index”로 관리하는 법을 제정하였음 (2004년 동물건강법)
- MUMS(Minor Use Minor Species)에 대한 여러 지침들을 운영하고 있음
- ① 소수 축종 및 소량사용 동물용 의약품의 인허가를 지원하기 위한 특별한 고려사항, 인센티브 및 프로그램(CVM GFI #61)(첨부 1)
 - (목적) 주요 축종에서 소량 사용되거나 소수 축종에서 사용되는 동물용 신규 약품(Minor Use and Minor Species, MUMS)의 FDA 등록을 원하는 산업체를 도와주기 위한 지침으로서 MUMS 약품의 허가와 관련된 기본적인 요구자료와 특별한 고려사항들 및 이러한 약물들을 개발하는 것을 독려하기 위한 인센티브를 기술
 - 주요 내용
 - 조건부 허가(Conditional Approval)는 효능의 증명에 필요한 실질적인 표준

증거를 제외한 허가에 필요한 다른 모든 조건이 만족할 때, MUMS 약품으로서 판매를 허용하는 것이다. 조건부 허가는 효능에 대해서는 합리적인 기대치(reasonable expectation of effectiveness)에 부합되도록 요구하고 있다. 조건부 허가는 의뢰인이 완전한 허가(full approval)에 필요한 **효능자료를 지속적으로 수집한다는 전제하에서** 조기에 시장에 선보이는 것을 허락함.

② **지정(Designation)**은 동물용 신규 약품을 개발하는 의뢰인이 **MUMS 약품으로 허가 혹은 조건부 허가를 받도록 독려하기 위한 인센티브를 제공하기** 위한 것이다. 이러한 인센티브에는 지정 약물의 개발과 관련된 **안전 및 효능시험을 지원할 수 있는 비용 지원과 약물이 허가되거나 조건부로 허가된 뒤 후에 7년간 독점적 판매권리가 포함됨.**

③ 소수 축종에 사용되는 **미허가 동물용 신규 약품의 합법적 판매를 허용하는 약물의 목록(INDEX)**은 특정한 소수 축종에서 사용되는 미허가 동물용 신규 약품의 합법적 판매를 위한 대체 약물의 검토과정을 제공한다. **소량사용 약물의 INDEX로 사용은 합법적이지 않음.**

INDEX에 대한 자세한 사항은 GFI #210, “소수 축종에서 미허가 동물용 신규 약품의 합법적 판매 가능 약물 목록(INDEX).”를 참고.

④ **소량사용과 소수 축종 허가를 위한 3년간의 독점권**은 의뢰인이 MUMS 약품의 허가에 필요한 **잔류소실시험**을 수행할 때 **3년간의 독점권(복제약품 미허가)을 허용.**

⑤ MUMS 신청 시의 검토는 주요 축종에서 소량사용이나 소수 축종에서 사용을 추가하기 위해서 **부가적인 자료가 필요한지를 결정하는 과정에서 FDA가 승인된 신청서의 관련 정보만을 사용하도록 하고 있음**

⑥ 소수 축종 및 소량사용 약품 개발실(OMUMS, Office of Minor Use and Minor Species Animal Drug Development)
MUMS 법에 의해 FDA는 소수 축종 및 소량사용 약품 개발실(OMUMS) 실을 정규조직으로서 수의약품센터내에 설치하였으며 사무실은 여러 업무 중에서 소량사용의 결정과 품질이 인증된 동물용 신규 약품을 지정하는 임무와 INDEX를 관리하는 업무도 수행함.

② 소수 축종에 판매할 수 있는 미허가 동물 약품 목록(Index) (CVM GFI #210)

- (목적)이 지침은 연방 식품, 의약품 및 화장품법 (FD&C 법)을 수정하여 2004년에 제정한 “**소량 사용 및 소수 축종 동물 건강법(MUMS 법)**” (Pub. L. No. 108-282)에 따라 동물과 인간의 건강에 필요한 적절한 보호 장치를 보장함과 동시에 동물용 제약회사가 소수 축종 및 주요 축종에서 소량 사용되는 신약 개발을 장려하기 위한 일환으로서, 소수 축종에서 합법적으로 시판될 수 있는 미승인 동물용 신약 관련 목록(이하 Index”)에 동물용 신약을 추가하는 절차를 설명하기 위한 것이며, **인덱스는 소수 축종에 사용하기 위한 동물용 신약에 적용할 수 있으며 주요 축종에서 소량 사용 목적의 약품에서는 인덱스를 사용할 수 없음.**

- 주요 내용

- ① Index”는 합법적으로 판매할 수 있는 미승인 소수 축종 신약에 대한 목록으로써 FD&C법 섹션 572의 요구 사항을 충족하여 합법적으로 판매되는 미승인 소수 축종 동물용 신약 목록으로 구성되어있다. 동물용 신약을 이 인덱스에 추가하는 과정을 “indexing”이라고 한다. 인덱싱은 합법적으로 판매할 수 있는 미승인 동물용 신약을 위한 새로운 경로임.
- ② 적용 대상은 축산물을 생산하지 않는 소수 축종과 축산물을 생산하는 소수 축종의 경우에는 축산물을 생산하지 않는 생육 초기 단계에서 사용하기 위한 약품으로 제한된다. 인덱스는 주요 축종에서 소량 사용을 목적으로 하는 동물용 신약에 대해서는 사용할 수 없다. 인덱스된 제품의 허가 외 사용을 금지함.

③ Index의약품의 심사절차

제1단계 : 인덱싱 적격성 결정 요청(의뢰자)

제2단계 : 목적 동물에서 안전성 및 효능을 평가하기 위해 자격요건을 갖춘 전문가 심사위원(QEP, Qualified Expert Panels) 제안

제3단계 : 인덱스리스트에 추가요청

④ 인덱스제품의 표시사항

FDA 미승인 제품, FDA 인덱스 제품으로 합법적으로 판매됨, 허가 외 사용금지 문구가 눈에 띄고 두드러지게 표시되어야 함

⑤ 인덱스 된 약품에 대한 수정

긴급 변경, 중대한 변경, 사소한 변경

⑥ 인덱싱 사후 기록 및 보고서

3일, 15일 현장 경과보고서 및 연간 약품 사용 경과 보고서를 제출

⑦ 인덱스에서 제거되는 사유

- 동일한 용도로 동일한 제형의 동일한 약품이 승인되거나 조건부 승인되었을 때
- 전문가 패널이 요구 사항을 충족하지 못했을 때
- FDA가 새로운 정보에 기초하여 위험이 이점보다 큰 것을 발견했을 때
- 인덱스 적격성에 대한 특정 요구 사항을 충족하지 못했을 때
- 현행 우수의약품 제조 및 품질관리 기준을 준수하지 못했을 때
- 인덱스 목록에 따른 표시사항의 준수, 유통, 판매를 하지 못했을 때
- 인덱스 목록에 있는 사용 조건 및 제한 사항을 준수하지 않았을 때; 또는
- 제품의 인덱스 추가요청을 뒷받침하는 중요한 사항이 사실이 아닐 때

③ 소수 축종 및 소량 사용 동물용 의약품의 지정(CVM GFI #200) 첨부 3

- (목적) 이 지침은 2004년 MUMS 동물 건강법(MUMS act) 573조에 따라 수의사와 동물 소유자가 주요 동물 종의 희귀 질병과 소수 동물 종의 치료에 대해 더 많은 의약품을 합법적으로 사용할 수 있도록 하기 위한 인센티브를 제공하는 새로운 규제 절차를 수립하기 위한 것임

- 주요내용

- ① 신규 동물용 의약품은 MUMS 의약품으로 지정하기 위한 절차를 설명하고 법에 의해 제공되는 인센티브에 대한 적격성 판단의 조건을 제시하고 있음.
- ② 지정은 특정 신규 동물용 의약품이 얻을 수 있는 지위를 정하는 것으로서 MUMS 신규 동물용 의약품의 허가 또는 조건부 허가를 위한 인센티브의 적격성을 결정하는 것임
- ③ 질의와 응답
 - MUMS로 지정된 의약품의 약품 허가에서의 이점
 - 소량사용에 관한 확인(말 5만 마리, 개 7만 마리, 고양이 12만 마리, 소 31만 마리, 돼지 145만 마리, 칠면조 1,400만 마리, 닭 7,200만 마리)
 - 지정절차 등
- ④ 주요 축종에서 소량 사용되는 동물 약품과 소수 축종에서 사용되는 동물 약품에 대해서 조건부 허가 자격을 확대(FD&C 법 571조) 첨부 4.
 - (목적) 2004년 FD&C 법의 571조가 제정되어 MUMS 법이 발효되면서 소수 축종 (말, 개, 고양이, 소, 돼지, 칠면조 및 닭 제외) 또는 주요 축종에서 소규모 사용 약품(즉, MUMS 약품)의 조건부 허가를 확대 허용함에 따라 확대된 조건부 허가조건에 대해서 제시하기 위함
 - 주요 내용
 - ① 비 MUMS 약품의 조건부 허가 요건
 - "심각하거나 생명을 위협하는 질병 또는 상태"
 - "동물이나 사람의 미충족 의료수요" 및
 - "복잡하거나 어려운 시험"
 - * 형질전환 동물에 적용할 수 없다.
 - * 항균제 원료 성분을 함유한 의약품은 확대된 조건부 허가를 받을 수 없다
 - ② 심각하거나 생명을 위협하는 질병 또는 상태

질병이나 상태는 약물을 투여받는 대상 동물에 미치는 영향의 정도, 질병에 걸린 동물을 통한 인체 감염 또는 축산물 공급에 미칠 수 있는 악영향 등 사람에게 영향을 미칠 가능성에 따라 심각하다고 간주 될 수 있음.
 - ③ "동물이나 사람의 미충족 의료수요"

"동물 또는 인간의 미충족 의료수요"("unmet animal or human health need")란 활용할 수 있는 치료 방법에 따라서 치료, 관리 또는 예방이 적절히 다루어지지 않는 질병 또는 상태를 의미한다. 이는 개인 또는 한정된 동물 또는 인간의 집단에 영향을 미치는 질병 또는 상태 및 동물 또는 인간의 건강에 더욱 광범위하게 영향을 미치는 상태(예: 항생제 내성)
 - ④ "복잡하거나 어려운 시험"

질병 또는 상태의 특성상, 유효성의 실질적인 증거를 제공할 수 있는 충분한 수의 적합한 동물을 시험에 사용하는 것이 비정상적이며 시간이 오래 걸리거나 어려우며, 다른 가능한 요인 중에서, 다음 요인들을 고려하여 결정을 내리는 것을 고려함.

 - 질병 또는 상태(condition)의 산발적인 발생
 - 임상 증상 및 경과의 예측이 불가능함

- 질병 또는 상태에 대한 진단의 어려움
- 질환 모델연구와 같은 대체가능 수단이 부족한 경우

⑤ 생물학적 동등성 : 혈액 수준-생물학적 동등성 (#224 VICH GL52) 첨부 5

- (목적)이 지침은 동물용 의약품에 대한 생체 내 혈액 수준 생물학적 동등성(BE)과 관련된 자료의 권고 사항을 일치화시키기 위한 것으로 생물학적 동등성 시험을 할 때 고려해야 하는 요인이나 변수 및 보고서에 포함되어야 하는 정보를 설명하고 있음.

- 주요 내용

- ① 범위 : 동물용 의약품을 대상으로 하지만, 생물학적 제제, 바이오매스 제품, 단백질이나 펩타이드, 프리믹스, 약리학 및 임상 연구, 체외 용출시험, 인체 식품 안전성, 혈액의 농도가 작용 부위의 농도를 대표하지 않은 제품 시험, 다중 채혈이 어려운 동물에서 시험 등은 제외
- ② 제품선택 : 동일한 유효성분을 포함하는 시험 및 대조 제품에 대해서는 시판 제품을 대표하는 제형으로 시험
- ③ 용량선택 : 승인된 최고 용량(최대용량은 승인된 최고 용량의 3배 이내)
- ④ 투여경로의 선택 : 시험제품과 대조 제품에 대해서 동일한 경로로 투여
- ⑤ 시험설계시 고려사항
- ⑥ 대상 및 종 선택 : 목적동물과 동일
- ⑦ 식이 상태 : 단식하지 않아야 하며 대조 약물과 시험 약물이 동일해야함
- ⑧ 샘플 규모 결정 : 국제적으로는 치료 용량당 최소 12마리, 평가 가능한 동물이 있어야 하며 순차당 6마리로 한다.
- ⑨ 혈액 채혈 일정 : 소실단계에서 최소 3개 단계의 샘플
- ⑩ 시험법검증 : 농도범위 및 선형성, 매트릭스 효과, 정량한계, 특이성, 정확성, 정밀성, 분석물질 및 내부표준물질의 안정성

(2) 유럽연합의 MUMS관련 규정

유럽연합에서는 유럽연합에서 인허가를 원하는 경우에 MUMS와 시장규모가 제한된(Limited market) 동물용 의약품에 대해서 별도로 **MUMS/Limited market 제품**으로 분류하고 인허가를 간소화하며 시험연구비 지원 등의 인센티브를 제공하기 위한 정책을 수립(2009.9)

가) 조직

○ 유럽의약품안전청(EMA, European Medicine Agency)의 동물용 의약품위원회(CVMP, Committee for Veterinary Medicinal Products)에서 유럽연합 회원국에서 MUMS/Limited market 제품의 분류와 인센티브 지원 등을 총괄하고 있음.

○ 임무

- EU 회원국에 판매하려는 동물용 의약품에 대한 평가 및 허가
- 인허가 후에 동물용 의약품에 대한 평가
- 판매되는 동물용 의약품에 대한 안전성 모니터링과 인허가 변경 요청

- 전문가 선정하고 전문가들이 권고한 결정에 대해서 최종 결정

나) 관련 규정

① MUMS 및 제한된 시장을 가진 동물용 의약품의 분류지침(EMA/CVMP/388694/2014-Rev. 2 Corr) 첨부 6.

- (목적) MUMS 및 제한된 시장을 가진 동물용 의약품의 분류할 때의 신청자와 유럽연합이 따라야 하는 절차와 단계를 설명하고 신청자에 대한 정책적 우대 사항을 명확히 설명하기 위함

- 주요 내용

- ① 범위 : 이 지침 문서는 동물용 의약품 위원회(동물 약품 위원회)에 제출된 MUMS/제한된 시장용 제품에 대한 장려책을 이용하려는 신청자
- ② 정의 : 소수 축종, 주요 식용 축종, 주요 반려동물 종, 소량사용, 제한된 시장
- ③ MUMS/제한된 시장용 제품 분류원칙
- ④ 분류절차
- ⑤ 우대제공 : 자료요건, 과학적 조언, 잔류허용기준 설정 신청
- ⑥ 투명성

② MUMS 및 제한된 시장을 가진 동물용 의약품의 인허가에 필요한 안정 및 잔류성 자료에 관한 지침(EMA/CVMP/388694/2014-Rev. 2) : 첨부 7

-(목적) 이 지침은 MUMS 분류된 제품에 대해 인허가에 필요한 요구 사항을 줄이는 동시에 품질, 안전성 및 유효성을 적절하게 확보하기 위함

- 주요 내용

- ① 소량사용 또는 소수 축종 동물용 의약품 제출 자료 일반 요건
- ② 소수 축종에 사용하는 제품에 대한 특별한 요구자료
· 전임상시험(용량 결정), 목적 동물 안전성, 임상시험

③ MUMS 및 제한된 시장을 가진 동물용 의약품의 효능 및 목적 동물 안전성 자료에 관한 지침(EMA/CVMP/EWP/117899/2004-Rev.1): 첨부 8

- (목적) 소수 축종을 위해 사용되는 MUMS 동물의약품의 안전성, 잔류물질과 잔류허용기준(MRL) 평가를 위해서 요구되는 자료들을 설명하기 위함

- 주요 내용

- ① 범위
- ② 정의 : 소수 축종, 주요 식용 축종, 주요 반려동물 종, 소량사용, 제한된 시장
- ③ 다른 축종에서 설정된 잔류허용기준이 없는 유효성분이 포함된 제품을 소수 축종에 사용할 때 잔류허용기준 설정에 필요한 자료
- ④ 다른 축종에서 설정된 잔류허용기준이 있는 유효성분에 대하여 소수 축종에서 잔류허용기준 설정할 때 요구자료
- ⑤ 식품을 생산하는 소수 축종에서 잔류성 요구 자료
- ⑥ 식품을 생산하지 않는 소수 축종에 대한 인허가할 때 제출 자료

④ 과학적 자문 요청 지침(EMEA/CVMP/172329/2004-Rev. 4) : 첨부 9

- (목적) 유럽연합의 동물용의약품위원회(CVMP, Committee for Medicinal Products for Veterinary Use)의 과학자문 실무작업단(SAWP-V)이 동물용의약품의 개발을 촉진하기 위해서 연구소, 대학 및 기업들이 자주하는 질문에 대해서 답변을 하기 위한 것임
- 주요 내용
 - . 과학자문 규정을 위한 합법적인 근거/범위는 무엇인가요?
 - . 저의 동물용의약품이 과학 조연을 받을 자격이 있나요?
 - . 신청자는 언제 과학 자문을 요청할 수 있나요?
 - . 과학자문 요청의 목차(content)는 무엇인가요?
 - . 과학자문을 위한 요청 구조(structure)는 어떻게 되는가요?
 - . 과학자문 사전 회의(preparatory meeting)는 언제 어떻게 부탁하나요?
 - . 과학자문의 요금은 무엇(얼마)이고 언제 지불해야하나요?
 - . 과학자문 요청을 언제 어떻게 제출해야 하나요?
 - . FDA와 유사한 과학자문을 요청하기 위한 절차는 무엇인가요?
 - . 나의 요청은 어떻게 허가되나요?
 - . 코디네이터의 예약을 위한 절차는 무엇이고 코디네이터의 역할은 무엇인가요?
 - . 신청자에게 과학자문을 제공하기 위한 일정과 절차는 무엇인가요?
 - . 구두 설명을 하기 위해 어떻게 준비해야 하나요?
 - . 주어진 과학자문은 법적 구속력(binding)이 있나요?
 - . 과학자문에 후속조치나 정확한 설명이 가능한가요?
 - . 과학자문은 출간(publish)되나요?
(과학자문과 European Public Assessment Report(EPAR) 간의 연계(link))
 - . 신규항생 동물용의약품의 사전위험 프로 파일(PRP) 평가의 요청 절차는 무엇인가요?

⑤ MUMS 잔류허용기준 외삽 (COMMISSION REGULATION (EU) 2017/880) 첨부 10

- (목적) 동일한 종에서 유래된 다른 식품에서 설정된 약리 활성 물질에 대한 잔류허용기준과 다른 축종 중에서 하나 이상의 종에 설정된 약리 활성 물질의 잔류허용기준을 사용하기 위한 원칙 및 최소 기준을 설정('외삽')
- 주요 내용
 - ① 정의 및 외삽의 원리
 - ② 외삽의 최소 기준
 - ③ 주요 축종에서 관련 소수 축종으로 외삽
 - ④ 관련 없는 축종 사이 및 소수 축종 기준을 관련된 주요 축종으로 외삽
 - ⑤ 식품에 대한 외삽

다) 유럽연합의 MUMS 제품 분류절차 및 현황

- 유럽연합의 CVMP은 축종, 용법·용량, 시장규모에 따라 MUMS/Limited market 동물 약품을 분류(Fig 1)하고 재정적인 인센티브를 제공

* 2013년 9월 1일 이후에는 식용동물에만 인센티브를 제공

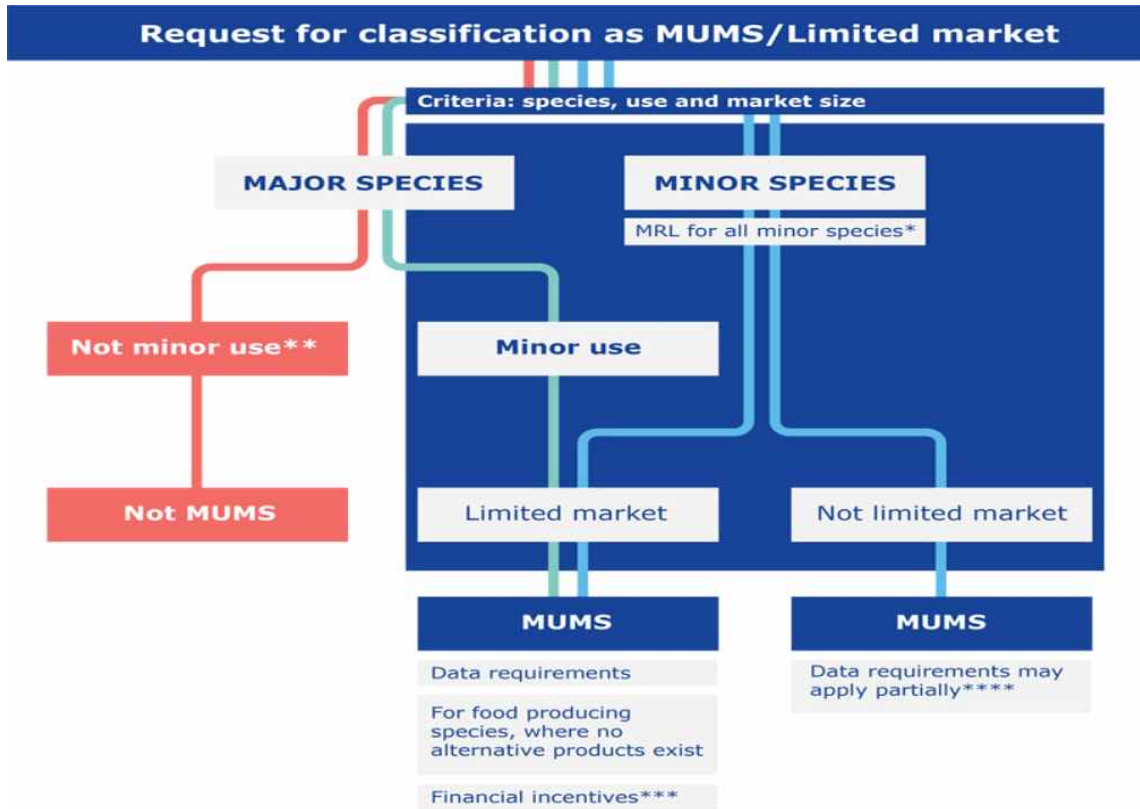


Fig 1. 유럽연합의 MUMS/Limited market 분류절차

라) MUMS/Limited market 분류 및 재정지원 결과

- 유럽의약품청(EMA)에서는 2009~2019년 동안 MUMS/Limited market으로 분류를 요청한 272건의 동물 약품에 대해서 검토하였음
- 유럽연합의 MUMS 요청 및 처리결과, 이 중 27건은 재분류 요청 건이었고 39건은 주요 축종에서 사용되는 동물 약품으로 limited market에 해당하지 않는 것으로 평가하였음.
- 이 중에 73 제품이 재정지원이 필요한 MUMS/Limited market 제품으로 분류되었고 160품목은 식용동물에서 사용되지 않거나 같은 적용 증을 가진 대체 약품이 허가되어 있어 분류되지 않았음 (Table 1)

Table 1. 유럽연합의 연도별 MUMS/Limited market 분류 및 재정지원 결과

MUMS/limited market classification and reclassification											
Year	2009	2010	2011	2012	2013*	2014	2015	2016	2017	2018	2019
MUMS classification											
With financial incentives	5	11	8	16	10	2	7	1	3	1	4
Without financial incentives	4	6	10	4	10	20	16	17	15	15	22
MUMS reclassification											
With financial incentives						0	1	1	2	0	1
Without financial incentives						0	0	3	7	5	6
Not MUMS	1	3	3	1	3	7	5	3	2	7	4
TOTAL	10	20	21	21	23	29	29	25	29	28	37

* 2013년 9월 1일 이후부터 식용동물에 한해서 인센티브를 제공하는 것으로 제한됨

(3) 일본의 사례조사

수의 분야에서 유사한 제도를 찾을 수 없었지만 인의약품에서는 희소질병용 의약품 등 개발 진흥사업의 일환으로 희소 질병용 의약품, 희소 질병용 의료기기 및 희소 질병용 재생의료 등 제품 가이드를 운영하고 있음(2021.4) (첨부 11: 희소질병용 의약품, 희소질병용 의료기기 및 희소질병용 재생의료 등 제품 가이드)

2) 외국의 외삽법 등 사례 및 평가기법 조사 및 개발

(1) 유럽연합

잔류성 시험을 기반으로 하는 축종별 잔류허용기준의 설정에서 다른 축종에서의 잔류허용기준을 반영하는 외삽(extrapolation) 지침을 운영하고 있음

- (목적) 식용동물에 사용할 수 있는 동물용 의약품의 활용성을 높이기 위함
- (과정) 동일한 종에서 유래된 다른 식품에서 설정된 약리 활성 물질에 대한 잔류허용기준과 다른 축종 중에서 하나 이상의 종에 설정된 약리 활성 물질의 잔류허용기준을 잔류허용기준이 설정되지 않는 축종의 가식 부위에서 사용하기 위한 원칙 및 최소 기준을 설정

가) 주요 축종에서 관련 축종 내의 하위 축종으로 외삽하는 경우 적용 기준

- (a) 모 물질이 기준 축종의 마커 잔류물질인 경우, 관련 종에 대해서 기준 축종의 잔류허용기준의 외삽이 가능하다
- (b) 모 물질이 기준 축종의 마커 잔류물질이 아닌 경우, 마커 잔류물질이 관련 조직/식품에 존재한다는 것을 확인하는 자료를 신청자에게 요구할 수 있다
- (c) 설정된 잔류허용기준은 부록의 절차에 따라 외삽되어야 한다
- (d) 주요 축종과 소수 축종의 조직/식품은 동일해야 한다
- (e) 'MRL 필요 없음'은 관련 종에 직접 외삽될 수 있다

나) 관련되지 않은 축종 사이에서 외삽과 소수 축종에서 주요 축종으로 외삽하는 경우 적용 기준

- (a) 소수 축종에서 주요 축종으로의 일대일 외삽법은 기준 축종과 관련 축종의 대사가 유사하다는 것이 분명한 경우에만 정당화될 수 있다
- (b) 관련되지 않은 축종(소수 축종 포함) 간의 외삽을 고려하는 경우, 보조 물질에 대해서는 기준 축종과 관련 종 간의 대사 유사성에 관한 정보를 신청자에게 요구할 수 있다
- (c) 하나 이상의 관련 되지 않는 축종에서 잔류허용기준이 설정되어 있는 경우, 소비자가 해당 물질을 최소로 섭취할 수 있는 잔류허용기준이 설정되도록 해당 축종으로 일대일 기준에 의해서 외삽되어야 한다
- (d) 유럽의약품청에서는 자료의 불확실성을 보완하기 위해 사례별로 기타의 특별 안전 인자(safety factor)를 사용하는 것을 고려할 수 있다
- (e) 대사가 유사한 경우 'MRL 필요 없음'은 해당 축종으로 외삽될 수 있다
- (f) 모 화학물질이 마커 잔류물질이고 잔류허용기준이 기준 축종의 근육에서 확립된 경우, 자연 비율의 근육과 피부를 가진 물고기로 육상 종에서 잔류허용기준을 직접 외삽하는 것이 가능하다.
- (g) 어류에서 포유류/조류 종으로의 외삽은 허용되지 않는다.

다) 식품(가식 부위) 간의 외삽을 할 때 적용 기준

- (a) 식품 간의 외삽을 위해서는 해당 식품에서의 잔류허용기준을 도출하기 위한 출발점으로서 해당 축종에서 가장 낮게 설정된 잔류허용기준을 선택해야 한다
- (b) 귀히 사용된 ADI의 기여 부분을 제외한 나머지 ADI 부분을 출발점으로 사용하여 잔류허용기준을 직접 계산할 수도 있다
- (c) 노출을 추정하기 위해, TMDI를 계산하는 과정에서 총 잔류물질에 대한 마커 비율의 적용은 보수적인 평가가 되어야 한다
- (d) 식품 간 외삽에서는 소비하는 량의 차이를 반영할 수 있도록 잔류허용기준 값을 조정해야 할 수 있다
- (e) 동종내의 다른 조직이나 우유로부터 잔류허용기준을 외삽할 때, 활성 성분의 물리화학적 특성과 이러한 특성이 우유 축적에 어떻게 영향을 미칠 수 있는지를 고려해야 한다. 각 조직에서의 총 잔류물질에 대한 마커 물질의 비율이 가장 낮은 값을 사용하는 것이 우유에서의 총 잔류물질에 대한 마커 물질의 비율을 정할 때의 출발점이 될 수 있다
- (f) 가금류 조직에서 알로의 잔류허용기준 외삽은 수행할 수 없다
- (g) 꿀에 대한 잔류허용기준 외삽의 경우 다음 사항을 고려해야 한다
 - (i) 마커 잔류물질과 (주요) 분해 산물의 안정성과 분해 산물 형성 가능성에 대한 물리 화학적 및 생물학적 자료가 신청자에게 요구될 수 있다
 - (ii) 꿀의 경우 '0일' 휴약기간이 바람직하다는 점을 고려하여, 벌꿀에서 물질의 의도된 사용 시에 휴약기간을 적용하지 않고도 꿀에서 안전한 잔류 수준으로 잔류된다는 것을 입증하기 위해 잔류 자료가 필요하다. 이러한 자료는 잔류허용기준을

도출하는 데에도 사용할 수 있다

- (iii) 잔류허용기준은 꿀의 주요 잔류물질 (분해 산물 포함)의 독성학적 특성을 확인할 수 있는 정보가 있고 약물이 처리된 꿀벌에서 유래한 꿀에 휴약기간을 적용하지 않더라도 잔류허용기준 미만으로 잔류물질이 남아있다는 것이 분명한 경우에게만 꿀에 외삽할 수 있다.

라) 주요 축종에서 소수 축종까지의 외삽표

구분	기존 MRLs	외삽 대상
반추동물	소 (고기)	양을 제외한 모든 반추동물(고기)
	양 (고기)	소를 제외한 모든 반추동물(고기)
	소와 양 (고기)	모든 반추동물(고기)
	소 유	모든 반추동물 우유
단위동물	돼지	모든 단위 포유류
조류	닭과 달걀	가금류 및 가금류 계란
어류	연어과	모든 지느러미 물고기
기타	소, 양 혹은 돼지 중 하나	말, 토끼
	반추동물과 단위동물에서 MRL이 동일한 경우	모든 포유류
	소(또는 양), 돼지 및 닭의 MRL이 동일한 경우	모든 식품 생산 동물 (물고기 제외)

(2) 코덱스 동물약품잔류분과위원회(CODEX CCRVDF)

동물 약품 잔류분과위원회에서 2021년부터 기존의 잔류허용기준을 한 종 혹은 여러 축종으로 외삽하는 가이드라인을 작성하여 논의중

① 일반원칙

- (a) 외삽은 외삽의 기준이 되는 종과 외삽하려는 종의 동일한 조직/품목 사이에 수행한다.
- (b) 외삽의 기준이 되는 종에서 외삽하려는 종으로의 외삽이 일대일로 이루지는 경우에는 다음의 조건이 모두 만족되어야 한다
 - ① 외삽의 기준이 되는 종과 외삽하려는 종이 서로 관련이 있다.
 - ② 기준이 되는 종에서 마커잔류물질이 원 물질이거나 잔류허용기준의 설정이 필요 없으며 두 종에서 동일한 환경(동일 투여경로 및 유사한 용량)에서 사용된다.
 - ③ 전체 잔류물질에 대한 마커잔류물질의 비율(M:T)이 외삽의 기준이 되는 종에서 정해져 있어 외삽하려는 종에 적용이 가능하다.

② 외삽 적용 기준 : 앞의 3가지를 만족하면 다음의 기준을 적용한다.

- (a) 동일한 잔류허용기준이 JECFA의 권고에 따라서 적어도 2개의 종에서 정해졌다면 이들 기준들은 다른 관련된 종에 외삽할 수 있다.(예를 들면 소와 양에서 기준이 있다면 모든 반추수에 외삽)
 - (b) JECFA에서 2개의 관련된 종에서 기준을 제안할 때 동일한 M:T비율을 사용하였지만 제안된 기준이 다르다면, 가장 보수적인 기준(즉 가장 낮은 소비자 노출이 기대되는 종에서의 잔류허용기준) 을 다른 관련 종(소와 양에서 다른 잔류허용기준이 설정되어 있고 염소에게 기준을 외삽하려면 소와 양에서 가장 낮은 기준을 염소에 외삽한다.)
- 위의 기준은 모든 경우에 적용할 수 있으며 다음의 기준들은 물고기, 유와 알에 적용한다.(즉 물고기, 유 및 알로의 외삽은 위의 기준이나 아래의 기준을 사용할 사용할 수 있다)
- (c) 어류에 대해서는 JECFA에서 근육/피부에서의 잔류허용기준이 정량한계에 근거하여 설정(예를 들면 정량한계의 2배), 잔류허용기준은 모든 뼈가 있는 물고기에 적용될 수 있다.
 - (d) 유와 알의 경우에, JECFA에서 외삽하려는 종에서 유와 알에서 M:T의 비율이 1이라면 조직에서의 비율이 1이 아니더라도 기준이 되는 종에서 유와 알의 기준이 다른 반추동물의 유와 다른 가금종의 알에 외삽될 수 있다.

③ 잔류허용기준 외삽이 가능한 조건 (안)

기준 종	외삽하려는 종
반추수의 조직(소, 양, 염소)	<p>모든 반추수의 조직에서 마커 잔류물질이 모화합물이며 다음 중에 하나가 해당된다.</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) 2 종의 반추수에서 동일한 잔류허용기준이 존재한다 2) 2종의 반추수에서 M:T비율이 동일하다 3) 잔류허용기준은 1개의 종에서 있지만 M:T비율이 1이다.
반추수의 유(소와 양)	<p>모든 반추수의 유에서 마커 잔류물질이 모화합물이며 다음 중에 하나가 해당된다.</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) 2 종의 반추수의 유에서 동일한 잔류허용기준이 존재한다 2) 2종의 반추수의 유에서 M:T비율이 동일하다 3) 유에서 잔류허용기준은 1개의 종에서 있지만 M:T비율이 1이다.
비 반추수의 조직(돼지)	<p>모든 비 반추수의 조직에서 마커 잔류물질이 모화합물이며 다음 중에 하나가 해당된다.</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) 2 종의 비반추수에서 동일한 잔류허용기준이 존재한다 2) 2종의 비반추수에서 M:T비율이 동일하다 3) 잔류허용기준은 1개의 종에서 있지만 M:T비율이 1이다.
가금류의 조직(닭)	<p>모든 가금류의 조직에서 마커 잔류물질이 모화합물이며 다음 중에 하나가 해당된다.</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) 2 종의 가금에서 동일한 잔류허용기준이 존재한다 2) 2종의 가금에서 M:T비율이 동일하다 3) 잔류허용기준은 1종의 가금에서 있지만 M:T비율이 1이다.

기준 종	외삽하려는 종
가금류의 알(닭)	<p>모든 가금류의 알에서 마커 잔류물질이 모화합물이며 다음 중에 하나가 해당된다.</p> <p>1) 2 종의 가금류의 알에서 동일한 잔류허용기준이 존재한다</p> <p>2) 2종의 가금류의 알에서 M:T비율이 동일하다</p> <p>3) 알에서 잔류허용기준은 1개의 종에서 있지만 M:T비율이 1이다.</p>
뼈가 있는 어류의 근육/피부(연어)	<p>모든 뼈가 있는 어류에서 마커 잔류물질이 모화합물이며 다음 중에 하나가 해당된다.</p> <p>1) 2 종의 뼈가 있는 어류의 근육/피부에서 동일한 잔류허용기준이 존재한다</p> <p>2) 2종의 뼈가 있는 어류의 근육/피부에서 M:T비율이 동일하다</p> <p>3) 뼈가 있는 어류의 근육/피부에서 잔류허용기준은 1개의 종에서 있지만 M:T비율이 1이다.</p> <p>4) 기준이 되는 종에서 잔류허용기준이 정량한계의 2배로 설정되었다.</p>

(예) 테트라사이클린의 잔류허용기준 외삽

아목시실린 잔류허용기준 설정된 종은?	가식 부위	소 (ug/kg)	양 (ug/kg)	돼 지 (ug/kg)	가금 (ug/kg)	Finfish (ug/kg)	Giant prawn (ug/kg)
	근육	200	200	200	200	200	200
	지방						
	간장	600	600	600	600		
	신장	1200	1200	1200	1200		
	유	100	100				
					400		
JECFA의 평가에 의해서 기준이 설명되었는가?	예						
마커 잔류물질이 모화합물인가?	예						
M:T비율은?	모든 조직, 유, 알에서 1:1 (JECFA)						
잔류허용기준이 모든 반추동물에 외삽이 될 수 있는가?	예. M:T비율이 모든 조직, 알, 유에서 동일하고 2종의 반추수에서 동일한 잔류허용기준이 있다						
잔류허용기준 외삽	근육			200			
	지방			-			
	간장			600			
	신장			1200			
	유			100			

3) 우리나라의 동물용의약(외)품 평가기준 검토

(1) 동물용의약품 등의 인허가에 필요한 자료 검토

- 동물용의약품등 안전성·유효성 심사에 관한규정 (농림축산검역본부 고시, 별표 2)에 따라 주요 축종에서 사용하는 제품을 소수 축종으로 허가를 요청하는 경우에는 “새로운 효능군”으로 분류되어 관련 자료를 제출해야 함
 - 현행의 규정은 소 제품을 돼지 제품(주요 축종간)으로 허가 요청하는 경우와 소 제품을 염소제품(소수축종)으로 허가요청하는 경우에도 동일하게 새로운 효능군으로 분류되어 동일한 인허가자료가 요구됨

구 분		자 료 번 호 (제5조제1항 각호의 번호임)																							
심 사 대 상	면제근거 (국내 사용예)	1	2	3		4										5			6	7			8	9	
				①	②	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	①	②	③	①	①	②	③			
새로운 효능군 (이성체 및 염류 등 포함)	단일제 또는 복합제	○	×	*	×	*	×	×	×	×	×	×	×	△	△	△	○	△	△	○	△	△	△	○	○

○ : 자료를 제출하여야 하는 것, × : 자료가 면제되는 것, △ : 개개의 의약품에 따라 판단되어야 하는 것, ※ : 새로운 이성체 및 염류등인 경우에 제출

- 필수제출 자료
 1. 기원 또는 발견 및 개발경위
 5. ① 효력시험료
 6. 임상시험 성적
 8. 외국의 사용현황
 9. 국내유사제품과 비교검토
- 개별 의약품에 따라 제출하는 자료
 4. ⑧ 국소독성
 4. ⑨ 면역계이상
 4. ⑩ 그밖의 특수독성(흡입독성)
 5. ② 일반약리시험자료
 5. ③ 흡수, 분포, 대사 및 배설자료
 7. ① 잔류허용한계 설정근거
 7. ② 체내잔류분석방법과 휴약기간
 7. ③ 자연환경에 미치는 영향

4) 소수축종 및 소량사용 동물용의약품 등의 인허가 간소화를 위한 안전성·유효성 심사에 관한 규정 개정 필요 사항

(1) 동물용의약품등 안전성·유효성 심사에 관한규정(농림축산검역본부 고시) 개정

○ 제 2조 (용어의 정의)에 “MUMS 동물용의약품 포함”

- 제 2조 15. 소수 축종이란 소, 돼지, 닭, 개, 고양이, 말을 제외한 축종을 말하며 소수축종은 그 이외에 축종으로서 반추수의 대표 주요 축종을 소로 하며 단 위동물은 대표 주요 축종을 돼지로 조류는 대표 주요 축종을 닭으로 한다.
- 제 2조 16. 소량 사용이란 주요 축종에서 드물게 발생하는 질병이나 지리적 으로 제한된 지역에 발생하는 질병에 사용하기 때문에 소규모의 시장을 차지 하는 동물용의약품을 말한다. 또는 질병 발생률이 매우 낮은 회귀질병의 치료 에 사용하는 동물약품을 말하며 이들 약품에 대한 분류는 농림축산검역본부장 이 정한다.

○ 제 6조 (첨부자료의 생략)에 MUMS 동물용의약품 포함

- 제 6조 4 주요 축종에서 허가된 동물용의약품을 조성의 변화나 투여경로의 변화없이 해당되는 소수 축종에 사용하는 경우이거나 검역본부장이 소량 사 용 동물용의약품으로서 정한 동물용의약품을 인허가시 첨부자료를 일부 면제 할 수 있다.

○ 별표 2 자료 제출의약품(체외진단용 동물용의약품 제외)등의 첨부자료의 수정

구 분		자 료 번 호 (제5조제1항 각호의 번호임)																								
심 사 대 상	면제근거 (국내 사용예)	1	2	3		4										5			6		7			8	9	
				①	②	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	①	②	③	①	①	②	③				
새로운효능군 (이성체 및 염류 등 포함)	단일제 또는 복합제	○	×	*	×	*	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	△	○	△	△	○	△	△	△	○	○
소수 축종 사용제품	주요 축종허가제품을 소수축종에 사용(동일투여경 로 및 투여대상	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	○
소량 사용 제품	기히 허가된 제품 이용	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	△	△	×	△	×	○	○

○ 소수축종 인허가 요청시 제출자료에 대한 검토결과

주요 축종에서 허가된 제품을 그대로 소수 축종에서 사용하는 경우로서 주요 축 종에서의 투여경로와 투여대상이 동일한 경우에 한하며 다른 투여 경로와 투여대 상이 다른 경우(임신동물, 어린동물 포함 등)인 경우에는 안전성(생식독성, 국소 독성, 감작성), 약리작용에 관한 자료가 추가로 요구될 수 있음.

제출자료	검토결과	사유	새로운 효능군
1. 기원 또는 발견 및 개발경위	○		○
2. 구조결정, 물리화학적 성질	X	주요 축종 허가 제품 평가 결과로 대체	X
3-1. 장기보존시험	X	주요 축종 허가 제품 평가 결과로 대체	※
3-2. 가혹시험	X	주요 축종 허가 제품 평가 결과로 대체	X
4-1. 급성 독성	X	주요 축종 허가 제품 평가 결과로 대체	※
4-2. 아급성 독성	X	주요 축종 허가 제품 평가 결과로 대체	X
4-3. 만성 독성	X	주요 축종 허가 제품 평가 결과로 대체	X
4-4. 생식 독성	X	주요 축종 허가 제품 평가 결과로 대체	X
4-5. 변이원성	X	주요 축종 허가 제품 평가 결과로 대체	X
4-6. 암원성	X	주요 축종 허가 제품 평가 결과로 대체	X
4-7. 미생물학적 독성	X	주요 축종 허가 제품 평가 결과로 대체	X
4-8. 국소독성	X	주요 축종 허가 제품 평가 결과로 대체	△
4-9. 면역계이상(면역, 항원성, 피부감작성)	X	주요 축종 허가 제품 평가 결과로 대체	△
4-10. 그밖에 특수독성	X	주요 축종 허가 제품 평가 결과로 대체	△
5-1. 약리효력시험	X	주요 축종 허가 제품 평가 결과로 대체	○
5-2. 일반약리시험	X	주요 축종 허가 제품 평가 결과로 대체	△
5-3. 흡수, 분포, 대사 및 배설자료	X	주요 축종 허가 제품 평가 결과로 대체	△
6. 임상시험(대상동물 안전시험 포함)	○/△	- 소수축종에서 사용하는 제품에 대하여 주요축종에서 투여대상이 다른 경우에는 대상동물에서 안전성 시험자료가 필요 - 소량사용제품에서 동일한 투여경로와 투여대상으로 하며 적용증만 다른 경우에는 목적동물 안전성 시험 면제	○
7-1. 잔류허용한계 설정 근거	X/△	주요 축종의 기준이 있는 경우에는 기준을 소수 축종으로 외삽 주요 축종에서 소량사용의 경우 주요 축종에서 기준이 있는 경우는 불필요	△
7-2. 체내잔류 및 휴약기간	△	소수축종 사용제품은 식용동물에 사용하는 경우에 한하여 휴약기간 설정자료 필요 주요 축종에서 소량 사용하는 경우 기존 휴약기간 외삽 가능	△
7-3. 자연환경에 미치는 영향	X	주요 축종 허가 제품 평가 결과로 대체	△
8. 외국사용현황	○		○
9. 국내유사제품과의 비교검토	X		○

5) 주요 축종과 소수축종에 대한 분류(안) 제시

(1) 주요 국가별 주요 축종 분류 현황

Table 2. 주요 국가의 주요 축종 분류현황(주요 동물 기준)

	미국	유럽연합	한국
소	V	V	?
양		V	?
돼지	V	V	?
닭	V	V	?
개	V	V	?
고양이	V	V	?
말	V		
칠면조	V		
연어		V	

(2) 우리나라의 축종별 사육규모 및 생산량

축종	2019		2017		2015	
	호수	마릿수	호수	마릿수	호수	마릿수
염소	15,939	575,330	16,339	492,611	14,488	332,911
산양	216	5,847	185	4,048	187	2,300
면양	99	2,443	79	1,696	61	1,194
오리	1,802	7,231,815	1,914	7,772,640	4,238	9,058,797
메추리	106	15,762,936	112	15,947,729	131	15,314,034
말	961	17,178	1,252	24,117	1,332	24,262

(3) 우리나라의 주요 축종과 소수 축종의 분류(안)

산업동물에서는 산업규모와 사육농가 및 두수를 고려하여 소, 돼지, 닭을 주요 축종으로 분류하며 반려동물에서는 개와 고양이를 주요 축종으로 분류하고 염소, 양, 오리, 말 등은 소수 축종으로 분류

Table 3. 미국 FDA의 소수 축종 분류

그룹	소수 축종
포유류	Bison, 사슴, 엘크, 염소, 토끼, 양
조류	오리, 거위, 예뮬, 타조, 뿔닭(guineafowls), 비둘기, 엽조(partridge), 꿩, 메추라기(quail), 레아(Rheas)
양서류	악어, 거북이
양서류	개구리
어류	멸치, 북극 곤들매기, 베스, 청어, 가다랑어, 잉어, 메기, 대구, 민어, 북장어, 가자미, 도다리, 아귀, 해덕, 헤이크, 넙치, 청어, 고등어, 송어, 강농치고기, 농어, 명태, 전갱이, 도미, 볼락, 은어, 연어, 정어리, 청어, 상어, 홍어, 도미, 서대기, 철갑상어, 황새치, 날가지 송어, 틸라피아, 송어, 참치, 농어, 화이트피쉬
갑각류	게, 닭새우(crayfish), 바닷가재, 새우, 왕새우
조개류	전복(abalone), 조개(clam), 홍합(mussel), 굴, 문어, 가리비(scallop), 오징어(squid)
곤충	꿀벌
기타	성게(sea urchin), 해삼(sea cucumber)

6) 축종별 유효성 및 안전성 평가기법 개발 및 검증

① MUMS 제품의 목적 동물 안전성 및 유효성 가이드라인

1. 개요

제한된 지역에서 드물게 발생하는 주요 축종의 질병에 대해서 사용하는 약품과 소수 축종을 위한 동물용 의약품(MUMS)과 같이 시장에서의 판매를 고려할 때 개발되지 않았을 가능성이 높은 동물용 의약품의 개발을 촉진하기 위해서 MUMS로 분류되는 동물용 의약품에 대한 품질, 안전성 및 유효성의 평가에 필요한 가이드라인을 제시하였다. 이 가이드라인은 MUMS 분류된 제품에 대해서는 인허가에 필요한 요구 사항을 축소하는 하면서도 제품의 품질, 안전성 및 유효성을 확보하기 위한 것이다. 이 가이드라인은 동물복지에 필요한 교체, 축소, 개선의 3R 원칙을 반영하여 동물실험 요구 사항을 면제할 수 있는 방법을 제시하는 것을 포함하고 있다. 안전하고 효과적인 MUMS 동물용 의약품의 이용은 동물 복지, 동물 건강 및 경우에 따라 공중 보건 모두를 개선할 수 있다.

2. 적용 범위

이 가이드라인은 다음의 신청에서의 요구 사항을 명확히 하고자 하는 것이다.

- 신청자에게 목적 동물의 안전성 및 유효성 자료 요구사항에 대한 정보를 제공함으로써 소수 축종을 대상으로 하는 의약품의 승인을 위한 신청을 지원한다.

3. 정의

소수 축종: 주요 축종으로 분류되지 않는 사람을 제외한 모든 동물

1) 주요 식량 생산 종

- 소(낙농 및 육식 동물)
- 돼지
- 닭 (알을 낳는 암닭 포함)

2) 주요 반려 동물 종:

- 고양이
- 개

- 3) 소량 사용: 주요 종에서 소량 사용은 일반적으로 드물게 발생하거나 제한된 지리적 영역에서 발생하여 소규모 시장 부문을 차지하는 질병의 치료를 위한 동물용 의약품의 사용을 말한다.

4) **제한된 시장**: 주요 종에서 소량 사용하거나 소수 종에서 발생하는 질병 또는 상황에 사용하도록 제품에 표기되기 때문에 시장의 크기가 제한된 동물용 의약품 시장을 말한다.

5) **소수축종 및 소량사용 동물용의약품** : 소수축종에서 사용하기 위한 동물용의약품과 주요 축종에서 소량 사용되는 동물용의약품 및 시장이 매우 제한된 동물용의약품을 말한다

4. 소량 사용 또는 소수 축종 동물용 의약품 제출 자료 일반 요건

1) 소량 사용 적응증에 대한 유효성을 입증하기 위한 요건은 사례별로 결정된다. 이들 제품의 분류에 미치는 몇 가지 요소에는 **질병의 특성, 유효 성분, 동물의 유형 및 이용 가능성, 출판된 문헌의 정보 이용 가능성 및 기타 현실적인 조건**이 포함된다.

2) 평가 대상 제품의 **안전성 및 유효성**은 **목적 동물**에서 시험하여 입증해야 한다. 과학적으로 적합할 때 **전임상 자료의 종간의 외삽은 허용된다**. 주요 축종에서 소수 축종으로 외삽이 가장 적절한 방식이며 이러한 경우는 시험제품을 주요 축종에서와 동일하거나 유사한 적응증에 대해서 허가하려고 하고 있으며 시험제품의 약리학(약력학 및 약동학 측면 모두에서)이 두 종에서 유사할 가능성이 있는 경우에 가장 적합하다.

3) 활성 물질/제품이 다른 종에서 동일하거나 유사한 적응증에 대해 승인된 경우, 해당 종의 사용과 관련된 정보가 신청을 지원하는 데 사용될 수 있으며 입증되는 경우 이를 이용하여 목적 동물종에서 특정한 시험을 면제할 수 있다.

4) 제품이 MUMS로 분류되더라도 다음의 경우는 유효성 및 목적 동물 안전성에 대한 보다 **포괄적인 자료가 필요할 수 있다**.

가) 제안한 새로운 적응증이 소수 축종에서 해당 제품의 **주요 사용**이 되는 경우 (예: 말에서 사용되는 새로운 구충제)

나) 활성 물질이 동물용 의약품으로서 신규물질이고 목적 종에 대한 임상자료가 제한적이거나 자료의 품질이 좋지 않은 경우

다) 활성 물질이 목적 종에서 신규물질이고, 다른 종에서 추정할 수 있는 정보가 불충분한 경우

라) 특별한 우려 사항이 있는 경우 (예: 내약성).

5) MUMS 제품의 인허가에 필요한 일반자료

가) 활성 물질의 약리학적(독성학적 포함) 효과를 규명하는데 필요한 적절한 자료로서 활성물질의 약동학적 동태와 투여 경로, 제형 등이 제품의 약리학적 활성에 미치는 영향 등에 대한 자료

나) 권장 치료 용량, 치료 기간 및 투여경로를 뒷받침하는 자료

다) 제안된 투여경로로 투여한 후 시험제품에 대한 목적 종에서의 내약성을 규명하기에 적절한 자료

라) 목적 종에서 제안한 모든 적응증에 대한 제품의 효능을 뒷받침하는 자료.

유효성 주장을 뒷받침하기 위해 문헌을 사용할 수 있다. 문헌 자료는 동료 심사를 받는 학술지에서 인정된 과학 문헌에서 인용되어야 한다.

적절한 문헌이 없으면, 적절하게 설계된 시험으로 제품의 효능을 입증해야 한다. 시험의 유형과 동물 수는 활용 가능한 자료의 부족 정도에 따라 달라진다.

6) 기존 자료나 문헌에서의 시험은 현행 임상시험관리기준 (GCP) 요구사항을 충족하지 않을 수도 있지만 이러한 시험 설계가 의도하고 있는 시험의 목적에 부합하면 인정될 수 있다.

7) 제품의 효능을 뒷받침하기 위해 새로운 시험을 수행하는 경우 적합한 표준절차 (SOP)에 따라 수행해야 한다.

가) 시험은 임상시험관리기준의 원칙에 따라 수행되어야 한다

나) 효능을 객관적으로 평가하기 위해 적절한 매개변수를 설정해야 한다

다) 적절한 통계적 방법을 통해서 치료 효과를 시험해야 한다. 모든 경우에 있어서 통계적으로 유의한 치료의 이점 (대조군에 관련하여 또는 적절한 경우 치료 전/기준치 자료와 관련하여)을 입증하는 것이 가능해야 한다. 그러나, 드물게 발생하는 질병에 대한 자료 수집에는 실질적인 한계가 있다는 것이 고려되어야 한다.

8) **감염 또는 기생충 치료를 위한 제품**의 경우에 국내에서의 사용 조건이 다른 경우에는 국내조건을 시뮬레이션하도록 국내에서 수행되어야 하나, 정당한 사유가 있는 경우에는 외국에서 수행된 시험자료도 허용될 수 있다.

6. 소수 축종에 사용하는 제품에 대한 특별한 요구 자료

1) 전임상시험/용량 선택

가) 과학적으로 입증되면 소수 축종에서 효능을 증명하기 위해서 전임상 자료의 중간 외삽이 허용된다.

나) 선택한 치료 용법과 치료 기간에 대한 근거가 제공되어야 한다. 제안된 용법과 용법은 다음을 사용하여 입증할 수 있다

(1) 구체적 용량 결정 시험, 및/또는

(2) 약동학 및 약력학 (예: MIC) 자료 및/또는

(3) 문헌 자료/파이롯 시험 결과/임상 적용 보고서 및/또는

(4) 제품이 승인된 다른 종으로 외삽

2) 목적 동물 안전성 시험

- 가) 제안된 경로로 투여된 시험제품의 목적 동물에서의 내약성을 규명하기 위해서 적절한 자료가 제공되어야 한다.
- 나) 소수 축종에 대한 목적 동물 안전성 시험의 요건은 소수 축종 및/또는 다른 축종에서 활성성분/제품에 대한 안전성에 대한 정보에 따라 달라진다. 이 정보에는 실험동물에서의 독성시험 자료, 문헌, 보고서, 약물 감시자료(pharmacovigilance data) 및 유효성 시험에서 수행된 안전성 정보가 포함될 수 있다.
- 다) 일반적으로, 목적 동물 내약성은 제안된 치료 용량 및 치료 기간으로 최종 제형을 목적 동물의 (거의) 최종 제형을 사용한 기본 대조 시험에서 확인해야한다. 제품의 약리학 및 독성학 및 소수 종에서 제안된 사용 용법을 기반으로 시험 설계가 되었다는 것을 입증해야 한다.
- 라) 치료지수(therapeutic index)가 낮은 것으로 알려진 물질의 경우에는 목적 동물 안전성 시험이 필요하다.
- 마) 전신 노출은 무시할 수 있는 것으로 알려져 있고, 안전성 문제가 없는 경우 내약성 시험이 필요하지 않으며 현장 연구 또는 출판된 문헌 자료를 기반으로 내약성을 입증할 수 있다.
- 바) 시험제품이 다른 종에 대해 승인되고 해당 종에 대한 안전성이 충분한 것으로 알려졌다면, 권장 치료 기간 동안 권장 치료 용량으로 시험제품을 투여한 후 목적 종에서 만족스러운 내성을 입증하는 현장 연구 자료가 적절한 것으로 간주 될 수 있으며 특별한 목적 동물 안전성 시험이 필요하지 않을 수 있다.
- 사) 다른 종의 사육 동물에 대한 안전성이 입증된 경우, 목적 종의 사육 동물에 대한 추가 안전성 자료는 필요하지 않을 수 있습니다. 그러나 적절한 자료가 없는 경우 사육 동물에서의 사용에 대한 제한(예: 수의사의 위험/편익 평가에 따라서 사용)이 필요할 수 있다.

3) 임상시험

- 가) 원칙적으로 용량 확정 시험과 현장 임상시험이 실시되어야 한다. 임상시험은 최종 제형을 사용하여 수행해야 한다.
- 나) 용량 결정 시험이 없는 경우, 권장 용량 용법에서 제품의 효능이 목적 종에서 적절하고 통제된 용량 확인 시험에서 입증되어야 한다. 그러나 현장 시험에 제시되었고 시험에서 선택된 용량이 합리적인 경우에는 용량 확인 연구가 필요하지 않다. 사용 가능한 승인된 양성대조 제품이 없는 경우, 합리적인 이유가 있다면 통제되지 않은 현장 시험이 수행될 수 있다.
- 다) 시험 제품의 유효성이 소수 종에서 수행된 용량 결정 및/또는 용량 확인 시험에

서 확인되고 목적 동물 안전성과 관련하여 적절하고 강력한 자료가 이용 가능한 경우, 현장 시험이 필요하지 않을 것이다. 이러한 경우 현장시험이 필요없는 사유가 제시되어야 한다.

㉒ MUMS제품의 목적 동물 안전성 및 잔류성 평가 가이드라인

1. 배경

이 가이드라인은 MUMS 동물의약품의 안전성, 잔류물질과 잔류허용기준(MRL) 평가를 위해서 요구되는 자료들을 설명하기 위한 것이다.

또한 제한된 지역에서 드물게 발생하는 주요 축종의 질병 및 소수 축종을 위한 신규 동물의약품과 같이 현재 시장 상황을 고려할 때 개발되지 않았을 동물용의약품의 개발을 촉진하기 위한 것이다. **안전성 자료의 주요 고려사항은 동물의약품이 소수 축종의 치료를 위해서 사용하는지 여부이다.** 이 가이드라인은 MUMS 제품에 대해서는 자료 요구사항을 가능한 줄이는 동시에 적절한 품질 안전성 및 효능을 보장하고 제품에 대해서 전체적으로 긍정적인 **유익성-위해성 균형을 유도**하기 위한 것이다.

요구되는 자료는 활용 가능한 자료 및 정보에 따라 다르다. 예를 들면 제품이 이미 주요 축종에 대해 승인되었거나, 잔류허용기준이 주요 축종에 대해 설정되었거나, 제품의 활성물질이 잘 알려진 물질인 경우에는 자료가 축소 될 수 있다.

그러나 새로운 신규 활성물질을 포함하는 제품의 경우, 신규 치료제품 또는 대표하고 있는(1위) 제품은 자료 축소 가능성이 제한될 수 있다. 마찬가지로, 항생제 또는 GMO 백신을 포함하는 제품처럼 특정위험을 나타내는 제품의 경우에도 자료가 축소될 가능성이 매우 낮다. 이러한 제품은 MUMS제품으로 분류되더라도 적절한 투여 요법이 정당화가 되기 위한 적절한 자료가 있어야 하고, 백신은 안전하고 효과적인 사용을 보장하기 위한 자료를 제출해야 한다.

이 가이드라인의 일반적인 목적은 MUMS동물의약품의 안전성 및 잔류물질에 대한 자료들의 문서화를 위해서 허용할 수 있는 자료를 정의하는 것이다. 이러한 맥락에서 안전성 입증을 위한 자료는 활성물질/제품유형이 주요 축종과 동일하거나 유사한 투여 경로에 대해서 관련 주요 축종에서 허가되었는지에 따라 어느 정도 영향을 받는다.

활성물질/제품이 주요 축종에서 동일하거나 유사한 투여 경로에 대해 허가되었으면 주요 축종에서의 사용과 관련된 정보가 신청하는데 사용될 수 있으며 정당한 사유가 제출되는 경우 특정 독성시험을 면제한다.

새로운 활성물질 및 동물축종에서의 사용과 관련하여 제한된 정보를 이용할 수 있는 경우에는 좀 더 포괄적인 독성 정보가 필요하다. 실험 및 기타 과학적 목적에 사용되는 척추동물 보호를 위해서 3R 원칙이 적용되어야 한다.

2. 범위

이 가이드라인은 다음과 같은 요구사항을 명확히 하는 것이다:

- 1) 다른 축종에서 설정된 잔류허용기준이 없을 때 소수 축종에서 잔류허용기준 적용에 필요한 자료
- 2) 다른 종에서 설정된 잔류허용기준이 있는 경우 소수 축종에서 잔류허용기준 적용을 위한 자료
- 3) 소수 식품생산 축종에서 허가 신청시에 자료요구 사항.
- 4) 식품을 생산하지 않는 소수 축종에서 허가 신청시에 자료 요구 사항.

일반적으로는 안전 및 잔류에 관한 기존의 지침이 MUMS 제품에도 적용된다.

3. 정의

1) 주요 식량 생산 종

- 소(낙농 및 육식 동물)
- 돼지
- 닭 (알을 낳는 암닭 포함)

2) 주요 반려 동물 종:

- 고양이
- 개

3) **소량사용**: 주요 종에서 소량사용은 일반적으로 드물게 발생하거나 제한된 지리적 영역에서 발생하여 소규모 시장 부문을 차지하는 질병의 치료를 위한 동물용 의약품의 사용을 말한다.

4) **제한된 시장**: 주요 종에서 소량 사용하거나 소수 종에서 발생하는 질병 또는 상황에 사용하도록 제품에 표기되기 때문에 시장의 크기가 제한된 동물용 의약품 시장을 말한다.

5) **소수축종 및 소량사용 동물용의약품** : 소수 축종에서 사용하기 위한 동물용 의약품과 주요 축종에서 소량 사용되는 동물용의약품 및 시장이 매우 제한된 동물용 의약품을 말한다

4. 다른 축종에서 설정된 잔류허용기준이 없는 유효성분을 포함하고 있는 제품을 소수 축종에 사용하는 경우에 잔류허용기준 설정을 위해서 필요한 자료

4.1. 안전성 자료

소수 축종에서 유래한 식품은 일반적으로 평균적인 소비자의 식단에서는 작은 부분을 차지한다. 그런데도 특정 지역 또는 특정 하위 집단에서 동물성 제품 섭취의 주요 부분을 차지할 수 있으므로 소비자 안전이 보장되어야 한다.

4.1.1. 소수 축종에서의 일일섭취허용량 및 잔류허용기준 설정

주요 축종에서 일일섭취허용량과 잔류허용기준이 설정되어 있지 않는 활성성분이 포함된 소수 축종용 동물약품에 대해서는 유효성분에 대한 독성시험자료가 주요 축종에서와 대체로 동일하다.

Table 4 . 식품을 생산하는 소수 축종에 대한 잔류허용기준 설정을 위한 안전성 시험 자료 요구사항 (주요 축종에 설정된 잔류허용기준이 없는 경우)

항목	표준요구자료	식품 생산동물에서 최소 요구 자료
안전성자료		
약리학적 시험		
- 체내역학	사람에서 자료가 없는 상황에서는 실험동물에서 체내역학 시험자료	물질에 따라서는 사람에서 자료가 없는 상황에서 실험동물에서 체내역학 시험이 필요할 수 있음
- 체내동태	실험동물에서 체내동태 자료 및 가능하다면 사람에서 자료	체내역학 시험의 포함되지 않는 경우에는 사유를 포함
독성시험		
-단회투여	·필요하지 않음 · 문헌자료나 시험결과가 있으면 제출할 수 있으며 사용자 안전성 시험과 같은 다른 급성시험에 대해서도 언급되어야 함	좌동
-반복투여	- 90일 투여시험 - 2종, 1종은 비 설치류 - 경구 투여 - 만성독성시험	좌동
- 목적동물내약성	기존의 내약성 시험의 결과에 대해서도 언급	좌동
- 기형독성을 포함한 번식독성	· 설치류 1종에서 2세대 · Tiered 접근법에 의한 발달독성시험 (형포함)	좌동
- 변이원성	· VICH GL23R에 따른 시험을 다음으로 구성 i) 세균유전자 변이 시험 ii) 염색체이상시험 iii) 설치류 조혈세포에서 염색체 영향 시험 투여경로에 따라서 유럽연합의 요약자료가 사용될 수도 있음	좌동
- 발암성	· 다음의 물질에 대해서 장기간의 발암성 시험필요 1) 발암성이 알려진 물질과 유사(구조적 경고) 2) 변이원성 시험에서 양성	좌동

항목	표준요구자료	식품 생산동물에서 최소 요구 자료
	3) 독성시험에서 의심되는 증거 · 투여경로에 따라서 유럽연합의 요약자료가 사용될 수도 있음	
- 특이시험	· 면역독성, 내분비교란성, 간장 및 신장기능시험, 효소에 미치는 영향, 신경독성, 감작성, 피부 및 안점막 자극성시험, 지연독성등의 특정한 목적장기에 대한 독성시험 · 투여경로에 따라서 유럽연합의 요약자료가 사용될 수도 있음	반복투여독성에서 유의한 결과가 없으면 시험할 필요가 없음 유럽연합 등의 잔류허용기준 요약보고서 사용가능
- 사람에서 관찰 사항	· 사람에서 사용하는 제품에서의 효과 · 투여경로에 따라서 유럽연합의 요약자료가 사용될 수도 있음	유럽연합 등의 잔류허용기준 요약보고서 사용가능
- 미생물학적 시험	·항생물질에 대해서 필요 ·사람의 장내정상세균총에 미치는 영향 ·식품가공과정에 미치는 영향 · 투여경로에 따라서 유럽연합의 요약자료가 사용될 수도 있음	유럽연합 등의 잔류허용기준 요약보고서 사용가능
- 대사물질, 불순물, 다른 물질과 제형에 대한 시험	적절한 시험이 필요	좌동
사용자 안전성	미국, 유럽연합등의 사용자 안전성 시험 가이드라인에 준함	좌동
환경독성	VICH가이드라인에 준함	좌동

4.1.2. 약리학적 자료

약리학적 자료는 약리학적 '일일섭취허용량'(ADI)이 필요한지 여부를 확인하기 위해서 약리학 효과평가를 위한 충분한 자료가 제공되어야 한다. 약리학적 시험은 독성학적 현상을 이해하는 데 도움이 되지만, 독성학적 반응이 없는 경우에도 약리학적 효과를 나타낼 수 있다. 따라서 인체 자료가 없는 경우 실험동물에서의 약리학 시험의 세부 지표가 제시되어야 한다. 그러나, 약리학 시험을 포함하지 않는 요약된 자료 세트가 물질에 따라 고려될 수 있지만, 자료가 부재시에는 예측되는 약리학 효과를 과학적으로 증명하여야 한다. 실험동물에 대한 약동학 연구와 가능한 경우 물질의 운명(fate)평가를 위해 인체자료가 제출되어야 한다.

4.1.3. 독성 자료

독성학적 자료는 부작용의 평가와 독성학적 일일섭취허용량을 설정하는 데 필요하며 제출되는 자료는 이를 평가하기에 충분해야 한다. 이 지침에서 요구하는 시험의 선택과 관련하여 국내의 지침 혹은 VICH 지침을 따라야 하며 독성시험도 국내 혹은 OECD 등 국제적으로 인정된 가이드라인에 따라 수행되어야 한다.

4.2. 잔류 요구 자료

4.2.1. 총 잔류물질 시험

총 잔류물질(방사능 표지) 시험은 일반적으로 소수 축종에서 우려되는 잔류물질을 규명하고 총 잔류물질에 대한 마커 잔류물질의 비율을 설정하는 데 필요하다. 예외는 관심있는 잔류물질이 알려져 있고 검증된 분석 방법으로 측정할 수 있는 물질인 경우이다. 소수 축종을 대상으로 하는 신규 화학물질의 경우, 과학적으로 정당화된 대체 자료가 있는 경우에 방사능 표지 시험이 면제될 수 있다. 면제를 할 때의 고려사항은 다음과 같다.

1) 소수 축종으로 외삽(extrapolate)할 수 있는 흡수, 분포, 대사 및 배설(ADME) 자료가 있을 때 (예: 실험동물에서).

2) 새로운 화학물질의 실험동물 또는 기타 표적 종의 ADME 시험에서 다음 중 하나 이상이 밝혀진 (동물 또는 인간) 의약품에 속하는 경우:

- 유효성분이 대사되지 않거나 거의 대사되지 않으며,
- 유효성분의 대사는 잘 알려져 있고 종간에 비교가 가능하고,
- 새로운 화학물질과 동일한 종류의 약물과의 구조적 차이에 의해서 대사 차이를 보이지 않음 그리고:
 - 특정 문제를 일으키는 대사 산물 또는 분해 산물이 없으며,
 - 의약품의 모 화학물질이 감시를 위한 적절한 마커 잔류물질로 간주되며,
 - 의약품의 대사에 대한 정보에서 잔류물질의 섭취 계산에 사용할 수 있는 총 잔류물질에 대한 마커잔류물질의 비율 추정치가 제공

꿀에 함유된 물질에 대한 잔류허용기준을 설정하기 위해서도 방사능 표지 시험이 필요하지 않다.

4.2.2. 마커 잔류물질 시험

소수 축종에서 잔류허용기준을 설정해야 하는 경우, 마커 잔류물질에 대한 소실 시험 결과를 제출해야 한다.

4.2.3. 분석 방법

잔류물질을 모니터링하기 위한 목적으로 소수 축종에서의 분석 방법도 필요하다. 그러나 제안된 분석 방법의 밸리데이션 요구사항은 감소될 수 있다. 이 방법에서는 정량한계 (LOQ)와 관련하여 최소한, 잔류허용기준 및 잔류허용기준의 절반 수준에서 정확도와 정밀도를 검증해야 한다. 특이성과 관련하여 기질 성분에서 유효성분을 간섭하는지를 조사해야 한다. 적절한 보관 및 시료 처리 안정성 자료도 제공해야 한다.

4.3. 꿀에 대한 잔류허용기준 설정

꿀에 잔류허용기준을 설정하려면 잔류물질에 대한 시험이 필요하다. 꿀의 이론적 안전 수준 계산은 원칙적으로 일일섭취허용량 또는 사용 가능한 일일섭취허용량을 이용하여 직접 수행할 수 있지만, 제품의 사용에 의해서 실제로 발생하는 잔류 농도를 모르면 잔류허용기준을 설정할 수 없다.

꿀의 잔류물질 평가는 포유류나 조류 조직보다 더 복잡하다. 꿀에서는 약동학(포유류/조류 조직에서와 같이)의 결과에서는 시간에 따른 잔류물질 소실/제거가 없다. 꿀에 한 번 존재하는 잔류물질은 대부분 그곳에 남아 있게 된다. 시간이 지남에 따라 꿀 매트릭스의 물질이 화학적으로 분해될 수 있다는 점 외에도 수확 시 잔류물질의 수준을 결정하는 주요 변수는 꿀 생산량(희석 효과)이며, 이는 대부분 생산 장소(지리적 지역)와 날씨에 따라 달라진다. 개화 시기의 조건과 같은 변수는 예측할 수 없으며 특정 기간과 직접적인 관련이 없다. 따라서 꿀에서 유일하게 가능한 휴약(withdrawal) 기간은 '제로(zero)'이다. 이 '제로' 휴약기간을 지원하기 위한 잔류물질 시험이 필요하다. 이러한 시험은 우수 양봉관행의 조건에서 부적합 잔류물질(즉, 잔류허용기준 이상)이 없다는 합리적인 통계 결과를 보여주어야 한다.

5. 다른 축종에서 설정된 잔류허용기준이 있는 유효성분에 대해서 소수 축종에서 잔류허용기준 설정시 필요한 자료

5.1. 안전성 자료

다른 축종에서 잔류허용기준이 이미 설정된 물질의 경우, 소수 축종에서 잔류허용기준을 설정할 때 축소된 안전성 자료를 제출하여 평가한다. 이전 평가의 결과를 이용하여 일일섭취허용량 및 잔류허용기준을 설정할 수 있다. 또한 일일섭취허용량을 설정할 필요가 없어서 '잔류허용기준 필요 없음'으로 분류될 때에는 이러한 물질들은 일반적으로 안전한 것으로 간주되지만 '잔류허용기준 필요 없음'이 특정 투여 경로로 제한되거나 소수 축종에만 적용되게 되었을 때는 안전성 자료가 필요할 수 있다.

5.1.1. 소수 축종에서의 일일섭취허용량 및 잔류허용기준 설정

일일섭취허용량이 이미 설정된 물질의 경우 추가 안전성 자료가 필요하지 않다. 이미 결정된 일일섭취허용량은 관련 잔류물질 자료와 함께 소수 종에서 잔류허용기준을 설정하는 데 사용할 수 있다.

물질에 대해 일일섭취허용량이 결정되지 않았지만 다른 축종에 대해서는 '잔류허용기준이 필요하지 않음' 항목이 있는 상황에서의 제한 사항(예: 국소 사용 전용)이 있을 수 있다.

5.2. 잔류 자료

소축수종에 대한 잔류허용기준 설정의 필요성이 확인되면 먼저 고려해야 할 사항은 다른 축종에 설정된 잔류허용기준을 소수 축종으로 외삽하는 것이 가능한지 여부이다. 외삽이 가능하지 않은 경우, 위의 4.2. 잔류 요구 자료에 명시된 자료가 필요하다.

5.2.1. 주요 축종에서 소수 축종으로의 잔류허용기준 외삽

외삽은 주로 주요 축종에서 소수 축종으로 기존 잔류허용기준을 외삽하는 데 중점을 두고 있지만 예외적인 경우도 있다. 잔류허용기준을 소수 축종으로 외삽할 때 완전히 검증된 분석 방법을 제공할 필요는 없다. 일반적으로 주요 축종에 대해 개발된 방법이 소수 축종에도 적용 가능함을 입증하는 것으로 충분하다. 마커 잔류물질은 외삽을 위해 대상(target) 축종에 존재해야 하며, 이러한 이유로 제한된 소실 시험이 필요하다.

다른 동물 그룹(반추동물, 단위 및 가금류)의 주요 축종에서 동일하거나 매우 유사한 잔류허용기준이 설정되었으면 이러한 축종과 관련하여 소비자 노출이 있는 경우, 관련 동물 그룹이외의 추가된 축종에서 위험 특성도 유사할 것이라고 가정할 수 있다.

① 잔류허용기준은 동물 그룹(classes) 내에서 외삽할 수 있다.

구분	기존 잔류허용기준	외삽 대상
반추동물	소 (고기)	양을 제외한 모든 반추동물(고기)
	양 (고기)	소를 제외한 모든 반추동물(고기)
	소와 양 (고기)	모든 반추동물(고기)
	소 우유	모든 반추동물 우유
단위동물	돼지	모든 단위 포유류
조류	닭과 달걀	가금류 및 가금류 계란
어류	연어과	모든 지느러미 물고기

구분	기존 잔류허용기준	외삽 대상
기타	소, 양 혹은 돼지 중 하나	말, 토끼
	반추동물과 단위동물에서 잔류허용기준이 동일한 경우	모든 포유류
	소(또는 양), 돼지 및 닭의 잔류허용기준이 동일한 경우	모든 식품 생산 동물 (물고기 제외)

② 대사 능력과 조직 구성이 다른 주요 축종들을 대표하는 축종인 소(또는 양), 돼지 및 닭(또는 가금류)에서 동일한 잔류허용기준이 적용된 경우 소수 축종인 양, 말과 및 토끼에 대해서도 동일한 잔류허용기준을 외삽하여 설정할 수 있다. 이러한 외삽은 어류를 제외한 모든 식품 생산 동물에게 가능하다. 연어과 및 기타 지느러미 어류에 대한 잔류허용기준 설정시에는 이미 주요 축종의 근육에 있는 잔류허용기준에서 연어과 및 기타 어류로의 외삽을 할 수 있다. 모 물질(parent substance)이 근육과 피부의 잔류허용기준에 대한 마커 잔류물질로 사용되는 경우 잔류허용기준은 모든 식품 생산 동물에 외삽될 수 있다. 단, 분석 방법이 위에 요약된 모든 식품 생산 동물의 식용 조직 및 제품의 잔류물질을 모니터링하는 데 적합하다는 것을 증명해야 한다.

③ 잔류허용기준이 소(또는 양), 돼지 및 닭(또는 가금류)에서 약간 다르게 설정된 경우 ②에서 설명된 대로 소수 축종으로 외삽할 수도 있다.

외삽을 위한 가장 적절한 잔류허용기준 자료는 섭취될 가능성이 있는 잔류물질의 양 또는 가장 보수적인 잔류허용기준을 기준으로 선택해야 한다. 위에서 설명한 모든 식품 생산 동물의 식용 조직 및 제품에 있는 잔류물질을 모니터링하기 위한 분석 방법을 사용할 수 있음을 입증해야 한다.

6. 식품을 생산하는 소수 축종에서의 잔류성 자료

6.1. 안전성 자료 요구사항

식품 생산 축종에서 판매가 허가된 제품을 비식품 생산 소수 축종에서 사용하는 경우에는 안전성 자료에 대한 자료가 면제될 수 있다.

6.1.1. 최소 안전성 요구 자료

아래의 표는 잔류허용기준이 있는 식품 생산 소수 축종에서 허가에 필요한 안전성 시험(즉, 약리학 및 독성학)자료를 나타낸다. 잔류허용기준이 있는 물질은 국제기구에서 평가한 자료의 약리학 및 독성학 부분을 사용할 수 있다(Table 5 참조)

Table 5. 소수식품 생산축종의 시판허가에 필요한 안전성 시험 요구 자료(일일섭취허용량이 이미 설정되었거나 필요하지 않은 것으로 인정된 물질)

항목	표준요구자료	식품생산동물에서 최소 요구자료
약리학적 시험 - 체내역학 - 체내동태	실험동물에서 약리학적 시험과 목적동물에서 관찰사항	국제기구등의 잔류허용기준 요약보고서 사용가능
독성시험		
-단회투여	·2종의 포유동물이 사용되며 1종은 목적동물로 대체될 수 있으며 일반적으로 2개의 투여경로 ·동물수를 줄이기 위해서 대체방법과 국제적으로 인정된 프로토콜 사용가능 · 투여경로에 따라서 국제기구의 요약자료가 사용될 수도 있음	국제기구 등의 잔류허용기준 요약보고서 사용가능
-반복투여	- 90일 투여시험 - 2종, 1종은 비 설치류 - 경구투여 - 만성독성시험	국제기구등의 잔류허용기준 요약보고서 사용가능
- 목적동물 내약성	목적동물에서 시험	좌동
- 기형독성을 포함한 번식독성 · 생식에 미치는 영향 · 배태자 독성(기형포함)	·적어도 1종에서 2-세대 시험(설치류) · 투여경로에 따라서 국제기구의 요약자료가 사용될 수도 있음 ·설치류와 토끼에서 시험	국제기구등의 잔류허용기준 요약보고서 사용가능
- 변이원성	·국내 및 VICH가이드라인에 따라서 실험설치류와 토끼에서 시험 · 투여경로에 따라서 국제기구의 요약자료가 사용될 수도 있음	국제기구등의 잔류허용기준 요약보고서 사용가능
- 발암성	·다음의 물질에 대해서 장기간의 발암성 시험필요 1) 발암성이 알려진 물질과 유사(구조적 경고) 2) 변이원성 시험에서 양성 3) 독성시험에서 의심되는 증거 · 투여경로에 따라서 국제기구의 요약자료가 사용될 수도 있음	국제기구등의 잔류허용기준 요약보고서 사용가능
- 특이시험	· 면역독성, 내분비교란성, 간장 및 신장 기능시험, 효소에 미치는 영향, 신경독성, 감각성, 피부 및 안점막 자극성시험, 지연독성등의 특정한 목적장기에 대한 독성시험	반복투여독성에서 유의한 결과가 없으면 시험할 필요가 없음 국제기구등의 잔류허용기준 요약보고서 사용가능

항목	표준요구자료	식품생산동물에서 최소 요구자료
	· 투여경로에 따라서 국제기구의 요약자료가 사용될 수도 있음	
- 사람에서 관찰사항	· 사람에서 사용하는 제품에서의 효과 · 투여경로에 따라서 국제기구의 요약자료가 사용될 수도 있음	국제기구등의 잔류허용기준 요약보고서 사용가능
- 미생물학적 시험	·항생물질에 대해서 필요 ·사람의 장내정상세균총에 미치는 영향 ·식품가공과정에 미치는 영향 · 투여경로에 따라서 국제기구의 요약자료가 사용될 수도 있음	국제기구등의 잔류허용기준 요약보고서 사용가능
- 대사물질, 불순물, 다른 물질과 제형에 대한 시험	적절한 시험이 필요	작동
사용자 안전성	유럽연합의 사용자 안전성 시험 가이드라인에 준함	작동
환경독성	국내 및 VICH가이드라인에 준함	작동

6.1.2. 약리학적 자료

실험동물 및 목적동물에 대한 약리학 연구에서 관찰된 효과와 흡수, 분포, 대사 및 배설(ADME)가 포함된 약동학 요약 자료가 사용될 수 있다. 잔류물질에 대한 경구 노출 후 활성 물질의 약동학은 잔류허용기준에 활용될 수 있는 자료 일부로서 간주할 수 있다.

6.1.4. 독성 자료

활용 가능한 국제기구 혹은 외국의 요약자료가 평가자료가 없는 경우, 사용자 안전성과 부작용 평가를 위해 독성 시험 자료가 필요하다. 예를 들어, 생식력이나 번식에 대해 평가할 수 있는 적절한 자료 세트가 필요할 수 있다. 또한 흡입 또는 피부 접촉에 의한 노출 및 우발적인 자가 주사와 같은 투여와 관련된 잠재적인 문제들이 고려되어야 한다, 이러한 시험을 생략할 경우 합당한 사유가 있어야 한다.

가능한 경우 국내의 지침 혹은 VICH 지침을 따라 시험이 시행되어야 하며, 잔류물질에 대한 경구 노출에 의한 유효 성분의 독성이 잔류허용기준 설정 과정에서 고려된다.

6.1.5. 사용자 안전성 평가

제품의 관리를 고려한 사용자에게 대한 위험관리 방법이 제출되어야 한다. 이들 제품 노출에 의한 약리학적 및 독성학적 자료에서 발견된 영향에 대해서는 적절한 경고를 표시하여야 한다.

6.1.6. 환경 안전성

주요 축종에 대한 환경영향평가가 완료된 경우에 다음의 조건에서는 소수 축종에 대한 환경 안전성 평가가 필요하지 않다.

- 1) 소수 축종을 주요 축종과 유사한 조건에서 사육하고 소수 및 주요 축종에 사용되는 동물약품이 동일한 환경하에서 사용된다(예를 들면 토양 또는 물).
- 2) 소수 축종의 사용으로 인한 환경 노출이 주요 축종의 사용에 의한 노출보다 높지 않고 소수 축종에 투여되는 총 투여량이 주요 축종의 사용보다 크지 않다.
- 3) 주요 축종에서 확인된 모든 위험은 소수 축종에 대한 환경 평가에서도 고려되었다.

6.2. 잔류 요구 자료

6.2.1. 소수 축종에서의 휴약 기간

잔류허용기준은 활성이 있는 화학물질 자체에 대한 기준을 설정하는 반면, 휴약기간은 동물약품의 제형 및 투여 요법(특정 축종에 대해 표시된 최고 용량 및 최장 기간) 따라 달라진다. 휴약 기간 설정은 소수축종과 주요 축종을 구분하지 않는다. 자료 요구 사항은 다음과 같은 경우를 제외하고는 실질적으로 동일하다.(Table 6 참조).

Table 6. 잔류허용기준 및 휴약 기간설정에 필요한 잔류물질 시험 기준

가식부위	잔류허용기준 설정		휴약기간 설정	
	주요축종	소수축종	주요축종	소수축종
고기 : 근육 (주사부위포함) , 지방(돼지와 가금에서는 지방+피부), 간장, 신장	대동물(포유류): 시간별 4마리 가금 : 시간별 6마리 시간 : 4-5개 시간 경과	잔류허용에 근접하게 소실되는 시간에서 1-4마리 외삽이 가능	최소한 4시점에서 최소한 4마리	특정한 조건이 없으며 특별한 상황에서는 주요 축종에서의 휴약기간을 외삽할 수 있음
유	시간별 8마리 이상	특정한 조건이 없으며 특별한 상황에서는 주요 축종에서의 휴약기간을 외삽할 수 있음	적어도 20마리	특정한 조건이 없으며 특별한 상황에서는 주요 축종에서의 휴약기간을 외삽할 수 있음
알	충분한 시간동안 하루에 10알이상을 채취하며	특정한 조건이 없으며 특별한 상황에서는 주요 축종에서의 휴약기간을 외삽할 수 있음	적어도 10개의 알	특정한 조건이 없으며 특별한 상황에서는 주요 축종에서의 휴약기간을 외삽할 수 있음
꿀	5개의 벌집을 사용하며 벌집당 5개의 시료		5개의 벌집을 사용하며 벌집당 5개의 시료	

6.2.1.1. 동일한 제품

주요/소수 축종에서 활성 물질이 동일한 잔류허용기준을 갖는 동일한 제품이라고 판단되는 경우, 잔류허용기준 외삽 접근법과 유사한 접근법을 고려할 수 있다. 즉, 소수 축종에서 잔류물질 소실 시험이 필요하지 않을 수 있다. 잔류허용기준 외삽 방식에 따라 소/양에서 다른 반추동물로, 닭에서 다른 조류 종으로, 연어과에서 다른 지느러미 어류 등으로 휴약 기간의 외삽이 가능하다. 다음의 경우는 예외로 적용된다.

1) 국소적인 잔류물질이 남음(특히 근육내 및/또는 피하 투여 뿐만 아니라 진피/유방 내 주사 가능한 제품).

이 경우, 휴약 기간을 추정하기 전에 투여 부위의 잔류물질의 이동에 대한 정보를 제출해야 한다.

이러한 경우 제한된 잔류물질 소실 연구(예: 휴약기간 직전과 이후에 2개 시점) 또는 대안으로 외삽의 불확실성을 보상하기 위한 불확실성 요소가 고려될 수 있다(주요 축종의 휴약 기간에 불확실성 계수 1.5를 곱한 값).

불확실성 인자의 사용은 주사되는 용량과 양이 주요 축종에서 투여된 것보다 크지 않은 경우에만 적용된다.

6.2.1.2. 활성 성분은 같지만, 제형이 다른 제품

제형의 차이는 약동학적 특성에 상당한 영향을 미칠 수 있으며, 특히 주사제인 경우에는 투여경로와 용량이 다를 때는 외삽은 불가능하다. 제형이 다른 제품에 대해서는 사례별로 평가한다.

제품을 여러 번 투여하는 경우, 활성 물질의 축적성 또는 소수 축종에서 마커 잔류물질을 아는 것이 중요하다. 일반적으로는 휴약 기간을 정하기 위해서 소수 축종의 실험 정보가 필요하다. 제한된 잔류물질 자료에 근거한 접근 방식이 허용될 수도 있다.

주요/소수축종 사이의 유사한 대사 프로파일은 휴약 기간의 외삽을 뒷받침하는 유용한 자료이다. 전체 약동학 매개변수(예: 혈장 반감기)를 기반으로 소수 축종에서 휴약 기간을 설정하는 것은 특정 화학물질(예: 주로 세포외액/혈장에만 분포하는 화학물질)에서 적용될 수 있다.

기존 제형과 질적, 양적으로 유사하고 원래 제형을 사용 용량 이하로 동일한 투여 경로에 사용되는 제품에 대해서 잔류 자료가 없는 경우 외삽의 불확실성을 보상하기 위해 불확실성 계수를 사용할 수 있다 (주요 종의 휴약 기간에 특정 요인을 곱한 값, 예: 1.5)

소수축종에 대한 제품이 상당히 높은 용량 수준/투여 요법으로 사용되는 경우 휴약 기간을 확인하기 위해서 잔류소실 시험이 필요하다. 소수 축종에 대한 제품이 주사용(근육내 또는 피하)인 경우 주사 부위의 잔류물질 소실 자료도 필요하다. 마찬가지로, 국소 적용 동물약품의 경우, 투여 부위 아래의 식용 조직의 잔류물질 소실을 조사해야 한다. 소수 축종에 잔류물질 소실 시험에 사용된 분석 방법은 관련 규정에 따라 검증되어야 한다.

6.2.1.3. 주요 축종에서 승인되지 않았던 제품

유사 제품이 주요 축종에 대해 승인되지 않은 동물용의약품을 소수축종에 사용하는 경우에 지침에 따른 잔류물질 소실 시험이 요구된다.

지침(예: 칠면조에서 오리까지)에 따라 수행된 시험은 동일 그룹의 소수축종에 대해 잔류물질 시험 결과를 외삽할 수 있다(약동학적 매개변수는 비교 가능해야 하며, 약리학적 형태, 투여경로 및 투여용법도 같아야 한다.).

6.2.1.4. 분석 방법

잔류물질 소실 연구에 사용된 분석 방법은 국내 관련 규정 및 VICH 규정에 따라 검증되어야 한다.

다만, 다음의 예외를 적용한다

- 1) 정량한계 : 1/2 잔류허용기준
- 2) 정확도 : 1/2 잔류허용기준, n=5, 3일
- 3) 정밀도 : 1/2 잔류허용기준, n=5, 3일
- 4) 최소시료량 : 1 대조시료, 1개 용량(잔류허용기준), n=2
- 5) 안전성 : 1개 농도, n=2

6.2.1.5. 유효 성분이 잔류허용기준이 필요 없으므로 된 제품의 휴약기간

빠른 대사/잔류물질 소실 및/또는 제한된 사용을 고려하여 '잔류허용기준 필요 없음' 으로 되어 있는 물질에 대한 휴약기간은 잔류허용기준이 없어서 정할 수 없다.

'잔류허용기준 필요 없음'으로 된 화학물질의 경우 일일섭취허용량이 설정된 때도 있지만 일일섭취허용량이 없는 화학물질(예: xylazine)도 있다. 일일섭취허용량이 있는 화학물질의 경우 일일섭취허용량이 휴약 기간에 관한 기준점 역할을 할 수도 있다.

일일섭취허용량 접근 방식은 일일섭취허용량이 약물 유래의 전체 잔류물질 또는 모 화학물질과 대사 산물의 합과 관련이 있다는 것에 근거한다. 결과적으로 엄격한 의미에서 일일섭취허용량에 기반한 휴약기간은 단일 성분 이상에 대한 잔류물질 시험 즉 매우 복잡하고 비용이 많이 요구되는 총 잔류물질(방사능 표지) 시험이 필요하다.

휴약기간을 설정하기 위한 총 잔류물질(방사능 표지) 시험은 일반적으로 '잔류허용기준 필요 없음' 에는 합리적이지 않다. 이 경우, 가장 느린 소실 속도를 가진 조직에서 가장 관련성이 높은 잔류 성분에 대한 소실 자료를 기반으로 휴약기간을 추정하는 것으로도 충분하다(모 화학물질 및/또는 주요 대사 산물).

식품 그룹간에 잔류물질의 비율을 추정할 수 있는 시험결과가 잔류허용기준 설정 절차에 이용 가능해야 한다(조직 간의 잔류물질 분포 자료, 조직 내 잔류물질 성분 간의 비율). 일일섭취량이 없어 다른 노출한계(예: 내용 일일섭취량, TDI)가 휴약기간 설정의 기준점이 될 수 있는 화학물질에도 동일하게 적용된다.

일일섭취허용량이 설정된 '잔류허용기준 필요 없음' 항목이 있는 화학물질이 포함된 제품의 휴약 기간은 주요 종에서 소수 축종의 휴약기간을 외삽하기 위해 불확실성 계수(예: 1.5)를 사용하는 것이 합리적이다.

7. 식품을 생산하지 않는 소수 축종에서 필요자료

7.1. 안전성 자료

비식용 축종에 사용되는 동물용의약품에 대해서는 소수 축종과 비교하면 매우 제한된 면제사항이 적용된다. 공개된 약리학 및 독성학 자료를 포함하여 국제기구 등에서 평가한 요약자료를 제출할 수 있다.

7.2. 약리학적 자료

실험동물에 대한 약리학적 시험은 목적동물에서 관찰된 흡수, 분포, 대사 및 배설(ADME)의 요약자료로서 대체될 수 있다. 실험동물에서 시험이 없는 경우는 합리적인 사유를 제출해야 한다.

7.3. 독성 자료

독성자료는 사용자 안전성 및 목적 동물에서의 부작용 평가에 필요하다(예: 생식 또는 번식에 대한 부작용). 필요에 따라서는 흡입에 의한 노출, 피부 접촉 및 우발적인 자가 주사와 같은 투여와 관련된 잠재적인 문제를 고려해야 한다. 시험을 생략할 때는 합리적인 사유를 제출해야 한다.

7.4. 사용자 안전성 평가

제품 투여 때문에 동물에 대한 잠재적 위험과 사용자 위험에 대한 위험관리 수단이 제출되어야 한다. 여기에서는 낮은 노출 빈도를 고려한다. 이들 제품 노출에 의한 약리학적 및 독성학적 자료에서 발견된 영향에 적절한 경고를 표시하여야 한다.

7.5. 환경 안전성

환경 안전성이 요구될 때에 제1단계 지침에 따라야 한다.

7) 말에서 겐타마이신 체내동태 시험

제 3세부 과제를 통해서 말에서 허가외로 많이 사용되며 제품으로서 개발이 필요한 유효성분으로서 겐타마이신을 선정하였으며 말 임상수의사의 자문을 통해서 임상 적용 용이성을 고려하여 적용경로는 주사로 하였다. 기히 돼지, 소 등의 다른 축종에서 허가되어 사용되고 있는 겐타마이신 주사제를 선발하였으며 Veterinary Merck Manual에서 말에 권장된 용량을 말에 정맥 투여하고 체내동태시험을 수행하였다. 세부 시험결과는 아래와 같다

1. 서론

1.1. 시험의 목적

이 실험은 겐타마이신을 유효성분으로 하는 겐타마이신 주사제를 말의 정맥에 주사한 후, 말 혈청에서 시간경과에 따른 겐타마이신의 잔류량을 검사하여 체내동태에 관련된 지표를 구하는 것을 목적으로 한다.

1.2. 시험실시기관

세명대학교 산학협력단 동물임상연구센터에서 실험을 주관하였으며 제주대학교 수의과대학교 말병원에서 참여하였다.

1.3. 시험장소 및 일시

투여는 제주대학교 말병원에서 (2021.12.15-12.16)하였으며 제주대학교 서종필 교수, 이세영 수의사, 박경원 수의사, 세명대학교 강환구 교수와 문형준 교수가 참여하였다.

2. 재료 및 방법

2.1. 시험제품

시험제품은 (주)삼우메디안의 삼우겐타마이신 주사제(gentamicin sulfate, 50mg 역가/mL)를 시험에 사용하였다

2.2. 표준물질

겐타마이신 표준물질은 Gentamicin sulfate를 Sigma-Aldrich(Cat. 1289003)사에서 구입하여 사용하였다.

2.3. 시약 및 물품

시험에 사용하는 용매는 모두 액체크로마토그래프용 또는 이와 동등한 것을 사용하였다. Acetonitrile(Cat 9017-88), Heptafluorobutyric acid(Cat 52411-5ML-F), Trichloroacetic acid(T6399-250G)는 Sigma-Aldrich에서 구입하여 사용하였으며

HPLC(Cat. AH365-4)급 증류수는 Honeywell사에서 구입하여 사용하였다. 분석용 컬럼은 Waters사의 C18(3.5 μ m 2.1 x 150mm)을 사용하였으며 이외에 시린지필터는 ADVANTEC사의 PTEF필터(0.20 μ m/13mm)사용하였고 탁상용원심분리기는 Eppendorf사의 5424R을 사용하였다.

2.4. 시험동물

시험에 사용된 말의 품종은 러브레드(Thoroughbred)와 한라마를 사용하였다. 시험동물은 이전에 겐타마이신등의 항생물질이 투여되지 않은 건강한 동물을 대상으로 9마리를 선발하였다. 시험에 사용하기 전에 제주대학교 말 동물병원의 사육시설에서 사육하면서 시험환경에 적응시켰으며 사료와 음용수는 자유롭게 충분히 공급하였다. 실험계획은 제주대학교 동물실험윤리위원회의 승인을 얻었으며 동물복지에 적합한 사육공간을 확보하여 시험하였다.

3. 시험방법

3.1. 겐타마이신 투여방법 및 용량

(주) 삼우메디안의 겐타마이신주사액의 투여용량은 Merck Manual에서 권장하고 있는 용량인 6.6mg/kg 체중으로 하였으며 투여 방법은 목정맥으로 단회 투여하였다.

3.2. 시험물질의 투여

투여 전일에 시험동물의 체중을 측정할 것을 기준으로 체중 kg당 0.132mL의 시험제품을 목정맥으로 투여하였다. 각 개체의 체중과 투여량은 table 7과 같다 과 같다. 투여후에 실험 종료할 때까지 투여부위의 부종, 임상증상을 관찰하였다.

Table 7. Body weight of each horse and injection volume of tested product.

Animal	Body weight(kg)	Injection Volume (mL/each)
1(엠펜이어)	595	78
2(고디바)	518	28
3(엠펜)	485	64
4(보리)	473	62
5(캉키)	600	79
6(달록)	412	54
7(춘향)	460	61
8(보물)	340	45
9(만개)	430	57

3.3. 분석용 시료의 채취 및 보존 방법

시험제품을 투여하기 전에 채혈하고 시험제품을 목정맥으로 투여 후 15분, 30분, 1, 4, 8, 12, 24, 48시간후의 8개의 시점에서 혈액을 목정맥에서 채취하였다. 채취한 시료는 상온에서 응고시킨 후 혈청을 분리하고 분석하기 전까지 -25℃ 이하의 조건에서 보존하였다.

투여전에 대조동물에서 채취한 혈청을 분석하여 겐타마이신이 검출되지 않은 시료를 일정량으로 나누어 -25℃에 냉동보관하면서 대조군으로 사용한다.

3.4. 기기분석조건

분석방법은 식품의 기준 및 규격(식약처고시)의 식품 중 잔류동물의약품 시험법에 준하여 LC/MS/MS를 이용하여 말의 혈청내의 겐타마이신 농도를 측정하였으며 세부분석 조건은 다음과 같다.

3.4.1. 분석기기 조건

LC/MS/MS-8050 System (Shimadzu,Japan)을 이용하였으며 ESI positive, MRM positive mode를 사용하였으며 충돌 가스로는 Ar을 사용하였다.

개별조건 분석조건은 Table 8 및 Table9와 같다.

Table 8. Multiple reaction monitoring (MRM) parameters of Gentamicin in LC-MS/MS

Compound name	Precursor m/z	Product m/z	Pause Time (min)	Dwell Time(msec)	Q1 Pre Bias (V)	CE	Q3 Pre Bias (V)	Event Time(sec)
Gentamicin C1	478.1	322.25	6	100	-17	-16	-25	0.309
	478.1	157.25	6	100	-17	-25	-12	0.309
	478.1	160.15	6	100	-18	-25	-18	0.309
Gentamicin C1a	450.1	322.25	6	100	-13	-16	-13	0.309
	450.1	160.1	6	100	-13	-23	-18	0.309
	450.1	112.2	6	100	-13	-34	-13	0.309
Gentamicin C2 & C2a	464.1	322.25	6	100	-17	-15	-17	0.309
	464.1	160.1	6	100	-17	-25	-17	0.309
	464.1	419.3	6	100	-17	-12	-22	0.309

Table 9. Other equipment conditions in LC-MS/MS

Parameters	Condition
Nubulizing Gas Flow	3.00 L/min
Heating Gas Flow	10.00 L/min
Interface Temperature	300℃
DL Temperature	250℃
Heat Block Temperature	400℃
Drying Gas Flow	10.00 L/min

3.4.2. 이동상

용매 A는 20mM HFBA를 함유한5% ACN으로 하였으며 용매 20mM HFBA를 함유한 50% ACN으로 하였고 Table 10과 같은 gradient 프로그램을 사용하였다.

Table 10. Mobile phase gradient program of Gentamicin in LC-MS/MS

Time	A* (%)	B* (%)	Flow rate(mL/min)
0.0	100	0	0.3
0.5	100	0	0.3
2	20	80	0.3
4	20	80	0.3
5	100	0	0.3
6	100	0	0.3

3.4.3. 컬럼

컬럼은 Sunfire C18(3.5 μ m * 2.1 X 150mm)을 사용하였으며 40 $^{\circ}$ C의 일정한 분석조건하에서 사용하였다.

3.5. 분석방법 적합성 검증

분석법 적합성은 정확도(회수율)와 반복성 정량한계, 검출한계를 측정하였다.

3.5.1. 정확도(회수율)

500 μ L 의 대조 혈청에 250ng, 500ng, 750ng의 gentamicin을 첨가하고 추출방법에 따라 추출 정제하여 회수율을 구하였다. 3반복 이상 수행하여 첨가농도별 회수율과 분석오차를 구하였다.

3.5.2 반복성

실험실 내의 재현성의 검증을 위해 각각 대조혈청에 겐타마이신 표준용액을 1,000ng/mL이 되도록 첨가하여 추출정제하고 분석하여 회수율을 구하였다. (n=3) 각각의 첨가농도에서 회수율의 평균과 표준편차를 이용하여 변이계수(CV)를 구하였다.

3.5.3. 검출한계 및 정량한계

대조혈청에 100, 250, 500, 750, 1000ng의 겐타마이신을 첨가하고 추출하여 분석하여 표준직선식을 구하고 미국 EPA의 방법에 따라 정량한계와 검출한계를 구하였다.

즉 검출한계는 “피크면적(높이) = 표준직선식의 y값 절편 + 3*R2”로서 정량한계는 “피크면적(높이) = 표준직선식의 y값 절편 + 10*R2”로 구하였다.

3.6 표준품 용액의 제조

3.6.1 표준원액(Stock solution)의 제조

Gentamicin sulfate 표준품 12.6mg을 100mL의 용량플라스크에 넣고 증류수를 적당량으로 채우고 초음파세척기에서 20분간 진탕 한후에 표시선까지 증류수로 채워서 12.6mg/100mL을 제조하였다. 이 표준원액은 겐타마이신으로서 10.45 mg/ 100mL에 해당된다. 이 표준원액은 소량씩 나누어 -18℃ 냉동보관하고 필요할 때마다 꺼내어 사용하였다.

3.6.2. 표준용액(Working solution)의 제조

10 ug/mL의 겐타마이신 용액을 표준용액으로 사용하였으며 표준원액을 증류수로 2.09배 희석하여 50ug/mL용액을 제조하고 증류수로 다시 5배 희석하여 10ppm 표준용액을 제조하였다. 표준원액 104.54ppm을 DW를 이용해 2.09배 희석하여 50ppm을 제조하였다. 표준용액은 소분하여 -18℃ 냉동보관하면서 사용하였다.

3.6.3. 검량선 작성

검량선은 대조혈청시료 500 μ l에 Gentamicin 표준용액을 100, 250, 500, 750 및 1,000 ng씩 첨가하고 시료전처리 방법에 따라 전처리하여 얻은 추출액을 분석조건에 따라 검량선을 작성하였다.

3.7. 시료 전처리 방법

- ① 냉동보관된 500 μ l Serum를 해동하여 2mL microtube에 옮긴다.
- ② 100 μ l 20mM HFBA/DW를 Serum에 Spike한다.
- ③ 이 용액을 1분동안 Vortex하고 5분간 기다린다.
- ④ 100 μ l 30% TCA를 넣고 30초 동안 Vortex 한다.
- ⑤ 300 μ l 20mM HFBA/ACN을 넣고, 30초 동안 Vortex 한다.
- ⑥ 4℃, 10분, 20000RCF로 원심분리한다.
- ⑦ 1mL 시린지를 이용해 상층액을 채취하고, 0.22 μ l PVDF filter로 필터하여 HPLC Vial에 넣는다.

3.8. 말의 혈액에서 겐타마이신 농도의 계산

표준품과 말의 혈청중의 겐타마이신 C1, C1a, C2 및 C2a의 합을 이용하여 겐타마이신의 혈액에서 농도를 계산하였다. 즉 표준용액중의 겐타마이신 C1, C1a, C2 및 C2a의 피크면적의 합을 이용하여 정량선을 작성하고 시료중에서도 이들 면적의 합을 이용하여 겐타마이신의 농도를 구하였다.

3.9. 말의 혈액에서 겐타마이신 체내동태 지표 분석

경시별 혈액에서 겐타마이신의 잔류농도와 겐타마이신 투여량을 WinNonlin 프로그램에 적용하여 체내동태 지표를 구하였다.

4. 실험 결과

4.1. 말의 혈청에서 겐타마이신 잔류량

투여 전, 투여 종료 후 15분, 30분, 1, 4, 8, 12, 24, 48시간째에 혈청을 전처리하여 LC-MS/MS로 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다. (Table 11, 12)

Table 11. Time dependent individual gentamicin residue in horse serum after IV injection of test product

Dose Time	Number	Concentration ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Mean ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	SD
0 H	1	ND	-	-
	2	ND		
	3	ND		
	4	ND		
	5	ND		
	6	ND		
	7	ND		
	8	ND		
	9	ND		
15 min	1	87,322	93,308	17,265
	2	89,713		
	3	84,413		
	4	93,080		
	5	91,156		
	6	138,358		
	7	86,086		
	8	81,167		
	9	88,482		
30 min	1	73,280	63,801	16,095
	2	67,135		
	3	68,237		
	4	71,531		
	5	72,680		
	6	23,061		
	7	67,093		
	8	57,346		
	9	73,850		
1 H	1	39,856	35,642	6,791
	2	50,410		
	3	34,047		
	4	32,154		
	5	39,721		
	6	32,977		
	7	31,339		
	8	27,353		
	9	32,918		
4 H	1	7,086	5,047	1,643
	2	3,738		
	3	5,707		
	4	3,694		
	5	6,947		
	6	6,997		
	7	3,386		
	8	3,288		
	9	4,578		
8 H	1	1,348	1,264	664
	2	807		
	3	1,299		
	4	759		
	5	1,999		
	6	2,656		
	7	818		
	8	713		
	9	982		
12 H	1	452	422	193
	2	267		
	3	454		
	4	256		
	5	774		
	6	690		
	7	272		
	8	259		
	9	378		

24 H	1	106		
	2	68		
	3	120		
	4	56		
	5	167	96	34
	6	113		
	7	77		
	8	70		
	9	85		
48 H	1	55		
	2	ND		
	3	59		
	4	ND		
	5	72	-	-
	6	55		
	7	ND		
	8	ND		
	9	ND		

Table 12. Time dependent change of gentamicin level in horse serum after IV injection

Dose (mg/kg)	Concentration (mg/kg)									
	Time after administration (hrs)									
	0	0.25	0.5	1	4	8	12	24	48	
Mean	-	93.31	63.80	35.64	5.05	1.27	0.42	0.10	0.03	
6.6 S.D.	-	17.27	16.10	6.79	1.64	0.66	0.19	0.03	0.03	
N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	

S.D. Standard deviation; N, Number of animal

4.2. Chromatogram

LC-MS/MS를 이용하여 분석물질을 분석한 결과에 대한 크로마토그램이다.

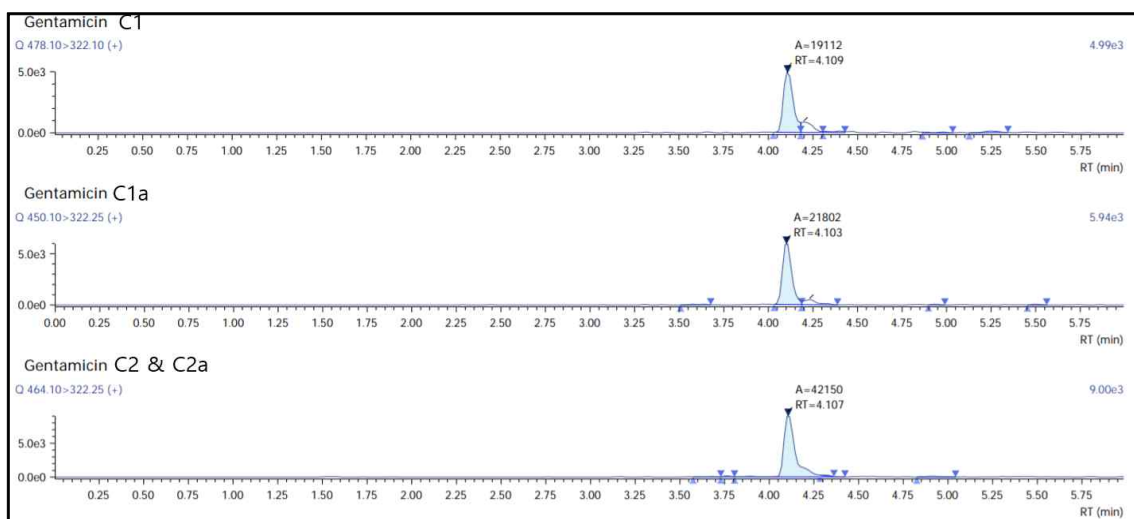


Fig 2. Chromatogram of Gentamicin C1, C1a, C2 & C2a in Blank of Serum

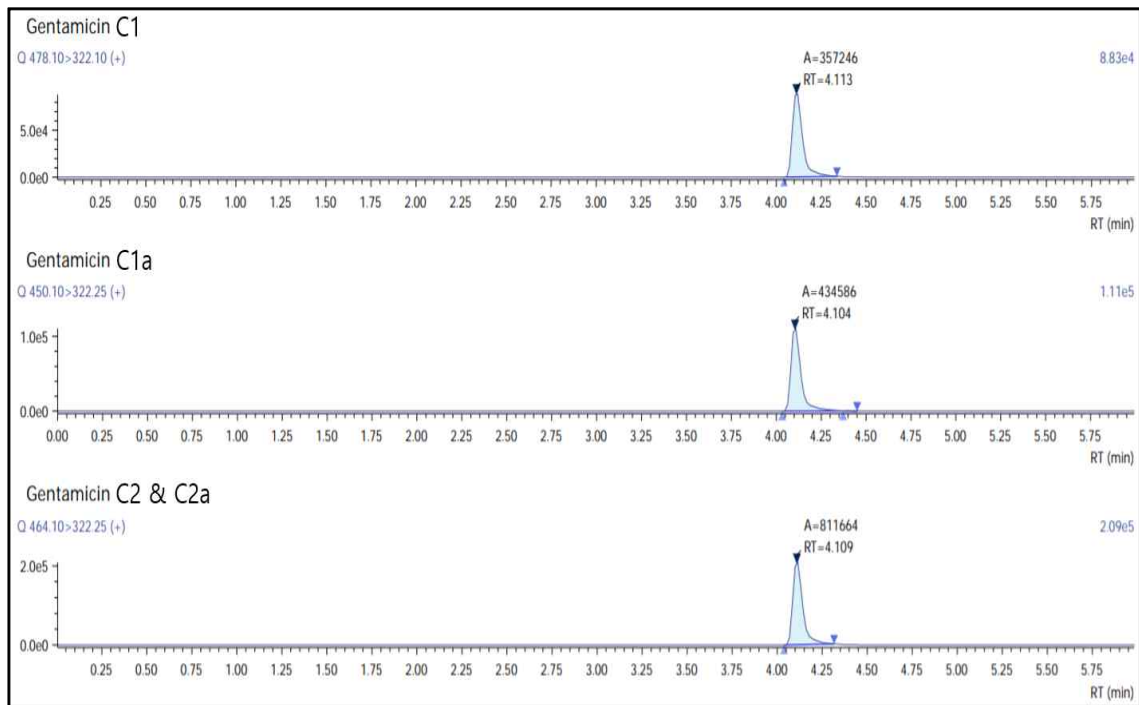


Fig 3. Chromatogram of Gentamicin C1, C1a, C2 & C2a in Standard solution(500ppb)

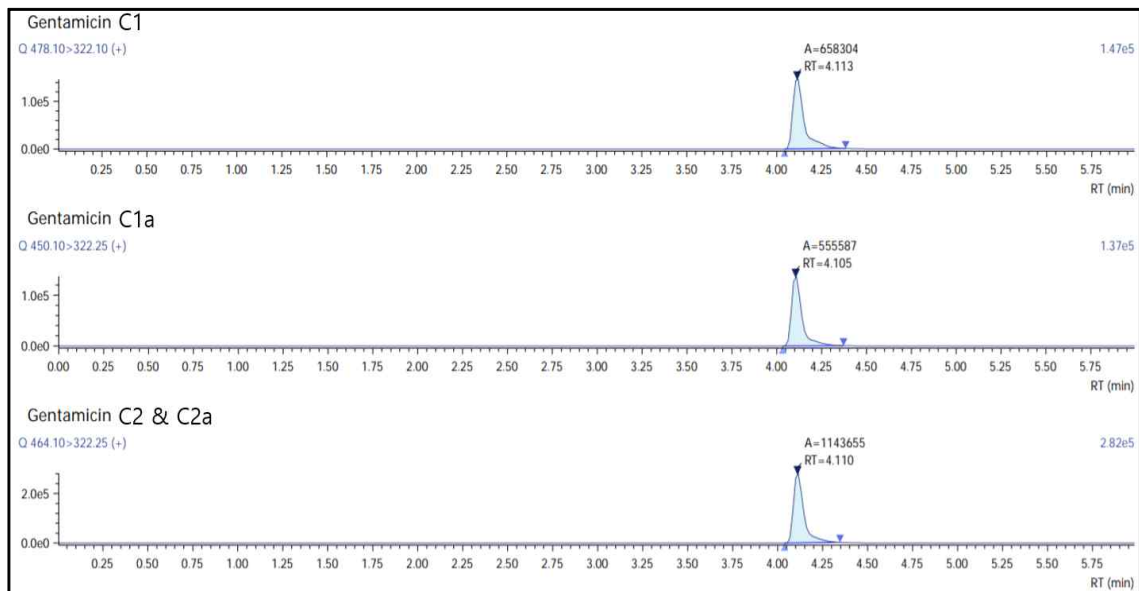


Fig 4. Chromatogram of Gentamicin C1, C1a, C2 & C2a in Spiked serum(500ppb)

4.3. 말의 혈청에서 겐타마이신 분석방법 검증 결과

4.3.1. 검출한계(LOD) 및 정량한계(LOQ)

대조시료인 혈청에 겐타마이신을 100, 250, 500, 750, 1000 μ g/kg 농도로 첨가하여 얻은 검량선에 대한 검출한계와 정량한계를 구하였다. 분석대상물질의 기기상의 검출한계는 표준용액을 분석하여 얻은 표준곡선식에서 얻은 겐타마이신 표준곡선의 기울기는 4,603이었으며 Y절편의 표준 오차가 33,389이고 검량선의 표준오차가 74,792로서 3.3 이상의 신호 대 잡음비(signal-to-noise ratio, S/N ratio)로 검출한계를 제시하였고, 10 이상의 신호 대 잡음비(signal-to-noise ratio, S/N ratio)로 정량한계를 제시하였다. 겐타마이신 표준물질의 검출한계는 53.62/kg, 정량한계는 162.49 μ g/kg 이었다. (Fig5)

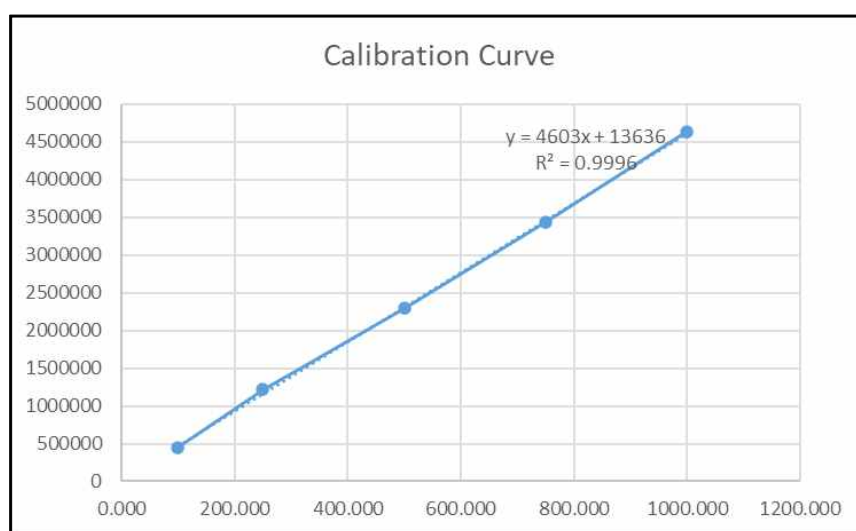


Fig 5. Calibration curve of Gentamicin in spiked serum

4.3.2. 직선성(Linearity), 정확도(Accuracy) 및 정밀도(Precision)

말 혈청에 겐타마이신을 100, 250, 500, 750, 1000 μ g/kg 농도로 첨가하여 얻은 검량선의 결정계수(correlation coefficient, R²)는 0.9996이었으며(Fig 6) 정확도(Accuracy) 및 정밀도(Precision)는 Table 13과 같았다.

Table 13. The Accuracy and precision of gentamicin of intraday in horse serum

Spiked concentration(μ g/kg)	Recovery (%)			Mean recovery (%)	SD (Standard deviation)	CV(%)
	1	2	3			
250	98.77	95.91	103.70	99.43	3.99	4.01
500	102.87	102.67	102.71	102.75	0.11	0.10
750	102.97	105.97	105.17	104.70	1.55	1.48

$$CV(\%) = SD/Mean * 100$$

4.4. 말에서 겐타마이신 정맥투여 후의 체내동태 지표

4.4.1. 말에서 겐타마이신 정맥투여 후의 체내동태 지표

말에서 겐타마이신을 정맥투여 후의 체내 잔류패턴은 Fig 7과 같았으며 AUC, C_{max}, 반감기, V_d 등의 체내동태 지표는 Table 14와 같았다.

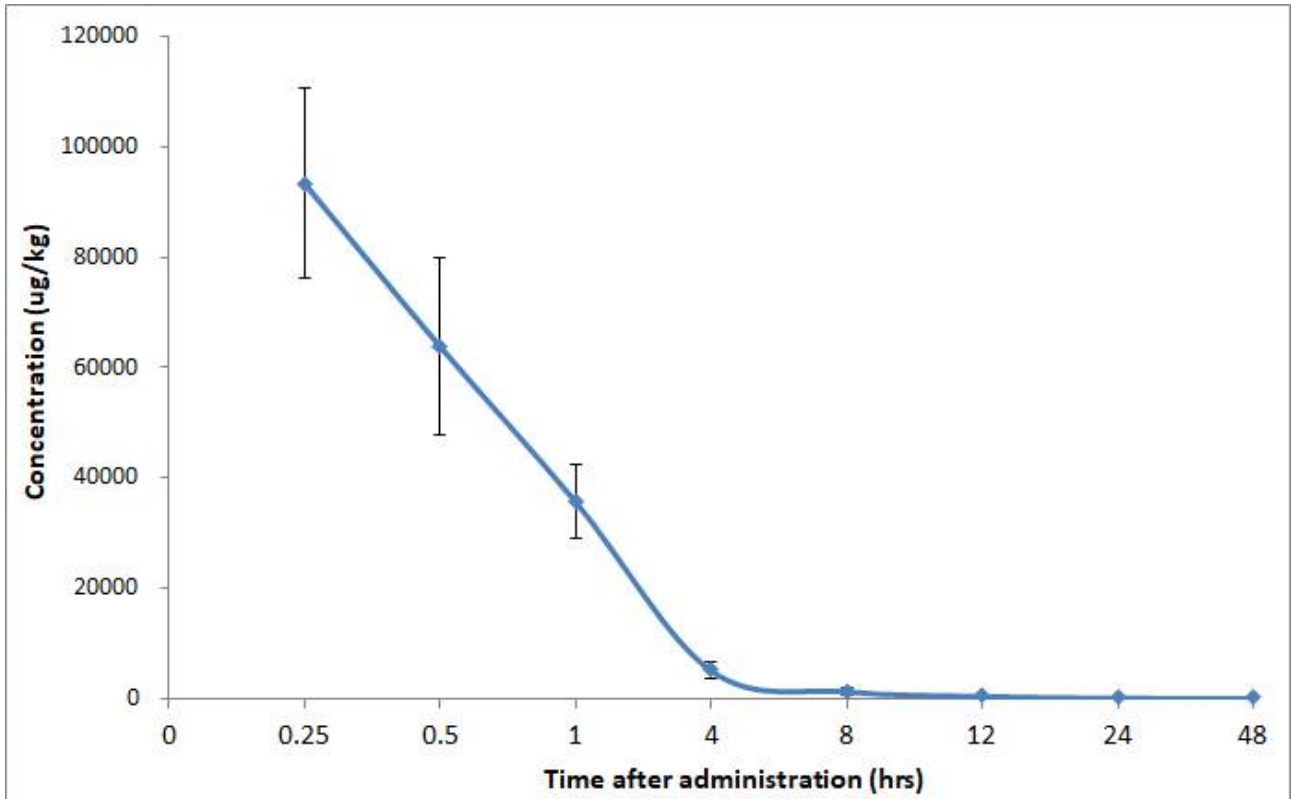


Fig 6. Gentamcin residue profile in horse serum after IV injection(n=9)

Table 14. Pharmacokinetic parameters of gentamcin in horse after IV injection

Dose (mg/kg)		AUC _{last} (ug·hr/mL)	C _{max} (ug/kg)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	CL _t (kg/hr/kg)	V _d (kg/kg)	MRT (hr)
6.6	Mean	137,298	93,309	0.25	6.41	0.05	0.44	1.98
	S.D.	18,567	17,266	0.00	2.32	0.01	0.13	0.55
	N	9	9	9	9	9	9	9

S.D. Standard deviation; N, Number of animal

8) 흑염소에서 겐타마이신 함유 제품의 안전성 및 겐타마이신 체내동태시험

소에서 호흡기 치료를 위해 사용되며 일부 설사병 치료에 사용되지만 흑염소에서 는 허가되지 않는 성분으로 많이 사용되는 겐타마이신을 대상 약품으로 선정하였다. 겐타마이신 함유 제품은 휴약기간등의 문제를 고려해야 하나 일반적으로 분만 초기 어린 일령에 설사등의 증상이 발생하며 흔들이병의 경우에도 원인 치료인 pH조정을 위한 중조를 사용한 후에 추가적인 감염을 막기 위한 광범위 항생제로도 사용하고 있어 흑염소에서 개발이 필요한 제품이다. 임상적용 용이성을 고려하여 기히 소에서 허가되어 사용되고 있는 겐타마이신 주사제품을 선정하였고 흑염소에 임상적용량과 5배 용량을 투여하여 목적동물 안전성 시험과 체내동태시험을 병행하여 수행하였다.

1. 서론

1.1. 시험의 목적

이 실험은 겐타마이신을 유효성분으로 하는 겐타마이신 주사액을 흑염소에 근육에 주사한 후, 흑염소에서 임상증상의 관찰과 혈액에서 경시별 겐타마이신의 잔류량을 검사하여 목적동물에서의 안전성 시험과 체내동태시험을 동시에 수행하는 것을 목적으로 한다.

1.2. 시험실시기관

세명대학교 산학협력단 동물임상연구센터가 주관하였다.

1.3. 시험장소 및 일시

시험장소는 경기도 소재의 (주)컬프 농장에서 수행하였으며 2022.02.15.-28까지 2주간 수행하였다.

2. 재료 및 방법

2.1. 시험제품

시험제품은 (주)삼우메디안의 삼우겐타마이신주사(gentamicin sulfate, 50mg 역가/mL)를 시험에 사용하였다

2.2. 표준물질

겐타마이신 표준물질은 Gentamicin sulfate를 Sigma-Aldrich(Cat. 1289003)사에 구입하여 사용하였다.

2.3. 시약 및 물품

시험에 사용하는 용매는 모두 액체크로마토그래프용 또는 이와 동등한 것을 사용하였다. Acetonitrile(Cat 9017-88), Heptafluorobutyric acid(HFBA, Cat 52411-5ML-F), Trichloroacetic acid(T6399-250G)는 Sigma-Aldrich에서 구입하여 사용하였으며 HPLC(Cat. AH365-4)급 증류수는 Honeywell사에서 구입하여 사용하였다.

분석용 컬럼은 Waters사의 C18(3.5 μ m 2.1 x 150mm)을 사용하였으며 이외에 시린지필터는 ADVANTEC사의 PTEF필터(0.20 μ m/13mm)사용하였고 탁상용원심분리기는 Eppendorf사의 5424R을 사용하였다.

2.4. 시험동물 및 투여 그룹

시험동물은 한국재래산양 (흑염소)와 보어 교잡종인 육용종 흑염소를 사용하였다. 18.5 - 21.9 Kg의 흑염소 15마리를 사용하였다. 시험동물은 이전에 겐타마이신등의 항생물질이 투여되지 않은 건강한 동물을 대상으로 시험군당 5마리를 사용하였다. 시험군은 5배용량 투여군, 1배용량 투여군 및 1/2배 용량 투여군으로 하였다. 시험에 사용하기전에 (쥐컬프에서 사육하면서 환경에 적응시켰으며 사료와 음용수는 자유롭게 충분히 공급하였다.

3. 시험방법

3.1. 겐타마이신 투여방법 및 용량

(주) 삼우메디안의 삼우 겐타마이신 주사액의 투여 용량은 부표상 용법인 체중 Kg당 5mg을 투여하였다.

4. 효능 및 효과

겐타마이신에 감수성이 있는 세균성 질병의 치료

가. 소

- 유효균종 : *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *E. coli*
- 적응증 : 폐렴, 설사

나. 돼지

- 유효균종 : *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*,
Bordetella bronchiseptica, *Salmonella typhimurium*, *E. coli*
- 적응증 : 설사, 폐렴, 기관지염, 장염, 대장균증

다. 닭

- 유효균종 : *E. coli*, *Salmonella gallinarum*, *Staphylococcus aureus*,
Mycoplasma gallisepticum
- 적응증 : 장염, 설사, 포도상구균증, 패혈증, 만성호흡기질환

5. 용법 및 용량

가. 소, 돼지

체중 kg당 본제 0.1mL(겐타마이신으로서 5mg)를 1일 2회 12시간 간격으로 나누어 근육주사

3.2. 시험물질의 투여

투여 전일에 시험동물의 체중을 측정한 것을 기준으로 평균체중을 20kg으로 설정하고 체중 kg당 0.1mL의 시험제품을 근육으로 단회 투여하였다. 각 개체의 체중과 투여량은 아래 Table15와 같다.

Table 15. Body weight of each goat and injection volume of tested product.

group	Animal	Body weight(kg)	Injection Volume (mL/each)
0.5 x (2.5mg/kg)	1	20.0	1
	2	21.0	1
	3	21.0	1
	4	21.4	1
	5	18.8	1
1x (5mg/kg)	6	20.7	2
	7	20.6	2
	8	19.3	2
	9	20.8	2
	10	20.8	2
5x (25mg/kg)	11	18.7	10
	12	20.1	10
	13	21.7	10
	14	18.5	10
	15	21.9	10

3.3. 임상증상 등의 관찰

투여후에 실험종료시까지 투여부위의 부종과 임상증상을 관찰하였다.

3.4. 분석용 시료의 채취 및 보존 방법

시험제품을 투여하기 전에 채혈하고 시험제품을 근육으로 투여 후 15분, 30분, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48시간 후의 9개의 시점에서 혈액을 경정맥에서 채취하였다. 채취한 시료는 상온에서 응고시킨 후 즉시 혈청을 분리하고 분석하기 전까지 -25℃ 이하의 조건에서 보존하였다.

투여전에 대조동물에서 채취한 혈청을 분석하여 겐타마이신이 검출되지 않은 시료를 일정량으로 나누어 -25℃에 냉동보관하면서 대조군으로 사용한다.

3.5. 기기분석조건

분석방법은 식품의 기준 및 규격(식약처고시)의 식품 중 잔류동물의약품 시험법에 준하여 LC/MS/MS를 이용하여 말의 혈청내의 겐타마이신 농도를 측정하였으며 세부분석 조건은 다음과 같다.

3.5.1. 분석기기 조건

LC/MS/MS-8050 System (Shimadzu, Japan)을 이용하였으며 ESI positive, MRM positive mode를 사용하였으며 충돌가스로는 Ar을 사용하였다

개별조건 분석조건은 Table 16, 17 및 18과 같다.

Table 16. Multiple reaction monitoring (MRM) parameters of Gentamicin in LC-MS/MS

Compound name	Precursor m/z	Product m/z	Pause Time (min)	Dwell Time(msec)	Q1 Pre Bias (V)	CE	Q3 Pre Bias (V)	Event Time(sec)
Gentamicin C1	478.1	322.25	6	100	-17	-16	-25	0.309
	478.1	157.25	6	100	-17	-25	-12	0.309
	478.1	160.15	6	100	-18	-25	-18	0.309
Gentamicin C1a	450.1	322.25	6	100	-13	-16	-13	0.309
	450.1	160.1	6	100	-13	-23	-18	0.309
	450.1	112.2	6	100	-13	-34	-13	0.309
Gentamicin C2 & C2a	464.1	322.25	6	100	-17	-15	-17	0.309
	464.1	160.1	6	100	-17	-25	-17	0.309
	464.1	419.3	6	100	-17	-12	-22	0.309

Table 17. Other equipment conditions in LC-MS/MS

Parameters	Condition
Nubulizing Gas Flow	3.00 L/min
Heating Gas Flow	10.00 L/min
Interface Temperature	300°C
DL Temperature	250°C
Heat Block Temperature	400°C
Drying Gas Flow	10.00 L/min

3.5.2. 이동상

용매 A는 20mM HFBA를 함유한 5% acetonitrile(ACN)으로 하였으며 용매 B는 20mM HFBA를 함유한 50% ACN으로 하였고 Table 18과 같은 gradient 프로그램을 사용하였다.

Table 18. Mobile phase gradient program of LC-MS/MS

Time	A* (%)	B* (%)	Flow rate(mL/min)
0.0	100	0	0.3
0.5	100	0	0.3
2	20	80	0.3
4	20	80	0.3
5	100	0	0.3
6	100	0	0.3

3.5.3. 컬럼

컬럼은 Sunfire C18(3.5µm * 2.1 X 150mm)을 사용하였으며 40°C의 일정한 조건하에서 분석하였다.

3.6. 분석방법 적합성 검증

분석법 적합성은 정확도(회수율)와 반복성 정량한계, 검출한계를 측정하였다.

3.6.1. 정확도(회수율)

500 μ L의 대조혈청에 250ng, 500ng, 750ng의 gentamicin을 첨가하고 추출방법에 따라 추출 정제하여 회수율을 구하였다. 3반복 이상 수행하여 첨가농도별 회수율과 분석오차를 구하였다.

3.6.2 반복성

실험실 내의 재현성의 검증을 위해 각각 대조혈청에 겐타마이신 표준용액을 1,000 ng/mL이 되도록 첨가하여 추출정제하고 분석하여 회수율을 구한다. (n=3) 각각의 첨가농도에서 회수율의 평균과 표준편차를 이용하여 변이계수(CV)를 구하였다.

3.6.3. 검출한계 및 정량한계

대조혈청에 100, 250, 500, 750, 1000ng의 겐타마이신을 첨가하고 추출하여 분석하여 표준직선식을 구하고 미국 EPA의 방법에 따라 정량한계와 검출한계를 구하였다.

즉 검출한계는 “피크면적(높이) = 표준직선식의 y값 절편 + 3*R2”로서 정량한계는 “피크면적(높이) = 표준직선식의 y값 절편 + 10*R2”로 구하였다.

3.7 표준품 용액의 제조

3.7.1 표준원액(Stock solution)의 제조

Gentamicin sulfate 표준품 12.6mg을 100mL의 용량플라스크에 넣고 증류수를 적당량으로 채우고 초음파세척기에서 20분간 진탕 한후에 표시선까지 증류수로 채워서 12.6mg/100mL을 제조하였다. 이 표준원액은 겐타마이신으로서 10.45 mg/ 100mL에 해당된다. 이 표준원액은 소량씩 나누어 -18 $^{\circ}$ C 냉동보관하고 필요할 때마다 꺼내어 사용하였다.

3.7.2. 표준용액(Working solution)의 제조

10 ug/mL의 겐타마이신 용액을 표준용액으로 사용하였으며 표준원액을 증류수로 2.09배 희석하여 50ug/mL용액을 제조하고 증류수로 다시 5배 희석하여 10ppm 표준용액을 제조하였다. 표준원액 104.54ppm을 DW를 이용해 2.09배 희석하여 50ppm을 제조한다. 표준용액은 소분하여 -18 $^{\circ}$ C 냉동보관하면서 사용하였다.

3.7.3. 검량선 작성

검량선은 대조혈청시료 500 μ L에 Gentamicin 표준용액을 100, 250, 500, 750 및 1,000 ng씩 첨가하고 시료전처리 방법에 따라 전처리하여 얻은 추출액을 분석조건에 따라 검량선을 작성하였다.

3.8. 시료 전처리 방법

- ① 냉동보관된 500 μ l 혈청을 해동하여 2mL microtube에 옮긴다.
- ② 100 μ l 20mM HFBA/DW를 혈청에 Spike한다.
- ③ 이 용액을 1분 동안 Vortex하고 5분간 기다린다.
- ④ 100 μ l 30% trichloroacetic acid 넣고 30초 동안 Vortex 한다.
- ⑤ 300 μ l 20mM HFBA/ACN을 넣고, 30초 동안 Vortex 한다.
- ⑥ 4 $^{\circ}$ C, 10분, 20,000 xg로 원심분리한다.
- ⑦ 1mL 시린지를 이용해 상층액을 채취하고, 0.22 μ l PVDF 필터로 여과하여 HPLC Vial에 넣는다.

3.9. 흑염소의 혈액에서 겐타마이신 농도의 계산

표준품과 말의 혈청중의 겐타마이신 C1, C1a, C2 및 C2a의 합을 이용하여 겐타마이신의 혈액에서 농도를 계산하였다. 즉 표준용액중의 겐타마이신 C1, C1a, C2 및 C2a의 피크면적의 합을 이용하여 정량선을 작성하고 시료중에서도 이들 면적의 합을 이용하여 겐타마이신의 농도를 구하였다.

3.10. 흑염소의 혈액에서 겐타마이신 체내동태 지표 분석

경시별 흑염소의 혈액에서 겐타마이신의 잔류농도와 겐타마이신 투여량을 WinNonlin 프로그램을 적용하여 체내동태 지표를 구하였다.

4. 실험 결과

4.1. 염소에서 겐타마이신 함유 제품의 안전성 시험

전, 투여 종료 후 공시동물에서 특이한 급성 접종반응 등은 관찰되지 않았다.(Table 20)

Tabel 20. Clinical signs of goats intramuscular injection of test product at dose of 25mg/kg bw

개체 번호	접종후 경과시간					
	1	2	4	12	24	48
1	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-

* -: 특이사항없음, F: 발열, Di: 설사, Ax: 식욕부진, De:폐사, Ed :부종

4.2. 흑염소에서 겐타마이신 잔류패턴

투여 전, 투여 종료 후 15분, 30분, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48시간째에 혈청을 채취한 후에 전처리하여 LC-MS/MS로 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다. (Table 21,22,23)

Table 21. Time-dependent residue of gentamicin in goat after IM injection of gentamicin product (2.5 mg/kg BW)

Time(hrs)	1	2	3	4	5	Mean	SD
0.25	4.09	6.02	4.04	4.14	3.83	4.42	0.90
0.5	5.85	7.61	7.2	5.64	6.48	6.56	0.85
1	7.1	6.34	7.55	6.91	7.7	7.12	0.54
2	4.9	4.66	4.66	5.02	4.96	4.84	0.17
4	1.99	1.74	1.53	2.07	1.82	1.83	0.21
8	0.52	0.38	0.32	0.52	0.46	0.44	0.09
12	0.28	0.21	0.19	0.27	0.26	0.24	0.04
24	0.12	0.11	0.11	0.12	0.12	0.12	0.01

Table 22. Time-dependent residue of gentamicin in goat after IM injection of gentamicin product (5 mg/kg BW)

Time(hrs)	1	2	3	4	5	Mean	SD
0.25	25.20	10.24	27.99	14.89	6.49	16.96	9.34
0.5	26.57	16.57	35.5	20.04	10.53	21.84	9.59
1	19.95	15.76	31.87	16.19	12.53	19.26	7.52
2	9.31	8.02	16.01	9.32	10.38	10.61	3.13
4	2.47	2.45	4.83	3.20	4.98	3.59	1.24
8	0.54	0.52	1.04	0.66	1.87	0.93	0.57
12	0.29	0.30	0.50	0.33	1.04	0.49	0.32
24	0.11	0.12	0.15	0.12	0.15	0.13	0.02

Table 23. Time-dependent residue of gentamicin in goat after IM injection of gentamicin product (25 mg/kg BW)

Time(hrs)	1	2	3	4	5	Mean	SD
0.25	52.93	49.99	46.26	35.1	69.56	50.77	12.49
0.5	70.18	70.78	64.45	55.36	75.63	67.28	7.75
1	69.66	77.56	70.13	65.16	78.69	72.24	5.73
2	62.75	68.02	58.19	61.73	65.94	63.33	3.81
4	21.42	34.31	20.92	34.2	24.31	27.03	6.72
8	3.22	5.56	3.29	5.5	3.86	4.29	1.16
12	1.17	2.08	1.29	2.09	1.78	1.68	0.43
24	0.31	0.42	0.31	0.33	0.33	0.34	0.05

Table 24. Pharmacokinetic parameters of gentamicin in goat after IM injection

Dose (mg/kg)		AUC _{last} (mg·hr/mL)	C _{max} (mg/kg)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	CL(inf)/F (kg/hr/kg)
2.5	Mean	24.71	7.37	0.90	9.12	3.82
	S.D.	1.17	0.35	0.22	1.34	0.15
	N	5	5	5	5	5
5.0	Mean	58.36	22.24	0.60	6.46	1.77
	S.D.	16.71	9.03	0.22	1.36	0.42
	N	5	5	5	5	5
25	Mean	284.73	72.34	0.90	8.33	0.35
	S.D.	30.47	5.67	0.22	0.62	0.04
	N	5	5	5	5	5

제 2세부과제 흑염소에 사용되는 동물용의약품 현황조사 (경북대학교)

1) 개요

국내에서는 동물약품을 축종별로 허가하고 있으나 주요축종과 소수축종에 대한 구별이 없이 동일한 인허가절차를 적용함으로써, 소수축종은 주요축종과 달리 산업적으로 경제성이 없어 소수축종에 사용할 수 있는 제품이 제한됨으로써 소수축종의 질병 치료 등에 한계가 있다

이번 조사의 목표는 소수축종인 흑염소 농장에서 실제로 사용되고 있는 동물용의약품(외)품(생물학적제제, 화학제, 소독제 등)의 실태를 파악하여, 국내 현황에 적합한 소수축종에 대한 가이드라인과 시험모델 확립에 필요한 기초자료를 제공하는 것이다.

설문조사의 내용은 크게 3개의 파트로 이루어져 있다. 첫 번째는 사육농가와 농장의 상태에 개략적인 정보를 묻는 것이고, 두 번째는 사용하고 있는 동물약품에 대해 알아보는 것이다. 그리고 세 번째는 현재 상황을 개선하기 위해 필요하다고 생각하고 있는 것을 듣는 것이다. 대부분은 방문하여 설문조사를 진행하였고 일부는 우편으로 진행하였다.

설문에 답한 농가분들을 지역별로 살펴보면 제주도와 대도시를 제외한 지역에 모두 분포되어 있는 것을 알 수 있다. 염소사육농가의 연령은 50대 이상이 절대 다수였고, 사육경력은 10.6년이었다. 사육농가의 대부분이 염소만 사육하였으며, 절반 가까운 사육농가들이 주로 고기판매를 목적으로 교배종을 기르고 있었다. 설문에 답한 사육농가들의 평균 총 사육두수는 380마리였다.

설문에 참여한 사육농가들이 사용한다고 응답한 동물약품 현황을 보면, 소화기 질병에 약품을 사용하고 있다는 농가가 73.7%나 되었다. 소화기 질병에 사용되는 약품을 살펴보면 1) 소화관 운동에 영향을 주는 약품 2) 항생제 3) 두 가지를 혼합한 약품 4) 생균제 이렇게 크게 4가지로 구분할 수 있었다. 소화기 질병과는 다르게 호흡기 질병에 대해서는 복합항생제들이 많이 사용되고 있었다. 항콕시딴제로는 톨트라주릴을 성분으로 하는 제품들이 사용되고 있었으나, 이러한 항콕시딴제를 사용한다고 응답한 농가의 비율은 12.3%에 불과하였다. 내외부 기생충용 구충제로는 구충제로는 이버멕틴과 클로솔론의 복합제가 많이 이용되고 있었다. 소염, 진통 및 해열제로는 톨페나믹산, 케토프로켄, 설피린을 유효성분으로 하는 제품들이 주로 사용되었다. 사육농가들이 피부, 눈, 발굽 등 신체 표면에 발생한 상처나 농양이 생겼을 때 사용하는 약품은 주로 항생제를 포함하고 있는 분사식이거나 아니면 요오

드를 성분으로 하는 액상 제품들이었다. 흔들이병이라고 생각될 때는 중조 또는 중조 성분이 포함된 제품들과 아목시실린 성분의 항생제를 많이 사용하고 있었다. 기타 약품으로는 영양제, 대사촉진제, 비타민제, 칼슘보충제, 식욕촉진제 등이 사용되고 있었다.

설문에 답한 동물약품을 보면, 대부분 소 등 다른동물에서 사용되는 약품들이었는데, 약품에 대한 별다른 지식이 없는 상황에서 자가처치를 하다 보니, 심한 경우는 염소들이 바로 폐사되는 사태가 발생한 실례도 있었지만, 이러한 사실들이 농가들 사이에 잘 전파되지도 않고 있었다. 염소에 대한 허가를 받은 제품이 아주 일부 있었지만, 이들 제품이 농가에서 대부분 거의 사용되고 있지 않았다. 이러한 것을 고려할 때 많이 사용되고 있는 제품들에 대해 염소에 대한 축종 허가를 받게 할 필요가 있다고 생각된다.

현재 사육농가들이 문제가 생겼을 때 의지할 수 있는 전문가가 거의 없다. 이 문제를 해결하기 위해서는 염소개량 등을 통해 체중을 급격히 증가시켜 염소의 단가를 높임으로써 사육농가들이 수의사를 부를 수 있을 정도로 수익을 증대시켜야 하고, 한편으로 도 정도 수준의 지자체에서 한 두명의 염소 전문 수의사를 고용하는 방법을 생각할 수 있다. 또한 염소에 대한 기초생리연구와 임상적인 연구를 활성화시켜 전문가 그룹을 형성시킬 필요가 있다고 생각된다. 전문가 그룹이 있어야만 농가에서 겪고 있는 질병과 애로사항을 해결할 시작점이 될 것으로 생각된다.

2) 조사 방법

설문조사 대상은 사육농장, 지역 개원 수의사, 동물약품 사장님들을 대상으로 할 수 있으나 흑염소의 경제적 규모가 크지 않은 관계로 사실상 개원 수의사는 흑염소를 거의 진료하지 않는 상황이며, 동물약품 사장님들도 몇몇 분의 예외를 제외하면 매출 비중이 아주 낮아 흑염소를 대상으로 판매하는 동물약품들에 대해 거의 관심이 없는 수준이다. 따라서 사실상 설문조사 대상은 사육농가로 한정할 수 밖에 없었다. 그리고 농장의 특성상 산골짜기와 같은 아주 외진 곳에 주로 농장이 있고, 또한 사육 농가분들도 연령대가 대체로 많이 높아서 인터넷을 쉽게 접하는 환경이 아니었다. 처음엔 각 시군에 있는 염소협회 지회장들에게 설문조사를 의뢰하려고 했으나 거의 모든 지역에서 협회가 와해되어 있고, 팬데믹 시국이라 지역내의 농가분들도 서로 잘 만나지 않는 상황이라 부득이 직접 방문하여 설문조사를 벌이게 되었다. 대부분은 방문하여 설문조사를 진행하였고 일부는 우편으로 진행하였다. 고령이신 분이 많아 약품 이름을 잘 기억하지 못하시는 경우도 많았다. 이러한 것들이 n수를 제한하는 요인이 되었다.

설문조사의 내용은 크게 3개의 파트로 이루어져 있다. 첫 번째는 사육농가와 농장의 상태에 개략적인 정보를 묻는 것이고, 두 번째는 사용하고 있는 동물약품에 대해 알

아보는 것이다. 그리고 세 번째는 현재 상황을 개선하기 위해 필요하다고 생각하고 있는 것을 듣는 것이다. 사용하고 있는 동물약품에 대한 질문은 가급적 농가분들이 쉽게 이해할 수 있게 다음과 같이 8가지 나누었다.

- (1) 소화기 질병 (소화불량, 설사, 변비, 식욕부진 등의 소화기 증상이 나타날 경우)
- (2) 호흡기 질병 (콧물, 기침, 기관지염, 폐렴 등의 호흡기 증상이 나타날 경우)
- (3) 기생충-콕시듐 (콕시듐을 방지하기 위해 사용하는 약품)
- (4) 기생충-내외부 (콕시듐제외하고 내외부 기생충을 구제하기 위해 사용하는 약품)
- (5) 소염진통해열제 (염증이나 발열 증상이 나타날 경우)
- (6) 피부, 눈, 발굽등 신체 외부에 발생한 상처 또는 농양이 생기는 경우
- (7) 흔들이병이라고 생각될 때
- (8) 기타 (영양제, 보조제, 소독제 등)

3) 설문조사 결과

(1) 설문에 답한 농가와 농장의 현황

① 설문에 답한 염소 사육 농가의 지역분포

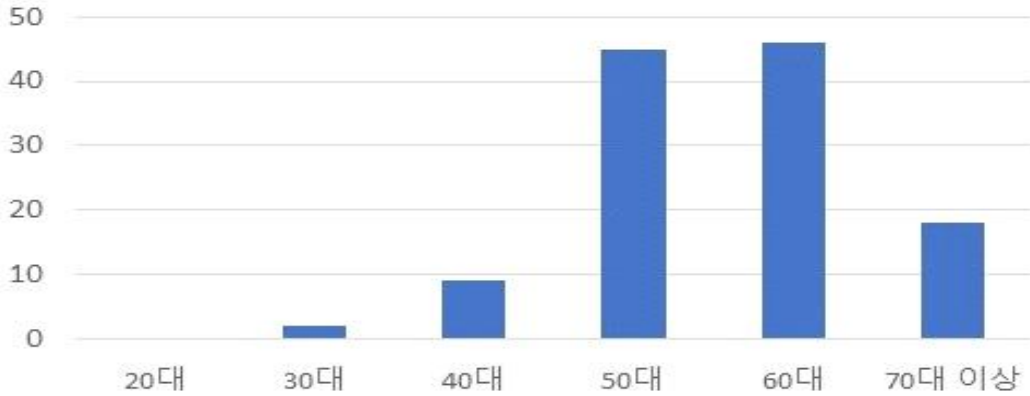
설문에 답한 농가분들을 지역별로 살펴보면 지역별로 균일하게 분포되어 있지는 않지만, 제주도와 대도시를 제외한 지역에 모두 분포되어 있는 것을 알 수 있다. 그리고 염소사육농가는 전라남북도와 경상남북도가 많은데, 설문에 답한 분들도 이 4개의 도에 많이 분포하고 있는 것으로 보아 어느 정도 전국적인 상황을 반영하고 있을 것으로 생각된다.

② 설문에 답한 염소 사육 농가의 연령분포와 사육 경력

설문에 답한 사육농가의 연령분포를 보면 절대 다수가 50대 이상이었고, 20대는 한 명도 없었다. 50대 이상은 109명으로 90.8%를 차지하였고 70대 이상도 18명으로 15.0%나 되었다. 염소 사육은 주로 나이드신 분들이 많이 하고 있다는 것을 알 수 있다. 반면에 염소 사육 농가의 사육 경력을 보면 주로 5년-9년 되는 분들이 전체의 40%를 차지할 정도로 많았고 전체적으로 10년 이상의 경력을 갖고 계신 분들은 상대적으로 많지 않았다. 평균 염소 사육기간은 11.1년이었다. 이와 같이 농가분들의 나이가 많았음에도 상대적으로 사육경력이 많지 않은 것은 사육 농가분들이 은퇴 무렵에 귀농해서 염소 사육을 시작했거나 아니면 소나 돼지처럼 큰 가축을 기르다가 나이 때문에 힘이 부치게 되어서 상대적으로 작고 힘이 덜 드는 가축인 염소로 전향하는 분들이 많기 때문이라고 생각된다.

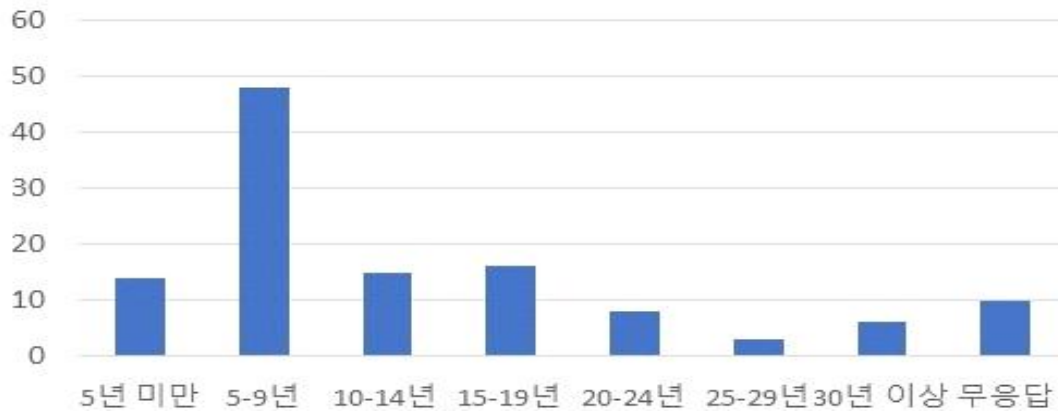
A

설문에 답한 염소 사육 농가의 연령분포



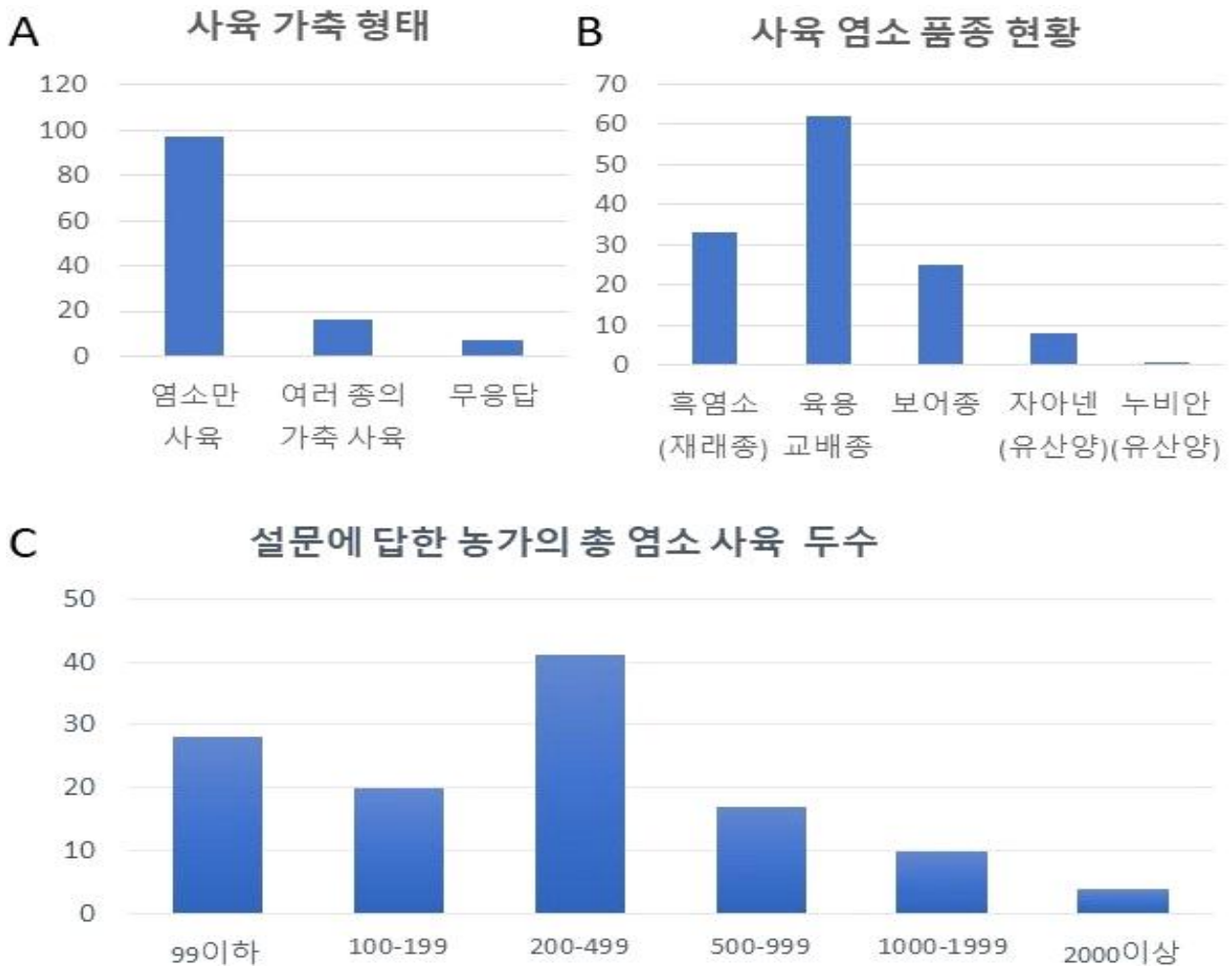
B

설문에 답한 사육 농가의 염소 사육 경력



③ 설문에 답한 염소 사육 농장의 사육 형태와 품종 그리고 총 사육 두수

설문에 답한 농가분들은 소나 돼지, 닭과 같은 다른 가축을 같이 기르는 분들 (13.3 %)보다는 염소만 전업으로 기르는 분들 (80.9%)이 압도적으로 많았다. 이 문항에 대해 답을 안하신 분들은 아마도 몇 마리의 닭을 기르는 것처럼 아주 소수의 다른 가축을 기르는 분들일 가능성이 높다고 생각된다. 사육 품종 현황을 보면 재래종 흑염소를 사육하는 농가는 25.6% 였고, 고기 판매를 목적으로 기르는 교배종의 사육 농가는 48.1%, 역시 육용 목적으로 사육되는 보어종을 사육하는 농가는 19.4%, 염소 젖을 목적으로 유산양을 사육하는 농가는 7.0%를 구성하였다. 이러한 비율은 단지 이번 조사에 참여한 농가의 비율이므로, 우리나라 전체에서의 비율을 의미하는 것이 아니지만 어느 정도의 경향을 파악할 수 있는 지표는 된다고 생각한다. 예전에는 흑염소 중탕으로 주로 소비되었지만 근래에는 고기 자체를 소비하는 형태로 바뀌었기 때문에 재래종 흑염소보다는 육용 교배종 또는 보어종을 사육하는 농가의 비율이 더 커졌다는 것을 생각할 수 있다.



그리고 염소 젖을 판매하거나 또는 염소젖으로 요거트를 만들어 판매하기 위해 유산양을 사육하는 농가들도 일정 정도 존재한다는 것을 알 수 있다. 이 번조사에는 흑염소와 보어종, 육용 교배종 또는 유산양을 같이 사육하는 농장도 많이 있었고, 이러한 경우 복수로 반영되었다.

이번 설문 조사에 답한 염소 사육농가의 총사육두수를 보면 100마리 미만을 사육하는 농가가 23.3%로서 두 번째로 큰 비중을 차지하고 있었으며, 1,000마리 이상의 대규모 사육농장의 비율은 11.6%가 되었다. 평균 총사육두수는 382.7 마리였다. 이것은 시설을 갖춘 대규모 농장보다 아직은 소규모로 하는 농장의 비율이 훨씬 크다는 것이 반영되었다고 생각된다.

(2) 염소 사육 농가에서 사용되는 동물약품 현황

① 소화기 질병

이번 설문 조사에 답한 염소 사육농가에서 사용되고 있는 동물약품은 Table25에 제시하였다. Table 항목에서 “농장 수”는 이번 조사에서 해당 동물약품을 사용하고 있다고 대답한 농장의 수이며, “염소 허용 여부”에서 x는 염소에 대한 축종허가가 없다는 것을 의미하고 반대로 0은 허가가 있다는 것을 나타낸다. 그리고 비록 염소에 대한 축종허가가 있지는 않지만 크기에 있어서 그래도 비슷한 중소형 반추동물이라고 할 수 있는 양과 산양에 대한 축종허가가 있으면 “양” 또는 “산양”이라고 표시하였다.

소화기 질병에 사용되는 약품을 살펴보면 1) 소화관 운동에 영향을 주는 약품 2) 항생제 3) 두 가지를 혼합한 약품 4) 생균제 이렇게 크게 4가지로 구분할 수 있다. 이 중 생균제는 주된 치료제로 사용되기 보다는 예방 또는 치료 보조로 사용되는 것으로 생각된다. 품목으로 봤을 때는 대체로 항생제를 제일 많이 사용하고 있지만, 다른 종류의 약품도 비슷하게 선호되고 있는 것으로 생각된다. 예를 들면 가장 많이 사용되고 있는 킹벨린은 지사제와 항생제가 혼합되어 있는 약품이며, 제스롱은 소화관 운동을 촉진시키는 약품이다.

국내 현상황에서 전문가의 조언을 받기 어려운 환경에 있는 염소 농가의 입장에서 볼 때 세균성과 식이성 질환에 대해 동시에 대처할 수 있는 지사제와 항생제의 복합제는 좋은 선택이 될 수 있다. 아울러 예방을 위한 생균제 공급 역시 좋은 전략이라고 생각된다.

한편, 소화관 운동에 영향을 주는 약품 중에서 복합부스코판은 다른 약품과는 달리 소화관 운동을 억제시키는 기전을 갖고 있으므로 발생한 소화기 질병이 소화관 운동의 감소에 의한 것인지 아니면 반대로 지나치게 운동이 항진되어서 발생한 것인지를 감별할 필요성이 있다고 생각된다.

Table1에 제시된 약품중 염소에 대한 축종허가가 있는 제품은 복합항생제인 “이글 롱피에스-주”가 유일하였는데, 선택되는 빈도에서는 높지 않았다.

소화기 질병에 약품을 사용하고 있다고 대답한 농가의 비율이 73.7%에 달할 정도로 많이 사용되고 있고, 그만큼 소화기 질환은 염소에서 흔하게 나타나는 질병이라고 생각된다.

Table 25. 염소 사육 농가에서 소화관 질병에 사용되는 동물약품

상품명	농장 수	유효성분	염소용 허가 여부	분류
킹벨린 (삼양애니팜)	22	베르베린염화물수화물(Berberine Chloride) 설파메톡사졸나트륨산(Sulfamethoxazole Sodium) 설파디메톡신나트륨(Sulfadimethoxine Sodium)	x	지사제와 항생제 복합제
제스롱(제일바이오)	22	메토클로프라미드염산염(Metoclopramide HCl)	x	도파민 수용체의 길항제, 항구토제, 상부 위장관 운동 촉진제
바이트릴 (바이엘코리아)	21	엔로플록사신(Enrofloxacin)	x	퀴놀론계 항생제
코파마이신 (한동)	14	스피라마이신(Spiramycin) 콜리스틴 황산염(Colistin Sulfate)	x	복합항생제
린스마이신 100 주사제 (동방)	12	린코마이신염산염수화물(Lincomycin Hydrochloride) 스펙티노마이신황산염(Spectinomycin Sulfate)	x	린코사마이드계 항생제
이도제나빌 (녹십자수의약품)	11	멘부톤 (Menbutone)	양	담즙분비 및 위장관 소화액 분비 촉진제
부타D PPS (대성미생물연구소)	6	페니실린G벤자틴수화물 (Penicillin G Benzathine) 페니실린G프로카인 (Penicillin G Procain) 디히드로스트렙토마이신황산염 (Dihydrostreptomycin Sulfate) 부타포스판(Butaphosphan) 덱사메타손디나트륨인산염(Dexamethasone Disodium Phosphate)	x	복합항생제
겐타마이신 (코미팜)	5	겐타마이신황산염(Gentamicin Sulfate)	x	아미노글리코사이드계 항생제
복합 부스코판 (한국베링거인겔하임동물약품)	4	부틸스코폴라민브롬화물 (Hyoscine-butylbromid) 메타미졸나트륨 (Metamizole sodium)	x	항콜린성 진경제 + 설피린(해열진통제)
타이로세틴-F주 (삼양애니팜)	4	타일로신 (Tylosin) 설파독신 (Sulfadoxine) 트리메토프림 (Trimethoprim)	x	복합항생제
스피라 에스 (한동)	4	스피라마이신(Spiramycin) 디히드로스트렙토마이신황산염(Dihydrostreptomycin Sulfate)	x	마크로라이드 계 항생제
녹수 지피에스-주 (녹십자수의약품)	3	페니실린G프로카인 (Penicillin G Procain) 페니실린G벤자틴수화물 (Penicillin G Benzathine Hydrate) 디히드로스트렙토마이신황산염 (Dihydrostreptomycin	x	복합항생제
설파프림 (에스비신일)	3	설파메톡사졸 (Sulfamethoxazole), 트리메토프림 (Trimethoprim)	산양	설폰아마이드 계 항생제
SF 카토판-S (에스에프)	3	부타포스판(Butaphosphan) 비타민 B12 (Cyanocobalamine) 메칠 하이드록시벤조에이트 (Methyl hydroxybenzoate)	산양, 면양	대사촉진
한동미-산 (한동)	3	Clostridium bytyricum	산양	생균제
세파졸 (이-글벳)	2	세파졸린나트륨 (Cefazolin Sodium)	x	세팔로스포린계 항생제
이글 톱피에스-주 (이-글벳)	2	디히드로스트렙토마이신황산염 (Dihydrostreptomycin Sulfate) 페니실린G벤자틴수화물 (Penicillin G Benzathine Hydrate) 페니실린G프로카인 (Penicillin G Procaine)	0	복합항생제
비오쓰리(삼양애니팜)	2	유산균 (Streptococcus faecalis) 당화균 (Bacillus mesentericus) 낙산균(Clostridium butyricum)	x	생균제
설사머지 (우진비엔지)	2	미노사이클린염산 (Minocycline Hydrochloride) 설파메톡사졸(Sulfamethoxazole) 트리메토프림 (Trimethoprim) 로페라미드염산염(Loperamide	x	지사제와 항생제 복합제

② 호흡기 질병

이번 설문 조사에 답한 염소 사육농가에서 사용되고 있는 동물약품은 Table26에 제시하였다. 소화기 질병과는 다르게 호흡기 질병에 대해서는 PPS, 지피에스, 코파마이신, 타이플주, 서울아목시펜과 같은 복합항생제들이 많이 사용되고 있는 것을 확인할 수 있다. 그 외에 바이트릴, 린스마이신, 프로샷 300, 겐타마이신과 같은 다양한 성분의 항생제들이 선택되고 있다는 것을 알 수 있다. 그리고 몇 종류의 진통 및 해열제들이 사용되고 있었다. 그러나, Table26에 있는 약품들 중 에페드린만 염소에 대한 축종허가를 받았으나, 선택되는 빈도는 높지 않았다. 호흡기 질환에 약품을 사용하고 있다고 응답한 농가는 64.8%였다.

Table 26. 염소 사육 농가에서 호흡기 질병에 사용되는 동물약품

상품명	농장 수	유효성분	염소용 허가 여부	분류
지속성 PPS (대성미생물 연구소),	13	페니실린G벤자틴수화물 (Penicillin G Benzathine) 페니실린G프로카인 (Penicillin G Procain) 디히드로 스트렙토마이신황산염 (Dihydrostreptomycin Sulfate)	x	복합항생제
부타D PPS (대성미생물 연구소),	4	페니실린G벤자틴수화물 (Penicillin G Benzathine) 페니실린G프로카인 (Penicillin G Procain) 디히드로 스트렙토마이신황산염 (Dihydrostreptomycin Sulfate) 부타포스판(Butaphosphan) 텍사메타손디나트륨인	x	복합항생제
바이트릴 (바이엘코리아)	13	엔로플록사신(Enrofloxacin)	x	퀴놀론계 항생제
린코마이신 (동방),	9	린코마이신염산염수화물(Lincomycin Hydrochloride) 스펙티노마이신황산염 (Spectinomycin Sulfate)	x	린코사마이드계 항생제
녹수 지피에스-주 (녹십자수의약품)	8	페니실린G프로카인 (Penicillin G Procain) 페니실린G벤자틴수화물 (Penicillin G Benzathine Hydrate) 디히드로스트렙토마이신황산염 (Dihydrostreptomycin	x	복합항생제
프로샷 300 (한동)	6	플로르페니콜(Florfenicol)	x	페니콜 계 항생제
코파마이신 (한동)	5	스피라마이신(Spiramycin) 콜리스틴 황산염(Colistin Sulfate)	x	복합항생제
타이플주 (삼양애니팜),	3	플로르페니콜(Florfenicol), 타이로신 (Tylosin) 텍사메타손아세트산염 (Dexamethasone Acetate)	x	복합항생제
겐타마이신 (코미팜)	3	겐타마이신황산염(Gentamicin Sulfate)	x	아미노글리코사이드계 항생제
서울 아목시펜 (서울신약)	3	아목시실린수화물(Amoxicillin Hydrate) 아세트아미노펜(Acetaminophen)	x	복합항생제
톨펜 주사 (삼우메디안)	3	톨페남산(Tolfenamic Acid)	x	진통 및 해열제
뉴 펜엠주사 (에스비신일)	4	페니실린G프로카인 (Penicillin G Procain) 디히드로 스트렙토마이신황산염 (Dihydrostreptomycin Sulfate) 텍사메타손디나트륨인산염(Dexamethasone	x	복합항생제
MW 토프로 (민우)	2	케토프로펜 (Ketoprofen)	x	진통 및 해열제
아목실린주 (삼양애니팜)	2	아목시실린나트륨(Amoxicillin Sodium)	x	페니실린 계 항생제
아목사실린	2	Amoxicillin trihydrate	양	페니실린 계 항생제
브롬진 (코미팜),	2	Bromhexine HCl	x	급만성기관지염 치료제
탐피론 (코미팜),	2	메탐피론 (Methampyrone) 벤조산나트륨카페인(Caff	x	동통성 질환 치료제
에페드린 (한동)	2	dl-메틸에페드린염산염 (dl-Methylephedrine Hydrochloride) 디펜히드라민염산염 (Diphenhydramine Hydrochloride)	0	교감신경 흥분제 + 항히스타민제

③ 콕시듐 구충제

설문조사에 나타난 콕시듐 구충제는 Table27에 제시하였다. 설문조사 결과에 나타난 바로는 톨트라주릴을 성분으로 하는 항콕시듐제들이 주로 사용되고 있다는 것을 알 수 있다. 우리나라는 콕시듐에 60-90%가 감염되어 있다고 알려져 있음에도, 설문조사에서 항콕시듐제를 사용하고 있는 사육농가는 전체 설문 응답자 중 12.3%에 불과하였다. 그리고 추가적으로 12%의 사육농가는 이버멕틴과 같은 구충제를 콕시듐 감염 방지 목적으로 사용하고 있었다. 항콕시듐제 사용에 대한 지도가 필요할 것으로 생각된다.

Table 27. 염소 사육농가들이 사용하는 항콕시듬제

상품명	종상 수	유효성분	염소용 허가 여부	분류
콕시졸 (이-글벳),	5	톨트라주릴 (Toltrazuril)	x	톨트라주릴 계
그린콕스 5% (녹십자수의약품)	3	톨트라주릴 (Toltrazuril)	x	톨트라주릴 계
톨콕신 5% (고려비엔피)	2	톨트라주릴 (Toltrazuril)	0	톨트라주릴 계
콕시오프 (유니바이오테크)	2	톨트라주릴 (Toltrazuril)	x	톨트라주릴 계
다이아콕신 (동화축산)	1	톨트라주릴 (Toltrazuril)	x	톨트라주릴 계
콕시스탑 (우진비앤지)	1	톨트라주릴 (Toltrazuril)	x	톨트라주릴 계
이글 살리노마이신 60 (이글벳)	1	Salinomycin sodium	면양	이오노포어 계
설파프림 (신일바이오젠)	1	설파메톡사졸 (Sulfamethoxazole), 트리메토프림 (Trimethoprim)	산양	설폰아마이드 계
포니솔 (한동)	1	설파디메톡신나트륨 (Sulfadimethoxin Sodium)	x	설폰아마이드 계
암푸라-Q 수용산 (녹십자수의약품)	1	암프롤리움염산염 (Amprolium Hydrochloride), 설파퀴녹살린나트륨 (Sulfaquinolaxaline Sodium)	x	암프롤리움 복합제
암프롬 액 (대한뉴팜)	1	암프롤리움염산염 (Amprolium Hydrochloride)	x	암프롤리움 계

④ 내외부 기생충

설문조사에서 나타난 염소 사육농가의 내외부 기생충용 구충제들은 Table28에 제시하였다.

구충제로는 이버멕틴과 클로솔론의 복합제가 많이 이용되고 있었다. 이버멕틴을 유효성분으로 하는 많은 제품이 시중에 나와 있어서 그런지 여러 종류의 제품이 다양한 제품이 리스트에 있으며, 상표명이 아니라 성분인 이버멕틴으로 적은 분들도 많이 있었다. 그리고 주사제만이 있는 것이 아니라 산제, 액제, 펠렛 등 다양한 형태의 제품이 존재하였다. 근래에 점점 더 많은 농가들이 어린염소와 임신한 염소의 경우 펠렛 형태의 약품을 사료에 섞어 투여하는 것을 선호한다고 알려졌다. 염소에 축종허가가 난 구충제로는 옴니쿠어산, 바이맥 플러스, 삼양하이멕틴, 신일 이버멕틴 액, 하이펜 벤다8 등이 있는데, 이 들 중 옴니쿠어산만 설문조사에 나타났다. 아마도 설문조사에 답한 농가들이 많았다면 염소에 대한 축종허가를 받은 제품들이 아마도 모두 리스트에서 볼 수 있었겠지만, 그래도 여전히 많은 선택을 받고 있지는 않았을 것이라 생각된다. 설문에 응답한 사육농가의 66.4%가 내외부 기생충에 대한 구충제를 사용하고 있다고 답하였다.

Table 28. 내외부 기생충용 구충제

상품명	농장 수	유효성분	염소용 허가 여부	분류
이보멕 에프 (한국베링거인겔하임)	44	이버멕틴 (Ivermectin), 클로술론 (Clorsulon)	x	이버멕틴+클로술론 복합제
엔닥트 플러스 (베토쿠놀코리아)	2	이버멕틴 (Ivermectin), 클로술론 (Clorsulon)	x	이버멕틴+클로술론 복합제
이멕틴플러스 (이글벳)	2	이버멕틴 (Ivermectin), 클로술론 (Clorsulon)	x	이버멕틴+클로술론 복합제
버바멕 에프 (버박코리아)	7	이버멕틴 (Ivermectin), 클로술론 (Clorsulon)	산양, 면양	이버멕틴+클로술론 복합제
고려 이바멕-F (고려비엔피)	1	이버멕틴 (Ivermectin), 클로술론 (Clorsulon)	x	이버멕틴+클로술론 복합제
바벤진 (유니바이오테크), 에프리넥스 (메리알코리아)	4 2	알벤다졸 (Albendazole)	산양, 면양	알벤다졸 성분
에프린펙스 (메리알코리아)	2	에프리노멕틴 (Eprinomectin)	x	에프리노멕틴 성분
에프틴 푸어온 (녹십자수의약품)	2	에프리노멕틴 (Eprinomectin)	x	에프리넥틴 성분
옵니쿠어 산 (이화팜텍)	2	펜벤다졸 (Fenbendazole)	0	펜벤다졸 성분
펜졸프리믹스 (에스에프)	1	펜벤다졸 (Fenbendazole)	x	펜벤다졸 성분
스파토닌 (대성미생물),	1	디에틸카르바마진시트르산염 (Diethylcarbamazine Citrate)	0	요마비, 후구마비 치료제
아이멕 에프 (에스에프)	3	이버멕틴 (Ivermectin)	x	이버멕틴 성분
지멕틴 푸어온 (녹십자수의약품)	1	이버멕틴 (Ivermectin)	x	이버멕틴 성분
아이멕틴 (원무역상사)	1	이버멕틴 (Ivermectin)	x	이버멕틴 성분
다원메가멕 (다원케미칼)	1	이버멕틴 (Ivermectin)	x	이버멕틴 성분
바이멕 (바이엘코리아),	1	이버멕틴 (Ivermectin)	x	이버멕틴 성분
아이멕푸어온(에스에프)	1	이버멕틴 (Ivermectin)	x	이버멕틴 성분
파워멕틴 주사 (디앤제이)	1	이버멕틴 (Ivermectin)	x	이버멕틴 성분
이버멕틴	5	이버멕틴 (Ivermectin)		이버멕틴 성분
이버멕틴 펠릿 (민우)	5	이버멕틴 (Ivermectin)	x	이버멕틴 성분
지멕틴 펠릿 (이버멕틴) (녹십자수의약품)	4	이버멕틴 (Ivermectin)	x	이버멕틴 성분
에스멕틴 펠릿 (삼우메디안)	3	이버멕틴 (Ivermectin)	x	이버멕틴 성분
카우멕틴 펠릿 (신일바이오젠)	3	이버멕틴 (Ivermectin)	x	이버멕틴 성분
진우 이버멕 펠릿 (진우약품)	3	이버멕틴 (Ivermectin)	x	이버멕틴 성분
퍼마멕틴 펠릿(이버멕틴) (중앙바이오텍)	2	이버멕틴 (Ivermectin)	x	이버멕틴 성분

⑤ 소염진통해열제

염소사육농가에서 사용되는 소염진통해열제는 Table29에 정리하였다. 소염, 진통 및 해열제로는 톨페나믹산을 유효성분으로 하는 래피톨과, 케토프로펜을 유효성분으로 하는 유니-케토프로, 설피린을 주성분으로 하는 아날진 등이 주로 사용되었다.

설피린을 유효성분으로 하는 디프론 주사는 염소에 대한 축종허가를 받았지만, 이번 조사에서 설문에 답한 사육농가들이 사용하는 약품 목록에는 오르지 못했다.

Table 29. 염소 사육농가에서 사용되는 소염진통해열제

상품명	농장 수	유효성분	염소용 허가 여부	분류
래피톨 (녹십자수의약품)	9	톨페남산 (Tolfenamic acid) 톨갈라이트 (Sodium formaldehyde sulfoxylate)	x	소염, 진통 및 해열제
유니-케토프로 (유니바이오테크)	7	케토프로펜(Ketoprofen)	x	소염, 진통 및 해열제
아날진 (삼양애니팜)	4	설피린(Sulpyrine)	산양, 면양	진통 및 해열제
녹수 피린-주 (녹십자수의약품)	3	페니실린G프로카인 (Penicillin G Procain) 페니실린 G벤자틴수화물 (Penicillin G Benzathine Hydrate) 디히드로스트렙토마이신황산염 (Dihydrostreptomycin	x	복합항생제
덱손-20 (삼양애니팜)	3	디나트륨 인산덱사메타손(Dexamethasone Disodium Phosphate) 파라옥시벤조산메틸(Methyl Paraben) 파라옥시벤조산프로필(Propyl Paraben)	산양, 면양	합성부신피질 호르몬제
페나민-주 (에스비신알)	2	톨페나믹산 (Tolfenamic Acid) 파라옥시벤조산메틸 (Methyl p-Hydroxybenzoate) 파라옥시벤조산프로필 (Propyl p-Hydroxybenzoate)	x	소염, 진통 및 해열제
MW 토프로 (민우)	2	케토프로펜 (Ketoprofen)	x	진통 및 해열제
린코마이신 (동방)	2	린코마이신염산염수화물(Lincomycin Hydrochloride) 스펙티노마이신황산염	x	린코사마이드계 항생제
뉴-페린 주 (녹십자 수의약품)	2	설피린 (Sulpyrin) DL-염산메칠에페드린 (DL-Methylephedrine HCl) 말레인산클로르페니라민 (Chlorpheniramine Maleate)	산양, 면양	알러지성 질환 치료제

⑥ 피부, 눈, 발굽 등 신체 외부에 발생한 상처 또는 농양

이번 설문조사에서 사육농가들이 피부, 눈, 발굽 등 신체 표면에 발생한 상처나 농양이 생겼을 때 사용하는 약품은 주로 항생제를 포함하고 있는 분사식이거나 아니면 요오드를 성분으로 하는 액상 제품들 이었다. 이중에서 가장 인기가 있었다고 하는 제품이 핑크아이였는데, 지금은 국내용으로 생산되지 않아 어쩔수 없이 다른제품을 사용하고 있지만 효과가 많이 떨어진다는 여론이 형성되어 있다.

Table 30. 피부, 눈, 발굽 등 신체 외부에 발생한 상처 또는 농양

상품명	농장 수	유효성분	염소용 허가 여부	분류
핑크스프레이 (코미팜)	15	Chloramphenicol , Cetrimide, Dimethyl Phyhalate, Crystal Violet, N-methyl Pyrrolidone, Polyvinylpyrrolidone K30, Isopropyl Alcohol		
스킨케어 플러스 (녹십자수의약품)	9	린코마이신 염산염, 플로르페니콜, 리도카인염산염 수화물	x	
핑크아이 (한국샘벨)	6	Mercuric Oxide Yellow, Prednisolone	산양, 면양	현재는 수출용만 생산됨
핑크스킨 ((주)성원)	5	Chloramphenicol , Cetrimide, Dimethyl Phyhalate, Crystal Violet, N-methyl Pyrrolidone, Polyvinylpyrrolidone K30, Isopropyl Alcohol	x	
진우 강옥도 (진우약품)	4	요오드(Iodine), 요오드칼륨	산양, 면양	
알리스프레이 (베토퀴놀코리아)	3	알루미늄파우더(Aluminium powder)	산양, 면양	
포비돈	5	포비돈요오드	x	
지속성 PPS (대성미생물연구소)	4	페니실린G벤자틴수화물 (Penicillin G Benzathine) 페니실린G프로카인 (Penicillin G Procain) 디히드로 스트렙토마이신황산염 (Dihydrostreptomycin Sulfate)	x	복합항생제
강옥도 (성우)	2	요오드(Iodine), 요오드칼륨	산양, 면양	

⑦ 흔들이병

흔들이병(Floppy Kid Syndrome)은 국내 흑염소 농가에 가장 큰 피해를 주는 질병으로 알려져 있으며, 주로 생후 3~14일경의 어린 염소에 발병해 갑작스런 식욕부진, 우울증, 기립불능, 마비 등의 증상을 보이다 폐사하는 염소의 치명적인 질병 중 하나다. 흔들이병의 특징이 심각한 대사성 산증으로 보고되었기 때문에 보통 중조(탄산수소나트륨)를 투여하여 예방하거나 치료하는 경향이 있다. 이번 조사에서도 중조를 가장 많이 사용하는 것으로 나타났다. 근래에 흔들이병 치료제로 개발된 스탠드업, 고트업도 사용하고 있는 것으로 확인되었지만 비중이 크지는 않았다. 그리고 아목시실린을 주성분으로 하는 항생제와 소화기 질병 치료에 사용되는 약품들이 사용되고 있었다.

Table 31. 흔들이병이라고 생각될 때 사용하는 약품

상품명	농장 수	유효성분	염소용 허가 여부	분류
중조 (탄산수소나트륨)	11	탄산수소나트륨		
스탠드업 (고려비엔피),	3	탄산수소나트륨, 염화나트륨	0	
고트업 (대성미생물연구소)	2	탄산수소나트륨, 염화나트륨	0	
서울 아목시펜 (서울신약)	11	아목시실린수화물(Amoxicillin Hydrate) 아세트아미노펜(Acetaminophen)	x	복합항생제
아목실 수용산 (녹십자수의약품)	3	아목시실린수화물(Amoxicillin Hydrate)	x	
아목실린-20 가용산 (삼양애니팜)	2	아목시실린수화물(Amoxicillin Hydrate)	x	
이도제나빌(녹십자수의약품)	1	멘부톤 (Menbutone)	x	멘부톤 (Menbutone) 성분 주사제
제스롱(제일바이오)	1	메토클로프라미드염산염(Metoclopramide HCl)	x	메토클로프라미드 계

⑧ 기타 약품들

염소 사육시 사용되는 기타 약품들을 Table32에 정리하였다. 기타 약품으로는 영양제, 대사촉진제, 비타민제, 칼슘보충제, 식욕촉진제 등이 사용되고 있었다.

Table 32. 염소 사육에 사용되는 기타 약품들 (영양제, 보조제, 소독제 등)

상품명	농장 수	유효성분	염소용 허가 여부	분류
아미톱 에스 (한동)	10	필수아미노산, 비필수아미노산, 전해질, 포도당	산양, 면양	쇠약한 동물에 영양과 전해질 공급
카토살 (바이엘코리아)	6	부타포스판(Butaphosphan) 시아노코발라민(Cyanocobalamin) 파라옥시벤조산메틸(Methylparaben)	산양	대사촉진제
스파토닌 (대성미생물)	5	디에틸카르바마진시트르산염 (Diethylcarbamazine Citrate)	0	요마비, 후구마비 치료제
비간톨 (바이엘코리아)	4	비타민 A palmitate(Vitamin A concentrate oily form) 비타민 D3(Cholecalciferol concentrate, oily form) 비타민 E acetate(all-rac- α -tocopheryl acetate, EP)	산양, 면양	비타민제
셀레비트 어덜트 (민우)	3	Vitamin E, vitamin B12, selenium and AMP	0	식욕촉진
칼폰 포르테 (바이엘)	3	글루콘산칼슘수화물(Calcium Gluconate Hydrate) 글루코헵톤산칼슘(Calcium Glucoheptonate) 사카린산칼슘(Calcium Saccharate) 붕산 (Boric Acid) 부타포스판(Butaphosphan)	산양, 면양	저칼슘혈증 치료
대성 아비락 ABS 산 (대성미생물)	2	Lactobacillus reueri avibro2	x	생균제
삼양 비타민K3 (삼양애니팜)	2	메나디온주아황산나트륨 (menadion sodium bisulfite)	산양, 면양	장출혈의 지혈, 수술시 출혈 억제
코미 옥시토신 (코미팜)	2	옥시토신 (Oxytocin)	산양, 면양	후산정체시 자궁수축 강화

3) 염소에 필요한 기타의 동물용의약품

현재 염소 사육농가들이 가장 필요하다고 생각되는 약품은 Table33에 나타내었다. 장독혈증은 클로스트리디움 퍼프린젠스 세균에 의해 발생하는 소화기 질병으로 과식병 또는 펄프상 신장병이라고도 한다.

Table 33. 현재 염소 사육에 필요하다고 생각되는 약품

1) 장독혈증에 대한 치료제
2) 크립토스포리디움증에 대한 치료제
3) 어린 자축의 설사 예방약
4) 요마비 예방 및 치료제 개발
5) 생산이 중단되 핑크아이를 대체할 수준의 외상처치용 스프레이
6) 전반적으로 염소용 백신 개발 필요
7) 구순염 치료제
8) 요로결석 예방약
9) 임신중독 예방 및 치료제
10) 더 개선된 흔들이병 치료제
11) 건락성 임파선염(Caseous Lymphadenitis)의 백신 수입 시급

‘림프절농양’은 피부에 농양(고름집) 덩어리가 생겨 주로 ‘피하농양’이라 불리며, 농림축산검역본부 조사(2011년)에 따르면 림프절농양에 대한 농가 염소의 항체 양성률은 47.8%로 나타났다. 정확한 질병명은 ‘치즈양 림프절염(Caseous Lymphadenitis)’이며, ‘건락성(乾酪性) 림프절염’이라고도 한다. 다른 질병에도 피하에 농이 형성될 수 있으나, 염소에서 대부분의 경우, 림프절농양이며 코리네박테리움 슈도투보쿠로시스(Corynebacterium pseudotuberculosis)라는 세균에 의해 발병한다.

크립토스포리디움(Cryptosporidium)은 콕시듐과 비슷한 종류의 작은와포자충이다. 지난 1912년 처음 발견된 후 1981년 호주에서 처음으로 염소에서의 감염이 확인되었으며, 소·염소·개·사람 등 넓은 숙주범위를 가지고 있는 인수공통전염병이다. 염소 성축은 대체로 무증상을 보이지만 분변으로 총란을 배출하며, 도축시 평균 2.6kg의 지육이 감소한다. 반면 염소 자축은 설사, 탈수, 식용부진, 복통 등의 증상을 보이고, 발병률은 80~100%, 폐사율은 무려 50% 이상에 달한다. 그렇지만 국내의 경우 현재까지 염소 크립토스포리디움에 대한 마땅한 치료제가 없다. 다만 미국에서 백신이 개발된 것으로 알려져 있으므로 이 백신을 가능한 빠른 시일에 수입하는 것이 필요하다.

4) 염소 사육에 있어서 가장 큰 애로사항

애로사항에 대한 대답을 크게 질병, 정부 또는 지자체 지원, 기타 로 구분하여 정리하였다.

(1) 질병

가장 큰 애로사항으로 질병(Table34)을 적은 농가들이 많았다. 흔들이병과 자축 설사 등 이전부터 가장 많이 발생하는 것으로 알려져 있던 질병들이 여전히 상위권을 차지하고 있어 아직도 개선이 되지 않고 있다는 것을 보여주고 있다. 흔들이 병의 경우 지역에 따라 가장 큰 문제로 지적되기도 하고, 전체적으로도 가장 많은 비율을 차지하고 있으

나, 특정 지역 또는 농가에서는 흔들이 병이 전혀 문제가 되지 않는다고 말한 경우도 상당히 있었다. 따라서 상반된 농가 또는 지역에 대한 역학조사가 필요할 것으로 생각된다.

만성피하농양 (임파절 농양), 크립토스포리디움 증, 장독혈증의 경우 비록 응답 비율이 높지 않았지만, 상당한 전문지식을 갖고 있는 선도적 농가들의 의견이었고 발병시 많은 개체들이 폐사될 수 있기 때문에 중요하게 받아들일 필요가 있다고 생각된다.

Table 34. 염소사육농가 애로 사항 : 질병

질병 이름	농장 수	비율(%)
흔들이병	20	16.4
자축 설사	20	16.4
임신중독	16	13.1
환절기 호흡기 질환	7	5.7
요마비	5	4.1
해충(기생충) 구제	5	4.1
돌연사	4	3.3
만성피하농양 (임파절 농양)	3	2.5
유방염	3	2.5
크립토스포리디움 증	3	2.5
장독혈증	3	2.5

(2) 정부 또는 지자체의 지원

사육 농가들이 제시한 애로사항 중 정부 또는 지자체의 지원이 필요하다고 생각되는 것들을 Table35에 제시하였다. 이중 가장 중요하다고 생각되는 것중 하나는 염소에 대한 전문가가 없다는 것이다. 염소는 소수축종이다보니 염소에 대한 연구를 하고 있는 학계 인사나 염소 진료를 하는 전문 수의사가 거의 없는 상황이다. 따라서 염소 사육농가들은 문제가 생겼을 때 문의할 수 있는 곳이 전혀 없게 되었다. 그러다보니 주변에 잘 키우고 있는 것으로 알려졌거나 아니면 이웃 소 농장에서 처치하는 방법을 모방하는 방식으로 사육하고 있는 실정이다. 농가에 대해 자문해 줄 수 있는 전문가나 진료를 해줄 수 있는 수의사가 시급히 필요하다고 생각된다.

또 한가지 여러 농가에서 제안하는 것이 염소개량사업이다. 재래종 흑염소는 오래전부터 우리나라에서 사육해오던 가축이다보니 국민적인 인지도나 애착은 크다고 생각된다. 하지만 작은 체중으로 인해 농가에서 얻을 수 있는 이익이 극히 제한적이게 된다. 따라서 염소농가가 수익을 얻기 위해서는 증체가 꼭 필요하다. 이를 위해선 한우개량사업처럼 염소도 겉모습은 유지하면서 체중을 증가시키는 개량사업이 필요하다. 현재로서는 이러한 사업을 감당할 만한 사업화된 농장들이 거의 없으므로 정부차원의 사업이 절실하게 요구된다.

농가의 소득증가를 위해서 중요하다고 생각되는 내용엔 수입을 포함하여 조사료를 원활하게 공급하는 방법을 강구해야 한다는 것도 있었다.

Table 35. 염소사육농가 애로 사항 : 정부 또는 지자체의 지원

◆ 염소농가를 지원할 수 있는 전문가 집단이 없다
◆ 한우개량사업처럼 염소도 재래종 흑염소 외양을 유지하면서 체증을 급격하게 증가시키는 흑염소개량사업 필요
◆ 수입을 포함하여 조사료의 원활한 공급대책이 필요
◆ 도축시 장거리 이동으로 인해 많은 물류비가 발생하므로 도축시설 증가 필요
◆ 겨울에 분만하는 새끼의 생존율을 높이기 위해 체온을 따뜻하게 할 수 있는 일종의 hair dryer chamber 설치 지원 필요
◆ 염소 분변을 모아서 발효시키는 퇴비사 지원 필요
◆ 염소 사육시설에 대한 규제가 너무 엄격한 것 같다
◆ 각 지역의 환경과 기온이 많이 다를 수 있으므로 염소 사육 축사를 획일적으로 규제하지 말고 지형과 기후에 따른 여러 개의 모델을 개발하여 제시해주길 바란다
◆ 전체적으로 염소 사육농가에 대한 지원이 부족하다
◆ 전염병에 의한 살처분시 보상금을 현실화할 필요가 있다
◆ 지자체에서 지원하고자 할때 공정한 집행이 필요하다

(3) 기타

설문조사에서 사육농가들이 애로사항으로 지목한 내용들 중 위 두 항목에 분류되지 않는 것들을 Table36에 정리하였다. 현재 염소협회는 거의 유명무실한 상태이다. 이 항목에 있는 내용들은 협회를 재건하여, 협회차원에서 진행해야 할 사항들이라고 생각된다.

Table 36. 염소사육농가 애로 사항 : 기타

◆ 자조회의 활성이 필요하다
◆ 유통판매의 투명성이 필요하다
◆ 판로 개발이 어렵다

5) 고찰 및 결론

현재 염소 사육농가들은 대체로 50대 이상의 고령자이지만 사육경력은 평균 10년에 불과하고, 대부분 소규모의 농장을 운영하고 있는 상황이다. 염소는 고기판매를 목적으로 하는 육용교배종을 주로 사육되고 있었고, 그 다음으로는 재래종 흑염소, 육용 또는 종축 목적의 보어종과 염소젖을 목적으로 하는 유산양이 사육되고 있었다.

설문에 답한 동물약품을 보면, 다양한 제품들이 사용되고 있었는데 대부분 소에서 사용되는약품들이었다. 이렇게 소 등 다른 가축에서 사용되고 있는 약품을 별다른 지식이 없는 상황에서 자가처치를 하다 보니, 심한 경우는 염소들이 바로 폐사되는 사태가 발생한 실례도 있었다. 사육농가들이 이러한 케이스의 원인을 규명하는 것은 어렵겠지만,

농가들 사이에 이러한 내용이 잘 전파되지도 않고 있었다. 그리고 주로 이웃 농가들이
에서 경험이 공유되기 때문인지 같은 지역에 있는 농가들 사이에는 발생하는 질병이 유
사한 경우가 많았고, 지역에 따라 다른 질병양상이 나타나는 경우도 있었다. 예를 들면
어떤 지역은 흔들이병이 가장 큰 문제라고 하였지만, 다른 지역은 흔들이병은 전혀 문
제가 안된다는 지역도 있었다. 이러한 역학차이도 연구할 필요가 있을 것으로 생각된
다.

이번 조사에서 제시된 약품들을 보면 염소에 대한 허가를 받은 제품이 아주 일부 있었
지만, 이들 제품이 농가에서 많이 사용되는 목록에 있는 경우는 거의 없었다. 이러한
것을 고려할 때 염소에 대한 축종허가 제품을 늘리거나 아니면 축종 허가된 제품을 많
이 홍보할 필요가 있다고 생각된다.

염소의 단가가 높지 않은 관계로 농가에서 자가처치로 거의 대부분의 치료가 이루어지
는 실정이다. 이로 인해 염소에 대한 전문지식을 갖고 있는 수의사도 전무하게 되었고,
염소의 질병에 대한 연구도 거의 진행되지 않고 있다. 이러한 상황에서 사육농가들이
문제가 생겼을 때 의지할 수 있는 전문가가 전혀 없게 되었다.

이러한 문제를 해결하기 위해서는 염소개량 등을 통해 체중을 급격히 증가시켜 개체의
단가를 높임으로써 수익을 증대시켜야 하고, 한편으론 도 정도 수준의 지자체에서 한
두명의 염소 전문 수의사를 고용하는 방법을 생각할 수 있다. 또한 현재까지는 간헐적
으로 염소에 대한 시험은 단순하게 역학수준에 불과하였지만, 앞으로는 염소에 대한 기
초기능과 임상적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 일단 전문가 그룹이 형성되어야만
농가에서 겪고 있는 질병과 애로사항을 해결할 수 있는 시작점이 될 수 있을 것으로 생
각된다.

*붙임 : 설문지

염소 사육 농가 대상으로 하는 설문조사

안녕하십니까?

본 설문은 현재 흑염소 또는 염소에 허가되어 있지 않으나 실제로는 사용되는 동물용 의약(외)품 현황을 파악하여 앞으로 축종허가에 필요한 기초자료를 얻고자 농림식품기술기획평가원(농기평)의 연구과제로서 경북대 수의학과 생리학교실에서 맡아 진행하는 설문조사입니다. 응답해주신 내용은 연구 목적 이외의 다른 목적으로는 사용되지 않습니다. 여러분이 응답해주신 내용은 소중한 자료가 되오니 솔직하게 작성해 주시면 감사하겠습니다. 교수 김 태완 배상

1. 농장개요

- 1) 농장번호: _____ 2) 농장주 전화번호: _____ 3) 지역 (예, 경북 김천): _____
4) 농장주 연령을 알려주세요
 20 대 30 대 40 대 50 대 60 대 70 대 이상
- 5) 염소 또는 흑염소 외에 소, 돼지, 닭 등 다른 가축도 같이 사육하고 계신가요?
 예 (다축종 농가) 아니오 (염소 또는 흑염소 전용농가)
- 6) 염소 사육 시작 연도: _____ 년

2. 사육품종: 사육하시는 세부 축종을 선택(박스에 체크) 해 주시고 사육 현황을 기술해 주십시오.

2.1. 품종 (중복 선택 가능합니다.)

- 흑염소(재래종) _____ 두
 육용염소 (교배종포함) _____ 두
 유산양 (교배종포함) _____ 두

2.2. 세부 품종 및 두수 (예: 보어종 _____ 두 교배종(재래종 + 보어종) _____ 두

2.3 총 사육두수: _____ 두

3. 현재 사용중이거나 최근 3년 이내 사용했던 동물용의약(외)품

* 기재 요령 예시 (삼양애니팜, 킹벨린; 녹십자수의약품, 설파-40주)

- 3.1. 소화기 질병:
3.2. 호흡기 질병:
3.3. 기생충-콕시듐:
3.4. 기생충-내외부 (콕시듐제외):
3.5. 소염진통해열제:
3.6. 피부, 눈, 발굽 등 신체 외부에 발생한 상처 또는 농양:
3.7. 흔들이병이라고 생각될 때:
3.8. 기타 (영양제, 보조제, 소독제 등):

4. 기타 염소에 필요한 동물용의약품

현재 염소에 품목허가가 나지 않아 사용하지 못하고 있거나, 염소 사육에 반드시 필요하다고 생각하는 동물용의약품이 있으시면 알려주세요. *작성요령 예시1) 임상증상, 성분명; 예시2) OOOOOO같은 약

5. 염소 사육에 있어서 가장 큰 애로사항은 무엇입니까? 예) 흔들이병, 임신중독, 해충

제 3세부과제 말에 사용되는 동물용의약품 현황조사 (제주대학교)

1) 조사 대상

가. 2차 말진료병원

: 제주대학교 말전문동물병원, 한국마사회 동물병원(과천, 제주, 부산, 장수), 제이앤씨말동물병원

나. 말전문 수의사 : 제주 및 내륙의 말전문수의사

*2차 말진료병원에 근무하는 수의사 제외

다. 동물약품 대리점

: 제주 및 내륙의 동물약품 대리점 중 말관련 약품 취급 사업장

라. 말사육 사업체 (생산목장, 승마장, 농어촌형 승마시설업체 등) : 694개소

*말 개인 사육자는 조사대상에서 제외/ 10두 이하 사육업체 제외

2) 조사 방법 : 방문 설문 조사

가. 실태조사 대상 선정 시 고려 사항

- (1) 타 축종에 비해 가축약품대리점을 통한 약품의 구입 사용이 낮은 편임
- (2) 말의 대부분은 수의사가 목장에 직접 방문하여 진료하고, 그에 따른 약품이 처방되는 경우가 대부분이어서 수의사 대상의 조사가 의미가 큼.
- (3) 전국 말 사육 두수의 55%가 제주에 몰려있어 제주도에 대한 조사가 매우 중요함.
- (4) 현재 필요하지만 수의약품으로 제품화되지 않은 특수한 약제(인의용으로 시판되고 있음)의 경우, 2차 동물병원에서 사용되는 경우가 많고, 개원 수의사는 약품을 취급하기 어려움.

나. 설문조사지

- (1) 수의사와 목장의 설문조사를 함께 진행하여, 이해하기 쉽도록 질병 별 사용약품을 위주로 설문지 작성.
- (2) 설문지는 수기로 받았으며, 연구원이 전산 처리하였고, 전산 처리 중에는 사용약물의 성분 명을 기반으로 데이터 정리를 하였음.

말 사육 농가 대상 설문조사

1. 아래에서 귀하가 사육하시는 세부 축종을 선택(박스에 체크) 해 주시고 사육 현황을 기술해 주십시오. (중복 선택 가능)

1) 사육규모 : 두

2) 세부 품종 및 두수

더러브렛 _____ 두 워블러드 _____ 두 한라마 _____ 두

하프링거 _____ 두 포니 _____ 두 기타() _____ 두

3) 용도별 두수

승용마 _____ 두 경주마 _____ 두 번식마 _____ 두

관상마 _____ 두 육용마 _____ 두 기타() _____ 두

2. 최근 3년간 농장에서 사용한 동물용의약품에 대해 제조사와 약품명을 기억나는 대로 적어 주십시오.

구분	
호흡기 질병 치료제	
소화기 질병 치료제	
지사제	
대사성 질병 치료제	
해열 진통(소염)제 (항히스타민제 포함)	
내외부 구충제	
비타민 영양제	
마취/진정제	
기타	

3. 귀하가 필요했던 동물용의약품은 어떤 종류였으며, 해당 질병은 어떤 것이었는지 구체적으로 작성해 주십시오

구분	
호흡기 질병 치료제	
소화기 질병 치료제	예) 설사/설파40주
지사제	
대사성 질병 치료제	
해열 진통(소염)제 (항히스타민제 포함)	
내외부 구충제	
비타민 영양제	
마취/진정제	
기타	

4. 현재 가축을 사육하면서 새롭게 허가되어 사용할 수 있도록 조치가 필요하다고 생각하는 동물용의약품이 있으면 기재해 주십시오.

1) 필요 동물용의약품:

구분	
호흡기 질병 치료제	예) 툴라스로마이신 제제
소화기 질병 치료제	
지사제	
대사성 질병 치료제	
해열 진통(소염)제 (항히스타민제 포함)	
내외부 구충제	
비타민 영양제	
마취/진정제	
기타	

2) 이유: (해당시 작성)

3) 조사 결과

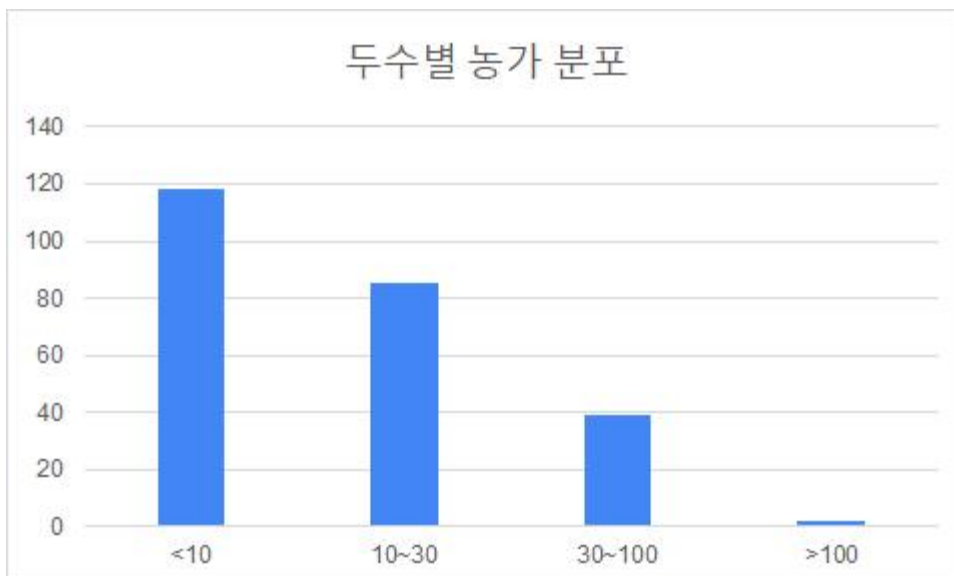
(1) 총괄요약

- 가) 말은 다른 산업동물에 비해 약국보다 수의사를 통한 약품의 사용 빈도가 높은 편이며, 대부분의 개원 수의사의 진료를 통한 약품 사용이 이루어짐.
- 나) 말의 사육두수의 55%가 제주도에 몰려있어, 제주도에 대한 조사가 매우 중요함.
- 다) 총 244개의 동물병원 및 목장, 승마장 (총 5732두)에서 동물용의약품의 사용 실태 및 필요 약품 설문조사를 시행하였음.
- 라) 허가/비허가 동물용의약품 품목의 인식자체는 높지 않으나, 대부분 높은 빈도로 사용되는 약품은 진통소염제, 항생제였음.
- 마) 진통소염제는 근골격계, 소화기, 호흡기 등의 많은 질병에서 사용되고 있어 응답빈도가 높았고, flunixin meglumine, phenylbutazone, ketoprofen의 사용 빈도가 높았음.
- 바) 항생제의 경우, penicillin, gentamicin, ceftiofur 등의 사용빈도가 높았음. 이중 penicillin의 응답빈도가 가장 높았음.
- 사) 필요하다고 생각되어지는 약품에 관해서는 대부분 영양제 및 저렴한 제재 혹은 PO제재에 대한 내용이 대부분이었고, 응답빈도 수가 높지 않았음.

(2) 조사 결과의 분류

- 가) 총 목장, 승마장 및 병원 수: 244개
- 나) 총 사육두수: 5,732두

다) 조사 지역별 분포



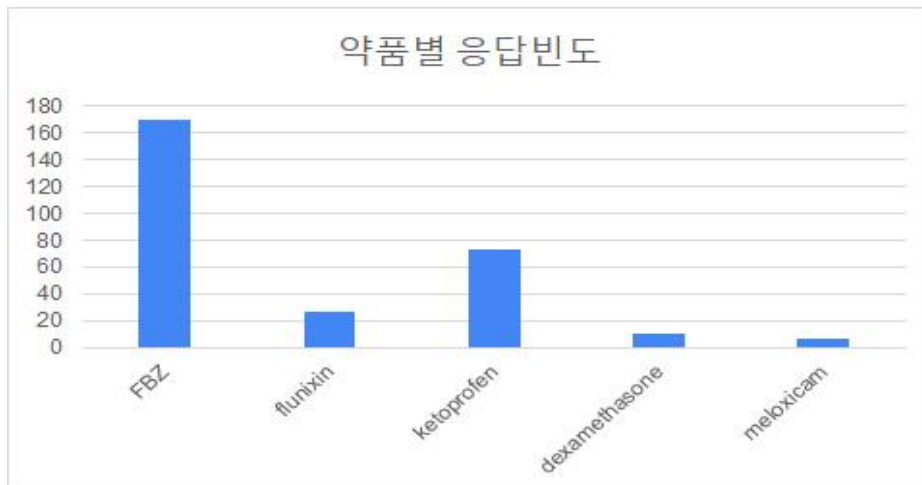
(3) 말에서 설문조사 결과 약품별 사용빈도

Table 37. 동물약품 유효성분별 사용 응답 수

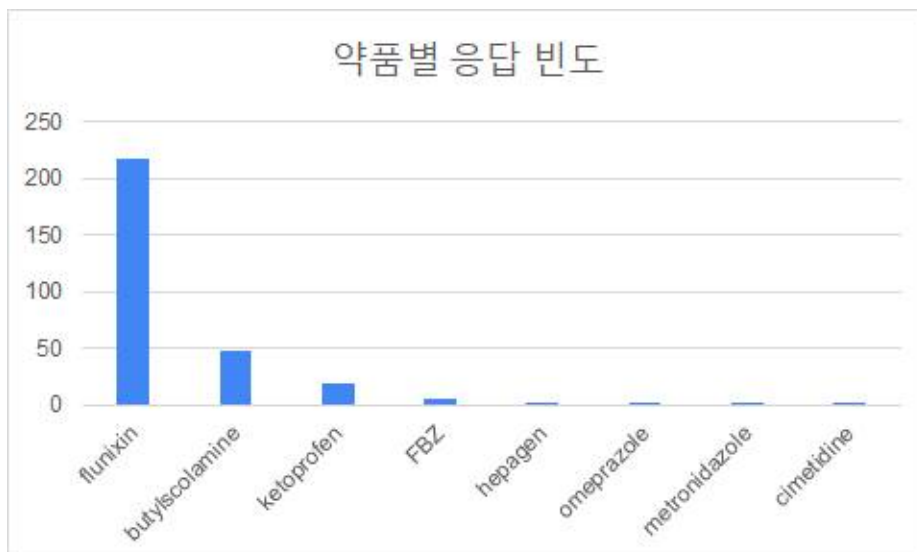
성분	사용 응답수	성분	사용 응답수
flunixin	415	ceftiofur*	51
penicillin	386	enrofloxacin*	27
FBZ	275	rifampin	17
ketoprofen	127	azithromycin	15
iver+prazi	116	metronidazole*	13
dexamethasone	98	ketamine*	8
gentamicin*	78	albendazole*	5

(4) 세부 질환별 응답 빈도수

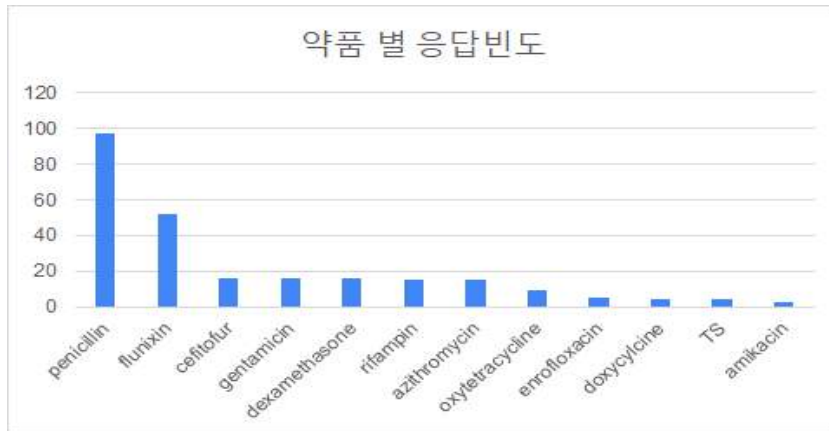
(가) 운동기계 질환



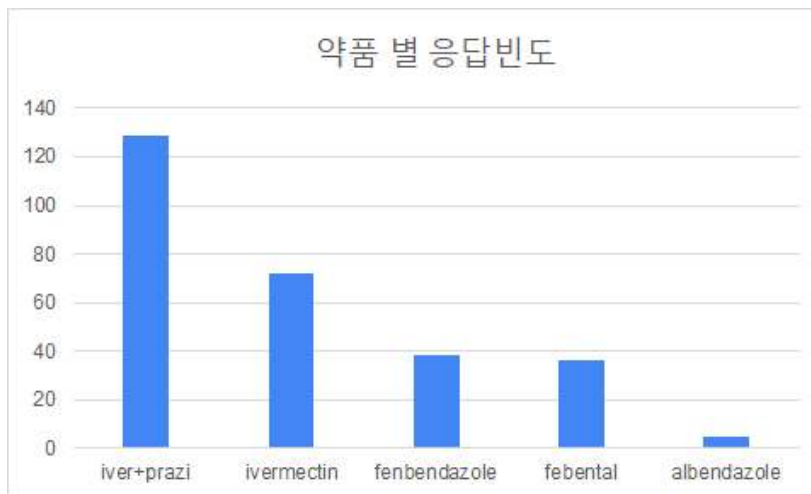
(나) 소화기 질환



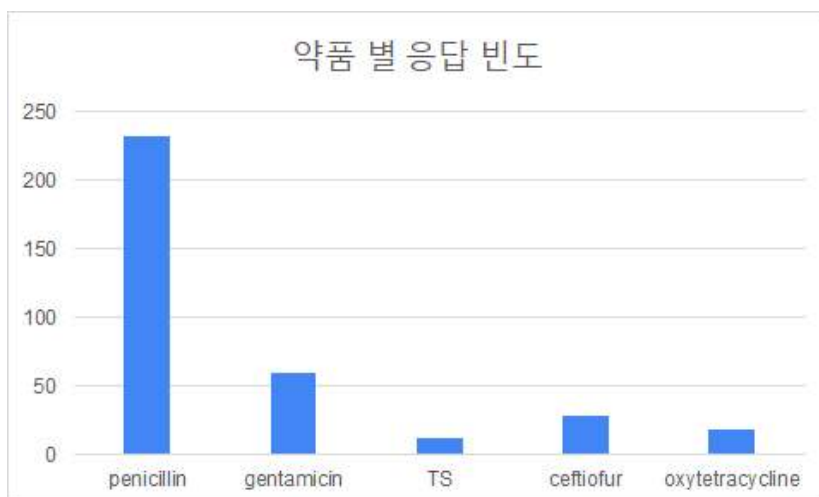
(다) 호흡기 질환



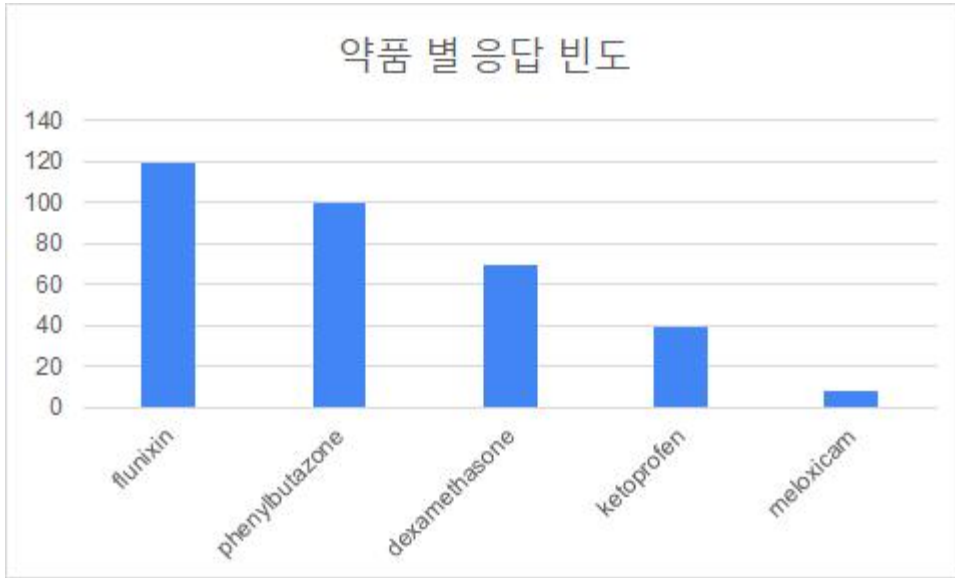
(라) 기생충 - 구충제



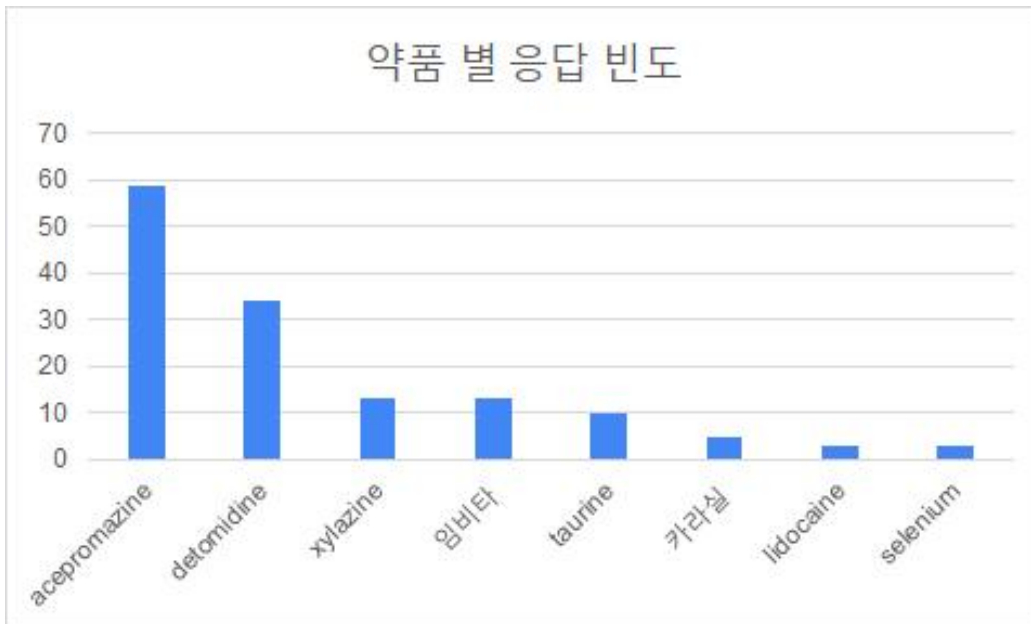
(마) 항생제



(바) 소염진통제



(사) 마취/진정제 및 기타



(5) 말에서 사용되는 제품(유효성분)의 분석결과

가) 진통소염제 응답 빈도수가 가장 높았음.

- 제주도 외 지역의 경우, ketoprofen 주사제의 사용이 확인되었고, 대부분 phenylbutazone, flunixin meglumine 사용이 많았으며, dexamethasone의 사용도 있었음.
- 이는 질병에 따른 조사 응답에 기인한 것으로 판단됨: 진통소염제는 근골격계, 소화기, 호흡기 등 많은 질병에서 사용됨

나) 항생제의 경우, 지역에 따라서 응답 빈도수가 달랐으나, penicillin의 사용이 대부분이었으며 gentamicin, ceftiofur의 응답 빈도가 높았음.

다) 기생충 제재로는 ivermectin+praziquantel 합체의 사용이 가장 높았고, 이외 febental, fenbendazole 등의 사용이 있었음.

라) 목장, 승마장에서 필요하다고 생각하는 약품 응답 빈도 자체는 낮았음.

- 허가/비허가 약품에 대한 인식의 부족에서 기인한 것으로 추측됨.

마) 이미 사용하고 있는 약품 외에 관절 주사제(Adequan), 비오디알(단종약품) 이외, 저렴한 omeprazole, 구충제, 항생제 및 소염제 경구 제재의 필요성을 느끼고 있었음.

4) 말에서 겐타마이신 체내동태 시험을 위한 동물 실험

가) 겐타마이신의 선발 사유

본 과제는 주요 축종에서 허가되었으나 소수 축종에 허가되지 않은 동물용의약품을 소수축종에서 사용할 수 있는 효능 등의 임상시험 자료를 확보하는 목적으로서 본 설문조사 결과에서 말에서 허가되지 않은 동물용의약품의 유효성분중에서 겐타마이신을 사용하는 응답수가 78건으로 가장 높아 겐타마이신 함유 동물용의약품을 선택하였으며 투여경로는 임상수의사가 주로 사용하는 경로인 주사로 하였다.

나) 제주대학교 동물실험윤리위원회 (접수번호: 2021-0064)의 승인을 받아 수행하였다

다) 시험제품 : 삼우메티안(주) 겐타마이신 주사제

- 투여경로 : 목정맥, 단회투여
- 투여용량 : Gentamicin 6.6mg/kg

라) 실험동물

- 품종 : 한라마, 서러브래드(Thoroughbred)
- 동물수 : 9마리

마) 투약 후 채혈 및 검사: 0h, 15min, 30min, 1h, 4h, 8h, 12h, 24h, 48h

바) 시험 일시 : 2021.12.15.-12.16

제주대학교 동물실험윤리위원회
동물실험계획 통보서

승인번호	2021-0064
실험명	말대상 비허가약품의 안정성 평가
실험책임자	서종필
접수번호	2021-0064
실험기간	위원회 승인일로부터 ~ 2022-06-30
비고	

※ 모든 연구자들은 아래의 사항을 준수하여야 합니다.

- 1 승인된 계획서에 따라 연구를 수행하여야 합니다.
- 2 지속과제의 경우에는 승인 일자부터 1년마다 재승인을 받아야 합니다.
- 3 변경사항이 있을 경우에는 변경신청 후 위원회의 심의를 받아야 합니다.
- 4 실험동물이 사제 등의 폐기물은 「폐기물관리법」에 따라 처리하여야 합니다.
- 5 연구 종료 후 30일 이내에 종료보고를 하여야 합니다.
- 6 연구와 관련된 기록은 연구가 종료된 시점을 기준으로 최소 3년간 보관하여야 합니다.
- 7 위원회가 심한 과제에 대해 조사 및 감독 차원에서 현장점검을 실시할 시 원활한 점검일자 진행을 위해 연구자는 연구진행과 관련된 서류를 준비하고 협조하여야 합니다.
- 8 위원회의 요구가 있을 때에는 연구의 진행과 관련된 보고를 위원회에 제출하여야 합니다.
- 9 동되는 강제 혹은 부당한 압력이 없는 상태에서 충분한 설명에 근거하여 수행되어야 하며, 잠재적인 연구대상자에게 연구에 참여여부를 고려할 수 있도록 충분한 기회를 제공하여야 합니다.
- 10 연구자와 그밖에 이해당사자는 연구계획서 승인을 받고나 후보, 상업적 목적으로 사용할 수 없습니다.

위와 같이 동물실험을 승인합니다.

2021년 10월 12일

제주대학교 동물실험윤리위원회 위원장



사) 시험장소 : 제주대학교 말 동물병원 사육시설

아) 참여자 : 제주대학교 서종필 교수, 이세영 수의사, 박경원 수의사와 세명대학교 문형준 교수, 강환구 교수

3. 연구개발과제의 수행 결과 및 목표 달성 정도

1) 연구수행 결과

(1) 정성적 연구개발성과

1. 미국, 유럽연합의 분류현황과 우리나라 사육 규모 등을 고려하여 우리나라에서 적용할 수 있는 주요 축종과 소수 축종을 제안하였음
 - 주요 축종 산업동물에서는 소, 돼지, 닭 그리고 개, 고양이를 주요 축종으로 제안
 - 주요 축종을 제외한 말, 오리, 염소 등의 모두 소수 축종으로 분류
 2. 유럽연합과 미국의 소수축종 관련 규정을 조사하여 번역하였음 (10개 규정)
 - 유럽연합 MUMS 및 제한된 시장을 가진 동물용의약품의 분류지침(EMA/CVMP/388694/2014-Rev. 2 Corr) 등 5개 규정
 - 미국 소수 축종 및 소량 사용 동물용의약품의 인허가를 지원하기 위한 특별한 고려사항, 인센티브 및 프로그램(CVM GFI #61) 등 5개 규정
 3. 외국의 외삽법 관련 규정을 조사하여 기준을 확립하였음
 - 축종간의 잔류허용기준 외삽 등
 4. 우리나라 동물용의약품 평가기준을 검토하고 소수축종 제품의 인허가에 필요한 규정 개정하여 정책건의 하였음
 - 동물용의약품등 안전성·유효성 심사에 관한규정(농림축산검역본부 고시) 개정 : 제2조(용어), 제 6조(첨부자료 생략), 별표 2의 수정 등
 5. 소수축종 제품의 안전성 및 유효성 평가 가이드라인 마련 및 정책건의
 - 적용범위, 인허가시 제출 자료 등
 6. 소수축종 제품의 목적동물 안전성 및 잔류성 평가 가이드라인 마련 및 정책건의
 - 적용범위, 인허가시 제출 자료, 잔류허용기준 및 휴약기간 설정에 필요자료 등
 7. 말에서 동물약품 사용실태조사
 - 제주지역의 승마장, 말 목정, 병원 등 244개를 대상으로 동물약품 사용현황과 개발이 필요한 동물약품을 조사하여 말에서 가장 필요한 제품으로 겐타마이신 정맥주사제를 선정하였음
 8. 흑염소에서 동물약품 사용실태조사
 - 흑염소 농가, 동물약품대리점, 임상수의사를 통한 염소에 사용하는 동물약품과 필요한 약품에 대해 조사하여 결과를 분석하여 개발이 필요한 제품으로 겐타마이신과 아세트아미노펜이 포함된 제제를 선정하였음
 9. 말에서 겐타마이신 함유 제품의 체내동태 조사
 - 말에서 개발이 필요한 겐타마이신 함유 주사제를 말의 경정맥으로 투여 후에 혈액을 채취하여 LC/MS/MS로 시간경과별 잔류량을 조사하여 체내동태 지표를 구하였음
 10. 흑염소에서 겐타마이신 함유 제품의 목적동물 안전성 및 체내동태 조사
 - 흑염소에서 개발이 필요한 겐타마이신 및 아세트아미노펜 함유 제품을 흑염소에 투여하고 임상증상과 혈액에서 시간경과별 잔류량을 조사하여 목적동물에서의 안전성과 체내동태지표를 구하였음
 11. 연구 결과 학술발표
 - 2022년 춘계 대한수의학회 “Development of the Validity and Safety Evaluation Model for Veterinary Medicinal Products Intended for the Minor Use and Minor Species (MUMS)”세션 마련 및 발표 (4건, 구두 3, 포스터 1)
 - 우수포스터상 수상
-

(2) 정량적 연구개발성과

(3) 세부 정량적 연구개발성과
[과학적 성과]

□ 국내 및 국제 학술회의 발표

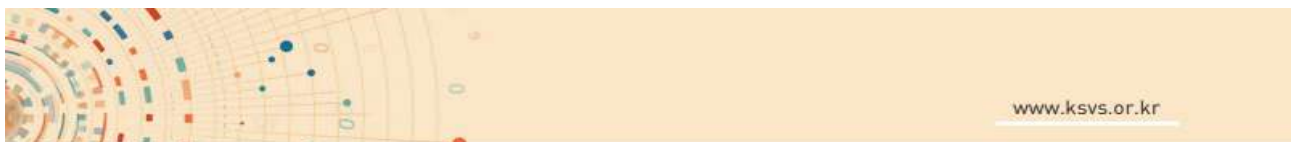
번호	회의 명칭	발표자	발표 일시	장소	국명
1	대한수의학회	문형준	2022.4.28	청주시	대한민국
2	대한수의학회	김태완	2022.4.28	청주시	대한민국
3	대한수의학회	서종필	2022.4.28	청주시	대한민국
4	대한수의학회	김도희	2022.4.28	청주시	대한민국

<증빙자료>

- 2022년 대한수의학회 session 4

2022년 춘계학술대회

안내	프로그램	사전등록	사전등록 확인	초록제출	초록검수 확인/수정	행사장 안내	등록/참가 확인서 발급
<p>세부일정 확인하기</p> <p>Application of Big-data and AI In Veterinary Medicine 수의학에서 빅데이터와 인공지능의 적용</p> <p>[Plenary Lecture] YouWho Metaverse Project of EDGC (D-vatar : Genome-based metaverse avatar) / 김태원 (EDGC Co.,Ltd / ESG 혁신본부 전략실장)</p> <p>[Session 1] Understanding Current Big Data and Deep Learning Based Applications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Computer Vision Applications for Veterinary Medicine / 황영배(충북대학교 지능로봇공학과) - Future of Animal-tech & One-health / 강노권(한국축산데이터) - AI 및 빅데이터 활용사례와 생명과학 활용방안 (축산 및 수의학 중심으로) / 조완섭(충북대학교 경영정보학과) <p>[Session 2] Strategies for Using Big Data in Disease Pathogenesis and Diagnosis</p> <ul style="list-style-type: none"> - Artificial Intelligence(AI)-assisted Histopathology Analysis of Acetaminophen-induced Rat Liver Injury in Preclinical Study / 조재우(연진성형기안구조) - 염의 성장과 전이에 중요하게 관여하는 M2 TAM 사멸을 기전으로 하는 면역항암제의 개발 및 수의학에서의 응용 / 강보규(트윈피그바이오텍㈜) - Livestock Vehicle Transport Control System & Rapid Test Management System Using Machine Learning Development / 김홍기(헬스커넥트㈜) <p>[Session 3] Roles of Human Animal Interaction in the Field of Agro-healing</p> <ul style="list-style-type: none"> - Roles and Prospects of the Agro-healing with Animal Resources / 김옥진(원광대학교) - The Effect of Animal assisted Intervention Using Agro-healing on the Emotional Behavioral Environment of Adolescents in the COVID-19 Environment / 임은경(한국동물매개심리치료학회) - Analysis of Agro-healing Cases with Therapy Insects / 강원국(한국동물매개심리치료학회) <p>[Session 4] Development of the Validity and Safety Evaluation Model for Veterinary Medicinal Products Intended for the Minor Use and Minor Species (MUMS)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veterinary Products for MUMS in Korean Farms / 문형준(세명대학교) - A Study on the Use of Animal Drugs for Goats in Korea / 김태원(강북대학교) - A Survey on the Use of Animal Drugs in Korean Horses / 서종필(제주대학교) 							



P-141 Pharmacokinetic profile of gentamicin in horses after IV injection 103
Do Hui Kim, Jong Pil Seo ,SeyoungLee, Hyoung Joon Moon, Su Min Nam, Gye Hyeong Woo, Hwan Goo Kang

[사회적 성과]

□ 정책 활용 내용

번호	구분 (제안/채택)	정책명	관련 기관 (담당 부서)	활용 연도	채택 내용
1	제안	동물용의약품등 안전성·유효성 심사에 관한규정(농림축산검역본부 고시) 개정(안)	농림축산검역본부		
2	제안	소수축종 제품의 안전성 및 유효성 평가 가이드라인 마련	농림축산검역본부		
3	제안	소수축종 제품의 목적동물 안전성 및 잔류성 평가 가이드라인 마련	농림축산검역본부		

2) 목표 달성 수준

추진 목표	달성 내용	달성도(%)
○ 임상시험자료 2건	○ 말에서 겐타마이신 함유제품 체내동태자료 마련 흑염소에서 겐타마이신과 아세트아미노펜 함유 제품의 안전성과 체내동태자료를 마련	○ 100
○ 비SCI논문발표 1건	○ 예정	○ 0
○ 학술발표 2건	○ 대한수의학회에서 4건 발표(구두 3건, 포스터 1건)	○ 200
○ 정책활용 2건	○ 정책건의 완료 1. 동물용의약품등 안전성·유효성 심사에 관한규정(농림축산검역본부 고시) 개정(안) 마련 2. 소수축종 제품의 안전성 및 유효성 평가 가이드라인 마련 3. 소수축종 제품의 목적동물 안전성 및 잔류성 평가 가이드라인 마련	○ 150

4. 연구개발성과의 관련 분야에 대한 기여 정도

본 과제의 수행을 통해 소수축종에 사용되는 동물용의약품에 대한 인허가 과정중에 허가자료의 간소화를 관련규정에 삽입함으로써 소수축종에 사용되는 동물약품의 개발을 촉진하고 과제에서 수행된 임상 및 체내동태 자료는 흑염소 및 말에서 인허가 필요한 자료로서 활용될 수 있음.

5. 연구개발성과의 관리 및 활용 계획

연구결과의 논문발표는 2022년에 투고를 목표로 논문을 작성하여 투고할 것이며 정책활용을 위해서 작성한 고시 개정안과 가이드라인(2건)을 동물약품 인허가 기관에 제출하였고 정책반영을 위해서 협의를 진행할 계획임. 본 연구과제의 수행결과는 향후 소수축종에서 개발하는 동물약품을 확대하기 위해서 국가차원에서 안전성, 유효성 및 잔류성 시험을 지원하는 근거자료로서도 활용될 수 있음.

< 연구개발성과 활용계획표(예시) >

구분(정량 및 정성적 성과 항목)		연구개발 종료 후 5년 이내
국외논문	SCIE	매년 목표치
	비SCIE	
	계	
국내논문	SCIE	1
	비SCIE	
	계	
특허출원	국내	
	국외	
	계	
특허등록	국내	
	국외	
	계	
인력양성	학사	
	석사	
	박사	
	계	
사업화	상품출시	
	기술이전	
	공정개발	
제품개발	시제품개발	
비임상시험 실시		
임상시험 실시 (IND 승인)	의약품	1상
		2상
		3상
	의료기기	
진료지침개발		
신의료기술개발		
성과홍보		
포상 및 수상실적		
정성적 성과 주요 내용		

첨부

1. MUMS 약품의 허가를 지원하기 위한 특별한 고려 사항들, 인센티브 및 프로그램(미국)
2. 합법적으로 시판 가능한 미승인 소수 축종 동물용 신약에 대한 인덱스(미국)
3. MUMS를 위한 신규 동물용 의약품 지정 소기업 규정 준수 가이드(미국)
4. 동물용의약품 신약의 조건부 허가 확대 적격 기준(미국)
5. 생물학적 동등성: 혈액수준-생물학적 동등성 시험(미국)
6. 소량 사용 소수 축종 (MUMS)/제한된 시장용 동물용 의약품 분류 지침(유럽연합)
7. 소량 사용 또는 소수 종(MUMS)/제한된 시장용 동물용 의약품에 대한 유효성 및 목적 동물 안전성 자료 요건에 대한 지침(유럽연합)
8. MUMS/제한시장에 쓰이는 동물용의약품의 안전성 및 잔류물 자료 요구사항에 대한 지침(유럽연합)
9. 과학자문이 필요한 신청자를 위한 지침(유럽연합)
10. 잔류허용기준 외삽(유럽연합)
11. 일본의 희소질병용 의약품 개발진흥사업

MUMS 약품의 허가를 지원하기 위한 특별한 고려 사항들, 인센티브 및 프로그램
- 산업체 가이드스-

- I. 서론 4
- II. 정의 4
- III. 배경 - MUMS 법령 5
- IV. MUMS 약품 허가에 앞서 고려해야 할 사항 7
 - A. 담당기관 7
 - B. 미국 대리인 7
 - C. 동물 약품 센터(CVM)와 소통 7
- V. 사용자 비용 면제와 MUMS현황 8
 - A. 동물 약품 사용자 비용 8
 - B. 소량사용 결정 9
- VI. 신규 동물 약품 심사 파일 및 제출 12
 - A. 전자제출 12
 - B. 동물용 신규 약품 신청의 형태 13
 - C. 동물용 신규약품 개발(INAD, Investigational New Animal Drug) 파일 14
- VII. 등록하려는 제품의 신규 약품 등록 때 필요자료에 대해 동물약품센터와 사전협의- 제출전 협의(PSC, Pre-submission conference) 16
- VIII. 동등성 시험 17
 - A. 동일한 약품 18
 - B. 동일 제형 18
 - C. 동일 용법 19
- IX. 지정(DESIGNATION) 19
 - A. 일반사항 19
 - B. 적격성 ELIGIBILITY 19
 - C. 지정에 대한 개괄 20
 - D. 사용 용도 21
 - E. 지정된 사용 용도의 혼합 22
 - F. 제품개발계획(PDP) 24

G. 지정 요청 시기	25
H. 경쟁 의뢰인	25
I. 연례 보고서	26
J. 지정의 수정	27
K. 독점판매권	27
L. 지정 동물용 신규약품을 위한 지원금	28
M. 지정의 종료	29
N. 재지정	29
O. 이의제기 절차	30
X. 시험계획서 작성과 다음 단계	30
XI. 동물용 신규약품 허가 신청(NADA)	31
A. 일반사항	31
B. 허가신청서의 각 부분들	31
C. 관련된 고려 사항들	32
XII. 유효성	39
A. 개괄설명	39
B. MUMS 약품에 대한 특별한 고려사항	40
C. 적용증(Indication)-특별고려사항	42
XIII. 조건부 허가에 필요한 합리적인 유효성	45
XIV. 목적동물 안전성(TAS)	46
A. 개괄	46
B. 수생어종 그룹에 대한 특별 고려사항들	46
XV. 사람 식품 안전성(HFS)	48
A. 개괄	48
B. 사람의 식품 안전성 평가의 구성 요소	48
C. 사람의 식품 안전성 자료의 소수축종으로 외삽	49
D. 잔류물질 화학정보	49
E. 수생 종에 대한 특별 고려 사항-생애 단계 고려 사항 및 종 그룹	51
XVI. 환경영향	53
A. 개괄설명	53
B. 범주적 제외	53

C. 수생양식에 대한 특별한 고려사항들	54
D. 환경영향평가(EA)	54
XVII. 화학물질, 제조 및 관리 (CMC)	55
A. 개괄	55
B. 소량사용 혹은 소수축종에 대한 특별 고려사항	55
XVIII. 표시(Labeling)	56
XIX. 기타 다른 정보(AOI)	56
XX. 허가 후 필요 사항	56
XXI. 소량사용 및 소수축종 프로젝트에서 활용할 수 있는 기타 인센티브	57
A. 조건부 허가	57
B. 소수축종을 위해 합법적으로 판매할 수 있는 미허가 동물약품 목록 (INDEX)	59
C. 소량사용 및 소수축종 동물약품 개발실(OMUMS)	60

I. 서론

이 지침 초안은 주요 축종에서 소량 사용되거나 소수 축종에서 사용되는 동물용 신규 약품의 FDA 등록을 원하는 산업체를 도와주기 위한 것이다.

이 지침에서는 MUMS 약품의 허가에 관련된 기본적인 요구자료와 특별한 고려 사항들과 이러한 약물들을 개발하는 것을 독려하기 위한 인센티브를 기술하고 있다.

MUMS 약품을 허가하는 것은 신규 약품의 허가과정과 비교할 때 새로운 절차이다. 이러한 절차에 익숙하지 않은 산업체를 보다 잘 지원하기 위해서 MUMS 약품의 개발에서 흔히 나타나는 주제들을 순서대로 기술하였다. 비록 이 지침이 FDA에 MUMS 약품을 등록하려고 하는 많은 산업체에게 유용하겠지만 일부 문서들은 어류에 사용하는 목적의 MUMS에만 적용할 수 있는 문서들도 포함하고 있다.

일반적으로 FDA의 지침문서는 법적으로 효력이 강제적이지는 않다. 대신에 지침문서는 특정한 규정 혹은 법적인 조항들의 언급되지 않는다면 이 주제에 대한 미국 FDA의 입장을 기술하며 단지 권고 사항으로 간주되어야 한다.

지침에서 사용되는 문구들은 제안되거나 권고된 것으로서 필수적인 것이 아님을 의미한다.

이 지침의 사용

이 문서에는 미국 식품의약품 및 화장품법 혹은 21 CFR 실행규정의 적용조항 및 관련된 지침문서에 대한 참고문헌이 포함되어있다.

부록 1에는 산업체를 위한 지침(GFI, Guidance for Industry)문서 목록이 나열되어 있으며 관련된 링크가 제시되어 있고 주제와 관련된 다른 자료들도 포함되어있다. 이 문서들의 제목은 부속된 섹션에 포함되어있으며 링크는 별첨에 있다.

부록 2는 이 문서에 사용된 용어를 제공하고 문서와 관련된 약자를 설명하고 있다.

II. 정의

MUMS 약품과 관련된 규정 및 신규 동물 약품 인허가와 관련된 규정에는 많은 약자와 용어들이 있다. 별도로 정의되지 않는다면 21 CFR 516.3에 있는 FDA의 규정에서는 다음의 정의들이 사용된다:

1. 주요 축종은 소, 말, 돼지, 닭, 터키, 개와 고양이를 의미한다
2. 소수 축종은 주요 축종이 아닌 사람 이외에 동물을 의미한다.¹⁾

3. 소량사용 약물은 주요 축종(말, 개, 고양이, 소, 돼지, 칠면조, 닭)의 사용²⁾되는 것으로서 사용빈도나 사용지역이 제한되고 매년 소수의 동물에서 사용되는 약물이다.

4. 의도한 사용(Intended Use)은 질병 혹은 특정 상황에서 허가된 축종이나 축종의 아축종 혹은 축종 전체의 동물에 대해서 치료, 관리 혹은 예방 혹은 체내구조와 기능에 영향을 주기 위한 의도로 사용하는 것을 의미한다(21 CFR 516.13).³⁾

5. 이 지침 초안에서 의뢰인(여러분)은 MUMS 약품으로 지정을 요청하는 사람으로 이러한 약물을 실제적으로 생산하고 판매를 하거나 개발하는 데 관심을 가진 사람을 의미한다(이 문장에서 의뢰인은 개인, 조직, 단체, 협회일 수 있다) (21 CFR 516.16).

의뢰인은 또한 동물용 신규 약품을 개발하는 것을 책임지고 있는 사람을 의미한다(이 문장에서 의뢰인은 개인, 조직, 회사 혹은 정부 기관 혹은 제조사, 시험기관 혹은 법적 및 규제적인 목적으로 동물용 신규약품의 개발에 관련하고 있는 사람을 의미할 수 있다). 의뢰인은 또한 동물용신규약품 등록 허가를 받거나 요청한 사람일 수 있다(이 문장에서 의뢰인은 개인, 조직, 기관, 협회일 수 있다). 의뢰인은 FD&C 법령 및 규정의 조항들을 준수해야 할 책임이 있다.

1) 소수축종의 예로는 면양, 산양, 들소, 사슴, 모든 지느러미 물고기, 패류, 꿀벌, 토끼, 게임용 조류, 페렛, 실험용 설치류, 애완 조류, 라마, 에뮤새 및 동물원 동물이 있다.

2) 이 문서의 적용증 (Indication)에는 제품의 원래 사용 용도로서 표시사항에 명시된 것으로서 투여되는 동물 종과 영향을 미치는 질병 혹은 특정 상태 혹은 영향을 받는 몸의 구조와 기능이 포함된다. 일반적으로 이 용어는 동물용신규약품의 등록시에 검토되는 표시사항을 논의할 때 사용된다.

3) 이 지침에서 의도한 사용은 21 CFR 516.13에서 정의되었듯이 MUMS 약품에 대한 인센티브에서 사용된다.

III. 배경 - MUMS 법령

2004년의 소수축종 및 소량사용 동물보건법(일반적으로 MUMS” 법이라 불림)(Pub. L. 108-282)은 MUMS약품을 개발하는 산업체에 인센티브를 제공할 목적으로 수정되었으며 이러한 개정 내용은 소수축종에 사용하는 신규약품이나, 주요축종에서는 흔하지 않은 질병 혹은 상황에서 주요축종에 사용하는 신규약품을 지원하기 위한 것으로 동물과 사람의 건강을 보호하는 것을 전제로 한다.

부록 1은 MUMS 법과 관련된 링크를 제공한다.

이 지침은 앞서 기술된 용도의 동물용 신규약품을 FDA에서 허가받는 것에 관심이 있는 산업체를 도와주기 위한 목적이다. 이 지침에는 MUMS 약품의 허가에 관련된 기본적인 요구자료와 특별한 고려사항들과 이들 약물들을 개발하는 것을 독려하기 위한 인센티브가 설명되어 있다.

의회는 MUMS 약품은 매우 소량으로서 의뢰인이 일반적인 동물용 신규약품 등록신청절

차에 따라 허가 받아서 판매하는 것은 경제적인 이점이 없다는 것을 인지하였다. 의회는 일부 소수축종은 개체수가 매우 적고 동물의 관리조건이 매우 다양할 수 있기 때문에 전통적인 동물용 신규약품의 등록절차에 필요한 요구조건을 만족시키는 약물의 안전성 및 효능시험을 계획하여 수행하는 것이 어렵다는 것을 인지하였다.

MUMS 법의 중요한 조항들에는 다음이 포함된다:

1. 조건부 허가(Conditional Approval)는 효능에 필요한 실질적인 표준적인 증거를 제외한 허가에 필요한 모든 조건들이 만족할 때 MUMS 약품의 판매를 허용하는 것이다. 조건부 허가는 효능에 대해서는 합리적인 기대치(reasonable expectation of effectiveness)에 부합하도록 요구하고 있다.

조건부 허가는 약물 의뢰인이 완전한 허가(full approval)에 필요한 효능자료를 지속적으로 수집한다는 전제하에서 조기에 시장에 선보이는 것을 허락한다.⁴

2. 지정(Designation)은 동물용 신규 약물 개발 의뢰인이 MUMS 약품의 허가 혹은 조건 허가를 받도록 독려하는 인센티브를 제공하는 것이다. 이러한 인센티브에는 지정 약물의 개발과 관련된 안전 및 효능시험을 지원할 수 있는 경쟁성의 비용 지원과 약물이 허가되거나 조건부로 허가된 뒤 후에 7년간 독점적 판매권리가 포함한다.

3. 소수축종에 사용되는 미허가 동물용 신규 약품의 합법적 판매허용 약물의 목록(INDEX)은 특정한 소수축종에서 사용되는 미허가 동물용 신규약품의 합법적 판매를 위한 대체약물의 검토과정을 제공한다.

소량 사용 약물의 INDEX로 사용은 합법적이지 않다.

INDEX에 대한 자세한 사항은 GFI #210, “소수축종에서 미허가 동물용신규약품의 합법적 판매 가능 약물목록(INDEX).”를 참고하라.

4. 소량사용과 소수축종 허가를 위한 3년간의 독점권은 의뢰인이 MUMS약품의 허가에 필요한 잔류소실시험을 수행할 때 3년간의 독점권(복제약품 미허가)을 허용하는 것이다.

⁴ 2018년, 의회는 제한된 환경하에서 주요 축종에서 대량으로 사용되는 동물용신규약품의 조건부허가가 가능하도록 MUMS 약품의 조건부허가에 필요한 자격요건들을 확대하였다. 이러한 확대에 관해서 좀 더 자세히 알려면 아래의 XXI.A.부분을 참조하라.

5. MUMS 신청서의 검토 범위에서는 주요 축종에서 소량사용이나 소수축종에서 사용을 추가하기 위해서 부가적인 자료가 필요한지를 결정하는 과정에서 FDA가 승인된 신청서의 관련 정보만을 사용하도록 하고 있다.

6. 소수축종 및 소량사용 약물개발실(OMUMS, Office of Minor Use and Minor Species Animal Drug Development)

MUMS 법에 의해 FDA는 소수축종 및 소량사용 약물개발실(OMUMS)실을 정규조직으로

서 수의약품센터내에 설치하였다.

사무소는 여러 업무중에서 소량사용의 결정과 품질이 인증된 동물용신규약품을 지정하는 것과 INDEX를 관리하는 업무를 수행한다.

IV. MUMS 약품 허가에 앞서 고려해야 할 사항

A. 담당기관

동물 생산물에 대한 규정과 관련하여 여러 개의 연방정부 기관이 있다. 동물에 사용하는 제품을 합법적으로 판매하기 위해서 첫 번째로 하는 것은 어느 정부 기관이 이를 관리하는 책임을 갖는지를 알아보는 것이다. 일반적으로, FDA가 동물용 신규 약품과 동물에 사용되는 의료기기를 담당하고 미국 농무부에서 동물용 생물학제제(백신 등)를 관리하며 환경보호청이 농약을 관리한다.

특정한 제품에 대한 담당에 대해서 의문이 있으면 동물 약품 센터의 AskCVM@fda.hhs.gov 으로 연락하라. 동물 약품 센터가 적용법률의 일관성이 유지되도록 규제와 관할 이슈에 대해서 다른 연방정부 기관과 협력한다.

B. 미국 대리인

외국의 의뢰인은 FDA와 소통을 할 수 있도록 미국에서 사업을 하고 있는 공인된 대표자를 지정하여야 한다(21 CFR 514.1(a)). 외국의 의뢰인을 대표하는 공인된 대표자를 미국 대행자라고 부른다.

동물용 신규 약품 신청(사전 및 사후)을 위한 모든 제출 자료(연락자료, 시험계획서, 시험보고서 등) 및 모든 관련된 정보는 미국 대리인에 의해서 제출되어야 한다(21 CFR 514.1(a)).

C. 동물 약품 센터(CVM)와 소통

동물 약품 센터와 소통은 모든 의뢰인에게 중요하며 특히 동물용 신규약품의 등록절차를 처음 진행하는 경우에는 특별히 중요하다.

동물용 신규 약품 평가실의 프로젝트 매니저(PM)가 의뢰인과 연락하는 중심 역할을 하며 동물용 신규약품의 평가절차와 동물용 신규약품평가실의 규제적인 절차에 대한 정보를 제공할 수 있다.

허가절차에 대해서 의문이 있거나 여러분의 회사를 담당하는 동물용 신규약품평가실의 PM이 없다면 AskCVM@fda.hhs.gov 를 통해서 PM팀에 연락할 수 있다.

약물 개발단계에서 초기에 동물용 신규 약품 평가실과 협력하는 것을 권고한다. 의뢰인과 동물용 신규 약품 평가실과의 조기의 신속한 정보교환은 제품 개발계획 단계에서 효율적으로 제품을 개발하도록 도와준다. 여러분 회사를 담당하는 PM은 여러분이 규제적인 절차

를 조사하고 제품의 허가에 가장 적합한 경로를 찾는 것을 도와줄 수 있다.

주의사항: 이 문서는 동물용 신규약 품의 등록 전의 평가와 관련된 주제를 포함하고 있다. 상당수의 주제는 다른 산업체를 위한 지침(GFIs)에 좀 더 자세히 기술되어 있다. 중복을 피하기 위해서 이 문서는 다른 GFIs에서 다루지는 주제에 대해서는 개괄적으로 설명하고 MUMS에 적용되는 주제에 대해서 자세한 정보를 제공한다.

이 문서에서 언급된 모든 GFIs는 부록 1에 열거되어 있으며 동물 약품 센터 웹사이트에 링크되어 있다.

V. 사용자 비용 면제와 MUMS현황

A. 동물 약품 사용자 비용

FD&C법령은 2003년 동물용 약품 사용자 비용 법령(ADUFA, Animal Drug User Fee Act)을 수정하여 FDA가 특정 동물용 약품 신청자료, 보완자료, 제품, 시설 및 의뢰인에 대한 자료를 사용하는 사용자에게 대해서는 비용을 평가하고 징수하도록 하였다(section 740 of the FD&C Act). 또한, FDA가 특정 조건 하에서는 비용을 줄이거나 면제할 수 있는 기준을 만들도록 하였다. (section 740(d) of the FD&C Act).

FDA는 ADUFA에서 4가지 형태의 사용자 비용을 징수하도록 허가받았다;

- 연간 의뢰자 비용 • 연간 시설 비용
- 연간 동물용의약품 비용 • 일회 동물용약품 허가 신청 비용

GFI #173, “ADUFA에서 동물약품 의뢰인 비용” 및 부록에서는 여러분이 동물 약품 의뢰인 인가를 어떻게 결정되는지와 연간 의뢰 비용이 어떻게 되는지가 기술되어 있다. 동물 약품 의뢰인 자격은 제약회사에 한정되지 않는다는 것을 주목하라. 평가 파일은 대학, 연방 및 주 정부 기관에 소유되어 있을 수 있다.

여러분이 ADUFA하에서 동물 약품 의뢰인으로 인정되려면 여러분은 연간 의뢰인 비용을 지불해야하며 이 순간부터 여러분은 인허가 과정 및 동물용 신규 약품으로 허가받은 후에도 INDA파일들을 열람할 수 있다. 다른 두 개의 연간 비용(제품과 시설)은 여러분이 신청한 후에 여러분이 제품을 판매하는 동안에 평가된다.

신청비용은 일 회 비용으로서 특정 동물 약품 허가신청 혹은 보완자료 신청시에 평가된다.

GFI #170, “동물약품 사용자 비용 및 비용면제와 절감”에서는 MUMS 약품을 포함하여 동물 약품 신청 시에 ADUFA 사용자 비용과 비용면제 혹은 절감과 사용자 비용 면제에 필요한 절차에 대해서 설명하고 있다.

여러분의 제품이 MUMS 약품이면 SDUFA 사용자 비용의 모두 혹은 일부를 면제 혹은 절감 받을 수도 있다. MUMS 약품에 대한 사용자 비용 면제에 대한 적격성은 제품의 용도

가 소수 축종에서 사용하는 경우라면 확실하다.

주요 축종에 소량사용을 목적으로 하는 MUMS 약품에 대한 사용자 비용의 면제 요청서에
는 면제 적격성을 설정할 수 있는 증거들을 포함한다.

여러분이 MUMS 약품의 신규 의뢰인이며 비 MUMS 약품과 관련된 연간 비용을 지불하지
않았다면 FDA는 INAD 파일을 제출하기 전에 여러분이 비용을 지불하지 않을 것이라는
것을 확인할 수 있도록 비용의 면제를 먼저 신청할 것을 권장한다.

여러분이 비 MUMS 약품과 관련된 연간 비용을 이미 지급하였을지라도, 여러분이 신청서
를 제출할 준비가 되었을 때 MUMS 약품에 대해서는 단회성 동물 약품 신청비용의 면제
를 요청할 수 있다.

연간 사용자 비용의 면제는 매년 종료 기간 180일 이전에 요청해야 한다(section 740(i)
of the FD&C Act)

B. 소량사용 결정

소수 축종 및 소량사용 약물개발실(OMUMS)이 여러분이 제안한 약품이 주요축종에 사용
하는 동물용 신규약품으로서 소량으로 사용되는 것인지를 결정하는 책임을 지고 있다.

여러분의 제품이 주요축종에서 소량사용할 의도가 있다면, 여러분은 동물용 신규 약품이
소량사용에 해당된다는 것을 결정할 것을 OMUMS에 공식적으로 요청하여야 한다. 이러
한 요청들은 다음의 형태로 동물약품센터에 제출된다:

- 사용자 비용 면제 요청서;
- 동물용 신규약품의 지정 요청서(지정에 대해서는 IX. 지정 편에서 논의됨);
- 제품이 조건부 허가의 자격이 있다는 것을 확정하기 위한 소량사용 결정에 필요한 단형
(stand-alone) 요청서((조건부 허가는 XXI.A. 조건부 허가에서 논의됨) 혹은
- 개발된 제품이 소량사용을 위한 완전허가를 위해 개발되었다는 것을 확정하기 위한 단
형 요청서

면제를 지속적으로 유지하기 위해서는 매년 요청해야 하는 연간 사용자 비용의 면제
(FD&C 법의 740(i) 참조)를 제외하고 이러한 결정은 다음에서 기술된 소량사용 상황에
한정된다.

사용자 비용면제, 지정 및 조건부 허가는 별도의 인센티브이다. 이러한 인센티브의 일부
혹은 전부를 여러분의 프로젝트의 상황이나 필요성에 따라 이용할 수 있다.

OMUMS는 이러한 인센티브 적용에 필요한 소량사용 상태를 공식적으로 결정하기 위해서
동일한 지표를 사용한다(21 CFR 516.21).

이러한 이유로 일단 이러한 인센티브 중의 하나에 적합한 소량사용 상황으로 지정되면 다음에 다른 MUMS 인센티브를 요청할 때 소량 사용 결정에도 적용될 수 있다. 예를 들면, 여러분이 사용자 비용면제와 관련되어 소량사용 상황을 인정받았다면 지정과 조건부 허가를 요청할 때 소량사용 상황을 다시 설명할 필요가 없다.

만약 OMUMS가 이전의 결정이 여전히 유용하다는 것을 결정하였다면, OMUMS는 약물의 지정과 조건부 허가와 관련된 소량사용 결정을 하는 과정에서 여러분은 이전의 소량사용 결정을 인용할 수 있다.

대부분은 소량사용 결정은 소폰서의 사용자 비용 면제요청에 따라 이루어진다.

이러한 과정은 여러분의 동물용 신규 약품에 대한 소량사용의 공식결정과 제품이 비용면제에 해당된다는 것을 확인받기 위한 효율적인 방법이다.

1. 소량사용 결정의 유효기간

OMUMS는 인허가 전후에 연간 비용면제가 요청되면 소량사용 결정을 확정한다. 제품이 지정되거나, 조건부 허가에 적합하다고 결정되거나, 혹은 의뢰인이 완전허가를 받기 위한 목적으로 소량사용을 결정하려고 한다면, 이러한 상황이 사용자 비용 면제를 지원하기 위해 인용될 수 있다. 소량사용 결정의 유효기간은 어떻게 결정되었는가에 따라 다르다.

동물 약품 센터는 제품의 조건부 허가에 적격성을 결정하거나, 완전허가를 얻을 목적의 제품인가, 혹은 제품의 개발과정으로 유지시킬 것인지, 신규 동물 약품 신청에 의한 완전 허가과정에 해당하는지를 결정하는 과정에서 제품의 적격성을 정하기 위해서 소량사용 결정을 고려한다.

소량사용 결정은 지정된 제품이 지정된 날짜로부터 **7년간 배타적 판매권리**를 얻게 하며 이후 지정이 종료되지 않는다면 완전허가 혹은 조건부 허가로 이어진다. (21 CFR 516.29 참조).

이는 질병의 발생 또는 약물을 사용하는 주요 종의 개체군 규모에 변화가 있어서 적격 개체군이 해당 종에 대해 설정된 개체 수 역치값 이상으로 변화될 수 있는 경우에도 FDA는 결정을 재검토할 의향이 없다는 것을 의미한다.

이러한 경우에, 여러분이 지속적으로 허가에 대해서 성실함을 보여주면, FDA는 여전히 유효한 소량사용 결정이 유효한 것으로 결정할 계획이다.

나중에 다른 의뢰인이 동일한 용법에 대하여 소량사용 결정을 요청하는 경우, 만약 적합한 집단의 크기가 증가하여 소량사용의 역치 이상으로 증가하였다면 요청이 거부될 수 있다.

2. 용법의 소량사용 설명

만약 여러분의 제품에 제안한 용법이 이미 지정목록에 있다면(CVM의 MUMS 웹페이지, webpage of CVM's website), 여러분의 제품이 소량사용에 해당된다는 것을 보여주기 위해서 지정목록(Index)을 사용할 수 있다. 이런 경우 기히 인정 되어진 지정 상황이 변하지 않았다는 것을 가정하고 있다. 여러분 제품의 용법이 여전히 소량사용을 고려한다는 것을 확실히 하기 위해서 OMUMS와 연락하세요. 만약 의도한 용법이 소량사용으로 결정된 리스트에 없다면 제시한 용법이 소량사용에 해당된다는 것을 지지할 수 있는 정보를 제공해야 한다. (21 CFR 516.21).

3. 소수 및 적합한 집단

FDA는 21 CFR 516.3에 7개 주요 축종에 대한 소량사용의 역치에 해당하는 숫자를 정하여왔다. 역치는 각각의 주요 축종에서 질병이나 특정 상태에서 일 년 동안에 걸쳐 영향을 받을 수 있는 가장 큰 동물 수를 나타내며 소량사용을 결정하는 질적인 기준이다.

소수 동물은 다음 수 이하의 동물을 의미한다:

말 - 50,000, 소 - 310,000, 개 - 70,000, 돼지 - 1,450,000, 고양이 - 120,000, 칠면조 - 14,000,000, 닭- 72,000,000

동물 약품 센터는 주기적으로(5년마다) 동물 수 역치값을 재평가하여 이를 연방 기록지에 발표한다. 이 과정에서 대중으로부터 청문 기회를 갖는다. 적격한 집단은 질병 혹은 특정 상황에서 영향을 받을 수 있는 전체 동물 수이며 활용할 수 있는 추정치에 근거한 일 년 동안의 수치이다.

소량사용을 요청하면, MUMS 약품이 관심 있는 주요 축종의 역치 숫자보다 적거나 동일한 동물집단에 사용하는 것이라는 것을 보여주어야 한다(21 CFR 516.21).

흔하지 않은 동물의 질병 발생비율의 추정과 관련하여 통계적인 불확실성이 있다면, 법적으로 적합한 동물 수는 공표된 동물 역치 수보다 적어야 한다(일반적으로 13% 이하).

작은 숫자의 역치가 계산되는 경우에 예측되는 통계적 불확실성의 정도는 FDA에 의해 예측된다; 적은 수의 역치는 이러한 불확실성 때문에 증가한다. 발표된 논문, 조사와 동물 병원의 데이터베이스가 이러한 정보에 대한 근거들이며 해당 동물 종에서 동물의 숫자를 결정하는데 사용될 수 있다.

OMUMS는 이 숫자를 결정하는 것이 어려워서 정보를 모으는 방법을 논의하기 위해 신청인들에게 연락하도록 권고하고 있다.

4. 적법한 집단의 감소 REDUCING THE ELIGIBLE POPULATION

특정 집단에서 일부 그룹을 치료하는 것이 부적절하다는 의학적인 사유가 있다면 적법한 집단은 추가로 더 감소할 수 있다(21 CFR 516.21(b)참조).

예를 들면, 현재의 수의 임상지침과 불일치하는 Grade I 비만세포종양은 개에서는 외과적 수술로 치료된다. Grade I 이외의 비만세포종양에 화학요법의 사용은 매우 제한적일 수 있는데 이는 Grade I 종양을 화학요법으로 치료하는 것이 의학적으로 부적절하다고 간주하기 때문이다. 결과적으로 비만세포종양이 있는 개에서 적절한 집단은 Grade I 이외에 비만세포종양에서는 감소할 수 있다.

FDA는 일부 동물이 치료되지 않을 것이라는 사실, 사용할 수 있는 의학적으로 적절한 다른 치료법이 있거나, 특별한 임상예 약물 사용이 제한될 수 있다는 사실 등을 포함한 다른 요인들을 적합한 집단을 감소시킬 수 있는 사유들로서 고려하지 않을 것이다. 왜냐하면, 이러한 요인들은 역치 숫자를 설정할 때 기히 고려되었기 때문이다.

5. 식용 동물 그룹에 따른 적법한 집단 수의 제한

동물 약품 센터는 일반적으로 젓소, 번식용 칠면조와 같은 주요 축종의 특정 식용 동물 그룹을 고려하지 않는다. 이는 소량사용의 결정을 목적으로 적합한 적격 집단으로 전체 축종 집단이 고려되어야 하기 때문이다.

그러나 질병/상황이 특정한 식용동물그룹의 동물에만 영향을 준다면 식용동물그룹은 적합한 집단으로 검증되어야 한다. 예를 들면, 질병이 번식용 닭에서 발생한다면 적법한 집단은 해당 식용동물그룹에 한정하는 것이 적절할 것이다. 그러나 이 질병이 모든 닭에 영향을 미칠 수 있다면 번식용 닭에서 적법한 집단으로 한정하는 것은 적절하지 않다.

VI. 신규 동물 약품 심사 파일 및 제출

A. 전자제출

2018년 10월 1일부터 모든 타입의 동물용 신규 약품 신청(VI.B.의 신규 동물 약품 신청 타입을 참조)과 이러한 신청에 필요한 자료는 전자적인 도구를 이용하여 FDA에 전자적인 경로로 제출해야 한다.

FD&C법령의 512(b)(4)와 571(a)(4)를 참조하라(21 USC 360b(b)(4)와 360ccc(a)(4)), 2018년 동물 약품과 동물용 복제약품 사용자 비용이 추가되었음(Pub. L. 115-234).

동물 약품 센터에 전달되었다는 반응으로 의뢰인에서 인터넷 제출 도구에서 전자영수증을 곧바로 제공하며 인터넷 도구에서는 의뢰인이 모든 필요한 정보를 제출하도록 다양한 형태의 제출자료에 대한 기본형식을 제공한다. FDA 웹사이트에는 “GFI # 동물 약품 센

터 전자제출시스템으로 등록하는 방법”을 포함하여 인터넷 제출 도구에 대한 정보를 포함하고 있다.

B. 동물용 신규 약품 신청의 형태

제품의 제안된 용도가 소량사용이나 소수 축종에서 사용이라면 허가 혹은 조건부 허가를 얻기 위한 절차를 시작할 수 있다. 소량사용과 소수 축종 신청에 대한 여러 가지 인센티브가 있고 일부 데이터는 외삽이 허용되지만, 동물용 신규약품에 대한 일반적 요청사항들은 주요 축종과 소수 축종이 같다.

동물용 신규 약품 허가신청에는 3가지 형태가 있다.

1. 동물용 신규약품의 허가신청(NADA, New Animal Drug Application)은 FDA에 새로운 동물용 신규 약품을 허가받기 위해 사용된다.

2. 동물용 신규 약품의 조건부 허가의 신청(CNADA, Conditional New Animal Drug Application)은 FDA에 새로운 동물용 신규 약품을 조건부로 허가받기 위해 사용된다. 조건부 허가는 의뢰인이 조건부 허가에 해당되는 조건을 이행한 후에 합법적으로 판매하는 것을 허용한다. 조건부 허가신청에서는 효능에 대한 실질적인 증거(substantial evidence of effectiveness)에 대한 설명을 제외하고 동물용 신규 약품의 허가에 필요한 자료를 제시하고 있는 FD&C법령 512의 요구조건을 만족해야 한다.

조건부 허가를 위해서는 단지 기대되는 효능에 대해서 합리적으로 설명하여야 한다(FD&C법령 571참조).

조건부 허가 이후에 동물용 신규 약품은 FDA가 요구한 매년의 갱신 요구사항을 이행하였다고 인정한다면 5년 동안 합법적으로 판매할 수 있다. 이 동안 제조사는 완전 허가에 요구조건에 부합하는 실질적인 효능 증거 자료를 수집하는 것을 계속하고 신규 동물용의약품 완전한 허가를 준비해야 한다(FD&C법령 571)

3. 약식 동물용신규약품 허가신청 (ANADA, Abbreviated New Animal Drug Application)은 동물용 복제약의 FDA허가 신청에 사용된다. 신규 동물용복제약은 특허나 다른 배타적 권리가 소멸된 기존에 허가된 신규 약품의 복제제품이다.

MUMS 약품은 복제약품이 허가받는 동일한 기준에 따라 복제약으로 허가받을 수 있지만, 이 지침의 초안 문서는 단지 NADA 및 CNADA 요구사항들에 초점을 맞추고 있다.

복제 신규동물약품과 관련된 주제를 다루는 지침문서는 동물 약품 센터 웹사이트에서 이용할 수 있다.

복제 신규동물약품의 인허가 과정에 대해 의문이 있다면 AskCVM@fda.hhs.gov를 이용해 연락하라.

허가 혹은 조건부 허가를 받기 위해 신청을 하면서 과학적 자료를 제공해야 한다. 여기에

는 제품의 안전성, 효능, 품질을 지원하기 위한 정보가 포함된다.

See sections of the FD&C법령 512(b) 와 571(a)(2)를 참조하라. 동물약품센터 직원이 제출된 자료를 검토하여 제출된 자료가 과학적 및 규제적 기준에 맞는지와 FDA의 허가 혹은 조건부 허가에 적합한지를 검토한다.

C. 동물용 신규약품 개발(INAD, Investigational New Animal Drug) 파일

일반적으로 완전한 NADA 혹은 CNADA자료를 제출하기 전에 NADA 혹은 CNADA 신청에 필요한 자료를 의뢰인이 제출하면 제품의 개발에 필요한 시험기간 동안 FDA가 검토한다.

이러한 자료에는 21 CFR 511.1(a) 및 (b)에 따라 시험 연구용으로 면제되어 수행한 시험에서 얻어진 결과들을 포함한다. 이러한 면제사항에서는 미허가된 시험용의 동물용 신제품의 주간이동을 허용하고 의뢰인이 이들 제품을 허가신청의 허가에 필요한 자료를 생산하기 위한 시험에 사용할 수 있도록 한다.⁵⁾

5) FD&C 법령은 미허가된 동물용 신약의 주간판매를 금지하고 있다(FD&C Act 301(a), 501(a)(5), 및 512(a)) 시험면제는 약물이 시험 단계에 있고 단지 적합한 과학 훈련을 받은 전문가가 사용하는 것이며, 시험제품의 안전성과 유효성 평가를 위한 시험에 해당되는 것으로서 21 CFR 511.1의 조건에 부합하다면 미허가 동물용신규제품의 주간판매를 위한 이동이 가능하다.

INAD 파일에는 시험프로토콜, 원자료를 포함하는 최종보고서, 미팅요청서 및 다른 행정적인 조치 요구사항 등 신청한 동물용신규약품에 대해 의뢰인이 제출한 모든 것들을 포함한다. 여기에는 과학적 검토, 협의내용, 의뢰인과 동물약품센터의 대표 연락자 등 동물약품센터가 검토하는 모든 자료가 포함된다. 여기에는 시험데이터 및 프로토콜 이외에 시험파일의 다른 부분에 대한 제출자료도 포함되어 있다.

다음에 관련된 자료 일부가 설명되어 있다.

1. 동물용신규동물약품개발(INAD) 파일 공개 (opening)

INAD 파일의 공개 요구는 일반적으로 동물약품센터 신규동물약품평가실 (ONADE, Office of New Animal Drug Evaluation)의 특정부서에서 검토하도록 하는 것이다.

전자제출 도구의 업다운메뉴에서 적절한 부서를 선택할 수도 있다. 일반적으로 식용동물에 사용하는 제품과 관련되면 식용동물 치료약물과(Division of Therapeutic Drugs for Food Animals (HFV-130))나 생산성 약물과(Division of Production Drugs (HFV-120))으로 간다.

반려동물에 사용되는 제품이면 비식용동물 치료약물과(Division of Therapeutic Drugs for Non-Food Animals (HFV-110))로 제출된다.

그러나 반추수에서 과배란을 유도(비치료 목적)하기 위한 신규 약품이라면 식용동물 치료 약물과(HFV-130)에서 검토된다.

또한 수생생물(관상용과 식용종 모두)에 사용하는 근육 표시제, 산란보조제, 성별조절약물 등을 포함한 수산용 동물용신제품은 식용동물 치료약물과(HFV-130)의 수산약품팀에서 검토된다.

2. 공개 권한

INAD파일에 있는 정보는 지적 재산권으로 간주된다. 동물약품센터 직원들은 해당 내용이 이전에 공개적으로 노출되었거나 의뢰인이 공개를 원하지 않는다면 일반적으로 모든 INAD 파일의 존재를 확인하거나 부정하는 것이 금지되어 있다(21 CFR 514.11 and 514.12).

특히 다양한 기관이 연관된 일부 제품에 대해서는 신규 약품의 등록 절차를 쉽게 하기 위해서 공개 권한에 대해서 서명을 하여 제출하도록 권고한다. 이러한 공개 허용절차에서 동물약품센터는 공개자료에 명시된 개별 혹은 특정 그룹과 일부 혹은 전체의 INAD파일에 대해서 논의한다. 이러한 절차는 다양한 시험파트너와 다른 이해 관계자들 사이에 정보를 공유하는 것을 쉽게 만든다.

3. 시험 파트너

일부 의뢰인은 MUMS 약품의 허가에 필요한 시험을 수행하는데 필요한 자원이 없기 때문에 다른 기관과 공개적 혹은 개별적으로 파트너계약을 한다. 연방, 주, 지방 정부기관, 비영리조직, 대학 및 기타 기관이 파트너가 될 수 있다. 이런 기관들에서는 제품의 허가에 필요한 시험을 수행할 수 있다. 만약 자료가 공공기관에서 만들어졌다면 일반적으로 정보에 대한 요약본은 CVM-administered Public Master Files (PMFs) 및 동물약품센터's 웹 사이트에서 얻을 수 있다. 허가 혹은 조건부 허가를 원하는 의뢰인은 허가를 지원하기 위해 이 파일에 있는 자료를 인용할 수 있다.

공식적인 소통을 위해서 INAD파일에 포함된 시험파트너를 밝혀야 하고 FDA가 특정한 부분 혹은 전체에 대해서 파트너와 논의할 수 있도록 서면 동의서를 제출하여야 한다.

시험파트너를 밝히는 것은 제품이 지정된 후에 파트너가 MUMS 연구비를 신청하는 것을 가능하게 한다.

또한 FDA가 이들이 수행한 내용이 허가 및 조건부 허가에 부합하게 성실하게 수행되었는지를 결정하는 것을 가능하게 함으로써 여러분의 제품의 지정단계에 머무를 수 있도록 할 수 있다.

시험파트너는 일반적으로 그들이 생산한 별도의 INAD파일을 가지고 있다. 최종의 허가자료를 취합하여 동물용 신규약품을 판매하려는 의뢰인에게 제출된 INAD파일에는 일반적으로 제조과정 정보와 같은 독점 데이터와 정보가 포함되어 있다.

1982년 이래로 미국 농무부는 소량사용동물약품프로그램(MUADP, Minor Use Animal

Drug Program)으로 불리는 시험프로그램을 지원해왔다. 이 프로그램은 공식적으로는 국가시험지원프로젝트 #7(NRSP-7)이라고 불린다. 이러한 시험프로그램에서 소량사용소수축종실(OMUMS) 직원이 프로그램을 촉진하기 위해서 FDA의 연락 담당자 역할을 한다. 이것은 공개프로그램으로서 농업적으로 중요한 소수축종에 사용하는 동물용신규약품에 대한 허가를 지원하기 위한 시험을 의뢰인과 계약한 파트너들이 수행하도록 하는 것이다. 주로 수산업과 관련된 프로젝트에서 시험을 수행하는 파트너도 있다.

웹사이트에 접속하면 MUMS 웹페이지와 동물약품센터웹사이트에 public master file 웹페이지를 찾을 수 있다.

웹페이지와 관련된 접속 링크에 대해서는 부록 1을 참조하라

4. 추가 제출자료

의뢰인이 FDA로부터 INAD 파일번호를 부여받으면 의뢰인은 추가적인 자료를 파일에 올려야 할 수도 있다. 여기에는 초기 자료로서 제출한 내용에 한정되지 않으며 제출 전 협의회 혹은 제품개발 미팅 요청, 식품에 사용 허가에 대한 요청, INAD파일에 따라 수행된 환경영향평가(XVI. 환경영향)의 면제 요청 자료등이 포함된다.

의뢰인은 임상시험에 사용을 목적으로 하는 약물의 이동과 선적에 앞서 INAD 파일의 특정한 정보를 제출하도록 요구받을 수 있다. 이러한 것을 동물용신규약품에 대한 임상시험 면제조항공시(NCIE, Notice of Claimed Investigational Exemption) 라고 부른다. 자세한 정보는 21 CFR 511.1(b)(4)에 서술되어 있다.

VII. 등록하려는 제품의 신규 약품 등록 때 필요자료에 대해 동물약품센터와 사전 협의- 제출전 협의(PSC, Pre-submission conference)

모든 의뢰인 특히 MUMS약품 의뢰인은 허가조건에 부합하지 않은 활동에 자원과 노력을 사용하기 전에 등록하려는 약품에 대해서 동물약품센터와 사전에 논의하는 것이 중요하다.

등록하려는 제품의 가장 효율적인 경로를 결정하기 위해서 신규동물약품평가실(ONADE)의 프로젝트 매니저 같이 작업할 수도 있다.

프로젝트 매니저와 논의 후의 다음 단계는 ONADE와 소량사용소수축종실(OMUMS)의 담당자와 공식적인 사전회의(PSC)를 요구하는 요청서를 제출할 수 있다.

제출 전 협의는 용법의 특성과 제품의 허가에 필요한 시험을 논의할 수 있는 기회이다.

제출전 협의의 목적은 허가신청서나 보완자료를 제출하기 전에, 의뢰인이 제출자료나 보완자료가 검토과정에 부합하도록 어떻게 준비해야 하는가와 약품의 허가에 필요한 시험 요구자료를 어떻게 준비할 것인가에 대해서 동물약품센터와 의뢰인이 합의하는 것을 목적으로 한다(21 CFR514.5(b)). 이러한 회의는 후의 허가과정에서 생길 수 있는 오해나 소통의 잘못을 방지하는데 도움이 될 수 있다. 미팅을 요청할 때에 의뢰인은 범위, 사유, 목적 및 참가자 성명과 의뢰인을 대표하여 협의회에 참석하려는 대표자의 지위 등을 명시

한 아젠더를 제출하여야 한다.

제출전 사전미팅은 동물약품센터에서 개별적으로 혹은 화상회의로 혹은 전화회의로 수행 될 수 있다.

의뢰인은 회의에서 발표하려는 회의 복사자료와 아젠다에서 명시된 이슈와 관련된 참고 자료나 의뢰인이 평가하려는 자료 복사본을 포함할 수 있다.

동물약품센터는 검토자들이 미팅을 준비할 수 있는 적절한 시간을 주기 위해서 미팅예정 일 30일전에 요청서를 받아야 한다(21 CFR 514.5). 의뢰인은 요청하는 미팅이 가능한 여러개의 날짜를 제시해야 한다.

제출전 사전미팅에서 의뢰인은 시험계획서와 시험 결과를 검토하는 신규동물약품평가실(ONADE)의 대표자들과 동물용신규약품허가신청(NADA) 혹은 동물용신규약품조건부허가신청(CNADA)의 기술적인 부분에 대해서 논의할 수 있다. 이 미팅에서 제품의 허가에 필요한 요건들을 어떻게 만족시킬 것인가에 대하여 논의할 수 있다.

ONADE가 미팅일 이후 45 이내에 의뢰인에게 네오마이신(Memorandum of Conference)을 발행할 것이다.(21 CFR 514.5(f)).

만약 이후에 합의한 회의록을 수정할 필요가 있을 때는, 가장 합리적인 수정 방법을 결정하기 위해서 신규동물약품평가실(ONADE)과 접촉하여야 한다.

만약 여러분이 여러분의 MUMS 약품에 대해서 지정상태를 요청하려면 소량사용소수축종실(OMUMS)에 지정요청서를 제출하기 전에 사전미팅을 가지는 것이 매우 중요하다.

의뢰인은 약품의 사용 용법에 대한 문구에 대하여 신규동물약품평가실(ONADE)과 합의 되었으며 허가에 필요한 요구사항을 확실하게 이해하였다는 것을 확인하여야 한다.

이 미팅에서의 신규동물약품평가실(ONADE)의 회의록이 지정요청을 위한 제품개발계획(PDP, Product development plan)에서 요구되는 자료의 설명자료로서 역할을 할 수 있다. 프로젝트가 진행되거나 새로운 의문사항이 발생하였을 때는 프로젝트에 대해서 논의하기 위한 또 다른 미팅이 이루어질 수 있다. 제출전 사전미팅(PSC)에 관한 자세한 요구 조건은 21 CFR 514.5을 참조하라

VIII. 동등성 시험

MUMS 약품으로 지정, 조건부 허가, 소수축종에 미허가동물용신규약품의 합법적 판매제품 INDEX(XXI.B. The Index of Legally Marketed Unapproved New Animal Drugs for Minor Species와 GFI#210, “The Index of Legally Marketed Unapproved New Animal Drugs for Minor Species”에서 자세히 기술됨)에 적격한지를 결정하기 위해서 동등성시험이 사용된다. 이러한 정의는 이 프로그램에서만 특이적이며 다른 문서에는 다를 수 있다.

A. 동일한 약품

동일한 약품이란 이전에 MUMS 약품로 지정되었거나, 조건부 허가 혹은 MUMS 약품허가 된 것으로서 작은 분자로 구성되어있고 동일한 유효성분을 포함하고 있는 약품을 의미한다. 특정한 에스테르 혹은 염이 같지 않더라도 동일한 약품으로 간주된다. 그러나 첫 번째 MUMS 약품이 조건부로 허가되었거나 MUMS약품으로 허가되었고 두 번째 MUMS 약품이 기존의 조건부 허가 혹은 허가된 MUMS 약품보다 기능적으로 우위에 있다면 동일란 약품으로 간주 되지 않는다(21 CFR 516.3).

B. 동일 제형

동일 용법의 제형은 21 CFR chapter I, subchapter E에 근거하고 있으며 세부 사항은 다음과 같다;

- 21 CFR part 520 – 경구용 동물용 신규 약품(Oral dosage form new animal drugs)
- 21 CFR part 522 –이식용 동물용 신규약품 (Implantation dosage form new animal drugs)
- 21 CFR part 522 – 주사용 동물용 신규약품 (Injectable dosage form new animal drugs)
- 21 CFR part 524 – 안과용 동물용 신규약품 (Ophthalmic dosage form new animal drugs)
- 21 CFR part 524 – 국소용 동물용 신규약품 (Topical dosage form new animal drugs)
- 21 CFR part 526 – 유방주입용 동물용 신규약품 (Intramammary dosage form new animal drugs)
- 21 CFR part 529 – 기타용법의 동물용 신규약품 (Certain other dosage form new animal drugs)
- 21 CFR part 558 – 사료첨가용 동물용 신규약품 (New animal drugs for use in animal feed)

동일한 그룹에 속하는 서로 다른 제형의 약품도 동일 제형으로 간주된다(예를 들면 정제 및 액제 모두 동일한 경구용 제형의 약품으로 간주된다)

다른 그룹에 속하는 두 개의 제형이 합쳐진 것은 다른 제형의 약품으로 간주된다. 그러므로 경구용, 이식용, 주사용, 안과용, 국소용, 유방내주입용, 기타(예, 호흡마취제)과 처방용 사료첨가제는 동등성시험이 필요한 서로 다른 제형의 약품으로 간주한다.

특정 용법의 제형이 21 CFR 제1장 E항에서 나열된 그룹에 해당 되는 제품으로 허가된 제품의 표시사항에 반영된다. 허가된 제품의 표시사항중에 특정 용법 제형에 대한 표시에는 캡슐, 크림, 겔, 파우더, 용액, 스폰지, 스프레이, 정 혹은 Type A 처방품목 등의 표시가 포함될 수 있다.

C. 동일 용법

MUMS 약품 측면에서 동일한 용법은 MUMS 약품의 사용목적이 MUMS 약품으로 지정되었거나, 조건부 허가 혹은 허가된 MUMS 약품과 동일한 사용을 의미하며, 이는 이전에 지정, 조건부 허가 혹은 허가된 MUMS 약품과 동일하게 사용된다는 것이다.

일부 사용 용법은 표시사항에 사용된 특정 언어를 비교하지 않고 두 개의 용법의 기본 의도와 비교하여 결정된다. 두 개의 사용 용법에 대하여 만약 하나의 사용 용도가 다른 사용 용도에 완벽하게 해당된다면 동일한 용법으로 간주된다. 예를 들면 “koi”는 “all ornamental finfish.”의 범주에 속할 것이다.

만약 서로 다른 품종에 사용하거나 서로 다른 식용동물에 사용을 한다면 두 개의 용법은 다르게 간주된다.(21 CFR 516.3).

IX. 지정(DSIGNATION)

A. 일반사항

FD&C법령의 573에서는 동물용 신규약품을 MUMS약품으로 지정하는 절차가 포함되어 있다. MUMS약품으로 지정과 관련된 인센티브는 사람 약품의 희귀약품법령에서 제시된 일부를 모델로 하였다. 지정은 판매단계가 아니다. 지정은 제안된 용법이 MUMS약품이 조건부허가 혹은 허가를 지원하기 위한 특성의 인센티브를 받기에 적격하다는 것이다. 이러한 인센티브가 없다면 의뢰인은 약품에 대한 시장성 제한으로 허가를 추진하기가 어려울 것이다.

MUMS 지정 제품은 이들이 허가되거나 조건부로 허가될 때까지 합법적으로 판매할 수 없다(FD&C Act 573(a)참조). MUMS약품에 대한 다른 인센티브에 이외에, 지정은 MUMS약품으로 허가 또는 조건부 허가시에 다음의 인센티브를 받을 수 있다:

- 지정 동물용 신규약품의 개발과정에서 발생하는 안전성과 유효성 시험 비용을 줄이기 위한 연구비와 계약 신청 자격(제조시험도 포함); 및
- 허가 혹은 조건부 허가 이후에 의뢰인이 약물 개발과정에서 소요된 비용을 경쟁을 하지 않고 만회하도록 7년간의 독점적 판매권리

MUMS약품으로 지정된 제품의 배타적 판매권리는 동일한 용법의 동일한 약품의 또 다른 허가와 지정 약품의 복제 허가를 방지해 준다.

B. 적격성 ELIGIBILITY

MUMS 약품은 FD&C 법령의 573에 따라 지정되는 자격을 가진다.

그러나 MUMS 약품은 동일한 신규 동물약품이 동일 용법과 동일 용량으로 이미 허가되어 있거나 조건부 허가로 요청된 제품이 이미 있다면 지정 자격이 없다.

동등성에 대한 개별적 상황(동일약품, 동물용법, 동일제형)은 21 CFR 516의 FDA부분과 이 문서의 VIII 동등성시험에 기술되어 있다.

지정은 허가 혹은 조건부 허가를 최종적으로 신청한 기관 혹은 미국의 대행 기관에 의해 요청돼야 한다.(21 CFR 516.16 및 516.20(b)(8)참조). 시험 파트너는 지정을 요청할 수 없다(21 CFR 516.16참조).

그러나 시험파트너는 의뢰인의 INAD파일의 시험파트너로 인정되면 이 프로그램에 따른 연구비를 지원할 수 있다.

C. 지정에 대한 개괄

지정요청은 OMUMS에 의해 검토되어 허가되거나 거부된다. 지정요청서는 소량사용 및 소수축종약품개발실의 실장에게 넘겨진다.(21 CFR 516.14).

이러한 요청서를 전자신청시스템에 제출하여야 한다.

1. 제출해야 하는 것들

지정 요청서에는 제품이 MUMS 약품으로 지정을 원하고 있으며 동일한 용도의 동일한 용법을 가진 약품이 기허가, 조건부허가, 혹은 지정되어있지 않다는 것이 설명되어야 한다.(IX.B. 적격성에서 기술) (21 CFR 516.20(a)).

21CFR 516.20(b)에 부합하도록 다음의 정보가 신청서에 포함되어야 한다:

- 제품에 부합되는 지정의 요청(사용하려는 용도에서 하나의 용법을 가진 약품임)
- 의뢰인의 이름과 주소, 미국의 대행기관의 대행자와 주소, 제품명과 소유권(있다면), 약품의 유효성분 제공자의 이름과 주소;
- 제안된 사용 용법에 대한 설명;
- 약품과 용량에 대한 설명;
- 약물의 사용 용도에 관련된 과학적인 사유에 대한 검토자료
- 약품, 제형과 사용 용법 등의 제품개발프로그램에 대한 과학적 설명
- 만약 주요 축종에서 소량 사용을 의도하였다면 의도한 사용이 소량 사용이라는 문서;
- 신청서를 제출하는 의뢰인이 실제로 약물의 개발에 관심을 가진 기업이라는 설명서;
- MUMS약품 지정을 인정하면, FDA가 21CFR 516.28에 명시된 대로 지정에 관련된 일부 정보를 대중에게 공개한다는 것을 허가한다는 의뢰인의 기술서

2. 지정 허가를 거절하는 사유

21 CFR 516.25에 따라서 FDA는 다음의 항목에 해당되면 MUMS약품으로 지정을 거절할 것이다:

- 소수 축종에서 사용하지 않도록 의도된 약품 혹은 사용 용도가 주요 축종에서 소량사용

- 된다는 것을 설명하는데 증거가 불충분할 때;
- 동일한 사용 용도의 동일한 용법의 약품이 이미 지정되어 있을 때 ;
 - 동일한 사용 용도의 동일한 용법의 약품이 이미 허가 혹은 조건부로 허가되어 있을 때 (이러한 지정을 받는 약물이 기능적으로 우위라는 것을 보여주지 않으면) ; 혹은
 - 의뢰인이 사용 용도를 설명하는 신뢰할 수 있는 과학적 논거를 제공하지 못하거나 부적절한 제품개발프로그램 혹은 21 CFR 516.20에서 요구하는 정보를 제공하지 못할 때

3. 지정이 허가 절차를 변경하지 않는다

지정을 받고자 하는 MUMS 제품은 ONADE에 의해 비지정 약품에 적용되는 동일한 기준에 따라 허가, 혹은 조건부허가를 위한 평가를 받는다.

지정은 인센티브 프로그램으로 허가절차와는 다른 과정이다(FD&C Act 573(a)).

4. 지정 목록

지정된 MUMS 약품 리스트는 FDA 웹사이트에 수록되어있다. 이 목록에는 의뢰인 이름과 주소, 약품의 이름, 제형, 목적동물, 용법과 지정기간 등이 포함된다. 독점정보는 공개되지 않는다(21 CFR 516.28).

D. 사용 용도

사용 용도에 대한 다음의 정의가 MUMS 약품의 지정과 연관되어 FDA 규정에 제시되어 있다: . “사용 용도는 질병 혹은 상태를 치료, 관리 혹은 예방하거나 혹은 정해진 축종 혹은 아축종, 축종전체에 대하여 몸의 구조나 기능에 영향을 미치려는 의도를 의미한다(21 CFR 516.13).

지정의 승인을 위해서는 의뢰인은 MUMS 약품의 사용 용도가 명확하게 설명되고 약품의 개발계획에 대한 설명이 있어야 한다(21 CFR516.20).

지정 및 제품개발계획에 대한 자세한 정보는 이 문서의 IX.F. Production Development Plans (PDP)을 참조하라.

개발과정중에 변경하는 것이 타당하다는 과학적 사유가 있다면 지정한 사용 용도에 대한 문구를 변경하는 것을 요청할 수도 있다.

가능한 빠르게 이러한 변경의 필요하다면 소수축종 및 소량사용 약물개발실(OMUMS)에 알려야한다. 지정한 사용 용도에 대해 문구를 변경하려는 요청은 ONADE 혹은 OMUMS의 권고에 따른 정보에 근거하거나 예상하지 못한 상황에 의해서 이루어질 수 있다.(21CFR 516.26).

허가 혹은 조건부 허가된 약품에 대하여 7년간의 독점적 판매 자격을 얻기 위해서는 사용 용도가 약품의 사용 설명서의 표시사항과 일치해야 한다. (21 CFR 516.31(a)).

이러한 요구조건에 대한 한가지 예외가 있다 (아래의 IX.E. 지정된 사용 용도의 조합 참조).

앞에서 언급하였듯이 제안된 지정은 제형과 사용용도가 이미 허가되거나 조건부로 허가되었거나 혹은 지정되지 않은 MUMS 약품이어야 한다.(21 CFR516.20). MUMS 약품리스트에 포함되는 것은 특별하기 때문에 요청서에 지정문구를 조심스럽게 선택하는 것이 매우 중요하다. 그렇지 않으면 요청이 거절될 수도 있다.(see 21 CFR 516.25).

지정을 요청할 때 고려하여 할 4가지 지표는 약품, 제형과 사용 용도와 관련된 다음의 2가지 항목이다.

- 1) 질병/상태 혹은 영향을 받는 구조와 기능
- 2) 치료하려는 축종

이러한 지표들의 변경은 처음의 지정과는 구별되는 지정이 되어서 별개의 지정목록에 포함될 수 있다. 예를 들면, 다음의 변경은 일반적으로 별개의 지정목록으로 간주된다.

- Drug A - 썩의 기관개취충을 방제하기 위한 Type A 형의 의약품(원래의 지정)
- Drug B - 썩의 기관개취충을 방제하기 위한 Type A 형의 의약품(다른 약품은 별개의 지정리스트를 만든다)
- Drug A - 썩의 기관개취충을 방제하기 위한 수용성 산제(다른 제형이 별개의 지정 리스트를 만든다)
- Drug A - 메추리의 기관개취충을 방제하기 위한 Type A 형의 의약품(다른 축종은 별개의 지정리스트를 만든다)
- Drug A - 썩의 맹장충를 방제하기 위한 Type A 형의 의약품(다른 질병이나 상태는 별개의 지정리스트를 만든다)

E. 지정된 사용 용도의 혼합

지정된 사용 용도는 여러분의 제품개발계획하에서 좁거나 광범위하게 표시할 수 있다. 좁은 범위의 표시는 "대서양연어에서 특정한 기생충을 죽일 것이다"이며 넓은 범위의 표시는 "민물에서 자라는 물고기에서 기생충 혹은 다양한 기생충을 죽일 것이다"이다.

만약에 최종적으로 많은 축종에서 넓은 범위의 표시를 원한다면 이를 달성할 수 있는 2가지 주요 방법이 있다.

첫 번째 옵션은 넓은 범위의 사용 용도에 대한 지정을 받는 것으로 이를 지원할 수 있는 모든 시험을 수행하는 것이고 위에서의 예의 경우에는 모든 민물에서 자라는 물고기에 사용을 지원할 수 있는 NADA를 제출하는 것이다. 여러분이 이러한 옵션을 선택한다면

ONADE가 어떤 축종이 해당 그룹을 대표하는지를 결정하는 것에 협력하고 이후에 이 축종을 사용하여 안전성과 유효성 시험을 하는 것을 검토한다. 추가정보는 X.I.C.8의 “수산용어종그룹”을 참조하라.

두 번째 옵션은 개별 축종 혹은 좁은 그룹을 정하고 별도로 지정하는 것으로 시험을 수행하고 각각의 축종 혹은 그룹에 대해서 별도로 NADA의 지정 승인을 받는 것이다.

예를 들면, 우선 대서양연어 혹은 민물 양식 연어과 같은 개별종에서 승인을 지원할 수 있는 시험을 수행하는 것이다. 이후에 메기 또는 온수 물고기에서 승인을 위한 시험을 수행할 수 있다. 충분한 축종이나 그룹에서 시험 승인을 얻음으로써 여러분들은 민물 양식 어류에서 사용을 할 수 있도록 표시사항을 요청할 수 있다.

이러한 접근할 때는 시험에 사용하는 축종의 선택에서 매우 신중해야 하는 것이 요구된다.

만약 넓은 범위의 사용 용도를 고려한다면 개발 초기단계부터 ONADE와 논의하는 것이 허가받는 가장 효율적인 경로를 찾는 것을 도와줄 것이다.

최종 승인을 받기 위해서 선택한 표시사항이 지정 신청시 어떻게 표현해야 하는지를 좌우한다. 지정은 고유해야 하며 중복이 없어야한다는 것을 명심해야한다(21 CFR 516.20). 예를 들면, 채널메기는 민물 양식 어류 그룹에 포함되기 때문에 채널메기와 다른 민물 양식 어류에 대해서 동일한 지정을 요청해서는 안된다.

MUMS 지정 약품에 대한 독점적 마케팅 권한을 받으려면 지정된 용도의 문구와 허가 또는 조건부 허가 된 라벨 표시의 문구가 일치해야 한다(see 21 CFR 516.31(a)).

앞의 예를 계속해서 활용하면, "민물 사육 어류"를 지정하고 나중에 채널메기에 대해서만 지정허가를 요청하면 허가가 지정된 용도를 위한 것이 아니므로 독점 판매권 인센티브를 잃게 된다.(21 CFR 516.31(a)). 예를 계속해서 들자면, 채널메기에 대한 허가를 받고 더 넓은 지정 표시를 유지하려는 경우에 지정에 대한 표시는 “채널메기를 제외한 민물 어류”로 변경된다. 이는 허가 된 라벨 표시에 대한 지정을 받을 수 없기 때문이다.(21 CFR 516.25(a)(3)).

제품 개발과정에서 지정된 사용 목적(민물 양식 물고기)의 일부(예를 들면 채널메기, 민물에서 양식된 물고기의 한 종)를 나머지에 앞서 허가 받기를 원한다면 ONADE에 연락하여 기존 지정을 수정하는 데 도움을 받아야 한다.(이 문서의 IX.J. “지정의 수정”참조) OMUMS는 지정을 변경할 수 있지만 일반적으로 특정한 변경이 정당하다는 ONADE의 확인을 기다린다. FDA는 허가한 제품개발계획을 지정(들)과 어떻게 일치시킬 것인지에 대하여 양쪽 사무실 모두에 문의하는 것을 권장한다.

민물 사육 연어에 대한 사용 적응증에 대한 개별 허가 (또는 조건부 허가)을 1 년차에, 다음 해에는 민물 사육 온 어류에, 그다음 해에는 민물 사육 냉어류에 지정을 획득하는

경우에는, ONADE가 이렇게 개별적으로 승인 된 표시를 "민물에서 사육한 어류에 사용하기 위해"와 같이 하나의 허가 표시로 합치는 것에 동의할 수도 있다.

한 종류의 승인된 라벨 표시가 개별적으로 지정된 사용 용도와 일치하지 않을 경우에, 개별 지정에서의 사용 용도가 개별적으로 허가(혹은 조건부 허가)된 사용 표시와 일치하는 경우에는 허용 될 수 있으며, ONADE는 허가된 표시에 사용하는 여러분의 표시사항이 개별 허가 (또는 조건부 허가)된 품목에서 라벨링과 종합적으로는 동일하다는 것에 동의할 수 있다.

개별 지정들은 특정한 동물용신규약품의 허가 일자와 함께 지정 목록에 남게 된다. 허가 일자는 특정 용도에 대한 독점 판매권의 시작일이다. (21 CFR 516.31).

제공된 예에서 살펴보면, 이것은 다른 의뢰인은 "민물에서 자란 온수 어류"에 대한 7년 마케팅 독점 기간이 종료 될 때 채널 메기에서 동일한 사용 용도의 동일 용법의 동일한 약품의 승인을 받을 수 있지만 민물 양식 어류"에 대해서는 모든 독점판매권이 소멸될때 까지 허가 받지 못한다.(21 CFR 516.31).

F. 제품개발계획(PDP)

지정 요청에는 MUMS 약품의 제품개발계획에 대한 설명이 포함되어야 한다. (21 CFR516.20(b)(6)).

FDA는 여러분이 지정을 요청하기전에 제품 개발에 대해서 ONADE와 제출전회의에서 논의할 것을 권고한다(VII. 등록하려는 제품의 신규약품 등록시 필요자료에 대해 동물약품센터와 사전협의- 제출전협의(PSC) 참조).

OMUMS에 지정 요청서를 제출할 때 제출전협의에서 작성된 ONADE와의 회의록(MOC)를 첨부하거나 제품개발계획에 대한 설명 요구사항을 해결하기 위한 수단으로 회의 ID 번호를 참조해야 한다.

제출전 협의없이 지정을 요청하는 것은 권장되지 않지만, 새로운 동물약품 허가에 필요한 기술적인 부분을 이행하려고 하는지(또는 이행했는지)에 대한 설명을 포함함으로써 제품 개발계획의 요구사항을 충족할 수 있다.

이러한 설명들은 여러분이 동물용 신규동물약품 승인 절차를 명확하게 이해하고 있음을 보여줄 수 있을 만큼 구체적이어야 한다.

MUMS 법령은 특정 약물, 투여 형태 및 사용 용도에 대해 하나의 지정만 요구하기 때문에 약물, 제형, 사용 용도 및 제품개발계획 등에 대한 명확성은 MUMS 약품의 지정에 있어서 중요하다.(FD&C Act 573(a)(2)와 21 CFR 516.20(a)실행규정을 참조).

동물약품센터에 지정의 허가를 요청한 의뢰인은 다른 의뢰인이 동일한 사용 용도로 동일한 투여 형태의 동일한 약물을 지정하는 것을 차단할 수 있으므로, 의뢰자가 약물의 완

전한 허가를 적극적으로 추진하지 않는 경우에는 동물약품센터가 해당 지정을 종료할 수 있다.(21 CFR 516.29(d)과 FD&C Act 573(a)(3)을 참조).

G. 지정 요청 시기

FD&C 법령의 섹션 573 (a) (1)은 MUMS 약품에 대한 지정 상태를 원하는 의뢰인에게 NADA 또는 CNADA를 지정요청서를 제출하기 전에 지정 시기를 제출하도록 요구한다. 약품 개발을 지원하기 위해 보조금을 신청할 기회를 제공하므로 약품 개발 프로세스 초기에 지정을 요청하는 것이 유리할 수 있다. 그러나 MUMS 약품 지정은 허가 된 직후 곧바로 공개되기 때문에 일부 의뢰인은 허가 또는 조건부 허가 신청서 제출 직전까지 지정을 요청하였다는 것과 지정이 허가되었다는 공개를 연기하는 것을 원할 수 있다.

H. 경쟁 의뢰인

드물게 두 명 이상의 의뢰인이 동일한 사용 용도의 동일 투여 형태, 동일 약물에 대하여 동시에 지정하도록 요청할 수 있다.

특정 약품, 제형 및 사용 용도에 대한 지정은 한 명의 의뢰인에게만 부여 될 수 있으므로 완벽하고 인정할 수 있는 요청서를 제출하는 첫 번째 의뢰자에게만 지정이 부여된다(21 CFR516.20(a)). 두 번째 의뢰인은 동일한 사용 용도 대해 동일한 투여 형태의 동일한 약물이 이미 지정되었음을 근거로 지정 거부 서신을 받게 된다.(21CFR 516.25(a)). 지정을 받은 의뢰인이 지정을 해지 한 경우 지정 목록의 변경을 통해 해지가 공개된다.(21 CFR 516.28).

이 경우 두 번째 의뢰인이 해당 지정을 다시 요청할 수 있다. 다른 의뢰인과의 경쟁으로 인해 지정을 달성하지 못한 경우, 해당 제품에 대한 허가 또는 조건부 허가를 계속 진행하기로 결정한 경우 다른 MUMS 인센티브를 이용할 수 없다.

지정된 의뢰인의 제품이 먼저 승인되어 7년 동안 독점적인 마케팅 권한이 있는 경우에도, 제품 마케팅 활동이 거부 될 위험이 있는 동일한 약물/제형/사용용도에 대해서 허가를 지속해서 추진 할 수 있다. 승인을 계속 요청할 수 있다. 단, 지정된 의뢰인보다 앞서서 허가 또는 조건부 허가를 완료하면 해당 지정이 종료된다.(21 CFR 516.29(f)(4)). 이러한 시점에서는 의뢰인 중 누구도 지정 지위를 가지지 않았으며 두 의뢰인 모두 MUMS 약품 독점 마케팅 권한을 받지 못합니다.

I. 연례 보고서

FD & C 법령의 섹션 573 (a) (3) (B)에 따라 의뢰인은 지정 상태를 유지하기 위해 성실하게 실사를 통해 지정된 제품의 승인을 추구해야 합니다. (CFR 516.29(d) FDA's regulations 및 516.30 참조).

지정 기간의 성실한 노력을 보여주기 위해, MUMS 약품의 의뢰인은 매년 OMUMS 책임자에게 간략한 진행 보고서를 제출해야 한다.(21 CFR 516.30).

연례 보고서는 지정된 MUMS 약품을 허가 또는 조건부 허가를 받기 위해 보고 기간 수행한 작업을 문서로 만든 것이다.

첫 번째 연례 보고서는 지정된 날로부터 14개월 이내에 제출해야 하며 후속 보고서는 약품이 허가되거나 조건부 허가를 받을 때까지 첫 번째 보고서의 만기일에 매년 제출해야 한다.(21 CFR 516.30).

21 CFR 516.30의 FDA 규정에 따라 보고서에는 다음이 포함되어야 한다:

- 시작, 진행 및 완료된 시험에 대한 설명과 이러한 시험의 상태 또는 결과에 대한 간략한 요약에 포함하여 약물 개발 진행 상황에 대한 간략한 설명;
- 내년의 시험계획과 개발, 검사 또는 마케팅에서 예상되는 모든 어려움에 대한 설명; 그리고
- 제품의 MUMS 지정 상황에 영향을 미칠 수 있는 변경 사항에 대한 간략한 설명; 예를 들어, 시험자료가 예기치 않은 안전성 또는 유효성 문제로 인해 제안된 사용 용도가 부적절함을 보여주는 상황.

연례 보고서에의 간략한 진행 상황 설명에는 모든 시험 파트너가 제공한 정보를 포함해서 기술해야 하며 동물약품센터에 제출된 시험의 제출번호와 INAD 파일 번호를 명시해야 한다.

연간 보고서에서 논의된 것처럼, 제품의 MUMS 지정에 영향을 미칠 수 있는 모든 변화가 지정을 수정해야 하거나 때에 따라서는 프로젝트 종료해야 하는 상황으로 이어질 수도 있다. 의뢰인이 승인을 향한 성실한 노력을 보여주는 한 지정 및 관련 인센티브는 그대로 유지된다.(21 CFR 516.29(d)).

성실한 노력을 입증하는 방법에 대해서는 ONADE 및 OMUMS의 권장 사항을 따르는 것이 좋다. 앞서 언급 한 바와 같이, 연례보고서는 의뢰인이 FD & C 법령의 섹션 573 (a) (3) (B)에 따라 성실한 노력으로 적극적 승인을 추구하고 있다는 진행 상황을 문서로 보여줄 기회를 제공한다. 의뢰인이 승인을 적극적으로 추구하지 않으면 지정이 종료 될 수 있다.(21 CFR 516.29(d)).

J. 지정의 수정

허가 또는 조건부 허가 이전에 언제든지 지정을 수정할 수 있다. 약물에 대한 시험을 수행하는 과정에서 기대하지 못하거나 새로운 발견, FDA 권고에서 발생하는 정보 또는 개발을 수행하는 동안 기타 예상치 못한 변화가 있다면 지정된 용도에 대한 수정을 신청할 수 있다.(21 CFR 516.26(a)). 예를 들어, 특정 축종 그룹에 대한 사용 용도를 밝히는 시험에서 해당 그룹의 특정 종에서 약물이 안전하지 않다는 사실이 밝혀지면 해당 약물이 안전한 종만 포함하도록 지정 목록을 변경해야 한다.

제품 개발이 진행됨에 따라 사용용도에 대해 변경 사항이 지정 목록의 문구에 반영되도록 ONADE 및 OMUMS와 소통하는 것이 중요하다. 지정 목록은 동물약품센터 웹 사이트의 MUMS 웹 페이지를 통해 접근할 수 있다.

K. 독점판매권

지정된 MUMS 약품에 대한 독점 판매 권한 기간은 허가 또는 조건부 허가일로부터 시작되어 7년 동안 지속된다 (FD & C 법 섹션 573 (c)).

이러한 독점적 마케팅 권한은 지정된 사용 용도를 일반 복제로부터 보호하고 FDA로부터 해당 7년 기간 동안 동일한 사용 용도로 동일한 투여 형태의 동일한 약물에 대한 다른 의뢰인의 신청시 허가하거나 조건부로 허가하는 것으로부터 보호한다 (21 CFR 516.31 (a)).

FDA는 NADA 또는 CNADA 의뢰인 또는 의뢰인의 미국 대리인에게 지정된 제품의 허가 또는 조건부 허가 및 독점적 마케팅 권한 시작에 대해서 서면 통지를 보내고 이 정보를 공개적으로 사용할 수 있도록 한다 (21 CFR 516.34).

지정 MUMS약품의 독점 판매권 기간은 1988년 GADPTRA (Generic Animal Drug and Patent Term Restoration Act)와 관련된 판매 독점 기간과는 별개이지만 그 효과는 겹친다. FD & C 법령의 복제 동물약품 조항은 소위 선구자 신청 보호로서 약품의 허가를 신청하는 의뢰인으로부터 이러한 제품 혹은 사용 용도의 복제를 보호하는 것이다.

GADPTRA의 조항은 새로운 화학물질의 동물 사용에 대한 최초 허가를 받는 제품에 대해 5년의 마케팅 독점권을 제공하거나 화학물질이 이미 승인된 경우에 새로운 용도를 제공하는 제품에 대해 3년의 마케팅 독점권을 제공한다(FD & C 법령의 섹션 512 (c) (2) (F)). 발효되면 지정된 MUMS약품의 독점 판매 권한과 GADPTRA 판매 독점권은 순차적이 아닌 동시에 실행된다. 그러나 GADPTRA 판매 독점권은 조건부허가가 아닌 NADA 완전승인 날짜부터 시작된다. 따라서 새로운 화학물질이 포함된 지정 MUMS 약품이 완전승인 (조건부 승인이 아닌)을 통해 처음부터 시장에 출시되면 지정된 MUMS약품 독점 판매권과 GADPTRA 판매 독점권이 승인일부부터 실행되기 시작한다. 이 시나리오에서 지정된 MUMS 약품 독점 판매 권한의 7년은 GADPTRA 판매 독점권의 5년을 포함한다.

한편, 신규 화학물질을 포함하는 지정 MUMS 약품이 처음에 조건부 허가 (완전 허가가 아닌)을 통해 시장에 출시되면 7년 동안 위임된 MUMS 약품 독점 판매권이 허가 날짜부터 실행됩니다. 조건부 허가후 5년 이내에 완전 승인을 받아야 한다. (FD&C Act 571(d)).

GADPTRA 판매 독점권 5년은 완전 허가된 날짜까지 시작되지 않으며 조건부 허가로부터 이월 된 지정 MUMS 약품 독점 판매권의 나머지 2년과 동시에 실행됩니다.

따라서 전체 허가가 이루어지기 전 최대의 허용 가능한 5년 동안 조건부 허가가 존재하면 나머지 2년간의 지정 MUMS-약품 독점 판매권에 의해 완전 승인이 보호되고 나머지 기간에는 GADPTRA 독점적판매가 이어질 수 있습니다 (신규 화학 물질의 경우 3년 더, 새로운 용도를 제시하는 허가의 경우 1년 더).

21CFR 516.31에서 지정된 다음의 조건에 따라 MUMS 약품의 독점 판매 권한이 종료된다. 만약:

- 지정이 종료; 혹은
- FDA는 어떠한 이유로든 허가 또는 조건부 허가를 철회.

만약 의뢰인이 다음에 해당되면 21 CFR 516.31에 따라 지정된 MUMS-약품 독점 판매 권한도 종료 될 수 있다:

- 7년 만료 전에 FDA가 다른 신청을 허가하거나 조건부로 허가하도록 서면 동의를 제공한다. 또는
- 충분한 양의 약물을 제공하지 않는다.

L. 지정 동물용 신규약품을 위한 지원금

FD & C 법령의 섹션 573 (b)는 FDA가 지정 MUMS 약품의 개발을 지원하기 위한 보조금을 제공하도록 승인한다.

각 회계 연도에 보조금으로 지급 될 것으로 예상되는 총액은 동물약품센터 웹 사이트 및 grants.gov 웹 사이트 (<http://www.grants.gov>)에 허가신청의 일부로서 발표된다. 여러 회계 연도가 발표에 포함되며 지급되는 기금은 실제 예산에 따라 다르다.

보조금은 새로운 동물약품 허가 또는 지정된 MUMS 약품에 대한 조건부 허가를 지원하기 위해 안전성, 유효성 및 특정 제조 시험을 수행하는 의뢰인의 비용 부담을 줄이도록 도움을 주려는 것이다. FD & C 법령의 섹션 573 (b)에 따라 보조금 신청을 하려면 지정을 받아야 한다. 또한 각 시험이 보조금으로 지원 되려면 ONADE에서의 시험계획서 동의 또는 수락이 필요하다. 보조금 신청 과정에는 여러 등록절차가 포함되며 완료하는 데 다소

시간이 걸릴 수 있다는 것을 주목하라.

신청 절차 및 기타 정보에 대한 설명은 thegrants.gov 웹 사이트에 주기적으로 발표된다.

M. 지정의 종료

IFD & C 법의 섹션 573 (a) (3) 및 21 CFR516.29에 있는 FDA의 규정에 따라 MUMS 약품의 지정을 종료한다:

- 의뢰인이 허가 또는 조건부 허가의 적극적인 추구를 중단하기로 결정한 것을 FDA에 통보 한 경우;
- 의뢰인이 허가되거나 조건부로 허가된 약품의 제조 중단 결정을 FDA에 통보 한 경우;
- 독점 판매권의 적용 기간이 만료되면 MUMS 약품의 지정이 종료 될 수 있다;
- FDA가 의뢰인이 허가 또는 조건부 허가를 적극적으로 추구하지 않는다고 독립적으로 결정하는 경우;
- FDA가 지정된 요구 사항을 충족시키기 위해 허가 혹은 조건부 승인된 약품의 충분한 양을 의뢰인이 제공할 수 없다고 결정하는 경우;
- FDA가 지정 요청서에 사실이 아닌 진술이 포함되어있음을 발견 한 경우;
- FDA가 지정 요청서에서 중요 정보를 생략한 것으로 확인한 경우;
- FDA가 해당 약물이 요청서 제출 당시 MUMS-약품 지정 대상이 아니었다고 판단하는 경우;
- 동일한 용도에 대해 동일한 제형의 동일한 약물이 허가되거나 다른 의뢰인을 위해 조건부로 승인되는 경우; 또는
- FDA가 약물 신청의 허가 또는 조건부 허가를 철회하는 경우.

프로젝트가 중단되거나 현저히 연기된 경우 의뢰인의 요청에 따라 지정이 종료될 수도 있다. 허가되거나 조건부로 허가된 약품의 경우 MUMS-약품 지정이 종료되면 의뢰인의 독점적인 판매 권한이 종료되지만, 약물 신청에 대한 허가 또는 조건부 허가가 철회되지는 않는다 (21 CFR 516.29 (g)).

지정이 종료되면 FDA는 의뢰인에게 서면으로 통지하고 동물약품센터 웹 사이트의 MUMS 웹 페이지에 있는 지정 목록의 변경을 통해 종료를 공고한다 (21 CFR 516.29 (i)).

N. 재지정

의뢰인의 MUMS 약품 지정이 종료된 경우, FDA는 동일한 의뢰인이 동일한 (또는 일부) 용도로 요청한 경우에만 재지정을 승인한다.

예를 들어 의뢰인이 재정적 또는 물류적 어려움을 겪고 있어 의뢰인이 허가를 받지 못하는 경우 의뢰인은 자발적으로 지정을 해지할 수 있다.

의뢰인은 동일한 사용용도에 대해 동일한 제형의 동일한 약물에 대해서 다른 의뢰인이 지정, 허가 또는 조건부 허가를 받지 않은 경우 언제든지 동일한 지정을 요청할 수 있다

(21 CFR516.20 (a)).

이전 섹션에서 논의되었듯이, 성실한 노력 부족을 발견하거나 21 CFR516.29의 FDA 규정에 명시된 다른 이유로 인해 FDA가 지정을 종료할 수 있다.

FDA는 해지 공표 일로부터 120일 동안은 해지된 지정의 전부 또는 일부를 재 지정해 달라는 원 의뢰인의 요청을 고려하지 않는다. 이 기간 동안 다른 의뢰인들이 종료된 해지의 일부 또는 전부를 요청할 수도 있다.

O. 이의제기 절차

FD & C 법령과 그 시행 규정은 지정 요청과 관련된 이의 제기 절차를 제공하지 않는다. 따라서 동물약품센터는 동물약품센터의 GFI # 79, "수의약품센터에서 관리하는 제품에 대한 과학기반 결정에 대한 분쟁 해결 절차"에 설명된 항소 절차를 적용한다.

X. 시험계획서 작성과 다음 단계

동물약품센터에 의한 시험계획서 검토는 MUMS 약품의 허가를 받기 위해서는 필요하지 않지만 NADA 또는 CNADA를 신청하려는 모든 시험에서는 강력하게 권고된다.

그러나 지정된 MUMS 약품에 대한 보조금을 신청하려는 경우, 보조금으로 지원되는 각 시험의 시험계획서에 대한 ONADE의 동의 또는 수락이 필요하다. 위의 섹션 IX.L "지정된 동물용 신규약품에 대한 보조금"을 참조하라.

동물약품센터에서 검토 및 시험계획서 동의를 받으면 NADA 또는 CNADA를 지원하는 데 활용할 수 있는 시험을 수행하는 데 도움이 된다. ONADE와의 초기 논의과정에서 시험설계서에 대한 구체적인 의문 사항에 대해서 논의하는 것이 좋다.

시험계획서의 특정한 사항을 뒷받침하기 위해서, 어떤 경우에는 파일럿 데이터 또는 문헌을 조기에 제출하면 시험계획서 검토과정이 단축될 수 있다. 실험은 적절한 표준실험절차에 따라 수행되어야 한다. 비임상시험(예 : 안전성 시험)의 경우 GLP (Good Laboratory Practices) 규정을 따라야한다 (21 CFR part 58, 21 CFR 514.1 (b) (12) (iii); 및 FD & C 법령 571 (a) (2) (B)을 참조).

유효성 실험을 위해서는 GFI # 85, "Good Clinical Practice"에 나와 있는 우수임상기준을 따라야 한다. 우수임상기준을 준수하는 것에 대한 의문사항이 있으면 ONADE의 해당 부서에 문의해야 한다.

XI. 동물용 신규약품 허가 신청(NADA)

새로운 동물약품 허가신청(NADA, CNADA) 및 약품 승인 절차의 모든 측면을 다루는 추가 지침은 동물약품센터 웹 사이트의 산업체 가이드라인 페이지에서 찾을 수 있다. 부록 1에는 이러한 지침 문서 목록에 대한 링크가 포함되어있다.

A. 일반사항

새로운 동물약품은 NADA 제출을 통해 특정 적용증 및 용량에 대해 승인된다. 허가신청은 최초의 신청이거나 기히 존재하는 NADA에 대한 보완일 수 있다. 조건부 허가의 경우 CNADA를 제출하고 일반 허가의 경우 ANADA를 제출한다.

MUMS 약품은 일반 허가가 필요한 다른 새로운 동물약품과 동일한 기준에 따라 일반승인을 받을 수 있지만, 이 지침 초안은 NADA 및 CNADA 요구 사항에만 중점을 둔다. 이 문서의 다음 섹션에서는 소수축종 특히 수생 종에 적용 할 수 있는 프로세스에 대한 상세한 정보와 함께 새로운 동물약품 승인 프로세스에 대한 일반적인 개요를 제공한다. 육상의 축종에 특이적으로 적용할 수 있는 약물 허가 과정의 다양한 측면을 논의하는 다른 지침 문서들도 이용할 수 있다.

이 문서는 수산약품에 대한 승인을 원하는 의뢰인에게 더 많은 정보를 제공한다. 그러나 외삽 가능성이 있거나 지상의 소수 축종에 대한 특별 고려 사항이 있는 경우 해당 정보도 포함된다.

B. 허가신청서의 각 부분들

각 기술 섹션에서 필요한 시험계획서 및 데이터 검토를 담당하는 ONADE 내의 검토 부서를 포함하여 검토 프로세스에 대한 자세한 내용은 GFI # 132, "허가 행정절차 및 단계적 검토 프로세스"를 참조하라.

각 허가신청서는 다음과 같은 기술 섹션으로 나뉜다.:

- 유효성
- 목적동물 안전성
- 사람 식품안전성(식용동물)
- 환경에 미치는 영향
- 화학, 제조 및 관리
- 표시
- 모든 기타 정보(AOI, all other information)

FDA의 허가 요건을 충족하기에 충분한 증거자료가 있다고 생각되면 NADA를 제출할 수 있다.

허가신청서에는 특정 허가신청을 지원하는데 필요한 위에서 나열된 각 기술 섹션과 관련된 데이터 또는 정보를 포함해야 한다.(21 CFR514.1).

완벽한 신청서로서 모든 기술 섹션의 검토에 필요한 모든 데이터를 한 번에 제출하는 대신에 INAD 파일에서 개별적으로 검토할 각 기술 섹션에 대한 데이터를 제출할 수도 있다.

INAD 파일에 대한 추가 정보는 위의 섹션 VI.C INAD(Investigational New Animal Drug) 파일을 참조하라.

이 "단계적 검토"프로세스에 따라 동물약품센터는 약물 개발 프로세스 중 가장 적절하고 필요한 시간에 데이터를 제출하도록 권고한다. 동물약품센터가 각 기술 섹션에 대해 검토하고 "기술 섹션 완료"서신을 발행 한 후에는 의뢰인이 동물약품 신규 허가를 위해 "행정적 NADA"를 제출한다.

"단계적 검토"를 선택하는 경우, 기술 섹션 제출을 조정하는 것은 의뢰인의 책임이다. 기술 섹션 간에는 다양한 정도의 상호 의존성이 있다. 예를 들어, 목적동물 안전성에 대한 우려가 있으면 약물 효능시험에서 평가되는 용량에 경계를 둘 수 있다.

이러한 상호 의존성이 존재할 수 있어서, 약물개발이 저조한 개별 약품들은 시간적인 도움을 받을 수 있으며 기술섹션의 제출순서를 변경함으로써 도움이 될 수도 있다.

모든 관련 기술 섹션을 다루는 완전한 신청서를 제출하거나 "단계적 검토"를 사용할 계획이든 상관없이 동물약품센터는 약물 개발 초기 제출전회의에서 ONADE 및 OMUMS의 대표자들과 이러한 세부 사항을 논의 할 것을 권장한다.

C. 관련된 고려 사항들

이 섹션의 정보는 전체허가신청에 적용되거나 하나 이상의 기술 섹션과 관련될 수 있다. 여기에는 일반적인 설명과 INAD 파일, NADA 또는 CNADA의 일부 특정 용어 및 구성 요소에 대한 설명이 포함되어 있다.

1. 정보공개(FOI) 요약

FOI 요약은 일반적으로 의약품이 허가되거나 조건부로 허가 될 때 공개된다 (21 CFR 514.11 (e) 참조).

여기에는 제품에 대한 일반 정보와 FDA의 허가를 지원하기 위한 안전성 및 유효성 정보

의 요약이 포함된다. 의뢰인은 신청서의 일부로서 FOI 초안을 제출 할 수 있지만 동물약품센터는 최종 문서의 내용에 대해서 책임지고 있다.

2. 판매 상태

새로운 동물용 약품은 일반 의약품 (OTC), 처방약 (Rx) 또는 수의사료지침(VFD)약품처럼 수의사 감독이 필요한 사료첨가용 약품으로 허가 또한 조건부 허가된다.

3. 최종 제형

승인을 뒷받침하는 데 사용되는 목적 동물 안전성 및 유효성 시험의 경우, 약물의 최종 제형 (즉, 시판되는 제품)을 사용하고 제안 된 경로에 따라 투여해야 한다.

허가를 뒷받침하는 데 사용되는 목적동물 안전성 및 유효성 시험의 경우, 약물의 최종 제형 (즉, 시판되는 제품)을 사용하고 제안된 경로에 따라 투여해야한다

이러한 시험을 수행하기 전에, 약품의 승인을 지원하는 시험에 사용된 제형은 예상되는 시판 제품을 대표 할 수 있도록 제형의 변경이 예상되지 않는 상태이어야 한다.

제형의 이탈이 생긴 경우는 필요하면 최종 제형과 연관되었는지에 대해서 ONADE와 이탈한 부분을 논의해야 한다.

사람의 식품안전성 시험은 일반적으로 최종 제형이 아닌 활성약품성분 (API)을 사용하여 수행된다.

4. 식용동물

식용동물의 주요 축종은 소, 돼지, 닭, 칠면조이다. 식용동물의 소수 축종에는 양, 사슴, 토끼, 염소, 많은 종류의 물고기, 사냥용 새, 꿀벌과 같은 다양한 종이 포함된다.

모든 식용동물에 사용하도록 의도된 약물은 인간의 식품안전을 포함하여 신청서의 모든 기술 섹션을 다루어야 한다는 점에 유의하는 것이 중요하다 (21 CFR 514.1). 위의 섹션 X.I.B. 허가신청을 참조하라

소수축종의 식용 또는 비식용 여부를 결정에 있어, 축종의 일부가 교배, 사육, 농장화, 사냥, 포획, 덫에 걸리거나 인간에게 소비를 위해서 상업적으로 유통되는 동물로부터 유래한 가식 식품이나 동물을 소유할 목적으로 사육되는 동물 혹은 미국에서 식용동물로 분류된 소수 축종을 식용동물로 고려한다.

이러한 원칙은 식용 소수축종에서 사용되는 모든 것에 적용된다. 예를 들어, 많은 사슴이 개인적인 용도로 사냥되거나 밧 도축되며 이러한 경우는 “상업적 유통”에 해당하지 않는다. 그러나 일부 사슴은 사육되어 인간이나 식용동물이 소비하기 위해 상업적으로 유통된다. 따라서 전체 종은 식용동물종으로 간주되며 허가가 되려면 인간의 식품으로서 안전이

입증되어야한다 (21 CFR 514.1 참조).

5. 비식용동물

비식용동물의 주요 축종은 말, 고양이 및 개이다. 비식용동물의 소수축종에는 흰 족제비, 애완용 새, 대부분의 실험동물, 대부분의 동물원 동물, 라마, 관상용 물고기, 햄스터 및 게르 빌과 같은 소형 반려동물이 포함된다. 제품개발계획(PDP)은 사례별로 특정 프로젝트에 맞게 조정된다.

6. 표시사항

표시사항에는 치료, 관리 또는 예방하려는 질병 또는 상태, 영향을 받는 신체의 구조 또는 기능, 적용하려는 동물 개체군에 대한 세부 정보가 포함된다.

시험을 시작하기 전에 여러분은 ONADE와 표시사항과 실험계획에 대해서 합의할 것을 권장한다. 이러한 것은 허가 경로를 보다 효율적으로 만들 수 있다.

예를 들어, 양식 제품의 경우 여러 어종을 포괄하는 것과 같은 광범위한 표시사항을 고려하는 것이 유익할 수 있습니다.

사용에 대한 표시사항의 예로는 "온수 어류에서 플라보 박테리움 원주균과 관련된 아가미부식병으로 인한 사망률 제어", "농장에서 자란 흰 꼬리 사슴의 간질증 (Fasciola hepatica) 치료 용", "마우스 마취 용", "낙농 염소의 발정 동기화 용" 혹은 유제품 염소 "또는"물고기 튀김과 핑거링의 골격 표시 용“, 낙농 염소의 발정 동기화”또는“비늘물고기와 넙치의 표시용”이 있다.

약품이 지정된 경우 사용자에게 대한 라벨 표시가 지정 상태를 유지하기 위해서 지정된 사용 용도와 라벨표시가 일치하는지 확인해야한다 (21 CFR516.26 및 516.31).

7. 자료의 외삽(extrapolation)

동물약품센터는 소량사용/소수축종에 대해 허가된 약물이 부족하고 관련 약물 시험에 사용할 수 있는 자원이 제한되어 있음을 인식하고 있다.

따라서 동물약품센터는 새로운 시험의 양, 비용 및 소량사용/소수축종에 대한 새로운 동물약품의 허가를 받기 위해 수반되는 어려움을 최소화하기 위해 종 간 데이터 외삽 (적절한 경우)의 사용을 고려할 준비가 되어 있다

과학적으로 타당할 경우, MUMS 약품에 대한 표시사항을 뒷받침하는 종간 데이터 외삽이 제안될 수 있다.

소수축종 적용은 약물이 이미 밀접하게 관련된 (일반적으로 주요) 종에 사용하도록 허가되어 있어 그러한 데이터가 이미 승인된 적용증이 존재하는 경우 종간 외삽으로부터 이익을 얻는 경우가 많다. 이것은 특히 식용의 소수축종의 경우에 해당된다. 약품이 관련된

식용동물종에서 사용이 허가되었다면, 데이터 외삽이 적절할 수 있다. 종 간의 데이터 외삽의 적절성은 약품의 특성, 사용을 위한 제안된 적용증, 제안된 목적동물종과 생산그룹에 따라 다르다.

동물약품센터는 데이터 외삽의 적절성을 사례별로 결정한다.

데이터 외삽의 예로는 유효성 기술 섹션의 일부로서의 **비교 약동학 및 사람의 식품안전 시험을 위한 표적장기 및 대사물질 규명 시험 등이 포함된다**

데이터를 외삽하려면, 여러분이 외삽 하려는 데이터가 포함된 신청서의 의뢰인이어야 하며 여러분이 다른 후원자의 파일에 있는 데이터에 대한 참조 권한이 있거나 공개파일 (Public Master File)의 데이터를 참조해야 한다 (21 CFR 514.1 (a)).

8. 수산 양식어류 그룹화

수산축종의 그룹화를 통해 큰 그룹의 대표 종은 전체 그룹에서의 약물사용을 승인하기 추정할 수 있는 데이터를 제공할 수 있다.

이 개념은 수생 어종에 대한 유효성, 대상 동물안전성 및 사람의 식품 안전성에 관한 기술 섹션을 다룰 때 적용될 수 있다.

종 그룹의 대표 종은 기술 섹션에 따라 다를 수 있다. 종 그룹화가 적절한 지 여부와 라벨에서 원하는 전체 그룹으로 표시하기 위해서 어떤 시험을 수행해야하는지에 대해서 동물약품센터와 논의해야한다. 동물약품센터는 사례별로 종 그룹의 사용을 고려한다.

그룹화 전략은 전체 사용 패턴에서 종 간의 관찰되는, 예상되는 또는 잠재적 차이를 해결하고 제품에 허가된 종의 전체 범위에서 안전하고 효과적인 사용을 할 수 있도록 표시할 수 있는 정보를 개발하도록 설계되어야 한다.

제안된 적용증에 필요한 그룹화 전략을 사용하려면, 시험을 시작하기 전에 해당 그룹에서 시험할 가장 대표적인 종을 명확히 하기 위해 동물약품센터와 협의해야한다.

양식 종 분류 전략의 몇 가지 예는 다음과 같다:

- 민물양식 어류

동물약품센터는 온도에 따라 종 그룹들을 고려할 수 있다.

민물에서 자란 어류에는 전통적으로 냉수, 평온수 및 온수의 세 가지 온도 기반 종 그룹이 있습니다.

현재 동물약품센터는 냉수, 평온수 및 온수 종 그룹에 다음이 포함되는 것으로 간주한다:

- 냉수: 연어과(예, 연어, 송어, 살기, 열목어, 민물 흰살생선)
- 평온수: 명태, 사우거, 사우기, 노란색퍼치, 북미 파이크, 강꼬치고기, 호랑이홍합, 먼도

칼 팔판 및 삽코, 팔리드, 흰 철갑 상어

• 온수: 익탈루리드 메기, 킬라피아, 잡종 줄무늬 농어, 큰입 및 작은 입 농어, 기타 중부, 열대 관상용 어류 및 일반적으로 냉수 종으로 확인되지 않은 26도 이상에서 사육되는 종.

동물약품센터는 또한 민물에서 사는 연어 어류 및 비연어 어류 그룹을 고려한다. 대체과학 기반의 제안도 고려될 수 있다.

다른 하위그룹에 대해서 다른 투여가 필요하지 않거나 혹은 하위그룹을 표시사항에 추가하지 않는 한, 위에 나열된 특정 하위 범주 (예 : 냉수, 냉수, 온수)를 사용할 필요가 없다는 것에 주목해야 한다.

과학적으로 적절하다면 "모든 민물에서 기른 어류"를 표시사항으로 할 수 있다.

• 바닷물에서 양식한 어류

동물약품센터는 바닷물 수산종에 대한 약물허가를 지원하기 위해 과학기반 그룹화에 대한 제안을 고려한다. 바닷물 수산종에 대한 파일럿 작업 및 소규모 시험은 전체 사용 패턴에서 종간에 차이 (용량요구 사항, 독성 등)가 존재하는 부분을 규명하는 데 도움이 될 수 있다.

이 정보는 그룹화 전략 및 / 또는 허가를 지원하는 데 사용되는 시험에 대한 대표 종의 선택을 정당화하는 데 사용될 수 있다. 동물약품센터는 "염수"라는 용어가 사람마다 다르게 정의될 수 있음을 알고 있다. 약물 개발 프로세스 초기에 동물약품센터와 함께 염분이 사용 용도 및 약물 허가 요건에 미치는 영향에 대해 논의해야 한다.

• 민물 및 바닷물 데이터 요구 사항을 비교할 때 고려할 관련 정보

민물에서 사육한 어류와 바닷물에서 사육한 어류 사이에는 생리학적인 차이가 있으며, 약물 승인 과정에서 고려해야 하는 물의 화학적 차이도 있다.

물을 마시지 않는 민물고기와 비교하여 수분을 얻기 위해 바닷물을 마시는 바닷물 고기에서는 약물 흡수가 다를 수 있다. 또한 물의 화학적 성질은 민물과 바닷물이 다르며, 약물 용해도와 같은 요인들이 어류의 약물 이용성에 영향을 미친다.

따라서, 두 환경 모두에서의 평가는 민물 사육 및 바닷물 사육 어류 모두에서 사용 용도의 약품에 적합할 수 있다. 예를 들어, 담수 사육 연어에서 바닷물 사육 연어로 데이터를 외삽하는 것은 이미 알려진 증거 자료에 따라 달라질 수 있다. .

일부 추론적 값들이 어류 그룹 내에서 고려 될 수 있지만, 동물약품센터는 약물, 사용 용도 및 사용 조건의 관점에서 데이터를 검토해야 한다.

약동학적 데이터 또는 파일럿 데이터가 표시사항을 확대하는 데 필요한 데이터로서 추가

될 수 있다.

9. 수산양식 시스템

수생 어종은 인간의 식품, 개체군 관리, 스포츠 낚시 미끼, 가정 수족관 (비식품/장식용) 을 포함하며, 이에 국한되지 않는 다양한 목적으로 양식될 수 있다.

약품이 어류식품산업, 주/연방/사유 부화장, 미끼 산업, 관상어 산업 (비식품) 또는 이러한 산업 부문의 조합에서 사용되는지 여부를 고려해야한다.

동물약품센터는 약물 사용을 허용하기 위해 "모든 어류" 표시사항을 고려한다. "모든 어류" 표시를 인정받는 데 필요한 정보에는 모든 섹터의 데이터가 포함될 수 있다. 동물약품센터는 데이터가 제공되지 않는 경우 하나 이상의 부문 또는 관리에 사용을 금지하는 표시사항을 요청할 수 있다.

동물약품센터는 약품 허가를 수행할 때 고려해야 하는 4가지 일반적인 양식시스템 유형을 인정한다.

이것에는:

- 순환형 양식시스템
- 관통형
- 연못
- 그물 펜스

양식시스템의 차이는 라벨에 있는 각 양식 시스템에 대해 매우 다른 처리 환경과 다른 투여 지침을 만들도록 한다.

이러한 다양한 시스템에 약물을 적용하려면 일부 시험에 영향을 미치는 매개 변수를 추가로 모니터링하고 외부 영향을 고려해야 할 수 있다 (예 : 재순환 시스템에서 오존 또는 자외선을 사용하면 일부 약물이 비활성화 될 수 있음).

약물의 효능 또는 안전성에 영향을 미칠 수 있다고 알려진 외부 영향에 대한 정보가 동물약품센터에 제공되어야 한다.

이 정보는 효능, 목적동물 안전성, 환경영향 및 인간의 식품안전성을 포함하여 신청서의 여러 기술 섹션과 관련될 수 있다.

약물의 표시사항 및 양식 시스템을 결정할 때 가장 광범하게 사용되는 패턴을 고려할 수 있다. 이는 데이터 수집을 간소화하고 광범위한 적용증의 허가를 가능하게 할 수 있기 때문이다. 또한 표시사항의 제한을 피하는 데 도움이 될 수 있다. 반면, 표시사항의 범위를 좁히면 약품 승인을 지원하는 데 필요한 총 데이터 또는 정보의 양이 줄어들 수 있다. 양식 시스템의 유형은 제출전회의 동안 다루어져야 한다.

시험할 수질의 품질 지표를 포함한 양식 시스템은 시험계획서에 지정되어야 하고 최종 시험보고서에도 설명되어야 한다.

10. 수산종의 시험의 수온조건

수질 품질지표의 시험은 물고기에게 건강한 환경을 결정하는 데 가장 중요하다. 나쁜 수질품질이 물고기폐사의 주요 원인일 수 있다.

모든 유효성과 목적동물 안전성시험에서 물의 품질시험이 기본적으로 행해져야 한다.

수행해야할 수질품질시험은 양식 시스템, 약물 유형, 시험 유형, 시험 기간, 수원 등과 같은 다양한 요인에 따라 다르다. 약물 시험 중에 약물의 효능 및/또는 안전성이 특정 수질 품질 (예 : pH, 용존 산소, 수온)의 값에 따라 달라지는 경우 수질 모니터링도 중요하다. 또한 수질 품질은 약물 반응 및 약물 상호 작용에 이바지하거나 약물 생체 이용률을 변화시켜 시험 결과에 영향을 미칠 수 있다.

양식시스템에서 수행할 시험계획서를 작성할 때 일반적으로 ONADE는 pH, 용존 산소 및 수온을 최소한 매일 검사할 것을 권장한다. 덜 빈번한 검사를 지지할 수 있는 정보가 있는 경우 (예 : 수원이 연중 또는 계절 내내 안정적인 값을 제공함) 검토를 위해서 그것을 제출해야 한다.

알칼리 정도와 경도는 시험 과정에서 적어도 한 번 검사해야하지만 시험시설의 이력이 검사 빈도를 증가시킬 필요성을 보여준다면 또는 이러한 지표를 아는 것이 약물 상호 작용을 결정하는 데 필요하거나 시험 결과에 영향을 미칠 수 있다면, 시험기간이 30 일 이상인 경우 추가 검사가 필요할 수 있다.

재순환 양식 시스템에서는 암모니아 및 아질산염과 같이 특정 시스템에서 모니터링하는 것이 중요한 특정 수질 품질 지표가 더 중요 할 수 있다. 암모니아, 아질산염, 질산염, 염분 및 탁도와 같은 지표에 대한 추가 검사는 모든 양식 시스템에 권장된다.

중금속 (구리 포함), 염소, 오존 산화 감소 가능성 등에 대한 검사를 포함하여 양식 시스템의 전반적인 건전성을 이해하는 데는 다른 검사도 중요할 수 있다.

양식 시스템의 유형, 물의 염분 및 약물의 유형 (예 : 킬레이트화 가능성이있는 약물)에 따라 추가 검사가 필요할 수 있다.

최종 시험보고서에는 물 시스템에 대한 정보와 시험계획서에 포함되지 않았을 수 있는 수질품질지표에 대한 검사 결과를 포함해야 한다.

이 정보는 일반적으로 검사 된 것 이외의 환경 조건에서 제품 사용을 지원할 수 있다.

동물약품센터는 종종 과거 수질품질지표를 사용하여 시험의 전 단계에서 필요한 정보를 얻을 수 있는지 질문한다.

과거 데이터 (예 : 특정 시설에서 이전 기간 동안 안정된 수온)는 시험절감에 대한 주장을 뒷받침 할 수 있지만, 시험의 실제 단계에서 여전히 실시간 데이터를 수집하는 것이 중요하다.

시험 빈도에 대한 세부 사항은 시험계획서 개발 중에 해결되어야 하며 동물약품센터는 시험계획서의 일부가 아니더라도 과거 수질품질시험결과의 제출을 권장한다.

이 지침 초안은 수질 검사 방법에 대한 표준을 제공하기 위한 것이 아니다. 동물약품센터는 시험계획서 또는 최종 시험보고서를 검토 할 때 수질 검사 방법을 평가한다.

XII. 유효성

동물약품센터는 부록 1에서 유효성 평가에 대한 자세한 정보와 함께 지침 문서를 나열하고 있다.

유효성 기술 섹션을 완료하기 위한 접근 방식을 개발하기 전에 이러한 지침 문서를 참조하고 ONADE와 상의하는 것이 좋다.

A. 개괄설명

유효성 기술 섹션에는 새로운 동물약품이 제안된 라벨대로 사용할 때 효과적인지 여부를 보여주는 모든 시험의 전체보고서가 포함되어 있다 (21 CFR514.1 (b) (8) (i)).

D & C 법령의 섹션 512 (d) (1) (E)는 의뢰자가 약물의 처방, 권장 혹은 표시사항에 제시된 사용 조건 하에서 의도한 효능을 가질 것이라는 것을 실질적인 증거로서 입증하지 않으면 동물약품센터는 신청을 거부해야 한다고 규정하고 있다.

이 기술 섹션에는 기술 섹션이 제출 된 시점에서 약물의 효능에 대해 기히 알려진 추가 관련 정보도 포함된다 (21 CFR 514.1 (b) (8) (iv)).

B. MUMS 약품에 대한 특별한 고려사항

1. 체내동태 체내역학(PK/PD) 자료

때때로 PK/PD 데이터를 사용하여 주요 축종에서 유사한 소소축종으로 안전성 및 유효성 데이터를 외삽할 수 있다.

예를 들어, 동일한 적용증에 대해 주요축종에서 약물이 승인되고, 약물이 동일한 병원체를 표적으로 하며, 질병에 대한 병리가 주요 축종과 소수 축종에서 유사한 경우에 적용될 수 있다.

그러나 생리학적으로 유사한 종 사이 (예 : 대형 반추동물과 소형 반추동물 사이)에서도 이러한 외삽은 약물 생체이용률, 대사 및 반응의 종간 차이 때문에 항상 적절하지 않을 수 있다.

PK/PD 데이터를 사용하여 MUMS 약품 신청서의 안전성 또는 유효성을 외삽할때 데이터의 종간 외삽에 대한 정당성이 포함되어야 한다.

시험을 수행하기 전에 이러한 외삽이 허가를 뒷받침 할 수 있는지 결정하기 위해 동물약품센터와 데이터의 종간 외삽을 논의해야한다.

2. 수생어류에서의 체내동태

수생 어종에 대하여, 동물약품센터는 어류 약물/화학 분석 “Phish-Pharm”(FDA-PP) 데이터베이스 (<https://www.fda.gov/animal-veterinary/toolsresources/phish-pharm>)를 구축하고 유지한다. 데이터베이스는 150 종 이상의 물고기에 대한 데이터를 포함하는 발표된 논문으로 구성된다.

쉽게 참조 할 수 있는 잔류물 및 약동학적 지표에 대한 포괄적인 정보 소스를 제공한다. 이 데이터베이스를 사용하여 수온 및 염도와 같은 실험조건과 관련하여 시험간의 데이터를 빠르게 비교할 수 있다.

데이터베이스는 검색 가능하며 데이터 필드에는 속, 종, 수온, 평균 동물 체중, 분석된 샘플 유형, 약물 이름, 투여량, 투여 경로, 확인된 대사 산물, 단백질 결합, 청소율, 분포 부피 및 약물 반감기가 포함된다.

이 데이터베이스의 정보는 시험계획서의 개발과 실험계획의 수립에 유용할 수 있다.

3. 수생어종 그룹에서의 유효성

수생 어종의 경우 동물약품센터는 일반적으로 사용 용도에 적합한 품종을 포함하는 광범위한 범위를 포함하는 표시사항을 추구하도록 권고한다.

미국에서 양식되는 어종과 다양한 사육 조건을 감안할 때 동물약품센터는 위험기반 접근 방식을 사용하여 전체 어종 그룹에 대한 유효성 기술 섹션에 대하여 의뢰인이 제안한 "종 그룹"내 대표 종에서 **제한된 수의 실험**을 고려한다.

예를 들어, 과거 동물약품센터는 6 개의 시험 (냉수, 보통온도수 및 온수 종 그룹 내의 서로 다른 종에서 각각 2 개)를 "민물 사육 어류"라벨 표시에 필요한 기술섹션으로 충분하다고 생각했다. 이 접근법을 사용하는 경우에 각 어종 그룹의 두 개의 시험은 두 개의 다른 어종을 사용하여 두 개의 다른 위치에서 두 명의 다른 시험자가 수행해야한다. 여러 어종을 평가할 수 있는 경우, 현장 시험을 위해 선택된 어종은 해당 약물 및 질병에 대한 주요 종이라는 것과 사용환경이 반영되어야한다.

데이터의 요구 사항을 줄이거나 개선할 수 있는 정보가 있는 경우, 시험계획서가 완료되거나 연구가 수행되기 전에 이 정보에 대해서 동물약품센터와 논의해야한다.

이러한 정보에는 과학문헌 요약, 파일럿 데이터, 외국 시험 데이터 및 다른 종의 데이터가 포함될 수 있다. 이 정보에는 약물에 민감한 것으로 알려진 어종도 포함될 수 있다.

종 그룹을 대체 방법은 실질적인 유효성 증거를 보여주는 요구 사항을 충족하는지 확인할 수 있도록 개발 프로세스 초기에 ONADE와 논의하여야 할 수도 있다.

예를 들어, "민물 사육 어류" 적용종에 대한 위험 기반 접근 방식에서는 온수 어류 (예 : 메기) 및 냉수 어 (예 : 무지개 송어)에서의 약물 평가로 시작할 수 있다.

온도와 관련 없는 두 종의 물고기는 두 극단을 대표하는 것으로 생각된다.

각 그룹에서 효능이 입증된 경우, 의뢰인은 이러한 결과를 추가 정보와 함께 평가하여 모든 종류의 담수 어류에서도 사용 용도를 지원하는지 확인할 수 있다.

지원 정보에는 문헌, 파일럿 데이터, 외국 시험 데이터, 현장 사용 데이터 등이 포함될 수 있다.

예를 들어, 현장적용 데이터는 해당 약물이 냉수 어류와 온수 어류를 대상으로 수행된 두 가지 시험에서는 평가되지 않은 종 및 조건에서 효능이 있음을 보여줄 수 있다.

의뢰인은 제출된 정보가 담수에서 사육된 어류에서의 효능을 지원하는 이유를 명확하게 설명하고 있다는 일관된 근거와 함께 시험 데이터와 모든 지원 정보도 제출해야 한다.

의뢰인의 약물에 민감한 것으로 알려진 종이 있는지 또는 결론에 영향을 미칠 수 있는 주된 사용 패턴이 있는지를 고려해야 한다.

C. 적용증(Indication)-특별고려사항

1. 적용증 표시

적용증 표시사항들은 일반적으로 특정한 질병 혹은 상황의 예방, 관리 혹은 치료이다. 시험설계의 고려사항 및 소수축종에 치료에 사용되는 표시사항에 대한 일반적인 문구는 아래와 같다:

a. 소수축종에서 항균물질 적용증

어류와 조류 약품으로 허가된 일반적인 항균 및 항진균제의 적용증의 한가지 예는 누적 사망률이 주요 평가지표인 경우가 많기 때문에 "사망률 관리"이다.

이 적용증은 세균성 질병은 종종 모니터링 할 수 있는 수준에서도 사망이 나타나며 측정할 객관적인 평가지표를 제공하기 때문에 사용된다.

그러나 임상적으로 관련이 있으며 약물의 사용 조건을 뒷받침하는 대체 평가지표를 제안할 수도 있다. 적절한 표적 병원체는 해당 질병과 연관되어야 하며 실험에서 질병 발생에 기여하는 것으로 확인되어야한다

b. 수생어종에서 항기생충제품 적용증

항기생충 약물 적용증은 일반적으로 기생충 종의 "치료 및 관리"와 해당되는 경우에는 효능이 입증된 기생충의 생활 단계에 대해서 인정된다.

일부 외부기생충에 대해서는 예외가 있다. 의뢰인은 약물 개발 과정 초기에 동물약품센터와 제안한 적용증에 대해서 논의하는 것이 바람직하다.

마찬가지로 시험계획서를 제출하기 전에 동물약품센터와 표적 기생충의 생활사, 다양성 및 표적 대상의 범위를 논의해야 하는데 이는 이러한 요인이 시험설계에 영향을 미치기 때문이다.

시험계획서에는 약물이 치료 및/또는 방제하려는 기생충 속과 종이 명확히 밝혀져야 한다. 또한 가능한, 시험계획서에 기생충의 어떤 생애 단계가 표적이 되는지 밝혀야 한다.

약물이 치료 및/또는 방제하려는 기생충의 생애 단계를 명시할 때는 다음과 같은 생애 단계를 고려하는 것이 중요하다고 할 수 있다:

- 약물에 가장 민감하다고 기대되는 시기
- 일반적으로 진단 목적으로 사용
- 가장 병원성이 강한 시기

또한 기생충의 정상적인 발생시간, 휴식 단계 (예 : 난자 또는 낭종)에 잠재적 영향 및 치료 후 재감염 원인 및 재치료의 가능성을 고려하는 것이 중요하다.

수산양식에 사용하는 항기생충 약물의 효능은 일반적으로 감염과 관련된 기생충 부하의 감소 또는 측정 가능한 병리 (예 : 특징적인 병변)에 기반한다.

유효성 시험에 대해 임상적으로 적절한 지표를 결정할 때 다음의 사항을 고려해야 한다:

- 병원성 기전 (예를 들면, 호흡마비, 물리적 손상, 전신감염)
- 동물 건강을 해칠 수있는 역치 수/ 밀도
- 치료 효과를 나타내는 역치 수 / 밀도

기생충 수 (어류의 총 기생충 수) 또는 기생충 밀도 (물고기에서 특정부분에 있는 기생충 수)의 **90 % 감소**가 일반적으로 항 기생충 약물의 효능에 대한 역치값으로 간주된다. 90 % 미만의 기생충 감소는 임상적 관련성이 정당하거나 적용증에 대해 허가된 다른 치료가 없는 경우 허가가 고려 될 수 있다.

기생충 수 또는 밀도의 감소 외에도, **기생충이 측정가능한 특징적인 병리와 관계 있다면 임상증상의 감소도 주요 효능 지표로 고려될 수 있다.**

약물을 투여한 어류군과 대조군에 대해서 기생충의 절대수 또는 밀도를 평가하는 방법을 결정해야 한다.

특정시험을 위한 가장 좋은 방법은 기생충의 크기, 가시성 및 이동성과 기생충을 측정하는 환경에 따라 달라진다. 숫자를 카운트하는 방법은 독립적으로 재현 가능하며 기생충 수 또는 밀도에 대한 정확한 평가가 합리적이라는 것을 보장하고 임상적으로는 의미 있는 결과를 결정할 수 있어야 한다.

일반적으로 카운트 방법은 임상적인 진단에 사용되는 방법에 상응하는 방법을 사용하고 시험간에는 일관성이 있어야 한다.

어떤 경우에는 밀접하게 관련된 기생충 종을 그룹화 할 수 있다. 예를 들어, 기생충의 속에 사용하는 약물로 표시될 수 있다.

밀접하게 관련된 기생충 종조차도 독성과 약물 감수성에서 중요한 차이가 있을 수 있기 때문에 모든 기생충 그룹핑은 기생충 생물학과 약물의 특성에 대한 신중한 고려와 함께 접근해야 한다.

동물약품센터가 기생충 종그룹에 대한 표시사항을 고려하도록 하려면 다음을 포함하여 그룹핑에 대한 정당성을 제공해야한다;

- 약물이 작용에 대한 정보
- 기생충종의 생물학, 분포 및 다양성
- 발생빈도와 병원성의 차이 및 그룹내에서 약물의 감수성

가장 널리 분포하고 가장 병원성이 있는 기생충이 포함되는 유효성 시험을 설계하기 위해서는 다양한 곳에서 분리 수집하여 가장 일반적인 기생충 종 또는 속종이 결정되도록 하는 것이 필요할 수도 있다.

다른 기생충을 포함한 다른 병원체와의 동시 감염은 임상시험중에 발생할 수 있다.

단일시험에서 여러 기생충을 평가할 수 있다. 여러 기생충이 포함되는 효능시험을 위해서는 각 기생충에 대해 기생충 수의 감소가 입증되어야한다.

c. 소수축종에서 항콕시디움 약물 적용증

동물약품센터는 항콕시디움 약물에 대한 효능시험설계에 대한 자세한 정보가 담긴 지침을 발표했다.

항콕시디움약물에 대한 유효성 연구를 설계하기 전에 GFI # 217, "식용동물에서 항콕시디움 약물 효능 평가"를 참조 할 것을 권장한다.

다음은 소수축종에서 항콕시디움 약물의 효능을 입증하기 위한 추가 고려 사항이다.

• 항콕시디움 약물 적용증

일반적으로 항콕시디움 약물에 대한 가장 적절한 적용증은“(특정 콕시디움종의 이름을 입력)에 의한 콕시디움증의 방제를 위해”입니다. 그러나 치료 적용증이 고려될 수 있다. 동종균의 혼합접종물을 사용하는 임상시험에서는 종이 아닌 속 (예 : Eimeria spp.)을 기준으로 적용증을 표현할 수 있다.

혼합 접종균을 사용하여 시험을 수행하고 유효성을 평가하는 데 사용된 지표에 대해서 종별로 차별화 된 결과를 제공하지 않는 경우 적용증에서 특정 콕시디움을 표시해서는 안된다.

이 접근법은 닭과 칠면조에서 유효성을 결정하는 데 사용되는 방법과는 다르다. 여기에서는 적용증에 제안된 각 콕시디움에 대해서 각 축종에서 시험을 수행 한 다음 혼합 접종 시험이 이어진다.

특정 콕시디움균에 대한 적용증을 원한다면 이러한 적용증을 지원하는 시험을 수행할 수 있다.

제안된 적용증을 지원하는 데 필요할 수 있는 시험의 수와 설계서에 대해 논의하기 위해 개발 프로세스 초기에 ONADE와 소통해야한다

항구균 약물 시험설계는 임상적으로 중요한 구균 종의 혼합 감염을 사용하여 최소 한 번의 다중 현장 현장 시험을 수행해야한다.

■ 항콕시디움 약물 시험설계서

임상적으로 중요한 콕시디움을 혼합하여 여러 장소에서 수행하는 임상시험을 수행하여야 한다.

임상시험은 콕시디움 증에 민감한 동물의 나이와 등급을 대표하는 시험 동물을 사용하여 대표적인 현장 적용 조건에서 수행되어야한다.

포유류 소수축종에서 수행하는 임상시험은 최소한 2개의 그룹을 포함해야 한다.

- (1) 감염/접종군 및 미투여 대조군; 및
- (2) 감염/접종군, 투약군(조사약품)

조류 소수축종에서 수행 된 임상시험에는 다음의 3개의 그룹이 포함되어야 한다.

- (1) 미감염/미접종, 미투여;
- (2) 감염/접종, 미투약; 그리고
- (3) 감염/접종, 투약.

자연감염이 선호된다. 유도 감염이 사용되는 경우, 시험동물은 가능한 최근의 항콕시디움 제에 노출된 복미의 농장에서 분리된 포자를 생성하는 Oocyst로 구성된 것을 접종해야한다. 소수축종에서 항콕시디움약물의 효능을 평가하기 위한 적절한 변수에는 대변의 포자 수, 사망률, 분변점수가 포함될 수 있다. 동물약품센터는 문헌을 기반으로 임상시험에 사용된 모든 변수의 임상과의 관련성의 정당성을 고려한다.

평가되는 변수에 대한 적절한 통계분석과 함께 설정된 효능을 결정하는 기본적인 사항이 시험계획서에서 결정되어 있어야 한다.

2. 생산성제품의 적용증

생산성 동물약품의 사용 용도는 대부분 식용동물에 사용하는 것이며 ONADE의 생산성약품과에서 검토한다.

이러한 적용증은 일반적으로 건강한 동물의 구조 또는 기능에 영향을 미치는 용도이다. 여기에는 "체중 증가율 증가"또는 "사료 효율성 향상"과 같은 적용증이 포함된다.

발정 동기화와 같은 많은 번식보조제도 이 범주에 속한다. " 우유 생산 증가"또는 "도체 등지방 증가"를 위한 제품도 이 범주에 속한다.

이전에 언급했듯이 일부 생산성에 관련된 적용증은 ONADE 내의 다른 부서에서 검토한다. 여기에는 수생 어종에 대한 골격 표시 및 산란 보조제와 같은 표시가 포함된다. 배정된 ONADE 프로젝트 매니저에게 지침을 확인해야한다.

XIII. 조건부 허가에 필요한 합리적인 유효성

앞서 언급했듯이 조건부 허가는 유효성에 대한 "실질적인 증거" 기준을 제외하고 약물의 허가를 위한 모든 요건이 충족된 경우에 MUMS 약품 또는 기타 특정 약물의 판매를 제한된 조건 하에서 허용한다.

대신에 조건부 허가는 의뢰자가 새로운 동물약품이“합리적인 유효성 기대”기준을 충족한다는 증거를 제출하도록 요구한다 (FD & C 법의 섹션 571 참조).

과학적 훈련과 경험을 갖춘 전문가가 증거 자료를 평가하고 새로운 동물약품에 대해서 제안된 사용에 의한 합리적인 효능이 기대되는가를 확인할 수 있어야 한다.

이러한 증거자료에는 표적종에 대한 파일럿 시험, 출판된 문헌, 외국의 시험자료 또는 다른 종, 관련 질병 또는 연관된 투여 형태에서 얻은 유효성 자료에서 얻은 외삽데이터 등이 포함될 수 있다.

유효성에 대한 합리적인 기대를 위한 증거 자료에는 완전한 허가에 요구되는 실질적인 증거 자료를 위해서 수행하는 실험도 포함될 수 있다.

XIV. 목적동물 안전성(TAS)

동물약품센터는 TAS 평가에 대한 자세한 정보가 포함된 지침 문서를 발행했다.부록 1). TAS 기술섹션을 제출하거나 TAS 시험설계를 하기 전에 이 안내 문서를 참조하고 ONADE와 상담하는 것이 바람직하다.

A. 개괄

TAS 기술섹션에는 FDA가 새로운 동물약품이 목적 동물종에 사용하기에 안전한지 여부를 입증하는 데 필요한 모든 시험에 대한 전체보고서가 포함되어 있다. (21 CFR 514.1 (b) (8) (i)).

이 기술섹션에는 의뢰인 또는 의뢰인을 대신하여 수행한 시험 또는 참조 권한으로 의뢰인이 활용할 수 있는 시험이 포함되어야한다. 활용할 수 있는 안전성 정보가 포함된 다른 신청자료나 문서에 대한 참조 사항과 문서도 참조하도록 하여야 한다.

TAS 기술섹션에는 또한 새로운 동물약품을 투여하거나 직접 접촉할 수 있는 인간의 안전에 관한 모든 관련 시험 또는 참고자료가 포함되어 있다(사용자 안전).

규제기관에 제출하는 TAS 평가에 대한 자세한 내용은 GFI # 185 (VICH GL43),“동물약품의 목적 동물 안전성 시험”을 참조하라.

비록 GFI # 185에 포함된 권장 사항이 소수 축종에 대한 의약품에는 적용되지 않을 수 있다고 명시되어 있지만 동물약품센터는 일반적으로 의뢰인이 소규모 종에 대해 GFI # 185에 기술된 원칙을 따를 것을 권장한다.

B. 수생어종 그룹에 대한 특별 고려사항들

TAS 시험에서 평가해야하는 어종의 수는 제안된 적용증 및 사용조건에 따라 다르다. 전통적으로 세 가지 온도 기반 종 그룹 (냉수, 보통온도수 및 온수) 각각에서 하나의 안전성 시험은 "민물 사육 어류" 적용증에 대한 안전성을 입증하기에 충분하다.

그러나 양식 산업의 사용 패턴이 온도 그룹 내에서 두 종에 대한 사용이 증가할 것이라고 제안하는 경우 동물약품센터는 두 종 모두에 대한 안전성시험을 수행하도록 요청할 수 있다.

더 좁은 종 그룹에 대한 적용증이 제안되면 TAS 시험을 더 적게 수행하는 것이 당연할 수 있다. 예를 들어, 제안된 적용증이 민물 사육 연어에 대한 것이라면 단일 민물연어종

에 대한 시험으로 안전역을 결정하는 데 충분하다.

제품의 대상이 되는 것중 가장 민감한 카테고리 (종, 크기 / 나이 및 생리적 상태)의 동물을 사용해야한다.

기존 TAS 시험설계(예 : 안전역시험)에 대한 대체시험과 시험에 사용하는 동물수에 대한 적절한 대체숫자를 제안할 수 있다.

요구되는 사항을 충족하기 위한 시험을 줄이거나 개선할 수 있는 정보가 있는 경우 시험 계획서가 완료되거나 시험이 수행되기 전에 동물약품센터와 논의해야한다.

이러한 정보에는 논문의 요약서, 파이럿시험 자료, 외국의 시험에서 얻은 자료, 다른 종에서 얻은 안전성시험자료, 어류 혹은 다른 동물의 유효성시험에서 얻은 안전성자료, 종 민감성자료, 독성 및 약리자료 등이 포함될 수 있다.

특정 종 또는 나이 그룹에서 약물이 안전성 문제가 있을 수 있다는 정보가 있는 경우 동물약품센터는 해당 약물이 해당 종 또는 나이 그룹에서 평가되도록 요청할 수 있다.

안전성 시험의 안전역과 관련된 시험의 모든 용량 그룹에 속한 동물들의 조직은 육안으로 검사하고 조직검사를 위해 보존되어야 한다.

주요 육상 축종에 대해서 GFI # 185 (VICH GL43), “동물약품 목적동물 안전성시험”에서 권고하는 조직목록이 어종에 대한 적절한 시작점이며 (예 : 적절한 기관 또는 조직을 결정하기 위해 목록 사용), 평가되는 어종에 맞게 적절하게 수정해야 한다.

동물약품센터에는 물고기에 대한 확정된 조직 목록이 없다. 의뢰인은 특정 종 또는 특정 약물에 대한 평가에 가장 적합한 조직이 무엇인지 결정하는 데 어려움이 있는 경우 동물약품센터에 연락해야한다.

약품에 대한 안전성 정보가 부족한 경우 일반적으로 모든 용량그룹의 어류 조직에 대한 현미경 검사가 권장된다. 그러나 더 적은 수의 조직 및 / 또는 더 적은 용량 그룹에 대한 평가가 적절할 수도 있다.

예를 들어, 어류용 침지 제품이 외부에서만 작용하는 경우 (즉, 전신적으로 흡수되지 않는 경우), 모든 용량 그룹에서 어류의 눈, 피부 및 아가미를 검사하고 적은 수의 어류 혹은 적은 수의 용량군에서는 적절한 조직만을 평가하도록 제안할 수 있다.

대체 접근법을 제안하는 경우, 적절한 과학적 정당성 (예 : 임상 시험용 약물에 대한 정보, 투여 경로, 작용 메커니즘, 다른 종의 정보)을 기반으로 해야 하며 시험계획서에 사전에 명시되어야 한다.

의뢰자는 시험을 수행하기 전에 동물약품센터와 함께 대체 조직검사계획에 대한 정당성을 포함하여 TAS 시험설계에 대해 논의해야한다.

XV. 사람 식품 안전성(HFS)

동물약품센터는 식용동물에 사용하기 위한 새로운 동물약품에 대한 HFS 평가를 수행하는 방법에 대한 자세한 정보가 포함된 지침 문서를 발간하였다 (부록 1 참조).

HFS 기술 섹션을 완료하거나 HFS 시험을 하기 위한 접근 방식을 개발하기 전에 다음 동물약품센터 지침 문서를 참조하고 ONADE와 상의하는 것이 좋다;

- GFI # 3, “ 식용동물에 사용하는 새로운 동물약품의 사람의 식품 안전성 평가를 위한 일반 원칙”
- GFI # 149 (VICH GL33), "사람의 식품에 잔류하는 동물약품의 안전성을 평가하기 위한 시험: 시험에 대한 일반적인 접근“
- GFI #152, “ 인간 건강 우려 세균에 대한 미생물학적 영향에 대한 새로운 동물용 항균약품의 안전성 평가”
- GFI #159 (VICH GL36), " 사람 식품에 포함된 동물약품 잔류물의 안전성 평가 : 미생물 ADI를 설정하기 위한 일반적인 접근 방식“
- GFI #207 (VICH GL48), “휴약기간 설정을 위한 마커잔류물질 소실시험”
- GFI #232 (VICH GL54), “사람의 식품에 포함되는 동물약품 잔류물의 안전성 평가시험: 급성참고용량(ARfD)설정을 위한 일반적 접근방법”

A. 개괄

HFS 기술 섹션은 인간의 식품 (식용동물)에 사용되는 축종에 사용하기 위한 새로운 동물약품에 대한 신청서에서만 제출된다. 이 기술 섹션에는 약물의 사용에 의해 식품 내 또는 식품에 포함된 새로운 동물약품과 생성된 모든 물질을 정량하는 실질적 방법을 기술하는 것과 잔류허용기준 혹은 휴약기간의 제안 혹은 약물을 처지한 동물에서 유해하는 식품을 소비하는 사람이 안전하도록 약물의 사용하기 위한 사용상 제한사항을 기술하는 것을 포함한다.

이 섹션에는 독성학 (인간 장내 미생물에 대한 잔류항균제의 영향포함), 잔류물질의 화학 특성 및 새로운 동물약품이 항균물질인 경우에 미생학적 식품안전 등을 포함하고 있다. 또한 이 섹션에는 기술섹션이 제출된 시점에서 약품의 사람 식품안전에 대해 알려진 추가 정보가 포함되어야 한다(21 CFR 514.1 (b) (8) (iv)).

B. 사람의 식품 안전성 평가의 구성 요소

소수축종의 식용동물에 사용하는 신규 화학물질의 허가를 받으려 하는 경우, 사람의 식품 안전을 입증하는 데 필요한 모든 정보(예 : 독성학, 잔류화학 및 가능한 미생물식품안전)를 제공할 책임이 있다.

동물약품센터 지침 GFI # 3, "식용동물에서 사용되는 신약의 사람 식품안전 평가를 위한 일반 원칙"은 HFS 기술 섹션에 요구되는 과학적 정보를 개발하기 위한 한 가지 접근 방

식을 제공한다.

여기에는 이 섹션에서 간략하게 논의된 모든 주제에 대한 자세한 설명이 포함되어 있다. 다른 유형의 과학정보 (예 : 출판된 문헌)를 사용하는 대체 접근법도 적합할 수 있다. 대체 방법에 대해서는 시험을 시작하기 전에 ONADE와 상의해야 한다.

C. 사람의 식품 안전성 자료의 소수축종으로 외삽

식품을 생산하는 소수축종에 사용하기 위해 제안된 MUMS 약품이 이미 다른 (주요축종 또는 소수축종) 식용동물종에 사용하도록 허가된 경우, 이전에 승인된 종에서 사람의 식품안전성 정보를 사용하려고 하는 소수축종으로 외삽하여 허가에 필요한 인간 식품 안전 정보의 범위를 줄일 수 있다.

종 간 데이터 외삽의 적절성은 약물의 특성, 제안된 적용증, 제안된 목적 동물종 및 생산 그룹에 따라 다르다.

동물약품센터는 사례별로 데이터 외삽의 적합성을 결정한다. 사람의 식품안전 정보의 한 종에서 다른 종으로의 외삽은 주로 아래에 설명된 잔류 화학 데이터에 적용된다.

독성 정보는 사용되는 식용동물 종이 아니라 유효성분 (API)에 특이적이기 때문에 약물이 이미 다른 식용동물종 사용하도록 허가된 경우 유효성분에 대한 독성정보가 소수축종에서 사용을 위해 제한된 신청자료로 적합할 수 있다.

D. 잔류물질 화학정보

일부 경우에는 다른 식품을 생산하는 종에 대해 이미 제공된 정보를 사용하여 식품을 생산하는 소수 축종에 대한 잔류 화학 물질의 요건을 충족할 수 있다.

식용동물 소수축종에서 잔류물질 화학정보에 대한 필요자료는 일부의 경우, 다른 식용동물종에서 제공된 정보를 사용하여 충족할 수 있다.

제시한 약물의 가식 부위에서 약물대사 및 잔류에 관한 우려를 만족하게 하기 위한 일반적인 잔류물질 화학 정보에 필요한 권고사항에 대한 지침이 부록 1에 나열되어 있다. 또한 소량사용 축종과 직접적인 관련이 있는 일반적인 잔류물 화학 정보가 이 섹션에는 아래에 포함되어 있다

1. 잔류허용기준(TOLERANCE)

식용동물에 사용하기 위한 새로운 동물 약품의 허가 또는 조건부 허가를 원하는 신청자는 제안한 약품 사용이 안전할 것이라든 것을 보장하는 데 필요한 신청 절차의 일부로서 잔류허용기준의 제시를 요구받을 수 있다.(섹션 512 (b) (1) (H) 및 FD & C 법 571 (a) (2) (A); 21 CFR 514.1 (b) (7); 및 21 CFR 556.1 (a)).

잔류허용기준은 투약한 동물의 특정한 가식 부위에 합법적으로 남아 있을 수 있는 마커잔류물질 또는 모니터링을 위한 다른 잔류물질의 최대농도이다. 21 CFR 556.3.잔류허용기준은 일일섭취허용(ADI)을 참조하여 설정된다.

ADI는 사람이 평생동안 섭취하여도 섭취하는 사람의 건강에 악영향이나 해가 없을 것으로 보이는 일일섭취량이다.

ADI는 대부분 약물의 독성학적, 미생물학적 또는 약리학적 특성에 근거하여 설정되며 하루, 체중 킬로그램 당 화학 물질의 양을 마이크로 그램 또는 밀리그램으로 표현된다. 21 CFR 556.3.T

어떤 경우에는, 식용동물종에 사용하도록 허가된 약물에 대한 잔류허용기준이 식용동물 소추축종에 사용되는 동일한 약물로 외삽되는 것이 적합할 수 있다.

식용동물 종에서 허가된 약물에 대한 잔류허용기준이 설정되지 않은 경우, 식용동물 소추축종에 사용할 때 필요한 잔류허용기준을 설정을 설정할 수 있도록 하기 위해서는 식용동물 소추축종에서 전체잔류 및 대사정보가 필요할 수 있다. 21CFR 514.1 (b) (7).

2. 분석방법

대부분의 경우, 식용동물 소추 축종의 가식부위에서 잔류물질을 모니터링하고 휴약기간을 설정하기 위해서 분석방법이 포함되어야 한다.(21 CFR 514.1 (b) (7) 및 21 CFR 556.5 (디)).

약물이 이미 다른 식용동물종에서 사용하도록 허가 된 경우 공인 분석 방법을 식용동물 소추축종에 사용할 수 있다. 그러나 분석 방법이 새로운 축종에서 만족스럽게 수행된다는 것을 입증해야 한다 (21 CFR 514.1 (b) (7)). 제안된 약물이 식용동물에서 아직 허가되지 않은 경우, 분석방법을 개발해야 한다.(21 CFR 514.1 (b) (7)).

분석 방법은 일반적으로 측정절차와 확정절차로 구성된다. 측정장비가 이를 동시에 수행할 수 있으면 이 두 가지는 하나의 절차로 합쳐질 수 있다. 일반적으로 분석 방법의 실험실간 이전 절차를 거친 경우에는, 두 번째 실험실의 측정방법에 대한 검증으로 충분하다. 분석 방법이 방법 이전 절차를 거치지 않은 경우에는 보다 광범위한 분석방법의 이전에 대한 입증이 적절하다. 잔류시험을 수행하기 전에 분석방법을 ONADE에 의해 검토받는 것이 강력하게 권고된다.

3. 휴약기간/유 폐기기간

대부분의 경우, 식용동물에서 약물 사용에 필요한 휴약기간을 설정하려면 잔류물질 소실 정보가 필요하다.(21 CFR 514.1(b)(7)(i)).

약품을 사람이 소비하는 우유를 생산하는 수유 동물에 사용하는 경우, 우유 폐기기간을 설정하기 위한 정보가 필요하다(21 CFR 514.1 (b) (7) (i)). 사람이 소비하는 알을 생산하는 조류에 사용하기 위한 약물의 경우, 알에서 잔류는 0일의 휴약기간을 만족해야 한다.

4. 가식부위

잔류소실시험은 동물에서 얻은 가식부위를 대상으로 행해져야 한다. 가식부위는 잔류소실시험을 수행하는 종(목적동물)에 따라 다르다.

조류 중에서 식용 조직은 근육, 간, 지방이 부착된 피부 및 계란 (해당되는 경우)으로 간주한다.

반추 동물 종에서 식용 조직은 근육 (주사 부위 근육 및 주입 부위 밑에 있는 근육, 원위 부위 근육 포함), 간, 신장, 지방 및 우유 (해당되는 경우)로 간주한다.

토끼에서 식용 조직은 근육, 간 및 신장으로 간주한다.

어류에서 식용 조직은 피부가 밀착된 근육으로 간주한다.

피부를 먹을 수 없는 종(메기 또는 장어)의 경우 식용 조직은 근육으로 간주한다.

식용 가능한 피부를 가진 생선에 대한 잔류소실시험의 조직 시료는 피부와 근육을 합쳐서 수행해야 한다. 혹은 피부와 근육을 별도로 채취하여 분석한다. 잔류 물질의 농도와 함께 각 부분 (근육 및 피부)의 상대적 중량 기여도를 보고해야 피부가 부착된 근육에서 분석 물질의 농도를 결정할 수 있다.

일부 어종의 알은 식용으로 간주된다. 식용 알이 있는 종에는 청어, 연어, 패들피쉬, 송어, 청어 및 철갑 상어가 포함되나 이에 국한되지 않는다.

연체 동물에서는 껍질이 딱딱한 조개, 껍질이 연한 조개, 굴이 가식조직으로 간주된다. 가리비와 대합 조개의 근육은 식용 조직으로 간주된다.

갑각류에서 식용 조직은 근육으로 간주된다.

내부 장기 ("gob")는 현재는 식용 조직으로 포함될 필요가 없다. "소프트 셸"(예 : 소프트 셸 크랩)으로 판매되는 종의 경우, 경화되지 않은 셸을 포함한 전체가 식용 조직으로 간주된다.

딱딱한 (먹을 수 없는) 껍질을 가진 새우의 식용 조직은 껍질을 제외한 연조직으로 간주되며 부드러운 (식용) 껍질을 가진 새우 (탈피 중)의 식용 조직은 껍질을 포함한 전체이다 모든 새우의 식용 조직에는 중간내장선이 포함된다 (즉, "정맥제거"되어서는 안 됨).

꿀벌에서 꿀은 식용 조직이다.

E. 수생 종에 대한 특별 고려 사항-생애 단계 고려 사항 및 종 그룹

1. 생애 단계 고려사항

초기 생애 단계 (sac-fry, fry, juvenile)의 수생 양식 동물은 여전히 식용 동물로 간주된다. 생선 알은 일부는 사람의 식품으로 사용되고 일부는 그렇지 않기 때문에 사례별로 평

가된다.

동물약품센터는 식용 소수축종의 식용 불가능한 생활 단계에서 사용하도록 제안된 새로운 동물약품의 허가에 필요한 사람의 식품 안전정보의 양을 약물 및 적용증에 따라서 고려한다.

신청한 약물, 사용 환경 및 활용 가능한 사람의 식품안전 정보에 따라서 사람의 식품 안전에 필요한 정보는 정보가 필요하지 않은 것부터 인체 식품 안전 정보의 표준 패키지가 필요한 것까지 다양할 수 있다.

다음과 같은 경우 특정 약물 및 적용증은 인체 식품 안전과 관련하여 낮은 위험으로 간주될 수 있다:

- 수생 식용동물의 초기 생애단계에 사용하도록 제안된 약.
- 초기 생애 단계에 투여가 되고 성장한 후에 시장에서 판매되는 어류에서 유해한 잔류물이 존재할 수 있는 위험이 없는 것
- 약물이 나중 단계에서 사용되도록 변경될 것이라고 FDA가 우려가 하지 않는 경우(예: 잔류허용기준 및 분석법이 활용가능하거나, 나중 단계에서 약물을 실제로 사용하지 않음)

2. 종 그룹

잔류물질 소실시험에 필요한 수생생물종의 그룹화에 대한 권고사항은 GFI # 257 (VICH GL 57), “식용동물에서 동물약품의 대사 및 잔류동태를 평가하기 위한 시험 : 수생생물 종에서 제품의 휴약기간을 설정하기 위한 마커잔류물질 소실 시험”에 있다.

동물약품센터는 전통적으로 대서양 연어, 태평양 연어 또는 무지개 송어를 연어과를 대표하는 종으로 간주하였다.

이러한 종 그룹화는 모든 약물 또는 사용 조건에서 적합하지 않을 수 있다 (예 : 민물 대 바닷물, 냉수 대 온수). 동물약품센터는 다른 종 그룹을 고려하고 그러한 그룹핑을 지원하는 정보의 제출을 고려할 수 있다. 선택한 종이 더 큰 그룹을 대표하는 종이라는 가설을 뒷받침할 수 있는 정보가 있어야 한다.

종 그룹의 구성 개체들은 약물 흡수, 분포, 대사 및 배설이 그룹 내의 어떤 종에서 크게 다를 것으로 예상하지 않도록 충분히 유사해야 한다.

종 그룹을 뒷받침하기 위해서 수행된 시험의 성격은 특정 약물, 사용 조건 및 평가되는 종 그룹에 의해 유도되었다고 예측되어야 한다. 특정 종 그룹을 설명하기 위해 혼합시험이 필요할 수 있다.

전체 사람의 식품안전 정보 패키지 (대사 및 잔류 화학)를 뒷받침하는 데이터는 그룹중의 하나 이상의 대표 종에서 수집될 수 있으며, 제안된 그룹화의 적합성을 확인하기 위해 일부 결합시험이 수행될 수 있다.

XVI. 환경영향

동물약품센터는 환경 영향 평가에 대한 자세한 정보가 포함된 지침문서를 발행하였다 (부록 1 참조).

환경 영향 기술 섹션을 완료하거나 시험설계를 위한 접근방법을 개발하기 전에 이러한 지침 문서를 참조하고 ONADE와 상의하는 것이 좋다.

A. 개괄설명

FDA 규정 (21 CFR 25.15 (a), 21 CFR 511.1 (b) (10) 및 21 CFR 514.1 (b) (14))에 따라, FDA의 조치사항에 대한 의뢰인의 신청 또는 요청(예 : 임상시험에 사용 요청)에는 21 CFR 25.40에 따른 환경 평가 (EA) 또는 21 CFR 25.30 또는 25.33에 따른 제외 요청을 포함해야한다.

일반적으로 제안된 조치사항이 21 CFR 25.30 또는 25.33 (21CFR 25.15 (a))에 따라 배제범주에 해당하지 않는 한 환경영향평가 자료의 준비가 필요하다.

환경영향평가는 일반적으로는 제외되는 범주에 속하는 특정한 조치가 사람 환경의 질에 중대한 영향을 미칠 수 있으면 필요하다.(21 CFR 25.21).

B. 범주적 제외

EA를 제공하기 위한 요구 사항에 대해서 범주적 제외 요청은 일부 신규 동물약품 신청에 있어서 소량 사용 또는 소수축종 또는 이러한 신청의 보완에 대해서 허용될 수 있다. 이러한 범주적 제외에 해당되어 일반적으로 EA의 준비가 필요하지 않은 동물약품과 관련된 조치의 종류는 21 CFR 25.33의 FDA 규정에 나열되어 있다.

소량사용 혹은 소수축종에 사용하는 새로운 동물약품과 관련되어 범주적 제외를 인정하는 조항은 다음과 같다. 21 CFR 25.33 (a), 21 CFR 25.33 (c), 21 CFR 25.33 (d) (1), 21 CFR 25.33 (d) (2), 21 CFR 25.33 (d) (3), 21 CFR 25.33 (d) (4), 21 CFR 25.33 (d) (5) 및 21 CFR 25.33 (e).

섹션 21 CFR 25.33 (d) (4)는 약물이 이전에 다른 종 또는 유사한 동물관리지침이 적용되는 동일한 종에서 사용하도록 허가된 경우, 소수 축종에 사용하는 약물에 대해 범주적 제외를 제공한다.

동물약품센터는 유사한 동물관리지침은 일반적으로 투여량, 사용기간, 약물농도와 같은 사용 조건뿐만 아니라 사육장, 목초지 또는 열린 우리와 같은 관리 스타일도 포함한다고 생각한다.

범주적 제외를 요청하려면 요청된 작업이 범주적 제외에 적합함을 신청서에 명시하고, 특정 범주적 제외의 주장을 인용하고, 의뢰인이 아는 한 상당한 환경영향을 미칠 수 있는

특별한 상황이 존재하지 않음을 명시해야한다 (21 CFR 25.15 (a) 및 21 CFR 25.15 (d)).

C. 수생양식에 대한 특별한 고려사항들

어떤 경우에는, INAD 파일에 따라 수행된 양식용 약물에 대한 시험이 21 CFR 25.33 (e) 에 따른 범주별 제외 대상을 만족할 수 있다.

그러나 대부분의 경우 수생생물 종에 사용하기 위한 새로운 동물약품의 신청은 범주적 제외 대상이 아니므로 EA가 21 CFR 25.15 (a)에 따라 요구된다.

양식용 약품을 신청할 때 범주적 제외 대상이 되지 않는 몇 가지 이유가 아래에 설명되어 있다.

위에서 언급했듯이 21 CFR 25.33 (d) (4)는 유사한 동물관리지침이 사용되는 다른 또는 동일한 종에서 사용하도록 약물이 이전에 허가 된 경우, 소수 축종 약물에 대해서는 범주적 제외를 제공한다.

그러나 수생 종의 경우 유사한 관리지침이 사용되는 다른 또는 동일한 종에서 이미 약물 사용이 승인 된 경우가 드물다.

섹션 21 CFR 25.33 (d) (1)은 비식용 동물에 사용하기 위한 약물에 대한 범주적 제외를 제공한다. 그러나 일부 상황에서 이것은 수생생물에 적용되지 않을 수 있다.

예를 들어, 수조 및 장식용 연못의 관상용 어류에 사용되는 약물은 이 범주적 제외 대상이 될 수 있지만, 상업적 연못의 관상용 어류에 사용되는 약물은 환경노출가능성이 더 크고 환경에 심각한 영향을 미칠 가능성이 있기 때문에 그렇지 않을 수 있기 때문에 EA평가를 해야 할 수도 있다.

섹션 21 CFR 25.33 (d) (5)는 육상 종에서 치료 용도로 처방 또는 수의사의 지시에 따라 사용하도록 의도된 약물에 대한 범주적 제외를 제공하지만 이 범주적 제외는 양식용 약품에는 적용되지 않는다.

D. 환경영향평가(EA)

허가에 필요한 EA 적합성은 FDA가 의뢰인이 제안한 조치사항이 인간 환경의 품질에 중대한 영향을 미칠 수 있는지 여부를 결정하는데 충분한 정보를 포함하는가를 검토하는 것이다 (21 CFR 25.15 (a)).

EA 준비 지침은 21 CFR 25.40 (환경 평가)에서 찾을 수 있으며 추가 지침은 GFI # 89, “동물약품에 대한 환경영향평가 - 1 단계” 및 GFI # 166 동물약품에 대한 환경영향평가 -2단계“에서 찾을 수 있다.

XVII. 화학물질, 제조 및 관리 (CMC)

동물약품센터의 웹 사이트는 CMC 평가에 대한 자세한 정보가 포함된 지침 문서를 제공한다. CMC 기술섹션을 완료하기 위한 접근 방식을 개발하기 전에 이러한 지침 문서를 참조하고 ONADE와 상의해야 한다. 관련 지침 문서 목록은 부록 1을 참조한다.

A. 개괄

허가전

CMC 기술 섹션에는 새로운 동물 약품 활성 성분 및 제조에 관한 완전한 정보가 포함되어 있다.

여기에는 인력, 시설, 구성 요소 및 구성, 제조 절차, 분석 사양 및 방법, 제어 절차, 안정성, 용기 및 마개, 현재 GMP (cGMP) 준수 및 화학 및 제조과정에 대한 기타 다른 측면에 대한 정보가 포함된다 (21 CFR 514.1 (b) (4) 및 (5)).

허가후

제조 정보에 대한 동물약품센터 검토는 약품이 허가되기 전 임상 및 파일럿/생산 배치의 제조과정과 그 이후에 나타나는 변경 사항을 포함하여 제품의 전 주기 내내 계속된다. 이러한 방식으로 CMC 기술섹션은 일반인에게 판매되는 약물의 품질과 특성이 승인 전에 안전하고 효능이 있는 것으로 결정되고 소비자에게도 그 특성이 계속해서 유지되도록 도와준다.

허가 후 모든 CMC 변경 사항은 변경의 특성에 따라 추가 신청 또는 사소한 변경 및 안정성 보고서(MCSR)로 동물약품센터에 보고해야한다. 동물약품센터의 변경 승인 전에는 중대한 제조 변경을 할 수 없다(21 CFR 514.8).

의뢰인은 승인된 안정성 약속 (21 CFR 514.8)에 따라서 시장에 출시 된 제품에서 안정성 업데이트 데이터를 MCSR 형태로 매년 제출해야한다.(21 CFR 514.8).

B. 소량사용 혹은 소수축종에 대한 특별 고려사항

이미 승인된 NADA에 대해 소량사용 혹은 소수축종 사용에 대한 추가 요청서를 제출할 경우에 일반적으로 원래 승인을 위해 완료된 CMC 기술 섹션에 의존할 수 있다. 이것은 MUMS 제품이 다른 제형이 아니라고 가정하는 것이다.

제형 또는 농도의 변경은 이 기술 섹션 (21CFR 514.8)의 일부로 다루어야 한다.

제품이 아직 허가되지 않은 경우 21 CFR 514.1 (b)에 따라 전체 CMC 기술 섹션을 완료해야한다.

허가에 필요한 시험에 필요한 파일럿 배치 및 상용 약품 배치를 제조하는 데 사용되는 시설은 cGMP (21 CFR 514.1 (b) 및 FD & C 법의 섹션 501 (a) (2) (B))를 준수해야한다. cGMP는 주요축종 및 소수축종 제품에 대해 동일하다.

cGMP 요구 사항에 대한 자세한 내용을 원하는 약품 제조업체는 21 CFR 파트 210 및 211에 있는 FDA의 규정을 참조해야 하며, A 형 약품 또는 B 형 또는 C 약품용 사료제조 업체는 21 CFR의 규정225 및 226을 참조해야한다.

XVIII. 표시(Labeling)

라벨링 기술 섹션에는 용기 라벨, 패키지 삽입물 및 제품과 관련된 기타 모든 라벨링 구성 요소에 대한 팩스본 또는 최종 사본이 포함됩니다.

약용 사료의 경우, B 형 및 C 형 약용 사료에 대한 대표적인 라벨링 사본 (종종 "파랑새" 라벨링이라고도 함) 및 필요한 경우 수의용 사료지침 양식도 포함되어야한다.

팩시밀리 라벨링은 패키지 크기 (실제 또는 규모); 그래픽; 그림; 글자크기, 폰트 및 문장의 색깔을 적절하게 재현하는 거의 최종 라벨링이며 최종 인쇄 라벨이 해당 규정 (21 CFR 514.1 (b) (3))을 준수함을 입증하는 것이다.

XIX. 기타 다른 정보(AOI)

AOI(All other information) 기술 섹션에는 허가가 필요한 새로운 동물약품의 안전성 또는 유효성 평가와 관련하여 유효성, 목적동물 안전성 또는 사람의 식품 안전성 기술 섹션에 포함되지 않은 기타 모든 정보가 포함된다.

다른 모든 정보에는 마케팅 (국내 또는 해외)에서 파생된 정보와 과학 문헌상의 유리하거나 불리한 보고서가 포함되지만 이에 국한되지 않는다.21 CFR 514.1 (b) (8) (iv) 이전에 제출된 적이 없는 추가 정보가 없을 경우, 의뢰인의 AOI 기술 섹션에는 해당 효능에 대한 설명이 포함되어야한다 (21 CFR 514.1(b)(8)(iv)).

XX. 허가 후 필요 사항

의뢰인의 책임은 새로운 동물 약품 허가신청으로 끝나지 않는다는 점을 알고 있어야 한다.

규정 (21 CFR 514.80)에 명시된 보고 요건을 포함하여 허가 후 책임도 있다.(21 CFR 514.80).

이러한 보고 요구사항은 동물약품센터의 감시 및 규정 준수부서와 논의 할 수 있다. 허가서를 추가로 변경할 때 적용되는 기타 요구사항은 FDA 규정 (21 CFR 514.8)에 설명되어 있다.(21 CFR 514.8).

이러한 요구 사항은 ONADE 프로젝트 매니저와 논의 할 수 있으며 아래의 섹션 XXI "조건부 허가"와 연계되어 허가 후의 요구사항에 대한 소량 사용과 소수축종 사용 조건부 허가에 활용할 수 있는 다른 인센티브와 지원사항" 를 참조하라.

XXI. 소량사용 및 소수축종 프로젝트에서 활용할 수 있는 기타 인센티브

신청자의 수수료 면제 및 지정 외에도 MUMS 약품의 의뢰인에게 제공되는 몇 가지 인센티브가 있다. 면제 및 지정 인센티브는 섹션 V에 설명되어 있다.

면제와 지정 인센티브는 위의 섹션 V의 신청자 수수료 면제와 IX. 지정에 설명되어 있다. 이 섹션에서는 MUMS 법에 따라 제공되는 다른 인센티브에 대해 간략하게 설명하고 있으며 여기에는 조건부 허가와 및 INDEX가 포함된다.

A. 조건부 허가

FD & C 법령의 섹션 571은 새로운 동물약품의 조건부 허가 요건을 제공한다.

조건부 허가는 궁극적으로는 완전한 NADA허가로 이어지기 때문에 조건부 허가 프로세스 및 관련된 소요기간은 ONADE에서 관리한다.

1. 일반사항

CNAD를 조건부 허가라고 한다. 조건부 허가를 위한 MUMS 약품의 적격성에는 제한적인 상황이 있다. 예를 들면 :

- 동일한 약물이 동일한 제형으로 동일한 용도로 기허가되지 않았을 수 있다 (FD & C 법의 섹션 571 (c) (3)).
- 새로운 동물약품은 형질전환동물에 사용되는 제품에 포함되지 않을 수 있다. (FD & C 법의 섹션 571 (a) (3) (A) (i)).

조건부 허가를 받으려면 신약이 안전하며 완전히 허가된 신약과 동일한 안전성 및 제조기준에 따라 제조될 것임을 증명해야 한다.(FD&C 법령 571(a)(2)).

그러나 조건부 허가를 받은 제품은 완전한 NADA허가를 얻는데 필요한 모든 유효성 데이터를 수집하기 전에도 약물을 상업적으로 사용할 수 있다.

유효성 기술 섹션의 경우에 있어서, "실질적인 유효성 증거"라는 NADA 허가기준을 충족하는 대신에 CNADA 제품은 "합리적으로 유효성이 있을 것이라는 기대"만 입증하면된다 (FD & C 법 섹션 571 (a) (2) (B) 참조).

MUMS 약품의 경우 합리적으로 유효성이 있을 것이라는 기대를 뒷받침하는 시험에 대해서는 MUMS 보조금을 놓고 경쟁 할 수 있다.

MUMS 보조금을 신청하기 전에, 지정이 되어야하며 시험계획서가 ONADE에 의해 승인되어야 한다 (FD & C 법 섹션 573 (b) 참조).

MUMS 보조금을 신청하려면 현재 FOA (Funding Opportunity Announcement)를 참조하라.

현재 MUMS 약품 FOA에 대한 링크는 동물약품센터의 MUMS 약품 지정 웹 페이지

(<https://www.fda.gov/animal-veterinary/minor-use/minorspecies/drug-designation>)에서 찾을 수 있다.

조건부 허가에 대한 연간 갱신 가능성이 있는 의뢰인은 FD & C 법령의 섹션 512에 따라 완전 NADA 허가를 받는 데 필요한 유효성 데이터를 계속 수집하고 제출을 준비하면서 최대 5년 동안 제품을 마케팅 할 수 있다.

2018년 동물약품센터의 동물약품 사용자 수수료 프로그램의 개정으로 인해 소수축종에서 심각한 혹은 생명을 위협하는 질병이나 상황을 치료하거나 혹은 허가조건이 충족되지 않는 동물 혹은 인간의 건강상 필요한 경우의 약물에 대해서는 유효성 시험이 복잡하고 시험의 수행이 매우 어렵기 때문에 조건부 허가가 확대되었다.

GFI # 261 초안, "신규 동물약품의 조건부 승인을 위한 확장된 자격 기준"을 참조하세요.

2. 표시 고려사항

조건부 허가 대상인 신규 동물약품은 별도의 표시를 해야할 수도 있다.

새로운 조건부 허가된 약품이 이전에 완전 허가된 된 약품과 동일한 적용증을 가진 약품이라면 의뢰인은 두 가지 다른 라벨 세트가 필요할 수 있다는 것을 알아야 한다. 하나는 조건부로 허가된 적용증을 표시한 신규 동물약품에 대한 것이고 다른 하나는 완전 허가된 약품의 적용증을 표시한 동물약품에 대한 것이다.

이는 제품개발 초기에 고려해야 할 중요한 사항이며 허가 요청전 회의에서 ONADE와 논의 할 수 있다.

조건부로 허가 된 약품의 허가외 사용은 허용되지 않는다는 것을 아는 것도 중요하다 (FD & C 법의 섹션 512 (a) (4) (A) 및 571 (a) (1) (C) 참조).

3. 조건부 허가의 갱신

FD & C 법의 섹션 571 (d)는 조건부 허가 갱신에 대한 필요사항을 보여준다.

제품이 조건부 허가 상태를 유지하려면 매년 CNADA를 갱신해야한다.

CANADA를 유지하기 위한 조건으로, 무엇보다도 완전허가 요건을 충족하기 위해 충분한 진전을 보이고 있음을 보여 주어야한다.

또한 조건부 허가의 최대기간인 5년이 만료되기 전까지 이러한 요구 사항을 충족시키고 완전 NADA허가를 받을 수 있음을 보여 주어야 한다.

4. 조건부 허가 갱신의 거절

조건부 허가의 연간 갱신에 대하여 기한내에 요청을 하지 않거나 완전 허가에 필요한 요구 사항을 충족하기 위한 "충분한 진전"을 입증하는 정보가 포함되는 연간 갱신 요청을 하지 않으면 CNADA 갱신이 거부된다.(FD & C 법의 섹션 571 (d) (2)).

이런 경우에는 조건부 허가가 철회되어 더 이상 효력이 없다

철회 후 FDA는 의뢰인에게 조건부 허가의 복원 여부에 대한 비공식 청문회 기회를 제공한다. (section the FD&C 법령 571(d)(3)참조).

5. 조건부 허가 이후의 NADA

NADA는 FD & C법령 섹션 512에 따라 조건부 허가후 5년이 되기전 최소 180일 전에 제출해야한다. 그렇지 않으면 조건부 허가가 해당 시점에서 더 이상 유효하지 않은 것으로 간주되며 FDA는 조건부 허가 제품을 시장에서 제거하기 위한 조치를 취할 것이다 (FD & C 법의 섹션 571 (h)).

초기 조건부 허가일로부터 4년 반까지 허가가 필요한 적용증에 대하여 제품의 유효성을 입증하는 실질적인 증거를 만드는데 필요한 데이터를 작성, 수집 및 제출을 준비하는 일정을 관리해야한다.

B. 소수축종을 위해 합법적으로 판매할 수 있는 미허가 동물약품 목록 (INDEX)

FD & C 법 572 조의 조항은 의회가 MUMS 법을 제정할 때 추가되었다.

섹션 572는 허가되지 않았지만 식품을 생산하지 않는 소수축종 또는 식품을 생산하는 소수축종에서 초기 비식용의 사육단계에 사용할 수 있는 신약을 FDA가 관리하는 색인에 포함하여 합법적으로 판매할 수 있는 수단을 제공한다.

새로운 동물약품을 색인에 추가하는 과정을 "색인생성"이라고하며 OMUMS에 의해서 관리된다.

인덱싱은 의뢰인에게 자격이 갖춘 제품을 합법적으로 마케팅하도록 만드는 대체 경로를 제공한다.

이 제도의 목적은 NADA 프로세스에 적합하지 않은 제품을 수용하는 것이다.

이러한 제품을 합법적으로 제공하는 것은 동물을 치료하기 위한 법적 옵션이 거의 없는 동물원이나 멸종 위기에 처한 동물, 실험용 설치류, 햄스터 나 저빌과 같은 소형 반려 동물, 관상용 물고기 또는 애완용 새와 같은 다양한 종류의 동물을 치료하는 의사 또는 소유자에게 특히 도움이 된다.

인덱싱 요건은 21 CFR part 516 subpart C의 규정에 자세히 설명되어 있다.

INDEX에 추가하는 것은 주요분야가 유효성을 평가하고 동물의 안전성 평가하는 FDA 외부의 전문가 패널의 보고서를 기반으로 한다.

패널들은 이슈가 되는 신약의 목적 동물 안전성시험과 유효성을 결정하는데 적합한 다양한 정보를 고려할 수 있다.

새로운 동물약품 인덱싱에 관심이 있는 의뢰인은 동물약품센터 웹사이트 “산업체 가이드먼스”에서 제공되는 지침인 GFI # 210, “소수 축종을 위해 합법적으로 판매 할 수 있는 미승인 신약 인덱싱”을 참조해야한다.

C. 소량사용 및 소추축종 동물약품 개발실(OMUMS)

MUMS 법에 따라 FDA의 수의약품센터에 OMUMS실이 설립되었다.

OMUMS실은 다음 업무를 담당한다:

- MUMS 약품의 지정을 관리하고 지정 조항에 따라 보조금을 승인하고 계약하는 것을 관리한다;
- 소량사용의 결정;
- INDEX 목록 요청의 검토 및 INDEX에 추가 후에 보고 및 관리;
- MUMS 약품 개발에 관심이 있는 다른 정부 기관과의 연락 담당자 역할;
- MUMS 이슈에 관심이 있는 다양한 이해 관계자들에게 연락.

부록 1 - 추가 정보원

번호 또는 주제별로 구성된 동물약품센터 지침 문서는 다음 사이트에서 찾을 수 있다 : <https://www.fda.gov/animal-veterinary/guidance-regulations/guidance-industry>
GFI에 언급된 연락처에 연락하려면 AskCVM@fda.hhs.gov 또는 240-402-7002로 동물약품센터에 문의 할 수 있다.

이 지침에서는 동물약품 승인 절차와 관련 되어 있는 다음 GFI를 참조한다.

일반사항:

GFI #108, “How to Register with the CVM Electronic Submission System”

GFI #132, “Administrative Applications and the Phased Review Process”

GFI #79, “Dispute Resolution Procedures for Science-Based Decisions on Products Regulated by CVM”

유효성:

GFI #85 (VICH GL9), “Good Clinical Practice”

GFI #217, “Effectiveness of Anticoccidial Drugs in Food-Producing Animals”

목적 동물 안전성:

GFI #185 (VICH GL43), “Target Animal Safety for Veterinary Pharmaceutical Products”

사람의 식품안전성:

GFI #3, “General Principles for Evaluating the Human Food Safety of New Animal Drugs Used in Food Producing Animals”

GFI #149 (VICH GL33), “Studies to Evaluate the Safety of Residues of Veterinary Drugs in Human Food: General Approach to Testing”

GFI #152, “Evaluating the Safety of Antimicrobial New Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human Health Concern”

GFI #159 (VICH GL36), “Evaluate the Safety of Residues of Veterinary Drugs in Human Food: General Approach to Establish a Microbiological ADI”

GFI #207 (VICH GL48), “Marker Residue Depletion Studies to Establish Product Withdrawal Periods”

GFI #232 (VICH GL54), “Studies to Evaluate the Safety of Residues of Veterinary Drugs in Human Food: General Approach to Establish an Acute Reference Dose (ARfD)”

GFI #257 (VICH GL57) “Studies to Evaluate the Metabolism and Residue Kinetics of Veterinary Drugs in Food-Producing Species: Marker Residue Depletion Studies to Establish Product Withdrawal Periods in Aquatic Species.”

환경에 미치는 영향:

GFI #89 (VICH GL6), “Environmental Impact Assessments (EIA's) for Veterinary Medicinal Products (VMP's) – Phase I”

GFI #166 (VICH GL38), “Environmental Impact Assessments (EIA's) for Veterinary Medicinal Products (VMP's) – Phase II”

인센티브:

사용자 수수료 면제:

GFI #170, “Animal Drug User Fees and Fee Waivers and Reductions”

GFI #173, “Animal Drug Sponsor Fees under the Animal Drug User Fee Act (ADUFA)” and Appendix

GFI #183, “Animal Drug User Fees: Fees Exceed Costs Waiver/Reduction”

지정:

GFI #200, “Small Entities Compliance Guide Designation of New Animal Drugs for Minor Uses/Minor Species”

인텍싱:

GFI #201, “Small Entities Compliance Guide The Index of Legally Marketed Unapproved New Animal Drugs for Minor Species”

GFI #210, “The Index of Legally Marketed Unapproved New Animal Drugs for Minor Species”

조건부허가:

Draft GFI # 261, “Eligibility Criteria for Expanded Conditional Approval of New Animal Drugs”

기타 유용한 정보:

FDA CVM website: <https://www.fda.gov/animal-veterinary>

Electronic Code of Federal Regulations: <https://www.ecfr.gov/cgi-bin/ECFR?page=browse>

Setting up accounts for electronic submissions (eSubmitter): <https://www.fda.gov/animalveterinary/development-approval-process/electronic-submissions>

Minor Use Minor Species (MUMS) web page: <https://www.fda.gov/animalveterinary/development-approval-process/minor-use-minor-species>

The Minor Use and Minor Species Animal Health Act of 2004:

<https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-108publ282/pdf/PLAW-108publ282.pdf>

Public Master Files: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/minor-use-minor-species/publicmaster-files-pmfs-supporting-applications-minor-use-and-minor-species-drugs>

Phish-Pharm (FDA-PP) Database: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/tools-resources/phishpharm>

부록 2-약어 및 정의

다음 용어, 약어, 이니셜 및 줄임말은 소량사용 및 소수축종에 사용하는 새로운 동물약품 허가 프로세스와 관련되어 있으며 이 지침 문서와 함께 사용하기 위해 제공됩니다

ANADA – Abbreviated New Animal Drug Application. An ANADA, including all amendments and supplements, is the application that is submitted to seek approval for a generic new animal drug product (see 21 CFR 514.3). Although generic copies are possible for MUMS products, this document does not address the ANADA review process.

Adequate and Well-controlled Studies – These studies are used to demonstrate “substantial evidence” of effectiveness. The characteristics of adequate and well-controlled studies can be found at 21 CFR 514.117.

ADI – Acceptable daily intake means the daily intake which, during up to an entire life of a human, appears to be without adverse effects or harm to the health of the consumer. The ADI most often will be set on the basis of the drug’s toxicological, microbiological, or pharmacological properties. It is usually expressed in micrograms or milligrams of the chemical per kilogram of body weight per day.

AOI – All Other Information.

Baitfish – Fish that are raised to be used to catch other fish. Because baitfish are part of the food chain, they may need to be considered food-producing minor species when drug approval requirements are considered.

Categorical Exclusion – An exclusion from the requirement to prepare an environmental assessment (EA) or an Environmental Impact Statement (EIS). These categorical exclusions are described in 21 CFR part 25 Subpart C.

CFR – Code of Federal Regulations. (eCFR – electronic CFR)

CGMP – Current Good Manufacturing Practice Regulations. Regulations which contain the minimum current good manufacturing practices for various classes of drugs (see 21 CFR 211 through 226). Often referred to as “CGMPs.”

CMC – Chemistry, Manufacture, and Controls.

CNADA – Application for conditional approval of a new animal drug.

CVM – FDA’s Center for Veterinary Medicine.

Designated Drug – A new animal drug intended for a minor use or for use in a minor species

(MUMS drug) with a specific dosage form and intended use that has been granted “Designation”

status by OMUMS and is therefore eligible for incentives.

The incentives for MUMS-designated drugs include grants to support safety and effectiveness testing and seven years of exclusive marketing rights beginning on the date of approval or conditional approval.

EA – Environmental Assessment.

– A document that addresses the relevant environmental issues associated with the application. An EA adequate for approval is one that contains sufficient information

to enable the Agency to determine whether the proposed action may significantly affect the quality of the human environment (21 CFR 25.15(a)).

EPA – U.S. Environmental Protection Agency.

eSubmitter – A client-based software application that provides industry with a simple and intuitive user interface for creating electronic submissions and structuring data for transmission through the FDA Electronic Submission Gateway.

FDA – U.S. Food and Drug Administration.

FD&C Act – Federal Food, Drug, and Cosmetic Act.

Federal Register – An official Federal publication containing information such as proposed regulations, notices of public meetings, etc.

Field Study – A study designed to assess the effectiveness of the investigational new animal drug in the target animal under field conditions. Field conditions refers to conditions which closely approximate the conditions under which the new animal drug, if approved, is intended to be applied or administered (21 CFR 514.117(c)(1)). A field study intended to support approval of a new animal drug should have the characteristics of an adequate and well-controlled study (see 21 CFR 514.117(c)(2)). It is possible that certain kinds of safety information may be gathered during the conduct of the field study.

Fish/Finfish – Fish differentiated from shell fish and mollusks. Most farmed fish that are likely to be treated with new animal drugs are finfish.

Food-producing Minor Species

– Minor species of which some members are bred, cultured, farmed, ranched, hunted, caught, trapped or otherwise harvested for the purpose of having the animals or edible products derived from the animals commercially distributed for consumption by humans or food-producing animals in the United States.

Food Use Authorization – Permits the use of edible tissues from terrestrial and aquatic animal species treated with investigational new animal drugs for food after FDA has evaluated any potential public health hazards. The food-use authorization recommends appropriate mitigations of those hazards to ensure the safety of the

edible products (e.g., tissues, milk, eggs, and honey) entering the human or animal food chain (see 21 CFR 511.1(b)(5)).

FOI – Freedom of Information.

Functionally Superior – A drug that is functionally superior has been shown to provide a significant therapeutic or physiologic advantage over that provided by a conditionally approved or approved MUMS drug, that is otherwise the same drug (see 21 CFR 516.3(b)).

GADPTRA – Generic Animal Drug and Patent Term Restoration Act of 1988.

Genetically Engineered Animal – see Transgenic or Genetically Engineered Animal

GFI – Guidance for Industry.

GLPs – Good Laboratory Practice Regulations. Regulations which establish requirements for the conduct of non-clinical safety studies (see 21 CFR part 58).

GMPs – Good Manufacturing Practice Regulations. See CGMP.

HFS – Human Food Safety.

INAD – Investigational New Animal Drug.

INAD File – Investigational New Animal Drug File. An administrative file that contains information provided by the sponsor, CVM's review documentation related to that information, and any correspondence between CVM and the sponsor of the investigational new animal drug.

Index – FDA's list of Legally-Marketed Unapproved New Animal Drugs For Minor Species.

The Index may include new animal drugs for non-food producing minor species or non-food

early life-stages of food-producing minor species.

Indexed Drug – A new animal drug, as defined in section 201 of the FD&C Act, intended for use in a minor species that has been added to the Index in accordance with section 572 of the FD&C Act and the regulations at 21 CFR part 516, subpart C.

Indication – This is the statement that appears on labeling to describe the intended

use of the product – both the species of animal to be treated and the disease or condition or the structure or function of the body affected. Generally, this term is used when discussing the indication that is studied as the subject of a new animal drug application.

Intended Use – The intended treatment, control, or prevention of a disease or condition, or the intention to affect the structure or function of the body of animals within an identified species, subpopulation of a species, or collection of species (21 CFR 516.13).

Major Species – Cattle, horses, swine, chickens, turkeys, dogs, and cats.

Minor Species – Animals, other than humans, that are not major species.

Method Transfer Trial – An inter-laboratory study also termed a “method trial” designed to validate the reproducibility component of the precision of the analytical method. See GFI #3, “General Principles for Evaluating the Human Food Safety of New Animal Drugs Used in Food Producing Animals” for a complete description.

Minor Use – The intended use of a drug in a major species for an indication that occurs infrequently and in only a small number of animals or in limited geographical areas and in only a small number of animals annually.

MUADP (Minor Use Animal Drug Program) – A USDA program to conduct studies in support of FDA approval of new animal drugs for minor species of agricultural importance. The successor to the NRSP-7 program.

MUMS – Minor use and/or minor species.

MUMS Act – The Minor Use and Minor Species Animal Health Act of 2004.

MUMS Drug – A new animal drug intended for a minor use or for use in a minor species.

MUMS-drug Exclusive Marketing Rights – Effective on the date of FDA conditional approval or approval of a MUMS-designated drug, no conditional approval or approval will be given to a subsequent application for the same drug, in the same dosage form, for the same intended use for seven years.

MUMS Grant – Money that may be competitively granted by FDA for the purpose of

defraying the costs of qualified safety and effectiveness testing expenses incurred in the development of MUMS-designated drugs.

NADA – New Animal Drug Application. An application for approval of a specific new animal drug product, so that the drug may be legally marketed. The application must be supported by, among other things, data to support effectiveness, target animal safety, human food safety, environmental impact, chemistry and manufacturing controls, labeling, and all other information. The NADA also includes all amendments and supplements (see 21 CFR 514.3).

NCIE – Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Animal Drug. A notice submitted to CVM prior to shipment of an investigational new animal drug for clinical tests in animals (see 21 CFR 511.1(b)(4)).

NRSP-7 – National Research Support Project Number 7. A past USDA program promoting drug studies for minor species of agricultural importance. See: MUADP.

OMUMS – Office of Minor Use and Minor Species Animal Drug Development within CVM.

ONADE – Office of New Animal Drug Evaluation within CVM.

Ornamental Fish – A wide variety of fish species maintained primarily for their appearance. Does not include fish that are ordinarily consumed by humans or food-producing animals.

Phased Review – A voluntary process a sponsor may use to complete any or all of the technical sections required for approval of a new animal drug before submitting an application.

PK/PD – Pharmacokinetic/Pharmacodynamic.

Pilot Data – Data collected from pilot studies that are generally conducted early in drug development to gather preliminary data for proof of concept to establish a dose, etc.

PMF – Public Master File. A file which holds publicly generated or otherwise publicly available data (generally effectiveness, target animal safety, residue chemistry, and

environmental assessment) that may be referenced by a sponsor to support an original or supplemental new animal drug application or a conditional approval application.

PDP – Product Development Plan.

PSC – Presubmission Conference. A formal meeting between a sponsor and CVM in which binding agreements may be reached establishing a submission or investigational requirement (see 21 CFR 514.5).

Reasonable Expectation of Effectiveness – This is the effectiveness standard for conditional approval that is met by evidence on the basis of which it could fairly and reasonably be expected by experts qualified by scientific training and experience to evaluate the effectiveness of the new animal drug involved that there is a reasonable expectation that the new animal drug will have the effect it purports or is represented to have under the conditions of use prescribed, recommended, or suggested for use in the labeling or proposed labeling thereof. Such evidence may include, but not be limited to, pilot data in target species, extrapolation of effectiveness from other species or related diseases or related dosage forms, studies from the published literature, or foreign studies.

Residue – Any compound present in edible tissues that results from the use of a drug, and includes the drug, its metabolites, and any other substance formed in or on food because of the drug's use.

Small Number – Small numbers for each of the seven major species are published in regulation and represent the largest number of animals that can be affected by a disease or condition over the course of a year and still have the intended use qualify as a minor use (see also 21 CFR 516.3). See Section V.B.3. Small Numbers and the Eligible Population of this document.

Sponsor – For purposes of this guidance, this term means the person requesting designation for a MUMS drug who must be the real party in interest of the

development and the intended or actual production and sales of such drug (in this context, the sponsor may be an individual, partnership, organization, or association)(see 21 CFR 516.16). Sponsor also means the person responsible for an investigation of a new animal drug (in this context, the sponsor may be an individual, partnership, corporation, or government agency or may be a manufacturer, scientific institution, or an investigator regularly and lawfully engaged in the investigation of new animal drugs). Sponsor also means the person submitting or receiving approval for a new animal drug application (in this context, the sponsor may be an individual, partnership, organization, or association). In all contexts, the sponsor is responsible for compliance with applicable provisions of the FD&C Act and regulations.

Submission – Any correspondence or information from a sponsor to an INAD or other official file at FDA CVM.

Substantial Evidence of Effectiveness – Evidence consisting of one or more adequate and wellcontrolled studies, such as a study in a target species, study in laboratory animals, field study, bioequivalence study, or an in vitro study, on the basis of which it could fairly and reasonably be concluded by experts qualified by scientific training and experience to evaluate the effectiveness of the new animal drug involved that the new animal drug will have the effect it purports or is represented to have under the conditions of use prescribed, recommended or suggested in the labeling or proposed labeling thereof. Substantial evidence shall include such adequate and wellcontrolled studies that are, as a matter of sound scientific judgment, necessary to establish that a new animal drug will have its intended effect (see 21 CFR 514.4(a)).

Supplemental application, Supplemental NADA, or Supplement – Application for modification of an existing drug approval; this could include the addition of a label indication for a minor species, use in another animal species, changes in conditions of use, or other changes to the original approval.

TAS – Target Animal Safety.

Target Animal Safety Study – Study of the safety of an investigational new animal drug in the animal species for which drug approval is being sought. Refer to GFI #185, “Target Animal Safety for Veterinary Pharmaceutical Products VICH GL43.”

Target Tissue – The edible tissue selected to monitor for residues in the target

animal. The target tissue is usually, but not necessarily, the last tissue in which residues deplete to the permitted concentration.

Technical Section – A portion of a NADA related to a major requirement of the FD&C Act and approval regulations. The technical sections are: effectiveness, target animal safety, human food safety, environmental impact, chemistry and manufacturing controls, labeling, and all other information.

Tolerance – The maximum concentration of a residue indicated for monitoring, that can legally remain in a specific edible tissue of a treated animal.

Transgenic or Genetically Engineered Animal – An animal whose genome contains a nucleotide sequence that has been intentionally modified in vitro, and the progeny of such an animal, provided that the terms “transgenic animal” or “genetically engineered animal” do not include an animal of which the nucleotide sequence of the genome has been modified solely by selective breeding (see section 571(j) of the FD&C Act and 21 CFR 516.115(a)).

USDA – U.S. Department of Agriculture.

Withdrawal Period or Milk Discard Time – The interval between the last administration of a new animal drug and when the animal can be safely slaughtered for food or the milk can be safely consumed. Note that the use of the word “slaughtered” here includes harvesting of fish or other species that are not slaughtered in the usual use of the word.

Zero Withdrawal – Refers to a labeling statement that allows entry of edible tissues into the food chain without regard to the time of last drug administration.

Zoo Animal – An animal that is maintained in captivity in a zoological park, aquarium or similar facility engaged in the public display of animals.

합법적으로 시판 가능한 미승인 소수 축종 동물용 신약에 대한 인덱스 산업지침서

<제목 차례>

I. 목적	3
II. 배경	3
III. 인덱싱 방법	4
A. 일반사항	4
B. 인덱싱 적격 여부 결정 요청 (1 단계)	5
1. 사용 목적	6
2. 필수 안전 및 제조 정보	8
3. 인덱싱 자격 관련 정보의 기밀성	13
C. 자격을 갖춘 전문가 패널의 제안 (2 단계)	13
1. 자격을 갖춘 전문가 심사위원의 FDA 검토를 위한 절차	13
2. 제안된 QEP 수락 여부 결정	14
3. QEP 위원과 관련된 정보의 기밀성	16
4. QEP 위원의 의무	16
D. 인덱스에 상품 추가 요청 (3 단계)	17
1. 인덱스 추가 요청 내용	17
2. 정보의 기밀성	18
IV. 표시사항	19
A. 일반사항	19
B. 표시사항 문구	20
C. 추가적 인체 식품 안전 표시 문구	20
D. 환경 안전 관련 표시사항	21
E. 사용자 안전 관련 표시사항	22
V. 특별 사항	22
A. 다수 집단에 의한 집합적 수집 정보	22
B. 복합 약품 인덱스화	22
VI. 인덱스된 약품에 대한 수정	23

A. 긴급 변경	23
B. 중대한 변경	23
C. 사소한 변경	24
VII. 사후 인덱싱 기록 및 보고서	24
A. 기록 보관 요건 (21 CFR 516.165(b))	24
B. 보고 요건 (21 CFR 516.165(c))	24
1. 3일 인덱싱 약품 현장 경고 보고서 (516.165(c)(1))	24
2. 15일 인덱싱 약품 현장 경고 보고서 (516.165(c)(2))	25
3. 연간 인덱싱 약품 경험 보고서 (516.165(c)(3))	25
4. 유통업자 성명서 (516.165(c)(4))	25
VIII. 인덱스에서 제거	25
IX. 부록	26
부록 1: 샘플 서신(인덱싱 적격성 결정 요청서)	26
부록 2: 샘플 서신(Re: MIF Z-900XXX 제안된 자격을 갖춘 전문가 패널)	27
부록 3: 샘플 서신(Re: MIF Z-900XXX 인덱스에 추가 요청)	28
부록 4: 샘플 보고서(인덱싱 제품 부작용 경험 보고서)	30
부록 5: 샘플 보고서 (연간 인덱싱 약물 경험 보고서)	32

I. 목적

이 지침은 법적으로 시판된 미승인 소수 축종 동물용 신약관련 인덱스(이하 Index)에 동물용 신약을 추가하는 절차에 대해 설명한다. 인덱스는 소수 축종에 사용하기 위한 동물용 신약에 사용할 수 있다. 주요 축종에서 소량 사용 목적의 약품에서는 인덱스를 사용할 수 없다

인덱싱 절차와 관련된 다른 지침인, Small Entity Compliance Guide 또한 사용할 수 있다. 앞의 지침서에서는 인덱싱 절차와 관련된 몇 가지 기본 질의에 대해 설명하고 있다. 여기에서는 Title 21, Code of Federal Regulations (CFR) part 516 subpart C 에서 찾을 수 있는 인덱싱 규정의 세부 요구사항을 설명하고 있다.

일반적으로, FDA의 지침 문서는 법적으로 집행 가능한 책임을 설정하지 않는다. 대신, 지침서는 관련 주제에 대한 FDA의 현재 생각을 설명하며 특정 규제 또는 법적 요구 사항이 인용되어 있지 않는 한 권장 사항으로만 보아야 한다. 기관 지침서 안에 should (해야만 한다)란 단어의 사용은 무언가가 제안되거나 권장되지만 필수는 아님을 뜻하고 있다.

II. 배경

연방 식품, 의약품 및 화장품법 (FD&C 법)을 수정한 2004년 소량 사용 및 소수 축종 동물 건강 법(MUMS 법) (Pub. L. No. 108-282)은 동물과 인간의 건강을 위한 적절한 보호 장치를 보장함과 동시에 동물용 제약회사가 소수 축종 및 주요 축종에서 소량 사용되어지는 신약 개발을 장려한다.

의회는 소수 축종 및 주요 축종의 소량 사용 동물용 신약 시장이 너무 작은 이유로 개발사가 이러한 약품에 대한 FDA 승인을 추구할 만한 경제적 유인이 충분하지 않다는 것을 인식하였다.

¹ 산업지침서, 중소기업을 위한 지침, “합법적으로 판매되는 미승인 소수 축종 동물용 신약에 관한 인덱스” (GFI#201)은

<https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM223489.pdf> 에서 확인이 가능하다.

MUMS 법은 소수 축종(주요 축종 이외의 종)을 치료하거나 또는 주요 축종(소, 말, 돼지, 닭, 칠면조, 개 및 고양이)의 소량 사용을 위한 동물약품개발을 권장한다.

MUMS법에 의해 마련된 장려책중 하나가 일반적으로 “Index”라고 일컬어지는 합법적으로 판매되는 미승인 소수 축종 신약에 대한 인덱스입니다. 이 인덱스는 FD&C법 섹션 572의 요구 사항을 충족하는 합법적으로 판매되는 미승인 소수 축종 동물용 신약 목록으로 구성되어있다. 동물용 신약을 이 인덱스에 추가하는 과정을 “indexing”이라고 한다. 인덱싱은 합법적으로 판매되는 미승인 동물용 신약을 위한 새로운 경로를 나타냅니다.

2007년 12월 6일자 연방 관보에서 FDA는 인덱스(72 FR 69108)에 소수 축종에 사용하기 위한 동물용 신약 등재를 위한 행정 절차 및 기준을 설정하는 최종 규정을 발표했다. 21 CFR 파트 516, 서브파트 C에 성문화된 이 규정들은 FDA의 동물약품센터(CVM) 내 소량 사용 및 소수 축종 동물약품개발실(OMUMS)에서 관리한다. 이 실은 또한 FDA의 웹사이트를 통해 대중에게 제공되는 인덱스를 유지 관리한다.

III. 인덱싱 방법

A. 일반사항

인덱스는 소수 축종을 위한 특정 미승인 동물약품을 판매할 수 있는 법적 수단을 제공한다. 이는 승인된 동물약품이 소수에 불과한 관상어와 같은 다양한 종을 치료하려는 수의사들에게 특히 유용하다 (만약 있다면). 그러나 소수 축종에 사용하기 위한 모든 약품에 대해 인덱싱이 가능한 것은 아닙니다. 인덱스는 식량을 생산하지 않는 소수 축종과 식량을 생산하는 소수 축종의 식량을 생산하지 않는 생육 초기 단계에서 사용하기 위한 약품으로 제한된다. 인덱스는 주요 축종에서 소량 사용을 목적으로 하는 동물용 신약에 대해서는 사용할 수 없다

21 CFR 516.157에 따라 FDA 웹사이트에 게시된 인덱스에는 각각 인덱스화된 동물용 신약에 대한 다음의 정보가 포함되어 있다.

- 1) 인덱스 목록을 보유한 사람의 이름과 주소
- 2) 약품명과 인덱스된 용도 및 사용 조건
- 3) 제품 라벨링 및 정보공개(FOI) 요약에 대한 링크 및
- 4) FDA가 약품 사용과 관련하여 필요하다고 판단하는 조건 및 제한사항.

동물용 신약이 인덱스에 추가되도록 요청하는 사람을 해당 제품의 “의뢰자”라고 한다. 한 개 혹은 그 이상의 동물용 신약에 대한 인덱스가 있는 의뢰자를 해당 제품의 “의뢰자”라고 한다(21 CFR 516.115 참조). 따라서, 인덱스 목록의 의뢰자는 다른 인덱스 목록의 의뢰자가 될 수도 있다.

² 소수 축종에 대해 합법적으로 판매되는 미승인 동물용 신약의 인덱스는

<https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/DevelopmentApprovalProcess/MinorUseMinorSpecies/ucm125452.htm>. 에서 확인이 가능하다.

인덱스 목록의 의뢰자는 FDA가 승인한 표시사항과 인덱스 목록의 조항에 따라서만 인덱스된 동물용 신약을 판매할 수 있다. 인덱스된 제품의 허가외사용(Extralabel)은 금지한다. (FD&C법의 섹션 512(a)(4) 및 572(h)(1) 참조).

인덱스된 의약품에 대한 심사 절차에는 기관 및 자격을 갖춘 전문가 심사위원의 검토 통합 절차가 포함된다. 특정 용도를 위한 동물용 신약의 경우 인덱싱에는 각 의뢰자의

제출과 FAD의 심사 및 결정이 포함된 3단계의 절차가 포함된다. 의뢰자가 제출해야 할 3가지 내용은 다음과 같다.

1단계 - 인덱싱 적격성 결정 요청

2단계 - 목적 동물의 안전성 및 효능을 평가하기 위해 자격 요건을 갖춘 전문가 심사위원(QEP) 제안 및

3단계 - 인덱스에 추가 요청

의뢰자는 이러한 각각의 단계를 시작한다. 인덱싱 심사 절차가 시작되면 의뢰자는 이전 단계가 완료될 때까지 절차의 다음 단계를 공식적으로 시작해서는 안된다. 절차의 3단계는 아래에 설명되어있다.

21 CFR 516.171에 따라 특정 제품의 인덱싱을 지원하기 위해 제출된 모든 기록과 정보는 인덱스 파일에 포함되거나 참조용으로 포함된다. FDA는 이러한 파일을 소수 축종 인덱스 파일 (MIF)라고 표현한다. MIF는 독점권이 있다. FDA는 FDA의 모든 심사, 요약 및 서신, 그리고 QEP의 보고서와 같은 지원자료 및 정보와 함께 분석, 요약 및 서신이 포함된 의뢰자의 모든 제출서류를 MIF에 포함한다. 또한, MIF에는 21 CFR 516.165에 따라 제출된 약품의 안전성 및 유해 사례와 관련된 기록 및 보고서뿐만 아니라 인덱스 목록의 수정, 소유권의 변경에 관한 자료와 정보가 포함된다.

현재 의뢰자는 OMUMS에 요청서를 서면 혹은 FDA OMUMS Indexing e Submitter 절차를 통해 전자로 제출할 수 있다. eSubmitter에 관한 자세한 내용은 FDA 웹사이트를 참조하십시오.

B. 인덱싱 적격 여부 결정 요청 (1 단계)

소수 축종 사용을 위한 동물용 신약 인덱싱 절차의 첫번째 단계는 의뢰자가 해당 약품이 인덱스에 추가될 자격이 있는지 FDA에 결정을 요청하는 것이다. 자격을 갖추려면 동물용 신약은 인덱싱에 대한 법적 기준을 충족해야 한다(21 CFR 516.129 참조).

인덱스를 위한 동물용 신약의 적격성 결정 요청에는 다음과 같이 해당 섹션에서 요구하는 모든 정보가 포함되어야 한다.

- 1) 동물용 신약이 사용될 소수 축종 또는 소수 축종의 그룹에 대한 확인
- 2) 약품 성분 및 구성에 관한 정보
- 3) 인정된 소수 축종 또는 소수 축종 그룹에서 동물용 신약의 사용목적에 대한 설명;
- 4) 제안된 용량, 투여 경로, 주의사항, 경고 및 사용목적과 관련된 기타 중요사항을 포함한 동물용 신약의 명시된 사용목적과 관련된 사용 조건에 관한 설명;

- 5) 동물용 신약의 사용 목적에 대한 필요성에 관한 간략한 설명
- 6) 인덱싱 후, 주요 성분의 총량 측면에서 동물용 신약의 연간 예상 분포 추정치
- 7) 동물용 신약을 사용하기 위해 수립해야 할 정보: (i) 동물 또는 동물로부터 나오는 식용제품이 사람이나 식용 동물에 의해 소비되지 않을 것이라는 합리적인 확실성이 있는 소수 축종; 또는 (ii) 식량 생산 소수 축종의 초기 비식량 생애주기에 관련된 부화장, 탱크, 연못 또는 기타 유사 인공 구조물에서 사용 및 FD&C법의 512(d) 및 21 CFR 514.111의 다른 식품 안전성을 입증하기 위한 정보 (항미생물제 내성과 관련한 항미생물성 동물 신약일 경우 포함);
- 8) 의뢰자가 동물용 신약의 제조 및 관리에 대한 적절한 사양을 설정했음을 입증하기에 충분한 신약의 제조, 가공 및 포장에 사용된 방법, 시설 및 관리에 대한 설명 및 의뢰자가 현행 우수 의약품 제조 및 품질관리 기준에 대해 이해하고 있는지 대한 확인;
- 9) 21 CFR 25.30 또는 25.33에 따른 범주적 예외에 대한 주장 또는 21 CFR 25.40에 따른 환경 평가;
- 10) 동물용 신약의 제조 및 사용을 통해 이 신약에 노출된 개인과 관련하여 FD&C법 섹션 512(d)에 따라 약품이 안전하다는 결론을 뒷받침할 충분한 정보; 그리고
- 11) 연락 담당자 혹은 미영주권자 대리인의 이름과 주소

요청은 OMUMS의 책임자에게 전달되어야 한다. 인덱싱 제출은 승인된 담당자(미국 외 회사의 경우 미국 대리인이어야 함)의 날짜와 서명이 있어야 한다. (21 CFR 516.129(c)참조).

인덱싱 작성 적격성 결정 요청이 포함된 제출물에 대해 의뢰자가 사용할 수 있는 샘플양식은 부록 1을 참조하십시오.

FDA는 필수 정보가 부족한 제출 서류에 대해 제출을 거부할 수 있다. 이러한 경우, FDA는 30일 이내에 의뢰자에게 보완해야 할 정보에 대해 알려준다. (21 CFR 516.131 참조). 제출이 완료되고 나면, OMUMS에서 요청을 승인하거나 거부(후자는 거부 이유에 대해 설명함)하는 서신 형식의 회신을 준비한다

적격성 결정 요청이 거부되는 경우, 의뢰자는 21 CFR 516.123에 설명된 대로 CVM 책임자 또는 지명자와의 비공식 회의를 통해 결정에 항소할 수 있다.

1. 사용 목적

동물용 신약은 FD&C 법에서 허용하는 소수 축종 이외의 동물종(즉, 비식품 생산 소수 축종 또는 특정 식품 생산 소수 축종의 초기 비식품생산주기 이외)에 사용하는 경우 인덱싱을 할 수 없다. 동물용 신약이 유전자 변형 동물에 포함되거나 그 산물인 경우 인덱싱을 할 수 없다.³ 동물용 신약이 동일한 용도로 동일한 투여형태의 동일한 약품이 이미 승인 또는 조건부 승인이 났다면 인덱싱을 할 수 없다(21 CFR 516.129(a) 및 516.133(a)참조).

FDA는 21 CFR 516.3(b)에서 “동일한 약물”, “동일한 투여형태” 및 “동일한 용도”라는 용어에 대해 정의하고 있다. 이런 정의는 인덱싱과 관련된 규정을 포함하여 MUMS 법의 모든 시행 규정에 적용된다.

“동일한 약물”이라는 용어는 “특정 에스테르 또는 염분이… 동일하지 않더라도 사전 지정, 조건부 승인 또는 승인된 MUMS 약품과 동일한 주성분을 포함하는 지정, 인덱싱 또는 조건부 승인을 구하는 MUMS 약품은.. 동일한 약품으로 간주됨; 단 이전 MUMS 약품이 조건부 승인 또는 승인되었고 두번째 MUMS 약품이 동일한 사용목적에 있어 조건부 승인 또는 승인된 MUMS 약품보다 기능적으로 우수한 것으로 나타난 경우 동일한 약품으로 간주하지 않는다”(516.3(b)참조). 또한, “기능적으로 우수”란 우수성을 확립하는데 필요한 증명의 성격과 기준을 포함하기 위해 동일한 섹션에서 정의된다.

“동일한 투여형태”란 21 CFR Subchapter E에 있는 제형 범주를 기반으로 한다. OMUMS는 이러한 범주를 다음과 같이 다른 것으로 간주한다.

21 CFR 520 - 경구 투여 형태의 신약

21 CFR 522 - 이식 제형의 신약

21 CFR 522 - 주사 제형의 신약

21 CFR 524 - 안과용 제형의 신약

21 CFR 524 - 국소 투여 형태의 신약

21 CFR 526 - 유선내 투여 형태의 신약

21 CFR 529 - 특정 기타 제형 신약

21 CFR 558 - 사료 첨가 형태의 신약

³ FDA는 이 조항에서 사용된 “유전자 변형 동물”이라는 용어를 산업지침서 #187 “유전 가능한 재조합 DNA 구조를 포함하는 유전자 조작 동물에 대한 규정”에서 FDA가 사용하는 “유전자 조작 동물”이라는 용어와 동등한 것으로 간주하며

https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM_113903.pdf. 에서 확인이 가능하다.

따라서 경구, 이식, 주사, 안과, 국소, 유선내, 기타 및 약용 동물 사료는 이 실험과 다릅니다. 예를 들어 경구 투여 형태 범주에서는 정제 및 현탁액이 동일한 것으로 간주한다.

“특정 기타 투여 형태” 범주에 대한 투여 형태의 적절한 하위 범주는 필요에 따라 결정된다. 예를 들어, 이러한 하위 범주에는 흡입 마취제, 자궁 내 용액 및 물고기 용 침지 제품이 포함될 수 있다.

“동일한 용도”라는 용어는 “지정, 인덱싱, 또는 조건부 승인을 구하는 MUMS 약품의 용도로서, 조건부 승인 또는 MUMS 약품으로 승인된 것과 동일(또는 다르지 않

는)한 것으로 결정된 용도”를 의미한다. 사용 목적에는 약물을 투여할 동물 종과 투여할 질병 또는 치료할 상태가 모두 포함된다 (516.3(b)참조).

“동일한 용도”는 목적을 표기한 표시 사항의 표기를 비교하는 것이 아니라 두가지 의도된 용도를 비교하여 설정된다. 의도한 용도 중 하나가 다른 용도의 범위에 완전히 속하는 경우 두가지 의도된 용도는 동일한 것으로 간주된다. 예를 들어, “잉어”의 사용목적에는 “모든 지느러미 관상어”의 사용목적 범위 내에 있다. 약품의 두가지 의도된 용도는 목적종 또는 정의할 수 있는 하위 집단(“생산 등급” 포함)이 다른 경우를 포함하는 경우 동일한 것으로 간주되지 않다.

일반적으로 QEP가 좀더 세분화된 사용목적으로서의 제품의 안전성과 유효성을 결정하기가 쉬워야 한다. 그러나 FDA는 치료되는 조건 또는 포함된 종과 관련하여 더 넓은 용도를 갖는 이점을 인식하고 있다. 이러한 요소는 사용목적에 적격성 제출 결정에서 처음 제안할 때 고려되어야 한다.

21 CFR 516.167(a)(1)에 따라, 인덱스 목록 의뢰자에게 비공식 회의 일정과 함께 통보하고 FDA는 동일한 사용목적에 대해 동일한 투여형태의 동일한 약품이 승인되었거나 조건부 승인이된 경우 인덱스 목록에서 삭제할 것이다.

2. 필수 안전 및 제조 정보

인덱싱 적격성 결정 요청은 제품 안정성의 3가지 주요 측면을 다루어야 한다.

- 인체 식품 안전성(식품 생산 소수 축종의 초기 비식품 생활 단계에서 사용하기 위한 동물용 신약의 경우);
- FD&C 법 섹션 512의 표준에 따라 평가된 사용자 안전성; 그리고
- 환경 안전 평가(21 CFR 516.129(c)참조).

제조공정에 대한 요약도 제공해야 한다(21 CFR 516.129(c)(8) 참조). 이와 관련 영역은 다음 섹션에서 설명한다.

a) 인체 식품 안전성

인덱싱의 적격성은 치료된 동물이 인간을 위한 식품이나 다른 식품 생산 동물로서 사용되지 않아야 한다는 것을 요구한다 (516.111 참조). 따라서 적격성 결정을 위해서는 의뢰자가 동물을 치료할 의도가 있음을 다음 중 하나를 보여주어야 한다.

- 미국에서 관습적으로 먹지 않는 종에 속함
- 때때로 먹기는 하지만 음식으로 사용할 수 없는 조건에서 보관되는 종에 속함; 또는
- 식량을 생산하는 소수 축종의 초기 비식량 생활기에 속하며, 그 생활기에는 먹지 않음.

표 1. 소수 축종의 식품 사용 범주

범주	예시	인덱싱 가능여부?
식품을 생산하지 않는 소수 축종	족제비, 쥐, 사자	가능
식품 생산 소수 축종	사슴, 토끼, 연어	불가능
식품을 생산하는 소수 축종의 초기 비식품 생활기	먹지 않는 어란, 굴 유충	가능
때때로 먹는 비식품 생산 소수 축종	야생 곰과 영양	불가능
먹히지 않을 것이라는 합리적인 확신이 있는 비식품 생산 소수 축종	동물원의 곰과 영양	가능

식품을 생산하지 않는 소수 축종

식품을 생산하지 않는 소수 축종은 주로 배제로 정의된다. 이들은 아래에 정의된 식량 생산 소수 축종의 조건을 충족하지 않는 종이다. FDA는 일반적으로 미국 어디에서나 통상적으로 인간이나 식품 생산 동물이 소비하지 않는 소수 축종의 구성원을 소비하지 않는다는 합리적인 확신이 있다고 생각한다. 따라서 FDA는 그러한 종을 식품을 생산하지 않는 소수 축종으로 간주하고 인덱싱에 적격한 것으로 간주한다.

식품 생산 소수 축종

FDA는 동물 또는 동물의 식용 제품이 미국에서 사람 또는 식품 생산 동물의 소비를 위해 상업적으로 유통되는 목적으로 종의 일부 구성원이 사육, 배양, 양식, 목장, 사냥, 포획, 덫에 걸리거나 다른 방식으로 수확될 때 식품을 생산하는 소수 축종으로 간주한다.

FDA는 일반적으로 식품을 생산하는 소수 축종의 구성원에게 사용하기 위한 동물용 신약(초기 비식품 생활주기에서 사용하기 위한 경우 제외)을 인덱싱에 적합하다고 간주하지 않고 있다. 식품을 생산하는 소수 축종은 다음과 같은 일반적으로 명명된 종 또는 종 그룹에 속하지만 반드시 이에 국한되는 것은 아닙니다.

표 2. FDA가 식품을 생산하는 소수 축종으로 간주하는 일반명별 소수 축종 또는 종 그룹의 예

범주	식품 생산 소수 축종 또는 소수 축종 그룹의 일반명
포유류	들소, 사슴, 엘크, 염소, 토끼, 양
조류	오리, 에뮤, 거위, 기니, 새, 타조, 자고새, 꿩, 비둘기, 메추라기, 레어
파충류	악어, 거북이
양서류	개구리
어류	멸치, 북극 곤들매기, 베스, 청어, 가다랑어, 잉어, 메기, 대구, 민어, 북장어, 가자미, 도다리, 아귀, 해덕, 헤이크, 넙치, 청어, 고등어, 송어, 강농치고기, 농어, 명태, 전갱이, 도미, 볼락, 은어, 연어, 정어리, 청어, 상어, 홍어, 도미, 서대기, 철갑상어, 황새치, 날가지송어, 틸라피아, 송어, 참치, 농어, 화이트피쉬
갑각류	게, 가재, 랍스터, 새우(prawn), 새우(shrimp)
연체동물류	전복, 조개, 홍합, 굴, 문어, 가리비, 달팽이, 오징어
곤충류	꿀벌
기타	성게, 해삼

참고: 이 표는 식용을 위해 상업적으로 유통되는 식품 생산 소수 축종을 식별하는 다양한 출처에서 수집되지만 목록은 모든 것을 포함하지 않으며 시간이 지나면서 변경될 수 있다.

축종 내의 일부 소수 축종은 식량 생산 소수 축종의 정의를 충족할 수 있고 다른 일부는 그렇지 않을 수 있다. 예를 들어, 오리, 거위, 거북이, 개구리, 게, 새우, 조개 또는 달팽이와 같은 종군에는 인간이 인간이나 식량 생산 동물이 소비하기 위해 상업적으로 유통되는 일부 종과 그렇지 않은 종을 포함할 수 있다. 따라서 이러한 종군 내의 개별 종은 사례별로 인덱싱을 할 수 있다.

식품을 생산하는 소수 축종의 초기 비식품 생활주기

FD&C법은 매우 제한된 상황에서만 식품을 생산하는 소수 축종에 사용하기 위한 동물용 신약의 인덱싱을 허용한다 (FD&C법 섹션 572(a)(B)참조). 만약 동물용 신약이 식품을 생산하는 소수 축종에 사용하기 위한 것이라면 이를 입증할 수 있는 충분한 정보가 있어야 한다:

- 식량을 생산하는 소수 축종의 초기 비식품 생활단계에서 사용하기 위한 것이다.
- 부화장, 탱크, 연못 또는 기타 유사한 인공 구조물에서만 사용하도록 고안되었다; 그리고
- FD&C 법 섹션 512(d)의 식품 안전 표준을 충족한다 (항미생물 내성에 관한 항미생물 동물용 신약의 경우 포함) (FD&C법 섹션 572(a)(1) 참조).

식량을 생산하는 소수 축종의 초기 비식품 생활단계의 예로는 메기알과 굴 유충이 있다.

먹지 않는 것이 합리적으로 확실함

동물용 신약은 동물 또는 동물의 식용 산물이 인간이나 식품 생산 동물에 의해 소비되지 않을 것이라는 합리적인 확신이 있는 소수 축종에서 사용하도록 의도된 경우에만 인덱싱을 할 수 있다 (21 CFR 516.133(a)(2)(i)참조).

미국에서 전통적으로 인간이나 식량 생산 동물이 먹던 모든 동물이 위에서 설명한 것처럼 식량 생산 소수 축종의 구성원인 것은 아니다. 이는 식품을 생산하는 소수 축종의 정의를 충족하기 위해 동물 또는 동물의 식용 제품이 “상업적으로 유통”되어야 한다는 사실 때문입니다. 따라서 식품을 생산하지 않는 소수 축종의 구성원인 일부 동물은 때때로 미국에서 먹고 있다. 따라서, 인덱스된 제품은 해당 종이 식품을 생산하지 않는 것으로 간주되더라도 (FD&C법 섹션572(a)(1)(A), 21 CFR 516.111참조) 치료된 동물 또는 치료된 동물의 식용 산물이 인간이나 식품 생산 동물에 의해 소비되지 않는다는 “합리적인 확실성”이 없는 한 이러한 동물에 사용하도록 인덱스 될 수 없다. 동물이 소비되지 않을 것이라는 합리적인 확실성은 관련된 동물의 종에 의해, 관련된 특정 종의 동물의 의도된 목적 및 유지와 관련된 상황에 의해, 관련된 동물용 신약의 사용과 관련된 제한사항의 표시에 의해 혹은 이러한 요소의 조합에 의해 설정될 수 있다.

위에서 언급한 식품 생산 소수 축종의 정의를 충족하지 않지만 미국에서 사냥, 포획, 덫에 걸리거나 다른 방식으로 인간이나 식품 생산 동물이 “잡아서” 먹을 수 있는 여러 소수 축종이 있다. 예를 들어, 사슴과 다람쥐와 같이 사냥되는 미국의 모든 야생 동물 종의 구성원. 그러한 소수 축종의 구성원 (식량 생산 하위 종이 아닌)이 사육 상태(예: 동물원)로 유지될 때 인간이나 식품 생산 동물에 의해 소비되지 않을 것이라는 합리적인 확신을 갖는 것이 가능하다. 따라서, 의도된 목적의 적정 조건 안에서 그러한 소수 축종의 포획된 구성원에게 제한적으로 사용하는 동물용의약품은 인덱스할 수 있다.

FDA는 일반적으로 미국에서 전통적으로 소비되었던 소수 축종 또는 소수 축종의 방목 구성원이 포획되어 방출될 예정(예: 야생동물 무리수를 늘이는 것)인지., 여러 주에서 허가 혹은 허용된 사냥, 낚시 또는 포획을 통해 인간이나 식품 생산 동물에 의해 소비되지 않을 것이라는 것에 대해서 합리적인 확실성에 근거해 결정하는 것이 불가능할 것으로 예상한다. 이러한 동물이 인덱스된 약물에 노출된 후 언제든지 동물원, 실험실 또는 이와 유사한 공공 또는 상업시설에 포획되어 있고 사람이나 식품 생산 동물에 의해 소비될 수 있는 방식으로 방출되거나 처분되지 않는 경우에만 그런 동물을 소비하지 않는다는 합리적인 확신이 있다.

b) 사용자 안전수칙

인덱스 검토 절차에는 FDA가 의약품의 제조 및 사용 중 동물용의약품에 노출될 개인과 관련하여 동물용 신약의 안전성을 조사하는 조항이 포함된다 (21 CFR 516.129(c)(10) 참조). FD&C법 섹션 512(d)에 따른 동물용 신약 승인에 적용되는 동일한 사용자 안전수칙이 동물용 신약 인덱스 적격성 결정에도 적용된다.

c) 환경적 고려사항

인덱스 적격성 요청에는 환경 평가 또는 환경 평가 준비 요건에서 범주별 예외사항을 뒷받침하는 충분한 정보가 포함되어야 한다(21 CFR 516.129(c)(9) 참조). 환경 평가에 대한 요구사항은 21 CFR 25.40에 정의되어 있다.

21 CFR 25.33에 기술된 범주적 예외 기준 중 하나를 충족하는 약품 및 조치가 있는 경우 인덱스 적격성 결정 요청은 환경 평가(EA) 제출 요건에서 범주적으로 배제될 수 있다. 유사한 동물 관리 관행이 사용되는 다른 종 또는 동일한 종에 사용하도록 이전에 승인된 경우(21 CFR 25.33(d)(4))에 두 가지 가능성 있는 예는 비식품 생산 동물에 사용되는 약품(21 CFR 2.33(d)(1))과 소수 축종에 사용되는 약품이다. EA 준비 요건에서 범주적 예외를 요청할 때 의뢰자는 21 CFR 25.15(a) 및 (d)에 따라 그러한 예외를 배제할 특별한 상황을 인지하지 못한다는 진술을 포함해야 하며 또한 21 CFR 25.33이 적용되는 특정 단락을 인용해야 한다.

수생 동물에 사용하기 위해 물에 넣어야 하는 새로운 동물용 의약품은 일반적으로 21 CFR 25.33에 정의된 완전히 제외된 조치에 해당하지 않는다. 이러한 새로운 동물용 의약품에는 일반적으로 EA가 필요하다. 그러나 수족관이나 뒤뜰 연못에서만 사용하도록 설정된 제품은 EA 요건에서 범주적으로 제외될 수 있다.

범주적 제외를 주장하기 전에 의뢰자는 해당 기관에 연락하여 특정 표시 및 사용 조건에 대해 논의하는 것이 좋다.

EA를 작성하거나 검토하는 과정에서 사용조건에 대한 제한이 필요하거나 환경에 대한 잠재적인 악영향을 완화하기 위해 특정 사용 조건을 설정할 필요가 있음이 명백해질 수 있다. 따라서 FDA는 이러한 잠재적인 부작용을 완화하기 위해 다양한 표시 문구를 권고할 수 있다.

d) 화학, 제조 및 관리정보

의뢰자는 적격성 요청의 대상이 되는 새로운 동물용 의약품의 성분 및 구성에 관한 정보를 FDA에 제공해야 한다 (21 CFR 516.129(c)(2) 참조). 또한, 의뢰자는 새로운 동물용 의약품의 제조, 가공 및 포장에 사용된 방법, 시설 및 관리에 대한 설명을 제출해야 한다. (FD&C 법 섹션 572(c)(1)(D), 21 CFR 516.129(c)(8) 참조).

의뢰자는 새로운 동물용 의약품의 성분 및 구성에 대한 설명과 다음을 수행하기에 충분한 제조 공정에 대한 요약 제공해야 한다.

- 의뢰자가 인덱스를 생성할 새로운 동물용 의약품의 제조 및 관리에 대한 적절한 사양의 설정을 포함하여 현재 cGMP(우수제조관리기준)의 요구사항을 이해하고 있음을 기관에 입증한다. (21 CFR 516.129(c)(8) 참조).
- 의뢰자가 인덱스를 생성할 새로운 동물용 의약품이 cGMP에 따라 제조될 것이라는 필수 약속을 확인한다 (21 CFR 516.145(b)(7)참조);.
- 후속적으로 보고된 체형 변경, 제조 공정 변경 또는 보고된 약물 부작용 실험에 대한 평가를 허용한다 (21 CFR 516.161 참조).

3. 인덱싱 자격 관련 정보의 기밀성

인덱싱 적격성 결정을 지원하기 위해 의뢰자가 제출한 정보는 21 CFR 516.171에 따라 기밀이다.

C. 자격을 갖춘 전문가 패널의 제안 (2 단계)

FDA가 새로운 동물용 의약품이 인덱싱에 적합하다고 결정하면 다음 단계는 FDA가 관련 목적 동물의 안전성 및 유효성 정보를 평가할 QEP를 승인하는 것이다.

QEP는 새로운 동물용 의약품이 소수 축종에서 제시된 용도에 따라 사용으로 인한 이점이 목적동물에 대한 위험을 능가하는지 여부를 결정한다. QEP는 또한 이런 사용에 대해 승인되거나 조건부로 승인된 새로운 동물용 의약품의 부재로 인해 발생하는 피해를 고려한다 (FD&C 법 섹션 572(d)(2)(C) 참조). QEP는 FDA 외부에서 운영되며 개정된 연방자문위원회법 5 U.S.C App 2 의 적용을 받지 않는다 (FD&C 법 섹션 572(d)(3) 참조).

1. 자격을 갖춘 전문가 심사위원의 FDA 검토를 위한 절차

의뢰자는 21 CFR 516.141(b)의 규정에 나열된 선택 기준에 따라 QEP 구성원을 선택하고 21 CFR 516.141(a)에 따라 제안된 QEP 구성원에 대한 정보를 FDA에 제출해야 한다. 특히, 의뢰자는 제안된 QEP 위원들의 이름과 주소 그리고 FDA가 QEP위원 개별적 및 전체적으로 선택 기준을 충족하는지 여부를 결정할 수 있도록 각 회원의 자격에 대한 충분한 정보를 서면으로 FDA에 제출해야 한다 (21 CFR 516.141(c)(2) 참조). 부록 2는 의뢰자가 FDA의 고려를 위해 QEP위원을 제안할 때 사용할 수 있는 서신의 예를 제공한다.

21 CFR 516.141(b)(4)에 따라 QEP는 최소 3명 이상으로 구성해야 한다. FDA는 21 CFR 516.141(b)(5)의 요건을 충족하기 위해 QEP에 일반적으로 훈련 및/또는 상당한 경험을 통해 미국의 질병 상태 및 축산 관행에 대해 완전히 익숙한 구성원이 최소 1명 이상 있어야 한다고 생각한다. QEP의장은 미국에 거주하는 미국 시민이어야 한다.

FDA는 의뢰자나 제안을 받은 회원에게 추가적인 정보를 요청하거나 QEP에 대한 추가적인 전문가를 요청하거나 제안받은 구성원이 선택 기준을 충족하지 않는다는 결정을 내릴 수 있다 (21 CFR 516.141 참조)

FDA는 제안된 QEP를 수락하거나 거부하는 서신의 형태로 의뢰자에게 회신을 준비한다. 거절 서신으로 문제점에 대해 확인할 수 있다. FDA가 QEP를 거부한 경우, 의뢰자는 CVM 국장 또는 이들의 지명인과의 비공식 회의를 통해 결정에 항소할 수 있다 (21 CFR 516.141(d)(2), 516.123 참조).

2. 제안된 QEP 수락 여부 결정

FDA가 제안된 QEP를 수락할 수 있는지 여부를 결정할 수 있도록 하려면 의뢰자는 21 CFR 516.141(b) 및 (c)에서 필요로 하는 모든 정보를 FDA에 제출해야 한다. 21 CFR 516.141(b)(2)에 따라 제안된 각 QEP 위원은 FD&C법 섹션 572(법률의 인덱스조항) 및 21 CFR 파트 516 서브파트 C에 대한 실무 지식이 있음을 증명해야 한다. 덧붙여, 제안된 각 QEP 위원은 인덱스에 추가하도록 제안된 새로운 동물용 의약품의 검토와 관련하여 자신의 의무와 책임을 명시한 의뢰자가 제공한 서면 확인서를 읽고 이해했음을 증명해야 한다.

이러한 확인서의 예는 다음과 같습니다.

본인은 FD&C 법 섹션 572 (법률의 인덱스조항) 및 21 CFR 파트 516 서브파트 C에 대한 실무지식이 있음을 증명한다. 본인은 [의뢰자]가 제공한 인덱스 추가를 위해 제안된 새로운 동물용 의약품을 검토하는 것과 관련하여 의무와 책임을 명시한 서면 확인서를 읽고 이해했습니다.

21 CFR 516.141(c)(2)에 따라 의뢰자는 제안된 각 QEP 구성원의 이름과 주소 그리고 FDA가 QEP가 선택 기준을 충족한다고 판단하기에 충분한 QEP 구성원의 자격에 대한 정보를 제출해야 한다.

여기에는 잠재적 QEP위원이 목적 동물의 안전성과 고려중인 새로운 동물용 의약품의 효과를 평가하기 위하여 훈련과 경험을 통한 자격이 있음을 보여주는 정보가 포함되어야 한다. 이 정보는 종합적인 이력서 또는 이와 유사한 문서로 구성될 것이다 (21 CFR 16.141(c)(1)(iv)참조). 각 QEP 위원은 목적 동물의 안전성과 약물의 유효성에 대한 모든 측면을 평가할 자격이 필요한 것은 아니지만 QEP 전체적으로는 약물의 목적 동물 안전성 및 유효성의 모든 측면을 평가할 자격이 있어야 한다 (21 CFR 516.141(b)(5) 참조).

의뢰자는 21 CFR 516.141의 (g)(3) 단락에 설명된 이해 상충 정보를 서면으로 제출해야 한다는 요구사항을 각 QEP위원에게 알려야 한다. QEP위원은 이 정보를 직접 또는 의뢰자를 통해 CVM에 제출할 수 있다.

각 QEP위원은 21 CFR 516.141(g)(3)에서 다루는 문제에 구체적으로 응답해야 한다. 즉, 각 QEP위원은 아래 예에 표시된 각 문제를 해결해야 한다. “없음” 또는 “해당 없음”이라는 간단한 대답으로 답할 수 있다. QEP위원은 QEP검토 대상인 새로운 동물용 의약품과 관련된 활동, 관계 또는 보유와 관련된 정보만 제공해야 한다.

이해 상충 설명은 다음과 유사하면 된다.

FDA가 잠재적인 이해 상충에 관한 결정을 내릴 수 있도록 어떤 식으로든 자격을 갖춘 전문가 패널의 검토 주제와 관련이 있는 범위 내에서 다음 문제와 관련하여 본인, 배우자, 미성년 자녀, 동업자 혹은 본인이 임원, 책임자, 이사, 동업자 혹은 직원으로 근무하는 조직에 관한 다음 정보를 제출한다.

1. 투자(예: 주식, 채권, 퇴직 계획, 신탁, 동업관계, 섹터펀드 등)에는 다음이 포함된다: 회사명, 투자 형태, 소유자 (본인, 배우자 등), 주식/현재 가치.
없음 _____ 해당 없음 _____ 첨부 _____
2. 고용(정규직 또는 시간제, 현재 또는 협상 중)에는 다음이 포함된다. 회사명, 관계 (본인, 배우자 등), 회사 내 직위, 고용 또는 협상이 시작되는 날짜.
없음 _____ 해당 없음 _____ 첨부 _____
3. 컨설턴트/고문(현재 또는 협상 중)에는 다음이 포함된다. 회사명, 주제/문제, 지급액, 시작일
없음 _____ 해당 없음 _____ 첨부 _____
4. 계약, 보조금, 공동 연구 및 개발협약(CRADAs) (현재 또는 협상중) 에는 다음이 포함된다: 계약 유형, 연구 대상 및 정보, 보수 금액(기관/자체), 기간, 후원자(정부, 기업, 기관, 개인), 해당 역할(현장 조사관, 책임 조사관, 공동 조사관, 동업자, 참여없음, 기타) 수상자
없음 _____ 해당 없음 _____ 첨부 _____
5. 특허/로열티/상표에는 다음이 포함된다: 설명, 관련회사명, 수입
없음 _____ 해당 없음 _____ 첨부 _____
6. 전문가 증언(12개월 이내 또는 협상 중)에는 다음이 포함된다: 찬성 또는 반대, 회사명, 문제, 보수액
없음 _____ 해당 없음 _____ 첨부 _____
7. 연설/저술 (12개월 이내 또는 협상 중)에는 다음이 포함된다: 회사, 주제/이슈, 수령액(사례금.출장), 일자
없음 _____ 해당 없음 _____ 첨부 _____
8. 위의 단락에서 설명되지 않은 이해 상충으로 보일 수 있는 기타 관련 개입
없음 _____ 해당 없음 _____ 첨부 _____

각 QEP 위원의 이해 상충 설명의 마지막 단락에는 다음을 증명하는 진술이 포함 되어야 한다.

1. 제출된 모든 정보는 사실이며 완전하다 (516.141(g)(3)(xi));
2. QEP위원으로서의 의무(516.141(b)(2))를 읽고 이해하였다; 그리고
3. 이해 상충 상태의 변경 사항을 FDA와 의뢰자에게 알릴 것이다 (516.141(e)(7)).

다음은 확인서의 예시이다.

본인은 다음을 증명한다: 제출된 모든 정보는 사실이며 본인이 아는 한 완전하다. 본인은 자격을 갖춘 전문가 패널 구성원으로서의 의무를 읽고 이해하였다. 그리고 본인은 본인의 이해 상충 상태의 변경 사항을 FDA와 [의뢰자]에게 알릴 것이다.

QEP 위원은 확인서에 서명하고 날짜를 기입해야 한다.

검토 절차에 할애한 시간의 가치와 비례하는 보수액을 제공받은 QEP위원이 QEP 위원으로서 근로에 대해 합당한 보수를 받을 수 있다는 사실이 이해 상충 또는 이

해 상충으로 보이는 것으로 간주하지 않는다 (21 CFR 516.141(g)(4) 참조).

명확히 하자면, QEP위원은 QEP 검토 주제와 관련된 정보만 보고하면 된다. QEP의 작업과 관련이 없는 주식, 기타 투자 등을 보고할 필요가 없다.

3. QEP 위원과 관련된 정보의 기밀성

의뢰자와 QEP로 제안을 받은 회원이 제출한 정보의 기밀성은 21 CFR 516.171 조항에 따라 유지된다.

개인 의뢰자는 QEP로 제안받은 회원과 작성한 기밀 유지 계약에 따라 QEP위원회에 대해 선택한 정보를 자유롭게 공개할 수 있다. QEP로써 자격을 갖춘 모든 전문가는 자신의 전문 지식의 성격과 범위 또는 QEP에 대한 서비스 의지에 관한 정보를 원하는 만큼 제공할 수 있다. FDA는 QEP에서 일할 자격이 있는 전문가에 대한 목록을 만들지 않을 것이며 의뢰자의 잠재적 QEP위원회에 관한 정보에 대한 특정 요청에 응답하지 않을 것이다. 그러나, FDA는 해당 특정 동물용 신약의 인덱스를 검토하고 권장한 QEP위원을 인덱스에 표시되는 새로운 동물용 의약품의 FOI요약에 나타낼 것이다.

4. QEP 위원회의 의무

FDA에서 QEP를 승락한 후 의뢰자는 QEP가 고려할 수 있도록 공개적으로 이용 가능한 모든 문헌의 전체 사본을 포함하여 21 CFR 516.141에 설명된 정보를 QEP에 제공하도록 한다. QEP는 사용 가능한 목적 동물의 모든 안전 및 유효성 정보(QEP 위원회의 사례정보를 포함)와 관련된 사용 목적을 철저히 검토하고 논의한다.

QEP와 QEP의 대표에 대한 책임은 21 CFR 516.141(e) 및 (f)에 나열되어 있다.

QEP는 QEP의 심의 과정에 대한 설명과 설정된 사용 목적과 관련한 안전 및 유효성에 대한 권장 사항을 포함하는 서면 보고서 초안을 작성한다.

약품이 인덱스에 추가되기 위해서는 패널이 고안된 용도에 대한 새로운 동물용 의약품 사용의 이점이 문제의 소수 축종에 대해 승인되거나 조건부로 승인된 새로운 동물용 의약품이 없는 경우로 발생하는 목적 동물에 대한 위험보다 크다고 만장일치로 결론을 내려야 한다.

보고서는 다음을 충족해야 한다:

- 패널이 필요하다고 간주하는 동물용 신약의 모든 사용 조건 및 사용 제한을 포함하는 라벨 초안을 제공하여 새로운 동물용 의약품 사용의 이점이 이로 인한 위험성보다 크다는 것을 확인하거나 의뢰자가 그러한 라벨을 작성할 수 있는 설명 정보를 제공한다.

- 새로운 동물용 의약품이 수의사 면허를 소지한 전문가의 감독하에 사용하도록 제한되어야 하는지 여부에 대한 QEP의 권고를 포함한다.

- 21 CFR 516.141에 따라 QEP의 각 구성원이 서명하거나 서면으로 승인해야 한다.

완성된 서면 보고서를 인덱스에 제품 추가를 요청하는 제출물에 포함하기 위해 의뢰자에게 제공한다 (21 CFR 516.143 참조).

D. 인덱스에 상품 추가 요청 (3 단계)

앞의 2단계가 성공적으로 완료되면 절차의 3번째 단계는 의뢰자가 새로운 동물용 의약품을 인덱스에 추가하도록 요청하는 서신을 제출하는 것이다.

1. 인덱스 추가 요청 내용

인덱스에 새로운 동물용 의약품을 추가하기 위한 요청의 내용과 형식은 다음과 같이 21 CFR 516.145 “인덱스에 대한 추가 요청의 내용 및 형식”의 모든 요구 사항을 충족해야 한다.

- a) 21 CFR 516.137에 따라 발행된 FDA의 적격성 결정 사본;
- a) QEP가 21 CFR 516.141(b)에 제공된 선택 기준을 충족한다는 FDA의 서면 결정 사본
- a) 21 CFR 516.143의 요건을 충족하는 서면 보고서
- a) 21 CFR 516.157에 설명된 정보를 포함하는 제안된 인덱스 항목
- a) 의약품이 약용 사료 제조에 사용되는 경우 유형 B 및 유형 C 약용 사료에 사용한다는 내용을 포함하는 제안된 표시사항.
- a) 인덱스추가 후 주 성분의 총량 측면에서 새로운 동물용 의약품의 연간 예상 분포
- a) 현행 우수 의약품 제조 및 품질관리 기준에 따라 새로운 동물용 의약품 및 해당 새로운 동물용 의약품을 포함하거나 함유하는 동물사료를 제조하겠다는 서면 약속;
- a) 인덱스 항목에 따라서만 새로운 동물용 의약품에 라벨을 붙이고, 배포하고, 판매하겠다는 서면 약속;
- a) 담당자 또는 미국 영주권자 대리인의 이름과 주소
- a) 다음 정보를 포함하는 FOI 요약 초안:
 - i. 의뢰자의 이름과 주소, 약품에 대한 설명, 투여 경로, 사용법 및 권장 투여량이 포함된 일반 정보 섹션
 - i. 주소 또는 연락처 정보를 포함하지 않은 QEP 구성원의 이름 및 소속 목록
 - i. 대상 동물의 안전성 및 약품의 유효성에 관한 QEP의 결과 요약
 - i. 전문가 패널이 고려한 모든 공개 문헌의 인용

i. 식량 생산 소수 축종의 초기 비식품 생활 단계의 경우, 인체 식품 안전 요약

의뢰자가 FDA에 새로운 동물용 의약품 인덱스에 추가하도록 요청할 때 사용할 수 있는 샘플 양식이 부록 3에 나와있다.

FDA 검토를 용이하게 하려면 QEP에서 고려한 각 문헌 논문의 처음 2장씩을 요청서에 포함하는 것이 매우 도움이 된다. 필요한 경우 허가기관에서는 새로운 동물용 의약품 인덱스를 지원하기 위한 검토를 위해 QEP에 제공된 모든 정보를 제출하도록 요청할 수 있다 (21 CFR 516.145(c)참조).

FDA는 필수 정보가 부족한 제출 서류에 대해서는 거부할 수 있다 (21 CFR 516.147 참조).

FDA가 QEP의 보고서가 QEP가 규정의 요구사항을 충족한 이용 가능한 정보에 대해 철저한 검토를 수행했으며 제품에 대해 제안된 표시사항이 모든 면에서 만족스럽다는 것을 입증한다고 판단하는 경우, FDA는 인덱스 추가 요청을 승인할 것이다 (21 CFR 516.151 참조).

제안된 표시사항 또는 QEP 보고서가 불충분한 경우, FDA는 인덱스 추가 요청을 승인하지 않는다. 인덱스 추가 요청에 정보가 충분하지 않다고 결정되면 FDA는 의뢰자에게 어떤 정보가 부족한지 서면으로 알려준다 (21 CFR 516.149 참조).

FDA가 FD&C법의 인덱스 조항 및 그 시행 규정을 구현하기 위해 수립한 절차에 따라 FDA는 수정된 라벨링 또는 추가 정보를 의뢰자 또는 QEP에게 요청할 수 있다. FDA가 인덱스 추가 요청을 거부하는 경우, 의뢰자는 CVM 책임자 또는 그의 지명인과의 비공식 회의를 통해 결정에 항소할 수 있다 (21 CFR 516.153(b) 참조).

2. 정보의 기밀성

새로운 동물용 의약품 인덱스에 추가하기 위한 요청을 지원하기 위해 의뢰자가 제출한 정보는 21 CFR 516.171 조항에 따라 기밀로 간주된다.

FD&C 법의 지시에 따라 FDA는 각 등재된 약품에 대한 인덱스 목록에서 다음 정보를 공개적으로 사용할 수 있도록 한다.

- a) 인덱스 목록을 보유하고 있는 사람의 이름과 주소
- a) 약품의 이름과 해당 약품이 인덱스된 용도 및 사용 조건; 제품 표시사항; 및
- a) FDA가 의약품 사용과 관련하여 필요하다고 판단하는 조건 및 제한 사항 (FD&C법 섹션 572(e)(1) 및 21 CFR 516.157의 시행 규정 참조).

FD&C법 섹션 301(j)는 특정 조건에서 의회나 법원에서 요구하는 경우를 제외하고 영업 비밀로 보호받을 자격이 있는 모든 방법 또는 절차와 관련하여 FD&C법 섹션 572의 권한에 따라 획득한 정보를 FDA가 공개하는 것을 금지한다.

또한 FD&C법 섹션 572(j)는 “이 섹션에 따라 인덱스가 생성될 새로운 동물용 의약품에 대한 요청을 뒷받침하기 위해 제출된 안전성 및 유효성 데이터 및 정보와 이전에 대중에게 공개된 것은 특별한 상황이 아닌 한 요청 시 대중에게 공개되어야하는...” 조건을 설정한다.

21 CFR 516.171(e)(2)에 따라 인덱스절차는 안전 및 유효성 데이터 요약 및 인덱스 파일과 함께 제출되거나 인덱스 파일에 참조로 통합된 정보의 준비 및 후속 공개 가용성이 있어야 한다. FDA는 의뢰자가 제공한 FOI 요약 초안을 기반으로 하는 최종 FOI 요약에서 이 정보의 요약을 공개적으로 사용할 수 있도록 할 것이다 (21 CFR 516.145(b)(10)참조).

새로운 동물용 의약품의 인덱스 생성에 대한 공고 전에 FDA는 의뢰자가 이전에 공개적으로 공개하지 않는 한 새로운 동물용 의약품에 대한 MIF의 존재를 공개하지 않는다 (21 CFR 516.171(b) 참조). 대상 제품의 인덱스 생성 후, 의뢰자 또는 QEP에서 공개적으로 사용 가능한 데이터 또는 정보의 분석 및 관련 요약은 기밀 상업 정보로 간주된다. 그러한 정보를 다루는 기관 검토의 일부는 기밀 상업 정보로 간주될 수 있다. 이런 정보와 관련하여 의뢰자 또는 기관에서 보낸 서신의 일부는 기밀 상업 정보로 간주될 수 있다.

NADA에 적용되는 기밀 상업 정보 공개에 관한 동일한 기준이 소수축종 인덱스파일시스템(MIF, Minor Species Index File System)에도 적용된다 (21 CFR 20.61 참조).

따라서, 인덱스된 제품의 의뢰자일 수도 있는 연구용 동물용 신약(INAD)의 파일 및/또는 NADA의 신청자는 인덱스생성을 지원하기 위한 데이터 또는 정보의 제출 또는 사용이 새로운 동물용 의약품 승인과 관련한 후속 기밀성을 훼손에 대한 우려를 할 필요가 없다

IV. 표시사항

A. 일반사항

인덱스된 제품의 표시사항은 FD&C법 섹션 502 및 21 CFR 파트 201의 해당 조항에 따른 모든 일반 표시사항의 요구사항을 충족해야 한다. FDA가 표시사항을 수락하면 해당 표시사항만이 인덱스된 의약품의 판매 시 사용할 수 있다.

인덱스 작성에 대한 적격성을 결정할 때 FDA는 제품의 의도된 용도가 FD&C법 섹션 512 및 572(a)(1)(B) 및 (c)(1)(F)의 인체 식품, 사용자 및 환경안전 기준을 충족하는지 여부를 결정한다. FDA는 의뢰자가 인체 식품 안전, 사용자 안전 또는 환경 안전 문제를 해결하기 위해 제안된 표시사항에 대한 변경을 요청할 수 있다. FDA는 그러한 변경 사항이 동물용 신약의 라벨에 포함되지 않은 경우 인덱스 추가 요청을 거부 할 수 있다.

QEP는 사용 가능한 대상 동물의 안전성 및 유효성 정보를 평가하고 라벨 초안 또는 주석 및 라벨 초안 수정 사항을 제공하거나 의뢰자가 표시사항을 작성할 수 있는 정보를 제공한다. 그러한 정보에는 QEP가 제안된 용도에 대한 새로운 동물용 의약품의 이점이 대상 동물에 대한 위험보다 더 크다는 것을 보장하는데 필요하다고 QEP가 간주하는 사용 조건 및 제한이 포함된다. (21 CFR 516.143(f)(1) 참조). 그러나 QEP가 의견을 내는 동안 FDA는 궁극적으로 새로운 동물용 의약품이 기준을 충족하는지 여부와 의뢰자가 제안한 표시사항이 QEP의 권장사항을 적절하게 적용하는지 또는 FD&C법의 요구사항을 준수하는지 여부를 결정한다.

B. 표시사항 문구

FD&C법 섹션 572(h)(1)은 다음 문구가 모든 인덱스 제품의 표시사항에 “눈에 띄고 두드러지게” 나타나야 한다고 명시하고 있다.

FDA 미승인 제품 - FDA 인덱스 제품으로 합법적으로 판매됨. 허가외사용 금지

다음 문구는 법적으로 요구되는 이전 문구 바로 다음에 나타내야 한다.

참고: 합법적으로 판매되기 위해서는 소수 축종을 대상으로 하는 동물용 의약품이 FDA에 의해 승인, 조건부 승인 또는 인덱스화되어야 한다. 이 제품은 인덱스가 생성되었다.- MIF [문서 번호]

21 CFR 516.155(a)에 따라, 식품을 생산하는 소수 축종의 초기 비식품 생활 단계에서 사용하도록 의도되지 않은 인덱스 제품은 다음 문구를 “눈에 띄고 두드러지게” 표시해야 한다.

이 제품은 사람이나 다른 동물의 식품으로 사용되는 동물에 사용해서는 안된다.

이 문구는 앞에서 논의한 필수 표시사항 문구를 직접 따를 수 있지만 필수 사항은 아닙니다.

C. 추가적 인체 식품 안전 표시 문구

FD&C법 섹션 572의 요구 사항에 따라 제안된 사용 목적이 식품을 생산하는 소수 축종(해당 종의 초기, 비식품 생활 단계 제외)에서의 사용을 암시할 만큼 충분히 광범위하다면 식품을 생산하는 소수 축종에서 사용을 배제한다는 것을 명시해야 한다. 이러한 문구는 위에서 설명한 라벨 문구에 추가된다.

유사하게, 실험실 동물이나 동물원 동물로 사육되는 소수 축종에 사용하기 위한 인덱스 제품의 표시가 식품을 생산하는 소수 축종에 사용을 암시할 만큼 충분히 광범위 할 때, 식품을 생산하는 소수 축종에서의 사용을 배제한다는 것을 명시해야 한다. 이러한 문구는 위에서 설명한 필수 라벨 문구에 추가된다.

식용이 가능하나 영구적으로 감금되어 있는 비식품 생산 소수 축종의 구성원에게 사용하기 위한 새로운 동물용 의약품은 인덱스 대상에 적합하다. 따라서 이러한 상황에서 표시사항은 그러한 비식품 생산 소수 축종의 사용을 배제할 필요가 없다. 단, 의도된 용도가 이러한 동물이 인덱스된 약품에 노출된 후 언제든지 인간 또는 식품 생산 동물이 소비할 수 있는 방식으로 이러한 동물의 방출 또는 처분하는 것을 명시적으로 금지한다.

다음은 동물원(또는 실험실) 동물에 사용하기 위한 인덱스 제품의 사용 의도에 대한 잠재적 설명의 예이다.

인간이나 식품 생산 동물이 소비할 수 있는 동물을 제외하고 포획된 소수 축종의 발급을 고정하기 위한 것이다.

FDA는 라벨에 “식품을 생산하는 소수 축종”의 전체 정의를 요구할 수 있지만 (이 지침의 섹션 III.B.2.a 참조) 사용법의 일부일 필요는 없다. 경우에 따라 FDA는 사용표시에 따라 사용 제한을 설명하는 대체 설명을 허용할 수 있다. 예를 들어, 애완용 새에 사용하기 위해 인덱스가 생성된 약품에는 다음과 같은 라벨 문구가 있을 수 있다.

닭, 칠면조, 오리, 비둘기, 업조 등 식품 생산 종에 이 제품의 사용을 금지한다.

FD&C법은 식품을 생산하는 소수 축종과 인간이나 식품을 생산하는 동물이 소비할 수 있는 기타 소수 축종에 인덱스된 약품의 사용을 금지하기 때문에 많은 야생동물 종에 사용하도록 의도된 제품의 인덱스화는 허용되지 않을 것이다.

그렇지 않으면 야생에서 관리해야 하는 대부분의 야생동물종에 대해서 인덱스 생성에 적합한 다양한 약품의 개발을 지원하게 되고 전통적으로 미국 어딘가에서 인간이나 식량 생산 동물에 의해 소비될 수 있다. 따라서 대부분의 경우, 야생동물에서 사용하기 위한 인덱스 제품은 기타 용도로 사용할 수 없는 특별히 식별된 소수 축종으로 제한된다.

다음은 야생 동물에 사용하기 위한 인덱스 제품의 사용 의도에 대한 잠재적 설명의 예입니다.

퓨마와 살쾩이 고정용. 인간이나 식량 생산 동물이 섭취할 수 있는 동물에는 사용하지 마십시오.

D. 환경 안전 관련 표시사항

EA를 준비하거나 검토하는 과정에서 환경에 대한 잠재적인 악영향을 완화하기 위해 사용 조건에 제한을 둘 필요가 있거나 특정 사용 조건을 설정해야 하며 환경영향 보고서를 준비해야 한다 (21 CFR 25.40(e) 참조). FDA는 해당되는 경우 이러한 잠재적인 부작용을 완화하기 위해 다양한 표시 문구를 요구할 수 있다.

E. 사용자 안전 관련 표시사항

FD&C법 섹션 572(c)(2) 및 21 CFR 516.133의 시행 규정에 따라 인덱스가 지정된 동물용 신약은 “제조 또는 사용을 통해 새로운 동물용 의약품에 노출된 개인과 관련하여 안전”해야 한다. FDA는 이 사용자 안전 결과를 만들기 위해 사용자 안전과 관련된 라벨 표시를 요구할 수 있다.

V. 특별 사항

A. 다수 집단에 의한 집합적 수집 정보

FD&C법은 인덱스된 제품과 관련하여 어떤 판매 독점권을 제공하지 않지만, 새로운 동물용 의약품은 특정 제품을 기준으로 인덱스를 요구한다 (FD&C법 섹션 572(c) 참조). 그러나 FD&C법은 이러한 인덱스 생성을 지원하는 모든 정보를 개별 의뢰자에게 수집하고 제출할 것을 요구하지 않는다. FDA는 유사한 동물용 신약의 인덱스 생성을 지원하기 위해 여러 사람이 정보를 집단적으로 수집하는 것과 관련하여 경제적 또는 기타 이점이 있을 수 있음을 인식하고 있다.

유사한 동물용 신약 그룹을 인덱스화 하려는 의뢰자는 인덱스 적격성 결정 요청을 뒷받침하기 위해 정보를 집단적으로 수집할 수 있다. 이러한 정보가 수집된 후에는 각 의뢰자는 MIF에 적격성 결정을 위하여 개별적으로 요청을 제출해야 한다.

FDA는 의뢰자가 유사한 용도의 유사한 동물용 신약 그룹의 안전성과 유효성을 검토할 QEP를 공유하도록 허용할 수 있다. 그러나, 각 의뢰자는 공유 QEP의 허가에 대해 자신들의 MIF에 제출해야 한다. 의뢰자는 공유 QEP의 검토를 위해 유효 안전성 및 유효성 정보를 집단적으로 수집할 수 있다. 검토된 각 특정 제품에 대한 결론을 내고 해당 의뢰자에게 서면 보고서로 해당 결론을 제공하려면 공유 QEP가 필요하지만, 공유 QEP의 검토 절차는 동일한 정보에 의해 뒷받침되는 유사한 제품의 그룹을 동시에 검토함으로써 촉진될 수 있다. 공유 QEP에 의해 제품들의 단체 검토가 완료되면, 각 의뢰자는 인덱스 추가 요청의 부분으로 해당 제품과 관련된 공유 QEP가 작성한 보고서를 MIF에 제출해야 한다.

B. 복합 약품 인덱스화

새로운 동물용 의약품은 복합약품으로도 인덱스화하는 것이 가능하다. 그러나 FD&C법에는 FDA가 새로운 동물용 의약품의 특정 조합을 인덱스화하는 것을 제한하는 제한사항이 있다.

성분 중 어느 것도 같은 동일한 사용 목적으로 승인되거나 조건부 승인되지 않았다면 복합 약품은 인덱스를 생성할 수 있다. 그러나 의뢰자는 복합 약품은 허가기관과 QEP에 도전적일 수 있으므로 단일 주성분으로 이뤄진 제품에 비해 인덱스를

생성하기가 훨씬 더 어려울 수 있음을 명심해야 한다.

VI. 인덱스된 약품에 대한 수정

인덱스에 약품이 추가된 후에는 인덱스 목록에 요청할 수 있는 특정 수정사항이 있을 수 있다. 인덱스된 약품의 수정으로 약품이 다른 약품, 다른 복합 약품 또는 다른 제형이 될 수 없다. 이러한 변경은 새로운 인덱스 목록이 필요하다. 인덱스된 약품의 3가지 수정사항 관련 내용은 21 CFR 516.161에 자세히 설명되어 있고 아래와 같이 요약되어 있다.

A. 긴급 변경

긴급 변경이란 인덱스된 약품 혹은 해당 약품의 표시 사항의 수정이 가능한 한 빨리 이뤄져야 하는 것을 말한다. 인덱스된 약품의 수정 요청은 변경이 이뤄짐과 동시에 검토를 위해 FDA에 제출해야 한다. 수정요청에는 FDA가 변경 필요성을 결정하거나 수정이 필요한가에 대해 적절히 설명하고 있는지에 대한 충분한 정보가 포함되어야 한다. 긴급 변경 요청 내용에 대한 추가 정보는 21 CFR 516.161(b)(1)(iii)를 참조하라. 다음 수정사항은 긴급 변경 사항으로 간주된다.

- 포장 라벨, 판촉 라벨 또는 처방약 광고에 대한 추가 경고, 금기, 부작용 또는 주의 사항 포함.
- 포장 라벨, 판촉 라벨 또는 의약품 광고에서 허위, 오도 또는 지원하지 않는 사용법 또는 유효성 주장에 대한 삭제
- 심각한 약물 부작용을 초래할 수 있는 제품 또는 제조 결함을 수정하는데 필요한 제조 방법 또는 관리의 변경

B. 중대한 변경

중대한 변경은 인덱스된 약품 혹은 해당 약품의 표시 사항의 수정 요청이 FDA에 제출되고 승인된 후에만 이뤄질 수 있는 변경을 말한다. 중대한 변경으로 간주되는 수정 사항은 본래의 인덱스목록과 동일한 3단계 검토 절차를 거쳐야 한다. 이는 수정 요청을 제출하기 전에 적격성 결정 요청과 QEP가 승인되어야 함을 의미한다. 이러한 유형의 수정관련 추가 정보(21 CFR 516.161(b)(2)참조). 다음 수정 사항은 중대한 변경 사항으로 간주된다.

1. 용도 추가
2. 생물 종 추가
3. 주요 성분의 첨가 또는 변경
4. 용량 또는 용법의 변경
5. 처방전 또는 비처방 상태의 변경

C. 사소한 변경

사소한 변경이란 긴급 변경이나 중대한 변경에서 설명된 것 이외의 모든 변경을 말한다. 이러한 유형의 수정은 21 CFR 516.161(b)(3)에 따라 인덱스 약품 연간 체험 보고서의 일부로 제출해야 한다.

VII. 사후 인덱싱 기록 및 보고서

인덱스 목록의 의뢰자는 인덱스에 해당 제품을 추가한 후부터 반복적으로 보고서를 제출할 책임이 있다. 이러한 보고서는 21 CFR 516.165에 자세히 설명되어 있으며 다음과 같이 요약되어 있다.

A. 기록 보관 요건 (21 CFR 516.165(b))

- 기록: 인덱스된 제품의 안전성과 유효성에 관련된 모든 정보의 완전한 기록을 포함하는 최신 파일을 유지해야 한다. 여기에는 해외 및 국내 출처의 정보가 모두 포함된다.
- 접근성: 의뢰자는 승인된 FDA 직원이 이러한 기록을 검토, 복사 및 확인할 수 있도록 허용해야 한다.

B. 보고 요건 (21 CFR 516.165(c))

보고서는 보고서 종류에 따라 적시에 제출되어야 한다. 이는 아래에 요약되어 있으며 규정에 자세히 설명되어 있다.

의뢰자가 필요한 정보를 제출하는데 도움이 되도록 연간 인덱스 약품 체험 보고서의 샘플 양식이 부록에 포함되어 있다. 의뢰자는 이 양식이나 동일한 정보를 제공하는 다른 양식을 사용할 수 있다.

의뢰자가 필요한 정보를 제출하는데 도움이 되도록 유해 경험 보고서의 샘플 양식이 부록에 포함되어 있다. 의뢰자는 이 양식을 사용하여 3일, 15일 또는 정기 보고서를 제출할 수 있다. 의뢰자는 또한 FDA 1932a 양식 또는 더 긴 FDA 1932 양식을 사용하여 이러한 보고서를 제출할 수 있다. 두 양식의 온라인 버전은 FDA 웹사이트에서 찾을 수 있다. 의뢰자는 이러한 양식 또는 동일한 정보를 제공하는 다른 양식을 사용할 수 있다.

1. 3일 인덱스 약품 현장 경고 보고서 (516.165(c)(1))

이 보고서는 의뢰자가 심각한 약물 부작용으로 이어질 수 있는 제품 또는 제조 결함에 대해 FDA에 통지하는 수단입니다. 이 보고서는 가장 가까운 FDA 지역 사무소 또는 지점으로 보내야 한다. 제목에서 알 수 있듯이, 문제 발견 후 3일

이내에 이 작업을 수행해야 한다. 초기 보고서는 전화나 서면 후속 조치가 포함된 전자통신을 통해 이뤄질 수 있다.

2. 15일 인덱스 약품 현장 경고 보고서 (516.165(c)(2))

이 보고서는 심각하거나 예상하지 못한 약품 부작용과 관련된 정보를 받은 후 15일 이내에 제출해야 한다. 이는 정보의 출처에 관계없이 보고되어야 한다. 이 보고서는 OMUMS에 제출해야 한다. 보고서는 서면으로 작성되어야 하며 봉투에 명확하게 표시되어야 한다.

3. 연간 인덱스 약품 경험 보고서 (516.165(c)(3))

이 보고서는 제품이 인덱스에 추가된 날짜로부터 60일 이내에 OMUMS에 제출되어야 하며 1년간의 필수 정보를 포함해야 한다. 이전에 제공된 모든 정보는 구분되어야 한다. 포함되어야 할 정보는 위에 인용된 규정에 전체적으로 설명되어 있으며 이 지침의 부록에 포함된 샘플 보고서에도 포함되어 있다.

필요한 정보는 다음과 같다:

- 배포된 단위의 각 크기, 강도 또는 효능의 수
- 이전 보고서 이후의 표시사항에 대한 변경사항
- 제품의 제조, 처리 또는 포장에 대한 변경사항에 대한 요약
- 이전에 보고되지 않은 모든 비임상 실험실 연구 및 임상 기록
- 이전에 보고되지 않은 부작용 및
- 이 섹션에서 이전에 보고되지 않은 안전성 또는 유효성과 관련된 기타 정보

4. 유통업자 성명서 (516.165(c)(4))

의뢰자 하나 이상의 유통업체를 통해 제품을 판매하는 경우, 의뢰자는 특정 표시 사항과 유통업체의 서명된 진술이 포함된 보고서를 제출해야 한다. 포함될 진술은 규정에 나와 있다. 이는 유통이 시작될 때 OMUMS에 반드시 제공되어야 한다.

VIII. 인덱스에서 제거

FDA가 인덱스에서 제품을 삭제하기 위한 몇가지 사유가 있다. 이는 규정에 충분히 설명되어 있다 (21 CFR 516.167(a)참조). 요약하면 다음과 같습니다:

- 동일한 용도로 동일한 제형의 동일한 약품이 승인되거나 조건부 승인되었을 때
- 전문가 패널이 요구사항을 충족하지 못했을 때;
- FDA가 새로운 정보에 기초하여 위험이 이점보다 큰 것을 발견했을 때

- 인덱스 적격성에 대한 특정 요구 사항을 충족하지 못했을 때
- 현행 우수 의약품 제조 및 품질관리 기준을 준수하지 못했을 때
- 인덱스 목록에 따라 표시사항을 준수하거나, 유통하거나, 판매하지 못했을 때
- 인덱스 목록에 있는 사용조건 및 제한사항을 준수하지 않았을 때; 또는
- 제품의 인덱스추가요청을 뒷받침하는 중요한 사항이 사실이 아닐 때

이러한 이유로 조치가 취해지기 전에 의뢰자에게 통보되고 비공식 회의 기회가 제공된다. FDA는 안정성 또는 유효성 문제를 해결할 수 있는 경우 인덱스 목록의 일부를 제거할 수 있다 (21 CFR 516.167(b) 참조).

FDA는 또한 해당 약품의 사용이 동물이나 사람의 건강에 위험을 줄 수 있는 합리적인 가능성이 있는 경우 사전 통보 없이 인덱스 목록을 유예할 수 있다. 이런 경우, 비공식 회의의 기회는 조치가 취해진 후에 가능하다 (21 CFR 516.167(c) 참조)

IX. 부록

부록 1: 샘플 서신(인덱싱 적격성 결정 요청서)

재 날짜 기입인덱싱 적격성 결정 요청서

책임자님께:

(회사명 기입)은 (사용목적 기입)를 위한 (약품명 기입)에 대한 인덱싱 적격성 결정 요청의 서명된 사본을 제출한다.

21 CFR 516.129에 따라 이 요청을 뒷받침하기 위해 다음 정보를 제출한다.

1. 새로운 동물용 의약품의 대상이 되는 소수 축종 또는 소수 축종군의 식별;
2. 새로운 동물용 의약품이 형질전환(유전자 조작) 동물에 함유되어 있는지 또는 그 산물인지 여부에 대한 설명;
3. 의약품의 성분 및 구성에 관한 정보;
4. 식별된 소수 축종에 대한 새로운 동물용 의약품의 용도에 대한 설명;
5. 제안된 용량, 투여 경로, 금기사항, 주의사항 및 기타 중요한 제한을 포함한 새로운 동물용 의약품의 사용목적과 관련된 사용 조건에 대한 설명
6. 새로운 동물용 의약품의 사용목적에 대한 설명
7. 인덱싱 후 주 성분의 총량 측면에서 신약의 예상 연간 분포 추정치;
8. 새로운 동물용 의약품의 용도를 확인하기 위한 정보
 - 동물이나 동물의 식용제품이 인간이나 식량 생산 동물에 의해 소비되지 않을 것이라는 합리적인 확신이 있는 소수 축종 또는;

- 부화장, 탱크, 연못 또는 기타 유사한 인공 구조물에서 서식하는 식품을 생산하는 소수 축종의 초기 비식품 생활 단계에서 FD&C법 섹션 512(d) 및 21 CFR 514.111의 기준에 따라 식품 안전을 입증하기 위한 정보(항미생물 내성에 대한 항미생물 동물용 신약 포함);
- 9. 의뢰자가 새로운 동물용 의약품의 제조 및 관리에 대한 적절한 사양을 설정했으며 cGMP를 이해하고 있음을 입증하기에 충분한 새로운 동물용 의약품의 제조, 가공 및 포장에 사용된 방법, 시설 및 관리에 대한 설명;
- 10. 환경 평가; 또는 이러한 예외를 배제하는 특별한 상황을 인지하고 있는지 여부에 대한 성명서와 함께 환경 평가를 준비해야하는 요구사항의 범주적 예외에 대한 주장;
- 11. 제조 및 사용을 통해 새로운 동물용 의약품에 노출된 개인과 관련하여 FD&C법의 512(d)에 따라 동물용 신약이 안전하다는 결론을 뒷받침하는 정보; 및
- 12. 연락 담당자 또는 미국 영주권자 대리인의 이름과 주소.

문의사항이 있을 시, *연락처 기입* 으로 연락하십시오.

서명란 기입

참고: 서신은 OMUMS의 책임자앞으로 보내야하지만 이러한 서신이 포함된 제출 우편물의 경우 FDA/CVM Document Control Unit(HFV-199), 7500 Standish Place, Rockville, Maryland 20855로 보내야한다.

부록 2: 샘플 서신(Re: MIF Z-900XXX 제안된 자격을 갖춘 전문가 패널)

현재 날짜 기입

Director
Office of Minor Use & Minor Species
Animal Drug Development (OMUMS)
FDA Center for Veterinary Medicine
7500 Standish Place, HFV-50
Rockville, MD 20855

Re: MIF Z-900XXX 제안된 자격을 갖춘 전문가 패널

책임자님께:

(회사명 기입)은 (사용목적 기입)를 위한 (약품명 기입)에 대한 대상 동물 안전성과 유효성을평가하기 위한 자격을 갖춘 전문가 패널에 대한 제안서의 서명된 사본을 제출한다.

21 CFR 516.141에 따라 다음을 수행한다:

1. 21 CFR 516.141(b)에 나열된 선택 기준에 따라 QEP 구성원을 선택;
2. 잠재적인 패널 구성원에게 연방 식품, 의약품 및 화장품법의 섹션 572 및 21 CFR 파트 516 서브파트 C의 사본을 제공하고 이 정보에 대해 실무 지식을 갖고 있다는 증명서 획득;
3. 각 잠재적인 QEP에게 QEP로써 참여하는 목적과 범위를 설명하는 서면 진술서를 제공하고 해당 정보를 읽고 이해했다는 증명서 획득;
4. 각 잠재적인 QEP 구성원으로부터 훈련과 경험을 통해 대상 동물의 안전성 및 새로운 동물용 의약품의 유효성을 평가할 수 있는 자격이 있음을 입증하는 정보
5. 잠재적인 QEP 구성원에게 잠재적인 이해 상충과 관련된 정보를 FDA에 직접 제출하거나 패널이 구성원이 선택하는 경우 21 CFR 516.141(e)(6)에서 요구하는 대로 적시에 회사를 통해 FDA에로 제출해야함을 알림

또한 QEP 구성원이 21 CFR 516.141(b)에 나열된 선택 기준을 더 이상 충족하지 않거나 이 섹션의 요구사항을 준수하지 않는다고 판단되는 경우 FDA에 즉시 통지하는데 동의한다.

문의사항이 있을 시, *연락처 기입* 으로 연락하십시오.

서명란 기입

X. 동봉서류

참조: 이 서신은 *Director, Office of Minor Use & Minor Species Animal Drug Development (HFV-50), Center for Veterinary Medicine, 7500 Standish Place, Rockville, Maryland, 20855* 로 보내야하지만 이 서신이 포함된 제출

부록 3: 샘플 서신(Re: MIF Z-900XXX 인덱스에 추가 요청)

현재 날짜 기입

Director
Office of Minor Use & Minor Species
Animal Drug Development (OMUMS)
FDA Center for Veterinary Medicine
7500 Standish Place, HFV-50
Rockville, MD 20855

Re: MIF Z-900XXX 인덱스에 추가 요청

책임자님께:

(회사명 기입)은 (사용목적 기입)를 위한 (약품명 기입)에 대한 인덱스 추가 요청서의 서명된 사본을 제출한다.

21 CFR 516.145에 따라 다음과 같이 제출한다:

1. FDA의 적격성 결정 서신 사본;
2. FDA의 제안된 QEP 승인 서신 사본;
3. 21 CFR 516.143의 요구사항을 충족하는 서면 보고서;
4. 21 CFR 516.157에 설명된 정보를 포함하는 제안된 인덱스 항목;
5. 의약품이 약용 사료 제조에 사용되는 경우 유형 B 및 유형 C 약용 사료에 사용하도록 제안된 대표적인 라벨을 포함한 제안된 표시사항;
6. 인덱싱 후 주 성분의 총량 측면에서 새로운 동물용 의약품의 연가 예상 분포;
7. 완제의약품의 경우 21 CFR 파트 211, 약용 사료의 경우 21 CFR 파트 225 또는 A형 의약품의 경우 21 CFR 파트 226에 설명된 cGMP에 따라 새로운 동물용 의약품(해당되는 경우, 이런 동물용 신약을 함유하거나 포함하는 동물 사료 포함)을 제조하겠다는 서면 약속;
8. 인덱스 항목에 따라서만 새로운 동물용 의품을 표시, 배포 및 홍보하겠다는 서면 약속;
9. 연락 담당자 또는 미국 영주권자 대리인의 이름과 주소;
10. QEP가 검토한 각 문헌의 처음 2페이지의 사본; 및
11. 다음 정보를 포함하는 정보 열람의 자유 요약 초안;
 - 의뢰자의 이름과 주소, 약품에 대한 설명, 투여 경로, 적응증 및 권장 용량이 포함된 일반 정보 섹션
 - QEP 구성원의 이름 및 소속 목록(주소 또는 기타 연락처 정보 제외).
 - 대상 동물의 안전성과 약품의 유효성에 관한 QEP의 검토 결과 요약
 - QEP가 검토한 모든 공개 문헌의 인용
 - 식품을 생산하는 소수 축종 동물의 초기 비식품 생활 단계의 경우, 인체 식품 안전 요약

문의사항이 있을 시, *연락처 기입* 으로 연락하십시오.

서명란 기입

X 동봉서류

참조: 이 서신은 *Director, Office of Minor Use & Minor Species Animal Drug Development (HFV-50), Center for Veterinary Medicine, 7500 Standish Place,*

Rockville, Maryland, 20855 로 보내야하지만 이 서신이 포함된 제출

부록 4: 샘플 보고서(인덱스 제품 부작용 경험 보고서)

인덱스 제품 부작용 경험 보고서				
1. 보고서 출처 및 주소 (MFR./DISTR.)		2A. 보고서 받은 날짜		3A. 보고서 종류 <input type="checkbox"/> 3 일 <input type="checkbox"/> 15 일 <input type="checkbox"/> 정기
		2B. FDA 발송 날짜		3B. <input type="checkbox"/> 초기 <input type="checkbox"/> (날짜 기입)의 후속 보고서
		2C. 2A.와 2B 사이의 기간.		
4. 담당수의사의 이름, 주소 및 연락처 (기밀)		5. 소유자의 이름 또는 사례 구분명 (기밀)		
6. 주 성분의 상품명 및 일반명 (복용 형태 및 함량 포함 - 예: TAB, 500MG)		7A. 제조사명		
		B. MIF 번호		
8. 로트번호		9. 투여형태 및 경로		10. 투여 날짜
11. 약품 사용 이유		12. 약품 투여자 <input type="checkbox"/> 의사, 직원 <input type="checkbox"/> 소유자, 기타		
13. 이 사례 관련 동물의 수		14. 반응 동물		
a. 약품으로 치료된 수	b. 반응 수	c. 폐사 수		a. 종(species)
			b. 품종(breed)	
15. 동시 발생 의료 문제		c. 나이	d. 무게	e. 성별
				<input type="checkbox"/> 암컷 <input type="checkbox"/> 임신중 <input type="checkbox"/> 수컷 <input type="checkbox"/> 중성화
16. 반응 당시의 전반적인 건강 상태 <input type="checkbox"/> 양호 <input type="checkbox"/> 보통 <input type="checkbox"/> 불량 <input type="checkbox"/> 위험		17. 약물을 투여한 후 새로운 질병이 발생했거나 초기 진단이 변경되었습니까? <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 예 (설명)		
18. 동시 투여된 약물				
약품명	경로	복용법		투여날짜
19. 의심되는 이상 반응에 대해 설명하시오: 모든 징후, 관련 실험실 검사 결과, 부검 결과, 가능한 기여 요인 등을 포함. 또한, 금이 간 정제약, 탁한 용액 등과 같은 제품 유효성 및 제품 결함을 포함.				

20A. 약물이 반응을 일으켰다는 담당 수의사의 의심 수준 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 중간 <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 담당 수의사 없음	20B. ELU 여부(사용법 이외의 방법으로 사용하는 경우) <input type="checkbox"/> 없음 <input type="checkbox"/> 있음 (설명)	
21. 마지막 약물 투여시간과 반응발생 시각 사이의 시간	22. 발병일(월/일/년)	23. 반응 기간(시간, 일, 등)
24. 이상 반응이 치료되었습니까? <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 예 (치료에 대한 설명)	25. 현재까지의 반응 결과 <input type="checkbox"/> 폐사(날짜) <input type="checkbox"/> 치료중 <input type="checkbox"/> 후유증남음 <input type="checkbox"/> 회복됨 <input type="checkbox"/> 알수 없음	
26. 반응이 생겼을 때, 약물치료가 <input type="checkbox"/> 이미 완료됨 <input type="checkbox"/> 반응으로 인해 중단됨 <input type="checkbox"/> 중단하고 다른 약으로 대체함 <input type="checkbox"/> 중단하고 추후 재투여 <input type="checkbox"/> 기타(설명)	이후 반응이	<input type="checkbox"/> 지속됨 <input type="checkbox"/> 중단됨 <input type="checkbox"/> 재발됨 <input type="checkbox"/> 기타(설명)
27. 동물이 이전에 이 약에 노출된적이 있습니까? <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 알 수 없음		
28. 동물(들)이 이전에 이 약에 반응했습니까? <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 알 수 없음		
29. 이전에 동물이 다른 약물에 반응한 적이 있습니까? <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 알 수 없음		
담당 수의사가 다른 동물에서 이 약과 유사한 반응을 보았습니까? <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 예 (있다면, 설명)		
보고된 사항의 정확성을 책임지 개인의 이름과 직위(타자나 수기로 기입)	보고된 사항의 정확성을 책임지는 개인의 서명	

부록 5: 샘플 보고서 (연간 인덱스 약물 경험 보고서)

연간 인덱스 약물 경험 보고서	
1. 의뢰자명	2. MIF 번호
3. 약품명	4. 화학명
5. 보고서 제출일자	6. 보고기간 언제부터: 언제까지:
7. 보고 기간 동안 판매된 의약품의 수량 (다음 장의 정보 참조)	
8. 약물 부작용 경험 (2 번째장의 지침 참조) (a) 총 보고건수 (b) 제품 불량 건수 (c) 동물에 영향을 미친 불만 건수 (d) 반응한 동물의 수	
9. 보고기간동안의 표시사항에 변경사항이 있습니까? 예, 아니오 (예인 경우 변경 사항을 설명하고 현재 표시사항의 사본을 첨부하십시오)	
10. 보고 기간 동안 해당 의약품의 제조공정에 변화가 있었습니까? 예, 아니오 (예인 경우 변경사항에 대한 요약 첨부하십시오)	
11. 보고 기간 동안 수행된 비임상 실험실 연구 및/또는 수집된 임상 데이터가 있습니까? 예, 아니오 (예인 경우 연구 요약 및/또는 임상데이터를 첨부하십시오)	
12. 보고할 약품의 안전성 및 유효성과 관련된 기타 정보가 있습니까? 예, 아니오 (예인 경우 별도의 용지에 첨부하십시오)	

연간 인덱스 약품 경험 보고서에 제출할 정보

인덱스 의약품에 대한 필수 기록 및 보고서에 대한 자세한 사항은 21 CFR 516.165를 참조하십시오.

7. 가장 높은 함량과 가장 큰 포장단위로 판매된 수량을 보고한다. 체중 범위를 기준으로 조제된 정제와 같은 제형 제품의 경우 최고 함량 및 최대 포장단위로 변환하지 않고 특정 함량 및 포장 단위의 판매 수량을 보고한다.

8. 약품 부작용 경험은 약품과 관련된 것으로 간주되는지 여부에 관계없이 인덱스 약품의 사용과 관련된 모든 부작용을 말한다. 약품 부작용 경험에는 다음이 포함되지만 이에 국한 되지 않는다:

- (1) 수의사 또는 기타 동물 소유자 혹은 보호자가 인덱스 약품을 사용하는 과정에서 동물에 발생하는 유해 사례.
- (2) 인덱스 약품이 예상한 약리학적 또는 임상적 효과를 나타내지 못하는 경우 (예상 유효성의 감소).
- (3) 인덱스 약품의 제조, 시험, 취급 또는 사용 중 노출로 인해 사람에게 발생하는 유해 사례.

8(a). 신고된 총 불만 건수를 기입한다. 각 불만사항에는 하나 이상의 약물 부작용이 포함될 수 있다. 불만은 하나의 상황이나 사건과 관련된 보고로 정의되며 하나 이상의 동물이 포함될 수 있다.

8(d). 항목 8(c)와 관련된 반응을 경험한 동물의 총수를 기입한다

8(a)-(d). 보고 기간의 총 수를 기입한다; 3일 인덱스 약품 현장 경고 보고서 또는 15일 인덱스 약품 경고 보고서를 통해 이전에 보고된 모든 유해 약물 경험을 포함한다. 이전에 보고된 적이 없는 다른 약물 부작용 경험이 있는 경우, 별도의 용지에 사건에 대해 설명한다.

MUMS를 위한 신규 동물용 의약품 지정
소기업 규정 준수 가이드
산업체 지침

I. 배경

2007년 7월 26일(72 FR 41010) FDA는 연방관보에 "MUMS를 위한 신규 동물용 의약품의 지정"이라는 제목의 최종 규칙을 발표하였다.

2004년 MUMS 동물 건강법(MUMS act) 573조를 시행하고 있는 이 최종 규칙은 수의사와 동물 소유자가 주요 동물 종의 희귀 질병과 소수 동물 종의 치료에 대해 더 많은 의약품을 합법적으로 사용할 수 있도록 하기 위한 인센티브를 제공하는 새로운 규제 절차를 수립하고 있다.

이 규정들은 신규 동물용 의약품을 MUMS 의약품으로 지정하기 위한 절차를 설명하였다. 이러한 지정은 MUMS 법에 의해 제공되는 인센티브에 대한 적격성을 확립한다.

FDA는 1996년 「중소기업규제시행공정법」(공법 104-121)의 212절에 따라 이 소기업 규정 준수 가이드를 작성하였다. 이 문서는 Title 21, 미국 연방 규정, 새 파트 516, 하위 파트 B의 요건에 대한 지침을 제공하기 위한 것이다. 이 지침을 포함한 FDA의 지침 문서는 법적으로 집행 가능한 책임을 규정하지 않는다. 대신에 지침은 주제에 대한 기관의 현재 생각을 설명하고, 특정 규제 또는 법적 요건을 인용하지 않는 한 권고사항으로만 보아야 한다.

기관 지침에서 이 단어를 사용하는 것은 제안되거나 권장되지만 필수는 아니라는 것을 의미한다.

II. 목적

지정이란?

지정은 2004년 MUMS 동물보건법에 의해 추가된 연방 식품, 의약품 및 화장품법(FFDCA 또는 법) 573절의 규정에 따라 특정 신규 동물용 의약품이 달성할 수 있는 지위를 의미한다.

지정의 목적은 MUMS(Minor Use and Minor Species) 신규 동물용 의약품의 허가 또는 조건부 허가를 위한 인센티브의 적격성을 결정하는 것이다.

지정 자격을 갖추기 위해, 신규 동물용 의약품은 주요 축종에서 경미한 사용 또는 소수 축종에서 사용하기 위한 것이어야 한다.

다른 말로, 그것은 MUMS 의약품이다.

동물의 주요 축종은 말, 개, 고양이, 소, 돼지, 칠면조, 그리고 닭이다.

(사람을 제외한) 다른 모든 동물 종은 소수 축종이다 (21 CFR 516.3).

III. 질문과 답변

지정이 어떻게 MUMS에 대해 더 많은 약품을 허가받도록 돕는가?

지정된 의약품은 해당 의약품의 상대적으로 작은 시장 규모 때문에 허가를 받지 않는 제조업체가 MUMS 의약품 개발에 대한 혜택을 받을 자격이 있도록 도와준다.

MUMS 지정 의약품은 허가 또는 조건부 허가 후 7년 동안 독점 판매권을 획득할 수 있다.

지정과 관련된 독점 판매권은 해당 7년 동안 식품의약청(FDA)의 동물약품센터(CVM)가 지정한 제품과 동일한 용도로 동일한 용량 형태의 동일한 약물을 허가하거나 조건부 허가하는 것을 금지한다 (21 CFR 516.31).

지정은 또한 MUMS에 대한 신규 동물용 의약품 개발과 관련된 적격의 안전성 및 유효성 시험의 비용 지분을 돕고 있는 연방 보조금을 신청할 수 있는 자격을 제공한다.

지정은 허가 또는 조건부 허가에 필요한 안전 또는 효능 심사기준을 변경하지 않는다.

모든 동물용 의약품이 주요 축종에서 소량으로 사용하도록 지정된 것인가, 아니면 소수 축종에서 사용하도록 지정된 것인가?

아니다. 법에 따라, 이미 허가된, 조건부 허가된, 또는 지정된 신규 동물용 의약품과 동일한 용도의 동일한 용량 형태로 동일한 약물을 포함하는 경우, 신규 동물용 의약품을 지정할 수 없다.

이러한 각각의 "동일성" 조건은 연방 규정집(CFR) 제 516.3(b)절의 Title 21에 자세히 설명되어 있다.

FDA가 기능적으로 우수하다고 판단한 의약품은 동일한 용도의 동일한 용량 형태에서 동일한 의약품인 경우에도 이미 허가되었거나 조건부 허가된 의약품과 동일한 것으로 간주되지 않는다 (21 CFR 516.25(a)(3) 및 516.3(b)).

MUMS 약물이 조건부 허가를 받기 위해 지정되어야 하는가?

아니다. MUMS 의약품만 조건부 허가를 받을 수 있지만, MUMS 의약품은 조건부 허가를 받기 위해 지정될 필요는 없다.

외국 회사들이 미국에서 지정된 의약품을 받을 수 있는가?

그렇다, 하지만 21 CFR 516.22에 따라 외국 기업들은 미국 영주권을 취득한 대리인이 있어야 한다.

용도가 소량 사용인지 여부를 어떻게 확인할 수 있는가?

법의 MUMS 규정에서 의회는 소량 사용을 "소수의 동물에서 발생하거나, 제한된 지리적 영역 및 연간 소수의 동물에서만 불규칙하게 발생하는 적용증에 대해 사용하는 주요 축종에서 의약품"로 정의하였다(FFDCA § 201(pp))(21 USC 321(pp)).

21 CFR 516.3(b)를 참조하여 "제한적인 지리적 영역" 및 "불규칙하게"라는 용어의 정의를 참조하라.

FDA는 규정에 의해 각 주요 축종에 대해 "소수"를 정의하였다 (43 FR 43050 수정 21 CFR 516.3(b) 참조).

그 숫자는: 말 5만 마리, 개 7만 마리, 고양이 12만 마리, 소 31만 마리, 돼지 145만 마리, 칠면조 1400만 마리, 닭 7200만 마리이다.

약품의 용도가 소량 사용임을 입증하려면 의뢰자가 FDA에 이를 지지할 수 있는 정보를 제공해야 한다 (21 CFR 516.21).

1.1.1. 의뢰자는 의도된 질병이나 상태를 치료, 예방 또는 통제하기 위해 약물이 제공될 수 있는 연간 총 동물의 수에 대한 추정치를 제공해야 한다.

의뢰자들은 집단이나 집단 치료의 일부로 취급될 동물들을 견적서에 포함해야 한다. 의뢰자들은 또한 견적을 지원하기 위해 사용된 출처 목록을 제출해야 한다.

1.1.2. 이 연간 동물 추정치는 치료가 일부 동물에 대해서만 의학적으로 사용하는 것이 정당화될 경우 줄어들 수 있다.

이러한 감소를 이용하기 위해 의뢰자는 해당 하위집단에 대해서만 치료하는 것이 의학적으로 정당하다는 것을 입증해야 하며, 감소가 타당하다는 것을 지원하는 데 사용되는 출처 목록을 제출해야 한다.

지정 절차는 어떻게 이루어지는가?

지정과 관련된 인센티브를 받으려는 MUMS 의약품 의뢰자는 다음 정보의 서명 및 날짜가 기입된 사본 2부를 OMUMS(Office of Minor Use and Minor Species Animal Drug Development)에 제출해야 한다 (21 CFR 516.20):

- 1) 특정 지정 요청서(특정 용도를 위한 하나의 용량 형태에 하나의 약물만);
- 1) 의뢰자의 이름 및 주소, 연락 담당자 또는 미국 대리인의 이름, 의약품의 일반적 이름과 상표명(있는 경우), 의약품 출처의 이름과 주소 (즉, 활성 의약품 성분);
- 1) 제안된 용도에 대한 설명;
- 1) 약물 및 용량 형태의 설명;
- 1) 의약품의 용도와 관련하여 이용 가능한 모든 시험 데이터(긍정적, 부정적 또는 기타) 참조를 포함하여 의약품의 용도에 대한 과학적 근거에 대한 논의;
- 1) 의약품, 용량 형태 및 용도에 대한 제품 개발 계획의 구체적인 설명;
- 1) 주요 축종에서 소량 사용을 의도한 경우, 용도가 소량 사용임을 입증하는 문서 (위의 "용도가 경미한지 여부를 어떻게 판단할 수 있는가?" 참조);
- 1) 요청서를 제출한 의뢰자가 의약품의 개발, 생산 및 판매에 대한 실제 당사자라는 진술;
- 1) 의뢰자가 FDA가 지정에 관한 특정 정보를 공개적으로 이용할 수 있도록 할 것임을 허가한다는 진술(공개적으로 이용할 수 있는 정보는 21 CFR 516.28 참조).

FDA는 다음의 경우에 MUMS 의약품 지정 요청을 거절할 것이다 (21 CFR 516.25):

- 1) 해당 약품은 소수 축종에 사용하기 위한 것이 아니며, FDA는 해당 약품이 주요 축종에 대한 소량 사용을 위한 것임을 입증할 증거가 불충분하다고 판단한다;
- 1) 해당 약품은 이미 MUMS 약품이 지정된 것과 동일한 용도의 동일한 용량 형태

로 동일한 약품이다;

1) 해당 약품은 이미 허가되었거나 조건부 허가된 것과 동일한 용도의 동일한 용량 형태로 동일한 약품이다;

1) 의뢰자는 다음을 제공하지 않는다

1.1.2.1. 용도를 뒷받침하는 신뢰할 수 있는 과학적 근거;

1.1.2.2. 의약품에 대한 제품 개발 계획, 용량 형태 및 적시에 성공적인 의약품 개발로 이어질 수 있음을 입증하기에 충분한 계획 준수에 관한 정보;

1.1.2.3. 21 CFR 516.20에서 요구하는 기타 정보 (위 목록)

의뢰자는 지정된 약품이 이전에 지정된 것과 동일한 용도 및 용량 형태로 허가되거나 조건부 허가된 경우에만 시장 독점권을 받는다.

그러나 의뢰자는 허가 또는 조건부 허가 전에 지정된 용도의 개정을 요청할 수 있다.

이 요청은 FDA가 1) 초기 지정 요청이 선의로 이루어진 것으로 판단할 경우 2) 예기치 않은 시험 결과에 따른 개정, FDA 권고사항 또는 그 밖의 예기치 않은 개발사항 3) 소량 사용 약품에 대해, 용도의 변경이 약품의 소량 사용 상태를 변경하지 않는 것으로 판단할 경우 허가될 것이다 (21 CFR 516.26).

OMUMS는 어떤 조건에서 지정을 종료하는가?

허가된 후, MUMS 약품의 지정은 종료된다(21 CFR 516.29):

1) 허가 또는 조건부 허가를 위한 적극적인 추구를 중단하기로 한 결정을 의뢰자가 FDA에 통보하는 경우;

1) 허가 또는 조건부 허가된 의약품의 제조 중단 결정을 의뢰자가 FDA에 통보하는 경우;

1) 독점 판매권의 7년 만료 시;

FDA는 의약품 지정을 중단할 수 있다 (21 CFR 516.29):

1) FDA가 의뢰자가 기업 실사와 함께 허가 또는 조건부 허가를 적극적으로 추구하지 않는다고 판단하는 경우(예: 연간 경과 보고서를 제공하지 않음);

1) FDA가 의뢰자가 지정된 요구(법 제573절 및 21 CFR 516.36에서 지정)를 충족하기에 충분한 양의 허가 또는 조건부 허가된 약품을 제공할 수 없다고 결정하는 경우;

1) FDA가 지정 요청이 물질적 사실에 대한 허위 진술을 포함했음을 발견한 경우;

1) FDA가 지정 요청에서 재료 정보가 누락되었음을 발견한 경우;

1) FDA가 실제로 해당 약품이 요청서 제출 시점에 지정 대상이 아니었음을 발견한 경우(약품이 소량 사용으로 지정된 경우, 해당 약품을 투여할 수 있는 동물의 수가 후속적으로 증가되었다고 해서 지정이 종료되지 않는다. 21 CFR 516.29(h) 참조);

1) MUMS 지정 약품이 허가 또는 조건부 허가되기 전에 동일한 용도에 대해 동일한 용량 형태의 동일한 약품이 다른 의뢰자에 대해 허가 또는 조건부 허가된 경우;

1) FDA가 의약품 신청에 대한 허가 또는 조건부 허가를 철회하는 경우.

허가되거나 조건부 허가된 약품의 경우, MUMS 약품 지정의 종료는 의뢰자의 독점적 판매권을 종료하지만 약품에 대한 신청의 허가나 조건부 허가를 철회하지 않는다 (21 CFR 516.29(g)).

지정이 종료되면, FDA는 의뢰자에게 서면으로 통지하고 종료에 대해 공개 공지한다 (21 CFR 516.29(i)).

독점 판매권은 언제 적용되는가?

지정된 MUMS 약품에 대한 독점 판매권의 기간은 FDA 허가 문서에 명시된 허가 또는 조건부 허가 날짜에 시작되며 일반적으로 7년 동안 지속된다 (21 CFR 516.31(a)).

FDA는 의뢰자 또는 미국 영주권이 있는 대리인에게 독점 판매권의 개시에 대한 서면 통지를 보내고 이 정보를 공개한다 (21 CFR 516.34).

위에서 언급한 바와 같이, 동일한 용도에 대해 동일한 용량 형태의 동일한 약품이 경쟁 의뢰자에 대해 허가 또는 조건부 허가를 받은 경우 허가되지 않은 약품의 지정이 종료될 수 있다.

이 경우, 어느 의뢰자도 지정과 관련된 인센티브를 받을 수 없다.

독점 판매권의 부여에도 불구하고, FDA는 다음과 같은 경우 동일한 용량 형태 및 동일한 용도에 대해 동일한 의약품에 허가 또는 조건부 허가할 수 있다:

- 1) FDA가 위에서 설명한대로 MUMS 약품 지정을 종료하는 경우;
- 1) FDA가 어떠한 이유로든 지정된 약품에 대한 신청서의 허가 또는 조건부 허가를 철회하는 경우;
- 1) 지정된 약품의 의뢰자가 FDA가 7년 만료 전에 다른 신청을 허가하거나 조건부 허가할 수 있는 서면 동의를 제공하는 경우;
- 1) 지정된 약품의 의뢰자가 법의 제 573절 및 21 CFR 516.36에 따른 충분한 양의 약품을 제공하지 않는 경우.

지정 절차는 동물용 의약품 사용료를 적용받고 있는가?

아니다. 지정 절차는 동물용 의약품 사용료법(ADUFA)에 따라 제정 및 시행되는 사용료의 적용을 받지 않는다.

사용료 및 사용료 면제에 관한 자세한 정보는 Industry #170 및 #173을 참고하라.

지정 후 어떤 보고가 필요한가?

의뢰자는 지정 즉시 매년 지정된 약품에 대한 간단한 경과 보고서를 OMUMS에 제출해야 한다.

첫 번째 연간 보고서는 지정이 허가된 날로부터 14개월 이내에 작성되어야 하며, 이후 보고서는 매년 첫 번째 보고서가 제출되는 날까지 작성되어야 한다.

연간 보고서는 1) 연구의 상태와 결과에 대한 간략한 요약, 2) 차기 연도의 조사 계획에 대한 설명, 3) 지정에 영향을 미칠 수 있는 개발에 대한 간략한 논의(예: 안전성 또는 유효성의 예기치 않은 문제를 나타내는 과학적인 발견)를 포함하는 약품 개발 절차의 간략

한 설명을 포함해야 한다 (21 CFR 516.30).

제품을 동시에 지정하고 인덱싱할 수 있는가?

그렇다. 의뢰자는 허가 또는 조건부 허가를 동시에 추구하면서 지정된 제품을 인덱싱할 수 있다.

인덱싱은 산업동물이 아닌 소수 축종을 위한(혹은 일부 소수 축종의 초기 성장 단계를 위한) 신규 동물용 의약품의 합법적 시판의 대안 수단이다.

인덱싱 프로세스에 대한 자세한 내용은 21 CFR Part 516, Subpart C -- *Index of Legally Marketed Unapproved New Animal Drugs for Minor Species*를 참조하라.

또한 CVM Guidance for Industry #201, Small Entities Compliance Guide – The Index of Legally Marketed Unapproved New Animal Drugs for Minor Species를 참조하라.

누구에게 도움을 요청할 수 있는가?

MUMS 동물용 의약품 개발실(OMUMS) 240-402-0565로 전화하라.

본 실은 소수 축종이나 주요 축종에서 소량 사용을 목적으로 하는 신규 동물용 의약품의 허가, 조건부 허가 또는 인덱싱을 촉진하기 위한 목적으로만 존재한다.

본 실은 지정, 인덱싱, 소량 사용 결정 및 MUMS 이해당사자에 대한 지원을 담당한다.

첨부 4. 동물용의약품 신약의 조건부 허가 확대 적격 기준

동물용 의약품 신약의 조건부 허가 확대 적격 기준 산업체 지침

I. 서론

본 지침은 Federal Food, Drug, and Cosmetic Act(FD&C법) 제 571조에 따라 주요 축종에 대한 특정한 주요 용도의 동물용 신약(이하 "의약품"이라 한다)의 조건부 허가를 추구하는 데 관심이 있는 산업체 및 잠재적 산업체를 대상으로 한다.

2018년 개정된 Animal Drug and Animal Generic Drug User Fee에 의해 FD&C법 571조는 ① 주요 축종에서 소량 사용과 소수 축종에서의 사용(MUMS)에 대한 조건부 허가 자격을 확대하는 조항 뿐만 아니라 ② 동물 또는 사람에서 미충족된 의료수요를 보충하기 위한 의약품 또는 ③ 효과의 입증을 위해서 복잡하거나 어려운 시험이 요구되는 의약품, 또는 ④ 생명을 위협하는 질병에 사용되는 의약품 개발을 장려하기 위해 주요 축종에서 사용되는 용도의 의약품에 대한 조건부 허가를 확대하는 조항을 포함하고 있다.

이 지침 전체를 통해 CVM은 MUMS 용도로 허가받지 않은 동물용의약품을 조건부로 허가하는 과정을 "조건부 허가 확대"라고 지칭한다. "조건부 허가 확대"라는 용어는 MUMS 용도로 허가가 진행되는 동물용의약품(즉, MUMS 용 동물용의약품)과 관련된 조건부 허가 신청에는 적용되지 않는다.

이 지침의 목적은 조건부 허가 확대를 위한 법적 적격성 기준을 더욱 명확히 하기 위해 FD&C법 571조에 기재된 다음 용어의 정의를 내리는 것이다.

- "위험하거나 생명을 위협하는 질병 또는 상태"
- "동물이나 사람의 미충족 의료수요" 및
- "복잡하거나 어려운 시험"

CVM은 신청인이 확장된 조건부 허가를 위한 적격성 결정을 요청하기 위한 절차를 별도의 지침 문서에 기술하고자 한다.

동물용의약품에 대한 확장된 조건부 허가에 관심이 있는 산업체 등은 약물 개발 과정 초기 단계 및 이 지침과 관련하여 추가정보가 필요한 경우 CVM의 신약평가부서(ONADE)와 협의해야 한다. 확장된 조건부 허가 절차에 대해 질문이 있는 경우

AskCVM@fda.hhs.gov으로 문의하십시오.

신약평가부서의 프로젝트 매니저(PMs)들이 약품 신청인 및 신청예정자들과의 접촉하는 중심역할을 하고 약품의 검토절차와 신약평가부서의 규제 절차에 대한 정보를 제공한다.

이 지침에서 “완전승인”(full approval) 혹은 “안전하게 인정된”(fully approved) 용어는 FD&C 법의 512(b)부분에 따라 제출된 신청서를 승인할 때 사용된다.

일반적으로 FDA의 지침 문서는 법적인 강제적인 책임을 부과하지 않는다. 대신에 본 지침은 특별한 규제 혹은 법적인 요구 사항이 기술되지 않으면 본 지침에 대한 FDA의 현재 생각을 기술하고 있다.

I. 배경

2004년 FD&C 법의 571조가 제정되어 MUMS 법이 발효되면서 소수 축종 (말, 개, 고양이, 소, 돼지, 칠면조 및 닭 제외) 또는 주요 축종에서 소규모 사용 약품(즉, MUMS 약품)의 조건부 허가를 허용했다. 주요 축종에서 사용하도록 허가된 약물이 MUMS 법에 따라 조건부 허가를 받을 수 있도록 하려면, 그 약물은 사용량이 많지 않아야 한다. "소규모 사용"이라는 용어는 FD&C 법 201(pp)에 정의되어 있다.

¹ FD&C Act의 201부분에 따라 주요 축종은 소, 말, 돼지, 닭, 칠면조, 개, 고양이를 말하며; 소수 축종이란 사람 이외의 동물로서 주요 축종이 아닌 종을 말한다.

² FD&C Act의 201부분에 따라 소량사용(minor use)은 주요 축종에서 자주 발생하지 않는 적용중, 소수의 동물 혹은 제한된 지역 그리고 매년 소수의 동물에서 사용하려고 하는 동물약품을 말한다.

³ 2013년 6. 13일 동물 약품 및 복제 동물 약품 사용자 수수료 재인가 법령이 제정되어 공포되었다. 2013년에 FDA가 동물용 의약품 수수료 프로그램(ADUFA III)의 세 번째 승인과 함께 작성한 목표 서한에서, FDA는 FD&C 법 571조의 조건부 허가 개념을 FD&C 법의 MUMS 조항에 따라 조건부 허가를 적용받지 못하는 다른 적절한 범주의 의약품으로 확장하기 위해 가능한 법적 개정을 추구하는 것이 적절한지 검토하기로 합의했다. FDA는 공개 과정을 통해 이해 관계자들과 협력하여 조건부 허가 경로의 확대 가능성을 검토했다.

2018년, 의회는 FDA의 동물 약품 수수료 프로그램을 5년 더 재허가하는 법을 제정했다. 이 법률은 또한, 확대된 조건부 허가 (즉, 특정 비 MUMS 의약품에 대한 조건부 허가)을 위한 규정을 포함하도록 FD&C 법의 571조를 개정하고 확대된 조건부 허가를 하기 위한 적격성 기준을 더욱 명확히 하기 위한 지침 또는 규정을 FDA에 발행하도록 지시했다. CVM이 이 가이드라인에 명시된 “심각한 또는 생명을 위협하는 질병 또는 상태” 및 “동물 또는 사람의 미충족 의료수요”의 정의를 작성하면서

CVM은 '심각한 또는 생명을 위협하는 질병 또는 상태' 및 '동물 또는 사람의 미충족 의료수요'의 정의를 2014년 5월 FDA의 의약품 평가연구센터와 생물평가연구센터에서 발간한 “Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics”라는 산업체 가이드라인에서 제시하였다.

MUMS 또는 비 MUMS 의약품에 대한 조건부 허가를 통해 산업체 등은 의약품이 안전하고 완전허가 기준에 따른 제조 되었음을 증명하고 약효에 대한 합리적인 기대가 있음을 입증한 후 합법적으로 판매할 수 있다. 산업체 등은 조건부로 허가된 MUMS 또는 비 MUMS 약물을 최대 5년간 시판하는 동시에 실질적인 효과의 증거를 입증하는 데 필요한 나머지 자료를 수집할 수 있다. 이 법령은 조건부 허가를 유효하게 유지하기 위해 조건부 허가를 매년 갱신할 것을 요구하고 있다(FD&C 법 섹션 571(d) 참조). 갱신을 받으려면 조건부로 허가된 MUMS 또는 비 MUMS 약물의 산업체 등은 완전허가를 위한 약효 기준을 충족하기 위해 충분한 자료를 수집해야 한다(FD&C 법의 섹션 571(d)(2) 참조).

확대된 조건부 허가를 위한 적격 기준은 다음과 같다.

I. 확대된 조건부 허가 자격

A. 법령상 기준 (Statutory Criteria)

2018년 동물용 의약품 및 동물용 의약품 복제약 수수료 개정안 제304조는 특정한 비 MUMS 약물이 조건부 허가를 받을 수 있도록 조건부 허가 경로를 확대했다. 위에서 설명한 바와 같이, 본 지침의 목적상, CVM은 비 MUMS 약물을 조건부로 허가하는 절차를 "확대된 조건부 허가"라고 한다. 확대된 조건부 허가를 받기 위해 FD&C 법 571(a)(1)(A)(ii) 은 비 MUMS 약물이 다음 두 가지 기준을 충족해야 한다.

1. 이 약은 심각하거나 생명을 위협하는 질병이나 상태를 치료하거나 동물이나 사람의 미충족된 의료수요를 해결하는 것을 목적으로 한다.
2. 약효를 입증하기 위해 복잡하고 어려운 시험들이 필요하다.

FD&C 법 571(a)(3)(A) 는 조건부 허가절차를 형질전환 동물에 적용할 수 없다고 명시하고 있다. '형질전환 동물'은 FD&C 법 제571조(j)에서 '유전체가 의도적으로 체외에서 변형된 염기서열을 포함하는 동물 및 해당 동물의 자손'으로 정의된다. 단, '형질전환동물'이라는 용어는 선택 교배를 통하여 유전체의 염기서열을 단독으로 변형한 동물을 포함하지 않는다. FD&C 법 571조에 정의된 대로 동물의 의도적인 유전체 변화(IGA, intended genomic alteration)는 '형질전환'을 포함한다. 단, "IGA"는 "형질전환"보다 더 포괄적인 용어이며 형질전환의 정의를 충족하지 못하는

변경 유형(예: 결손, deletion)을 포함할 수 있다. 따라서 동물의 IGA는 조건부 허가를 받을 수 있습니다. 또한 FDA는 후대로 유전되지 않은 유전자 변형을 포함한 동물을 FD&C법 제571조(j)의 의미에서의 "형질전환 동물"로 간주하지 않는다. IGA 및 기타 새로운 기술에 대해서는 CVM와 제품이 조건부 허가를 받을 수 있는지 여부를 협의할 것을 권장한다.

FD&C 법 제571조(a)(3)(B) 는 항균제 원료 성분을 함유한 의약품은 확대된 조건부 허가를 받을 수 없다고 명시하고 있다.

FD&C 법 제571조(a)(1)(B) 는 FDA가 확대된 조건부 허가를 위해 FD&C 법 제571조에 명시된 기준을 더욱 명확히 하도록 하고 있다. III조 B의 이 지침에 따라 FD&C 법 제571조의 확대된 조건부 허가 규정을 실시하기 위한 용어의 정의를 다음과 같이 정의한다.

- "위험하거나 생명을 위협하는 질병 또는 상태"
- "동물이나 사람의 미충족 의료수요" 및
- "복잡하거나 어려운 시험"

A. 정의

1. 심각하거나 생명을 위협하는 질병 또는 상태

FDA는 "심각하거나 생명을 위협하는 질병 또는 상태"를 일상적인 기능에 상당한 영향을 미치거나 대상 동물의 폐사율과 관련된 질병 또는 상태를 의미한다. 질병이나 상태가 지속적이거나 재발하지 않는 한, 오래 지속되지 않거나 저절로 치료되는 질병은 일반적으로 해당하지 않는다. 질병이나 상태가 심각한지는 생존, 일상적인 기능, 또는 치료하지 않고 방치할 경우 질병이 덜 심각한 상태에서 더 심각한 상태로 진행될 가능성 등과 같은 요소에 대한 영향을 바탕으로 임상적으로 판단되는 문제이다. 질병이나 상태는 약물을 투여받는 대상 동물에 미치는 영향의 정도, 질병에 걸린 동물을 통한 인체 감염 또는 축산물 공급에 미칠 수 있는 악영향 등 사람에게 영향을 미칠 가능성에 따라 심각하다고 간주될 수 있다.

다음은 경우를 심각하거나 생명을 위협하는 질병 또는 상태로 간주한다.

- 대상 동물의 일상적인 기능에 상당한 영향을 미치는 폐사율 또는 이환율과 관련된 질병 또는 상태, 또는
- 약물을 투여받는 대상 동물에게도 위해의 위험이 있는지 여부와 관계없이 사람에게서 심각하거나 생명을 위협하는 질병이나 상태를 발생시킬 위험이 있는 인수공통 질병 또는 상태, 또는
- 개별 동물에 대한 질병 또는 상태의 영향이 경미 하더라도 축산물 생산에 있어 지역적 또는 국가적 지장을 초래할 위험이 있는 축산물 생산동물에서의 광범위한 질병 또는 상태.

1. 동물과 사람에서 미충족된 의료수요

FDA는 "동물 또는 인간의 미충족 의료수요"("unmet animal or human health need")란 활용 가능한 치료 방법에 의해 치료, 관리 또는 예방이 적절히 다루어지지 않는 질병 또는 상태를 의미한다. 이는 개인 또는 한정된 동물 또는 인간 집단에 영향을 미치는 질병 또는 상태 및 동물 또는 인간의 건강에 보다 광범위하게 영향을 미치는 상태(예: 항생제 내성)이다.

이 지침의 목적을 위해, 질병이나 상태는 이용 가능한 치료법에 의해 치료, 통제 또는 예방이 "적절하게 다루어지지 않는" 것입니다.

이 지침의 목적상, 질병이나 상태에서 다음 두 가지 경우와 같이 이용 가능한 치료법에 의한 치료, 통제 또는 예방이 "적절하지 다루어지지 않은" 것들이다.

- 1) 약물에 대해 제시된 것과 동일한 용도로 사용 가능한 치료법이 존재하지 않는다.
- 2) 동일한 용도를 위해 사용 가능한 치료법이 존재하지만 확대된 조건부 허가가 필요하다.

즉, 확대된 조건부 허가가 이용 가능한 치료법보다 의미 있는 이점을 제공할 것으로 예상할 수 있다.

본 지침의 목적상, "이용 가능한 치료법"은 FD&C 법 제512조에 따라 허가된 제품, 미국 농무부에 의해 허가되거나 환경보호청에 의해 등록된 제품으로, 현재 미국에서 확대된 조건부 허가가 제안된 약품과 동일한 용도로 사용하기 위해 판매되고 있는 것이다.

⁷ 인수공통 질병(인수공통감염병으로 알려짐)은 사람과 동물이 공유하는 병원체의 감염되어 발생한다

허가 외 사용에 대한 안전성과 유효성에 대한 실질적인 증거가 확립되지 않았기 때문에 허가된 동물용 또는 인체용 의약품의 허가 외 사용은 "이용 가능한 치료법"으로 인정되지 않는다는 점에 유의해야 한다. 또한, 약효의 실질적인 증거가 입증되지 않았기 때문에 조건부로 허가된 약물은 "이용 가능한 치료법"으로 간주되지 않는다.

이 지침의 목적상, "장점"은 조건부 허가를 요구하는 약물이 이용 가능한 치료법보다 다음의 장점 중 하나 이상을 제공할 것으로 합리적으로 기대된다는 것을 의미한다.

- a. 이용 가능한 치료법과 비교하여 관련 질병 또는 상태에 대하여 임상적으로 개선된 약효를 보인다.
- b. 해당 질병 또는 상태에 대해 사용 가능한 치료법이 적용되지 않았을 때보다 질병 또는 상태에 임상적으로 유의한 효과를 보인다.
- c. 이용 가능한 치료를 받을 수 없는 동물의 관련 질병 또는 상태에 대해 동등한 약효를 보인다.
- d. 사용 가능한 치료법의 안전성을 향상하면서도 필적하는 약효를 보인다.

예시:

- (i) 이용 가능한 치료법과 비교하여 독성이 심각하지 않다
 - (i) 심각한 질병이나 상태에 대한 치료를 중단시킬 수 있는 독성을 보이지 않는다.
 - (i) 타 약물과의 유해한 상호작용 가능성을 감소시킨다.
- e. 관련 질병이나 상태에 대한 **유익한 효과 개선에 필요한 다른 치료법과 병용 시 안전하다.**

1. 복잡하거나 어려운 시험이나 시험들

CVM은 실제적인 약효를 입증함에 있어 다음 요소 중 하나 이상에 해당된다면 시험이 복잡하거나 어려운 것인지를 사례별로 판단하려고 한다.

a. 질병 또는 상태의 특성상, 유효성의 실질적인 증거를 제공할 수 있는 충분한 수의 적합한 동물을 시험에 사용하는 것이 비정상적이며 시간이 오래 걸리거나 어렵다. 다른 가능한 요인들 중에서, CVM은 다음 요인들을 통해 이 결정을 내리는 데 적용되는 정도를 고려하려고 한다:

- 질병 또는 상태의 산발적인 발생
- 임상 증상 및 경과 예측 불가능
- 질병 또는 상태 진단의 어려움
- 질환 유도 모델연구와 같은 대체가능 수단이 부족한 경우

질병이나 상태의 특징에 근거하여 충분한 수의 적격 동물을 등록하는 것이 비정상적으로 시간이 많이 소요되는지 또는 어려운지를 결정할 때, 질병이나 상태의 특성에 근거하지 않는 등록을 제한하는 다른 요인(예: 소유자의 동물 사용 거부, 의약품의 안전성과 관련한 엄격한 포함 기준)은 고려되지 않는다.

b. 시험에 비정상적으로 많은 수의 동물의 수요와 같은 물류 상의 제한조건과 첨단 기술이나 복잡한 기술이 필요한 시험으로 인해 약효 입증은 비정상적으로 어렵거나 복잡한 연구.

c. 연구를 수행하기 위해 약효의 종말점 (endpoint) (예: 임상적 종말점, 바이오마커)을 개발하고 검증해야 한다.

d. 약효를 적절히 평가하기 위한 새로운 방법(예: 복잡한 동물 모델, 기술 또는 진단 검사방법)을 개발하고 검증하거나 입증해야 한다.

e. 대상 질병 평가 종료 시점은 만성적으로 진행되는 질병 또는 개별 동물에 대한 효과평가가 장기간(일반적으로 1년 이상) 지속됨에 따라 지연될 수 있다. CVM은 이 점을 고려하여 연구 기간 중에 질병 또는 상태를 모니터링하는 빈도 및 복잡성(물류적 또는 기술적 어려움 포함)을 고려하려 한다.

f. 질병의 치료가 일정 기간 (일반적으로 1년 이상) 지연되어 질병의 치료를 위한 약물의 투여 기간이 연장되는 경우 그만큼 평가 기간이 연장될 수 있다.

CVM은 이 점을 고려하여 연구 기간 중에 질병 또는 상태를 모니터링하는 빈도 및 복잡성(물류적 또는 기술적 어려움 포함)을 고려하려 한다.

g. 약물은 동물에서 사람으로 인수공통 질병의 전염을 완화하기 위해 사용되며, 효과의 사람 측면을 평가하기 위한 시험을 수행해야 한다.

생물학적 동등성: 혈액 수준- 생물학적 동등성 시험

산업체 지침서

목차

- I. 서론
 - A. 목적
 - B. 배경
 - C. 범위
- II. **생체 내** 프로토콜 개발
 - A. 제품선택
 - B. 용량선택
 - C. 투여경로 선택
 - D. 시험설계 고려사항
 - 1. 교차 시험 대 병렬 시험설계
 - 2. 반복 시험설계
 - 3. 연속 시험설계
 - 4. 단일 용량 대 다중 용량 시험설계
 - E. 대상 및 종 선택
 - F. 식이 상태
 - G. 분석에서 자료 제외
 - H. 샘플 규모 결정
 - I. 혈액 채혈 일정
 - J. 혈액 수준 BE 매개변수
 - K. 분석물의 정의
 - 1. 전구약물
 - 2. 거울상 이성질체

L. 생물학적 분석법 밸리데이션

III. 통계적 분석

A. 통계 모델

B. Ln-변환

C. 용량 정규화

D. 신뢰 구간 허용 기준

E. 통계 보고서

IV. 용어 사전

V. 부록

참조

I. 서론

A. 목적:

이 지침은 동물용 의약품에 대한 생체 내 혈액 수준 생물학적 동등성(BE)과 관련된 자료 권장 사항을 일치화시키기 위한 것입니다. 이 목표를 달성하기 위해 지침은 다음 주제를 다룹니다:

- BE의 일치된 정의
- 과학적으로 합리적인 혈액 수준 BE 시험 설계를 개발할 때 고려해야 하는 요인/변수
- 혈액 수준 BE 시험 보고서에 포함되어야 하는 정보.

동물용 의약품 국제기술조정위원회(VICH)은 의심할 여지 없이 제품 개발 및 등록에 사용되는 동물의 수를 줄이는 목표인 동물용 제품 등록에 대한 규제 권장 사항의 일치화를 통해 반복적이고 불필요한 실험을 제거하기 위해 한다.

일반적으로 FDA의 지침 문서는 법적으로 집행 가능한 책임을 설정하지 않는다. 대신, 지침은 주제에 대한 FDA의 현재 생각을 설명하며 특정 규제 또는 법적 요구사항이 인용되지 않는 한 권고 사항으로만 보아야 한다. 기관 지침에서 should란 단어의 사용은 무언가가 제안되거나 권장되지만 필수는 아님을 의미한다.

B. 배경:

이 지침에서 BE는 적절하게 설계된 시험에서 유사한 조건에서 동일한 물의 용량으로 투여했을 때 작용 부위에서 활성 성분(API) 또는 그 대사물의 생체 이용률에 차이가 없는 것으로 정의된다(미리 정의된 허용 기준 내). 제품 BE를 입증하기 위한 대체물로 혈액 약물 농도를 사용할 때 혈액에서 측정할 때 “동등한” 속도와 약물 흡수 정도를 갖는 두 제품이 치료적으로 구별할 수 없고 따라서 임상 환경에서 상호 교환할 수 있다는 기본 가정이 있다.

동물 종에서 제품 BE의 결정은 수많은 통계적, 논리적, 규제적 문제를 제시할 수 있다. 이러한 문제를 해결하고 제품 BE를 정의하기 위한 각 기준에서 국제적 차이는 자료 교환의 어려움과 과학적 혼란으로 이어질 수 있다. 따라서 일치된 지침의 개발은 기본 약동학(PK), 시험 설계 고려 사항 및 BE 결정의 기반이 되는 통계 원칙에 대한 전 세계 수의사회 이해를 통합할 것입니다. 본질적으로 지침은 대부분의 경우를 다루지만 모든 가능한 상황은 아닙니다. 적용 가능한 법령 및 규정의 요구 사항을 충족하는 경우 대체 접근 방식을 사용할 수 있다.

C. 범위:

이 지침은 동물용 의약품에 대한 생체 내 혈액 수준 BE 측정과 관련된 시험 설계 및 원칙에 중점을 둡니다. 다음 항목은 이 지침의 범위를 벗어납니다.

- 생물학적 면제
- 바이오매스 제품
- 치료 단백질 또는 펩타이드
- 약용 프리믹스
- 약리학적 종점 시험
- 임상 종점 시험
- 체외 용출 시험
- 인체 식품 안전성
- 혈액 농도가 작용 부위의 약물 수준을 나타내지 않을 수 있는 제품. 예로는 국소 활성 제제, 유선내 제품, 작용 부위에서 API를 직접 방출하는 복합 약물 전달 시스템의 정맥내 투여가 있다.
- 기호성 또는 활기 시험 (예: 경피 제품, 약용 블록)와 같은 지원 시험의 잠재적 필요성.
- 다중 채혈이 어려운 동물 종 (예: 물고기, 꿀벌 등)

이 BE 지침의 범위를 벗어난 주제를 다루기 위해 적절한 경우 다른 지침 문서를 따라야 합니다.

BE는 제네릭(시험)과 대조 제품의 비교뿐만 아니라 제품 개발에도 관련이 있다. 예를 들어, BE 또는 상대적 생체이용률 평가는 다른 제형, 약제학적 형태, 투여 경로 그리고 중추 임상 시험 대 초기 임상 시험에서 사용되는 제형 비교 사이를 연결하는데 사용할 수 있다.

용어집은 이 지침에 사용된 다양한 용어의 정의를 제공하고 지방 관할에서 사용할 수 있는 지침에 적용될 수 있는 몇 가지 동의어를 제공합니다.

부록은 지침에 설명된 과학 및 통계 개념에 대한 추가 설명을 제공합니다. 기타 관련 VICH 지침을 참고해야 합니다.

샘플 크기 추정 BE 자료 통계 분석 및 순차적 분석을 설명하는 표본 예제는 “VICH 생체 내 생물학적 동등성 지침 GL52에 설명된 통계 개념을 설명하기 위한 보충 예”라는 별도의 지원 문서에서 제공된다. 다음 URL에서 찾을 수 있다:<http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM415701.pdf>.

보충 자료에 제공된 예제는 정보 제공의 목적으로만 사용된다.

이 지침 전체에서 혈액, 혈장 및 혈청이라는 용어는 같은 의미로 사용할 수 있다.

II. 생체 내 프로토콜 개발

모든 BE 시험은 생성된 자료의 신뢰성을 보장하는 방식으로 수행되어야 합니다. 국제적으로 허용되기 위해서는 ¹ BE시험은우수실험실관리기준(GLP) 원칙에 따라 수행되어야 합니다.

A. 제품 선택:

BE에 대한 제품 선택 또는 참조 제품 개발 중에 수행된 상대적 생체이용률 시험은 정의되지 않은 반면, 다음 조건은 일반적으로 제네릭 동물용 의약품의 승인을 지원하는 BE 시험의 제품 선택에 적용된다:

- BE 시험은 동일한 API를 포함하는 시험 및 참조 제품에 대해 수행해야 합니다.
- 시험 제품은 판매될 제품의 최종 제형을 대표해야 합니다.
- 참조 제품은 제네릭 제품 승인이 필요한 관할권 내에서 승인된 동물용 의약품과 관련된 로트에서 나온것이어야 합니다.
- 시험 및 참조 제품의 API 함량은 BE 시험을 수행하기 전에 분석되어야 합니다. 국제적으로 허용되기 위해서는 시험 제품과 참조 제품을 얻은 배치의 분석 함량이 서로 $\pm 5\%$ 이상 차이가 나지 않는 것이 좋습니다.
- 생체 내 BE 시험에 사용하려면 달리 정당화되지 않는 한 시험 제품은 생산 규모의 최소 1/10 배치에서 유래해야 합니다.
- 용출과 같은 API의 중요한 품질 속성에 대한 특성화 및 사양은 BE가 입증된 시험 배치에서 설정해야 합니다.

시험 보고서에는 참조 제품명, 함량(분석된 함량 포함), 제형, 배치 번호, 유효일(있다면) 및 구매 국가가 포함되어야 합니다. 시험 제품명, 함량(검정 함량 포함), 제형, 조성, 배치 크기, 배치 번호, 제조 일자 및 유효 일자(있다면)를 제공해야 합니다.

B. 용량 선택:

혈액 수준 BE 시험의 경우 시험 및 참조 배치의 분석 내용과 반대로 표시된 용량에 따라 동물에게 투여하는 것이 좋습니다.

혈액 수준 BE 시험은 일반적으로 참조 제품에 대해 승인된 최고 라벨 용량(예:

mg/kg)에서 수행해야 합니다. 승인된 최고 용량을 사용하면 대부분의 경우 중요한 제형 차이를 더 쉽게 알아낼 수 있다. 그러나 대조약이 전체 용량 범위에 걸쳐 선형 약동학을 나타내는 것으로 입증될 수 있는 경우 최고 용량을 사용할 수 없는 이유에 대한 과학적 정당성이 제공되는 경우 승인된 용량을 사용할 수 있다. 시험 제품과 5% 미만의 분석 함량이 다른 대조 제품 배치를 찾을 수 없는 예외적인 경우, 자료는 용량 정규화될 수 있다. 그러한 경우, 용량 표준화 절차는 사전에 명시되어야 하고 시험 및 대조약의 분석 결과를 프로토콜에 포함함으로써 정당화되어야 합니다.

승인된 용량보다 더 많이 수행된 BE 시험은 측정 가능한 혈액 수준을 달성하기 위해 승인된 최고 용량의 배수가 필요할 때 적절할 수 있다. 일반적으로 최대 용량은 참조 제품에 대해 승인된 최고 용량의 3배로 제한된다. 참조 제품은 승인된 용량 수준보다 높은 수준에서 적절한 안전 한계를 가져야 하고 선형 PK를 나타내야 한다 (즉, 포화 흡수 또는 제거 과정이 없음). 이 경우 용량 선택에는 과학적 정당성이 수반되어야 합니다.

치료 범위에 걸쳐 용량 증가(비선형 동역학)와 함께 AUC가 비례적으로 증가하지 않는 참조 제품의 경우 다음을 고려해야 합니다:

- 제품 흡수가 포화 흡수 과정에 의해 제한될 수 있다는 증거가 있는 경우, 이는 가장 높은 표지 용량으로 투여될 때 생물학적 동등성으로 나타나는 두 가지 제형으로 이어질 수 있지만 더 낮은 승인된 투여량으로 투여될 때 생물학적 동등성에 실패합니다. 이러한 상황을 피하기 위해 승인된 최고 용량보다 적은 용량을 사용하는 것이 바람직합니다. 이 경우 선량의 선택과 함께 과학적 정당성이 있어야 합니다(선량이 선형 범위 내에 있음을 보여줌).
- 낮은 용해도로 인해 치료 범위에 걸쳐 비선형성이 있는 경우, 가장 높은 표지 용량과 가장 낮은 표지 용량(또는 선형 범위의 용량) 모두에서 BE를 설정해야 합니다. 즉, 이 상황에서 두 가지 BE 시험이 권장될 수 있다.

교차 시험에서는 모든 시험 기간 동안 각 동물에 동일한 총 용량을 투여해야 합니다. 체중 변화가 클 것으로 예상되는 드문 상황에서 용량 조절 사용(예: 피험자 내 비교를 편향시킬 수 있는 기간 1 대 2의 약물 흡수, 분포, 대사 또는 제거의 차이의 위험이 있는 빠르게 성장하는 동물에서 수행된 시험)는 사례별로 검토해야 합니다.

해당되는 경우, 투여량은 고체복용 형태의 가용 강도에 기초하여 반올림하거나 투여 장비의 가장 가까운 사위 부분으로 반올림해야 합니다.

고체복용형태는 시험을 편향시킬 수 있는 방식으로 조작해서는 안된다(예: 동일한 용량을 달성하기 위해 분쇄 또는 파일링). 분할된 섹션의 균일성이 제약/제조 자료(예: 반쪽의 함량 균일성)에 의해 뒷받침될 수 있는 경우 분할선을 따라 정제를

나누는 것이 적절할 수 있다. 참조 제품의 경우 제조 또는 의약품 자료가 없는 경우 제품 라벨에 포함된 정보를 정제 조작 허용 기준으로 사용할 수 있다.

시험 보고서에는 시험의 각 기간에 각 동물에 투여된 표시 용량이 포함되어야 합니다.

C. 투여 경로 선택:

생체 내 BE 시험을 수행할 때 달리 정당화 되지 않는 한:

- 시험 및 참조 제품에 대해 동일한 투여 경로 및 투여 부위를 사용
- 참조 제품에 대해 승인된 각 투여 경로에 대해 별도의 BE 시험을 제출

D. 시험 설계 고려사항:

1. 교차 시험 대 평행 시험 설계:

2 주기, 2 단계, 교차 시험은 시험 변동성의 주요 원인인 약물 흡수율, 약물 제거율, 약물 분포 부피의 피험자 간의 차이를 제거하기 때문에 혈액 수준 BE 시험에서 일반적으로 사용된다. 시험 설계는 다음과 같다:

기간	순서 A	순서 B
1	시험	참조
2	참조	시험

기간 효과에 의한 잠재적 교란을 제거하려면 2개 기간 교차 시험의 설계에 2개의 단계가 포함되어야 한다.

교차 설계가 무효화될 수 있는 잠재적 위험으로 인해 기간 1에 투여된 치료는 기간 2 동안 투여된 치료와 관련된 약동학에 영향을 미치지 않아야 합니다. 이러한 이유로 휴약 간격의 기간은 약물 및 그 대사산물이 다음과 같은지 확인해야 합니다. 본질적으로 신체에서 제거되고, 기간 2에 투여된 약물이 시험 대상에 의해 처리되는 방식을 변경할 잔류 생리학적인 효과가 없다. 따라서 투여 전 농도가 없다는 증거 외에도 이월 효과의 위험을 최소화하기 위해 세척 간격의 기간은 API 및 그 대사물의 혈액 말기 제거 반감기의 5배 이상이어야 합니다. (대사 산물이 두번째 기간에 모화학물질의 약동학에 영향을 미칠 수 있다는 징후가 있는 경우)

내인성 물질을 다룰 때, 이월 효과의 존재를 정량화하기가 매우 어렵습니다. 따라서, 휴약 기간이 적절한지 확인하기 위해 주의를 기울여야 합니다. 휴약 기간의 길이는 프로토콜에서 사전에 다루어지고 타당성을 보여주어야 합니다. 내인성

물질의 경우 기간 1의 투여 전(기준) 약물 농도는 기간 2의 투여 전 농도와 비슷해야 합니다.

평행 시험 설계는 다음과 같은 상황에서 바람직합니다:

- 모 화학물질 및/또는 그 대사산물이 기간 2에 투여된 제품의 생체이용률을 변경할 수 있는 동물의 생리학적 변화(예: 간 미세소체효소 유도, 혈류 변경)를 유도합니다.
- 모 화학물질 및/또는 대사산물 또는 의약품(예: 플립플랍 역동학)이 말기 반감기가 너무 길어서 기간 2 투여 시 혈액에 잔류 약물이 존재할 위험이 발생합니다(즉, 휴약 기간이 실용적이지 않음).
- 2개 기간 교차 시험을 위한 휴약 기간이 시험 대상에서 상당한 생리학적 변화를 초래할 만큼 깁니다.
- 종의 총 혈액량이 한 기간 이상 동안의 혈중 농도 시간 프로파일의 기록을 방지합니다.

대체 시험 설계를 고려할 수 있다. 예를 들어:

- 반복 시험 설계(세부항목 II. D. 2 참조)
- 연속 시험 설계 (세부항목 II. D.3 참조)
- 여러 지역에서 승인을 얻기 위해 각 지역에 등록된 제품에 따라 2개의 다른 참조 제품으로 한 시험을 수행할 때 3가지 치료 교차 또는 다종의 참조 평행 시험 설계를 고려할 수 있다.

BE 시험을 수행하기 전에 규제 당국과 대안적 설계 및 해당 제안된 통계 분석 방법을 논의할 수 있다. 예비 자료 또는 문헌을 대체시험 설계를 지원하는데 사용할 수 있다.

시험이 수행되는 방법에 관계없이 설계는 프로토콜에서 사전에 설명되어야 합니다.

2. 반복 시험 설계:

반복 시험 설계는 치료법 중 적어도 한개가 반복되는 시험입니다.

많은 수의 동물을 포함하지 않고는 일반적인 교차 설계가 실현 가능하지 않을 것으로 추정되는 경우 각 그룹 내에서 3개(예를 들어 참조가 모든 대상에서 반복되는 부분 반복) 또는 4개(전체 반복, 각 피험자는 시험 및 참조 제품을 두 번씩 받음) 기간을 사용하여 반복 시험 설계를 고려할 수 있다. 일부 관할 구역에서는 반복 시험 설계를 사용하여 기준 규모의 생체 내 생물학적 동등성 접근 방식을 적용할 수도 있다. 대체 통계 접근 방식의 사용을 고려하려는 개인의 잠재적 통계 요건 및 그러한 대안적 접근 방식이 수용 가능한 것으로 간주 되는 조건에 대한 추가 정보는 개별 규제 당국에 문의해야 합니다.

3. 연속 시험 설계

제품 BE를 입증하려할 때 연속 접근 방식을 사용하는 것이 적절합니다. 연속 시험 설계를 사용할 때 초기 피험자 그룹을 치료하고 자료를 분석할 수 있다. 생물학적 동등성이 입증되지 않는 경우 추가 그룹을 모집하고 두 그룹의 결과를 최종 분석에서 결합할 수 있다.

이 접근 방식이 채택되면 실험의 전반적인 I형 오류를 보존하기 위해 적절한 조치를 취해야 하며 시험을 시작하기 전에 중지 기준을 명확하게 정의해야 합니다. 첫 번째 단계 자료의 분석은 중간 분석으로 처리되어야 하며 두 분석은 모두 조정된 유의 수준에서 수행되어야 합니다(90%를 초과할 조정된 포함 확률을 사용하여 그에 따라 수정된 신뢰 구간으로). 2 단계 접근 방식을 사용하려면 계획은 각 단계에 포함될 동물의 수 및 각 분석에 사용할 조정된 유의 수준과 함께 프로토콜에 미리 지정되어야 합니다.

4. 일회량 대 다회량 시험 설계:

대부분의 상황에서, 일회량 BE 시험은 일반적으로 완제의약품에서 전신 순환계로의 API 방출의 차이를 평가하는데 더 민감한 접근 방식이기 때문에 속박형 및 방출제어형 의약품 모두에 대해 권장된다.

반복 투여를 목적으로 하는 서방형 제제의 경우, 투여 사이에 축적이 있는 경우에는(즉, 단일 투여 후 관찰된 것과 비교하여 정상 상태에서 약물 농도가 최소 2배 증가하는 경우) 다중 투여 시험을 기반으로 BE의 입증이 이루어져야 합니다. 이러한 경우 C_{trough} (혈장내최소약물농도?)는 C_{max} (최대혈청농도?) 및 AUC(곡선하면적?) 외에 고려해야 할 중요한 매개변수가 될 수 있다. 지연 시간이 있는 제품의 경우 C_{trough} 는 C_{min} 과 같을 수 없다. 축적이 없거나 무시할 수 있는 경우, 단일 투여 BE 자료는 반복 투여를 위한 서방형 제제에 대해서도 충분할 수 있다.

또한 다음과 같은 경우 다중 용량 시험도 적절할 수 있다:

- 포화 제거 절차가 있다.
- 분석 감도가 단일 용량 투여 후 AUC를 충분히 특성화하는 약물 정량화를 허용하기에 부적절합니다(항목 II, I. 혈액 채혈 일정 참조)

단일 및 다중 용량 시험은 교차 시험 또는 평행 설계를 사용하여 수행할 수 있다. 매우 긴 기간의 시험과 관련된 합병증으로 인해 연속 및 반복 시험 설계의 사용은 일반적으로 다중 용량 시험에 권장되지 않는다.

E. 대상 및 종 선택:

시험할 동물은 목적 종의 동물이어야 합니다. 등록이 필요한 각 관할 구역에서 승인된 참조 제품 라벨에 포함된 주요 목적 동물 종 각각에 대해 BE시험을 수행해야 합니다. BE가 소수 종으로 설정된 주요 종에서 얻은 결과의 외삽은 종의 해부학 및 생리학, API 및 제형의 특성을 고려하여 그러한 외삽을 뒷받침하는 유효한 과학적 논증이 제공되는 경우 적절할 수 있다.

실험 동물은 BE시험의 생체 내 단계 전에 약물 잔류물이 없어야 합니다. 어떤 경우에는 BE 시험에서 생성된 자료에 영향을 미칠 수 있는 잠재적인 생리학적 이월 효과를 설명하기 위해 필요한 휴약기간이 약물 잔류물과 관련된 기간을 초과해야 할 수도 있다.

시험은 대상 집단을 대표하는 건강한 동물을 대상으로 수행해야 합니다. 평행 설계 시험의 경우, 동물/치료군은 API의 PK에 영향을 미칠 수 있는 모든 알려진 및 예후 변수에서 균질하고 유사해야 합니다 예: 연령, 체중, 성별, 영양, 생리적 상태 및 생산량(해당되는 경우).

동물은 무작위 배정되어야 하며 동일한 수의 동물이 각 순서(교차 설계) 또는 각 치료(평행 시험 설계)에 할당되어야 합니다.

위 정보에 대한 완전한 설명은 시험 보고서에 포함되어야 합니다.

F. 식사 상태:

모든 종의 식사 상태와 정확한 급식 시기는 동물복지(예: 반추 동물은 단식하지 않음) 및 API의 PK와 일치해야 합니다.

경구를 통해 투여되는 개 및 고양이 의약품의 경우, 대조약에 대한 승인이 섭식 상태에서만 투여를 권장하지 않는 한 금식 동물에서 시험을 수행해야 하며, 이 경우 시험은 그에 따라 수행되어야 합니다. 금식은 투여 전 최소 8시간 및 투여 후 4시간 이상이어야 합니다.

비반추동물용으로 경구 투여된 방출 제어형 제제의 경우, 적절하게 타당성이 입증되지 않는 한 일반적으로 BE는 섭식 및 금식 조건 모두에서 설정되어야 합니다.

시험 프로토콜과 시험 보고서는 섭식 또는 금식 조건에서 BE 시험을 수행하는 근거를 포함해야 하며 식이 및 섭식 요법을 설명해야 합니다.

G. 분석에서 제외된 자료:

시험에서 동물 자료의 전체 또는 일부를 제외해야 하는 상황이 발생할 수 있다. 이러한 상황이 발생하면 시험 보고서에서 제외에 대한 적절한 정당성을 제공해야 하며, 편견을 피하기 위해 혈액 샘플을 분석하기 전에 자료 제거에 대한 결정을 내려야 합니다.

시험 프로토콜에 규정이 필요할 정도로 충분히 빈번하게 발생하는 상황이 있다. 예를 들어, 경구 제형의 경우는 투여된 용량의 전체 또는 일부를 잃을 위험이 있기 때문에 구토로 인해 분석에서 대상 자료를 제외하는 기준을 시험 프로토콜에 사전에 지정해야 합니다. 이러한 기준을 정의할 때 고려해야 할 측면은 다음과 같습니다:

- 약물 투여와 구토 사이의 허용 가능한 시간은 얼마입니까 (예: 약물이 위장에서 나올 것으로 예상되는 시간, 동물의 식사 상태를 고려)?
- 토사물에서 손실되는 물질의 허용 가능한 양은 얼마입니까?

또한, 구토 후 재투여가 시험에서 선택사항으로 간주되는 경우, 재투여 기준은 시험 프로토콜에서 우선적으로 지정되어야 합니다. 사용 가능한 모든 자료가 통계 분석에 포함되는 것이 중요합니다. 예를 들어, 동물이 기간 2에서 제외된 경우 기간 1에서 해당 동물에서 수집한 자료가 통계 평가에서 제외되어서는 안된다.

모든 잠재적 통계 문제가 해결되었음을 보장하기 위해 BE평가에서 제외된 동물의 자료가 있거나 없는 기술 통계가 제공되어야 합니다.

H. 샘플 규모 결정:

시험 시험은 중요한 BE 시험에 적합한 샘플 규모를 추정하는데 유용합니다.

샘플 규모 계산은 사용된 추정치(예: 치료 차이 및 분산)가 향후 시험에서 실현될 것이라고 가정합니다. 또한 샘플 규모는 일반적으로 이러한 추정이 실현되는 경우 BE를 입증하는데 필요한 “최소 수”로 추정된다. 참고문헌에서 샘플 규모 계산에 대해 설명합니다.

BE 시험의 샘플 규모는 가장 큰 변동성 및/또는 치료 평균 차이(예: C_{max})가 있을 것으로 예상되는 PK 매개변수에 대한 BE를 달성하는데 필요한 피험자 수를 기반으로 해야합니다. 방정식과 예제는 부록에 제공됩니다.

국제적으로 허용되는 시험이 치료당 최소 12마리의 평가 가능한 동물이 필요하다는 점에 유의해야 합니다. 교차 시험의 경우, 이는 순차당 최소 피험자 수(n)=6를 의미한다(따라서, 2-기간, 2-순서 교차 시험에서 시험 동물의 총 수

N은 12마리이거나 그 이상이어야 합니다). 평행 시험 설계의 경우 치료 그룹당 평가 가능한 피험자가 12마리 이상이어야 합니다(따라서 BE 시험에 등록된 동물의 총 수는 24마리 이상일 것입니다).

피험자 손실의 위험이 우려되는 경우 후원자는 추가 동물을 포함하여 시험을 설계하도록 선택할 수 있다. 이 상황에서, 시험이 진행되면서 동물이 제외된다면(구토 또는 투약 오류 또는 폐사/부상으로 인해), 시험에 배치된 추가 동물은 적절한 통계적 검정력을 유지하도록 허용할 수 있다.

샘플 규모 선택은 시험 프로토콜에서 사전에 타당성이 입증되어야 합니다.

I. 혈액 채혈 일정:

채혈 일정에는 신뢰할 수 있는 C_{max} 추정치를 제공하기 위해 T_{max} 값 근처에서 잦은 채혈이 포함되어야 합니다. 정맥 주사 이외의 투여 경로의 경우 채혈 일정은 첫 번째 채혈 시간이 C_{max} 와 일치하는 상황을 피해야 합니다.

혈액 채혈 기간은 AUC_{0-Last} 가 $AUC_{0-\infty}$ 의 최소 80%인 경우 달성되는 노출 범위의 신뢰할 수 있는 추정치를 제공해야 합니다. k_e 를 안정적으로 추정하고 $AUC_{0-\infty}$ 의 정확한 추정을 얻으려면 말기 로그-선형 단계에서 최소 3개의 샘플이 권장된다.

말기 반감기가 긴 API의 경우 BE는 적용된 샘플 수집 기간 동안 흡수 단계가 완료되는 한 총 전신 노출(C_{max} 외에)의 80% 미만인 AUC 값을 기반으로 할 수 있다.

다중 투여 시험에서 투여 전 샘플은 투여 직전에 채취해야하며 마지막 샘플은 AUC_T 의 정확한 결정을 보장하기 위해 가능한 한 투여 간격의 끝 부분에 가깝게 채취하는 것이 좋습니다. 정상 상태 조건에 도달했음을 보여주기 위해 채혈도 수행해야 합니다 (즉, 최저 농도는 C_{trough} 가 안정될 때까지 순차적으로 채혈해야 함).

내인성 화학물질의 경우, 투여 전 채혈 일정은 기준선 보정 방법과 일치해야 합니다 (항목 II. J. 혈액 수준 BE 매개변수 참조).

각 개인에 대한 혈액 채혈의 계획 및 실제 주기가 시험 보고서에 포함되어야 합니다.

J. 혈액 수준 BE 매개변수:

다음의 매개변수를 수집해야 합니다. 이러한 매개변수 중 일부는 통계적 BE 매개변수에 사용되지 않는다(항목 II. D. 시험 설계 고려사항 참조).

일회량 시험에서는, C_{max} , T_{max} , AUC_{0-Last} , 및 $AUC_{0-\infty}$ 이 결정되어야 합니다.

다회량 시험에서는 AUC_T , 정상상태 C_{max} 값 ($C_{max_{ss}}$), 정상상태 C_{trough} 값 및 정상상태 T_{max} 값 ($T_{max_{ss}}$)을 결정해야 합니다. 의도적인 지연 방출과 관련된 제형과 관련된 상황에서는 시험 제품과 대조약의 최저값을 비교하는 것도 적절할 수 있다.

API가 내인성 화학물질인 경우 BE 매개변수의 계산에는 기준 농도에 대한 수정이 포함되어야 합니다. 기준선 수정 방법은 시험 프로토콜에서 사전에 지정되고 타당성이 입증되어야 합니다. 권장되는 기준선 보정 방법은 연속 3일 동안 같은 시간에 추정된 투여 전 농도에서 얻은 평균 내인성 농도를 빼는 것입니다. 내인성 화학물질 농도의 주간 변동이 예상되는 경우 이 변동을 특징짓는 프로필이 적절할 수 있다.

보고와 관련될 수 있는 추가 매개변수에는 k_e , 말기 반감기 및 T_{lag} 가 포함된다.

비구획 방법이 BE시험에서 약동학 매개변수를 결정하는데 사용해야 합니다.

시험 보고서에는 원자료에서 약동학 매개변수를 도출하는데 사용된 방법이

K. 분석물의 정의:

원칙적으로, BE 평가는 모 화학물질의 측정된 농도를 기반으로 해야합니다. 왜냐하면 모 화학물질의 C_{max} 는 일반적으로 대사산물의 C_{max} 와 비교하여 제품 흡수율 간의 차이에 더 민감하기 때문입니다. 일반적으로 제품 BE는 API의 총(free + 단백질 결합) 농도를 기준으로 결정된다.

1. 전구약물

모 화학물질이 전구약물이 무시할 수 있는 혈중 농도와 관련이 있는 경우가 아니면 BE 입증은 모 화학물질을 기반으로 해야합니다. 전구약물의 전신 농도가 무시할 수 있는 경우에는 활성 대사산물(전구약물 흡수시 형성된 화학물질)을 측정해야 합니다. 후원자는 정량화할 화학물질에 대한 과학적 근거를 제공해야 합니다.

2. 거울상 이성질체

대부분의 상황에서 비카이랄 분석법을 사용하면 제품의 생물학적 동등성을 평가하기에 충분합니다. 그러나 다음 조건이 모두 충족되는 경우 거울상 이성질체 특이적 분석방법을 사용하는 것이 좋습니다:

- 거울상 이성질체가 다른 PK를 나타낸다.
- 거울상 이성질체의 AUC 비율이 각각의 흡수 속도 차이에 의해 변경된다.
- 거울상 이성질체가 다른 약력학적 특성을 가집니다.

세 가지 조건이 모두 충족되면 카이랄(입체특이적) 분석 방법이 권장된다. 또한, 카이랄 방법은 시험 또는 참조 제품에 하나 또는 두 거울상 이성질체의 흡수를 선택적으로 변경할 수 있는 입체특이성(카이랄) 부형제의 사용이 포함되는 경우 중요할 수 있다. 약물이 생체 내 카이랄 전환을 겪는 단일 거울상 이성질체인 경우에도 중요할 수 있다.

L. 생물학적 분석 방법 밸리데이션:

BE 시험의 생물학적 분석 단계는 적절하게 검증된 생물학적 분석방법을 기반으로 해야합니다.

다음과 같은 생물학적 분석법 밸리데이션 및 성능 측면을 시험 보고서에 요약해야 합니다 (또는 규제 당국에서 적절하다고 판단하는 경우).

- 농도 범위 및 선형성
- 매트릭스 효과
- 정량 한계(LOQ)
- 특이성(선택성)
- 정확성
- 정밀성
- 분석물질 및 내부 표준물질의 안정성

검체를 포함하는 단계적 분석 실행 중에 얻은 품질관리(QC) 샘플에서 다음 자료를 제공해야 합니다.

- 정밀성
- 정확성

분석법 밸리데이션의 구성요소로 발생한 검체 재분석(IRS)을 포함해야 할 가능성에 대해 규제 당국에 연락해야 합니다(여기서 IRS는 별도의 분석 실행에서 대상 샘플의 하위 집합에 대한 반복 분석임).

III. 통계적 분석:

통계적 BE 평가는 90% 신뢰 구간(즉, 양측 신뢰 구간 접근법)을 사용하여 가장 잘 생성된다. 치료 매개변수 평균의 비율에 대한 양측 신뢰구간은 다음과 같이 특성화될 수 있다. “조사자가 많은 단독 및 무작위 샘플에서 이러한 구간을 반복적으로 계산한다면 이러한 구간의 90%에서 실제 모비율을 올바르게 묶을 수 있다.”

신뢰구간 접근법은 관심 있는 개별 매개변수, 일반적으로 AUC 및 C_{max} (항목 J 참조)에 적용되어야 합니다. 후원자는 통계 분석 전에 매개변수의 자연로그변환(Ln 변환)을 사용해야 합니다.

A. 통계 모델:

분산 분석(ANOVA)에 사용할 정확한 모델은 반응 변수에 영향을 미친다고 합리적으로 가정할 수 있는 변동의 원인을 고려해야 합니다.

2-기간, 2-순서, 2-치료 교차 시험의 경우 모델 용어(국한되지 않는)에는 일반적으로 순서, 순서 내의 동물, 기간 및 치료가 포함된다. 기간 및 치료 효과를 시험하려면 무작위 효과보다 고정 효과를 사용해야 합니다. 평행 시험 설계를 사용할 때 치료는 일반적으로 일원 분산 분석을 사용하여 비교된다 (즉, 치료는 통계 모델에 의해 시험되는 유일한 효과임). 따라서 무선효과는 시험품과 대조약을 통계적으로 비교하기 위한 적절한 오차입니다.

시험 설계에 따라 다른 통계적 방법이 적절할 수 있다.

통계적 모델과 무작위화 과정은 시험 프로토콜에서 사전에 정의되어야 합니다.

B. 자연 로그 변환:

Ln 변환은 일반적으로 ANOVA의 가정을 충족하는 능력을 향상시키기 때문에 BE 평가에 사용해야 합니다. 그 이유는 다음과 같습니다:

- PK 모델은 덧셈이 아니라 곱셈입니다
- Ln 변환은 분산을 안정화합니다
- BE비교는 일반적으로 차이보다는 비율로 표현된다

다른 유형의 자료 변환은 해석하기 어려울 것입니다.

C. 용량 표준화:

항목 II. B 용량 선택에 설명된 경우를 제외하고 교차 시험 설계를 사용할 때 용량 표준화는 적절하지 않는다. 평행 시험으로 설계된 BE 시험과 관련된 드문 경우에 약물이 mg/kg 기준이 아닌 mg 단위로 투여되는 경우, 체중의 동물 간 차이는 잔류 오차의 크기를 엄청나게 확대 할 수 있다. 시험력을 유지하려면 피험자 수를 크게 늘릴 필요가 있다. 이러한 상황에서 용량 정상화의 수용 가능성과 해당 자료 분석 방법은 프로토콜 개발 중에 규제 당국과 논의해야 합니다.

D. 신뢰 구간 허용 기준:

국제적으로 허용되기 위해:

- AUC 및 C_{max} 에 대한 허용 기준은 0.80~1.25이어야 하며,
- 서방형 제형에 대해 다중 용량 시험이 사용되었고 약물 축적이 없는 경우, 이러한 기준은 C_{trough} 값에도 적용된다.

의뢰자가 대조약의 변동성을 기반으로 허용기준을 조정할 수 있도록 대체시험 설계를 사용하려는 경우 적절한 통계 방법 및 시험 설계에 대해 지역 당국과 협의할 수 있다.

E. 통계 보고서:

시험 보고서에는 최소한 각 시험 기간에 대한 개별 피험자 농도 대 시간 자료 (각 혈액 수준 프로파일과 관련된 기간 및 치료 표시), 피험자 순서 할당, 개별 매개변수 추정치, 매개변수 추정에 사용한 방법, 요약 통계 및 통계적 결과(ANOVA)가 포함되어야 합니다. 이를 통해 규제 당국은 필요한 경우 약동학 및 통계분석을 수행할 수 있다.

V. 용어 사전

- **Acceptance criteria (syn: confidence bounds):** The upper and lower limits (boundary) of the 90% confidence interval that is used to define product BE.

허용범위(동의어: 신뢰범위): 제품 BE를 정의하는데 사용되는 90% 신뢰 구간의 상한 및 하한(경계).

- **Active pharmaceutical ingredient (API) (syn: active substance):** A substance used in a finished pharmaceutical product, intended to furnish pharmacological activity or to otherwise have direct effects in the diagnosis, cure, mitigation, treatment or prevention of disease or to have direct effect in restoring, correcting or modifying physiological functions of the body.

활성 약학적 성분(API) (동의어:활성 물질): 약리학적 활성을 제공하거나 질병의 진단, 치료, 완화, 치료 또는 예방에 직접적인 영향을 미치거나 신체의 생리적 기능을 회복, 교정 또는 수정하는데 직접적인 영향을 미치도록 의도된 완제의약품에 사용되는 물질.

Note: Due to international differences in the interpretations of what is considered to be the “same API” when considering, for example, different salts and esters, no agreed upon definition is provided. Sponsors should consult with the local regulatory authority for that jurisdiction’s interpretation of what could be considered the “same API.”

참고: 예를 들어, 다른 염과 에스테르를 고려할 때 “동일한 API”로 간주되는 것에 대한 해석의 국제적 차이로 인해 합의된 정의가 제공되지 않는다. 후원자는 “동일한 API”로 간주될 수 있는 관할권의 해석에 대해 현지 규제 당국과 상의해야 합니다.

- **Area under the curve (AUC):** Area under the plasma drug concentration versus time curve, which serves as a measure of drug exposure. It includes several different types of AUC estimates:

곡선하면적(AUC): 시간 곡선에 따른 혈장 약물 농도 곡선 아래 면적으로, 이는 약물 노출의 척도로 사용된다. 여기에는 여러 유형의 AUC 추정치가 포함된다.

- **AUC_{0-Last}:** AUC to the last blood sampling time associated with quantifiable drug concentrations. The last quantifiable concentration (the limit of quantification, LOQ) is determined by the sensitivity of the analytical method. The last quantifiable drug concentration may occur prior to the last blood sampling time.

AUC_{0-Last}: 정량화 가능한 약물 농도와 관련된 마지막 혈액 채혈 시간까지의 AUC. 마지막 정량 가능한 농도(정량 한계, LOQ)는 분석 방법의 감도에 따라 결정된다. 마지막 정량 가능한 약물 농도는 마지막 혈액 채혈 시간 이전에 발생 할 수 있다.

- **AUC_{0-∞}**: AUC_{0-Last} with the addition of the extrapolated area from the last quantifiable drug concentration to time infinity. The terminal area from the last quantifiable drug concentration to time infinity is estimated as C_{last}/λ_e , where C_{last} is the last quantifiable drug concentration and λ_e is the terminal slope of the Ln concentration–time profile.

AUC_{0-∞}: AUC_{0-Last} 는 마지막으로 정량화 가능한 약물 농도에서 시간 무한대로 외삽 영역을 추가한 것입니다. 마지막 정량화 가능한 약물 농도에서 시간 무한대까지의 말단 영역은 C_{last}/λ_e 로 추정되며, 여기서 C_{last} 는 최종 정량화 가능한 약물 농도이고 λ_e 는 Ln 농도–시간 프로파일의 말단 기울기입니다.

- **AUC_{tau} (AUC_τ)**: AUC over one steady state dosing interval. Mathematically, the quantity equals AUC_{0-∞} of the first dose if there is linear (non-saturable) PK.

AUC_{tau} (AUC_τ): 하나의 정상 상태 투여 간격에 대한 AUC. 수학적으로 선형(불포화)PK가 있는 경우 양은 첫 번째 용량의 AUC_{0-∞} 와 같습니다.

- **Assay content**: The amount of the analyte in a sample.

분석량: 시료 내 분석 물질의 양.

- **Bioavailability**: The rate and extent to which the API or active metabolites enters the systemic circulation.

생체이용률: API 또는 활성 대사체가 전신 순환에 들어가는 속도 및 범위

- **Bioequivalence**: The absence of a difference (within predefined acceptance criteria) in the bioavailability of the API or its metabolite(s) at the site of action when administered at the same molar dose under similar conditions in an appropriately designed study.

생물학적 동등성: 적절하게 설계된 시험에서 유사한 조건에서 동일한 물 용량으로 투여했을 때 작용 부위에서 API 또는 그 대사산물의 생체이용률에 차이가 없음(사전 정의된 허용 기준 내).

- **Biomass**: Crude products of fermentation, where the fermentation derived product is not extracted or purified; rather the resulting fermentation mixture, including the API and fermentation broth, is dried and used as is

in the manufacture of medicated feeds or feed additives.

바이오매스: 발효에서 파생된 생성물이 추출되거나 정제되지 않은 발효의 조 생성물; 오히려 API 및 발효 브로스를 포함하여 생성된 발효 혼합물을 건조시키고 약용 사료 또는 사료 첨가제의 제조에서 그대로 사용한다.

- **Biowaiver:** A waiver of the requirement to demonstrate *in vivo* BE between a test and reference drug product.

바이오웨이버: 시험과 대조약 사이에 생체 내 BE를 입증해야 하는 요건을 포기.

- **Blood:** Within this guidance, the terms blood, plasma, and serum are used interchangeably.

혈액: 이 지침 내에서 혈액, 혈장 및 혈청이라는 용어는 같은 의미로 사용된다.

- **Composition:** The ingredients as well as the absolute amounts of these ingredients included in the formulation.

구성: 제형에 포함된 성분 및 이러한 성분의 절대량.

- **C_{max}:** The maximum (or peak) concentration of API or its metabolite(s) in blood.

C_{max}: 혈액 내 API 또는 그 대사산물의 최대(또는 피크)농도

- **C_{min}:** The minimum concentration of the API or its metabolites in the blood at steady state. In the absence of a measurable delay between drug administration and the first appearance of drug in the systemic circulation C_{min} equals C_{trough}.

C_{min}: 정상 상태에서 혈액 내 API 또는 그 대사산물의 최소 농도. 약물 투여와 전신 순환에서 약물의 첫 출현 사이에 측정 가능한 지연이 없는 경우 C_{min} 은 C_{trough} 와 같습니다.

- **C_{trough}:** The concentration of API or its metabolite(s) in blood at steady state immediately prior to the administration of a next dose.

C_{trough}: 다음 용량을 투여하기 직전에 정상 상태에서 API 또는 이의 대사 산물(들)의 농도.

- **Dosage form (syn: pharmaceutical form)**: The physical form of a dose of a medication such as tablet, capsule, paste, solution, suspension, etc.

투약 형태(동의어: 약제 형태): 정제, 캡슐, 페이스트, 용액, 현탁액 등과 같은 약물 용량의 물리적 형태.

Note: Due to international differences, what is considered to be the “same dosage form” in some jurisdictions may be considered as different dosage forms in other jurisdictions. Drug sponsors should consult with the local regulatory authority for that jurisdiction’s interpretation of what could be considered the “same dosage form”.

참고: 국제적 차이로 인해 일부 관할 구역에서는 “동일한 제형”으로 간주되는 것이 다른 관할 구역에서는 다른 제형으로 간주될 수 있다. 약물 의뢰자는 “동일한 제형”으로 간주될 수 있는 것에 대한 해당 관할권의 해석에 대해 지역 규제 당국과 상의해야 합니다.

- **Drug product (syn: medicinal product)**: A finished dosage form that contains the API usually in association with one or more excipients.

의약품(동의어:의약품): 일반적으로 하나 이상의 부형제와 함께 API를 포함하는 완제의약품.

- **Elimination rate constant (k_e)**: The first-order rate constant describing drug elimination from the body. Although the amount of drug eliminated in a first-order process changes proportionally with concentration, the fraction of a drug eliminated remains constant. The elimination rate constant is, then, a fraction of a drug that is removed from the body per unit of time.

소실속도상수 (k_e): 신체에서 약물 소실을 설명하는 1차 소실속도 상수. 1차 과정에서 소실되는 약물의 양은 농도에 비례하여 변하지만 소실되는 약물의 비율은 일정하게 유지된다. 따라서 소실속도상수는 단위 시간당 신체에서 소실되는 약물의 일부입니다.

- **Enantiomer**: A pair of chiral isomers (stereoisomers) that are direct, nonsuperimposable mirror images of each other. Enantiospecificity in pharmacokinetics can arise because of enantioselectivity in one or more of the processes of drug absorption, distribution, metabolism and excretion.

거울상 이성질체: 서로의 직접적이고 중첩되지 않는 거울상인 한 쌍의 카이랄 이성질체(입체 이성질체). 약동학의 거울상 특이성은 약물 흡수, 분포, 대사 및 배출 과정 중 하나 이상의 과정에서 거울상 선택성으로 인해 발생할 수 있다.

- **Excipient (syn: inactive ingredient):** A substance other than the API that has been appropriately evaluated for safety and is included in a drug product to either aid in its manufacturing; protect, support or enhance stability, bioavailability, or target animal acceptability; assist in product identification; or enhance any other attribute of the overall safety and effectiveness of the drug product during storage or use.

첨가제 (동의어: 비활성 성분): 안전성에 대해 적절하게 평가되었으며 제조를 돕기 위해 의약품에 포함되는 API 이외의 물질. 안정성, 생체이용률 또는 목적 동물의 수용성을 보호, 지원 또는 향상시킵니다. 제품 식별 지원 또는 보관 또는 사용중 의약품의 전반적인 안전성과 유효성의 기타 속성을 향상시킵니다.

- **Extended release formulation:** A dosage form that is deliberately modified to protract the release rate of the API compared to that observed for an immediate release dosage form. This term is synonymous with prolonged or sustained release dosage forms.

서방형 제제: 속박형 제제에서 관찰된 것과 비교하여 API의 방출 속도를 연장하기 위해 의도적으로 수정된 제형. 이 용어는 장기간 또는 지속형 제형과 동의어입니다.

- **Finished dosage form:** A dosage form of the API which is intended to be dispensed or administered to the animal and requires no further manufacturing or processing other than packaging and labelling.

완제의약품: 동물에게 조제 또는 투여되도록 의도된 API의 제형으로 포장 및 라벨링 이외의 추가 제조 또는 가공이 필요하지 않는다.

- **Good Laboratory Practice (GLP):** Quality standards for conducting non-clinical laboratory studies and field trials. Regional standards/regulations are specified by each regulatory jurisdiction.

우수실험실관리기준(GLP): 비임상 실험실 시험 및 현장 시험을 수행하기 위한 품질 표준입니다. 지역 표준/규정은 각 규제 관할 구역에서 지정합니다.

- **Highest labeled dose:** The highest approved dose of the reference product

as indicated on the label (usually defined as strength per unit body weight, e.g., mg/kg). If there is an approved dose range, the highest labeled dose would be the highest dose in that range.

최고 표지 용량: 라벨에 표시된 참조 제품의 최고 승인 용량(일반적으로 단위 체중당 강도로 정의, 예: mg/kg). 승인된 용량 범위가 있는 경우 가장 높은 표지 용량이 해당범위에서 가장 높은 용량이 된다.

- **Linear pharmacokinetics:** When the concentration of the API or its metabolite(s) in the blood increases proportionally with the increasing dose, and the rate of elimination is proportional to the concentration, the drug is said to exhibit linear pharmacokinetics. The clearance and volume of distribution of these drugs are dose-independent.

선형 약동학: 혈액 내 API 또는 그 대사산물의 농도가 용량 증가에 비례하여 증가하고 소실율이 농도에 비례할 때 약물은 선형 약동학을 나타낸다고 합니다. 이러한 약물의 제거율 및 분포 부피는 용량에 의존하지 않는다.

- **Modified release formulation:** Drug products where the rate and/or place of release of the API(s) is different from that of an immediate release dosage form administered by the same route. This deliberate modification is achieved by a special formulation design and/or manufacturing method.

방출 제어형 제제: API의 방출 속도 및/또는 방출 장소가 동일한 경로로 투여되는 속박형 제제의 것과 다른 의약품. 이러한 의도적인 수정은 특별한 제형 설계 및/또는 제조 방법에 의해 달성된다.

- **Medicated Premix:** A veterinary medicinal product which has been granted marketing authorization and is intended for oral administration following its incorporation into animal feedstuffs. The medicated premix frequently consists of the API, a carrier, and a diluent.

약용 프리믹스: 시판 허가를 받은 동물용 의약품으로 동물 사료에 혼합한 후 경구 투여하기 위한 것입니다. 약용 프리믹스는 종종 API, 담체 및 희석제로 구성된다.

- **Nonlinear pharmacokinetics:** As opposed to linear pharmacokinetics, the concentration of the API or metabolites in the blood does not increase proportionally with the increasing dose. The clearance and volume of distribution of these may vary depending on the administered dose. Nonlinearity may be associated with any component of the absorption,

distribution, and/or elimination processes.

비선형 약동학: 선형 약동학과 달리 혈액 내 API 또는 대사산물의 농도는 용량 증가에 비례하여 증가하지 않는다. 이들의 제거율 및 분포 부피는 투여 용량에 따라 달라질 수 있다. 비선형성은 흡수, 분포 및/또는 소실 절차의 구성요소와 관련될 수 있다.

- **Pharmacokinetics (PK):** The study of the absorption, distribution, metabolism, and excretion of an API and/or its metabolite(s).

약동학(PK): API 및/또는 그 대사산물의 흡수, 분포, 대사 및 배출에 관한 시험.

- **Reference product:** The drug product to which the *in vivo* BE and, in some instances, the *in vitro* equivalence of the test drug product is compared.

대조약: 생체 내 BE와 시험관 내 동등성을 비교하는 완제의약품.

- **Replicate study design:** An investigation where at least one of the treatments is repeated.

반복 시험 설계: 치료 중 적어도 하나가 반복되는 시험.

- **Relative bioavailability:** The bioavailability of a drug product when compared with another formulation of the same drug administered by an extravascular route.

상대 생체이용률: 혈관외 경로로 투여된 동일한 약물의 다른 제형과 비교하였을 때의 의약품의 생체이용률.

- **Steady state (ss):** The condition where the API input rate is in dynamic equilibrium with its output (elimination) rate.

정상 상태(ss): API 입력률이 출력(소실)률과 동적 평형 상태에 있는 상태입니다.

- **Stereoisomer:** Compounds differing only in the spatial arrangement of their atoms.

입체 이성질체: 원자의 공간적 배열만 다른 화학물질.

- **Strength:** The amount of API in a drug product expressed in specific unit of measurement (e.g., 10 mg/mL, 25 mg/tablet).

강도: 특정 측정 단위로 표시되는 의약품의 API 양(예: 10mg/mL, 25mg/정).

- **Test product:** The drug product used for BE comparison to the reference product.

시험제품: 대조약과 BE 비교에 사용되는 완제의약품.

- T_{lag} : The duration of time between drug administration and the appearance of the API in the systemic circulation.

T_{lag} : 약물 투여와 전신 순환에서 API의 출현 사이의 기간.

- T_{max} : Time to the C_{max} .

T_{max} : C_{max} 까지의 시간.

- **Transdermal product:** A dosage form designed to be applied to intact skin for the purpose of delivering the API for absorption through the skin and into the systemic circulation.

경피 제품: 피부를 통해 전신 순환계로 흡수되도록 API를 전달할 목적으로 온전한 피부에 적용하도록 설계된 제형.

V. 부록

곱셈모형의 경우 단일 변수에 대해 $\alpha = 0.05$ 에서 80%의 검정력을 얻기 위해 필요한 표본 크기의 예는 아래 표1에 나와있다. BE 평가는 2개의 단측 검정 절차를 기반으로 하기때문에 표본 크기 계산은 꼬리당 $\alpha = 0.05$ 를 기반으로 하며 이는 90% 신뢰구간($2\alpha = 0.10$)으로 해석된다. 표(N)에 제공된 피험자 수는시험/참조 제품의 주어진 비율에 대해 2기간 교차 설계에 필요한 총 피험자 수입니다 (여기서 $N=2n$ 및 n =시퀀스당 피험자 수)

Table 1: An example of sample size estimates based upon a given ratio of test and reference treatment means and within subject variability where the confidence bounds (acceptance criteria) are 0.80 to 1.25.

표 1: 시험 및 참조 치료 평균의 비율과 신뢰 범위(허용 기준)가 0.80에서 1.25인 피험자 내 변동성을 기반으로 한 표본 크기 추정의 예.

	Ratio Test/Reference Products							
	시험/참조 제품 비율							
%CV	0.85	0.9	0.95	1	1.05	1.1	1.15	1.2
12.5	56	16	10	8	10	14	30	118
15	78	22	12	10	12	20	42	170
17.5	106	30	16	14	16	26	58	230
20	138	38	20	16	18	32	74	300
22.5	172	48	24	20	24	40	92	378
25	212	58	28	24	28	50	114	466
27.5	256	70	34	28	34	60	138	>500
30	306	82	40	34	40	70	162	>500
35	414	112	54	44	52	96	220	>500
40	>500	146	70	58	68	124	288	>500
50	>500	226	108	88	104	192	446	>500

%CV는 잔차 오차를 반영하며 통계모델에서 설명되지 않은 변동성의 원인을 포함합니다. 교차 시도에서 파생된 이점은 잔차 오차에 개체 내 변동성의 원인만 포함된다는 것입니다. 일반적으로 평행 시험 설계는 비교가 피험자 간에 생성되고 피험자 내에서 생성되지 않기 때문에 더 큰 잔차 오차와 연관된다. 이와 같이, 잔차 오차는 피험자 내 및 피험자 간 오류 원인 모두를 포함합니다.

교차 시험 설계를 고려할 때 곱셈모델이 사용되는 경우(피험자 내 %CV가 20이고 시험/참조 제품의 비율이 0.95인 경우), 방정식은 20명의 피험자를 추정합니다(시퀀스 1의 10, 시퀀스 2의 10). 그러나 이 방정식을 평행 시험 설계에 적용할 때 $N = \text{치료당 피험자 수}$ 입니다. 따라서 $2 \times N = \text{총 피험자 수} = N(\text{시험}) + N(\text{참조})$ 입니다.

표본 크기 추정

Ln-변환 데이터 (Hauschke et al., 1992에 기반).

교차 시험에서, α 정규 수준에서 $1-\beta$ 검정력을 달성하는데 필요한 피험자의 수를 N 및 $N=2n$ 이라고 합니다. 여기서 n 은 시퀀스당 필요한 피험자 수입니다. 곱셈모델의 경우 피험자 수는 다음과 같이 추정할 수 있다.

$$\text{If } \theta = 1, \text{ then: } n \geq [t(\alpha, 2n-2) + t(\beta/2, 2n-2)]^2 [CV / \ln 1.25]^2$$

$$\text{If } 1 < \theta < 1.25, \text{ then: } n \geq [t(\alpha, 2n-2) + t(\beta, 2n-2)]^2 [CV / (\ln 1.25 - \ln \theta)]^2$$
$$\text{If } 0.8 < \theta < 1, \text{ then: } n \geq [t(\alpha, 2n-2) + t(\beta, 2n-2)]^2 [CV / (\ln 0.8 - \ln \theta)]^2$$

여기에서:

n =시퀀스당 환자의 수

$t(\alpha, 2n-2)$ = 추정된 신뢰 구간과 관련된 t-값

α = 1종 오류 = 단측 검정의 경우 0.05 또는 양측 검정의 경우 0.10. 예를 들어, 양측 검정(꼬리당 $\alpha = 0.05$)이고 자유도가 10인 경우 T 분포 표의 해당값=1.812

$2n-2$ = 신뢰 구간 β = 2종 오류(대개 0.20) 를 추정하는데 사용되는 오차 자유도. 예를 들어, 자유도가 10인 경우 T 분포 표의 해당값은 0.879. 유사하게, $\beta/2$ ($\theta = 1$ 일 때 사용) = 1.372. μ_T = 시험 제품의 예상 모집단 평균(로그 변환 값) μ_R = 참조 제품의 예상 모집단 평균(로그 변환 값) $\theta = (\mu_T - \mu_R)$.

CV= 변이 계수. 이것은 분산의 제곱근(즉, 표준 오차)을 모든 시험 관찰의 평균으로 나눈 값으로 계산.

이 동일한 방정식은 교차 시험 설계가 아닌 평행 시험 설계에 적용할 때 n =치료당 피험자 수입니다. 따라서 N = 총 피험자 수= n (시험)+ n (참조).

참고: 이는 반복 방정식입니다. 주요임상을 수행할 때 더 큰 차이와 분산이 발생할 가능성이 있기 때문에 더 큰 변동성과 치료 평균 간의 비율에 대한 더 높거나 낮은 추정치를 모두 사용하여 표본 크기 추정치를 반복하는 것이 현명할 수 있다. 이 추가 정보를 바탕으로 사용 가능한 자원을 사용하여 성공할 수 있는 최상의 기회를

제공하는 동물의 수를 선택할 수 있다.

참고 문헌

Hauschke D, Steinijans VW, Diletti E, and Burke M (1992). Sample size determination for bioequivalence assessment using a multiplicative model. *J Pharmacokinet Biopharm.*20:557- 561.

첨부 6. 소량 사용 소수 축종 (MUMS)/제한된 시장용 동물용 의약품 분류 지침

소량 사용 소수 축종 (MUMS)/제한된 시장용 동물용 의약품 분류 지침

이 지침서는 소량 사용 소수 축종 (MUMS)/제한된 시장용 동물용 의약품을 위한 분류와 장려책에 대한 개정된 정책을 기반으로 한다(EMA/308411/2014).

1. 서론	1
2. 범위	2
3. 정의	3
4. MUMS/제한된 시장 제품 분류 원칙	4
5. 절차	7
6. 우대 제공	9
7. 투명성	12
8. 참고 문헌	13
9. 약어	14

1. 서론

한 동안 EU의 동물 건강에 관련 기구사이에서 소량 사용 및 소수 축종에 대한 동물용 의약품 부족에 대해 상당한 우려가 있어왔다. 유럽의약품청(EMA, European Medicine Agency, EMA)은 관리 위원회의 요청에 따라 1998년에 이에 대한 논의와 협의를 시작하였다. 2004년에 개정된 제약법은 동물용 의약품에 대한 가용성 문제를 다룰 필요성을 인식하였다. 도입된 조항 중 규정 (EC) No 726/2004 [1]의 79 조는 제한된 시장에 사용되는 제품 신청서를 제출할 때 신청자를 지원하는 조치를 유럽의약품청이 도입할 것을 요구하고 있다.

유럽의약품청에서는 소량 사용 및 소수 축종(MUMS)/제한된 시장에 대한 정책을 개발했으며 (EMA/429080/2009-Rev.1) [2], 이는 현재 시장 상황에서 개발되지 않았을 주요 축종의 희귀 질병 및 소수 축종에 대한 새로운 동물용 의약품 개발을 촉진하기 위해 2009년 9월부터 시행되고 있다.

사용 가능한 조치는 행정 지원에서 수수료 인하에 이르기까지 다양하며 과학적 조언에서 잔류허용기준 (MRLs), 판매 허가 신청에 이르기까지 모든 신청 분야를 포괄한다.

이전 정책 문서에서는 정책 구현을 위한 절차 세부 사항 및 지침도 설명하였다.

2013/2014년 MUMS/제한된 시장 정책을 5년 동안 운영한 경험을 바탕으로 검토한 후 정책이 갱신되었다. 갱신된 정책은 유럽의약품청 업무 관행에 따라 정책 문서 (EMA/308411/2014) [3]와 신청자를 위한 이 별도의 지침 문서로 분리되어 있다. 이 문서는 갱신된 정책을 구현하기 위한 지침을 제공하고 분류 요청을 처리할 때 신청자와 유럽의약품청이 따라야 하는 절차와 단계를 설명하고 있다.

2017년에 이 지침서는 2016-2017년에 동물약품위원회(CVMP, Committee for Medicinal Products for Veterinary Use)에 의해 채택된 MUMS/제한된 시장을 위한 동물용 의약품에 대한 자료 요건에 대한 개정된 지침과 일치하도록 관리 변경을 도입하기 위해 개정되었다. 또한 신청자의 요청 절차를 간소화하고 의미나 의도를 변경하지 않고 문서의 명확성을 향상할 수 있는 기회를 얻을 수 있다.

현재 개정은 EU에서 수립된 후원자/신청자(소유자)에 대한 정책에 따른 재정적 우대의 제한에 대한 명확성을 설명하고 있다.

2. 범위

이 지침 문서는 동물용 의약품 위원회(동물약품위원회)에 제출된 MUMS/제한된 시장용 제품에 대한 장려책을 이용하려는 신청자의 요청과 관련이 있다. 제품이 제한된 시장용으로 표시되는지 여부에 대한 권장 사항이 관련 당국에 있는 경우 국가 관할 당국에 제출하려는 제품의 동물약품위원회에 의한 제품 분류가 필요하지 않다.

하지만, 잠재적인 신청자는 과학적 조언 및 MRL 장려책을 포함하여 섹션 6에 설명된 조치가 최종 승인 경로와 관계없이 동물약품위원회에 의해 MUMS/제한된 시장으로 분류된 제품에 제공될 수 있다는 점에 유의해야 한다.

또한, 국가 수준에서 적용증을 MUMS/제한된 시장으로 분류하고 동물약품위원회에 의해서 분류한다는 관점에서 이 지침의 절차 및 기타 관련 문서는 지방정부 혹은 상호 인정 절차에 따른 승인에 대한 지침으로 유용할 수 있다.

신청자는 하나 이상의 소수 축종에 대해서만 표시된 새로운 제품의 승인을 요청할 때 또는 기존 승인을 새로운 소수 축종으로 확장할 때 주요 축종에서 소량 사용을 목적으로 하는 제품에 대해 또는 (a) 소수 축종에 대한 잔류허용기준 (MRLs) 설정과 관련하여 소수 축종 제품과 관련된 분류를 신청할 수 있다.

이 문서는 지침용으로만 작성되었으며 신청자는 현재 시행되고 있는 동물용 의약품과 관련된 EU 입법 조항을 준수해야 한다.

3. 정의

소수축종

EU에는 주요 또는 소수 축종에 대한 법적 정의가 없다. 그러나 주요 축종은 동물 개체수 자료와 총 소비 수치에 따라 동물약품위원회에서 정의되었으며, 소량 사용 및 소수 축종(MUMS)용 제품의 가용성에 대한 동물약품위원회 지침에서는 유럽 연합 전역의 포괄적 수를 사용한다 (EMEA/동물약품위원회/477/03-Final) [4]. 주요 축종으로 간주되지 않는 다른 모든 동물 종은 결국 기본적으로 소수 축종으로 분류된다.

주요 식용 축종:

- 소(낙농 및 육식 동물);
- 양 (육용 동물);
- 돼지;
- 닭 (알을 낳는 암닭 포함);
- 연어¹

1 연어는 주요 축종으로 간주되어야 하지만, 무지개 송어와 같은 연어과의 다른 종은 소수종으로 간주된다.

주요 반려 동물 종:

- 고양이;
- 개.

소량 사용

주요 축종에서 소량 사용은 일반적으로 드물게 발생하거나 제한된 지리적 영역에서 발생하여 소규모의 시장을 차지하는 질병의 치료를 위한 동물용 의약품의 사용을 말한다.

제한된 시장

동물용 의약품에 대한 '제한된 시장'은 주요 축종에서 소량 사용되거나 소수 축종에서 발생하는 질병 또는 상태를 위하여 사용하도록 제품에 표시되기 때문에 규모가 제한된 시장을 뜻한다.

대부분의 경우 '제한된 시장'이라는 용어는 이 문서의 맥락에서 MUMS라는 용어와 상호 교환이 가능하지만, 제품이 MUMS용으로 표기되나 그 시장이 제한적이지 않은 상황(예: 대부분의 말 구충제, 섹션 4 참조)이 있고, 반대로 본질적으로 발병률이나 유병률이 낮지 않지만 EU 시장이 제한적인 질병이 있을 수 있다. 낮은 유병률/발병률을 가진 적응증의 치료는 투자 수익이 낮을 것으로 예상되기때문에 제한된 시장을 나타낸다. 따라서, 제한된 시장이라는 용어는 규정(EC) No 726/2004의 79조에 사용된 용어이고 그리고 정책의 범위가 EU에서 시장이 제한된 모든 유형의 제품을

완전히 포괄한다는 것을 보장하기 위해 둘 다 유지된다.

지역사회 관리의 대상이 되는 전염병 관련 제품(예: 돼지열병, 구제역, 불루팅, 조류 독감)은 특별한 시나리오를 보여주는 데, 이 시나리오에서 제한된 시장의 특성은 법적, 시장 및 기술적 요인의 조합의 결과이다. 신청자가 이러한 질병에 대한 백신을 개발할 수 있도록 지원하는 적절한 조치는 사례별로 개발되므로(예: 자료 요건, 예외적인 상황에서의 승인, 수수료 우대, 다중균주 허가서류 처리방법) 따라서 이 정책의 범위에서 제외된다.

4. MUMS/제한된 시장 제품 분류 원칙

동물용 의약품은 MUMS/제한된 시장으로 분류하는 개념은 특정 종의 적응증이 제한된 시장으로 간주할 수 있는지를 고려하는 것에 기초한다. 이는 의약품뿐만 아니라 면역학적 동물용 의약품에도 해당된다.

역사적으로, 식품 생산 종의 잔류허용기준 설정에 관한 의삽에서 비롯되어, 동물성 식품의 상대적 소비를 기반으로 하여 소수 및 주요 축종을 분류하는 것이 개발되었다. 판매 승인과 관련하여 소량 사용 요소가 추가되었다. 섹션 3의 정의에 설명된 대로 소수 사용은 일반적으로 주요 축종과 관련이 있다; 추가적으로 소규모 시장 부문을 위해 표시되는 그 본질은 소수 축종에 대한 개념에도 포함되어 있다.

특히 표준 자료 요구사항에서의 편차와 관련하여, 의약품 및 면역학 제품 모두에서 장려책이 적용 가능한지 여부를 결정하기 위해 가장 중요한 요소는 고려중인 제품이 소량 사용/제한된 시장을 나타내는지 여부를 고려하는 것이다.

실제로 MUMS/제한된 시장에 대한 분류는 단계적 처리방법을 따른다 (아래 순서도 참조). 첫 번째 단계에서는 제품이 소수 또는 주요 축종과 관련이 있는지 그리고 해당 제품이 소량 사용/제한된 시장으로 여겨지는지 여부가 설정된다.

소수 축종(위 섹션 3에 정의됨)을 대상으로 하거나 소량 사용/제한된 시장으로 분류된 제품에 해당되는 경우 MUMS 자료 요건에 적격하다. 드문 경우지만 동물약품위원회는 제품이 소수 축종으로 표시되지만, 제품 시장이 제한적이지 않기 때문에(예: 말 구충제) 판매 허가 신청에 대해 MUMS 자료 요건이 적용되지 않을 수 있다고 결정할 수 있다.

제품이 소량 사용으로 여겨지는지에 대한 고려와 관련하여, 이러한 분류는 관련 질환의 EU내 유병률에 따라 다르다. 질환 또는 질병의 낮은 유병률/발생률은 질병의 자연 역학 및/또는 EU 내 하나 또는 여러 지역에서 질병의 지리적 확산의 제한으로 발생할 수 있다.

경험에 따르면 질병이 소규모 시장을 나타내는 것으로 간주할 수 있는 객관적인 기준치를 설정하기에 필요한 질병의 발병률 및 유병률과 관련하여 수의학 영역 자료가 충분하지 않다. 동물약품위원회는 신청자가 제출한 자료를 검토하고 사례별로 제품을 계속 고려하여 계속해서 경험을 쌓고 우선 수위를 설정한다.

이 문서는 제품을 EU/EEA에서 MUMS/제한된 시장으로 분류할 때 고려할 요소를 설명한다. 동물약품위원회는 제품이 다른 지역에서 MUMS로 지정되었다는 점에 주목하지만, MUMS의 정의가 동일하지 않을 수 있고 질병의 유병률 및 발병률이 지역마다 다를 수 있으므로 이런 상황이 동물약품위원회에 의한 분류에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 동물약품위원회에 정보용으로 다른 지역의 MUMS 상태를 제공할 수 있다.

재정적 우대 원칙

검토 중인 제품이 재정적 인센티브를 받는 경우 권장 사항은 제품이 MUMS/제한된 시장용으로 표시된 경우라면 두번째 단계로 넘어가는 것이다.

수의학계에서는 MUMS/식품 생산 종의 제한된 시장용으로 표시된 동물용 의약품의 이용성이 가장 제한적이라는 사실을 오랫동안 인식해 왔지만, 반려동물용 제품의 경우 상황은 덜 심각하였다. 이러한 상황은 근본적으로 여러 가지 이유가 있으나 주요 요인은 MUMS/식품 생산 종을 위한 제한된 시장 제품의 개발을 위한 높은 비용과 상대적으로 낮은 투자 수익으로, 그러한 제품의 잠재적 시장을 극도로 제한하였다. 따라서, 재정적 우대는 MUMS/식품 생산 동물을 위한 제한된 시장용 제품으로 제한된다.

동물약품위원회에 의해 MUMS/제한된 시장으로 분류되었지만 비식품 생산 종으로 표시된 제품은 이 수정된 정책을 시행하기 전에 재정적 우대를 이미 부여받지 않은 한 이 정책에 따라 EMA로부터 수수료 우대를 받을 수 없다. 그러나 EMA 수수료 규정(유럽공동체상표법 (EC) No 297/95, 수정된) [5]의 9(1)조에 따라 예외적인 상황과 공중 보건 또는 동물 방역의 불가피한 이유로 인해 담당 과학 위원회와 협의한 후 사무국장이 사례별로 수수료 인하가 허용될 수 있다. 신청인은 제품이 이 정의에 속할 수 있다고 생각하는 경우 EMA (vet.applications@ema.europa.eu)으로 연락하기를 권장한다.

일반적으로 동물약품위원회는 분류를 요청하는 제품에서 상당한 치료적 이점이 나타나지 않는 한 대체 동물용 의약품이 동일한 목적 중에서 동일한 적응증에 대해 승인이 되어 있으면 재정적 장려책을 권장하지 않는다. 따라서 제품은 기존 치료법과 비교하여 추가 치료 이점이 있거나 충족되지 않는 요구를 충족(즉, 다른 제품이 없음)하여 이용성 측면에서 상당한 개선을 보여야 한다.

대체 제품은 일반적으로 하위 분류가 아닌 **광범위한 치료 영역**에 속하는 제품입니다 (예: 혈압을 낮추는 대체 심혈관 제품의 경우 베타 차단제와 ACE 억제제는 동일한 광범위한 치료 범주에 속함). 의약품 및 면역학 제품은 그 **자체의 장점에 따라 별도로 고려되며 특정 치료 영역에서 추가 이점을 결정할 때 두 가지 유형의 의약품을 비교하지 않는다** (예: 세균 감염을 예방하기 위한 백신은 동일한 감염을 치료하기 위한 항생제와 비교되지 않음).

신청자가 분류 요청서를 제출하고 신청서가 재정적 우대에 대해서 위에서 나열된 자격 요건을 충족하는 것으로 판단되는 승인된 동물용 의약품이 없는 제품인 경우, **동일한 목적 종의 동일한 적응증에 대한 제품이 승인 이전에 이미 재정적 우대를 받고 있는지 여부와 상관없이 해당 제품은 재정적 우대가 권장된다**. 그러나 일단 제품이 EU내 목적 종에서 해당 적응증에 대해 유럽의약품안전청에 의해 승인되면 제안된 적응증에 대해 시장에서 이미 제품을 사용할 수 있기 때문에 동일한 치료 영역에서 재정적 우대에 대한 새 권장사항이 제공되지 않는다. 첫 번째 승인 이전에 이미 재정적 우대 혜택을 받은 제품은 현재 시행 중인 장려책의 혜택을 계속 받을 수 있다.

영세 중소기업(SMEs)에 관한 규정(EC) No 2049/2005 [8]은 등록된 SME에 대한 수수료 인하, 수수료 지불 연기, 행정 지원 제공을 허용하는 특정 조항을 채택할 것으로 생각한다. 수수료 우대는 누적되지 않으며 신청자가 동일한 수수료와 관련하여 하나 이상의 수수료 인하 또는 우대 범주(예: MUMS/제한된 시장 및/또는 영세, 중소기업)의 혜택을 받을 수 있는 경우 신청자에게 가장 유리한 쪽으로 적용된다.

재정적 우대는 2013년 9월부터 식품 생산 동물에 대해 표시된 제품으로 제한된다. EU에 설립된 후원자/신청자(소유자)만이 이 정책에 따라 EMA에서 제공하는 재정적 우대의 혜택을 받을 수 있다.

말-특별 고려 사항

말은 소수 축종으로 간주되며, 따라서 말에 대한 동물용 의약품은 MUMS 자료 요구 사항에 적합하다. 단, 섹션 4에 설명된 드문 경우에 예외가 있을 수 있다. 모든 MUMS 제품과 마찬가지로 자료 요구사항의 실제 수준은 특정 제품에 따라 다르다. 따라서 신청자는 적용될 특정 자료 요건에 대한 과학적 조언을 구하도록 권장한다.

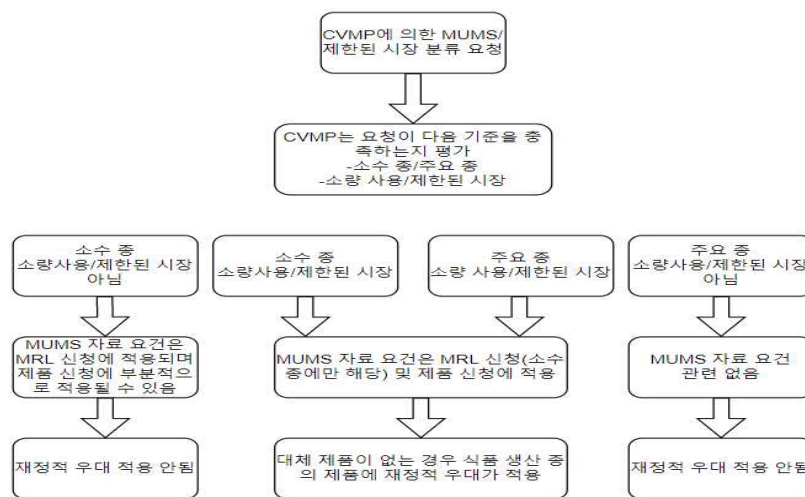
말은 위원회 결정 93/623/EEC와 2000/68/EC에 따라 사람이 소비하기 위한 도축 용이 아니라는 신고서가 제공되지 않는 한 **식품 생산 종으로 간주된다**. EU에서 말용으로 표시된 대부분의 동물용 의약품은 먹이 사슬과 관련하여 **최종 운명을 알 수 없는 시기에 말에게 투여된다**. 치료 시점에 먹이 사슬이 될 것이 분명한 말에게는 소수의 제품만 투여된다. **말은 수정된 MUMS/제한된 시장 정책의 범위 내에서 식품 생산 동물로 간주되지 않으며 따라서 말용 제품은 일반적으로 수수료 우대를 받을**

수 없다.

예외적인 경우, 신청자가 관련 동물용 의약품을 식용을 위한 말에 사용될 수 있도록 잔류허용기준을 신청하려는 의도를 가지고 있다면 이를 기반으로 수수료 우대를 요청할 수 있다. 일반적인 처리방법에서 이러한 특정 면제는 치료 시점에 최종 운명이 어떠한지에 관계없이 궁극적으로 사람의 식품으로 사용할 수 있는 말에 사용할 수 있는 제품의 가용성을 높이기 위한 것이다.

위 글에서 설명된 분류 절차를 간략하게 설명하는 순서도는 아래와 같습니다(예시 목적용).

MUMS/제한된 시장용 제품의 분류



* 신청자는 자료 요구사항이 제품 유형과 예상 사용 정도에 따라 달라지므로 동물약품위원회가 시장에 제한이 없다고 생각하는 소수 축종에 대한 모든 제품에 MUMS 자료 요건이 적용되는 범위에 대해 과학적 조연을 구하는 것이 좋다.

** 재정적 우대는 EU에서 설립된 후원자/신청자(보유자)에게만 적용된다.

5. 절차

MUMS/제한된 시장 분류 절차의 일반적인 개요는 SOP-동물약품위원회 MUMS 분류 절차 SOP/V/4055 [15]에서 설명한다.

신청자는 분류 요청 양식을 작성하고 모든 관련 정보를 포함하여 이를 EMA에 보내야 한다. 요청은 양식에 자세히 설명된 대로 소수 축종 또는 소량 사용/제한된 시장에 관한 것인지 명확하게 표시해야 한다.

MUMS/제한된 시장 분류에 대한 요청을 뒷받침하는 정보는 요청 양식 Template [6]를 사용하여 제출해야 한다.

신청자는 다음에 대한 정보를 제공해야 한다:

- 제품(예: 활성 성분, 완제품, 작용 메카니즘, 제안된 적응증 및 사용 방법);

- 분류와 관련된 제품의 개발 현황;
- 종 - 주요 축종 또는 소수 축종 - 및 식품 생산 여부 - MRL을 설정하려는 의도, 또는 적절한 경우 종의 생리학적 상태(예: 암태지);
- EU 내에서의 유행률 - 동료 심사를 거쳐 출판된 문헌이 포함된 질병의 발병률/유행률에 대한 최적의 이용할 수 있는 증명자료;
- 치료법 및 이용 가능한 치료법에 대한 현재 및/또는 대체 접근 방식;
- 제품 표시(예: 제품이 지역사회 관리 조치의 대상이 되는 질병으로 표시되는 경우)

신청자는 요청된 정보로 양식을 작성하고 요청을 뒷받침하는 추가 관련 정보도 제공해야 한다.

동물약품위원회 회의가 있기 20일 전에 접수된 분류 요청은 검토를 위해 다음의 월간 동물약품위원회 회의로 넘겨진다. 제공된 우대를 이용하기 위한 분류 요청은 EMA “Veterinary Medicines Division - MUMS” 앞으로 VetMUMSapplications@ema.europa.eu 로 이메일을 보내야 한다.

유럽의약품안전청은 신청자가 제품 분류를 입증하기 위한 요청에 충분한 정보와 정당성을 제공했는지를 확인한다. 제공된 정보를 보완할 필요가 있는 경우 신청자에게 통지한다. 업무일 기준 5일 이내에 제공할 수 없는 주요 추가 정보가 필요한 경우 절차는 다음 시작일로 연기된다.

MUMS/제한된 시장으로 간주될 수 있는지를 결정하기 위해 제공된 정보를 검토하고 동물약품위원회에서 평가된다. 요청은 지원 정보와 함께 완성된 양식에서 신청자가 제공한 정보를 기반으로 평가된다. 간단한 요청으로 동물약품위원회는 제품을 MUMS/제한된 시장으로 분류하고 신청자는 EMA 사무국의 동물약품위원회 회의 이후에 통지를 받게 된다.

더 복잡한 경우에는 요청을 더 자세히 검토하고 동물약품위원회에 권장사항을 제공하기 위해 동물약품위원회 회원이나 대체자를 임명해야 할 수 있다. 이것은 일반적으로 한 달 이내에 완료되지만, 예를 들어 다음과 같이 추가 상담이 필요하고 신청자에게 결과가 통보되어야 하는 경우 예외적으로 더 긴 시간이 필요할 수 있다. 또한 경우에 따라 추가 정보를 요청해야 할 수 있으며 일정은 신청자가 요청한 정보를 응답한 시기에 따라 달라질 수 있다.

제품이 MUMS/제한된 시장으로 분류될 수 있는지, 재정적 우대 또는 요청에 의해 제공되어야 하는 정보에 대한 조언에 적합한 것으로 간주될 수 있는지 여부를 논의 또는 분류하기 위한 EMA와의 사전 제출 회의에 대한 수수료는 없다.

신청자가 동물약품위원회가 제품을 MUMS/제한된 시장에 대해 표시된 대로 분류했

다는 확인을 받고 식품 생산 종을 위한 제품의 경우 재정적 우대 부여를 권장한 경우 신청자는 과학적 조연, MRL 신청 또는 중앙 집중식 판매 승인 절차와 관련하여 각각의 혜택을 받을 수 있다.

신청자는 의도된 승인 경로와 상관없이 모든 제품에 대한 분류를 요청할 수 있다. 모든 승인 경로(중앙 집중식 또는 지방형 경로)에 대해 무료 과학적 조연 또는 MRL 확장과 같은 우대를 요청할 수 있다. 중앙 집중식 절차에 의한 승인에 대한 특정한 재정적 우대는 중앙 집중식 절차에 대한 적격성을 보인 동물용 의약품에 따라 다르다. 중앙 집중식 절차에 대한 적격성 요청은 일반적인 방식으로 보내야 한다(EMA 웹사이트의 사전 제출 지침 문서 참조).

새로운 제품을 시장에 출시하기 위해 투자하는데 필요한 예상되는 가능성을 신청자에게 제공하려면 합리적인 유효 기간을 설정해야 한다. 반대로, 해당 상태의 역학 변화를 고려하기 위해 적응증 분류를 주기적으로 검토할 필요가 있다. **따라서 분류는 동물약품위원회의 통지로부터 5년동안 유효하다. 신청자는 이 기간 내에 위에 설명된 혜택을 신청해야 한다.** 5년이 끝나면 MUMS/제한된 시장 분류(해당되는 경우 수여되는 재정적 우대 포함) **연장 요청을 동물약품위원회에 서면으로 제출해야 한다.** EMA는 5년 분류 기간이 만료되기 6개월 전에 신청자에게 통지하는 것을 목표로 하지만 제 시간에 갱신 요청을 제출하는 것은 신청자의 책임이다.

제품의 MUMS/제한된 시장 분류가 동물약품위원회에 의해 거부된 경우 신청자는 재심사를 요청할 수 있다. 신청자는 통지서를 받은 날로부터 60일 이내에 CMVP에 서면 요청으로 재심사를 요청해야 한다. 신청자는 재심사에 대한 자세한 사유를 제공해야 한다. 또한 재심사가 이루어진 근거를 입증하기 위해 추가 자료를 제공해야 할 수 있다. 동물약품위원회 재시험 고려 일정은 초기 요청에 대해 설명된 일정과 유사하다. 재심사 결과는 동물약품위원회의 최종 권고에 따라 신청자에게 통보된다. 재심사 절차에 대한 수수료는 없다.

6. 우대 제공

MUMS/제한된 시장으로 분류된 제품에 사용할 수 있는 장려책에는 관련 제품에 대한 제한된 시장을 인정하는 자료 요건, 적격 MUMS/식품 생산 동물을 위한 제한된 시장 제품에 대한 수수료 면제/수수료 감면에 대한 재정적 우대 및 추가 행정 및 절차상의 조연과 같은 장려책이 포함된다.

MUMS/제한된 시장 제품에 대한 재정적 우대는 EU에 설립된 후원자/신청자(소유자)에게만 적용된다.

MUMS 자료 요건

자료 요건의 확인은 지원자를 돕기 위한 중요한 조치이다. 동물약품위원회에서 MUMS/제한된 시장용으로 분류된 제품은 자료 요구 사항에 대해서 MUMS로 분류된 동물용 의약품에 대한 동물약품위원회 지침을 참조해야 한다 [9-12]. 하지만, 신청할 계획이 있는 사람은 신청하려는 의도에 대해서 자료 요구 사항(특히 요구 사항 축소)의 적용이 가능한지에 대해서 관련 규제 당국에 확인하는 것이 좋다. 축소는 새로운 치료제나 모든 종류의 혁신 의약품 승인에 대해서만 제한될 가능성이 크다. 축소 정도는 제품의 특성과 적응증에 따라 다르다. 신청자는 각각의 특정한 경우에 필요한 자료 패키지에 대해서 추가적인 확신을 갖기 위해서는 개별 자료 패키지에 관하여 과학적 조언을 요청할 수 있다.

MUMS/제한된 시장으로 분류된 적격 제품에 대한 재정적 우대

동물약품위원회에서 발표한 권장 사항은 식품 생산 동물을 대상으로 하는 MUMS/제한된 시장으로 분류된 제품에 대해 다음의 축소 또는 면제가 제공된다:

과학적 조언

재정적 우대로서 MUMS/제한된 시장용 제품에 대한 과학적 조언 요청에는 수수료가 부과되지 않는다.

표준 절차는 과학적 조언을 요청하는 회사에 적용된다(과학적 조언을 요청하는 회사에 대한 EMA 지침 참조 (EMEA/동물약품위원회/172329/2004-Rev.4) [7].

과학적 조언은 순수한 과학적 문제로 제한되며 조언의 주요 영역은 품질, 안전성, 임상 개발, MRL 및 생물학적 동등성이다. MUMS/제한된 시장 제품 관련 허가서류 요건에 대해서 가이드라인에 따라 요구되는 허가문서를 개발하는 계획을 작성하였는지에 대해서 과학적 조언을 요청할 수 있다. 이러한 요청을 통해 신청자는 서류의 개요를 작성하고 다른 섹션에서 자료 축소 가능성이 반영된 허가에 필요한 정보들이 포함된 허가문서를 제출할 수 있다라는 보증을 받을 수 있다. 이러한 유형의 과학적 조언 요청 내에서 수행되는 검토는 과학적 자료에 대한 사전 평가 형식을 취하지 않고 제안된 접근 방식이 관련 MUMS 지침을 준수하는지 여부를 단순히 확인한다.

MRLs 설정 신청 (MRL 확장 포함)

재정적 우대가 있는 MUMS/제한된 시장용으로 동물약품위원회에 의해 확인된 물질의 경우 신청자는 다음을 받을 수 있다:

1) MRL 신청 수수료 감면:

50%의 수수료 감면은 약리 활성 물질에 대한 MRL이 설정되지 않았으며 새로운 자료를 평가할 필요가 있는 소수 축종으로 기존 MRL을 확장하려는 MUMS/제한된 시장으로 분류된 제품에만 적용하기 위한 것이다.

MRL 확장 요청하는 경우에 있어서, 즉 기존 MRL을 추가로 확장, 기존 자료를 기반으로 기준이 설정된 품종 및 동물 유래 식품(EMEA/동물약품위원회/187/00-Final) [13]에서 잔류동물용 의약품이 최신의 위험분석지침 기준을 충족하는 경우 EMA/동물약품위원회에서 무료로 처리한다.

2) 인증 실패 시 수수료 면제

적격한 물질의 MRL 신청에 대한 서류 검증에 실패한 경우 부과되는 일반 수수료가 면제된다.

중앙 집중식 판매 승인 신청

동물약품위원회가 이전에 재정적 우대가 있는 MUMS/제한된 시장용 제품/표시와 관련된 신청에 대해 동물약품위원회가 중앙 집중식 절차로서 적격성을 확인한 경우 신청자는 다음을 얻을 수 있다:

1) 허가신청 및 유지보수 수수료 감면

일반적으로 MUMS/제한된 시장에 대한 신청시에 재정적 우대가 적용되는 제네릭 의약품과 동일한 수수료가 부과된다. 권한 부여에 대한 수수료 50% 감소 및 연간 수수료 75% 감소가 적용되므로 중앙 집중식 권한 부여를 획득하고 유지하는 비용을 줄일 수 있다.

제출 시점에 하나 이상의 목적 종에 대해서 중앙 집중식 신청(그 중 하나만 MUMS) 시는 현재 수수료 구조가 추가 목적 종에 추가 수수료를 받지 않도록 설정되어 있으므로 할인된 수수료를 받지 않는다.

중소기업의 경우 신청자는 판매 허가에 대한 최종 결정일로부터 45일 이내, 또는 신청 철회의 경우 철회 통보일로부터 45일 이내로 중앙 집중식 판매 허가 신청에 대해 지불해야 하는 수수료의 연기를 요청할 수 있다.

2) 인증 실패 시 수수료 면제

판매 허가에 대한 서류의 검증이 실패한 경우 부과되는 일반 수수료 면제가 제공된다. 적용 가능한 현재 수수료는 '유럽 의약품청에 지불해야 하는 수수료에 대한 설명'이라는 제목의 문서로 FDA 웹사이트에 게시되어 있다[14].

MRL 신청 또는 MUMS/제한된 시장으로 분류된 제품의 중앙 집중식 판매 허가 제출에 대한 수수료 감면 요청은 신청서를 제출하려는 의도를 표시한 시점에 일반적인 방식으로 제출해야 한다. 감면 요청시의 제출에 대한 세부 정보 및 일정은 EMA 웹사이트 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_00_0171.jsp&mid=WC0b01ac058002d9ab에 게시된 사전 제출 지침을 참조하세요.

행정 및 절차 지원

잠재적 중앙 집중식 신청에 대한 제출전 사전회의 및 MRL 신청을 고려하고 있는 모든 유형의 신청 통합에 관련한 조언을 한다는 관점에서 MUMS/제한된 시장으로 분류된 제품에 대한 더 높은 수준의 조언 및 지원이 제공된다. 행정 및 절차상의 우대는 이미 중소기업에 적용되고 있다.

제품 정보 번역 지원은 유럽의약품안전청에 현재 등록된 SME에서 판매 허가 신청서 제출이 이루어진 경우에만 적용된다 (SOP/EMA/0100 - 중앙 집중식 절차의 SME 신청자를 위한 제품 정보 번역 참조).

7. 투명성

분류는 유럽의약품안전청 정책에 따라 투명하게 공개되고 잠재적 신청자가 이전 분류를 볼 수 있도록 한다. MUMS/제한된 시장 분류에 대한 검토 요청의 결과는 관련 동물약품위원회 회의의 보도 자료에 게시된다.

간행물은 다음 정보로 구성된다:

- 제품 설명 예: 약학 또는 면역학적;
- 관련 종;
- ATCVet 코딩 시스템에 따른 광범위한 치료 영역;
- 동물약품위원회가 제품이 MUMS/제한된 시장용으로 간주했는지의 결과;
- 동물약품위원회 회의 날짜.

신청자 또는 활성 물질의 세부 사항은 포함되지 않는다. 이 정보는 또한 규정 726/2004의 79조에 따라 제한된 시장을 위한 제품의 승인을 지원하기 위해 신청자에게 유럽의약품청이 제공한 조치 보고서의 일부로 유럽의약품청 연례 보고서에 게시될 수 있다. 이러한 신청과 관련된 권고사항 표는 EMA 웹사이트에서 유지 관리된다.

8. 참고 문헌

이 문서는 지침용으로만 제작되었으며 해당 법률과 함께 읽어야 한다는 점을 강조한다.

1. Regulation (EC) 726/2004 of the European Parliament and Council of 31 March 2004.
2. Policy on Classification and Incentives for Veterinary Medicinal Products indicated for Minor use Minor species (MUMS)/limited market (EMA/429080/2009–Rev.1) – superseded.
3. Revised Policy on Classification and Incentives for Veterinary Medicinal Products indicated for Minor Use Minor Species (MUMS)/limited market (EMA/308411/2014).
4. Position Paper regarding availability of products for Minor Uses and Minor Species (MUMS) (EMA/CVMP/477/03–Final). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Position_statement/2009/10/WC500005163.pdf
5. Council Regulation (EC) No 297/95 of 10 February 1995 on fees payable to the EMA. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/03/WC500103547.pdf
6. Template for a Request to the CVMP to classify a veterinary medicinal product as (MUMS)/limited market. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/10/WC500153358.doc
7. Guidance for companies requesting scientific advice (EMA/동물약품위원회/172329/2004–Rev.4). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004147.pdf
8. Commission Regulation (EC) No 2049/2005 laying down rules regarding the payment of fees to, and the receipt of administrative assistance, from the European Medicines Agency by micro, small and medium-sized enterprises. Available at: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2005:329:0004:0007:EN:PDF>
9. Guideline on quality data requirements for veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market (EMA/동물약품위원회/QWP/128710/2004–Rev.1). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/01/WC500219322.pdf
10. Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market(EMA/동물약품위원회/SWP/66781/2005–Rev.1). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/01/WC500219323.pdf

11. Guideline on efficacy and target animal safety data requirements for veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market (EMA/동CVMP/EWP/117899/2004- Rev.1). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/01/WC500219321.pdf

12. Guideline on data requirements for immunological veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market (EMA/CVMP/IWP/123243/2006-Rev.3). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/04/WC500226133.pdf

13. Note for Guidance on the risk analysis approach for residues of veterinary medicinal products in food of animal origin (EMA/동물약품위원회/187/00-Final). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004534.pdf

14. Explanatory note on fees payable to the European Medicines Agency. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000327.jsp&mid=WC0b01ac0580024596

15. SOP/V/4055 - CVMP MUMS Classification procedure.

포함된 주제에 대한 추가 정보를 구하거나 이 문서에 포함되지 않은 추가 정보를 요청하려면 다음으로 연락하십시오.

Veterinary Medicines Division
European Medicines Agency
E-mail: VetMUMSapplications@ema.europa.eu

9. 약어

동물약품위원회: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use

EC: European Commission

유럽 의약품청(EMA): European Medicines Agency

잔류허용기준(MRL): Maximum residue limit

소량 사용 소수 축종(MUMS): Minor use minor species

중소기업(SME): Micro, small and medium-sized enterprises

첨부 7.소량 사용 또는 소수 종(MUMS)/제한된 시장용 동물용 의약품에 대한 유효성 및 목적 동물 안전성 자료 요건에 대한 지침

소량 사용 또는 소수 종(MUMS)/제한된 시장용 동물용 의약품에 대한 유효성 및 목적 동물 안전성 자료 요건에 대한 지침

이 지침서는 소량 사용 또는 소수 종/제한된 시장용 동물용 의약품에 대한 유효성 및 목적 동물 안전성 자료 요구사항에 대한 CVMP 지침서를 갱신하였다 (EMA/CVMP/EWP/117899/2004).

1. 서론	2
2. 범위	3
3. 정의	4
4. 법적 근거	5
5. 소량 사용 또는 소수 종 신청에 관한 일반 요건	5
6. 소수 축종에 사용하는 제품에 대한 특별한 요구 사항	7
6.1 전임상 시험/용량 선택	7
6.2 목적 동물 안전성 시험	7
6.3 임상 연구	8
참고 문헌	8

총괄 요약

소량 사용 또는 소수 종(MUMS)/제한된 시장용 새로운 동물용 의약품의 연구, 개발 및 혁신을 촉진하기 위해 CVMP는 MUMS/제한된 시장 동물용 의약품의 의약품의 품질, 안전성 및 유효성 요구사항에 대한 지침을 개발하였다. 이 지침서는 MUMS/제한된 시장으로 분류된 제품에 대해 가능한 한 자료 요구사항을 축소하는 동시에 적절한 품질, 안전성 및 유효성을 보장하고 현행 법규를 준수하고 제품에 대한 전반적으로 긍정적인 위험-편익 균형을 이끌어내기 위한 것이다.

이러한 MUMS 지침은 얻은 경험에 비추어 수용 가능한 자료 요구사항을 업데이트하고 적절한 경우, MUMS 자료 요구사항의 적용 가능성을 명확히 하기 위해 검토 및 수정되었다. 이 지침서는 MUMS/제한된 시장으로 분류된 동물용 의약품의 효능 및 목적 동물 안전성에 관한 자료 요구사항을 설명한다.

이 지침서는 최근 Directive 2010/63/EC (실험이나 다른 과학적 목적으로 사용되는 동물의 보호 관련)와 교체, 축소 및 개선의 3R 원칙의 시행에 따라 MUMS/제한된 시장용 동물용 의약품에 대한 동물 실험 요구사항을 면제할 수 있는 몇 가지 방법을 제시한다

1. 서론

한 동안 EU의 동물건강과 관련된 모든 당사자들 사이에 MUMS에 대한 승인된 동물 의약품 부족에 대해 상당한 우려가 있었다. 소량 사용 또는 소수 종(MUMS)/제한된 시장을 위한 안전하고 효과적인 동물용 의약품의 이용성은 동물 복지, 동물 건강 및 경우에 따라 공중 보건 모두를 개선할 것이다. 유럽의약품청에서는 1998년에 증가하는 이 문제에 대한 논의와 협의를 시작했으며, 그 이후에는 CVMP가 이 문제에 대한 작업을 수행하였으며 동물용 의약품 부족 문제를 해결하기 위해 앞장서고 있다.

CVMP가 도입한 초기 조치 중 하나는 MUMS용 동물용 의약품에 대한 자료 요구사항을 검토하고 가능한 경우, 품질, 안전성 및 유효성을 입증하기 위한 표준을 설정하는 것이었다. 소량 사용을 목적으로 하는 동물용 의약품에 필요한 자료 요건에 대한 CVMP 지침서 종합본은 2006년에서 2008년 사이에 마무리되었다 (EMEA/CVMP/QWP/128710/2004, EMEA/CVMP/SWP/66781/2005, EMEA/CVMP/EWP/117899/2004, EMA/CVMP/IWP/123243/2006).

그 이후로 MUMS/제한된 시장용으로 표시된 동물용 의약품에 대한 분류 및 장려책에 대한 유럽의약품청의 정책이 2009년 9월 1일에 수립 및 시행되었으며 2014년 12월에 갱신되었다 (EMA/308411/2014). 이 정책은 소량사용 소수 종 (MUMS)/제한된 시장 (EMA/CVMP/388694/2014)용으로 표시된 동물용 의약품 분류에 대한 지침 문서에 의해 뒷받침되며, MUMS/제한된 시장용 제품 또는 신청으로 분류하기 위한 정책 및 절차와 기준에 필요한 지침을 제공한다.

이 정책은 현재 시장 상황에서 개발되지 않았을 주요축종의 제한된 지역에서 드물게 발생하는 질병 및 소수축종을 위한 신규 동물 의약품 개발을 촉진하기 위한 것이다. MUMS/제한시장으로 분류된 제품에 대한 자료 요구사항에 대한 지침은 정책의

필수적인 부분이다. 이 정책의 또 다른 이점은 대체, 축소 및 개선의 3R 원칙에 따라 동물 실험 요구 사항을 줄일 기회를 제공한다는 것이다.

이 지침은 MUMS/제한시장으로 분류된 제품에 대해 가능한 자료 요구사항을 줄이는 동시에 적절한 품질 안전성 및 효능을 보장하고 현행 법규를 준수하고 제품에 대해 전반적으로 긍정적인 유익성-위해성 균형을 끌어내기 위한 것이다. 이러한 지침은 경험에 비추어 수용 가능한 자료 요구사항을 업데이트하고 적절한 경우 MUMS 자료 요구사항의 적용 가능성을 명확히 하기 위해 검토 및 수정되었다.

MUMS/제한시장 신청에 필요한 자원을 추정하고 신청 서류를 준비하고 예측 가능성을 제공하기 위한 신청자의 작업을 촉진하기 위해, 어떤 상황에서 MUMS/제한시장 제품에 대한 자료 요구사항을 줄일 수 있는지 명확한 지침을 제공하려는 의도이다. 그러나 일반적인 지침 문서에서 모든 가능한 시나리오를 다룰 수 있는 것은 아니므로 이것이 항상 가능한 것은 아니라는 점을 인지하고 있다.

또한, 특정 요구사항은 사용가능한 자료 및 지식에 따라 다르다. 예: 제품이 이미 주요 축종에 대해 승인되었거나 MRL이 주요축종에 대해 설정되었거나 제품에 잘 알려진 종류의 물질에 속하는 활성물질이 포함된 경우, 자료 축소(reduction) 범위가 될 수 있다. 그러나 완전히 새로운 활성 성분을 포함한 제품, 새로운 치료 제품 혹은 혁신 의약품일 경우 자료 축소 가능성은 사례별로 결정된다.

유사하게, 일부 제품의 경우 자료 요구사항을 축소할 수 있는 가능성은 특정 위험을 다루는 것과 관련된 분야에서 제한되며, 즉 MUMS/제한된 시장용 제품이라도 적응증을 입증하고 적절한 용량 요법을 확립하기 위해서는 적절한 자료 또는 안전하고 효과적인 사용을 보장하기 위한 자료를 확보해야 한다. 그럼에도 불구하고 **해당 제품은 소수 종에 대한 유효한 PK/PD 평가를 통하여 일반화할 수 있다.**

이 지침서의 일반적인 목적은 소량 사용 또는 소수 종에 사용하려는 동물용 의약품의 유효성과 목적 동물의 안전성을 입증하기 위해 이용 가능한 자료의 요건을 정의하는 것이다. 이 지침에서 유효성 및 목적 동물 안전성 입증에 위한 자료 요건은 유효 성분 또는 관련 유효 성분의 알려진 약리학적, 독성학적 및 효능 프로파일과 제품이 동일하거나 유사한 표시사항으로 다른 종에서 승인되었는지 여부에 의해 어느 정도 영향을 받는다.

유효 성분/제품이 다른 종에서 동일하거나 유사한 표시사항으로 승인된 경우, 허가된 종의 사용과 관련된 정보가 신청을 도와주는 목적으로 사용될 수 있으며 입증되는 경우 목적 종에서 특정시험의 필요성을 제거할 수 있다. 새로운 유효 성분 및 모든 동물 종에서의 사용과 관련하여 제한된 정보만을 이용할 수 있는 경우, 대상 종에서의 사용과 관련된 포괄적인 정보가 필요하다.

이 문서에서 제공된 지침은 일반적인 사항이다. 신청자는 특정 신청에 관한 명확한 요구사항을 확인하기 위해서는 과학적 조언 절차를 사용할 수 있다.

2. 범위

이 지침서는 MUMS/제한된 시장용으로 분류된 의약품의 판매 허가를 위한 신규 신청에 적용된다. 또한 라인 확장 및 변경을 위한 MUMS/제한된 시장용 신청에도 적용되며, 기존 제품이 소수 종 또는 주요 종에서 소량 사용되는 MUMS에 대한 확장/변경이 될 수 있지만, 기존 제품이 주요 종에서 주요한 적용증에 사용되는 경우에도 확장/변경 신청이 MUMS로 분류될 수 있다.

이 지침서의 목적은 다음 신청에 대한 요구사항을 명확히 하는 것이다.

- 신청자에게 목적 동물의 안전성 및 유효성 자료 요구사항에 대한 정보를 제공함으로써 소수 종을 대상으로 하는 의약품의 승인 신청을 지원한다.
- 신청자에게 목적 동물의 안전성 및 유효성 자료 요구사항에 대한 정보를 제공하여 소량 사용을 목적으로 하는 동물용 의약품 승인 신청을 지원한다.

일반적인 원칙으로서, 소량 사용/소수 종 제품에 적용될 수 있는 CVMP 및 VICH 지침을 활용할 수 있다.

3. 정의

정의는 “소량 사용 소수 종(MUMS)/제한된 시장용으로 표시된 동물용 의약품에 대한 분류 및 장려책에 대한 개정된 정책” (EMA/308411/2014)에서 규정하고 있다.

소수 종: EU에는 주요 종 또는 소수 종에 대한 법적 정의가 없다.

CVMP에 주요 종은 의해 다음과 같이 정의되었다;

주요 식량 생산 종:

- 소(낙농 및 육식 동물);
- 양 (육용 동물);
- 돼지;
- 닭 (알을 낳는 암닭 포함);
- 연어¹

¹ 연어는 주요 종으로 간주되어야 하지만, 무지개 송어와 같은 영어과의 다른 종은 소수 종으로 간주되어야 한다. 이 지침에서 연어라는 용어는 대서양 연어(Salmo salar)로 간주한다.

주요 반려 동물 종:

- 고양이;
- 개.

주요 종으로 분류되지 않은 모든 다른 동물 종은 기본적으로 소수 종으로 분류된다.

소량 사용: 주요 종에서 소량 사용은 일반적으로 드물게 발생하거나 제한된 지리적 영역에서 발생하여 소규모 시장 부문을 차지하는 질병의 치료를 위한 동물용 의약품의 사용을 말한다.

제한된 시장: 주요 종에서 소량 사용하거나 소수 종에서 발생하는 질병 또는 상황에 사용하도록 제품에 표기되기 때문에 시장의 크기가 제한된 동물용 의약품 시장을 말한다.

4. 법적 근거

판매 허가 신청에 대한 요건은 Directive 2001/82/EC의 12조에 규정되어 있으며 Directive 2009/9/EC에 의해 수정된 Directive 2001/82/EC의 부록 I, 의약품에 대한 Title I에 명시되어 있다.

Directive 2001/82/EC의 전문, Directive 2004/28/EC의 No.9과 10의 전문에 규정된 동물용 의약품의 승인을 위한 법의 목적 중 하나는 특정 동물용 의약품의 허가를 쉽게 하는 것이다:

“(9) 동물용 의약품의 품질, 안전 및 효능과 관련하여 증가된 요구사항을 충족시키기 위한 시험 및 개발 비용이 증가하여 소규모 시장을 차지하는 종과 적응증과 관련하여 승인된 제품의 범위가 점진적으로 감소하고 있다.”

“(10) 따라서, 높은 수준의 소비자 보호를 보장하는 조건에서 식품 생산 동물의 건강 및 복지 필요성을 충족시키고 동물용 의약품 산업에 적절한 경제적 이익을 제공하는 맥락에서 Directive 2001/82/EC의 조항은 조정되어야 한다.”

이는 서론 및 일반 원칙으로 Directive 2001/82/EC의 부록 I에도 반영되어 있다.

“(10) 소규모 시장 부문을 차지하는 동물 종 및 적응증에 사용되는 동물용 의약품의 판매 허가를 신청하는 경우, 보다 더 유연한 접근 방식이 적용될 수 있다. 그러한 경우, 관련된 과학적 지침 및/또는 과학적 조언을 고려해야 한다.

과학적 목적으로 사용되는 동물의 보호에 관한 Directive 2010/63/EU도 전임상 연구 수행과 관련하여 고려하여야 한다 (임상 현장 시험은 이 지침의 범위를 벗어남). 이 지침은 대체, 축소 및 개선의 3R원칙을 강조하는 것으로서 시험이 Directive 2010/63/EU의 범위내에 있는지 또는 범위를 벗어난 시험인지 여부를 고려해야 하는 것이다.

5. 소량 사용 또는 소수 종 신청에 관한 일반 요건

소량 사용 적응증에 대한 유효성을 입증하기 위한 요건은 사례별로 결정된다. 선택적 접근 방식에 영향을 미치는 몇 가지 요소에는 질병 상태의 특성, 유효 성분, 동물의 유형 및 이용 가능성, 출판된 문헌의 정보 이용 가능성 및 기타 현실적인 조건이 포함된다.

평가 대상 제품의 안전성 및 유효성은 목적 종에서 조사하고 입증해야 한다. 전임상 자료의 종간의 외삽은 과학적으로 적합할 때 허용될 것이다. 주요 축종에서 소수축종으로 외삽이 가장 적절한 방식이며 이러한 경우는 시험 제품이 주요 종에서 동일하거나 유사한 적응증에 대해서 승인되어 있고 시험 제품의 약리학(약력학 및 약동학 측면 모두에서)이 두 종에서 유사할 가능성이 있는 경우에 가장 적절하다.

활성 물질/제품이 다른 종에서 동일하거나 유사한 적응증에 대해 승인된 경우, 해당 종의 사용과 관련된 정보가 신청을 지원하는데 사용될 수 있으며 입증되는 경우 이를 이용하여 목적 종에서 특정 시험의 필요성을 배제할 수 있다. 그러나, 다음에 설명된 대로 제품이 MUMS로 분류되더라도 유효성 및 목적 동물 안전성에 대한 보다 포괄적인 자료 종합본이 필요할 수 있는 특정한 상황이 있다:

- 제안한 새로운 적응증이 소수 종에서 제품의 주요한 사용을 나타낼 수 있는 경우 (예: 말을 위한 새로운 구충제);
- 활성 물질이 동물용 의약품에서 신규물질이고 목적 종에 대한 임상자료가 제한적이거나 품질이 좋지 않은 경우;
- 활성 물질이 목적 종에서 신규물질이고, 다른 종에서 추정할 수 있는 정보가 불충분한 경우;
- 특별한 우려 사항이 있는 경우 (예: 내약성).

일반적으로 다음 정보가 필요하다:

- 활성 물질의 알려진 약리학적(독성학적 포함) 효과를 특성화하기 위한 적절한 자료. 활성물질의 약동학적 동태와 투여 경로, 제형 등의 제품의 약리학적 활성에 미치는 영향등에 대한 검토가 있어야 함;
- 권장 치료 용량, 치료 기간 및 투여 경로를 뒷받침하는 자료;
- 제안된 투여 경로로 투여한 후 시험 제품에 대한 목적 종에서의 내약성을 특성화하기에 적절한 자료;
- 목적 종에서 제안한 모든 적응증에 대한 제품의 효능을 뒷받침하는 자료.

유효성 주장을 뒷받침하기 위해 문헌을 사용할 수 있다. 문헌 자료는 이상적으로 동료 심사를 받는 학술지에서 인정된 과학 문헌에서 비롯되어야 한다.

적절한 문헌이 없으면, 적절하게 설계된 시험으로서 제품의 효능을 입증해야 한다. 수행하는 시험의 유형과 수는 활용 가능한 자료의 부족정도에 따라 달라진다.

기존 시험은 현행 임상시험관리기준 (GCP) 요구사항을 충족하지 않을 수도 있다. 이러한 시험 설계가 명시된 시험의 목적에 부합하면 인정될 수도 있다.

제품의 효능을 뒷받침하기 위해 신청자가 새로운 시험을 수행하는 경우 적합한 표준절차에 따라 수행해야 한다:

- 시험은 GCP의 원칙에 따라 수행되어야 한다;
- 효능을 객관적으로 평가하기 위해 적절한 매개변수를 설정해야 한다;
- 신청자는 적절한 통계적 방법을 통해 치료 효과를 시험해야 한다. 모든 경우에 있어서 통계적으로 유의한 치료의 이점 (대조군에 관련하여 또는 적절한 경우 치료 전/기준치 자료와 관련하여)을 입증하는 것이 가능해야 한다. 그러나, 드물게 발생하는 질병에 대한 자료 수집에는 실질적인 한계가 있다는 것을 고려해야 한다;
- 감염 또는 기생충 치료를 위한 제품의 신청을 지원하는데 사용되는 이상적인 중심적인 시험은 유럽의 사용 조건을 시뮬레이션 하기 위해 유럽에서 수행되어야 한다. 정당한 경우에는 유럽 이외의 지역에서 수행된 시험 자료도 허용된다.

6. 소수 축종에 사용하는 제품에 대한 특별한 요구 사항

6.1 전임상 시험/용량 선택

과학적으로 입증되면 소수 종에 대한 신청을 뒷받침하기 위해 전임상 자료의 종간 외삽이 허용된다.

선택한 치료 요법과 치료 기간에 대한 근거가 제공되어야 한다. 따라서 제안된 치료 요법은 다음을 사용하여 입증될 수 있다:

- 구체적 용량 결정 시험, 및/또는
- 약동학 및 약력학 (예: MIC) 자료 및/또는
- 문헌 자료/파이롯 시험 결과/임상 적용 보고서 및/또는
- 제품이 승인된 다른 종으로 외삽.

6.2 목적 동물 안전성 시험

제안된 경로로 투여된 시험 제품의 목적 종에 대한 내약성을 규명하기 위해 적절한 자료가 제공되어야 한다.

소수 종에 대한 특정 목적 동물 안전성 연구에 대한 요건은 소수 종 및/또는 다른 종의 활성 성분/제품 안전성에 대한 정보에 따라 달라진다. 이 정보에는 실험 동물에서의 독성 시험 자료, 문헌 보고서, 약물 감시자료(pharmacovigilance data) 및 유효성 연구에

서 파생된 안전성 정보가 포함 될 수 있다.

일반적으로, 목적 동물 내약성은 권장 치료 용량 및 치료 기간 동안 목적 동물종에 (거의) 최종 제형을 사용하여 대조시험과 함께 확인해야한다. 신청자는 제품의 약리학 및 독성학 및 소수 종에서 제안된 사용 용법을 기반으로 시험 설계가 되었다는 것을 입증해야 한다.

치료 지수(therapeutic index)가 낮은 것으로 알려진 물질의 경우 VICH GL 43에 따른 목적 동물 안전성 시험이 필요한 것으로 간주된다.

전신 노출은 무시할 수 있는 것으로 알려져 있고, 안전성 문제가 없는 경우 내약성 시험이 필요하지 않으며 현장 연구 또는 출판된 문헌 자료를 기반으로 내약성을 입증할 수 있다.

시험 제품이 다른 종에 대해 승인되고 해당 종에 대한 안전성이 충분한 것으로 알려졌다면, 권장 치료 기간 동안 권장 치료 용량으로 시험 제품을 투여한 후 목적 종에서 만족스러운 내성을 입증하는 현장 연구 자료가 적절한 것으로 간주 될 수 있으며 특별한 목적 동물 안전성 시험이 필요하지 않을 수 있다.

다른 종의 사육 동물에 대한 안전성이 입증된 경우, 목적 종의 사육 동물에 대한 추가 안전성 자료는 필요하지 않을 수 있습니다. 그러나 적절한 자료가 없는 경우 사육 동물에서의 사용에 대한 제한(예: 수의사의 위험/편익 평가에 따라서 사용)이 필요할 수 있다.

6.3 임상 연구

원칙적으로 용량 확정 시험과 현장 임상시험이 실시되어야 한다. 임상 시험은 최종 제형을 사용하여 수행해야 한다.

용량 결정 시험이 없는 경우, 권장 용량 용법에서 제품의 효능이 목적 종에서 적절하고 통제된 용량 확인 시험에서 입증되어야 한다. 그러나 현장 시험에 제시되었고 시험에서 선택된 용량이 합리적인 경우에는 용량 확인 연구가 필요하지 않다. 사용 가능한 승인된 양성대조 제품이 없는 경우, 합리적인 이유가 있다면 통제되지 않은 현장 시험이 수행될 수 있다.

시험 제품의 유효성이 소수 종에서 수행된 용량 결정 및/또는 용량 확인 시험에서 확인되고 목적 동물 안전성과 관련하여 적절하고 강력한 자료가 이용 가능한 경우, 현장 시험이 필요하지 않을 것이다. 이러한 경우 현장시험이 필요없는 사유가 제시되어야 한다.

참고 문헌

다음 이 지침서와 관련된 법률, 지침 및 지침 참고 사항이다:

1. Revised Policy on Classification and Incentives for Veterinary Medicinal Products indicated for Minor use Minor species (MUMS)/limited market (EMA/308411/2014) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2014/09/WC500172928.pdf
2. Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-5/dir_2001_82/dir_2001_82_en.pdf
3. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32010L0063>)
4. CVMP and VICH target animal safety and efficacy guidelines http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000193.jsp&mid=WC0b01ac058002dd32

첨부 8. MUMS/제한시장에 쓰이는 동물의약품의 안전성 및 잔류물 자료
요구사항에 대한 지침

**MUMS/제한시장에 쓰이는 동물의약품의 안전성 및 잔류물 자료 요구사항에
대한 지침**

총괄요약(Executive summary)	3
1. 서론 (Introduction)	3
2. 범위 (Scope)	5
3. 정의 (Definitions)	5
4. 법적 근거 (Legal basis)	6
5. 다른축종에게서 설정된 MRL이 없는 소수축종에 대한 MRL신청 - 일반 요구 사항	7
5.1. 안전성자료 요구사항	7
5.1.1. 소수축종에서의 ADI 및 MRL 설정	7
5.1.2. 약리학적 자료	7
5.1.3. 독성 자료	7
5.2. 잔류 자료 요구 사항	8
5.2.1. 총 잔류물 연구	8
5.2.2. Marker 잔류물 연구	9
5.2.3. 규제 분석 방법	9
5.3. 꿀에 대한 MRL 설정	9
6. 다른축종에게서 설정된 MRL이 없는 소수축종에 대한 MRL 적용 - 일반적인 요구사항	10
6.1. 안전성 자료 요구사항	10
6.1.1. 소수축종에서의 ADI 및 MRL 설정	10
6.2. 잔류 자료 요구사항	10
6.2.1. 주요축종에서 소수축종으로의 MRL 외삽(Extrapolation)	10
7. 식품을 생산하지 않는 소수축종의 시장허가신청 - 일반적인 요구사항	12
7.1. 안전성자료 요구사항	12
7.1.1. 표로 작성된 minimum 자료 세트	12
7.1.2. 시장허가신청 및 사용에 따른 MRL 요약 보고서 또는 개정된 EPMAR 지침 2001/82/EC	12
7.1.3. 약리학적 자료	13

7.1.4. 독성 자료	13
7.1.5. 사용자 안전성 평가	13
7.1.6. 환경 안전성	13
7.2. 잔류 자료 요구 사항	14
7.2.1. 소수축종의 휴약(withdrawal) 기간	14
8. 식품을 생산하지않는 소수축종에 대한 판매허가신청 - 일반적인 요구사항	17
8.1. 안전성자료 요구사항	17
8.1.1. 표로 작성된 minimum 자료 세트	17
8.1.2. 시장허가신청시의 MRL SR 또는 개정된 EPMAR 2001/82/EC의 제출허용	17
8.1.3. 약리학적 자료	17
8.1.4. 독성 자료	17
8.1.5. 사용자 안전성 평가	18
8.1.6. 환경 안전성	18
9. 자료 요구사항 요약표	18
참고문헌 (Reference)	26

총괄요약(Executive summary)

MUMS/제한시장을 위한 신규동물의약품의 연구, 개발 및 혁신을 촉진하기 위해 동물용의약품위원회(CVMP)는 의약품의 품질, 안전성, 효능에 대한 MUMS/제한시장 동물용의약품에 대한 자료요구사항 및 면역학에 대한 지침을 개발했다. 이 지침은 MUMS/제한시장으로 분류된 제품에 대해 자료 요구사항을 줄이는 동시에 적절한 품질, 안전성 및 효능을 보장하고 현행 법규를 준수하고 제품에 대해 전반적으로 긍정적인 유익성-위해성 균형을 이끌어내기 위한 것이다.

이러한 MUMS 지침은 얻은 경험에 비추어 수용 가능한 자료 요구사항을 업데이트하고 적절한 경우, MUMS 자료 요구사항의 적용 가능성을 명확히 하기 위해 검토 및 수정되었다. 이 지침은 MUMS/제한시장 범위에 속하는 동물용의약품의 안전성 및 잔류물과 잔류허용기준(MRL) 적용에 관한 자료 요구사항을 설명한다. 안전성 자료 요구사항과 관련하여 주요 고려사항은 동물용의약품이 "소수사용" 또는 "제한시장"으로 지정되었는지 여부가 아니라 소수축종의 치료를 위한 것인지 여부이다.

1. 서론 (Introduction)

얼마 동안 EU의 동물건강과 관련된 모든 당사자들 사이에 MUMS에 승인된 동물용의약품 부족에 대해 상당한 우려가 있었다. MUMS/제한시장을 위한 안전하고 효과적인 동물용의약품의 가용성(availability)은 동물 복지, 동물 건강 및 경우에 따라 공중보건 모두를 개선할 것이다. 관리 위원회의 요청에 따라 1998년에 유럽의약품안전청은 증가하는 이 문제에 관한 토론과 협의를 시작하였고, 그 이후로 CVMP는 이 문제에 대해 작업했으며 동물용의약품 부족 문제를 해결하기 위해서도 적극적이다.

CVMP에 의해 도입된 초기 조치 중 하나는 의약품 및 면역학 제품 모두를 위한 MUMS용 동물 의약품에 대한 자료 요구사항을 검토하고 가능한 경우 이들에 대한 품질, 안전성 및 효능을 입증하기 위한 표준을 설정하는 것이었다. 소수사용을 목적으로 하는 동물용의약품에 대한 자료 요구사항에 대한 CVMP 지침 세트는 2006년에서 2008년 사이에 완료되었다(EMEA/CVMP/QWP/128710/2004, EMEA/CVMP/SWP/66781/2005, EMEA/CVMP/EWP). /117899/2004, EMA/CVMP/IWP/123243/2006)

그 이후로 MUMS/제한시장용으로 표시된 동물용의약품에 대한 분류 및 인센티브에 대한 기관 정책이 2009년 9월 1일에 수립 및 시행되었으며 2014년 12월에 업데이트되었다(EMA/308411/2014). 이 정책은 정책 시행에 대한 지침과 MUMS/제한된 시장과 같은 제품 또는 응용 프로그램의 분류 절차 및 기준을 제공하는 MUMS/제한시장(EMA/CVMP/388694/2014)으로 표시된 동물용의약품 분류에 대한 지침 문서에 의해 뒷받침된다.

이 정책은 현재 시장 상황에서 개발되지 않았을 주요축종의 제한된 지역에서 드물게 발생하는 질병 및 소수축종을 위한 신규 동물약품 개발을 촉진하기 위한 것이다. MUMS/제한시장으로 분류된 제품에 대한 자료 요구사항에 대한 지침은 정책의 필수적인 부분이다.

이 지침은 MUMS/제한시장으로 분류된 제품에 대해 가능한 자료 요구사항을 줄이는 동시에 적절한 품질 안전성 및 효능을 보장하고 현행 법규를 준수하고 제품에 대해 전반적으로 긍정적인 유익성-위해성 균형을 이끌어내기 위한 것이다.

또한, MUMS에 대한 감소된 자료 요구사항은 지침 2010/63에 따라 3R(reduce, refine, replace)원칙에 따라 테스트에 사용되는 동물의 수를 줄일 가능성이 있다.

이러한 지침은 경험에 비추어 수용 가능한 자료 요구사항을 업데이트하고 적절한 경우 MUMS 자료 요구사항의 적용 가능성을 명확히 하기 위해 검토 및 수정되었다.

MUMS/제한시장 신청에 필요한 자원을 추정하고 신청 서류를 준비하고 예측 가능성을 제공하기 위한 신청자의 작업을 촉진하기 위해, 어떤 상황에서 MUMS/제한시장 제품에 대한 자료 요구사항을 줄일 수 있는지 명확한 지침을 제공하려는 의도이다.

그러나 일반적인 지침 문서에서 모든 가능한 시나리오를 다룰 수 있는 것은 아니기 때문에 이것이 항상 가능한 것은 아니라는 점을 인지하고 있다.

또한 특정 요구사항은 사용가능한 자료 및 지식에 따라 다르다. 예: 제품이 이미 주요축종에 대해 승인되었거나 MRL이 주요축종에 대해 설정되었거나 제품에 잘 알려진 종류의 물질에 속하는 활성물질이 포함된 경우, 자료 축소(reduction) 범위가 될 수 있다.

그러나 완전한 신규활성물질을 포함하는 제품의 경우, 신규치료제품 또는 대표하는(1위) 제품은 자료축소가능성이 제한될 수 있다. 마찬가지로, 항생제 또는 GMO백신을 포함하는 제품처럼 특정위험을 나타내는 제품의 경우 위험 처리와 관련된영역에서 자료요구사항을 줄일가능성이 심각하게 제한된다. 예: 제품이 MUMS/제한시장으로 분류되더라도 지표를 정당화(justify)하고 적절한 투여요법 확립을 위한 적절한자료 또는 그러한 백신의 안전하고 효과적인 사용을 보장하기 위한 자료를 확립해야 할 필요가 있다.

이 지침의 일반적인 목적은 MUMS동물약품에 대한 안전성 및 잔류물 문서화에 대한 허용 가능한 자료 요구사항을 정의하는 것이다. 이러한 맥락에서 안전성 입증을 위한 자료 요구사항은 활성 물질/제품 유형 및 제품이 동일하거나 유사한 투여 경로에 대해 관련 주요축종에서 허가되었는지 여부에 따라 어느 정도 영향을 받을 것이다.

활성 물질/제품이 주요축종에서 동일하거나 유사한 투여경로에 대해 허가되었거나 허

가된 경우 해당축종에서의 사용과 관련된 정보는 신청을 지원하는 데 사용될 수 있으며 정당화(justify)되는 경우 이는 특정 독성 연구의 필요성을 제거(obviate)한다.

새로운 활성 물질 및 동물축종에서의 사용과 관련하여 제한된 정보를 이용할 수 있는 경우 포괄적인 독성 정보가 필요하다. 실험 및 기타 과학적 목적에 사용되는 척추동물 보호에 관한 유럽 협약 및 과학적 목적에 사용되는 동물 보호에 관한 지침 2010/63/EU의 조항에 의거한다. 3R 원칙은 의약품의 규제 시험에 적용되어야 한다.

이 문서에 제공된 지침은 일반적(general)이다. 신청자는 특정 응용 프로그램에 대한 정확한 요구사항을 위해 개별 자료 패키지에 대한 과학자문을 요청하는 것이 좋다.

2. 범위 (Scope)

이 지침의 목적은 다음과 같이 요구사항을 명확히 하는 것이다:

- 다른 종에게서 설정된 MRL이 없는 MRL(Maximum Residues Limit) 적용을 위한 소수 축종에 대한 자료 요구사항.
- 다른 종에게서 설정된 MRL이 있는 경우 MRL 적용을 위한 소수축종에 대한 자료 요구사항.
- 소수식품생산축종에 대한 시장허가신청서에 대한 자료요구 사항.
- 식품을 생산하지 않는 소수축종에 대한 시장허가신청을 위한 자료 요구사항.

일반적으로 안전성 및 잔류물에 관한 CVMP 및 VICH 지침은 MUMS제품에 적용된다.

3. 정의 (Definitions)

정의는 MUMS/제한시장(EMA/308411/2014)용으로 표시된 동물의약품에 대한 분류 및 인센티브에 대한 개정된 정책에 제공된다.

소수축종: EU에는 주요축종 또는 소수축종에 대한 법적 정의가 없다.

주요축종은 CVMP에 의해 다음과 같이 정의되었다.

주요 식량생산 축종:

- 소(낙농 및 육류);
- 양(육류);
- 돼지;
- 닭(알을 낳는 암탉 포함);
- 연어¹.

주요 반려동물 종:

- 고양이;
- 개.

주요축종로 간주되지 않는 다른 모든동물축종은 소수축종으로 분류된다.

소수사용: 주요축종에서 소수사용은 일반적으로 드물게 발생하거나 제한된 지리적 지역에서 발생하여 소규모 시장 부문에 표시되는 질병의 치료를 위한 동물의약품의 사용으로 간주된다.

제한시장: 주요축종에서 소량사용을 나타내거나 소수축종에서 발생하는 질병 또는 상태에 대해 제품을 사용하도록 표시되어 있기 때문에 시장의 크기가 제한된 동물의약품 시장.

4. 법적 근거 (Legal basis)

규정(EC) No 470/2009는 동물성 식품에서 약리학적 활성 물질의 잔류 한계를 설정하기 위한 연합 절차를 규정한다. 이 규정은 위원회 규정(EEC) No 2377/90을 대체했으며 허용 및 비허용 물질 목록이 포함된 부록이 2009년 12월 22일의 새로운 Commission Regulation(EU) No 37/2010에 입력되었습니다. 유럽 연합에 의한 MRL 설정은 유럽 연합의 의약품 관리 규칙 8권에 명시되어 있다.

시판허가신청을 위한 안전성 시험 요건은 Directive 2001/82/EC의 12조에 명시되어 있으며 Directive 2009/9/EC에 의해 수정된 Directive 2001/82/EC의 Annex I, 의약품에 대한 Title I에 명시되어 있다.

Directive 2001/82/EC의 전문, Directive 2004/28/EC의 전문 포인트 No. 9 및 10에 규정된 동물용 의약품의 승인을 위한 법률의 의도 중 하나는 특정 동물의약품의 승인을 촉진하는 것이다:

"(9) 동물의약품의 품질, 안전성 및 효능과 관련하여 증가된 요구사항을 충족하기 위한 연구 개발 비용으로 인해 작은 시장 부문을 나타내는 축종 및 지표에 대해 허가된 제품 범위가 점진적으로 감소하고 있다."

"(10) 따라서 Directive 2001/82/EC의 조항은 해당 부문의 특정 기능, 특히 높은 수준의 소비자 보호, 그리고 동물의약품 산업에 적절한 경제적 이익을 제공하는 맥락에서 제공한다."

이는 서론 및 일반 원칙 아래 지침 2001/82/EC의 부록 I에도 반영되어 있다.

“(10) 동물축종 및 소규모 시장 부문을 나타내는 표시가 표시된 동물의약품에 대한 판매 허가 신청의 경우, 보다 유연한 접근 방식이 적용될 수 있다. 그러한 경우 관련 과학적 지침 및/또는 과학적 자문을 고려해야 한다.”

5. 다른축종에게서 설정된 MRL이 없는 소수축종에 대한 MRL신청 - 일반 요구 사항

5.1. 안전성자료 요구사항

소수축종에서 파생된 식품은 일반적으로 평균적인 유럽 소비자의 식단에서 작은 부분을 차지한다. 그럼에도 불구하고 특정 지역 또는 특정 하위 집단에서 동물성 제품 섭취의 주요 부분을 구성할 수 있으므로 소비자 안전이 손상되어서는 안된다.

단일 및 반복 노출 후 발생할 수 있는 영향과 관련된 표준 안전성 자료 요구 사항은 소수축종에서 감소될 수 없다는 결론이 내려졌다.

5.1.1. 소수축종에서의 ADI 및 MRL 설정

표 1은 소규모 식품 생산축종에 사용되는 물질의 안전성(약리학 및 독성학)을 테스트하고 주요 식품 생산에 사용하기 위한 MRL이 설정되지 않은 축종의 MRL 설정을 위한 자료 요구 사항을 나타낸다. 안전성 평가의 경우 자료요구사항은 주요축종과 대체로 동일하다.

5.1.2. 약리학적 자료

약리학적 자료는 약리학적 '허용 일일 섭취량'(ADI)이 필요한지 여부를 확인하기 위해 약리학 효과(즉, 1차 및 2차 약리학) 평가를 위한 충분한 정보를 제공해야 한다. 약리학적 시험은 독성학적 현상을 이해하는 데 도움이 되거나 독성학적 반응이 없는 경우 약리학적 효과를 나타낼 수 있다. 따라서 인체 자료가 없는 경우 실험 동물에 대한 약리학 연구의 세부 사항이 필요하다. 그러나, 약리학 연구를 포함하지 않는 축약된 자료 세트는 고려 중인 물질에 따라 고려될 수 있지만, 자료의 부재는 예상되는 약리학적 효과의 요약과 함께 과학적으로 정당화되어야 한다.

실험 동물에 대한 약동학 연구와 가능한 경우, 물질의 운명 평가를 위한 인체 자료를 제출해야 한다. 이것은 독성 연구에 적합한 종의 선택과 ADI 및 MRL 설정에 필요한 기본 자료다.

5.1.3. 독성 자료

독성학적 자료는 부작용의 평가와 독성학적 ADI를 설정하는 데 필요하며 자료세트는 이를 설정하기에 충분해야 한다. 이 지침에서 요구하는 연구의 선택과 관련하여 CVMP/VICH 지침을 따라야 하며 독성 시험 자체는 관련 OECD 또는 기타 국제적으로 인정된 가이드라인에 따라 수행되어야 한다. 모든 편차는 적절하게 정당화되어야 한다.

5.2. 잔류 자료 요구 사항

5.2.1. 총 잔류물 연구

총 잔류물(방사선 표지) 시험은 일반적으로 대부분의 동물용 물질이 소수축종에서 우려되는 잔류물을 식별하고 필요한 경우 총 잔류물에 대한 마커 잔류물의 비율을 설정하는 데 필요하다. 가능한 예외는 우려되는 잔류물만 알려져 있고 검증된 분석 방법으로 결정할 수 있다는 증거가 있는 물질이다(예: 약리학적/미생물학적 ADI의 경우 약리학적 또는 미생물학적 활성 성분). 소수축종을 대상으로 하는 신규 화학물질의 경우, 과학적으로 정당화되고 대체 자료에 의해 뒷받침되는 경우 요청에 따라 사례별로 방사성 표지 연구에 대한 요구 사항을 면제할 수 있다. 신청자는 신청서가 EMA에 제출되기 전에 CVMP에 이 문제에 대한 과학자문을 요청할 수 있다. CVMP의 자문은 다음 고려 사항을 기반으로 할 수 있다.

- i. 소수축종으로 외삽(extrapolate)될 수 있는 이용 가능한 흡수, 분포, 대사 및 배설(ADME) 자료(예: 실험축종에서).
- ii. 새로운 화학물질이 실험실 동물 또는 기타 표적 종의 ADME 연구에서 다음 중 하나 이상이 적용되는 것으로 밝혀진 (동물 또는 인간) 의약품 부류에 속하는 경우:
 - 그러한 약은 완전히 또는 거의 대사되지 않으며,
 - 그러한 의약품의 대사는 잘 알려져 있고 비교 가능하다(화학 등급 내 및 종 전반에 걸쳐).
 - 새로운 화학물질과 같은 종류의 약물의 다른 물질 사이의 구조적 차이는 크게 다른 신진 대사를 나타내지 않는다.

그리고:

- 특정 문제의 대사 산물 또는 분해 산물의 징후가 없으며,
- 그러한 의약품의 모화학물질은 감시를 위한 적절한 마커 잔류물로 간주될 수 있으며,
- 그러한 의약품의 대사에 대한 정보는 제안된 MRL로 인한 잔류물의 섭취

계산에 사용할 수 있는 총 잔류물에 대한 표지자의 비율 추정치를 제공한다.

규칙에서 두 가지 다른 면제가 있다. 연어과 및 기타 지느러미 어류에 대한 MRL 설정에 대한 지침 참고(EMEA/CVMP/153b/97 FINAL)에 자세히 설명된 바와 같이 어류에서 모 화학물질은 일반적으로 유효한 마커 잔류물로 허용되며 방사성 표지 시험은 필요하지 않다. 꿀에 함유된 물질에 대한 MRL을 설정하기 위해 방사성 표지 연구도 필요하지 않다.

5.2.2. Marker 잔류물 연구

소수축종에서 MRL을 설정해야 하는 경우, 8권의 요건에 따라 마커 잔류물 고갈 연구를 제출해야 한다.

5.2.3. 규제 분석 방법

잔류물을 모니터링하기 위한 목적으로 소수 종에 대한 규제 분석 방법도 필요하다. 그러나 제안된 규제 분석 방법의 밸리데이션 감소는 허용될 수 있다. 이 방법은 정량한계(LOQ)와 관련하여 최소한 MRL 및 MRL의 절반 수준에서 정확도와 정밀도를 검증해야 한다. 특이성과 관련하여 기질 성분과 수의학적 치료에 사용되는 화학적으로 밀접하게 관련된 물질의 간섭 가능성을 조사해야 한다. 적절한 보관 및 시료 처리 안정성 자료도 제공해야 한다.

5.3. 꿀에 대한 MRL 설정

꿀에 MRL을 설정하려면 잔류물 연구가 필요하다. 꿀의 이론적 안전 수준 계산은 원칙적으로 ADI 또는 사용 가능한 ADI 부분에서 직접 수행할 수 있지만 MRL은 실제로 일반적으로 발생하는 잔류 농도를 모르면 설정할 수 없다. 꿀의 잔류물 연구에 대한 현재 요구사항은 유럽 연합의 의약품 관리 규칙 8권에 나와 있다. VICH는 또한 2016년 동안 꿀에 MRL을 설정하기 위한 자료 요구 사항에 대한 지침 초안을 발표할 예정이다.

꿀의 잔류물 평가는 포유류나 조류 조직보다 더 복잡하다. 꿀에서는 약동학(포유류/조류 조직에서와 같이)의 결과로 시간에 따른 잔류물 고갈/제거가 없다. 꿀에 한 번 존재하는 잔류물은 대부분 그곳에 남아 있다. 시간이 지남에 따라 꿀 매트릭스의 물질이 화학적으로 분해될 수 있다는 점 외에도 수확 시 잔류물의 수준을 결정하는 주요 변수는 꿀 생산량(희석 효과)이며, 이는 대부분 생산 장소(지리적 지역)와 날씨에 따라 달라진다. 개화시기의 조건. 이러한 변수는 예측할 수 없으며 특정 기간과 직접적인 관련이 없다. 따라서 꿀에서 유일하게 가능한 휴약(withdrawal) 기간은 '제로(zero)' 휴약기간이다. 이 '제로' 휴약기간을 지원하려면 합리적인 범위의

상업적 처리 조건을 다루는 잔류물 연구가 필요하다. 이러한 시험은 우수 양봉 관행의 조건에서 부적합 잔류물(즉, MRL 이상)이 없다는 합리적인 통계적 확실성을 보여야 한다.

6. 다른축종에게서 설정된 MRL이 없는 소수축종에 대한 MRL 적용 - 일반적인 요구사항

6.1. 안전성 자료 요구사항

다른축종에 대해 MRL이 이미 설정된 물질의 경우 소수축종의 MRL을 설정할 때 축소된 자료 세트가 고려되도록 안전성 자료를 제출하고 평가해야 한다. 이전 평가의 결과는 ADI 및 후속 MRL의 설정을 초래할 수 있다. 또한 ADI가 설정되지 않아 규정 37/2010에 'MRL 필요 없음' 항목이 있을 수도 있다. 이러한 물질은 일반적으로 안전한 것으로 간주하지만 'MRL 필요 없음' 항목은 특정 투여 경로로 제한되거나 소수축종에 대해서만 의도되었으며 이전 '규칙'이 적용되어 자료요구 사항이 감소했다. 안전성 패키지를 위해, 이럴 때 제출된 신청서에 따라 안전성 자료가 필요할 수 있다.

6.1.1. 소수축종에서의 ADI 및 MRL 설정

ADI가 이미 설정된 물질의 경우 추가 안전성 자료가 필요하지 않다. 이미 결정된 ADI는 관련 잔류물 자료와 함께 소수 종에서 MRL을 설정하는 데 사용할 수 있다.

물질에 대해 ADI가 결정되지 않았지만 다른축종에 대해서는 'MRL이 필요하지 않음' 항목이 있는 상황에서(예: 국소 사용 전용) 제한 사항이 있을 수 있다. 위의 섹션 4에 명시된 자료가 필요하다.

6.2. 잔류 자료 요구사항

소축수종에 대한 MRL 설정의 필요성이 확인되면 먼저 고려해야 할 사항은 다른축종에 설정된 MRL을 소수축종으로 외삽하는 것이 가능한지 여부이다. 외삽 기준은 아래 6.2.1에 나와 있다. 외삽이 가능하지 않으면 위의 섹션 4.2에 명시된 잔류 자료가 필요하다.

6.2.1. 주요축종에서 소수축종으로의 MRL 외삽(Extrapolation)

이전에 CVMP는 주요축종에서 소수축종으로 기존 MRL을 외삽하는 데 중점을 두었으며 이 분야에서 상당한 진전이 있었다. 지침이 개발되었다(소수 동물축종에 대한 최대 잔류물 한도 설정에 대한 CVMP 지침, EMEA/CVMP/153a/97 및 동물 기원 식품의 동물의약품 잔류물에 대한 위험 분석 접근법에 대한 지침, EMEA

/CVMP/187/00-FINAL). 외삽의 원칙은 규정(EC) 470/2009의 5조에 통합되었을 때 법적 지원을 받았다. CVMP는 이제 MRL 평가의 일부로 외삽이 다른 종에 가능한지 여부를 적극적으로 고려한다.

규정(EC) 470/2009를 채택한 이후 CVMP는 MRL의 외삽에 대한 원칙을 수정하기 위해 노력했으며 2016년에 협의를 위해 새로운 접근 방식이 발표될 것으로 예상된다.

문서 EMEA/CVMP/187/00-FINAL에 설명된 지침에 따르면 소(또는 양), 돼지 및 닭(또는 가금류)과 같은 주요 종에 동일하거나 약간만 다른 MRL이 존재하는 경우, 매우 제한된 정보를 기반으로 하여 종을 식별할 수 있다. MRL을 소수축종으로 외삽할 때 완전히 검증된 분석 방법을 제공할 필요는 없는 것으로 간주된다. 일반적으로 주요축종에 대해 개발된 방법이 소수축종에도 적용 가능함을 입증하는 것으로 충분하다. 표지 잔류물은 외삽을 위해 표적(target) 축종에 존재해야 하며, 이러한 이유로 제한된 고갈 연구가 필요하다.

특정 잔류 자료를 기반으로 다른 동물 등급(반추동물, 단일위 및 가금류)의 3가지 주요축종에 대해 동일하거나 매우 유사한 MRL이 설정되어 유사한 것을 확인하는 경우 이러한 축종과 관련하여 소비자 노출이 있는 경우, 노출 평가와 관련 동물 등급 이외의 추가 축종에 대한 동일/유사한 MRL을 기반으로 한 위험 특성 분석이 유사할 것이라고 가정할 수 있다.

i. MRL은 동물 등급(classes) 내에서 외삽할 수 있어야 한다. 따라서 다음에서 외삽할 수 있어야 한다.:

MRL이 설정된 종	외삽:
주요 반추동물 (육류)	모든 반추동물 (육류)
주요 반추동물 우유	모든 반추동물 우유
주요 일부 포유 동물	모든 단일 위 포유동물에 대한 외삽
닭과 계란	가금류 및 가금류 계란
연어과	모든 지느러미 어류
주요 반추동물 또는 주요 단일위 포유동물	말

ii. 대사 능력과 조직 구성이 다른 주요축종을 나타내는 소(또는 양), 돼지 및 닭(또는 가금류)에서 동일한 MRL이 파생된 경우 양, 말과 및 토끼에 대해서도 동일한 MRL을 설정할 수 있다. 이는 외삽을 의미한다. 어류를 제외한 모든 식품 생산 동물에게 가능한 것으로 간주된다. **연어과** 및 기타 지느러미 어류에 대한 MRL 설정 지침에 대한 CVMP 참고(EMEA/CVMP/153b/97-FINAL), 이미 주요축종의 근육에 있는 MRL에서 **연어과** 및 기타 어류로의 외삽을 허용하고 있다. 모물질(parent substance)이 근육과 피

부의 MRL에 대한 Marker 잔류물로 허용되는 경우 MRL은 모든 식품 생산 동물에 외삽될 수 있다.

신청자는 이용 가능한 분석 방법이 위에 요약된 모든 식품 생산 동물의 식용 조직 및 제품의 잔류물을 모니터링하는 데 적합하다는 것을 정당화해야 한다.

iii. MRL이 소(또는 양), 돼지 및 닭(또는 가금류)에서 약간 다른 경우에 설정된 경우 i)에 설명된 대로 추가축종으로 외삽할 수도 있다.

외삽을 위한 가장 적절한 MRL 세트는 섭취될 가능성이 있는 잔류물의 양 또는 가장 보수적인 MRL을 기준으로 선택해야 한다. 신청자는 위에서 설명한 모든 식품 생산 동물의 식용 조직 및 제품에 있는 잔류물을 모니터링하기 위한 분석 방법을 사용할 수 있음을 입증해야 한다.

7. 식품을 생산하지 않는 소수축종의 시장허가신청 - 일반적인 요구사항

7.1. 안전성자료 요구사항

개정된 지침 2001/82/EC 및 CVMP/VICH 안전성 지침에 따라 식품 생산 종의 판매 허가 요건이 고려되었으며 안전성 자료 요건의 감소가 확인되었다.

7.1.1. 표로 작성된 minimum 자료 세트

표 2는 지침 2001의 부록 I에 규정된 파트 3A 안전성 시험에 따라 활성 성분에 대해 설정된 MRL이 있는 소량 식품 생산 축종에 대한 시판 허가에 대한 안전성 시험(즉, 약리학 및 독성학)에 대해 자료 요구사항을 나타낸다. /82/EC, 지침 2009/9/EC에 의해 수정됨. MRL이 있는 물질은 SR(Summary Report) 또는 EPMAR(European Public MRL Assessment Report)를 발행할 가능성이 높기 때문에 이러한 발행물의 정보는 신청 서류의 약리학 및 독성학 부분을 지원하는데 사용될 수 있다.

7.1.2. 시장허가신청 및 사용에 따른 MRL 요약 보고서 또는 개정된 EPMAR 지침 2001/82/EC

수정된 지침 2001/82/EC는 13a조에 따라 이루어진 판매 허가 신청이 특히 안전성 테스트를 위해 문헌으로 출판된 EMA/CVMP SR/EPMAR를 제출하도록 허용하므로 약리학 및 독성학적 자료용을 위한 면제를 허용한다는 점에 유의해야 한다. 13a조는 '잘 확립된 사용'을 기반으로 한 신청을 말하며 연구 자료 대신 '적절한 과학 문헌'의 제출을 허용한다. 따라서 주요 또는 소수 식품 생산 종의 물질에 대한 MRL이 설정되면 시판허가 신청자가, 제출된 출판문헌의 일부로 EMA/CVMP MRL SR/EPMAR를 제출할 수 있다. 가능하다면, 이러한자료는 비식품축종을 위한 MAA에도 사용할수있다(섹션

8.1.2 참조).

7.1.3. 약리학적 자료

실험 동물(서류의 파트 3.A) 및 표적 종(파트 3.B)에 대한 약리학적 시험은 약리학 연구에서 관찰된 효과와 흡수, 분포, 대사 및 배설(ADME)을 포함하는 약동학 자료 요약 을 통해 서류의 파트 4에 제출된 표적 종 연구에 대한 상호 참조로 대체될 수 있다. 약리학 연구에서 관찰된 효과와 흡수, 분포, 대사 및 배설(ADME)을 포함하는 약동학 자료 요약. 잔류물에 대한 경구 노출 후 활성 물질의 약동학은 MRL 적용의 일부로 고려될 것이며 EMA/CVMP MRL SR/EPMAR에 대한 상호 참조가 이루어질 수 있다.

7.1.4. 독성 자료

사용 가능한 MRL SR 또는 EPMAR이 없는 경우 사용자 안전성 평가 및 부작용 평가를 위해 독성 자료가 필요하다. 예를 들어, 자료 세트는 생식력이나 번식에 대한 가능한 역효과의 평가에 적합해야 한다. 또한 흡입 또는 피부 접촉에 의한 노출 및 우발적인 자가 주사와 같은 투여와 관련된 잠재적인 문제를 고려해야 한다. 연구의 생략은 적절하게 정당화되어야 한다.

가능한 경우 CVMP/VICH 지침을 따라야 하며 관련 OECD 지침 또는 기타 국제적으로 인정된 지침에 따라 독성 시험 자체를 수행해야 하며 편차가 정당화되어야 한다. 잔류물에 대한 경구 노출 후 활성 물질의 독성은 MRL 적용의 일부로 고려되었으며 EMA/CVMP MRL SR/EPMAR에 대한 상호 참조도 이루어질 수 있다. 추가 지침은 아래의 사용자 안전성 섹션을 참조.

7.1.5. 사용자 안전성 평가

제품의 관리를 고려한 사용자 위험 평가 및 위험 관리 제안은 모든 응용 프로그램에 대해 제출되어야 한다. 사용자 안전성 지침(EMEA/CVMP/543/03-Rev.1)의 요구 사항을 적용해야 한다. 이 지침은 (낮은) 노출 빈도를 고려한다. 이 평가에는 약리학적 및 독성학적 자료에서 발견된 영향에 대한 논의가 포함되어야 하며 적절한 사용자 경고를 공식화하기 위해 이를 제품에 대한 인간 노출의 유형 및 정도와 관련시켜야 한다.

7.1.6. 환경 안전성

MUMS에 대한 환경 안전성 요구 사항은 CVMP/VICH/592/98 FINAL에 제공된 대로 CVMP/VICH 1단계 지침의 질문 4 및 5에 각각 설명되어 있다. 이 지침은 2000년 7월에 발효되었으며 이후 법률의 개정을 고려하여 소수축종에 대해 다음을 고려한다.

주요축종에 대해 ERA를 사용할 수 있는 경우 소수축종에 대한 환경 위험 평가(ERA)가 필요하지 않다. 단: 1) 소수축종을 주요축종과 유사한 조건에서 사육하고 소수 및 주요축종에 사용되는 VMP는 동일한 환경 구획에 있다. (예를 들어 토양 또는 물² ; 2) 소수축종의 사용으로 인한 동일한 환경 구획에 대한 노출이 주요축종의 사용보다 높지 않고 소수축종에 투여되는 총 투여량이 주요축종의 사용보다 크지 않아야 한다. 3) 주요축종에서 확인된 모든 위험은 소수축종에 대한 환경 위험 평가에서도 고려된다. 4) 주요축종의 ERA는 동일한 신청자에 속한다. 이 경우 주요축종의 ERA 결론은 소수축종에도 적용된다.

7.2. 잔류 자료 요구 사항

7.2.1. 소수축종의 휴약(withdrawal) 기간

MRL이 활성 화학 물질 자체를 나타내는 반면, 휴약기간은 동물의약품(VMP)의 특정 시판 제형 및 투여 요법(특정축종에 대해 표시된 최고 용량 및 최장 기간)을 의미하며 이에 따라 달라진다. 각 제품은 고유한 잇점(merits)을 고려해야 한다. 휴약 기간 설정에 대한 현재 지침은 소수축종과 주요축종을 구분하지 않는다. 자료 요구 사항은 다음과 같은 경우를 제외하고는 실질적으로 동일하다(표 4 참조).

VICH는 2016년 동안 수생 종과 꿀의 잔류물 연구에 대한 지침 초안을 발표할 예정이다.

7.2.1.1. 동일한 제품

주요/소수축종에서 활성 물질이 동일한 MRL을 갖는 동일한 VMP의 경우, MRL 외삽 접근법과 유사한 접근법을 고려할 수 있다. 즉, 소수축종에서 잔류물 고갈 연구가 필요하지 않을 수 있다. MRL 외삽에 대해 허용된 접근 방식에 따라 소/양에서 다른 반추동물로, 닭에서 다른 조류 종으로, 연어과에서 다른 지느러미 여류 등으로 휴약 기간의 외삽이 가능해야 한다. 예외는 다음을 유발할 가능성이 있는 제품이다. 국부적인 잔류물을 남겨둠(특히 근육내 및/또는 피하 투여 뿐만 아니라 진피/유방 내 투여되는 주사 가능한 제품). 이 경우, 투여 휴약기간을 추정하기 전에 투여 부위의 잔류물의 이동에 대한 정보를 평가해야 한다. 제한된 잔류물 고갈 연구(예: 기준 휴약기간 직전과 이후에 2개 시점) 또는 대안적으로 외삽의 불확실성을 보상하기 위한 불확실성(안전성) 요소가 고려될 수 있다((주요축종의 휴약 기간에 불확실성 계수 1.5를 곱한 값). 불확도 인자의 사용은 주사의 용량과 양이 주요 종에서 투여된 것보다 크지 않은 경우에만 적절할 것이다

7.2.1.2. 활성 성분은 동일하지만 제형이 다른 제품의 투여 요법/투여 경로

약학적 조성의 차이는 약동학적 특성에 상당한 영향을 미칠 수 있으며, 특히 주사 가능한 제형이 포함된 경우 휴약기간의 경로 간 또는 용량 대 용량 외삽은 실현 가능하지 않을 수 있다. 동일하지 않은 제품에 대해서는 보다 신중한 접근이 필요하며 제품은 사례별로 평가되어야 한다.

제품을 여러 번 투여하는 경우, 활성 물질의 축적 프로파일 또는 소수축종에서 marker 잔류물을 아는 것이 중요하다. 일반적으로 휴약 기간을 지원하기 위해 소수축종의 일부 실험 정보가 필요하다. 제한된 잔류물 자료를 기반으로 한 접근 방식이 허용될 수 있다.

유사한 프로파일은 주요/소수축종 사이의 휴약 기간의 외삽을 뒷받침하는 유용한 자료를 제공할 수 있다. 전체 약동학 매개변수(예: 혈장 말단 제거 반감기)를 기반으로 소수축종에서 휴약기간을 설정하는 것은 특정 화학물질(예: 주로 세포외액/혈장에만 분포하는 화학물질)에 대한 옵션이 될 수 있다.

잔류 자료가 없는 경우 외삽의 불확실성을 보상하기 위해 불확실성(안전) 계수를 사용하는 것이 새로운 제형이 기존 제형과 질적, 양적으로 유사하고 원래 제형에 사용된 용량 이하로 동일한 투여 경로에 사용되는 것이 분명한 경우에 의해 고려될 수 있다. (주요 종의 휴약 기간에 특정 요인을 곱한 값, 예: 1.5)

소수축종에 대한 제품이 상당히 높은 용량 수준/투여 요법으로 사용되는 경우 휴약기간을 확인하기 위해 기존 잔류물 연구가 필요할 것이다. 소수축종에 대한 제품이 주사용(근육내 또는 피하)인 경우 주사 부위의 잔류물 자료도 필요하다. 마찬가지로, 국소 적용을 위한 동물의약품의 경우, 투여 부위 아래의 식용 조직의 국소 잔류물을 조사해야 한다.

소수축종에 대한 잔류 연구의 경우 잔류물 고갈 연구에 사용된 분석 방법은 VICH GL 49(EMA/CVMP/VICH/463202/2009)에 따라 검증되어야 한다. 그렇지 않으면 연구 자체가 유효하지 않다(아래 7.2.1.4 참조). 및 또한 표 5).

7.2.1.3. 주요축종에 대해 승인되지 않았던 제품

지침에 따른 잔류물 시험은 일반적으로 이전에 유사 제품이 주요축종에 대해 승인되지 않은 소수축종에 대한 동물의약품에 대해 요구된다.

지침(예: 칠면조에서 오리까지)에 따라 수행 및 평가된 동일한 범주의 소수축종에 대해 잔류물 연구가 이용 가능한 경우 외삽이 가능할 수 있다(약동학적 매개변수는 비교 가능해야 하며, 약학적 형태, 투여 경로 및 투여 요법도 동일해야 한다.).

7.2.1.4. 분석 방법(소수축종의 휴약기간을 지원하는 잔류 연구에서)

잔류물 고갈 연구에 사용된 분석 방법은 VICH GL49(EMA/CVMP/VICH/463202/2009)에 따라 검증되어야 하며 그렇지 않으면 연구 자체가 유효하지 않다. 표 5를 참조

7.2.1.5. 'MRL 필요 없음' 항목이 있는 화학물질의 휴약기간

빠른 대사/잔류물 제거 및/또는 제한된 사용을 고려하여 'MRL 필요 없음' 항목이 있는 많은 화학물질이 여기에 배치되었다.

(동물성 식품에 포함된 동물약품의 잔류물에 대한 위해 분석 접근 방식에 대한 CVM P 지침의 부록 II 기준 [EMA/CVMP/187/00-FINAL] 부록 1 참조)

이러한 화학물질의 경우 휴약기간의 기준이 되는 MRL이 없다. 'MRL 필요 없음' 항목이 있는 많은 화학물질의 경우 ADI가 확립되어 있지만 ADI가 없는 화학물질(예: xylazine, levomethadone)도 있다. ADI가 있는 화학물질의 경우 ADI는 휴약기간에 대한 기준점 역할을 할 수 있다.

ADI 접근 방식에 내재된 합병증은 ADI가 종종 전체 약물 유래 잔류물 또는 조합 모화 물질과 대사 산물과 관련이 있다는 것이다.

결과적으로 엄격한 의미에서 ADI에 기반한 휴약기간은 단일 성분 이상에 대한 잔류물 연구, 즉 일반적으로 매우 복잡하고 비용이 많이 드는 총 잔류물(방사선 표지) 연구를 필요로 한다.

휴약기간을 설정하기 위한 총 잔류물(방사선 표지) 연구 요청은 일반적으로 'MRL 필요 없음' 기준을 충족하는 화학물질에 대해 합리적이지 않거나 보증되지 않는다.

이 경우, 가장 느린 고갈 속도를 가진 조직에서 가장 관련성이 높은 잔류 성분에 대한 고갈 자료를 기반으로 휴약기간을 추정하는 것으로 충분할 것이다(모 화학물질 및/또는 주요 대사 산물일 수 있음).

Food basket에서의 잔류물을 추정할 수 있게 하는 지원 정보는 MRL 설정 절차에서 이용 가능해야 한다(조직 간의 잔류물 분포 자료, 조직 내 잔류물 성분 간의 비율). 대체 노출 한도(예: 허용 가능한 식이 섭취)가 휴약기간에 대한 기준점이 될 수 있는 ADI가 없는 화학물질에도 동일한 고려 사항이 적용된다.

ADI가 설정된 'MRL 필요 없음' 항목이 있는 화학물질의 휴약기간은 주요 종에서 소수 축종의 휴약기간을 외삽하기 위해 불확실성 계수(예: 1.5)를 사용하는 것이 합리적이다.

8. 식품을 생산하지 않는 소수축종에 대한 판매허가신청 - 일반적인 요구사항

8.1. 안전성자료 요구사항

Directive 2009/9/EC의 Annex I에 의해 개정된 Directive 2001/82/EC의 Annex I에 주어진 비식품 생산축종의 시판허가 요건은 이미 비식품 생산 종의 면제를 예견하고 있다. 따라서 소수축종을 고려할 때 자료 요구 사항의 매우 제한적인 감소가 확인되었다. 특정 안전성 자료 요구 사항은 표 3에 나열되어 있다.

8.1.1. 표로 작성된 minimum 자료 세트

표 3은 지침에 의해 수정된 부록 I 지침 2001/82/EC에 규정된 파트 3A 안전성 시험에 따른 비식품 생산축종에 대한 시판허가에 대한 안전성 시험(즉, 약리학 및 독성학)에 대한 자료 요구 사항을 나타낸다. 2004/28/EC(환경 안전 요구 사항 제외 및 CVM P/VICH 안전성 지침 준수)

8.1.2. 시장허가신청시의 MRL SR 또는 개정된 EPMAR 2001/82/EC의 제출허용

수정 지침 2004/28/EC는 제13a조에 따라 이루어진 시판허가신청이 특히 안전성 테스트를 위해 출판된 문헌으로 출판된 약리학 및 독성학 자료를 위한 EMEA/CVMP MRL SR/EPMAR를 제출하는 것을 허용하고 있다는 점에 유의해야 한다. 13a조는 '잘 확립된 사용'을 기반으로 한 신청서를 말하며 연구 자료 대신 과학 문헌의 제출을 허용한다. 따라서 주요/소수 식품 생산축종에 대한 물질에 대해 MRL이 설정되면 시판허가 신청자가 제출된 출판 문헌의 일부로 EMEA/CVMP MRL SR 또는 EPMAR를 제출할 수 있다. 따라서 MRL SR/EPMAR은 시판허가가 비식품 생산축종에 대한 것일지라도 수정 지침 2004/28/EC에 따라 서지 신청서의 일부로 제출될 수 있다.

8.1.3. 약리학적 자료

실험 동물에 대한 약리학적 시험은 약리학 연구에서 관찰된 효과의 요약과 흡수, 분포, 대사 및 배설(ADME)에 대한 자료이다. 실험실 동물에 관한 연구의 부재는 과학적으로 정당화되어야 한다.

8.1.4. 독성 자료

독성 자료는 사용자 안전성 및 대상 동물의 부작용 평가에 필요하다(예: 생식력 또는 번식에 대한 가능한 부작용). 흡입에 의한 노출, 피부 접촉 및 우발적인 자가 주사와 같은 투여와 관련된 잠재적인 문제를 필요에 따라 고려해야 한다. 연구의 생략은 적절하게 정당화되어야 한다.

적절한 경우 CVMP/VICH 지침을 따라야 하며 관련 OECD 지침 또는 기타 국제적으로 인정된 지침에 따라 독성 시험 자체를 수행해야 한다. 모든 편차는 정당화되어야 한다.

8.1.5. 사용자 안전성 평가

제품 투여에서 동물에 대한 잠재적 위험 및 노출 시나리오에 대한 사용자 위험 평가에 대한 위험 관리 제안서는 모든 신청서에 제출해야 한다. 사용자 안전성 지침(EMEA/CVMP/543/03-Rev.1)의 요구 사항을 적용해야 한다. 이 지침은 (낮은) 노출 빈도를 고려한다. 이 평가에는 약리학적 및 독성학적 자료(즉, 유해성 식별)에서 발견된 영향에 대한 논의가 포함되어야 하며, 적절한 사용자 경고를 공식화하기 위해 이를 제품에 대한 인간 노출의 유형 및 정도와 관련시켜야 한다.

8.1.6. 환경 안전성

환경 안전성 요구 사항은 CVMP/VICH/592/98-FINAL에 제공된 CVMP/VICH 1단계 지침을 참조하여 해결해야 한다.

9. 자료 요구사항 요약표

표 1. 소수식품 생산축종에 대한 MRL 설정을 위한 안전성 테스트 자료 요구사항(주요 식품 생산축종에 설정된 MRL이 없는 경우).

표 2. 소수식품 생산축종의 시판허가에 대한 안전성 시험을 위한 자료 요구사항(여기서 주요/소수식품 생산축종의 활성 성분에 대한 MRL이 설정된 경우)

표 3. 비식품 생산축종의 시판허가에 대한 안전성 테스트를 위한 자료 요구사항

표 4. MRL 및 휴약기간에 대한 잔류물 연구에 대한 현재 자료 요구사항

표 5. 분석 방법에 대한 현재 자료 요구사항

표 1 소수식품 생산축종에 대한 MRL 설정을 위한 안전성 테스트 자료 요구사항(주요 식품 생산축종에 설정된 MRL이 없는 경우)

항목	표준요구자료	식품생산동물에서 최소 요구자료
안전성자료		
약리학적 시험		
- 체내역학 - 체내동태	사람에서 자료가 없는 상황에서는 실험동물에서 체내역학 시험 자료 실험동물에서 체내동태 자료, 가능하다면 사람에서 자료	물질에 따라서는 사람에서 자료가 없는 상황에서 실험동물에서 체내역학 시험이 필요할 수도 있음 체내역학 시험 포함되지 않는 경우에는 사유를 포함
독성시험		
-단회투여	·필요하지 않음 · 문헌자료나 시험결과가 있으면 제출할 수 있으며, 사용자 안전성 시험과 같은 다른 급성시험을 참조	좌동
-반복투여	- 90일 투여시험 - 2종, 1종은 비 설치류 - 경구투여 - 만성독성시험	좌동
- 목적 동물 내 약성	기존의 내약성 시험의 결과를 참조	좌동
- 기형 독성을 포함한 번식 독성 · 생식에 미치는 영향 · 배태자 독성 (기형포함)	· 설치류 1종에서 2세대 · Tiered 접근법에 의한 발달독성 시험	좌동
- 변이원성	· VICH GL23R에 따른 시험을 다음으로 구성 i) 세균 유전자 변이 시험 ii) 염색체이상시험 iii) 설치류 조혈세포에서 염색체 영향 시험 투여경로에 따라서 유럽연합 등의 요약자료가 사용될 수도 있음	좌동
- 발암성	· 다음의 물질에 대해서 장기간의	좌동

	<p>발암성 시험필요</p> <p>1) 발암성이 알려진 물질과 유사 (구조적 경고)</p> <p>2) 변이원성 시험에서 양성</p> <p>3) 독성시험에서 의심되는 증거</p> <p>· 투여경로에 따라서 유럽연합의 요약자료가 사용될 수도 있음</p>	
기타 시험		
- 면역독성	<p>· 반복투여 독성시험에서 면역학적 영향이 관찰되었을 때 추가시험이 요구</p> <p>· 현재의 과학적인 정보에 근거하여 추가 시험 요구될 수 있음</p>	좌동
- 신경독성	<p>· 신규물질에 대해서 실험동물 혹은 목적동물에서 수행된 급성 혹은 아급성시험에서 신경독성의 징후가 가 있으면 더 상세한 시험이 요구될 수도 있음</p> <p>- 유기인계, pyrethroid계, 카바마이트계, avermectin에 대해서 필요</p> <p>- 경구투여</p>	좌동
- 미생물학적 시험	<p>· 사람의 장내 정상세균총에 미치는 영향</p> <p>· 식품가공공정에 사용되는 미생물에 대한 영향</p>	좌동
- 사람에서의 관찰사항	<p>사람에서 사용되는 의약품에 미치는 영향. 관련된 역학적, 약리학적, 독성학적 및 임상자료가 제공되어야 함</p>	좌동

표 2. 소수식품 생산축종의 시판허가에 대한 안전성 시험을 위한 자료 요구사항
(여기서 주요/소수식품 생산축종의 활성 성분에 대한 MRL이 설정된 경우)

항목	표준요구자료	식품생산동물에서 최소 요구자료
안전성자료		
약리학적 시험	Part4의 시험과 교차 참고 자료	
- 체내역학 - 체내동태	실험동물에서 자세한 약리학적 시험자료 및 목적동물에 관련된 임상관찰사항 요청한 형태에서 따라서 잔류허용기준 자료가 제출되어야 할 수 있음	잔류허용기준에 대한 자료가 제출되어야 할 수도 있음
독성시험		
-단회투여	· 일반적으로 2종의 포유동물시험이 필요하나 목적동물시험으로 1종이 대체될 수 있음 · 동물수를 줄이기 위해서 다른 검증된 대체독성시험자료가 제출될 수 있음 요청한 형태에 따라서는 잔류허용기준에 대한 자료가 제출될 수 있음	적절한 시험이 보고되어 있다면 잔류허용기준에 대한 자료가 제출될 수 있음
-반복투여	- 90일 투여시험 - 2종, 1종은 비 설치류 - 경구투여 - 만성독성시험	잔류허용기준에 대한 자료가 제출될 수 있음
- 목적동물내약성	Part 4, 제1장, 섹션 B의 시험과 교차 참고 자료	좌동
- 기형 독성을 포함한 번식 독성 · 생식에 미치는 영향 · 배태자 독성 (기형포함)	· 설치류 1종에서 2세대 · 요청한 형태에 따라서는 잔류허용기준에 대한 자료가 제출될 수 있음	잔류허용기준에 대한 자료가 제출될 수 있음
- 변이원성	· 현재의 과학적인 정보에 따라서 시험전략 수립 · 요청한 형태에 따라서는 잔류허용기준에 대한 자료가 제출될 수 있음	잔류허용기준에 대한 자료가 제출될 수 있음

	있음	
- 발암성	·다음의 물질에 대해서 장기간의 발암성 시험필요 1) 발암성이 알려진 물질과 유사(구조적 경고) 2) 변이원성 시험에서 양성 3) 독성시험에서 의심되는 증거 ·현재의 과학적인 정보에 따라서 시험계획 · 잔류허용기준에 대한 자료가 제출될 수 있음	잔류허용기준에 대한 자료가 제출될 수 있음
기타 시험		
- 특이독성	· 특정 목적 장기 독성(면역독성, 내분비기능시험, 간장 및 신장기능시험, 효소에 대한 영향, 신경독성, 감작성, 피부 및 안점막 자극, 지연독성 등) · 잔류허용기준에 대한 자료가 제출될 수 있음	반복투여 독성에서 관련된 영향이 관찰되지 않으면 자료가 필요 없음 · 잔류허용기준에 대한 자료가 제출될 수 있음
- 사람에서의 관찰사항	사람에서 사용되는 의약품에 미치는 영향. ·요청한 형태에 따라서는 잔류허용기준에 대한 자료가 제출될 수 있음	· 잔류허용기준에 대한 자료가 제출될 수 있음
- 미생물학적 시험	· 항생물질에 대해서 필요 · 사람의 장내 정상세균총에 미치는 영향과 내성발현 위험 ·잔류물질이 식품가공과정에 영향을 미치는 지에 대한 자료 ·요청한 형태에 따라서는 잔류허용기준에 대한 자료가 제출될 수 있음	· 잔류허용기준에 대한 자료가 제출될 수 있음
- 대사물질, 불순물, 다른 구성물질 및 제품에 대한 시험	- 대사물질, 불순물, 다른 구성물질 및 제품에 대한 독성을 평가할 수 있는 적절한 시험	좌동
사용자 안전성	사용자 안전 가이드라인에서의	좌동

	요구사항들이 제출	
환경독성	환경영향평가 가이드라인에 따른 환경영향 평가자료	좌동

표 3 비식품 생산축종의 시판허가에 대한 안전성 테스트를 위한 자료 요구사항

항목	표준요구자료	식품생산동물에서 최소 요구자료
안전성자료		
약리학적 시험	Part4의 시험과 교차 참고 자료	동일한 기준 적용
- 체내역학	실험동물에서 자세한 약리학적 시험자료 및 목적동물에 관련된 임상관찰사항	사용방법이 명확한 제품에 대해서는 잔류허용기준에 대한 자료가 사용될 수 있음
- 체내동태		
독성시험		
-단회투여	· 일반적으로 2종의 포유동물시험이 필요하나 목적동물시험으로 1종이 대체될 수 있음. 일반적으로 2가지 투여경로가 사용 · 동물수를 줄이기 위해서 다른 검증된 대체독성시험자료가 제출될 수 있음	동일한 기준 적용 사용방법이 명확한 제품에 대해서는 잔류허용기준에 대한 자료가 사용될 수 있음
-반복투여	- 1종에서의 시험자료, 목적동물 안전성 시험으로 대체가능 - 사유가 분명하다면 알려진 다른 물질과 조합하여 시험가능함	동일한 기준 적용 사용방법이 명확한 제품에 대해서는 잔류허용기준에 대한 자료가 사용될 수 있음
- 목적동물내약성	Part 4, 제1장, 섹션 B의 시험과 교차 참고 자료	좌동
- 기형 독성을 포함한 번식 독성 · 생식에 미치는 영향	· 적어도 1종에서 발달독성시험이 요구되며 목적동물에서 수행될 수도 있음. ·요청한 형태에 따라서는 잔류허용기준에 대한 자료가 제출될 수 있음 (이 자료는 제품이 번식용 동물에 사용되지 않는다면 비식용동물에서의 목적동물안전성 평가를 위해서는 요구되지 않음. 목적동물 안전성 평가를 위한 자료는 흡수를 무시할 수 있는 국소적용제품에는 필요하지 않음)	동일한 기준이 적용 사용방법이 명확한 제품에 대해서는 잔류허용기준에 대한 자료가 사용될 수 있음

<ul style="list-style-type: none"> · 배태자 독성 (기형포함) 	<p>이러한 자료는 사용자 안전성평가에 필요할 것임</p> <p>적어도 1종에서 발달독성시험이 요구되며 목적동물에서 수행될 수도 있음.</p> <ul style="list-style-type: none"> ·요청한 형태에 따라서는 잔류허용기준에 대한 자료가 제출될 수 있음 	<p>동일한 기준이 적용</p> <p>사용방법이 명확한 제품에 대해서는 잔류허용기준에 대한 자료가 사용될 수 있음</p>
<ul style="list-style-type: none"> - 변이원성 	<ul style="list-style-type: none"> ·현재의 과학적인 정보에 따라서 시험전략 수립 	<p>동일한 기준이 적용</p> <p>사용방법이 명확한 제품에 대해서는 잔류허용기준에 대한 자료가 사용될 수 있음</p>
<ul style="list-style-type: none"> - 발암성 	<ul style="list-style-type: none"> ·다음의 물질에 대해서 장기간의 발암성 시험필요 <ol style="list-style-type: none"> 1) 발암성이 알려진 물질과 유사(구조적 경고) 2) 변이원성 시험에서 양성 3) 독성시험에서 의심되는 증거 ·현재의 과학적인 정보에 따라서 시험계획 · 요청한 형태에 따라서는 잔류허용기준에 대한 자료가 제출될 수 있음 	<p>동일한 기준이 적용</p> <p>사용방법이 명확한 제품에 대해서는 잔류허용기준에 대한 자료가 사용될 수 있음</p>
<p>기타 시험</p>		
<ul style="list-style-type: none"> - 특이독성 	<ul style="list-style-type: none"> · 특정 목적 장기 독성(면역독성, 내분비기능시험, 간장 및 신장기능시험, 효소에 대한 영향, 신경독성, 감작성, 피부 및 안점막 자극, 지연독성 등) · 잔류허용기준에 대한 자료가 제출될 수 있음 	<p>반복투여 독성시험에서 관련된 영향이 관찰되지 않으면 필요하지 않음</p> <p>사용방법이 명확한 제품에 대해서는 잔류허용기준에 대한 자료가 사용될 수 있음</p>
<ul style="list-style-type: none"> - 사 람 에 서 의 관찰사항 	<p>사람에서 사용되는 의약품에 미치는 영향.</p> <ul style="list-style-type: none"> ·요청한 형태에 따라서는 잔류허용기준에 대한 자료가 제출될 수 있음 	<p>동일한 기준이 적용</p> <p>사용방법이 명확한 제품에 대해서는 잔류허용기준에 대한 자료가 사용될 수 있음</p>
<ul style="list-style-type: none"> - 미 생 물 학 적 	<ul style="list-style-type: none"> · 필요없음 	<p>.</p>

시험		
- 대사물질, 불순물, 다른 구성물질 및 제품에 대한 시험	- 대사물질, 불순물, 다른 구성물질 및 제품에 대한 독성을 평가할 수 있는 적절한 시험	동일한 기준이 적용 사용방법이 명확한 제품에 대해서는 잔류허용기준에 대한 자료가 사용될 수 있음
사용자 안전성	사용자 안전 가이드라인에서의 요구사항들이 제출	좌동
환경독성	환경영향평가 가이드라인에 따른 환경영향 평가자료	좌동

표 4 MRL 및 휴약기간 설정을 위한 잔류물 연구에 대한 현재 자료 요구사항

주요 축종	잔류허용기준 설정		휴약기간 설정	
	주요 축종	소수 축종	주요 축종	소수 축종
고기: 근육(주사부위포함), 지방(돼지와 가금에서는 피부와 지방), 간장, 신장, 물고기에서는 피부와 근육	포유동물: 시간별로 4마리 가금: 시간별로 6마리 물고기: 시간별로 10마리 (4-5개의 시료채취 지점이 권장)	잔류허용기준 근처의 1지점에서 1-4마리 외삽이 가능함	경시별로 최소 4개 시료를 채취하고 시료는 최소 4개 시점에서 채취	소수축종만을 위한 특별한 조건은 없으며 주요 축종의 휴약기간을 외삽할 수 있음
유	8두 이상	소수축종만을 위한 특별한 조건이 없음 외삽이 가능함	적어도 20개 시료	유생산 동물만을 위한 특별한 주 조건은 없으며 주요 축종의 휴약기간을 외삽할 수 있음
알	충분한 기간 동안 매일 10개이상의 알	소수축종만을 위한 특별한 조건이 없음 외삽이 가능함	적어도 10개 알	알생산 동물만을 위한 특별한 주 조건은 없으며 주요 축종의 휴약기간을 외삽할 수 있음
꿀	5개의 벌집에서	5개의 시료	5개의 벌집에서	5개의 시료

표 5 분석 방법에 대한 현재 자료 요구사항

잔류모니터링을 위한 분석방법		휴약기간 설정을 위한 분석방법	
주요 축종	소수 축종	주요 축종	소수 축종
LOD, LOQ(20개 이상의 대조시료) 정확도(Accuracy): 3개농도(1/2MRL-2 x MRL), n=6/level 정밀도(precision): 실험실내 반복성: 3개농도(1/2MRL-2 x MRL), n=6/level, 3일이상 균질성/유사물질에 대한 특이성	LOQ, 정확도와 정밀도를 합쳐서 실험할 수 있다는 것을 제외하고 동일함: LOQ : 1/2MRL 정확도: 1개 농도(1/2 MRL), n=5, 3일이상 정밀도: 1개 농도(1/2 MRL), n=5, 3일 이상 최소필요시료 2: 1 대조시료 1 첨가시료(MRL), n=2 안정성 : 1개 첨가시료 (n=2)	VICH GL49에서의 특이성시험을 제외하고 원칙적으로 주요축종의 잔류모니터링과 동일	VICH GL49처럼 원칙적으로 소수축종의 잔류모니터링과 동일

참고문헌 (Reference)

다음 법률, 지침 및 지침 참고 사항은 이 지침과 관련이 있다:

1. MUMS/제한시장용으로 표시된 동물의약품에 대한 분류 및 인센티브 정책 개정 (EMA/308411/2014)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2014/09/WC500172928.pdf
2. 2001년 11월 6일 동물의약품에 관한 커뮤니티 코드에 대한 유럽 의회 및 이사회 지침 2001/82/EC
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-5/dir_2001_82/dir_2001_82_en.pdf
3. 2009년 5월 6일자 유럽 의회 및 이사회 규정(EC) No 470/2009, 동물 유래 식품의 약리학적 활성 물질의 잔류허용기준 설정에 대한 커뮤니티 절차, EEC(Council Regulation) No 2377/90 폐지 유럽의회 및 이사회 지침 2001/82/EC 및 유럽의회 및 이사회 규정(EC) 726/2004 개정
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-5/reg_2009-470/reg_470_2009_en.pdf

4. 지침 2010/63/EC(실험 및 기타 과학적 목적에 사용되는 동물 보호 관련)..

5. EU의 의약품에 관한 규칙: 신청자에 대한 통지 및 지침 참고, 8권 "동물성 식품에 포함된 동물약품의 잔류허용기준 설정

"http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-8/index_en.htm

6. CVMP 및 VICH 안전성 및 잔류물질

지침:http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/genera_l_content_000192.jsp&mid=WC0b01ac058002dd31:

- VICH GL46: 식품 생산 동물에서 동물약품의 대사 및 잔류성을 평가하기 위한 연구: 잔류물의 양을 결정하고 특성을 확인하기 위한 대사 연구 (EMA/CVMP/VICH/463072/2009)
- VICH GL47: 식품 생산 동물에서 동물약품의 대사 및 잔류성을 평가하기 위한 연구: 실험 동물 비교 대사 연구 EMA/CVMP/VICH/463104/2009)
- VICH GL48(R): 식품 생산 동물에서 동물약품의 대사 및 잔류성을 평가하기 위한 연구: 제품 휴약기간을 설정하기 위한 마커 잔류물 고갈 연구
- VICH GL49: 식품 생산 동물에서 동물약품의 대사 및 잔류성을 평가하기 위한 연구: 잔류물 고갈 연구에 사용된 분석 방법의 검증(EMA/CVMP/VICH/463202/2009)
- VICH GL6: 생태독성 1상(CVMP/VICH/592/98-FINAL)
- VICH GL37: 인간 식품에서 동물약품 잔류물의 안전성을 평가하기 위한 연구: 반복 투여(만성) 독성 시험(CVMP/VICH/468/03-FINAL)
- 유제품 스타터 배양에 대한 항균 물질의 영향 평가를 위한 CVMP 지침(EMEA/CVMP/276/99-FINAL)
- **연어과** 및 기타 지느러미 어류에 대한 잔류허용기준 설정 지침에 대한 CVMP 참고 사항(EMEA/CVMP/153b/97-FINAL)
- 동물약품의 사용자 안전에 대한 CVMP 지침(EMEA/CVMP/543/03-Rev.1)
- 소수 동물 축종에 대한 잔류허용기준 설정에 대한 지침에 대한 CVMP 참고 사항(EMEA/CVMP/153a/97)
- CVMP 동물성 식품의 잔류 동물약품에 대한 위해 분석 접근법에 대한 지침에 대한 참고 사항(EMEA/CVMP/187/00 FINAL).

과학자문이 필요한 신청자를 위한 지침

서론

동물용의약품위원회(CVMP, Committee for Medicinal Products for Veterinary Use)의 과학자문 실무작업단(SAWP-V)은 전달받은 모든 요청사항에 대해 과학자문을 제공하는 임무와 법률적 요구에 근거하여 시작되었다.

과학자문은 동물용의약품개발을 돕기 위해서 실시하며, 연구소, 대학 및 기업들이 포함된 신청자들이 이용할 수 있다.

지침에 대한 문서는 과학자문을 받아 허가요청을 준비하고 있는 신청자들에게 지침을 제공하기 위한 절차에 대한 전체적인 내용을 제공하고 있다.

이 지침은 신청자가 과학자문실무작업단에 요청 사항과 해당규제 당국에 허가를 요청하는 것을 가능하게 하는 것이다.

만약 해당 당국으로부터 추가적인 정보를 원한다면, 이메일을 보내세요.

vetscientificadvice@ema.europa.eu

이 문서는 지침만을 위해서 만들어졌다는 사실이 강조되어야하며, 적용하려는 정책 및 법률을 함께 숙지하여야 한다.

참고 문헌과 유용한 링크 (References and useful links)

- 2004년 3월 31일 유럽 의회 및 이사회 규정(EC) No 726/2004;
- 2001년 11월 유럽 의회 및 이사회 지침 2001/82/EC;
- 2018년 12월 11일 유럽 의회 및 이사회 규정(EU) 2019/6, 동물용 의약품 및 지침 2001/82/EC 폐지;
- CVMP 과학자문 실무작업단(SAWP-V)에 대한 명령, 목적 및 절차 규칙 (EMA/CVMP/SAWP/676117/2010);
- 동물용의약품에 대해 CVMP가 제공하는 과학자문 표준 운영 절차(SOP/V/4016);
- 1995년 2월 10일 위원회 규정(EC) No 297/95, 위원회 규정(EC) No 2743/98에 의해 수정된 기구에 지불해야 하는 요금;
- 2005년 12월 15일 위원회 규정(EC) No 2049/2005;
- 동물에 대한 항생제 사용이 공중보건 및 동물보건에 미치는 영향에 관한 과학자문 갱신 (updating)에 대한 유럽 위원회의 요청에 대한 답변 – 신규 항생동물의약품에 대한 예비 위험 프로파일링 (profiling) (EMA/CVMP/CHMP/682199/2017)

(

https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/answer-request-european-commission-updating-scientific-advice-impact-public-health-animal-health-use_en0.pdf);

- European Medicines Agency에 지불해야 하는 수수료에 대한 설명

(

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/fees-payable-european-medicinesagency>).

질문 (Questions)

1. 과학자문 규정을 위한 합법적인 근거/범위는 무엇인가요?
2. 저의 동물의약품이 과학자문을 받을 자격이 있나요?
3. 신청자는 언제 과학자문을 요청할수 있나요?
4. 과학자문 요청의 목차(content)은 무엇인가요?
5. 과학자문 위한 요청 구조(structure)는 어떻게 되는가요?
6. 과학자문 사전 회의(preparatory meeting)는 언제 어떻게 부탁하나요?
7. 과학자문의 요금은 무엇(얼마)이고 언제 지불해야하나요?
8. 과학자문 요청을 언제 어떻게 제출해야하나요?
9. FDA와 유사한 과학자문을 요청하기 위한 절차는 무엇인가요?
10. 나의 요청은 어떻게 허가되나요?
11. 코디네이터의 예약을 위한 절차는 무엇이고 코디네이터의 역할은 무엇인가요?
12. 신청자에게 과학자문을 제공하기 위한 일정과 절차는 무엇인가요?
13. 구두 설명을 하기위해 어떻게 준비해야 하나요?
14. 주어진 과학자문은 법적 구속력(binding)이 있나요?

15. 과학자문에 후속조치나 정확한 설명이 가능한가요?

16. 과학자문은 출간(publish) 되나요?

(과학자문과 European Public Assessment Report(EPAR) 간의 연계(link))

17. 신규 항생동물의약품의 사전위험프로파일(PRP) 평가의 요청 절차는 무엇인가요?

1. 과학자문 규정을 위한 합법적인 근거/범위는 무엇인가요?

규정(EC) No 726/2004에 따라 기관의 업무 중 하나는, 필요한 경우에 신청자들에게 의약품의 품질, 안전성 및 효능성을 입증하기 위해 필요한 다양한시험을 실행하는것에 대해 자문하는 것이다.

Regulation (EC) No 726/2004의 56(3)조는 CVMP가 프로젝트에 과학자문을 제공하는 유일한 권한을 가진 고정적인(standing) 실무작업단을 설립해야 한다고 규정한다.

CVMP는 현재의 과학적 지식에 비추어서 신청자에 의해 제공된 문서를 기반으로 과학적 문제를 답함으로써 산업에 과학자문을 제공하는것에 대한 책임이 있다.

CVMP는 신규항생동물의약품에 대한 사전위험프로파일(PRP) 평가와 제네릭 의약품에 대한 생물학적 동등성 시험뿐만 아니라 MRL 설정, 동물약품의 품질, 안전성 및 효능/임상 개발과 관련된 특정 문제에 관한 질문에 대해 SAWP-V의 보고서 및 권장 사항을 기반으로 과학적 조언을 제공한다.

과학자문은 오직 과학적 문제로 제한된다.

전체 개발과정 다루며 임상시험 프로토콜에 대한 일반적인 조언을 제공하는 데 사용할 수 있다.

그러나 EU 전역의 국가 관할기관은 해당 영역에서 시험을 검토할 권한을 보유하고 있으며 추가 국가 요구사항이 있을 수 있음을 기억해야 한다.

규제적인 측면(aspects)의 사항은 별도의 요청이어야 한다.

규제 및 행정 관련 질문은 기관 사무국에서 직접 답변한다.

(중앙 집중식 절차 사용자를 위한 사전 제출 지침 참조: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinaryregulatory/marketing-authorisation/veterinary-pre-submission-qa-introduction>)

지점으로부터 받은 과학자문 허가경로(centralised or decentralised)와 상관없이 모든 EU 동물약품에 유효하다.

개정된 위원회 규정(EC) 726/2004의 56조에 따라 자문을 구하는 신청자는 제공된 자문이 관련 제품의 향후 시판허가신청과 관련하여 기관을 구속(binding)하지 않지만 시판허가신청의 평가에서 고려된다는 점을 유의해야 한다.

자문은 또한 기관 웹사이트에 게시된 과학적 지침의 형태로 제공된다.

2. 우리의 동물약품이 과학자문을 받을 자격이 있나요?

지침 2001/82/EC(및 규정(EU) 2019/6의 2022년 1월 28일부터)에 정의된 대로 중앙(centralised)절차에 대한 적격 여부에 관계없이 **모든 동물약품에 대해 과학자문을 요청할 수 있다.**

또한 규정(EC) No 470/2009에 따라 약리학적 활성 물질에 대한 잔류허용기준(MRL) 설정과 관련하여 또는 동물약품에 포함된 물질의 약리학적 활성 여부에 따라 MRL 평가가 필요하거나 필요하지 않다(식품 생산 축종을 위한 동물약품의 경우).

또한, 신규항생 또는 기존 항생 동물약품의 사전위험프로파일(PRPP) 평가는 과학자문 절차를 통해 요청할 수 있다(자세한 내용은 섹션 17 참조).

신청자가 유럽 경제 지역(EEA) 외부에 설정된 경우, 기관과 신청자 간의 원활한 의사 소통을 위해 **EEA 내에 연락처를 지정**하는 것이 좋다.

3. 신청자는 언제 과학자문을 요청할 수 있나요?

과학자문은 동물약품의 초기 개발 중(일반적으로 판매 허가 신청서 또는 MRL 설정 신청서 제출 전) 또는 지침이 필요한 허가 후 단계(예: 제품 개발을 위한 시험의 선택 및 설계, 임상 시험 설계에 대한 일반적인 자문)에서 요청할 수 있다.

예비 신청자가 기존 지침의 과학적 측면에 대한 해석을 요청하는 경우 과학자문을 요청할 수 있다.

과학자문을 제공한 후 CVMP는 기존 지침에 대한 조정/수정이 권고되었는지 여부를 고려할 수 있다.

신청자가 개발 계획 단계에서 사용 가능한 지침(가이드라인 또는 유럽약전 . 모노그래프의 형태이든 상관없음)에서 이탈하기를 원하는 경우, 그러한 이탈에 대한 타당성이 제공

될 수 있도록 SAWP-V로부터 과학자문을 구하는 것이 가능하다.

4. 과학자문 요청의 목차(content)은 무엇인가요?

신청자가 제기한 질문은 가능한 정확하고 명확해야 한다.

질문은 다음과 관련된 특정 과학적 문제를 다루어야 한다.

- 품질 측면(예: 동물의약품 개발 중 수행할 테스트와 관련된 특정 문제)
- 안전 측면(예: 소비자, 환경 및 사용자 안전을 포함한 기타 안전 관련 영역 및 MRL 설정)
- 임상 측면(임상 개발 프로그램과 관련된 특정 문제, 예: 종료점, 시험 기간, 대상(target) population, 대조군 선택, 대상(target) 동물 안전성)
- 제네릭 의약품에 대한 생물학적 동등성 시험

SAWP-V에 신규 항생제또는 항생동물의약품의 사전 위험프로파일 평가를 요청할 수도 있다.

질문은 전향적(prospective)이어야 한다 즉, 의약품의 미래 개발에 관한 것이어야 한다. 각 질문은 해당 신청자의 입장(position)과 함께 읽을 때 쉽게 이해할 수 있는 방식으로 작성되어야 한다.

그 대신, 가능한 경우 신청자는 지침을 고려하여 이에 대한 타당성(justification)과 함께 의도한 경로를 표시해야 한다.

SAWP-V는 신청자의 입장에 동의하는지 여부에 대한 진술을 제공하고 그들의 입장에 대한 타당성을 제공한다.

질문은 시험 설계 방법과 같은 일반적인 자문을 구하는 것이 아니라 신청자가 시험을 설계하려는 의도와 선택한 시험에 대한 타당성을 보여주어야 한다.

과학적자문은 이미 수행되어 시판 허가신청서에 포함될 예정인 시험결과에 대한 사전 평가가 아니다.

과학자문은 과학적 문제로 제한된다. 따라서 순전히 규제 측면은 별도로 처리된다(중앙절차 사용자를 위한 제출 전 지침 참조:

<https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/marketing-authorisation/veterinary-presubmission-qa-introduction>).

과학적 문제와 규제 측면이 연결될 수 있으며, 결과적으로 응답이 동시에 제공될 수 있다.

5. 과학자문 위한 요청 구조(structure)는 어떻게 되나요?

요청 사항(전자 사본 1부(one electronic copy))은 다음과 같이 제출해야 한다.

- 질문 및 신청자의 입장을 포함한 과학자문(SA) 양식을 Word 형식으로 제출해야 한다.
- 해당되는 경우, 부록(참고문헌, 제품 프로파일, (초안) 시험 프로토콜, 시험 보고서 또는 기타 지원자료). PDF 형식이 선호된다.

질문은 특정한 과학적 부분(품질/안전성/MRL/임상개발/생물학적 동등성/사전위험프로파일)을 나타내야 한다.

각 질문은 신청자의 입장을 따라야 한다. 해당 입장의 간결하고 타당한 근거가 제공되어야 한다. 그러나 참조 문서(예: 시험 프로토콜 초안, 시험 보고서 등)의 방대한 정보는 요청사항에 포함하지 않고 부록으로 제공해야 한다.

부록에는 다음이 포함될 수 있다(해당되는 경우).

- 허가증(Letter of Authorisation)(신청인을 대신하여 컨설턴트가 요청을 제출한 경우 필수)
- 배경 정보(예: 제품 프로파일, SPC 초안)
- 질문과 관련된 정보(예: 관련 시험 프로토콜 - 가능한 한 자세하게)
- 참고문헌 자료 (references)
- 이전에 받은 과학자문의 내용(EU 국가 관할기관 또는 기타 관련 국제기관으로부터)
- 관련 지침(그러나 CVMP 지침 문서 사본을 제공할 필요는 없음).

6. 과학자문 사전 회의(preparatory meeting)는 언제 어떻게 요청 하나요?

SAWP-V는 신청자와의 과학자문 사전 회의를 제공한다(이 회의는 제출 전 회의와 다르다). 처음으로 과학자문을 요청하는 신청자는 이 옵션이 특히 유용할 수 있다.

과학자문 사전 회의는 신청자가 제안한 과학자문 요청을 소개하고 최적의 답변을 얻을 수 있는 방식으로 질문을 구별하여, 요청하는 사항에 대한 조언을 얻을 기회이다.

더 자세한 정보는 다음과 같은 예시에서 제공할 수 있다:

- 과학자문 요청의 질문 범위
- 요청 구조 (과학적 문제 및 분리 규제)
- 과학자문을 얻는 절차에 관한 모든 질문

과학자문 사전회의는 과학자문 요청 제출 예정일 약 1개월 전에 개최하는 것이 좋다.

해당 회의에는 요금을 지불할 필요가 없다.

신청자는 IRIS(절차 정보 섹션)의 전자 제출 양식을 사용하여 사전회의를 요청하고 회의를 원하는 주(week)를 지정할 수 있다.

이러한 경우, IRIS 전자 제출 양식의 신청자 문서 섹션에서 논의할 문제/주제 제안 목록과 참석자 제안 목록(필수) 및 관련 배경 정보(선택 사항, 예: 제품 프로파일 초안, 개발 계획 개요, 프레젠테이션 슬라이드 등)를 업로드해야 한다.

7. 과학자문의 요금은 무엇(얼마)이고 언제 지급해야 하나요?

동물의약품과 관련된 과학자문 요금에 적용되는 모든 요금, 분류 및 감면에 대한 자세한 내용은 웹사이트에 게시된다.

(<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/fees-payable-european-medicinesagency>).

요금은 변경될 수 있으며 신청자는 웹사이트에서 현재 요금 단계(level)을 확인하는 것이 좋다.

과학자문에 대한 요금은 허가가 완료되면, IRIS 시스템에 기록된 주소로 기관에서 신청자에게 청구한다.

요청이 확인되기 전에는 요금이 부과되지 않는다.

과학자문 수수료 - MUMS/제한시장 및 중소기업(SME) 신청자

MUMS/제한시장을 대상으로 하는 동물의약품의 시험 및 개발을 지원하기 위해 과학자문이 무료로 부여될 수 있다.

재정적 인센티브가 CVMP에 의해 발표된 MUMS/제한시장용으로 분류된 제품에는 과학자문이 무료로 제공된다.

특정축종의 특정표시에 허가된 대체 제품이 없고, 시장이 제한된 것으로 간주되는 식품생산축종의 제품 개발을 지원하기 위해 재정적 인센티브가 제공된다.

정책에 대한 자세한 내용과 그러한 분류를 요청하는 방법에 대한 추가 지침은 다음 사이트에 게시되어 있다:

<https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/researchdevelopment/minor-us-es-minor-species-limited-markets>.

2005년 12월 15일자 위원회 규정(EC) No 2049/2005에 따라 EMA에서 SME 지위를 지

정한 신청자에게 과학자에 대한 요금 인하를 포함한 재정 지원이 제공된다.
신청자가 동일한 수수료와 관련하여 MUMS 및 SME 인센티브의 감소 혜택을 모두 누릴 수 있는 경우, 신청자에게 가장 유리한 조항이 적용된다.
주어진 요금 및 해당 신청자에 대한 누적 감액은 허용되지 않는다.
SME 등록 및 관련 인센티브 요청에 대한 추가 지침은 기관 웹사이트에서 확인할 수 있다.
(<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/supporting-smes>).

MUMS/시장 또는 SME 상태(status)는 SA 요청 제출 시점에 있어야 요금 인센티브가 적용된다. 소급 적용할 수 없다.

8. 과학자문 요청을 언제 어떻게 제출해야 하나요?

과학자문 사전 회의가 요청되지 않은 경우, 기관에서 완전한 요청(SAWP-V 요구사항에 따른 구조 및 내용)을 수신하는 데 드는 기한은 22일이다. (신청자가 SA 절차를 시작하기 원하는 SAWP-V 회의 시작 전에).

SAWP-V는 일반적으로 8월을 제외하고 매월 CVMP 회의 하루 전 또는 첫날에 회의를 개최한다. CVMP 회의 날짜는 다음에서 확인할 수 있다:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/cvmp-meeting-dates-2019-2020-2021_en.pdf.

SA 요청 제출 기한은 EMA 공휴일의 영향을 받을 수 있다.

(<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/contact/business-hours-holidays>).

다만, 신청자는 가능하면 조기에 신청을 제출하도록 한다. 이렇게 하면 요청이 밸리데이션을 통과하는 데 필요할 수 있는 요청 수정에 더 많은 시간이 제공된다.

과학자문은 EMA의 안전한 온라인 규제 & 과학 정보 관리 플랫폼인 IRIS (<https://iris.ema.europa.eu/>)를 통해 이루어진다.

로그인 후 "새 제출물 작성" 버튼을 누르고 신청자 유형을 선택하고 신청자에 대한 정보를 제공한 후 제출 유형 텍스트 필드에서 "초기 과학자문 - 수의학"(초기 SA 요청의 경우) 또는 "후속 과학자문 - 수의사"(후속 SA 요청의 경우)를 선택한다.

IRIS사용에 대한 자세한 내용은 아이리스 홈페이지에서 확인할 수 있다.

<https://iris.ema.europa.eu/>

<https://www.ema.europa.eu/en/veterinaryregulatory/research-development/scientific-advice> 에 있는 과학적 조언 요청 템플릿을 작성한 다음, IRIS의 전자 제출 양식의 신청자의 문서 섹션에 업로드해야 한다.

SAWP-V 사무국(vetscientificadvice@ema.europa.eu)은 과학자문을 얻는 절차에 관한 예비신청자의 일반적인 질문에 대한 연락처이다.

SA 요청이 제출된 후 해당 요청과 관련한 SAWP-V 사무국과 신청자 간의 커뮤니케이션은 IRIS를 통해 이루어진다.

9. FDA와 유사한 과학 자문을 요청하기 위한 절차는 무엇인가요?

신청자는 EMA와 FDA에 병행한 과학자문을 요청할 수 있다. 과학자문에 대한 요청은 제출 초기에 이루어져야 하며 신청자는 최종 과학자문이 유사한 기간 내에 마무리될 수 있도록 개별 제출 날짜와 관련하여 사전에 두 기관과 연락할 책임이 있다.

SAWP-V는 일정을 준수하고 최대 90일 이내에 자문이 제공되도록 모든 노력을 기울일 것이다.

이러한 요청의 경우 IRIS(위의 섹션 8 참조)를 사용하여 일반적인 방법으로 EMA에 SA 요청을 제출하고 이메일(vetscientificadvice@ema.europa.eu)로 SAWP-V 사무국에 귀하의 의도를 알리고, 다른 규제 기관의 요청 상태의 관한 개요를 제공한다.

그런 다음 FDA와 연락하여 요청에 적합한 기간을 제안한다.

각 규제 기관에서 별도의 보고서를 제공하여, 합의에 도달한 부분과 지역의 규제/법률/기타 요구사항으로 인해 차이가 남아있는 부분을 명확하게 표시한다.

10. 나의 요청은 어떻게 허가되나요?

SAWP-V의 사무국은 요청의 확인 및 처리를 담당한다.

과학자문에 대한 요청은 다음과 관련하여 검증되었다.

- SAWP-V가 마감일 내에 완전한 요청을 접수함(섹션 8, "저의 과학자문 요청을 언제 어떻게 제출해야 하나요?" 참조)
- 요청의 구조 및 내용(SAWP-V 요구 사항에 따름).

SA 요청이 검증될 때까지 SA 절차를 시작할 수 없다. 검증(validation) 기준을 충족하지 못하면 해당 요청에 대한 SA 절차가 다음 SAWP-V 회의 중 하나로 연기될 수 있다.

11. 코디네이터의 예약을 위한 절차는 무엇이고 코디네이터의 역할은 무엇인가요?

절차 시작(0일차)에서 SAWP-V는 코디네이터를 임명한다. 임명은 오직 적절한 전문 지식과 동등한 기회의 가용성(availability)을 기반으로 한다.

코디네이터에 대한 신청자의 선호사항은 고려되지 않는다.

기관은 위원회 및 실무작업단 구성원을 포함한 과학 전문가가 경쟁(competing) 이익을 처리하는 정책을 시행하고 있다.

전문가는 이해선언서 양식에 서명하고 기구가 그들의 이해관계를 평가한 경우에만 기구의 활동에 참여할 수 있다.

기관의 과학위원회에 제안된 모든 구성원은 공식 지명 전에 관심(interest) 선언을 심사한다.

후속 중앙 신청 절차 또는 MRL 신청을 위한 보고자/공동 보고자의 임명은 이전의 과학자문 코디네이터 임명과는 별도로 결정된다.

보고자는 사용 가능한 전문 지식과 경험을 바탕으로 CVMP에 의해 임명되며 과학자문을 위한 코디네이터와 동일인일 수도 있고 아닐 수도 있다.

SAWP-V 회의가 끝나면 신청자는 임명된 코디네이터의 이름과 서신을 담당하는 사무국의 담당자 이름이 기재된 편지를 받게 된다.

SAWP-V 사무국은 절차와 관련된 모든 문제에서 신청자를 위한 연락 기관이며, 신청자와 코디네이터 간의 직접적인 상호 작용 또는 통신에 대해 알려야 한다.

추가(additional) 전문가는 코디네이터 또는 (경우에 따라) 다른 SAWP-V 회원이 지명할 수 있다.

전문가 네트워크는 구두설명 참석을 포함하여 과학자문 절차에 참여할 수 있는 적절한 전문가를 확보한다.

코디네이터는 그러한 요청에 응답하기 위한 일정을 고려하여 과학자문 요청에 대한 응답으로 보고서 초안을 준비할 책임이 있다.

보고서 초안은 작업 문서로만 간주되며 신청자에게 공개되지 않는다.

코디네이터가 필요하다고 판단하는 경우, SAWP-V 구성원 및 다른 CVMP 실무작업단 구성원으로부터 신청자에 대한 질문과 의견을 수집한다.

코디네이터는 필요하다고 생각하는 경우 SAWP-V에 신청자와 구두 설명을 제안하고 문제 목록의 초안을 작성한다.

구두 설명은 코디네이터가 담당한다.

12. 신청자에게 과학자문을 제공하기 위한 시간표와 절차는 무엇인가요?

신청자에게 제공되는 과학자문은 코디네이터, SAWP-V 전문가 및 CVMP의 공동 작업의 결과이다.

해당하는 경우, 보고서 초안은 코디네이터가 준비한 다음, 의견을 듣기 위해 관련 CVMP 실무작업단에 제출하고 최종적으로 채택을 위해 CVMP에 제출할 수 있다.

SAWP-V 사무국의 과학자문 요청이 확인된 후 요청이 SAWP-V 회원에게 전달된다. SAWP-V는 회의에서 과학조언 요청을 공식적으로 수락하고 실무작업단 구성원 중에서 코디네이터를 임명하고 일정에 동의한다.

이것은 절차의 시작을 표시한다.

코디네이터는 절차지원을 위해 다른 전문가를 임명할 수 있다.

신청자는 SAWP-V 회의 이후에 코디네이터의 임명과 절차 일정을 통보받는다.

과학자문은 일반적으로 60일 절차에 제공된다.

일정은 질문의 복잡성과 다른 실무작업단/전문가의 참여 필요성에 따라 합의되며 90일까지 연장될 수 있다.

신청자가 FDA와 병행하는 과학자문을 요청한 경우, 이는 절차 일정에 고려될 것이며 90일까지 연장될 가능성이 더 크다.

코디네이터의 보고서 초안이 SAWP-V 회의에서 논의될 때, SAWP-V는 질문 목록에 대한 서면답변 또는 구두설명의 형태로 추가 설명을 제공하도록 신청자를 초대해야 하는지를 결정한다.

경우에 따라, SAWP-V는 질문에 대한 추가 반영이 필요한 경우 실무작업단에서 초기 논의 후 절차를 연장하거나 clock-stop를 도입하기로 결정할 수도 있다.

사무국은 업데이트된 일정 및 구두설명 절차에 대해 신청자에게 조언할 것이다.

최종 논의 후(절차의 대략 60일째 또는 90일째) SAWP-V는 과학자문 보고서에 동의한 후, 채택을 위해 CVMP로 전달된다(일반적으로 진행 중인 CVMP 회의에서).

SAWP-V 사무국은 CVMP 회의 후 CVMP가 채택한 후 IRIS 내에서 신청자가 최종 과학자문 보고서를 이용할 수 있도록 할 것이다.

제출된 요청과 관련하여 SAWP-V 사무국과 신청자 간의 모든 커뮤니케이션은 IRIS를 통해 이루어진다.

13. 구두 설명을 하기 위해 제가 어떻게 준비해야 하나요?

신청자 초청 결정은 신청자가 명확히 해야하고, 해결할 수 없거나 실용적이지 않은 것으로 간주하는 미해결 문제를 구별한 후 사례별로 SAWP-V에 의해 서면으로 이루어진다.

SAWP-V는 구두설명 중에 신청자가 명확히 할 문제의 세부 목록(SAWP-V 토론을 반영하는 관련 배경 정보 포함)을 채택하고 해당 목록은 SAWP-V 회의 후 신청자에게 초대 및 회의 의제 초안과 함께 발송된다.

질문 목록은 두 가지 범주로 나뉜다:

- 구두설명 시 우선하여 다루어야 할 문제
- 구두 설명에 앞서 신청자가 서면으로 답변해야 하는 설명지점

구두설명은 SAWP-V 회의 중에 진행된다.

신청자는 구두설명 15일 전에 정확한 시간을 안내받을 것이다.

신청자는 구두설명을 위해 초대받은 경우, 관련 전문가가 이러한 회의에 참여할 수 있는지 확인해야 한다.

신청자는 구두설명 10일 전에 참가자 목록을 제공하고 프레젠테이션을 위한 기술적 요구 사항에 대해 사무국에 알려야 한다.

신청자는 발표하려는 모든 관련 영상 자료의 전자 버전을 회의 5일(영업일 기준) 전까지 사무국에 보내야 한다.

대부분의 경우 신청자와 30~40분의 토론(지원자의 프레젠테이션 포함)이 있다.

프레젠테이션은 미결(oustanding) 문제에만 집중해야 한다.

신청자는 실무작업단과의 충분한 논의 시간을 위해 발표 시간을 최대 20분으로 제한하는 것이 좋다.

신청자와 면담 후, SAWP-V는 결론을 도출하기 위해 응답에 대해 더 논의할 것이다.

신청자는 추가 요점(주로 절차)을 명확히 하거나 동의해야 하는 경우 SAWP-V 토론이 끝날 때까지 연락 가능한 상태를 유지해야 한다.

14. 주어진 과학자문은 법적 구속력(binding)이 있나요?

위원회 규정(EEC) No 726/2004의 56(3)조에 따라 과학자문을 구하는 신청자는 제공된 과학자문이 기관/CVMP 또는 신청자 관련 제품의 향후 임상시험 허가 또는 시장허가 신청과 관련하여 법적 구속력이 없음을 유의해야 한다.

CVMP가 제공한 답변은 제출된 질문 및 문서를 기반으로 하며, CVMP의 진화 및 최신 개발 상태 및 후속 의견을 침해하지 않는다.

또한, 신청자는 제공된 지문이 시장허가신청 또는 MRL설정 신청을 지원하기 위해, 제출해야 하는 세부사항 및 문서와 관련된 해당 법률을 침해하지 않는다는 점에 유의해야 한다.

또한 제3자의 지적 재산을 침해하지 않는다.

과학자문을 제공할 때 CVMP는 후속(subsequent) 시장허가신청 또는 MRL설정신청에 대한 평가 결과를 선점(pre-empt)하지 않는다.

그러나 과학자문 절차에서 CVMP가 제공한 권장사항은 해당 제품에 대한 향후 시장허가

신청 평가에서 고려된다.

제공된 모든 과학자문의 세부사항은 시장허가신청서 제출 서류에 포함되어야 한다.

자문은 성실히 제공되지만, 조기(early) 자문이나 후속 과학적 발전의 경우 상황은 변경될 수 있다.

과학적 발전과 같은 일부 경우에는, 조언된 것에 대한 대안적 접근이 적절할 수 있다. 이 경우 신청자는 제공된 초기 과학자문에 대한 후속 조치를 요청하는 것이 좋다.

그러나 신청자가 조언을 따르지 않기로 선택한 경우, 후속 시장허가신청 또는 MRL 설정 신청의 전문가 보고서에서 자신의 입장을 명확하게 설명(justify)해야 한다.

마찬가지로, CVMP는 과학자문에서 주어진 입장에서 벗어날 때, 시장허가신청 또는 MRL 설정신청을 평가하는 동안 논증을 제공할 것이다.

15. 과학자문에 후속조치나 정확한 설명이 가능한가요?

설명(clarification) 요청

제공된 자문의 품질과 범위는 일부 기존 신청서에 제출된 질문의 세부 사항과 명확성에 달려 있다. 다만, 제공된 자문의 일부가 추가 설명 없이는 쉽게 이해되지 않는다고 신청자가 느끼는 경우, 설명을 요청할 수 있다. 이는 제공된 자문이 신청자가 처음에 제출한 요청을 반영하지 않는다고 신청자가 느낄 때도 적용된다. 따라서 설명은 이미 제공된 자문으로 제한된다. 설명 요청 내에서 새로운 자료는 허용되지 않는다.

최종 과학자문 보고서를 받은 후 6개월 이내에 서면으로 설명을 요청하고 사무국 (vetscientificadvice@ema.europa.eu)으로 보내야 한다. 코디네이터는 응답을 신청자에게 보내기 전에 SAWP-V 및 CVMP가 허가할 응답 초안을 작성한다. 사무국은 설명 요청에 대한 기록을 보관할 것이다. 설명 요청에는 요금이 부과되지 않는다.

후속조치(follow-up) 요청

신청자는 과학자문에 대한 초기 요청에 대해 "후속 조치"를 요청할 수 있다.

초기 요청에 대한 후속조치는 초기 요청과 동일한 치료적응증(therapeutic indication) 및 초기 영역(품질, 안전성, MRL, 임상 개발, 생물학적 동등성 시험 또는 사전위험 프로 파일(PRPP) 평가를 의미하는 영역)에 속하는 후속 요청이다.

신규자료는 후속 요청에서 제출할 수 있다.

신청자는 시험 완료 후 또는 시장(판매) 허가 후, 신청자가 이용할 수 있는 새로운 정보에 비추어 과학자문 또는 이미 제공된 과학자문 일부를 재고하기 위해 과학자문에 대한 초기

요청에 대해 후속 조치를 요청할 수 있다.

후속 자문 요청을 제출할 때, 신청자는 이전에 받은 과학자문을 참조하고 고려해야 할 문제를 강조 표시해야 한다.

신청자는 과학자문 요청의 구조 및 내용에 관한 SAWP-V 요구사항에 따라 새로운 정보와 모든 지지문서를 전달해야 한다.

(최초 요청 시 이미 제출된 서류는 후속 요청에 포함하지 않아도 된다.)

신청자는 후속 SA 절차가 시작되기를 원하는 SAWP-V 회의가 시작되기 최소 22일(영업일) 전, 마감일 내에 후속 조치 요청을 제출해야 한다.

과학자문 요청은 EMA의 안전한 온라인 규제 및 과학 정보 관리 플랫폼인 IRIS (<https://iris.ema.europa.eu/>)를 통해 이루어진다.

자세한 내용은 섹션 8(저의 과학자문 요청을 언제 어떻게 제출해야 하나요?)을 참조.

후속 요청에 대한 요금은 기관 웹사이트에 게시된다.

(

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/fees-payable-european-medicinesagency>). 확인이 완료되면 요금이 청구된다.

후속 과학자문을 제공하기 위한 절차는 초기 요청 절차와 동일한 일정을 따른다.

필요한 경우, 신청자는 구두 설명을 위해 초대될 것이다.

후속 요청에 대한 코디네이터의 임명은 원래 요청에 대한 코디네이터의 임명과 독립적으로 이루어지므로 초기 요청의 코디네이터와 동일하지 않을 수 있다.

16. 과학자문이 출간(publish) 되나요?

동물의약품에 대해 CVMP가 제공한 과학자문은 기밀로 간주되며 공개되지 않는다.

그러나 각 CVMP 회의 이후에 위원회에서 채택한 과학자문에 대한 참조는 CVMP 보도 자료에 일반적인 용어로 게시된다.

중앙절차에 따라 평가된 모든 동물의약품에 대해 유럽 위원회가 판매 허가를 발행하면 EPAR(European Public Assessment Report)이 발행된다.

EPAR에는 과학자문이 제공된 영역과 이 조언을 따랐는지 여부에 대한 표시가 포함될 수 있다.

17. 신규 항생동물의약품의 사전위험프로파일(PRP) 평가의 요청 절차는 무엇인가요?

PRP의 목적은 새로운 물질 또는 동물의약품이 공중보건에서의 항생제 내성 위험과 위험

관리 조치의 잠재적 필요성을 고려하는 것이다.

의도한 이점은 제품 개발 초기 단계에서 규제 예측 가능성을 높이는 것이다.

신규항생물질 또는 항생동물의약품의 PRP 평가는 과학자문 절차 내에서 자체적으로 (이 경우, 과학자문 요청(SA) 양식의 파트 B를 작성해야 함) 또는 서류의 다른 부분에 대한 과학적 질문(이 경우, 양식의 두 부분(A 및 B)을 모두 작성해야 함)과 함께 요청할 수 있다.

PRP 하위 절차는 동물에서의 항생제 사용이 공중보건 및 동물건강에 미치는 영향에 대한 과학자문을 업데이트하기 위한 유럽 위원회의 요청에 대한 답변 문서를 기반으로 한다.

- 신규항생동물의약품(EMA/ CVMP/CHMP/682199/2017) (https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-proceduralguideline/answer-request-european-commission-updating-scientific-advice-impact-public-health-animal-health-use_en-0.pdf).

PRP를 평가할 때 SAWP-V는 다른 작업 그룹(예: AMEG(Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group), AWP(Antimicrobials Working Party) 등)과 협의할 수 있다.

이러한 이유로 PRP 평가를 포함하는 과학자문 절차의 일반적인 기간은 90일이다.

2017년 5월 23일 위원회 규정 (EU) 2017/880

유럽 의회 및 이사회 규정(EC) No 470/2009에 따른 같은 종에서 유래한 다른 식품에 대해 특정 식품의 약리학적 활성 물질에 설정된 잔류허용기준 및 다른 종에 대한 하나 이상의 종의 약리학적 활성 물질에 설정된 잔류허용기준의 사용에 대한 규칙을 규정함.

유럽 위원회,

유럽연합의 기능에 관한 조약을 고려, 2009년 5월 6일자 유럽 의회 및 이사회 규정 (EC) No 470/2009를 고려하여, 동물 유래 식품의 약리학적 활성 물질의 잔류허용기준을 설정하기 위한 공동 절차를 규정하고, 위원회 규정 (EEC) No 2377/90 폐지 및 유럽 의회 및 위원회 Directive 2001/82/EC 및 유럽 의회 및 위원회(1) 규정 (EC) No 726;/2004, 와 조항 13(2)(b)의 수정

여기에는:

(1) 약리학적 활성 물질은 유럽 의약품청(EMA)에서 발행한 잔류허용기준(MRL)에 대한 의견을 기반으로 분류된다. 이러한 의견은 과학적 위험 평가 및 위해 관리 고려 사항으로 구성된다.

(2) 과학적 위험 평가를 수행하고 위험 관리 권장 사항을 작성할 때, 식품 생산 동물에 작용하는 용법으로 승인된 동물용 의약품의 활용성을 높이기 위해서 유럽의약품청(EMA)는 외삽의 방법으로 약리학적 활성 물질에 대한 잔류허용기준을 설정하기 위해서 같은 종에서 유래한 다른 식품에 대한 잔류허용기준 또는 다른 축종 종의 한 종에서 설정된 잔류허용기준 사용을 고려해야 한다.

(3) 잔류허용기준의 외삽은 잔류허용기준이 존재하는 식품 생산 종의 조직이나 식품의 잔류물 수준을 사용하여 잔류물 수준을 추정하고 기존 잔류 자료가 부족하거나 전혀 없는 다른 종의 조직 또는 식품군 또는 동일한 종의 다른 조직 또는 식품군에 잔류허용기준을 설정하는 과정을 포함한다. 규정(EC) No 470/2009 원칙의 적절한 적용을 위해서 외삽을 위한 최소 기준을 설정해야 한다.

(4) 이 규정에서 제공하는 조치는 동물용 의약품 상임위원회의 의견에 따른 것이다.

제1조

주제 및 범위

이 규정은 동일한 종에서 유래된 다른 식품에서 설정된 약리 활성 물질에 대한 잔류허용기준과 다른 축종 종에서 하나 이상의 종에 설정된 약리 활성물질의 잔류허용기준을 사용

하기 위한 원칙 및 최소 기준을 설정한다 ('외삽')

Article 2

제 2조

정의

이 규정에서는 다음 정의가 적용된다:

- (1) '기준 축종/식품/조직'이란 적절하고 완전한 자료에 근거하여 잔류허용기준이 설정된 축종/식품/조직을 의미한다;
- (2) '해당 축종/식품/조직'이란 외삽이 고려되는 축종/식품/조직을 의미한다;
- (3) '주요 축종'이란 소, 육식용 양, 돼지, 계란을 포함한 닭 및 연어과를 의미한다;
- (4) '소수 축종'이란 주요 축종 이외의 모든 종의 의미한다;
- (5) '관련 종'이란 반추동물, 단위동물, 포유동물, 조류 또는 어류와 같은 동일한 범주에 속하는 식품생산 종을 의미한다;
- (6) '비관련종'이란 식품을 생산하는 종의 서로 다른 범주에 속하는 종을 의미한다.

제 3조

외삽법의 원리

유럽의약품청은 약리학적 활성 물질에 대해 MRL이 있거나 'MRL 필요 없음' 상태에 있고 다음 상황 중 하나가 관련 해당 축종에 적용되는 경우에 잔류허용기준의 외삽을 고려할 것이다:

- (1) 해당되는 조직/식품에 대해서 기준이 되는 주요 축종에서 잔류허용기준이 설정되었거나 해당 조직/식품에 대해 'MRL 필요 없음'으로 되어 있음
- (2) 기준이 되는 소수축종에서 잔류허용기준이 설정되었거나 해당 조직/식품에 대해 'MRL 필요 없음' 으로 되어 있음
- (3) 잔류허용기준이 설정되었거나 해당 조직/식품에 대해 'MRL 필요 없음'으로 되어 있는 기준 축종과 연관성이 없음
- (4) 해당 축종에서 잔류허용기준이 설정 되었지만 관련 조직/식품에 대해서는 설정되지 않았음.

제 4조

외삽을 위한 최소 기준

유럽의약품청은 다음 조건이 모두 충족되는 경우에만 외삽을 수행할 수 있다:

- (a) EMA가 활용할 수 있는 기준 축종에서의 종합 잔류 자료; .
- (b) 약리학적 활성 물질이 기준 축종에서 대사되는 정도가 확립되어 있다;
- (c) 기준 축종에 대해 적절하게 검증된 분석 방법이 활용 가능하다;
- (d) 관련이 없는 종 간의 외삽을 고려할 때, 기준 축종과 관련 종에서 대사 프로파일의

유사성이 설정되어 있다;

(e) 외삽된 잔류허용기준에 의해 추정된 이론적 최대 일일 섭취량(TMDI)이 일일섭취허용량(ADI)을 초과하지 않는다;

(f) 마커 잔류물이 모화학물질을 포함하지 않는 물질의 경우, 마커 잔류물이 관련 종/식품에 존재하는 것으로 확인된다;

(g) 다른 식품 간의 외삽의 경우, ADI의 사용되지 않은 여분이 있어 추가 식품 항목을 수용하기 위해 사용할 수 있다.

제 5조

주요 축종에서 관련 소수 축종까지의 외삽

주요 기준 축종에서 관련 축종 범위 내의 하위 관련 축종으로의 잔류허용기준 외삽을 고려할 때 유럽의약품청은 다음 기준을 적용해야 한다:

(a) 모 물질이 기준 축종의 마커 잔류물인 경우, 관련 종에 대한 기준 축종 잔류허용기준의 외삽이 가능하다;

(b) 모 물질이 기준 축종의 마커 잔류물이 아닌 경우, 마커 잔류물은 관련 조직/식품에 존재한다는 확인을 신청자에게 요구할 수 있다;

(c) 설정된 잔류허용기준은 부록에서 정해진 절차에 따라 외삽되어야 한다;

(d) 주요 축종과 소수 축종의 조직/식품은 동일해야 한다;

(e) 'MRL 필요 없음' 상태는 관련 종에 직접 외삽될 수 있다;

제 6조

관련 없는 축종 사이 및 소수 기준 축종에서 주요 관련 축종까지의 외삽

관련되지 않은 축종 사이와 소수 기준 축종에서 주요 관련 축종까지의 잔류허용기준 외삽을 고려해야 할 때 유럽의약품청은 다음의 기준을 적용해야 한다:

(a) 소수 축종에서 주요 축종으로의 일대일 외삽법은 기준 축종과 관련 축종의 대사가 유사하다는 것이 분명한 경우에만 정당화될 수 있다;

(b) 관련되지 않은 축종(소수 축종 포함) 간의 외삽이 고려되는 경우, 보조 물질에 대해서 기준 축종과 관련 종 간의 대사 유사성에 관한 정보를 신청자에게 요구할 수 있다;

(c) 하나 이상의 관련 되지 않는 축종에서 잔류허용기준이 설정되어 있는 경우, 소비자가 최소로 해당물질을 섭취하는 잔류허용기준이 설정되도록 해당 축종으로 일대일 기준에 의해서 외삽되어야 한다;

(d) 유럽의약품청은 자료의 불확실성을 설명하기 위해 사례별로 기타의 특별 안전 인자(safety factor)를 사용하는 것을 고려할 수 있다;

(e) 대사가 유사한 경우 'MRL 필요 없음'은 해당축종으로 외삽될 수 있다;

(f) 모 화학물질이 마커 잔류물이고 잔류허용기준이 기준 축종의 근육에서 확립된 경우, 자연 비율의 근육과 피부를 가진 물고기로 육상 종에서 잔류허용기준을 직접 외삽하는 것이 가능하다;

(g) 어류에서 포유류/조류 종으로의 외삽은 허용되지 않는다.

제 7조

식품에 대한 외삽

식품에 대한 외삽을 고려할 때, 유럽의약품청은 다음 기준을 적용해야 한다:

(a) 식품에 대한 외삽을 위해, 해당 식품의 잔류허용기준을 도출하기 위한 출발점으로서 축종에서 가장 낮게 설정된 잔류허용기준을 선택해야 한다;

(b) 기히 사용된 ADI의 부분을 제외한 나머지 부분을 출발점으로 사용하여 잔류허용기준을 직접 계산할 수도 있다;

(c) 또한 노출을 추정하기 위해, TMDI를 계산하는 과정에서 총 잔류물에 대한 마커 비율의 적용은 보수적인 평가가 되어야 한다;

(d) 상품 간 외삽법은 소비 수치의 차이를 반영할 수 있도록 잔류허용기준 값을 조정해야 할 수 있다;

(e) 동종내의 다른 조직이나 우유로부터 잔류허용기준을 외삽할 때, 활성 성분의 물리화학적 특성과 이러한 특성이 우유 축적에 어떻게 영향을 미칠 수 있는지를 고려해야 한다. 각 조직에서의 총 잔류물에 대한 마커물질의 비율이 가장 낮은 값을 사용하는 것이 우유에서의 총 잔류물질에 대한 마커물질의 비율을 정할 때의 출발점이 될 수 있다;

(f) 가금류 조직에서 알로의 잔류허용기준 외삽은 수행할 수 없다;

(g) 꿀에 대한 잔류허용기준 외삽의 경우 다음 사항을 고려해야 한다;

(i) 마커 잔류물과 (주요) 분해 산물의 안정성과 분해산물 형성 가능성에 대한 물리화학적 및 생물학적 자료가 신청자에게 요구될 수 있다;

(ii) 꿀의 경우 '0일' 휴약기간이 바람직하다는 점을 고려하여, 벌꿀에서 물질의 의도된 사용시에 휴약기간을 적용하지 않고도 꿀에서 안전한 잔류 수준으로 잔류된다는 것을 입증하기 위해 잔류 자료가 필요하다. 이러한 자료는 잔류허용기준을 도출하는 데에도 사용할 수 있다;

(iii) 잔류허용기준은 꿀의 주요 잔류물 (분해 산물 포함)의 독성학적 특성을 확인할 수 있는 정보가 있고 약물이 처리된 꿀벌에서 유래한 꿀에 휴약기간을 적용하지 않더라도 잔류허용기준 미만으로 잔류물이 남아있다는 것이 분명한 경우에만 꿀에 외삽할 수 있다.

제 8조

발효

이 규정은 유럽 연합 관보에 게재된 날부터 20일째 되는 날 발효된다

이 규정은 전체적으로 구속력을 가지며 모든 회원국에 직접적으로 적용된다.

2017년 5월 23일 브뤼셀에서 작성.

부록

주요 축종에서 소수 축종까지의 외삽:

구분	기존 MRLs	외삽 대상
반추동물	소 (고기)	양을 제외한 모든 반추동물(고기)
	양 (고기)	소를 제외한 모든 반추동물(고기)
	소와 양 (고기)	모든 반추동물(고기)
	소 우유	모든 반추동물 우유
단위동물	돼지	모든 단위 포유류
조류	닭과 달걀	가금류 및 가금류 계란
어류	연어과	모든 지느러미 물고기
기타	소, 양 혹은 돼지 중 하나	말, 토끼
	반추동물과 단위동물에서 MRL이 동일한 경우	모든 포유류
	소(또는 양), 돼지 및 닭의 MRL이 동일한 경우	모든 식품 생산 동물 (물고기 제외)

희소 질병용 의약품, 희소 질병용 의료기기 및
희소 질병용 재생의료 등 제품 가이드
- 희소질병용 의약품 등 개발진흥사업 개요 -

2021년 4월

목차

I	희소질병용 의약품 등의 지정 제도 개요	2
1.	제도의 개요	
2.	희소질병용 의약품 등 지정 제도와 관련된 조직	
3.	희소질병용 의약품 등의 지정 기준과 절차에 대하여	
4.	희소질병용 의약품 등의 지정 취소와 그 절차에 대하여	
II	희소질병용 의약품 등의 개발 진흥	16
1.	우선심사에 관하여	
2.	의약품신청 수수료의 감액	
3.	종합기구에서의 대면조언 우선제도와 수수료의 감액	
4.	재심사기간 연장	
5.	조성금 교부사업	
6.	세제조치	
7.	지도 및 조언	

I 희소질병용 의약품 등의 지정 제도 개요

1. 제도의 개요

희소질병용 의약품, 희소질병용 의료기기 및 희소질병용 재생의료 등 제품(이하 희소질병용 의약품 등)은 대상자 수가 일본에서 5만명 미만일 것, 의료상, 특히 그 필요성이 높은 것 등의 조건에 합치하는 것으로서 약사·식품위생심의회의 의견을 들어 후생노동대신이 지정하는 것이다.

제도의 취지·개요는 아래와 같다.

1) 제도의 취지

희소질병용 의약품 등의 지정제도가 제정되기 이전에는 난치병, 에이즈 등을 대상으로 하는 의약품이나 의료기기는 의료상의 필요성이 높음에도 불구하고 환자 수가 적기 때문에 충분히 그 연구 개발이 진행되지 않은 상황에 있었다. 또한, 의료를 둘러싼 국민의 요구의 다양화 등에 대응하여 안전하고 양질의 의약품 등을 하루빨리 의료 현장에 제공할 것 등이 요구되고 있었다. 이 때문에 이러한 국민의 기대 고조나 의약품, 의료기기의 연구개발을 둘러싼 상황 변화 등을 바탕으로 희소질병용 의약품 등의 시험연구를 촉진하기 위한 특별한 지원 조치를 강구하기로 한 것이다.

2) 제도의 개요

후생 노동상은 기업의 신청에 기초하여 다음의 지정 기준에 맞는 것을 희소질병용 의약품 등으로 지정할 수 있다.

【지정 기준】

- ① 일본 내 대상자 수가 5만 명 미만일 것. 단 그 용도가 지정 난치병인 경우 난치병 환자에 대한 의료 등에 관한 법률(이하 '난치병법') 제5조 제1항에 규정된 인원수(인구의 대략 1000분의 1 정도)까지 대상 범위로 한다.
- ② 의료상, 특히 그 필요성이 높은 것.
- ③ 개발 가능성이 높아야 한다.

희소질병용 의약품 등으로 지정된 것에 대해서는 다음에 나타낸 것과 같이 시험연구에 관한 조성금 교부, 지도·조언, 세제우대조치, 우선심사, 재심사기간 연장 등의 지원조치가 강구된다.

한편 희소질병용 의약품 등의 지정이 즉시 의약품, 의료기기 또는 재생의료 등 제품(이하 '의약품 등'이라 함)의 제조판매 승인으로 이어지는 것은 아니다.

(1) 조성금의 교부

희소질병용 의약품 등의 개발과 관련된 경비 부담을 줄이기 위해 국립 연구개발법인 의약기반·건강·영양연구소(이하 "의약건영연"이라 함)를 통해 지원금의 교부를 받을 수 있다.

(2) 지도·조언

희소질병용 의약품 등에 관한 시험연구에서 후생노동성, 독립행정법인 의약품 의료기기 종합기구(이하 '종합기구'이라 함) 및 의약건영연의 지도·조언을 받을 수 있다. 또한 종합기구에서는 우선 대면 조언 제도가 있다.

(3) 세제조치

의약건영연의 조성금 교부 대상 기간에 실시하는 시험연구 관련 비용 중 희소질병용 의약품 등 시험연구비(의약건영연의 조성금을 제외한 금액)의 20%를 세제공제액으로 산정할 수 있다.

(4) 우선 심사

희소질병용 의약품 등으로 지정된 것에 대해서는 가능한 한 빨리 의료 현장에 제공할 수 있도록 다른 의약품 등에 우선하여 승인 심사가 이루어진다.

(5) 재심사 기간의 연장

희소질병용 의약품 및 희소질병용 재생의료 등의 제품으로 지정되고 승인된 의약품 및 재생의료 등 제품에 대해서는 재심사 기간이 최장 10년간 부여된다.

2. 희소질병용 의약품 등 지정 제도와 관련된 조직

희소질병용 의약품 등 제도에서 주요 행정기관의 역할은 다음과 같다.

(1) 후생노동성

- ① 희소질병용 의약품 등의 지정 전 상담 업무
- ② 희소질병용 의약품 등의 지정 신청에 관한 지정
- ③ 의약건영연에 운영비 교부금 교부

(2) 종합기구

- ① 희소질병용 의약품 등의 지정 신청에 관한 사전 평가
- ② 희소질병용 의약품 등에 관련된 승인 신청 전의 시험 연구의 실시 및 승인 신청 자료에 관한 상담(우선 대면 조언)
- ③ 희소질병용 의약품 등의 승인 신청 후 승인 심사(우선 심사)

(3) 의약건영연

- ① 제약기업 등 지정을 받은 자에 대한 조성금 교부
- ② 제약기업 등 지정을 받은 자에 대한 시험연구비 액수 인정
- ③ 제약기업 등 지정을 받은 자에 대한 지도·조언 실시

·특정 질환의 환자 수에 관해 의학 약학상의 명확한 이유 없이 '중독한' 등의 접두어 혹은 단서를 추가하여 환자 수를 5만명 미만으로 계산하는 이른바 '툽니르기식 신청'에 대해서는 원칙적으로 인정하지 않을 것.

·'감염증의 질병 예방 용도에 이용하는 의약품'이란 다음 중 하나의 요건에 해당하는 의약품일 것

- 국내에서는 발생이 드물거나 해외에서만 발생하는 감염증 질병으로 그 발생이 유행지역 방문자 등 특정 집단에 한정되어 있지만 예방 용도로 이용하는 백신

- 유전자의 돌연변이 등에 의해 새롭게 발생하거나 재발할 우려를 부정할 수 없는 감염증 질병으로 일단 발생하면 국민의 생명, 건강에 중대한 영향을 미칠 우려가 있으나 발생 시기, 유행 규모 등이 불분명하여 지정 신청 시점에서는 발생하지 않았지만, 예방 용도로 사용하는 백신

(2) 의료상의 필요성

난치병 등 위독한 질병을 대상으로 하며 다음 중 하나에 해당하는 등 특히 의료상의 필요성이 높은 것이다.

(가) 대체하는 적절한 의약품 등 또는 치료 방법이 없음.

(나) 기존의 의약품 등과 비교하여 현저히 높은 유효성 또는 안전성이 기대되는 것.

* 지정된 사전상담에서 확인이 이루어지는 사항은 다음과 같다(반드시 모든 것을 충족할 필요는 없음)

· 사망률, 예후 등을 감안하여 심각한 질환의 의약품 등인가

· 대체할 적절한 치료법이 존재하지 않는 질환 혹은 기존의 치료법에 비해 현저히 높은 유효성 또는 안전성이나 그 모두가 기대되는 의약품 등이 있는가

(3) 개발 가능성

대상 질병에 대하여 해당 의약품 등을 사용하는 이론적 근거가 있고, 그 개발과 관련된 계획이 타당하다고 인정될 것.

2) 지정 절차에 대하여

희소질병용 의약품 등의 지정 신청은 상시 접수하고 있다. 지정 신청을 받은 후 약사·식품위생심의회의 심의를 거쳐 지정한다. 희소질병용 의약품 등의 지정은 심의 약 2~3주 후에 이루어진다.

○ 지정상담 사전 준비

(1) 상담 신청

① 희소질병용 의약품 등의 지정을 희망하는 기업 등(이하 '상담자'라 함)의 상담 신청은 수시로 접수한다.

② 상담은 의약품심사관리과 또는 의료기기심사관리과의 희소질병용 의약품 등의 지정

업무를 담당하는 자(이하 '지정 업무 담당자'라 함)에게 신청할 것.

③ 신청에 대해서는 우편 또는 FAX 외에도 전화나 메일로도 접수하고 있다. 한편, 양식은 별지 1의 희소질병용 의약품 등 지정 상담신청서가 권장된다. 또한, 구체적인 품목의 상담에서는 별지 2의 희소질병용 의약품 등 개요가 첨부되는 것이 바람직하다.

④ 상담 신청은 일본어에 의할 것. (이후 상담 등도 동일)

(2) 상담일의 결정

상담일은 상담 신청이 이루어지고 자료가 제출된 후 지정업무담당자로부터 전화 또는 메일로 연락된다.

○ 지정상담의 실시

(1) 상담의 실시방법

- ① 상담시간은 원칙적으로 30분~1시간 정도로 할 것.
- ② 상담인원의 제한에 대해서는 특별히 규정하지 않지만, 내용에 따른 적절한 인원으로 할 것.

(2) 상담 시의 주의사항

- ① 지정 신청에 필요한 자료의 안(이하 '지정 자료(안)'이라 함)을 사전에 준비하는 것이 바람직하다. 제출자료에 대해서는 2020년 8월 31일자 약생약심발 0831 제7호 후생노동성 의약·생활위생국 의약품 심사관리과장, 약생기심발 0831 제7호 후생노동성 의약·생활위생국 의료기기 심사관리과장 연명 통지를 참고하도록 한다.
- ② 필요에 따라 지정 자료(안)에 참고 문헌 등을 첨부할 것.
- ③ 사전에 자료를 제출할 지에 대해서는 의약품심사관리과 또는 의료기기 심사관리과의 지정 업무 담당자와 상담하여 결정할 것.

○ 지정 신청에 관한 사항

(1) 지정상담 실시 후 특별한 문제가 없으면 지정신청서를 의약품 심사관리과 또는 의료기기 심사관리과 앞으로 정부 4통(정보 1통, 부분 3통) 제출한다. 서류가 갖추어져 있으면 접수하지만, 미비한 점이 있으면 접수할 수 없는 때도 있다. 또한, 지정기준에 합치하지 않는 것이 명백할 경우 접수하지 않는다.

① 지정신청서(별지 3 (1) 의약품, 3 (2) 의료기기 및 3 (3) 재생의료 등 제품)
가. 양식(의약품의료기기등 법시행규칙 제250조)

'희소질병용 의약품 지정신청서'(양식 제107(1)) '희소질병용 의료기기 지정신청서'(양식 제107(2)) '희소질병용 재생의료 등 제품지정신청서'(양식 제107(3))

가. 부수

정보 1통, 부분 3통

나. 제출처

후생노동성 의약·생활위생국 의약품 심사관리과 또는 의료기기 심사관리과

② 지정신청서 첨부자료

가. 대상자 수에 관한 자료

일본의 해당 의약품 등의 용도에 관한 대상자 수에 관한 객관적인 통계자료

나. 의료상의 필요성에 관한 자료

(가) 병인, 증상 등 대상 질병에 관한 자료

(나) 유사한 의약품 등의 유무, 치료방법의 유무 등 의료 현황에 관한 자료

다. 해당 의약품 등을 사용하는 이론적 근거가 되는 자료

승인 신청 자료(안) 중 희소질병용 의약품, 희소질병용 의료기기 또는 희소질병용 재생 의료 등 제품의 지정 신청 시 입수 가능한 자료

라. 개발계획(개발가능성을 판단하기 위한 자료)

현재까지의 개발상황, 예정된 시험항목, 시험 기간 등 개발계획의 개요를 설명하는 자료

③ 희소질병용 의약품 등 개요 작성

(1) 부회 설명용 자료 및 공표용 자료로서 희소질병용 의약품 등 개요를 작성한다. 희소질병용 의약품 등 개요의 양식은 별지 2와 같다. 한편, 명칭, 예정된 효능·효과 및 신청자명은 영문 또는 영어 표기를 병기할 것.

(2) 의약품 심사관리과 또는 의료기기 심사관리과에서 지정 신청서를 수리한 후 희소질병용 의약품 등으로서의 지정 가부에 대해 심사를 시행한다.

(3) 심사 결과 지정해도 무방하다는 판단이 이루어진 경우에는 약사·식품위생심의회에 자문을 한다.

(4) 약사·식품위생심의회(희소질병용 의약품은 의약품 제 2부회, 희소질병용 의료기기는 의료기기·체외진단약부회, 희소질병용 재생의료 등 제품·생물 유래 기술부회)의 심의에서 지정해도 무방하다는 답신이 이루어진 경우에는 원칙적으로 지정한다.

(5) 여러 절차가 종료된 후 지정서는 신청자에게 우송된다. 또 지정한 의약품 등에 대해서는 지정 연월일, 의약품 등의 명칭(성분명), 예정된 효능 또는 효과 및 신청자의 성명 또는 명칭 및 주소를 후생노동성 홈페이지에 게재한다.

4. 희소질병용 의약품 등의 지정 취소와 그 절차에 대하여

1) 시험연구 등의 중지 신고

(1) 희소질병용 의약품 등을 지정받은 자가 해당 지정과 관련된 희소질병용 의약품 등의 시험연구, 제조판매 또는 제조를 중지하고자 하는 때에는 신속하게 후생노동대신에게 신고하여야 한다.

중지신고서를 제출할 때는 사전에 의약품심사관리과 또는 의료기기심사관리과의 지정 업무 담당자 및 의약건영연에게 연락을 취할 것.

① 중지 신고서(별지 4)

가. 양식(의약품의료기기등법 시행규칙 제 252조)

'희소질병용 의약품/희소질병용 의료기기/희소질병용 재생의료 등 제품 시험 연구/제조 판매/제조 중지 신고서'(양식 제 108)

나. 부수

정본 1통

다. 제출처

후생노동성 의약·생활위생국 의약품 심사관리과 또는 의료기기 심사관리과

(2) 의약품 심사관리과 또는 의료기기 심사관리과에서 중지 신고서를 수리한 후, 약사·식품위생심의회에 보고 후 희소질병용 의약품 등의 지정 취소가 통지된다. 또한, 지정 취소 공시는 지정 시에 준하여 한다.

2) 지정의 취소

다음 중 하나에 해당될 경우 지정을 취소할 수 있다.

가. '대상자수'의 요건이 부족하다고 인정될 때

나. 다른 의약품 등이 승인된 사실 등으로 인해 '의료상 필요성'의 요건을 갖추지 못했다고 인정될 때

다. 지정신청서의 허위기재 등 부정이 있었다고 인정될 때

라. 정당한 이유 없이 희소질병용 의약품 등의 시험 연구 또는 제조 판매가 이루어지지 않을 때.

바. 지정을 받은 자에 대하여 약사에 관한 법령 또는 이에 따른 처분을 위반하는 행위가 있었을 때

희소질병용 의약품 등 지정 상담 신청서

후생노동성 의약·생활위생국
 의약품 심사관리과/의료기기 심사관리과
 희소질병 지정 업무 담당자 앞

회사명	상담자명(출석자명 및 소속부서)
연락처 전화/FAX 번호 () - () -	희망상담일 제 1 희망: 년 월 일 오전, 오후 제 2 희망: 년 월 일 오전, 오후 제 3 희망: 년 월 일 오전, 오후
지정 후보 물질명	
예정된 효능·효과	
상담 사항	

(주) 1. 상담사항은 구체적이고 간결하게 기입할 것.

2. 양식은 A4판으로 할 것.

※ 반드시 희망상담일에 상담을 실시할 수 있는 것은 아니라는 점에 유의할 것.

희소질병용 의약품 개요

명칭	JAN의 경우는 INN 등의 영문명을 병기할 것
예정된 효능·효과	영어 표기를 병기할 것
신청자명	영어 표기를 병기할 것
대상 질환에 대하여	대상 질환의 개략 설명, 환자 수 등을 기재
의료상의 필요성, 개발상황 등에 대하여	의료상의 필요성, 지금까지의 임상시험 성적(외국 포함), 개발상황 등을 기재

(주)1. 양식은 A4판으로 할 것.

2. 상세한 것에 대하여 더 설명을 요구하는 경우에는 별첨으로 첨부하는 것은 무방하다.

3. 공표용 자료로 사용하는 것을 전제로 작성할 것.

희소질병용 의료기기 개요

명칭	영명을 병기할 것
예정 사용 목적 또는 효과	영어 표기를 병기할 것
신청자명	영어 표기를 병기할 것
대상 질환에 대하여	대상 질환의 개략 설명, 환자 수 등을 기재
의료상의 필요성, 개발상황 등에 대하여	의료상의 필요성, 지금까지의 임상시험 성적(외국 포함), 개발상황 등을 기재

(주) 1. 양식은 A4판으로 할 것.

2. 상세한 것에 대하여 더 설명을 요구하는 경우에는 별첨으로 첨부하는 것은 무방하다.

3. 공표용 자료로 사용하는 것을 전제로 작성할 것.

희소질병용 재생의료 등 제품 개요

명칭	영명을 병기할 것
예정된 효능, 효과 과 또는 성능	영어 표기를 병기할 것
신청자명	영어 표기를 병기할 것
대상 질환에 대하여	대상 질환의 개략 설명, 환자 수 등을 기재
의료상의 필요성, 개발상황 등에 대하여	의료상의 필요성, 지금까지의 임상시험 성적(외국 포함), 개발상황 등을 기재

(주) 1. 양식은 A4판으로 할 것.

2. 상세한 것에 대하여 더 설명을 요구하는 경우에는 별첨으로 첨부하는 것은 무방하다.

3. 공표용 자료로 사용하는 것을 전제로 작성할 것.

희소질병용 의약품 지정 신청서

명칭	
성분 및 분량 또는 본질	
제조 방법	
예정된 용법 및 용량	
예정된 효능 또는 효과	
사용 가치가 특히 우수하다고 판단하는 이유	
비고	

상기에 따라 희소질병용 의약품 지정을 신청합니다.

년 월 일

주소 법인에서는 주된
사무소의 소재지

성명 법인에서는 명칭 및
미대표자의 성명

후생노동대신 전

(주의)

- 1 용지의 크기는 일본공업규격 A4로 할 것.
- 2 본 신청서는 정부 2통 제출할 것.
- 3 자는 먹, 잉크 등을 사용하여 해서로 명확하게 쓸 것.

희소질병용 의료기기 지정 신청서

분류	
명칭	
형상, 구조 및 원리	
원재료 또는 구성부 제품	
제조 방법	
예정되는 사용 목적, 효능 또는 효과	
예정된 조작 방법 또는 사용방법	
사용 가치가 특히 우수하다고 판단하는 이유	
비고	

상기에 따라 희소질병용 의료기기 지정을 신청합니다.

년 월 일

주소 법인에서는 주된
사무소의 소재지

성명 법인에서는 명칭 및
대표자의 성명

후생노동대신 전

(주의)

- 1 용지의 크기는 일본공업규격 A4로 할 것.
- 2 본 신청서는 정부 2통 제출할 것.
- 3 자는 먹, 잉크 등을 사용하여 해서로 명확하게 쓸 것.
- 4 분상 또는 액상 의료기기는 형상, 구조 및 원리란의 기재가 필요하지 않아야 한다.

희소질병용 재생의료 등 제품 지정 신청서

명칭	
형상, 구조, 성분, 분량 또는 본질	
제조 방법	
예정된 용법 및 용량 또는 사용방법	
예정된 효능, 효과 또는 성능	
사용 가치가 특히 우수하다고 판단하는 이유	
비고	

상기에 따라 희소질병용 재생의료 등 제품의 지정을 신청합니다.

년 월 일

주소 법인에서는 주된
사무소의 소재지

성명 법인에서는 명칭 및
대표자의 성명

후생노동대신 전

(주의)

- 1 용지의 크기는 일본공업규격 A4로 할 것.
- 2 본 신청서는 정부 2통 제출할 것.
- 3 자는 먹, 잉크 등을 사용하여 해서로 명확하게 쓸 것.

회소질병용 의약품 시험연구
회소질병용의료기기의 제조 판매 중지신청서
회소질병용 재생의료 등 제품의 제조

지정 연월일	
명칭	
중지 이유	
비고	

회소질병용 의약품 시험 연구
상기와 같이 회소질병용 의료 기기 의 제조 판매 중지 신고를
회소질병용 재생의료 등 제조 합니다.

년 월 일

주소 법인에서는 주된
사무소의 소재지

성명 법인에서는 명칭 및
대표자의 성명

후생노동대신 전

(주의)

- 1 용지의 크기는 일본공업규격 A4로 할 것.
- 2 본 신청서는 정부 2통 제출할 것.
- 3 글씨는 먹, 잉크 등을 사용하여 해서로 명확하게 쓸 것.

II 희소질병용 의약품 등의 개발 진흥

1. 우선심사에 관하여

희소질병용 의약품 및 희소질병용 의료기기로 지정된 것은 가능한 한 조기에 의료현장에 제공할 수 있도록 통상적으로 다른 의약품 및 의료기기에 우선해 승인 심사가 이루어진다. 즉 승인 심사의 각 단계에서 가능한 한 승인 심사 순위가 우선된다. 또한 우선 품목으로 취급되기 때문에 승인 심사 기간은 행정 측, 신청자 측의 쌍방의 노력으로 2021년도는 의약품은 80% 타일 값으로 9개월, 의료기기는 80% 타일 값으로 10개월을 목표로 하고 있다.

	우선 품목	통상 품목
신 의약품	9 개월	12 개월
신 의료기기	10 개월	14 개월

(80% 타일 값)

2. 의약품신청 수수료의 감액

희소질병용 의약품으로 지정된 경우, 종합기구의 심사 및 적합성 조사와 관련된 신청 수수료가 감액된다. 수수료는 의약품 의료기기 등 법 관련 수수료령으로 정해져 있으며 최신 정보에 대해서는 다음 홈페이지에 게재된 '의약품 신청 수수료'를 참조할 것.

후생노동성에 의한 안내: https://web.fd-shinsei.go.jp/application/list_drug2.html

종합기구안내:

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/user-fees/0001.html>

신규 승인(국가+종합기구(심사+적합성)) (2020년 9월 1일 개정)

코드	수수료 구분		
GAA	신약 그것의 1(orphan 외)	이전 신청 품목	47,435,500
GAB		규격 상이 품목	6,522,900
GAC	신약 그것의 1(orphan 외)	이전 신청 품목	36,344,200
GAD		규격 상이 품목	4,606,600
GAK	신약 그것의 2(orphan 외)	이전 신청 품목	21,673,700
GAL		규격 상이 품목	2,877,000
GAM	신약 그것의 2(orphan 외)	이전 신청 품목	16,645,900
GAN		규격 상이 품목	2,132,400

(단위: 엔)

3. 종합기구에서의 대면조언 우선제도와 수수료의 감액

희소질병용 의약품으로 지정된 품목과 관련된 승인 신청 전 시험연구 실시 및 승인신청 자료에 관한 시험상담은 우선적으로 적용 받을 수 있다.

즉 의약품 일반품목의 경우 '대면조언 일정조정 의뢰서' 접수는 원칙적으로 매월 첫 근무일 뿐이지만 희소질병용 의약품으로 지정된 의약품에 대해서는 수시로 '대면조언 일정조정 의뢰서'를 제출할 수 있다.

또한 희소질병용 의약품으로 지정된 경우 일반 품목에 비해 시험상담 수수료가 다음과 같이 감액된다. 최신 정보는 종합기구 홈페이지에 게재된 '대면 조언 등의 수수료'를 참조할 것.

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/user-fees/0001.html>

대면 조언 등의 수수료(2021년 4월 1일 개정)

상담 구분	희귀질병용 의약품	통상 품목
의약품 제1상 시험 개시 전 상담	3,441,000	4,578,500
의약품 전기 제II상 시험 개시 전 상담	1,320,200	1,752,800
의약품 후기 제II상 시험 개시 전 상담	3,592,900	4,784,300
의약품 제II상 시험 종료 후 상담	7,134,300	9,497,400
의약품 신청 전 상담	7,130,100	9,497,400
의약품 추가상담	2,171,200	2,889,700

(단위: 엔)

4. 재심사기간 연장

희소질병용 의약품 및 희소질병용 재생의료 등 제품으로 지정되어 승인된 경우에는 재심사 기간이 최장 10년간 부여된다.

또한, 이종 효능을 추가한 경우에 새롭게 재심사 기간이 부여되는 경우에는 기본적으로는 아래 표대로 설정된다.

기존효능	추가효능	추가효능의 재심사 기간
① 일반효능 (재심사기간 8년) 잔여 4년 이상 잔여 4년 미만	→ 일반효능 → → 일반효능 →	잔여 기간 4 년
② 일반효능(재심사기간 8년)	→ orphan 효능 →	10 년
③ orphan 효능만(재심사기간 10년)	→ 일반효능 →	5년 10 개 월
④ 효능 (재심사기간 10년)	→ orphan 효능 →	10 년
⑤ orphan 효능+일반효능 (재심사기간 10년)	→ 일반효능 →	4 년

* 약생약심발 0831 제 16호(2020년 8월 31일자) 및 약생기심발 1117 제 1호(2020년 11월 17일자)

5. 조성금 교부사업

의약건영연에서는 희소질병용 의약품 등의 개발에 필요한 경비를 지원하고 있다. 조성금 교부 대상자는 「의약품의료기기등법」 제77조의2의 규정에 의거 후생노동대신의 지정을 받은 품목의 개발기업 등이다. 외국기업 등이라도 지정을 받아 일본에서 의약품 등의 제조판매 승인 신청을 위해 시험연구를 하려는 경우에는 일정한 조건하에서 교부신청을 할 수 있다. 원칙적으로 대상을 희소질병용 의약품 등으로 지정받은 날 이후 승인 신청까지 수행되는 시험연구로 한다. 또한 HIV 치료약에서 승인조건으로 부과된 제조판매 후 임상시험이나 후생노동성 미승인약 사용문제 검토회의에서 '제조판매 승인 신청 후라도 안전성 확인시험 등에 의한 국내 데이터 수집을 해야 한다'는 취지의 검토 결과가 정리된 의약품 등의 요지에서 제조판매 승인 신청 후라도 안전성 확인시험 등에 의한 데이터 수집이 필요하다고 판단되고 의약건영연에서 그 타당성을 확인되어 조성금을 교부하는 것이 필요하다고 인정된 경우에는 해당 임상시험에 관한 경비도 대상이 되고 있다.

조성 대상 경비는 사례금, 여비, 위탁료 등의 시험연구에 필요한 경비 및 인쇄제본비 등의 승인 신청 자료 작성에 필요한 경비이다. 조성금은 조성 대상 경비의 2분의 1에 상당하는 금액을 한도로 하며 조성 기간은 조성금의 교부를 개시한 연도부터 원칙적으로 3년간이다. 단, 계속해서 조성금을 교부할 필요가 있다고 인정되는 경우에는 조성 기간을 연장한다.

덧붙여 본사업은 「고급 인재 포인트제에 의한 출입국 재류 관리상의 우대 제도」에 있어서, 가점의 대상이 되고 있다.

고급 인재 포인트제를 신청하는 외국인이 희소질병용 의약품 등 개발진흥사업의 지원조

치를 받고 있는 기업 등에 취업하고 있는 경우, 특별 가산으로서 포인트가 추가된다. 자세한 내용은 다음 홈페이지를 참조하기 바란다.

http://www.immi-moj.go.jp/newimmiact_3/index.html

(1) 사무절차

조성금 교부와 관련된 사무 절차는 다음과 같다.

① 교부 신청

신청자는 시험연구의 목적·내용, 사업계획, 교부신청액, 산정근거, 경비배분 등을 기재한 조성금 교부신청서에 의해 교부를 신청한다.

② 교부 결정

의약건영연은 ①교부 신청 내용을 청취 등을 통해 확인하고, 적정하다고 인정될 경우 교부를 결정하고, 신청자에게 그 사실을 통지한 후, 신속하게 신청자와 조성 대상 사업 실시 등에 관한 계약을 체결한다.

③ 상황 보고

의약건영연은 조성 대상 사업의 수행 상황을 확인하기 위해 신청자를 대상으로 한 실사를 실시하고, 그 결과를 후술한 ④ 계획 변경에 반영한다.

④ 계획변경 등 승인신청

신청자가 조성대상사업의 계획 등을 변경하려는 때에는 계획 변경을 신청한다. 의약건영연은 ③상황 보고 결과를 바탕으로 적정하다고 인정될 경우 계획 변경 등 승인을 통지한다.

⑤ 실적 보고

신청자는 원칙적으로 조성 대상 사업이 완료된 날로부터 15일을 경과한 날 또는 3월 31일 중 빠른 날까지 실적보고서를 제출한다.

⑥ 교부금액 확정

의약건영연은 신청자를 대상으로 한 경리조사 및 ⑤실적보고에 따라 지원금액을 확정한다. 그 확정된 금액을 초과하는 조성금이 이미 교부되었을 때 신청자는 그 초과분을 반환해야 한다.

(2) 조성금 교부 신청에 있어서의 유의사항

조성금은 국가의 보조금을 재원으로 하는 것이기 때문에 조성 대상 사업을 실시할 때는 「보조금 등과 관련한 예산집행의 적정화에 관한 법률」(1955년 법률 제179호)의 규정에 따라 목적 외 사용 등의 위법행위가 없도록 하는 것 외에 아래의 점에 유의할 필요가 있다.

- ① 조성금 교부는 단년도 방식이기 때문에 조성 대상 사업이 해당 연도 내에 예정대로 실시되지 않았을 때는 조성금 반환을 요구하는 경우도 있다.
- ②의약건영연은 교부신청액 및 지출실적액에 대하여 앞에서 서술한 법률에 따라 사정한다.신청자가 이용하는 단가가 이것을 넘는 경우는 감액사정이 된다.

(3) 납부금

조성금을 교부받은 기업은 희소질비용 의약품 등으로부터 얻은 수익의 일부를 납부금으로 의약건영연구에 납부하기로 되어 있다. 의약건영연은 기업으로부터의 납부금을 희소질비용 의약품 등 개발진흥업무에 충당하기로 하고 있다.

각 사업연도의 납부금액은 이전 사업연도의 매출액에서 1억 엔을 빼고 이를 100으로 나눈 금액이다. 희소질질비용 의약품 등이 제조판매 승인을 받은 후 10년간 또는 희소질병에 대한 추가효능 승인을 받은 후 10년간이 납부대상이다. 단, 납부금의 합계액은 해당 희소질비용 의약품 등에 대하여 교부한 조성금의 합계액을 한도로 하고 있다.

6. 세제조치

의약건영연에서는 조세특별조치법에 의거하여 조성금의 교부대상 기간에 행해진 희소질비용 의약품 등의 특별시험 연구비 인정을 개발기업의 신청에 의해 실시하고 있다. 이 인정에 따라 지원금을 교부받은 희소질비용 의약품 등의 시험연구비(의약건영연에서 지원금을 제외)의 20%가 공제액 대상이 된다.

7. 지도 및 조언

희소질비용 의약품 등의 지정 및 지정된 희소질비용 의약품 등의 임상시험, 승인 신청 등에 관한 지도·조언은 후생노동성, 종합기구 및 의약건영연이 연계하여 실시하고 있다.

문의처

지정 신청(지정 전)에 관한 상담	후생노동성 의약·생활위생국 의약품 심사관리과(의약품) 의료기기 심사관리과(의료기기·재생의료 등 제품)
지정 후부터 제조판매 승인 신청까지의 개발지원 등에 관한 상담	국립연구개발법인 의약기반·건강·영양연구소 개발진흥부 개발진흥과
제조판매승인신청까지의 시험연구에 관한 상담	독립행정법인 의약품 의료기기 종합기구

주 의

1. 이 보고서는 농림축산식품부에서 시행한 가축질병대응기술개발사업의 연구보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표하는 때에는 반드시 농림축산식품부에서 시행한 가축질병대응기술개발사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀 유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 안 됩니다.