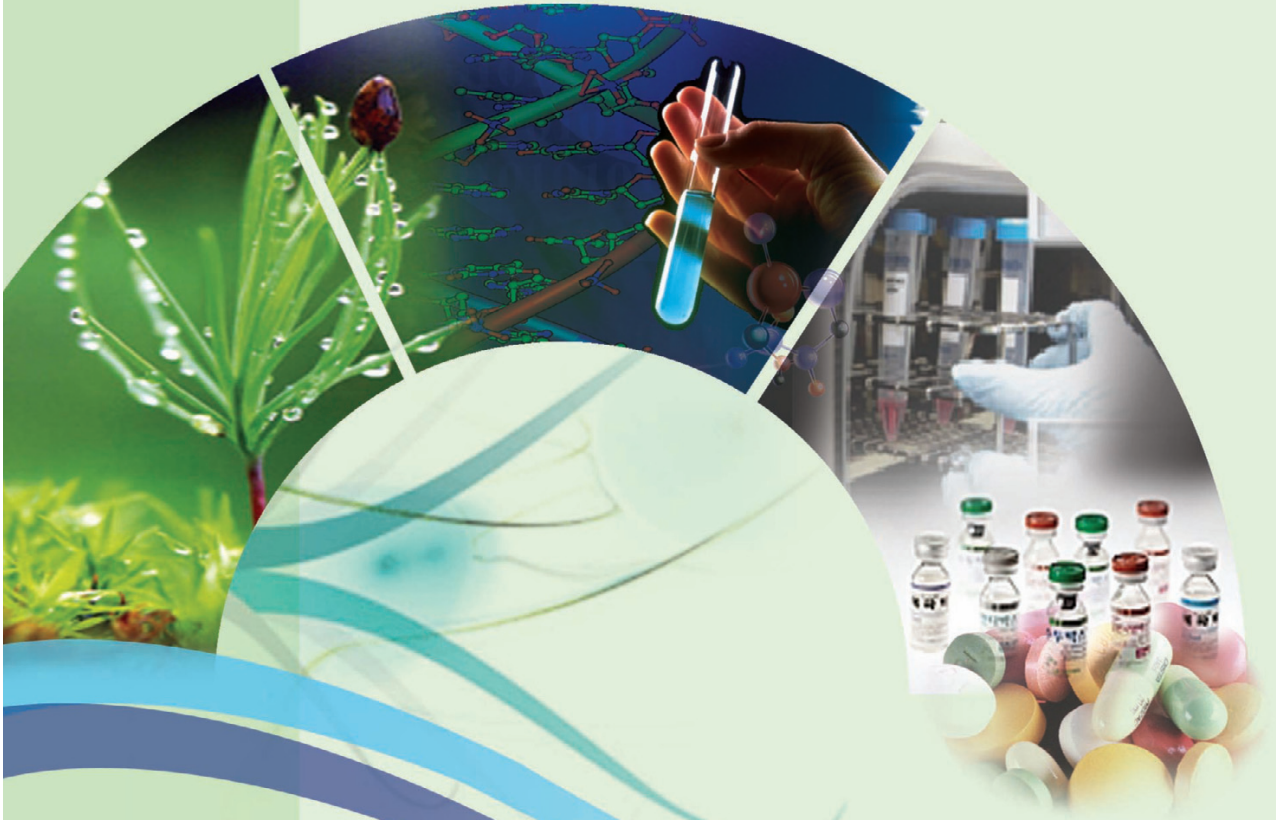


행정간행물등록번호

11-1470550-000139-14

성공적인 신약개발 제품화를 위한 길라잡이

- Map of New Drug Application -



정부의 신약 개발 분야 R&D 투자는 후보물질 도출 단계부터 제품화까지 신약개발 전략의 실효성을 높이기 위해 보건복지부, 지식경제부, 교육과학기술부 3개 부처가 함께 2011년부터 9년간 약 6,000 억원의 예산을 들여 2018년 ‘세계 5대 생명공학·의료기기 산업 강국 실현’을 목표로 지원되고 있습니다.

또한, 식품의약품안전청에서는 2009년 제품화지원센터를 개소하여 의약품 제품화를 위한 개발 및 허가지원 상담, 찾아가는 제품화지원 서비스 및 신약개발 R&D 연구자 워크숍, 의약품허가지원정보 및 자주 묻는 질의응답집 (FAQ) 발간 등 다양한 의약품 개발지원을 위한 사업을 추진해 오고 있습니다.

이의 일환으로 제품화지원센터에서는 벤처, 대학연구소 등 신약개발에 대한 허가관련 경험과 이해가 필요한 연구자 및 개발자에게 필요한 기본적인 의약품 인·허가 관련 정보를 제공하기 위해 「성공적인 신약개발 제품화를 위한 길라잡이 (Map of New Drug Application)」를 발간하게 되었습니다.

본 자료집에서는 국내 신약 개발자가 신약개발 시 고려해야 할 의약품 인허가관련 후보물질 도출, 독성시험, 약리시험, 임상시험, 품질 등 신약개발에 관한 절차, 허가를 위한 신청자료 요건 및 문서화를 위한 국내외 정보를 개발단계별, 심사분야별로 제공하고 있습니다.

본 자료집이 벤처기업 및 대학연구소에서 신약개발을 준비하는 분들에게 많이 활용되기를 바라며, 제품화지원센터의 다양한 신약개발지원 프로그램을 통해 우수한 글로벌 신약이 개발되기를 기대합니다.

2010년 11월

식품의약품안전평가 원 장 김 승 희

본 자료집은 의약품 개발 시 고려해야 할 신약개발 절차 및 허가를 위한 신청자료 요건에 대한 정보를 제시한 것입니다. 이 정보는 현재까지의 경험, 과학적 사실을 근거한 것이므로 새로운 과학적 근거가 있을 경우 언제든지 개정될 수 있으며, 이러한 사항이 있을 경우 식품의약품안전청에 의견을 제시하여 주시기 바랍니다.



*본 자료에 대한 의견이 있을 경우 식품의약품안전청 식품의약품안전평가원 제품화지원센터로 문의하시기 바랍니다.

전 화 : 043-719-5353~5360

팩 스 : 043-719-5350

이메일 : helpdrug@korea.kr

제1장 의약품 개발	1
제1절 Drug Discovery	3
제2절 Drug Development	18
제2장 제조 및 품질관리	37
제1절 원료의약품의 특성 분석과 제조	40
제2절 완제의약품 제형 개발	46
제3절 원료의약품 및 완제의약품의 품질관리	56
제4절 용기 및 포장 시스템	72
제5절 안정성	75
제3장 독성에 관한 자료	87
제1절 단회투여독성 시험	90
제2절 반복투여독성 시험	94
제3절 유전독성시험	98
제4절 생식·발생독성 시험	108
제5절 발암성 시험	116
제6절 국소독성 시험	122
제7절 항원성 및 면역독성 시험	126
제8절 기타 독성시험	133
제9절 규제적 관점에서의 고려사항	139
제4장 약리에 관한 자료	145
제1절 효력시험	148
제2절 일반약리시험과 안전성약리시험	156
제3절 흡수·분포·대사·배설시험	168
제4절 약물상호작용	175
제5절 규제적 관점에서의 고려사항	179

제5장 임상시험에 관한 자료	185
제1절 임상시험 개요	188
제2절 임상시험 종류	200
제3절 임상시험 계획 승인 신청(IND)	222
제4절 생물학적 동등성 시험	225
제6장 국제공통기술문서 작성	231
제1절 의약품국제공통기술문서(CTD)의 배경	234
제2절 국제공통기술문서의 구성 및 상세	238
제3절 국내 CTD 도입으로 인한 변화	245
부 록	253
부록 (1) 유용한 사이트	255
부록 (2) 신약개발관련 분야별 용어	259
부록 (3) 국내정책자료	274
부록 (4) 식약청 가이드라인 목록	352
부록 (5) 해외 가이드라인 목록	360
1) FDA	360
2) EMA	385
3) ICH	418

제1장

의약품 개발

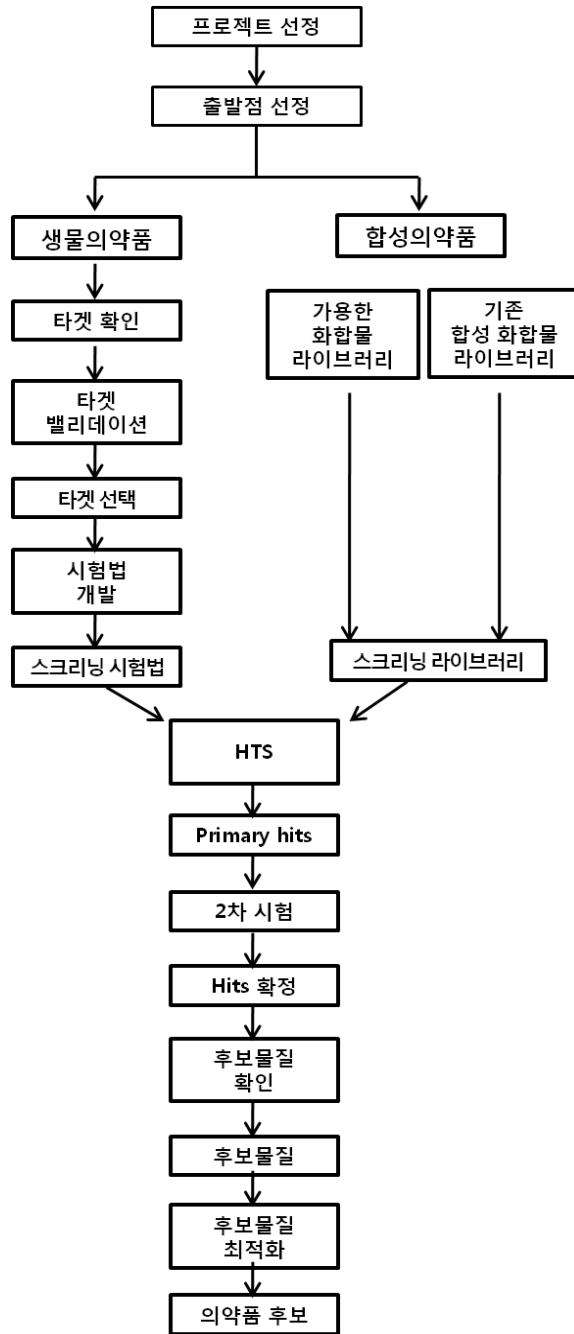
제1장 의약품 개발 1)

제1절 Drug Discovery

1. 일반적인 과정

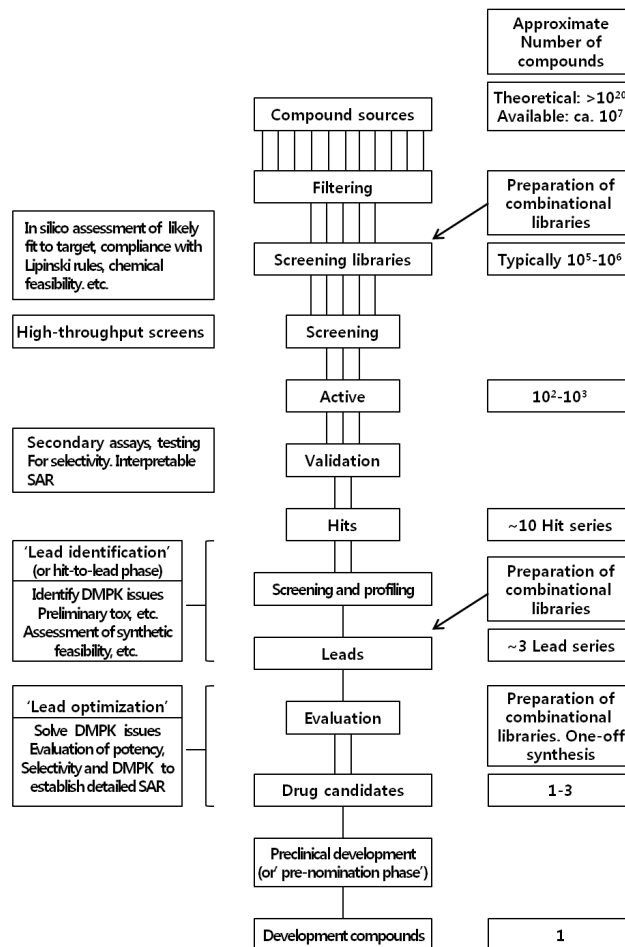
신약의 개발은 의약품 발견(drug discovery), 의약품 개발(drug development), 상업화의 세 가지 주요 단계로 이루어진다. 이 세 과정은 상호 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 연구, 개발, 판매의 서로 다른 분야 간의 이해관계 및 문화를 조화시키는 것이 제약회사가 해결해야 할 중요한 문제이다. 새로운 합성 의약품 생산을 목적으로 하는 의약품 발견 단계를 더 자세히 살펴보면 [그림 1-1]과 같다. 의약품 개발은 질병분야의 선정 및 치료목적의 정의에서 시작하여, 생화학적, 세포적 또는 병태생리학적 메커니즘의 확인과 분자적 약물 타겟의 확인 및 밸리테이션을 거쳐, 후보물질 구조(lead structure)를 확인한 다음, 의약품 분자를 개발에 적합하도록 디자인하고 미세조정하는 단계로 이어진다. 그러나 이러한 순차적인 개발방식은 RNAi 및 생체에서의 high-throughput screening 등 화학과 생물학 분야의 최신기술의 융합으로 복잡한 양상을 띠게 되게 되었다.

1) 제 1 장은 전반적으로 Drug Discovery and Development(edited by H P Rang., Churchill Livingstone, 2006)의 내용을 바탕으로 기타 참고자료의 내용을 보완하여 작성하였음



[그림 1-1] 새로운 합성의약품 생성을 목적으로 하는 전형적인 프로젝트의 의약품 개발 단계 (출처 : Drug Discovery and Development, Fig. 4.2)

[그림 1-2]는 전형적인 의약품발견 단계의 모식도이다. 처음에는 수많은 이론적인 화합물이 in silico 방법으로 선정되어 스크리닝 라이브러리로 합성될 수 있다. 그런 다음 High-throughput screening을 통해 히트들(hits)을 확보한다. 그러나 이중 상당부분은 잘못 선정된 물질이므로 이를 제거하기 위해 ‘밸리테이션’이 필요하다. 다음 단계인 후보물질(lead) 확인 단계에서는 밸리테이션된 히트들에 대한 합성 가능성을 포함하여 약동학적 특성 및 독성 평가가 이루어진다. 후보물질 최적화 단계에서는 약리학, 약동학 및 독성학적 측면에서 스크리닝되고 후보물질군의 생성을 위한 병렬 합성이 이루어진다.



[그림 1-2] Drug discovery의 단계 (출처 : Drug Discovery and Development Fig. 4.4)

2. 타겟 선정

타겟(target)은 약물이 결합하는 인식부위를 말한다. 새로운 의약품 타겟을 찾는 일은 주로 새로운 단백질을 찾는 일과 같다. 앞으로 발견될 유용한 의약품 타겟의 수를 예측하기는 어려우나, 지난 10년간 매년 3개 꼴로 신약 타겟이 발견되었다. 새로운 의약품의 타겟을 찾는 전통적인 방법은 병리생리학적 분석 또는 기허가된 의약품의 작용기전 분석이다. 이러한 접근 방법은 항생제, 항암제 및 면역억제제 개발에 유용하게 사용되었다.

[표 1-1] 병리생리학적 분석 및 기존약물의 분석을 통해 발견된 의약품 타겟
(출처 : Drug Discovery and Development Table 6.1)

병리생리학적 분석을 통해 발견한 타겟		
질환	발견된 타겟	개발된 의약품
에이즈	Reverse transcriptase	Zidovudine
	HIV protease	Saquinavir
천식	Cysteinyl leukotriene receptor	Zafirlukast
세균 감염	Dihydrofolate reductase	Trimethoprim
악성질환	Dihydrofolate reductase	6-mercaptopurine
		Methotrexate
우울증	5HT transporter	Fluoxetine
고혈압	Angiotensin-converting enzyme	Captopril
	Type 4 phosphodiesterase	Sildenafil
	Angiotensin-2 receptor	Losartan
염증질환	COX-2	Celecoxib
알츠하이머 질환	Acetylcholinesterase	Donepezil
유방암	Oestrogen receptor	Tamoxifen
		Herceptin
만성 골수성 백혈병	Abl- kinase	Imatinib
파킨슨병	Dopamine synthesis	Levodopa
	MAO-B	Selegiline
우울증	MAO-A	Moclobemide

기존 의약품의 효과를 통해 확인된 타겟		
의약품	질환	타겟
Benzodiazepines	불안, 수면장애	GABA _A 수용체의 BDZ 결합 부위
아스피린계 약물	염증, 통증	COX 효소
Ciclosporin, FK506	이식거부	Immunophilins
Vinea alkaloids	암	Tubulin

Dihydropyridines	심혈관계 질환	L-type 칼슘 채널
Sulfonylureas	당뇨	K _{ATP} 채널
전통적인 정신질환용 약	정신분열증	Dopamine D2 수용체
Tricyclic antidepressants	우울증	Monoamine transporters
Fibrates	고 콜레스테롤 혈증	PPAR α

그러나 기존의 방법은 일반적으로 속도가 느리고, 많은 노력을 필요로 하며, 가장
에 기반한 작업이다. 최근에는 유전체로부터 시작하여 새로운 타겟을 찾고 벨리데
이션 할 수 있는 새로운 기술이 주목받고 있다. 물론 splice variants를 통해 하나의
유전자를 통해 다양한 수용체가 생성될 수 있고 여러 종류의 유전자로부터 유래한
서로 다른 서브유니트들이 모여 하나의 수용체를 구성할 수도 있으나, ‘하나의 유전
자→하나의 단백질→하나의 타겟’이라는 정론에 기초하여 많은 타겟들이 밝혀져 왔
다. 이러한 연구는 유전자의 종류(카테고리)를 확인하는 것으로부터 시작한다.

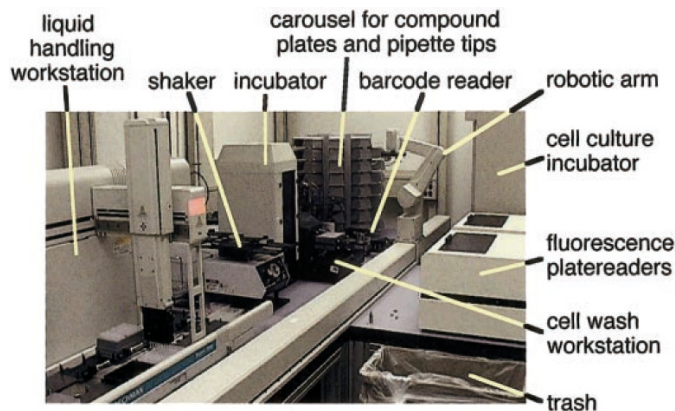
1. 질병 유전자 ; 유전자 변이가 일어나면 질병을 유발시키는 유전자
2. 질병 조절 유전자 ; (1) 발현의 변화가 질병 유발과 관련이 있다고 여겨지는 유
전자 (2) 질병상태에서 변형되고 질병상태를 유도하는 기능적 단백질을 인코딩하
는 유전자
3. ‘Druggable’ 유전자 ; 의약품과 유사한 작은 분자들을 인지하는 도메인을 포함하
는 단백질을 인코딩하는 유전자

이 중 질병 조절 유전자는 약물 타겟과 관련하여 가장 중요한 유전자 종류이다.
현재 이용되고 있는 중요한 두 가지 접근방법은 유전자발현 프로파일링과 유전자
제거(knockout) 연구이다. 유전자발현 프로파일링은 관련 세포 및 조직의 유전자 변
화를 필수적으로 동반하는 질병의 표현형(phenotype)을 개발하는 것이다. 유전자발
현 프로파일링에 의해 발견될 수 있는 새로운 타겟의 원천으로서 신호전달계의 중
요성이 강조되고 있다. 여기에 이용되는 기술로는 DNA microarray, SAGE 등이 있
다. 유전자 제거 스크리닝은 ‘유전자가 제거된’ 유전자재조합 생쥐를 만들어 가능성
있는 약물 타겟 유전자를 확인하는 방법이다.

타겟 밸리데이션은 실험적 접근방법을 통해 타겟의 신뢰성을 확보하는 것이다. 타겟 밸리데이션의 주요 접근 방법은 약리학적 및 유전학적 접근방법이다. 이 중 유전학적 접근방법으로는 antisense oligonucleotides, RNAi, 유전자재조합 동물이 이용된다.

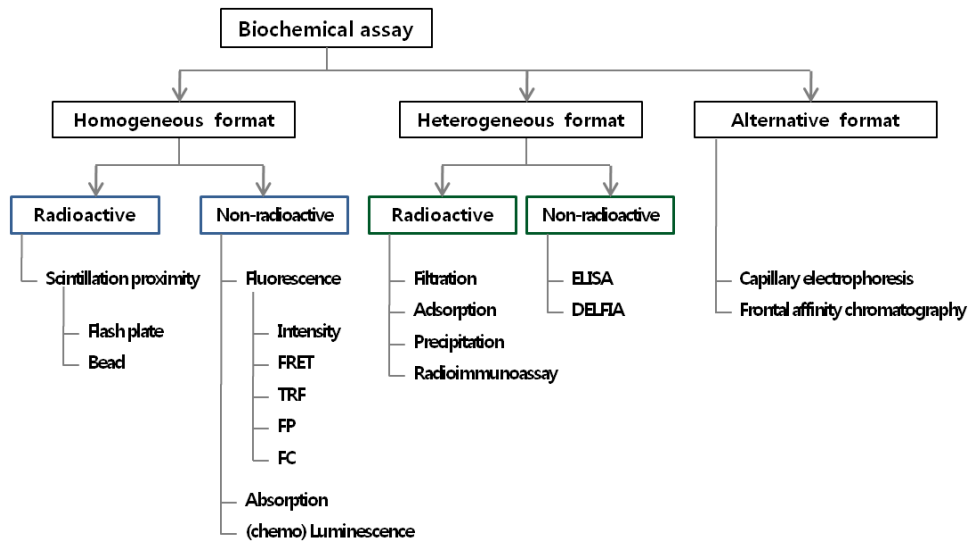
3. High Throughput Screening(HTS)

후보물질(lead compound)은 유용한 효과를 최적화하고 부작용을 최소화함으로써 새로운 의약품으로 개발될 수 있는 새로운 화합물질을 의미한다. 이 후보물질을 확인하기 위한 주요 접근방법이 High Throughput Screening(HTS)이다. 최근에는 전통적인 문헌조사 방법보다 구조기반의 가상스크리닝 기술이 발전하고 있다. 일반적으로 HTS에 있어서 대형 화합물 라이브러리가 스크리닝되고 (일차 스크리닝) 여러 가지 생물활성(bioactive) 화합물(일차 히트)이 확인된다. 이러한 화합물들은 추가 스크리닝을 거쳐 효능을 확증한다(이차 스크리닝). 일단 소수의 후보물질이 확인되면 후보물질 최적화(lead optimization) 과정을 거치는데, 이 때, 약물-유사 특성들 (예, 특이성, 약동학 또는 생체이용율)이 의약화학(medicinal chemistry)적 방법을 통해 더욱 개선된다.

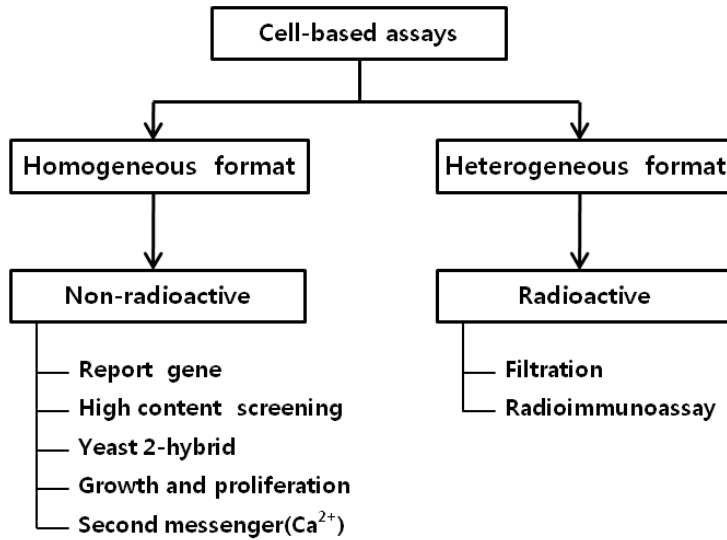


[그림 1-3] 자동화된 HTS 장치 (출처 : A.S. Verkman, 2004)

HTS는 의약품 개발 프로그램의 성공을 위해 필수적인 여러 가지 서로 다른 기능들을 종합한다. 여기에는 시험법의 개발, 시료의 준비(단백질 추출 및 정제), 고효율 라이브러리 스크리닝, 화합물 관리 및 정보과학(informatics)이 포함된다. HTS에 주로 사용되는 두 종류의 시험법은 생화학적 시험법 및 세포기반 시험법이다. 각각에 해당하는 시험법은 다음과 같다.



[그림 1-4] 생화학적 분석 시험법의 종류 (출처 : Drug Discovery and Development Fig. 8.6)



[그림 1-5] 세포기반 시험법의 종류(출처 : Drug Discovery and Development Fig. 8.7)

HTS의 첫 번째 목적은 대형 화합물 라이브러리에서 몇 개의 ‘밸리데이션된 히트’들을 확인하는 것이다. 특정 히트가 의약품으로 개발될 수 있는 후보물질로서의 가치 여부는 여러 요인들에 달려있다. 그 중에서도 화학적인 특성, 약리학 및 약동학적 특성이 중요한데 이를 ‘화합물 프로파일링’이라고 한다. 향후 HTS 부서에서 약리학적 프로파일링 활동이 증가할 것이며, 이는 의약품 개발 활동을 향상시키는데 도움을 줄 것이다.

4. 의약품 개발과정에서 화학의 역할

현대 의약품 산업의 경쟁적인 환경에서, 탈락되는 후보 의약품의 수를 줄이고 개발시간의 단축을 위해 의약품으로 개발될 만한(‘druggable’) 프로젝트를 선정할 필요가 있다. 다음은 의약품개발 가능성이 높은 화합물의 특성들이다.

- ‘의약품과 유사한’ 물리화학적 특성을 가진 저분자량의 화합물질
- 세포내가 아닌 세포표면에 타겟이 있음
- 후보물질의 결합력이 수소성결합 또는 이온결합과 같은 몇 가지 강한 상호작용에 의함

- 결합 부위가 넓은 범위에 걸쳐 퍼져있지 않음
- 분자적 인식 과정에 대한 일차적인 정보를 제공하는 시험법이 가능함
- 화학적 반응이 병렬합성 및 자동화에 적합함
- 구조적인 데이터를 활용할 수 있거나 타겟이 많은 의약품-유사 리간드가 이미 존재하는 잘 알려진 부류의 일종

이와 관련하여 의약화학(medicinal chemistry)은 후보물질 확인에 있어서 병렬합성, 약물대사 및 약동학 변수의 최적화, 물리화학적 변수들의 최적화, 연구 수단으로서의 화합물 생성 등에 중요한 역할을 해 왔다.

후보물질 확인은 의약화학 부분에서 가장 중요한 과정이다. 이는 두 가지 핵심요소 즉, 스크리닝 시험법으로서의 시험계와 시험할 화합물을 필요로 한다. 일반적으로 후보물질을 확인하는 두 가지 전략은 스크리닝과 디자인이다. 즉 가능한 후보물질을 찾아내기 위해 수십만 개의 화합물을 스크리닝하는가 하면, 선택된 타겟에 적절한 화합물을 디자인 하여 몇 개의 화합물만 합성하고 시험하는 방법도 있다. 한편, 이 두 가지 방법을 절충하여 수백 혹은 수천 개의 한정된 화합물을 생산하여 스크리닝할 수도 있다.

HTS에 이용되는 화합물의 원천은 합성화합물 라이브러리 또는 천연물 라이브러리이다. 후보물질 생성 라이브러리는 조합화학 기술(combinatorial chemistry techniques)을 이용하여 후보물질을 찾을 목적으로 특별히 디자인되고 합성된다. 최근에는 컴퓨터 화학(computational chemistry)이 의약품 개발에 있어서 가상 스크리닝(virtual screening)과 리간드 기반 접근방법, 약물특이분자단(pharmacophore) 모델, 양적 구조-활성 관계 모델(Quantitative structure-activity relationship(QSAR) model), 구조기반 디자인 등 의약품 디자인 분야에 중요한 역할을 하고 있다.

후보물질 최적화(lead optimization)는 한정된 후보물질로부터 비임상 개발을 위한 의약품 후보물질로 최적화하는 것을 의미한다. 다시 말해 효능, 특이성, 약동학적 특성에 있어서 임상시험에 적합한 후보 화합물들을 만드는 것이다. 보통 후보물질 최적화는 수개월에서 수년에 걸쳐 반복되는 유기화합물 합성과 평가로 이루어진다.

최적화는 구조-활성 데이터 수집으로부터 시작한다. 후보물질 최적화를 위해 충족되어야 하는 조건은 프로젝트마다 다르지만 효능 및 특이성 그리고 약동학 및 안전성과 관련된 특성들이 반드시 포함되어야 한다.

후보물질 최적화시 일반적으로 후보물질의 친화성 및 특이성뿐만 아니라 생체이용률 및 중추신경계 투과성 등과 같은 약물대사 및 약동학적 파라미터들이 개선되어야 한다. 실제로 만족할만한 약물대사 및 약동학적 특성을 획득하는 것은 어렵다. 최적화는 물리화학적인 특성을 조절하는 동안 이루어져야 하며 이는 특정 화합물의 제제화 적합성에 큰 영향을 끼치게 된다.

5. 의약품 개발시 약동학적인 문제

새로운 의약품이 제품으로 성공하기 위해서는 효과가 있고, 안전하며 사용이 편리해야 한다. 이 세 가지 요건은 -특히 마지막 요건은- 약동학적 특성에 의해 좌우된다. 따라서 의약품 후보물질의 약동학적 특성은 반드시 사용 목적에 적합해야 한다. 많은 의약품 후보물질들이 반감기가 너무 길거나 짧기 때문에, 흡수가 안되기 때문에, 혹은 초최효과가 너무 크기 때문에 개발 과정에서 탈락된다.

과학기술의 발전을 통해 약물대사 및 약동학과 약물개발의 초기단계에 많은 변화가 있었다. 약물대사 및 약동학 연구에 있어 주요 경향은 다음과 같다.

- 유전학 및 분자생물학의 발전을 통한 사람 약물 대사 효소의 특성분석 및 ‘인간화’ *in vitro* 시험법 개발
- 조합 화학 및 HTS의 발달로 인한 시험 대상 화합물 수의 급격한 증가
- 더욱 신속한 방법 개발, 고효율, 증가된 감도를 결합하는 새로운 분석기술을 통한 신속한 약물대사 및 약동학 스크리닝의 이용

약물대사 및 약동학과 관련하여 후보물질 확인단계에서는 예상되는 약물대사 및 약동학적 특성상의 문제점을 확인하며 이 문제들은 후보물질 최적화 단계에서 해결되어야 한다. 개발 프로젝트가 진행됨에 따라 더욱 자세한 약물대사 및 약동학 정

보가 요구된다. 후보물질 최적화 초기단계에서는 약동학-약리학 상호작용의 조기평가 활동이 증가된다. 후보물질 최적화 중반단계에서는 전통적인 의약화학적 방법을 이용하여 병렬 합성을 보완하고, *in vivo* 시험을 통해 *in vitro* 시험을 보완한다. *in vivo* 약물대사 및 약동학 특성을 보완하기 위해 변경되어야 할 주요한 인자들(예를 들면 낮은 용해도, 낮은 투과도, 대사적 취약점)을 이해하는 것이 중요하다. 최종적으로 적합한 몇 개의 화합물이 확인되는 후보물질 최적화 후반 단계에서는 작용기 전연구와 함께 약동학-약리학 상호관계를 이해하고 사람에서의 약동학적 지표들을 예측하기 위한 더욱 완전한 연구가 수행된다.

의약품 후보물질에 요구되는 주요한 약물대사 및 약동학적 특성은 다음과 같다.

[표 1-2] 경구투여에 적합한 후보물질 및 의약품 후보의 약물대사 및 약동학적 특성 (출처 : Drug Discovery and Development, Table 10.2)

후보물질(Lead compound)	의약품 후보(Drug candidate)
리핀스키의 '5의 법칙' 에 따른다	만들려고 하는 제형에 적합한 충분한 수용성
수용성	사람에게 구강 투여시 높은 생체이용율이 예측
Caco-2 세포와 비슷한 시험계에서 높은 투과율과 낮은 방출율을 보인다.	투여 빈도에 적합한 반감기
실험실 중에서 측정가능한 혈중 농도 및 큰 약리효과를 얻기에 충분한 경구투여시의 생체이용율	치료 용량 범위에서 선형적인 약동학 양상을 보임
간 대사효소 존재하에서 좋은 안정성	안정된 청소율을 보임. 예를 들면 단일 제거 경로 또는 단일 대사 효소에 의존하지 않음
약동학 및 약력학적 연구에 충분한 실험실 종의 플라즈마 반감기를 갖는다.	주요 대사가 다형성 효소에 의하지 않음
	주요 활성 대사체가 없음
	활성 대사체가 없음
	관련된 농도에서 약이 대사되는 효소의 방해나 유도가 없음
	관련된 동물 모델에서 PK-PD의 연관성이 충분히 확보됨

6. 의약품 개발에 있어서 약리학의 역할

분자적 타겟이 설정되고 그것에 선택적으로 작용하며 ‘의약품-유사’ 화학적 특성 (적절한 약동학적 특성을 포함하여)을 가지고 있다고 확인된 후보물질이 거쳐야 하는 다음 단계는 약리학적 평가이다. 이는 소수의 화합물에 대해 동물실험을 포함하는 일련의 시험계를 이용하여 추가적인 개발에 가장 적합한 후보물질을 결정하기 위해 효력을 조사하는 것을 의미한다. 약리학적 평가는 일반적으로 다음의 활동들을 포함한다.

- 특이성 스크리닝은 넓은 범위의 의약품 타겟 후보에 대해 추가적인 연구 가치가 있을 만큼 화합물이 선택된 타겟에 대해 충분히 특이적인지 여부를 확인하기 위한 *in vitro* 시험들로 구성된다.
- 약리학적 프로파일링은 분리된 조직 또는 정상 동물을 이용하여 임상적 상황과 관련있는 시험물질의 효력 범위를 평가하는 것을 목적으로 한다. 몇몇 기관에서는 선택된 치료적 타겟과 연관된 효력(예를들어 치료적으로 연관된 효력)을 연구하는 일차 약력학 연구와 타겟과 관련되지 않은 효력에 대한 이차 약력학적 연구를 구분하기도 한다. 실험실 수준에서는 두 가지가 종종 분명하게 구분되지는 않는다. 또한 이차 역력학과 안전성약리 연구사이의 구분 또한 불명확하다. 그럼에도 불구하고 공식적인 문서에서는 둘을 구분하는 것이 유용하다.
- 질병모델 동물에서의 시험은 화합물이 치료효과를 제공하는지 알아보기 위해 실시된다.
- 안전성약리 시험은 약물의 일차효과와 관련없는 예기치 못한 부작용을 확인하기 위한 일련의 표준화된 동물 실험들로 구성된다.

약리학적 평가에서 중요한 원칙은 분리된 분자적 타겟에 대한 최대로 환원적인 시험에서부터 종합적인 생리작용 평가를 위한 복잡한 시험법을 포함하는 범위의 계층적(hierarchy) 시험법들을 이용하는 것이다. 특정 타겟에 적합한 시험법들을 개발하고 벨리데이션하는 것은 의약품 개발 팀에서 약리연구자의 가장 중요한 기능 중 하나이다. 일반적으로 시험법은 이 계층 위로 올라갈수록 복잡하고 느려지며 비용이 많이 소요되고 전문적인 기술력을 요구한다.

후보물질의 약리학적 특성평가에 있어 약물대사로부터 얻은 정보 및 약동학적 연구를 통해 활성 대사체를 고려해야 한다. 주요 대사체가 확인되면 그것을 모약물과 같은 방법으로 합성 및 시험하여 둘 간의 상호작용을 평가하는 것이 필수적이다. 화합물의 대사가 뚜렷한 종간 차이를 보이는 경우 동물시험결과로부터 사람에서의 결과를 예측하기 어려워지는 문제점이 있다.

비록 약리학적 특성평가와 관련된 대부분의 연구는 임상시험 시작 이전에 이루어 지지만 거기에서 끝나는 것은 아니다. 독성시험과 초기 임상연구결과 약리학적으로 조사되어야 할 효과가 밝혀진다면 개발팀은 적극적으로 관여하여 임상개발을 뒷받침할 약리학적 시험을 수행할 수 있다.

약리학적 시험법의 특성은 다음과 같다.

[표 1-3] 약리시험계의 특성(출처 : Drug Discovery and Development, Table 11.1)

	분자/세포기반 시험법	In vitro 약리시험	정상 동물을 이용한 약리시험	질환 동물 모델을 이용한 약리시험
데이터 처리량	많음 (하루 수천건)	중간 수준 (하루 10건 수준)	적음 (하루 10건 이하)	일반적으로 적거나 매우 적음
정량적 정확성	낮음	높음, 하지만 일반적으로 환경적, 생리적인 이유로 차이가 발생함	통제되지 않은 약력학적, 생리학적인 요인으로 상대적으로 부정확함	정상동물을 이용한 약리시험의 부정확성에 질병 모델의 표현형의 다양성이 더해짐
비용	낮음	낮은 편이나 필요한 동물의 숫자와 비용에 따라 다름	높은 편이나 필요한 동물의 숫자와 비용에 따라 다름	높은 편이나, 필요한 동물의 숫자와 비용에 따라 다름
시험 디자인의 유연성	일반적으로 유연하지 않음. Washout effect, 반복투여 효과 등으로 시험이 어려움	매우 적용이 용이함	적용이 용이한 편이나 약력학적인 한계가 있음	
만성 시험에 대한 적합성	부적합	부적합	반복적인 비침습적인 관독이	질병 표현형이 안정적인 경우 적합

			가능하다면 적합하나, 그렇지 않은 경우 비용이 비쌈	
종 의존성	종종 사람 세포주 혹은 클로닝된 사람 타겟에 대해서 수행됨	사람 조직에서 수행되기 어려움	동물연구는 사람에게 적용되기 어려울 수 있음	동물연구는 사람에게 적용되기 어려울 수 있음
치료 효과 예측의 유용성	기존 제품과 유사한 의약품에 대해서는 유용하나 새로운 기전의 의약품에 대해서는 유용하지 않음	기존 제품과 유사한 의약품에 대해서는 유용하나 새로운 기전의 의약품에 대해서는 유용하지 않음	상동	모델의 특성에 따라 다양함
부작용 예측의 유용성	넓은 범위의 선택적 스크린이 가능한 경우 유용함	가끔 유용함	일반적으로 안전성 약리 스크리닝에 대한 기초 자료로써 유용함	보통 유용하지 않음

최근에는 위에서 언급한 약리시험계 이외에도 컴퓨터를 이용한 in silico 약리시험에 대한 연구가 활발히 진행 중이다.

7. 생물의약품

생물의약품(biopharmaceutical)이라는 용어는 원래 유전공학을 이용하여 생산된 치료용 단백질에 국한되어 사용되었으나, 시간이 지남에 따라 단백질뿐만 아니라 핵산(DNA, RNA), 치료용 의약품뿐만 아니라 백신, 그리고 세포 치료제까지 포함하게 되었다. 생물의약품의 일반적인 출발점은 자연적으로 존재하는 펩타이드, 단백질 또는 핵산이다. 따라서 ‘타겟’이 개발 초기에 이미 밝혀져 있기 때문에 전통적인 의약품 개발과정에서 중요하고 종종 어려운 과정인 타겟 확인 및 밸리데이션 과정이 생물의약품에 있어서는 훨씬 덜 중요한 문제이다. 마찬가지로 이유로 후보물질의 발굴 및 최적화 과정도 일반적으로 불필요하다. 비록 자연적으로 존재하는 생체분자의 특성을 변경하는 것이 바람직한 경우에도 합성화합물 보다는 화학적 변경의 여지가 훨씬 제한된다. 따라서 일반적으로 생물의약품은 일반적인 합성의약품보다 물질개발 기술에 대한 투자가 덜 필요하다. 합성화합물 개발 실패의 주요 원인인 활성 대사체와 관련된 독성은 생물의약품에서는 일반적이지 않다. 반면에 생물의약품

개발은 생산 방법 및 제제화 분야에 막대한 투자가 요구된다. 생산방법은 생물학적 시스템을 합성에 이용하는 것에 의존하며, 수율, 일관성 및 품질 관리 문제가 유기 합성에서보다 더욱 복잡하다. 제제화 문제는 생체 분자가 크고 불안정하여 발생하는 문제이므로, 약동학적 특성을 개선시키고 작용이 필요한 곳으로 체내 분포를 유도하기 위해 상당한 고안이 필요하다.

생물의약품 분야에서는 기존의 호르몬, 항체 및 치료용으로 사용가능한 기타 신호전달 분자의 생산과는 다른 방법으로 치료효과를 얻고자 하는 노력이 이루어지고 있다. 이러한 노력에는 유전자 발현을 감소시키기 위한 안티센스 핵산(antisense nucleic acids), 리보솜 또는 RNAi의 이용, 특정세포 또는 조직의 화학작용을 조절하기 위한 촉매 항체의 사용 및 DNA 백신의 개발이 포함된다. 지금까지는 이러한 복잡한 형태의 차세대 생물의약품이 실험단계에 머물러 있으나 향후 치료전략은 단순히 ‘리간드-타겟-효과’라는 약리학적 원리가 아니라 생물학적 조절 메커니즘에 효과를 미치는 더욱 복잡한 방법에 기반하여 수립될 것이다.

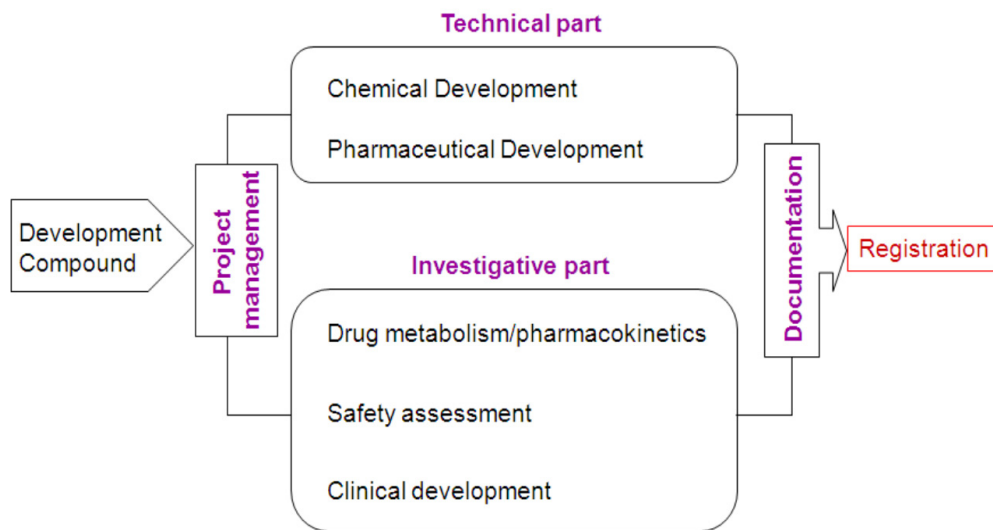
제 2 절 Drug Development

1. 일반적인 과정

Drug Development는 하나의 후보물질로부터 규제 당국으로부터 판매 허가를 받은 최종제품에 이르기까지의 모든 활동을 포함한다. Development는 R&D 비용의 2/3을 차지한다. Discovery보다 개발 프로젝트의 수가 훨씬 적음에도 불구하고 프로젝트당 소요비용이 훨씬 크기 때문이다. Development가 진행될수록 소요비용은 기하급수적으로 늘어난다. 비용의 효율적인 통제는 경영에 있어 가장 중요한 문제 중의 하나다. 제약 산업에 있어 시간과 비용 절감의 중요성은 잘 알려져 있음에도 불구하고 외부적인(주로 안전성과 효율성에 대한 엄격한 평가)이유 때문에 실행이 어렵다. 개발에 있어서 이러한 두 가지 부담의 해결은 이익과 경쟁력의 중요한 열쇠가 된다.

의약품 발견(drug discovery)은 계획적으로 수행하기 어려운 문제점을 가지고 있으나, 이와는 반대로 의약품 개발(drug development)는 가능한한 빨리 시장성 있는 의약품을 생산하고, 해당 적응증에 사용하도록 판매하기 위해 시판승인을 받는 매우 분명한 목표점을 가지고 있다. 이런 목표를 달성하기 위한 활동은 크게 다음의 세 가지로 나누어 볼 수 있다.

- 기술적 개발 : 최종 제품의 품질을 보증하기 위한 합성 및 제제화와 관련된 기술적인 문제
- 탐색적 연구 : 사람에 대한 약동학적 적합성 평가와 함께 안전성과 유효성의 확립
- 경영 활동 :
 - 조정(Coordination) : 고품질의 데이터를 확보하고 불필요한 지연을 방지하기 위한 품질, 유통, 의사소통 및 결정 관리 (project 관리와 관련)
 - 문서화 및 규제당국과의 교류 (허가신청과 관련)



[그림 1-6] 전형적인 의약품 개발 프로젝트에 있어서 주요 기술 및 연구 분야
(출처 : Drug Discovery and Development, Fig. 15.1)

2. 안전성 평가

가. 서론

Thalidomide의 재앙이후 신약의 안전성을 확보하는 일은 규제당국에서 가장 중요한 일이 되었다. 물론 100% 안전이란 없다. 약물의 고안 및 전 임상 단계에서 사후 마케팅에 이르기까지 모든 단계에 있어 안전성에 대해서 생각해야 하며, 언제든지 안전성 문제 때문에 약물 개발 과정이 중단될 수 있다.

안전성의 문제는 아무리 강조해도 부족하지 않다. 어떤 약물이 특정 인종에 대해서 안전하다고 해서 나머지 인종에게도 안전할 것이라고 확신할 수 있나? 답은 '아니오'이다. 약물의 안전성은 효력시험과는 완전히 다른 문제로 생각해야 한다. 새로운 합성 화합물에 대한 안전성 평가는 시간적 순서에 따라 다음과 같이 두개의 프로그램으로 나눌 수 있다.

탐색적 독성학(exploratory toxicology)은 단회 혹은 단기간의 반복독성시험을 통한 물질의 대략적인 독성평가를 목적으로 한다. 이런 시험들은 약물 개발에 있어서 향후 계획수립을 위해 수행되며 사람에게 적용하기 전에 승인되어야 할 허가신청자료는 아니므로 GLP 하에서 수행될 필요는 없다.

규제적 독성학(regulatory toxicology)은 GLP 하에서 수행되며 다음 연구들을 포함한다. a) 최초로 사람을 대상으로 시험을 수행하기 전에 규제 당국 및 윤리위원회에서 요구되는 연구 b) 일반적으로 임상시험과 동시에 수행되는, 시판 승인 신청에 필요한 연구

나. 이상반응의 종류

인체 이상반응은 다음의 네 가지 유형으로 구분된다.

1. 과장된 약리 효과(exaggerated pharmacological effects) - 약물의 주요 약리효과에 따라서 일반적으로 미리 예측될 수 있는 효과들이다.
2. 부작용(side effect)은 목표 장기 이외의 기관에서 약물의 효과가 발현될 때 일어나는 효과를 말한다.
3. 용량의존적 독성반응(dose-related toxic effects)은 화학적인 대사체의 용량에 의해 비목표 장기에 독성을 일으키는 것을 말한다. 유전 혹은 생식 독성이 이 범주에 속하고 비교적 예측가능하다. 독성 연구의 목표 중의 하나는 이런 용량 관련 독성을 일찍 제거하는 것이다.
4. 특이 반응(idiosyncratic reactions)은 드물고, 가끔 심각한 부작용으로서 몇몇 개인에게 나타나는 용량 비의존적인 독성이다. 이 종류의 독성은 발생 빈도가 낮아 동물 실험에서는 잘 밝혀지지 않고 임상시험 중에 발견된다.

다. 안전성 약리

효력 연구는 일반적으로 탐색적이며 가설기반인데 반해, 안전성 약리연구는 약물

에 치료 용량으로 노출되었을 때 발생할 수 있는 바람직하지 않거나 위험한 효과를 검출하기 위한 목적으로 정해진 프로토콜에 따른 시험들로 구성된다.

ICH 가이드라인 S7A에서는 안전성약리시험 중, 핵심 시험(core battery)과 추가 및 보충시험에 대해 설명하고 있다.

라. 용량 범위 확인을 위한 탐색적 독성연구

독성평가의 첫 단계는 설치류/비설치류를 대상으로 용량 범위를 확인하는 것이다. 일반적으로 독성시험에는 마우스, 랫드, 기니피그, 햄스터, 토끼, 개, 미니피그 및 영장류 동물이 사용된다.

일반적으로 첫 시험에서는 그룹 당 3-4마리의 설치류 동물에 대해, 넓은 간격의 용량 (예; 10, 100, 1000mg/kg)을 투여하며, 독성의 명확한 사인이 드러나는지 여부를 14일 이상 관찰하거나, 각 동물에 대해 일정간격으로 용량을 증가시켜 투여하면서 독성증상이 나타나거나 2000mg/kg가 될 때까지 투여한 다음 부검하여 영향을 받은 장기를 확인한다. 그 다음 독성이 나타나지 않는 용량에서 추정 무독성량을 넘어서는 용량까지 4-5개 용량에 대해 2종 이상의 동물을 대상으로 시험 한다. 단 회투여 독성시험을 실시한 다음 반복투여 독성시험을 보통 2주간 실시한다. 이러한 연구들은 예비적인 성격의 연구로서 최초 사람대상 적용을 뒷받침하지는 못하므로 보통 GLP에 따라 수행되지 않으며 시험물질을 GMP에 따라 생산하지 않아도 된다.

마. 유전독성

외부 물질은 다양한 방법으로 유전자의 기능에 영향을 미치는데 주로 다음의 두 가지 방법으로 독성이 발현된다.

- 돌연변이(mutagenicity) - 세포 및 그 자손에 비정상적인 유전자 발현을 유발하는 DNA의 화학적 변이. 일반적으로 돌연변이는 개별 염기들의 공유결합 변화에 따라 발생한다(점 돌연변이). 돌연변이가 발생한 위치에 따라서 비정상적

인 단백질이 생산되거나 단백질 발현량이 변하게 된다.

- 염색체 손상(chromosomal damage) - 염색체의 절단, 융합, 염색체상에서 일부 DNA의 위치변경, 염색체의 복제 또는 삭제 등. 이러한 변경은 DNA 변경에서 기인하고 돌연변이보다 광범위하나, 그 기전은 잘 알려져 있지 않다.

유전독성시험의 최종 목표인 발암성과 생식독성 평가는 장기간의 동물연구를 통해서만 가능하다. 그리고 많은 경우에 유전독성은 모 약물보다는 활성 대사체로 인해 발생하므로 in vitro 시험은 대사체가 생성될 수 있는 조건을 포함한다. 대표적인 유전독성시험에는 Ames test, 염색체 이상시험, 소핵시험이 있다.

바. 장기 독성 시험

장기독성시험의 목적은 반복투여 후 항정상태에 도달했을 때 발현되는 독성을 확인하는 것이다. 장기독성시험에서는 대조군을 포함한 세 가지 이상의 용량군이 시험된다. 그 용량에는 확실하게 독성이 나타나는 용량과 치료범위 용량 및 그 두 용량 사이의 최소 1개 용량을 포함한다. 이상적으로는 두 용량 사이의 용량이 설치류에 있어서는 예상 임상 용량의 10배, 비설치류에 있어서는 5배 이상이면서 분명한 독성이 나타나지 않는 용량이어야 하며 이는 규제 당국에서 일반적으로 요구하는 범위이다. 그리고 이런 연구에서 결정하고자 하는 것은 a) 약물이 인체에 축적되었을 때에 미칠 수 있는 효과와 b) 어느 정도 노출 수준에서 그러한 효과가 나타나는가 이다.

사. 발암성시험

약물이 6개월 이상 연속적으로 사용되거나 장기간 동안 간헐적으로 사용되는 경우에는 일반적으로 임상시험시작 전까지는 아니지만 시판전까지는 발암성시험이 요구된다. 또한 다음과 같은 경우에도 요구된다.

- 화합물이 발암물질과 동일한 종류에 속하는 경우 또는 화합물의 특성이 발암성

과 관련이 있는 경우 - 최근에는 이러한 화합물들은 후보물질 확인 단계에서 제거된다.

- 장기독성시험에서 발암 전 단계의 변화를 나타내는 경우
- 화합물 및 그 대사체가 조직에 오랫동안 남아있는 경우

어떤 화합물이 유전독성시험에서 양성이면 그 화합물은 발암성이 있다고 가정되어야 한다.

최근까지는 보통 2종의 설치류에 대한 장기 시험이 요구되었으나, 종양생물학에 대한 이해 및 단기간의 평가를 가능하게 한 새로운 모델의 이용가능성 증가에 따라 최근에는 한 종의 장기시험과 잘 밸리데이션 된 단기시험에서 얻은 데이터로 대체 가능하다.

장기 랫드 발암성 시험은 보통 2년간 수행되며, 임상 3상시험과 동시에 진행된다. 유전자 재조합 마우스 모델이 단기시험(약 6개월)을 위해 개발되었다. 이러한 모델에는 hRas와 같은 프로토 발암유전자를 발현하는 동물 또는 종양 억제 유전자 P53이 비활성화된 동물들을 포함한다.

아. 생식/발생 독성시험

약물이 생식에 영향을 미치는 방식은 다음의 주요 세 가지이다.

- 수정(양성, 수정 및 착상) - Segment 1 연구에서 다루어 짐
- 배아 및 태아발달 또는 기형 - Segment 2 연구에서 다루어 짐
- 출산 전·후 발달- Segment 3 연구에서 다루어 짐

수정 및 착상에 대한 Segment 1 연구는 교미 이전에 수컷(28일) 및 암컷(14일) 모두에 투여되며, 정자의 수, 활동성, 착상 장소의 수, 임신 6일째 생사 배아의 수를 측정한다.

배아 및 태아 발달에 미치는 영향을 확인하기 위한 Segment 2 시험은 주로 2 내지 3종(랫드, 마우스, 토끼)에 대해 실시되며 초기 임신기에 암컷동물에 약물이 투여된다. (랫드의 경우 교미 후 6 내지 16일 후) 동물들은 분만직후 도살하여 배아의 수 및 형태 이상을 확인한다.

출산 전·후 발달과정에 대한 Segment 3 시험에서는 임신 및 수유기를 거쳐 암컷동물에 약물을 투여한다. 출생자는 수유 및 이유기에 운동성, 반사반응 등에 대해 검사되고 몇몇 개체는 일정 간격으로 도살하여 구조적이상을 관찰한다. 또한 몇몇 개체는 성장 후 교미를 시켜 후세대 영향 가능성을 평가한다. 성숙한 개체에 대해서 학습 및 기억능력에 대해서도 평가한다.

자. 맺음말 및 향후 전망

완전히 무독하거나 안전한 약이란 없다. 전임상의 독성학 연구의 목적은 a)임상 시험 자원자들과 환자들에게 미치는 나쁜 영향을 최소화 할 것. b) 약이 시장으로 나갔을 때 적절한 효과와 함께 적은 부작용을 가질 것이다. 두 가지의 경향을 소개하며 결론을 내린다. 첫 번째로는 규정의 요구는 점점 더 엄격해지고 복잡해진다는 것이다. 약으로부터의 효과만큼이나 약으로부터 일어날 수 있는 부작용이나 기대하지 못한 반응에 대해서 점점 더 강화된 기준으로 검토될 것이라는 점이다. 그런 이유로 두 번째의 경향은 제약 개발에 있어서 중간 실패를 막기 위해 여러 가지 고급 기술과 새로운 방법들이 시도될 것이라는 점이다. 여러 가지 접근을 통해서 개발자들은 안전성에 대한 실패를 막을 수 있을 것으로 기대하고 실제로 성공한 사례가 있다. 즉, 약을 개발하는 데에 있어서 약의 효과만큼이나 부작용은 중요한 요소가 되어가고 있으며 이를 검토하는 것이 개발에 있어서 중요한 경향으로 보인다.

3. 제형개발

가. 서론

임상적으로 사용되기 위해서 약은 제형화가 되어야 한다. 약을 개발한다는 것은 이런 물리적인 복용 형태를 개발하는 것에서부터 시장성을 고려하는 것까지를 포함한다. 이런 제형 연구를 위해서는 제형화 전(preformulation)연구가 필요하다. 제형 연구에 있어서 가장 기본이 되는 제형은 경구 투여 제형이다. 그런 이유로 경구 투여 제형을 바탕으로 간략한 설명을 제시한다.

나. 투여경로와 제형

치료제에 있어서 가장 선호되는 복용 형태는 경구형 정제 혹은 캡슐제이다. 또한 1일 1회 혹은 2회 복용이 선호된다. 그러나 제형에는 여러 가지 종류가 있으며, 전신 노출 또는 국소 노출 필요성을 고려하여 제형을 결정해야 한다. 대부분의 경우 전신 노출이 요구되므로 경구형 정제 또는 캡슐제가 최종 제형으로 선호된다. 그렇더라도, 사람에서의 안전성 약리, 독성학, 약동학 평가를 위해 정맥 투여 제형도 요구된다.

다. 제제화 전 연구

복용 형태를 결정하기 위한 사전 연구로서 약물의 여러 가지 물리학적 혹은 화학적 성질을 조사하는 일을 '제제화 전 연구(preformulation studies)' 라고 한다. 이러한 연구에는 농도와 순도를 확인하기 위한 적절한 분광학적 시험법의 개발, 물과 기타 용매에서의 모약물 및 염의 용해도 및 분해도 확인, 모약물 및 염의 용액 미고체상태에서의 화학적 안정성, 용해도 및 화학적 안정성의 pKa 및 pH 의존성 확인, 지질친화성 확인, 입자의 형태, 녹는점 및 제분 적합성이 포함된다.

라. 용해도 및 분해 속도

제제화에 있어서 용해도의 문제는 중요하다. 일반적으로 물에서 10mg/ml 이상의 용해도를 갖는 약물은 제형화에 있어서 아무런 문제가 없다. 하지만 그 이하의 낮은 용해도를 갖는 경우에는 만족할만한 흡수와 용해도를 위해 염을 변경한다거나 비수용성 용매를 이용한다. 수용성 용매에 녹지 않는 화합물은 polysorbate나 에탄올, PEG와 같은 용해제를 이용하여 용액으로 만들 수 있다. 제제화 전 연구에는 methylcellulose 나 cyclodextrin과 같은 비교적 사람에게 부작용이 없다고 알려진 다양한 용해제에 대한 연구를 포함한다. 용해도 뿐만 아니라 분해 속도는 경구용 제제의 흡수속도를 결정하는 중요한 요인이다. 분해속도는 주로 용해도, 분자량, 입자의 크기 및 용질의 분산에 영향을 받는다.

마. 안정성

일반적인 사용환경에서 의약품은 5% 이내의 분해율 및 심각한 물리적 변화가 없는 상태로 최소 3년간의 유효기간을 갖는다. 제제화 전 시험에서 안정성 시험은 보통 1-4주간 실시된다. 고형 제제의 화학적 안정성은 4-75°C 범위의 온도에서 측정되며, 수분 흡수는 여러 가지 상대습도 환경 하에서 평가된다. 용액 중에서의 안정성 평가는 실온 또는 37°C에서 pH 범위 1-11에서, 필요시 용해제를 포함한 제형을 포함하여 시험한다. 자외선과 가시광선, 그리고 산소에 대한 노출에 대한 민감도 역시 평가된다.

이러한 조건에서의 단기간의 분해 속도 시험은 정상 보관조건에서의 분해 속도에 대한 예비 평가결과를 제공한다. 또한 낮은 pH에 대한 민감도는 위 내에서 분해될 수 있음을 의미하며 장에 도달할때까지 화합물의 방출을 막기 위한 조치가 요구됨을 의미한다. 이러한 제제화 전 안정성 시험은 약물 연구가 앞으로 가능한지 혹은 불가능한지에 대해서 가늠케 하는 중요한 정보를 제공한다.

바. 제제화

하루 한번 경구투여에 적합한 이상적인 약물 성분은 다음과 같은 특성을 가진다.

- 물에 대한 용해성
- 화학적 안정성(낮은 pH에서의 안정성 포함)
- 장 상피세포 투과성
- 작용부위에 대한 좋은 접근성
- 초회 대사에 대한 저항성
- 수 시간의 혈중 반감기
- 충분한 치료역

이러한 조건이 만족되는 경우에는 문제가 없지만 그렇지 않은 경우에는 단점을 보완하기 위한 제제학적 개발이 요구된다. 제형 개발은 의약품 성분의 특성 뿐만 아니라 요구되는 전달 시스템 및 최종 제품의 형태도 고려해야 한다.

사. 약물 전달 시스템

최근 들어 약물 전달 시스템은 점점 더 복잡해지고 있다. 그 세 가지 이유는 다음과 같다. 첫 번째로 신약에서 생물의약품이 차지하는 비율이 증가하고 있기 때문이다. 생물의약품은 위에서 언급한 이상적인 특성에 부합하지 않기 때문에 제품화를 위해서는 특별한 제제화가 필요하다. 두 번째로 특별한 약물 전달 시스템을 이용하여 특정 질병 부위에 대한 선택적인 약물 작용이 강조되기 때문이다. 이는 특히 항암제와 관련 있다. 세 번째로는 점점 더 통제 가능한 약물 전달 시스템이 다양한 적용 목적으로 개발되기 때문이다. electrophoresis와 인슐린 펌프가 그 예이다. 최근에는 새로운 약물 제제화 및 전달 시스템 중에서도 폴리머 기술의 이용이 많은 관심을 받고 있다.

아. 결론

제제 개발은 치료효과를 가진 성분을 하나의 상품으로 만들어 실제 사람에게 투여되었을 때 만족할 만한 효과를 나타내도록 하기 위한 모든 활동들로 구성된다. 제제화 전 연구는 만족할 만한 종류의 제형을 확인하기 위한 의약품 성분에 대한 일련의 화학적 조사들로 구성된다. 그리고 이 과정에서 생겨나는 많은 질문들과 문제들을 해결하기 위해서 다양한 연구가 필요하다.

제형화의 과정은 약물의 투여 경로에 크게 좌우된다. 정제나 캡슐제를 개발하고자 하는 대부분의 경우에 있어서 임상시험을 위한 정맥주사용 제제도 개발되고, 초기 유효성 평가를 위한 임상시험에 사용되는 제형은 최종 시판 제형과 다를 수 있다.

제형화에 있어서 아무런 문제가 없는 경우에도 제제화에는 상당한 시간과 비용이 소요된다. 최종 제제는 대규모 생산이 가능해야 하고 엄격한 품질관리기준에 적합해야 하며 서로 다른 온도 및 습도 조건 하에서 심각한 변화 없이 보존될 수 있어야 하기 때문이다.

4. 임상 개발

신약의 임상 개발은 과학이며 동시에 예술이다. 임상 개발은 기술적 전문성과 함께 가치 판단, 그리고 상업적인 토대에서 이루어져야 한다. 임상 개발의 최고 목적은 신약이 빠르게 출시되어 약을 필요로 하는 환자들에게 빠르고 안전하게 사용되고, 그와 동시에 투자에 사용된 비용을 충분히 회수하는 것이다.

의약품 개발에는 막대한 비용이 소요되는데 그 중에서도 70-80% 가량의 비용은 임상시험을 수행하는 데에 소요된다. 임상시험의 실패 원인 중 30%는 효력을 입증하지 못한 경우이며, 25%는 안전성의 문제로 중지된다. 정부는 국민의 건강 및 관련 예산에 영향을 미치므로, 점차적으로 신약허가에 있어서 안전성 및 유효성 뿐만 아니라 비용-효율성에도 영향을 받고 있다.

향후에는 유전자 분석을 통해 질병에 대해 동일한 유전적 특성을 지니는 환자의

그룹들을 확인하고 질병의 세부분류에 맞는 의약품을 처방하는 것이 가능할 것이다. 그러므로 향후 맞춤형 의약품이 환자에게는 바람직할 것이며 정부도 규제활동을 통해 이러한 개발방향으로 유도할 것이다.

가. 임상시험

임상시험은 새로운 치료물질의 생체이용률, 유효성, 안전성, 내약성 등을 평가하기 위해 사람에게 통제된 조건 하에서 투약하는 것이다.

- 1상 임상: 사람을 대상으로 최초 투여, 보통 건강한 자원자들에 대한 안전성 평가
- 2상 임상: 환자들을 대상으로 초기 탐색적, 용량설정 시험
- 3상 임상: 환자를 대상으로 대규모 시험
- 4상 임상: 환자를 대상으로 시판 후 안전성 모니터링

대부분의 국가에서 임상시험은 신약이 시판되거나 치료적 유용성 및 안전성을 주장하기 전에 반드시 수행되어야 한다. 임상 1상 시험을 포함하여 임상시험은 국제적, 국가적 혹은 지역적인 규제에 맞게 수행된다. 새로운 물질에 대한 일련의 임상시험 가이드라인은 ICH(International Committee on Harmonization)에 의해 발간되었다. ICH는 주요 의약품 개발지역인 유럽 연합과 미국 그리고 일본 간의 임상시험 규제조화를 위해 설립되었다. 이들 지역에서 신약 승인을 받기 위한 임상시험을 실시하는 경우 개발 지역과 상관없이 ICH 가이드라인에 따라 실시해야 한다.

임상시험은 엄격한 윤리적 규범에 따라 수행되는데, 헬싱키 선언(2000)이 모든 임상시험 대한 규칙을 제시하고 있다. 헬싱키 선언은 한 문장으로 요약되는데 그 내용은 ‘의약품 개발 혹은 치료자는 인간의 존엄과 사생활, 건강과 삶을 지킬 의무를 지닌다.’이다. ICH에서는 모든 임상 시험이 GMP와 GCP의 항목을 만족하는 조건에서 수행되는 것을 요구한다. 임상시험을 수행하는 데에 있어서 무엇보다 중요한 것은 강한 윤리적인 기초 위에 지역적, 국가적, 국제적 규정에 맞는 시험을 수행해야 한다는 점이다.

나. 임상 1상 시험

임상 개발의 첫 번째 단계는 인체에 있어서 내약성과 생체이용률, 약동학과 안전성 등에 대한 사전 정보를 얻는 것이다. 1상 임상 시험은 예기치 못한 독성이나 개체 간 특성 등을 고려해 일반적으로 건강한 피험자를 대상으로 수행된다. 1상 임상 시험의 경우에는 치료 효과나 적절한 용량 등 구체적인 정보보다는 안전성이나 내약성 혹은 약동학 정보 등을 얻기 위함이므로 자원자들에게 치료적인 이익은 없다.

다. 환자의 선택

1상 임상 시험의 건강한 대상은 ‘자원자’여야 한다. 임상 시험에 있어서 ‘자원자’의 정의는 임상 시험의 위험요소와 목적 그리고 필요성을 이해할 수 있고 자유 의지로 임상시험에 참여할 수 있는 능력을 가진 사람이다. 일반적으로 임상시험의 자원자는 젊은 남자가 많은데, 그 이유는 여성의 경우 생식독성이나 혹은 태어나지 않은 태어나 관련된 장기에 영향을 미칠 수 있기 때문이다.

특별한 임상 1상 시험의 경우 일정한 특성을 지닌 자원자들을 모집할 수도 있다. 예를 들어, 나이 든 환자를 대상으로 개발될 약물의 경우에는 나이 든 환자를 대상으로 자원자를 모집한다거나 가벼운 천식 환자를 대상으로 만성 천식에 쓰는 제품의 임상 시험을 수행하는 경우도 있다.

라. 임상시험의 규제

1상 임상에서 피험자의 안전성은 언제나 최우선적으로 고려되어야 한다. 임상시험 계획서를 평가하는 두 가지 주요 기관이 있다. 하나는 임상시험이 실시되는 국가의 의약품 규제 당국이고 다른 하나는 임상시험이 수행되는 의료기관의 윤리 위원회(EC, Ethics Committee) 또는 IRB(Institutional Review Board)이다. 윤리 위원회는 독립된 전문가들 및 비전문가들로 구성되며 제안된 임상시험을 검토하고 윤리적 측면에서의 정당성을 결정한다. 그들은 피험자에 대한 위험도, 피험자 및 시험자

에게 제공되는 금전적인 보상의 적절성, 시험 디자인 및 일차 목표 달성 가능성, 임상시험자의 자격, 경험 및 임상수행 능력, 피험자 모집을 위한 광고 문구 등을 평가한다.

마. 피험자의 모집

시험 계획서가 EC/IRB 및 규제 당국의 승인을 받은 다음에는, 여러 가지 방법을 통해 피험자를 모집할 수 있다. 모집된 피험자에 대한 임상시험을 실시하기 전에 피험자는 반드시 동의서를 제출해야 한다. 이것은 문서로서 먼저 제공되며, 위험, 이익, 시험의 과정과 보수, 보험과 피험자의 권리 등이 문서 또는 구두로 설명되어야 한다. 피험자는 결정을 할 충분한 시간을 가져야 하고, 참가 압력을 받거나 다른 방식으로 영향을 받아서는 안된다.

바. 적합성 기준

피험자 동의서에 서명을 한 이후, 피험자는 임상시험 진입 적합성 여부에 대해 스크리닝 될 수 있다. 스크리닝은 임상시험에 참여하는 모든 피험자가 건강함을 보증하기 위한 것이다. 시험자는 임상시험 계획서에 설정된 선정/제외 기준에 따라 스크리닝 결과를 평가한다.

사. 임상 I 상 시험 디자인

I 상 임상은 단계적으로 볼 때 두 부분으로 나눌 수 있다. 하나는 I a 상 시험(단회 용량 시험)이고, 다른 하나는 Phase I b 상 시험(반복 투여 시험)이다.

I a 상 시험은 사람에게 처음 약물을 투여하는 시험이다. 이 시험에서는 안전성 또는 내약성 문제가 발생할 때 까지 각 군별로 이전 군에 투여한 용량보다 높은 용량을 투여하여 최대 내성 용량을 확인한다. I a 상 시험에서 투여될 용량의 선정은

가장 민감한 종에 대해 실시된 독성시험에서 이상반응이 나타나지 않는 가장 높은 용량(NOAEL) 및 독성의 특성을 근거로 설정된다.

Ia상 시험의 두 번째 목적은 약동학적 평가이다. 이를 위해 각 농도군 별로 정해진 간격에 따라 혈액을 채취하여 약물 농도를 측정한다. 일반적으로 Ia상 시험에서 얻어지는 약동학 평가변수는 Cmax, Tmax, AUC 반감기 이며, 분포용적, 청소율, MRT가 추가로 측정될 수 있다.

Ia상 시험에서 안전성 데이터 및 단회 투여 약동학 프로파일에 대한 검토 결과에 따라 세가지 내약성이 확립된 용량에 대해 반복투여시험(Ib상)이 설계된다. Ib상 시험의 목적은 약을 반복적으로 투여했을 때의 안전성, 내약성 및 약동학 프로파일을 확인하는 것이다. 단회투여 약동학 특성은 항정상상태(steady state)에 이르는 시간을 포함하여 반복투여 약동학 프로파일을 예측하는데 사용되며 이를 통해 투여 빈도 및 기간을 결정하게 된다.

Ib상 시험에서는 약동학 평가뿐만 아니라 예상되는 약리학적 효과를 확인하기 위한 예비시험으로서 약력학적 평가도 이루어질 수 있다. 이러한 연구를 약력학/약동학 (PK/PD) 연구라고 하는데, 이러한 연구는 투여용량과 효과 및 농도와 효과간의 관계를 밝히는 초기 수단이다. Ia와 Ib상 시험 결과는 환자에게 약을 투여할 것인지, 투여한다면 어떠한 용법용량으로 어느 기간만큼 투여할 것인지에 대한 결정을 도울 수 있다.

아. 임상II상 시험 : 초기 효력 발견 및 환자에 있어서 용량 발견의 시험 단계

건강인을 대상으로 PK/PD 및 용량-반응 데이터를 얻을 수 있다고 하더라도, 효력은 적절한 환자를 대상으로 평가되어야 한다. 임상2상 시험 역시 1상 시험과 동일한 윤리적 및 규제적 승인절차를 따라야 한다. 임상2상 시험은 다음과 같이 둘로 나뉜다.

임상 II상 시험은 IIa상과 IIb상 시험으로 나뉜다. IIa상 시험은 효력과 안전성에 대한 사전 정보를 얻기 위해 소규모 환자를 대상으로 실시되는 탐색적인 시험이다. IIb상은 충분히 많은 환자군을 대상으로 통계학적으로 의미 있는 효력을 확인

하고 적정 용법·용량을 결정하는 시험이다. IIa상에서 IIb상으로의 전환은 의약품 개발 프로그램에 있어 특히 중요한 결정 단계이다. 이 결정 단계를 ‘proof of concept’라고 한다.

자. 임상 IIa상

임상 IIa상에서는 약력학/효력 평가뿐만 아니라 약동학적 분석도 이루어진다. 왜냐하면 많은 질병의 경우 환자에서의 약동학적 양상이 건강인과 다르게 나타나기 때문이다. 만일 임상 1상 시험에서 의미 있는 약력학적 평가가 이루어지지 않았다면, 임상 IIa상은 PK/PD 상관관계 및 용량-반응관계를 평가하는 첫 번째 기회가 될 것이다.

임상 IIa상의 용법용량은 임상1상 시험에서 생성된 약동학적 양상 및 약물의 작용기전에 근거하여 설정된다. 임상 IIa상의 시험기간은 초기 개발 프로그램에서 중요한데, 그 기간에 따라서 비임상 독성시험의 기간이 결정되기 때문이다.

신약의 경우 개발 전략은 보통 치료효과를 먼저 확인한 다음 약동학적 특성이나 수용체 특이성 등 기타 특성을 향상시키는 방식이므로 임상 IIa상 시험시 최소한의 비용으로 최소한의 기간 동안 임상시험을 실하는 전략이 선호된다. 이 경우 대상 환자에 대한 효력평가에 시간이 오래 소요되는 경우, 관련된 다른 질환 환자를 대상으로 시험을 실시하거나, 경증환자 또는 정상인을 대상으로 생물학적 또는 임상적 대리 마커를 이용하여 새로운 작용기전을 시험해 볼 수도 있다. 그러나 질병에 대한 관련 생물학적 마커가 정상인에서 발현된다고 하더라도, 그러한 마커에 대한 효과와 임상적 효과 사이의 관련성은 종종 알려져 있지 않다. 따라서 환자를 대상으로 임상 IIa상을 실시하는 것이 필요하다.

후발의약품을 개발하는 경우에는 기존의 원개발사 품목과 효력뿐만 아니라 안전성/내약성 및 약동학적 양상의 비교가 이루어지므로 임상 1상 시험의 계획 시, 원개발사 품목을 대조약으로 포함시키는 경우도 있으며, 임상 IIa상 시험의 경우도 신약을 개발하는 경우에 비해 시간과 비용이 많이 소요된다.

어떠한 전략으로 개발하든 간에, 임상 IIa상 시험의 목적은 의약품으로서의 기본 개념을 입증하고 그 기반에서 향후 개발 진행 여부를 정확히 결정하는 데 있다.

차. 임상 IIb상

임상 IIb상 시험은 I 상 및 IIa상 시험에서 생성된 초기 안전성 및 유효성 데이터를 확증하고, 대규모 임상 III상 시험을 위한 올바른 용량을 확인하기 위해 용량-반응관계를 자세히 탐색하는 시험이다. 임상 IIb상 시험 결과로부터 확실한 결과를 얻기 위해서는 시험 대상자로부터 얻은 결과를 더 큰 환자군으로의 외삽이 가능하도록 대상 환자수를 통계적으로 계산해야 한다. 일반적인 임상 IIb상 용량 확인 시험의 디자인은 병렬, 무작위배정, 이중맹검 및 위약대조군 포함 시험이다. 위약대조군이 포함된 시험을 통해서 시험약의 절대적인 유효성과 안전성 평가가 가능하며 활성 대조약을 이용한 시험을 통해서 상대적인 평가가 가능하다. 모든 경우에 있어서 임상 IIb상 시험의 목적은 대부분의 환자를 대상으로 최대 효력과 만족할 만한 내약성 및 적절한 안전성 범위를 고려한 최적의 용량을 선정하는 것이다. 이 단계에서 임상 IIb상 시험에 사용될 용량의 선정은 임상 IIa상 시험에서의 초기 유효성 평가 및 임상 I 상 및 IIa상 시험에서 확인한 안전성 및 내약성 양상을 고려하여 선정된다.

카. 임상 III상

새로운 의약품이 시판 허가를 받기 위해서는 위약과 비교하여 절대적인 효력을 입증하거나 표준치료법이 있는 경우에는 그에 비해 정량적인 이익이 있음을 입증하는 것이 필요하다. 이러한 이익은 안전성, 내약성, 유효성, 환자 순응도, 및 비용효율성과 관련이 있다. 임상 3상 시험은 이러한 요인들을 고려하여 새로운 의약품의 성능을 기존 치료제 또는 선택된 적응증에 대한 표준 치료법과 비교하기 위해 디자인된다. 임상 3상 프로그램은 보통 여러 가지 시험으로 구성되며 보통 시판될 지역에서 실시된다. ICH 가이드라인에 적합하고, 인종간 차이가 고려된 경우 모든 3상 시험이 한 지역에서 실시된 임상시험 자료를 다른 지역에 허가신청 자료로 제출할

수 있다. 인종간 차이는 내인적(인종적) 또는 외인성(식이, 의료행위) 인자에 의해 유발되며, 한 지역의 임상시험자료를 다른 지역의 허가신청 자료로 사용하는 경우 이러한 인종적 차이를 나타내는 요인들이 안전성 및 유효성에 미치는 효과가 고려되어야 한다.

임상 III상 시험은 일반적으로 여러 국가에 걸쳐 시행되며 한정된 예산으로, 계획된 시간내에, 요구되는 수준에 맞도록 임상시험을 완료하기 위해서는 전문적인 프로젝트 관리가 필요하다.

임상 III상 시험의 디자인은 다양하지만 일반적으로 표준치료와의 무작위 이중맹검 비교로 이루어진다.

다. 임상 IV상 시험 : 많은 수의 환자를 상대로 한 시판 후 조사

의약품 개발에는 상당한 시간과 비용이 소요되지만, 가장 고비용의 임상시험으로도 시판 전에 모든 이상반응을 확인할 수는 없다. 그렇다고 새로운 약의 치료효과를 무시하고 안전성 시험을 위해 수년간 시판을 막는 것도 환자들에게는 바람직하지 않다. 따라서 규제 당국에서는 회사로 하여금 시판 후 일정 기간동안 환자로부터 안전성 데이터를 수집하도록 하는 전략을 취하고 있다. 일반적으로 그러한 데이터 수집은 해당약물을 투여한 수천명의 환자에 대한 시판 후 조사연구의 형태를 취한다.

파. 소아에 대한 임상

의약품은 성인뿐만 아니라 소아에게도 사용되므로, 규제 당국은 성인으로부터 얻은 시험자료로부터 추정하는 것이 아닌 소아에 대한 시험의 필요성을 주장하고 있다. 소아에서의 약물의 약력학적, 약동학적 프로파일이 성인과는 다를 수 있다는 근거에 따른 이 주장은 점점 신뢰를 얻고 있다.

참고문헌

식품의약품안전청, 의약품등의 독성시험 기준 해설서


A S Verkman, Drug discovery in academia, *Am J Physiol Cell Physiol*, 286, 465-474 (2004)

Editorial, Frontiers in drug discovery, *Nature Chemical Biology*, 2(12), 645-646 (2006)

H P Rang, Drug Discovery and Development, *Churchil Livingstone* (2006)

S C Gad, Drug Safety Evaluation, *Wiley Interscience* (2009)

S Ekins et al., In silico pharmacology for drug discovery: applications to targets and beyond, *British Journal of Pharmacology*, 152, 21-37 (2007)



제2장
제조 및 품질관리

제2장 제조 및 품질관리

(Chemistry, Manufacturing and Control)

제조공정 개발은 제조 뿐 아니라 품질을 일정하게 유지할 수 있도록 생산 과정, 시험항목과 시험방법을 개발하고 설정하여야 한다. 다시 말하면 제조 및 품질관리는 초기 개발한 물질의 특성을 분석하고 개발한 물질과 동일한 품질과 물질을 생산할 수 있도록 특성을 분석하고 이중 일부 항목을 공정 중 시험, 원료의약품과 완제의약품의 기준 및 시험방법으로 설정하여 생산할 때마다 정해진 시험을 실시하여야 한다.

본 장은 의약품 개발과정과 허가 후 생산과정에서 중요하게 고려하여야 할 사항에 대하여 원료의약품의 특성분석과 제조, 완제의약품의 제형 개발, 품질관리 및 표준품, 용기마개 시스템, 안정성으로 나누어 간단하게 기술하고 있다.

원료의약품의 특성분석은 화학적 구조근거, 물리화학적 특성 항목에 대하여 시험방법을 설명하였고, 제조방법에서는 원료의약품의 합성, 발효, 추출에 대하여 간단하게 기술하였다. 제형개발에서는 제형의 종류에 따라 사용할 수 있는 첨가제 종류와 개발 시 고려사항을 설명하였다. 품질관리절에서는 확인, 순도, 함량시험 등에서 이용할 수 있는 시험방법의 종류, 원리 등을 설명하였고 개발 시 제출하는 자료요건을 설명하였다.

제1절 원료의약품의 특성 분석과 제조

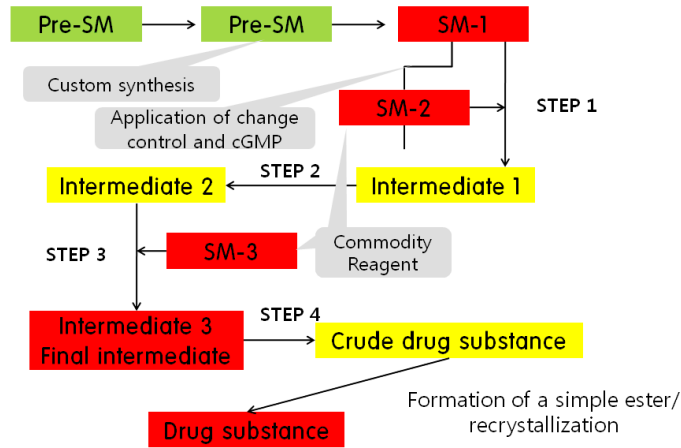
1. 원료의약품에서 출발물질의 정의 및 요건

원료의약품의 출발물질(Starting Materials, SM)²⁾³⁾은 제조에 사용되는 원료 중 원료의약품의 중요한 활성 잔기(active moiety)를 포함하거나, 합성과정 중에 활성 잔기를 형성할 수 있는 원료, 중간체, 또는 원료의약품 자체일 수 있다. 출발물질로써 갖춰야 하는 요건은 1) 시중에서 구입가능하거나 자체적으로 제조 할 수 있어야 하며, 2) 물질 명, 화학구조, 물리화학적 특성 등이 규명되어 있어야 하고, 3) 일반적인 제조과정(합성, 추출, 발효 등)에 의해서 생산할 수 있어야 한다. 개발초기에 출발물질을 선택함에 있어서 원료의약품 제조(합성)과정 순서도(그림 2-14)를 작성하는데, 이는 최적의 방법으로 약물 중간체 또는 최종제품을 제조하기 위한 여러 가지 요소들을 개략적으로 고려하기 위함이다. 또한, 최종 원료의약품에서 출발물질로 진행되는 합성 과정을 거꾸로 분석하여 의약품의 합리적인 합성반응과 경제적으로 유효한 출발물질 또는 중간체의 후보물질을 분석하여 의약품의 전반적인 합성반응을 쉽게 이해하는 데 도움을 준다.

2) ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients

3) FDA Guideline for submitting supporting documentation in drug application for the manufacture of drug substance

4) Graham T. Iling, Robert J. Timko, Linda Billett 'Drug substance starting material selection' PharmaTech. 32, 52-57 (2008)



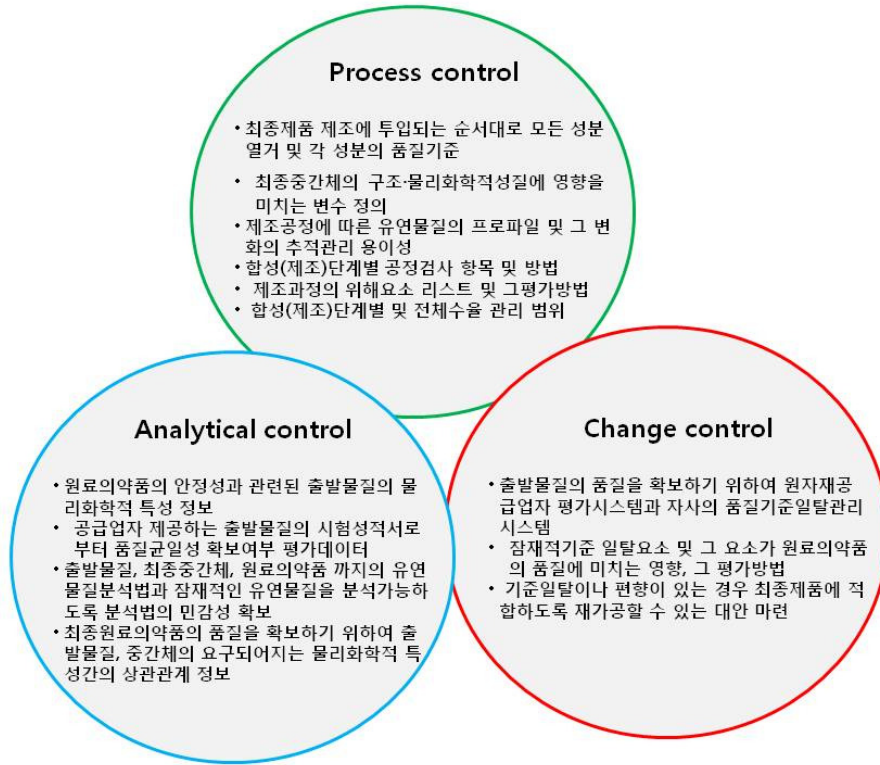
[그림 2-1] 원료의약품 제조(합성)과정 순서도의 예

2. 출발물질 및 합성방법의 선택⁵⁾

원료의약품 제조(합성)과정 순서도(예. 그림. 2-1)에서 출발물질 또는 출발물질부터 원료의약품까지의 일련의 합성방법 선택은 해당 화합물을 신속하게 확보하고 및 장기간 구입 가능성, 합성의 용이성, 반응단계마다 얻을 수 있는 생성물의 수율 등을 고려하여 효율성이 높아지는 방향으로 선택한다.

출발물질 또는 출발물질부터 원료의약품까지의 일련의 합성방법을 선택하는 데는 1) 출발물질로부터 완제품까지의 제조공정 관리, 2) 출발물질, 중간체, 최종 생성물의 품질균질성 확보 그리고 3) 중간체, 최종 생성물의 일탈 또는 기준일탈의 관리라고 할 수 있다. 이런 주요 인자를 관리함에 따라, 모든 제조배치에서 최종제품(원료의약품)의 규격(확인, 함량, 순도 등)에 부합이 되도록 제조와 품질관리가 가능하며, 가능한 아래의 데이터(그림. 2-2)를 확보해야 출발물질의 선택 폭이 넓어지고 다양한 제조공정을 고려할 수 있다.

5) Practical process research & development 제2장 합성방법 선택



[그림 2-2] 출발물질의 선택하기 위하여 확보해야 하는 데이터

3. 주요 핵심물질 또는 원료의약품의 특성분석⁶⁾⁷⁾⁸⁾

설정된 품질 기준에 적합한 완제품을 제조하기 위해서는 원료의약품의 출발물질, 제조과정에 만들어지는 중간체, 원료의약품의 중요한 공정변수와 구조적·이화학적 특성간의 상관관계에 대한 광범위한 정보를 연구초기에 충분히 확보해야 한다. 이는 출발물질의 선택, 연구개발 초기에 설정된 넓은 범위의 기준에서 최종 완제품을 적절하게 관리할 수 있도록 그 기준의 허용범위를 좁히는 데 매우 유용한 지표가 될 뿐만 아니라, 개발 후기 단계에서 직면하는 문제를 최소화할 수 있다. 따라서 의약품 개발단계에서 원료의약품의 특성분석 및 화학적 안정성에 대한 이해와 정보는 기본적으로면서도 가장 중요한 사항이라 할 수 있다.

6) Guideline for submitting Samples and Analytical Data for Methods validation

7) FDA Guidance for Industry: Analytical Procedurea and Method Validation(Draft)

8) Guidance on the chemistry of new active substances, CPMP (2004)

가. 화학구조의 근거

합성경로, 스펙트럼 분석, 이성체 존재 가능성, 입체화학(stereochemistry), 다형성 가능성 등의 정보에 근거하여 구조를 입증하여야 한다. 화학적 구조에 대한 근거로서 이성체(geometric isomerism(cis/trans, E/Z)), 키랄 센터(chiral center)의 수, 각 키랄 센터의 배열 등과 같은 분자의 입체화학적 논리를 포함하여야 한다. 의약품 개발에 사용될 원료의약품의 구조분석은 복잡한 분자구조를 가진 물질일수록 더욱 중요하다. 구조분석의 근거로서 다음의 정보를 활용한다.

- 이론값(theoretical value)을 이용한 원소분석
- 적외선 스펙트럼과 이의 분석/해석
- 핵자기공명 스펙트럼과 이의 분석/해석
- pH 의존적인 shift를 포함한 UV 특성에 대한 고찰
- 질량 스펙트럼과 이의 분석/해석과 결과에 대한 고찰
- 구조의 근거로서 합성과정에 대한 고찰
- 합성 중 주요한 중간체의 구조에 대한 근거(IR, NMR 등을 이용)
- 분자 구조의 단서가 되는 특징적인 화학반응
- X-ray 크리스탈로그래피와 이의 분석·해석과 결과에 대한 고찰
- 선광도(비대칭분자의 라세믹 혼합물인 경우 선광도 없음으로 증명)
- 상대분자질량(relative molecular mass)의 근거

나. 물리화학적 특성분석

(1) 다형성(polymorphism)

다형성이란 화학적 조성은 같지만 결정 구조, 즉 3차 구조적 정렬이 달라서 용점, 용해도, 흡습성 등의 성질이 다르게 나타나는 현상을 의미하며, 각각의 다른 성질을 나타내는 결정형을 ‘결정다형’이라고 한다. 이러한 성질은 완제의 약품의 가공성(processability), 안정성, 용출, 생체이용율에 영향을 미칠 수 있다.

다형성의 존재를 확인하기 위한 방법의 예로 다음의 것들이 있다.

- 용점(hot-stage microscopy 포함)
- 고체상 IR과 NIRs

- X선 분말회절(XRD, X-ray powder diffraction)
- 열분석(DSC, TGA, DTA 등)
- 라만 분광법
- 주사전자현미경(SEC, Scanning electron microscopy)
- 고체상 NMR

(2) 용해도

여러 온도와 용매에서 활성성분이 녹는 정도(mg/mL), 평형을 이루는 용액의 pH를 구한다. 용해도를 구하기 위해 사용한 시험방법에 대해서도 정리하도록 한다.

(3) 물리적 성질

입자크기, 용매화, 융점, 비등점 등에 관한 정보를 파악한다.

(4) pKa와 pH

특정 농도 용액에서 활성성분의 pKa와 pH를 구한다. 염형태의 성분인 경우 염기도 또는 산도를 구한다.

(5) 기타 특성⁹⁾

물리-화학적 특성 중 기름/물 분배계수, 옥타놀/물 분배계수, log P값, 색상 {색, 형상, 냄새, 맛, 물리적 상태(고체상태, 결정형 또는 무정형)}, 선광도, 생물학적 활성 등에 대한 정보를 수집하고, 단백질 원료의약품일 경우 등전점, 흡광계수, 고유의 스펙트럼 특성 등에 대한 정보를 수집한다. 기타 특이한 물리적 성질이 있다면 이에 대한 정보도 수집한다.

다. 불순물 프로파일

합성 중에 생길 수 있는 불순물로 간주되는 유연물질에 대한 정보를 수집한다. 유연물질의 기원, 불순물을 별도로 합성하였는지 여부, 구조적인 분석 데이터, 활성성분이 분해되는 경로, 불순물을 검출하기 위한 분석방법 등에 대한 정보를 정리하여야 한다. 불순물의 관리에 대해서는 원료의약품 품질관리를 위한 시험방법(제3절 2.-다.)을 참고한다.

9) Guidance for Industry - Drug Substance Chemistry, Manufacturing, and Controls Information, FDA, (2010)

4. 원료의약품의 제조방법¹⁰⁾

약물은 합성 또는 발효, 정제의 과정으로 생산된다. 제조와 합성의 적절한 관리를 위하여 출발물질, 반응시약, 시액의 순도와 품질, 중간물질의 공정 중 관리 확립, 분리레이션이 완료된 일관성 있는 제조과정, 적절한 최종 의약품 관리가 필요하다.

가. 합성

합성은 출발물질, 반응시약, 용매, 보조적 물질 관리를 하여야 한다. 약물의 특성으로 구조식(염상태 포함), 분자식, 분자량, 이성체(cis-, trans-, racemate, isomer, enantiomer.), 용해도, 분배계수(partition coefficient), 용액상태(pH, 해리 계수), 녹는점, 끓는점, 굴절률, 비중을 확인한다. 합성 과정은 반응물질의 구조(출발물질, 중간체), 3차 구조, 중간체, 용매, 촉매, 반응 시약이 빠지지 않도록 확인한다. 이 때 각 합성 단계별로 사용하는 기구, 반응물질, 용매, 촉매, 반응조건, 반응완료시 시험, 마무리와 분리 과정, 정제와 중간체 제거 과정, 수득율을 확인한다.

나. 발효

미생물이 생합성으로 생산하는 항생제 또는 일부 합성 물질이 이 방법으로 생산된다. 다른 제조방법과 마찬가지로 출발물질, 유기 화합물, 무기 화합물 등을 기재되고 관리하도록 한다. 미생물에 대하여 형태학적, 배양학적, 생화학적 특징을 포함하여 균주 확인, 분리, 배양방법, 계대한도 등을 확인하도록 한다. 배양이 끝나고 난 후 목적하는 약물을 추출, 정제, 확인하고 특성을 분석한다.

다. 기타 제조방법

합성과 발효 외에 식물이나 동물에서 추출하여 천연물을 얻는 방법과 천연물 또는 발효를 통해 얻은 물질에서 출발하여 합성하는 방법도 있다.

10) FDA : Guideline for submitting supporting documentation in drug application for the manufacture of drug substances

제2절 완제의약품 제형 개발

1. 목적

의약품의 제형화(formulation)는 약물의 용해도와 생체이용률(bioavailability)을 높이고, 안정성을 향상시키며, 목적하는 조직으로 이행을 돕는데 그 목적이 있다. 제형을 개발할 때는 약물자체와 첨가제의 물리화학적 특성, 무균 여부, 치료효과, 독성에 대한 정보를 기초로, 약물학적, 약동학적인 면을 고려하여 안정성을 유지하도록 한다.¹¹⁾

안정성에 영향을 주는 내적과 외적 인자는 다음과 같다.

- 내적 인자 : 약물-약물 상호작용, 약물-첨가제 상호작용
- 외적 인자 : 용기와 포장 재질의 접촉

예) 유리용기의 알칼리 용출, 코르크나 고무마개의 성분 용출, 금속성 재질의 중금속 용출, 다양한 저장 조건 : 물리적, 콜로이드성-물리적 변화, 화학적 변화, 미생물학적 변화

2. 투여 제형 종류

제형은 목적에 따라 분류할 때 다음과 같이 크게 나눌 수 있다.¹²⁾

- 제제 중 산소, 혹은 습기로부터 약물의 보호 : 코팅된 정제, 밀봉된 앰플
- 경구 투여 후 위액으로부터 보호 : 장용성 제제
- 맛, 냄새 등의 차폐 : 캡슐, 코팅된 정제, 향미 시럽
- 불용성이거나 난용성인 약물은 적절한 첨가제를 이용하여 액상형태로 조제 : 현탁제

11) Alexandre V. Lyubimov : Preclinical Development Handbook(ADME and Biopharmaceutical properties), Wiley, Chapter 17. Dosage formulation, 571-626, (2008)

12) 제제학 : 의약품 제형과 약물전달시스템, 신일북스, 84 (2009)

- 투명한 액상으로 제제화 : 시럽, 액제
- 다양하게 방출을 조절하여 시간에 따른 약리작용 조절 : 다양한 제어방출제제, 캡슐, 현탁제
- 국소 부위에 약효를 발휘할 수 있도록 외용제화 : 연고제, 크림제, 패취제, 점안제, 점이제, 비강제제
- 체강에 약물을 삼입 : 좌제, 질좌제
- 약물을 직접 혈관계로 주입 : 주사제
- 흡입하여 약효 발현 : 흡입제, 에어로솔제

3. 의약품 개발 초기 단계 고려사항¹³⁾

의약품을 개발하는 초기 단계에서는 체내 투여되고 순환하기 위한 약물용해도, 세포막 투과를 위한 분배계수, 용매에서 녹는 속도인 분배계수, 약물의 결정형 또는 무정형, 입자크기를 고려하는 물리적 상태, 안정성을 확인하여야 한다.

가. 약리학적 연구(Pharmacology study)

- (1) 약물 농도와 효과 사이의 상관관계, 작용기전, 인체에 미치는 영향 평가, 생물학적, 약물학적, 생리학적 상호 작용 평가가 기초되어야 한다.

나. 약동학적 연구(Pharmacokinetic study)

- (1) 약동학적 연구는 흡수, 분포, 대사, 배설 (ADME)을 평가하는 것으로 약리학적 관점과 독성학적 평가와 관련이 있다. 초기 연구에서는 단회 투여시 약동학적 지표, 용량증가, 생체이용율, 다회 투여시 약동학적 지표, 음식물 영향, 조직 분포, 뇌로의 흡수여부가 평가되어야 한다.
- (2) 초기에는 흡수 기전 : 약물의 용해도, 투과도(permeability rate-limit)를 평가하여야 한다.

13) Ping Li, Luwei Zhao : Developing early formulations: Practice and perspectives, International Journal of Pharmaceutics, 341: 1-19 (2007)

4. 제형 개발¹⁴⁾

제형 개발시 허가받고자 하는 의약품의 투여경로 및 사용목적에 고려한다. 제형은 비임상시험을 포함하여 개발 초기단계부터 허가를 위한 최종 의약품의 단계까지 변경사항을 기술할 수 있어야 하며, 원료의약품의 특성, 투여경로, 사용목적에 고려하여 선택한 첨가제 종류(표. 2-1)와 사용량을 개발하도록 한다.

[표 2-1] 첨가제의 목적별 종류(제제학 : 의약품 제형과 약물 전달 시스템, 신일북스(2009))

분류	목적	예시
정제 결합제	정제 과립에 분말입자의 집착 증진	글루코오스, 메틸셀룰로오스, 젤라틴, 옥수수 전분
정제 희석제	정제와 캡슐의 용적, 유동성, 압축성 증진	카놀린, 락토오스, 만니톨
정제 봉해제	큰 입자를 쉽게 분산 또는 용해되는 작은 입자로 봉해를 증진	전분, 알긴산, 아비셀
정제 유동화제	혼합분말의 유동성 개선	콜로이드성 실리카, 옥수수전분, 탈크
정제 활택제	전제 타정시 마찰 감소	칼슘 스테아레이트, 미네랄 오일, 스테아릭산,
항진균 보존제	진균 성장 억제	파라벤류, 벤조에이트류
항균 보존제	균 성장 억제	벤잘코늄, 벤질알코올, 치메로살
코팅제	약물의 방출양상 개선, 공기나 습기에 의한 분해방지, 쓴맛이나 냄새 차폐, 약물의 분해 방지	당의코팅:포도당액 필름코팅:HEC, HPC, HPMC 장용성코팅:CAP, 셀락
산성화제	액상제제에서 산성 유지하여 안정성 목적	초산, 시트르산, 염산, 질산
알칼리화제	액상제제에서 알칼리성 유지하여 안정성 목적	암모니아액, 탄산 암모늄, 디에탄올 아민, 모노에탄올아민, 염화칼륨, 탄산 나트륨, 붕산 나트륨, 수산화 나트륨
흡착제	물리적/화학적 방법으로 다른 분자를 자신 입자 표면에 부착	셀룰로오스, 활성탄
에어로솔 분사제	에어로솔 용기에서 압력을 생성시켜 약물 방출	이산화탄소, 디클로로디플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄,
공기치환제	안정성을 위하여 공기 대신 충전	질소, 이산화탄소

14) ICH Q8 : Pharmaceutical Development

항산화제	산화 방지	아스코르브산
완충제	pH 변화 방지	인산제일칼륨, 인산칼륨, 시트르염
킬레이트화제	안정한 수용성 금속 킬레이트 형성 물질	EDTA
착색제	액상 및 고형제제(정제와 캡슐)에 색소 입힐 때	적색 3호, 청색 2호
투명화제	여과보조제	벤토나이트
유화제	서로 섞이지 않는 용매 중 액체의 분산 유지 및 촉진	세틸알코올, 글리세롤 모노스테아레이트
보습제	연고나 크림제제의 건조 방지	글리세린, 프로필렌 글리콜
연화제	분말의 입자크기 감소위해 사용하는 액체	미네랄오일, 글리세린, 프로필렌 글리콜
연고기제	연고제를 위한 반고형 기재	라놀린
계면활성제	표면장력이나 계면장력을 감소시키기 위한 물질	염화 벤잘코늄, 폴리소르베이트 80,

5. 개발 초기 제형 개발과 용해도 증가¹⁵⁾

가. pH 조절

pH를 일정 수준으로 조절하기 위해 완충제를 사용한다. pH는 약물 용해도 및 용액상태에서 안정성을 결정하는 중요 인자로서, 약물의 자극성이나 침전 발생을 줄이고 유효성을 높이기 위하여 조절이 필요하다. 또한 강한 산성이나 염기성 완충액으로 완충효과를 높이는 것 보다는 적당한 pH 범위(pH 2-9)를 유지하도록 완충효과를 조절하고, 무엇보다 주사제로 개발하고자 할 때는 완충제의 용량을 줄이는 것도 고려하여야 한다.

나. 용해보조제

용해보조제는 난용성 약물의 용해도를 높이기 위하여 사용하는 것으로 물에 대한 용해성, 약물에 대한 용해성을 양쪽으로 가지고 있어야 한다. 약물이 경구투여되거나 주사제로 사용될 경우 막투과성과 독성도 고려하여야 한다. 예로

15) Ping Li, Luwei Zhao : Developing early formulations: Practice and perspectives, International Journal of Pharmaceutics, 341: 1-19 (2007)

DMSO의 경우 의약품 개발 단계에서 자주 사용 (high-throughput-screening) 되나 독성 때문에 외용제 (dermal application : penetration enhancer) 정도로 사용이 제한되어 있다.

용해보조제의 문제점 중 하나는 인체 투여된 후 침전을 형성한다는 것인데 이는 특히 정맥주사제의 경우 문제가 된다. 약물의 침전이나 입자 형성은 주사 부위에 고통을 유발하고, 혈전성 정맥염(thrombophlebitis), 비정상적 혈압 (erratic blood level), 불규칙하고 낮은 생체이용율로 이어질 수 있다.

이때 해결방법은 다음과 같다.

- 가능한 천천히 주사
- 해당 용해보조제 농도에서 약물 농도를 낮춤
- 계면활성제를 낮은 농도로 사용
- 계면활성제 사용

계면활성제와 교질입자(micelle)는 약물의 분해와 용해를 돕고, 침전을 방해하며, 약물방출을 돕는 역할을 한다. 계면활성제는 용액, 콜로이드(유제, 마이크로이멀전(microemulsion) 등), 캡슐/정제 등 많은 제형에서 낮은 농도로 사용된다.

계면활성제의 단점은 히스타민 분비, 심혈관계 부작용 등 전신 부작용과 소화기계 투과도 증가, P-glycoprotein 억제 등이 있다.

종류로는 폴리소르베이트(Tween 80, Tween 20), 캐스터 오일(Cremophor EL, Cremophor RH40, 60), 담즙(taurocholate, taurodeoxycholate, deoxycholate) 등이 있으며, 의약품 첨가제로 사용되고 있다.

다. 현탁화

동물시험시 많이 사용하는 제형으로 메틸 셀룰로오즈 (methyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose) 등을 사용한다. 안정성이 낮다는 단점(짧은 보관기간)이 있다.

나노현탁(nanosuspension)제는 약물 분해도와 생체이용율을 높이기 위한 개발된 제형으로, 안정성과 제조 일관성을 높이는 효과가 있다. 만드는 방법은 습식법(wet milling), 고압 균질화(high-pressure homogenization), 분사 건조(spray drying), 용매 침전(solvent precipitation), 초임계 유체 공학

(supercritical fluid technology)을 이용한다.

라. 유제

유제는 콜로이드성으로 영양수액에 많이 이용된다. 대두유, 레시틴, 글리세린 등이 기제로 이용되고 pH7±2로 조절된다. 제조방법은 일단 약물을 녹이고 강력하게 혼합(vortex)하거나 초음파(sonicate)로 만든다.

좀 더 진보된 형태로는 마이크로이멸전 형태가 있으며, 약물의 생체이용율을 높이기 위한 목적으로 개발되었다. 종류로는 SEDDS(self emulsifying drug delivery system), SMEDDS가 있으며, 이를 이용하여 사이클로스포린 A의 경우 생체이용률을 기존 30%에서 50%까지 증가되었다. 지방산, 모노-, 디-, 트리-글리세라이드와 그 유도체, 모노-, 디-프로필렌 글리콜 지방산 에스터, 폴리에틸렌글리콜 에스터 등을 사용할 수 있다.

마. 리포솜(liposome)

리포솜은 인지질 이중층 구조로 구성되어 친수기(hydrophilic)와 친유기(lipophilic)를 가지고 약물을 전달하는데 이용된다. 리포솜은 구조와 크기에 따라 세 가지(>500nm, >100nm, 20-100nm)로 구분된다.

6. 제형별 제조방법¹⁶⁾

시판되는 의약품 중 대표적인 제형인 산제/과립제, 캡슐제, 정제, 주사제의 제조방법을 다음에 간단하게 기술한다.

가. 산제와 과립제

(1) 개요

의약품으로 그 자체로는 사용이 제한적이지만, 다른 제형의 의약품을 제조하는데 분말화한 형태로 광범위하게 사용된다. 예로 가루로 한 약물을 분말화한 부형제와 다른 첨가제들과 혼합하여 정제와 캡슐제와 같은 고형제를 만들거나,

16) 제제학 : 의약품 제형과 약물전달시스템, 신일북스, 84 (2009)

용매나 용제에 녹이거나 현탁화하여 액상제제를 만들 수 있다. 또한 반고형기제와 배합하여 크림제와 연고제를 제조할 수도 있다.

(2) 산제

산제를 만들기 위하여 입자의 크기를 줄이기 위하여 분쇄하고, 두 가지 이상의 분말을 섞어 균일한 혼합하는 혼합, 혼화, 체혼화, 회전식 혼합 등의 과정을 거치게 된다.

(3) 과립제

과립은 작은 분말 입자의 가공된 응집물로 습식법과 건식법 두 가지 제조방법이 있다.

• 습식법

- 분말이나 분말혼합물을 습윤시켜 얻은 연합물을 일정한 크기의 체를 통과시켜 원하는 크기의 과립으로 만든 후, 건조대에서 열이나 공기를 이용하여 건조
- 장치의 원추형 부위에 입자를 넣고 분산, 현탁시키는 동안 액상 첨가제를 분체에 뿌리고 말려 일정한 크기의 과립이나 펠렛(pellet) 형성

• 건식과립법

- 건조한 분말이 롤러 압축기를 통과한 후 조립기를 통과
- 분말이나 분말혼합물을 강타기로 분말의 물리적 특성에 따라 압출하여 큰 정제나 슬러그를 만들

나. 캡슐제

(1) 개요

캡슐제는 젤라틴으로 만들어진 작은 캡슐 안에 약물과 첨가제를 충전해 놓은 고형제제로 외피의 구성에 따라 경질과 연질로 나누어 질 수 있다. 경구투여 제제로 휴대가 간편하고 식별이 용이하며, 복용이 편리하다는 장점이 있다.

(2) 경질캡슐

경질캡슐의 피막은 젤라틴, 백당, 물로 만들어 지고, 보통 13~16% 정도의 수분을 함유하고 있기 때문에 과도한 습도나 건조를 피해서 보관한다.

• 충전할 처방조성을 개발하여 제조하고 캡슐의 크기 결정

- 경질캡슐의 충전 예 : 분말 또는 과립, 펠렛 혼합물, 페이스트, 캡슐, 정제

- 충전
- 봉합
 - 연결 부위를 색깔이 있는 젤라틴밴드로 봉합
 - 연결 부위를 열 용접
 - 액상 습윤제를 이용하여 접촉부분에 녹는점을 낮춘 후 낮은 온도에서 열로 결합
- 세척 및 광내기

(3) 연질캡슐

피막은 글리세린 또는 소르비톨 같은 다가성 알코올을 첨가하여 탄력성을 준다.

- 평판법 : 바닥 평판에 젤라틴 피막을 깔고, 그 위에 약물용액을 붓고 다시 그 위에 한 장의 젤라틴 피막을 얹고 가압
- 로타리 다이법 : 액체 젤라틴이 리본형태로 만들어지고, 약물용액이 리본사이로 주입되어 캡슐을 형성하고 밀봉
- 왕복식 다이법 : 젤라틴 리본이 주머니 모양을 만들고 여기에 약물용액을 충전하고 밀봉

다. 정제

(1) 개요

정제의 경우 약용량이 정확하고, 사용 및 휴대가 간편하고, 대량으로 생산이 가능하기 때문에 가격이 저렴하다. 또한 코팅으로 쓴맛이나 냄새를 가릴 수 있다. 정제는 제조방법과 목적에 따라 압축정, 다중압축정(유핵정, 다층정 등), 당의정, 필름코팅정, 젤라틴코팅정, 장용정, 박갈정 및 설하정, 저작정, 발포정, 주형정, 습제정제, 주사정, 분포조제정, 즉시방출 정제, 속봉해정 또는 속용정, 서방출 정제, 질정이 있다. 일반적으로 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 착색제, 방향제 등의 첨가제를 사용한다.

(2) 압축정

- 습식과립법 : 가장 많이 사용
 - 원료성분의 칭량 및 혼합
 - 연합

- 조립
- 과립의 건조
- 정립
- 활택제 첨가 및 혼합
- 압축성형
- 건식과립법 : 분말혼합물을 압축하여 큰 조각으로 만들고 이를 다시 파쇄하거나 조립하여 과립 크기로 만든 후 다시 정형
 - 강타법
 - 롤러압축법
- 과립압축제정법
- 직법압축제정법

(3) 정제의 장애

정제의 캡핑, 쪼개짐, 라미네이션 등이 정제 제조과정 중 발생할 수 있다. 원인으로서는 고속생산으로 충전물질이 압축 후 충분한 결합시간을 갖지 못하거나, 압축 중 공기가 혼입되거나, 미분말의 혼합과잉, 과립의 지나친 건조, 결합제 부족, 활택제 과잉, 압축압력과 압축속도의 과대가 원인이 된다.

(4) 코팅

공기나 습기에의 노출로부터 약성분을 보호하고, 약물의 맛, 냄새를 은폐하고, 특별한 방출 특성을 부여하거나 상품가치 향상 및 제품간 구별을 하기 위하여 사용한다.

- 당의정 : 방수(필요시) 및 밀봉, 선피, 중피 및 최종 원형화, 본피 및 착색, 광내기의 단계로 제조된다. 공모양의 둥근 팬이 40° 각도에서 일정한 속도로 회전하여 정제가 서로 구르도록 돌려주면서 코팅액을 뿌려준다. 따뜻한 공기를 불어주어 코팅액이 빨리 마르도록 제조한다.

다. 주사제

주사제는 균이 존재하지 않도록 제조하는 것이 매우 중요한 제형으로 대소용량의 주사제, 관주액, 투석액이 있다. 주사 경로에 따라 가장 일반적인 정맥내, 근육내, 피내, 피하를 포함하여 관절강내, 활액강내, 척수강내, 척수액, 동맥 등에 주사할 수 있다.

주사제에서 가장 중요한 균을 없애거나 제거하는 방법은 증기멸균법, 건열멸균법, 여과멸균법, 가스멸균법, 이온조사멸균법 등이 있으며, 멸균 또는 제균은 반드시 무균 밸리데이션을 통하여 확인되어야 한다.

7. 제조방법 공정 개발¹⁷⁾

제조방법은 각 제형에 따라 제조공정의 선정, 관리, 설비, 공정 개선, 공정 밸리데이션을 하도록 한다. 이때 이화학적 특성과 미생물학적 특성을 감안하여 공정을 개발하고 공정 개발연구에서 확보한 지식을 활용하여 완제의약품 규격을 설정한다. 제조공정을 개발할 때 각 공정별 핵심 특성과 공정 엔드포인트(end point)를 관찰할 수 있는 측정시스템을 단계별로 설정하고 관리하면 해당 공정을 모니터링하고 조정하는데 도움이 될 뿐 아니라, 리스크 관리 도구와 연계하여 미래의 제조 및 공정 개선을 뒷받침할 수 있는 자료로 구성될 수 있다.

17) ICH Q8 : Pharmaceutical Development

제3절 원료의약품 및 완제의약품의 품질관리

제조 및 품질관리(Chemistry, Manufacturing and Control)는 의약품의 개발 단계에 따라 각각의 단계별로 요구되는 품질수준에 도달한 의약품을 공급할 수 있도록 계획하여야 한다. 제3절에서는 제조 및 품질관리 부분의 기본적인 3단계인 1)원료의약품의 개발 2)제제 개발 3)품질관리를 위한 분석법 개발 중 의약품의 개발 시 각 단계별로 도달해야할 의약품 품질 수준에 대한 개념과 원료 및 완제의약품 품질관리를 위한 기준 및 시험방법의 개발에 관한 내용을 간략하게 소개한다.

1. 개발 단계별 원료의약품 및 완제의약품의 품질수준¹⁸⁾¹⁹⁾

가. 비임상, 임상약리시험 단계의 제조 및 품질관리

비임상 및 임상약리시험 단계에서 제조 및 품질관리(표. 2-2)의 목적은 해당 시험에 적합한 형태 및 품질의 신약후보물질을 충분하게 확보하는 것이다. 개발 초기단계에서 직면하는 가장 흔한 문제점 중 하나는 충분한 원료의약품을 확보하지 못한다는 점이다. 원료의약품의 확보는 약물공급의 선결조건일 뿐만 아니라, 제제개발 이전단계, 제제개발 단계, 후보물질의 물리화학적 특성분석, 분석방법개발, 표준물질확립 등에 있어서도 기본적으로 갖추어야 할 중요한 사항이다.

[표 2-2] 비임상, 임상약리시험 단계의 제조 및 품질관리 고려사항

원료의약품	비임상 단계에서는 화합물에 대한 현상태의 지식과 제조기술에 기반하여 실험실적 규모로 원료의약품의 생산을 시작한다. 비임상의 마지막 단계에서 원료의약품 생산규모를 증가시켜 GMP에 따라 생산할 수 있는 파일럿 규모이상의 제조소로 이전하는 것이 좋다. 비임상 및 최초인체임상연구(first in human) 연구에 사용하는 원료의약품을 각각의 배치로 생산할 것인지 하나의 배치로 생산할지는 회사의 제조 및 품질관리 전략에 따라 결정한다. 하나의 배치로 생산할 경우 임상시험에 진입하는 ‘fast track’이 될 수도 있다.
--------------	---

18) Drug and device development guide, Medicon Valley Academy (2005)

19) FDA : INDs for Phase 3 and Phase 3 Studies, FDA

완제의약품	<p>의약품개발 초기단계에서 완제의약품의 개발연구는 비임상과 초기임상(임상약리)시험에 적합한 제형의 개발이다. 이때 제형 개발 시에는 1차 포장재질도 포함하여야 한다. 1상 임상시험에 적합한 제형이 완료되면, 완제의약품의 생산규모를 GMP quality에서 생산할 수 있는 파일럿규모 이상의 제조시설로 옮겨 생산하는 것이 바람직하다. 이때 안정성시험을 시작하여 1상 임상시험 기간 동안의 완제의약품에 대한 안정성을 확보하여야 한다.</p>
분석법의 개발	<p>원료의약품의 물리화학적 특성 연구를 기반으로 분석법 개발을 시작한다. 분석법은 확인, 함량, 순도시험을 포함하여야 한다. 분석법이 변경되거나, 이후에 다시 개발될 경우에는 원료의약품과 완제의약품 모두의 품질에 변화를 가져올 수 있으므로 이에 대한 근거와 타당성 연구가 병행되어야 한다.</p>

나. 용량설정 임상시험 단계의 제조 및 품질관리

이 단계에서 제조 및 품질관리의 목적(표. 2-3)은 유효성 평가를 위한 인체시험을 위하여 GMP에 적합한 약물을 확보하는 것이다. 또한 비임상시험을 위한 의약품의 공급도 유지하여야 하며, 제조 및 품질관리 개발은 최종 목표인 실생산 규모로 배치크기를 증대(scale up) 할 수 있도록 계획한다.

[표 2-3] 용량설정 임상시험 단계의 제조 및 품질관리 고려사항

원료의약품	<p>원료의약품의 순도 프로파일을 확립하여야 하며, 비임상시험 결과에 근거해 임상시험의 안전성을 확보하기 위해서는 최초인체임상연구 연구 및 주요 비임상시험에 사용된 첫 번째 배치와 항상 비교하여 동일한 품질이 유지된다는 것을 확인하여야 한다. 새로운 불순물이 발견되거나 순도 프로파일이 변경된 경우에는 안전성독성 시험을 다시 실시해야 하는 경우도 있다. 원료의약품과 주요 중간체에 대하여 안정성시험을 시작하고 이를 문서화한다.</p>
완제의약품	<p>실험실규모의 완제의약품 개발을 진행하다가 용량설정 임상시험에 사용될 제형이 개발되면 GMP 수준에서 생산할 수 있도록 적어도 파일럿 규모의 생산시설로 옮겨서 생산한다. 앞으로 진행될 치료적확증 임상시험에 사용될 시험약의 안정성 및 시판제품의 자료 확보를 위하여 장기보존 안정성시험을 시작한다. 또한 완제의약품 및 임상시험에 사용될 위약의</p>

	제형을 개발하고 생산한다.
분석법의 개발	용량설정 임상시험에 사용된 원료의약품과 완제의약품을 분석하는 시험방법 또한 밸리데이션을 실시하여 품질을 보증하여야 한다. 이 단계에서는 개발 중인 분석법의 개발을 완성하여 확정함으로써, 치료적확증 임상시험 단계에서는 완전하게 밸리데이션된 시험법을 사용할 수 있도록 한다. 새로운 시험방법을 도입하려고 할 때, 이전의 시험방법과 비교시험을 실시하여 변경에 대한 타당한 근거를 마련한다. 또한 주요한 첨가제에 대한 분석법의 개발이 필요하며, 첨가제의 물리화학적 특성에 맞도록 시험방법을 개발하고 밸리데이션을 실시한다.

다. 대규모(Large scale) 3상 임상시험을 실시하기 위한 품질관리

대규모 3상 임상시험을 실시하기 전에는 원료의약품 및 완제의약품의 규격, 시험방법, 시험방법 밸리데이션, 순도분석 등 품질에 관한 모든 사항이 확립되어야 한다.

라. 각 임상시험 단계별로 제출해야하는 품질관련 서류

임상시험 단계별로 사용되는 의약품의 확인, 순도, 역가, 품질을 확인할 수 있는 충분한 정보를 제출해야하지만, 이러한 정보의 양은 시험단계, 시험기간, 투여형태, 기타 정보의 수준에 따라 달라질 수 있으므로, 제출서류 요건은 표(표. 2-4)를 참고한다.

[표 2-4] 임상시험 단계별 원료의약품 및 완제의약품에 대한 품질관련서류 제출기준²⁰⁾

	임상약리시험(1상)	치료적 탐색 임상시험(2상)	치료적 확증 임상시험(3상)
원료의약품			
일반적 특성	명칭, 구조 및 구조결정, 물리화학적, 생물학적 성질에 대하여 간략하게 기재하고 이에 대한 근거자료 제출	명칭, 구조 및 구조결정, 물리화학적, 생물학적 특성 및 기타 중요한 특성에 대해 기재하고, 이전에 제출되었던 자료의 추가 및 변경정보 제출	명칭, 구조 및 구조결정, 물리화학적, 생물학적 성질에 대한 전반적인 기술, 용해도, 흡습성, pH, 용점 및 열분석치, 해리정수, 분배계수 및 분배비, 결정다형, 선광도, 이성체 등
제조원	제조원의 명칭과 주소	제조원의 명칭과 주소, 변경정보	
제조방법	제조과정에 대해 간략하게 기술	제조과정흐름도, 출발물질, 중간생성물질, 최종 원료의약품의 분석	
순도	미지의 불순물을 포함하여 간략하게 기재	제조경험, 안정성, 안전성기준을 근거로 불순물 기준설정 및 안전성자료(해당시)	
규격	확정된 규격을 요구하지 않음 확인, 함량, 순도 보장을 위한 규격을 간략히 설명	예비규격- 확인, 순도(불순물포함), 함량을 포함하여 추가기준 설정	자세한 기준 및 시험 방법을 설정
시험방법	분석법의 개요	원료의약품 특성 확인을 위해 사용된 시험방법	시험방법 및 변경사항
시험방법밸리데이션	꼭 제출할 필요 없음	밸리데이션 요약서	
배치분석	대표배치의 CoA 또는 배치분석 결과의 요약표	대표배치의 CoA 또는 배치분석 결과의 요약표	
기준설정근거	분석자료를 제출	기준설정 근거 분석자료를 간략하게 기술	
표준품	꼭 제출할 필요 없음	시험에 사용한 표준품 및 배치분석 제출	
용기 및 포장	1차포장재	1차포장재 및 변경사항	
안정성요약 및 결론	안정성기준과 시험방법, 결과를 간략히 기술	시험항목, 시험방법, 허용기준, 각시험항목별시험 간격, 보관조건, 시험기간 포함하여 기술	
안정성자료	상세한 안정성자료는 필요하지 않음	실시한 시험의 종류 및 시험결과를 요약기재	
임상시험용의약품			
원료약품분량 및 그분량	주성분 및 첨가제의 명칭과 규격	각 성분별 배합목적, 성분명, 규격, 분량 기재	
제형개발사유	간략하게 기재	부형제 설정근거포함	

20) 식품의약품안전청 : 임상시험에 사용되는 의약품의 품질평가가이드라인

제조원	위약 및 대조약의 제조원 명칭과 주소	위약/대조약 제조원 명칭과 주소 및 변경사항	
배치조성 및 제조방법	제조과정 흐름도 및 원료약품 목록	의약품제제의 제조방법 기재요령에 따라 제조방법 기재	
첨가제관리	국내 사용례가 없는 첨가제의 경우, 첨가제에 대한 물리화학적성질, 독성, 배합목적 및 용도, 안정성자료 제출	첨가제의 기준 및 시험방법, 제조, 품질관리정보, 기허가사항여부, 사용례가 없는 첨가제 해당자료	
규격	확정된 규격을 요구하지 않음 확인, 함량, 순도 포함	예비규격설정 확인, 순도, 함량을 포함하여 추가규격 설정	모든 시험항목에 대한 기준 및 시험방법 기재
시험방법	분석법 개요	시험방법 및 변경사항	
시험방법 밸리데이션	꼭 제출할 필요 없음	밸리데이션 요약서	
배치분석	대표배치의 CoA 또는 배치분석 결과의 요약표	대표배치의 CoA 또는 배치분석 결과의 요약표	
순도	불순물 규격을 간략히 설명	불순물 정보 기재, 안전성자료	
기준설정근거	분석자료를 제출	기준설정 근거에 대하여 간략하게 기술	
표준품	원료의약품과 동일하면	생략할 수 있음	
용기 및 포장	1차포장재에 대해 기재		
안정성요약 및 결론	안정성기준, 시험방법, 결과를 간략히 기술	시험항목, 시험방법, 허용기준, 각시험항목별시험 간격, 보관조건, 시험기간 포함하여 기술	
안정성자료	상세한 안정성자료는 필요하지 않음	실시한 시험의 종류 및 시험결과를 요약기재, 사용기한 설정	

2. 원료의약품 및 완제의약품의 분석법 개발²¹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾

가. 기준

기준이라 함은 설정된 시험방법에 따라 시험하였을 때 적합하다고 인정할 수 있는 한도, 범위를 말한다. 기준에 적합하다 함은 설정된 분석방법에 따라 시

21) 식품의약품안전청 : 의약품제제의 제조방법 기재요령 제정안, (2009)

22) ICH Guideline Q6A Specifications Test procedures and acceptance criteria for new drug substance and new drug products

23) 식품의약품안전청 : 의약품의 기준 및 시험방법 해설서

24) 식품의약품안전청 : 의약품 등 시험방법 밸리데이션에 대한 가이드라인 적용을 위한 해설서

험하였을 때 원료의약품 또는 완제의약품이 설정된 기준을 충족시킨다는 말이다. 기준은 매우 중요한 품질의 표준으로서 회사에서는 기준을 설정하고 기준 설정의 근거를 제시하여야 한다. 일반적으로 허가사항으로서의 기준 및 시험방법은 출하 전 시험으로서 적용하며, 그 외에 공정 중 시험(in-process control), 출하승인규격(release specification) 등 시험항목, 기준 및 시험방법을 회사 자체적으로 별도 설정하여 출하 전 시험보다 좀 더 엄격하게 관리하는 것이 바람직하다.

나. 기준 설정 근거

기준을 처음 설정할 때는 각각의 시험방법과 각 허용기준에 대하여 근거를 제시한다. 근거자료로서 관련 개발 중 현재까지 생산한 모든 배치 분석결과(3배치 분석자료 포함) 및 가속 및 장기 안정성시험결과, 약전기준, 독성시험 및 임상시험에 사용된 원료의약품 및 완제의약품의 시험데이터 등을 고려한다. 그 외에도 제조 및 분석상의 예상 편차 범위를 고려하여야 한다.

만약 여러 개의 제조소에서 생산하려고 계획할 경우에는 각 제조소에서 얻은 시험결과들에 근거하여 초기 기준 및 시험방법을 설정할 수 있다. 기준 및 시험방법을 설정할 때 하나의 대표 제조소로부터 얻은 데이터를 근거로 할 수 있으나 이때에도 나머지 제조소에서 생산된 제품들은 모두 설정된 기준에 적합하여야 한다. 함량과 불순물한도에 대해서도 개발연구에서 얻은 데이터와 시판용 생산 배치로부터 얻은 원료의약품 및 완제의약품의 안정성 데이터들에 근거하여야 한다.

다. 원료의약품 품질관리를 위한 시험방법

공통적으로 설정해야 하는 시험항목	추가적으로 설정해야하는 시험항목
성상, 확인시험, 정량법, 불순물	물리화학적성질, 입자도, 결정다형성, 이성체시험, 수분함량, 무기불순물, 미생물 한도시험 등

(1) 원료의약품에 공통적으로 설정하여야 하는 시험항목

원료의약품에 공통적으로 필요한 시험 항목은 성상, 확인, 정량, 불순물(순도) 등이며, 각 시험항목에 대한 자세한 사항은 아래와 같다. 새로운 분석 기술이 지속적으로 개발되고, 기존의 기술도 계속 변형되고 있으므로, 이와 같은 기술은 타당성을 입증한 후 사용한다.

(가) 성상

원료의약품의 상태(고체, 액체 등), 색에 관한 정성적인 설명을 말하며, 보관 중 성상에 변화가 있다면 이를 조사하고 적절한 조치를 취하여야 한다.

(나) 확인시험

확인시험은 유사구조를 가진 화합물들이 혼재할 수도 있는 상황에서 목적하는 성분만을 골라낼 수 있도록 특이적이어야 한다. 신약성분의 경우에는 크로마토그래프 상 하나의 유지시간만을 확인하는 것은 특이적이라고 볼 수 없으며, 두 가지의 크로마토그램을 이용하여 두 가지 서로 다른 원리의 시험을 하나의 시험방법으로 조합(예-HPLC/UV diode array, HPLC/MS, GC/MS)하여 실시할 수 있다. 원료의약품이 염의 형태인 경우, 염 자체에 특이적인 시험방법이라면 이를 확인시험에 적용할 수 있다. 광학활성이 있는 경우 특이적인 확인시험 또는 키랄 분석이 필요할 수 있다.

(다) 정량법

원료의약품의 함량을 측정할 수 있는 특이적, 안정성 지시방법(stability-indicating procedure)을 선택한다. 많은 경우에 주성분의 함량 측정과 불순물 정량에 동일한 시험방법을 적용하기도 한다. 측정하고자 하는 성분에 비 특이적인 시험방법을 선택하고자 하는 경우 특이성을 확인할 수 있는 보조적인 시험방법이 추가적으로 사용되어야 한다. 예를들어, 적정법을 정량시험으로 설정하였을 때는 불순물 정량을 위한 한개 이상의 정량법과 적절한 테스트를 함께 사용한다.

(라) 불순물

불순물은 유기, 무기 불순물 및 잔류용매를 포함한다.

의약품 개발 중에 얻은 데이터를 기반으로 유의미한 불순물 한도를 외삽할 수 있다¹⁷⁾. 원료의약품의 제조, 정제 및 보관 동안 발생하는 실제적이고 잠재적인 불순물을 모두 분석하여야 한다. 신약성분의 경우 불순물을 검출하기 위해 실시한 실험결과도 분석 정리하여야 하며, 이때 개발과정에서 제조

된 배치와 판매용 배치의 실험결과, 그리고 보관 중에 발생할 가능성이 있는 불순물을 파악하기 위해 실시한 가혹시험결과를 포함시킨다. 각 유연물질의 근원, 검출된 분석절차 및 유연물질의 기재(Reporting), 화학구조의 제출(Identification) 및 안전성 입증자료 제출(Qualification)여부를 파악하고 그 확인과정에 사용된 방법 등을 문서화한다. 판매용 원료의약품 배치의 불순물 프로파일을 개발단계의 것과 비교하여 차이가 있다면 그에 대한 설명을 추가한다. 유기 불순물은 합성과정 중의 화학반응에 근거한 과학적 기반에서 정리하여야 하며, 무기불순물은 일반적으로 약전시험법 또는 기타 시험방법을 이용하여 검출, 정량하고, 허용기준은 약전 표준품 또는 알려진 안전성 데이터에 근거하여 설정할 수 있다.

(2) 추가적으로 설정하여야 하는 시험

공통적으로 설정하여야 하는 시험항목 외에도 원료의약품의 특성을 고려하여 물리화학적 성질, 입자도, 다형성, 키랄성, 수분함량, 무기불순물, 미생물 한도 시험 등 추가적인 시험항목을 설정한다. 원료의약품의 품질에 영향을 줄 수 있는 시험항목들은 반드시 포함되어야 한다.

(가) 물리화학적 성질

물리화학적 성질은 수용액의 pH, 용점, 굴절률 등을 포함한다.

(나) 입자도

정제 또는 현탁액으로 제제화할 원료의약품의 입자도는 용출률, 생체이용률 및 안정성에 큰 영향을 미칠 수 있으므로, 이러한 경우에는 입자도의 기준과 시험방법을 설정한다.

(다) 결정다형성

물리적 성질에 차이가 있는 다른 결정형(다형성은 용매화(solvation) 또는 수화(hydration)를 포함하기도 함)을 가진 원료의약품의 경우 품질이나 성능에 영향을 줄 수 있으며, 완제의약품의 성능, 생체이용률 또는 안정성에 영향을 주는 경우에는 적절한 고체상을 규정하여야 한다. 일반적으로 용점, 고체상IR(solid state IR), X-선 파우더회절(X-ray powder diffraction), 열분석법(thermal analysis procedure), 고체상 NMR(solid state NMR) 등을 이용하여 개발한 원료의약품이 다형성을 가지고 있는지 여부를 확인한다.

(라) 이성체시험

단일 광학 이성질체로 개발된 약효성분인 경우, 확인시험은 광학 이성질체와 라세미 혼합물을 모두 식별할 수 있어야 한다. 라세미산염 대신 광학 이성질체가 있을 가능성이 높은 경우 또는 결정화 과정으로 의도하지 않았던 비라세미 혼합물이 생산될 수 있을 때는 광학 특이적 확인시험을 출하/인수 승인 시험에 포함시키는 것이 바람직하다.

(마) 수분함량

원료의약품이 흡습성이거나 수분에 의하여 분해되는 성질이 있거나, 화학당량 수화물인 경우 수분함량 측정을 반드시 고려하여야 한다. 허용기준은 수화 또는 흡습의 영향에 대한 데이터에 근거하여 타당성을 증명한다. 경우에 따라서는 건조감량 시험이 더 적합할 수도 있겠으나, Karl Fischer 법과 같이 수분 특이적인 방법이 권장된다.

(바) 무기불순물

촉매 등 무기불순물의 기준 및 시험방법을 포함시킬지 여부는 의약품의 개발단계에서 제조방법에 근거하여 판단하여야 한다. 회분/강열잔분의 기준 및 시험방법은 약전에 수재된 바에 따라야하며, 기타 무기 불순물은 원자흡광광도법(AAS)등 적당한 시험방법을 적용한다.

(사) 미생물한도시험

호기성 미생물의 총균수, 효모 및 곰팡이의 총균수, 특정미생물(예, 황색포도상구균, 대장균, 살모넬라, 슈도모나스 등) 부재 기준을 규정한다. 이들 미생물의 확인은 약전의 시험법에 따라서 하고, 허용기준은 원료의약품의 성질, 제조방법, 완제의약품의 농도 등에 근거하여 결정한다. 원료의약품을 무균제조할 때는 무균시험이 적절하며, 주사제를 만들기 위한 원료의약품일 경우에는 엔도톡신 시험이 더 타당하다.

(3) 시험방법 밸리데이션

시험방법 밸리데이션은 실제로 적용하기에 적합한지를 평가하는 일련의 과정이다. 밸리데이션을 시행하여 확립된 시험방법은 시험자가 시험조건을 재현하여 일관성있는 결과를 확보할 수 있도록 상세하게 기술하고, 특히 시험과정에서 주의가 요구되는 부분을 설명한다. 다만, 공정서 수재 시험방법의 경우에

는 시험과정을 상세하게 설명하지 않고 해당 시험방법을 인용할 수 있다. 일반적으로 모든 시험방법은 밸리데이션이 완료된 시험방법을 적용하여야 하며, 이는 공정 중 시험, 출하승인, 안정성시험에 적용되는 시험에 모두 해당된다.

(4) 표준품

정량, 확인 또는 순도시험에서 표준으로 사용하기 위해 만든 성분을 표준품(Reference standard)이라고 하며, 표준품은 용도에 적절한 품질을 구비하여야 한다. 일상적인 목적이외의 용도에 사용할 경우에는 추가적인 방법으로 목적 용도에 적합한지 특성분석 및 평가를 실시한다. 정량시험용 신약성분의 표준품인 경우에는 불순물을 적절히 확인하고 관리하여야 하며, 순도를 정량적 방법으로 측정하여야 한다.

라. 완제의약품 품질관리를 위한 시험방법

공통 시험항목	추가 시험항목	
성상, 확인시험, 정량법, 불순물	정제와 경질 캡셀	용출시험, 미생물한도, 봉해시험, 경도/무름도, 제제균일성시험, 수분함량시험 등
	경구용액제	용출시험, 알코올함량, 입자크기분포, pH, 추출물, 재분산성, 재구성시간, 수분함량, 미생물한도시험, 제제균일성시험, 항산화 보존제 함량, 향미생물 보존제 함량, 분산성, 유동학적 특징 등
	주사용제제	엔도톡신/발열성물질, 수분함량, 삼투압농도, 전달시스템의 기능성시험, 무균시험, 제제균일성시험, pH, 미립자시험, 향미생물 보존제 함량, 추출물, 입자분포도, 재분산성, 재구성 시험 등

(1) 공통적으로 설정하여야 하는 시험방법

일반적으로 모든 완제의약품에는 다음의 시험과 기준 항목을 기본적으로 설정한다.

(가) 성상

제품의 정성적(예, 크기, 형태, 색상 등) 상태를 규정한다. 이런 특성이 제조

또는 보관 중에 변하는 경우, 이러한 변화를 조사하고 적절한 조치를 취한다.

(나) 확인시험

확인시험은 완제의약품 중에 존재하는 약효성분을 확인하는 것이며, 존재 가능성이 높은 긴밀한 관계의 화합물들을 구분하여 확인할 수 있어야 한다. 확인시험은 IR법과 같이 약효 성분에 특이적이어야 한다.

(다) 정량법

신약의 경우 함량을 결정하는 특이적인 안정성 지시 분석방법이 포함되어야 한다. 많은 경우에 약효 성분의 함량시험법과 불순물의 정량시험에 동일한 방법(예, HPLC)을 채택할 수도 있다. 함량균일성시험 방법이 정량시험용으로도 적절하다면, 새로운 의약품의 함량 균일성 시험결과를 의약품 함량 분석에 활용할 수 있다. 적정법으로 약효성분을 분석한다면, 함량시험과 적합한 불순물 시험을 함께 활용할 수 있다. 첨가물이 비특이적인 정량법을 간접한다는 증거가 있다면 특이적인 방법을 채택하여야 한다.

(라) 불순물

유기 및 무기 불순물과 잔류용매에 대한 내용이 포함되어야 한다. 약효성분의 분해에 의해 발생하는 유기 불순물과 의약품 제조공정 중에 발생하는 불순물을 모니터링해야 한다. 개개의 지정 분해산물 별로 허용기준을 정해야 하며, 확인 분해 산물과 미확인 분해 산물, 그리고 총 분해산물을 모두 포함한다. 주성분의 합성과정에서 나오는 공정 불순물은 보통 주성분 시험과정에서 관리하고, 총 불순물 기준에 포함시키지 않기도 하나, 합성불순물이 분해 산물이기도 한 경우에는 그 수준을 모니터링하고 총 분해산물에 포함시킨다.

(2) 제형별로 고려하여야 하는 시험방법

일반적으로 신규의약품의 경우에는 추가적인 시험과 허용기준이 포함되어야 한다. 내용고형제, 내용액제, 주사제 의약품의 경우 설정을 고려하여야 할 시험항목을 아래와 같이 제시하고자 한다. 기타 제제학적 시험항목에 대하여는 의약품의품목허가·신고·심사규정 별표13(표. 2-5)을 참고한다.

(가) 정제(제피정 및 나정)와 경질 캡셀

- 용출시험 : 내용고형제 규격에는 일반적으로 의약품부터 약효성분의 방출을

측정하는 시험이 포함된다. 속효성 제품(BCS class I과 III)인 경우에는 일점 측정법이 일반적이거나, 변형 방출제제인 경우 적절한 시험조건과 검체채취방법을 확립하여야 한다.²⁵⁾ 용출속도의 변화가 생체이용률에 의미있는 영향을 주는 것으로 밝혀진 속효성 의약품인 경우, 부적합한 생체이용률의 배치를 식별할 수 있는 시험조건을 개발하여야 한다.

- 미생물한도 : 미생물한도시험은 품질보증과 GMP의 특성요소로 간주된다. 일반적으로 제조에 앞서 제조용 원료에 대해서 미생물한도시험을 하거나, 밸리데이션을 통해 제조공정이 미생물 오염이나 증식 리스크를 갖고 있다고 밝혀진 경우를 제외하고는, 완제의약품에 대하여 미생물한도시험을 실시하는 것이 바람직하다.
- 그 외에도 봉해시험, 경도/무름도, 제제균일성시험, 수분함량시험 등의 항목 설정을 고려한다.

(나) 경구용 액제(건조시럽제 등 용시조제하여 액제로 투여하는 산제)

- 용출시험 : 내용 현탁액 및 재현탁용 건조 파우더 제품에 대해 용출시험과 허용기준을 포함시키는 것이 적절할 수 있다.
- 알코올함량 : 원료약품 분량에 알코올 함량이 명기되는 경우에는 알코올 함량 시험을 실시한다.
- 입자크기분포 : 내용 현탁액인 경우에 입자크기 분포시험과 정량적 허용기준이 필요할 수 있으며, 개발 데이터를 근거하여 용출시험이나 입자크기 분포시험의 필요성을 결정한다. 이들 제품이 개발과정에서 신속하여 약효성분을 방출하는 특성이 일관되게 증명된 경우, 규격에서 입자크기분포시험을 삭제할 수도 있다. 제품 개발 과정에서 입자의 크기 증가 가능성을 조사하여야 하며, 이 실험결과를 고려하여 허용기준을 정한다.
- pH : 해당되는 경우에는 pH 허용기준을 제시하여야 하며, 예정 허용범위의 타당성을 증명해야한다.
- 추출물 : 일반적으로 개발 및 안정성 시험 데이터를 통해 용기/마개 시스템의 추출물이 적합하고 안전한 것으로 증명된 수준 이하로 일관되게 나타난다는 점이 증명된다면, 이 시험 항목의 삭제도 가능하다.
- 재분산성 : 보관 중에 침전이 생기는 내용현탁액인 경우 재분산성 허용기준이

25) 식품의약품안전청 : 경구용의약품의 용출규격 설정 가이드라인

필요하다.

- 재구성시간 : 재구성시켜 투약하는 건조과우더 제품의 재구성시간 기준을 정한다. 희석액의 선정이유를 제시한다.
- 수분함량 : 재구성이 필요한 내용제품인 경우에 수분함량시험과 허용기준을 제시한다. 흡수된 습기나 수화수분에 의한 영향을 제품개발과정에서 적절하게 밝힌 경우에는 건조감량시험만으로 충분할 수 있다.
- 그 외에도 미생물한도시험, 제제균일성시험, 항산화 보존제 함량(출하승인시험 또는 공정 중 시험으로서 실시), 항미생물 보존제 함량, 분산성, 유동학적 특징(점도/비중) 등의 항목 설정을 고려한다.

(다) 주사용 제제

- 엔도톡신/발열성물질 : LAL시험 같은 방법을 활용한 엔도톡신 시험과 허용기준을 규격에 포함시켜야 한다. 타당한 근거를 제시한 경우에는 엔도톡신 시험 대신 발열성 물질 시험을 할 수도 있으나, 엔도톡신시험이 권장된다.
- 수분함량 : 비액상 주사제 및 재구성용 주사제 제품인 경우 수분함량 시험과 허용기준을 포함시켜야 한다. 흡수된 습기나 수화수분에 의한 영향을 제품 개발과정에서 적절하게 밝힌 경우에는 건조감량 시험만으로도 충분할 수 있다.
- 삼투압농도 : 제품의 염도가 명기되는 경우에는 삼투물 농도의 적절한 관리를 실시하여야 한다. 개발 및 밸리데이션 과정에서 얻은 데이터를 이용하여 이 방법을 공정 중 시험항목, 약식시험 또는 직접 계산하는 방식으로 할 지 정할 수 있다.
- 전달시스템의 기능성시험 : 프리필드 시린지, 자동 주사 카트리지 또는 그와 유사한 것에 충전한 주사제에 대해서는 약물 전달 시스템의 기능성과 관련한 시험과 허용기준이 있어야 한다. 여기에는 주사성, 압력, 밀봉 완전성 시험과 텀 캡 제거력, 피스톤 방출력, 피스톤 이동력, 파워 인젝터 기능력 등의 항목이 포함된다.
- 그 외에도 무균시험, 제제균일성시험, pH, 미립자시험, 항미생물 보존제 함량, 추출물, 입자분포도(경구용 액제 참조), 재분산성, 재구성시간 등의 항목 설정을 고려한다.

[표 2-5] 제제학적 시험항목

시험항목 \ 제형	경피 흡수 제	과립 제	산제	안연 고제	액상 제제 ¹⁾ (내용)	액상 제제 ²⁾ (외용)	에어 로솔 제	외용 반고 형 제제 ³⁾	점안 제	정량 분무 용 제제 ⁴⁾	정제, 캡슐 제	좌제	주사 제	침부 제, 카터플 라스마 제	트로 키제	환제
금속성이물시험 ⁵⁾	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
단위분무량시험 ⁶⁾ 또는 단위분무당합량시험 ⁷⁾	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×
무균시험 ⁸⁾	×	×	×	○	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×
미생물한도시험 ⁹⁾	×	△	△	×	○	△	△	○	×	○	△	○		×	△	△
불용성미립자시험 ¹⁰⁾	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×
불용성이물시험 ¹¹⁾	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×
붕해 또는 용출시험 ¹²⁾	○	○	△	△	△	△	×	×	△	△	○	○	△	△	△	○
알코올수시험 ¹³⁾	△	×	×	×	△	△	△	×	×	△	×	×	×	△	×	×
엔도독신 또는 발열성물질시험 ¹⁴⁾	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	×	×
입도시험 ¹⁵⁾ 또는 입자도시험 ¹⁶⁾	×	○	○	○	△	△	△	△	△	△	×	×	△	×	×	×
점착력시험 ¹⁷⁾	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×
질량(용량)편차 (또는 실용량시험 ¹⁸⁾ , 제제균일성시험 ¹⁹⁾	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	○	○	○	×	○	△
형상시험 ²⁰⁾	△	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×

○ : 원칙적으로 시험항목을 설정하여야 하는 것

△ : 개개 품목의 제제특성에 따라 판단하여 시험항목을 설정하는 것

× : 시험항목을 설정할 필요가 없는 것

- 레오네이드제, 방향수제, 시럽제, 액제, 엑스제, 엘릭서제, 유동엑스제, 유제 및 현탁제, 전제 및 침제, 주정제, 탄크제 등
- 로션제, 리니멘트제, 방향수제, 액제, 유제 및 현탁제 등
- 연고제, 크림제, 페이스트제
- 일정량씩 분무되는 용기에 든 제제(정량분무용 액제, 에어로솔제, 산제 등)
- 「대한약전」 일반시험법 금속성이물시험법에 따른다.
- 1회 분무되는 총량을 설정하는 것이다. 1회 분무량이 적은 경우에는 여러번 분무한 값을 분무횟수로 나눈 값을 단위분무량으로 할 수 있으며 이 경우 용기당 10회 이상 분무하여 시험한다. 적어도 용기 3개에 대하여 시험하는 것을 원칙으로 한다.
- 1회 분무되는 주성분을 양을 설정하는 것이다. 1회 분무시 함량이 적은 경우에는 여러번 분무하였을 때 함량을 분무횟수로 나눈 값을 단위분무당합량으로 할 수 있으며 이 경우 용기당 10회 이상 분무하여 시험한다. 적어도 용기 3개에 대하여 시험하는 것을 원칙으로 한다. 폐에 적용하는 흡입제는 유효입자량시험을 추가설정한다.
- 「대한약전」 일반시험법 무균시험법에 따른다.
- 「의약품등의미생물한도기준및시험방법」에 따른다.
- 「대한약전」 일반시험법 점안제의 불용성미립자시험법 또는 주사제의 불용성미립자시험법에 따른다.
- 「대한약전」 일반시험법 불용성이물시험법에 따른다.
- 「대한약전」 일반시험법 붕해시험법 또는 용출시험법에 따른다. 용출시험을 우선하여 설정하는 것을 고려하며, 서방성제제는 용출시험을 설정하는 것을 원칙으로 한다.
- 「대한약전」 일반시험법 알코올수측정법에 따라 시험한다. 에탄올을 4% 이상 함유한 내복용제제에 대하여 설정한다.
- 「대한약전」 일반시험법 엔도독신시험법 또는 발열성물질시험법에 따른다. 피내, 피하 및 근육내 투여만으로 쓰는 것을 제외한 주사제 및 주사용수성용제(주사용수는 제외)에 대하여 설정하며, 엔도독신을 우선하여 설정한다.
- 「대한약전」 일반시험법 입도시험법에 따른다. 과립제, 산제에 대하여 설정한다.
- 제7조의 제출자료에 따른다. 안연고제와 현탁성 제제 등에 대하여 설정한다.
- 「대한약전」 반창고항의 점착력시험 또는 제8조의 제출자료에 따른다.
- 「대한약전」 일반시험법 주사제의 실용량시험법에 따른다. 액상주사제, 쓸 때 녹여쓰는 주사제의 침부된 용기에 대하여 설정한다.
- 「대한약전」 일반시험법 제제균일성시험법, 식약청고시 의약품등질량(용량)편차기준및시험방법에 따른다. 정량분무용제에서 총분무횟수를 설정하는 경우에는 질량(용량)편차시험을 설정하지 않는다.
- 「대한약전」 반창고항의 형상시험 또는 「대한약전」 거즈항의 형상시험에 따른다. 침제 5개에 대하여 시험하는 것을 원칙으로 한다.

마. 확인시험, 정량시험, 순도시험 등에 적용할 수 있는 시험방법의 종류

(1) 액체 크로마토그래프법

적당한 고정상을 써서 컬럼에 검체 혼합물을 주입하고 이동상으로 액체를 써서 고정상에 대한 유지력의 차를 이용하여 각각의 성분으로 분리하여 분석하는 방법으로서, 뛰어난 분리효율성 및 재현성이 있는 분리분석법이며 그 어떤 용매에 용해되면 상온부근에서 신속, 예민한 정성·정량분석할 수 있다. 정성 분석은 동일조건하에서 측정된 미지검체와 표준검체와의 유지값(유지시간, 유지용량, 상대유지시간)을 비교하여 분석하며, 고정상의 변경, 이동상의 종류를 변화시키는 등 분리조건을 바꾸어 하나의 피크가 하나의 성분이 되도록 하거나 다른 분석법과 병행할 수 있다.

(2) 기체 크로마토그래프법

적당한 고정상을 사용하여 만든 컬럼에 검체혼합물을 주입하고 이동상으로 불활성기체(운반기체)를 써서 고정상에 대한 유지력의 차를 이용하여 각각의 성분으로 분리하여 분석하는 방법으로서, 그 조작이 간편, 신속하고, 분리능이 크며, 고감도와 높은 재현성을 가져 물질의 확인, 순도시험 또는 정량에 이용되고 물리적 특성의 측정에도 이용되나 자체만으로 정성분석으로는 좋은 방법은 아니다.(피크유지시간 만으로 특정물질임을 확인 할 수 없음) 다만, 보통의 컬럼조작온도에서는 기화되지 않은 증기압이 아주 낮은 화합물에는 적용할 수 없으며, 검출기의 감도가 높아서 다량의 검체 정제에는 부적당하다.

(3) 선광도 측정법

선광도측정법은 의약품 또는 그 용액 중에는 편광면을 회전시켜 특정한 회전 각도(선광도)를 나타내는 데 이를 선광계로 측정하는 것이며 선광성은 물질의 화학구조와 관계가 있어서 입체화학적 순도를 측정하는 시험법이다. 선광도는 측정관의 층장에 비례하고 용액의 농도, 온도 및 파장에 따라 달라진다.

(4) 입자크기분석 관련 방법

원료입자의 크기 및 분산도는 aerosol, dispersion, suspension을 포함하는 미립자 계에서 중요한 정보이며 입자의 생성, 성장 및 응집을 평가하는 중요한 변수이므로 입자 크기 평가에 입자 형태, 표면, 응집 특성이 포함하여야 한다.(특히 합성공정에는 입자의 크기 및 분산도는 콜로이드의 점도에 많은 영

향을 미칩)

(5) 자외 가시부 흡수 흡광도 측정법

자외부가시부흡광도측정법은 보통 파장 200~800nm 의 빛이 물질에 의해 흡수되는 정도를 측정하여 물질의 확인시험, 순도시험, 정량 등을 할 수 있는 방법으로서, 확인시험, 시성값, 정량시험에 응용할 수 있다.

(6) 적외부 스펙트럼 측정법

적외부스펙트럼측정법은 적외선이 검체를 통과할 때 흡수 또는 투과되는 정도를 각 파수에 대하여 측정하는 방법이며, 물질의 화학구조에 따라 흡수파수와 그 강도가 정해지므로 확인 또는 정량에 사용한다. 확인시험, 정량시험에 응용할 수 있다.

(7) X-선 회절분석법

시료에 X-선을 조사하면 그 중 일부는 회절을 하는데 그 회절각과 강도는 물질구조상 고유한 것으로서 이 회절 X-선을 이용하여 시료에 함유된 결정성 물질의 종류와 양에 관계되는 정보를 제공한다.

바. 분석법 설정 시 부적절한 규격설정의 예

- 시험방법의 적정성을 평가하는 데 필요한 주요 불순물, 분해산물의 표준품 미제출
- 부적절한 규격 설정 : 입증되지 않거나 과도하게 넓은 범위 설정(시험데이터보다 더 넓은 범위), 분석한계를 감안하지 않은 규격설정
- 충분한 세부 사항에 대한 자료 미제출 또는 분석절차, 시약 또는 설비의 부적절한 선정 : 위약블랭크 사용, 임의적인 수학적 보정, 특정분석기기 사용시 충분한 설명이 없는 경우, 시중에서 구입할 수 없는 특수 도구나 설비를 이용하여 검체조제, 크로마토그래피 시스템의 시스템적합성 테스트 정보 미제출 등
- 판독 가능한 시험데이터 미제출 : 크로마토그램 및 스펙트럼에 검체 식별정보를 표시하지 않은 경우, 시험데이터에 X-축 및 Y-축 표기하지 않은 경우
- 특성분석에 부적합한 표준품을 제출하는 경우 등

제4절 용기 및 포장 시스템

1. 정의

용기 및 포장(Container Closure System, Packing System)이란 완성된 제품을 둘러싸고 있으면서 보호작용을 하고 있는 포장 전체를 의미한다. 이는 제품과 직접적으로 접촉하고 있는 1차 포장재(primary packaging component)와 제품과 직접 접촉하지 않으며 부가적인 보호기능(운송이나 차광 등)을 가지고 있는 2차 포장재(secondary packaging component)가 있다.

2. 일반적인 고려사항²⁶⁾

가. 용기 및 포장재의 설명

용기 및 포장재에 대한 정보는 명칭, 제조자, 물리적인 특성(주요 치수를 포함한 적절한 도면 포함), 구성된 물질 각각의 구체적인 정보, 제조자로부터 공급 받은 이후에 다른 공정이나 처리가 이루어졌다면(세정, 코팅, 멸균 등) 이에 대한 정보를 모두 포함한다.

나. 용도에 관련된 적합성(Suitability)

모든 포장 시스템은 일반적으로 그 용도에 적합하고, 제품을 보호할 수 있으며 제품과 상호작용이 없는 것으로 선택한다. 또한 제품에 사용함에 있어 그 구성성분의 안전성(safety)이 확립되어야 하며 특수한 제형의 경우에는 포장시스템이 그 기능을 제대로 발휘할 수 있어야 한다. 용기 및 포장의 적합성은 궁극적으로 실제 안정성시험 데이터를 통하여 입증가능하다.

(1) 보호

빛으로부터의 보호, 용매의 손실, 수증기나 반응성 기체의 혼입, 미생물로부터의 오염을 막을 수 있어야 한다.

26) FDA : Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics

(가) 빛으로부터의 보호

1차 포장재를 불투명한 것 또는 착색된 것을 사용하거나 2차 포장을 이용하여 차광효과를 기대할 수 있다. 고체 또는 액상의 경구투여제제의 경우, 환자가 직접 투여하기 전까지 1차 포장이나 2차 포장을 제거한 형태로 보관할 수 있으므로 포장에 차광효과를 명확히 표시(labeling)하도록 한다.

(나) 용매의 손실

폴리에틸렌(polyethylene) 등을 사용한 반투과 용기, 완벽하지 못한 봉합(sealing)등을 통해 용매의 손실이 일어날 수 있다. 제품이 취급되는 과정에서 용기가 파손될 수도 있으므로 이를 고려하여 설계한다.

(다) 수증기 또는 반응성 기체의 혼입

반투과 용기의 표면을 통해서 또는 봉합 처리된 부분을 통해서 수증기나 반응성 기체가 혼입될 수 있다. 특히 유리용기에 비해서 플라스틱 용기의 경우 이러한 일이 빈번하게 발생한다. 수증기나 산소 등에 불안정한 약물이라면, 플라스틱 용기보다는 유리 용기를 사용할 것을 고려하는 것이 좋을 것이다.

(라) 미생물로부터의 오염

용기포장 시스템의 완전성에 문제가 생긴다면 제품에 미생물이 번식할 수 있게 된다. 따라서 용기를 포장하는 과정에 대해서 그 완전성을 유지하기 위한 공정 밸리데이션을 실시한다.

(2) 용기적합성(compatibility)

포장재와의 반응을 통한 약물이 포장재에 흡수되거나 분해, 포장재질의 침출, 약물 침전(석출), pH의 변화, 제품이나 포장재의 변색 등이 일어나지 않아야 한다.

(3) 안전성

약물과 직접적으로 접촉하는 1차 포장재의 안전성이 매우 중요하며, 이때 포장재 뿐 아니라 약물에 침출될 수 있는 포장의 인쇄잉크나 접착제 등을 모두 포함하여 고려하도록 한다. 추출 시험과 그 추출물의 독성 평가를 통해 투여 경로에 따른 안전성을 확보한다.²⁷⁾

(4) 기능

용기와 포장은 단순한 용기의 개념을 넘어, 복약 순응도나 편리성을 높이기

27) EMA : Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials

위해 설계되는 경우 그 특수한 기능이 올바르게 작동해야 한다. 예로 사용시마다 사용횟수를 표시해주는 기능을 가진 용기의 경우에 그 기능이 올바르게 작동하지 않는다면 오히려 환자들이 약물을 잘못된 사용하게 되므로 주의하여야 한다.

다. 품질관리(Quality Control)

포장재와 관련하여 공급자(제조사) 및 의약품의 제조자(포장재를 공급받는 자) 모두 포장재의 품질을 보증하는데 그 책임이 있다. 특히 포장재를 공급받는 회사에서는 입고시마다 용기 및 포장의 품질이 일정한지 확인하는 시험을 반드시 실시하도록 한다. 허가 신청시 품질에 대한 관련 내용으로서 포장재의 공급업체와 공급받는 업체 모두 그 포장재에 대한 시험성적서를 제출한다.

- (1) 공급받는 업체(의약품을 제조하는 업체)에서는 포장 및 용기가 물리적·기능적으로 적합한지 여부를 포함하는 적합 판정 기준을 설정하고, 공급받는 포장재의 구성물질 및 그 비율이 일관성을 유지함을 확인할 수 있는 시험을 실시한다.
- (2) 공급업체(포장재의 제조업체) : 업체에서 출하 적합 여부를 판정하는 기준과 제조 공정에 대한 간략한 자료를 제출한다.

라. 안정성 자료(포장재 관련)

제품의 안정성시험을 실시할 때 그 계획서(protocol)내에 포장재와 관련된 안정성 시험을 포함하도록 하여 용기 및 포장의 안정성을 입증할 수 있다. 제품의 안정성 시험 결과 그 품질을 유지하고 있다 하더라도 별도로 용기 및 포장에 변화가 없는지 확인하도록 한다. 이 과정에서 문제가 있다고 판명될 경우 안정성시험 결과에 이를 반드시 포함하도록 하며, 즉시 조치를 취해야 한다.

제5절 안정성

1. 정의 및 개요²⁸⁾²⁹⁾

의약품의 품질은 환자의 안전에 있어 매우 중요하다. 유연물질 및 잠재적인 분해 산물은 약물의 화학적·약리학적·독성학적 특성에 영향을 주어 그 제품의 품질과 안전성에 큰 타격을 줄 수 있기 때문이다. 원료 또는 완제의약품에 있어 안정성이 확보되었다는 것은 설정한 사용기간 동안 그 특성(identity), 함량(strength), 품질 및 순도가 유지된다는 것을 의미한다. 따라서 의약품의 안정성을 확보함으로써 그 약물이 환자에게 치료적 가치를 지니는 안전한 수단임을 보증할 수 있게 된다.

의약품의 경우 제품의 특성상 약리활성성분 및 부형제 등이 혼합된 상태이므로 환경적인 요소에 매우 민감하다. 따라서 완제품의 완전성 및 활성을 유지하기 위해서는 엄격한 저장조건을 설정할 필요가 있다. 안정성시험을 통해서 약물의 분해 메커니즘, 잠재적인 분해산물, 가능한 분해경로 및 약물과 첨가제와의 반응 등에 관련된 정보를 얻을 수 있으며 이 결과는 제품의 개발 또는 제조단계에 적용되어 적절한 포장, 보관조건, 약물의 반감기 및 사용기간을 정하는데 사용된다.

안정성시험의 정의를 살펴보면, ‘의약품등의 저장방법 및 사용기간 등을 설정하기 위하여, 경시변화에 따른 품질의 안정성을 평가하는 시험’이다. 신약이라면 기본적으로 장기보존시험, 가속시험, 가속시험을 수행해야 하고 가속시험결과에 따라 중간 조건시험의 수행이 요구될 수 있다. 원료의약품과 완제의약품의 경우 중요시되는 시험항목이 조금씩 다를 수 있다. 다른 모든 시험의 경우와 같이 안정성시험도 계획의 수립이 매우 중요한데, 특히 브래케팅디자인 (bracketing design) 또는 매트릭스 디자인(matrix design) 등을 적용하여 일부 시험을 생략할 수 있는 경우가 존재하므로 시험 초기부터 잘 계획해서 시험하도록 한다.

28) 식품의약품안전청 : 의약품등의 안정성시험기준

29) Ivana I, Ljiljana Z, Mira Z. A stability indicating assay method for cefuroxime axetil and its application to analysis of tablets exposed to accelerated stability test conditions. J Chromatogr A. 1119(1-2):209-15. (2006)

2. 시험 종류 및 의의

안정성을 평가하기 위한 시험방법으로는 아래와 같이 크게 4가지의 시험이 존재한다. 정당하고 과학적인 근거가 존재하는 경우 아래의 조건에서 약간의 변경이 가능하다. 국내 규정과 ICH 가이드라인에 따른 시험조건은 매우 유사하며, [표 2-6]을 통해 이를 한눈에 파악할 수 있도록 하였다.³⁰⁾.

[표 2-6] 안정성 평가를 위한 시험 종류 및 실시조건

		장기보존시험	가속시험	중간조건시험	가혹시험
정의		의약품등의 저장조건 하에서 사용기간(또는 유효기간)을 설정하기 위하여, 장기간에 걸쳐 의약품의 물리화학적·생물학적 안정성 확인	장기보존시험의 저장조건을 벗어난 단기간의 가속조건이 의약품등의 안정성에 미치는 영향을 평가	가속시험에서 유의성 있는 변화 ³¹⁾ 있을 때 중간조건에서 실시하는 시험(실온보관 의약품에만 해당)	가혹조건 하에서 의약품등의 분해과정 및 분해산물 등을 확인
검체수		3로트 이상 ³²⁾ (시판할 제품과 동일한 처방, 제형 및 포장용기)			검체의 특성 및 시험조건에 따라 설정**
보존 조건*	실온 보관	25±2℃/RH 60±5% 또는 30±2℃/RH 65±5%	40±2℃/RH 75±5% 또는 장기보존시험 온도 보다 15℃ 이상 높은 온도 (온도에 따른 적절한 RH 고려)	30±2℃/RH 65±5% (30±2℃/RH 65±5%에서 장기보존시험을 실시한 경우 장기보존시험으로 중간조건시험을 대신함)	○ 광선, 온도, 습도의 3조건을 검체의 특성을 고려하여 설정 ○ 검체가 원료인 경우에는 수용액 상태에서의 시험조건 (광선, 온도, pH)을 포함하여 시험
	냉장 보관	5±3℃	25±2℃/RH 60±5%	×	
	냉동 보관	-20±5℃	품목의 특성에 따라 시험조건 설정 ³³⁾		
시험기간	12개월 이상	6개월 이상	12개월 이상	검체의 특성 및 시험조건에 따라 적절하게	
측정시기 및	시험개시 때, 1년간 3개월마다,	시험개시 시점을 포함하여 최소	시험개시 때 및 종료시점을		

30) ICH Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products

시험회수	2년까지 6개월마다, 2년 이후 부터는 1년에 1회 시험	3회 ○ 약물 개발단계 도중 가속시험에서 유의적인변화 ³⁴⁾ 가 관찰된 경우 최소 4회	포함하여 최소 4회	설정
시험항목	원칙적으로 기준 및 시험방법에 설정된 전항목 ³⁵⁾ ***** (시험항목을 생략할 경우에는 명확한 근거제시)			

가. 반투과용기(Semi-permeable containers)

반투과용기란 용매는 통과시키나 용질은 통과시키지 않는 용기를 말한다. 반투과용기의 예로는 대용량 수액용의 플라스틱백 또는 반고형 저밀도 폴리에틸렌백, 저밀도 폴리에틸렌 앰플·병·바이알 등이 있으며 이러한 반투과용기를 사용하는 완제의약품의 경우 더 낮은 상대습도 하에서도 안정하다는 사실을 입증하여야 한다. 반투과용기의 안정성시험은 [표 2-7]의 조건에서 시험하도록 한다.

[표 2-7] 반투과용기의 시험조건에 대한 국내외 규정 비교

	의약품등의 안정성시험기준	ICH Q1A
장기보존시험	25±2℃/RH 40±5% 또는 30±2℃/RH 35±5%	25±2℃/RH 40±5% 또는 30±2℃/RH 35±5%
가속시험	40±2℃/RH 25%이하	40±2℃/RH 25%이하
중간시험	30±2℃/RH 35±5%	30±2℃/RH 65±5%*

* 중간시험 상대습도조건을 제외하면, 국내 규정과 ICH Q1A의 차이점이 없다.

나. 유의적 변화(significant change)

가속시험에서의 유의성 있는 변화의 의미에 대해 원료와 제제에 대해서 각각 다르게 규정하고 있다. 원료의 경우 규격에 적합하지 않으면 유의성 있는 변화

31) ICH guideline Q1A에서는 대부분의 경우 단일배치(single batch)규모로 실시한다고 본다.

32) 3로트 이상 : 3개 로트 모두 시판용 규모일 필요는 없으나 적절한 규모 이상이어야 한다. ICH guideline Q1A에서는 3개 중 2개의 배치는 적어도 파일럿 규모여야 하며, 나머지 1개의 배치는 중요한 공정을 모방했을 경우 파일럿 규모보다 작은 규모이더라도 인정가능하다고 본다.

33) ICH guideline Q1A에서는 라벨에 표시된 저장조건을 단기간 벗어나는 경우(운송 또는 취급 도중)의 영향을 설명하기 위해, 상승된 온도에서 단일 배치로 시험하도록 하고 있다.

34) 유의적인 변화(significant change)에 대해서는 뒷부분에서 자세히 언급하도록 한다.

35) ICH guideline Q1A에서는 설정된 규격에 따라 시험하고, 경우에 따라 물리적·화학적·생물학적·미생물학적 특성을 포함하는 항목을 추가하여 시험하도록 하고 있다.

가 나타났다고 본다. 이에 비해 완제의 경우 초기값보다 5%이상의 함량변화가 있거나, 분해생성물이 기준값을 초과하거나, pH 또는 용출시험 결과가 기준에 적합하지 않거나(제형에 따라 다름), 정상·물리적 성질·기능적 시험(예 : 색, 상분리, 재현탁 정도, 케이킹, 경도, 1회 분무량 등)에서 기준에 적합하지 않은 경우를 의미한다. 유의성 있는 변화에 대해서 국내외 규정이 매우 유사하므로 비교를 생략하도록 한다.

다. 가속시험의 의의

가속시험을 실시함으로써 장기보존시험의 보존조건보다 장기간 동안의 화학적인 영향을 예측적으로 평가할 수 있으며, 선적 등으로 인하여 발생할 수 있는 표시사항(labeling)의 저장조건을 벗어나는 단기간의 영향을 평가할 수 있다. 그러나 가속시험의 결과가 항상 물리적·화학적 변화를 예측할 수 있는 것은 아니다.

라. 가혹시험의 의의

가혹시험 또한 예상되는 분해산물을 규명하기 위해서 실시한다. 특히 광안정성시험(Photostability test)은 가혹시험의 중요한 일부분으로서, ICH Photostability Testing of New Drug Substances and Products Q1B에 시험조건에 대한 가이드라인이 확립되어있다. 가혹조건 하의 분해산물을 조사하는 것은, 그 분해경로를 설정하고 적절한 분석 및 검증에 매우 유용할 수 있으나, 만약 어떠한 분해산물이 가속조건이나 장기보존조건하에서 생성되지 않음이 증명될 경우 그 분해산물에 대해서 반드시 명확한 분석을 실시할 필요는 없다. 원료의약품과 완제의약품에 있어, 원료의약품의 경우 그 본질적인 안정성을 규명하기 위해 실시하며 완제의약품의 경우 가혹한 조건이 제품에 미치는 영향을 평가하기 위해 실시한다.

3. 사용기간(또는 유효기간)의 설정

사용기간(또는 유효기간)은 원칙적으로 장기보존시험 데이터를 통하여 설정해야

하나, 외삽(extrapolation)을 이용할 수도 있다. 외삽을 통해 원료의 재시험기간 또는 제품의 유효기간을 실제 장기보존시험 기간보다 연장할 수 있으며 다음의 조건을 만족시키는 경우에 적용가능하다. 우선 장기보존, 가속 또는 중간조건시험 데이터가 존재하며, 가속시험에서 유의적인 변화가 발견되지 않아야 한다. 이때 변화패턴 및 이를 분석하기 위한 수학적 모델의 적합성 및 타당성을 뒷받침할 수 있는 근거자료가 제시되어야 한다.

외삽은 장기보존시험이 수행된 기간 후에도 같은 변화패턴이 계속된다는 가정하에 성립되는 것이므로, 외삽을 근거로 허가를 받은 재시험기간이나 유효기간의 경우 시판 후에 추가로 장기보존시험 자료를 제출하여야 한다.

기허가 품목과 용법용량은 동일하나 제제기술의 변화로 인해 약물의 방출 또는 용출기전이 상이하여 체내 흡수량 또는 흡수속도의 변화를 확인할 필요가 있는 경우(제형의 특수성이 인정되는 제제(경피흡수제, 이식제, 서방성제제, 설하정, 구강붕해정 등))는 6개월 이상의 가속시험으로 함량 등 유의성 있는 변화가 없음을 입증한다면, 유효성분이 동일한 제제의 사용기한 이내로 사용기간을 정할 수 있을 것이다.³⁶⁾

이러한 시험 결과를 통해 [그림 2-3]과 같이 사용기간(유효기간)을 설정할 수 있다.

4. 브래케팅디자인과 매트릭스디자인³⁷⁾

안정성시험 설계시 브래케팅디자인과 매트릭스디자인을 이용할 수 있다. 수행하고자 하는 시험의 성격에 따라 사용이 제한될 수 있으므로 우선 적용 가능한 조건을 갖추고 있는지 확인하도록 한다. 또한 브래케팅디자인과 매트릭스디자인을 통해서 얻은 사용기간(유효기간)은 실제 모든 시험을 수행하여 얻은 데이터로 설정한 사용기간(유효기간)과 비교하여 더 짧아질 수 있다는 점을 고려해야한다. 정당한 사유가 존재한다면 시험 도중 전부를 시험하는 것으로 변경하거나 더 검체를 줄여서 하는 것도 가능하다.

이러한 시험설계는 대부분의 제제에 대해서 적용할 수 있으나 특수한 제형(매우

36) ICH Q1C Stability Testing: Requirements for New Dosage Forms

37) 식품의약품안전청 : 의약품등의 안정성시험기준

복잡한 약물전달시스템을 이용하는 경우에 적용하기 위해서는 그 타당성을 증명하는 자료를 제출해야 한다. 원료의약품의 경우 브래케팅디자인은 적용할 수 없으며 매트릭스디자인의 사용이 제한적이다.

브래케팅디자인과 매트릭스디자인은 서로 다른 원칙을 기반으로 하기 때문에 두 가지를 동시에 적용하기 위해서는 과학적인 타당성이 요구되며, 신중한 고려가 필요하다.

가. 브래케팅디자인(bracketing design)

주성분 분량이 다른 세 가지 이상의 제제에서, 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우 및 단위 중량(용량)중 주성분과 첨가제의 농도가 동일하나 용기 충전량만 다른 경우에 브래케팅디자인을 적용할 수 있다.

브래케팅디자인에서는 디자인시 고려사항(주성분 분량, 용기 충전량 등)의 가장 끝점에 있는 표본만을 대상으로 시험하며, 따라서 가장 끝점에 있는 표본에 대해서는 모든 시점의 시험결과가 존재해야 한다. 이는 중간지점의 표본에 대한 안정성은 끝점에 있는 표본이 안정하다는 것이 입증됨으로써 그 시험결과와 정당성을 확보한다는 것을 의미하며, 만약 끝점 표본의 안정성에 문제가 있는 경우 중간지점의 표본도 안정하다고 여기지 않는다. [표 2-8]의 예를 통해서 좀더 쉽게 이해할 수 있다.

[표 2-8] Bracketing Design의 예

주성분의 분량		50 mg			75 mg			100 mg		
로트		1	2	3	1	2	3	1	2	3
용기 충전량	15 mL	T*	T	T				T	T	T
	100 mL									
	500 mL	T	T	T				T	T	T

* T : 시험로트

나. 매트릭스디자인(Matrix Design)

주성분의 분량이 다른 두 가지 이상의 제제 또는 단위 중량(용량)중 주성분과 첨가제의 농도가 동일하나 용기 충전량만 다른 두 가지 이상의 제제 등에 매

트릭스디자인을 적용할 수 있다. 시험개시, 12개월, 시험종료 시험을 제외한 어느 한 시점에서는 한 개 이상의 로트에 대한 시험자료로 모든 로트의 시험결과를 대표하여 사용기간 등을 정할 수 있다.

매트릭스디자인을 적용하기 위해서는 각 로트마다 시험개시 시점, 12개월, 시험종료 시점에서 시험결과가 존재해야 하고, 시험개시와 12개월 사이에는 그 2 시점을 포함하여 3시점 이상의 시험결과가 있어야 한다. 또한 한 로트에서 연속되는 2시점의 시험을 모두 생략할 수 없다는 점을 고려하여 시험을 설계한다.

매트릭스디자인은 모든 표본의 조합 중 선택된 소집합(selected subset)을 특정 시점에서 시험한다. 이는 각 표본의 소집합은 주어진 시점에서 모든 표본의 안정성을 대표한다는 가정하에 성립한다. 물론 전체 검체 시험에 비해 사용기간을 정하는데 있어 그 정확성이 낮으며, 사용기간이 더 짧게 설정될 수 있는 위험을 안고 있다. 또한 과도한 시험의 생략으로 인해서 다른 검체의 사용기간을 설정하기 위한 데이터가 부족해질 수 있으므로 주의해서 시험을 설계하도록 한다. 명확한 이해를 위하여 [표 2-9] 예 1. 1/2 생략시험과 [표 2-10] 예 2. 1/3 생략시험을 참고하도록 한다.

[표 2-9] 예1. 1/2 생략 시험

시험시점(개월)		0	3	6	9	12	18	24	36	
합량	합량1	로트 1	T	T		T	T	T	T	
		로트 2	T	T		T	T	T	T	
		로트 3	T		T		T	T		T
	합량2	로트 1	T		T		T		T	T
		로트 2	T	T		T	T	T		T
		로트 3	T		T		T		T	T

[표 2-10] 예2. 1/3 생략 시험

시험시점(개월)		0	3	6	9	12	18	24	36	
합량	합량1	로트 1	T	T		T	T	T	T	
		로트 2	T	T	T		T	T	T	
		로트 3	T		T	T	T	T	T	T
	합량2	로트 1	T		T	T	T	T	T	T
		로트 2	T	T		T	T		T	T
		로트 3	T	T	T		T	T		T

5. 안정성에 관한 자료 심사 및 평가시 일반적인 고려사항³⁸⁾

안정성자료 평가시, 시험이 의약품등의 안정성시험기준 또는 ICH guideline의 기준에의 적합한지 여부를 기본으로 평가한다. 세부적으로는 시험결과보고서에 시험 기초 자료(raw data)가 포함되어 있는지, 분해산물 관련 조사가 적절한지, 적절한 시험항목을 토대로 시험을 정확히 수행하였는지, 적절한 규모로 제조된 3로트에 대하여 실시되었는지(로트 번호 및 스케일을 기재), 여러 함량으로 신청된 경우 함량 별로 적절한 시험이 수행되었는지(과학적 근거 없이 시험을 생략하지 않았는지), 시험결과를 토대로 사용기간 및 저장방법을 적절히 선정했는지, 포장용기 및 재질에 대한 적절한 설명이 있는지(1차포장 관련내용은 안정성시험자료에 포함하고, 그 외의 것은 개별적으로 기재가능. 또한 제형에 따라 blister형태인 경우 사용된 필름재질의 내용 포함, 바이알의 경우 본체·고무·캡 등으로 나누어서 기재)를 살펴보게 된다.

38) 식품의약품안전청 : 의약품 우수심사기준

참고문헌

- 경구용의약품의 용출규격 설정 가이드라인, 식품의약품안전청 의약품평가부 (2005)
- 의약품등 시험방법 밸리데이션에 대한 가이드라인 적용을 위한 해설서, 식품의약품안전청 의약품안전국 (2008)
- 의약품등의 안정성시험기준, 식품의약품안전청 (2009)
- 의약품 우수심사기준, 식품의약품안전청 의약품안전국 (2010)
- 의약품의 기준 및 시험방법 해설서, 식품의약품안전청 의약품안전국 (2008)
- 의약품제제의 제조방법 기재요령 제정안, 식품의약품안전청 (2009)
- 임상시험에 사용되는 의약품의 품질평가 가이드라인, 식품의약품안전청 (2007)
- Anderson, Neal G, Practical process research & development, 제2장 합성방법 선택, Academic (2000)
- Graharn T. lling, Robert J. Tirnko, Linda Billett 'Drug substance starting material selection', PharmaTech. 32, 52-57 (2008)
- Guidance for Industry - Analytical Procedurea and Method Validation (Draft), FDA (2000)
- Guidance for Industry - Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics, FDA (1999)
- Guidance for Industry - Drug Substnace Chemistry, Manufacturing, and Controls Information, FDA (2001)
- Guidance for Industry - INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies, FDA (2003)
- Guideline for Submitting Samples and Analytical Data for Methods validation, FDA (1987)
- Guideline for Submitting Supporting Documentation in Drug Application for the Manufacture of Drug Substances, FDA (1987)
- Guideline on Plastic Immediate Pakaging Materials, EMA (2005)
- Guidance on the Chemistry of New Active Substances, EMA (2004)
- ICH Q1A(R2), Stability Testing of New Drug Substances and Products (2003)
- ICH Q1C, Stability Testing: Requirements for New Dosage Forms (1996)
- ICH Q6A, Specifications : Test procedures and acceptance criteria for new drug substance and new drug products (1999)
- ICH Q7, Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients (2000)

ICH Q8, Pharmaceutical Development (2009)

Ivana I, Ljiljana Z, Mira Z. A stability indicating assay method for cefuroxime axetil and its application to analysis of tablets exposed to accelerated stability test conditions. J Chromatogr A. 1119(1-2):209-15 (2006)

Loyd V. Allen, Jr., Nicolas G. Popovich, 제제학 : 의약품 제형과 약물전달시스템, 신일북스 (2009)

Niels Gerner Larson, Drug and device development guide, Medicon Valley Academy (2005)

Ping Li, Luwei Zhao, Developing early formulations: Practice and perspectives, International Journal of Pharmaceutics, 341: 1-19 (2007)

Preclinical Development Handbook(ADME and Biopharmaceutical properties), Chapter 17. Dosage formulation, Alexandre V. Lyubimov, 571-626, Wiley (2008)

제3장

독성에 관한 자료

제3장 독성에 관한 자료(Toxicology)

의약품의 개발단계에서 동물을 이용한 독성시험을 하는 이유는 독성시험 결과를 통하여 사람에서의 독성반응을 예측하고, 임상시험에서의 안전한 투여용량(초회투여 용량 등) 설정하며, 환자에서 독성을 나타내는 표적장기와 독성 증상을 모니터링하기 위해 수행하고 있다.

2003년 1월 1일부터 의약품으로 허가를 받기 위해 제출되는 독성시험자료는 비임상시험관리기준(Good Laboratory Procedure, GLP) 지정기관에서 수행한 것으로 한정하고 있다. 비임상시험관리기준은 비임상시험의 신뢰성을 보증하기 위하여 시험기관의 지정·관리기준·운영 및 사후관리 등에 대한 준수사항을 규정하여 시험의 전 과정을 조직적, 체계적으로 관리하는 규정이다. 국내에서는 GLP시험기관을 지정하고 있으며 기관에 따라 지정받은 독성시험 종류 및 항목이 기관마다 다르며, 식약청 홈페이지(www.kfda.go.kr)에서 확인할 수 있다.

본 장에서는 신약의 안전성 검토와 관련하여 요구되는 독성에 관한 자료로써 단회투여독성시험, 반복투여독성시험, 유전독성시험, 생식·발생독성시험, 발암성시험, 면역독성시험, 의존성시험 및 국소독성시험자료 등에 관한 자료의 정의와 목적, 시험방법에 대해 개괄적으로 설명하고, 이에 대한 국내 외 가이드라인을 소개함으로써 신약 개발자의 독성에 관한 자료 마련에 지침을 제공하고자 한다.

제1절 단회투여독성 시험

1. 단회투여독성시험이란?³⁹⁾

‘단회투여독성시험’은 시험물질을 시험동물에 단회투여(24시간이내의 분할 투여하는 경우도 포함)하였을 때 단기간 내에 나타나는 독성을 질적·양적으로 검사하는 시험을 말한다. 단회투여독성시험은 시험물질을 포유동물에 단회 투여하고, 그 후 시험물질의 일반상태의 변화를 주된 지표로 하여 시험물질의 독성을 질적 및 양적으로 평가함과 동시에, 반복투여시험의 용량설정을 위한 정보를 얻는 것을 목적인다.

2. 단회투여독성시험의 시험방법

의약품 개발을 위한 독성시험자료 중 단회투여독성시험에 관한 시험방법은 「의약품등의 독성시험기준」(식약청 고시)을 참고하여 계획할 수 있으며, 식약청에서 정하고 있는 단회투여독성시험의 기준과 시험시 고려해야 할 사항을 [표 3-1]에 정리하였다.⁴⁰⁾ 독성시험에 있어서 투여경로에 대해서는 임상적용경로에서의 안전성 정보를 얻는다는 목적에서 임상적용경로에 한정하는 것이 바람직하다. 단회투여독성시험에서의 동물 수에 대해서는 평가에 필요한 최소한의 동물 수를 이용하는 것이 필요하며, 굳이 수를 정할 필요가 없으므로 「의약품등의 독성시험기준」에서 삭제하게 되었다.

최근에는 종래 요구되어 왔던 설치류를 이용한 단회투여독성시험에서 얻어지는 반수치사용량(이하 LD₅₀)은 그 물질의 화학정수와 같이 고정된 것이 아니고 시험조건에 의하여 수치의 변동이 큰 생물 지표로 보편성이 보장되지 않는다고 고려되고 있다. 더욱이 동물애호의 관점에서 다수의 동물을 희생함으로써 LD₅₀을 구하는 것이 문제가 되고 있어, LD₅₀을 요구하기보다는 오히려 시험물질을 투여한 후에 일어나는 모든 변화(독성변화)와 용량과의 관계를 파악하는 것에 초점을 둔 시험이

39) 식품의약품안전청 국립독성연구소, 의약품등의 독성시험기준 해설서

40) 의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)

바람직하다고 보고 있는 추세이다. 시험물질의 독성이 극히 약하고 치사량을 구하는 일이 곤란한 경우에는 기술적으로 투여할 수 있는 한계량 및 시험물질의 물리화학적 성상 또는 제형에 따라서 시험을 하는 것이 고려되며, OECD의 시험법에서는 경구투여 및 경피투여의 경우 2,000 mg/kg, 흡입경로에서는 5 mg/L로 예비시험을 하고 혹시 시험물질에 의한 사망이 있을 경우에 정식시험을 실시하고 있다. 식약청의 「의약품등의 독성시험기준」에서는 특별히 규정하지는 않았지만 ‘기술적으로 투여할 수 있는 최대량’을 기본으로 경구투여의 경우 2,000 mg/kg을 상한으로 하여 독성징후가 명확히 관찰되지 않으면 다른 용량 단계를 정하지 않아도 된다고 보고 있다. 또한, 비설치류에 있어서는 반복투여독성시험의 예비시험 등에 있어서 적절한 용량의 선택과 관찰이 수행된 단회 또는 수회 투여 시험의 경우에는 그 시험을 비설치류의 단회투여독성시험으로서 대체해도 된다는 의견이 있다.

[표 3-1] 단회투여독성시험방법

구분	의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)
시험동물	1종은 설치류, 1종은 토끼를 제외한 비설치류 적어도 1종에 대해서는 암수 모두에서 조사
동물수	시험결과를 해석할 수 있는 충분한 수
투여경로	원칙적으로 임상적용 경로
관찰기간	- 설치류 : 개략의 치사량을 구하기에 적절한 단계 - 비설치류 : 독성증상을 명확히 관찰하기에 적절한 단계
시험결과 (포함되어야 할 사항)	통상2주간 - 비설치류의 경우 반복투여독성시험의 적정용량 설정을 위하여 실시하는 예비시험을 단회투여독성시험으로 인정 - 개략의 치사량, 일반증상, 체중, 육안적 해부조건 - 필요시 병리조직학적 검사

3. 단회투여독성시험 국내의 규정

단회투여독성시험을 위해 주로 참고할 수 있는 가이드라인은 「의약품등의 독성시험기준」(식약청 고시), OECD 가이드라인 중 급성경구독성시험의 조건에 따라 Test No. 420 (Fixed Dose Procedure), Test No. 423 (Acute Toxic Class Method),

Test No. 425 (Up-and Down Procedure)⁴¹⁾, ICH 가이드라인 중 M3(R2)의 'Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals'를 참고할 수 있다.

[표 3-2] OECD의 급성경구독성시험 요약

구분	Test No. 420	Test No. 423	Test No. 425
용량단계	고정용량	고정용량	dosing factor (3.2)
단계별 사용 동물수	5 마리 (Main)	3 마리	1 마리
Limit Test 동물수	4 마리 이상	3-6 마리	3-5 마리
Starting Dose (독성정보 없는 경우)	300 mg/kg	300 mg/kg	175 mg/kg
Starting Dose 결정	독성정보와 Sighting study 결과에 의함 (고정용량)	독성정보에 의함/고정용량으로 정해져 있음	독성정보에 의함/SD의 결정에 따름
투여간격	최소 24 시간	독성증상 (이전 동물의 생존 여부)	최소 48 시간 관찰
사용동물	무경산 female rat 8-12 주령	무경산 female rat 8-12 주령	무경산 female rat 8-12 주령
LD 값 산출	GHS category 분류법	개략의 치사량 (LD ₅₀ cut-off)/ GHS category 분류법	LD ₅₀ 값 산출

4. 단회투여독성시험 가이드라인 목록

단회투여독성시험을 위해 참고할 수 있는 가이드라인 목록은 다음과 같다.

가. 의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)

나. ICH 가이드라인

- (1) ICH M3(R2) : Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals

41) OECD 가이드라인 Test No. 420 : Acute Oral Toxicity (Fixed Dose Procedure)

다. OECD 시험가이드라인

- (1) Test No. 401 : Acute Oral Toxicity
- (2) Test No. 420 : Acute Oral Toxicity (Fixed Dose Procedure)
- (3) Test No. 423 : Acute Oral Toxicity (Acute Toxic Class Method)
- (4) Test No. 425 : Acute Oral Toxicity (Up-and Down Procedure)

제2절 반복투여독성 시험

1. 반복투여독성시험이란?⁴²⁾

‘반복투여독성시험’은 시험물질을 시험동물에 반복투여 하여 중·장기간 동안에 나타나는 독성을 질적·양적으로 검사하는 시험을 말한다. 반복투여독성시험의 목적은 시험물질을 포유동물에 반복해서 투여할 때 나타나는 독성변화를 용량 및 시간의 경과에 따라 파악하는 것이다. 따라서 반복투여독성시험에서의 용량단계는 명확하게 독성변화가 나타나는 용량(독성량)과 독성변화가 나타나지 않는 용량(무독성용량)을 포함할 필요가 있다.

2. 반복투여독성시험의 시험방법

의약품 개발을 위한 독성시험자료 중 반복투여독성시험에 대한 기준은 「의약품등의 독성시험기준」(식약청 고시)을 참고하여 계획할 수 있으며, 식약청에서 정하고 있는 반복투여독성시험의 기준과 시험시 고려해야 할 사항을 [표 3-3]에 정리하였다.⁴³⁾

「의약품등의 독성시험기준」에서는 임상 1상 및 임상 2상 시험을 위한 반복투여독성시험의 경우와 임상 3상 및 신약허가를 위한 반복투여독성시험 기간을 ICH-1(Brussels, 1991.11) 합의와 같이 구분하였으며⁴⁴⁾, 식약청에서도 「의약품등의 독성시험기준」에 따라 [표 3-4], [표 3-5]와 같이 임상기간에 따라 설치류와 비설치류의 반복투여기간을 분리하여 설정하고 있다.⁴⁵⁾ 따라서 임상 1상 및 임상 2상 시험을 위한 반복투여독성시험 기간은 임상시험기간을 기준으로 대폭 단축하여 실행하는 것이 가능하게 되었으며, 특히 단기사용(1주 이내) 또는 생명을 위협하는 질환 치료를 목적으로 하는 생물공학의약품의 경우, 2주 반복투여독성시험을 수행할 수 있도록 하였다. 임상 3상 시험 및 신약허가를 위한 반복투여 독성시험에서 임상

42) 식품의약품안전청 국립독성연구소, 의약품등의 독성시험기준 해설서 (2000)

43) 의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)

44) 식품의약품안전청 국립독성연구소, 의약품등의 독성시험기준 해설서 (2000)

45) 의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)

시험기간 또는 임상사용 예상기간이 3개월 이상인 경우 설치류는 6개월 이상의 반복투여독성시험을 실시하도록 되어 있으며, 비설치류는 경우에 따라 12개월의 반복투여독성시험도 고려하도록 하였다. 설치류의 경우 6개월 이상으로 시험기간을 단축한 이유는 통상 12개월의 독성시험에 있어서 6개월째 얻어진 결과와 비교하였을 때 증상관찰 결과 이외의 정보가 얻어진 경우가 드물고, 발암성 시험의 실시 시에 설치류에서의 장기투여에 의한 독성을 평가할 수 있기 때문이다. 또한 시험물질이 고도의 체내 축적성, 비가역적인 독성의 발현, 장기 투여에 의한 독성의 증가 등의 특성을 갖는 경우, 임상에서의 사용기간에 관계없이 6개월 이상의 독성시험을 실시하여야 하며, 그 경우 비설치류에 있어서는 12개월의 독성시험을 실시할 것을 고려하도록 하였다. 비설치류의 12개월 독성시험에 대해서는 최근 ICH에서 9개월 독성시험의 결과로서 만족함을 함의한 바, 9개월 시험결과로서 충분히 만성독성을 밝힐 수 있다고 판단되는 경우 투여기간을 줄일 수 있을 것이다.

[표 3-3] 반복투여독성시험방법

구분	의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)
시험동물	1종은 설치류 1종은 토끼를 제외한 비설치류
동물수	- 설치류 : 암수 각 10마리 이상 - 비설치류 : 암수 각 3마리 이상
투여경로	원칙적으로 임상적용 경로
용량단계	3단계 이상, 최대내성용량과 무해용량 포함
투여횟수	1일 1회 주7회 투여를 원칙으로 함
시험결과	일반증상, 체중, 사료섭취량, 물섭취량, 혈액검사, 뇨검사, 안과학적검사, 기타기능시험, 병리조직학적검사, 확실중독량 및 무독성량
기타	독성변화의 회복성과 지연성 독성을 검토하기 위해 회복군을 두어 시험하는 것이 바람직함

[표 3-4] 임상 1상 및 임상 2상 시험을 위한 반복투여독성시험의 최소 투여기간

임상시험기간	최소 투여기간	
	설치류	비설치류
단회투여	2-4주*	2-4주*
~2주	2-4주*	2-4주*
~1개월	1개월	1개월
~3개월	3개월	3개월
~6개월	6개월	6개월
6개월 이상	6개월	만성**

* 단기사용, 생명을 위협하는 질환치료를 목적으로 하는 생물공학의약품의 경우 2주 투여가능

** 비설치류에 있어서는 9개월의 반복투여독성시험을 고려함

[표 3-5] 임상 3상 시험 및 신약허가를 위한 반복투여독성시험의 최소 투여기간

임상시험기간 또는 임상사용예상기간	최소 투여 기간	
	설치류	비설치류
~2주	1개월	1개월
~1개월	3개월	3개월
~3개월	6개월	3개월
3개월 이상*	6개월	만성**
임상사용 예상기간에 상관없이 특히 필요하다고 인정되는 경우*	6개월	만성**

* 시험물질이 고도의 체내 축적성, 비가역적인 독성의 발현, 투여기간의 장기화에 의해 현저히 독성이 증가하는 특성을 가진 경우

** 비설치류의 경우 9개월의 반복투여독성시험을 고려한다.

아래 [표 3-6]은 현재 많이 사용되고 있는 동물 중에서 일반적으로 이용되고 있는 투여경로로 단회 또는 반복투여 시, 최적 투여용량의 기준을 제시하고 있다. 만약, 이 용량을 넘을 경우에는 동물애호의 문제나 과학적 문제가 밀접하게 관계되기 때문에 신뢰할 수 있는 수의과 전문의에 자문을 구하는 것이 필요하다. 46) 47)

46) 식품의약품안전평가원, 비임실험교육자료 중 “일반독성시험” (2009)

47) S C Gad, Drug Safety Evaluation, Wiley Interscience (2009)

[표 3-6] 권장투여용량(허용 최대 투여용량) (ml/kg)

		종/투여경로와 투여용량 (ml/kg, *은 ml/투여부위)				
경로실 \협동물종	경구 (oral)	피하 (sc)	복강내 (ip)	근육내 (im)	정맥내(iv) (급속)	정맥내(iv) (저속)
마우스	10(50)	10(40)	20(80)	0.05*(0.1)*	5	(25)
랫드	10(40)	5(10)	10(20)	0.1*(0.2)*	5	(20)
토끼	10(15)	1(2)	5(20)	0.25(0.5)	2	(10)
개	5(15)	1(2)	1(20)	0.25(0.5)	2.5	(5)
원숭이	5(15)	2(5)	-(10)	0.25(0.5)	2	(-)
명주 원숭이	10(15)	2(5)	-(20)	0.25(0.5)	2.5	(10)
미니돼지	5(15)	1(2)	1(20)	0.25(0.5)	2.5	

(-): 이용할 수 있는 데이터 없음

비수성주사물에 관해서는 흡수시간을 고려한 후에 재투여할 것

근육 내 투여의 투여부위는 1일당 2개소를 넘지 않게 투여할 것

피하투여의 투여부위는 1일당 2-3개소까지로 할 것

피하투여의 투여부위에 관해서는 Freund의 보충약의 투여는 포함하지 않음

3. 반복투여독성시험 국내의 규정

반복투여독성시험을 위해 주로 참고할 수 있는 가이드라인은 독성시험기준(식약청 고시), 경구독성시험의 기간 및 시험동물에 따른 OECD 가이드라인 Test No. 407, Test No. 408, Test No. 409 및 ICH 가이드라인 중 S4의 'Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals'를 참고할 수 있다.

4. 반복투여독성시험 가이드라인 목록

반복투여독성시험을 위해 참고할 수 있는 가이드라인 목록은 다음과 같다.

가. 의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)

나. ICH 가이드라인

(1) S4: Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals

다. OECD 시험가이드라인

(1) Test No. 407 : Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents

(2) Test No. 408 : Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Rodents

(3) Test No. 409 : Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Non-Rodents

제3절 유전독성 시험

1. 유전독성시험이란?

‘유전독성’은 물리화학적 요인 또는 생리적 요인 등에 의해 DNA의 염기나 유전자 또는 염색체에 손상을 주어 형태학적 이상 및 기능적 이상을 일으키는 현상을 뜻한다. 따라서 ‘유전독성’은 시험물질이 유전자 또는 유전자의 담체인 염색체에 미치는 상해작용을 검사하는 시험⁴⁸⁾으로 생체에서 일어날 수 있는 발암성 여부를 예측할 수 있는 중요한 시험이다.

유전독성시험에는 시험계와 지표에 따라 각종 방법이 있으나 「의약품등의 독성시험기준」에 설명된 시험법이 현재 의약품의 유전독성시험으로서 적용되는 대표적인 시험법이다. 이들 시험법은 지표의 차이에 따라 다음과 같이 크게 4개의 그룹으로 나눌 수 있다. 첫 번째는 유전자 돌연변이 (gene mutation)를 지표로 하는 것, 두 번째는 염색체이상(chromosomal aberration)을 지표로 하는 것, 세 번째는 DNA에 대한 상해성 또는 그 수복성(DNA damage or repair)을 지표로 하는 것, 네 번째는 기타의 것이다. 어느 방법이든지 시험관 내(*in vitro*)계와 생체 내(*in vivo*)계에서 수행되어진다.

2. 유전독성시험의 시험방법

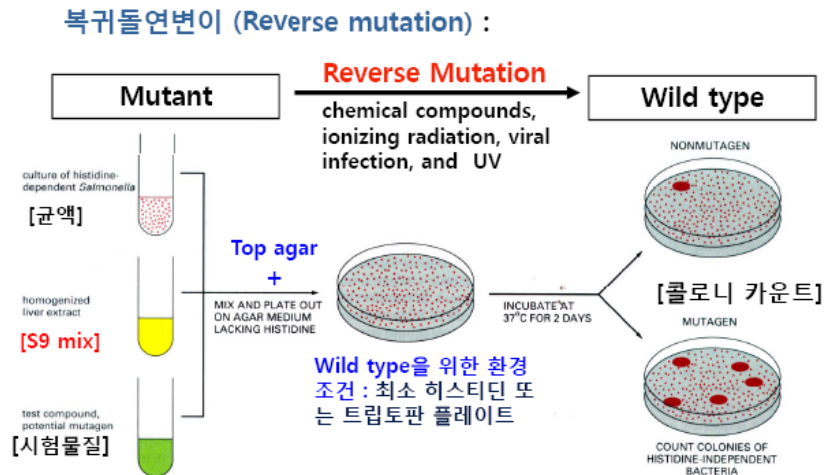
가. 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험

복귀돌연변이시험은 박테리아를 사용하여 노출된 물질의 유전자 복귀돌연변이 유도 가능성 타진하여 mutagen(or carcinogen)가능성을 타진하는 시험으로 [그림3-1]과 같이 수행되어진다. 유전독성시험 중 빠르고 간편하면서도 발암성시험결과와 상관관계를 보이는 시험법이어서 신약개발의 초기 스크리닝 단계에서 널리 사용된다.⁴⁹⁾ 박테리아를 사용하는 돌연변이 시험으로서 Bruce N. Ames가 개발한 살모넬

48) 의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)

49) 식품의약품안전평가원, 제2차 신약개발 R&D연구자 워크숍 발표자료, 의약품등의 독성시험 및 평가(II)

라균(*Salmonella typhimurium*)을 사용한 Ames시험이 가장 널리 쓰이고 있다. 어떤 특정한 아미노산이 없으면 사멸하는 변이형 균주가 화학물질 등의 처치에 의해 아미노산이 없더라도 생존·증식할 수 있는 야생형으로 되돌아가는 복귀돌연변이를 지표로 하는 검출계이다.



[그림 3-1] 복귀돌연변이 개요

시험에 상용하는 살모넬라균으로는 히스티딘(histidine) 생합성 효소유전자에 염기쌍 치환형변이를 가진 균주(TA1535, TA100), frame shift형 변이를 가진 균주(TA1537, TA98)가 가장 널리 쓰이고, 히스티딘 요구성이 비요구성으로 되는 복귀돌연변이를 지표로 한다. 또한 이들의 변이주는 DNA 수복 효소유전자 *uvrB* 및 세포막 구성성분이며 리보 다당류의 생합성 효소유전자 *rfa*가 결핍되어 있어 유전자 손상성 및 세포 내의 화학물질의 투과성에 대한 민감도가 높아져 있다. 또한 TA100, TA98에는 약물 내성을 띠도록 R factor plasmid인 pKM101이 들어 있다. 살모넬라균 이외, 대장균(*Escherichia coli*)에서 염기쌍 치환형 변이에 기초한 트립토판(tryptophan)(WP2uvrA)도 널리 쓰이고 있다. 식약청의 「의약품등의 독성시험기준」에 따른 유전독성시험 중 복귀돌연변이 시험기준과 시험시 고려해야 할 사항은 [표3-7]에서 확인할 수 있다.

[표 3-7]. 복귀돌연변이시험방법

구분	의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)
경로	<i>in vitro</i>
시험계	최소한 아래 5개의 균주를 사용 (1) <i>Salmonella typhimurium</i> TA98 (2) <i>Salmonella typhimurium</i> TA100 (3) <i>Salmonella typhimurium</i> TA1535 (4) <i>Salmonella typhimurium</i> TA1537 또는 TA97 또는 TA97a (5) <i>Salmonella typhimurium</i> TA102 또는 <i>E. Coli</i> WP2 uvrA 또는 <i>E. Coli</i> WP2 uvrA(pKM101)
용량단계 및 최고용량	5단계 이상을 설정하며 최고용량은 시험물질의 특성에 따라 선정, 매 용량마다 3매 이상의 플레이트를 사용
대사활성법	S9 mix를 첨가한 대사활성화법을 병행하여 수행
대조군	대사활성계의 유, 무에 관계없이 동시에 실시한 균주-특이적 양성 및 음성 (용매 또는 담체) 대조물질을 포함
판정	대사활성계 존재 유, 무에 관계없이 최소 1개 균주에서 평판 당 복귀된 집락수에 있어서 1개 이상의 농도에서 재현성 있는 증가를 나타낼 때 양성으로 판정 (음성 결과에 대해서는 필요에 따라 재현성을 확인)

나. 포유류 배양세포를 이용한 체외 염색체이상시험

포유류 배양세포를 이용한 체외 염색체이상 시험은 염색체 손상을 세포유전학적으로 평가하는 생체의 시험방법으로 [그림3-2]과 같이 수행되어진다.

염색체 이상은 형태의 변화(구조이상)와 염색체수의 변화(이수성, 배수성)로 분류된다. 구조이상은 일반적으로 DNA 절단에 기인하는 것으로 생각되며, 수적이상은 주로 분열 상태에 대한 시험물질의 영향으로 발생하는 염색체의 미분리 또는 분열의 정지에 기인한다. 구조이상이나 수적 이상이 유발된 세포의 대부분은 증식되지 않고 사멸하는 것으로 생각되지만, 생존한 경우에는 정상과 다른 염색체 구성(염색체 변이)을 갖는 세포 집단으로 이행할 가능성이 있다. 염색체이상시험의 대상 세포

는 Chinese hamster 세포주(CHL/IU, CHO, 등), 사람 말초 림프구, 또는 기타 초대, 계대(繼代) 또는 주세포를 사용한다. 주로 사용되는 chinese hamster 세포인 CHL, CHO 세포주는 같은 로트 번호를 반복하여 사용할 수가 있고, 염색체수가 적고, 모양도 크기 때문에 관찰이 용이하고, 증식이 빠르며, 비교적 간단한 배양액으로 배양이 가능하다. 또한 S9 mix에 의한 대사활성화가 용이한 점 등의 많은 장점을 가지고 있다. 식약청의 「의약품등의 독성시험기준」에 따른 유전독성시험 중 체외 염색체이상시험기준과 시험시 고려해야 할 사항은 [표3-8]에서 확인할 수 있다.



[그림 3-2] 체외 염색체이상시험

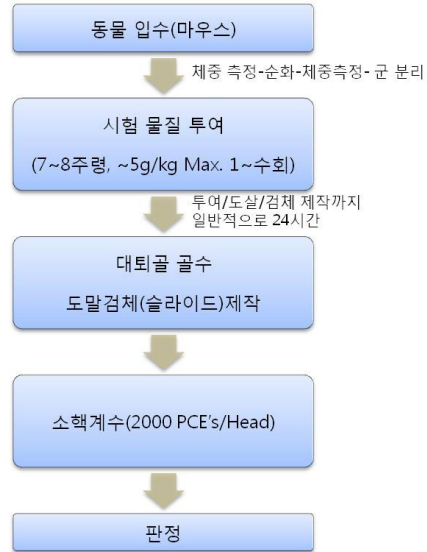
[표 3-8]. 체외 염색체이상시험방법

구분	의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)
경로	<i>in vitro</i>
세포주	사람 또는 포유동물의 초대 또는 계대배양세포를 사용
용량단계	3단계 이상 (최고용량은 시험물질의 특성에 따라 선정).
대사활성법	S9 mix 등 대사활성화법을 병행
염색체 표본제작시기	시험물질 처리시간을 3-6시간으로 하고 다시 정상배지에 배양하여 시험물질 처리 후 1.5 정상세포주기 경과시기에 제작 ⁵⁰⁾
염색체 이상의 판독	농도당 100개의 분열중기상에 대하여 염색체의 구조 이상 및 수적 이상을 가진 세포의 출현빈도를 구함
대조군	대사활성계의 유, 무에 관계없이 양성 및 음성 대조군들을 포함, 양성대조군은 알려진 염색체이상 유발물질을 사용
판정(양성)	염색체이상을 가진 분열중기상의 수가 통계학적으로 유의성있게 용량 의존적으로 증가하거나, 하나 이상의 용량단계에서 재현성있게 양성반응을 나타낼 경우를 양성으로 함

50) 의약품등의 독성시험기준 [주37]

다. 설치류 조혈세포를 이용한 체내 소핵시험

소핵시험은 설치류 등의 동물을 이용하여 화학물질 등이 염색체에 미치는 영향을 신속하고 간편하게 검출할 수 있는 방법이다. 설치류 골수중의 유약적혈구에 출현하는 소핵을 지표로 하여 시험 물질의 염색체 이상 유발성을 *in vivo*에서 평가하는 것으로, [그림3-3]와 같이 수행되어진다.



[그림 3-3] 체내 소핵시험

염색체의 형태변화(구조이상)에는 다양한 종류가 있으나, 최초로 염색체 절단이 일어나고 이것이 수복되는 과정에서 다른 절단점과 재결합하면 교환형의 이상이 형성된다. 절단이 수복되지 않으면 동원체를 갖지 않는 염색체 단편이 형성되고, 이 단편이 세포 분열시에 잔존하여 소핵을 형성한다. 따라서 소핵은 염색체의 구조이상을 반영하고 있는 것이다. 또한 세포의 분열장치에 대한 장애가 원인이 되어 염색체 1개내지 여러 개가 세포 분열 시에 잔존하게 되어도 소핵화한다는 점에서 염색체의 수적이상까지도 검출할 수 있다. 결론적으로 본 시험법은 골수중의 분열증기상을 해석하는 염색체 이상시험과 함께 생체내에서 염색체 이상 유발물질을 검출하는 시험계로서 받아들일 수 있다.

소핵시험은 주로 골수중의 유약적혈구를 대상으로 하고 있으나 소핵을 갖는 적혈구가 비장에서 제거되지 않음이 밝혀져 있던지 혹은 염색체의 구조이상 및 수적이상을 유발하는 물질을 검출할 수 있는 충분한 감도가 있음이 인정되는 경우에는, 말초 혈액 중의 유약적혈구를 이용하는 소핵시험도 골수를 이용하는 소핵시험과 동등하게 받아들일 수 있다. 최근 본 시험법에 대한 기초적인 검토가 진행되어 시험조건에 관해서 국제적으로 통일하려는 움직임도 나오고 있다. 모든 종류의 염색체 이상 유발물질을 검출하는 단일 시험법은 생각할 수 없으므로 특히 용량, 투여회수,

표본제작시기 등은 각각의 시험물질에 대해 예비시험의 결과 등을 참고하여 충분히 검토하는 것이 바람직하다. 골수나 골수세포 이외의 조직(예를 들어 재생간, 소장, 정원세포)을 이용하는 방법이나 기계적으로 소핵을 식별·측정하는 방법으로 얻어진 결과에 대해서도 과학적인 정당성이 명확한 것에 대해서는 평가의 대상으로 될 수 있다. 식약청의 「의약품등의 독성시험기준」에 따른 유전독성시험 중 체내 소핵시험기준과 시험시 고려해야 할 사항은 [표3-9]에서 확인할 수 있다.

[표 3-9]. 체내 소핵시험방법

구분	의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)
경로	<i>in vivo</i>
시험동물	마우스나 그 밖의 설치류를 사용
성별	암수의 독성 및 대사에 차이가 없는 경우 수컷 5수/군 (성 특이 시험물질의 경우는 그에 적합한 성의 동물을 이용)
용량단계	3단계 이상 (최고용량은 시험물질의 특성에 따라 선정)
투여경로	원칙적으로 복강투여 또는 임상적용 경로
투여회수	1회 투여 원칙 (필요에 따라 24시간 간격으로 2회 이상 연속 투여)
대조군	병행 실시한 양성과 음성 (용매/담체) 대조군을 포함
골수도말표본 제작	개체당 2,000개의 다염성적혈구에 대해서 소핵의 유무를 검색 (동시에 전적혈구에 대한 다염성적혈구의 출현빈도 구함)
판정(양성)	소핵을 가진 다염성적혈구의 수가 통계학적으로 유의성 있게 용량 의존적으로 증가하거나, 하나 이상의 용량단계에서 재현성 있게 양성반응을 나타낼 경우를 양성으로 함

라. *In vitro* 포유동물 세포 유전자 돌연변이 시험

In vitro 포유동물 세포 유전자 돌연변이 시험법은 화학물질에 의해 유발되는 유전자 돌연변이를 검출하는데 사용될 수 있다. 적절한 세포주는 L5178Y 마우스 림포마 세포이다. 이 세포주에서 사용되는 유전적 최종지표는 thymidine kinase(TK)의 transgene이다. TK 돌연변이 시험법은 유전적 사건의 다른 spectra를 검출하며, TK의 상염색체 위치는 유전적 손상을 검출할 수 있도록 한다. 돌연변이(TK+/- →

TK-/-)로 인한 thymidine kinase(TK) 결핍세포는 pyrimidine analogue trifluorothymidine(TFT)의 세포독성효과에 내성을 가지므로, thymidine kinase(TK)를 갖는 정상세포는 TFT에 민감하여, 세포대사의 저해를 유발하고 더 이상의 세포 분열을 하지 못한다. 따라서 돌연변이 세포는 TFT 존재 하에 증식할 수 있는데 반해 thymidine kinase(TK)를 갖는 정상세포는 증식하지 못하는 원리를 이용한 시험 방법이다. 식약청의 「의약품등의 독성시험기준」에 따른 유전독성시험 중 체외 마우스 림포마 TK시험기준과 시험시 고려해야 할 사항은 [표3-10]에서 확인할 수 있다.

[표 3-10] 체외 마우스 림포마 TK시험

구분	의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)
경로	<i>in vitro</i>
세포주	마우스 림포마 L5178Y 세포를 이용
용량단계	4단계 이상 (최고용량은 시험물질의 특성에 따라 선정)
대사활성화법	적절한 대사활성화법을 병행
대조군	대사활성제의 유, 무에 관계없이 적합한 양성 및 음성 (용매 또는 담체) 대조군 포함, 양성대조군은 알려진 염색체 및 유전자 손상 유발 물질을 사용
시험물질 처리기간	3-4시간으로 하며 24시간까지 연장 가능
발현기간	유발변이의 표현형발현을 위하여 최적에 가까운 발현기간을 부여
판정(양성)	돌연변이 발생빈도가 통계학적으로 유의성 있게 용량의존적으로 증가하거나, 적어도 하나 이상의 용량단계에서 재현성 있게 양성반응을 나타내는 경우를 양성으로 함

3. 유전독성시험의 국내의 규정

한 종류의 유전독성시험으로 모든 유전독성물질을 검출하는 것은 불가능하기 때문에 표준화된 시험법들 중 최소한의 조합방식에 의한 유전독성시험이 수행되고 있다. 의약품평가에 있어서의 표준 유전독성시험 조합(The Standard test battery)으로 ICH (International Conference on Harmonization)는 1) 박테리아를 이용한 복귀

돌연변이시험, 2) 포유류 배양세포를 이용한 체외 염색체이상시험 또는 마우스 림포마 TK(mouse lymphoma thymidine kinase) gene assay, 3) 설치류 조혈세포를 이용한 체내 소핵시험 등(3 battery)을 수행하도록 권고하고 있으며, 우리나라에서도 위의 3가지 시험법을 수행하도록 권고하고 있다.

또한 OECD의 유전독성에 관한 전문위원회는 화학물질의 유전독성시험법 가이드라인을 작성하였다([표 3-11]참조). 그 기본적인 사고방식에 의하면 원핵생물(prokaryote) 및 진핵생물(eukaryote)을 이용하여 적어도 유전자 수준과 염색체 수준의 변화를 포함하는 유전학적 지표를 기본으로 하여 검색하여야 한다는 점이 강조되고 있다.

[표 3-11] OECD 유전독성시험 기준 (출처 : OECD Guidelines for the Testing of Chemicals Section 4. Health Effects)

TEST NO.	시험항목	식약청고시 비교 ⁵¹⁾
471	박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험	최소한의 유전독성시험
473	포유류 배양세포를 이용한 체외 염색체이상 시험 또는 마우스 림포마 TK 시험	
476	포유동물 세포를 이용한 체외 유전자 돌연변이시험	
474	설치류 조혈세포를 이용한 체내 소핵시험	
475	포유동물 골수세포 염색체이상시험	시험물질의 특성 및 시험의 실시목적 등을 고려하여 추가 가능한 OECD 유전독성시험
477	초파리를 이용한 반성열성치사시험	
478	설치류를 이용한 우성치사시험	
479	포유동물세포를 이용한 체외 자매염색분체교환시험	
480	Saccharomyces cerevisiae를 이용한 유전자돌연변이시험	
481	Saccharomyces cerevisiae를 이용한 유사분열 재조합시험	
482	포유동물세포를 이용한 체외 DNA 손상, 수복, 부정기 DNA 합성시험	
483	포유동물 정원세포의 염색체 이상 시험	
484	마우스 스포트 시험 합성시험	
485	마우스를 이용한 유전성전좌시험	
486	포유동물 간세포를 이용한 체내 부정기 DNA 합성시험	
487	포유동물세포를 이용한 체외 소핵시험	

51) 의약품등의 독성시험기준 [주32]

4. 유전독성시험 가이드라인 목록

유전독성시험을 위해 참고할 수 있는 가이드라인 목록은 다음과 같다.

가. 의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)

나. ICH 가이드라인

- (1) S2A Specific Aspects of Regulatory Genotoxicity Tests for Pharmaceuticals
- (2) S2B Genotoxicity: A Standard Battery for Genotoxicity Testing of Pharmaceuticals
- (3) Draft S2(R1) Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use

다. OECD 시험가이드라인

- (1) Test No. 471 : Bacterial Reverse Mutation Test
- (2) Test No. 473 : *In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test
- (3) Test No. 474 : Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test
- (4) Test No. 475 : Mammalian Bone Marrow Chromosomal Aberration Test
- (5) Test No. 476 : *In vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Test
- (6) Test No. 477 : Genetic Toxicology: Sex-Linked Recessive Lethal Test in *Drosophila melanogaster*
- (7) Test No. 478 : Genetic Toxicology: Rodent Dominant Lethal Test
- (8) Test No. 479 : Genetic Toxicology: *In vitro* Sister Chromatid Exchange Assay in Mammalian Cells
- (9) Test No. 480 : Genetic Toxicology: *Saccharomyces cerevisiae*, Gene Mutation Assay
- (10) Test No. 481 : Genetic Toxicology: *Saccharomyces cerevisiae*, Mitotic Recombination Assay
- (11) Test No. 482 : Genetic Toxicology: DNA Damage and Repair, Unscheduled DNA Synthesis in Mammalian Cells *in vitro*
- (12) Test No. 483 : Mammalian Spermatogonial Chromosome Aberration Test
- (13) Test No. 484 : Genetic Toxicology: Mouse Spot Test

- (14) Test No. 485 : Genetic Toxicology: Mouse Heritable Translocation Assay
- (15) Test No. 486 : Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test with Mammalian Liver Cells in vivo
- (16) Test No. 487 : *In vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test

제4절 생식·발생독성 시험

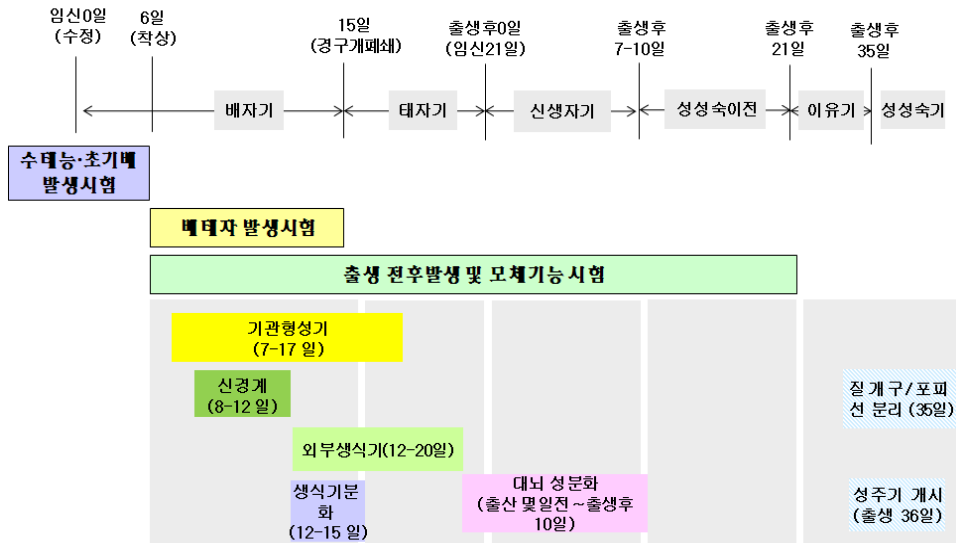
1. 생식·발생독성시험이란?

‘생식발생독성시험’은 시험물질의 포유류의 생식·발생에 미치는 영향을 규명하는 시험을 말하며 수태능 및 초기배 발생시험, 출생 전·후 발생 및 모체기능 시험, 배·태자 발생시험 등이 있으며⁵²⁾, 의약품의 생체적용 시 생식발생의 과정에서 어떤 유해영향을 유발하는지 여부에 관한 정보획득을 목적으로 실시하는 동물시험이다. 이러한 시험결과는 사람에게 외삽되어 사람의 생식발생에 대한 의약품의 안전성(위험성)평가에 이용된다. 생식발생에 미치는 유해영향에는 생식세포의 형성 장애, 수태 저해, 임신유지, 분만, 포육, 출생 시 차산자 사망, 발달지연, 기형발생, 출산 후 성장 및 발달 등이 있다.

2. 생식·발생독성시험의 시험방법

생식발생독성시험에는 표준시험법(수태능 및 초기배 발생시험, 단일시험법, 출생 전·후 발생 및 모체기능 시험, 배·태자 발생시험), 조합시험법이 있고, 시험법 선택에 대해서는 그 타당성을 기술하여야 한다. 랫트의 발생단계별 표준시험법을 살펴보면 [그림3-4]과 같다. 시험물질 및 유사물질의 약리, 독성동태, 독성자료를 검토하여 표준시험법을 우선적으로 고려하고, 생식발생과정의 모든 단계에 걸친 직·간접적인 평가가 이루어질 수 있도록 한다.

52) 의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)



[그림 3-4] 랫트의 발생단계별 표준시험법 분류 (출처 : Ronald D.Hood. Developmental and Reproductive Toxicology, Taylor & Francis 2006)

가. 표준시험법

(1) 수태능 및 초기배 발생시험(Segment I)

암·수 동물에 대하여 교배 전부터 교미, 착상까지 시험물질을 투여하여 나타나는 독성 및 장애를 검사하는 시험으로 암컷에서는 성주기, 수정, 난관 내 수송, 착상 및 착상 전 단계의 배자발생에 미치는 영향을 검사하고, 수컷에서는 생식기관에 대한 병리조직검사에서 검출되지 않는 기능적인 영향(예: 성적 충동, 부고환내 정자성숙)을 검사한다. 시험방법은 다음의 [표 3-12]에서 정리된 바와 같다.

[표3-12] 수태능 및 초기배 발생시험방법

구분	의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)
동물	최소 1종 이상(랫드 권장)
동물수	의미있는 자료의 해석이 가능한 충분한 수
평가항목	생식세포의 성숙, 교미행동, 수정, 배자의 착상전 단계, 착상
투여기간	- 수컷: 교배전 4주~시험종료시 - 암컷: 교배전 2주~착상(GD 6)

	※ ICH: 수컷 교배전 2주, 암컷은 교배전 2주 ※ 정자형성에 미치는 영향이 4주 반복투여독성시험에서 관찰되지 않으면 교배전 투여기간을 수컷 4주, 암컷 2주로 설정 가능	
투여경로	사람과 유사한 경로	
투여용량	3 용량 이상, 대조군	
교배	1:1 교배 권장 - 교배기간 중 암컷의 성주기 검사 매일 실시	
관찰	임상증상	최소 1회/일
	체중	- 임신기간 : 매일 - 교배전, 교배기간 : 2회 이상/ 주
	사료섭취량	최소 주 1회 이상(교배기간 제외)
	기타	다른 독성시험에서 관찰해야 한다고 인정되는 항목
부검		
시기	- 수컷: 교미후 적당한 시기(임신성립 후, 임신 6) - 암컷: 임신중반 이후(임신 13~15) ※교배결과가 모호할 때는 수컷 부검을 연기하여 수태능, 불임을 확인하기 위해 비투여 암컷과 교배 가능	
부검공통사항	- 육안관찰시 변화가 있으면 병리조직검사 실시 (대조군과의 비교를 위해 대조군 장기 보존) - 경우에 따라 모든 동물의 고환, 부고환, 난소, 자궁을 보존하여 병리조직검사 실시	
수컷부검	고환이나 부고환에서 정자수, 정자생존율 검사 ※고환의 병리조직검사, 정관이나 부고환 미부에서의 정자검사(정자수, 정자운동성, 정자외형)로 정자형성에 미치는 영향 조사	
암컷부검	황체수, 착상수, 생존/사망 배(태)자수 (임신이 의심되는 랫드나 마우스(토끼제외)는 자궁을 황화암모늄으로 염색하여 착상 후 초기배자사망 확인)	

(2) 출생 전·후 발생 및 모체기능 시험 (Segment II)

임신 중 암컷에 착상부터 이유까지 시험물질을 노출시켜 임신/수유기의 모체, 수태산물 및 차산자의 발생에 미치는 독성을 검사하는 시험으로, 이 시험기간 동안에

유발된 영향은 뒤늦게 발현할 수 있기 때문에 차산자의 성적성숙기까지 관찰하여 비 임신 암컷동물과의 독성비교, 출생 전후의 배자·태자·출생자의 사망, 성장·발달의 변화, 기능장애(예 : 행동, 성적성숙, 생식기능)를 평가한다. 시험방법은 다음의 [표 3-12]에서 정리된 바와 같다.

[표3-12] 출생 전·후 발생 및 모체기능 시험방법

구분		의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)
동물		최소 1종 이상(랫드 권장)
동물수		의미 있는 자료의 해석이 가능한 수 (권장: 임신모체 16-20 마리/군) - 16마리 이하: 연구간 결과에 일관성 없음 - 20-24마리: 일관성과 정확성의 향상이 없음
평가항목		모체독성, 출생전후 배태자 사망, 성장 및 발달, 차산자 기능 장애(행동, 성적성숙 및 생식기능 포함)
투여기간		임신 6~ 출생후 21
투여경로		사람과 유사한 경로
투여용량		3 용량 이상, 대조군
시험방법		모체 이유 시 한배새끼 암·수 각각 1마리씩 임의로 선별하여 성적성숙시기까지 기른 후 생식능력 평가위해 교배
모체 관찰	임상증상	최소 1회/일
	체중	- 임신기간 : 매일 - 분만 후 기간 : 2회 이상/ 주
	사료섭취량	최소 1회/주(분만까지)
	기타	다른 독성시험에서 관찰의의가 인정되는 항목
모체 부검		- 출생후 21일 - 육안관찰시 이상 있는 조직.기관 보관, 필요시 병리 조직검사 (충분한 수의 대조군의 장기 보존) - 착상(임신이 의심되는 랫드나 마우스(토끼 제외)는 자궁을 황화암모늄으로 염색하여 착상후 초기배자사망 확인)
차산자 관찰		- 출생시 생존/사망 태자수, 형태이상, 출생시 체중, 이유전후 생존율, 성장/체중, 성숙 및 수태능 - 신체적 발달, 감각기능/반사 및 행동발달 · 이유전: 개안, 이개개전, 피모발달, 절치맹출, 정향반사, 청각반사, 공중낙하, 빛 반사 · 이유후: 질개구, 포피선분리
차산자 부검		- F1 수컷(교배 후), - F1 암컷, F2 차산자(임신4일)

(3) 배·태자 발생시험 (Segment III)

착상부터 경구개가 폐쇄되는 시기까지 임신 중의 암컷에 시험물질을 투여하여 모체와 배·태자의 발생에 미치는 영향을 검사하는 시험으로, 비임신 암컷과 비교 시 독성증가, 배·태자 사망, 성장변화, 형태학적 변화를 평가한다. 시험방법은 다음의 [표 3-12]에서 정리된 바와 같다.

[표3-12] 배·태자 발생시험방법

구분		의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)
동물		- 동물종: 2종 사용(설치류, 비설치류), 1종만 사용할 경우, 타당성 설명 ※설치류는 랫드를 권장, 비설치류는 토끼를 많이 사용하며, 토끼가 부적절한 경우, 다른 설치류나 비설치류도 가능
동물수		임신모체 16~20마리/군
투여기간		임신 6일~15일
투여경로		사람과 유사한 경로
투여용량		3용량 이상, 대조군
모체 관찰	임상증상	최소 1회/일
	체중	매일
	사료섭취량	최소 1회/주 이상
	기타	다른 독성시험에서 관찰해야 한다고 인정되는 항목
부검 : 분만 1일전 (임신 20일)		
모체 부검		- 육안관찰시 변화가 있으면 병리조직검사 실시 (대조군과의 비교를 위해 대조군 장기 보존) - 황체수, 태반 육안적 관찰
태자 검사		- 생존 태자 수, 사망 배·태자 수(임신이 의심되는 랫드 또는 마우스(토끼 제외)는 자궁을 황화암모늄으로 염색하여 착상 후 초기 배자사망 확인) - 태자 개체체중, 태자이상(외형, 내장, 골격이상) ※ 태자이상 시험방법 - 골격염색(태자의 약 50%), 내장이상(태자의 50%이상) - 미세절개방법 사용시 랫드, 토끼의 모든 태자에 대해 내장이상, 골격염색(ICH에서는 미세절개방법 사용시 토끼의 모든 태자에 대해 내장이상, 골격염색)

나. 단일시험법(Single Study Design, Seg. I + Seg. III)⁵³⁾

설치류에서 수태능 및 초기 배발생 시험과 출생 전·후 발생 및 모체기능시험의 투여기간을 하나로 통합하면 생식·발생과정의 전단계의 평가를 포함하게 된다. 이 시험에서 태자검사를 실시하고 충분히 높은 용량에서도 명백히 음성이 나타나는 경우에 한하여 생식·발생독성시험은 요구되지 않는다. 태자의 형태이상검사로써 배·태자 발생시험을 추가할 수 있으며 이 경우에는 조합시험법이 된다. 제2종 동물의 배·태자 발생시험은 필요하다.

다. 조합시험법(Two Study Design, Seg. I + Seg. II + Seg. III)⁵⁴⁾

설치류에서 가장 단순한 조합시험법은 수태능 및 초기 배발생시험과 태자검사를 포함한 출생 전·후 발생 및 모체기능시험으로 구성된다. 그러나 태자검사를 포함한 출생 전·후 발생 및 모체기능시험에 있어서 사람의 노출량을 초과한 고용량에 있어서도 출생전의 영향이 없는 경우에는 추가로 배·태자 발생시험을 시행하여도 사람에게 대한 위해성을 평가하는데 큰 차이를 나타낼 것 같지 않다. 다른 시험법으로 수태능 및 초기 배 발생시험에서 암컷동물에 대한 투여를 경구개의 폐쇄까지 계속하고, 배·태자 발생시험방법에 따라 태자를 검사하여 출생 전·후 발생 및 모체기능시험을 조합하면, 이것은 표준시험법에서 요구되는 모든 검사가 실시되어 사용 동물 수는 상당히 줄어들게 된다. 제 2종 동물의 배·태자 발생시험은 필요하다.

3. 통계분석

통계분석에서 가장 중요한 부분은 서로 다른 변수간의 상관성 검토와 자료의 분포를 명확히 하는데 있다. 이 검토에 의해 군 간의 비교방법이 결정된다. 생식·발생독성시험에서 얻은 각종 지표는 보통 정규분포를 따르지 않고, 계량치로 보이는 것부터 극단적 분류까지 다양하다. 추측통계학(통계학적인 유의성을 결정하는 방법)을 사용할 때는 태자나 신생자가 아닌 번식쌍(교미쌍)이나 한배새끼가 비교의 기본

53) 의약품등의 독성시험 기준 해설서 제4장 생식·발생독성시험 중 단일시험법

54) 의약품등의 독성시험 기준 해설서 제4장 생식·발생독성시험 중 조합시험법

단위로서 사용되어야 한다. 사용된 검정에 대해서는 그 타당성을 설명하여야 한다.⁵⁵⁾

자료를 제시할 때에는 시험에 이용된 모든 동물의 시험자료를 설명할 수 있도록 명확하고 간결한 방법으로 각각의 수치를 표시하여 보고서를 작성한다. 시험 시작부터 끝까지 모든 동물개체의 이력을 추적할 수 있도록 총괄하여, 각 개체값 등이 군별 총괄 치에 기여하고 있는 바를 쉽게 추정할 수 있게 하여야 한다. 군별 총괄치는 오류를 피하기 위하여 생물학적으로 모순이 없는 형식으로 또는 변수의 분포를 반영하는 형식으로 표시한다. 체중, 사료섭취량, 한배 새끼수 등 개체별 결과표는 간결하고, 가능한 계산된 수치보다는 절대적인 수치로 구성이 되어야 한다. 불필요한 중복은 피하여야 한다. 일반증상, 육안적 해부조건, 이상 등과 같은 출현빈도가 낮은 관찰항목들을 표로 만들려면 양성조건을 나타내는(소수의) 개체를 한데 모아 기재하는 것이 바람직하다. 특히 형태적 변화(태자기형)같은 자료를 표시하는 경우 일차 표를 만드는데 이상태자를 갖는 모동물과 그 한배새끼 중에서 이상이 있는 태자를 명기하고, 이상태자에서 관찰된 모든 변화를 제시하여야 한다. 필요에 따라 위의 표에 근거하여 변화의 유형별로 표를 작성한다.

4. 생식·발생독성 시험 국내외 규정

현재 국내 의약품 등에 대한 생식발생독성시험기준은 ICH 가이드라인에 근거하고 있다. 생식발생독성시험에 대한 ICH 가이드라인 S5(R2) 「Toxicity to Male Fertility & Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products」는 1993년 6월에 ICH에서 합의된 S5A 「Harmonized Tripartite Guideline on Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products」와 1995년 11월에 추가된 S5B 「Toxicity to Male Fertility」가 통합된 형태이다(2005. 11). 식약청 고시 「의약품 등의 독성시험기준」 중 ‘생식발생독성시험기준’은 1998년 12월에 개정되면서 ICH 가이드라인의 내용을 거의 모두 수용하였다.

이번 1998년 12월에 개정된 ‘생식발생독성시험기준’의 특징은 표준시험법으로서

55) 의약품등의 독성시험기준(식약청 고시) [주29]

시험물질을 생식·발생과정 중 착상까지 투여 하는 수태능 및 초기배 발생시험, 착상부터 이유기까지 투여하는 출생 전·후 발생 및 모체기능시험과 착상부터 경구개가 폐쇄되는 시기까지 투여하는 배·태자발생 시험의 조합을 제시하였고, 설치류 시험에서 표준시험법을 조합한 단일시험법 및 조합시험법도 가능하도록 하였으며, 독성 동태시험을 활용하도록 하였다. 또한 사용동물 수를 명기하지 않고 시험 자료의 의미 있는 해석이 가능한 충분한 마리 수로 하였으며, 기존의 수태능 및 일반생식독성시험에서 모체에 대한 투여기간을 착상까지로 단축하고 초기배 발생까지 관찰하도록 수태능 및 초기배 발생시험으로 개정하였다. 마지막으로 수태능 및 초기배 발생 시험의 수태능 평가에 있어서 반복투여독성시험 등에서 실시한 생식기관의 무게 측정, 병리조직학적 검토 및 정자 검사 등으로 그 장애의 검출 강도를 높이는 한편 수컷의 교배 전 투여기간의 단축을 가능하도록 하였다.

5. 생식·발생독성시험 가이드라인 목록

생식·발생 독성 시험을 위해 참고할 수 있는가이드라인 목록은 다음과 같다.

가. 의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)

나. ICH 가이드라인

(1) S5(R2) Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products & Toxicity to Male Fertility

- S5A Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products
- S5B Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products: Addendum on Toxicity to Male Fertility

다. OECD 시험가이드라인

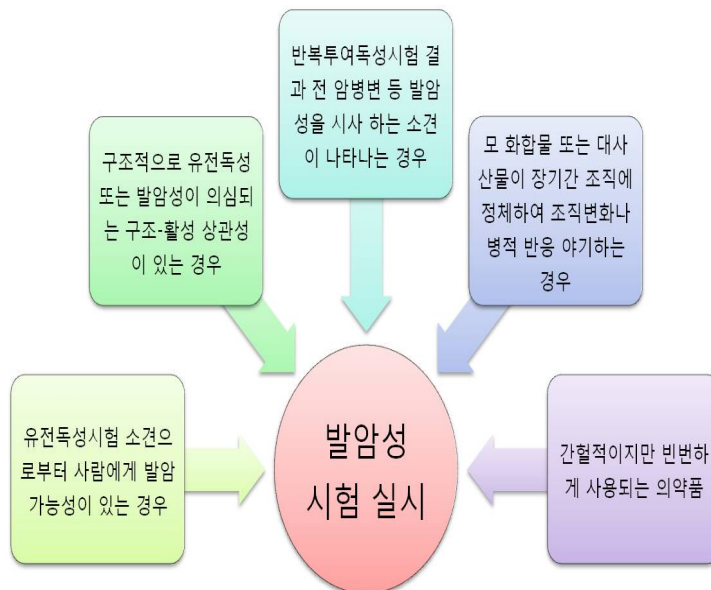
- (1) Test No. 414 : Prenatal Development Toxicity Study
- (2) Test No. 415 : One-generation Reproduction Toxicity study
- (3) Test No. 416 : Two-generation Reproduction Toxicity study
- (4) Test No. 421 : Reproduction/Developmental Toxicity Screening test
- (5) Test No. 426 : Developmental Neurotoxicity Study

제5절 발암성 시험

1. 발암성시험이란?

‘발암성시험’은 안전성 평가 시험 중 의약품의 인체로 투여되었을 경우 생길 수 있는 중앙 유발에 관한 내용을 질적, 양적으로 검사 하는 시험이다. 환자에게 상당 기간 지속적으로 투약이 예상되는 의약품뿐만 아니라 의약품의 화학구조, 화학적 성질, 동물을 이용한 독성시험 혹은 인체 시험결과로부터 발암성이 염려되는 경우 발암성시험이 요구된다. 일반적으로 의약품에서 발암성이 염려되는 경우는 다음과 같다. ([그림 3-5]에 정리)

- 유전독성시험 소견으로부터 사람에게 발암 가능성이 있는 경우
- 구조적으로 유전독성 또는 발암성이 의심되는 구조-활성 상관성이 있는 경우
- 반복투여독성시험 결과 전암병변 등 발암성을 시사하는 소견이 나타나는 경우
- 모 화합물 또는 대사산물이 장기간 조직에 정체하여 조직변화나 병적 반응을 야기하는 경우



[그림 3-5] 발암성 시험의 실시

임상에서 6개월 이상 지속되는 의약품 외에, 간헐적이지만 빈번하게 사용되는 의약품 역시 발암성시험이 요구된다. 또한 대체치료법이 없는 악성종양을 치료하는 것을 목적으로 하는 항암제의 경우 발암성시험이 반드시 요구되지는 않지만, 암 이외의 환자에 적용할 경우에는 발암성시험이 필요하다. 빈번하지 않고 노출기간이 짧은 의약품(예를 들어 마취약이라든가 방사성 진단약 등)은 발암의 우려가 없다면 발암성 시험을 필요로 하지 않는다. 또한 적용환자군의 예측생존기간이 3년 이하라면 면제가 가능할 수 있다.⁵⁶⁾

발암성시험 실시 시기는 시판승인을 신청할 때까지는 끝낼 필요가 있다. 그러나 환자군에 대해 특별히 고려할 필요가 없다면 임상시험 실시 전에 설치류에 의한 발암성시험을 반드시 끝내야 할 필요는 없다. 특정의 난치성 질환을 치료하는 희귀의약품에서는 발암성시험이 특별히 요구되지는 않는다. 그러나 희귀의약품에서 해제되어 다수의 사람에게 적용되거나 다른 적응증으로 적용되는 경우는 발암성 시험이 실시되어야 한다.

2. 발암성시험의 시험방법

가. 발암성 시험의 종류와 실험동물의 선택

(1) 장기발암성시험

일반적으로 2종의 암수동물을 사용하는 것이 원칙이다. 선택 가능한 동물 종은 수명이 길지 않고 소형으로서 다루기 쉽고 기초 자료가 많이 축적되어있는 랫드, 마우스, 햄스터가 주로 이용되고 있다. 동물의 수명도 계통 선택시에 고려해야 할 중요한 요소이다. OECD 기준에 따르면 랫드의 경우 투여개시 후 24개월 마우스나 햄스터의 경우 18개월 시점에서 생존율이 50% 정도는 되어야 결과의 평가에 무리가 없음을 시사하고 있다. 발암성 시험 개시 주령 가능한 빠른 시기에 개시하는 것이 바람직하다. 일반적으로 검역이나 순화의 시기를 고려해서 보통 6주령 이내에 시작한다. 장기발암성시험의 경우 선택되는 동물 종은 통상 랫드이나 피부도포의

56) 식품의약품안전평가원, 2010년 제2회 신약개발 R&D 연구자 워크숍, 의약품의 독성 시험 및 평가

경우와 같이 마우스가 명확하게 감수성이 높은 경우에는 마우스를 사용한다.

(2) 대체시험법

현재 ICH에서는 안전성 주제 S1B 「의약품의 발암성시험」에 있어서 비유전독성의 약품의 경우 2년간의 발암성 시험은 1종(랫드가 권장됨)을 사용하고 다른 1종의 장기 발암성시험의 대체법으로 단·중기 설치류 시험계(개시촉진모델, 형질전환 설치류 발암 모델, 신생 설치류 모델)를 제시하고 있다.

설치류를 이용한 2년 발암성 시험은 시험 비용이 많이 들고 시험기간이 오래 걸린다는 단점을 가지고 있다. 그 외에도 과학적 측면에서 용량 설정법의 비합리성 실험동물의 종에 따라 특정 종양이나 병변이 각기 다르게 나타난다는 점 발암 형태가 유전 독성기전을 보유한 물질인가 비유전 독성 물질의 기전을 보유한 것인가의 차이를 구분하기가 쉽지 않다는 것 등의 단점이 지적되고 있다. 이를 보완하기 위한 대표적인 대체 시험법은 다음 [표 3-13]과 같다.

[표 3-13] 발암성 시험의 대체시험법

시험 목적	시험 종류
형질 전환동물을 이용한 발암성 대체시험	Tg. rasH2 형질전환 마우스 모델 Tg.AC 형질전환 마우스 모델 p53+/- knock-out 마우스 모델 XPA+/-knock-out 마우스 모델 XPA-/-/p53+/- 이중knock-out 마우스 모델
발암 개시 촉진 모델을 이용한 발암성 대체 시험(중기발암성 시험법)	위암시험법 간암시험법 대장암시험법 유선암젓샘암 시험법 폐암시험법 전립샘암시험법 피부암시험법 다장기시험법
신생마우스를 이용한 발암성 대체 시험법	신생마우스를 이용한 폐암 시험법(benzo[a]pyrene, B[a]P) 신생마우스 다장기 시험법(DMD, 34주) 신생마우스 다장기 시험법(MNU, 36주)

나. 동물 수

「의약품등의 독성시험기준」에서는 각 군의 동물수가 암수 각 50마리 이상으로 정해져 있다. 이것은 수학적으로 계산할 때 대조군에서의 발생율이 1%이고 시험군에서의 발생율이 11% 이상인 경우 95%의 신뢰범위에서 유의성을 검출할 수 있는 마리 수이다(ED10 Study).

다. 용량설정

용량 설정 시험에서는 발암성시험에 사용되는 계통의 동물을 사용하고, 발암성시험에서 사용되는 동일 주령의 암수 동물을 사용한다. 용량설정시험에서는 발암성시험에서 사용된 투여경로 및 투여방법에 의한 90일 시험을 행한다. 투여계획과 투여방법의 선택은 임상사용, 노출형식, 약물동태 및 현실적인 면을 고려하여 실시한다. 또한 일반 독성, 전암성(前癌性)병변, 조직특이적인 증식성 작용 또는 내분비의 향상성 장애 유무를 고려해야 한다.

라. 시험설계

(1) 용량 결정

발암성시험에 있어 고용량의 선택에서는 통상 MTD(Maximum Tolerated Dose)가 이용된다. MTD는 3개월 반복투여독성시험으로부터 얻어지는 시험 결과를 통해 설정된다. ICH에서는 의약품의 발암성시험에 있어서 고용량 선택에 대해서 국제적 조정 작업을 하여, 고용량 설정 시 고려해야 하는 사항을 정해놓았다. 또한 사용한 발암성시험의 중간용량 및 저용량의 선정에 있어서의 모든 조건을 만족할 필요는 없지만 다음 [표 3-14]을 고려해야 한다.

[표 3-14] 발암성 시험의 용량설정시 고려 사항

용량의 설정	고려사항
고용량 설정시	독성학적 지표 약물동태학적 지표 흡수의 포화 약물역학적 지표 투여가능최대량 기타 지표
중·저용량의 설정시	약물동태의 직선성과 대사경로의 포화 사람에서의 노출량과 치료량 설치류에서의 약동력학적 반응 설치류의 생리상태의 변화 작용기전에 대한 정보 및 작용 반응의 역치 존재 가능성 단기시험에서의 독성의 진행에 대한 예측 곤란 여부
저용량 설정시	약물동태학적, 약물동력학적 및 독성학적인 자료 등을 고려

(2) 대조군

시험결과는 대조군과 시험군을 비교함으로써 평가되기 때문에 반드시 대조군을 설정해야 한다. 시험물질은 사료 또는 물에 혼합해서 투여하는 경우에는 비투여 대조군만을 설정하여도 되나, 시험물질의 투여에 있어 각종 용매, 부형제 등을 이용한 경우에는 그것만을 투여하는 대조군이 시험결과와 평가에 직접 사용되는 대조군이 되므로 기준안에서는 음성대조군과 필요에 따라 비투여 대조군, 양성 대조군을 두는 것이 좋다.

3. 발암성시험의 국내외 규정

발암성 시험을 위해 주로 참고할 수 있는 가이드라인은 독성시험기준(식약청 고시), ICH 가이드라인 S1A, S1B, S1C(R2) 및 OECD 가이드라인 Test No. 451이 있다. 일반적으로 ICH 가이드라인은 의약품의 안전성 평가에 적용되고 있으며 OECD

시험가이드라인⁵⁷⁾은 화학물질의 안전성 평가에 주로 적용되고 있다.

4. 발암성시험 가이드라인 목록

발암성시험을 위해 참고할 수 있는 가이드라인 목록은 다음과 같다.

가. 의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)

나. ICH 가이드라인

(1) S1A: Guideline on the Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals

(2) S1B: Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals

(3) S1C(R2): Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals

다. OECD 시험가이드라인

(1) Test No. 451: Carcinogenicity Studies

57) OECD Guideline Test No. 451: Carcinogenicity Studies

제6절 국소독성 시험

1. 국소 독성시험이란?58)

‘국소독성시험’은 시험물질이 피부 또는 점막에 국소적으로 나타내는 자극을 검사하는 시험으로서 피부자극시험 및 안점막 자극시험으로 구분한다.59) ([그림 3-6] 정리) 피부자극시험이란 시험물질이 피부에 접촉하였을 때 피부자극과 국소염증(홍반, 부종 등)을 유발하는 물질의 잠재능을 확인하는 피부독성시험이다. 피부자극 시험은 1회 접촉에 의해 급성염증이나 피부괴사를 나타내는 1차 피부자극시험과 1차 자극에는 염증을 유발하지 않지만 반복접촉에 의해 나타나는 누적자극시험으로 나눌 수 있다. 특히 여러 물질들이 1차 자극을 일으킬 수 있기 때문에 이 시험은 인체에서의 피부자극을 예측하기 위한 수단으로 널리 쓰이고 있다.



[그림 3-6] 국소 독성 시험

안점막 자극시험은 실험동물의 눈에 시험물질을 적용하여 안구반응을 관찰하는 시험이다. 시험 동물은 주로 토끼를 이용하며 안구반응은 각막, 결막, 또는 홍채에서 일어날 수 있으며 부수적인 작용도 알 수 있도록 확대경을 사용하여 눈을 세심하게 관찰한다. 안점막자극시험으로 일반적으로 “드레이즈시험법(draize test)”이 사용되고 있으나 이 시험은 눈에 통증이 유발될 수 있어 비인간적인 실험절차로서 동물애호단체들의 표적이 되어왔다. 이 실험은 눈에 발생하는 고통이 명확한 경우에 안구마취제의 사용을 허용한다. 일반적으로 화학물질 중에서 우발적이거나 의도적으로 사람의 안점막에 접촉 가능성이 있는 물질에 대해서 국소적으로 나타나는 안자극을 검토하며 사람에게 실제 접촉되는 상황에 준하여 시험한다.

58) 식품의약품안전평가원, 비임실험교육자료, “국소독성시험” (2009)

59) 의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)

2. 국소독성시험의 시험방법

가. 피부자극시험⁶⁰⁾

피부자극시험의 시험 방법을 위해 참고할 수 있는 자료는 식약청 고시 「의약품등의 독성시험기준」 또는 OECD 가이드라인 Test No. 402, 404, 410, 411을 참고할 수 있다. 「의약품등의독성시험기준」에 대해서는 아래 [표 3-15]와 같이 정리하였다.

[표 3-15] 피부자극 시험의 시험 방법

시험 항목	내용	
시험 대상 물질	피부 외용제 및 피부 접촉 가능성이 있는 물질	
시험동물	젊고 건강한 백색토끼(2.0~3.0kg) 6마리 이상	
시험방법	투여량	- 액체인 경우 0.5ml - 고체 또는 반고체인 경우 0.5g
	도포부위	- 털 깎은 등 부위의 피부 - 2.5cm×2.5cm의 비찰과피부 2개 부위 & 찰과피부 2개 부위
	도포 방법	- 가로세로 2.5cm의 피부에 시험물질을 적용한 후 가아제로 덮고, 가아제를 테이프로 고정. - 가아제의 위에 시험물질의 증발을 막기 위해 침투성이 없고 반응성이 없는 고형재질의 박지로 덮고 테이프 등을 사용하여 고정
적용부위의 관찰	시험물질 투여 후 24, 72 시간에 실시	

나. 안점막자극시험⁶¹⁾

안점막자극시험의 시험 방법을 위해 참고할 수 있는 자료는 식약청 고시 「의약품등의독성시험기준」 또는 OECD 가이드라인 Test No. 405를 참고 할 수 있다. 「의

60) 의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)

61) 의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)

[표 3-16] 안점막자극시험의 시험 방법

시험 항목		내용
시험 대상 물질		점막 또는 점막에 접촉을 유발하기 쉬운 물질
시험동물		젊고 건강한 백색토끼(2.0~3.0kg) 양쪽안구는 시험개시 24시간 전에 미리 안검사를 실시하여 안구 손상 등 각막의 손상이 없는 동물 선택
시험방법	점안량	- 액체인 경우 0.1ml - 고체 또는 반고체인 경우 0.1g
	투여방법	시험물질을 9마리의 토끼 한 쪽 눈에 점안하고 그중 3마리는 20~30초 후 양쪽 눈에 미온 무균 생리식염수 20ml 정도로 1분간 세안하고, 나머지 6마리는 세안하지 않음.
적용부위의 관찰		시험물질을 투여하지 않은 다른 쪽 눈을 대조로 하여 시험물질을 투여 후 1, 2, 3, 4, 7일

「의약품등의독성시험기준」에 대해서는 아래 [표 3-16]와 같이 정리하였다.

3. 국소독성시험의 국내의 규정

식약청의 「의약품등의 독성시험기준」에 비해 OECD 가이드라인은 일반적으로 국소독성시험의 시험기간이 길게 설정되어 있는 것이 차이가 나며, 시험 항목에 따른 두 규정은 아래 [표 3-17]에 비교·정리하였다.

[표 3-17] 국소독성 시험의 가이드라인 비교

시험항목	의약품등의 독성시험기준 (식약청 고시)	OECD ⁶²⁾
시험의 종류 및 시험동물	- 피부자극 시험, 안점막자극 시험 - 백색 토끼 6마리 이상	- 피부자극 시험, 안점막자극 시험 - 백색 토끼 또는 기니피그 동종 동성의 5마리 이상
시험기간	- 피부자극 시험 : 투여 후 24, 72 시간 - 안점막자극 시험 : 투여 후 1, 2, 3, 4, 7일에 실시, 상해 잔존한다 면 3일 간격으로 투여 13일 이상	- 피부자극 시험 : 14일 이상 - 안점 막자극 시험 : 21일 이상

투여량	<ul style="list-style-type: none"> - 피부자극 시험 : 시험 물질이 액체인 경우 0.5 ml 고체 또는 반고체인 경우 0.5 g - 안점막자극 시험 : 시험 물질이 액체인 경우 0.1 ml 고체 또는 반고체인 경우 0.1 g 	좌동
평가	<ul style="list-style-type: none"> - 피부자극 시험 : 홍반과 가피형성, 부종형성 - 안점막자극 시험 : 각막(혼탁), 홍채(반응치), 결막(발적, 부종, 배출물) 	좌동

4. 국소독성시험 가이드라인 목록

국소독성시험을 위해 참고할 수 있는 가이드라인 목록은 다음과 같다.

가. 의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)

나. OECD 시험가이드라인

- (1) Test No. 402: Acute Dermal Toxicity
- (2) Test No. 404: Acute Dermal Irritation/Corrosion
- (3) Test No. 405: Acute Eye Irritation/Corrosion
- (4) Test No. 410: Repeated Dose Dermal Toxicity: 21/28-day Study
- (5) Test No. 411: Subchronic Dermal Toxicity: 90-day Study

62) OECD Guideline Test No. 402 404 405 410 411

제7절 항원성 및 면역독성 시험⁶³⁾

1. 항원성 및 면역독성시험이란?

가. 항원성시험이란?

‘항원성시험’은 시험물질이 생체의 항원으로 작용하여 나타나는 면역원성 유발여부를 검사하는 시험을 말한다. 항원성시험에서는 의약품의 항원성, 특히 인체에 대해서 페니실린 쇼크와 같은 심각한 부작용 및 독성을 유발할 가능성이 있는 의약품을 검색하기 위한 동물시험법을 제시하고 있다. 이 시험법에서 얻은 결과는 인체에 대한 시험물질의 잠재적인 항원성을 정확하게 예측할 수는 없지만 시험물질을 반복해서 인체에 투여했을 때 야기될 수 있는 알레르기 및 과민반응을 예측할 수 있다.

항원성시험은 원칙적으로 모든 의약품에 대해서 실시해야 하며 특히 화학구조상 생체 내에서 단백질과 강하게 결합할 가능성이 있는 의약품, 펩타이드 또는 단백질을 성분으로 하는 의약품 및 고분자구조(일반적으로 분자량 5,000이상)를 가진 의약품의 경우 반드시 실시해야 한다. 또한 제제가 유효성분 외에 새로운 첨가 성분(부형제, 안정화제 등)을 함유한 경우에는 이들 첨가제에 대해서도 항원성시험 기준에 준하여 실시할 필요가 있다. 항원성의 평가방법으로는 기니픽을 이용한 아나필락시스 쇼크 반응시험 및 동종 수동 피부 아나필락시스 반응시험 또는 마우스-랫드의 이중 수동 피부 아나필락시스 반응시험이 권장되고 있다.

나. 면역독성시험이란?

‘면역독성시험’은 반복투여독성시험의 결과, 면역계에 이상이 있는 경우 시험물질의 이상면역반응을 검사하는 시험을 말하며, 미국의 National Toxicology Program(NTP)을 주축으로 화학물질에 의한 면역독성 평가에 관한 시험기준이 마련되었다. 그러나 기존의 독성시험과는 달리 면역계를 구성하는 세포와 각 세포의 기능이 매우 다양하여, 단일 항목의 시험만으로는 면역계에 대한 독성평가를 제대

63) 식품의약품안전평가원, 비임실험교육자료 중 “면역독성시험” (2009)

로 할 수 없는 관계로 여러 가지 시험항목들로 구성된 단계별 시스템(tier system)을 도입하여 상당히 많은 종류의 시험법들을 사용하도록 하고 있어 이에 관한 종합적인 고찰이 필요하다고 하겠다.

2. 항원성 및 면역독성시험법

가. 항원성 시험

(1) 아나필락시스 쇼크 반응시험

아나필락시스 쇼크 반응시험(Active Systemic Anaphylaxis Study)은 항원성시험의 주목적인 인체에 대한 페니실린 쇼크와 같은 심각한 부작용 및 독성을 유발할 가능성이 있는 시험물질을 검색하기 위한 시험이다. 기니픽에 항원(시험물질)을 일정기간 계속 투여하여 감각시키고 일정한 휴지기 후 다시 항원을 투여하여 야기된 후 항원-항체반응에 의한 쇼크증상이 나타나는지를 확인하는 시험이다.

항원성시험은 시험물질이 생체의 항원으로 작용하여 나타나는 면역원성 유발 여부를 검사하는 시험으로 「의약품등의 독성시험기준」에 따르면 평가방법에는 기니픽을 이용한 아나필락시스 쇼크 반응시험 및 수동 피부 아나필락시스 반응시험, 피부 감각성시험이 권장되고 있다. 이 시험에서 얻은 결과는 인체에 대한 시험물질의 잠재적인 항원성을 정확하게 예측할 수는 없지만 시험물질을 반복해서 인체에 투여했을 때 야기될 수 있는 알레르기 및 과민반응을 예측할 수 있다. 아나필락시스 쇼크 반응시험은 5마리를 한 군으로 시험을 수행하는데 5마리 중 1마리가 양성반응을 나타낸 경우라도 의약품의 안전성 평가라는 관점에서 어떤 시험이든 양성으로 판정한다.

(2) 수동 피부 아나필락시스 반응시험

수동 피부 아나필락시스 반응시험(Passive Cutaneous Anaphylaxis Study)은 감각시킨 실험동물에서 채취한 혈청 또는 혈장 중 약물특이적인 세포 친화성 항체를

정상(비감작)시험동물에 이용하여 검출하는 시험으로 기니픽-기니픽 동종 피부 아나필락시스 반응시험과 마우스-랫드 이종 피부 아나필락시스 반응시험이 있다.

혈중 항체가가 아주 높을 때에는 아나필락시스 쇼크 반응시험과 수동 피부 아나필락시스 반응시험에서 모두 양성반응을 나타내지만, 혈중 항체가 낮으면 수동 피부 아나필락시스 반응시험에서는 음성반응을 나타낼 경우에도 아나필락시스 쇼크 반응시험에서 양성반응을 나타낼 수 있으므로 두 시험을 모두 실시할 필요가 있다. 수동 피부 아나필락시스 반응시험에서 2마리 중 1마리가 양성반응을 나타낸 경우라도 의약품의 안전성 평가라는 관점에서는 양성으로 판정한다.

(3) 피부감작성시험

피부감작성시험(Skin Sensitization Study)은 피부 외용제로 사용되는 의약품의 피부에서의 접촉감작의 위험성을 예측하기 위하여 실시되는 시험이다. 피부감작성 시험은 면역보조제인 Freund's Complete Adjuvant(FCA)를 병용투여하여 알레르기 상태를 일으키기 쉽게 하는 시험법과 면역보조제(Adjuvant)를 사용하지 않는 시험법으로 구분할 수 있다. 면역보조제를 이용하는 시험법은 동물에서의 감수성을 높여 저감작성 물질의 검출을 가능하게 하며 인간에서의 위험성 검출감도를 보다 높여려는 목적으로 행해지고 있다. 면역보조제를 이용하는 시험법으로는 Maximization Test, Adjuvant and Patch Test, Freund's Complete Adjuvant Test, Optimization Test, Split Adjuvant Test가 있다. 일반적으로 면역보조제를 사용하지 않는 시험법은 면역보조제를 이용하는 시험법에서 얻어지는 양성소견을 재확인하기 위해서 이용되는 시험법이며, Draize Test, Buehler Test, Open Epicutaneous Test가 있다.

시험물질의 감작성 평가는 단계적으로 실시하는 것이 이상적이다. 즉, 제 1단계는 시험물질의 성질을 확인하기 위하여 면역보조제를 이용하는 5가지 시험법 중 하나를 실시하고 여기에서 양성반응을 얻는 경우 제 2단계로써 기지 물질과 비교하거나 면역보조제를 사용하지 않은 시험법으로 검색한다면 감작의 강도를 알 수 있다. 원칙적으로 시험물질을 실험동물에 감작시키고, 그 후 약 2주간의 휴지기를 가진

다음 시험물질을 사용하여 다시 야기함으로써 과민성반응의 생성여부를 조사하는데 감작성 유무는 시험군과 각 대조군의 야기에 의한 피부반응을 비교함으로써 판단된다. 아울러 각각의 시험법에는 특징 또는 장단점이 있기 때문에 이것들을 숙지해서 적합한 시험법을 선택하는 것이 바람직하다.

나. 면역독성시험

미국의 National Toxicology Program(NTP)의 가이드라인은 크게 Tier I과 Tier II로 구성되어 있고, Tier I에서는 면역독성 여부를 판단할 수 있는 검색 시험들로 면역병리시험, 체액성 면역기능시험, 세포성 면역기능시험, 비특이적 면역기능시험들로 구분되어 있다. Tier II 시험은 면역독성 기작을 판단할 수 있는 시험들로 구성되어 있고, 역시 면역병리시험, 체액성 및 세포성 면역기능시험, 비특이적 면역기능시험들로 구성된 것은 Tier I과 유사하고, 추가로 host resistance 시험이 보완되어 있어, 실제 *in vivo*에서 일어날 수 있는 면역계에 대한 독성을 판단할 수 있도록 하였다.

우리나라의 경우 면역독성에 관한 시험기준은 「의약품등의 독성시험기준」에 세포매개성 면역시험, 체액성 면역시험, 대식세포 기능시험, 자연살해세포 기능시험에 대한 11종의 면역기능에 관한 시험이 [표]와 같이 수재되었으나, 아직까지 시험항목의 제목만이 수재되어 있고 실제 시험을 구체적으로 어떻게 수행하는지에 대한 기준은 마련되어 있지 못한 상태이다. 그리고 면역기능 시험은 각 의약품에 대하여 모두 실시하는 것이 아니고 반복투여독성시험의 결과 면역계에 영향을 줄 수 있을 것으로 판단될 때 체액성 면역시험과 세포성 면역시험 항목 중 각각 한 가지씩을 수행하도록 하고 있고, 기타 시험은 필요시 수행하도록 규정하고 있다.

[표 3-18] 국내 면역독성시험 가이드라인

구분	의약품등의 독성시험기준 (식약청 고시)
세포매개성 면역시험	Concanavalin A, phytohemagglutinin 및 특이항원에 대한 세포 유약화 시험 혼합 백혈구 배양시험 난백알부민, tuberculin, <i>Listeria</i> 등 T 림프구 의존 항원에 의한 지연형 과민반응시험

체액성 면역시험	비장세포의 플라그 형성시험 T 림프구 의존성 항원에 대한 항체의 혈중농도 시험 T 림프구 비의존성 항원인 lipopolysaccharide에 대한 항체의 혈중 농도 시험 Lipopolysaccharide에 대한 세포 유약화 반응시험
대식세포 기능시험	<i>Listeria monocytogenes</i> 에 대한 탐식 작용시험 YAC-1 세포에 대한 세포독성시험(마우스의 경우이며 사람의 경우 는 K562 세포를 사용함) Carbon clearance시험
자연살해세 포 기능시험	YAC-1 세포에 대한 세포독성시험(마우스의 경우이며 사람의 경우 는 K562 세포를 사용함)

3. 면역독성시험 국내의 규정

각국의 면역독성시험 가이드라인의 종류는 [표 3-19]과 같으며, 국내에서는 의약품, 기능성화장품, 화학물질, 농약에 따라 심사기관을 구분하고 각 분야별 시험방법에 대한 가이드라인을 마련하고 있다.

[표 3-19] 면역독성 가이드라인 종류

구분	물질구분	시험방법(가이드라인)	심사기관
국내	의약품	의약품등의 독성시험기준 (식약청 고시)	식품의약품안전청
	기능성 화장품	기능성화장품등의 심사에 관한 규정 (식약청 고시)	
	화학물질	화학물질유해성시험연구기관의 지정등에 관한 규정 (국립환경과학원 고시)	국립환경과학원
	농약	농약의 등록시험기준과 방법 (농촌진흥청 고시)	농촌진흥청
OECD	·	OECD Guideline for Testing of Chemicals, 406, Skin Sensitization (Organization for Economic Co-operation and Development)	OECD
EPA	·	EPA Health Effect Test Guidelines OPPTS 870 2600 Skin Sensitization (EPA 712-C-03-197)	-

면역독성시험에 대한 가이드라인은 수재된 시험의 항목에 약간의 차이는 있더라도 NTP 뿐만 아니라 미국 EPA(US Environmental Protection Agency)이나 미국 FDA(US Food and Drug Administration)의 가이드라인에서 모두 채택하고 있다. 미국 NTP에서 추천하는 마우스이용 면역독성시험 가이드라인은 [표 3-20]과 같다.

[표 3-20] 미국 NTP 추천 마우스이용 면역독성시험 가이드라인*

구분	시험방법
SCREEN (Tier I)	
Immunopathology	Hematology-complete blood count and differential
	Weights-body, spleen, thymus, kidney, liver
	Cellularity-spleen
	Histology-spleen, thymus, lymph node
Humoral-mediated immunity	IgM antibody plaque-forming cells to T-dependent antigen (SRBC)
	LPS mitogen response
Cellular-mediated immunity	Lymphocyte blastogenesis to mitogen (Con A)
	Mixed leukocyte response against allogeneic leukocytes
Nonspecific immunity	Natural killer (NK) cell activity
COMPREHENSIVE (Tier II)	
Immunopathology	Quantitation of splenic B and T cell numbers
Humoral-mediated immunity	Enumeration of IgG antibody response to SRBC
Cellular-mediated immunity	Cytotoxic T lymphocyte (CTL) cytotoxicity
	Delayed hypersensitivity response (DHR)
Nonspecific immunity	Quantitation of resident peritoneal macrophages
	Phagocytic ability of macrophages
Host resistance challenge models (endpoints)**	Syngenic tumor cells
	- PYB6 sarcoma (tumor incidence)
	- B16F10 melanoma (lung burden)
	Bacterial models
	- <i>Listeria monocytogenes</i> (mortality)
	- <i>Streptococcus species</i> (mortality)
	Viral models
- Influenza (mortality)	
Parasite models	
- <i>Plasmodium yoelii</i> (parasitemia)	

* B6C3F1 마우스 암컷을 이용한 평가법

** 일반적으로 2 또는 3 가지 모델을 선택하여 실험

4. 항원성 및 면역독성시험 가이드라인 목록

항원성 및 면역독성시험에 대한 가이드라인 목록은 다음과 같다.

가. 의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)

나. 비임상시험 관리기준(식약청 고시)

다. ICH 가이드라인

(1) S8 : Immunity Studies for Human Pharmaceuticals

라. OECD 시험가이드라인

(1) Test No. 406 : Skin Sensitization

(2) Test No. 429 : Skin Sensitization - Local Lymph Node Assay

마. EPA 시험가이드라인

(1) OPPTS 870.2600 : Skin Sensitization

(2) OPPTS 880.3550 : Immunotoxicity

제8절 기타독성 시험

1. 흡입독성시험

‘흡입독성시험’은 기체, 휘발성물질, 증기 및 에어로졸 상태의 물질을 포함하고 있는 공기를 흡입함으로써 기관지 및 폐등을 포함하는 호흡기계 등 인체에 미칠 수 있는 영향을 평가하기 위한 시험법이다.

가. 단회투여흡입독성

1) 개요 및 방법

단회투여흡입독성시험은 시험약물을 1회 투여 시 나타나는 독성현상을 평가하는 시험법으로 동물 수는 각 군당 10마리(암·수 각각 5마리)이상으로 하고, 시험 당시 임신하였거나 임신경력이 있는 암컷은 사용하지 않아야 한다. 검체 투여 군에 최소한 3가지 이상의 농도를 사용하며 각 농도는 예비시험을 통해 결정하나 가장 높은 농도는 LC₅₀ 값보다 높지만 100%치사를 나타내지 않는 농도를 선택하고, 중간 농도는 LC₅₀ 값보다는 낮고 전혀 치사를 가져오지 않는 농도보다도 높은 농도를 선택한다. 이때 시험대조군은 비투여대조군 또는 용매투여대조군을 선정한다.

흡입챔버(inhalational exposure chamber)는 시험동물이 시험물질에 노출되는 정도에 따라 전신이 노출되는 전신흡입챔버(whole body exposure chamber)와 코 부위 만 노출되도록 고안된 비강흡입챔버(nose only exposure chamber)로 구분되어 진다. 선정된 농도의 시험물질을 공기와 섞어 챔버 안에 주입시키고, 이때 챔버 내의 공기유통은 시간당 12~15회 정도가 되도록 공기주입 속도를 조절한다. 또한 산소의 비율은 19%, 온도는 22±3℃, 습도는 30~70%로 유지하여야 한다. 투여시간은 챔버 안의 시험물질 농도가 균일하게 된 후 4~6시간으로 단회 투여한다. 투여기간 동안 챔버 내 공기의 주입속도, 온도, 습도를 매 30분마다 기록하고 공기 중 시험물질의 실제 농도는 가능하면 연속적으로 측정하되 최소한 시작과 끝, 그리고 중간에 측정하고, 분무제의 경우 입자크기의 분포를 시작과 끝, 그리고 중간에 각각 측정하여야 한다.

2) 측정 및 관찰

관찰기간은 14일로 하고 동물을 사육하면서 다음과 같은 시험 및 관찰을 한다. 체중은 시험 직전과 시험 종료 시 측정하고 시험기간 중에는 일주일 간격으로 측정한다. 일반적 독성증세로서 피부, 모피, 안구, 점막, 호흡기계, 순환계, 자율신경계 및 중추신경계 운동 및 행동양식, 진진, 경련, 타액분비, 설사, 기면, 수면과 혼수상태 등을 사육상자 옆에서 매일 관찰한다. 증세가 나타날 경우 증세, 발병시간, 정도, 지속시간을 기록한다. 관찰기간 중 사망한 동물은 부검하기 위해 냉동시키고, 쇠약한 동물은 따로 격리한다. 사망동물 및 관찰기간이 끝난 생존 동물에 대하여는 부검 및 육안적 관찰을 실시하고 생존 동물 중 이상이 발견된 장기·조직에 대하여는 필요시 병리조직학적 검사를 실시한다. 관찰된 시험결과는 LC₅₀값과 이의 95% 신뢰도 범위로써 표현하며 일반독성 증세 및 병리조직학적 시험결과를 기록한다.

나. 반복투여흡입독성

1) 개요 및 방법

반복투여흡입독성은 시험물질을 반복하여 장기간 투여함으로써 시험물질의 영향을 평가하는 시험법으로, 동물은 마우스, 랫드, 기니픽, 토끼, 개 중 1종 이상으로 하며 각 군당 20마리(암·수 각각 10마리) 이상으로 하고, 개의 경우는 8마리(암·수 각각 4마리)이상으로 한다. 시험물질의 투여농도는 최소한 세가지 이상의 농도를 사용하고 가장 높은 농도는 시험기간 동안 LC₁₀ 값 이하의 치사율을 일으키는 농도를 취하고 가장 낮은 농도는 전혀 독성증세를 나타내지 않으나 실제 사용농도 보다 높은 농도를 취한다. 대조군은 비투여군 및 필요한 경우 용매투여 군을 둘 수 있으며, 용매투여군의 농도는 투여 군중에서 가장 높은 농도의 용매농도를 실시한다. 시험물질 투여방법은 단회투여흡입독성시험과 동일하며, 시험기간은 목적에 따라 2주간 또는 28일간 투여할 수도 있다.

2) 측정 및 관찰

시험하는 기간 동안 매일 시험동물의 임상 관찰 결과를 기록하여야 하며, 매주 마다의 시험동물의 체중 및 사료섭취량의 변화를 기록하여 최종적인 평가 시 활용한다. 시험 종료 시 시험결과 판정은 반복투여독성시험 평가방법을 반영하여 작성

될 수 있으며, 「의약품등의 독성시험기준」에 언급된 결과 판정으로도 가능하다. 혈액검사는 헤마토크리트치, 적혈구수, 백혈구수, 백혈구 백분율, 혈액응고시간, 혈소판수 등을 측정한다. 혈액생화학적 검사로는 칼슘, 인, 염소, 나트륨, 혈당, 트랜스아미나제(AST, ALT), γ -GT, 요소질소, 알부민, 크레아티닌, 빌리루빈, 혈청단백, 오르니틴디카복실라제를 측정하고 그 외 필요에 따라 독성효과를 평가하는데 있어 지표가 될 수 있는 지질, 산, 염기도, 메트헤모글로빈, 콜린에스터라제 활성 등을 측정한다. 사망동물 및 관찰기간이 끝난 생존 동물에 대해서는 부검 즉시 간, 신장, 부신, 고환(난소), 폐의 장기무게를 측정하고 최대용량군과 대조군에 대하여는 상기 장기 및 상부호흡기계(기관, 비인두조직), 림프질, 타액선, 골 및 골수, 흉선, 심장, 갑상선, 부갑상선, 식도, 위, 십이지장, 소장, 대장, 간(담낭), 췌장, 비장, 심장, 부신, 방광, 고환(난소), 자궁, 뇌, 뇌하수체, 동맥, 말초신경 및 병변이 관찰된 기타 장기·조직에 대해서 병리조직학적 검사를 실시하지만 육안소견으로 보아 그 필요성이 인정되지 않는다고 판단되는 경우에는 그 일부를 생략할 수 있다.

2. 의존성 시험⁶⁴⁾

가. 의존성 시험시 고려사항

의존성이란 의약품을 반복적으로 사용함에 따라 나타날 수 있는 행동적, 인지적, 생리적인 현상들을 말한다. 적절한 의존성 시험을 위해서는 의약품의 의존성 평가를 위한 비임상 평가시 물질의 작용, 화학구조, 약리작용 등 가능한 모든 자료를 고려해야 하며 특히 동물시험에서 물질이 정서적으로 영향을 미치는지, 약물구별이 가능한지에 대한 여부, 강화효과 및 보상효과에 대한 자료를 고려해야 한다.

일반적으로 중추신경계 의약품은 모두 의존성 시험을 하여야 한다. 중추신경계 작용물질을 우선적으로 고려해 시험해야하지만, 말초 작용물질 중 모약물(parent drug)과 대사체가 뇌로 이행하여 적정 농도에서 중추 작용을 나타내는 경우에는 의존성 시험을 실시해야 한다. 의존성 시험의 수행여부에 대해서는 물질의 농도, 투여

64) 식품의약품안전청, 의약품등의 의존성 평가지침 (2008)

경로, 대사에 의해 결정할 수 있다. 새로운 화학구조계열의 물질이 의존성이 없다고 알려진 기존의 약물과 비슷한 작용을 가지는 경우에는 의존성시험이 필요하지 않을 수 있다. 그러나 새로운 작용기전을 가지는 물질은 의존성시험을 수행하여야 한다. 의존성을 유발하는 화학구조계열의 물질은 일반적으로 제한된 시험을 실시하며, 이런 물질에 대한 시험의 범위는 각각의 물질별로 정해야 한다. 의료기관에서 전문가에 의해 투여되는 단일 투여 방사선의약품이나 기타 낮은 용량으로 투여되는 진단용 의약품은 의존성시험을 수행할 필요는 없다.

나. 의존성 시험의 가이드라인

의존성 시험을 수행하면서 참고할 수 있는 가이드라인은 식약청의 「의약품등의 의존성 평가지침」, EMEA의 ‘의약품의 비임상 의존성 평가 가이드라인(Guideline On The Non-Clinical Investigation of The Dependence Potential of Medicinal Products)’이 있다. 일반적으로 의존성평가는 이미 의존성이 있다고 알려진 물질과 시험대상물질과의 약리적 작용기전을 비교함으로써 가능하며, 이 두 물질 사이의 작용기전이 비슷하면 의존성 유발력도 비슷하다고 추정할 수 있다. 의존성 시험을 수행함에 있어 투여량은 행동에 영향을 미치지 않는 적은 양에서부터 인체에서의 치료시 노출량으로 예상되는 농도의 수배에 해당하는 용량까지의 넓은 범위에 걸쳐 수행되어야 한다. 의존성시험에 오래도록 사용되어온 동물 (종)을 선택해야 한다. 만약 설치류나 비설치류 모델이 그 물질을 시험하기에 적합하다고 검증된 경우에는 영장류 모델보다 우선적으로 사용될 수 있다. 영장류 모델을 이용한 의무적인 확인 시험은 필요하지 않으나, 비영장류 시험의 결과와 판정이 불명확하거나, 비영장류 시험 결과와 기타 자료 (예, 임상시험결과)가 일치하지 않는 경우에는 영장류 시험이 수행되어야 한다. 의존성을 확인한 *in vivo* 시험에서는 금단증상 및 내성시험 (Studies Investigating Withdrawal Syndrome and the use of data on tolerance), 강화효과시험(Studies Investigating Reinforcing Properties), 약물구별 시험(Drug Discrimination Studies) 등을 검토하는 것이 권고된다.

3. 독성동태시험

가. 독성동태란?

‘독성동태’의 정의는 대상으로 하는 물질이나 연구분야에 따라 서로 다를 경우가 있다. 즉, 인간에서의 약효를 기대하는 의약품이 몸 안에 들어오는 동태를 약물동태로 하고, 약효를 기대하지 않는 농약이나 일반화학물질의 동태를 독성동태라고 일컫는 경우가 있다. 또한, 독성이나 안전 용량 등, 독성학자의 특수한 관심을 강조하여 약물동태 중 의약품의 부작용이나 화학 물질 등의 독성발현에 관계하는 부분에 초점을 맞춘 것을 독성동태라고 부르는 경우도 있다.

ICH에서 합의된 독성동태 기준에서는 「전신적 노출을 평가하기 위한 비임상시험의 불가결한 구성요소로서나 또는 특별히 계획된 보조 시험을 이용하여 약물동태 자료(data)를 얻는 것」이라고 정의하고 있어 종래의 독성동태의 정의와는 다르다. 이것은 독성시험에 있어서 노출의 평가에 대한 중요성을 깊게 인식하고, 국제적 조화(Harmonization)를 꾀하기 위해서 그 이외의 것을 대상에서 제외시키기 위한 것이다.

개정된 「의약품등의 독성시험기준」에서는 독성동태를 「독성시험 수행 시 시험물질의 전신 노출도를 평가하기 위하여 약물동태학적 자료를 산출하는 시험」이라 정의하였으며, 「시험물질의 노출도와 독성시험에서의 용량단계 및 시간경과와의 상관성을 연구하는 것」을 목적으로 한다고 하였다. 용량과의 상관성이란 약물동태가 용량과의 관계에 있어서 직선성이 있는가 없는가 하는 것을, 시간경과와의 상관성이란 약물에 의해 자기저해나 유도, 또한, 장기장해나 연령증가 등에 의한 변화가 일어나는 지 여부를 염두에 둔 것이다. 2차적인 목적으로서는 노출양상과 독성소견을 연관지어 임상에서의 안전성 평가에 기여하고, 비임상 독성시험에서 동물 종의 선택과 투여와 관련된 계획 설정에 기여하며, 독성 소견과 관련되어 연이어 계속 수행되는 비임상시험의 계획 수립에 도움을 주는 정보를 제공한다는 것이다. 즉, 독성시험에 의한 노출양상과 독성소견과 연관성을 파악하여, 이러한 소견을 사람의 자료와 비교함으로써, 임상시험의 계획이나 임상에서의 안전성 평가에 도움이 되도록

록 하는 것을 목적으로 하고 있다. 또한 얻어진 결과는 실시된 독성시험에 대한 중의 선택, 용량설정, 투여 방법 등이 타당한 가 아닌 가에 대한 판정 및 연이어 계속 수행되는 독성시험의 계획 수립 시에도 사용될 것으로 기대되고 있다.

나. 독성동태가 적용되는 독성시험

「의약품등의 독성시험기준」에서 독성동태에 대해 언급된 독성시험은 단회투여 독성시험, 반복투여독성시험, 생식·발생독성시험, 유전독성시험, 면역독성시험 및 발암성시험이 있는데, 언급되지 않은 그 외의 시험에서도 *in vivo* 동물을 대상으로 하는 경우는 독성동태 자료가 도움을 제공할 수 있다.

4. 기타 독성 가이드라인 목록

그 밖의 독성시험을 위해 참고할 수 있는 가이드라인 목록은 다음과 같다.

가. 의약품등의 독성시험기준(식약청 고시)

나. 의약품등의 의존성 평가지침

다. ICH 가이드라인

(1) S3A Note for Guidance on Toxicokinetics : The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies

라. OECD 가이드라인

(1) OECD Guideline for Testing of Chemicals “Toxicokinetics”

마. EMEA 가이드라인

(1) The Non-Clinical Investigation of The Dependence Potential of Medicinal Products

제9절 규제적 관점에서의 고려사항

신약 개발을 위한 비임상시험(독성시험과 약리시험)자료는 심사과정의 효율성을 최대화하기 위해 규정에 적합하고 적절한 자료를 요구하고 있다. 독성에 관한 자료의 경우 식품의약품안전청장이 정한 「의약품 등의 독성시험기준」에 적합한 자료 또는 시험방법 및 평가기준 등이 과학적으로 타당성이 인정되는 자료를 제출하여야 하며, 그 외 국외 ICH 가이드라인, 미FDA 가이드라인, OECD 가이드라인 등을 참고할 수 있다.

비임상시험성적에 관한 자료는 임상시험을 실시할 수 있는 합리적으로 ‘안전하다’는 결론을 내린 근거가 된 실험동물 및 *in vitro*에서 수행된 약리 및 독성시험자료로 계획하고 있는 임상시험의 기간 및 특성에 따라 필요한 동물의 종류, 기간, 범위 및 기타 시험의 요건이 달라진다. 따라서 의약품 개발 시 규제적 관점에서 다음의 세 가지 주요 쟁점에 대해 충분히 고려가 되어야 한다.⁶⁵⁾

- 충분한 비임상시험(독성시험 및 약리시험) 자료가 제출되었는가?
- 제출된 자료를 기반으로 안전한 임상시험용량이 제안되었는가?
- 안전한 임상시험기간이 제안되었는가?

위의 세 가지 고려사항 이외에도 개별 의약품에 따라 다음과 같은 사항도 추가적으로 고려되어야 한다.

- 대상 환자 또는 사용제한 조건이 있는가?
- 연구가 특별한 모니터링을 필요로 하거나, 이용가능한 해독제(antidotes)에 대한 필요성을 나타내는가?
- 시험한 의약품의 효과가 개발하고자 하는 효능효과에 적합한가?
- 유효용량에서 부작용이 예상되는가?
- 개발의약품과 관련된 기허가의약품에 대한 정보를 알고 있는가?
- 독성에 대한 종류와 독성이 나타나는 부위는 무엇인가?

65) S C Gad, Drug Safety Evaluation, Wiley Interscience (2009)

- 무독성량(NOEL, no observed adverse effect level)은 설정되었는가?
- 명백한 치료계수(therapeutic index)는 무엇인가?
- 비가역적이거나 모니터링 할 수 없는 부작용이 있는가?
- 주요한 독성연구에서 사용된 동물종과 사람 간의 약물의 대사에 차이가 있는가?

또한, 식품의약품안전청의 ‘의약품 우수심사기준(Good Review Practices)’에서 제시하고 있는 독성에 관한 자료 심사 시 고려사항은 다음과 같다.⁶⁶⁾

1. 일반적인 고려사항

- GLP를 준수하여 「의약품 등의 독성시험기준」(식약청 고시)에 적합하게 시험이 수행되었는가? 의약품등의 독성시험기준에 따른 시험이 아닌 경우 시험방법 및 평가기준 등이 과학적·합리적으로 타당한지 여부?
- 주요 대사산물, 약물의 유연물질 및 분해생성물의 독성에 대해서 평가하였는가?
- 광학이성체가 활성물질에 존재하는 경우, 라세믹체 또는 한 종류의 이성질체로 개발하는데 대한 배경 및 뒷받침자료가 독성연구(단회투여, 반복투여 등)를 통해 설명되는가?
- 의약품 개발 중 제형 또는 조성의 변경에 있어서 적용된 시험이 명확한가?
- 의약품 개발 중 주성분의 변경에 있어서 독성동태학시험을 통해 설명되고 있는가?

2. 단회투여독성시험시 고려사항

- 어떤 용량단계에서 사망례가 있었는지, 용량설정 이유의 타당성이 설명되는가?
- 임상투여경로로 시험하였는가? 이와 다르다면 그 타당성이 설명되는가? 신약의 경우 2경로 이상 투여경로로 시험하였는가?
- 대략의 치사량(광범위하게 최소)이 조사되었는가?
- 성별에 따른 차이가 시험자료에 언급되었는가?

66) 식품의약품안전청, 의약품 우수심사기준(Good Review Practices) (2010)

- 대략의 치사량이 임상용량에 근접하지는 않았는가?
- 독성 조사결과(findings)와 시험물질간의 상관관계가 연구되었는가?
- 일반 조사결과(독성 증상)와 임상시험 등에서 관찰된 이상반응의 비교에서 어떠한 상관관계가 있는지 적절히 연구되었는가?

3. 반복투여독성시험시 고려사항

- 용량결정 적절성이 설명되었는가?
- 임상투여경로로 시험하였는가? 이와 다르다면 그 타당성이 설명되었는가?
- 독성동태(TK)연구가 수행되었는가?
- 용량단계의 타당성이 설명되었는가?
- 고용량군에서 어떤 독성이 나타났는가?
- 성별에 따른 차이가 시험자료에 언급되었는가?
- 독성시험결과의 특이적 독성증상에 대한 시험약과의 인과관계 및 발현기전(onset mechanism)이 연구되었는가?
- 일반시험결과(독성 증상)와 임상시험 등에서 관찰된 임상반응의 비교에서 어떠한 상관관계가 있는지 적절히 연구되었는가?
- 필요시 회복시험이 수행되었는가?
- 자료가 적절한 통계학적 처리가 되었는가?
- 무독성용량 추정의 설명이 타당한가?
- 무독성용량과 임상용량간의 상관성이 연구되었는가?

4. 유전독성시험시 고려사항

- 원칙적으로 최소한 아래 3종류의 개별 유전독성시험이 수행되었는가?
- 3종류의 시험결과가 종합적으로 평가되었는가?
- 양성결과가 어느 시험에서 관찰되었다면, *in vivo* 유전독성 잠재성이 적절히 연구되었는가?

가. 세균을 이용한 복귀돌연변이 시험

- 시험이 적절한 세균 균주를 사용하였는가?
- 적절한 시험방법으로 수행되었는가?

- 적합한 용량을 사용하여 시험하였는가?
- 음성 및 양성대조군이 적절한 결과를 나타내었는가?
- 적합한 수의 plate를 사용하였는가?
- 적절한 평가가 이루어졌는가?

나. 포유류 배양세포를 이용한 염색체이상시험

- 시험이 적절한 세포를 사용하였는가?
- 적절한 시험방법으로 수행되었는가?
- 적합한 용량을 사용하여 시험하였는가?
- 음성 및 양성대조군이 적절한 결과를 나타내었는가?
- 적합한 수의 plate를 사용하였는가?
- 적절한 평가가 이루어졌는가?

다. 설치류 소핵시험

- 적합한 용량을 사용하여 시험하였는가?
- 적절한 평가가 이루어졌는가?

5. 생식발생독성시험시 고려사항

- 용량설정 근거가 설명되었는가?
- 임상투여경로로 시험하였는가? 이와 다르다면 그 타당성이 설명되었는가?
- 시험계가 생식에 대한 영향을 적절히 평가할 수 있는가?
- 고용량군에서 어떤 독성이 나타났는가?
- 독성시험결과의 특이적 독성증상에 대한 시험약과의 인과관계 및 발현기전 (onset mechanism)이 연구되었는가?
- 무독성용량 추정의 설명이 타당한가?
- 무독성용량과 임상용량간의 상관성이 연구되었는가?
- 자료가 적절한 통계적 방법으로 처리 되었는가?

6. 발암성시험시 고려사항

- 발암성 시험이 수행되었는가? 그렇지 않다면 타당한 근거가 있는가?

- 임상투여경로로 시험하였는가? 이와 다르다면 그 타당성이 설명되었는가?
- 용량결정 시험이 수행되었는가?
- 용량단계의 타당성이 설명되었는가?
- 저용량군 및 고용량군의 결과가 용량 선택 이유와 일관성이 있는가?
- 시험의 종료시험에서 시험약물이 아닌 다른 원인들이 사망의 원인인 비율이 적절한 수준인가?
- 발암기전을 포함한 신생물 시험결과가 연구되었는가?
- 비-신생물 병변에 대해서도 안전성이 연구되었는가?
- 자료가 적절한 통계적 방법으로 처리되었는가?

7. 기타 독성시험 고려사항

- 독성시험결과가 연구되었는가?
 - 작용기전이 연구되었는가?
 - 인체에서의 안전성이 연구되었는가?

이번 장에서는 신약개발과정에 필요한 의약품의 안전성·유효성심사자료 중 의약품의 안전성평가를 위하여 실시하는 동물의 비임상 독성시험자료의 종류, 요건, 시험 및 평가시 고려사항 등에 대해 「의약품등의 독성시험기준」 및 ICH, OECD의 가이드라인을 바탕으로 정보를 제공하였다. 그러나 신약을 개발하는 과정에서 고시에서 제시하고 있는 방법 이외에 각각의 의약품의 특성에 따라 적절하고 타당한 시험방법이 있을 수 있다. 따라서 의약품 개발을 위한 독성시험자료도 독성학의 발전과 국제적으로 인정되고 있는 선진 외국의 조화된 규제 기준을 적용하여 의약품의 안전성을 적절히 평가하는 방법으로 지속적으로 발전해 나갈 것이다.

참고문헌

- 식품의약품안전청, 의약품등의 독성시험 기준 해설서 (1999)
식품의약품안전청, 의약품 우수심사기준(Good Review Practices) (2010)
식품의약품안전평가원, 비임상시험교육자료 (2009)
S C Gad, Drug Safety Evaluation, *Wiley Interscience* (2009)

제4장

약리에 관한 자료

제4장 약리에 관한 자료(Pharmacology)

비임상시험은 사람을 대상으로 하는 시험 이전에 당해 의약품의 안전성과 유효성에 대한 최소한의 정보를 마련하기 위해 요구되는 시험이다. 그 중에서도 질병의 진단, 치료 및 예방의 목적에 사용하는 “약물”의 생체에 대한 작용기전, 흡수, 분포, 대사, 배설, 용법, 용량 등에 관하여 연구하는 것을 약리학(pharmacology)이라고 하며 약물을 개발할 때 임상에 적용하기 이전에 이들 약리에 관한 자료를 마련하여 제출할 것이 요구된다.

비임상시험 단계로서 약리효과 및 그 작용기전을 설명하는 것과 더불어, 표적기관외 다른 기관에서의 바람직하지 않은 효과를 평가하여 바람직하지 아니한 약리작용을 예측하고 약물의 체내동태를 알아보기 위하여 비임상에서의 약리작용에 관한 시험을 실시한다. 의약품의 약리학적, 약동학적 및 독성학적 심사에 대한 통합적이고 비판적인 평가가 제시되도록 하는 것이 원칙이다.

본 장에서는 비임상 약리에 관한 자료로써 효력시험 자료, 일반약리시험자료 및 안전성약리시험 자료, 흡수·분포·대사 및 배설시험자료, 약물상호작용 등에 관한 자료의 정의와 목적, 시험 설계시 고려사항에 대해 개괄적으로 설명하고, 이에 대한 국내 외 가이드라인을 소개함으로써 신약 개발자의 약리작용에 관한 자료 마련에 지침을 제공하고자 한다.

제1절 효력 시험

1. 효력시험이란?

개발하는 의약품이 임상적으로 안전하며 치료적으로 유효한지에 대한 확증은 임상시험을 통해 이루어져야 하지만, 임상시험 이전에 해당 약물의 안전성·유효성을 예측하기에 적합한 모델을 이용하여 비임상시험을 실시함으로써 의약품 후보물질의 범위를 좁히고 불필요한 임상시험을 최소화하는 데에서 비임상시험의 의의를 찾을 수 있겠다.

그중에서도 비임상 효력시험은 *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*를 포함하는 것으로, 심사대상인 효능효과를 포함한 효력을 뒷받침하는 약리작용을 시험하고 효과발현의 작용기전을 포함하는 의미이며, 시험물질의 예측 치료표적과 관련된 작용기전 및 영향에 관한 시험을 말하는 1차 효력시험(primary pharmacodynamic study)과 시험물질의 예측 치료표적과 관련되지 않은 작용기전 및 영향에 관한 시험을 말하는 2차 효력시험(secondary pharmacodynamic study)으로 나뉜다.

2. 효력시험 설계 시 고려사항

효력시험자료로는 효력과 관련한 비임상시험 자료와 작용기전에 관한 자료를 마련하여야 한다. 질환별로 다양한 시험모델과 시험방법이 제시되고 시험모델과 시험방법은 과학기술의 발전에 따라 빠르게 변화하고 있으므로, 개발하는 품목에 적합하도록 시험을 설계한다. 효력시험의 설계에 있어, 적절한 실험실적 시험계가 설정되었는지, 당해 약물이 용량 상관성을 가지고 있는지, 선택적인 작용을 하는지, 적절한 대조군이 선택되었는지, 임상적 효과를 보증하기에 적합한지를 확인할 수 있도록 한다.

효력시험은 가능하면 관련 효능별, 시험항목별로 구분하여 시험하고 그에 따라 결과를 기록하는 것이 바람직하다. 1차 효력시험과 관련한 자료는 반드시 제출하여야 하며 2차 효력시험자료는 필요 시 제출하도록 하고 있다.

1) 1차 효력시험(primary pharmacodynamic study)

시험물질의 예측 치료표적과 관련된 작용기전 및 영향에 관한 시험을 말한다. 가능하다면 시험물질과 약리작용이 동일한 약물(선택성, 안전성, 역가 등의 측면에서)을 양성대조군으로 시험하는 것이 바람직하다. 또한 특정 질병에 관여하는 약물의 표적부위(예, 수용체, 채널, 수송체 등)에 선택적으로 작용하는지 여부 및 선택성이 있을 경우 그 약리기전을 규명한다.

2) 2차 효력시험(secondary pharmacodynamic study)

시험물질의 예측 치료표적과 관련되지 않은 작용기전 및 영향에 관한 시험을 말하는 것으로 기관별로 적절하게 요약하고 평가하는 것이 필요하다. 인체에서의 영향을 추정 또는 예상할 수 있도록 설계한다.

효력시험은 *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* 시험으로 계획할 수 있으며, 해당 시험에서 고려해야할 사항을 [표 4-1]에 정리하였다.

[표 4-1] *In vitro*, *ex vivo*, *in vivo* 효력시험

효력시험의 목적과 고려해야할 사항	
<i>In vitro</i> 시험	<p>목적: 세포주 등을 이용하여 시험관내에서 약물에 대한 반응을 확인</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 적절한 세포주 모델 설정 및 목표 질병에 대한 유효성 확인방법 설정 ○ 유효농도/용량의 결정(예, IC₅₀ 등)
<i>Ex vivo</i> 시험	<p>목적: 동물의 장기 등을 적출하여 시험관내에서 약물에 대한 반응을 확인</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 적출장기의 동물종, 적출기관, 적출조직 및 보존상태의 적절성 ○ 시험물질의 적용농도와 vehicle 설정
<i>In vivo</i> 시험	<p>목적: 질환모델 동물을 이용하여 약물에 대한 반응을 확인</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 동물 종, 투여방법[투여량, 투여기간, 투여시기(식전/식후/취침 전 등)] ○ 중간 차 유무, 동물 종별 유효용량(예, ED₅₀ 등) ○ 약리작용이 가역적인지 비가역적인지 여부 ○ 병리모델에서 선택적으로 작용하는지(정상동물과 병리모델 동물)

에서의 비교 등)

- 특정동물 중에서 약물 투여방법 및 기타 조건(사료의 종류 및 사료와 약물 투여시기)을 달리하였을 경우 그 효력의 차이
 - 기 실시된 임상시험(국내 및 국외)에서의 목표 질병에 대한 약리 작용과 동물에서의 약리작용의 일관성 여부 및 동물종 간 유효 용량의 차이
 - 각종 병리모델 동물에서의 효력시험을 실시한 경우, 유효성 파라미터의 수치 변화
 - 모약물 및 대사체의 작용을 설명한다. 모약물의 대사 기전과 대사 중 생성되는 대사물의 종류 및 모약물과 각 대사물의 약리작용 유무
-

3. 효력시험 관련 가이드라인

일반적으로 임상시험디자인에 참고할 수 있는 가이드라인은 국내의 진료지침이나 국내외 임상시험관련 가이드라인 등 여러 가지가 제시되고 있으나 효력시험을 디자인할 때 참고할 수 있는 가이드라인은 학술적인 목적으로 제시된 논문 등으로 한정되어 있어 효력시험을 처음 디자인하는 의약품 개발자의 입장에서는 시험 설계 시 갈피를 잡기 힘들어 하는 것이 수순이다.

*In vivo*에서 효력시험을 위한 적절한 동물모델이 제시되어 있지 아니한 경우에는 동물모델을 직접 개발하는 과정이 필요할 수 있다. 새로운 동물모델의 개발은 효력 뿐만 아니라 안전성시험을 위해서도 필요할 수 있으며 이와 관련하여 최신의 학술 논문 등을 참고할 수 있다.

효력시험 모델은 최신의 과학적 지견을 바탕으로 하여 설정되는 것이 바람직하며 식품의약품안전청에서는 이러한 최신의 과학적 지견을 모아 2007년부터 2010년 현재까지 14가지 질환을 적응증으로 하는 의약품을 개발할 때의 비임상 효력시험 시 참고할 수 있는 “생약(한약)제제의 효력시험가이드라인”을 발간한 바 있다. 이는 생약(한약)제제 개발 시 뿐 아니라 합성의약품 개발 시에도 효력시험을 디자인할 때 유용하게 참고할 수 있는 가이드라인으로, [표 4-2]에 해당 목록을 소개한다.

[표 4-2] 효력시험 관련 가이드라인

가이드라인명	발간년도	발간부서
생약(한약)제제의 효력시험 가이드라인	2007	생약평가부
부정맥	2007	생약평가부
협심증	2007	생약평가부
고혈압	2007	생약평가부
고지혈증	2007	생약평가부
갑상선	2008	생약평가부
골다공증	2008	생약평가부
당뇨병	2008	생약평가부
비만	2008	생약평가부
골관절염	2008	생약평가부
류마티스성관절염	2009	생약평가부
통증성질환에 대한 일반적인 진통효력시험	2009	생약평가부
아토피피부염	2010	바이오생약국
알레르기비염	2010	바이오생약국
전신홍반루프스	2010	바이오생약국

4. 비임상 효력시험 시 동물시험 관련 표준작업수순서

비임상 효력시험의 경우 비임상시험관리기준(Good Laboratory Practice, 이하 GLP)⁶⁷⁾을 준수할 것을 요구하고 있지는 않으며, 직접 시험하여 그 결과를 제출하고자 하는 경우에는 대학 또는 연구기관 등 국내외 전문기관에서 시험한 것으로서 기관의 장이 발급하고 그 내용을 검토하여 타당하다고 인정할 수 있는 자료인 경우에 인정이 가능하다.⁶⁸⁾ 하지만, GLP는 비임상시험의 관리에 필요한 제반 사항에 대한 지침이므로 연구기관에서도 가능한 한 GLP 규정에 적합하도록 시험 전반을 관리하

67) 「비임상시험관리기준」(식약청고시 제2009-183호, 2009.12.22)

68) 「의약품의 품목허가신고심사 규정」(식약청고시 제2010-71호, 2010.10.19.) 제7조제5호가목

는 것이 바람직하다. 식품의약품안전평가원⁶⁹⁾에서는 비임상시험에 관련한 각종 표준작업수순서를 제공하고 있으며, 이를 참고하여 시험 전반을 관리하는 것이 도움이 될 것이다. 비임상 동물시험 시 참고할만한 표준작업수순서를 [표 4-3]에 제시한다.

[표 4-3] 비임상 동물시험 관련 표준작업수순서

제목	표준작업수순서
실험동물의 사용과 관리	
시험동물 사육 및 사육실	NITR/SOP/PAT/920_01
시험동물	NITR/SOP/PAT/935_01
시험물질	NITR/SOP/PAT/941_01
시험중 검사	NITR/SOP/PAT/947_01
병리검사	NITR/SOP/PAT/959_01
자료의 보관 및 최종보고서 작성	NITR/SOP/PAT/976_01
실험동물의 개체번호 표시체계	NITR/SOP/GTX/001_02
설치류의 군, 사육상자 및 사육상자대의 무작위 배당	NITR/SOP/GTX/002_02
비설치류의 군, 사육상자 및 사육상자대의 무작위 배당	NITR/SOP/GTX/003_02
탈출동물의 포획방법	NITR/SOP/GTX/004_02
실험동물의 수입(모든 종류의 동물)	NITR/SOP/GTX/005_02
부검	
일반적인 부검전 절차	NITR/SOP/PAT/502_01
부검준비사항	NITR/SOP/PAT/503_01
부검전 외관검사	NITR/SOP/PAT/505_01
채혈과 채뇨 및 방혈	NITR/SOP/PAT/506_01
부검에 관한 일반사항	NITR/SOP/PAT/507_01
마우스 부검절차	NITR/SOP/PAT/508_01
랫드 부검절차	NITR/SOP/PAT/509_01
마우스	
시험개시전 승인시험을 위한 마우스 선별	NITR/SOP/GTX/101_02
마우스의 사육상자 교환	NITR/SOP/GTX/102_02
마우스의 사료공급	NITR/SOP/GTX/103_02
마우스의 수동급수	NITR/SOP/GTX/104_02

69) 식품의약품안전평가원 홈페이지, <http://www.nifds.go.kr>

마우스의 고정방법	NITR/SOP/GTX/105_02
마우스의 임상증상 관찰방법	NITR/SOP/GTX/106_02
마우스의 촉진방법 및 시진	NITR/SOP/GTX/107_02
마우스의 체중 측정 방법	NITR/SOP/GTX/108_02
마우스의 고행 또는 분말사료의 섭취량 측정과 계산	NITR/SOP/GTX/109_02
마우스에 대한 시험물질의 경구투여 및 비경구투여	NITR/SOP/GTX/110_02
마우스의 채혈	NITR/SOP/GTX/111_02
마우스의 뇨 및 분변의 채취	NITR/SOP/GTX/112_02
시험물질 투여 중 또는 투여 종료 시 마우스 도태	NITR/SOP/GTX/113_02
빈사 또는 사망 마우스에 관한 처리절차	NITR/SOP/GTX/114_02
마우스의 장기무게 측정치의 집계	NITR/SOP/GTX/115_02
마우스의 안검사	NITR/SOP/GTX/116_02

랫드

실험개시전 승인시험용 랫드의 선별	NITR/SOP/GTX/201_02
랫드의 케이지 교환	NITR/SOP/GTX/202_02
랫드의 사료공급	NITR/SOP/GTX/203_02
랫드의 수동급수	NITR/SOP/GTX/204_02
랫드의 고정방법	NITR/SOP/GTX/205_02
랫드의 임상증상 관찰방법	NITR/SOP/GTX/206_02
랫드의 촉진방법 및 시진	NITR/SOP/GTX/207_02
랫드의 체중측정 방법	NITR/SOP/GTX/208_02
랫드의 고행 또는 분말사료의 섭취량 측정과 계산	NITR/SOP/GTX/209_02
랫드의 물 섭취량 측정과 계산	NITR/SOP/GTX/210_02
랫드에 대한 시험물질의 경구투여 및 비경구투여	NITR/SOP/GTX/211_02
랫드의 채혈	NITR/SOP/GTX/212_02
랫드의 뇨 채취	NITR/SOP/GTX/213_02
시험물질 투여 중 또는 투여 종료 시 랫드의 도태	NITR/SOP/GTX/214_02
빈사 또는 사망 랫드에 관한 처리절차	NITR/SOP/GTX/215_02
랫드 장기무게 측정치의 집계	NITR/SOP/GTX/216_02
랫드의 안구검사	NITR/SOP/GTX/217_02

토끼

토끼 수입에 대한 검사	NITR/SOP/GTX/301_02
시험개시까지의 토끼관리	NITR/SOP/GTX/302_02

시험개시전의 순서(토끼)	NITR/SOP/GTX/303_02
토끼의 수용	NITR/SOP/GTX/304_02
토끼용 케이지의 세정법	NITR/SOP/GTX/305_02
토끼의 사료공급	NITR/SOP/GTX/306_02
토끼의 급수	NITR/SOP/GTX/307_02
토끼의 보정방법	NITR/SOP/GTX/308_02
토끼의 임상증상 관찰방법	NITR/SOP/GTX/309_02
토끼의 촉진방법 및 시진	NITR/SOP/GTX/310_02
토끼의 체중 측정방법	NITR/SOP/GTX/311_02
토끼의 사료섭취량 측정과 계산	NITR/SOP/GTX/312_02
토끼의 물섭취량 측정과 계산	NITR/SOP/GTX/313_02
토끼에 대한 시험물질의 경구투여 및 비경구투여	NITR/SOP/GTX/314_02
토끼의 채혈	NITR/SOP/GTX/315_02
토끼의 뇨 및 분변의 채집	NITR/SOP/GTX/316_02
토끼의 안검사	NITR/SOP/GTX/317_02
시험물질 투여중 또는 투여종료시 토끼도태	NITR/SOP/GTX/318_02
빈사 또는 사망토끼에 관한 처리절차	NITR/SOP/GTX/319_02

기니픽

실험개시전의 순서(기니픽)	NITR/SOP/GTX/401_01
기니픽의 사료공급	NITR/SOP/GTX/402_01
기니픽의 임상증상 관찰방법	NITR/SOP/GTX/403_01
기니픽의 촉진방법 및 시진	NITR/SOP/GTX/404_01
기니픽의 체중 측정방법	NITR/SOP/GTX/405_01
기니픽의 사료섭취량 측정과 계산	NITR/SOP/GTX/406_01
기니픽의 물 섭취량 측정과 계산	NITR/SOP/GTX/407_01
기니픽의 채혈	NITR/SOP/GTX/409_01
기니픽의 뇨 및 분변의 채집	NITR/SOP/GTX/410_01
기니픽의 안검사	NITR/SOP/GTX/411_01
시험물질 투여중 또는 투여종료시 기니픽 도태	NITR/SOP/GTX/412_01
빈사 또는 사망 기니픽에 관한 처리절차	NITR/SOP/GTX/413_01

개

개의 실험개시전 승인시험	NITR/SOP/GTX/501_02
시험개시전까지의 동물관리(개)	NITR/SOP/GTX/502_02
시험중의 동물관리(개)	NITR/SOP/GTX/503_02
개의 취급순서	NITR/SOP/GTX/504_02
시험개시전의 순서(개)	NITR/SOP/GTX/505_02
개에 대한 식별번호 문신에 관한 지시	NITR/SOP/GTX/506_02
개에 대한 분변의 채집	NITR/SOP/GTX/507_02
개의 채뇨	NITR/SOP/GTX/508_02
개의 채혈	NITR/SOP/GTX/509_02
개에 대한 시험물질의 경구투여 및 비경구투여	NITR/SOP/GTX/510_02
개의 물섭취량 측정과 계산	NITR/SOP/GTX/511_02
개의 사료섭취량 측정과 계산	NITR/SOP/GTX/512_02
체중측정(개)	NITR/SOP/GTX/513_02
개의 정밀검사	NITR/SOP/GTX/514_02
개의 관찰	NITR/SOP/GTX/515_02
개 사육실의 환경모니터링	NITR/SOP/GTX/516_02
개의 안검사	NITR/SOP/GTX/517_02
개의 심전도(ECG) 기록	NITR/SOP/GTX/518_02
빈사 또는 가망 개에 대한 동물실에서의 순서	NITR/SOP/GTX/519_02
개의 중간 또는 완료시 도살순서	NITR/SOP/GTX/520_02

질환 시험방법

위암 실험방법	NITR/SOP/PAT/801_01
대장암 실험방법	NITR/SOP/PAT/802_01
유선암 실험방법	NITR/SOP/PAT/803_01
혈액검사의 표준작업지침서	NITR/SOP/PAT/101_01
혈액생화학 표준작업지침서	NITR/SOP/PAT/201_01
안검사 표준작업지침서	NITR/SOP/PAT/956_01
안저검사 표준작업지침서	NITR/SOP/PAT/301_01
뇨 검사에 관한 표준작업지침서	NITR/SOP/PAT/401_01

제2절 일반약리시험과 안전성약리시험

1. 일반약리시험과 안전성약리시험이란?

안전성약리시험(safety pharmacology study) 또는 일반약리시험(general pharmacology study)은 비임상시험을 통해 개발중인 의약품의 안전성을 평가하기 위한 한 부분으로 두가지 중 한 가지를 선정해서 실시할 수 있다. 현재는 개발 약물의 약리작용 및 기전별 특성을 파악하여 이에 맞는 안전성약리시험을 실시하는 것이 국제적인 추세이다. 우리나라에서도 일반약리시험을 요구해 오다가 국제적 조화를 위하여 2007년 4월 5일 의약품등의 안전성·유효성 심사에 관한규정⁷⁰⁾에 안전성약리시험자료를 추가하여 개정고시하였다.

안전성약리시험이란 의약품을 치료용량 범위와 그 이상의 용량으로 노출시켰을 경우 생리적 기능에 나타날 수 있는 바람직하지 않은 잠재적 약력학적 효과를 평가하기 위한 시험이며, 일반약리시험은 독성시험, 효력시험 및 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험을 제외한 비임상시험으로 의약품 등이 신체 가 부위(계) 및 기능 등에 미치는 영향에 관한 시험으로 정의된다.

안전성약리시험과 일반약리시험의 목적은 모두 인체에서의 안전성과 관련이 있는 바람직하지 않은 약력학적 특징을 규명하고, 독성시험 또는 임상시험에서 관찰되는 물질의 약력학적 또는 병태생리학적 부작용을 평가하며, 관찰되거나 의심이 가는 약력학적 부작용의 기전을 조사하기 위한 것이다

2. 안전성약리시험

새로운 물질에 대한 부작용을 반드시 평가해야 하며 일반적으로 생명에 필수적인 주요기관인 심혈관계, 호흡기계 및 중추신경계의 기관이나 조직에 대한 시험(필수시험 core battery)을 우선 수행하여야 한다. 추가적인 시험은 1차 효력시험에서 새로운 물질이 다른 시스템 또는 파라미터에 간접적으로 변화를 주는 경우 이러한 영향들을 직접 시험하기 위해 필수시험(core battery)에 추가적으로 실시하는 것이 권

⁷⁰⁾ 의약품의 품목허가신고심사규정으로 개정(식약청고시 제2010-71호, 2010.10.19)

장된다.

안전성약리시험을 전통적인 독성시험 및 약리시험과 비교해보면 독성시험은 신물질의 병리형태학적인 면을 강조한 시험이 계획되며 약리시험은 신물질의 치료적 목표를 명확히 하고 요구되는 효과를 내는 최적의 치료물질을 찾는 데 목적을 두고 있다.

1) 시험의 종류

- ① 필수시험(Core battery): 시험물질이 생명유지기능에 미치는 영향을 평가하며 GLP를 준수하여 시험하도록 의무화하고 있다. 필수시험은 인체에 투여하기 전에 반드시 선행되어 시험하여야 한다.
 - 중추신경계: 운동성, 해동변화, 운동협조성, 감각기관/운동신경의 반사반응과 체온 (시험 예, 기능관찰평가 시험(functional observation battery; FOB), 어윈시험(Irwin test))
 - 심혈관계: 혈압, 심박수, 심전도, 재분극과 전도의 이상에 대한 측정을 포함하는 *in vivo*, *in vitro*, *ex vivo* 평가 (시험 예, 원격조정시험(telemetry), hERG assay, APD assay 등)
 - 호흡기계: 호흡률, 호흡기능의 측정
- ② 추적시험(Follow up studies): 필수시험결과에 대하여 생명기능에 관한 추가적인 지식을 얻는 것이 아니라 보다 심도 있는 평가를 하기 위한 시험으로 의약품의 특성에 따라 case-by-case로 실시한다.
 - 중추시험: 행동약리학, 학습과 기억, 특이적 리간드 결합, 신경화학, 시각, 청각, 전기 생리학 검사
 - 심혈관계: 심박출량, 심실수축, 혈관내성, 심장혈관 반응에 대한 내적/외적 영향
 - 호흡기계: 기도저항, 순응도, 폐동맥압, 혈액가스, 혈액 PH 등
- ③ 추가시험(Supplemental studies): 필수시험 또는 반복독성시험에 의해 측정되지 않은 기관에 미치는 잠재적 약력학적 부작용을 평가하기 위한 시험이다.
 - 신장/비뇨기계, 자율신경계, 소화기계, 기타 기관계(organ system)

심혈관계는 중추신경계 및 호흡기계와 함께 생명 유지에 필수적인 기관계로 심혈관계의 기능을 평가하는 데에는 혈압과 심전도가 매우 중요하다, 특히 심전도는 QT 연장 유발에 의한 부정맥 및 돌연사의 발생을 예측할 수 있는 동물실험으로써

매우 중요한 parameter이다. 이러한 심혈관계의 안전성약리시험에서는 의약품등의 안전성약리시험 지침(안)⁷¹⁾ 및 ICH guideline⁷²⁾에서 권고한 대로 마취하지 않고 동물을 구속하지 않은 상태에서 혈압과 심전도를 측정한다. 이 같은 조건을 만족하기 위해서 혈압과 심전도의 신호를 무선으로 송신하는 장치를 동물에 수술을 통하여 삽입한 후 완치시키고 나서 사용하는 telemetry system법을 많이 이용하고 있는 추세다. 이러한 시험방법은 고전적으로 마취한 상태에서 혈압과 심전도를 측정하는 방법보다 마취제에 대한 영향을 배제시킬 수 있을 뿐만 아니라 실제 인간과 같은 각성상태에서의 약물에 대한 반응을 관찰 할 수 있게 개선된 것이다. 또한 마취상태에서는 장시간 측정이 불가능하였으나 telemetry system은 장시간 측정이 가능하게 되었다.

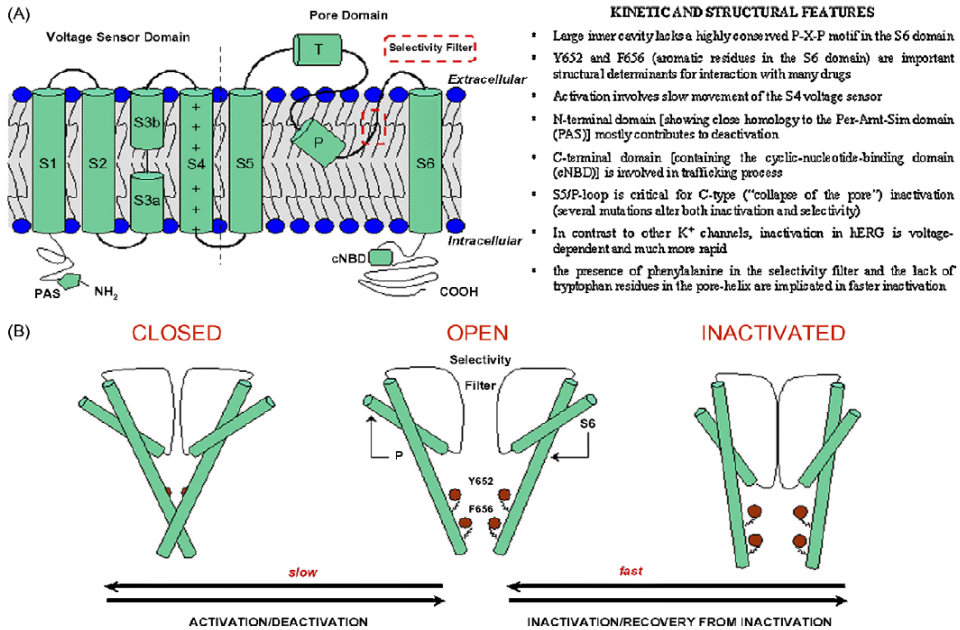
사람에게 존재하는 유전자 hERG가 발현이 되면 세포막 표면에 칼륨채널(potassium channel)을 발현하게 되는데 이것이 hERG 채널이다. 이 채널은 [그림 4-1]과 같이 세포막에 걸쳐 있으며 자극에 의해서 세포가 탈분극(depolarization)하게 되면 hERG 채널을 통해서 세포안쪽에 존재하는 칼륨이온(K^+)이 밖으로 나와서 세포가 재분극(repolarization)된다⁷³⁾. 이 재분극시에 hERG 채널을 통해서 칼륨이온이 밖으로 나오면서 형성된 전류를 hERG 채널전류(hERG channel current)라 하고 이 채널전류는 심실의 활동전위(action potential)의 재분극에 관여하고 또한 심실의 활동전위(action potential)는 심장의 심전도(ECG, electrocardiogram)의 QT부분에 해당된다. 따라서 [그림 4-2]와 같이 hERG 채널 전류가 약물에 의해서 억제되면 심실의 활동전위 간격(duration)에 영향을 미치고 이는 심장의 심전도의 QT파를 늘어나게 한다(QT-prolongation)⁷⁴⁾. 이런 현상이 지속되면 심장의 활동전위에 EAD(early after depolarization)이 발생하며 리듬 있게 박동하던 심장박동을 흐트러뜨리는 결과를 낳게 되고 심하게 되면 심부정맥을 유발하여 급성돌연사의 가능성이 있다. Torsades de pointes는 QRS파(QRS complex)의 모양이 지속적으로 바뀌는 심실빈맥으로서 심전도상에서 QRS complex의 축이 계속 바뀌므로 마치 나선형으로 꼬이는 것(twist)처럼 나타나며 QT간격이 연장된 환자에게서 잘 발생한다.

71) 의약품등의 안전성약리시험 지침(안) (2007.12.28)

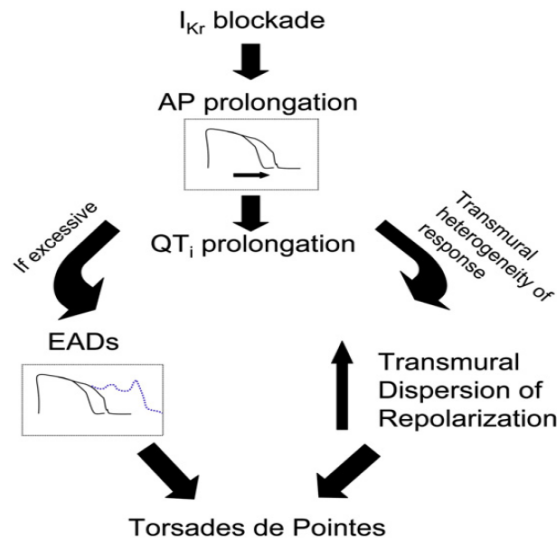
72) ICH S7A Safety Pharmacology studies for Human Pharmaceuticals (2005)

73) Raschi E. et al, The hERG K^+ channel: target and antitarget strategies in drug development, Pharmacological Research 2008, 57:181-195

74) Hancox J. C.. et al, The hERG potassium channel and hERG screening for drug-induced torsades de pointes, Pharmacology and Therapeutics 2008, 119:118-132



[그림 4-1] 탈분극/재분극으로 움직이는 hERG 채널의 모식도 (출처 : Rasch E. et al)



[그림 4-2] hERG 채널과 심장의 활동전위 (action potential), 심전도(ECG)와의 상관관계 (출처: Hancox J. C. et al)

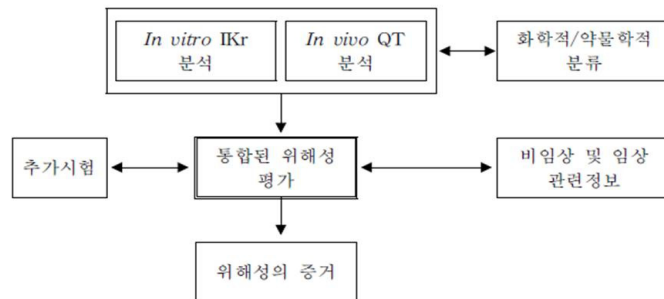
[표 4-4] QT간격 연장 유발 가능성이 있는 약물

QT 간격 연장 유발 가능 약물	
항부정맥약물	
Class I a (torsades de pointes possible)	Quinidine, Procainamide, Disopyramide
Class I b	Aprindine, Mexilitine
Class I c (torsade de pointes uncommon)	Encainide, Flecainide
Class III (torsade de pointes possible)	Amiodarone, D,L-sotalol, D-sotalol, Bretylium, Sematilide
칼슘채널 차단제	
	Prenylamine(withdrawn), Terodiline(withdrawn)
정신신경계 약물	
	Chlorpromazine,
	Tricyclic antidepressant (amitriptyline, doxepin, protriptyline, nortriptyline, imipramine, maprotiline)
	Phenothiazines(Thioridazine, Chlorpromazine)
	Pimozide, Haloperidol, Lithium, Chloral hydrate, Sertindole
항히스타민제	
	Terfenadine(withdrawn in the USA), Astemizole
항생제 및 항말라리아제	
	Erythromycin, clarithromycin, ketoconazole
	Pentamidine, Quinine, Halofantrine, Bactrim, Spiramycin, Sparfloxacin
	Chloroquine, Amantidine
세로토닌 유도제 / 길항제	
	Ketanserin, Cisapride
기타	
	Organophosphates and arsenic poisoning, Probucof, Tacrolimus

최근 전 세계적으로 다양한 약물들(부정맥 치료제, Allergy 치료제, 항생제, 고혈압 치료제, 정신과 치료제, 말라리아 치료제, 위장관 치료제 등) [표 4-4]⁷⁵⁾에서 발생되고 있는 QT 연장 증후군(QT prolongation)에 의한 부정맥 및 돌연사 발생이 커다란 사회적 문제로 제기되고 있으며 실제로 임상에서 사용되고 있던 우수한 약물(예를 들어 Sotalol Terfenadine, Astemizole, Cisapride, Terodiline, Sertindole, Halofantrine, Fluroquinolone, 그리고 Pimozide 등)이 시장에서 퇴출되거나 사용이 제한되고 있다. 이 QT-prolongation 유발과 사용 약물의 용량과는 밀접한 관계가

75) 2009년 비임상시험교육자료 중 안전성약리시험

있다고 알려져 있어, 이러한 이유로 세계보건기구(WHO), 미국 FDA, ICH 및 유럽 각국의 의약허가관청에서는 QT-prolongation에 따른 약물 부작용 평가에 대한 필요성을 중요시하고 모든 의약품 개발 시 QT-prolongation에 대한 자료를 요구하고 있다. 이를 위해 현재 ICH에서는 QT prolongation에 대한 guideline을 제시하고 있으며(ICH S7B)⁷⁶⁾, 여기에서는 심실재분극 및 부정맥의 평가 전략에 대하여 기술하고 있다. 이러한 평가 전략에 의하면 in vitro에서 hERG 채널전류에 대한 시험과 in vivo에서 ECG에서의 QT 간격의 연장 시험의 결과를 가지고 통합된 위해성 평가를 하는 것으로 되어 있다([그림 4-2] 참조). 이 때 사용되는 in vivo에서 QT간격에 대한 평가는 안전성약리시험 중 core battery 시험항목인 심혈관계에 대한 영향평가지험의 결과를 사용하면 된다. QT prolongation을 야기시킬 수 있는 여러 가지 원인 중에서 K⁺-channel인 hERG 채널전류의 억제에 의한 action potential duration (APD)의 증가가 가장 일반화되어 있다. 따라서 이를 평가하는 in vitro 시험방법으로는 K⁺-channel인 hERG 채널전류에 대한 시험(hERG assay)과 action potential duration 시험(APD assay)을 사용한다. 다음 [그림 4-3]은 시험전략의 구성요소들을 나타내고 있으나, 특정한 시험계나 시험계획을 표시한 것은 아니다⁷⁷⁾.



[그림 4-3] 비임상시험 전략 (출처 : ICH S7B)

2) 시험항목 선정과 시험계획시 일반적 고려사항

- ① 시험물질의 치료군과 관련된 효능-특정 부작용과 관련성이 있을 작용기전의 가

76) ICH S7B The Nonclinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization(QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals (2005)

77) ICH S7B The Nonclinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization(QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals (2005)

능성 (예, 전부정맥(proarrhythmia)은 항부정맥약의 일반적 특징이다)

- ② 일차 약력학적 효과와는 관계없는 화학물질 또는 치료군의 구성 요소와 연관된 부작용 (예, 항정신병약과 QT 간격 연장)
- ③ 잠재적 부작용에 대한 가능성을 나타내는 리간드 결합이나 효소분석에 대한 결과
- ④ 이전의 안전성약리시험, 2차 효력시험, 독성시험, 인체 사용으로 얻어진 결과가 인체에서 잠재적인 부작용을 확립하고 특성화하기 위하여 추가 시험의 필요 여부

3) 시험의 방법

① 시험계

과학적으로 근거있는 정보를 얻기 위해 적절한 동물모델 또는 기타 시험계를 선택하여야하며 다음의 사항들이 고려된다.

- 모델의 약력학적 반응, 약동학 프로파일
- 실험용 동물의 종, 혈통, 성별, 연령.
- 감수성, 민감성, 그리고 시험계의 재현성과 물질에 대한 근거자료의 이용성.
- In vivo 시험: 마취되지 않은 동물을 사용하는 것이 바람직하다.
- Ex vivo 및 In vitro 시험: 추출된 장기와 조직, 세포배양, 세포분질, 세포소기관, 수용체, 이온 통로, 전달자와 효소

② 시험설계

- 표본크기: 표본크기는 생성된 데이터를 과학적으로 의미있는 해석을 내리는데 충분해야 한다.
- 대조군: 적절한 음성 및 양성대조군이 포함되어야 한다. 잘 정립된 in vivo 시험에서는 양성대조군이 필요하지 않을 수도 있으나 대조군 없이 시험하는 경우 그 타당성이 설명되어야 한다.
- 투여경로: 임상과 동일하여야 한다. 시험물질이 하나 이상의 투여경로(예, 경구와 정맥투여)로 임상에 사용하거나, 투여경로에 따라 전신 또는 국소적으로 명확한 질적, 양적 차이가 관찰될 경우 한 가지 이상의 투여경로에 따른 영향에 대하여 평가하는 것이 적절할 수 있다.
- 투여용량 또는 농도: 안전성약리시험은 관찰된 부작용의 용량-반응 상관관계를

구명하기 위해서 설계된다(in vitro 시험의 경우는 농도-효능의 상관관계). 가능하다면 시간경과에 따른 부작용도 연구되어야 한다. 일반적으로 부작용을 일으키는 용량은 시험종에서 일차 효력시험에서 효과를 나타내는 용량 또는 가능하다면 인체에서 치료효과를 나타내는 용량과 비교되어야 한다.

- 시험기간: 일반적으로 용량 또는 가능하다면 인체에서 치료효과를 나타내는 용량과 비교되어야 한다

③ 대사체, 이성체와 최종 완제품에 대한 연구도 필요할 수 있다.

다음의 [표 4-5]는 안전성약리시험의 심혈관계, 호흡기계 및 중추신경계의 시험항목과 시험방법에 대한 내용을 2009년 비임상시험교육자료 중 안전성약리시험, 의약품등의 안전성약리시험 지침(안), 그리고 식품의약품안전평가원 홈페이지의 표준작업수순서⁷⁸⁾를 참고하여 간단하게 요약하였다.

[표 4-5] 안전성약리시험의 심혈관계, 호흡기계 및 중추신경계의 시험항목과 시험방법

제목	표준작업수순서 코드
심혈관계	
원격조정시험(telemetry system) Holter system	NITR/SOP/SPT/011_01
hERG assay	NITR/SOP/SPT/012_01
APD assay (Action Potential Duration assay)	NITR/SOP/SPT/013_01
호흡기계	
마취 기니픽의 호흡수 및 호흡량에 미치는 영향 시험	NITR/SOP/GPT/021_01
중추신경계	
어원시험(Irwin test)	2009년 비임상시험교육 자료 중 안전성약리시험
기능관찰 평가시험(Function Observation Battery; FOB)	2009년 비임상시험교육 자료 중 안전성약리시험

3. 일반약리시험

일반약리시험은 의약품등의 일반약리시험 지침⁷⁹⁾에 적합한 자료여야 한다. 시험항목은 [표 4-6]과 같으며 GLP가 반드시 요구되는 것은 아니다. 그 외 시험동물,

78) 식품의약품안전평가원 홈페이지(www.nitr.go.kr)>정보마당>표준작업수순서>안전성약리시험

79) 의약품등의 일반약리시험 지침(식약청고시 제2009-72호, 2009.8.24)

투여경로, 투여횟수 등에서는 안전성약리시험과 비슷하다. 다음의 [표 4-6]은 일반 약리시험의 시험항목과 시험방법에 내용을 의약품 등의 일반약리시험 지침 및 식품의약품안전평가원 홈페이지의 표준작업수순서를 참고하여 요약한 자료이다.

[표 4-6] 일반약리시험의 시험항목 및 시험방법

시험방법	표준작업수순서
일반행동에 미치는 영향	
다차원관찰법	
중추신경계에 미치는 영향	
자발운동량	NITR/SOP/GPT/012_02
Pentobarbital sodium 수면시간에 미치는 영향 시험	NITR/SOP/GPT/013_01
근협조성에 미치는 영향 시험	NITR/SOP/GPT/014_01
전기자극으로 유발된 경련에 미치는 영향시험	NITR/SOP/GPT/015_01
초산으로 유발한 writhing 반응시험	NITR/SOP/GPT/016_01
체온에 미치는 영향시험	NITR/SOP/GPT/017_01
자율신경계에 미치는 영향	
고양이에 있어서 순막에 미치는 영향시험	NITR/SOP/GPT/042_01
호흡기계에 미치는 영향	
마취 기니픽의 호흡수 및 호흡량에 미치는 영향시험	NITR/SOP/GPT/021_01
순환기계에 미치는 영향	
랫드의 적출심장에 미치는 영향시험	NITR/SOP/GPT/032_01
비마취 랫드에 있어서 혈압 및 심박수에 미치는 영향시험	NITR/SOP/GPT/031_01
소화기계에 미치는 영향	
위액분비에 미치는 영향	NITR/SOP/GPT/051_01
소장운동능에 미치는 영향	NITR/SOP/GPT/052_01
대장운동능에 미치는 영향	NITR/SOP/GPT/053_01

4. 안전성약리시험과 일반약리시험의 비교

각 기관의 중요도에 따른 시험항목의 종류 외 시험동물, 투여경로, 투여용량, 투여횟수 등에서는 일반약리시험과 안전성약리시험에서 큰 차이를 보이고 있지 않다. 다만 의약품 개발단계에서 시험을 실시하는 시점 및 안전성약리시험 중 필수시험은 GLP 기준을 준수한다는 점에서 차이가 있다. 대부분의 경우 일반약리시험 지침에 정한 시험항목을 모두 실시하여 평가한 후 임상시험에 비로소 진입할 수 있는 반면, 안전성약리시험에서는 최초 임상시험 실시 전에 필수시험을 반드시 실시하여야 하며 필수시험결과, 임상시험 및 독성시험결과로부터 이상반응이 나타날 것으로 예측되는 경우 추가시험 및 추적시험을 수행하게 된다. 아래 [표 4-7]은 2003년 최기환 등이 약학회지에 발표한 “신약개발과 안전성약리시험 가이드라인⁸⁰⁾”에 실린 내용을 간단히 요약하였다.

80) 최기환, 박인숙, 임화경, 오우용, 왕소영, 김소희, 김주일, 김동섭, 신약개발과 안전성약리시험 가이드라인, 약학회지, 47(2): 104-109 (2003)

[표 4-7] 안전성약리시험과 일반약리시험의 비교

일반약리시험	안전성약리시험
목적 및 정의	
비임상시험으로 심체 각 부위(계) 및 기능 등에 미치는 영향 평가	비임상시험으로 바람직하지 않은 잠재적인 약리학 효과 평가
시험항목	
일반행동에 미치는 영향	필수시험
중추신경에 미치는 영향	(중추신경계, 심혈관계, 호흡계 등)
자율신경에 미치는 영향	추적시험
호흡기계에 미치는 영향	(중추신경계, 심혈관계, 호흡기계에 대한 심도있는 시험)
순환기계에 미치는 영향	추가시험
소화기계에 미치는 영향	(필요시 다른 기관계의 잠재적인 부작용에 대한 추가보충시험 수행)
시험동물	
[시험동물]	
마우스, 랫드, 기니픽, 토끼, 고양이 및 개 등	마취되지 않은 동물, 구속되지 않은 상태로 마우스, 랫드, 기니픽, 토끼, 고양이, 개 및 원숭이 등
[시험계]	
whole animal, 적출기관, 조직, 혈액 및 세포 등	추출된 장기와 조직, 세포배양, 세포 분절, 세포소기관, 수용체, 이온통로, 전달자와 효소 등
투여법	
[투여경로]	
원칙적으로 임상과 동일한 투여 경로로 1회 투여	원칙적으로 임상과 동일한 투여경로로 1회 투여
[투여용량]	
효력용량 또는 임상투여용량이나 그 수배에 해당하는 용량 및 LD ₅₀ 에서 산출한 용량	일차 약리 또는 치료범위를 포함하거나 초과한 용량
[기타]	
시험항목에 따라 필요한 경우 음성 및 양성대조군을 설정함	적절한 음성과 양성 대조군 설정 필요한 경우 대사체 및 이성질체에 대한 시험 고려
GLP	
-	GLP 준수

5. 국내·외 동향

새롭게 개발된 물질들이 사람에게 최초로 투여되기 전에 예상되는 부작용을 가능한 한 모두 배제하여야 한다는 생각으로 각 나라의 허가 당국은 허가과정에서 많은 시험 결과물을 요구하고 있다. 그리하여 ICH(International Conference on Harmonization)에서는 각 국의 허가 관련규정들을 일치시켜 의약품 허가를 위해 소모되는 경비 등의 낭비를 막고자 의약품개발에서 가장 중요한 독성시험 및 임상시험에 대한 다양한 가이드라인을 만들었으며 최근에는 약리시험에 대한 가이드라인을 제시하였다. ICH에서 나온 안전성약리시험 규정은 각 국에 알려져 의약품 허가 및 개발 시 이 규정의 영향을 받고 있으며, 우리나라 또한 ICH 비회원국이면서도 이러한 영향을 받았다. 그리하여 국내에서는 의약품 허가를 위한 의약품의 품목허가·신고·심사규정에 따라 식품의약품안전청에 제출하는 자료로 약리시험에 관한 자료 중 의약품등의 일반약리시험 지침에 적합한 일반약리시험 자료를 제출하여 오다가 최근에는 유럽 및 미국에서 개발되거나 허가받은 의약품의 경우 안전성약리시험 자료를 제출하는 경우가 적지 않아 안전성약리시험에 관한 자료 제출이 증가하는 추세다.

안전성약리(safety pharmacology)시험에 대한 국내 규정이 각 시험항목의 시험법등을 자세히 설명하고 있다면, ICH guideline은 시험에 대한 일반적 원리 및 권고사항 등에 관점을 두어 기술하고 있으나 국내 및 국외(ICH, EMEA, FDA 모두 동일한 내용)규정 모두 근본적으로 동일한 내용이다.

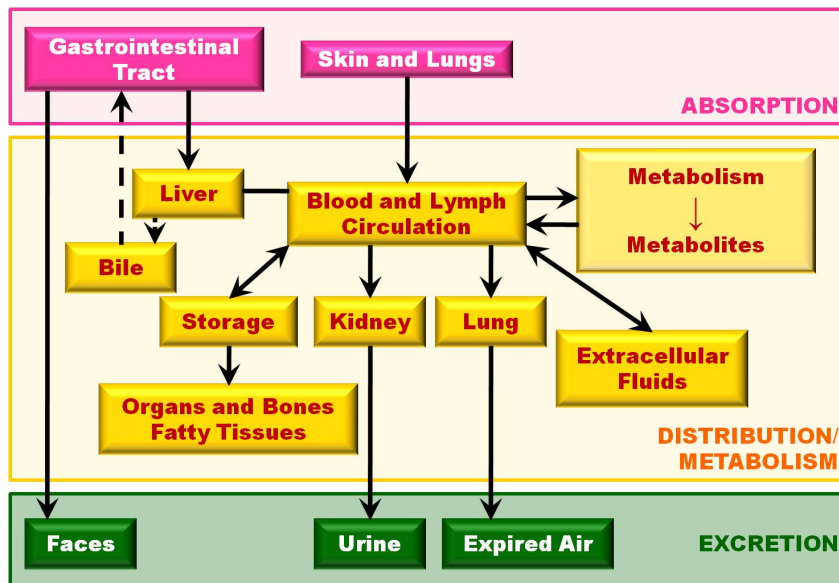
우리나라가 비록 ICH 회원국은 아니지만 본 규정내용이 국내 신약 연구개발을 촉진하고 허가과정에서 요구되는 시험들이 국제기준에 따라 수행되어 국내 제약산업이 국제적인 수준으로 발전하는 밑거름이 되길 바란다.

제3절 흡수·분포·대사·배설시험

1. 흡수, 분포, 대사, 배설시험이란?

실제로 개발된 신약후보물질 중에서는 개발단계에서 제외된 화합물들의 원인을 분석해 보면 가장 큰 요인이 약물동력학적인 원인 흡수, 분포, 대사, 배설 (absorption, distribution, metabolism, excretion, 이하 ADME)에 관련된 특성이 생체와 부합되지 않았기 때문인 것으로 분석되었다. 또한 많은 신약 후보 물질들이 성공적인 임상 테스트를 통과했음에도 불구하고 실패한 이유에는 신약 화합물의 생체이용률 및 약물의 상호관계 등의 이유, 즉 ADME/독성동태(Toxicokinetic)관련 성질이 큰 요인으로 밝혀짐에 따라 신약개발 초기단계에서 미리 후보물질들의 ADME/독성동태 관련 성질을 고려하여 선별해야 할 것이다.

흡수, 분포, 대사 및 배설시험은 약물을 임상투여 경로로 적용하였을 때 [그림 4-4]와 같은 체내 동태를 파악하기 위한 시험으로서 의약품의 유효성, 안전성과 관련하여 약물의 효과 및 그 지속시간, 작용 메커니즘 등의 예측, 생체 내 분포, 저류 시간, 농도 등을 확인할 수 있는 시험이다.



[그림 4-4] 약물의 흡수, 분포 대사, 배설

시험자료 작성 시 동물종별, 단회 및 반복투여 시, 투여경로, 투여형태, 흡수율, 속도, 초회통과 효과 등이 포함된 체내동태 평가자료를 기재하며 필요시 그림이나 표로 작성할 수 있다. 흡수, 분포, 대사, 배설 각각의 전신, 혈액, 해당 의약품의 성질로 보아 필요하다고 판단되는 장기(예를 들어 성선, 갑상선, 간장, 장관, 신장, 분신 등), 뇨, 변, 기타(호기 등)에 대해 시간적 추이에 따라 측정된 자료를 제출한다. 방사선 노출도(exposure rate)에 관한 자료는 전신, 성선, 해당 의약품의 대사 과정으로 보아 노출이 중요하다고 판단되는 관심 장기에 대해 실시한 것으로 방사선 노출도는 사람에 대한 계산 값(주소 밀드법에 따름)이 바람직하다.

2. 흡수, 분포, 대사, 배설(ADME)시험시 고려사항

흡수, 분포, 대사, 배설시험에서 일반적으로 고려해야 하는 사항은 다음과 같다.

- 1) 시험약물의 특성을 파악하기 위한 적절한 약동학시험 파라미터와 방법의 선택
- 2) 최신의 수준의 과학을 근거로 한 자료
- 3) 비임상 약동학 자료가 독성시험과 상호비교(cross-reference)가 가능하며, 임상 약동학 자료가 임상시험과 상호비교가 가능하지 여부
- 4) 종차(species difference: 동물 대 동물, 동물과 사람 간)간이 적절히 연구 되었는지 여부
- 5) 필요시 시험약물이 광학활성을 가지는지, 치료학적 효과 및 이상반응 발생에 중요하다고 생각되는 대사체의 약동학이 시험되었는지 여부

“의약품 우수심사기준”(의약품심사부, 2010)에서 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험자료로서 기재하도록 권고하는 내용을 토대로 흡수·분포·대사·배설 시험시 시험방법 설정과 시험결과 도출 시에 반드시 고려해야 하는 사항을 다음 [표 4-7]에 정리하였다.

[표 4-7] 흡수·분포·대사·배설 시험 시 고려사항

시험방법 설정 시	시험결과 도출 시
흡 수	
채혈간격, 분석방법 (분석대상포함), 평가변수 등 포함	<ul style="list-style-type: none"> ○ 약동학적 파라미터(Cmax, Tmax, AUC, T_{1/2}, CL, Vd 등), 생체이용률, 흡수율 뿐 아니라 동물종간 차이 등에 대하여 비교분석. ○ 약물이 선형 또는 비선형 약동학인지를 분석. 만일 비선형인 경우 비선형의 기본적인 기전 및 관찰된 비선형성에 대한 용량 범위를 포함하여 비선형성 특징을 분석. ○ 임상시험에서 얻어진 약동학 정보가 있는 경우 이를 비교분석. 동물실험에서 얻어진 약동학 관련 사항은 동물계등에 관해 명확히 하여야 함.
분 포	
분석방법(분석대상 포함), 평가장기 등 포함	<ul style="list-style-type: none"> ○ 분포용적, 혈장단백결합(혈장단백의 종류와 비결합분율), 혈구세포 이행비율 분석. ○ 동물에 대한 단회 및 반복투여 시험 결과와 비교하여 기관 및 조직으로의 분포, 시간에 따른 변화, 축적에 대해 분석. ○ 태반, 태아, 유즙으로의 이행 여부 확인.
대 사	
분석방법(분석대상 포함) 포함	<ul style="list-style-type: none"> ○ 동물에서의 시험 약물 및 그 주요 대사체를 규명 및 분석 (1상 대사 및 2상 대사경로, 대사체 종류 및 구조, 대사율, 대사체의 약리학적 효과 등 포함) ○ 동물에서의 추정 대사경로와 대사율 및 속도를 규명하며 주된 대사효소 및 필요한 경우 그 분자형태(molecular type) 규명. ○ 대사효소에 대한 약물의 효과(억제 또는 유도) 시험.
배 설	
체노 및 체변간격, 분석방법(분석대상 포함)	<ul style="list-style-type: none"> ○ 동물에서의 시험약물과 그 주요 대사체의 배설경로, 배설량 및 배설율을 규명. 필요 시 배설에 영향을 주는 인자 분석 ○ 담즙배설 및 장간순환 여부 분석

3. 흡수, 분포, 대사, 배설(ADME)시험

(1) 흡수 (absorption)

투여된 약물이 순환혈액으로 들어가는 것을 흡수라고 한다. 생체이용률은 넓게는 흡수 속도(rate)와 정도(extend)를 모두 포함하지만 좁게는 정도만을 의미하며, 투여 경로 및 제형, 조직의 혈류량 등에 영향을 받는다.

약물이 독성을 나타내기 위해서는 우선 흡수가 이루어진다. 이때 투여경로가 흡수에 영향을 미치는데 경구 위장관을 통한 흡수의 경우 지질친화적 약물일수록 이온화가 안 된 약물일수록 빠르게 흡수된다. 약염기성 물질은 장관에서 비이온화 상태의 지질용매형태로 존재하여 장관에서 흡수되기 쉬우며, 약산성의 경우 위에서 비이온화상태로 지질용매로 존재하나 이 또한 장관에서 머무르는 시간과 노출되는 범위가 커 장관에서 흡수가 더 클 경우가 많다. 분자 특이적 운송시스템이 있을 수 있는데 당체, 단백질, 피리미딘, 칼슘, 나트륨 등이 이의 예이다. 소화액은 약물의 구조를 변경할 수 있다. 물리적 특징 또한 중요한 요소인데 금속수은의 용출 또한 흡수에 중요 요인이 될 수 있다. 대상 연령 또한 고려해야 한다. 태아의 경우 위장관 투과성이 높다. 약물의 화학적 특징에 따라 공복 흡수율이 달라질 수 있다.

평가항목은 체혈간격, 분석방법(분석대상포함), 평가변수에 관한 정보를 제공할 수 있도록 설정한다. 흡수를 평가한 동물 중, 투여물질(예: 방사능 표지체, 미표지체), 투여경로, 투여용량, 투여횟수 등에 따른 약물동태 파라미터(예: Tmax, Cmax, t_{1/2}, AUC, 생체이용률 등)에 대해 평가한다. 동물 종별, 성별, 절식/비절식 등 시험 조건에 따라 약물동태 파라미터가 변화하는지 평가한다. 반복투여시의 약물동태 파라미터를 비교하여 축적성을 파악한다.

생체이용률은 전신순환혈에서 약물이나 그 대사체, 또는 두 가지 모두를 시간에 따라 정량해서 주로 평가한다. 이렇게 하면 혈장(또는 혈액이나 혈청) 약물 농도-시간 곡선을 얻을 수 있으며, 이 곡선으로부터 평가항목을 구한다.

① 절대적생체이용률

동일 용량의 주성분을 경구 투여 시 AUC 값에 대한 정맥 투여 시 AUC 값을 비교하면 대부분 약물의 절대생체이용률을 구한다. (AB%)은 정맥투여(1mg/kg)군의 AUC에 대한 경구동시투여군과 전투여군의 AUC 백분율로 구할 수 있다.

$$AB\% = \frac{AUC_{\text{oral}}}{AUC_{\text{i.v.}}} \times \frac{Dose_{\text{i.v.}}}{Dose_{\text{oral}}} \times 100$$

② 상대적생체이용률

동일한 주성분을 가지고 있는 시험약과 대조약을 경구로 투여한 후 약물이나 대사체, 또는 이들, 모두의 혈장 약물 농도 양상을 비교하면 (AUC시험약/ AUC대조약) 상대생체이용률을 구한다. 상대적생체이용률(RB%)은 대조군의 AUC에 대한 동시투여군과 전투여군의 AUC백분율로 구할 수 있다.

$$RB\% = AUC_{\text{treated}} / AUC_{\text{control}} \times 100$$

상대적생체이용률은 비교대상의 비슷한 제제가 존재할 경우 비열등을 입증하기 위해 사용될 수 있다(예: 프로드럭과 기허가제품의 혈중 활성체의 비교 등).

(2) 분포 (distribution)

순환혈액으로 흡수된 약물이 작용 부위까지 이동하거나 전신에 퍼지는 과정을 분포라 한다. 약물은 일반적으로 혈류와 림프계에 의해 운반된다. 흡수된 약물 중 일부는 albumin 등 혈장단백과 결합하거나, 단백질과 결합하지 않는 유리형의 형태로 존재함에 따라 약물의 반감기, 활성형의 확산속도, 독성 등에 영향을 줄 수 있다.

어느 기관까지 이동하여 분포되느냐는 위와 같이 여러 가지 요소들이 중요요인으로 작용하나 이 중 가장 큰 두 가지 요소는 혈류량과 해당 약물과 그 기관의 친화성이다(예를 들어 지질친화도가 높은 약물일수록 지방세포에 축적될 가능성이 높음).

평가항목에는 분석방법(분석대상포함), 평가 장기 등이 포함되도록 한다. 혈장 단백질 결합률 및 정도를 평가한다. 방사성 표지체 투여 후 체내 분포를 확인하여 가장 많이 분포한 장기 또는 조직을 평가한다. 이 때, 시간에 따른 변화, 조직 분포의 성별 간 차이 여부, 혈액/혈장/조직 분포 비교, 반복투여 시 분포양상에 변화가 있는지 등에 대하여도 평가한다.

필요에 따라 비임상시험 동물 종별 분포용적이나 중추신경계 분포와 뇌혈관장벽(Blood-Brain Barrier) 통과 여부를 평가한다. 태아 분포와 태반 통과, 태아 및 유즙으로의 이행, 생식기(암컷 랫드의 난소, 수컷 랫드의 고환) 분포에 대하여 평가한다.

(3) 대사 (metabolism)

생물체 내에서 일어나는 물질의 분해나 합성과 같은 모든 물질적 변화를 말한다.

약물이 흡수되어 분포되면 주로 간장에 있는 효소들에 의해 대사과정을 거쳐 약물 작용이 증가하거나, 감소하거나 또는 변화가 없는 대사체로 된다. 소화관으로 흡수되는 약물은 전신에 도달하기 전에 위장관 점막에서 대사되는 것도 있고, 문맥에서 간을 통과할 때 대사되는 것도 있다.

평가항목은 1상대사 및 2상 대사경로, 대사체 종류 및 구조, 대사율, 대사체의 약리학적 효과 등을 규명할 수 있도록 설정한다. 동물 및 사람의 간세포를 이용한 *in vitro* 시험에서 얻어진 확인된 주요 대사경로와 주요 대사산물을 평가한다. 시험물질의 주요 대사경로와 이에 관여하는 효소를 규명하는 것이 중요하다. 그 외 대사산물 생성에 대한 동물 중간 차이나 사람에 대한 특이성이 있는 지 알 수 있다. *In vivo* 시험 및 *in vitro* 시험과의 상관관계를 알 수 있다.

(4) 배설 (excretion)

체내에 투여된 약물이 땀, 유즙, 타액 및 요 등을 통하여 체외로 나가는 것을 배설이라 한다. 섬유질이나 불용성 폐기 대사물질은 보통 위장관을 통해 대변으로 배설되며, 쉽게 용해되는 화학물질은 신장을 통해 소변으로 배설된다. 어떤 약물은 폐를 통해 배설되거나, 피부, 눈물, 타액 또는 모우를 통해서도 미량의 약물이 배설될 수 있다.

평가항목으로 청소율(clearance) 수치 및 정도를 평가할 수 있도록 한다. 필요에 따라 투여량, 방사능 회수율을 측정한다. 동물모델에서 유즙시험방법, 유즙분비여부, 유즙-혈장농도 비율을 평가하고, 필요에 따라 혈장농도 증감에 따른 유즙농도 증감 및 자손에 노출될 가능성에 대해 고찰하는 것이 바람직하다.

약물의 체내동태 시험자료로서 흡수·분포·대사·배설의 각 단계별 평가항목은 다음 [표 4-8]과 같이 정리된다.

[표 4-8] 약물의 체내동태 각 단계의 평가항목

평가항목
흡수 <ol style="list-style-type: none"> ① 흡수(흡수정도와 흡수속도, <i>in vivo</i>와 <i>in situ</i> 시험) ② 약동학 파라미터(kinetic parameters), 생물학적동등성 및/또는 절대생체이용율 (혈청/혈장/혈액 PK 시험)

분 포

- ① 조직분포 시험
- ② 단백질결합 및 혈액세포 중으로의 분포
- ③ 태반통과 시험

대 사

- ① 화학 구조와 생체시료 중 대사체의 양
- ② 가능한 대사경로
- ③ 전신 순환전 대사(위장관/간 초회통과효과)
- ④ P450 시험을 포함하는 in vitro 대사
- ⑤ 효소유도와 저해

배 설

- ① 배설경로와 양
 - ② 유즙으로의 배설
-

제4절 약물상호작용

1. 약물상호작용이란?

약물상호작용은 병용투여한 약물 간, 약물과 음식 간, 약물의 약동학적 프로파일 또는 약물과 효능/부작용에 영향을 줄 수 있는 생활습관(예, 흡연, 음주 등) 간에 발생하는 현상 일체를 아우르는 의미이다.

의약품은 종종 다른 약물과 병용 투여되며 이 때 약물간 상호작용도 일부분 발생한다. 비록 임상적으로 유의한 상호작용은 이중 일부일지라도 이는 때때로 심각한 이상반응의 원인이 되기도 한다. 특히 치료 범위가 좁은 약물과의 상호작용은 심각한 이상반응을 초래할 수 있다. 그러므로 약물 평가와 임상 적용 시 약물상호작용의 성질과 정도를 예측하여 환자가 부작용의 영향을 받지 않도록 하는 적절한 노력이 이루어져야 한다. 의약품 개발과정에서 약물의 상호작용을 평가하기 위해 약물의 기본 특성을 잘 나타낼 수 있는 적절하고, 체계적이며, 단계적인 접근이 필요하다. 더욱이 약물 각각의 특성을 고려한 상황에 따른 정확한 판단이 중요하다.

약물상호작용은 임상시험을 통해 확인하는 것이 일반적이다. 하지만, 임상 연구는 윤리적이고 합리적이어야 하며 인체에서 불필요한 연구수행은 피하는 것이 바람직하다. 그러므로 인체 내 약물상호작용 연구를 요구하지 않는 후보 약물을 선택하는 것이 중요하다. 이에 따라 비임상 약물상호작용 연구를 통해 임상시험을 통해 약물 상호작용을 시험하여야 하는 대상약물 선정의 근거를 마련하여야 하며, 비임상시험으로써 예측이 가능한 약물상호작용에 대한 심도있는 연구가 임상시험을 통해 실시될 수 있도록 근거를 마련하는 것이 필요하다.

약물상호작용은 약동학적 측면과 약력학적 측면의 연구를 포함하는 의미를 가진다. 약물상호작용연구는 흡수, 분포, 대사, 배설 과정에서 일어날 수 있는 약물 상호작용 일체에 대한 연구를 말하며 약력학적 약물상호작용은 병용 투여한 약물의 효과에 대해 상가(additive)/상승(synergy) 또는 길항(antagonistic)적 효과에 대한 연구를 말한다.

기본적으로 약물상호작용을 연구함에 있어 다음과 같은 원칙이 지켜져야 한다.

(1) 개발 중인 신약 뿐 아니라 기허가 의약품, 병용투여약물 등 모든 관점에서 고려

되어야 한다.

- (2) 상호작용을 일으키는 약물(interacting drug)과 상호작용에 의해 영향을 받는 약물(interacted drug) 모두의 관점에서 고려되어야 한다.
- (3) 주요대사체가 혈장내에서 약물상호작용을 유발시키기에 충분한 정도로 존재할 가능성에 대해 검토되어야 한다.
- (4) 약물의 대사정도와 주요대사체의 중간 차이에 대해 검토되어야 한다.

2. 약동학적 상호작용

약동학적 약물상호작용이란 흡수, 분포, 대사, 배설 과정에서 약물 간 상호작용에 의해 약물과 그 활성대사체의 혈중농도와 조직분포에서 변화가 유도되는 현상을 말한다. 약물상호작용의 임상적 유의성을 예측하고 평가하기 위해서, 상호작용을 관찰한 과정이 약물이 약동학적 특성을 얼마나 잘 결정하는지를 평가할 필요가 있다. 비임상시험에서의 약동학적 상호작용 연구결과는 *in vitro* 데이터를 *in vivo* 상황에 적용하거나 동물데이터를 인체에 적용하는 외삽법을 통해 유용하게 이용할 수 있다.

약동학적 상호작용의 시험설계 시 인체 조직 추출물, 인체 효소 발현 시스템을 사용한 *in vitro* 연구⁸¹⁾ 그리고 필요시 수행된 동물 시험으로써 임상시험을 통해 약동학적 상호작용을 평가해야 하는지 여부에 대해 평가할 수 있도록 한다. 임상약동학적 상호작용 시험이 필요할지에 대한 예측을 위해 약물의 특성을 확인하여야 하고 약물의 특성에 따라 예측되는 약물 상호작용을 [표 4-9]에 정리하였다.

[표 4-9] 임상약동학적 상호작용 시험이 필요한지에 대한 예측을 위해 고려사항

비임상시험에서 확인해야 하는 상호작용의 예측

흡수 시 약물 상호작용

위장관 내의 복합체/착화합물 형성과 용해성에 대한 영향

- ① 약물 용해도의 pH 의존성
- ② 약물의 친지/친수성

81) Wienkers L. et al, Predicting in vivo drug interactions from in vitro drug discovery data, Nature Reviews Drug Discovery 2005, 4824-833

위장관 운동에 미치는 영향

- ① 약물의 위내용물 배출속도(GER : Gastric Emptying Rate) 영향

수송체에 의해 흡수, 배설되는 약물

- ① 약물 및/또는 음식성분의 흡수에 관여하는 소장 상피세포 혈장막 발현 수송체가 동일한지 여부

조직분포 시 약물상호작용

약물의 혈장 단백질 결합

- ① 알부민 또는 α 1-acid glycoprotein, 지단백, 그리고 다른 일부 단백질과의 결합 여부
 ② 혈장 단백질과 결합한 약물의 치환으로 인한 결합된 약물의 유리 유도

※ 일반적으로 약물의 혈장단백결합능이 임상적으로 유의한 약물상호작용을 일으키려면 해당 약물이 다음의 3가지 조건을 만족시켜야 한다.

1) 단백질 결합도 90% 이상
2) 좁은 치료역
3) 다음 중 한 가지 이상의 조건 만족
① 분포용적이 적은($\leq 0.25L/kg$) 약물 (청소능/투여경로 무관)
② 주로 간을 통해 배설되고, 간 청소능이 큰 약물 (정맥투여)
③ 주로 신장을 통해 배설되고 청소능이 큰 약물 (투여경로 무관)

특수 조직 분포

- ① 특수 조직 성분과의 결합
 ② 조직의 흡수 및 배설과정에서 수송체에 관여

약물대사 시 약물상호작용

Cytochrome P450의 억제/유도

- ① Cytochrome P450의 낮은 기질 특이성으로 인한 약물간의 경쟁적 억제

※ CYP450 분자종 : CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 등

배설 시 약물상호작용

신장배설에 관여하는 약물상호작용

- ① 신장 사구체에서 높은 재흡수율을 보이는 약물(산성물질을 적게 포함하거나 기본 약물)과 소변의 pH에 영향을 주는 약물의 병용투여

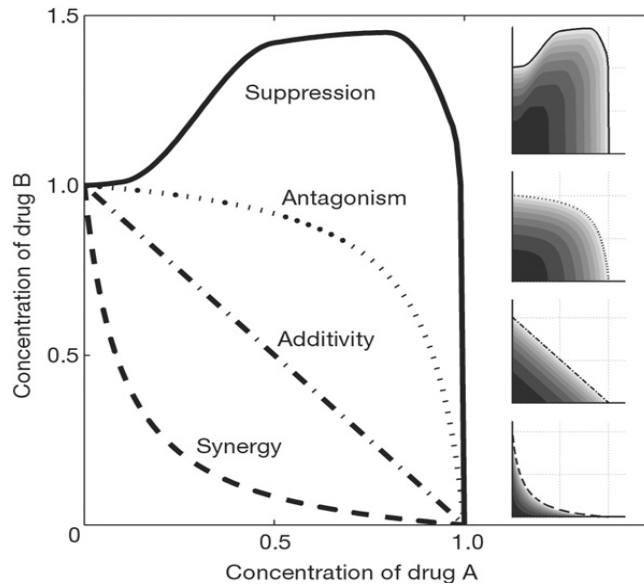
담즙 배설에 관여하는 약물상호작용

- ① 담즙으로 주로 배설되는 것으로 알려진 수용성 약물과 상대적으로 높은 분자량(약 450 이상)을 가진 대사산물

3. 약력학적 상호작용

약력학적 상호작용은 병용 투여한 약물의 효과에 대해 상가(additive)/상승(synergy) 또는 길항(antagonistic)적일 때(그림 4-6 참조), 또는 약물이 탐색 약물에 대한 조직의 민감성/반응성을 변화시킬 때 발생하는 현상으로, 임상에서 병용 치료 시 환자에게 유리하게 적용될 수 있다.

약력학과 관련한 약물 상호작용을 예측하기 위하여 주어진 치료효과를 일으키는 1차 약력학적 효과, 부작용 및 독성을 일으킬 수 있는 잠재적인 2차 약력학적 효과에 대한 철저한 이해가 필요하다. 약력학적 상호작용은 병용요법의 안전성·유효성을 확보하거나 복합제의 조성을 결정할 때에 유용하게 이용될 수 있는 정보가 된다.



[그림 4-5] 약물학적 상호작용 (출처 : Chait et al)

제5절 규제적 관점에서의 고려사항

1. 의약품의 안전성·유효성 심사자료 평가 시 고려사항

비임상 효력시험 자료, 일반약리시험자료 및 안전성약리시험 자료, 흡수·분포·대사 및 배설시험자료, 약물상호작용 등에 관한 자료를 마련함에 있어 규제적 관점에서의 고려사항에 대해 “의약품 우수심사기준”⁸²⁾의 “의약품 안전성·유효성 심사자료 평가시 일반적 고려사항”을 인용하여 소개하고자 한다.

(1) 일반적인 고려사항

- 제출된 약리시험자료가 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조제5호에 적합한가?
- 자료가 현재 수준의 과학적 근거로 작성되었는가?
- 시험 자료가 종합적으로 관찰되었으며 어떤 이상이 없었는가? 이상이 발견되었다면 그 타당성이 설명되었는가?
- 시험 자료가 재현성이 있는지 검증되었는가?
- 다양한 약리학적 연구의 결과들에 있어서 실험모델 및 실험방법 설정이 타당하게 설정되었거나 연구되었는가?
- 시험들이 흡수·분포·대사·배설 및 일반적인 동물 중, 실험실적 조건 등 약리 시험결고를 상호 비교할 수 있도록 되었는가?
- 투여시 생체내에서 생성되는 각각의 대사산물(특히 활성 대사체; 라세믹체인 경우 광학이성체)의 약리학적 작용이 연구되었는가?
- 임상에서 잠재적으로 병용될 수 있는 약물과의 약동학적/약력학적 약물상호작용이 고려되었는가?
- 통계학적 처리를 통해 시험자료가 적절히 분석되었는가?

(2) 개별 고려사항

1) 효력시험자료

① 작용기전

82) “의약품 우수심사기준” 2010.09 의약품심사부 발간

- 작용기전에 대하여 연구되었는가?
- 국내외에 있는 동일 치료군의 기허가 약물과의 비교약리시험이 이루어졌는가?

② 효력시험

- 적절한 실험실적 시험계가 선택되었는가?
- 용량상관성이 있는가?
- 작용이 선택적인가?
- 적절한 대조군이 선택되었는가?
- 제출된 일련의 시험이 임상적 효과를 보증하는가?

2) 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

- 중추신경계, 심혈관계, 호흡기계의 core system에 미치는 영향에 대한 시험이 이루어졌는가?
- 적절한 실험실적 시험계가 선택되었는가?
- 사용된 용량 또는 농도범위가 적정한가?
- 인체에서의 임상용량으로 외삽하는 것이 연구되었는가?
- 작용기전 등으로 인해 예측되는 이상반응이 연구되었는가?

3) 흡수·대사·분포·배설시험 자료

① 일반적인 고려사항

- 시험약물의 특성을 파악하기 위한 적절한 약동학시험 파라미터와 방법이 선택되었는가?
- 최신 수준의 과학을 근거로 자료가 작성되었는가?
- 비임상 약동학 자료가 독성약리시험과 상호비교(cross-reference)가 가능하며 임상 약동학 자료가 임상시험과 상호비교가 가능한가?
- 종차(species differential 동물 대 동물, 동물과 사람 간)가 적절히 연구되었는가?
- 필요시 시험약물이 광학활성을 가지는지, 치료학적 효과 및 이상반응 발생에 중요하다 생각되는 대사체의 약동학이 시험되었는가?

② 개별고려사항

a) 정량분석

- 약동학 시험에 사용된 정량분석 및 분석방법의 타당성을 설명하는 자료가 있는가?
- 시험약물 등의 농도를 측정할 수 없는 경우 이것의 배경이 설명되었는가?

② 제제(product) 및 주성분원료(substance)

- 시험약물 및 주성분(지표물질 marker 포함)이 시험목적에 대해 적절히 선택되었는가?

③ 흡수

- 약물투여후 흡수율과 속도 및 초회통과 효과가 평가되었는가?
- 임상투여경로를 통한 흡수가 평가되었으며, 또한 필요한 경우 흡수에 영향을 미치는 인자들(음식의 영향을 포함)에 대해서 시험되었는가?

④ 분포

- 분포용적, 혈장단백결합(혈장단백의 종류와 비결합분율), 혈구세포 이행비율 등이 결정되었는가?
- 동물에 대한 단회 및 반복투여 시험이 수행되었으며, 기관 및 조직으로의 분포 시간에 따른 변화, 축적에 대해서 시험되었는가?
- 태반, 태아, 유즙으로의 이행에 대해서 시험하였는가?

⑤ 대사

- 동물에서의 시험약물 및 그 주요 대사체가 규명 및 분석되었는가?
- 동물에서의 추정 대사경로와 대사율 및 속도가 규명되었는가? 더 나아가 주된 효소가 규명되었는가?
- 대사효소에 대한 약물의 효과(억제 또는 유도)가 시험되었는가?

⑥ 배설

- 동물에서의 시험약물과 그 주요 대사체의 배설경로, 배설량 및 배설률이 규명되었는가? 필요한 경우, 배설에 영향을 주는 인자가 시험되었는가?

2. 임상시험단계별로 요구되는 비임상 약리에 관한 자료

임상시험계획승인신청 시 요구되는 비임상 약리에 관한 자료는 임상시험 단계별로 순차적으로 범위를 확대하여 요구된다. 다음의 [표 4-10]에 임상시험계획승인신청 시 요구되는 비임상 약리에 관한 자료의 범위를 정리하였다. 외국의 경우에는 임상시험계획을 검토할 때 피험자에 대한 윤리적 측면만을 고려하는 경향이 있어 안전성에 관한 최대한의 자료를 확보하도록 하는 것이 일반적이다.

[표 4-10] 임상시험단계별 임상시험계획승인신청 시 요구되는 비임상 약리에 관한 자료

단계	비임상 약리에 관한 자료
임상약리시험(1상) 신청시	효력시험 안전성약리(필수시험) 흡수
치료적탐색임상시험(2상) 신청시	안전성약리(필수시험 결과에 따름, 추적시험 / 추가시험) 흡수 · 분포 · 대사 · 배설시험자료(신청사항에 따름)
치료적확증임상시험(3상) 신청시	안전성약리(필수시험 결과에 따름, 추적시험 / 추가시험) 흡수 · 분포 · 대사 · 배설시험자료(신청사항에 따름)

참고문헌

- 약물상호작용연구지침, 국립독성연구원 약효약리과 (2004)
- 의약품등의품목허가 · 신고 · 심사규정 중 의약품등의 안전성 · 유효성 심사 관련 해설서, 식품의약품안전청 의약품안전국 (2008)
- 의약품등의품목허가 · 신고 · 심사규정[별표3] 의약품 국제공통기술문서(CTD) 작성 방법 중 비임상 대한 해설서, 식품의약품안전청 의약품안전국 (2009)
- 의약품 우수심사기준, 식품의약품안전청 의약품안전국 (2010)
- Drug Safety Evaluation - 2nd ed., Shane Cox Gad, Wiley (2009)
- Drug Interaction Studies-Study design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling, FDA (2004)
- Guidance for Industry - Safety Testing of Drug Metabolites, FDA, (2008)
- Hancox J. C.. et al, The hERG potassium channel and hERG screening for drug-induced torsades de pointes, Pharmacology and Therapeutics 119, 118-132 (2008)

- ICH S3A, Toxicokinetics : A Guidance for Assessing Systemic Exposure in Toxicology Studies (1995)
- ICH S3A, Toxicokinetics : A Guidance for Assessing Systemic Exposure in Toxicology Studies (1995)
- PDR Guide to Drug Interactions, Side Effects, and Indications
- Raschi E. et al, The hERG K⁺ channel: target and antitarget strategies in drug development, *Pharmacological Research* 57, 181-195 (2008)
- Therapeutic Product Programme Guidance Document -Drug-Drug Interactions: Studies In Vitro and In Vivo, Health Canada (2000)
- Wienkers L. et al, Predicting in vivo drug interactions from in vitro drug discovery data, *Nature Reviews Drug Discovery*, 4824-833 (2005)

제5장

임상시험에 관한
자료

제5장 임상시험에 관한 자료(Clinical Trial)

우리나라 임상시험관리기준(식약청고시)에 따르면 임상시험의 정의는 “임상시험용 의약품의 안전성과 유효성을 증명할 목적으로, 해당 약물의 약동·약력·약리·임상적 효과를 확인하고 이상반응을 조사하기 위하여 사람을 대상으로 실시하는 시험 또는 연구”를 말한다. 이러한 임상시험의 정의는 나라마다 혹은 다루는 분야마다 다양하지만, 우리나라를 포함한 대부분의 나라는 의약품의 효능·효과 및 안전성 등을 임상시험을 통해 입증하도록 요구하고 있다.

앞 장의 독성시험을 포함한 비임상시험을 실시하는 주요 목적이 사람에서의 독성을 예측하고, 효과를 탐색하기 위함임을 설명하였다. 축적된 정보를 근거로 사람에게 투여 시 리스크를 최소화하고, 부작용을 예측하는 것이다. 그러나, 실제로 의약품을 사람에게 투여했을 때, 예상치 못한 부작용이 발생하거나, 전혀 효과가 없는 약으로 판명되는 경우가 많다.

한 통계에 따르면, 의약품 개발 비용 중 임상시험에 차지하는 비중이 70~80%를 차지하고 있으며, 임상시험에 진입한 의약품 중 안전성 및 효능·효과의 문제로 인하여 1/5 만이 제품화에 성공한다고 되어 있다.⁸³⁾

본 장에서는 의약품을 개발하기 위해 실시하는 임상시험의 단계별/목적별 분류와 그에 대한 설명을 하고, 각 임상시험 종류 별로 고려하여야 할 사항을 설명하고자 한다. 아울러, 임상시험계획승인신청(IND)과 관련한 제출 자료 등을 소개하고자 한다.

83) Drug discovery and development - Technology in transition 2006

제1절 임상시험 개요

1. 임상시험의 단계적/목적별 분류

새로이 개발하여 약효가 있을 것으로 기대되는 성분을 사람에게 투약하여 생체이용율, 효능·효과, 안전성, 내약성 등을 평가하는 시험은 임상시험의 범주에 포함된다. 각 임상시험은 달성하고자 하는 목적에 따라 과학적 원리를 토대로 설계, 수행 및 분석되어야 한다. 합리적인 의약품 개발을 위해서는 적절한 임상시험을 통해 답을 찾는 것이 가장 중요하며, 각 시험별 주요 목적이 명확히 드러나야 한다.

임상시험의 분류는 다음 [표 5-1]와 같이 목적별로 분류될 수 있다.

[표 5-1] 목적별 임상시험 분류

구분	임상시험의 목적	예
임상약리시험 (Human Pharmacology)	·내약성평가 ·약동학과 약력학 정의/서술 ·약물대사와 상호작용 조사 ·치료효과 추정	·용량-내약성 임상시험 ·단독과 반복 투여에 따른 약동학/약력학 임상시험 ·약물 상호작용시험
치료적탐색 임상시험(The rapeutic exploratory)	·목표 적응증에 대한 탐구 ·후속 시험을 위한 용량 추정 ·치료확증 시험을 위한 시험설계, 평가 항목, 평가 방법에 대한 근거 제공	·대리 약리학적 평가 또는 임상적 평가 방법을 사용하여 잘 정의된 소수 환자에서의 비교적 단기간에 걸친 초기 임상시험 ·용량-반응 탐색 임상시험
치료적확증 임상시험(The rapeutic confirmatory)	·유효성 입증/확증 ·안전성 자료 확립 ·임상적용을 위한 이익과 위험의 상대 평가 근거 제공 ·용량과 반응에 대한 관계 확립	·유효성 확립을 위한 적절하고 잘 통제된 임상시험 ·무작위 배정에 의한 용량-반응 임상시험 ·안전성 임상시험 ·이환율/사망률을 위한 임상시험 ·비교적 간단한 대규모 임상시험 ·대조군을 이용한 비교 임상시험
치료적 사용 임상시험(The rapeutic use)	·일반 또는 특정 대상군/환경에서 이익과 위험에 대한 이해 ·흔하지 않은 이상반응 확인 ·추천되는 용량을 확인	·대조군을 이용한 유효성 임상시험 ·이환율/사망률에 대한 임상시험 ·부가적인 평가 항목에 대한 임상시험 ·비교적 간단한 대규모 임상시험 ·약물경제학적 측면의 임상시험

임상시험을 단계적으로 분류하면 일반적으로 4개의 단계로 나뉘며 다음 [표 5-2]와 같다.

[표 5-2] 단계별 임상시험 분류⁸⁴⁾

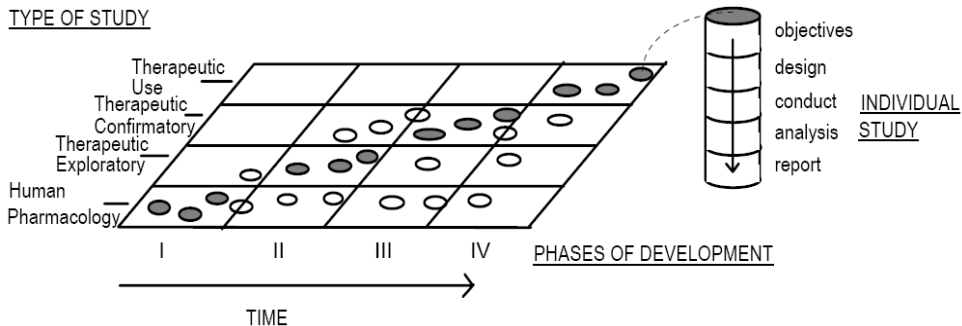
구분	일반적인 목적	대상 피험자/피험자 수	소요 시간
1상	·탐색적 시험 ·안전성, 내약성 평가, 약동학적 특징	건강 성인/30-60	6 개월
2상	2a ·탐색적 시험, “proof of concept” ·추가 시험 진행 여부 판단을 위한 안전성, 유효성 탐색	환자/20-200	9 개월 ~ 2년
	2b ·확증적 시험 임상적 용량 결정	환자/200-500	2~3년
3상	·확증적 시험 ·허가 제출을 위한 안전성·유효성 근거자료 마련	환자/500-1,000+	2~5+년
4상	·예상치 못한 부작용, 내약성을 밝히기 위한 시판 후 조사	치료받은 환자/10,000+(국내 재심사 기준에 따르면 신약은 3,000명 이상)	2~4+년

위에 제시된 대상 피험자 또는 피험자 수는 일반적인 예시일 뿐, 반드시 따라야 하는 것은 아니다. 피험자 수는 의약품의 특성과 임상시험방법에 따라 통계학적 기반을 바탕으로 산출하는 것이 더욱 타당하다.

1상 시험의 경우, 항암제 등 성분에 노출되는 것 자체가 잠재적인 위해성을 갖는 경우 윤리적인 문제가 야기되므로 환자를 대상으로 실시하기도 한다.

이러한, 임상시험의 단계별 분류는 동일분류의 임상시험이 몇 단계에 걸쳐서 수행될 수 있고, 반드시 단계별 임상시험의 고정순서를 밟는 것이 아니므로, 목적에 따른 분류가 적절할 수 있다. 다음 [그림 5-1]에 제시된 바와 같이 두 분류체계가 서로 밀접하나 다양한 관계를 가지고 있음을 보여주고 있다.

84) Drug discovery and development - Technology in transition (2006)



[그림 5-1] 신약개발과정에서 임상시험의 단계와 임상시험의 종류와의 관계

2. GCP(Good Clinical Practice, 임상시험관리기준)

GCP는 사람을 대상으로 하는 임상시험을 설계, 수행, 기록 및 보고하는 데 관한 국제적으로 통용되는 윤리적, 과학적 기준이다. 미국, 독일 일본 등에서 GCP기준을 마련하여 운영하고 있었으나, 앞에서 언급한 바와 같이 대부분의 나라가 신약허가 또는 치료적 이익/위험성에 대한 입증을 위해서는 임상시험을 요구하고 있기 때문에, 임상시험에 관한 여러 지침에 관하여 ICH(International Conference on Harmonization, 의약품규제조화국제회의) 3개 권역(EU, 일본, 미국) 내의 의약품 허가 당국간 임상시험 자료의 상호 인정을 촉진하기 위하여 ICH-GCP 기준을 마련하였다(1996)⁸⁵⁾. 이 기준은 기본적으로 시험에 참가하는 피험자의 권리, 안전, 복지가 보장되도록 ‘헬싱키선언’ 원칙에 기원을 두고 있으며, 시험결과의 신뢰성을 강조한다. 우리나라의 경우도 임상시험관리기준(식약청고시)을 1987년에 제정하였으며, 2001년 ICH-GCP의 대부분의 사항을 반영하고 있다.

GCP의 기본 요소를 살펴보면 다음과 같다.

- 시험 수행 전 상대적 이익과 위험성을 평가하고, 이익이 상회하는 경우에만 실시한다.
- 피험자의 권리는 과학 또는 사회의 이익에 우선한다.
- 모든 피험자로부터 시험 참여 전 자발적으로 동의서를 받아야 한다.
- 임상시험계획서는 과학적으로 합리적이고 명확하게 서술되어야 한다.
- 적합하게 구성된 임상시험윤리위원회(IRB)의 계획서를 승인하고, 시험자를

85) ICH guideline E6 Guidance for Good Clinical Practice

계획서를 준수하여야 한다.

- 적합한 자격을 갖춘 의사만이 의료행위를 제공하며, 임상시험참여자는 적절한 교육, 경험, 자격을 갖추어야 한다.
- 임상시험용 의약품을 사람에게 투여하는 경우 적절한(GLP준수) 비임상시험 등의 자료를 통해 타당성이 설명되어야 한다.
- 모든 임상시험의 데이터는 정확한 보고, 해석, 검증할 수 있도록 기록, 취급 및 보존되어야 한다.
- 피험자의 사생활, 비밀은 존중·보장되어야 한다.
- 임상시험용의약품은 품질 및 순도 보장되도록 GMP하에서 제조·생산되어야 한다.

3. 임상시험의 요건

위의 GCP가 임상시험 수행을 위한 운영체제라면, 다음 사항은 임상시험 수행을 위한 기본 요소라 할 수 있다.

가. 시험기관

임상시험은 식약청장이 지정한 임상시험실시기관에서만 실시할 수 있다.⁸⁶⁾ 임상시험실시기관은 정기적으로 기관을 홈페이지를 통해 공고하고 있다. 임상시험실시기관 지정을 받기 위해서는 반드시 의료기관으로 식약청에서 요구하는 서류 및 인력을 구비하여 식약청에 지정신청을 하면 실태조사를 통해 그 결과를 통보하고 있다.⁸⁷⁾

나. 시험자

시험자는 임상시험을 적정하게 실시할 수 있도록 교육·훈련 및 충분한 경험을 갖고 있어야 하며, 본인이 수행하는 임상시험에 대한 계획서, 임상시험자자료집, 의뢰자가 제공한 의약품 정보를 토대로 적절한 의약품 사용에 대해 숙지하고 있어야

86) 약사법 시행규칙(보건복지부) 제32조제1항제22호

87) 의약품의약품등 임상시험 실시기관 지정에 관한 규정(식약청고시)

한다.

다. 임상시험의뢰자

의뢰자는 임상시험실시 과정 중 생성되는 자료, 기록, 보고가 체계적으로 이루어질 수 있도록 문서화된 표준작업지침서를 통해 시험의 신뢰성 및 품질관리 체계를 확립하여야 한다. 이 외에도 임상시험에 사용되는 의약품을 의약품제조및품질관리기준(GMP)에 따라 제조하고, 맹검이 유지되도록 라벨링하여 관리약사에게 적절한 시기에 공급하여야 한다. 아울러, 모니터요원을 선정하여 피험자 보호, 임상시험 관련 자료, 계획서 준수 여부를 지속적으로 모니터링하여야 하며, 모니터링과는 별도로 신뢰성 보증의 일환으로 임상시험이 계획서 및 표준작업지침서에 따라 이루어졌는지를 점검하여야 한다.⁸⁸⁾

4. 임상시험 실태조사⁸⁹⁾

임상시험실태조사의 근거조항은 「의약품의품목허가신고심사규정」(식약청 고시) 제59조(임상시험계획승인 후속조치)에 의거하여 「의약품임상시험관리기준」(식약청 고시)에 따라 식약청장이 실시할 수 있도록 명시 되어있다. 임상시험결과보고서에 대한 자료의 신뢰성, 피험자의 권익 보호 및 임상시험의 수준을 제고하는 것이다.

가. 정의 (의약품임상시험관리기준 제2조)

식품의약품안전청장이 임상시험관리기준 및 관련규정에 따라 임상시험이 실시되었는지를 확인할 목적으로 시험기관, 의뢰자 또는 임상시험수탁기관 등의 모든 시설·문서·기록 등을 현장에서 공식적으로 조사하는 행위를 말한다.

참고로 “점검”이란 해당 임상시험에서 수집된 자료의 신뢰성을 확보하기 위하여 해당 임상시험이 계획서, 의뢰자의 표준작업지침서, 임상시험관리기준, 관련규정 등에 따라 수행되고 있는지를 의뢰자 등이 체계적·독립적으로 실시하는 조사를 말한다.

88) 의약품 임상시험 관리기준(식약청고시)

89) 2009년도 의약품등 임상시험 관리 기본계획(2009.2 의약품안전국 임상관리과)

나. 목적

임상시험 실태조사는 임상시험자료의 신뢰성을 확보하고 임상시험 수준을 제고하여 피험자의 안전을 보호하기 위하여 임상시험자료가 「의약품임상시험관리기준」(식약청 고시)과 임상시험계획서에 적합하게 실시되었는지 점검하기 위함이다.

다. 기본계획⁹⁰⁾

향후 임상시험 실태조사 시 기본계획을 다음 [표 5-3]에 기존과 비교해 본다

[표 5-3] 실태조사 향후 계획 비교

	기존 실태조사	향후 실태조사
대상	임상시험 실시기관	임상시험 실시기관 임상시험 의뢰자(수탁기관 포함) 피험자 광고(광고매체)
실시기관	기간 : 1~2일 실시기관 당 5개 내외 임상시험 점검	기간 : 1~5일 실시기관 당 임상시험 실시에 비례하여 점검 우선 점검 임상시험 선정

라. 실태조사

(1) 기본방향

실태조사는 2년에 1번 실시하는 정기 실태조사와 수시로 실시하는 수시 실태조사로 나뉜다. 두 실태조사의 차이를 다음 [표 5-4]에서 비교해 본다.

[표 5-4] 정기·수시 실태조사 비교표

정기 실태조사	수시 실태조사
<ul style="list-style-type: none"> ○ 지정된 전 임상시험 실시기관에 대하여 2년에 1회 정기조사 ○ 의약품등 임상시험 실시기관에 대 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 중대하고 예상하지 못한 이상약물 반응(피험자사망 등)이나 안전성·유효성심사 중 임상시험결과보고서에 대한 신뢰성이 의심될 때, 고

90) 2009년도 의약품등 임상시험 관리 기본계획(2009.2 의약품안전국 임상관리과)

한 정기 실태조사를 실시하되 임상시험 실시 건 수에 비례한 조사 기간 및 인력투입	발·진정·제보 등이 발생 시 판단에 따라 해당사항에 국한하여 적법여부에 대한 조사
---	---

(2) 조사내용에 대한 구분

실태조사 내용은 크게 위반사항, 시정사항, 주의사항, 권고사항으로 나뉜다. 각 조사내용에 따른 조치사항은 다음 [표 5-5]와 같다.

[표 5-5] 조사내용에 따른 조치사항

조사내용	조치 사항
위반사항	약사법 등 관련규정에 따라 행정처분·고발 등 조치
시정사항	<p>현재 시설 또는 운영실태 등이 일부 미흡하나 개선훈을 통하여 임상시험이 원활히 진행될 수 있는 내용</p> <ul style="list-style-type: none"> - 개선 등 보완자료 제출을 공문으로 요청 후 2개월 이내 이행여부 확인 - 반드시 재조사를 요하는 것은 아니며 사진, 근거문서 등으로 확인 가능
주의사항	<p>의약품임상시험관리기준(KGCP)에 이탈(deviation)이 있으나, 피험자의 안전, 자료의 신뢰성에 크게 영향을 미치지 않는 경미한내용</p> <ul style="list-style-type: none"> - 지적사항을 공문으로 발송하여 시험자 등의 경각심 제이
권고사항	더 나은 임상시험의 실시를 위하여 자발적인 조치를 요하는 내용으로 별도의 조치 없이 처리

(3) 주요 점검사항

임상시험실시기관장, 임상시험 심사위원회, 시험자에 대해 조사를 하며, 주요 점검사항은 [표 5-6]과 같다.

[표 5-6] 임상시험 실태조사 점검사항

항목별	점검사항
임상시험 실시기관 장	<ul style="list-style-type: none"> - 임상시험의 계약 - 심사위원회의 설치 등 - 문서보관소, 임상시험용의약품보관소, 모니터링실 등의 구비
임상시험 심사위원회	<ul style="list-style-type: none"> - 임상시험의 최초 승인 - 진행 중인 임상시험에 대한 지속심사 - 신속심사 - 심사위원회의 구성 - 공동의 심사위원회 - 기록관리 - 피험자 모집 광고 등 심사 - 취약한 환경에 있는 피험자에 대한 심의 철저 여부 - 연구자와의 의사교환
시험자	<ul style="list-style-type: none"> - 시험자의 자격 요건 - 피험자 동의 및 보호 - 임상시험계획서 준수 등 - 임상시험용의약품의 보관·관리 등 - 기록 및 보고 - 임상시험 책임자의 권한 위임 - 임상시험 참여자 등에 대한 사전교육 실시여부

마. 임상시험 의뢰자 실태조사

(1) 기본방향

별도의 기준을 통해 선정된 의뢰자에 대한 실태조사를 기본(전체 의뢰자 실태조사의 약 80% 이상으로 하되 임상시험 실시기관 실태조사 시에 사전 선정된 임상시험의 의뢰자 실태조사를 병행한다.)

(2) 주요 점검사항

- 임상시험의 신뢰성 보증 및 임상시험 자료의 품질관리
- 임상시험의 관리
- 자료의 처리

- 기록 보존
 - 시험책임자 선정
 - 임무의 할당
 - 피험자에 대한 보상
 - 임상시험용 의약품의 제조, 공급, 취급관리
 - 안전성 및 이상약물반응의 보고
 - 모니터링 및 점검의 실시
- (3) 임상시험 수탁기관(CRO)
- 의뢰자와 계약사항에 따라 모니터링, 통계처리 등 일부업무만 대행하기도 하나, 국내에 대리인이 없는 외국의 개발자를 대신하여 임상시험 의뢰자 업무 전체를 대행하기도 한다.
 - 국내 임상시험의 증가에 따른 신생업소가 대부분이며 기존의 의약품 제조업소 또는 수입업소보다 약사법 등에 대한 이해가 부족할 것으로 판단하여 집중점검 대상으로 선정·관리하고자 한다.
 - 의뢰자에 대한 점검사항 외에 추가적으로 아래의 사항에 대하여 집중적인 검토가 필요하다.
 - 「약국및의약품등의제조업·수입자와판매업의시설기준령」 및 「동령시행규칙」에 따른 의약품창고, 품질검사 위·수탁계약 등
 - 실시기관, 의뢰자에 대한 분기별 계획수립과는 별개의 4분기 중단기간, 집중조사 형태로 진행

바. 피험자 모집광고 및 표시기재 점검

(1) 피험자 모집 광고

- 점검방법
 - 지하철신문 등 피험자 모집 광고가 지속적인 건에 대하여는 임상관리과에서 직접 점검 실시
 - 인터넷에서 피험자 모집 광고에 대한 문제점이 지적되는 경우, 사이트 관리자에게 조치 요청함
 - 의약품등 임상시험 실시기관에 대한 실태조사 시 원내 게시판에 대하여 조사자가 현장에서 점검

- 피험자 모집 광고와 관련된 명확한 규정이 없으므로 시정을 유도하고 재차 지적되지 않도록 함

○ 주요 점검사항

- 임상시험에 대한 정보 제공이 아닌 의약품의 효능·효과를 광고하는지 여부
- 임상시험 심사위원회로부터 피험자 모집 광고에 대한 사전승인을 득했는지 여부
- 건강기능식품, 화장품 등의 인체시험을 의약품으로 오인할 우려가 있도록 광고하는지 여부
- 승인 내용과 다른 허위·과대 내용의 피험자 모집을 실시하는지 여부

○ 기타 행정사항

- 피험자 모집 광고에 대하여 외국의 처리방침 등에 대하여 조사하여 제공

(2) 표시기재

○ 점검방법

의약품등 임상시험 실시기관 또는 의뢰자에 대한 실태조사 시 직접 임상시험용의약품의 표시기재 점검

○ 주요 점검사항

약사법 시행규칙에 정한 사항 이 외에 대한 기재 여부(다만, 임상시험의 실시를 위하여 임상시험 번호, 피험자 번호 등을 기재하는 경우에는 위반으로 보지 아니함)

○ 기타 행정사항

매체별 점검실적을 기록하여 지속적으로 관리하되 추후 집중 관리대상 선정

5. 임상시험심사위원회(IRB)⁹¹⁾

임상시험에 있어서 최우선으로 보호되어야 할 대상은 피험자이다. 이를 위해서 GCP에서 제시하는 수단은 피험자 동의 절차와 임상시험심사위원회 2가지로 볼 수 있다. 이러한 임상시험에서 중요한 요소 중 하나인 임상시험위원회에 관하여 알아

91) 임상시험정보망(<http://clinicaltrials.kfda.go.kr>)

보도록 하겠다.

가. 정의

임상시험심사위원회 또는 임상시험윤리위원회(IRB: Institutional Review Board)란 연구계획서 또는 변경계획서, 피험자로부터 서면동의를 얻기 위해 사용하는 방법이나 제공되는 정보를 검토하고 지속적으로 이를 확인함으로써 임상시험에 참여하는 피험자의 권리·안전·복지를 보호하기 위해 시험기관 내에 독립적으로 설치한 상설위원회를 말한다.

IRB의 의무 및 주요 역할은 연구의 윤리성 및 과학성을 근거로 연구의 타당성 여부 심의, 임상시험에 대한 관리, 시험책임자에 대한 평가, 임상시험 지속 검토 등의 의무가 있으며, 따라서 구성위원 또한 임상시험의 윤리적, 과학적, 의학적 측면을 검토 평가할 수 있는 경험과 자격을 갖춘 자로 구성되어야 한다. 최소 5인 이상으로 적어도 1명은 의학·치의학·한의학·약학 또는 간호학 등의 자연과학 이외의 영역에 속한 자로 변호사 또는 종교인과 같이 관련이 없는 자이어야 하며, 다른 1명의 위원은 시험기관 및 임상시험과 관계된 기타 시설과 관련이 없어야 한다.⁹²⁾

나. 의무와 역할

임상시험의 윤리적 측면 검토와 원활한 수행을 위해서 임상시험을 수행하는 기관은 관련 전문가로 구성된 임상시험심사위원회를 설립해야 하며, 각 연구가자 수행하는 임상시험에 대하여 과학적이며 윤리적으로 임상연구를 수행하는지 면밀히 검토해야 한다.

예를 들어, 연구과정의 시작이면서 가장 중요한 요소라 할 수 있는 연구 참여자의 동의를 구하는 행위에 대하여 철저히 평가하는 단계에서는 단순히 임상시험 동의서에 참가자가 서명한 것으로 충분하지 않으며, 참여자가 임상시험 과정 전반에 대한 이해를 충분히 하였는지 확인한다.

즉, 가능한 부작용이나 위험성에 대해서도 충분히 설명을 듣고 이해하고 난 이후에 임상시험에 참여하도록 하는 등의 활동을 수행한다.

92) 의약품임상시험관리기준 해설서 2008

6. 국내 임상시험 실시기관

우리나라는 국가에서 임상시험을 실시할 수 있는 기관을 지정·관리하고 있다. 의약품 임상시험실시기관은 반드시 의료기관이어야 하며, 적합한 시설, 인력을 갖추어야 한다. 식약청에 실시기관 지정신청서와 함께 인력, 시설에 관한 서류를 제출하고, 식약청으로부터 실태조사를 받은 후 적합한 경우에만 임상시험 실시기관으로 지정받게 된다.

가. 정의

임상시험실시기관이라 함은 「의약품임상시험실시기관지정에관한규정」(식약청고시)에 의거 식품의약품안전청장이 별도로 지정하는 의료기관 또는 특수연구기관으로 실제 임상시험이 실시되는 기관을 말한다.

나. 임상시험 실시기관 지정 현황

식품의약품안전청은 실시기관으로 적합하다고 판정한 기관에는 의약품등 임상시험 실시기관 지정서를 발급하고, 의료기관의 명칭, 소재지, 지정번호 및 지정일자를 식품의약품안전청 인터넷 홈페이지에 공고한다.

※ 식약청 홈페이지> 뉴스/소식>알려드립니다> 공고 ‘의약품등 임상시험 실시기관 지정’

제2절 임상시험 종류

1. 1상 임상시험(임상약리시험)

가. 내약성 평가

(1) 개요

임상시험의 목적에 따른 임상시험의 종류는 임상약리시험, 치료적탐색임상시험, 치료적확증임상시험, 치료적사용임상시험으로 크게 네 가지로 나뉜다. 이 중 임상약리시험은 비교적 임상시험 단계 주로 초기단계에서 실시하게 되며, 주요한 목적이 내약성 평가, 약동학과 약력학 정의/서술, 약물대사와 상호작용 조사, 치료효과 추정 등이 있다. 초기 단계에서 이루어지는 임상시험은 추 후 대규모 피험자를 대상으로 실시하는 치료적 확증임상시험을 계획하는 데 필요한 정보를 지원하기 위함이 주요 목적이다. 따라서 초기 안전성 및 내약성 평가에서는 임상시험용 의약품의 최초 또는 연속 투여함으로서 임상시험용 의약품의 예측 용량 범위에 대한 내약성과 이상 반응의 양상을 결정하게 된다. 이러한 임상시험은 전형적으로 단일, 반복 투여 설계를 한다. 이러한 내약성 연구 안에 약물의 흡수, 분포, 대사 그리고 배설과에 대한 특성을 규명하는 약동학적 평가가 포함되기도 한다. 93)

(2) 대략적 절차

1상 시험은 최초로 사람에게 단회 투여를 하는 것으로 시작한다. 최초로 사람에게 투여하는 임상시험의 목적은 내약성, 안전성, 약동학적 특성 아울러, 가능한 경우 약력학적 특성에 대한 평가를 실시하고, 이를 비임상시험 자료와 비교해보는 것이다. 임상시험용 의약품을 최초 또는 연속 투여함으로서 임상시험용 의약품의 예측 용량 범위에 대한 내약성과 이상반응의 양상을 결정하게 된다. 이러한 임상시험은 전형적으로 단일, 반복 투여설계를 한다.

이 후에는 약효가 기대되는 용량까지 도달하기 위하여 Multiple Ascending Doses(MAD) 시험이 실시되는 것이 전형적이다. 용량을 순차적으로 증가 시킬 때는 그 전의 용량에서 독성이 발견되지 않음을 확인한 후 다음 단계의 고용량을 투

93) ICH E8 guideline

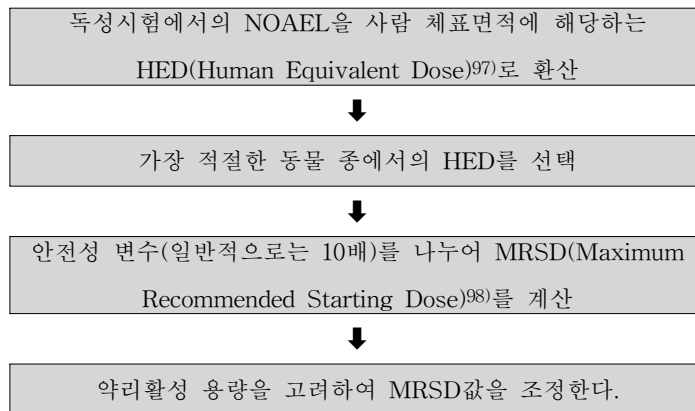
약한다. 만일, 허용되지 않는 독성이 발견되는 경우 용량 증가는 중단하고, 그 직전 용량을 최대 내성 용량(Maximum Tolerance Dose)으로 정하게 된다.⁹⁴⁾ 최초 사람 임상시험과 MAD 시험을 합쳐 실시하는 경우도 있으며, 식이 및 나이의 영향 또한 동시에 평가하는 경향이 증가하고 있다.⁹⁵⁾

(3) 고려하여야 할 사항

1상 시험을 시작하기 전에는 위해성을 평가하고 그 평가에 대한 타당성이 입증되고 시험 전반에 걸쳐 위해요소를 최소화하기 위한 전략을 수립해야 한다.

○ 시작용량

2005년에 FDA에서는 최초 건강한 성인에게 투여하는 시작 용량을 예측하는 guideline⁹⁶⁾을 발표한 바 있다. 이 가이드라인에 따른 시작용량 설정단계는 다음 [그림 5-2]와 같다



[그림 5-2] 최초 건강한 성인에게 투여하는 시작 용량을 예측하는 단계

이러한 방법은 간단하면서도 많은 경험적 예시들이 있다는 장점이 있다. 또 다른

94) Fundamentals of Clinical Trials 3rd

95) Guidelines for Phase 1 Clinical Trials 2007 ABPI

96) Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers FDA (2005)

97) HED(human equivalent dose)란 한 동물 중에 약물을 특정 용량으로 투여하였을 때, 사람에서 동일한 정도의 영향이 있을 것으로 기대되는 용량을 의미한다.

98) MRSD(Maximum Recommended Starting Dose)란 최초로 사람에게 투약하기 위한 임상시험에서 권장되는 최고 용량을 의미한다.

접근 방법으로는 MABEL(Minimal Anticipated Biological Effect Level)가 있으며, 이 방법은 신규성, 효력, 약리작용 등 임상시험용 의약품에 대한 전반적인 정보를 토대로 시작용량을 정하는 방법이다. 서로 다른 접근 방법을 통해 각각 시작용량을 산출하였을 때, 서로 차이가 있는 경우 안전역을 고려하여 가장 낮은 용량을 선정한다.

○ 용량의 증가

일반적으로 용량증가시 이전 용량에서 얻어진 자료를 자세히 평가한다. 시간에 따른 혈중농도의 측정은 용량증가에 따른 노출도를 예측할 수 있게 한다.

○ 의약품의 투여

동시에 투여받는 환자의 수, 각 환자간의 투여 간격은 임상의약품의 종류, 투여 경로, 임상시험의 종류에 따라 달라지게 된다. 최초 사람에게 투약하는 높은 위해성이 예측되는 의약품의 경우 1명의 사람으로 시작한다. 투여 경로가 정맥이라면, 수시간 동안 천천히 주입하는 것이 바람직하다.

안전성 자료의 기재는 다음 세가지를 고려한다.⁹⁹⁾

- 노출정도(용량, 기간, 환자수, 환자유형)를 고려하여 안전성자료를 평가한다.
- 비교적 흔하게 발생하는 이상반응과 임상실험실적 검사치 변화를 확인, 분류하여 그것들의 발현에 관해 요약한다.
- 중대한 이상반응(ICH E2A 참조)과 기타 의미있는 이상반응(ICH E3)을 확인하고, 이런 증상 발현에 대해 요약한다. 특히 장기간 사용하는 의약품에 대한 시간에 따른 발현빈도를 검토한다.

나. 약동학적 평가¹⁰⁰⁾

(1) 개요

약물동태학(pharmacokinetics)은 일반적으로 약물의 흡수(absorption), 분포(distribution), 대사(metabolism), 배설(excretion)의 과정을 시간의 함수로 속도론적인 관점에서 해석하는 학문으로 정의된다. 약물동태학의 목적은 인체에 있어서 약물 투여 후 혈중 농도, 소실 반감기, 대사 속도, 배설 속도 및 축적량 등에 대한 예

99) ICH E3 guideline

100) 권광일, 김옥희, 김종국, 김주일, 배균섭, 사흥기, 이용복, 이화정, 최선옥; 생물학적동등성의 이해, 신일상사, (2006)

측을 통해 투여 용량이나 투여 간격, 그리고 적절한 제형과 제법 등에 대한 사전 계획을 세울 수 있어 의약품 개발에 유용하게 쓰이고자 함에 있다. 임상시험에 있어서 생체시료에서 약물과 대사체의 분석 등과 같은 개발과 관련된 실험적인 측면과 약물의 투약 후 약물이 생체 내에서 어떻게 작용하고, 거동하는지 예측하는 약물 동태학적 모델의 개발과 관련된 이론적인 면을 포함한다. 이러한 약동학 평가는 독립된 연구를 통해 평가하거나 유효성, 안전성 그리고 내약성 연구의 한 부분으로 수행할 수도 있다.

임상시험의 실제적인 적용에 있어서 약물동태학적인 규명은 중요하다. 1상 임상시험이나 2상 임상시험에서 약물동태학적 파라미터는 다음 단계의 임상시험과 연관성을 가진다. 1상 임상시험에서 얻어진 결과를 바탕으로 2상 임상시험에 대한 시험 설계를 할 수 있는 것이다. 이런 파라미터의 설계나 개념은 점점 더 전문적으로 발달하고 있다. 또한 시험 설계자는 임상시험에 맞는 약동학적 분석법을 제시하고, 그 분석법이 임상시험에 맞는지 검토해야 한다. 약물동태학은 임상시험의 사전 정보를 제공하는 시작점의 단계에 있으므로 이 점을 유의해 올바른 설정을 하는 것이 향후 임상시험의 방향을 정하는 데 큰 도움이 될 수 있다.

(2) 시험방법

일반적으로 적절한 시간 간격을 두고, 투약 전 및 투약 후 혈액을 채취하여 농도를 측정한다. 아울러, 뇨·대변에 있는 약물의 양을 측정하여 신장 또는 담즙에 의한 배설량을 측정하여 약동학적 변수(PK parameter)를 얻게 된다. 약동학적 변수의 종류는 다음 [표 5-7]과 같다.

[표 5-7] 약동학적변수의 종류

약동학적 변수	설명	단위
C _{max}	약물 투여 후 모약물 또는 대사체의 최고 농도	mg/mL, µg/mL, ng/mL
T _{max}	약물 투여 후 모약물 또는 대사체의 최고 농도에 도달하는 시간	min, hr
AUC _{0-∞}	약물 투여 후 무한대까지 모약물 또는 대사체	µg • min/mL

	의 농도-시간 곡선 하 면적	
AUC_{0-t}	약물 투여 후 시간 t까지 모약물 또는 대사체의 농도-시간 곡선 하 면적	$\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$
$T_{1/2}$ (반감기)	모약물 또는 대사체의 양 또는 농도가 반으로 감소하는데 걸리는 시간	min, h
V_D	모약물 또는 대사체의 분포 용적	mL/kg , L/kg
Cl	모약물 또는 대사체의 제거율	$\text{mL}/\text{hr}/\text{kg}..$
MRT	평균 체내 머무르는 시간	min, hr

용량별 AUC_{∞} , C_{max} 와 같은 약동학적변수의 비교는 용량 증가에 따라 선형성을 나타내는지 비선형성 특징을 나타내는지 예측할 수 있다. 이러한 정보는 추후 실시하는 반복 투여 1상 시험 또는 2상 시험의 용량, 투약 주기를 결정하는 근거가 된다.

2. 2상 및 3상 임상시험(치료적 탐색·확증 임상시험)

가. 개요

앞에서 설명한 바와 같이, 1상 임상시험은 건강한 지원자들을 대상으로 독성이나 부작용등을 관찰하는 단계이다. 2상 임상시험에서는 특정질환의 환자를 대상으로 임상적 효과를 처음 관측하게 되는 단계로써 새로 개발된 약(또는 치료법)이 다음 시험(제3상)으로 이행할 만한 가치가 있는 것인가를 결정하게 된다. 3상 임상시험은 본격적인 시험단계로써 2상 임상시험을 통해 효과가 있다고 판단된 신약과 기존의 약 또는 위약을 충분한 수의 피험자들을 대상으로 비교하는데, 3상 임상시험을 확증 임상시험이라고도 한다. 4상 임상시험은 유효성과 안전성이 인정되어 시판되고 있는 약에 대한 시판 후 조사과정(Post-Marketing Surveillance, PMS)으로 유통과 치료과정을 거치면서 그 효과와 부작용 등을 재평가하고 개선점을 찾기 위한 과정을 일컫는다.¹⁰¹⁾

이러한 개발단계별 임상시험 동일 분류의 임상시험이 몇 단계에 걸쳐서 수행될 수 있고, 약물에 따라 전형적인 단계별 임상시험의 순서가 적절하지 않을 수도 있

101) 임상시험 설계와 피험자 수 결정에 대한 자료집 (2008)

으며, 필수적이지 않기 때문에 반드시 단계별 임상시험의 고정된 순서를 밟아야 하는 것은 아니다. 따라서 임상시험의 목적에 따른 분류가 바람직하다.¹⁰²⁾ 이러한 분류에 따라 치료적탐색 임상시험의 목적은 목표적응증에 대한 탐구, 후속 시험을 위한 용량 추정, 치료확증 시험을 위한 시험사례, 평가 항목, 평가 방법에 대한 근거를 제공한다. 치료적 확증 임상시험의 목적은 유효성을 입증/확증하고, 안전성 자료를 확립하고, 임상적용을 위한 이익과 위험의 상대 평가 근거를 제공하고, 용량과 반응에 대한 관계를 확립하는 것이다.

나. 고려하여야 할 사항

제2상 임상시험은 환자 군에서 치료적 유효성을 탐색하여 가능한 용량과 투여기간 설정 등 다양한 정보 수집을 목적으로 하는 임상시험으로 간주된다. 최초의 치료적 탐색 임상시험은 다양한 연구 설계를 이용할 수 있는데 다른 약물 대조군 또는 위약 대조군을 통한 비교임상시험 등이 여기에 포함될 수 있다. 그 이후의 임상시험들은 일반적으로 특정 치료 적응증에 대한 의약품의 안전성·유효성을 평가하기 위해 무작위 배정, 비교 임상시험을 수행한다. 2상 임상시험은 비교적 철저한 선정기준에 의해 모집된 환자 군이므로 대상군에 있어 상대적으로 동질성이 있으며 환자군에 대한 철저한 모니터링을 수행해야 한다.

이 단계의 주된 목적은 3상 임상시험에서 의약품의 용량 및 용법을 결정하는 것이다. 전기 2상 임상시험은 용량 반응을 추정하기 위해서 용량의 단계적 증량 디자인을 자주 이용하며 후기 2상 임상시험은 용량-반응 설계를 사용하여 적응증에 대한 용량-반응 관계를 확정한다. 경우에 따라 용량반응관계를 확증하는 임상시험이 2상 단계에서 실시될 수도 있다.

2상 임상시험의 또 다른 목적은 추가적인 2상 임상시험이나 3상 임상시험을 수행하기 위한 결과변수 평가와 치료요법(병용약물 포함), 적응증과 관련된 대상 환자군(예. 경증/중증 질환)에 대한 정보를 얻는 것이다. 이러한 목적들은 임상시험에서의 다양한 결과변수, sub-group분석 및 탐색적 분석을 통해 달성될 수 있다

일반적으로 3상 임상시험의 주 목적은 의약품의 안전성과 유효성을 확증하기 위한 임상시험으로 간주된다. 일반적으로 확증시험(Confirmatory trial) 시험은 용량을 정하게 되는 2b 또는 약물의 구체적 적응증 및 이익을 얻게 되는 환자집단을 정하는

102) ICH E8

3상 시험을 말하며, 가설이 미리 제시되고 잘 설계·통제(well-controlled)되어야 한다. 확증시험은 가설을 지지하기 위한 확실한 증거를 제시하여야 하므로 임상시험 계획서와 같이 표준작업지침서(Standard Operating Procedure)를 준수하는 것이 특히 중요하다. 그러므로 임상시험 중 발생하는 피할 수 없는 변경 사항(예를 들면 Outlier나 계획서 이탈)들은 설명되고 문서화되어야 하며, 그 결과 어떠한 것이었는지 평가되어야 한다.

2상 임상시험을 통하여 얻어진 약물 안전성·유효성에 대한 예비 정보를 확증하기 위해 3상 임상이 설계된다. 장기간 투여하고자 하는 의약품의 경우, 장기 임상시험이 2상 단계에서 시작될 수도 있으나, 대개는 3상 단계에서 실시된다.

23상 임상시험 단계에서는 용량-반응 관계를 추가적으로 평가하거나 더 넓은 대상군, 중증의 질환에 사용할 수 있는지의 여부, 또는 다른 의약품과의 병용 가능성 여부에 대한 추가적인 연구를 실시할 수 있다. ICH E1과 ICH E7은 만성적으로 투여하는 약물 및 고령자에게 사용된 약물에 대한 안전성 측면에서의 고려사항을 기술하고 있다. 3상 임상시험에서 의약품의 품목허가사항에 필요한 대부분의 정보를 얻게 된다.

다. 시험방법

2상 시험의 주목적이 개발 약물에 대한 유효성을 탐색하고 3상 임상시험의 적절한 용량을 설정하기 위한 정보를 제공하는 데 있다. 아울러, 정해진 용법 및 용량에서 목표 질환에 대한 효과가 나타나는지를 토대로 더 이상의 연구를 진행할지 여부를 결정하게 된다. 피험자 수는 치료 군(group)간 예상되는 효과의 차이, 최종 평가 변수(primary endpoint)의 변동성(variability), 검정력(power)등에 의해 결정되며, 일반적으로 2상의 경우 20~500명, 3상의 경우 500~1000명 이상의 환자를 모집하며, 반드시 의무적인 것은 아니다. 일반적인 임상시험 설계는 무작위 배정, 이중맹검, 위약 또는 활성대조군의 형태로 진행되며, 투여 방법에 따라 고정용량 또는 변동용량으로 투여하게 된다. 103)

유효성을 과학적으로 입증하기 위하여 위약 혹은 대조약에 대한 우위성을 보이는 시험을 우월성 평가 시험(Superiority trial)라고 한다. 반면에 효과를 입증하고자 하는 시험약을 표준 치료와 비교하여 평가하기도 하는 데, 하나는 동등성평가 시험

103) 고희압치료제에 대한 임상시험 평가지침 (2009)

(Equivalence)이고 다른 하나는 비열등성(Non-inferiority) 평가 시험이다. 가장 알려진 동등성 평가 시험은 생물학적동등성시험(Bioequivalence test)으로 원래 오리지널 의약품과 유효성이 더 우월하지도 않고 더 나쁘지도 않다는 것을 입증하는 시험이다. 기존에 유효성이 알려진 활성 대조약의 효과보다 나쁘지 않음을 보여주는 것이 비열등성시험에 속한다. 아울러, 비열등성시험에 위약대조군을 추가하여 시험 설계의 타당성을 확인함과 동시에 활성 대조약 대비 치료적 효과 및 안전성의 유사함을 밝히는 임상시험을 실시할 수도 있다.

임상시험 설계 시 주요 평가사항은 시험목적과의 연관성, 시험설계 및 대조약 선정의 타당성, 비뚤림(Bias) 최소화 여부, 무작위 배정 및 맹검 방법과 그 유지와 해제 절차, 순응도 등이 있다.

라. 임상시험 설계

일반적인 확증 시험의 설계는 병행설계(Parallel Group Design)이다.

(1) 피험자 수(sample size) 결정

임상시험에 참여할 피험자 수를 결정하기 위해서는 치료 군(group)간 예상되는 효과의 차이, 주 평가변수(primary endpoint)의 변동성(variability), 검정력(power) 3가지의 변수에 기초하여 통계학적으로 산출한다.¹⁰⁴⁾ “치료 군간 예상되는 효과의 차이”는 시험약과 대조약 사이의 예상되는 차이이며, 이 차이가 클수록 적은 피험자로도 두 군간 치료의 차이를 유의적으로 증명할 수 있으며, 차이가 작을수록 많은 피험자 수가 필요하게 된다. 그리고, 최종 평가 변수의 변동성 또한 필요한 피험자 수를 증가시키게 된다. 검정력은 1에서 2중 오류확률을 뺀 값이며, 이 때 2중 오류는 효과가 있는 약을 효과가 없는 약이라고 잘못 결정을 내릴 확률이다. 일반적으로 3상 임상시험에서는 2중 오류를 20%~10%를 두므로 검정력은 0.8~0.9 정도의 값을 두고 피험자 수를 계산하게 된다. 임상시험의뢰자는 2중 오류에 의한 손해를 최소화 하여야 하므로 피험자 수를 소요 비용, 시간을 고려하여 적절히 결정하여야 한다.¹⁰⁵⁾

104) 임상시험을 위한기본교재-CRA 국립독성연구원 (2005)

105) ICH guideline E9

(2) 통계학적 유의성(Statistical significance)

임상시험에서의 통계학적 유의성은 위약대조군(또는 활성대조약)과 시험약간에 평가 변수에 있어 통계학적으로 확률에 차이가 있다는 것을 의미한다. 일반적으로 유의수준은 5% 또는 $p=0.05$ 로 두며, 효과가 없는 약을 효과가 있는 약으로 결정 내릴 수 있는 1종 오류의 확률이 5%라는 것을 의미한다. 중요한 점은 이러한 유의적 차이가 반드시 임상적으로 효과가 더 좋다는 점을 의미하는 것은 아니며, 이는 임상적 경험과 지식을 갖고 있는 임상 의들이 판단하여야 한다.

(3) 대조군(control group)

일반적으로 대조군은 활성대조약 또는 위약을 제공받게 된다. 위약 대조군 사용하게 되면 임상시험에 참여에 따른 심리적 영향을 어느 정도 통제할 수 있고, 단순히 질병 자체의 변화 또는 다른 외적 요인에 의한 시험약의 이상반응을 객관적으로 평가할 수 있다는 장점이 있다. 다만 일부 질환의 경우 이미 알려진 치료제가 있는 경우 그 환자에 대한 치료기회를 박탈할 수 있기 때문에 비윤리적인 행위가 될 수 있으므로 활성대조약을 사용하기도 한다. 이러한 경우에는 이미 시판되어 해당 질병에 대해 오랫동안 사용되어 많은 정보가 축적된 활성대조약을 선택한다.

(4) 맹검(blindness)

임상시험에서 피험자에게 어떠한 치료법이 사용되는지 정보를 공개하지 않는 것을 의미하여, 일반적으로 임상시험에 참여하는 피험자, 시험자 양쪽 모두 특정 피험자에게 어떤 치료법이 행해지는지 알지 못하게 하는 이중맹검(double blind)방법을 사용한다.

(5) 무작위배정(randomization)

피험자가 무작위로 치료군에 배정되는 방법으로, 특정 일정한 원칙에 의한 배정을 없애 맹검과 더불어 임상시험의 비뚤림(Bias)을 줄이는 데 도움을 준다.

3. 기타 임상시험 종류

가. 식이영향¹⁰⁶⁾

(1) 목적

음식물은 의약품의 위배출시간을 지연시키고, 위장관의 산도를 변화시키는 등의 작용을 통해 의약품의 생체이용률을 변경시키고, 시험약과 대조약과의 생물학적동등성에 영향을 미칠 수 있으며, 더 나아가 임상적으로 유의한 결과를 나타낼 수도 있다. 따라서 음식물 영향을 고려한 생체이용률시험으로 임상시험단계의 신약에 대해 공복상태와 비교하여 식후 복용 시 약물의 흡수 속도 및 양에 미치는 영향을 평가하기 위해 수행된다.

(2) 임상시험용의약품 및 신약의 허가신청 시 권장사항

(가) 속방성 및 장용성 제제

- 생체이용률에 미치는 음식물에 의한 영향 시험은 약물 개발 단계 초기에 수행되어야 하며 이를 통해 향후 의약품 개발 과정에서 제제를 선정하는데 도움이 된다.
- 일반적으로 공복시와 고지방식(900Kcal 이상, 지방 35% 이상 함유)을 섭취한 상태에서 생체이용률을 비교하는 시험을 하도록 권장한다.

(나) 서방성 제제

- 모든 서방성 제제에 대하여 생체이용률에 미치는 음식물 영향 시험과 식후 생동성시험을 수행하도록 권장한다.
- 경구용 서방성제제는 공복시와 고지방식(900Kcal 이상, 지방 35% 이상 함유)을 섭취한 상태에서 생체이용률을 비교하는 시험을 권장한다.

(3) 음식물 영향을 고려한 생체이용률 및 생동성시험 방법

(가) 시험 디자인

피험자를 무작위 배열하여 식후와 공복 시 투약으로 단회 투약하여 2X2 교차시험을 실시할 것을 권장하고 있다.

(나) 피험자 선정

106) 생체이용률에 미치는 음식물 영향 및 식후 생물학적동등성시험 가이드라인(국립독성연구원)

일반적으로 건강한 지원자를 대상으로 수행하고 있으며, 적어도 12명 이상의 피험자를 대상으로 실시하도록 하고 있으며, 만약 안전성에 문제가 있는 약물이어서 건강한 피험자의 모집이 어려운 경우는 적절한 환자 집단을 대상으로 연구하는 것도 가능하다.

(다) 의약품 함량

주로 시판하고자 하는 의약품제제의 최고 함량을 대상으로 하나, 임상적으로 안전성에 문제를 일으키는 경우 저함량 제제를 사용해야 하는 경우도 있다.

(라) 표준 식사

신약 개발 시 음식물 영향을 평가하는 경우 일반적으로 고지방식단(900Kcal 이상, 지방 35% 이상)이 권장된다.

(마) 투약

○ 공복 시 투약

적어도 전날 10시간 이상 절식한 후 피험자는 물 240 mL와 함께 의약품을 복용해야 한다. 투약 후 적어도 4시간 후까지는 음식물을 섭취할 수 없다. 투약 1시간 전후를 제외하고는 물의 섭취는 허용된다. 피험자는 시험기간 동안 동시에 표준화된 식사를 제공받아야 한다.

○ 저지방식 투약

신약 개발 시 신약간 생체이용률의 영향을 평가하고자 하는 경우 고지방식 투약과 동일한 방법으로 투약한다.

○ 고지방식 투약

최소 10시간 이상 절식한 후, 피험자는 고지방식을 20분 이내에 섭취하고, 식사 시작후 30분 경과시 240mL의 물과 함께 의약품을 복용해야 한다. 투약 후 적어도 4시간 후까지는 음식물을 섭취할 수 없다. 투약 1시간 전후를 제외하고는 물의 섭취는 허용된다. 시험기간 동안 표준화된 식사를 피험자에게 제공하도록 한다.

(바) 시료 채취

공복시 및 식후 투약기간 동안 생체시료, 주로 혈장을 일정 시간마다 피험자로부터 채취하여 주성분의 혈중 농도-시간 곡선을 그려야 한다.

(사) 데이터분석 및 라벨

○ 생체이용률에 미치는 음식물 영향 시험 및 식후 생동성시험 결과 얻어진

시험약과 대조약의 혈중농도-시간 곡선으로부터 다음의 측정치 및 약물동태학적 파라메타를 구하도록 하고 있다.

- 혈중농도-시간곡선하 전체 또는 t 시간까지 면적 (AUC_{0-inf} , AUC_{0-t})
- 최고혈중농도 (C_{max})
- 최고혈중농도 도달시간 (T_{max})
- 경우에 따라 서방성제제의 경우 지연시간 (t_{lag})
- 최종상 소실반감기 ($t_{1/2}$)
- 기타 관련된 약물동태학적 파라메타

○ 생체이용률에 미치는 음식물 영향 시험과 식후 생동성시험에서 음식물에 의한 영향이 없다고 기술하기 위해서는 평균치를 이용한 데이터 분석을 하도록 권장한다.

임상시험용의약품 허가 신청 및 신약 허가 신청 시 생체이용률에 미치는 음식물 영향에 대한 시험자료는 공복상태에서 투약한 결과를 기준으로 평가한다. (참고로 제네릭의약품 허가 신청 시 식후 생동성시험 자료는 식후 조건에서 대조약을 투약한 결과를 기준으로 평가한다.)

○ 신약 허가 신청 시 공복 상태와 식이 상태에서 90% 신뢰구간에서 AUC_{0-inf} (적절한 경우, AUC_{0-t}) 또는 C_{max} 의 로그변환한 기하학적 평균비가 80~125%의 동등성 범위에 포함되지 않으면, 생체이용률에 미치는 음식물 영향이 없다는 것이 인정되지 않으며, 이 경우 회사에서는 약물의 용량-반응 관계 및 약물동태학적-약물동력학적 관계에 대한 전체 임상 자료로부터 관찰된 사항을 토대로 음식물이 미치는 임상적 중요성에 대하여 특별한 권장사항을 명시한다. T_{max} 와 t_{lag} 가 달라짐으로서 나타나는 임상적 관련성에 대하여 기술한다.

○ 생체이용률에 미치는 음식물 영향 연구 결과는 라벨 중 사용상의 주의사항 부분에 기술하고, 라벨 중 용법·용량 부분에는 권장 복용방법 (예. 공복시 복용)을 기재하는 근거가 된다.

※ 참고로 제네릭의약품 허가를 위한 자료제출 시 속방성제제 및 장용성제제 중 식후 생동성시험이 요구되는 경우 저지방식단(700Kcal 이상, 지방 20%이하)이 권장된다.

나. 약물상호작용¹⁰⁷⁾

의약품은 종종 다른 약물과 병용 투여되며 이때, 약물간의 상호작용이 발생한다. 임상 시험에 있어서 이런 약물 상호작용은 심각한 이상반응의 원인이 되기도 한다. 그러므로 약의 개발에 있어서 예상되는 약물간 상호작용의 연구가 필요하다. 또한 약이 시장에 출시된 이후에도 각 약물간 상호작용의 자료는 수집되고, 정리되어야 할 필요가 있다. 대사제 양상, 전임상 시험 결과 또는 유사 약물에서의 정보에 의해 약물간 상호작용에 대한 가능성이 예측되는 경우, 임상 개발 단계 동안 약물 상호작용 연구를 수행하는 것이 바람직하다. 자주 병용 투여하는 약물의 경우 이러한 연구가 특히 중요하다.

약물상호작용에 대한 연구는 병용 투여한 약물간의 작용 이외에도 약물과 음식 간, 약물의 약동학적 프로파일 또는 약물과 효능/부작용에 영향을 줄 수 있는 생활 습관(예, 흡연이나 음주, 수면습관 등)에서 발생하는 현상으로 확장해서 정의할 수 있다.

(1) 약물상호작용의 원칙

약물상호작용 연구의 원칙은 다음과 같다. 약물상호작용은 개발 중인 신약, 기허가된 의약품, 병용투여약물 등 모든 관점에서 고려되어야 한다. 상호작용은 또한 상호작용을 일으키는 약물(interacting drug)과 상호작용에 의해 영향을 받는 약물(interacted drug) 등 모두의 관점에서 고려되어야 한다. 가능한 병용요법에 대해서 자세한 연구가 필요하며 이런 약물들이 어떤 안전성과 유효성의 변화를 거칠 수 있는지에 대해서 면밀한 검토가 필요하다.

인체 내 임상 연구 수행에 앞서서 약물상호작용의 요인이 될 수 있는 기본 아이টে이 약동학적 관점으로부터 적절히 검사되어야 하며 상호작용연구 수행의 필요성에 관한 의사결정과 그 시기, 연구 설계에 관한 의사결정 또한 후보 약물의 임상개발 단계에서의 정보, 그리고 적응증과 치료와 안전성 범위, 추정된 병용투여 빈도 등에 기초하여 수행되어야 한다. 또한 이러한 반응 연구는 GCP에 따라 수행되어야 한다.

107) 약물상호작용 연구지침: 국립독성연구원 응용약리과 (2004)

(2) 흡수시 약물상호작용

병용 투여 약물 뿐 아니라 음식의 양이나 성분도 약물 흡수과정에 유의적인 영향을 끼칠 수 있다. 이런 영향의 대부분이 약물 또는 약제의 물리 화학적 특성과 약리작용에 대한 정확한 지식으로부터 정성적으로 예측될 수 있다. 만약 생체이용률의 변화 등 예기치 못한 결과가 관찰되며, 원인을 규명해야 하며 이는 약물 대사 연구를 필요로 한다.

이를 위해서는 위장관 내의 복합체/착화합물 형성과 용해성에 대한 영향과 위장관 운동에 미치는 영향, 수송체에 의해 흡수, 배설되는 약물에 대한 연구 등이 필요하다.

(3) 조직 분포시 약물상호작용

많은 약물이 혈장 단백질, 단백질, 그리고 다른 조직 성분과 결합한다. 오직 유리형 약물만이 혈장과 조직간 운반에 이용될 수 있기 때문에, 치환으로 인한 비결합분율의 변화가 약물상호작용을 유발할 수 있다. 몇몇의 수용체 역시 조직 분포에 관여한다고 보고되어 있다.

이를 규명하기 위해서는 약물의 혈장단백결합과 특수 조직 분포에 대한 연구, 그리고 특수 조직 성분과의 결합, 조직의 흡수 및 배설 과정에서 수송체의 관여에 대한 연구가 필요하다.

(4) 약물 대사시 약물상호작용

특별한 항암제의 경우 특별한 효소를 포함한 상호작용이 있을 수 있으나 대사에 있어서 가장 잘 알려진 상호작용은 Cytochrome P450에 의한 산화적 대사에 관련되어 있다. 약물 대사의 억제와 유도에 의해 발생한 약물상호작용의 임상적 유의성을 추정하기 위해서 청소능에 어느 정도의 대사 경로가 참여하고 있는지에 대한 정보가 필수적이다.

Cytochrome P450은 많은 분자종이 있는 관계로 기질 특이성이 낮다. 이런 이유로 약물의 경쟁적 억제가 일어난다. 이를 연구하는 것은 대사 시 약물상호작용에 큰 도움이 된다. 또한 Cytochrome P450의 유도 역시 약물 대사에 많은 영향을 미친다.

그리고 때때로 Cytochrome P450외의 약물 효소가 대사에 관여하기도 한다. 대사

시 약물 상호작용에는 고려할 요소가 많으므로 시험시 주의를 기울여야 한다.

(5) 배설시 약물상호작용

대부분의 약물은 신장 사구체를 통해 걸러진다. 이 과정에서 재흡수 되는데 이 경우 pH와 관련된 연구를 해야 한다. 또한 신세뇨관으로 분비되며 신 청소능이 높은 약물에 대해서 요중 배설과정에서의 약물상호작용의 가능성을 고려하는 것 역시 필요하다. 다른 배설과정에서의 약물상호작용은 담즙 배설시의 상호작용이 있다.

(6) 임상 연구의 디자인

정량적으로 약물상호작용을 평가하기 위하여, 임상 복용량과 투약 방법을 고려하는 임상 약물상호작용 연구가 필수적이다. 약물의 신진대사와 관련한 상호작용 연구의 경우 반복 투여 후에 정상 상태(steady-state condition)하에서 수행된다.

심각한 약물이상반응이 예상되나 개발이 타당하다고 판단되는 약물의 경우 임상 연구는 이상 약물상호작용의 발생을 방지하기 위하여 상호작용을 일으키는 약물의 병용투여를 배제하여 수행하여야 한다. 이를 위해서 항상 중요한 것은 약물상호작용의 연구는 약물의 안전성을 바탕으로 디자인되어야 한다는 것이다.

(7) 약물상호작용의 시험 방법

약물상호작용은 약물이 단독 투여되었을 때 나타난다고 알려진 효과와는 다르게 병용투여 시 나타나는 약력학적, 약동학적, 임상적 반응이다. 약물상호작용의 임상적 결과는 길항적, 상가적, 상승적 또는 특이적으로 나타날 수 있고 이것은 심각하거나 치명적일 수도 있는 치료실패, 약리작용의 증가를 초래할 수 있다.

*In vivo*와 *in vitro* 시험 모두 실시해야 하며, 각 시험의 디자인은 많은 내용을 포함하므로 이 장에서는 다루지 않기로 한다. 다만 평가 지표나 이상반응의 기술, 통계학적인 고려사항은 각 약물마다 조금씩 달라질 수 있음을 주지하고 시험 방법을 고안해야 한다.

(8) 약물상호작용에 있어서 주의할 사항

약물상호작용은 임상시험에 있어서 중요하다. 하지만 실제로 임상시험을 했다고 하더라도 개체 내 차이에 영향을 받기 때문에 이를 무시해서는 안 된다. 약물상호

작용은 유전자의 유무와 연령의 차이, 성별과 질병상태, 사회적으로 담배를 피우느냐 하는 여러 가지 문제로 다른 결과를 보일 수 있음을 주의해야 한다.

다. 특정집단 대상으로 한 임상시험

(1) 목적

일반적인 성인과 비교하였을 때, 특정집단에 속한 환자들은 용량 혹은 투약일정의 변경이 필요할 수 있고, 상대적 치료적 이익/위험성이 달라질 수 있다. 신장에 혹은 간장에 환자에서의 약물의 대사, 배설 양상의 변화로 인한 약물의 약동학적 변화여부를 확인하는 것이 중요하다. ICH 와 US-FDA는 노인환자 또는 소수 인종에 대한 이러한 문제를 언급하고 있다.

(2) 고려사항

노인 환자군은 의약품을 소비하는 주 대상이기 때문에 노인 군에서의 신약에 대한 안전성/유효성을 평가하는 것이 논의사항이 될 수 있다. 이러한 자료는 노인에게 투약될 가능성이 있는 한, 허가 당국에서 요구할 수 있다. 이러한 노인에 관한 임상시험을 초기단계의 자원자(건강)를 대상으로 할지, 어느 정도 개발이 완료되고 나서 확증적 단계에서 노인 환자를 대상으로 할지도 결정하여야 한다. 실제 임상 현장에서 노인에게 투약되는 약을 개발하는 경우 건강 성인의 임상시험 결과가 도출된 후, 노인 자원자를 대상으로 임상시험을 실시하는 것이 바람직하다.¹⁰⁸⁾

임부에 대한 연구의 경우 임부를 임상시험에서 제외하는 것이 일반적이나, 임신 기간에 사용하는 것이 목적인 의약품의 경우 임부를 포함하고 있는 임상시험에서는 임신 후, 태아, 유아에 대한 추적 조사가 이루어 져야 한다.

소아에게 사용이 예상되는 약물의 경우 소아 환자에서의 의약품 효과 및 안전성에 대한 정보를 얻는 것이 중요하기 때문에 소아환자군이 임상시험에 포함되어야 한다. 소아를 대상으로 하는 임상시험의 경우 소아환자의 복지를 침해하지 않고, 회사, 관련기관, 연구기관과 사회 모두 윤리적 의무감을 지녀야 한다.

수유부에 대한 연구의 경우에는 유즙을 통해 모약물/대사체가 이행되는지 여부에 관해 추가적으로 연구를 실시하여야 한다.

108) Drug Safety Evaluation 2nd

라. 가교자료

외국에서 개발된 신약을 국내 환자에게 바로 적용하고자 하는 경우 민족적 차이로 인하여 의약품의 효과나 안전성이 나타나는 양상이 다를 수 있다. 이러한 민족적 차이는 약물 대사의 차이, 약물-수용체 친화도의 차이 등에 의한 내적요인과 동일한 질환에 대한 임상적 치료 행태의 차이 등에 의한 외적요인에서 나타날 수 있다. 이러한 문제를 해결하기 위하여 ICH에서는 약물의 민족적 감수성에 대한 판단 근거와 가교시험 도입을 골자로 하는 E5 가이드라인을 제정하였고, 우리나라도 '99년부터 신약의 외국 임상시험자료에 대한 가교자료를 요구하기 시작하였다.

(1) 정의

가교자료란 국내·외에 거주하는 한국인을 대상으로 얻어진 시험자료로서 임상시험자료집에서 발췌하거나 선별한 자료 또는 가교시험으로부터 얻어진 자료를 말한다.

참고로 '가교자료'는 가교시험을 포함하는 개념으로 가교시험의 정의는 의약품의 안전성·유효성에 관한 민족적 요인에 차이가 있어 외국임상자료를 그대로 적용하기가 어려운 경우 국내에서 한국인을 대상으로 가교자료를 얻기 위하여 실시하는 시험을 말한다.

(2) 목적

신약의 임상시험성적에 관한 자료에는 해당 의약품의 안전성·유효성이 민족간 요인의 차이에 의해 영향을 받을 수 있는 정도를 기술한 설명자료로서 외국 임상시험자료의 국내 적용에 대한 평가를 용이하게 하기 위하여 외국임상시험자료 또는 가교자료가 포함된 정보를 근거로 민족간 요인의 차이를 입증하기 위한 과학적인 설명자료, 즉 가교자료설명서가 포함되어야 한다.

(3) 대상

(가) 신약(천연물신약 포함)

(나) 다음 각 목의 어느 하나의 경우는 제외한다.

- 희귀의약품 또는 희귀의약품 지정이 해제된 품목
- 에이즈치료제, 생명에 위협을 주는 질병에 대한 치료제와 다음 각호 1에

해당하는 항암제 등 식품의약품안전청장이 인정하는 경우

- 표준요법 또는 이에 준하는 치료법이 없는 경우
- 표준요법 등에 실패한 후 사용하는 경우

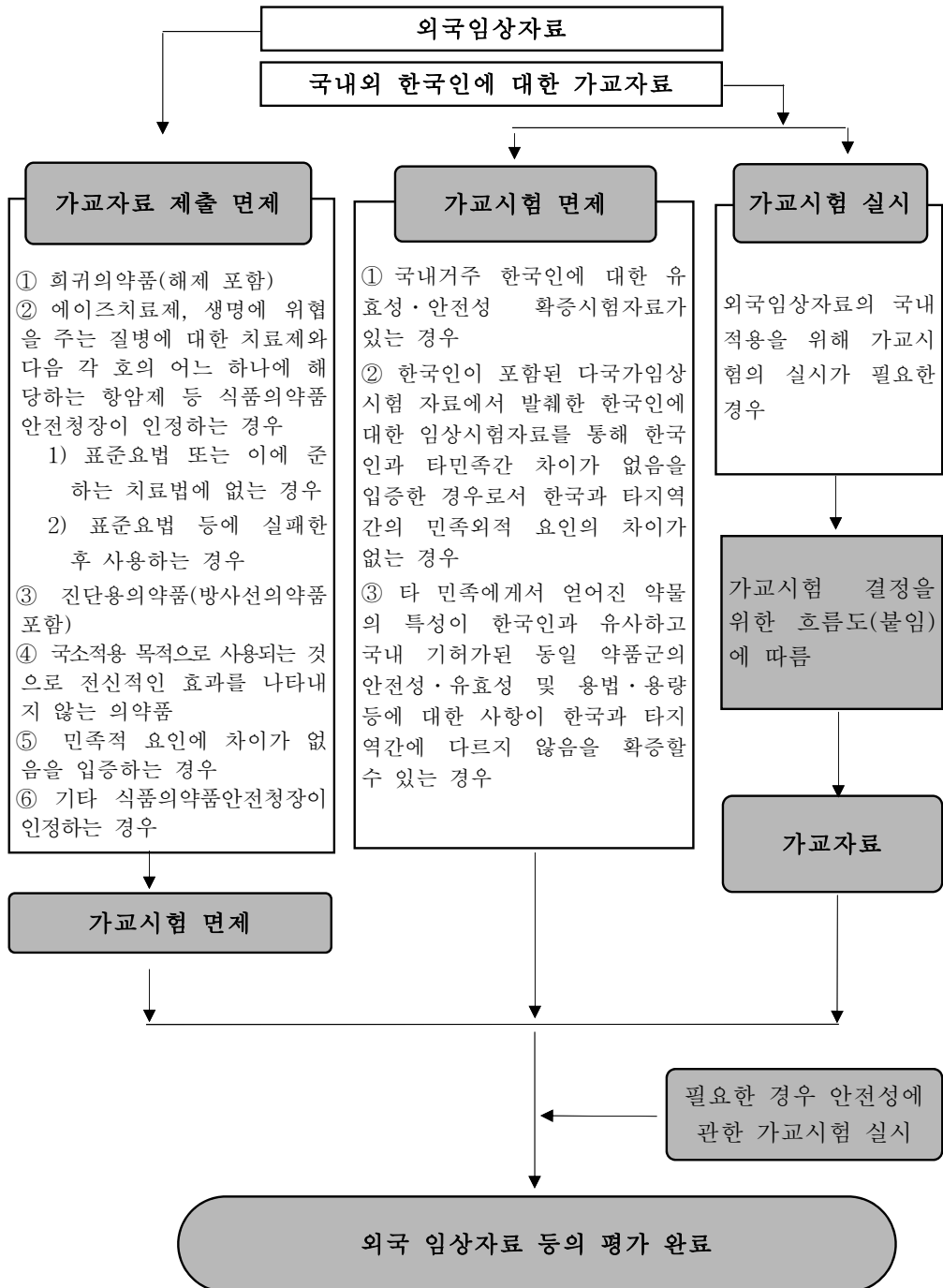
- (다) 국내·외 개발 중인 신약으로 국내 임상시험을 실시하고자 하는 경우
- (라) 진단용의약품(방사선의약품 포함)
- (마) 국소적용 목적으로 사용되는 것으로 전신적인 효과를 나타내지 않는 의약품
- (바) 민족적 요인에 차이가 없음을 입증하는 경우
- (사) 기타 식품의약품안전청장이 인정하는 경우

(4) 가교자료 제출면제

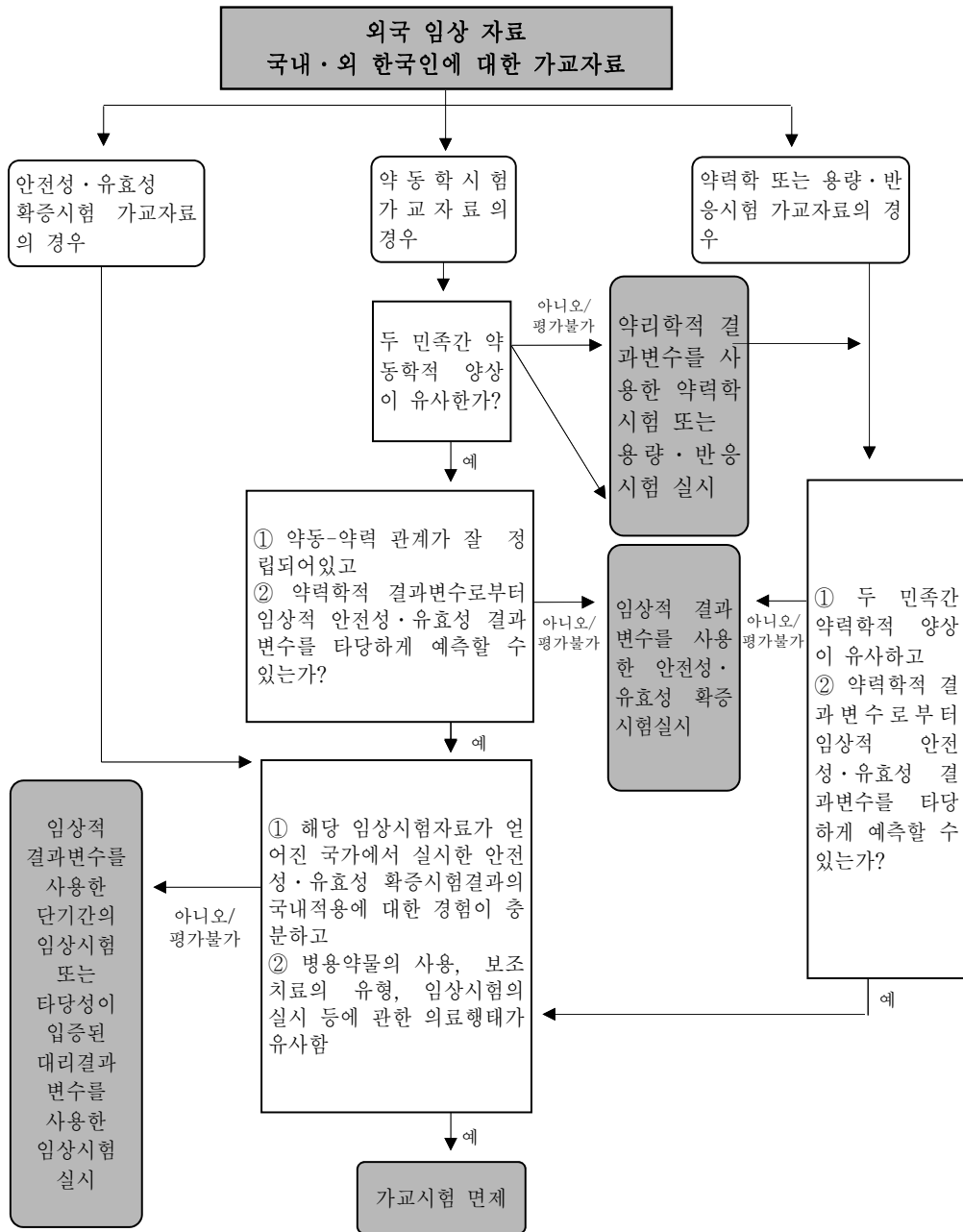
가교자료의 제출면제 대상에 해당하는 경우 가교자료제출 면제사유서를 작성하여야 하며 이 때 단순히 면제 대상 해당 항목만을 기재하는 것이 아니라 제출면제 근거를 적절히 제시하여야 한다. 또한 면제대상에 해당한다고 하더라도 한국인의 적정 약물 요법 자료 확보 차원에서 민족적 감수성과 관련된 자료를 정리하여 제출함이 바람직하다.

(5) 외국임상자료 및 가교자료를 평가하는 방법¹⁰⁹⁾과 가교시험 결정을 위한 흐름도를 다음 [그림 5-3]과 [그림 5-4]에서 제시해 본다.

109) 의약품의품목허가신고심사규정 [별표 6] [별첨 1]



[그림 5-3] 외국임상자료등의 평가방법



[그림 5-4] 가교시험 결정을 위한 흐름도

* 가교자료 작성시 ICHE5 guideline를 참고할 것을 권장한다.

사. 다국가 임상시험 참여 시 한국인 예수¹¹⁰⁾

(1) 한국인 피험자수는 전체 피험자 수를 고려하여 결정되어야 하며 전체 다국가 임상시험의 임상시험결과와 한국인에 대한 임상결과의 비교분석하였을 때 민족간 차이와 경향을 비교할 수 있는 충분한 수의 한국인 피험자수를 확보하는 것이 필요하다.

(2) 최근 3년간 국내에서 허가된 신약의 가교자료에서 임상시험 전체 피험자 중 한국인은 평균 24.3%²⁾ 포함되었다. 주요 임상시험(pivotal study)에 참여한 경우(4건)에는 6.1%(43명)~23.1%(140명), 주요 임상시험이 아닌 3상 임상시험의 경우(2건)에서는 16.5%(80명) 및 17.9%(95명), 아시아에서 별도로 진행된 다국가임상시험에 참여한 경우(7건)에서는 6.3%(31명)~67.5%(333명)의 한국인이 포함되었으며 해당 약물의 특성, 적응증, 평가변수 등을 고려하여 민족간 차이와 경향을 비교할 수 있는 충분한 수의 한국인 피험자가 포함되었는지를 평가하였다.

예를 들어 정신분열병치료제인 팔리페리돈의 경우, 한국인 피험자가 소수(6.3%) 포함되었으나 동 성분은 이미 허가되어 널리 사용되고 민족적 요인에 차이가 없는 것으로 알려진 리스페리돈의 활성대사체임을 고려하여 가교자료로서 인정하였다.

(3) 참고로 일본에서는 용량반응시험 등의 탐색적인 시험 또는 검증적인 시험을 다국가임상시험으로 실시할 경우 일본인 피험자수 산출방법 중 하나로서 대체로 일본인 증례수가 전체 피험자수의 15~20%이상 확보할 것을 제시하고 있으며, 중국의 경우에는 다국가임상시험을 실시할 경우 투여군(arm)당 100명의 중국인 피험자가 포함되도록 하고 있다.

마. 임상시험 가이드라인

- 피임제에 대한 임상시험평가지침 2006
- 호르몬대체요법제에 대한 임상시험평가지침 2006
- 체중조절약의 임상평가지침
- 항암제 임상시험평가지침
- 우울증치료제에 대한 임상시험평가지침
- 알츠하이머형 치매 치료제에 대한 임상시험평가지침
- 범불안장애치료제에 대한 임상시험평가지침

110) 가교자료평가 가이드라인 (2008.12 의약품평가부)

- 서방성진통제 개발 및 심사에 대한 질의응답집
- 서방성진통제 평가가이드라인
- 경구용 혈당강하제에 대한 임상시험 평가지침
- 소아용의약품의 비임상 안전성 평가지침
- 고지혈증치료제에 대한 임상시험 평가지침
- 정신분열병치료제에 대한 임상시험평가지침
- 폐경후여성 골다공증의 예방 및 치료제에 대한 임상시험 평가지침
- 신장에 환자를 대상으로 하는 임상시험 평가지침
- 용량-반응시험의 설계 및 평가를 위한 가이드라인
- 고혈압치료제에 대한 임상시험 평가지침
- 소화성궤양 치료제에 대한 임상시험 평가지침
- 항생제에 대한 임상시험 평가지침
- 위염 치료제에 대한 임상시험 평가지침
- 발모제에 대한 임상시험 평가지침

제3절 임상시험 계획 승인 신청(IND)

1. 개요

“임상시험 계획 승인 신청(Investigational New Drug Application, IND)”이란 인체를 대상으로 한 안전성·유효성자료 수집을 목적으로 해당 의약품을 사용하여 임상시험을 실시하고자 하는 자가 식품의약품안전청장의 승인을 신청하는 과정을 말한다. 이러한 IND 제도는 의약품 임상시험을 실시하고자 하는 자의 의무를 법제화한 것으로, 임상시험을 실시하기 위해서는 임상시험용 의약품에 관한 자료를 먼저 식약청장의 승인을 득하여야 함을 의미한다.

우리나라는 1)선진국제도와 조화 불균형, 2) 신약개발의 초기 재정부담 과다 및 신약개발 기간 장시간 소요, 3) 임상시험용의약품의 치료적 사용제도 부재, 4) 피험자에 대한 인권보호 등의 문제를 해결하기 위해 2002년에 도입하여 운영해오고 있다.

2. 제출자료

의뢰자는 약사법 시행규칙 제31조제1항에 따라 다음과 같은 항목의 자료들을 제출해야 한다.

- 가. 임상시험 계획서 또는 임상시험 변경 계획서.
- 나. 시설기준령 제3조 또는 제6조 및 시설기준령 시행규칙 제2조부터 제6조까지. 제8조 또는 제9조에서 정하는 적합한 시설을 갖추고 있음을 증명하는 자료
- 다. 자가기준 및 시험방법
- 라. 안전성·유효성과 관련하여 식품의약품안전청장이 정하여 고시한 자료

○ 임상시험 계획서에 수록되어야 할 내용은 다음과 같다.

- 임상시험의 명칭 및 단계
- 임상시험의 실시기관명 및 주소
- 임상시험의 책임자, 담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명

- 임상시험용 의약품 등을 관리하는 약사의 성명 및 직명
- 임상시험의 의뢰자명 및 주소
- 임상시험의 목적 및 배경
- 임상시험용 의약품등의 코드명이나 주성분의 일반명, 원료약품 및 그 분량, 제형 등
- 대상 질환
- 피험자의 선정 및 제외기준, 목표한 피험자 수 및 그 근거
- 임상시험의 기간
- 임상시험의 방법(투여 사용량, 투여 사용방법, 투여 사용기간, 병용요법 등)
- 관찰항목, 임상검사항목 및 관찰검사방법
- 예측 부작용 및 사용상의 주의사항
- 중지, 탈락 기준
- 효과 평가기준, 평가방법 및 해석방법(통계분석방법)
- 부작용을 포함한 안전성의 평가기준, 평가방법 및 보고방법
- 피험자동의서 양식
- 피해자 보상에 대한 규약
- 임상시험 후 피험자의 진료 및 치료기준
- 피험자의 안전보호에 관한 대책
- 그 밖에 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항

임상 시험 의뢰자가 절차와 규정에 맞게 서류를 제출하면 식품의약품안전청은 제출된 자료의 적합성에 대해 검토한다. 검토 후, 보완 사항이 있으면 시험 의뢰자에게 보완을 요청하고, 기한 내에 보완이 이루어지지 않거나 제출 자료가 부적합할 경우 서류를 반려한다. 그리고 서류가 적합한 경우, 의뢰자에게 임상시험계획서가 승인되었다는 것을 통보한다.

임상시험계획서 승인을 받기 위해서는 임상시험계획서 작성뿐만 아니라, 임상시험용 의약품의 규격, 안정성(제제, 원료) 및 안전성 등이 고려되어야 한다. 제출 자료의 범위는 임상시험 단계별로 세분화되어 있으며, 다음 [표 5-8]과 같으며, ‘임상시험에서 사용되는 의약품의 품질평가 가이드라인(2007)’과 ‘임상시험 계획 승인 지침(식약청 고시)’를 바탕으로 재구성하였다.

[표 5-8] 임상시험 단계별 제출자료 목록

제출항목		단계	임상약리시험(1상)	치료적탐색임상시험 (2상)	치료적확증임상시험 (3상)
품질	원료의약품	공통사항	명칭, 구조, 제조원, 구조결정, 시험방법, 배지 분석, 기준설정근거 (분석자료 제출), 1차 포장재에 대한 기초적인 정보 제출		
		개별사항	<ul style="list-style-type: none"> · 일반적 특성, 제조 방법, 순도, 안정성 자료 간략 기술 · 규격(추후 확정가능), 확인·함량·순도 시험 항목 포함 · 밸리데이션, 표준품 제출의무 없음 	<ul style="list-style-type: none"> · 제조방법: 출발물질부터 제조과정 흐름에 따라 작성 · 순도항목: 불순물 기준 설정 및 불순물에 대한 안정성자료 제출 · 수행한 안정성 시험 종류, 시험결과 요약 · 두 시험간의 제출 자료는 거의 동일한 수준이나 일반적 특성, 규격 등 일부 자료의 경우에는 확증임상 시험 시 제출 	
	임상시험용의약품	공통사항	<ul style="list-style-type: none"> · 원료의약품분량 및 그 분량, 제조원, 배치조성 및 제조방법, 첨가제 관리, 시험방법, 배치분석에 관한 자료 제출 · 1차 포장재에 대해 기술 · 표준품의 경우 원료의약품과 동일한 경우 생략가능 		
		개별사항	<ul style="list-style-type: none"> · 제형개발 사유: 간략 기재 · 규격(추후 확정가능), 확인·함량·순도 시험 항목 포함 · 밸리데이션은 반드시 요구되지는 않음 · 상세한 안정성 자료 요구되지 않으나 방법, 결과를 간략기술 	<ul style="list-style-type: none"> · 제형 개발 사유와 첨가제, 규격에 관한 자료는 단계적으로 제출하며, 임상시험용의약품의 안정성 자료의 제출 요구 	
비임상시험	독성시험	<ul style="list-style-type: none"> · 단회투여독성시험 · 반복투여독성(설치류 2~4주, 비설치류 2~4주) · 유전독성(<i>in vitro</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> · 반복투여독성시험(임상시험/사용예상기간에 따름) · 유전독성(<i>in vivo</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> · 반복투여독성시험(임상시험/사용예상기간에 따름, 예: 3개월 이상 사용시 설치류 6개월, 비설치류 9개월) · 생식·발생독성(웅성, 자성) 	
	약리시험	<ul style="list-style-type: none"> · 효력시험 · 안전성약리(필수시험 즉, 호흡, 중추, 심혈관계) · 흡수, 분포, 대사, 배설 	<ul style="list-style-type: none"> · ADME(신청사항에 따름) 	<ul style="list-style-type: none"> · ADME(신청사항에 따름) · 특별한 우려가 없으면 발암성시험은 품목허가 신청시 제출 	

제4절 생물학적동등성 시험

1. 정의

생물학적동등성시험(이하 생동성시험)이란 생동성 입증을 위하여 실시하는 생체 내시험의 하나로 주성분이 전신순환혈에 흡수되어 약효를 나타내는 의약품에 대하여 동일 주성분을 함유한 동일 투여경로의 두 제제가 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해 실시하는 시험을 말한다.

생체이용률이라 함은 주성분 또는 그 활성대사체가 제제로부터 전신순환혈로 흡수되는 속도와 양의 비율을 말한다.

제제라 함은 유효성분을 함유한 정제, 캡슐제, 좌제 등 실제로 투여되는 최종제품을 말한다.¹¹¹⁾

새로운 성분이 개발되어 신약으로 허가되어 판매되기까지 막대한 비용과 시간이 투자된다. 단순히 약효가 있을 것으로 기대되는 성분이 많이 발견되어도 그 중 의약품으로서 유용성이 있을 것으로 판단되어 개발되는 성분은 극히 일부분에 지나지 않는다. 하나의 신약이 허가되는 과정은 동물을 대상으로 독성시험, 효력시험 등 비임상시험을 실시한 후 동물시험결과를 토대로 사람에게 투여하여도 문제가 없을 것으로 예상되는 경우에 한하여, 사람을 대상으로 임상시험을 실시한다. 이와 같이 일련의 비임상시험 및 임상시험 결과 안전성·유효성이 확보되고 품질관리 기준이 설정되면 시판허가를 받게 되는데, 새로운 성분이 발견되고 최종 시판되기 까지 수년 또는 십수년이 소요된다. 이와 같은 신약과 동일한 의약품을 다른 회사에서 개발하고자 할 때 그 엄청난 비용과 시간을 반복투자할 필요없이 신약과 효능·효과 및 안전성이 동등함을 입증할 수 있는 방법 중의 하나가 두 제제간의 생체이용률을 비교하는 생물학적동등성시험이다.

111) 생물학적동등성시험기준(식약청고시)

2. 목적

가. 기허가 의약품과 동일한 의약품의 허가

‘89년 이후 허가된 전문의약품 신약 또는 의약품동등성확보가 필요하다고 식약청장이 지정한 의약품과 동일한 의약품을 허가받기 위해서는 기존의 대조약과 생동성시험이 요구된다.¹¹²⁾ 이렇게 대조약과 생물학적동등성을 입증한 품목은 생동성입증품목 공고리스트에 등재되며, 오리지널 의약품이 처방되었을 때, 주성분·함량·제형이 동일한 생동성입증 품목으로 대체조제 할 수 있다.

나. 허가된 의약품의 변경에 따른 품질 관리

일단 허가를 득한 의약품은 제조방법, 주성분 제조원, 제조소 등이 변경 될 수 있다. 따라서 최초 허가 사항대로 생산된 의약품과 변경에 따른 의약품간의 동일한 효과 및 안전성이 보장되는지 품질이 지속적으로 관리될 필요가 있다. 이 경우 변경 전·후간 동등성이 입증되어야 하며, 이 때, 요구되는 자료 중의 하나가 생물학적동등성시험자료이다. 모든 경우 생동성시험이 요구되는 것은 아니며, 변경 수준에 따라 비교용출시험 또는 생동성시험이 요구된다. 예를 들면, 원료약품 및 그 분량의 변경 수준이 제제의 품질의 큰 영향을 미칠 정도의 ‘E 수준’에 해당하는 경우 생동성시험을 통해 변경 전·후간의 동등성을 입증하여야 한다.

다. 생동성 재평가

과거에 생물학적동등성이 미입증된 품목에 대하여 대조약과 생동성시험을 실시하도록 하는 것으로 2007년부터 년도별로 실시의무화하고 있어, 생동성입증품목을 단계적으로 확대해 나가고 있다.

기타, 생동성시험은 의약품 개발 단계에서도 실시되는 경우가 있다. 예를 들면 치료적확증임상시험 또는 그 이전 단계에서 사용되었던 임상시험용 의약품이 제조 공정을 개발하고 개발단계에 따라 원료약품분량 및 제조방법 등이 변경되어 시판용 제품과 변경사항이 생기는 경우 임상시험에서 입증한 안전성·유효성이 시판품과 동일함을 입증하기 위해 실시하기도 한다.

112) 약사법 시행규칙(보건복지부)

3. 생물학적동등성시험 시 고려하여야 할 사항

가. 생동성시험 계획서

생동성시험을 실시하고자 하는 자는 식약청에 생동성시험 계획서를 작성하여 식약청장의 승인을 우선 받아야 한다. 의뢰자는 생동성시험 실시 기관과 계약을 체결하게 되는 데, 생동성시험 실시기관은 임상시험실시관 지정처럼 식약청장이 지정한다. 생물학적동등성시험기준 제6조에 따르면 실시기관은 시험에 필요한 시설, 장비, 인력 및 운영체계를 갖추어야 하며 요건의 적합 여부를 식약청에 검토요청을 하여 실태조사 후 적합 여부를 판정하여 공고하고 있다. 생동성시험 실시에 적합한 기관은 생동성시험 온라인정보 사이트(<http://betest.kfda.go.kr>)에서 열람할 수 있다.

생동성시험계획서 작성 시에는 해당 의약품에 대한 문헌을 검색하여 적절한 채혈 시간, 휴약기간, 분석법 및 피험자 수를 정하게 되는 데, 채혈시간은 12시점 이상으로 최고 혈중 농도(C_{max})가 도달 시간(T_{max}) 이전 시점은 2시점 이상으로 하고, 반감기의 3배 이상 시점 또는 AUC_t/AUC_{inf} 가 80% 이상이 되도록 충분한 기간 동안 채혈을 하여야 한다.

생동성시험에 있어서 1기에 복용한 약이 체내에서 모두 배설된 후 2기가 시작되는 것이 아주 중요하기 때문에 반감기의 5배 이상의 휴약기를 두어야 한다. 피험자 수는 최소 군당 12명 모집을 하게 되는데, 주성분의 특성, 탈락율 등을 고려하여 적절한 수를 모집하여야 한다.

나. 생동성시험 실시

일반적인 생동성시험의 과정은 다음과 같다.¹¹³⁾

(1) 시험에 참여할 건강한 피험자(volunteer)를 모집하여 시험의 목적 및 시험방법, 이상약물반응 발생시 피해보상 대책 등 시험내용에 대하여 충분히 설명하고 피험자의 자유의사에 의한 시험참가를 서면으로 동의 받는다. 그리고 동의자에 한하여 건강진단을 실시하여 건강상태를 확인한 후 생물학적동등성 시험을 시작한다.

(2) 피험자를 무작위로 같은 수의 두 군으로 나누어 각 군별로 대조약과 시험약을 각각 투여하도록 한다.(제1기 투약)

113) 생물학적동등성시험의 이해 2005

대조약: 신약으로 이미 허가 받은 의약품으로서 시험약과 동일한 성분을 함유한 의약품.

시험약: 제네릭 의약품으로 허가 받고자 하는 의약품

(3) 약물을 먹은 후 체내에 얼마나 흡수되었는지를 확인하기 위하여 피험자별로 일정시간마다 혈액을 채취하고 분석기기 등을 이용하여 혈액 중 약물의 농도를 분석한다.

(4) 이전에 투약한 약이 배설될 정도의 충분한 기간이 경과된 후(일반적으로 1주일), 대조약과 시험약을 바꾸어 각각 투여하고(제2기 투약)동일하게 혈액 채취 및 혈액 중 약물의 농도를 분석한다.

(5) 각 피험자별 제1기 및 제2기 투약 시 혈액 중 약물의 농도를 측정, 통계 처리함으로써 대조약과 시험약의 동등성을 평가한다.

다. 보고서 작성

보고서는 시험책임자가 작성하여, 시험의뢰자에게 송부하고 의뢰자는 이를 식약청장에게 제출하여야 한다. 보고서에는 사용한 시험약·대조약의 제조·품질에 관한자료, 비교용출 시험결과, 피험자 선정기준 및 방법, 중도탈락 사유, 증례기록서, 시험방법, 검체처리 및 분석방법, 심사위원회 기록서, 의약품 수불현황, 신뢰성보증확인서 등의 내용이 포함되어야 한다. 아울러 분석 자료의 경우에는 분석기기 상의 컴퓨터 파일도 제출하여 분석결과가 재현될 수 있도록 해야 한다.¹¹⁴⁾

참고문헌

가교자료평가가이드라인, 식품의약품안전청 의약품안전국 (2008))

생체이용률에 미치는 음식물 영향 및 식후 생물학적동등성시험 가이드라인, 국립독성연구원 생물측정과 (2005)

용량-반응시험의 설계 및 평가를 위한 가이드라인, 식품의약품안전청 의약품안전국

114) 생물학적동등성시험기준 해설서 (2008)

- (2008)
- 의약품 임상시험 관리기준 중 (식약청 고시) 의약품 임상시험 관리기준 해설서, 식품의약품안전청 의약품안전국 (2008)
- 의약품 우수심사기준, 식품의약품안전청 의약품안전국 (2010)
- 임상시험의 전반적인 고려사항, 식품의약품안전청 생물약품평가부 (2004)
- 임상시험용의약품의 품질평가 가이드라인, 식품의약품안전청 의약품안전국 (2007)
- 임상시험용 생약(한약)제제의 품질평가 가이드라인, 식품의약품안전청 의약품안전국 (2008)
- 임상시험에 사용되는 의약품 GMP 가이드라인, 식품의약품안전청 의약품안전국 (2007)
- '09년도 의약품등 임상시험 관리 기본계획, 식품의약품안전청 의약품안전국 (2009)
- ICH Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products (2003)
- ICH Q1C Stability Testing: Requirements for New Dosage Forms (1996)
- Ivana I, Ljiljana Z, Mira Z. A stability indicating assay method for cefuroxime axetil and its application to analysis of tablets exposed to accelerated stability test conditions. J Chromatogr A. 1119(1-2):209-215. (2006)

제6장
국제공동기술문서
작성

제6장 국제공통기술문서 작성

의약품 국제공통기술문서(CTD, Common Technical documents)는 2001년 의약품 규제조화국제회의¹¹⁵⁾(ICH)에서 합의한 통일화된 표준문서양식으로, 각국의 규제당국에 제출되는 서류의 양식을 통일화함으로써 불필요한 서류편집 작업을 줄이고 규제당국자들의 자료검토를 촉진시키며 신청회사와 규제당국자간의 의사소통을 원활하게 함을 주 목적으로 하고 있다. CTD는 허가신청시 제출자료의 구성을 나타낸 것으로 자료양식 및 순서에 관한 지침으로 허가신청시 요구되는 시험의 범위를 언급하는 것은 아니다.

본 장에서는 국내에서도 신약 경우 품목허가신청시 CTD에 따른 작성이 요구되고 있으므로, 작성자(민원인)의 이해를 돕기 위하여 CTD에 대한 전반적인 소개 및 CTD 도입에 대한 국내외 현황, CTD 작성방법에 대한 가이드를 제공하고자 한다.

115) 의약품규제조화국제회의(ICH, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) 미국, 일본, 유럽연합의 규제당국과 각 제약단체 6개 기관으로 구성되어 1990년 4월부터 시작되었다. ICH 활동의 목표는 의약품의 등록에 필요한 기술적인 가이드라인과 요건을 해석하고 적용하는 데 한 단계 높아진 조화를 도모함으로써 신약의 연구 및 개발 단계에서 수행된 시험을 반복할 필요를 줄이기 위한 것이라고 밝히고 있다. 또한 의약품의 품질(Quality), 안전성(Safety) 및 유효성(Efficacy), 그리고 규제적인 의무사항에 대한 안전장치를 유지함으로써 공공보건을 보호하도록 하는 것을 목적으로 하고 있다.

제1절 의약품국제공통기술문서(CTD)의 배경

1. CTD 도입의 필요성

CTD는 허가신청시 제출자료의 구성을 국제적으로 통일화한 것으로 자료개요와 자료양식 및 순서에 관한 지침을 말한다. CTD는 각국의 허가 신청서류의 기술적 보고서의 구성과 요약과 표에 대한 각 허가당국에 대해 별도의 허가신청자료집을 만들고 편집하는 것을 피하기 위하여 이 모든 지역에서 받아들일 수 있는 국제공통 기술문서의 양식에 대해 조화를 이루어 낸 결과이다.

국가마다 개별적으로 자료를 작성하지 않고 동일한 자료 및 서식으로 신청할 수 있어 국내 신약개발의 국제화를 촉진하고, 외국 신약의 국내 허가신청 준비기간을 단축할 수 있게 된다.

CTD는 어디까지나 “형식”에 대한 규정으로 CTD에 항목이 있다고 하여 해당자료를 반드시 제출해야 하는 것은 아니다. 각 의약품의 특성에 따라 제출해야 하는 자료의 요건은 ICH의 다른 품질, 안전성, 유효성 가이드라인에서 규정하고 있다. 비임상 요약 및 임상 요약의 경우 필요에 따라 약간의 변경가능성은 있으나 CTD의 기본 취지상 CTD에서 규정한 번호체계 및 형식은 원칙적으로 변경할 수 없다.

2. 외국의 CTD 도입현황 및 국내현황

외국의 CTD 도입현황을 살펴보면 ICH 국가인 유럽, 일본과 ICH의 observer로서 참석하고 있는 캐나다, 스위스, 호주의 경우 CTD가 허가신청시 의무사항이며 미국에서는 권장사항이기는 하나 미국이라는 국가의 특성상 권장사항(highly recommend)은 매우 특별한 사유가 없는 한 지켜야 하는 의무사항이라고 보고 있다. 동남아 국가들의 연합체인 ASEAN에서도 2009년 1월부터 도입하였다. 우리나라에서는 의약품 시장의 세계화에 발맞추고자 2009년 3월 신약에 CTD를 도입하였고 CTD 체계에서 제출자료에 대한 규정 및 가이드라인을 단계적으로 마련한 바 있다. 식약청은 CTD의 원활한 정착을 위하여 2008년 8월 14일 「의약품등의품목허

가·신고·심사규정」(식약청고시 제2008-56호)에 [별표3] 의약품 국제공통기술문서 작성법을 추가 반영하여 개정고시 하였다.

[표 7-1] 외국에서의 CTD 도입현황

국가	현황
EU, 일본, 호주, 캐나다, 스위스	의무
미국, 아세안	권고
한국(2009.3)	신약 의무

[표 7-2]. 외국에서의 신약, 자료제출의약품 및 제네릭의약품중 CTD적용범위

		유럽	미국	일본
신약		제출의무	제출권고	제출의무
신약(생물학적제제)		제출의무	제출권고*	제출의무
자료제출 의약품	새로운 효능군의약품	제출의무	제출권고	제출의무
	새로운 용법용량의약품	제출의무	제출권고	제출의무
	새로운 투여경로의약품	제출의무	제출권고	제출의무
제네릭의약품		제출의무	제출권고	포함되지 않음
OTC		제출의무	제출권고	포함되지 않음

*혈액 및 혈액제제 제외

3. 국제공통기술문서의 원칙

국제공통기술문서 전반에 걸친 정보의 배열은 자료 검토를 용이하게 하고 심사자가 신청내용의 신속한 이해를 돕기 위해 모호해서는 안 되며 명료해야 한다.

문서의 본문과 표는 A4용지(EU, 일본 및 한국) 및 8.5"×11" 용지(미국)에 인쇄될 수 있도록 여백을 주어 준비되어야 한다. 제본시 내용이 가려지지 않도록 왼쪽 여백을 충분히 주어야 한다. 본문과 표를 위한 글꼴 크기는 복사 후에도 쉽게 읽을 수 있는 스타일과 크기이어야 한다. 영문의 경우에는 Times New Roman의 12포인트(한글의 경우는 신명조, 12포인트)로 서술적 내용을 기술하도록 권고한다. 모든

페이지에 페이지 번호를 기재한다. 각 부(module) 내에서 이용되는 머리글자 또는 약어는 도입 부분에서 정의하여야 한다.

제2부 기재시 제3부, 제4부, 제5부의 각 제출자료와의 관련사항을 분명히 하며, 제2부는 제출시 한글로 작성하는 것을 원칙으로 한다. 다만, 표 등에 대해서는 원문이 영어로 기재된 것은 영문으로 기재할 수 있다. 제3부, 제4부 및 제5부는 원문이 영어로 기재된 것이면 원문을 제출해도 되며, 제3부, 제4부 및 제5부는 원문이 영어로 된 것에 대해서는 한글요약문을 제출할 필요는 없다.

- 종이 : A4 (210 × 297 mm), 세로방향
- 여백 : 위쪽 20mm, 아래쪽 15mm, 오른쪽 30mm, 왼쪽 30mm, 머리말 15mm, 꼬리말 15mm
- 줄 간격 : 160%
- 글꼴 : 한글은 신명조, 12 포인트
영문은 Times New Roman, 12포인트
- 행의 정돈 : 양쪽정렬,
- 페이지 수 : 오른쪽 바닥

참고문헌은 “생물의학잡지에 투고하기 위한 통일 논문 규정: The Uniform Requirements for Biomedical Journals, International Committee of Medical Journal Editors(ICMJE)” 및 “케미칼 어브스트랙트 : Chemical Abstract”의 최신판에 제시된 방법에 따라 인용되어야 한다. ICMJE는 최초의 생물의학잡지에 투고하기 위한 통일 논문규정은 벤쿠버 그룹에 의해 작성되어 1979년에 공표되었다. 참고문헌을 인용하는 세부내용을 아래사항을 참고한다.

- 문헌은 본문 중 인용한 순서에 따라 아라비아 숫자로 다음과 같이 일련번호를 붙인다. (예) Vane[1]은
- 문헌약자는 Chemical Abstracts(C.A.)에 따른다.
- 문헌란의 저자명은 여럿일 경우라도 등, et al.로 생략하지 말고 전부 기입한다.
- 인용문헌은 저자명, 논문제목, 저널명, 년도, 발행권수, 페이지수 순서로 기재한다.

(예시)

- 1) Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231(25):232-235.
- 2) Needleman P, Turk J, Jakschik BA, Morrison AR, Lefkowitz JB. Arachidonic acid metabolism. *Annu Rev Biochem* 1986;55:69-102.

제2절 국제공통기술문서의 구성 및 상세

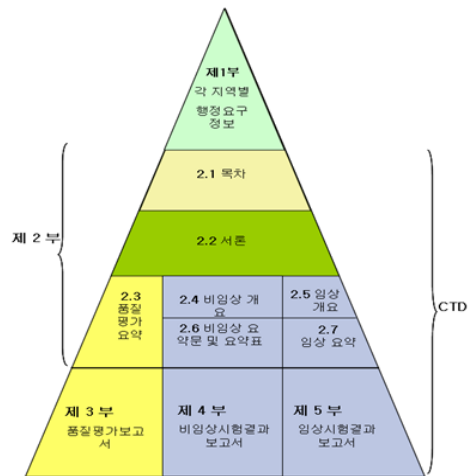
1. CTD의 구성

CTD는 제출서류의 종류에 따라 분류하였으며, 서류를 큰 묶음으로 하여 구성단위별로 나눈 것을 모듈(부)이라고 한다. CTD의 모듈은 5개 항목으로 구성되어 있으며, 이 모듈을 「의약품의품목허가·신고·심사규정」에서는 제1부, 제2부, 제3부, 제4부, 제5부로 구분하였다. 제1부는 국가에 따라 다를 수 있으나, 제2, 3, 4, 5부는 모든 국가에 공통적으로 적용된다.

국제공통기술문서의 전체적인 구성은 [표 7-3] 및 [그림 7-1]과 같다.

[표 7-3] CTD의 구성

모듈	내용
제1부	신청내용 및 행정정보
제2부	자료 개요 및 요약
	2.1 목차
	2.2 서론
	2.3 품질평가요약
	2.4 비임상자료개요
	2.5 임상자료개요
	2.6 비임상자료 요약문 및 요약표
2.7 임상자료 요약	
제3부	품질평가자료
제4부	비임상시험자료
제5부	임상시험자료



[그림 7-1] CTD 개요도

2. 제1부 신청내용 및 행정정보 등

제1부는 각 국의 허가신청서를 포함하여 특허정보, 제품개요 등 전반적인 정보를 제공하며, 우리나라가 다른 나라들과 다르게 요구하는 문서를 포함한다. 이 부분의 내용과 양식은 각 나라의 규제당국기관에 의해 결정되어 진다. 예를 들어 우리나라에서의 고유 신청양식 등이 해당되며, 국내 「의약품의품목허가·신고·심사규정」에

서는 허가신청서 사본, 허가신청자료의 수집·작성업무를 총괄하는 책임자에 대한 정보, 외국에서의 사용현황 및 유사제품과의 비교검토, 제조 및 판매증명서 등 행정자료 등 허가신청사항 및 심사시 참고자료 등을 포함하고 있다.

미국, 유럽, 일본에서 현재 모듈1에 제출하도록 요구되는 내용을 살펴보면 신청서, 제출자료목록, 특허정보 등 각 국가의 제도에 의한 행정문서, 유사제품과의 비교와 같이 검토시 참고사항, GLP(Good Laboratory Practice), GCP(Good Clinical Practice) 등 각종 증명서와 허가신청사항이 주 내용이다.

3. 제2부 CTD의 자료개요 및 요약

제2부는 CTD 도입으로 인해 고시개정전과 달리 새롭게 제출하여야 하는 자료로서 모듈3의 품질평가자료, 모듈4의 비임상자료, 모듈5 임상자료의 개요 및 요약자료이다. 미국을 제외한 대부분의 국가에서 모듈2는 의약품 허가당국 검토의 기본자료로서 심사결과를 요약한 검토요약서(review summary)도 모듈2를 근거로 하여 작성되었다. 기준 및 시험방법을 단독으로 심사의뢰시에는 제2부 자료전체자료와 제3부 자료를 제출하도록 한다. 제2부가 영어로 작성이 되어 있는 경우 2.2 서론, 2.3부 품질평가자료를 번역자료로 제출하도록 한다. 단 제2부 자료가 원문이 영어가 아닌 외국어로 작성된 경우 영어로의 번역자료가 제출되어야 한다. 안전성·유효성심사를 단독으로 심사의뢰시에는 제2부 자료전체와 제4부, 제5부자료를 제출하도록 한다. 제2부가 영어로 작성이 되어 있는 경우 2.2 서론, 2.4 ~ 2.7 비임상 및 임상 시험자료 개요 및 요약자료를 번역자료로 제출하도록 한다.

제2부는 다음과 같은 순서로 7개 항목으로 구성된다.

- 2.1 목차
- 2.2 서론
- 2.3 품질평가자료 요약
- 2.4 비임상시험자료 개요
- 2.5 임상시험자료 개요
- 2.6 비임상시험자료 요약문 및 요약표
- 2.7 임상시험자료 요약

모듈 2의 전반적인 구성을 [표7-4]로 보면 아래와 같다.

[표 7-4] 모듈 2 전반구성

2.1 목차		
2.2 서론(1쪽)		
품질(Q)	비임상(S)	임상(E)
2.3 품질평가 요약 (40쪽)	2.4 비임상자료 개요 (30쪽)	2.5 임상자료 개요 (30쪽)
2.3.S 원료의약품	2.6 비임상자료 요약/ 요약표 (100-150쪽)	2.7 임상자료 요약 (50-400쪽)
2.3.P 완제의약품		

각 항목별로 기술하여야 하는 내용에 대하여 살펴보면 다음과 같다.

2.1. 목차

제2부에 포함되는 목차는 제2부 뿐만 아니라 제3부에서 제5부의 내용을 모두 포괄해야 하며 일반적으로 3단계(예를 들어 2.3.S) 또는 4단계(예를 들어 2.3.S.1)까지 기재한다.

2.2. 서론

서론은 1쪽 이내로 해당약품이 속하는 약리학적 분류, 작용기전, 임상개발과정, 예상 효능효과 등을 기술하여 심사자가 자료검토를 시작하기 전에 의약품에 대한 대략적인 이해를 할 수 있도록 한다.

2.3. 품질평가요약

품질평가 요약은 제3부의 내용범위 및 흐름과 동일하게 요약한 자료이다. 이때 제3부 및 다른 파트에 해당하는 내용은 포함하지 않는다. 정해진 분량 안에 제3부 내용을 요약해야 하기 때문에 주요 항목 위주로 설명하고, 구체적인 자료는 제3부 등을 상호참조하도록 한다. 기술자료의 요건이 국내 및 ICH 등 다른 가이드라인을 벗어나는 경우 심사를 위해 고려해야 하는 사항은 그 사유를 포함하여 제3부 뿐만 아니라 제2부에서도 모두 기술하여야 한다.

품질평가요약은 「2.2 서론」과 별도로 서론이 다시 첨부된다. 이는 품질부분만을 검토하는 심사자가 해당 의약품의 품질을 잘 이해할 수 있도록 하기 위함이다. 전체 서론과 유사하게 명칭, 회사명, 제형, 함량, 투여경로, 신청 효능효과 등 간단한 소개의 내용이 포함된다.

제2부에 제출되는 요약의 분량은 대략 정해져 있어서 좀 더 상세한 자료는 제3, 4, 5부에 포함되고 제2부는 정해진 분량을 넘지 않도록 요약되어야 한다.

2.4. 비임상자료 개요

비임상시험 개요에서는 공통기술문서에 있는 정보를 통합하여 전반적으로 분석한 내용을 제공하여야 한다. 일반적으로 비임상시험 개요는 30쪽을 넘지 않아야 한다. 비임상시험개요에서는 의약품의 약리학적, 약동학적 및 독성학적 심사에 대한 통합적이고 비판적인 평가를 제시하여야 한다. 시험 수행에 대한 해당 지침이 있다면 이들을 고려하여야 하며, 지침과 맞지 않는 부분이 있는 경우 고찰하여 그 타당성을 입증하여야 한다. 비임상시험 전략에 대해 고찰하고 타당성을 입증하여야 한다. 새로운 첨가제를 함유한 제품의 경우, 첨가제에 대한 안전성 평가 자료를 제출하여야 한다.

2.5. 임상자료 개요

임상개요의 목적은 국제공통기술문서에 포함된 임상시험성적의 중요한 분석결과를 제공하는데 있다. 임상개요는 임상요약과 각각의 임상시험결과보고서(ICH E3) 및 기타 관련 보고서에서 제공되는 신청 자료를 전반적으로 분석한 내용을 제공하여야 한다. 임상개요는 주로 허가당국이 승인신청자료 내의 임상에 관한 자료를 심사할 때에 이용되는 것이다. 또한 임상 이외의 분야를 심사하는 허가당국의 심사자에게 있어 임상에 관한 정보를 총괄적으로 얻는데 있어서도 유용한 자료가 될 수 있다. 임상개요는 신청의약품의 개발 계획과 시험결과의 강점과 한계를 제시해야 하고, 목적으로 하는 적응증에 있어서 유익성과 위험성을 분석해 시험 결과가 허가 기재사항중의 중요한 부분을 어떻게 뒷받침하는지를 설명하여야 한다.

임상개요는 보통 짧은(30페이지 정도) 문서이지만 신청 서류의 복잡한 정도에 따라 다를 수 있다.

2.6. 비임상자료 요약문 및 요약표

「항목 2.6」은 신청자가 비임상 약리, 약동학 및 독성시험 요약문을 적절한 양식에 작성할 수 있도록 돕는 것을 목적으로 한다. 「항목 2.6」은 어떠한 시험이 요구되는지를 제시하는 것이 아니라, 단지 수행한 시험 결과를 기재하기 위한 적절한 형식을 제시하는 것이다.

‘비임상시험 요약문’ 부분의 순서와 목차는 아래에 설명하였다. 「항목 2.6」에서 모든 가능성을 포함할 수 없으므로, 일반적인 상식과 식약청의 요구사항에 대해 명확하게 파악하는 것이 요약문을 작성하는데 있어 가장 중요하다. 따라서 신청자는 결과의 이해와 평가를 돕기 위해 필요하다면 가장 이해가 쉽도록 양식을 변경할 수 있다.

2.7. 임상자료 요약

임상요약의 목적은 국제공통기술문서의 모든 임상시험성적을 자세하고 사실에 입각하여 요약을 제공하는 것이다. 본 항에서는 ICH E3에서 말하는 “임상시험결과보고서”에서 얻어진 정보, 즉 제5부에 포함되어 있는 보고서를 이용하여 복수시험에서 중복되는 병합해석 또는 메타분석에서 얻어진 정보, 다른 지역에서 판매되고 있는 시판후 보고서를 포함한다. 이 문서의 시험결과에 대한 비교분석은 실제 관찰자료에 입각하여야 한다. 반면에 임상개요는 임상에서 얻어진 정보 및 기존 치료법 안에서 해당 의약품의 위치에 관한 고찰을 포함해 임상시험 계획과 그 결과에 관한 중요한 해석을 제공하는 것이다.

임상요약의 길이는 전달하는 정보에 따라 다를 수 있으나, 일반적으로 50페이지에서 400페이지 사이가 되는 것이 좋다

ICH 가이드라인과 다른 부분이 있다면 가교자료 항목(2.7.R)을 신설한 것이다. 외국 개발 신약의 경우 가교자료를 이 항목에 포함시킨다. 우리나라의 경우 가교자료 위치는 항목 「2.7 R 가교자료」에 위치하여야 한다. 「2.7 R 가교자료」항목에 가교시험, 다른 외국임상시험, 기타 정보를 고찰하여 작성된 가교자료설명서가 위치하여야 하며, 가교임상시험 결과보고서는 항목 「5.3.5 유효성 및 안전성 시험보고서」의 적절한 곳에 포함하여야 하며, 항목 2.7 R의 가교자료설명서는 항목 5.3.5를 상호 참조하여야 한다.

4. 제3부(품질평가자료)

제3부에서는 원료의약품 및 완제의약품의 품질(Quality)에 관한 자료 및 안정성시험자료를 포함하고 있다. 안정성자료의 경우 허가심사규정 제정고시 전에는 「의약품등의안전성유효성심사에관한규정」에 따라 제출되던 서류이지만 제정고시 이후에는 제3부 품질평가자료에 포함시켜 제출하여야 한다.

5. 제4부(비임상시험자료)

제4부는 허가당국에 제출할 신청서류를 위한 공통기술문서에 있는 비임상(Non-Clinical)시험 자료의 구성에 대해 합의된 양식을 제공한다. 현재 안전성유효성 심사자료중 '약리작용에 관한 자료' 및 '독성에 관한 자료'가 이에 해당한다.

비임상부분에서 정보의 나열순서가 고시 개정전과 달리 약리시험(1차 및 2차 효력시험, 안전성약리시험, 약력학적약물상호작용), 비임상 약동학시험(흡수분포대사배설시험), 독성시험 순으로 요약하도록 되었다. 가능하면 시험관내시험을 생체내시험보다 먼저 기재하고, 동물 종의 경우 마우스, 랫드, 햄스터, 토끼, 개, 영장류 등 순서로 나열하도록 되었다. 또한 비임상 약동학시험에서 분석방법의 검출한계 및 정량한계를 포함한 생체시료에 대한 분석법을 간단하게 기술하고 가능하면 분석방법에 대한 밸리데이션 자료와 생체시료의 안정성에 대한 자료를 검토한다.

6. 제5부(임상시험자료)

허가신청 서류의 작성과 그 심사가 원활히 행해지도록 또 자료를 완전한 것으로 하기 위해 임상시험자료 및 관련 정보를 일정한 순서로 배열할 것을 제시한다. 자료배열은 시험의 주된 목적에 의해 결정하며, 각 자료는 하나의 항에만 첨부하며 복수 목적인 경우에는 첨부를 반복하지 않으면 관련항을 인용한다. 제5부에는 생물약제학, 약동학, 약력학, 안전성 및 유효성 임상시험, 시판후 경험의 순서로 개별 임상시험 보고서가 요약된다.

제2부 임상 개요 및 요약에서는 유효성 및 안전성을 별도의 항목으로 요약했으나, 제5부에서는 각 개별임상시험보고서에 유효성 및 안전성 내용이 각각 포함되게 된다. 인용된 참고문헌들은 제5부에 첨부하거나 검토자의 요청시 제공 가능하여야 한다.

제3절 국내 CTD 도입으로 인한 변화

CTD 도입은 심사자에게는 심사업무의 효율성을 높이고 국내 제약업계에는 해외 개발 허가등록시 이중작업을 단일화함으로써 제약산업 경쟁력을 강화하고 해외진출 활성화에 기여하기 위한 것이다. 이에 식약청은 2006년 CTD 모듈중 품질편 가이드라인(안) 마련을 시작으로, 2007년에는 비임상 및 임상부분 가이드라인(안)을 마련하여 2008년 확정하였다.

이후 CTD 시행을 제도적으로 뒷받침하고자 2008년 8월 14일에 기존의 허가 심사의 핵심규정인 「의약품·의약외품의 제조·수입 품목허가신청(신고)서 검토에 관한 규정」, 「의약품등 안전성·유효성심사에 관한 규정」 및 「의약품등 기준및 시험방법검토의뢰서심사에 관한규정」을 통합하여 「의약품등의 품목허가·신고·심사규정」이 제정되어 구체적인 시행방안을 마련하였다. 이 제정고시로 신약은 CTD 양식으로 제출이 의무화되었다.

2008년 이후 고시개정의 가장 큰 변화는 단연 CTD도입으로 인한 제2부의 자료이다. 제2부는 각각 품질, 비임상, 임상에 관한 시험결과보고서에서 얻어진 사실에 입각하여 요약의 형태로 제공하는 부분이다. 그 외 추가된 자료는 다음과 같다.

- 원료의약품·완제의약품의 용기 및 포장에 관한 자료
- 기타독성시험으로 작용기전 독성, 대사물, 불순물에 대한 독성시험자료
- 비임상 약물상호작용에 관한 자료
- 비임상 약동학시험 및 임상의 생물약제학시험에서 분석방법과 밸리데이션 보고서의 제출
- 여러 임상시험에서 중복되는 통합분석 또는 메타분석에서 얻어진 정보
- 다른 지역에서 판매되고 있는 시판후 보고서

이들의 변화된 내용을 일목요연하게 정리하였다. 아래 표는 국내 심사자료와 CTD 자료를 비교한 것으로 「의약품의품목허가·신고·심사규정」[별표4]에서 참고할 수 있다.

심사자료의 종류(제5조 관련)	국제공통기술문서의 제출자료(제6조 관련)
1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료	제1부(신청내용 및 행정정보)
	1.2. 제조판매품목허가신청·신고서 또는 수입 품목허가신청·신고서 사본
	1.3. 품목허가신청·신고 자료의 수집·작성업무를 총괄하는 책임자에 대한 정보 및 진술·서명 자료
	1.4. 품목허가신청·신고 자료의 번역 책임자의 진술 및 서명 자료(외국어 자료에 한함)
	1.7. 약사법 시행규칙 제24조제1항에 의한 제출자료
	1.8. 자료사용 허여, 양도·양수 계약서, 위·수탁계약서 등 증명서류(해당되는 경우에 한함)
	1.9. 비임상시험, 임상시험 등 자료제출 증명서(해당되는 경우에 한함)
	1.10. 첨부문서(안)
	1.11. 기타
	2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
가. 원료의약품에 관한 자료	제3부(품질평가자료)
1) 구조결정에 관한 자료	3.2.S 원료의약품
2) 물리화학적 성질에 관한 자료	3.2.S.1 일반정보
	3.2.S.1.1 명칭
	3.2.S.1.2 구조
	3.2.S.1.3 일반적 특성
	3.2.S.3. 특성
	3.2.S.3.1 구조 및 기타특성
	3.2.S.3.2 순도
3) 제조방법에 관한 자료	3.2.S.2.제조
(약사법 시행규칙 제24조제1항제7호에 의한 신고대상원료의약품의 경우 첨부자료)	3.2.S.2.1 제조자
	3.2.S.2.2 제조공정 및 공정관리
	3.2.S.2.3 원료관리

심사자료의 종류(제5조 관련)	국제공통기술문서의 제출자료(제6조 관련)
	3.2.S.2.4 주요공정 및 중간체관리
	3.2.S.2.5 공정밸리데이션 및 평가
	3.2.S.2.6 제조공정개발
4) 자사기준 및 시험방법	3.2.S.4. 원료의약품의 관리
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거 자료	3.2.S.4.1 기준
6) 시험성적에 관한 자료	3.2.S.4.2 시험방법
	3.2.S.4.3 시험방법의 밸리데이션
	3.2.S.4.4 배치분석
	3.2.S.4.5 기준설정근거
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료	3.2.S.5. 표준품 또는 표준물질
8) 용기 및 포장에 관한 자료	3.2.S.6. 용기 및 포장
나. 완제의약품에 관한 자료	3.2.P 완제의약품
1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료	3.2.P.1 완제의약품의 개요와 조성
2) 제조방법에 관한 자료	3.2.P.2 개발경위
	3.2.P.2.1 완제의약품의 조성
	3.2.P.2.1.1 원료의약품
	3.2.P.2.1.2 첨가제
	3.2.P.2.2 완제의약품
	3.2.P.2.2.1 제제개발
	3.2.P.2.2.2 과다투입량
	3.2.P.2.2.3 물리화학적 및 생물학적 특성
	3.2.P.2.3 제조공정 개발
	3.2.P.2.4 용기 및 포장
	3.2.P.2.6 적합성
(약사법 시행규칙 제23조제1항제6호에 따른 의약품 제조 및 품질관리 실시사항에 관한 자료)	3.2.P.3 제조
	3.2.P.3.1 제조자
	3.2.P.3.2 배치조성
	3.2.P.3.3 제조공정 및 공정관리
	3.2.P.3.4 주요공정 및 반제품 관리
	3.2.P.3.5 공정밸리데이션 및 평가

심사자료의 종류(제5조 관련)	국제공통기술문서의 제출자료(제6조 관련)
	3.2.P.4 첨가제의 관리
	3.2.P.4.1 기준
	3.2.P.4.2 시험방법
	3.2.P.4.3 시험방법의 밸리데이션
	3.2.P.4.4 기준설정근거
	3.2.P.4.5 사람 또는 동물 유래 첨가제
	3.2.P.4.6 새로운 첨가제
3) 자사기준 및 시험방법	3.2.P.5 완제의약품의 품질관리
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거 자료	3.2.P.5.1 기준
6) 시험성적에 관한 자료	3.2.P.5.2 시험방법
	3.2.P.5.3 시험방법의 밸리데이션
	3.2.P.5.4 뱃치분석
	3.2.P.5.5 불순물의 특성
	3.2.P.5.6 기준설정근거
	3.2.P.2.5 미생물학적 특성
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료	3.2.P.6 표준품 또는 표준물질
8) 용기 및 포장에 관한 자료	3.2.P.7 용기 및 포장
3. 안정성에 관한 자료	
가. 원료약품	3.2.S.7. 안정성 자료
나. 완제의약품	3.2.P.8. 안정성 자료
4. 독성에 관한 자료	제4부 비임상시험자료(독성시험)
	4.2.3 독성시험
가. 단회투여독성시험자료	4.2.3.1 단회투여독성시험
나. 반복투여독성시험자료	4.2.3.2 반복투여독성시험
다. 유전독성시험자료	4.2.3.3 유전독성시험
라. 생식발생독성시험자료	4.2.3.5 생식·발생독성시험
마. 발암성시험자료	4.2.3.4 발암성시험
바. 기타독성시험자료	4.2.3.7 기타 독성시험
1) 국소독성시험(국소내성 시험포함)	4.2.3.6 국소내성시험
2) 의존성	4.2.3.7.4 의존성

심사자료의 종류(제5조 관련)	국제공통기술문서의 제출자료(제6조 관련)
3) 항원성 및 면역독성	4.2.3.7.1 항원성시험
	4.2.3.7.2 면역독성시험
4) 작용기전	4.2.3.7.3 작용기전 독성시험
5) 대사물	4.2.3.7.5 대사물
6) 불순물	4.2.3.7.6 불순물
7) 기타	4.2.3.7.7 기타
5. 약리작용에 관한 자료	제4부 비임상시험자료(약리시험)
	4.2.1 약리 시험
가. 효력시험자료	4.2.1.1 1차 효력시험
	4.2.1.2 2차 효력시험
나. 일반약리시험자료 또는 안전성 약리시험자료	4.2.1.3 안전성약리시험
	4.2.1.4 약력학적 약물상호작용
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자 료	4.2.2 약동학 시험
1) 분석방법과 밸리데이션 보고서	4.2.2.1 분석방법과 밸리데이션 보고서
2) 흡수	4.2.2.2 흡수
3) 분포	4.2.2.3 분포
4) 대사	4.2.2.4 대사
5) 배설	4.2.2.5 배설
라. 약동학적 약물상호작용 등	4.2.2.6 약동학적 약물상호작용(비임상)
	4.2.2.7 기타 약동학시험
6. 임상시험성적에 관한 자료	제5부 임상시험자료
가. 임상시험자료집	
1) 생물약제학 시험보고서	5.3.1 생물약제학 시험보고서
2) 인체시료를 이용한 약동학과 관 련된 시험 보고서	5.3.2 인체시료를 이용한 약동학과 관련된 시 험 보고서
3) 약동학(PK) 시험보고서	5.3.3 약동학(PK) 시험보고서
4) 약력학(PD) 시험 보고서	5.3.4 약력학(PD) 시험 보고서
5) 유효성과 안전성 시험 보고서	5.3.5 유효성과 안전성 시험 보고서
6) 시판후 사용경험에 대한 보고서	5.3.6 시판후 사용경험에 대한 보고서

심사자료의 종류(제5조 관련)	국제공통기술문서의 제출자료(제6조 관련)
7) 증례기록서 양식과 개별 환자 목록	5.3.7 증례기록서 양식과 개별 환자 목록
나. 가교자료	
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료	1.5. 외국에서의 사용 상황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료	1.6. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

이런 규정의 변화 및 가이드라인을 참고하도록 권고하고 있으나 국내 제약업체의 경우 그동안 CTD 도입에 대해 적극적으로 대처하지 못하고 있는 실정이다. 이에 2009년 국내 기업의 CTD의 작성능력을 배양하기 위해 “의약품 국제공통기술문서 작성방법”에 대하여 사례를 중심으로 제시하면서 보다 구체적이고 세부적인 해설서를 마련하였다. 본 해설서는 우리나라 민원정보공개가 어려운 상황을 대신하여 일본의 의약품의료기기 종합기구(PMDA) 홈페이지에 공개된 CTD중 제2부를 바탕으로 해설되었다. 일본에서 가장 최근에 허가된 신약 5개를 중심으로 해설하였으며, 이중 국내에서 허가된 신약 세레록시브를 기본 사례로 선정하여 제2부 전문을 번역하여 부록으로 제공하였으므로 작성에 많은 도움일 될 것으로 기대한다.

CTD 관련 규정, 가이드라인, 해설서를 정리하면 아래와 같으며 아래 식약청의 홈페이지에서 검색할 수 있다.

규정

- 의약품의품목허가·신고·심사규정 식약청고시 제2008-56호, 2008. 8. 14. [별표3] 및 [별표4]

가이드라인

- 의약품 국제공통기술문서 작성 가이드라인-모듈 3 품질 (2008)
- 의약품 국제공통기술문서 작성 가이드라인(안)-모듈 4 안전성 (2007)
- 의약품 국제공통기술문서 작성 가이드라인(안)-모듈 5 유효성 (2007)

해설서

- 의약품 국제공통기술문서 작성방법중 제1부에 대한 해설서 (2009)
- 의약품 국제공통기술문서 작성 가이드라인 해설서 - 모듈 3 품질 (2008)
- 의약품 국제공통기술문서 작성방법 중 비임상 부분에 대한 해설서 (2009)
- 의약품 국제공통기술문서 작성방법 중 임상부분에 대한 해설서 (2009)

ICH 가이드라인 M4 : The Common Technical Document

- ICH guideline M4(R3) : Organisation (2002)
- ICH guideline M4 : General Questions and Answers (R3) (2004)
- ICH guideline M4Q(R1) : Quality (2002)
- ICH guideline M4 : Quality Questions and Answers (R1) (2003)
- ICH guideline M4S(R2) : Safety (2002)
- ICH guideline M4 : Safety Questions and Answers (R4) (2003)
- ICH guideline M4E(R1) : Efficacy (2002)
- ICH guideline M4 : Efficacy Questions and Answers (R4) (2004)
- ICH guideline eCTD (2008)

참고문헌

- 의약품 국제공통기술문서 작성실무, 한국제약협회, 식품의약품안전청 용역연구사업 (2008)
- 장정윤, 임화경, 김희성, 진선경, 김지영, 정신애, 최돈웅, 의약품등 국제공통기술문서 작성방법 해설서, FDC 법제연구 4(1·2):75-80 (2009)
- 장정윤, 이제는 CTD의무화에 준비할 때, KAPSA letters, Vol 11(1) (2007)
- 최돈웅 등, CTD 도입을 위한 의약품 평가지침 마련 (Ⅲ), 식품의약품안전청 자체연구보고서 (2008)
- PMDA의 신약 승인심사 정보 사이트 :
http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku_index.html.

부 록

부록(1) 유용한 사이트

분야	기관/학회	웹 사이트의 주소(URL)	주요 정보
국제기구	ICH	http://www.ich.org	의약품 규제조화 국제회의
	WHO	http://www.who.int	세계보건기구
	ISPE	http://www.pharmacoepi.org	International Society of Pharmacoeconomics and Epidemiology
약전	일본약전(JP)	http://jpdb.nihs.go.jp/jp http://jpdb.nihs.go.jp/jp15e	일본약전 영문판 제공
	미국약전(USP)	http://www.usp.org	
	영국약전(BP)	http://www.pharmacopoeia.co.uk	
	유럽약전(EP)	http://www.edqm.eu/site/European-Pharmacopoeia-1401.html	
	독일약전(DAB)	http://www.bfarm.de/cln_103/DE	
	프랑스약전(FP)	www.moniteurpharmacie.presse.fr	
의약품집	미국의약품집(PDR)	http://www.pdr.net	미국 의약품집
	일본의약품집		
	영국의약품집(ABPI)	http://www.medicines.org.uk	
	독일의약품집(ROTE LISTE)	http://www.rote-liste.de	
	프랑스의약품집(VIDAL)	http://www.vidal.fr	
	이탈리아의약품집	http://www.informatorefarmaceutico.it	
	스위스의약품집	www.kompendium.ch	
규제당국 식품의약품 안전청	캐나다의약품집(CPS)		
	식품의약품안전청	http://www.kfda.go.kr	
	의약품전자민원	http://ezdrug.kfda.go.kr	
	온라인복약 정보방	http://medication.kfda.go.kr	
	생동성시험 정보방	http://betest.kfda.go.kr	생동성시험에 대한 최신정보
	의약품 첨가제	http://addrug.kfda.go.kr	의약품에 사용되는 첨가제 정보
	임상시험 정보방	http://clinicaltrials.kfda.go.kr	
식품의약품 안전평가원	항암제 정보방	http://rndmoa.kfda.go.kr/anticancer	
	식품의약품안전평가원	http://www.nifds.go.kr	
	KOTIS	http://kotis.nifds.go.kr	유해물질에 대한 정보
	독성정보제공 시스템	http://toxinfo.nifds.go.kr	
미국	제품화지원센터	http://helpdrug.kfda.go.kr	
	US FDA	http://www.fda.gov	미국식품의약품청
	CDER : Center for Drug Evaluation and Research	http://www.fda.gov/cder	의약품평가연구센터
	CDER What's New	http://www.fda.gov/cder/whatsnew.html	
	Adverse Events	http://www.fda.gov/cder/adr	의약품이상반응에 관한 정보

분야	기관/학회	웹 사이트의 주소(URL)	주요 정보
	Database		
	FDA Orange book	http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm	FDA오렌지 북 - FDA의 허가품목 리스트
	CBER : Center for Biologics-Evaluation and Research	http://www.fda.gov/cber	생물의약품평가연구센터
	CBER What's New	http://www.fda.gov/cber/whatsnew.html	
	CDRH : Center for Devices and Radiological Health	http://www.fda.gov/cdrh	의료기기
	NCTR : Center for Toxicological Research	http://www.fda.gov/nctr	
	CVM : Center for Veterinary Medicine	http://www.fda.gov/cvm	동물의약품평가연구센터
유럽	EMA	http://www.ema.europa.eu/	유럽 의약품청(European Medicines Agency)
일본	PMDA	http://www.pmda.go.jp	일본 의약품의료기기종합기구
	MHLW	http://www.mhlw.go.jp/english	일본 후생노동성
프랑스	NIHS	http://www.nihs.go.jp/english	일본 국립의약품식품 위생연구소
	AFSSAPS	http://www.afssaps.fr	프랑스 건강제품위생안전청
독일	BfArm	http://www.bfarm.org	독일 연방의약품의료기기연구원
영국	MHRA	http://www.mhra.gov.uk	영국 의약품건강관리제품규제청
캐나다	Health Canada	http://www.hc-sc.gc.ca	
중국	SFDA	http://www.sfda.gov.cn	중국 국가식품약품 감독관리국
호주	TGA	http://www.tga.gov.au	Australian government therapeutic goods Administration
관련기관	건강보험심사평가원	http://www.hira.or.kr	
	질병관리본부	http://www.cdc.go.kr	
	특허청	http://www.kipo.go.kr	
	한국회귀의약품센터	http://www.kodc.or.kr	
	중앙약사심의위원회	http://rndmoa.kfda.go.kr/pharm	
	대한약사회	http://www.kpanet.or.kr	
	대한약학회	http://www.psk.or.kr	
	대한한약협회	http://www.kherb.org	
	한국신약개발연구조합	http://www.kdra.or.kr	
	RA 전문 연구회	http://www.coraps.org	
	한국임상시험연구회	http://www.ksct.org	
	한국의약품수출입협회	http://www.kpta.or.kr	
	한국제약협회	http://www.kpma.or.kr	
	한국다국적의약산업협회	http://www.krpia.or.kr	
	Food and Drug Law Institute	http://www.fdl.org	식품의약품 관련된 법에 대한 정보
	Health Technology Form	http://www.htforum.or.kr	

분야	기관/학회	웹 사이트의 주소(URL)	주요 정보
	국제제약연맹(IPFMA)	http://www.ifpma.org/	International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Association
	ABPI	http://www.abpi.org.uk	The Association of the British Pharmaceutical Industry
	NIH	http://www.nih.gov	National Institutes of Health , USA
	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	http://www.niad.nih.gov	감염성 질환과 알러지에 관한 정보를 제공하고 있다, USA
학회	AAPS	http://www.aaps.org	American Association of Pharmaceutical Scientists
	British Pharmacological Society	http://www.bps.ac.uk	
	HIMA	http://www.himanet.com	Health Industry and Manufacturers Association
	RAPS	http://www.raps.org	Regulatory Affairs Professional Society
	RPI	http://www.regprofessional.com	Regulatory Professionals, Inc
	Society of Toxicology	http://www.toxicology.org	
관련정보	드리그 인포	http://www.druginfo.co.kr	
	KIMS 온라인	http://new.kimsonline.co.kr	
	AHFS Drug Information	http://www.ahfsdruginformation.com	
	숙명여대 의약정보연구소	http://sdic.sookmyung.ac.kr	
	약학정보원	http://www.health.kr	
	의약품 전자 도서관	http://book.health.kr	
	의학 용어집	http://kamje.or.kr/term	
	임상진료지침정보센터	http://www.guideline.or.kr	
	Clinicaltrials.gov in NIH	http://www.clinicaltrials.gov	미국 NIH의 임상시험정보사이트
	National Center for Biotechnology Information	http://www.ncbi.nlm.nih.gov	NCBI
	Agency for toxic Substances and Disease Registry	http://www.atsdr.cdc.gov	독성물질과 질병 정보 열람
	Chemical Safety or Toxicology Information(Sirch)	http://www.indiana.edu/~cheminfo/ca_csti.html	화학적 안전성 및 독성학에 대한 인디애나 대학의 정보
	Biomarker Database	http://biomarker.cdc.go.kr	
	BioMedNet	http://www.biomednet.com	생물학과 약학에 관한 정보의 열람 가능한 사이트
	Centre for Medicine Research	http://www.cmr.org	국제적 Regulatory에 대한 정보

▶ 성공적인 신약개발 제품화를 위한 길라잡이

분야	기관/학회	웹 사이트의 주소(URL)	주요 정보
	ChemBiofinder	http://www.chemfinder.com	Scientific Search Site
	CNN Interactive - Health	http://www.cnn.com/HEALTH	제약관련 정보를 포함하는 CNN 방송

부록(2) 신약개발관련 분야별 용어

1. 품질

API(Active Pharmaceutical Ingredient 또는 drug substance) 의약품의 제조에 투입하기 위한 성분 또는 성분들의 혼합물로서, 의약품 생산에 투입하였을 때 그 의약품의 활성 성분이 되는 것으로서, 약리학적 활성을 제공하거나 질병의 진단, 치료, 경감, 처치, 예방에 직접적인 영향을 주거나 인체의 구조와 기능에 영향을 주기 위한 것이다.

BCS(Biopharmaceutics Classification System) 약물의 solubility와 intestinal permeability에 근거하여 Class I:HS/HP(High solubility/High Permeability), Class II:LS/HP, Class III:HS/LP, Class IV:LS/LP(Low solubility/Low Permeability)의 4가지 군으로 분류한 방법

CMC(Chemistry, manufacturing and control) 의약품의 물리화학적, 제조 및 품질관리

PAT(Process Analytical Technology) 최종 제품 품질 보증을 목표로 하여, 공정과 원료 및 공정 중 물품의 핵심 품질/성능 특성 요소를 적시에 평가(즉, 가공 중에)하는 제조설계, 분석, 관리시스템.

견고성(Ruggedness) 품질에 부정적인 영향을 주지 않고 공정과 설비의 변경과 원료의 변동성을 극복할 수 있는 공정의 능력

공정 중 시험(IPC, In-Process Control) 공정 중 시험은 출하 승인에 앞서 실시하는 공식 시험의 일부가 아니라, 약효성분이나 의약품의 제조 중에 수행하는 시험을 말한다.

공정성능적격성평가(Process Performance Qualification) 공정이 효과적이며 재현성이 있다는 신뢰성을 수립하는 절차

교차오염(Cross-contamination) 물질 또는 제품이 다른 물질 또는 제품으로 오염되는 것

규격(Specification) 시험항목, 분석방법정보, 적절한 허용기준(수치한도, 범위 또는 기타 해당시험항목에 대한 기준)의 목록으로 규정된다. 약효 성분이나 의약품이 목적용도에 적합한 것으로 간주되기 위해 부합해야하는 기준들의 세트가 규격이다. “규격 부합”이라는 것은 약효성분 및/또는 의약품을 정해진 분석절차에 따라 시험했을 때, 정해진 허용기준을 충족한다는 의미이다. 규격은 제조업체가 제안하고 그 타당성을 증명하며 허가당국이 승인한

핵심적인 품질표준이다.

다형성(Polymorphic forms) 동일 약효 성분의 서로 다른 결정 형태로서 용매화 또는 수화산물과 비결정성 형태 포함

대표 검체(Representative sample) 무작위 검체 채취 같은 합리적인 기준에 의해 채취되며 검체가 검체 채취 대상 물품을 정확하게 대표할 수 있도록 된 다수의 물품으로 구성된 검체를 의미함.

디자인 스페이스(Design space) 품질을 보증하는 것으로 증명된 공정변수와 투입변수(예, 물품 특성)의 다차원적 조합 및 상호작용. 디자인 스페이스 안에서의 작업은 변경으로 간주되지 않으며, 디자인 스페이스를 벗어나는 것을 변경으로 간주한다.

로트(Lot) 특정 범위 이내의 균일한 특성과 품질을 가지는 한 배치 또는 한 배치의 특정 부분을 의미한다. 또는 연속공정으로 생산되는 의약품의 경우, 특정 범위 이내의 균일한 특성과 품질을 가지게 하는 방식으로 일정한 시간 또는 수량 만큼 생산된 특정한 양을 의미한다. 배치와 로트를 동의의 단어로 사용하기도 한다.

로트번호(Lot number, Control number or batch number) 로트번호, 관리번호, 또는 배치 번호라 함은 의약품 또는 기타 물품의 한 배치 또는 로트의 제조, 가공, 포장, 보관 및 유통에 관한 완전한 내역을 확인할 수 있는 문자, 숫자 또는 심벌의 고유한 조합 또는 이들의 조합을 의미한다.

미지정 불순물(Unspecified impurity) 약효성분 규격에 공통 허용기준만이 설정되어 있고, 단일 불순물 각각에 대한 허용기준이 개별적으로 설정되지 않은 불순물

미확인 불순물(Unidentified impurity) 정성적 분석(예, 크로마토그래프 유지시간)만 규명되어있고, 구조적 특성은 확립되지 않은 불순물

바이오버든(Bioburden) 원료물질, API 출발물질, 중간물질 또는 API에 존재할 가능성이 있는 미생물의 종류(예, 특정미생물 존재여부) 및 그 수준. Bioburden의 수준이 지나치거나, 특정 미생물이 검출된 경우가 아니라면, 바이오버든을 오염으로 간주해서는 안 된다.

배치(Batch) 단일 제조 지시에 따라 동일 제조 사이클을 통해 생산되며, 지정 범위 이내의 균일한 특성과 품질을 보유하도록 만들어진 일정 분량의 의약품 또는 기타 물품

밸리데이션 프로토콜(Validation protocol) 시험항목, 제품 특성, 생산 설비 및 시험결과와의 적합 여부 결정 기준을 포함하여 밸리데이션 실시 방법을 기술한 계획문서

- 실생산규모 배치**(Production batch) 실제 생산하게 될 시설 및 제조공정을 이용하여 생산된 배치
- 실험실적 배치**(Laboratory scale batches) 연구단계와 개발 초기단계의 실험실적 단계의 매우 소규모배치를 말하며, 보통 실생산의 100~1000/1 규모
- 안정성 지시방법**(Stability-indicating procedure) 약효물질, 분해산물 및 제품과 관련된 다른 성분으로부터 아무런 방해 없이 정확하게 측정할 수 있는 시험방법
- 예비배치**(Primary batch) 안정성 시험에 사용되는 원료의약품 또는 완제의약품의 배치로써, 예비배치를 사용한 안정성시험 자료를 분석해서 허가신청 시에 제출한다. 원료의약품의 예비 배치는 적어도 파일럿 규모, 완제의약품의 경우 3개 중 2개의 배치는 적어도 파일럿 규모로 제조되어야 하고 나머지 1개의 배치는 중요한 생산 공정과 똑같이 생산되었다면 파일럿 규모보다 작을 수 있다.
- 이론수율**(Theoretical yield) 사용된 원료의 양에 기초하여 실제 생산 시에 손실이나 오류가 없는 경우에 특정 의약품의 제조, 가공, 포장 중 적절한 어느 단계에서 생산되어질 것으로 예상되는 양
- 이성질체 불순물**(Enantiomeric impurity) 단일광학이성질체로 개발된 키랄성 성분인 경우, 그 외의 광학이성질체는 불순물로 취급한다.
- 잠재적 불순물**(Potential impurity) 실제로는 나타날 수도 나타나지 않을 수 있으나, 이론상으로 제조공정 또는 보관 중에 생길 가능성이 있는 불순물
- 재시험 기간**(Re-test period) 규정된 보관조건에서 원료의약품의 품질이 설정된 기준 내로 유지되어 완제의약품의 제조에 사용하는데 문제가 없을 것으로 예상되는 기간
- 제품 성능 적격성평가**(Product Performance Qualification) 특정 공정에 의해 생산된 최종 제품이 기능과 안전성 측면에서 모든 출하승인 기준에 부합한다는 신뢰성을 적절한 시험을 거쳐 수립하는 절차
- 주요 핵심물질** 화학반응을 통해 화학적인 기본구조의 변화가 생긴 단계의 생성물로서, 고체상태로 분리 가능한 중간체를 말함(생성된 중간체가 반응 전의 것과 기본골격이 다른 화학구조를 갖는다 하더라도 용액상태로 반응이 연속되어 넘어가는 경우는 제외)
- 중간체**(Intermediate) 신 약효성분 합성 단계 중에 생산되는 물질로서 신 약효성분이 되려면 화학적으로 추가적인 전환이 필요함.

지속적 공정 베리피케이션(Continuous Process Verification) 제조 공정 성능을 지속적으로 모니터하고 평가하는, 공정 벨리데이션의 새로운 개념

출발물질(Starting material) 원료의약품의 합성에 사용되는 원료물질로서 중간체 와/또는 원료의약품 구조의 한 부분으로 흡수되는 원료물질

출하승인규격(Release specification) 출하승인규격과 유효기간규격이라는 두 가지 허용기준 개념은 의약품에만 적용되는 것으로 이는 유효기간 만료시점에 적용되는 것보다 의약품출하승인 시점의 규격을 보다 엄격하게 설정하는 것이다. 이 방법이 적용될 수 있는 예로는 정량시험과 불순물(분해산물)시험이 있다. 업체는 출하승인시점의 기준을 자체적으로 보다 엄격하게 정하여 제품이 유효기간 전체에 걸쳐 법적 허용기준 이내에 있을 것이라는 보증을 강화하는 방식을 선택할 수 있다. EU는 출하승인규격과 유효기간규격을 별도로 정하도록 요구한다.

파일럿 배치(Pilot scale batch) 실생산 규모의 배치에 적용될 제조공정과 동일 또는 이를 시뮬레이션하여 제조한 배치이다. 경구용 고형제제의 경우 파일럿 배치란 실생산 규모의 1/10 또는 10만개의 정제 또는 캡슐 중 규모가 큰 것을 의미한다.

품질관리(Quality Control) 생산된 제품이 기준에 적합한지를 확인하는 것

품질보증(Quality Assurance) 개별적으로 또는 집단적으로 제품의 품질에 영향을 주는 모든 사항을 대상으로 하는 광범위한 개념이다. 의약품이 목적 용도에 필요한 품질을 갖추도록 한다는 목적으로 만들어진 체계의 총합이다. 그러므로 품질보증은 GMP 이외에도 제품설계와 개발 등 기타 요소도 포괄한다.

품질보증시스템(Quality assurance system) 최종제품품질 보증을 목표로 원료 및 공정 중 중간물질과 공정의 핵심품질/성능 특성을 적시에 평가하여 제조를 설계, 분석, 관리하는 시스템

품질특성(CQA, Critical Quality Attributes) 원하는 제품품질을 보장하기 위하여 적절한 한도, 범위, 또는 분포이내에 있어야 하는 물리적, 화학적, 생물학적 또는 미생물학적 특징이나 특성이며 일반적으로 약효성분, 중간제품, 의약품과 관련이 있음.

허용기준(Acceptance criteria) 분석절차의 결과를 승인하는 수치한계, 범위, 또는 기타 적합한 단위

확인된 불순물(Identified impurity) 구조적 특성분석으로서 확인된 불순물

활성 잔기(Active moiety) 약효성분의 생리활성 또는 약리활성을 담당하는 분자 또는 이온으로 활성부분은 활성부위(active site)가 아니라, 전체 분자 또는 이온에 해당함. (단, 약물의 에스테르화를 유발하는 분자의 부분 부위, 염(수소 결합 또는 배위결합을 지닌 염 포함), 기타 약물의 비공유결합유도체(복합체, 킬레이트 등)는 제외)

2. 독성

Coombs Test(Anti-Globulin Test - AGT) 면역학과 면역혈액학에서의 두 임상적 혈액시험을 의미한다. direct Coombs Test(Direct Antiglobulin Test - DAT)와 indirect Coombs test(Indirect Antiglobulin Test - IAT)가 있다.

GLP(Good Laboratory Practice) 비임상시험관리기준, 비임상시험의 신뢰성을 보증하기 위하여 인력, 시설, 장비, 시험방법 등 시험의 전 과정을 조직적, 체계적으로 관리하는 규정

HED(Human Equivalent Dose) 동물시험에서의 용량을 체표면적을 근거하여 인체용량으로 변환한 용량

LOAEL(Lowest Observed Adverse Effect Level) 신체에 악영향 감지할 수 있는, 즉 독성이 나타날 수 있는 최소단위

MRL(Minimal Risk Levels) 최소위해수준 특정 노출기간 이상 유해작용의 감지할만한 위해성을 나타내지 않을 것 같은 물질에 대한 일일인체노출(daily human exposure)에 대한 평가도

MRSD(Maximum Recommended Starting Dose) 최대권장초회용량 임상시험에서 사람에게 투여될 수 있는 최대초회용량을 동물시험과 HED를 환산하여 구한 값

NOAEL(No Observed Adverse Effect Level) 신체에 아무런 악영향도 감지 할 수 없는, 즉 독성이 나타나지 않는 최대용량

개략의 치사량 서로 다른 용량에서 관찰된 동물의 생사 및 독성증상으로부터 판단되는 최소치사량을 의미한다.

국소내성시험(local tolerance test) 시험물질이 실험동물에서 주사부위에서 나타내는 임상·병리학적 반응을 검사하는 시험

국소독성시험(local toxicity study) 시험물질이 피부 또는 점막에 국소적으로 나타나는 자극을 검사하는 시험

다염성적혈구(polychromatic erythrocyte) 동일하게 염색되지 않는 적혈구. 산성색소와 염기성색소의 양방에 친화성을 가짐

- 단회투여독성시험**(single dose toxicity test) 시험물질을 시험동물에 단회투여 하였을 때 단기간 내에 나타나는 독성을 질적, 양적으로 검사하는 시험
- 마우스 림포마 TK 시험**(mouse lymphoma TK assay) 사람 및 포유류의 배양세포를 이용하여 염색체 이상 유발성 및 유발정도를 검색하는 시험
- 면역독성시험**(immunogenicity test) 항원성시험(아나필락시스 쇼크반응시험, 수동피부 아나필락시스 반응시험, 피부감작성시험 등) 및 기타면역독성시험을 포함한 시험물질이 면역계에 작용하여 나타나는 이상면역반응을 검사하는 시험
- 무독성량**(dose absence of toxicity) 독성이 나타나지 않는 최대용량
- 무해용량**(NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) 시험동물에 어떠한 독성증상도 나타나지 않을 것으로 기대되는 최대용량
- 반복투여독성시험**(repeated dose toxicity test) 시험물질을 시험동물에 반복 투여하여 중, 장기간 내에 나타나는 독성을 질적, 양적으로 검사하는 시험
- 발암성시험**(carcinogenicity test) 시험물질을 시험동물에 장기간 투여하는 암(종양)의 유발 여부를 질적, 양적으로 검사하는 시험
- 배·태자 발생시험**(teratogenicity study) 착상부터 경구개가 폐쇄되는 시기까지 임신 중의 암컷에 시험물질을 투여하여 모체와 배태자의 발생에 미치는 영향을 검사하는 시험
- 복귀돌연변이 시험**(bacterial reverse mutation test, Ames test) 박테리아를 이용한(살모넬라균 또는 대장균)을 이용한 유전자 돌연변이 시험
- 생식·발생독성시험**(reproductive and developmental toxicity) 시험물질이 포유류의 생식·발생에 미치는 영향을 규명하는 시험을 말하며 수태능 및 초기배 발생시험, 출생 전·후 발생 및 모체기능시험, 배·태자 발생시험 등이 있다.
- 수태능 및 초기배 발생시험**(fertility study) 암수동물에 대하여 교배 전부터 교미, 착상까지 시험물질을 투여하여 나타나는 독성 및 장애 검사
- 유전독성시험**(genetic or mutagenicity toxicity test) 시험물질이 유전자 또는 유전자의 담체인 염색체에 미치는 상해작용을 검사하는 시험
- 체내 소핵시험**(in vivo micronucleus test) 설치류 골수중의 유약적혈구에 출현하는 소핵을 지표로 하여 염색체이상유발성을 평가하는 시험

최대내성용량(MTD, maximum tolerated dose) 대조군에 비하여 10%이내의 체중증가 억제 또는 상승을 나타내면서 사망에 영향을 미치지 않는 독성증상이 나타날 것으로 기대되는 최소용량

출생 전후 발생 및 모체기능 시험(pre- and post-natal study with rat) 암컷에 착상부터 이유까지 시험물질을 노출시켜 임신/수유기의 암컷, 수태산물, 출생자의 발생에 미치는 독성 검사

항원성시험(antigenicity test) 시험물질이 생체의 항원으로 작용하여 나타나는 면역원성 유발여부를 검사하는 시험

확실중독량(toxic dose low) 독성이 명확하게 나타나는 최소용량

흡입독성시험(inhalation toxicity) 기체, 휘발성 물질, 증기 및 에어로솔 물질을 함유하고 있는 공기를 시험동물에 흡입 투여하여 나타나는 독성을 검사하는 시험을 말한다.

3. 임상

ED₅₀(Effective Dose) 투약하였을 때 50%가 효과를 나타내는 양

FOB(Funtional Observation Battery) 중추신경계 screening assay 중 하나로 랫드 종의 활동성과 행동성을 범위별로 하여 중추신경계독성을 평가한다.

Head to head randomized trials 기대하는 치료 효능을 가진 것으로 알려진 두 가지 처치에 대해서 어느 처치가 더 효능이 있는지를 비교하는 무작위임상시험을 의미한다. 이 정의에 의할 경우 효능이 없는 위약(placebo)과 비교한 임상시험은 제외된다.

LD₅₀(Lethal Dose) 투약하였을 때 50%가 치사하는 양

관리약사(Clinical Trial Pharmacist) 시험기관에서 임상시험용의약품의 인수·보관·조제·관리 및 반납에 대한 책임을 갖는 약사로서 시험기관의 장이 지정한 자

교차내성(Cross Tolerance) 어느 한 약물에 의하여 내성이 생긴 환자가 투약 경험이 전혀 없는 구조가 유사한 약물을 투약하였을 때 내성을 나타내는 것

눈가림(Blinding/Masking) 임상시험에 관여하는 사람 또는 부서 등이 배정된 치료법에 대해 알지 못하도록 하는 절차를 말한다. 단일눈가림은 일반적으로 피험자를 눈가림 상태로 하는 것이며, 이중눈가림은 피험자, 시험자, 모니터, 필요한 경우 자료 분석에 관여하는 자 등을 눈가림 상태로 하는 것

다기관임상시험(Multicenter Trial) 하나의 임상시험계획서에 따라 둘 이상의 시험기관에서 수행되는 임상시험

메타분석(meta analysis) 메타분석은 특정 주제와 관련한 문헌검토과정에서 나온 독립적인 여러 연구의 결과들을 하나의 양적인 측정치로 결합하는 통계적 기법을 말한다. 메타분석이 반드시 체계적인 문헌고찰을 통해서 이루어져야 하는 것은 아니지만, 체계적인 문헌고찰을 하지 않는 메타분석은 편향될 가능성이 높다.

무작위대조시험(Randomized Controlled Trials) 무작위 대조시험은 시험에 참여하는 대상자를 무작위로(randomly) 치료군과 대조군으로 할당해서 치료의 안전성과 효능을 알아보는 시험이다. 여기에서 무작위(random)로 할당한다는 것은 다른 요인이 아닌 오로지 우연(chance)에 의해서 치료군과 대조군으로의 할당이 이루어지는 것을 말한다. 따라서 치료군과 대조군은 처치방법(treatment)만 다를 뿐이지 다른 집단적 특성은

동일하다고 볼 수 있고, 두 군에서 발견되는 치료효과의 차이는 환자특성의 차이가 아니라 처치의 차이로 인한 것으로 볼 수 있다.

배수성(Polyploidy) 근연의 종, 품종 간에 볼 수 있는 염색체수의 증감으로 기본수의 정수배의 경우를 정배수성, 그 외의 경우를 이수성이라 함.

사전상담 임상시험계획승인신청 전 또는 품목허가와 직접적 연관이 있는 치료적 확증 임상시험 등의 실시 전에 과학적 타당성 등에 대하여 임상시험을 실시하고자 하는 자가 식품의약품안전청장의 자문을 구하고 협의하는 과정

상가작용(Additive Effect) 두 종류의 약물을 함께 투여하였을 때 약효가 서로 대수학적인 합과 같이 나타남

상승작용(Synergistic Effect) 두 종류의 약물을 함께 투여하였을 때 약효가 대수의 합보다 강하게 나타남

생체이용률(Bioavailability) 주성분 또는 그 활성대사체가 제제로부터 전신순환혈로 흡수되는 속도와 양의 비율을 말한다.

시험담당자(Subinvestigator) 시험책임자의 위임 및 감독 하에 임상시험과 관련된 업무를 담당하거나 필요한 사항을 결정하는 의사·치과의사·한의사 (이하 “의사 등”이라 한다) 및 기타 임상시험에 관여하는 사람

시험약 임상시험용 의약품 중 대조약을 제외한 의약품

시험자(Investigator) 시험책임자, 시험담당자, 임상시험조정자

안전역(Margin of Safety, MOS) 최대 유효용량(ED₉₉)에 대한 최소 치사용량(LD₀₁)의 비율(LD₀₁/ED₉₉)로 구하며 치료계수(TI)보다 더 높은 안전성을 제공. 안전역(MOS)이 넓은 약물이 부작용이 적고 안전하다고 할 수 있다.

연구자임상시험(Sponser - Investigator Trials) 임상시험자가 외부의 의뢰 없이 안전성·유효성이 검증되지 않은 의약품 또는 허가(신고)되어 시판중인 의약품으로 허가(신고)되지 아니한 새로운 효능·효과, 새로운 용법·용량에 대해 독자적으로 수행하는 임상시험

유전적 다형성(Polymorphism) 동일한 생물집단에 포함되는 정상적인 개체 간에 불연속적인 유전적 변이가 존재하는 현상.

이수성(Aneuploidy) 세포, 개체 또는 계통에서 하나의 세포 당 염색체 수가 기본수의 정수배가 되지 않고, 정수배에 대하여 1~여러 개가 많거나 혹은 적은 상태인 것, 즉 불완전한 구성을 한 유전체를 포함한 상태. 이러한 상태에 있는 세포 또는 개체를 이수체라고 한다.

임상시험결과보고서(Clinical Trial/Study Report) 임상시험에서 얻어진 결과를 임상적·통계적 측면에서 하나의 문서로 통합 기술한 것

임상시험계획서(Protocol) 해당 임상시험의 배경이나 근거를 제공하기 위해 임상시험의 목적·연구방법론·통계학적 측면·관련 조직 등이 기술된 문서

임상시험변경계획서(Protocol Amendment) 계획서의 변경 내용 또는 불명료한 부분이 명확히 기술된 문서

임상시험수탁기관(Contact Research Organization, CRO) 임상시험과 관련된 의뢰자의 임무나 역할의 일부 또는 전부를 대행하기 위하여 의뢰자로부터 계약에 의해 위임받은 개인이나 기관

임상시험용의약품(Investigational Product) 시험약 및 대조약

조정위원회(Coordinating Committee) 다기관임상시험의 수행을 조정하기 위하여 의뢰자가 조직하는 위원회

중간임상시험결과보고서(Interim Clinical Trial/Study Report) 임상시험 도중에 실시된 분석에 따라 중간 결과

증례기록서(Case Report Form, CRF) 개개 피험자별로 계획서에서 규정한 정보를 기록하여 의뢰자에게 전달될 수 있도록 고안한 인쇄되거나 전자 문서화된 서식

체계적 문헌고찰(Systematic Review) 체계적 문헌고찰은 일반적인 문헌고찰(Narrative Review)과는 구별되는 개념으로, 특정한 주제에 대해서 가능한 모든 문헌을 확인하고, 명백한 선택 및 제외기준을 가지고 문헌을 선정한 다음, 선정된 문헌에 대해서 질평가를 하고, 연구결과를 종합하는 과정을 말한다. 일반적인 문헌고찰과 다른 점은 비뚤림(bias)을 최소화하기 위해서 반복가능하고, 과학적이고, 투명한 접근방법을 사용한다는 것이다. 연구결과를 종합하는 단계는 질적 형태와 양적 형태로 나눌 수 있는데, 양적인 종합이 메타분석이다.

치료계수(Therapeutic Index, TI) 50% 유효용량에 대한 50% 치사용량의 비율 (LD₅₀/ED₅₀)

로 구하며 약물의 상대적인 안전성을 나타냄

표준작업지침서(Standard Operating Procedure, SOPs) 특정 업무를 표준화된 방법에 따라 일관되게 실시할 목적으로 해당 절차 및 수행 방법 등을 상세하게 기술한 문서

4. 국제기구 및 의약품 관련 기관

AFSSAPS(Agence Fraciasse de securite sanitaire des produits de sante) 프랑스 건강제품 위생안전청

AGES(Austrian Agency for Health and Food Safety) 오스트리아 보건식품안전청

AIFA(Agenzia Italia del Farmaco) 이탈리아 의약품청

ANSI(American National Standards Institutes) 미국 규격 협회

ANZFA(Australia New Zealand Food Authority) 호주, 뉴질랜드 식품청

AOAC(Association of Official Agricultural Chemicals) 국제적으로 공인된 미생물, 식품 및 화학관련 화학물질에 대한 분석 시험방법을 책으로 발간하는 기구

AQSIQ(General Administration of Quality Supervision, Inspection and Quarantine of the Peoples') 중국 국가품질감독 검사검역총국(질검총국)

ATCC(American Type Culture Collection) 세균, 바이러스 등의 표준균주 및 세포등의 생물학적 products의 공급 및 기술적인지원, 훈련 등을 담당하는 비영리단체

BAG(Bundesamt fur Gesundheit) 스위스 연방보건청

BFAD(Bureau of Food And Drugs) 필리핀 식품의약품청

BfArM(Bundes institut fur Arzneimittelund Medizin produkte)동일 연방 의약품 의료기기 연구원

BMG(The Federal Ministry of Health)독일 연방보건부

CNRS(Centre National de la Recherche Scientifique) 프랑스 국립과학연구센터

Bundesministerium fur Gesundheit 오스트리아 연방보건부

CDC(Center for Disease Control and Prevention) 미국 질병통제예방센터

CHMP(Committee for medicinal products for human use) EMA 산하 의약품 심의위원회

CODEX[CODEX Alimentarius Commission(CAC)] 국제 식품 규격 위원회

Department of Health, Executive Yuan, R.O.C. (Taiwan) 대만 행정원위생서

DH(Department of Health)영국 보건부

DHHS(United States Department of Health and Human Services) 미국 보건후생성

DKMA(Danish Medicine Agency)덴마크 의약품청

DOH(Department of Health) 필리핀 보건부

EDQM(European Directorate for the Quality of medicines) 유럽의 의약품품질관리 조율기관 및 유럽약전 편찬기관

EMA(European Medicines Agency) 유럽의약품청

- EPA**(United States Environmental Protection Agency) 미국 환경보호청
- FDA Thailand**(Food and Drug Administration Thailand) 태국 식약청
- FDA**(Food and Drug Administration) 미국 식품의약품 안전청
- FSSAI**(Food Safety & Standards Authority of India) 인도 식품안전기준청
- GHTF**(Global Harmonization Task Force) 국제 조화 실무 작업반
- Health Canada** 캐나다 연방보건부
- HHS**(US Department of Health & Human Services) 미국 보건복지부
- HPA**(Health Protection Agency) 영국 건강보호청
- IARC**(World Health Organization - International Agency for Research on Cancer) 국제암 연구소
- ICH**(International Conference on Harmonization) 의약품규제조화국제회의, 신약의 연구 및 개발과제에 있어서 수행되는 시험의 중복 및 기술적 무역장벽을 제거하기 위하여 유럽공동체, 일본, 미국의 규제당국과 세지역의 제약산업체 전문가가 의약품등록의 과학적, 기술적 관점을 토론하고 기술적 요구 사항을 합의하는 협의체
- IMB**(Irish Medicines Board) 아일랜드 의약품청
- ISO**(International Organization for Standardization) 국제 표준화 기구
- IUPAC**(International Union of Pure and Applied Chemistry) 국제 순수 응용 화학 연합
- JAPIC**(Japan Pharmaceutical Information Center) 일본 의약품정보센터
- JIS**(Japan Industrial Standard) 일본 공업 규격
- MedSafe**(New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority) 뉴질랜드 의약품 의료기기 안전청
- MHLW**(Ministry of Health Labour and Welfare) 일본 후생노동성
- MHRA**(The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) 영국 의약품건강관리 제품 규제청
- MRA**(Mutual Recognition Agreement) 상호인정협정, 상호인정제도
- NIBSC**(National Institute for Biological Standards and Control) 생물학체제국제 표준품이나 기타 표준물질을 만들어 평가하고 세계에 공급하는 WHO산하의 국제연구실
- NIH**(National Institute of Health) 미국국립보건원
- NIHS**(National Institute of Health Science) 일본 국립 의약품 식품 위생 연구소
- NTP**(National Toxicology Program) 미국 보건성(HHS)안의 국립독성연구원 기관
- PHAC**(Public Health Agency of Canada) 캐나다 공중보건청
- PMDA**(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) 일본 의약품의료기기종합기구, 일본 후생 노동성의 의약품 및 의료기기 허가등록기관

SFDA(State Food and Drug Administration) 중국 국가 식품 약품 감독 관리국

Swissmedic(Swiss Agency for Therapeutic Products) 스위스 의료제품청

TGA(Therapeutic Goods Administration) 호주 연방의료제품청

The Center for Drug Evaluation and Research(CDER) FDA의 기관으로 거의 모든 FD & C Act안에 분류되는 의약품을 모니터링 하는 파트 (생물학적 제제의 경우 Center for Biologics Evaluation and Research에서 관리됨)

UMC(World Health Organization -Uppsala Monitoring Centre) 국제의약품모니터링센터

Vietnamese Ministry of Health 베트남 보건부

부록(3) 국내정책자료

< 목차 >

1. 원료의약품신고(DMF) 관련 민원업무 세부처리방안(2010.09.29.)
2. 항암제 사고자료 면제를 위한 세부지침(2010.07.23.)
3. 주요원자재업체관리(Vendor Audit)방안(2010.06.18.)
4. 품목별 사전 GMP 제도 운영지침 개정(2010.07.05.)
5. 품목별 사전 GMP 제도 운영지침 개정(2009.07.03.)
6. 품목별 사전 GMP제도 운영지침(2008.03.28.)
7. 원료의약품 품목별 사전 GMP 평가 운영지침(2009.12.21.)
8. 수입 원료의약품 허가(신고) 처리 지침(2009.11.13.)
9. 기허가 의약품에 대한 벨리태이션 운영 개선방안(2008.05.22.)
10. 한약(생약)제제 품목별 사전 GMP 평가지침(2010.04.07.)
11. 한약(생약)제제 벨리태이션 등 제외 대상 처리방안(2010.06.29.)
12. 포장 전 반제품시험을 완제품시험으로 대체 허용 운영방안(2010.06.10.)
13. 개량신약 인정 및 우선·신속심사제도 운영 지침(2009.01.30.)
14. 의약품 허가(신고) 신청·처리 안내(2008.07.16.)
15. 함량이 다른 복합성분의약품의 생물학적동등성시험 지침(2010.04.28.)
16. 생물의약품 허가사항 연차보고제 운영 지침(2010.03.17.)
17. 희귀의약품 지정해제 후 신약 변경허가 시 처리방안
18. 비동물유래성분 사용 시 허가 신고 처리지침
19. 품목관리자제도(Product manager) 세부운영방안
20. 의약품등 제조원 기재방법 개선방안
21. 국내·외 제조소 변경에 대한 허가 관리 방안
22. 원료의약품 중 안정성 자료 처리방안

[별첨1] 원료의약품신고 (DMF) 관련 민원업무 세부 처리방안 원문

[별첨2] 품목별 사전 GMP 제도 운영지침 개정 원문

[별첨3] 품목별 사전 GMP 제도 운영지침 개정(2009.7.3.) 원문

[별첨4] 품목별 사전 GMP 제도 운영지침 (2008.3.28.) 원문

[별첨5] 원료의약품 품목별 사전 GMP 평가 운영지침(2009. 12.21)원문

[별첨6] 수입 원료의약품 허가(신고) 처리지침 원문

[별첨7] 기허가 의약품에 대한 벨리태이션 운영 개선방안 원문

[별첨8] 한약(생약)제제 품목별 사전 GMP 평가지침 원문

[별첨9] 한약(생약)제제 벨리태이션 등 제외 대상 처리방안 원문

[별첨10] 포장 전 반제품시험을 완제품시험으로 대체 허용 운영방안 원문

[별첨11] 개량신약 인정 및 우선·신속 심사제도 운영 지침 원문

[별첨12] 의약품 허가(신고) 신청·처리 안내 원문

※ 본 자료집의 국내 정책 자료는 2010년 11월 현재 식약청에서 발표된 자료를 수집·정리하였으며, 신약개발관련 새로운 식약청의 정책 자료는 식약청 홈페이지 (www.kfda.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

1. 원료의약품신고(DMF) 관련 민원업무 세부처리방안

(2010.09.29, 허가심사조정과)

(식약총홈페이지(www.kfda.go.kr) > 정보자료 > KFDA 분야별정보 > 의약품)

□ 목적

- 가. 원료의약품 신고제도 및 원료의약품 품목 허가(신고)를 개선하기 위하여 ‘원료의약품 신고(DMF) 제도 개선방안’을 마련(2010.08.20)
- 나. 원료의약품 신고 관련 중복 평가 및 제출자료 범위를 개선하는 것에 대한 구체적인 제출자료 및 시행시기 등에 대하여 명시하여 업무수행에 효율성을 제고하고자 함

□ 세부 민원처리 방안

- 가. 민원 서류제출 간소화
 - 1) 2010.01.01자 이후 품목 허가(신고)받은 원료의약품을 재차 DMF신고하고자 하는 경우 원칙적으로 품목허가 시 제출한 자료의 중복 제출을 면제(단, 허가시 제출되지 아니한 자료는 제출하여야 함)
 - 2) 원료의약품 신고(DMF) 수리되어 공고된 품목의 경우 DMF 자료 공유를 동의하여 서명한 자료 허여서 제출
 - 3) 국내 제조업체가 이미 공고된 신고대상 원료의약품을 소분하고자 하는 경우 소분과 관련하여 필요한 자료 제출
 - 4) 원료의약품 신고(DMF) 관련 실태조사가 예정되어 있는 경우에는 시험성적서의 시험 기초자료, 안정성에 관한자료의 시험 기초 자료 제출 면제 가능
- 나. 원료의약품 실태조사 합리화
 - 1) 원료의약품 실태조사 의뢰방법 및 선정기준 개선
 - 2) 2010.10.01자 이후에 접수되는 DMF 신청서에 대하여 개선된 실태조사 선정기준 적용

□ 향후 조치계획

‘원료의약품신고(DMF)제도 개선방안’을 즉시 시행하되 실태조사 대상 기준 변경사항 등은 별도 정한 바에 따르고, 기 공고 품목(자사제조용 수입 원료의약품)에 대한 재 신고는 ‘11.01.01자부터 시행

2. 항암제 가교자료 면제를 위한 세부지침

(2010.07.23, 중앙약품과)

(식약청홈페이지(www.kfda.go.kr) > 정보자료 > 자료실 > 간행물 · 지침)

□ 목적

이 지침은 「의약품등의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전청고시 제2009-222호, 2009. 12. 31.)」에 명시된 신약에 해당하는 의약품으로서, 동규정 제7조제6호가목 [별표 6]에 따라 항암제 중 국내·외 거주 한국인을 대상으로 얻어진 가교자료의 제출이 면제되는 경우를 각 암종별로 명확히 제시하기 위하여 제공된다.

□ 관련 규정

○ 의약품등의 품목허가·신고·심사 규정 제7조제6호가목 [별표6]

- 외국입상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법

I. 대상

1. 이 규정에서의 검토대상 의약품은 신약(천연물신약 포함)으로 한다.
2. 제1호에도 불구하고 다음 각 목의 어느 하나의 경우는 제외한다.

가. (중략)

나. 다음 각 호 1에 해당하는 항암제 등 식품의약품안전청장이 인정하는 경우

- 1) 표준요법 또는 이에 준하는 치료법이 없는 경우
- 2) 표준요법 등에 실패한 후 사용하는 경우

(이하 생략)

2. 가교시험 규정에서 의미하는 ‘표준요법’¹¹⁶⁾은 진행성/전이성암 환자에 적용되는 전신항암치료 중 국내에 허가된 요법¹¹⁷⁾이거나, 임상적으로 사용되는 요법으로서 대규모 임상연구에서 의미있는 결과를 보인 치료법을 의미한다.
3. 또한, ‘표준요법에 실패한’은 임상개발 과정에서 가장 널리 인정받고 있는 표준요법을 진행 암 환자에게 적용하였을 경우 1) 항암 치료에도 불구하고 질병이 진행 또는 악화되거나 2) 중앙반응을 보이지만 항암치료를 종료한 후 질병 진행이 확인된 경우 3) 항암요법에 의해 유발된 심각한 독성 때문에 더 이상의 항암치료를 진행할 수 없는 경우로 정의하며, 다음과 같이 적용한다.

116) 동 규정에서 의미하는 ‘표준요법’은 가교자료의 제출이 면제되는 경우를 규정하기 위한 기준으로서만의 요법을 의미한다.

117) 단, 국내에 허가된 항암요법중 일부의 경우, 근거자료 등에 따라 별도의 검토가 필요할 수 있다.

- 표준요법에 실패한 환자를 대상으로 하는 임상시험을 실시한 품목의 경우, 가교자료 제출이 면제된다.

3. 주요원자재업체 관리(Vendor Audit)방안

(의약품 품질과 2010.06.18)

(식약청홈페이지(www.kfda.go.kr) > 정보자료 > KFDA 분야별정보 > 의약품)

□ 목적

약사법시행규칙 별표 2 「의약품 제조 및 품질관리기준」에서 정한 주요 원자재의 제조업자 평가에 필요한 평가항목, 평가절차, 평가보고서 작성방법 등에 대한 구체적인 방안을 제공

□ 적용 대상

- 가. 주성분 등 원료의약품 제조업체
- 나. 바이알, 앰플, 플라스틱 병, 실리카겔 등 의약품과 직접 접촉하는 직접 포장자재 제조업체
- 다. 라벨, 설명서 등 표시자재 제조업체 등에 국한한다.

□ 적용 방법

자재 제조업체에 대한 평가는 업체(사용자)마다 매우 다양한 사례가 많아 일률적으로 일정한 양식의 틀에 맞추기 힘들므로 일반적으로 공통 적용 항목과 기본적인 고려 필요 항목 등을 평가 시 우선 적용한다. 다만 업체의 다양성을 고려하여 업체 및 원자재의 특성에 맞게 달리 조정하여 적용가능하다.

4. 품목별 사전 GMP 제도 운영지침 개정

(2010. 07. 05, 의약품품질과)

(식약청홈페이지(www.kfda.go.kr) > 정보자료 > KFDA 분야별정보 > 의약품)

□ 현황

- 품목별 사전 GMP 평가제도 도입('08.1.15 약사법 시행규칙 개정)
 - 제출자료 범위, 실태조사 점검표 및 결과처리기준 등 세부지침을 정한 「품목별 사전 GMP 제도 운영지침('08.3.28)」 마련 · 시행
- 기 실사품목과 동일 제형 및 작업소에 해당되는 품목은 서류검토만으로 GMP 평가하도록 실태조사 대상 기준 합리적 조정
 - 「품목별 사전 GMP 제도 운영지침」 개정('09.7.3)

□ 주요 개선내용

- 제형과 공정의 특성을 고려하여 실태조사주기 세분화하고, 실사결과 부적합 업소 등 중점관리
- 포장공정만 수행하는 제조소는 서류검토 실시 후 미비한 경우에만 실태조사 실시
- 품목별 사전 GMP 평가 실태조사 대상 선정 시, 대단위제형별 GMP 평가 실사이력 인정
- 실태조사 결과 처리기준 합리화

□ 세부 개선내용

- 제형과 공정의 특성을 고려하여 실태조사 주기 세분화
- 포장공정만 수행하는 제조소는 실태조사 면제
- 국내 제조소에 대한 품목별 사전 GMP 평가 실태조사 대상 선정 시, 대단위제형별 GMP 평가 실사 이력 인정
- 실태조사 결과 처리기준 합리화

5. 품목별 사전 GMP 제도 운영지침 개정

(2009.07.03, 의약품품질과)

(식약처홈페이지(www.kfda.go.kr) > 정보자료 > KFDA 분야별정보 > 의약품)

□ 현황 및 문제점

- 기 실사품목과 동일제형의 품목신청 시 공조 및 용수시스템은 같으나 작업실만 다른 경우 품질(보증)에 관한 서류검토로도 GMP 평가가 가능하나 현행 기준으로는 실사를 하여야 함
- 기 실사한 제조소에서 동일제형이고 동일 작업실에서 제조되는 품목의 경우 기간에 관계없이 실사가 면제되므로 불합리함

< 현행기준과 개선안 비교 >

	현행	개선안
실사 기준	<ul style="list-style-type: none"> - 동일 제형·동일 작업실의 경우 실사 면제 - 무균제제는 면제하지 않음 	<ul style="list-style-type: none"> - 동일 제형· 동일 작업소의 경우 2년 마다 실태조사 - 무균제제 1년 마다 실태조사

< GMP 실시상황평가에 필요한 자료 변경(안)>

구 분	1	2			3			4	5	6	7
		가	나	다	가	나	다				
해당 제조소에 처음으로 GMP 평가를 신청하는 품목	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
기 GMP 평가 품목과 동일한 제조소 및 동일 제형인 경우	작업소 상이	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	작업소 동일	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○

1. 제조소평면도
2. 신청품목과 관련된 작업소 시설 관련자료
3. 신청품목과 관련된 시설 및 환경 관리 관련자료
4. GMP 조직도 및 품질관리(보증)체계 관련자료
5. 문서관리규정 및 문서목록
6. 신청품목과 관련된 제품표준서 및 제조·품질관리기록서 사본
7. 신청품목과 관련된 벨리태이션 자료

6. 품목별 사전 GMP제도 운영지침

(2008.3.28, 의약품품질과)

(식약청홈페이지(www.kfda.go.kr) > 정보자료 > KFDA 분야별정보 > 의약품)

□ 품목별 사전 GMP제도 추진배경

- 제약산업의 국제경쟁력 강화를 통한 세계시장 진출 확대를 위한 의료산업 발전방안으로 우리나라 GMP제도의 국제조화 추진 필요
- '97년부터 운영한 대단위 제형별 사후 GMP 평가제도는 대단위 제형 내 서로 다른 약전제형의 품질보증에 어려움이 있어 품목별 사전 GMP 평가체계로 전환 필요
- 수입 품목은 GMP 실태조사 없이 제조국의 GMP 증명서 만으로 허가하고 있었으나, 상호주의원칙에 따라 수입의약품에 대해서도 동일한 실태조사 기준 적용하기로 함('07년 6월 국회 보건복지위원회)

□ 그간 추진경위

- GMP기준 선진화 용역사업('03년~'04년)
- 대통령 자문 의료산업선진화위원회에서 GMP기준 국제조화추진 결정('06년 7월)
- GMP기준 국제조화추진 관련 간담회 및 설명회 개최('06. 8, '06. 10)
- 약사법 시행규칙 입안예고('07.4. 19)
- 약사법 시행규칙 개정('08. 1. 15)
- 사전 GMP 평가를 위한 제출자료 범위 등 세부실시방안에 대한 제약업계 의견수렴을 위한 설명회 5회 개최('08.2 ~ 3월)

□ 세부 운영방안

- 종전 대단위 제형별 GMP 평가신청 시 36종의 자료를 제출했으나, 품목별 GMP평가신청 시 11종을 제출하는 것으로 **제출자료 범위 축소**

○ 실태조사 대상

구 분		자료검토	실태조사	비 고	
신 규 제 형		○	○		
동일제형 신규품목	작업소 상이	○	○		
	작업소 동일	작업실 상이	○	○	
		작업실 동일	○	×	무균제제: 실태조사 실시

○ GMP 실시상황평가에 필요한 자료

구 분	1	2			3			4	5	6	7
		가	나	다	가	나	다				
신규제형	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
동일제형 신규품목	작업소 상이	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	작업소 동일	작업실 상이	×	×	×	×	×	×	×	×	○
		작업실 동일	×	×	×	×	×	×	×	×	○

1. 제조소평면도
2. 신청품목과 관련된 작업소 시설 관련자료
3. 신청품목과 관련된 시설 및 환경 관리 관련자료
4. GMP 조직도 및 품질관리(보증)체계 관련자료
5. 문서관리규정 및 문서목록
6. 신청품목과 관련된 제품표준서 및 제조·품질관리기록서 사본
7. 신청품목과 관련된 밸리데이션 자료

7. 원료의약품 품목별 사전 GMP 평가 운영지침

(2009. 12. 21, 의약품품질과)

(식약청홈페이지(www.kfda.go.kr) > 정보자료 > KFDA 분야별정보 > 의약품)

□ 목적

- 약사법 시행규칙 개정 ('08. 1.15) 으로 원료의약품에 대한 품목별 사전 GMP 평가가 2010년 1월 1일부터 시행됨에 따라 이를 원활히 실시하기 위하여 GMP 실시 상황 평가에 필요한 제출 자료 범위, 실태조사 점검표 및 결과처리기준 등 세부지침을 마련·시행하기 위함

□ 적용대상(Scope)

약리활성이 있는 원료의약품으로 품목 허가(신고)대상 원료의약품

<적용 제외>

- DMF 대상 원료의약품
- 한약재 및 약리활성이 없는 성분(첨가제 등), 인체에 직접 적용하지 아니하는 제품
(체외진단용의약품, 소독제 등)에 사용되는 원료
- 수출만을 목적으로 하는 원료의약품
- 자사 제조용으로 직접 수입하는 원료의약품

□ 세부 운영방안

2010년1월1일 이후 GMP 실시상황 평가에 대한 필요한 **자료검토**와 **실태조사**를 거쳐 적합 여부 판정

8. 수입 원료의약품 허가(신고) 처리 지침

(2009.11.13, 허가심사조정과)

(식약청홈페이지(www.kfda.go.kr) > 정보자료 > KFDA 분야별정보 > 의약품)

□ 목적

- 약사법 시행규칙 제49조 개정('09.6.19)으로 그간 수입 품목허가(신고) 절차가 생략되었던 원료의약품은 '09.12.20. 자부터 우리청의 수입품목허가(신고필)증을 받아야만 수입할 수 있음
- 다만, 제조업자가 자신이 제조하는 의약품등의 원료로 사용하기 위하여 직접 수입하는 원료약품은 허가(신고) 제외대상임.
- 이에 따라 그간 허가(신고)가 생략되어 수입되었던 원료의약품의 허가(신고필)증 발급을 위한 제출자료의 종류 및 세부 처리지침 마련 필요

□ 기본방향

- 수입 원료의약품의 경우 그간 허가(신고)가 생략되어 의약품수출입협회의 수입요건확인(표준통관예정보고)을 받아 수입하였던 바,
- 제도 전환에 대한 업계의 순응도 향상 및 제도 조기 정착을 위하여 '09.12.20. 자 이전에 수입요건을 확인받은 원료의약품은 일정 기간('09.10월~12월)내에 수입품목허가(신고필)증으로 발급받도록 추진

9. 기허가 의약품에 대한 벨리데이션 운영 개선방안

(2008.05.22, 의약품품질과)

(식약청홈페이지(www.kfda.go.kr) > 정보자료 > KFDA 분야별정보 > 의약품)

□ 개선방안

- 종전에는 벨리데이션 실시결과 자료를 의무적으로 식약청에 제출토록 하였으나 자료 제출로 인한 업무부담을 완화하기 위하여 당해 업소에서 보관토록 개선
- 제제개선, 기계·설비 변경 등으로 첨가제가 실제 생산시와 허가사항이 다른 경우 허가(신고) 사항 변경 제출자료의 합리적 조정
- 벨리데이션의 연착륙을 위하여 제약업계의 준비상황을 점검하되 지도·계몽 위주 현장중심 점검 운영
- 컨설팅을 받기 어려운 중·소제약사를 중심으로 현장교육 지속실시

10. 한약(생약)제제 품목별 사전 GMP 평가지침

(2010. 04. 07, 한약정책과)

(식약청홈페이지(www.kfda.go.kr) > 정보자료 > KFDA 분야별정보 > 의약품)

□ 추진배경

- 기 의약품품질과의 ‘완제의약품 품목별 사전 GMP 운영지침’에 따라 운영하고 있었으나,
 - 완제의약품 품목별 사전 GMP제도 운영지침 마련('08. 3. 28)
 - 완제의약품 품목별 사전 GMP제도 운영지침 개정('09. 7. 3)
- 한약(생약)제제의 특성을 반영한 품목별 사전 GMP 평가지침 마련이 요구됨

□ 한약(생약)제제 품목별 사전 GMP 평가의 특징

- 한약(생약)제제의 주성분(한약(생약) 추출·분획물) 제조원에 대한 GMP 실시상황 평가를 현장실태조사로 실시
 - 주성분 제조원 변경시에도 적용
 - 기 한약(생약)제제 제조업체의 원료제조원 평가(vendor audit)에 대한 서류 검토로 같음하였음

<한약(생약) 제제 GMP 실시상황평가에 필요한 자료>

구 분		1	2	3	4	5	6	7
해당 제조소에 처음으로 GMP 평가를 신청하는 품목		○	○	○	○	○	○	○
제조원 변경신청시(추출·분획물 제조원 변경 포함)		○	○	○	○	○	○	○
기 GMP 평가 품목과 동일 제조방법인 경우	작업소 상이	×	○	○	○	○	○	○
	작업소 동일	×	×	×	×	×	○	○

1. 제조소 평면도
2. 신청품목과 관련된 작업소 시설 관련자료
3. 신청품목과 관련된 시설 및 환경 관리 관련자료
4. GMP 조직도 및 품질관리(보증)체계 관련자료
5. 문서관리규정 및 문서 목록
6. 신청 품목과 관련된 제품표준서 및 제조 및 품질관리기록(3로트)
7. 신청 품목과 관련된 벨리데이션 개요(해당시)

11. 한약(생약)제제 밸리데이션 등 제외 대상 처리방안

(2010.06.29, 한약정책과)

(식약청홈페이지(www.kfda.go.kr) > 뉴스/소식 > 알려드립니다 > 공지)

□ 현황 및 문제점

- 약사법 시행규칙 별표2에서 **“무균제제가 아닌 것으로서 주성분 모두가 생약(한약) 또는 이를 단순 추출형태로 함유한 의약품”**에 대하여는 적격성평가, 밸리데이션, 연간품질평가 등에 대하여 제외하고 있음
- 원료인 생약(한약)이 그 동질성 확보가 어려워 제품의 품질 확보를 위해서는 공정밸리데이션 등이 필수적임

□ 처리방안

- 제외대상은 다음의 하나로 하되, 동 기준에 따라 판단하기 어려운 경우 한약정책과 주관 하에 생약제제과 협의를 거쳐 결정하고 대내·외 공지
 - 가. 주성분이 모두 생약(한약)이며 이를 분쇄·혼합한 것을 함유한 완제의약품
 - 나. 주성분이 생약(한약)을 ‘물’로 추출하여 농축한 형태인 것을 함유한 완제의약품
 - ※ ‘가’, ‘나’에 해당하더라도 제조방법에서 ‘추출’ 등 단순공정 이외에 ‘분획’, ‘한외여과’ 등 특이공정이 있는 경우는 밸리데이션 등의 대상임

□ 조치사항

- 처리방안에 따라 밸리데이션 대상품목 중
 - 허가(신고) 신청 품목은 밸리데이션 자료를 구비하여 신청
 - 기허가품목은 제약협회 의견조회 결과 등을 고려하여 2012년까지 밸리데이션을 실시하고 그 결과를 보관(단, 미시판 품목은 시판시 실시)
 - 2012년까지는 동시적 밸리데이션이 가능하나 2012년 이후에는 예측적 밸리데이션으로 실시
 - ※ 동 처리방안에 따라 밸리데이션 대상이나 그 간 질의회신 등을 통하여 밸리데이션이 제외된 아래 의약품의 경우 2012년까지 밸리데이션을 실시하고 그 결과를 보관
 - 스티렌정 및 그 후발의약품, 조인스정 및 그 후발의약품, 은행엽엑스 제제(주사제 제외) 등.

12. 포장 전 반제품시험을 완제품시험으로 대체 허용 운영방안

(2010.06.10, 의약품품질과)

(식약청홈페이지(www.kfda.go.kr) > 정보자료 > KFDA 분야별정보 > 의약품)

□ 주요내용

- 제형별 특성을 감안하여 각 제형별로 다음과 같은 상태에서의 반제품 시험결과를 완제품 시험성적으로 대체하는 것을 허용
- 다만, 검체 채취 이후 포장공정이 품질에 영향을 미치지 않도록 포장 공정 밸리데이션등을 통해 적합하여야 함
- 제형별 검체 채취

해 당 제 형	검 체 채 취 시 점
정제, 캡슐제, 환제 등 ; 일정한 형태를 갖춘 제형	최종 제조공정(코팅, 캡슐충전 등)을 종료한 1차 포장 직전의 반제품
과립제, 산제 등 ; 유동성이 있는 고형의 의약품 용기에 충전하는 제형	용기에 고형의 물질을 충전한 상태의 반제품
연고제, 크림제 등 ; 반고형상의 의약품을 용기에 충전하는 제형	용기에 반고형상의 물질을 충전한 상태의 반제품
주사제, 점안제, 액제, 에어로솔제 등 ; 약액을 용기에 충전하는 제형	용기에 약액을 충전한 상태의 반제품
카타플라스마제, 첩부제 등	최종 제조공정(절단, 합지 등)을 종료한 1차 포장 직전의 반제품

- 적용범위 : 생물학적제제등, 한약·생약제제 포함한 전체 의약품
- 적용시기 : 2010. 3. 1. 시행(시험검사일 기준)

13. 개량신약 인정 및 우선·신속심사제도 운영 지침

(2009.01.30, 의약품안전정책과)

(식약청홈페이지(www.kfda.go.kr) > 뉴스/소식 > 알려드립니다 > 공지)

□ 개량신약

- 자료제출의약품 중 다음 어느 하나에 해당하는 것 중 안전성·유효성, 유용성(복약순응도, 편리성 등)에 있어 허가(신고)된 의약품에 비해 개량되었거나 의약기술에 있어 진보성이 있다고 식약청장이 인정한 의약품
 - 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품
 - 투여경로가 다른 전문의약품
 - 명백하게 다른 효능·효과를 추가한 전문의약품
 - 새로운 염, 이성체 의약품으로 국내에서 처음 허가된 전문의약품
 - 제제개선을 통해 제형, 함량 또는 용법·용량이 다른 전문의약품

□ 개량신약 인정대상

- 안전성·유효성 개량 : 효능증대 또는 부작용 감소를 인정할 수 있는 국내 임상시험 결과보고서를 제출하는 경우
- 유용성 개량 : 투여방법이나 투여 횟수 등의 개선을 인정할 수 있는 국내 임상시험 결과보고서를 제출하는 경우
- 진보성 : 염변경·제제개선 등 의약기술의 진보성을 인정할 수 있는 국내 임상시험 결과보고서를 제출하는 경우

□ 우선 심사 기준

- 국내 개발 신약(한국인 임상자료를 포함한 신약 포함) 및 개량신약
- AIDS치료제, 항암제 등 심각한 질병의 치료제 중 국내에 최초 도입되는 의약품
- BT, IT, NT 기술이 융합되거나 복합된 제품 및 환자치료 또는 산업발전을 위하여 식약청장이 필요하다고 판단하는 의약품

□ 신속 심사 기준

- 내성 발현 등으로 현존하는 치료법으로 치료가 불가능하거나, 적용대상이 드물고 대체의약품이 없어 긴급 도입이 요구되는 희귀의약품 등

14. 의약품 허가(신고) 신청 · 처리 안내

(2008.07.16, 의약품안전정책과)

(식약청홈페이지(www.kfda.go.kr) > 뉴스/소식 > 알려드립니다 > 공지)

□ 주요 내용

- 자사제조에서 주성분 제조원 및 제조소(위탁)를 추가하고자 하는 경우
- 동일 제제의 제품을 A제약은 자사제조, B제약은 'A제약에 위탁제조' 시 신청
- 동일 제제의 제품을 A제약은 자사제조, B제약은 'A제약에 위탁제조' 시 신청의 경우 비교용출시험자료 조건부로 신청
- 주성분 제조원의 변경시 비교용출자료 제출 필요여부
- 의약품 동등성 대상 복합제제의 주성분 제조원 변경
- 기업을 합병한 후 자사제조를 합병된 기업의 제조소로 변경하는 경우
- 세파계 항생제 위탁제조처 변경신청
- 아지스로마이신 캡슐의 복제의약품 신고방법
- 생동성 시험한 고함량 제제(㉞)와 저함량 제품(㉟)의 동시 허가신청
- 품목허가증(신고필증)의 양도 · 양수의 처리
- 수출용 품목의 효능·효과, 용법·용량 등의 변경 신청
- 대조약 허가사항 범위내 허가사항 변경
- 허가(신고) 변경전에 제조된 품목의 판매가능 여부
- 의약품 허가(신고)시 제출되는 「약사법 시행규칙」 별표2의 '의약품 제조 및 품질관리기준 실시 상황평가에 필요한 자료' 제출관련 유의사항

15. 함량이 다른 복합성분의약품의 생물학적동등성시험 지침

(2010.04.28, 약효동등성과)

(제네릭의약품정보방: <http://opendrug.kfda.go.kr/generic/info/data/dataView.jsp>)

□ 배경

- 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 지정고시의 일부 개정을 통하여 생물학적동등성 시험 대상이 단일성분의약품에서 복합성분의약품으로 확대됨에 따라 동일 제조업자가 제형 및 주성분의 종류가 동일한 여러 함량의 제품을 개발 하는 경우 생동성시험의 제외대상을 명확히 함

□ 적용방법

- 복합성분의약품도 단일성분의약품과 동일하게 적용하여 동일제조업자가 함량만 다른 의약품을 개발하고자 할 때 다음의 사항에 모두 해당하는 경우 비교용출시험자료로 생물학적동등성시험을 갈음할 수 있음
 - 1) 자사 생물학적동등성인증품목과 시험약의 첨가제가 비율적으로 유사
 - 2) 비교용출시험자료로 동등성 입증
 - 3) 치료용량범위내에서 선형소실약물동태 입증(저→고함량 개발시)
- 『생물학적동등성시험기준』 [별표 3] 「함량이 다른 경구용 고형제제의 원료약품 및 분량 변경수준에 따른 비교용출시험 실시 기준」에 따라 비교용출시험을 실시하는 것을 원칙으로 함

□ 시험 방법

- 용출시험방법은 『의약품동등성시험관리규정』에 따라 실시. 단, 원료약품 및 분량 변경 A 수준인 경우, 대조약의 기준 및 시험방법에 용출시험이 설정되어 있는 경우는 해당 시험조건에 따라 실시할 수 있음.

□ 동등성 판정 방법

- 복합성분의약품의 경우에는 각 주성분별로 동등성 판정을 실시
- 동등성 판정 기준
 - 가. 동일 제조업자의 이미 생동성을 인정받은 품목과의 동등성을 판정하는 경우에는 『의약품동등성시험관리규정』 제10조 제3항에 따름
 - 나. 생물학적동등성시험 대조약과의 동등성을 판정하는 경우에는 『의약품동등성시험관리규정』 제10조 제1항 및 제2항에 따라 판정

16. 생물의약품 허가사항 연차보고제 운영 지침

(2010.03.17, 바이오의약품정책과)

(식약청홈페이지(www.kfda.go.kr) > 정보자료 > KFDA 분야별정보 > 의약품)

□ 배경 및 현황

- 경미한 허가 변경사항에 대하여 연차보고 제도 도입('10.2.4)
- 「생물학적제제 등의 품목허가 심사 규정」(식약청고시 2010-6호)개정
- 근거규정 : 약사법 시행규칙 제88조제4항(개정, '09.6.19)

□ 운영 방안

- 적용 대상 : 생물의약품 중 허가 품목 전체
- 보고 방법 및 시기
 - KiFDA 시스템 제출을 원칙으로 하되, 필요시 우편·방문 접수 가능
 - 해당 기간 내에 발생한 경미한 변경사례가 발생한 경우에만 제출 (수수료 없음)
- 구비 서류
 - 전자적 기록매체를 첨부하여 제출하여야 하며, 업체에서 이미 기재한 허가(신고 필)증 뒷면의 「변경 및 처분사항 등」란 사본을 근거자료로 함께 제출
 - 매 품목마다 업체별 제출 목록(붙임 1 참조)을 첨부자료로 추가
 - 의약품안전관리시스템(KiFDA) 신청방법 참고(붙임 2)
- 허가증 뒷면에 매 변경이 발생한 일자 및 변경내용을 기재
- 각 제조소별 정해진 분기에 변경 해당 품목 제출

17. 희귀의약품 지정해제 후 신약 변경허가 시 처리방안

□ 처리방안

- (안전성·유효성)희귀의약품 최초 허가 시 검토된 바 있어 변경에 따른 규정 적용
- (기준 및 시험방법) 희귀의약품 허가 시 기준 및 시험방법 미제출로 심사필요
 - 최초 허가시 검토되지 않았으므로 신약 규정 적용
- (GMP 평가) 최초허가 시 검토되지 않았으며, 기준 및 시험방법 설정에 따라 GMP의 주요공정에 대한 면밀한 검토
- (수수료 및 처리기한) 규정적용* 에 적정한 수수료 및 처리기한 적용
 - 종전 지침에 따라 변경허가로 처리하고 제출되는 자료에 대해서는 적정한 검토
 - * 변경허가, 안전성·유효성 심사(변경), 기준 및 시험방법 심사(신약), GMP 평가
 - * 해제 시 재심사 부여

※ 참고 : 수수료 산정 결과 검토 요건

	수수료(방문시)	비 고
허가변경	60,000원	허가변경 수수료
안·유	570,000원	허가변경 수수료
기시법(신약)	1,300,000원	신약검토 수수료
GMP	230,000원	해당 수수료
(합계)	2,160,000원	

18. 비동물유래성분 사용 시 허가 신고 처리지침

<허가 · 신고 · 심사부서>

- 非 동물유래 성분사용 시 제출자료 및 기재요령의 합리적 조정
- 허가(신고)신청 시 “식물유래성분”으로 기재된 경우에는 원료수불기록 또는 시험성적서 등 확인서류 요구 폐지
- 의약품 제조방법 기재 시 “식물유래성분”으로 기재
예 : 스테아르산마그네슘(KP, 식물유래성분)

<현장조사 부서(의약품품질과, 지방청 의료제품안전과)>

- GMP평가 등 현장조사 시 허가사항에 따른 원료기원 등 확인

<허가 · 신고 신청자>

- 식물유래성분임을 입증할 수 있는 관련자료(원료수불기록, 시험성적서 등)를 자체보관하고, 이를 현장조사시에 제시.

19. 품목관리자제도(Product manager) 세부운영방안

□ 품목관리자

: 허가 신청품목의 예비검토 및 허가의 컨트롤 타워 역할을 수행

□ 품목관리자대상 품목

- 안전성·유효성심사가 포함된 허가신청 품목(기준 및 시험방법 면제품목 또는 기준 및 시험방법 통지서 첨부품목 포함)
- 안전성·유효성심사 단독신청 품목
- 안전성·유효성심사 면제 허가신청 품목
다만, 심사규정 제25조제2항 제3호 해당품목은 제외
- 일괄보완대상품목
품목관리자대상 품목 중 안전성·유효성심사가 포함된 허가
- 품목설명회 대상
품목관리자대상 품목 중 신약, 개량신약 등 및 민원인이 설명회를 요청하는 품목을 우선 실시

20. 의약품등 제조원 기재방법 개선방안

□ 문제점

- 현재 KfFDA 품목대장의 제조원 구분항목이 부족하여, 실제 제조 및 수입 제조원을 모두 기재하는데 한계가 있음
- 제조원과 관련된 허가심사 규정상 용어(위탁, 수탁, 계약제조원 등)에 대한 민원인 및 식약청 담당자의 해석이 서로 상이하여 혼동하여 기재하는 경우가 다수 발생하고 있음

□ 관련규정

- 「약사법 시행규칙」 제75조 (의약품의 표시 및 기재사항)
- 「의약품등의품목허가·신고·심사규정」 제21조(제조원 등)
- 「생물학적제제등 품목허가·심사규정」 제21조(제조원 등)

□ 개선방안

- KfFDA의 제조원 구분항목을 추가(신설)하고, 불필요한 항목은 삭제
 - ‘전공정위탁제조’와 ‘소분제조’ 추가 및 계약제조원 삭제
- 혼란스러운 용어는 약사법규상 용어로 대체하여 명확히 함
 - 위탁제조원 → 제조의뢰자, 수탁제조원 → 제조자 등

명칭	개선 전 기재항목	개선 후 기재항목	용어 정의
제조 구분	자사제조	자사제조	제조판매품목허가권자와 제조자 동일 (수입, 제조품목 공통)
	<신설>	전공정 위탁제조 (제조의뢰자)	품목허가권자이면서, 전공정을 다른 제조업자에게 의뢰하여 제조하는 자 (수입, 제조품목 공통)
	전공정 위탁제조 (수탁제조원)	전공정 위탁제조 (제조자)	품목허가권자로부터 동 품목에 대하여 전공정을 제조 의뢰받아 실제 제조하는 자 (수입, 제조품목 공통)
	일부공정 위탁제조	일부공정 위탁제조	품목허가권자이면서, 동 품목에 대하여 일부공정은 직접제조하고, 일부공정은 다른

(위탁제조원)	(제조의회자)	제조업자에게 의뢰하여 제조하는 자 (수입, 제조품목 공통)
일부공정 위탁제조 (수탁제조원)	일부공정 위탁제조 (제조자)	품목허가권자로부터 동 품목에 대하여 일부공정만을 제조 의뢰받아 실제 제조하는 자 (수입, 제조품목 공통)
기타(수입)	수입 (수입자)	국내에서 동 수입품목에 대한 허가권자
계약제조원	<삭제>	-
소분포장	소분포장 (소분제조자)	소분품목의 허가권자이면서 소분·포장 제조하는 자
<신설>	소분제조 (제조자)	소분품목의 벌크(bulk) 제조자 (해당 생산국의 원제조자)

- 제조원 구분항목 각 용어에 대하여 정의재정립

21. 국내 · 외 제조소 변경에 대한 허가 관리 방안

□ 검토배경

- 최근 GMP업그레이드 및 다국가간 기업의 인수합병, 제조소 통합 등에 의한 국내 · 외 제약업소의 제조소 이전 사례가 빈번함
- 따라서 그 허가관리에 대한 일관된 원칙을 마련하여 민원 예측성을 제고하고자 함

□ 허가 관리 방안

- 제조소 이전은 기 검토(허가)된 제품과 동질성을 인정할 수 있는지 여부가 평가의 핵심이므로 다음의 원칙하에서 운영
- 첫째, 동일한 관리주체를 갖고 있는 것으로 인정되는 경우 소재지 변경의 변경허가로 하되 명백히 관리주체가 다른 경우 제조소 변경이 아닌 신규허가대상으로 관리
- 둘째, 모든 제조소 이전은 비교용출과 GMP 평가를 근간으로 처리(자료검토 및 「품목별 사전 GMP제도 운영지침」에 따라 실태조사 실시)
 - ※ 국내 제조소 이전의 경우(위탁제조 포함) 「약사법 시행규칙」 제88조제8항의 규정에 따름
- 셋째, 위탁생동 제조소의 변경은 종전과 같이 생물학적 동등성 시험 자료로서 처리

□ 기타 참고사항

- 시행일 : 2010.3.1. 이후 신청된 민원. 단, 민원인이 즉시 시행을 원할 경우 적용 가능

22. 원료의약품 중 안정성 자료 처리방안

□ 대상

- 원료의약품 품목 허가 신청 시 사용기간 설정을 위한 안정성 자료

□ 처리방안

- 국내 완제의약품으로 허가사항이 있는 원료의약품의 제조 또는 수입의 경우에는 완제의약품과 동일하게 기허가·신고된 완제의약품의 사용기간을 준용하여 3년 이하로 자료 제출 없이 사용기간 인정.
- 국내 허가사항이 없는 경우는 안정성 자료 제출

[별첨1] 원료의약품신고 (DMF) 관련 민원업무 세부 처리방안 원문

원료의약품신고(DMF) 관련 민원업무 세부 처리방안

2010.09.29(수), 허가심사조정과

“원료의약품 신고제도 개선방안”이 확정됨에 따라 원료의약품 신고(DMF) 관련 민원 업무의 세부 처리방안을 정하고자 함

1. 목 적

- 가. 원료의약품 신고 제도 및 원료의약품 품목 허가(신고)를 개선하기 위하여 ‘원료의약품 신고 (DMF) 제도 개선방안’을 마련(2010.08.20)
- 나. 원료의약품 신고 관련 중복 평가 및 제출자료 범위를 개선하는 것에 대한 구체적인 제출자료 및 시행 시기 등에 대하여 명시하여 업무수행에 효율성을 제고하고자 함

2. 원료의약품 신고(DMF) 세부 민원처리 방안

가. 민원 서류제출 간소화

- 1) 원료의약품 품목별 사전 GMP 의무화가 시행된 **2010.01.01자 이후** 품목 허가(신고) 받은 원료의약품을 재차 DMF 신고하고자 하는 경우
 - 원칙적으로 품목허가시 제출한 자료의 **중복 제출을 면제**하고 다음 자료를 제출(단, 허가시 제출되지 아니한 자료는 제출하여야 함)
 - ① 물리·화학적 특성과 안정성에 관한 자료
 - ② 포장·용기에 관한 자료
 - ③ 품질검사를 위한 시험용 원료의약품
- 2) 원료의약품 신고(DMF) 수리되어 공고된 품목을 **다른 신고인**이 재차 신고하고자 하는 경우(‘11.01.01자 부터 시행)
 - 원제조원의 책임자 및 국내 최초 신고인이 원료의약품 신고(DMF) 자료 공유를 동의하여 서명한 자료 허여서 제출(단, 자료 공유 허여서가 제출되지 아니할 경우 모든 자료 제출)
- 3) 국내 제조업체가 이미 공고된 신고대상 **원료의약품을 소분**하고자 하는 경우 소분과 관련하여 필요한 다음 자료 제출
 - ① 제조·품질관리에 필요한 시설에 관한 자료(소분업체)

- ② 안정성에 관한 자료
 - ③ 제조방법, 포장·용기, 취급상의 주의사항에 관한 자료(소분공정 해당자료)
 - ④ 원료의약품에 대하여 품목별 실시상황이 의약품 제조 및 품질관리기준(KGMP)에 맞거나 이와 동등이상임을 입증하는 자료
- ※ 소분업체가 소분하고자 하는 원료의약품의 국내 신고인이 아닌 경우 원제조원의 책임자 및 국내 최초 신고인의 자료 공유 하여서 필요

4) 원료의약품 신고(DMF) 관련 **실태조사**가 예정되어 있는 경우에는 다음 자료 **제출을 면제할 수 있음**

- ① 원료의약품 시험성적서에 관한 자료에서 연속 3로트 이상을 실시한 시험성적서의 시험기초자료(raw data)
- ② 안정성에 관한 자료의 시험기초자료(raw data)

나. 원료의약품 실태조사 합리화

1) 원료의약품 실태조사 의뢰방법 및 선정기준 개선

구분	현행		개선		면제기간
업무절차	서류심사 적합 후 실태조사 의뢰		신청 즉시 실태조사 의뢰		
실사대상	실사유예대상	ICH 및 OECD 국가	실사면제대상	원료의약품(DMF 및 GMP) 실태조사한 품목과 제조방법(합성, 발효, 추출 등) 및 제조소가 동일한 업소	1년
		국내 BGMP 적합업소 기 DMF 평가 적합업소 ※단, ICH·OECD 미가입국 제조원 원료의약품 등 식약청장이 현장조사가 필요하다고 판단되는 경우에는 유예대상에서 제외함			

※ 실태조사 관련 기타사항은 현행 의약품품질과 '원료의약품 품목별 사전 GMP 운영지침' 준용

2) 개선된 실태조사 선정기준 적용시점

- 가) 개선된 선정기준에 따라 ICH, OECD 국가 소재 제조소에 대하여 실태조사가 새롭게 실시되므로 **2010.10.01자 이후에 접수**되는 DMF 신청서에 대하여 적용하는 것을 원칙으로 함

나) 2010.9.29 현재 DMF 신청 품목 중 신청일자를 기준으로 1년 이내에 실태조사를 받은 제조소의 품목에 대해서는 개선된 선정기준을 우선 적용하여 실태조사 면제

○ 조건부 DMF 공고폐지

- 실태조사가 면제된 경우에도 서류평가 결과 적합한 경우 정식 공고로 처리
- 2010.10.01자 이전에 접수된 DMF 신청품목 중 조건부공고 대상 품목은 서류검토 결과 적합한 경우 공고로 처리

3. 향후 조치계획

가. ‘원료의약품신고(DMF)제도 개선방안’을 즉시 시행하되 실태조사 대상기준 변경사항 등은 별도 정한 바에 따르고, 기 공고 품목(자사제조용 수입 원료의약품)에 대한 재 신고는 ‘11.01.01자 부터 시행

나. 동 민원업무 세부처리방안을 한국제약협회, 다국적의약품협회 등 관련 단체에 송부하여 홍보하고자 함

[별첨1-1] 원료의약품신고서(DMF) 처리흐름도

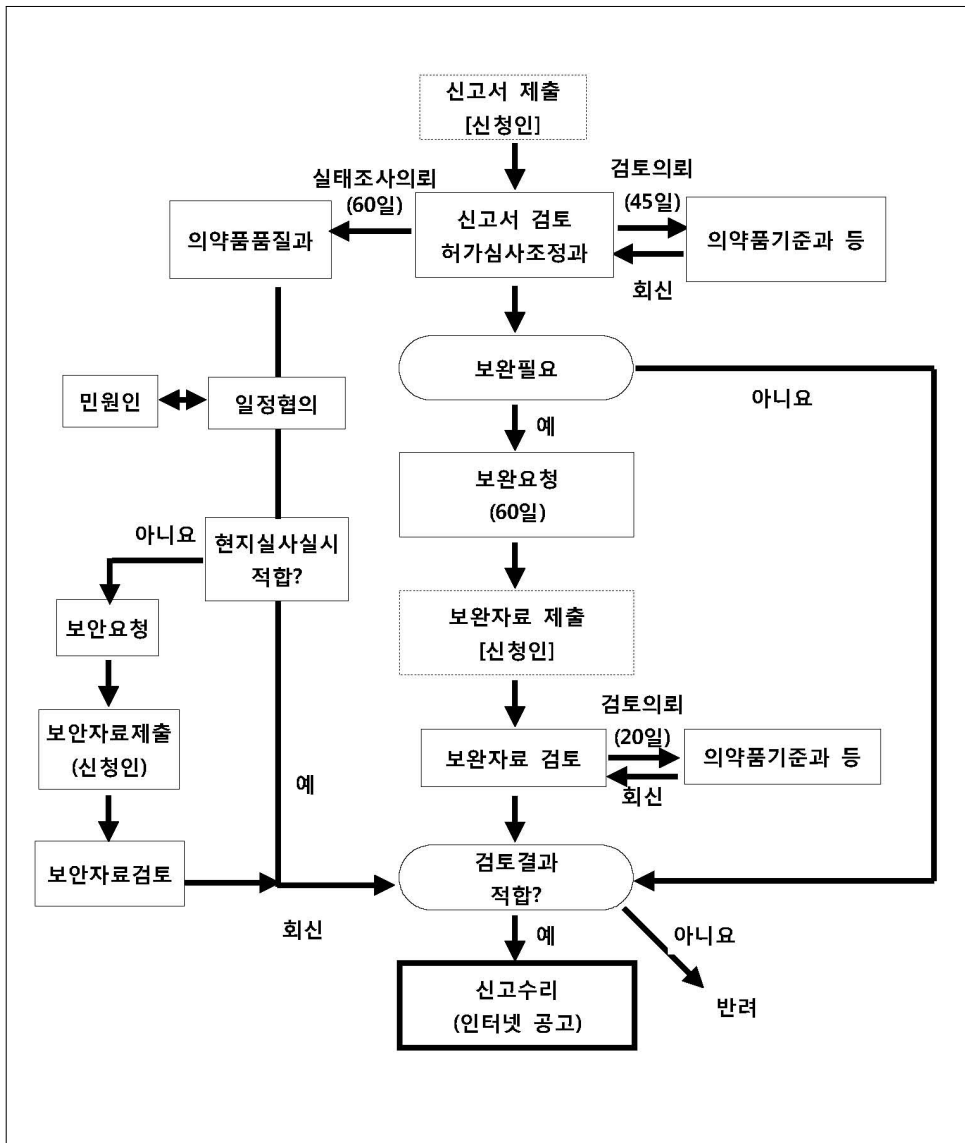
[별첨1-2] DMF / 허가(신고) 신청시 제출자료 비교

[별첨1-3] (예시) DMF 자료 공유 허여서 서식(국문)

[별첨1-4] (예시) DMF 자료 공유 허여서 서식(국문)

[별첨1-5] (예시) DMF 자료 공유 허여서 서식(영문)

[별첨1-1]: 원료의약품신고서(DMF) 처리흐름도



[별첨1-2] : DMF / 허가(신고) 신청시 제출자료 비교

- DMF / 허가(신고) 신청 시 제출자료 비교 -

DMF 제출자료	원료의약품허가· 신고		허가·신고제출 자료 비교
	허가 (신고) 제출자료	GMP 제출자 (주성분 한정)	
1. 법 제31조제1항에 따른 제조·품질관리에 필요한 시설에 관한 자료		○	
2. 물리·화학적 특성에 관한 자료 -구조결정자료 -물리화학적성질에 관한자료	△ ^{주1)}		주1) DMF 세부 요구자료 전항목은 대개 제출되지 않음
3. 안정성에 관한 자료		△ ^{주2)}	주2) 안정성시험계획서로 제출 (초기시점외 안정성시험자료는 대부분 불포함)
4. 제조방법에 관한 자료	△	○	
5. 포장·용기에 관한 자료		△ ^{주3)}	주3) GMP 제출자료목록 중 없으나, 안정성시험 계획서, 제품표준서 상에서 확인함
6. 취급상의 주의사항		○	
7. 제2조에 따른 신고대상 원료의약품에 대하여 품목별로 실시상황이 시행규칙 별표2에 따른 의약품제조 및 품질관리기 준(KGMP)에 맞거나 이와 동등 이상임을 입증하는 자료		○	
8. 원료의약품의 시험성적서, 분석방법, 사용된 용매 등에 관한 자료	○		
9. 품질검사를 위하여 필요한 시험용 원 료의약품			

[별첨1-3] : (예시) DMF 자료 공유 허여서 서식(국문)

DMF 자료 공유 허여서(국내신고인용)

수신 : 식품의약품안전청장

일시 : 2010. . .

제목 : 원료의약품 DMF 자료 공유 허용

- 원료의약품 명칭 및 공고번호 :
- 제조소 명칭 및 소재지 :
- 신고인 성명 및 소재지 :

상기 DMF 신고인은 식품의약품안전청장에게 상기 원료의약품의 DMF 서류를 아래 신고인의 DMF 신청을 위하여 참고할 수 있도록 승인합니다

- 신고인 성명 및 소재지

상기 DMF 신고인은 상기 원료의약품 DMF 서류 상 어떤 변경이 있는 경우 신고인 △△△에게 알릴 것임을 약속합니다

신고인 성명 및 소재지
신고인 서명 또는 인

[별첨1-4] : (예시) DMF 자료 공유 허여서 서식(국문)

DMF 자료 공유 허여서(제조소용)

수신 : 대한민국 식품의약품안전청장

일시 : 2010. . .

제목 : 원료의약품 DMF 자료 공유 허용

- 원료의약품 명칭 및 공고번호 :
- 제조소 명칭 및 소재지 :

상기 제조자는 대한민국 식품의약품안전청장에게 상기 원료의약품의 DMF 서류를 아래
신고인의 DMF 신청을 위하여 참고할 수 있도록 승인합니다

- 신고인 성명 및 소재지

상기 제조자는 대한민국에 공급하는 원료의약품의 배치별 일관성을 유지하고 상기 원료의약품 DMF 서류상 어떤 변경이 있는 경우 신고인 △△△에게 알릴 것임을 약속합니다

제조자 명칭 및 소재지
제조자 서명 또는 인

[별첨1-5] : (예시) DMF 자료 공유 허여서 서식(영문)

LETTER OF ACCESS

ATTN. : Commissioner of Korea Food and Drug Administration

DATE : 2010. . . .

SUBJECT : Authorization of Access on Active Substance Master File

- Name and Announcement number of Active Substance :
- Name and Address of Manufacturer :

The aforementioned manufacturer authorizes KFDA to refer to the aforementioned Active Substance Master File in support of the application submitted by the following applicant.

- Name and Address of Applicant :

The manufacturer commits to ensure batch to batch consistency and to inform the applicant of any change in the Active Substance Master File.

Signature for the Active Substance Manufacturer
[Name and Address]

[별첨2] 품목별 사전 GMP 제도 운영지침 개정 원문

품목별 사전 GMP 제도 운영지침 개정

(2010. 7. 5, 의약품품질과)

지난 2년간 품목별 사전 GMP 실태조사 중간 평가결과 및 그간 운영과정 중 나타난 문제점을 개선하여 합리적으로 조정함으로써 GMP 평가 업무에 적정을 기하고자 함

1. 현황 및 문제점

□ 그 간 운영현황

- 품목별 사전 GMP 평가 제도 도입('08.1.15 약사법 시행규칙 개정)
- 제출자료 범위, 실태조사 점검표 및 결과처리기준 등 세부지침을 정한 「품목별 사전 GMP 제도 운영지침('08.3.28)」 마련·시행
- 기 실사품목과 동일 제형 및 작업소에 해당되는 품목은 서류검토만으로 GMP 평가하도록 실태조사 대상 기준 합리적 조정
- 「품목별 사전 GMP 제도 운영지침」 개정('09.7.3)

□ 문제점

- 그간 제품의 무균성 여부에 따라서만 설정 운영하고 있는 실태조사 주기를 제형과 공정의 특성을 고려하여 세분화하고 실사 인력 등을 감안하여 실태조사 기준 합리적 조정 필요
- GMP 실태조사 중간 평가 결과 리스크가 큰 부적합 업체 등은 중점 관리 필요
- ※ '08.1월 ~ '09.12월까지 평가 완료한 의약품(430품목) 중 부적합 : 3건, 신청취하 : 41건, 보완 후 적합 : 249건, 시정적합 : 137건

2. 개선안

□ 주요 개선내용

- 제형과 공정의 특성을 고려하여 실태조사주기 세분화하고, 실사결과 부적합 업소 등 중점관리
- 포장공정만 수행하는 제조소는 서류검토 실시 후 미비한 경우에만 실태조사 실시
- 품목별 사전 GMP 평가 실태조사 대상 선정 시, 대단위제형별 GMP 평가 실사이력 인정
- 실태조사 결과 처리기준 합리화

< 현행 지침과 개선안 비교 >

구분	현행	개선안
실사면제 기준	<ul style="list-style-type: none"> 동일 제형 및 작업소인 품목 허가 신청시 무균성 여부에 따라 실사주기 설정 (비무균제제: 2년, 무균제제: 1년) 	<ul style="list-style-type: none"> 제형과 공정의 특성을 고려하여 실사주기 세분화 (무균조작제제: 1년, 국소외용제제: 3년)
포장공정 제조소	<ul style="list-style-type: none"> 포장공정만 수행하는 제조소도 현장 실사 대상임 	<ul style="list-style-type: none"> 포장공정만 수행하는 제조소는 서류 검토 결과 미비한 경우에만 실태조사 실시
대단위제형 실사이력 인정	<ul style="list-style-type: none"> 대단위제형별 GMP 실태조사 이력을 품목별 사전 GMP 실태 조사와 연계하지 않음 	<ul style="list-style-type: none"> 대단위제형별 GMP 실사이력 인정하여 동일 제형, 작업소인 품목 허가신청시 실태조사 면제
실사결과 처리기준	<ul style="list-style-type: none"> 지적사항이 “경미(Minor)”한 경우 “시정적합” 처리하고, 실사일로부터 6개월 이내에 자료 제출 	<ul style="list-style-type: none"> 지적사항이 “경미(Minor)”한 경우에도 “중요(Major)”한 사항과 동일하게 “보완(개선)” 처리하고, 2개월 이내 자료제출

□ 세부 개선내용

1) 제형과 공정의 특성을 고려하여 실태조사 주기 세분화

- **현행** : 기 실사 품목과 동일 제형 및 작업소인 품목 허가 신청시 실사 면제 기준은 무균성 여부에 따라 결정하고 있음
(비무균제제 : 2년, 무균제제 : 1년)
- **개선방안** : 제형과 공정의 리스크를 고려하여 실사주기를 세분화하여 차등 관리하고 자 함
 - 제형별 리스크 : 주사제 > 내용제, 외용제(전신흡수) > 외용제(국소적용)
 - 공정별 리스크 : 무균조작공정 > 최종멸균공정 > 비무균공정

현 행			개 선 안			
분류	기평가품목과 동일항목	실사 면제 주기	분 류		기평가품목과 동일항목	실사 면제 주기
무균 제제	제형, 작업소	1년	⇒ 비무균 제제	무균조작	제형, 작업실	1년
				최종멸균	제형, 작업소	1년
비무균 제제	제형, 작업소	2년	⇒ 비무균 제제	내용제, 외용제(전신흡수)	제형, 작업소	2년
				외용제(국소적용)	제형, 작업소	3년

※ 다만, 실태조사 면제기준에 해당되는 경우에도 이전 실태조사 결과 품질보중에 우려가 있는 중점 관리 대상업체(부적합 또는 보완사항 미제출로 신청취하 또는 중요한 위반사항이 많은 하위업체 등)로 판단되는 경우에는 실태조사를 실시함

2) 포장공정만 수행하는 제조소는 실태조사 면제

○ 현행

- 현행 포장공정만 실시하는 제조소에 대해 현장 실태조사 대상이나, 일부 해외 제조소 중 포장 공정 제조소 만 국가가 다른 경우 서류검토로 갈음하는 경우가 있음

○ 개선방안

- 최근 포장 공정만 복수 제조소에서 수행하는 것으로 신청하는 경우가 빈번함에 따라 한정된 실사 인력을 감안하여 포장 공정만 하는 제조소는 서류 검토로 실태조사 갈음

※ 다만, 서류를 모두 제출하지 않는 경우에는 실태조사 실시

<< 서류검토로 평가 가능한 포장공정에 대한 정의 및 제출 서류 >>

해 당 제 형	서류검토만 가능한 포장 공정	제출서류
정제, 캡슐제, 환제 등 : 일정한 형태를 갖춘 제형	최종 제조공정(코팅, 캡슐충진 등)을 종료 후, 1차 포장	1. 품목별 사전 GMP 평가에 필요한 기본 제출자료 7종 및 실태조사 면제에 따른 해당 품목의 품질보

과립제, 산제 등 : 유동성이 있는 고형의 의약품을 용기에 충전하는 제형	용기에 고형의 물질을 충전한 상태의 반제품의 포장	증자료 2. 반제품 시험으로 완제품 시험 대체시 추가 제출자료 -포장공정에 대한 밸리테이션 자료 -반제품 시험 운영에 대한 기준서 -1차 포장 전 반제품의 안정성자료
연고제, 크림제 등 : 반고형상의 의약품을 용기에 충전하는 제형	용기에 반고형상의 물질을 충전한 상태의 반제품의 포장	
주사제, 점안제, 액제, 에어로솔제 등 : 약액을 용기에 충전하는 제형	용기에 약액을 충전한 상태의 반제품의 포장	
카타플라스마제, 첩부제 등	최종 제조공정(절단, 합지 등)을 종료한 1차 포장 직전의 반제품의 포장	

3) 국내 제조소에 대한 품목별 사전 GMP 평가 실태조사 대상 선정 시, 대단위제형별 GMP 평가 실사 이력 인정

○ 현행

- 국내 제조소의 경우 대단위제형별 또는 제조방법별 GMP 평가를 위한 실태조사 시, 제조소 전반에 대한 검토 및 대표 품목으로 제출한 품목에 대한 GMP 평가를 위한 현장실태조사 실시
- 동 회사가 동일 제형 또는 제조방법인 의약품을 허가신청시 실태조사를 반복적으로 실시하게 됨

○ 개선방안

- 대단위제형(완제의약품) 및 제조방법(원료의약품) 별로 GMP 평가를 신청하여 실사를 받은 제조소(완제의약품: '09.7.1이후 신청, 원료의약품: '10.1.1)의 실사이력을 고려하여 동일한 제형(또는 제조방법) 및 작업소에 해당하는 의약품 허가신청시 GMP 실태조사 면제

4) 실태조사 결과 처리기준 합리화

○ 현행

- '제품의 품질에 영향을 미치지 않으나 제조·품질관리에 미흡한 사항이 중요(Major)한 경우', 보완(개선) 조치하여 통상 1개월 이내에 결과를 제출받고 있음
- '제품의 품질에 영향을 미치지 않으나 제조·품질관리에 미흡한 사항이 경미(Minor)한 경우', 시정적합 조치하여 6개월 이내에 시정결과를 제출하도록 요청 후 미제출 또는 미흡한 제조소는 사후관리하는 방침을 정하여 운영하고 있으나, 실질적인 사후관리가 어려움

○ 개선방안

현 행		⇒	개 선 안	
위반사항구분	조치		위반사항구분	조치
매우중요 (Critical)	부적합(반려)	매우중요 (Critical)	부적합(반려)	
중요 (Major)	보완(개선) : 1개월 내	중요 (Major)	보완(개선) : 통상 2개월 이내 결과 제출	
경미 (Minor)	시정적합 (다만, 시정 결과를 6개월 이내 제출)	경미 (Minor)		
위반사항 아닌 경우	구두권고	위반사항 아닌 경우	문서권고	

[별첨3] 품목별 사전 GMP 제도 운영지침 개정(2009.7.3.) 원문

품목별 사전 GMP 제도 운영지침 개정

(2009. 7. 3, 의약품품질과)

약사법 시행규칙 개정('08.1.15)으로 단계적으로 시행된 품목별 사전 GMP 평가를 위하여 마련한 세부지침인 「품목별 사전GMP 제도 운영지침」 중 현장실태조사 기준을 조정하여 GMP 평가 업무에 적정을 기하고자 함

1. 현황 및 문제점

- 현행 실태조사 기준의 합리적인 조정이 필요
 - 기 실사품목과 동일제형의 품목신청 시 공조 및 용수시스템은 같으나 작업실만 다른 경우 품질(보증)에 관한 서류검토로도 GMP 평가가 가능하나 현행 기준으로는 실사를 하여야 함
 - 기 실사한 제조소에서 동일제형이고 동일 작업실에서 제조되는 품목의 경우 기간에 관계없이 실사가 면제되므로 불합리함

2. 그 간 운영현황

- 「품목별 사전 GMP 제도 운영지침('08.3.28)」 마련
- 실태조사 대상기준

구 분		자료검토	실태조사	비 고
신 규 제 형		○	○	
동일제형 신규품목	작업소 상이	○	○	
	작업소 동일	작업실 상이	○	○
		작업실 동일	○	× ^{※)}

※) 무균제제는 반드시 실태조사 실시

3. 처리방안

- 개선안 : 실태조사 대상기준의 합리적인 조정

구 분		자료검토	실태조사	비 고
최 초		○	○	
기 GMP 평가품목 과 동일 제형	작업소 상이	○	○	
	작업소 동일	○	×	

- 기 평가 품목과 작업소가 다른 경우에는 현행과 같이 실사를 하고, **동일한 작업소 내에서 작업실만 다른 경우에는** 실사를 면제하는 대신 **해당품목의 품질(보증)자료를 추가 검토하여 실태조사 보완**
- 안정성시험, 연간품질평가, 불만처리 및 제품회수, 변경관리, 중요기계적격성평가 자료 등
- ※ **다만, 동 자료를 제출하지 않는 경우 실태조사 실시**
- 작업소가 동일한 제조소의 경우라도 실태조사 후 2년이 경과된 제조소는 실태조사
- ※ **다만, 무균제제는 1년 경과시 실태조사**

< 참 고 >

○ 현행기준과 개선안 비교

	현행	개선안
실사 기준	- 동일 제형·동일 작업실의 경우 실사 면제 - 무균제제는 면제하지 않음	- 동일 제형·동일 작업소의 경우 2년마다 실태조사 - 무균제제 1년 마다 실태조사

- ※ **작업소** : 한 건물 내 모든 작업실의 공기조화장치를 관리하고, 같은 제조용수를 사용하는 건물
- ※ **작업실** : 동일 작업소 내에서 **개별 작업이 이루어지는 방**(예: 혼합실, 타정실, 코팅실 등)

【제출자료의 범위】

구 분	1	2			3			4	5	6	7
		가	나	다	가	나	다				
해당 제조소에 처음으로 GMP 평가를 신청하는 품목	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
기 GMP 평가 품목과 동일한 제조소 및 동일 제형인 경우	×	작업소 상이	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		작업소 동일	×	×	×	×	×	×	×	×	○

- ※ “×”에 해당하는 항목의 경우에도 변경·추가사항이 있으면 제출 (개정이력을 알 수 있는 승인자의 서명 및 일자 포함)
- ※ 외국어로 된 자료는 원칙적으로 한글번역문 제출
- ※ 동일 작업소라도 실태조사가 면제되는 경우에는 해당 품목의 품질(보증)에 관련된 자료(안정성시험, 연간품질평가, 불만처리 및 제품회수, 변경관리, 중요 기계 적격성평가 자료 등)를 추가 제출

자료번호 1 내지 7은 다음과 같다.

1. 제조소 평면도

- 각 작업소, 시험실, 보관소 및 기타 제조공정에 필요한 부대시설이 표시된 제조소 평면도

2. 신청품목과 관련된 작업소 시설 관련자료

- 가. 청정등급, 작업실 간의 차압 및 인적·물적 동선이 표시된 작업소 평면도
- 나. 제조·시험에 사용되는 기계·설비 내역 및 기계배치도
- 다. 공조시설, 압축공기 및 용수처리 계통도

3. 신청품목과 관련된 시설 및 환경 관리 관련자료

- 가. 제조용수 관리현황
- 나. 자동화장치 등 관리현황
- 다. 청정도 관리현황

4. GMP 조직도 및 품질관리(보증)체계 관련자료

5. 문서관리규정 및 문서 목록

6. 신청품목과 관련된 제품표준서 및 제조·품질관리기록서 사본

7. 신청품목과 관련된 밸리테이션 자료

[별첨4] 품목별 사전 GMP 제도 운영지침 (2008.3.28.) 원문

품목별 사전 GMP제도 운영지침

약사법 시행규칙 개정('08. 1. 15)으로 품목별 사전 GMP제도가 도입됨에 따라 이를 원활히 실시하기 위하여 GMP 실시상황 평가에 필요한 제출자료 범위, 실태조사 점검표 및 결과처리기준 등 세부지침을 마련·시행하기 위함

□ 품목별 사전 GMP제도 추진배경

- 제약산업의 국제경쟁력 강화를 통한 세계시장 진출 확대를 위한 의료산업 발전방안으로 우리나라 GMP제도의 국제조화 추진 필요
- '97년부터 운영한 대단위 제형별 사후 GMP 평가제도는 대단위 제형 내 서로 다른 약전제형의 품질보증에 어려움이 있어 품목별 사전 GMP 평가체제로 전환 필요
- 수입 품목은 GMP 실태조사 없이 제조국의 GMP증명서 만으로 허가하고 있었으나, 상호주의원칙에 따라 수입의약품에 대해서도 동일한 실태조사 기준 적용하기로 함('07년 6월 국회 보건복지위원회)

□ 그간 추진경위

- GMP기준 선진화 용역사업('03년 ~ '04년)
- 대통령 자문 의료산업선진화위원회에서 GMP기준 국제조화추진 결정('06년 7월)
- GMP기준 국제조화추진 관련 간담회 및 설명회 개최('06. 8, '06. 10)
- 약사법 시행규칙 입안예고('07.4. 19)
- 약사법 시행규칙 개정('08. 1. 15)
- 사전 GMP 평가를 위한 제출자료 범위 등 세부실시방안에 대한 제약업계 의견수렴을 위한 설명회 5회 개최('08.2 ~ 3월)

□ 법적근거

- 약사법 제31조제1항 내지 제2항 및 제42조제1항
- 약사법 시행규칙 제24조제1항제6호가목, 제26조제2항 및 [별표2]

□ 문제점

- GMP 실시상황 평가 대상 의약품인 경우 허가신청(신고) 시 [별표2] GMP 실시상황 평가에 필요한 자료를 제출하도록 규정되어 있으나,

- 제출자료 범위, 실태조사 점검표 및 결과처리기준 등 구체적 실시방안이 마련되어 있지 않아 세부운영방안 마련이 필요함

□ 세부 운영방안

- ☞ GMP 실시상황 평가에 대한 필요한 자료검토와 실태조사를 거쳐 적합 여부 판정

1 **제출자료 범위**

- 종전 대단위 제형별 GMP 평가신청 시 36종의 자료를 제출했으나, 품목별 GMP평가신청 시 11종을 제출하는 것으로 **제출자료 범위 축소**

구 분	종 전	변 경
평가지기	허가 후	허가 전
평가대상	대단위 제형별	품목별
제출자료	36종	11종
비 고		기밀 등의 사유로 일부 서류 미제출한 경우 실태조사로 자료제출 같음가능

- 품목별 GMP 실시상황평가에 필요한 제출자료 범위: 「붙임1」 참고

2 **GMP 실태조사**

○ 실태조사 대상

구 분		자료검토	실태조사	비 고	
신 규 제 형		○	○		
동일제형 신규품목	작업소 상이	○	○		
	작업소 동일	작업실 상이	○	○	
		작업실 동일	○	×	무관제제: 실태조사 실시

※ 외국 제조업소의 경우 인력 등 사정에 따라 탄력적 운영

- 비무관제제의 경우 동일제형 신규품목 허가신청 시 작업실은 동일하나, 기계·설비를 추가(변경) 설치한 경우 실태조사 면제하되 제조업소 사후관리 시 점검

※ 외국 제조업소는 다른 신규 품목 허가신청에 따른 실태조사 시 확인

- 수입품목의 경우 기밀 등의 사유로 일부 서류를 미제출한 경우 실태조사로 자료제출 같음 가능

○ 실태조사 일정

- 조사기간 : 제조소 당 3 ~ 5일간 (필요 시 변경 가능)
- 조사인원 : 2 ~ 3인 1조(필요 시 외부전문가 추가)
 - 허가품목 : 의약품품질과 GMP조사관
(필요 시 허가 또는 평가부서와 합동 실시)
 - 신고품목 : 의약품품질과 및 관할 지방청 합동 실시

○ 외국 제조원 실태조사 경비

- 수입품목(소분제조품목 포함)에 대한 외국 제조원 실태조사시 경비는 수익자 부담 원칙
- 근거규정 : 약사법시행규칙 [별표2] GMP기준 "15.2 실태조사 등" 및 식약청 예규 "수익자 부담 해외출장여비에 관한규정"

○ 실태조사 결과 처리기준

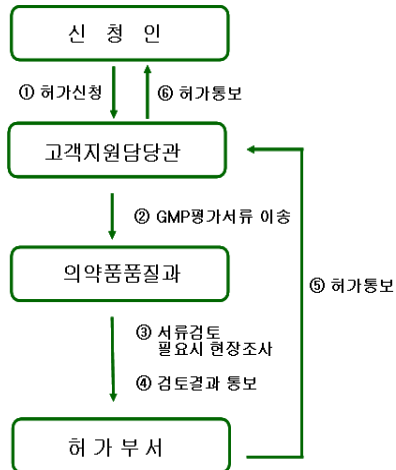
- 1) 적합 : 조사결과 위반사항이 발견되지 않은 경우
- 2) 부적합 또는 보완(시정)이 필요한 경우: 미비한 사항의 경·중에 따라 다음 3가지로 구분·처리

구 분	기 준	조 치
Critical (매우 중요)	○ 제품의 품질에 영향을 미치는 경우 - 제조·품질관리에 필요한 시설·설비·기계·기구 등이 없음 - 품질관리·밸리데이션 미실시 또는 문서를 허위로 작성 - 4대 기준서 미구비 등	부적합 (반려)
Major (중요)	○ 제품의 품질에 영향을 미치지 않으나 제조·품질관리가 미흡한 경우 - 기준서 및 SOP 등에 따라 제조·품질관리를 하지 않음 - 기계·설비에 대한 적격성평가 미실시 등	보완 (개선)
Minor (경미)	○ 제품의 품질에 영향을 미치지 않으나 제조·품질관리에 미흡한 사항이 경미한 경우 - 기준서 및 SOP 등의 내용 중 일부 누락 - 기록 누락 등	시정

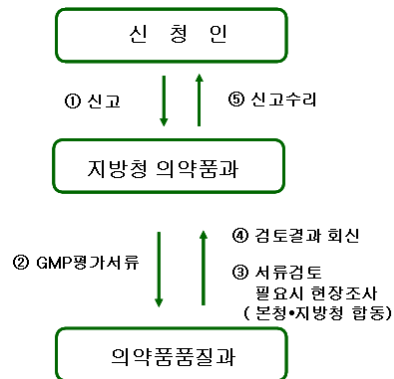
3 GMP평가 절차

○ GMP 실시상황 평가 절차

< 허가 >



< 신고 >



□ 조치계획

- 동 내용을 허가부서(의약품안전정책과, 마약오남용의약품과, 한약품질과, 지방청 의약품과)에 통보하고 우리청 홈페이지에 게재
- 관련협회(한국제약협회, 한국의약품수출입협회, 대한약품공업협동조합, 한국다국적의약산업협회 등)에 동 운영방안 홍보요청

[별첨 4-1] GMP 실시상황평가에 필요한 자료

【제출자료의 범위】

구 분	1	2			3			4	5	6	7
		가	나	다	가	나	다				
신규제형	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
동일제형 신규품목	작업소 상이	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	작업소 동일	작업실 상이	×	×	×	×	×	×	×	×	○
		작업실 동일	×	×	×	×	×	×	×	×	○

※ “×”에 해당하는 항목의 경우에도 변경·추가사항이 있으면 제출 (개정이력을 알 수 있는 승인자의 서명 및 일자 포함)

※ 외국어로 된 자료는 원칙적으로 한글번역문 제출

자료번호 1 내지 7은 다음과 같다.

1. 제조소 평면도

- 각 작업소, 시험실, 보관소 및 기타 제조공정에 필요한 부대시설이 표시된 제조소 평면도

2. 신청품목과 관련된 작업소 시설 관련자료

- 가. 청정등급, 작업실 간의 차압 및 인적·물적 동선이 표시된 작업소 평면도
- 나. 제조·시험에 사용되는 기계·설비 내역 및 기계배치도
- 다. 공조시설, 압축공기 및 용수처리 계통도

3. 신청품목과 관련된 시설 및 환경 관리 관련자료

- 가. 제조용수 관리현황
- 나. 자동화장치 등 관리현황
- 다. 청정도 관리현황

4. GMP 조직도 및 품질관리(보증)체계 관련자료

5. 문서관리규정 및 문서 목록

6. 신청품목과 관련된 제품표준서 및 제조·품질관리기록서 사본

7. 신청품목과 관련된 밸리테이션 자료

[별첨5] 원료의약품 품목별 사전 GMP 평가 운영지침(2009. 12.21)원문

원료의약품 품목별 사전 GMP 평가 운영지침

(2009. 12.21(월), 의약품품질과)

약사법 시행규칙 개정('08.1.15)으로 원료의약품에 대한 품목별 사전 GMP평가가 2010년 1월 1일부터 시행됨에 따라 이를 원활히 실시하기 위하여 GMP 실시상황 평가에 필요한 제출자료 범위, 실태조사 점검표 및 결과처리기준 등 세부지침을 마련·시행하기 위함

□ 추진배경

- 부정·불량 원료 사용을 차단하고 원료의약품에 대한 품질 및 안전을 확보하기 위한 방안 필요
- 종전 허가가 생략되어 수입되던 원료의약품에 대한 허가(신고)제도 신규도입으로 원료의약품에 대한 품목별 사전 GMP평가 확대 적용 필요
 - ※ 원료의약품(제조) 허가(신고)현황 : '07년 400건, '08년 494건
- '10.1.1부터 새롭게 시행되는 원료의약품 품목별 사전 GMP평가 업무의 세부 운영 절차를 마련하여 원활한 평가 업무 수행하고자 함

□ 그 간의 추진경과

- 약사법 시행규칙 개정('08.1.15)
 - 원료의약품 품목별 사전 GMP 및 밸리데이션이 '10. 1. 1부터 시행
- 완제의약품 품목별 사전 GMP제도 운영지침 마련('08. 3.28)
- 완제의약품 품목별 사전 GMP제도 운영지침 개정('09. 7. 3)
- 원료의약품 사전 GMP 평가 대상범위 등 세부실시방안에 대한 업계 의견수렴을 위한 간담회 및 회의 4회 개최('09.8~11월)

□ 법적근거

- 약사법 제31조제1항 내지 제2항 및 제42조제1항
- 약사법 시행규칙 제24조제1항제6호가목, 제26조제2항, 제43조제9호 및 [별표2], 제49조제1호

□ 적용대상(Scope)

약리활성이 있는 원료의약품으로 품목 허가(신고)대상 원료의약품

< 적용제외 >

- DMF 대상 원료의약품
- 한약재 및 약리활성이 없는 성분(첨가제 등), 인체에 직접 적용하지 아니하는 제품(체외진단용의약품, 소독제 등)에 사용되는 원료
- 수출만을 목적으로 하는 원료의약품
- 자사 제조용으로 직접 수입하는 원료의약품

□ 세부 운영방안

- ☞ 2010년 1월 1일 이후 GMP 실시상황 평가에 대한 필요한 **자료검토**와 **실태조사**를 거쳐 적합 여부 판정

1 **GMP 실태조사**

- 제조품목
 - 합성, 발효, 추출 등 : 제조업체의 제출자료 검토 및 현장 실태조사 실시
 - 소분품목 : 소분업체 및 원제조업체의 제출자료 검토 후 소분업체와 원제조업체에 대하여 현장 실태조사 실시
 - ※ 소분 : 이미 제조되어진 의약품을 품질 및 제형에 변화를 가하지 아니하고 일정 분량씩 직접의 용기 또는 직접의 포장에 분할 충전 및 폐색하는 작업을 말함
- 수입품목
 - 원료의약품 수입업체에서 수입·판매를 위하여 허가(신고)신청한 품목과 관련하여 제출한 서류검토 및 현장 실태조사 실시
 - 제조업체가 자신이 제조하는 의약품등의 원료로 사용하기 위하여 직접 수입하는 원료의약품의 경우 제조업체가 원료공급자에 대하여 자체 품목별 사전 GMP 평가 실시
- 기 검토 품목과 동일한 작업소의 신청 품목

- 동일 제조업소의 기 실태 조사한 품목과 **제조방법(합성, 발효, 추출, 기타) 및 작업소**가 동일함을 입증할 경우 서류검토로 실태조사 생략
 - ※ 작업소 : 한 건물 내 모든 작업실의 공기조화장치를 관리하고, 같은 제조 용수를 사용하는 건물
- 이미 DMF신고한 원료의약품과 **제조방법(합성, 발효, 추출, 기타) 및 작업소**가 동일함을 입증할 경우 서류검토로 실태조사 생략
 - ※ DMF 실태조사 유예로 조건부 공고된 제조소의 경우는 실태조사 실시
- **제조방법(합성, 발효, 추출, 기타) 및 작업소**가 동일하여도 일정기간(**실태조사 후 1년**)이 경과하여 신청된 품목은 실태조사 실시

구 분		자료검토	실태조사	비 고
최 초		○	○	
기 GMP 평가 및 DMF 공고(실태조사 유예된 제조소의 경우는 제외)된 품목과 동일 제조방법	작업소 상이	○	○	
	작업소 동일	○	×	
※ 실태조사 생략 대상인 경우도 이전 실태조사 결과 제조·품질관리의 리스크가 있다고 판단하는 경우와 품질보증에 우려가 있다고 판단되는 경우 등에는 실태조사를 별도로 실시				

- 실태조사 일정
 - 조사기간 : 제조소 당 2~3일간 (필요 시 변경 가능)
 - 조사인원 : 2 ~ 3인 1조(필요 시 외부전문가 추가)
- 외국 제조원 실태조사 경비
 - 외국 제조원 실태조사 시 경비는 수익자 부담 원칙
 - 근거규정 : 약사법시행규칙 [별표2] GMP기준 "15.2 실태조사 등" 및 식약청 예규 "수익자 부담해외출장여비에 관한규정"
- 실태조사 평가표 : 붙임2. 참조
- 실태조사 결과 처리기준(아래표 참조)
 - **적합** : 보완사항이 없는 경우, 미흡한 사항이 경미한 경우
 - **부적합 또는 보완이 필요한 경우** : 미비한 사항의 경·중에 따라 구분·처리

구 분	기 준	비 고
부적합 (반려)	○ 제품의 품질에 영향을 미치는 경우 - 제조·품질관리에 필요한 시설·설비·기계·기구 등이 없음 - 품질관리·밸리테이션 미 실시 또는 문서를 허위로 작성 - 4대 기준서 미구비 등	시설미비 등 중대한 보 완사항
보완 (개선)	○ 제품의 품질에 영향을 미치지 않으나 제조·품질관리가 미흡한 경 우 - 기준서 및 SOP 등에 따라 제조·품질관리를 하지 않음 - 기계·설비에 대한 적격성평가 미 실시 등	기준서 미비등 보완사항
시정적합	○ 제품의 품질에 영향을 미치지 않으나 제조·품질관리에 미흡한 사 항이 경미한 경우 - 기준서 및 SOP 등의 내용 중 일부 누락 - 기록 누락 등	기록누락 등 시정사항

2 제출자료의 범위

- 종전 원료의약품 제조방법별 GMP 평가신청 시 34종의 자료를 제출했으나, 품목별 사전 GMP 평가신청 시 11종 제출로 간소화

구 분	종 전	변 경
평가시기	허가 후	허가 전
평가대상	제조방법별	품목별
제출자료	34종	11종
비 고	※ 자료의 보호가 필요한 경우 원료의약품공급자가 직접 식품의약품안전청장에게 제출할 수 있음	

- 원료의약품 품목별 사전 GMP 실시상황평가에 필요한 제출자료 범위 : [별첨5-1] 참고

3 GMP 평가절차

□ 향후 추진계획

- 원료의약품 제조·수입업체, 수입대행업체 등을 대상으로 민원설명회 개최
- 대 언론 홍보(보도자료 배포) 및 우리청 홈페이지에 게재
- 관련협회(한국제약협회, 한국의약품수출입협회, 대한약품공업협동조합, 한국다국적의약산업협회 등)에 운영방안 홍보요청

【제출자료의 범위】

구 분	1	2			3			4	5	6	7
		가	나	다	가	나	다				
해당 제조소에 처음으로 GMP 평가를 신청하는 품목	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
기 GMP 평가 품목과 동일 제조방법인 경우	작업소 상이	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	작업소 동일	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
기 DMF신고 품목과 동일 제조 방법인 경우	작업소 상이	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	작업소 동일	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
	※ 실태조사 유예의 사유로 실태조사를 실시하지 않고 공고된 경우 1~7번 항목 모두 제출 ※ 기밀 등의 사유로 서류 제출이 곤란한 경우 실태조사로 자료제출 가능										

※ “x”에 해당하는 항목의 경우에도 변경·추가사항이 있으면 제출 (개정이력을 알 수 있는 승인자의 서명 및 일자 포함)

※ 외국어로 된 자료는 원칙적으로 한글번역문 제출

※ 실태조사가 생략되는 경우 해당 품목의 품질(보증)에 관련된 자료 「**안정성시험, 중요 기계 적격성 평가 자료** 등(기준 및 추진실적 등)」를 추가 제출

※ 자료번호 1 내지 7은 다음과 같다.

1. 제조소 평면도

- 각 작업소, 시험실, 보관소 및 기타 제조공정에 필요한 부대시설이 표시된 제조소 평면도

2. 신청품목과 관련된 작업소 시설 관련자료

- 가. 청정등급, 작업실 간의 차압 및 인적·물적 동선이 표시된 작업소 평면도
- 나. 제조·시험에 사용되는 기계·설비 내역 및 기계배치도
- 다. 공조시설, 압축공기 및 용수처리 계통도

3. 신청품목과 관련된 시설 및 환경 관리 관련자료

- 가. 제조용수 관리현황
- 나. 자동화장치 등 관리현황
- 다. 청정도 관리현황

4. GMP 조직도 및 품질관리(보증)체계 관련자료

5. 문서관리규정 및 문서 목록

6. 신청품목과 관련된 제품표준서 및 제조·품질관리기록서 사본

7. 신청품목과 관련된 밸리태이션 자료

[별첨6] 수입 원료의약품 허가(신고) 처리지침 원문

수입 원료의약품 허가(신고) 처리지침

□ 목 적

- 약사법 시행규칙 제49조 개정('09.6.19)으로 그간 수입 품목허가(신고) 절차가 생략되었던 원료의약품은 '09. 12. 20.자부터 우리청의 수입품목허가(신고필)증을 받아야만 수입할 수 있음
 - 다만, **제조업자가 자신이 제조하는 의약품등의 원료로 사용하기 위하여 직접 수입하는 원료약품은 허가(신고) 제외대상임**
- 이에 따라 그간 허가(신고)가 생략되어 수입되었던 원료의약품의 허가(신고필)증 발급을 위한 제출자료의 종류 및 세부 처리지침 마련 필요

□ 기본방향

- 수입 원료의약품의 경우 그간 허가(신고)가 생략되어 의약품수출입 협회의 수입요건확인(표준통관예정보고)을 받아 수입하였던 바,
- 제도 전환에 대한 **업계의 순응도 향상** 및 **제도 조기 정착**을 위하여 '09. 12. 20.자 이전에 수입요건을 확인받은 원료의약품은 일정 기간('09. 10월~12월)내에 수입품목허가(신고필)증으로 발급받도록 추진
 - ※ **대행 수입의 경우 직접 수입으로 판단하여 허가(신고) 생략대상으로 관리**
 - ※ 2010.1.1부터 주성분 원료의약품은 품목별 GMP 대상이므로 GMP자료 제출

□ 세부 처리지침

< 수수료 부과 >

- 규정개정 취지 및 국내 제조업체와의 형평성을 고려할 때 법령에서 규정하는 수수료를 **부과하여 처리**
 - ※ **신규 수입품목허가(신고)서 수수료 : 108,000원/건(전자민원의 경우)**

< 허가·신고 대상 및 구분 기준 >

- 현재까지 수입요건확인을 받은 원료의약품(한약제, 한약·생약추출물 제외)은 **모두 신고 대상으로 분류하여 지방청에서 처리(필요시 의약품수출입협회 확인 요청)**
 - ※ **동 지침은 '09.12.19까지 허가(신고)가 생략되어 수입요건확인 받은 원료의약품에 대하여만 적용하고, '09.12.20 이후 최초 수입하려는 원료의약품 허가·신고는 현행 「의약품등의 품목허가·신고·심사 규정」에 따라 적용**

※ 한약재, 한약·생약 추출물의 경우 별도의 처리지침 마련(바이오생약국)

< 수입품목허가(신고)서 제출자료 범위 >

- 수입품목허가(신고)서
 - 허가(신고필증) 데이터 관리를 위해 현행 『의약품등의 품목허가·신고·심사규정』에 따라 작성한 허가(신고)서로 업로드
- 기시법 심사결과통지서 또는 완제의약품에서 원료규격을 검토받은 경우 허가증상의 원료규격 자료(사본) : 공정서 수제 원료 제외
 - 품목신고필증 발급을 위해서는 기시법 심사결과통지서 또는 원료규격 필요(발급기간 확인 불필요)
- 원료의약품에 대한 제조증명서는 **통합공고 제31조제4항** 규정에 따라 한국의약품수출입협회에 제출한 자료 원본[원료의약품GMP(BGMP)증명서]을 돌려받아 식약청에 제출토록 함
 - ※ 제조증명서 세부요건은 수입 원료의약품GMP증명서 관련 세부지침 (의안 65614-7223, '02.6.14)에 따름

< 수입품목허가(신고)서 작성 요령 >

- **제품명**은 수입자명과 원료명칭 기재. 다만, 제조와 수입품목이 같이 있는 경우 구분을 위하여 제품명에 “수입”임을 기재
(예시) 한국아세트아미노펜(원료)(수입)
- **분류번호**는 710 조제용약(711~719)로 기재. 다만, 주성분으로 사용되는 원료는 부형제 등과 구분을 위해 719(기타의 조제용약)로 기재
- 전문, 일반 분류대상 아님
- 원료약품 및 그 분량은 100kg을 제조하는데 필요한 원료물질의 분량으로 기재를 원칙으로 하되, 기재가 곤란한 경우에는 1g중 원료의약품의 분량으로 기재
(예시) ‘아세트아미노펜’의 경우

원료약품 및 그 분량 기재요령(안) 1	원료약품 및 그 분량 기재요령(안) 2
100kg 중 5-아미노***(별규) 120kg 아세트***(KS) 150kg 소듐하이드로****(별규) 4kg 정제수(KP) 800kg	1g중 아세트아미노펜(KP) 1g

- **성상**은 색, 형상, 냄새, 맛 등을 기재
- **제조방법** 기재는 기본적으로 상세 기재하도록 하되 업체가 기재한 내용을 원칙적으로 인정

▶ 성공적인 신약개발 제품화를 위한 길라잡이

- 원료의약품으로서 합성공정이 있는 경우 화학반응식, 제조공정도, 제조방법 등을 기재
- 효능·효과는 “의약품 조제 또는 제제용”으로 기재
- 용법·용량은 “의약품 조제 또는 제제용”으로 기재
- 사용상의 주의사항은 의약품 조제 또는 제제용으로만 사용 기재
- 포장단위는 ‘제조원 포장단위에 따름’으로 표시 가능
- 저장방법 및 사용(유효)기간은 물리화학적 특성을 고려하여 안정성이 보장될 수 있도록 기재
(예시) 재시험일자 : 제조일로부터 24개월 등
- 기시법을 포함해서 신청서류는 민원서식으로 작성하고 전자적 기록매체(CD·디스켓 등) 제출
- 제조증명서에 기재된 제조업체의 소재지 및 제조원 기재
- 업허가번호에는 수입자번호를 기재하되, 근거자료로서 수입관리자신고수리공문 사본을 제출
 - ※ 위의 자료 중 원료약품 및 그 분량, 제조방법 등과 같이 회사의 기밀에 해당하는 자료는 DMF closed part 운영과 같이 외국의 원료 제조자가 우리청에 직접 제출 가능

< 기타 사항 >

- 품목 허가(신고필)증은 현재 발급일로 기재
 - 허가(신고필)증 발급 시 이면 「변경 및 처분」에 가능한 경우 최초 수입일자 기재
- 자가점검표는 작성 제외
- DMF 대상 성분은 식약청고시 원료의약품신고지침에 따라 신고
- 제출 허가(신고)서는 ‘KIFDA’ 전자 접수
- 처리기간 등 처리절차는 현행 수입품목허가(신고)서 처리절차를 준용

[별첨7] 기허가 의약품에 대한 밸리데이션 운영 개선방안 원문

기허가 의약품에 대한 밸리데이션 운영 개선방안

< 개 선 방 안 >

- ◇ 업소의 자율에 의한 시장중심의 성장 체계 구축을 위하여 기허가 제품의 밸리데이션 자료는 당해 업소에서 보관
- ◇ '09.12.31까지 한시적으로 제제의 개선, 기계·설비 변경 등으로 첨가제가 실제 생산시와 허가사항이 다른 경우 변경절차 개선
- ◇ '09.12.31까지 행정처분 보다 지도·계몽 위주 운영 및 '08년 차등평가 업무시 현장중심의 지도·점검

- 기허가 의약품에 대한 밸리데이션 실시결과 보고서를 식약청에 제출 의무화 개선
 - 「의약품등 밸리데이션 실시에 관한 규정」(식약청고시) 부칙 제2조의 규정에 따라 밸리데이션 실시 결과보고서를 제출 의무 규정 개선
 - 종전에는 밸리데이션 실시결과 자료를 의무적으로 식약청에 제출토록 하였으나 자료 제출로 인한 업무부담을 완화하기 위하여 당해 업소에서 보관토록 개선
- 제제개선, 기계·설비 변경 등으로 첨가제가 실제 생산시와 허가사항이 다른 경우 허가(신고) 사항변경 제출자료의 합리적 조정
 - 비교용출 시험자료로 허가(신고)받은 품목의 경우 비교용출시험자료로 허가(신고) 변경 조치('09.12.31까지 한시적 운영)
 - ※ 신청된 비교용출시험자료의 신뢰성을 인정하여 변경허가(신고) 처리하고 이와 동시에 약사법 시행규칙 제43조제17호에 의거 품질관리 기준으로 설정토록 지시하되, 당해연도 수거검사대상 품목으로 선정하여 수거검사(의약품동등성시험관리규정에 따른 용출시험 결과 변경허가(신고)시 제출된 용출양상과 비교하여 부적합한 경우 행정처분)
 - 생동성 시험자료로 허가(신고)받은 품목의 경우 현행 「의약품동등성시험관리기준」에 따라 변경
- 제도 연락처를 위한 지도·계몽 위주 점검
 - 밸리데이션의 연락처를 위하여 제약업체의 준비상황을 점검하되 지도·계몽 위주 현장중심 점검 운영
 - '08년 차등평가 업무시 현장 중심의 지도점검(연중 실시)

▶ 성공적인 신약개발 제품화를 위한 길라잡이

- 적격성 및 밸리데이션 프로토콜 제공

○ 중·소제약사 종사자 대상 지속적 현장실습 중심 교육

- 컨설팅을 받기 어려운 중·소제약사를 중심으로 현장교육 지속실시

- 전국 순회 제조업소 현장실습 교육 강화
- 현장실습 교육장 제공업소 인센티브 부여 추진

※ GMP 현장실습 교육비(업소당 1~2명, '08년도 4천만원) 국가 부담

[별첨8] 한약(생약)제제 품목별 사전 GMP 평가지침 원문

한약(생약)제제 품목별 사전 GMP 평가지침

□ 추진배경

- 기 의약품품질과의 ‘완제의약품 품목별 사전 GMP 운영지침’에 따라 운영하고 있었으나,
 - 완제의약품 품목별 사전 GMP제도 운영지침 마련(‘08. 3. 28)
 - 완제의약품 품목별 사전 GMP제도 운영지침 개정(‘09. 7. 3)
- 한약(생약)제제의 특성을 반영한 품목별 사전 GMP 평가지침 마련이 요구됨

※ 한약(생약)제제의 특성

- 원료가 갈근, 감초 등의 천연물이므로 기원, 산지, 채취시기 등의 품질 동등성 확보가 매우 중요함
- 대부분의 한약(생약)제제에서 품질검사를 유효성분이 아닌 지표성분에 대한 함량 시험으로 같음하므로, 원료한약(생약) 추출과정에 대한 제조관리 및 품질관리가 매우 중요함

□ 한약(생약)제제 품목별 사전 GMP 평가의 특징

- 한약(생약)제제의 주성분(한약(생약) 추출·분획물) 제조원에 대한 GMP 실시상황 평가를 현장실태조사로 실시
 - 주성분 제조원 변경시에도 적용
 - 기 한약(생약)제제 제조업체의 원료제조원 평가(vendor audit)에 대한 서류 검토로 같음하였음

□ 평가지침

- 제출자료의 범위 : 별첨1 참조
- 한약정책과 처리절차



○ 현장실태조사

가. 실태조사대상

구 분	자료검토	실태조사	비 고
최 초	○	○	
제조소 변경	○	○	
기 GMP 평가품목	○	○	
과 동일 제형	○	×	

- 한약(생약) 추출·분획물 제조소에 대한 실태조사 실시
 - ※ 한약(생약) 추출·분획물 제조소가 변경되는 경우 포함
- 동일한 작업소 내에서 작업실만 다른 경우 실태조사를 추가 서류 검토로 갈음할 수 있음
- 기 실태조사한 품목과 동일 작업소에서 제조한 경우라도 실태조사 후 2년이 경과한 제조소는 실태조사 실시
 - ※ 다만, 무균제제는 1년 경과시 실태조사 실시
 - ※ 작업소 : 한 건물 내 모든 작업실의 공기조화장치를 관리하고, 같은 제조 용수를 사용하는 건물

나. 실태조사 일정

- 조사기간 : 제조소 당 2~3일간 (필요 시 변경 가능)
- 조사인원 : 2 ~ 3인 1조

다. 외국 제조원 실태조사 경비

- 외국 제조원 실태조사 시 경비는 수익자 부담 원칙
- 근거규정 : 약사법시행규칙 [별표2] GMP기준 "15.2 실태조사 등" 및 식약청 예규 "수익자 부담 해외 출장 여비에 관한 규정"

라. 실태조사 결과 처리기준(아래표 참조)

구 분	기 준	조치
위반 (violation)	○ 구조설비가 시설기준령 및 동 시행규칙에 적합하지 아니한 경우 ○ 제조 및 품질관리 실시상황이 KGMP 기준에 부적합하여 적절한 품질의 확보를 기대할 수 없는 경우	부적합 회신
보완 (observation)	○ 구조설비나 제조 및 품질관리 실시상황이 KGMP 기준에 부적합하여 품질 확보에 부정적인 영향을 미칠 수 있으나, 단 기간(통상 1개월 이내)에 개수/개선할 수 있다고 판단되고 당해 제조소에서 개수/개선할 의지를 명백하게 밝히는 경우	개선 결과 검토 후 적부 판정

□ 향후 조치계획

- 대 언론 홍보(보도자료 배포) 및 우리청 홈페이지에 게재
- 한약(생약)제제 허가(신고) 처리 부서에 협조요청 공문 발송
 - ‘의약품등의 품목허가(신고) 심사규정(식약청고시)’ 제14조(제조방법) 제2항 제2호에 따른 한약(생약)추출 방법에 대한 기재 철저
 - 한약(생약)추출물 제조원 변경허가(신고)시에도 GMP 검토 의뢰(2010.5.1.부터 시행)
- 동 사항 ‘의약품등의 품목허가(신고) 심사규정(식약청고시)’에 반영

[별첨8-1] 한약(생약)제제 GMP 실시상황평가에 필요한 자료

구 분	1	2	3	4	5	6	7
해당 제조소에 처음으로 GMP 평가를 신청하는 품목	○	○	○	○	○	○	○
제조원 변경신청시(추출·분획물 제조원 변경 포함)	○	○	○	○	○	○	○
기 GMP 평가 품목과 동일 제조방법인 경우	작업소 상이	×	○	○	○	○	○
	작업소 동일	×	×	×	×	×	○

※ 한약(생약) 추출·분획물 제조원에 대한 GMP 실시상황평가 자료 제출 포함

- ※ 동일 작업소라도 작업실이 다른 경우에는 해당 품목의 품질(보증)에 관한 자료를 추가 제출
- ※ 해당 품목에 대한 사전 미팅시 추가 자료를 요청할 수 있음(필요시)
- ※ 외국어로 된 자료는 원칙적으로 한글번역문 제출
- ※ 기밀 등의 사유로 서류 제출이 곤란한 경우 제조품목의 경우 사유서를 제출하고 실태 조사로 자료제출 갈음 가능
- ※ 수입품목의 경우 기밀 등의 사유로 제조업체로부터 자료를 받아 제출하는 것이 곤란한 경우 사유서를 제출하고 그 제조원에서 직접 식약청에 자료 제출 가능
- ※ 1~5의 자료는 신청품목 관련 제조소 총람(Site Master File)으로 갈음할 수 있음
 - 의약품품질과에서 발간한 ‘제조소 총람 작성안내’ 참조
 - 일부 공정을 위탁하는 경우 수탁제조원의 제조소 총람 제출
 - 생약(한약) 추출·분획물 제조원의 제조소 총람 제출

1. 제조소 평면도

- 각 작업소, 시험실, 보관소 및 기타 제조공정에 필요한 부대시설이 표시된 제조소 평면도 등

2. 신청품목과 관련된 작업소 시설 관련자료

- 청정등급, 작업실 간의 차압 및 인적·물적 동선이 표시된 작업소 평면도
- 제조·시험에 사용되는 기계·설비 내역 및 기계배치도
- 공조시설, 압축공기 및 용수처리 계통도 등

3. 신청품목과 관련된 시설 및 환경 관리 관련자료

- 제조용수 관리현황
- 자동화장치 등 관리현황
- 청정도 관리현황 등

4. GMP 조직도 및 품질관리(보증)체계 관련자료

5. 문서관리규정 및 문서 목록

6. 신청 품목과 관련된 제품표준서 및 제조 및 품질관리기록(3 로트)

- 반드시 한약(생약)을 출발물질로 한 제조공정도 포함
(작성시 ‘의약품등의 품목허가(신고) 심사규정(식약청고시)’ 제11조(제조방법) 제2항 제2호 참고)
- 수입품목의 경우, 약사법 시행규칙 별표2에서 정한 제품표준서의 항목을 확인할 수 있는 자료로 갈음할 수 있음

7. 신청 품목과 관련된 밸리데이션 개요(해당 시)

참고. 한약(생약)제제 GMP평가시 점검사항

<원료한약(생약) 관리>

: 원료한약(생약)의 품질동등성을 확보·보증하고 있는가

- 원료한약 또는 생약을 전형상태로 입고하는가
 - 절단 상태로 입고시 전형상태의 품질을 확인할 수 있는 방법을 강구하고 이에 따라 운영하는가
- 원료한약(생약)의 규격 기준을 명확히 하고 이를 확인할 수 있는 방법을 설정하고 있는가

- 기원, 산지, 채취시기 등을 설정하여 관리하고 있는가
- 입고된 원료의 재배과정, 유통과정, 건조 등 1차 전처리 과정 등에 대한 정보를 수집하고 이를 분석·관리하고 있는가
- 감별을 전문적으로 하는 전문인력을 확보하고 있는가 혹은 이를 대체할 수 있는 감별방법을 확보하고 있는가
- 원료한약(생약)별 외부형태학적·내부형태학적·이화학적·유전학적 평가방법을 설정하여 관리하고 있는가
- 원료한약(생약) 관리단위 설정이 적정한가
 - 동질성이 확보된 원료한약(생약) 분량을 1로트로 설정하여 관리하고 있는가
 - 입고된 한약(생약)의 대표성을 확보할 수 있는 검체채취규정을 마련하고 이에 따라 운영하는가
- 원료한약(생약) 보관관리가 적정한가
 - 원료한약별 특성에 맞는 보관관리 기준을 설정하고 이에 따라 관리하고 있는가
 - 장기보관시 재시험 기준을 설정하고 있는가
 - 온습도 관리를 철저히 하는가
 - 방충방서 철저히 하는가
 - 온습도, 방충방서 등의 모니터링 결과를 분석하여 보관관리 업무에 반영하고 있는가
- 원료한약(생약)의 오염물질에 대한 관리를 철저히 하는가
 - 잔류농약, 중금속, 이산화황, 곰팡이독소, 벤조피렌 등의 잔류오염물질 검사를 실시하고 있는가
 - 유사 이물이나 불순물, 금속 등이 혼입되지 않도록 관리하고 있는가
- 보관검체를 보관하고 있는가
 - 전형한약(생약), 절단한약(생약), 추출·분획물 등의 검체를 관련 규정에 따라 보관·관리하고 있는가

<제조공정 관리>

: 매 로트 정해진 제조방법대로 제조되고 있는가

- 원료한약(생약)의 전처리에 관한 사항이 적정한가
 - 원료한약(생약)별 전처리방법을 설정하고 있는가
 - 전처리 1 제조단위는 적정한가
 - 선별, 세척, 건조, 절단, 분쇄 등의 전처리 공정에 대한 기록이 명확한가

▶ 성공적인 신약개발 제품화를 위한 길라잡이

- 원료한약(생약)별 절단(분쇄) 크기 기준을 설정하고 이를 확인하는가
- 추출용매 관리는 적정한가
 - 추출용매가 상수 또는 정제수인 경우 그 관리가 적정한가
 - 에탄올, 부탄올 등의 추출용매를 재사용하는 경우 그 기준을 설정하고 이에 따라 관리하고 있는가
- 일부공정 위탁 제조시 해당 공정 실시의 적정성을 검토하고 이에 따라 관리하고 있는가
 - 반제품 운송에 관한 사항은 적정한가
 - 위탁 공정 후 입고시 해당 공정이 적정하게 이루어졌는지 확인할 수 있는 방법을 강구하고 있는가

<품질관리>

: 로트 간 품질동등성 확보를 위해 어떻게 품질 관리하고 있는가

- 전형 및 절단 한약(생약)의 품질관리 기준을 설정하고 이에 따라 관리하고 있는가
 - 약전 또는 생규집 시험(감별 포함)
 - 산지별, 제제별 특성에 맞는 자사설정 시험
 - 오염물질 시험 등
- 한약(생약)의 추출·분획물의 로트 간 품질동등성 확보를 위한 관리 기준을 설정하고 이에 따라 관리하고 있는가

[별첨9] 한약(생약)제제 밸리데이션 등 제외 대상 처리방안 원문

한약(생약)제제 밸리데이션 등 제외 대상 처리방안

□ 현황 및 문제점

- 약사법 시행규칙 별표2에서 “무균제제가 아닌 것으로서 주성분 모두가 생약(한약) 또는 이를 단순 추출형태로 함유한 의약품”에 대하여는 적격성평가, 밸리데이션, 연간품질평가 등에 대하여 제외하고 있음
- 동 제외대상에 해당하는지 여부(특히 밸리데이션)에 대한 사이버게시판, 유선 등의 민원질의가 많으며, 이에 대한 명확한 기준이 요구됨
- 주원료인 생약(한약)이 그 동질성 확보가 어려워 제품의 품질 확보를 위해서는 공정밸리데이션 등이 필수적임
 - 약사법 시행규칙 개정(‘08.1.15) 당시 한약(생약)제제 업계 현실을 감안하여 실시 면제

□ 처리방안

- 제외대상의 명확화
 - 제외대상은 다음의 하나로 하되, 동 기준에 따라 판단하기 어려운 경우 한약정책과 주관 하에 생약제제과 협의를 거쳐 결정하고 대내·외 공지
- 가. 주성분이 모두 생약(한약)이며 이를 분쇄·혼합한 것을 함유한 완제의약품
 - 예) 우황청심환(사향대체물질 함유 포함), 평위산 등의 환·산제 등
- 나. 주성분이 생약(한약)을 ‘물’로 추출하여 농축한 형태인 것을 함유한 완제의약품
 - 예) 우황청심환액(사향대체물질 함유 포함), 방풍통성산정, 쌍화탕액 등
- ※ ‘가’, ‘나’에 해당하더라도 제조방법에서 ‘추출’ 등 단순공정 이외에 ‘분획’, ‘한외여과’ 등 특이공정이 있는 경우는 밸리데이션 등의 대상임

□ 조치사항

- 처리방안에 따라 밸리데이션 대상품목 중
 - 허가(신고) 신청 품목은 밸리데이션 자료를 구비하여 신청
 - 기허가품목은 제약협회 의견조회 결과 등을 고려하여 2012년까지 밸리데이션을 실시하고 그 결과를 보관(단, 미시판 품목은 시판시 실시)

▶ 성공적인 신약개발 제품화를 위한 길라잡이

- 2012년까지는 동시적 벨리테이션이 가능하나 2012년 이후에는 예측적 벨리테이션으로 실시
 - ※ 동 처리방안에 따라 벨리테이션 대상이나 그 간 질의회신 등을 통하여 벨리테이션이 제외된 아래 의약품의 경우 2012년까지 벨리테이션을 실시하고 그 결과를 보관
- 스티렌정 및 그 후발의약품, 조인스정 및 그 후발의약품, 은행엽엑스 제제(주사제 제외) 등. 끝.

[별첨10] 포장 전 반제품시험을 완제품시험으로 대체 허용 운영방안 원문

포장 전 반제품시험을 완제품시험으로 대체 허용 운영방안

(식품의약품안전청 의약품품질과)

□ 주요내용

- 제형별 특성을 감안하여 각 제형별로 다음과 같은 상태에서의 반제품 시험결과를 완제품 시험성적으로 대체하는 것을 허용
 - 다만, 검체 채취 이후 포장공정이 품질에 영향을 미치지 않도록 포장공정 벨리데이션¹¹⁸⁾ 등을 통해 적합하여야 함(붙임 내용 참조)

○ 제형별 검체 채취

해 당 제 형	검 체 채 취 시 점
정제, 캡슐제, 환제 등 ; 일정한 형태를 갖춘 제형	최종 제조공정(코팅, 캡슐충전 등)을 종료한 1차 포장 직전의 반제품
과립제, 산제 등 ; 유동성이 있는 고형의 의약품용기에 충전하는 제형	용기에 고형의 물질을 충전한 상태의 반제품
연고제, 크림제 등 ; 반고형상의 의약품용기에 충전하는 제형	용기에 반고형상의 물질을 충전한 상태의 반제품
주사제, 점안제, 액제, 에어로솔제 등 ; 약액을 용기에 충전하는 제형	용기에 약액을 충전한 상태의 반제품
카타플라스마제, 첩부제 등	최종 제조공정(절단, 합치 등)을 종료한 1차 포장 직전의 반제품

□ 적용범위 : 생물학적제제등, 한약·생약제제 포함한 전체 의약품

□ 적용시기 : 2010. 3. 1. 시행(시험검사일 기준)

118) 포장공정 벨리데이션 : 해당 포장공정 주요공정변수 및 포장 전후 시험결과를 분석하여 포장전 후 품질에 차이가 없음을 검증

[별첨10-붙임1]

반제품 시험으로 완제품 시험 대체 조건 등
<ul style="list-style-type: none"> ○ 포장공정에 대한 밸리데이션 등 자료 확보 <ul style="list-style-type: none"> - 포장 완전성 및 포장전후 비교시험 자료 등 ○ 반제품 시험 운영에 대한 기준서 마련 <ul style="list-style-type: none"> - 반제품 시험 대체 가능 품목 제품표준서 또는 SOP로 지정 - 부적합 시 이에 대한 처리 기준 - 중요변경이 있는 경우 이에 대한 평가 기준 등 ○ 1차포장전 반제품 안정성자료(보관온도, 보관용기 및 기간 등) 확보 ○ 검체 채취 <ul style="list-style-type: none"> - 공정밸리데이션 결과를 근거로 최악의 지점에서 채취하여야 함 - 제조지시 및 기록서에 검체채취 시기 및 지점을 명확히 하여야 함 ○ 적용 제외 제품 <ul style="list-style-type: none"> - 완제품 기시법과 다르게 시험을 실시하는 경우 - 공정밸리데이션 미완료 품목

[별첨11] 개량신약 인정 및 우선·신속 심사제도 운영 지침 원문

개량신약 인정 및 우선·신속심사제도 운영 지침

□ 배경

「의약품등의 품목허가·신고·심사 규정」 개정에 따라 도입된 “개량신약”의 인정 절차 및 신속 심사제도 운영방안을 구체적으로 정하여 제약산업을 연구 중심으로 전환하는 계기를 마련하고자 함.

□ 개량신약 인정 및 신속심사 대상

○ 개량신약 인정 대상

- **안전성·유효성 개량** : 효능 증대 또는 부작용 감소를 인정할 수 있는 임상시험 결과보고서를 제출하는 경우
- **유용성 개량** : 투여방법이나 투여 횟수 등의 개선을 인정할 수 있는 임상시험 결과보고서를 제출하는 경우
- **진보성** : 염변경·제제개선 등 의약기술의 진보성을 인정할 수 있는 임상시험 결과보고서를 제출하는 경우

※ **임상시험결과보고서** : 한국에서 한국인을 대상으로 실시한 임상시험결과를 포함한 자료

⇒ 품목허가시 「약사법시행규칙」 제35조(신약등의재심사대상)의 규정을 적용한다.

○ 세부 인정 기준

- ① 이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품(제2조제9호가목)
- ⇒ 유효성분의 새로운 조합이나 분량 변경 등을 통하여 종전 품목의 부작용 발현을 감소시켰거나 약리효과가 상승하였음을 인정할 수 있는 임상자료를 제출하는 경우

<적용 예>

- ♣ 간세포 염증성 피사 지연 성분과 간세포 기능 정상화 성분을 혼합하여 개발한 간질환 치료제
- ♣ 파골세포 억제 성분과 조골세포 활성 성분을 혼합하여 비타민 D 결핍의 부작용 개선 등 환자 순응도를 개선한 골다공증 치료제
- ♣ 생리주기와 호르몬을 고려하여 주성분의 함량 비율을 일자별로 구분하여 3주 용법으로 개발한 피임제

② 이미 허가된 의약품과 유효성분은 동일하나 투여경로가 다른 전문의약품(제2조제9호나목)

⇒ 투여경로 변경을 통하여 안전성 또는 복약 순응도 등의 개선을 인정할 수 있는 임상자료를 제출하는 경우

<적용 예>

- ♣ 유리과편 혼입의 우려가 있는 주사제를 패취제제로 개발한 진통제
- ♣ 주사제를 좌제 및 외용제로 개발하여 유용성을 증강시킨 발기부전치료제
- ♣ 주사제를 경구제로 변경하여 복용의 편리성을 높인 돌발성 통증치료제
- ♣ 경구제를 병소에 직접 투여하는 이식정으로 개발하여 스테로이드로 인한 전신적인 부작용을 감소시킨 안구후방포도막염치료제

③ 이미 허가된 의약품과 유효성분 및 투여경로는 동일하나 명백하게 다른 효능·효과를 추가한 전문의약품(제2조제9호다목)

⇒ 종전 의약품의 약리기전에 착안한 임상시험을 통하여 새로운 적응증을 추가하는 경우

<적용 예>

- ♣ 금연보조 적응증을 추가한 우울증 치료제
- ♣ 전립선 비대증 치료제로 개발되었으나, 모발 성장 촉진의 효능을 인정받아 탈모 치료제로 허가받은 피나스테리드 제제

④ 이미 허가된 신약과 동일한 유효성분의 새로운 염 또는 이성체 의약품으로 국내에서 처음 허가된 전문의약품(제2조제9호라목)

⇒ 원개발사 품목의 유효성분을 새롭게 염 변경하거나, 라세믹체 의약품의 실질적인 약효를 나타내는 이성체(enantiomer)만을 분리한 제품을 임상시험을 통하여 개발한 경우

<적용 예>

- ♣ 종전 라세믹제 의약품의 주성분중 약효를 나타내는 유효성분의 이성체만을 분리하여 개발한 칼슘길항제 및 항히스타민제
- ♣ 원개발사 제품의 업 변경을 통해 허가된 비만 치료제

5) 유효성분 및 투여경로는 동일하나 제제개선을 통해 제형, 함량 또는 용법·용량이 다른 전문의약품(제2조제9호마목)

⇒ 이미 허가된 품목의 제제개선 또는 용기개선 등을 통하여 생체이용률 등을 향상시키거나, 종전 품목의 부작용을 감소시켰음을 인정할 수 있는 임상시험자료를 제출하는 경우

<적용 예>

- ♣ 난용성제제의 용해도와 흡수율을 개선한 미세화페노피브레이트 제제
- ♣ 낮은 흡수율을 제제개선을 통해 종전 제품보다 유효성분의 양을 감소시켜 저함량으로 개발한 간장질환용제
- ♣ 정제를 물 없이도 복용이 가능하도록 개발하여 노인환자에서 빈발하는 연하장에서 복용순응도를 개선한 구강 봉해정
- ♣ 용해도 개선을 통하여 신속한 진통효과를 발현하는비스테로이드성 제제를 개발한 경우
- ♣ 삼투압을 이용해 용법을 개선시킨 칼슘길항제
- ♣ 환제를 액제로 개발하여 약효 신속성 향상을 인정받은 의약품
- ♣ 1회/1일 복용을 1회/7일 용법으로 개발한 골다공증 치료제
- ♣ 제제개선을 통해 난용성제제의 흡수율을 개선하고 새로운 첨가제를 사용하여 기존 첨가제로 인한 부작용을 감소시킨 정맥 주사용 항암제

○ 우선·신속심사 기준

<우선·신속 심사 대상>

○ 우선 심사 기준

- 국내개발 신약(한국인 임상자료를 포함한 신약 포함) 및 개량신약
- AIDS치료제, 항암제 등 심각한 질병의 치료제중 국내에 최초 도입되는 의약품
- BT, IT, NT 기술이 융합되거나 복합된 제품 및 환자치료 또는 산업발전을 위하여 식약청장이 필요하다고 판단하는 의약품

○ 신속 심사 기준

- 내성 발현 등으로 현존하는 치료법으로 치료가 불가능하거나, 적용대상이 드물고 대체의약품이 없어 긴급 도입이 요구되는 희귀의약품 등

□ 처리절차 및 적용시점

<개량신약 신청 및 인정 절차>

○ 신청 절차

- 허가신청서 작성시 “비고”에 당해 품목이 ‘제2조제9호○목에 의한 개량신약임’을 기재

○ 인정 절차

처리내용	비고
○ Pre-review시 우선심사 대상으로 분류 하여 심사기간을 45일로 지정하여 협의조치하고 이를 허가부서에 통보(선람카드에 기재)	의약품허가심사TF팀



○ 안전성·유효성 심사시 여타 심사서류에 우선하여 심사(개량신약인정여부 검토 병행) 하고, 결과통보시 개량신약의 해당 조항(제2조제9호○목)을 기재(허가부서로 통보)	의약품·생약 평가부
---	------------

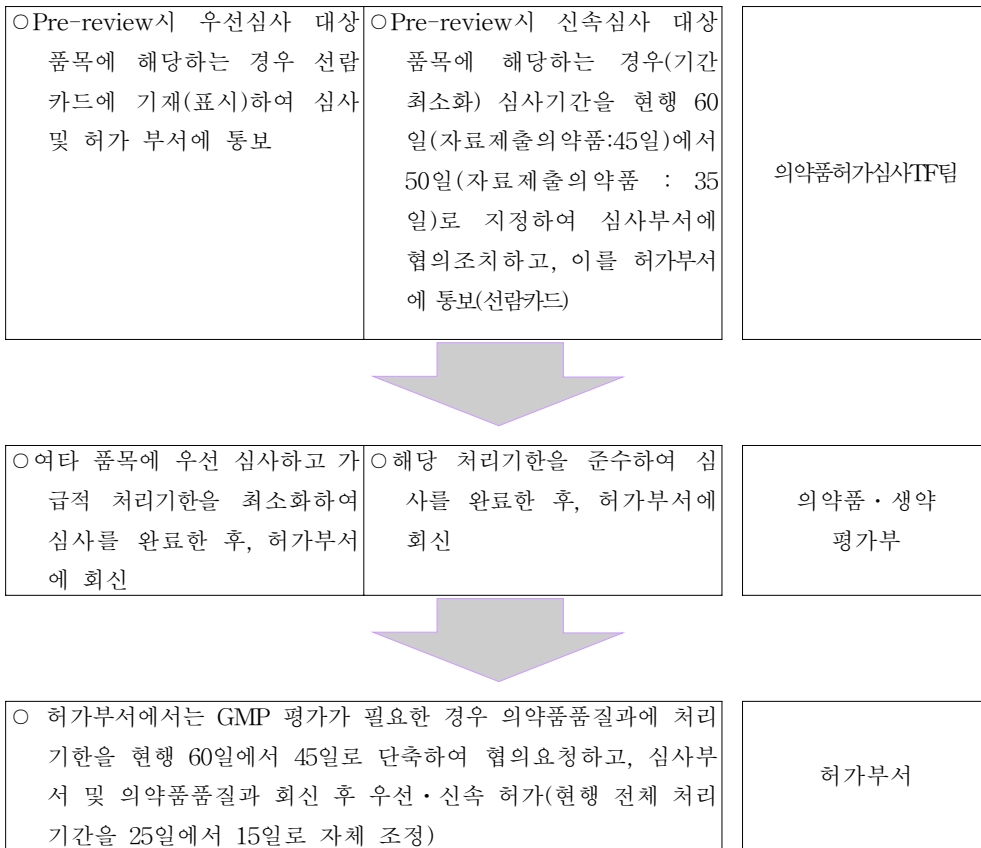


○ 평가부서 검토회신일로부터 10일 이내에 개량신약 인정을 위한 협의체(평가부서·허가부서)를 통하여 인정여부 등을 최종 확정하고 - 확정일로부터 5일 이내에 허가증에 기재하여 처리하고, 이를 Kifda에 반영 - 재심사 부판을 적극 검토하고, 필요시 우리청 홈페이지에 게재	허가부서
--	------

※ 일반 우선·신속 심사대상 품목 처리절차

처리내용		비고
우선심사 대상	신속심사 대상	
○ 안·유 단독심사 또는 허가신청서 작성시 신청서상 “비고”에 당해 품목이 우선심사 또는 신속심사 대상에 해당함을 기재하고 이에대한 근거자료를 첨부		신청인





[별첨12] 의약품 허가(신고) 신청·처리 안내 원문

의약품 허가(신고) 신청·처리 안내

1 주요 내용

- 1) 자사제조에서 주성분 제조원 및 제조소(위탁)를 추가하고자 하는 경우
- 2) 동일 제제의 제품을 A제약은 자사제조, B제약은 'A제약에 위탁제조' 시 신청
- 3) 2)의 경우 비교용출시험자료 조건부로 신청
- 4) 주성분 제조원의 변경시 비교용출자료 제출 필요여부
- 5) 의약품 동등성 대상 복합제제의 주성분 제조원 변경
- 6) 기업을 합병한 후 자사제조를 합병된 기업의 제조소로 변경하는 경우
- 7) 세파계 항생제 위탁제조처 변경신청
- 8) 아지스로마이신 캡슐의 복제의약품 신고방법
- 9) 생동성 시험한 고탍량 제제(㉓)와 저합량 제품(㉔)의 동시 허가신청
- 10) 품목허가증(신고필증)의 양도·양수의 처리
- 11) 수출용 품목의 효능·효과, 용법·용량 등의 변경 신청
- 12) 대조약 허가사항 범위내 허가사항 변경
- 13) 허가(신고) 변경전에 제조된 품목의 판매가능 여부
- 14) 의약품 허가(신고)시 제출되는 「약사법 시행규칙」 별표 2의 '의약품 제조 및 품질관리기준 실시 상황평가에 필요한 자료' 제출관련 유의사항

□ 세부 처리 지침

사례 1) 자사제조에서 주성분 제조원 및 제조소(위탁)를 추가하고자 하는 경우

○ 처리 : 제제간의 비교용출시험을 통해 동등성이 입증되는 경우 변경(생동성 시험을 실시한 품목은 제외)

구분	(현행)	(변경)	제출자료
업소명	A 제약	(현행과 같음)	
제품명	A 아스피린 정	(현행과 같음)	
주성분 제조원	J 약품(한국)	J 약품(한국) K약품(미국) : 제조원추가	제제의 비교용출시험
제조형태	자사제조	자사제조 L 제약 : 위탁추가	제제의 비교용출시험
동등성 입증	비교용출시험		

사례 2) 동일 제제의 제품을 A제약은 자사제조, B제약은 'A제약에 위탁제조' 시 신청

○ 처리 : 수탁사가 작성한 비교용출시험자료로 위탁사가 동시 또는 순차적으로 위탁제조 신청

- * 비교용출시험자료는 '의약품동등성시험관리규정'(식약청 고시)의 요건에 적합한 해당 제조품목(위탁포함)의 경우 인정
- * 자료 인용의 방법은 위수탁 계약서가 있는 경우 수탁사의 비교용출시험자료 인용
- * GMP 실시상황에 관한 자료는 관련 규정(지침)에 따라 처리

구분	●●●● 정		비고
	신청 1	신청 2	
업소명	A 제약	B 제약	
주성분 제조원	J 약품(한국)	J 약품(한국)	
제조형태	A 제약(자사제조)	A 제약에 위탁	
동등성 입증	A사가 작성한 비교용출시험	A사가 작성한 비교용출시험자료 인용	

사례 3) 동일 제제의 제품을 A제약은 자사제조, B제약은 'A제약에 위탁제조'하는 경우 중 비교용출시험자료 조건부로 신청

○ 처리 : 수탁사가 작성한 비교용출시험자료로 위탁사가 동시 또는 순차적으로 위탁제조 신청(사례 2의 예와 같이 처리)

- * 신청 2는 약동성 계획서 사본 및 위수탁계약서 첨부
- * 의약품 조건부 허가폐지 때까지 운영
- * GMP 실시상황에 관한 자료는 관련 규정(지침)에 따라 처리

구분	신청 1	신청 2	비고
업소명	A 제약	B 제약	
주성분 제조원	J 약품(한국)	J 약품(한국)	
제조형태	A 제약(자사제조)	A 제약에 위탁	
동등성 입증	A사가 작성한 비교용출시험 계획서	A사가 작성한 비교용출시험 계획서 인용	조건부 허가(신고)수리

사례 4) 의약품동등성 시험 대상 품목의 동일제조원의 주성분 제조(소)의 변경시 비교용출자료 제출 필요여부

○ 처리 : 비교용출시험자료 등 의약품동등성 시험자료 없이 변경처리

사례 5) 의약품 동등성 대상 복합제제의 주성분은 A, B, C이며, 그 제조원은 An, Bn, Cn으로 가정할 때, 주성분 제조원인 A1, B1, C1을 A2, A3, A4, B2, C3로 변경(추가)하고자 하는 경우 처리

○ 처리 : 변경전(A1, B1, C1)을 대조약으로 하고 최대 변경의 경우[이 경우는 (A2, B2, C2), (A3, B2, C2), (A4, B2, C2)의 3종]를 시험약으로 하여 의약품동등성 입증

- 동등성 입증후 제조업소에서 최대 변경내에 대해서는 약사법시행규칙 별표 2 중 변경관리 에 따라 처리

⇒

주성분	현행 제조원	변경 제조원
A	A1	A2, A3, A4
B	B1	B2
C	C1	C3

사례 6) 기업을 합병한 후 자사제조를 합병된 기업의 제조소로 변경하는 경우

○ 처리 : 동일업체의 제조소 이전 규정을 적용하여 처리(비교용출시험자료)

- 합병이전에 의약품을 제조하여 비교용출시험을 실시한 자료도 그 내용이 적합하다면 인정 가능

구분	(현행)	(변경)	제출자료
업소명	A 제약	A 제약(합병전 B사)	
제품명	A 아스피린 정	(현행과 같음) *종전 품목허가없음	
제조형태	자사제조(공장 X)	A 제약(공장 Y) (합병전 B사의 공장)	제조소 변경수준 (동일업체의 제조소 변경)

사례 7) 세파계 항생제 위탁제조처 변경신청

- 처리 : ‘의약품안전관리종합개선대책’의 안내대로 ① 세파계 항생제 시설을 갖춘 제조업소로의 변경 ② 세파계 항생제 제조시설을 신·증축을 위한 일시적인 제조소 변경의 경우에 비교용출시험자료로 같음하여 처리
 - * 세파계 항생제 중 세프라딘, 세파클러, 세파드록실 등 생동시험 실시 품목 다수 포함
 - * ‘의약품안전관리종합개선대책’에서 비교용출시험자료로 변경허가(신고)로 안내(’08.5.1. 시행)

사례 8) 아지스로마이신 정제의 복제의약품 신고방법

- 처리 : “지스로맥스캡셀(아지스로마이신)”는 신약으로 허가되었지만 취하되어 신약의 복제품으로 생동성 시험 실시는 불필요하나, 의약품동등성확보필요의약품 고시에서 생동성 시험이 필요한 의약품으로 생동성 시험자료를 제출하여 품목신고(지방청 처리)되는 의약품임

사례 9) 생동성 시험한 고함량 제제(㉔)와 치료 용량 범위내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태가 입증되는 제품(㉕)의 허가신청

- 처리 : 신청 1, 신청 2 동시신청 또는 신청 1의 허가취득이후 신청 모두 가능하며 결과처리 또한 이와 같음
 - 다만, 생동성 시험품목의 허가취득 또는 신청 없이 비교용출시험자료만으로 신청(신청 2)는 불가

구분	신청 1	신청 2	비고
제품명	㉔(●●정 100mg)	㉕(●● 50mg)	
시험자료	생동성 시험	비교용출시험	

- 이 경우, 우리청에서는 생동성 시험자료를 제출한 품목과 동시에 검토, 보완 처리

사례 10) 품목허가증(신고필증)의 양도·양수의 처리

- 처리 : 양수인이 양도인(중전 보유자)의 허가증(신고필증)을 양자간 계약 등의 방법으로 취득하여 변경허가(신고) 신청을 관할청에 신청
 - 이에 따라 기업은 다음과 같은 업무처리 프로세스 변화를 갖게됨
 - 양도받은 품목 허가신청시 GMP자료 제출 → 변경관리로 같음(면제)
 - 의동확보필요의약품의 경우 양도양수에 의한 신규신청시 생동자료 제출 → 변경허가로 제

조소의 변경이 수반되는 경우에 비교용출시험자료 제출

* 약사법 제31조, 제89조 개정에 따른 행정조치

구분	현행 처리	개정
신청인(품목양수자)	품목허가(신고)신청	품목변경허가(신고)신청
품목양도자	자진취하 : 품목양도자	(폐지)
허가(신고)조건 부여	생략	(현행 처리방식에 따름)
관련 서류	신규 허가(신고)신청 자료중 일부 또는 전부자료를 양도·양수 계약서로 갈음	변경 허가(신고)신청 자료중 일부 또는 전부자료를 양도·양수 계약서로 갈음
허가사항 등	신규 허가(신고)증 발급	업번호, 품목번호 등 업허가사항을 변경하여 교부

사례 11) 수출용 품목의 효능·효과, 용법·용량 등의 변경 신청

- 처리 : 안전성·유효성 심사대상이므로 본청에서 처리
- 다만, 수출용의약품이므로 자료제출 면제규정을 적용

사례 12) 대조약 허가사항 범위내 허가사항 변경

- 처리 : 원개발사 제품의 허가사항 범위내에서 특허침해, 재심사의 사유로 인해 효능·효과, 용법·용량 등을 축소하고자 하는 경우 단순허가 또는 신고 처리
- 특허기간, 재심사기간 종료시 원개발사 의약품과 동일하게 단순허가 또는 신고처리

사례 13) 허가(신고) 변경전에 제조된 품목의 판매가능 여부

- 구체적인 사례
- 제조한 3배치 중 1배치에 대해서만 기존 제품과의 의약품 동등성 시험을 실시하고 변경허가를 득할 경우 벨리데이션을 실한 3배치 모두 변경허가된 것으로 간주되어 판매가능한지 (조건부 변경허가시)
- 조건부 변경허가 없이 변경사항을 적용한 제품을 미리 3배치 제조하여 벨리데이션 및 안정성 시험을 실시하고 그 중 1개 배치와 기존제품과 의약품동등성 시험결과를 제출하여 변경허가(신고)를 득한 후에 이들 3배치를 판매할 수 있는지
- 처리
- 「약사법」 제31조제7항 및 같은 법 시행규칙 제88조(허가사항 등의 변경허가 신청 등) 및 「의약품·의약외품의제조·수입품목허가신청(신고)서검토에관한규정」(식약청 고시)에 따라 의약품

제조판매품목 허가(신고)사항(예: 원료약품 및 그 분량 등)을 변경신청시,

- 「약사법」 제31조제1항에 따른 제조업자가 그 제조한 의약품을 판매하려고 제조판매품목 허가를 받은 품목의 허가(신고)사항의 변경 타당성을 입증(예 : 비교용출시험자료를 통한 동등성 입증 등)하여 변경허가(신고)되는 경우, 변경 허가(신고)일 이후, 이를 위해 제조된 의약품이 「약사법 시행규칙」 별표 2의 '의약품 제조 및 품질관리 기준'의 변경관리 등 이 기준에 맞으면 판매가 가능하며
- 의약품 동등성 시험자료 작성을 위한 목적으로 의약품 제조판매 품목허가를 신청하는 경우 조건을 붙여 허가(신고)하고 있으며, 이 경우도 위의 경우와 같이 처리

사례 14

의약품 허가(신고)시 제출되는 「약사법 시행규칙」 별표 2의 '의약품 제조 및 품질관리기준 실시 상황평가에 필요한 자료' 제출관련 유의사항

○ 처리

- '08.7.1부터는 「약사법 시행규칙」 제24조제1항 및 제26조제2항에 따라 신약이외에 전문의약품에 대해서도 의약품 품목허가(신고) 신청시 「약사법 시행규칙」 별표 2의 '의약품 제조 및 품질관리기준 실시 상황평가에 필요한 자료'를 제출토록 하고 있음
- 이 경우 「약사법 시행규칙」 별표 2의 15.1(평가) 항에 따르면 해당 의약품은 품목별로 3개 제조단위 이상에 대하여 이 기준을 적용한 실적이 있어야 함
- 따라서, 품목허가(신고) 신청되는 의약품은 자사제조 또는 위탁제조와 관계없이 포장 및 표시작업(날알식별포함)을 포함하여 의약품을 실제 3개 Lot 이상 제조한 근거(제품표준서, 제조·품질관리 기록서 등)이 첨부되어야 함에 유의할 것

부록(4) 식약청 가이드라인 목록

1. 의약품		발행일
허가	마약류관리에 관한 법률 해설서	2008.07.12
	복합제 개발시 고려해야할 사항	2009.06.15
	서방성 진통제 평가 가이드라인	2008.09.09
	의약품 국제공통기술문서 작성방법 해설서	2009.09.30
	의약품등의 안전성유효성 심사규정 해설서	2008.01.09
	의약품등의 의존성 평가지침	2008.12.05
	의약품등의 안전성 유효성 심사관련 해설서	2009.01.13
	제조지원설비 등 밸리테이션 프로토콜	2009.03.03
	품목별사전 GMP 실시 상황 평가를 위한 민원안내	2009.04.27
품질	2008 마약류 표준품 분양 가이드라인	2008.11.26
	2009 마약류 표준품 분양 가이드라인	2009.12.22
	가교자료평가 가이드라인	2008.12.29
	의약품 국제공통기술문서 작성 가이드라인-III.품질	2008.12.02
	의약품등 시험방법 밸리테이션에 대한 가이드라인 적용을 위한 해설서	2008.12.04
	의약품의 기준 및 시험방법 해설서	2009.03.31
GMP	새로운 의약품 GMP 패러다임 - 위험기반 접근방법에 따른 GMP 가이드라인	2010.01.04
	새GMP제도 관련 질의·응답집	2009.02.24
	새GMP 해설서 제4개정	2008.04.21
	세척밸리테이션 프로토콜	2009.08.17
	원료의약품 품목별 사전 GMP 평가 운영지침	2010.02.05
	의약품 GMP 관련 질의·응답집	2010.02.08
	의약품 유통관리기준 (KGSP) 해설서 - 제3개정판	2009.09.18
비임상	GLP에 대하여 알아봅시다	2003.04.15
	동물대체시험법 가이드라인 (피부부식시험대체시험법)	2008.11.18
	비임상시험관리기준(KGLP) 해설서	2008.03.31
	비임상시험관리기준(KGLP) 해설서	2003.04.15

	소아용 의약품의 비임상 안전성 평가지침	2007.12.21
	항암제의 임상시험계획승인신청 (IND) 및 품목허가승인신청(NDA)을 위한 비임상시험자료 심사지침	2008.12.30
임상	가교자료평가 가이드라인	2008.12.29
	경구용 혈당강하제에 대한 임상시험 평가지침	2007.05.29
	고지혈증 치료제 임상시험 평가지침	2008.03.26
	고혈압치료제에 대한 임상시험 평가지침	2009.12.18
	발모제에 대한 임상시험 평가지침	2010.10.18
	생체이용률에 미치는 음식물 영향 및 식후 생물학적동등성시 험 가이드라인	2005.09.12
	서방성진통제 평가가이드라인	2008.09.09
	소화성궤양치료제에 대한 임상시험평가지침	2010.03.19
	신장에 환자를 대상으로 하는 임상시험 평가지침	2008.12.02
	알츠하이머형 치매 치료제에 대한 임상시험평가지침	2006.06.14
	용량-반응시험의 설계 및 평가를 위한가이드라인	2009.01.13
	우울증치료제에 대한 임상시험평가지침	2006.06.14
	위염 치료제에 대한 임상시험평가지침	2010.04.22
	의약품임상시험관리기준(KGCP)해설서	2008.07.14
	임상시험 이상반응보고 업무지침	2007.11.29
	임상시험계획서 및 결과보고서의 통계적 고려사항	2010.02.16
	임상시험에 사용되는 의약품 GMP 가이드라인	2007.03.19
	임상시험용 생약(한약)제제의 품질평가 가이드라인	2008.10.24
	임상시험용의약품의 품질평가 가이드라인	2007.05.31
	임상통계 간행물	2009.07.03
	정신분열병 치료제에 대한 임상시험 평가지침	2008.01.30
	체중조절약의 임상평가지침	2006.09.13
	폐경후 여성의 골다공증 치료제의 예방 및 치료제에 대한 임 상 시험 평가 지침	2008.06.11
	피임제에 대한 임상시험평가지침	2006.04.17
	항생제 임상시험평가지침	2010.03.23
	호르몬대체요법제에 대한 임상시험평가지침	2006.04.07
일반	마약류 취급자 교육(2000)	2001.05.31

기타	미국 의약품 관련 규정집	2008.03.06
	미국 허가-특허연계제도 관련 규정집	2008.04.24
	유럽 의약품 관련 규정집 1, 2	2008.03.06
	의약품 업무수행편람(MaPP)	2009.07.06
	캐나다-호주-싱가포르 의약품 관련 규정집	2008.04.24

2. 생물 의약품

허가	생물 의약품 허가 및 심사를 위한 질문답변집	2009.05.29
	세포조직공학체제(세포치료제, 조직공학체제, 이종이식체제) 가이드라인	2006.11.22
	미국 FDA 규정에 언급되고 있는 “이용가능한치료(Available Therapy)”-정확한 개념과 적용 범위	2005.01.13
	우수심사기준	2005.09.30
	생물 의약품 국제 공통기술문서 작성 가이드라인 해설	2008.10.28
품질	2008 HBsAg 진단제제의 기준 및 시험방법 작성지침	2008.05.29
	HBsAg 진단제제의 ‘기준및시험방법’ 작성 지침(안)	2002.12.04
	당단백질 의약품의 당구조분석 시험법 길라잡이	2008.05.01
	당단백질 의약품의 당구조 특성분석 및 규격관리를 위한 가이드라인	2009.07.16
	대유행 인플루엔자 백신의 품질 평가 가이드	2009.04.14
	미국 희귀의약품 규정에 의한 단클론항체 제품의 동일성	2005.09.23
	미국 약전 세포치료제, 유전자치료제 및 조직공학체제의 보조 물질 (ancillaryproduct) 평가자료집	2006.11.22
	바이러스백신 자가품질관리 요약서 (I)	2007.12.14
	바이오칩평가가이드	2005.12.20
	보툴리눔 독소제제의 심사자료 작성 가이드라인 (품질)	2009.02.24
	보툴리눔 독소제제의 자가품질관리 요약서 작성지침 발간	2007.12.31
	복제가능바이러스시험법에관한가이드	2006.01.05
	분획용 혈장 마스터 파일 가이드라인	2007.09.04
	불활화 바이러스백신의 자가 기준 및 시험방법 작성 지침	2007.04.16
	불활화 인플루엔자백신 평가 지침	2007.12.12
	생명공학의약품/생물학적체제의 규격설정에 관한 가이드	2005.01.13
	생명공학의약품/생물학적체제의 규격설정에 관한 가이드	2004.10.25
생명공학의약품 생산 세포주 관리를 위한 시험방법	2007.12.28	

생물의약품 제조공정변경에 따른 비교동등성평가시 고려사항	2009.02.27
생물의약품 품질검사기관 지정 가이드라인(안)	2008.01.02
생물의약품 안정성시험 가이드라인	2009.01.23
생물의약품의 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인	2002.11.29
생물의약품의 제조방법변경에 따른 비교동등성평가 가이드라인	2009.07.15
생물학적제제 제조공정 밸리데이션 가이드라인	2003.01.08
생물학적제제등 제조지원설비 밸리데이션 및 유지관리 가이드라인	2009.01.22
생바이러스 백신의 자가 기준 및 시험방법 작성 지침	2007.04.16
세균백신 자가기준 및 시험방법 작성 지침서	2007.05.30
세포주로부터 개발한 생물공학제제의 바이러스 안전성평가 가이드라인	2002.12.04
세포치료제에 적합한 마이코플라스마 부정 시험법	2009.01.20
암치료를위한 수지상 세포치료제 평가시 고려사항 발간	2006.01.02
유전자 재조합 의약품 및 단클론항체 의약품의 제조 및 품질관리 자료에 관한 평가가이드	2006.09.20
유전자 재조합 의약품 생산용 세포의 발현구조체 분석 및 안정성평가 가이드라인	2007.12.18
유전자 치료제 품질평가 가이드라인	2004.10.26
의약품 제조 시약으로 사용되는 단클론항체에 대한 지침(안)	2005.09.23
인체세포, 조직 또는 세포 및 조직기반제품(HCT-Ps)의 검증자 적합성 여부 판정	2005.09.23
인체조직(피부,양막)소독 및 멸균방법 자료집	2009.01.23
인플루엔자 백신 자사 기준 및 시험방법 작성 지침	2006.09.19
인플루엔자 백신의 자가 기준 및 시험방법 작성 지침(개정판)	2007.07.11
임상시험용 생물학적제제등 제조 및 품질관리 가이드라인(안)	2008.01.02
임상시험용 생물학적제제등 품질평가가이드라인(안)	2009.06.16
임상시험용 유전자 치료제의 특성분석, 제조 및 품질관리 평가가이드	2005.12.07
제조 및 품질관리요약서 작성 지침	2009.07.24
체세포치료제의 임상시험 시 CMC에 대한 고려사항	2005.09.23
헤모필루스 인플루엔자 비형·단백접합백신의 기준 및 시험방법 작성지침	2009.12.30
혈액제제 자가 기준 및 시험방법 작성지침	2007.07.06
혈장분획제제 등 바이러스 검증 평가가이드	2007.03.30

	혈장분획제제 품질평가 가이드라인	2003.01.15
	혈장분획제제제조과정 중 감염성 프리온 단백질 제거 조사연구 가이드라인	2009.01.08
비임상	만성피부 궤양 및 화상 치료제 개발을 위한 전임상 및 임상관련 고려사항	2006.11.22
	미국 약전 세포치료제 및 유전자치료제	2006.11.22
	백신의 안전성·유효성 평가 2005	2005.09.30
	백신의 안전성·유효성 평가 2006	2006.10.31
	백신의 안전성평가 2004	2005.02.21
	생명공학의약품의 안전성평가 (1)	2005.02.21
	생명공학의약품의 안전성평가 (2)	2005.02.22
	생명공학의약품의 안전성평가 (3)	2005.02.22
	생명공학의약품의 안전성평가 (4)	2005.02.22
	생명공학의약품의 안전성·유효성평가 : 비교동등성평가 시 고려사항	2005.09.30
	생물생명공학 의약품의 독성평가 사례분석 2006	2006.11.22
	생물의약품 비임상시험 가이드라인	2008.12.03
	생물의약품의 독성평가 사례분석	2005.03.23
	세포치료제 안전성 유효성 및 품질평가지 고려사항	2006.11.22
	세포치료제의 안전성 평가시 고려사항	2003.04.15
	세포치료제의 비임상시험/임상시험평가사례분석	2008.02.11
	세포치료제의 안전성 유효성 및 품질평가2006	2006.11.22
	유전자치료제의 안전성평가 2004	2005.02.22
	유전자치료제의 안전성평가 2005	2005.09.30
	유전자치료제의 안전성평가 2006	2007.03.30
	인플루엔자백신의 안전성·유효성 평가 2005	2005.09.30
	정맥주사용 B형 간염 사람면역글로불린제제의 안전성·유효성 평가 가이드라인	2009.01.08
	탄저백신의 안전성·유효성 평가 2005	2005.09.30
	항암 생물의약품의 안전성·유효성 평가	2005.09.30
	항암 유전자 치료제 비임상·임상시험사례분석	2007.08.31
	혈관질환 등의 유전자 치료제 비임상·임상시험사례분석	2007.12.28
임상	DNA 백신 평가지침	2005.01.13
	TNF 길항제 사용시 잠복결핵 치료지침	2005.02.07

단클론항체 의약품의 평가가이드라인	2005.03.15
대유행 인플루엔자 백신의 임상시험 평가 가이드(안)	2007.12.18
두창백신의 안전성·유효성 심사시 고려사항	2005.09.30
류마티스 관절염 치료제 임상평가지침	2007.06.29
면역글로불린제제의 임상적 유효성 연구를 위한 가이드라인	2010.01.26
백신 임상 평가 시 고려사항 2007	2007.06.30
백신의 임상 평가 시 고려사항	2006.12.29
생명공학의약품등의 1상 임상시험계획 승인 신청시 고려사항	2005.05.18
생물의약품등의 효능입증을 위한 고려사항	2005.05.18
세포치료제 및 유전자치료제 가이드라인	2005.03.23
세포치료제의 안전성유효성 평가 시 고려사항 2004	2005.03.23
유전자치료임상시험-지연성 이상반응에 대비한 환자 관찰 2006	2007.01.11
이종이식제제 관련 가이드라인	2006.07.04
임상시험의 전반적인 고려사항	2004.12
적혈구 대체제의 안전성·유효성 평가 시 고려사항	2009.11.10
치료용 생명공학의약품 등의 2상 및 3상 임상시험계획승인 신청 시 고려사항	2005.05.18
혈액제제의 안전성 및 유효성 평가 2004	2005.03.23
2010년도 생물의약품 국가표준품 분양목록	2010.04.12
DNA 백신의 평가 - WHO 및 미국 FDA 가이드라인	2007.03.30

3. 생약한약

단백질 패턴 분석을 이용한 한약재 중 행인, 도인, 육리인 감 별법	2010.04.07
민원질의응답집-생약·한약 분야	2010.02.02
생약 등의 기준 미설정 잔류농약 적부판정 가이드라인	2010.02.24
생약(한약)제제 제조방법 상세기재 요령	2009.10.15
생약(한약)제제의 임상시험 가이드라인 - 아토피 피부염	2009.12.04
생약(한약)제제의 허가신고심사 안내서	2009.11.27
생약(한약)제제의 임상시험지침 - 당뇨병	2008.12.01
생약(한약)제제의 효력시험지침 - 갑상선	2008.12.01
생약(한약)제제의 효력시험지침 - 고지혈증	2007.07
생약(한약)제제의 효력시험지침 - 고혈압	2007.07
생약(한약)제제의 효력시험지침 - 골관절염	2009.05.26
생약(한약)제제의 효력시험지침 - 골다공증	2008.12.01

생약(한약)제제의 효력시험지침 - 당뇨병	2008.12.01
생약(한약)제제의 효력시험지침 - 류마티스성관절염	2009.05.26
생약(한약)제제의 효력시험지침 - 류마티스성관절염	2009.05.26
생약(한약)제제의 효력시험지침 - 부정맥	2007.07
생약(한약)제제의 효력시험지침 - 비만	2008.12.01
생약(한약)제제의 효력시험지침 - 아토피피부염	2010.06.10
생약(한약)제제의 효력시험지침 - 알레르기비염	2010.06.10
생약(한약)제제의 효력시험지침 - 전신홍반루프스	2010.06.10
생약(한약)제제의 효력시험지침 - 통증성질환에 대한 일반적 인 효력시험	2009.05.26
생약(한약)제제의 효력시험지침-협심증	2007.07
식약 공용 한약재 관능검사지침	2009.04.09
신약등의 재심사 업무 가이드라인	2009.10.16
임상시험용 생약(한약)제제 품질평가 가이드라인	2008.10.24
임상시험의 전반적인 고려사항	2005.04.29
중국 한약재 생산지 정보	2009.06.30
한약재 관능검사지침 1	2009.02.23
한약재 관능검사지침 2	2008.08.12
한약재 관능검사지침 3	2009.04.09

4. 의약외품

기구 등의 살균 소독제 간행물	2004.06.22
기능성화장품의 유효성평가를 위한 가이드라인	2003.11.05
기능성화장품의 유효성평가를 위한 가이드라인(II)	2005.07.26
전염병예방용 살충제등의 효력시험 가이드라인	2009.01.19
화장품 중 배합금지성분 일반 정보집	2009.11.24

5. 체외진단용의약품

바이오 칩 평가 가이드 -HPV DNA 칩 기준 및 시험방법 작성 지침-	2007.01.09
HIV 진단제제 기준및시험방법 작성 지침(안)	2007.01.10
HIV, HBV, HCV, HTLV 관련 체외진단용의약품 안전성 유효 성 심사평가 지침서	2008.01.09
HIV항체 진단제제의 '기준 및 시험방법' 작성 지침	2007.07.09
고위험군 혈액감염 바이러스 체외진단용의약품 제조, 수입 및 품질관리 가이드라인(안)	2008.01.02

마약류 진단키트의 기준 및 시험방법 5 심사의뢰서작성지침 (안)	2003.07.02
마약류 진단키트의 기준 및 시험방법작성 가이드라인	2004.06.18
HBsAg 진단제제의 기준 및 시험방법 작성 지침	2004.04.09
바이오 칩 평가 가이드_HPV DNA 칩 기준 및 시험방법 작성 지침	2009.07.27
바이오칩 평가 선진 심사 사례	2009.12.15
체외진단용의약품 (HIV, HBV, HCV, HTLV) 제조수입 및 품 질관리 가이드라인 해설서	2009.01.22
체외진단의약품 제조 및 품질관리기준 (안)	2007.01.10
핵산증폭검사법 검증 가이드라인	2003.12.31
혈액형 판정용 시약의 기준 및 시험방법 작성 가이드라인	2009.02.10

부록(5) 해외 가이드라인 목록

1) FDA

a. Drugs

Advertising

Aerosol Steroid Product Safety Information in Prescription Drug Advertising and Promotional Labeling	1/12/1998
Consumer-Directed Broadcast Advertisements	8/9/1999
Industry-Supported Scientific and Educational Activities	12/3/1997

Advertising Draft

“Help-Seeking”and Other Disease Awareness Communications by or on Behalf of Drug and Device Firms	2/10/2004
Accelerated Approval Products-Submission of Promotional Materials	3/26/1999
Brief Summary : Disclosing Risk Information In Consumer- Directed Print Advertisements	2/10/2004
Presenting Risk Information in Prescription Drug and Medical Device Promotion	5/27/2009
Product Name Placement, Size, and Prominence in Advertising and Promotional Labeling	3/12/1999
Promoting Medical Products in a Changing Healthcare Environment; Medical Product Promotion by Healthcare Organizations or Pharmacy Benefits Management Companies (PBMs)	1/5/1998

Biopharmaceutics

Bioanalytical Method Validation	5/23/2001
Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations (Revised)	3/19/2003
Cholestyramine Powder In Vitro Bioequivalence	7/15/1993
Clozapine Tablets: In Vivo Bioequivalence and In Vitro Dissolution Testing	6/20/2005
Corticosteroids, Dermatologic (topical) In Vivo	6/2/1995
Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms	8/25/1997
Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral	8/25/1997

Dosage Forms	
Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations	9/26/1997
Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies	1/31/2003
Metapoteranol Sulfate and Albuterol Metered Dose Inhalers In Vitro	6/27/1989
Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence	2/2/2001
Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System	8/31/2000
 Biopharmaceutics Draft	
Antifungal (topical)	2/24/1990
Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action	4/3/2003
 Chemistry	
Botanical Drug Products	6/9/2004
Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products	7/24/1997
Changes to an Approved NDA or ANDA (Revised)	4/8/2004
Changes to an Approved NDA or ANDA: Questions and Answers	1/22/2001
Changes to an Approved New Drug Application or Abbreviated New Drug Application; Specifications-Use of Enforcement Discretion for Compendial Changes	11/22/2004
Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics	7/7/1999
Demonstration of Comparability of Human Biological Products Including Therapeutic Biotechnology Derived Products	3/26/1996
Development of New Stereoisomeric Drugs	5/1/1992
Drug Master Files	9/1/1989
Drug Master Files for Bulk Antibiotic Drug Substances	11/29/1999
Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications	7/27/1998

Filing Protocol - Residual Solvents	11/25/2009
Format and Content for the CMC Section of an Annual Report	9/1/1994
Format and Content of the Microbiology Section of an Application*	2/1/1987
IND Meetings for Human Drugs and Biologics ; Chemistry, Manufacturing, and Controls Information	5/25/2001
INDs for Phase 2 and 3 Studies; Chemistry, Manufacturing, and Controls Information	5/20/2003
Monoclonal Antibodies Used as Reagents in Drug Manufacturing	3/29/2001
Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products - Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation	7/5/2002
NDA: Impurities in Drug Substances	2/25/2000
Orally Disintegrating Tablets	12/16/2008
PAC-ALTS : Post approval Changes - Analytical Testing Laboratory Sites	4/28/1998
Submitting Documentation for the Manufacturing of and Controls for Drug Products*	2/1/1987
Submitting Samples and Analytical Data for Methods Validation*	2/1/1987
Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for the Manufacture of Drug Products	2/1/1987
Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for the Manufacture of Drug Substances*	2/1/1987
SUPAC-IR Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms : Scale - Up and Post-Approval Changes : Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation	11/30/1995
SUPAC-IR Questions and Answers	2/18/1997
SUPAC-IR/MR : Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Manufacturing Equipment Addendum	2/26/1999
SUPAC-MR : Modified Release Solid Oral Dosage Forms : Scale - Up and Post approval Changes : Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation	10/6/1997
SUPAC - SS - Nonsterile Semisolid Dosage Forms ; Scale-Up and Post approval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls ; In Vitro Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation	6/13/1997

The Sourcing and Processing of Gelatin to Reduce the Potential Risk Posed by Bovine Spongiform	12/20/2000
Validation of Chromatographic Methods - Reviewer's Guidance	11/1/1994

Chemistry Draft

Analytical Procedures and Methods Validation	8/30/2000
Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins	12/4/2009
CMC Post approval Manufacturing Changes Reportable in Annual Reports	6/25/2010
Comparability Protocols - Chemistry, Manufacturing, and Controls Information	2/25/2003
Drugs, Biologics, and Medical Devices Derived From Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals	9/12/2002
Incorporation of Physical - Chemical Identifiers into Solid Oral Dosage Form Drug Products for Anticounterfeiting	7/14/2009
Interpreting Sameness of Monoclonal Antibody Products Under the Orphan Drug Regulations	7/26/1999
Liposome Drug Products : Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation	8/21/2002
Metered Dose Inhalers(MDI) and Dry Powder Inhalers(DPI) Drug Products	11/19/1998
Submitting Supporting Chemistry Documentation in Radiopharmaceutical Drug Applications*	11/1/1991
SUPAC-SS : Nonsterile Semi solid Dosage Forms Manufacturing Equipment Addendum	1/5/1999

Clinical Antimicrobial

Antiretroviral Drugs Using Plasma Human Immunodeficiency Virus Ribonucleic Acid Measurements -Clinical Considerations for Accelerated and Traditional Approval	11/1/2002
Antiviral Product Development - Conducting and Submitting Virology Studies to the Agency	6/5/2006
Clinical Development and Labeling of Anti - Infective Drug Products	10/26/1992
Clinical Evaluation of Anti-Infective Drugs (Systemic)	9/1/1977

Role of HIV Drug Resistance Testing in Antiretroviral Drug Development 10/31/2007

Clinical Antimicrobial Draft

Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Bronchitis in Patients with COPD; Developing Antimicrobial Drugs for Treatment 8/22/2008

Acute Bacterial Meningitis ; Developing Antimicrobial Drugs for Treatment 7/22/1998

Acute Bacterial Otitis Media: Developing Drugs for Treatment 1/18/2008

Acute Bacterial Sinusitis : Developing Drugs for Treatment 10/30/2007

Acute Bacterial Sinusitis : Developing Antimicrobial Drugs for Treatment 7/22/1998

Acute or Chronic Bacterial Prostatitis ; Developing Antimicrobial Drugs for Treatment 7/22/1998

Acute Otitis Media ; Developing Antimicrobial Drugs for Treatment 7/22/1998

Antibacterial Drug Products : Use of Noninferiority Studies to Support Approval 10/15/2007

Bacterial Vaginosis ; Developing Antimicrobial Drugs for Treatment 7/22/1998

Catheter - Related Blood stream Infections - Developing Antimicrobial Drugs for Treatment 10/18/1999

Community Acquired Pneumonia ; Developing Antimicrobial Drugs for Treatment 7/22/1998

Community - Acquired Bacterial Pneumonia : Developing Drugs for Treatment 3/20/2009

Complicated Urinary Tract Infections and Pylonephritis; Developing Antimicrobial Drugs for Treatment 7/22/1998

Developing Antimicrobial Drugs -General Considerations for Clinical Trials 7/22/1998

Developing Antimicrobial Drugs to Treat Inhalational Anthrax (Post-Exposure) 3/18/2002

Empiric Therapy of Febrile Neutropenia; Developing Antimicrobial Drugs for Treatment 7/22/1998

Evaluating Clinical Studies of Antimicrobials in the Division of Anti-Infective Drug Products 2/17/1997

Helicobacter pylori-Associated Duodenal Ulcer Disease in Adults: Developing Drugs for Treatment 10/5/2009

Influenza: Developing Drugs for Treatment and/or 2/20/2009

Prophylaxis	
Lyme Disease: Developing Antimicrobial Drugs for Treatment	7/22/1998
Microbiological Data for Systemic Antibacterial Drug Products - Development, Analysis, and Presentation	9/17/2009
Nosocomial Pneumonia - Developing Antimicrobial Drugs for Treatment	7/22/1998
Secondary Bacterial Infections of Acute Bronchitis - Developing Antimicrobial Drugs for Treatment	7/22/1998
Smallpox (Variola) Infection: Developing Drugs for Treatment or Prevention	11/23/2007
Streptococcal Pharyngitis and Tonsillitis; Developing Antimicrobial Drugs for Treatment	7/22/1998
Uncomplicated and Complicated Skin and Skin Structure Infections ; Developing Antimicrobial Drugs for Treatment	7/22/1998
Uncomplicated Gonorrhea - Developing Antimicrobial Drugs for Treatment	7/22/1998
Uncomplicated Urinary Tract Infections - Developing Antimicrobial Drugs for Treatment	7/22/1998
Vaccinia Virus - Developing Drugs to Mitigate Complications From Smallpox Vaccination	3/9/2004
Vuvlovaginal Candidiasis - Developing Antimicrobial Drugs for Treatment	7/22/1998

Clinical Medical

Acceptance of Foreign Clinical Studies	3/13/2001
Antianxiety Drugs - Clinical Evaluation	9/1/1977
Antidepressant Drugs - Clinical Evaluation	9/1/1977
Antiepileptic Drugs (adults and children) - Clinical Evaluation	1/1/1981
Available Therapy	7/23/2004
Calcium DTPA and Zinc DTPA Drug Products - Submitting a New Drug Application	8/13/2004
Cancer Drug and Biological Products - Clinical Data in Marketing Applications	10/5/2001
Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds - Developing Products for Treatment	6/2/2006
Clinical and Statistical Sections of an Application --Format and Content*	7/1/1988

Clinical Development Programs for Drugs, Devices, and Biological Products for the Treatment of Rheumatoid Arthritis (RA)	2/17/1999
Clinical Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics	5/16/2007
Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials for FDA Regulated Products	9/19/2005
Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase I Studies of Drugs, Including Well - Characterized, Therapeutic, Biotechnology - Derived Products	11/20/1995
Developing Medical Imaging Drug and Biological Products, Part1 : Conducting Safety Assessments	6/22/2004
Developing Medical Imaging Drug and Biological Products, Part2: Clinical Indications	6/22/2004
Developing Medical Imaging Drug and Biological Products, Part3 : Design, Analysis, and Interpretation of Clinical Studies	6/22/2004
Development and Use of Risk Minimization Action Plans	3/29/2005
Development of Vaginal Contraceptive Drugs (NDA)	4/19/1995
Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes	12/19/2008
Establishing Pregnancy Exposure Registries	9/23/2002
Evaluating the Risks of Drug Exposure in Human Pregnancies	4/28/2005
Evaluation of the Effects of Orally Inhaled and Intranasal Corticosteroids on Growth in Children	3/6/2007
Exocrine Pancreatic Insufficiency Drug Products-Submitting New Drug Applications	4/14/2006
FDA Approval of New Cancer Treatment Uses for Marketed Drug and Biological Products	2/2/1999
FDA Requirements for Approval of Drugs to Treat Non-Small Cell Lung Cancer	1/29/1991
Formatting, Assembling and Submitting New Drug and Antibiotic Applications*	2/1/1987
General Anesthetics - Clinical Evaluation	5/1/1982
General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs	12/1/1978
General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs in Infants and Children	9/1/1977
Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment	3/29/2005

Hypnotic Drugs - Clinical Evaluation	9/1/1977
IND Exemptions for Studies of Law fully marketed Drug or Biological Products for the Treatment of Cancer (Revised)	1/15/2004
Integration of Dose-Counting Mechanisms Into Metered-Dose Inhaler Drug Products	3/13/2003
Internal Radioactive Contamination - Development of Decorporation Agents	3/2/2006
Levothyroxine Sodium Tablets - In Vivo Pharmacokinetic and Bioavailability Studies and In Vitro Dissolution Testing	3/8/2001
Local Anesthetics - Clinical Evaluation	5/1/1982
Lupus Nephritis Caused By Systemic Lupus Erythematosus - Developing Medical Products for Treatment	6/22/2010
MDI and DPI Drug Products - Clinical Development and Programs	9/19/1994
Oncologic Drugs Advisory Committee Discussion on FDA Requirements for Approval of New Drugs for Treatment of Colon and Rectal Cancer	4/19/1988
Oncologic Drugs Advisory Committee Discussion on FDA Requirements for Approval of New Drugs for Treatment of Ovarian Cancer	4/13/1988
Patient - Reported Out come Measures : Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims	12/9/2009
Pediatric Use Supplements - Content and Format	5/24/1996
PostMarketing Adverse Experience Reporting for Human Drugs and Licensed Biological Products; Clarification of What to Report	8/27/1997
PostMarketing Reporting of Adverse Drug Experiences	3/1/1992
PreMarketing Risk Assessment	3/29/2005
Preparation of Investigational New Drug Products (Human and Animal)	11/1/1992
Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products	5/15/1998
Prussian Blue for Treatment of Internal Contamination With Thallium or Radioactive Cesium	2/4/2003
Psychoactive Drugs in Infants and Children - Clinical Evaluation	7/1/1979
Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs	7/22/1993
Study of Drugs Likely to be Used in the Elderly	11/1/1989

Submission of Abbreviated Reports and Synopses in Support of marketing Applications	9/13/1999
Summary for New Drug and Antibiotic Applications - Format and Content*	2/1/1987
Systemic Lupus Erythematosus - Developing Drugs for Treatment	6/22/2010

Clinical Medical Draft

Acne Vulgaris: Developing Drugs for Treatment	9/19/2005
Allergic Rhinitis: Clinical Development Programs for Drug Products	6/21/2000
Anti-Anginal Drugs - Clinical Evaluation	1/1/1989
Anti-Arrhythmic Drugs - Clinical Evaluation	7/1/1985
Antihypertensive Drugs - Clinical Evaluation	5/1/1988
Assessment of Abuse Potential of Drugs	1/27/2010
Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Developing Drugs for Treatment	11/9/2007
Clinical Development Programs for Drugs, Devices, and Biological Products Intended for the Treatment of Osteoarthritis (OA)	7/15/1999
Clinical Evaluation of Drugs for the Treatment of Congestive Heart Failure	12/1/1987
Clinical Trial Sponsors on the Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees	11/20/2001
Combination Products Timeliness of Premarket Reviews	5/4/2004
Computerized Systems Used in Clinical Trials	10/4/2004
Developing Products for Weight Management Revision 1	2/15/2007
Development of Parathyroid Hormone for the Prevention and Treatment of Osteoporosis	6/14/2000
Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention	3/3/2008
Drugs, Biologics, and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals	9/12/2002
Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms - Recommendations for Clinical Evaluation	1/31/2003
Exercise-Induced Bronchospasm (EIB) - Development of Drugs to Prevent EIB	2/20/2002

Development and Evaluation of Drugs for Treatment or Prevention	6/28/2005
Exception from Informed Consent Requirements for Emergency Research	3/30/2000
Inhalation Drug Products Packaged in Semipermeable Container Closure Systems	7/26/2002
Malaria: Developing Drug and Nonvaccine Biological Products for Treatment and Prophylaxis	6/7/2007
OTC Treatment of Herpes Labialis with Antiviral Agents	3/8/2000
Pediatric Oncology Studies in Response to a Written Request	6/21/2000
Preparation of IND Applications for New Drugs Intended for the Treatment of HIV - Infected Individuals	9/1/1991
Recommendations for Complying with the Pediatric Rule	12/4/2000
Sinusitis: Designing Clinical Development Programs of Nonantimicrobial Drugs for Treatment	11/22/2006
The Radioactive Drug Research Committee : Human Research Without An Investigational New Drug Application	6/3/2009
The Use of Clinical Holds Following Clinical Investigator Misconduct	9/2/2004

Clinical Pharmacology

Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies In Vitro	4/7/1997
Exposure-Response Relationships - Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications	5/6/2003
Format and Content of the Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section of an Application	2/1/1987
In Vivo Metabolism / Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Dosing and Labeling	11/24/1999
Pharmacogenomic Data Submissions	3/23/2005
Pharmacokinetics in Patients With Impaired Hepatic Function ; Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling	5/30/2003
Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function : Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling	5/15/1998
Population Pharmacokinetics	2/10/1999

Clinical Pharmacology Draft

Clinical Lactation Studies - Study Design, Data Analysis and Recommendations for Labeling	2/8/2005
Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling	9/12/2006
General Considerations for Pediatric Pharmacokinetic Studies for Drugs and Biological Products	11/30/1998
Pharmacokinetics in Pregnancy - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling	11/1/2004

CMC Microbiology

Submission Documentation for Sterilization Process Validation Applications for Human and Veterinary Drug Products	11/1/1994
---	-----------

CMC Microbiology Draft

Submission of Documentation in Applications for Parametric Release of Human and Veterinary Drug Products Terminally Sterilized by Moist Heat Processes	8/5/2008
--	----------

Combination Products (Drug/Device/Biologic)

Application User Fees for Combination Products	4/21/2005
--	-----------

Combination Products (Drug/Device/Biologic) Draft

Combination Products Timeliness of Premarket Reviews; Dispute Resolution	5/4/2004
Coronary Drug-Eluting Stents-Nonclinical and Clinical Studies	3/27/2008

Current Good Manufacturing Practices/Compliance

A Review of FDA's Implementation of the Drug Export Amendments of 1986	5/1/1990
Bar Code Label Requirements - Questions and Answers (Revised)	10/5/2006
Compressed Medical Gases	12/1/1989
Computerized Systems Used in Clinical Trials	5/10/1999
Current Good Manufacturing Practice for Phase 1 Investigational Drugs	7/15/2008
Current Good Manufacturing Practice for Positron Emission	12/10/2009

Tomography Drug Products	
Expiration Dating and Stability Testing of Solid Oral Dosage Form Drugs Containing Iron	6/27/1997
Formal Dispute Resolution : Scientific and Technical Issues Related to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices	1/12/2006
General Principles of Process Validation	5/1/1987
Good Laboratory Practice Regulations - Questions and Answers	6/1/1981
Guidance for Hospitals, Nursing Homes, and Other Health Care Facilities	4/6/2001
Guideline for Validation of Limulus Amebocyte Lysate Test as an End - Product Endotoxin Test for Human and Animal Parenteral Drugs, Biological Products, and Medical Devices	12/1/1987
Investigating Out of Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production	10/12/2006
Marketed Unapproved Drugs; Compliance Policy Guide	6/9/2006
Monitoring of Clinical Investigations	1/1/1988
Nuclear Pharmacy Guideline Criteria for Determining When to Register as a Drug Establishment	5/1/1984
Part 11, Electronic Records, Electronic Signatures - Scope and Application	9/5/2003
Pharmaceutical Components at Risk for Melamine Contamination	8/7/2009
Pharmacy Compounding - Compliance Policy Guide	6/7/2002
Possible Dioxin/PCB Contamination of Drug and Biological Products	8/23/1999
Prescription Drug Marketing Act Regulations for Donation of Prescription Drug Samples to Free Clinics	3/14/2006
Process Analytical Technology - A Framework for Innovative Pharmaceutical Manufacturing and Quality Assurance	10/4/2004
Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations	10/2/2006
Sterile Drug Products Produced by tic Processing	10/4/2004
Street Drug Alternatives	4/3/2000
Testing of Glycerin for Diethylene Glycol	5/2/2007
The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 - Good Manufacturing Practice(CGMP)	1/27/2010

Current Good Manufacturing Practices/Compliance Draft

A Review of FDA's Implementation of the Drug Export Amendments of 1986	5/1/1990
Bar Code Label Requirements - Questions and Answers (Revised)	10/5/2006
Compressed Medical Gases	12/1/1989
Computerized Systems Used in Clinical Trials	5/10/1999
Current Good Manufacturing Practice for Phase 1 Investigational Drugs	7/15/2008
Current Good Manufacturing Practice for Positron Emission Tomography Drug Products	12/10/2009
Expiration Dating and Stability Testing of Solid Oral Dosage Form Drugs Containing Iron	6/27/1997
Formal Dispute Resolution : Scientific and Technical Issues Related to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices	1/12/2006
General Principles of Process Validation	5/1/1987
Good Laboratory Practice Regulations - Questions and Answers	6/1/1981
Guidance for Hospitals, Nursing Homes, and Other Health Care Facilities	4/6/2001
Guideline for Validation of Limulus Amebocyte Lysate Test as an End - Product Endotoxin Test for Human and Animal Parenteral Drugs, Biological Products, and Medical Devices	12/1/1987
Investigating Out of Specification(OOS) Test Results for Pharmaceutical Production	10/12/2006
Marketed Unapproved Drugs; Compliance Policy Guide	6/9/2006
Monitoring of Clinical Investigations	1/1/1988
Nuclear Pharmacy Guideline Criteria for Determining When to Register as a Drug Establishment	5/1/1984
Part 11, Electronic Records, Electronic Signatures - Scope and Application	9/5/2003
Pharmaceutical Components at Risk for Melamine Contamination	8/7/2009
Pharmacy Compounding - Compliance Policy Guide	6/7/2002
Possible Dioxin/PCB Contamination of Drug and Biological Products	8/23/1999
Prescription Drug Marketing Act Regulations for Donation of Prescription Drug Samples to Free Clinics	3/14/2006
Process Analytical Technology A Frame work for Innovative Pharmaceutical Manufacturing and Quality	10/4/2004

Assurance

Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations	10/2/2006
Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing	10/4/2004
Street Drug Alternatives	4/3/2000
Testing of Glycerin for Diethylene Glycol	5/2/2007
The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 - Good Manufacturing Practice (CGMP)	1/27/2010

Current Good Manufacturing Practices/Compliance Draft

Comparability Protocols - Protein Drug Products and Biological Products - Chemistry, Manufacturing, and Controls Information	9/5/2003
Current Good Manufacturing Practices for Combination Products	10/4/2004
Current Good Manufacturing Practices for Medical Gases (3rd Revision)	5/6/2003
Dosage Delivery Devices for OTC Liquid Drug Products	11/5/2009
Expiration Dating of Unit-Dose Repackaged Drugs: Compliance Policy Guide	5/31/2005
Good Manufacturing Practice for Positron Emission Tomography Drug Products	4/1/2002
Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors : Exception from Informed Consent Requirements for Emergency Research	5/12/2000
Incorporation of Physical - Chemical Identifiers into Solid Oral Dosage Form Drug Products for Anticounterfeiting, Availability	7/14/2009
Manufacturing, Processing or Holding of Active Pharmaceutical Ingredients	4/17/1998
Powder Blends and Finished Dosage Units - Stratified In-Process Dosage Unit Sampling and Assessment	11/7/2003
Process Validation: General Principles and Practices	11/18/2008
Repackaging of Solid Oral Dosage Form Drug Products	2/1/1992

Drug Safety

Drug Safety Information - Food and Drug Administration's Communication to the Public	3/7/2007
Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation	7/30/2009

Drug Safety Draft

Format and Content of Proposed Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS), REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications (I)	10/1/2009
Postmarketing Studies and Clinical Trials – Implementation of Section 505(o) of the Federal Food,	7/15/2009

Electronic Submissions

Indexing Structured Product Labeling	6/2/2008
Providing Electronic Submissions in Electronic Format – ANDAs	6/27/2002
Providing Regulatory Submissions in Electronic Format – Content of Labeling	4/21/2005
Providing Regulatory Submissions in Electronic Format – Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions	10/19/2005
Regulatory Submissions in Electronic Format; General Considerations	1/28/1999
Regulatory Submissions in Electronic Format; NDAs	1/28/1999
SPL Standard for Content of Labeling Technical Qs & As	10/28/2009

Electronic Submissions Draft

Providing Regulatory Submissions in Electronic Format – Annual Reports for New Drug Applications and Abbreviated New Drug Applications	8/28/2003
Providing Regulatory Submissions in Electronic Format – Postmarketing Expedited Safety Reports	5/4/2001
Providing Regulatory Submissions in Electronic Format – Postmarketing Individual Case Safety Reports	6/12/2008
Providing Regulatory Submissions in Electronic Format – Postmarketing Periodic Adverse Drug Experience Reports	6/24/2003
Providing Regulatory Submissions in Electronic Format – Prescription Drug Advertising and Promotional Labeling	1/31/2001
Providing Regulatory Submissions in Electronic Format–General Considerations	10/22/2003
Providing Regulatory Submissions in Electronic Format–Receipt Date	6/5/2007

Generic Drug

180 - Day Exclusivity When Multiple Abbreviated New Drug Applications Are Submitted on the Same Day	8/1/2003
Alternate Source of Active Pharmaceutical Ingredients in Pending ANDAs	12/12/2000
ANDAs: Impurities in Drug Substances; Chemistry, Manufacturing and Controls Information	7/15/2009
ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism; Chemistry, Manufacturing and Controls Information	7/9/2007
Court Decisions, ANDA Approvals, and 180 - Day Exclusivity Under the Hatch - Waxman Amendments to the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act	3/30/2000
Handling and Retention of Bioavailability and Bioequivalence Testing Samples	5/26/2004
Individual Product Bioequivalence Recommendations - List of Product Bioequivalence Recommendations	6/11/2010
Letter announcing that the OGD will now accept the ICH long - terms to rageconditions as well as the stability studies conducted in the past	8/18/1995
Letter describing efforts by the CDER & the ORA to clarify the responsibilities of CDER chemistry review scientists and ORA field investigators in the new & abbreviated drug approval process in order to reduced up lication or redundancy in the process	10/14/1994
Letter on incomplete Abbreviated Applications, Convictions Under GDEA, Multiple Supplements, Annual Reports for Bulk Antibiotics, Batch Size for Transdermal Drugs, Bioequivalence Protocols, Research, Deviations from OGD Policy	4/8/1994
Letter on the provision of new information pertaining to new bioequivalence guidelines and refuse - to - file letters	7/1/1992
Letter on the provision of new procedures and policies affecting the generic drug review process	3/15/1989
Letter on the request for cooperation of regulated industry to improve the efficiency and effectiveness of the generic drug review process, by assuring the completeness and accuracy of required information and data submissions	11/8/1991
Letter on the response to letter from the Pharmaceutical Manufacturers Association about the Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act	3/26/1985
Letter to all ANDA and AADA applicants about the Generic Drug Enforcement Act of 1992 (GDEA), and	1/15/1993

the Office of Generic Drugs intention to refuse - to - file in complete submissions as required by the new law	
Letter to regulated industry notifying interested parties about important detailed information regarding labeling, scale-up, packaging, minor/major amendment criteria, and bioequivalence requirements	8/4/1993
Major, Minor, and Telephone Amendments to Abbreviated New Drug Applications	12/21/2001
Potassium Chloride Modified - Release Tablets and Capsules : In Vivo Bioequivalence and In Vitro Dissolution Testing	10/26/2005
Revising ANDA Labeling Following Revision of the RLD Labeling	4/25/2000
Variations in Drug Products that 5 Be Included in a Single ANDA	1/27/1999
 Generic Drug Draft	
ANDAs : Impurities in Drug Products	8/29/2005
Listed Drugs, 30 - Month Stays, and Approval of ANDAs and 505(b)(2) Applications Under Hatch - Waxman, as Amended by the Medicare Prescription Drug Improvement, and Modernization Act of 2003 - Questions and Answers	11/4/2004
Submission of Summary Bioequivalence Data for Abbreviated New Drug Applications	4/17/2009
 Good Review Practices	
Conducting a Clinical Safety Review of a New Product Application and Preparing a Report on the Review	2/18/2005
Good Review Management Principles for Prescription Drug User Fee Act Products	3/31/2005
Pharmacology / Toxicology Review Format	5/10/2001
 INDs	
Content and Format of INDs for Phase 1 Studies of Drugs Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-Derived Products	10/4/2000
 Industry Letters	
A Revision in Sample Collection Under the Compliance Program Pertaining to Pre-Approval Inspections	7/15/1996
Certification Requirements for Debarred Individuals in Drug Applications	6/1/1990

Continuation of a series of letters communicating interim and informal generic drug policy and guidance. Availability of Policy and Procedure Guides, and further operational changes to the generic drug review program	3/2/1998
Fifth of a series of letters providing informal notice about the Act, discussing the statutory mechanism by which ANDA applicants may make modifications in approved drugs where clinical data is required	4/10/1987
Fourth of a series of letters providing informal notice to all affected parties about policy developments and interpretations regarding the Act. Three year exclusivity provisions of Title I	10/31/1986
Implementation of the Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act. Preliminary Guidance	10/11/1984
Implementation Plan USP injection nomenclature	10/2/1995
Instructions for Filing Supplements Under the Provisions of SUPAC-IR	4/11/1996
Seventh of a series of letters about the Act providing guidance on the "180-day exclusivity" provision of section 505(j)(4)(B)(iv) of the FD&C	7/29/1988
Sixth of a series of informal notice letters about the Act discussing 3 - and 5-year exclusivity provisions of sections 505(c)(3)(D) and 505(j)(4)(D) of the FD&C Act	4/28/1988
Streamlining Initiatives	12/24/1996
Supplement to 10/11/84 letter about policies, procedures and implementation of the Act(Q&A format)	11/16/1984
Third of a series of letters regarding the implementation of the Act	5/1/1985
Year 2000 Letter from Dr. Janet Woodcock	10/19/1998

Labeling

Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Content and Format	1/24/2006
Barbiturate, Single Entity-Class Labeling	3/1/1981
Clinical Studies Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Content and Format	1/24/2006
Content and Format for Geriatric Labeling	10/5/2001
Hypoglycemic Oral Agents - Federal Register	4/1/1984
Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products - Determining Established Pharmacologic Class for Use in the Highlights of Prescribing Information	10/19/2009

Labeling Over-the-Counter Human Drug Products; Updating Labeling In Reference Listed Drugs and Abbreviated New Drug Applications	10/18/2002
Local Anesthetics - Class Labeling	9/1/1982
Updating Labeling for Susceptibility Test Information in Systemic Antibacterial Drug Products and Antimicrobial Susceptibility Testing Devices	7/2/2009

Labeling Draft

Clinical Pharmacology Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products-Content and Format	3/3/2009
Content and Format of the Dosage and Administration Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products	4/9/2007
Contents of a Complete Submission for the Evaluation of Proprietary Names	11/24/2008
Hypertension Indication: Drug Labeling for Cardiovascular Outcome Claims	3/13/2008
Labeling for Combined Oral Contraceptives	3/5/2004
Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products-Implementing the New Content and Format Requirements	1/24/2006
Labeling Guidance for OTC Topical Drug Products for the Treatment of Vaginal Yeast Infections (Vulvo vaginal Candidiasis)	7/16/1998
Noncontraceptive Estrogen Drug Products for the Treatment of Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms - Recommended Prescribing Information for Health Care Providers and Patient Labeling	11/16/2005
Public Availability of Labeling Changes in "Changes Being Effected" Supplements	9/20/2006
Referencing Discontinued Labeling for Listed Drugs in Abbreviated New Drug Applications	10/26/2000
Warnings and Precautions, Contraindications, and Boxed Warning Sections of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products - Content and Format	1/24/2006

OTC

Enforcement Policy on marketing OTC Combination Products (CPG 71320.16)	5/1/1984
General Guidelines for OTC Combination Products	11/28/1978

Labeling OTC Human Drug Products - Updating Labeling in ANDAs	2/22/2001
Labeling OTC Human Drug Products Using a Column Format	12/19/2000
Labeling OTC Human Drug Products; Small Entity Compliance Guide	5/13/2009
Labeling Over-the-Counter Human Drug Products; Questions and Answers	1/5/2009
Postmarketing Adverse Event Reporting for Nonprescription Human Drug Products Marketed without an Approved Application	7/14/2009
Questions and Answers Regarding the Labeling of Nonprescription Human Drug Products Marketed Without an Approved Application as Required by the Dietary Supplement and Nonprescription Drug Consumer Protection Act	9/1/2009
Upgrading Category III Antiperspirants to Category I (43 FR 46728 - 46731)	10/10/1978

OTC Draft

Label Comprehension Studies for Nonprescription Drug Products	5/1/2009
Labeling OTC Human Drug Products - Submitting Requests for Exemptions and Deferrals	12/19/2000
OTC Actual Use Studies	7/22/1994
OTC Nicotine Substitutes	3/1/1994
Time and Extent Applications	2/10/2004

Pharmacology/Toxicology

Carcinogenicity Study Protocol Submissions	5/23/2002
Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers	7/22/2005
Exploratory IND Studies	1/17/2006
Format and Content of the Nonclinical Pharmacology/ Toxicology Section of an Application	2/1/1987
Immunotoxicology Evaluation of Investigational New Drugs	11/1/2002
Nonclinical Pharmacology/Toxicology Department of Topical Drugs Intended to Prevent the 10/16/1996 Transmission of Sexually Transmitted Diseases (STD) and/or the Development of Drugs Intended to Act as Vaginal Contraceptives	10/16/1996

Nonclinical Safety Evaluation of Drug or Biologic Combinations	3/15/2006
Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products	2/15/2006
Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients	5/19/2005
Photosafety Testing	5/7/2003
Recommended Approaches to Integration of Genetic Toxicology Study Results	1/4/2006
Reference Guide for the Nonclinical Toxicity Studies of Antiviral Drugs Indicated for the Treatment of N/A Non-Life Threatening Disease: Evaluation of Drug Toxicity Prior to Phase I Clinical Studies	2/1/1989
Safety Testing of Drug Metabolites	2/15/2008
Single Dose Acute Toxicity Testing for Pharmaceuticals - Revised	8/26/1996

Pharmacology/Toxicology Draft

Animal Models - Essential Elements to Address Efficacy Under the Animal Rule	1/21/2009
Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products: Recommended Approaches	12/16/2008
Integration of Study Results to Address Concerns About Human Reproductive and Developmental Toxicities	11/13/2001
Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of Therapeutic Radiopharmaceuticals	6/20/2005
Nonclinical Safety Evaluation of Reformulated Drug Products and Products Intended for Administration by an Alternate Route	3/7/2008
Statistical Aspects of the Design, Analysis, and Interpretation of Chronic Rodent Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals	5/8/2001

Procedural

180-Day Generic Drug Exclusivity Under the Hatch - Waxman Amendments to the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act	7/14/1998
Advance Compounding of Tamiflu Oral Suspension to Provide for Multiple Prescriptions	12/29/2009
Court Decisions, ANDA Approvals, and 180-Day Exclusivity Under the Hatch-Waxman Amendments to the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act	3/27/2000
Disclosure of Materials Provided to Advisory Committees in Connection with Open Advisory Committee	11/30/1999

Meetings Convened by the Center for Drug Evaluation and Research Beginning on January 1, 2000	
Drug Products Containing Ensulizole, Hypromellose, Meradimate, Octinoxate, and Octisalate - Labeling Enforcement Policy	6/3/2003
End-of-Phase 2A Meetings	9/21/2009
Fast Track Drug Development Programs: Designation, Development, and Application Review	11/18/1998
FDA Export Certificate	7/12/2004
Financial Disclosure by Clinical Investigators	3/28/2001
Fixed Dose Combinations and Co-Packaged Drug Products for Treatment of HIV	10/18/2006
Formal Dispute Resolution: Appeals Above the Division Level	3/7/2000
Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants	5/14/2009
Implementation of Section 120 of the Food and Drug Administration Modernization Act of 1997- Elimination of Certain Labeling Requirements	11/2/1998
Implementation of Section 126 of the FDA Modernization Act of 1997 - Elimination of Certain Labeling Requirements	7/21/1998
Information Program on Clinical Trials for Serious or Life-Threatening Diseases and Conditions	3/18/2002
Integrated Summaries of Effectiveness and Safety: Location Within the Common Technical Document	4/21/2009
Levothyroxine Sodium Products - Enforcement of August 14, 2001, Compliance Date and Submission of New Applications	7/13/2001
Medication Guides - Adding a Toll-Free Number for Reporting Adverse Events	6/8/2009
National Uniformity for Nonprescription Drugs Ingredient Labeling for OTC Drugs	4/9/1998
Potassium Iodide (KI) in Radiation Emergencies - Questions and Answers	12/23/2002
Potassium Iodide as a Thyroid Blocking Agent in Radiation Emergencies	12/11/2001
Potassium Iodide Tablets Shelf Life Extension for Federal Agencies and State and Local Governments	3/8/2004
Qualifying for Pediatric Exclusivity Under Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act - Revised	10/1/1999
Refusal to File	7/12/1993

Repeal of Section 507 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act	6/15/1998
Reports on the Status of Postmarketing Studies	2/16/2006
Special Protocol Assessment	5/17/2002
Standards for the Prompt Review of Efficacy Supplements, Including Priority Efficacy Supplements	5/15/1998
Submitting and Reviewing Complete Responses to Clinical Holds (Revised)	10/26/2000
The Leveraging Handbook: an Agency Resource for Effective Collaborations	6/19/2003
Useful Written Consumer Medication Information (CMI)	7/18/2006
Women and Minorities Guidance Requirements	7/20/1998

Procedural Draft

Applications Covered by Section 505(b)(2)	12/8/1999
Centralized IRB Review Proceedings in Multicenter Clinical Trials	3/23/2005
Citizen Petitions and Petitions for Stay of Action Subject to Section 505(q) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act	1/21/2009
Clinical Trial Sponsors On the Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees	11/15/2001
Content and Format of New Drug Applications and Abbreviated New Drug Applications for Certain Positron Emission Tomography Drug Products	3/10/2000
Disclosing Information Provided to Advisory Committees in Connection with Open Advisory Committee Meetings Related to the Testing or Approval of New Drugs and Convened by CDER, Beginning January 1, 2000	12/22/1999
Disclosure of Conflicts of Interest for Special Government Employees Participating in FDA Product Specific Advisory Committees	2/14/2002
Emergency Use Authorization of Medical Products: Availability	7/5/2005
End-of-Phase 2A Meetings	9/26/2008
Forms for Registration of Producers of Drugs and Listing of Drugs in Commercial Distribution	5/15/2001
Good Review Management Principles for PDUFA Products	7/28/2003
How to Comply with the Pediatric Research Equity Act	9/7/2005
Independent Consultants for Biotechnology Clinical Trial Protocols	5/7/2003

Information Program on Clinical Trials for Serious or Life-Threatening Diseases and Conditions	1/27/2004
Integrated Summary of Effectiveness	8/28/2008
Pharmacogenomic Data Submissions	11/4/2003
Pharmacogenomic Data Submissions - Companion Guidance	8/29/2007
Planning for the Effects of High Absenteeism to Ensure Availability of Medically Necessary Drug Products	1/8/2010
Postmarketing Adverse Event Reporting for Medical Products and Dietary Supplements During an Influenza Pandemic	12/16/2008
Postmarketing Safety Reporting for Human Drug and Biological Products Including Vaccines	3/12/2001
Submission of Patent Information for Certain Old Antibiotics	12/3/2008
Submitting Debarment Certification Statements	10/2/1998
Target Product Profile -A Strategic Development Process Tool	3/30/2007
The Use of Clinical Holds Following Clinical Investigator Misconduct	8/27/2002
Tropical Disease Priority Review Vouchers	10/20/2008

Small Entity Compliance Guides

Sterility Requirements for Aqueous-Based Drug Products for Oral Inhalation	11/7/2001
--	-----------

User Fee

Applicability of User Fees to (1) Applications Withdrawn Before Filing, or Applications the Agency Has Refused to File and That Are Resubmitted or Filed Over Protest (Attachment F)	7/12/1993
Application, Product, and Establishment Fees : Common Issues and Their Resolution (Revised) (Attachment D)	12/16/1994
Classifying Resubmissions in Response to Action Letters	5/14/1998
Fees - Exceed - the - Costs Waivers Under the Prescription Drug User Fee Act	8/25/1999
Information Request and Discipline Review Letters Under the Prescription Drug User Fee Act	11/21/2001
Submitting Separate marketing Applications and Clinical Data for Purposes of Assessing User Fees	1/3/2005
User Fee Waivers for Fixed Dose Combination Products and Co-Packaged Human Immunodeficiency Virus	2/8/2007

Drugs for the President's Emergency Plan for Acquired
Immunodeficiency Syndrome Relief

User Fee Draft

Attachment G-Draft Interim Guidance Document for
Waivers of and Reductions in User Fees

7/16/1993

2) EMA

a. Quality

Quality: Active substance

Active Substance Master File Procedure (Adopted guideline)	4/2005
Active Substance Master File Procedure (Draft guideline)	4/2006
Chemistry of Active Substances (Adopted guideline)	10/1987
Chemistry of New Active Substances (Adopted guideline)	12/2003
Investigation of Chiral Active Substances (Adopted guideline)	10/1993
Summary of Requirements for Active Substances in the Quality Part of the Dossier (Adopted guideline)	6/2004

Quality: Manufacturing

Annex: Start of Shelf-Life of the Finished Dosage Form (Adopted guideline)	3/2001
Annex II: Process Validation - Non-Standard Processes (Adopted guideline)	7/2004
Limitations to the Use of Ethylene Oxide in the Manufacture of Medicinal Products (Adopted guideline)	3/2001
Manufacture of the Finished Dosage Form (Adopted guideline)	9/1995
Process Validation (Adopted guideline)	2/2001
Process Validation (Concept paper)	2/2010
The use of Ionizing Radiation in the Manufacture of Medicinal Products (Adopted guideline)	12/1991

Quality: Impurities

Annexes to Specifications for class 1 and class 2 residual solvents in active substances (Adopted guideline)	7/2004
Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances (Adopted guideline)	12/2003
Limits of genotoxic impurities (Adopted guideline)	6/2006

Quality: Specifications, analytical procedures and analytical validation

Parametric Release (Adopted guideline)	12/2001
--	---------

Real Time Release Testing (Draft guideline)	3/2010
Setting specifications for related impurities in antibiotics (Concept paper)	6/2010
Specifications and control Tests on the Finished Product (Adopted guideline)	12/1991

Quality: Packaging

Plastic Primary Packaging Materials (Adopted guideline)	05/2005
---	---------

Quality: Excipients

Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product (Adopted guideline)	7/2007
Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product (Adopted guideline)	2/1994
Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product (Draft guideline)	2/2003
Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use (Adopted guideline)	7/2003
Inclusion of Antioxidants and Antimicrobial Preservatives in Medicinal Products (Adopted guideline)	7/1997
Quality of Water for Pharmaceutical Use (Adopted guideline)	5/2002
Reflection Paper on Water for Injection prepared by Reverse Osmosis (Adopted guideline)	3/2008

Quality: Pharmaceutical development

Annex to Development Pharmaceutics: Decision trees for selection of sterilisation methods (Adopted guideline)	2/1999
Development Pharmaceutics (Adopted guideline)	1/1998
Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use (Concept paper)	7/2008

Quality: Specific types of products

Concept paper on the revision of the guideline on radiopharmaceuticals based on monoclonal antibodies (Concept paper)	9/2009
---	--------

Concept paper on the revision of the note for guidance on quality of modified release oral dosage forms and transdermal dosage forms: Section I (quality) (Concept paper)	6/2010
Declaration of Herbal Substances and Herbal Preparations in Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products in the SPC (Overview of comments)	4/2010
Development of a guideline on preparation on herbal teas (Concept paper)	9/2008
Development of CHMP Guideline on Dosing Delivery of Injectable Liquids (Concept paper)	6/2004
Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of Herbal Origin (Overview of comments)	7/2005
List of questions & answers (Q&A) received during the HMPC assessors training on quality issues emerging for herbal medicinal products (held on 7 December 2007, EMEA) (Overview of comments)	1/2009
Markers used for quantitative and qualitative analysis of Herbal Medicinal Products and traditional Herbal Medicinal Products (Overview of comments)	7/2008
Medicinal Gases: Pharmaceutical Documentation (including recommendation on non-clinical safety requirements for well established medicinal gases) (Adopted guideline)	1/2002
Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products(Adopted guideline)	4/2006
Quality of Combination Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products (Overview of comments)	6/2008
Quality of Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products (Overview of comments)	3/2006
Quality of Modified Release Products A) Oral Solid Dosage Forms B) Transdermal Dosage Forms Section I (Quality) (Adopted guideline)	7/1999
Radiopharmaceuticals (Adopted guideline)	12/1990
Radiopharmaceuticals (Overview of comments)	11/2008
Radiopharmaceuticals Based on Monoclonal Antibodies (Adopted guideline)	5/1991
Reflection paper on level of purification of extracts to be considered as herbal preparations (Concept paper)	11/2008

Reflection paper on stability testing of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products (Draft guideline)	1/2009
Reflection paper on the pharmaceutical development of intravenous medicinal products containing active substances solubilised in micellar systems (non-polymeric surfactants) (Draft reflection paper)	9/2010
Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation Concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials (Adopted guideline)	3/2006
Specification Limits for Residues of Metal Catalysts (Adopted guideline)	2/2008
Suitability of the Graduation of Delivery Devices for Liquid Dosage Forms (Draft guideline)	2/2005
Test procedures and Acceptance Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products (Overview of comments)	3/2006
The use of Fumigants (Adopted guideline)	10/2006

Quality: Stability

Annex: Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products Particulars and Active Substances(Adopted guideline)	4/2003
In-Use Stability Testing of Human Medicinal Products (Adopted guideline)	2/2001
Maximum Shelf-Life for Sterile Products for Human Use after first opening or following Reconstitution (Adopted guideline)	1/1998
Stability Testing for Applications for Variations to a Marketing Authorisation (Adopted guideline)	5/2005
Stability Testing for Applications for Variations to a Marketing Authorisation (Concept paper)	5/2010
Stability Testing of Existing Active Ingredients and Related Finished Products. (Adopted guideline)	12/2003

b. Non-Clinical

Non-clinical: Pharmacology

Non-Clinical Safety Studies For The Conduct Of Human Clinical Trials For Pharmaceuticals (ICH	6/2009
---	--------

M3[R2]) modification (Adopted guideline)	
Points to Consider on the assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products	12/1997
Non-clinical: Pharmacokinetics	
Pharmacokinetics and metabolic studies in the safety evaluation of new medicinal products in animals(Adopted guideline)	
Non-clinical: Toxicology	
Single-Dose Toxicity	
Need for revision of the guideline single dose toxicity (3BS1A) (Concept paper)	6/2008
Questions & answers on the withdrawal of the “Note for guidance on single dose toxicity”(Questions and answers)	7/2010
Repeat-Dose Toxicity	
Repeated dose toxicity (Adopted guideline)	5/2010
Repeated dose toxicity (Adopted guideline)	7/2000
Genotoxicity	
Limits of genotoxic impurities(Adopted guideline)	6/2006
Position Paper on the genotoxic and carcinogenic potential of phenolphthalein (Adopted guideline)	12/1997
Reflection Paper on the assessment of the Genotoxic Potential of Antisense Oligodeoxynucleotides(Adopted guideline)	1/2005
Carcinogenicity	
Carcinogenic potential (Adopted guideline)	7/2002
Carcinogenicity Evaluation of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection (Adopted guideline)	12/2007
CHMP SWP Conclusions and recommendations on the use of genetically modified animal models for carcinogenicity assessment (Adopted guideline)	6/2004
Points to consider on the Non-clinical assessment of the carcinogenic potential of human insulin analogues(Adopted guideline)	11/2001

Reproductive and Developmental Toxicity

Need for Non-Clinical Testing in Juvenile Animals on Human Pharmaceuticals for Paediatric Indications (Adopted guideline)	1/2008
Points to consider on the Need for assessment of reproduction toxicity of human insulin analogues (Adopted guideline)	3/2002
Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: From Data to Labelling (Adopted guideline)	7/2008

Local Tolerance

Non-clinical local tolerance testing of medicinal products (Adopted guideline)	2/2001
--	--------

Other Toxicity

Background to the CPMP Position Paper on possible pre-clinical studies to investigate addiction and dependence/withdrawal related to the use of selective serotonin uptake inhibitors (SSRIs) (Adopted guideline)	12/2000
Background to the CPMP Position Paper on selective serotonin uptake inhibitors (SSRIs) and dependency/withdrawal reactions (Adopted guideline)	4/2000
<i>In Vitro</i> investigation of mitochondrial toxicity of anti-hiv nucleoside reverse transcriptase inhibitors (Draft guideline)	12/2007
Need for revision of the Note for Guidance on photosafety testing (Adopted guideline)	1/2008
Non-clinical guideline on drug-induced hepatotoxicity (Adopted guideline)	7/2010
Non-Clinical Investigation of the Dependence Potential of Medicinal Products (Adopted guideline)	3/2006
Question & answers on the note for guidance on photosafety testing (Draft questions and answers)	6/2010
Replacement of animal studies by in-vitro models (Adopted guideline)	2/1997

Non-clinical: General guidelines

Annex Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived	3/2006
---	--------

Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues - Guidance on Similar Medicinal Products containing Recombinant Erythropoietins (Adopted guideline)	
Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance -annex on non-clinical and clinical issues (Adopted guideline)	12/2003
Development of a CHMP Guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of Gene Transfer Vectors (Concept paper)	11/2004
Development of a CHMP Guideline on the Non-Clinical Requirements to Support Early Phase I Clinical Trials with Pharmaceutical Compounds (Concept paper)	3/2006
Dossier Structure and Content for Pandemic Influenza Vaccine Marketing Authorisation Application (Draft guideline)	3/2004
Environmental risk assessment for human medicinal products containing or consisting of GMOs (Adopted guideline)	3/2005
Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use (Adopted guideline)	6/2006
Evaluation of Control Samples for Non - clinical Safety Studies: Checking for Contamination with the Test Substance (Adopted guideline)	3/2005
Impurities in new drug products (Revision) (Adopted guideline)	2/2003
Impurities testing: impurities in new drug substances (Revision) (Adopted guideline)	2/2002
Impurities: Residual solvents (Adopted guideline)	9/1995
Investigation of chiral active substances (Adopted guideline)	6/1997
Limitations to the use of ethylene oxide in the manufacture of medicinal products (Adopted guideline)	3/2001
Maintenance of Note for guidance on impurities: Residual solvents (Adopted guideline)	11/2002
Medicinal Gases: Pharmaceutical Documentation (including recommendation on non-clinical safety requirements for well established medicinal gases) (Adopted guideline)	1/2002
Non-Clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products (Adopted guideline)	3/2008
Non-Clinical Documentation for Mixed Marketing	10/2005

Authorisation Applications (Adopted guideline)	
Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products (Draft guideline)	3/2007
Position Paper on the non-clinical safety studies to support clinical trials with a single micro dose (Adopted guideline)	6/2004
Pre-clinical evaluation of anti-cancer medicinal products (Adopted guideline)	7/1998
Pre-clinical pharmacological and toxicological testing of vaccines (Adopted guideline)	12/1997
Quality, Preclinical and Clinical aspects of Gene Transfer Medicinal Products - Annex on Non-Clinical testing for Inadvertent Germline transmission of Gene Transfer Vectors (Draft guideline)	11/2005
Questions and answers on the guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use (Draft questions and answers)	6/2010
Scientific Requirements for the Environmental Risk Assessment of Gene Therapy Medicinal Products (Draft guideline)	2/2007
Specification Limits for Residues of Metal Catalysts (Adopted guideline)	6/2009
Strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products (Adopted guideline)	7/2007

Non-clinical: Herbal medicinal products

Assessment of genotoxicity of herbal substances/preparations (Adopted guideline)	6/2008
Non-Clinical Documentation for Herbal Medicinal Products in Applications for Marketing Authorization (Bibliographical and Mixed Applications) and in Applications for Simplified Registration(Adopted guideline)	9/2006
Reflection paper on ethanol content in herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products used in children (Overview of comments)	2/2010
Selection of test materials for genotoxicity testing for Traditional Herbal Medicinal Products/Herbal Medicinal Products (Overview of comments)	12/2009

c. Clinical efficacy and safety

Clinical efficacy and safety: Clinical pharmacology and pharmacokinetics

Addendum to the Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence: Evaluation of bioequivalence of highly variable drugs and drug products - Deleted - This topic will be addressed in the revision of "Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence"	4/2006
Clinical Investigation of the Pharmacokinetics of Therapeutic Proteins (Adopted guideline)	2/2007
Concept paper on the need to develop an appendix to the guideline on bioequivalence regarding the presentation of biopharmaceutical and bioanalytical data in application dossiers (Concept paper)	4/2010
Evaluation of the Pharmacokinetics of Medicinal Products in Patients with Impaired Hepatic Function (Adopted guideline)	2/2005
Evaluation of the Pharmacokinetics of Medicinal Products in Patients with Impaired Renal Function (Adopted guideline)	6/2004
Investigation of bioequivalence (Adopted guideline)	1/2010
Investigation of drug interactions (Adopted guideline)	4/2010
Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Section II (Adopted guideline)	7/1999
Need for revision of the note for guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: section II (pharmacokinetic and clinical evaluation) (Concept paper)	5/2010
Pharmacokinetic Studies in man (Adopted guideline)	8/1998
Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Development of Antibacterial Medicinal Products (Adopted guideline)	7/2000
Points to Consider on the Clinical Requirements of Modified Release Products Released as a Line Extension of an Existing Marketing Authorisation (Adopted guideline)	12/2003
Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the EWP therapeutic subgroup on Pharmacokinetics (Adopted guideline)	8/2010
Reporting the Results of Population Pharmacokinetic Analyses (Adopted guideline)	7/2007
Role of Pharmacokinetics in the Development of	7/2006

Medicinal Products in the Paediatric Population Corrigendum (Adopted guideline)	
Strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products (Adopted guideline)	7/2007
Use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products(Draft guideline)	4/2010
Validation of bionalytical methods (Draft guideline)	12/2009

Clinical efficacy and safety: Alimentary tract and metabolism

Clinical evaluation of medicinal products used in weight control (Adopted guideline)	12/2007
Clinical evaluation of medicinal products used in weight control (CPMP/EWP/281/96 Rev. 1) - Addendum on weight control in children (Adopted guideline)	9/2008
Clinical Investigation of Medicinal Products for the Management of Crohn's Disease (Adopted guideline)	9/2008
Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Diabetes Mellitus (Draft guideline)	1/2010
Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Diabetes Mellitus (Adopted guideline)	5/2002
Concept paper on the need for the guidance on the clinical investigation of medicinal products to slow progression of renal insufficiency (Concept paper)	7/2010
Development of new medicinal products for the treatment of ulcerative colitis (Overview of comments)	3/2008
Evaluation of drugs for the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) (Draft guideline)	12/2009
Points to Consider on the Evaluation of Medicinal Products for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome (Adopted guideline)	3/2003
Points to Consider on Wording of Helicobacter Pylori Eradication Therapy in selected SPC Sections (Adopted guideline)	9/1999

Clinical efficacy and safety: Blood and blood forming organs

Concept paper on the need for a guideline on the clinical development of thrombopoetin receptor	5/2010
--	--------

agonists for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (Concept paper)	
Points to Consider concerning Endpoints in Clinical Studies with Haematopoietic Growth Factors for Mobilisation of Autologous Stem Cells (Adopted guideline)	2/2000

Clinical efficacy and safety: Blood products (including biotech alternatives)

Clinical Investigation of Human Anti-D Immunoglobulin for Intravenous and/or Intramuscular Use (Overview of comments)	10/2007
Clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) (Overview of comments)	8/2010
Clinical Investigation of Human Normal Immunoglobulin for Subcutaneous and Intramuscular use (Adopted guideline)	7/2002
Clinical Investigation of Human Plasma Derived Factor VIII and IX Products (will be superseded by CHMP/BPWP/144533/09 and CHMP/BPWP/144552/09)(Adopted guideline)	8/2007
Clinical Investigation of Human Plasma Derived von Willebrand Factor Products (Adopted guideline)	11/2005
Clinical Investigation of Plasma derived Antithrombin Products (Adopted guideline)	1/2002
Clinical Investigation of Plasma derived Fibrin Sealant/Haemostatic Products (Adopted guideline)	7/2004
Clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products (replacing CPMP/BPWG/198/95 and CPMP/BPWG/1561/99) (Draft guideline)	7/2009
Clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products (replacing CPMP/BPWG/198/95 and CPMP/BPWG/1561/99) (Draft guideline)	7/2009
Clinical Investigation of Recombinant Factor VIII and IX Products (will be superseded by CHMP/BPWP/144533/09 and CHMP/BPWP/144552/09) (Adopted guideline)	8/2007
Core SmPC for Human Fibrinogen Products (Adopted guideline)	3/2009
Core SmSPC for Human Normal Immunoglobulin (IVIg) for Intravenous administration (Adopted guideline)	2/2009

Core SPC for Hepatitis B for Intramuscular Use (Adopted guideline)	4/2006
Core SPC for Hepatitis B for Intravenous Use (Adopted guideline)	4/2006
Core SPC for Human Albumin Solution (Adopted guideline)	11/2005
Core SPC for Human Anti-D Immunoglobulin for Intramuscular Use (Adopted guideline)	10/2007
Core SPC for Human Anti-D Immunoglobulin for Intravenous Use (Adopted guideline)	10/2007
Core SPC for Human Normal Immunoglobulin for Subcutaneous and Intramuscular use (Adopted guideline)	7/2002
Core SPC for Human Plasma Coagulation Factor VII Products (Adopted guideline)	7/2004
Core SPC for Human Plasma Derived and Recombinant Coagulation Factor IX Products (Adopted guideline)	8/2007
Core SPC for Human Plasma Derived and Recombinant Coagulation Factor VIII Products (Adopted guideline)	8/2007
Core SPC for Human Plasma derived Antithrombin (Adopted guideline)	1/2002
Core SPC for Human Plasma Derived von Willebrand Factor (Adopted guideline)	11/2005
Core SPC for Human Prothrombin Complex Products (Adopted guideline)	10/2004
Core SPC for Human Rabies Immunoglobulin for Intramuscular Use (Adopted guideline)	7/2005
Core SPC for Human Tetanus Immunoglobulin for Intramuscular Use (Adopted guideline)	7/2005
Core SPC for Human Tick-Borne Encephalitis Immunoglobulin for Intramuscular Use (Adopted guideline)	7/2005
Core SPC for Human Varicella Immunoglobulin for Intramuscular Use (Adopted guideline)	7/2005
Core SPC for Plasma derived Fibrin Sealant/Haemostatic Products (Adopted guideline)	7/2004
Need for a guideline on the clinical investigation of specific immunoglobulins (Concept paper)	7/2009
Warning on Transmissible Agents in SPCs and Package Leaflets for Plasma-derived Medicinal Products (Adopted guideline)	10/2003

Clinical efficacy and safety: Cardiovascular system

Addendum to the Guideline on antiarrhythmics on atrial fibrillati and atrial flutter (Adopted guideline)	9/2010
Antiarrhythmics (Adopted guideline)	11/1995
Clinical and non-clinical evaluation during the consultation procedure on medicinal substances contained in drug-eluting (medicinal substance-eluting) coronary stents (Adopted guideline)	5/2008
Clinical Investigation of Anti-anginal Medicinal Products in Stable Angina Pectoris (Adopted guideline)	6/2006
Clinical Investigation of Medicinal Products for Prophylaxis of High Intra- and Post-operative Venous Thromboembolic Risk (Concept paper)	6/2006
Clinical Investigation of Medicinal Products for the Prophylaxis of Venous Thromboembolic Risk in Non-Surgical Patients (Adopted guideline)	6/2006
Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Cardiac Failure - Addendum on Acute Cardiac Failure (Adopted guideline)	7/2004
Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Venous Thromboembolic Disease (Adopted guideline)	12/1999
Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Cardiac Failure (Adopted guideline)	12/1999
Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Lipid Disorders (Adopted guideline)	7/2004
Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Peripheral Arterial Occlusive Disease (Adopted guideline)	4/2002
Clinical Investigation on Medicinal Products in the Treatment of Hypertension (Adopted guideline)	1/2009
Clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension (Adopted guideline)	10/2009
Concept paper on the need for revision of the addendum on acute cardiac failure of the note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of cardiac failure (Concept paper)	5/2010
Development of a CHMP Guideline on the Clinical	1/2008

Investigations of Medicinal Products for the treatment of Pulmonary Hypertension (Concept paper)	
Development of a CHMP Note for Guidance on the Need for Regulatory Guidance in the Evaluation of Medicinal Products for the Secondary Cardiovascular Prevention (Concept paper)	6/2004
Development of a Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) Note for Guidance on the Evaluation of Medicinal Products for the treatment of Dyslipoproteinaemia (Concept paper)	5/2001
Evaluation of Medicinal Products for Cardiovascular Disease Prevention (Concept paper)	8/2008
Evaluation of Medicinal Products indicated for Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (STEMI)(Adopted guideline)	6/2003
Need for revision of (CHMP) Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Lipid Disorders (Concept paper)	5/2008
Need for Revision of the Note of Guidance on Antiarrhythmics (Concept paper)	9/2006
Need for the development of a paediatric addendum to the note for guidance on the clinical investigation on medicinal products in the treatment of hypertension (Concept paper)	12/2008
Need to update the Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders (CPMP/EWP/3020/03) and the Note for guidance on the clinical investigation on medicinal products in the treatment of hypertension (CPMP/EWP/238/95 rev. 2) to discuss the need for outcome studies basis on safety data at the time of MAA (Concept paper)	8/2009
Note for guidance on antiarrhythmics (Concept paper)	7/2008
Paediatric addendum to the CHMP guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension (Draft guideline)	5/2010
Paediatric addendum to the CHMP note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders (Draft guideline)	6/2010
Points to Consider on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Acute Stroke (Adopted guideline)	9/2001

Points to Consider on Clinical Investigation of New Medicinal Products for the Treatment of Acute Coronary syndrome (ACS) without persistent ST-Segment Elevation (Adopted guideline)	2/2000
Position Paper on the Regulatory Requirements for the Authorisation of low-Dose Modified Release ASA Formulations in the Secondary Prevention of Cardiovascular Events (Adopted guideline)	7/2002
Questions and answers document on the clinical development of fixed combinations of drugs belonging to different therapeutic classes in the field of cardiovascular treatment and prevention (Adopted guideline)	7/2005
Recommendations on the Need for Revision of the Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for Prophylaxis of Intra- and Post-operative Venous Thromboembolic Risk (Adopted guideline)	11/2005
Reflection Paper on Gender Differences in Cardiovascular Diseases (Draft guideline)	12/2006

Clinical efficacy and safety: Dermatologicals

Clinical Investigation of Corticosteroids Intended for Use on the Skin (Adopted guideline)	8/1987
Clinical Investigation of Medicinal Products indicated for the Treatment of Psoriasis (Adopted guideline)	1/2004
Questions and Answers on Guideline: Clinical investigation of corticosteroids intended for use on the skin (Adopted guideline)	11/2006

Clinical efficacy and safety: Dermatologicals

Clinical Investigation of Corticosteroids Intended for Use on the Skin (Adopted guideline)	8/1887
Clinical Investigation of Medicinal Products indicated for the Treatment of Psoriasis (Adopted guideline)	11/2004
Questions and Answers on Guideline: Clinical investigation of corticosteroids intended for use on the skin (Adopted guideline)	11/2006

Clinical efficacy and safety: Anti-infectives for systematic use

Addendum to the Note for guidance on Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of	1/2010
--	--------

Bacterial Infections to specifically address the Clinical Development of New Agents to Treat Disease due to Mycobacterium Tuberculosis (Adopted guideline)	
Clinical Development of Medicinal Products for Treatment of HIV Infection (Adopted guideline)	11/2008
Clinical evaluation of anti-fungal agents for the treatment and prophylaxis invasive fungal disease (Overview of comments)	4/2010
Clinical evaluation of direct acting antiviral agents intended for treatment of chronic Hepatitis C (Adopted guideline)	5/2009
Clinical Evaluation of Medicinal Products intended for Treatment of Hepatitis B (Adopted guideline)	2/2006
Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Sepsis (Adopted guideline)	6/2006
Concept paper on the need for revision of the guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of Hepatitis C (Concept paper)	4/2010
Evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (Adopted guideline)	2/2010
Points to Consider on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Development of Antibacterial Medicinal Products (Adopted guideline)	7/2000
Preparation of an Addendum to the Guideline on Development of Antibacterial Agents to Specifically Address the Clinical Development of New Agents to Treat Tuberculosis (Concept paper)	4/2007

Clinical efficacy and safety: Antineoplastic and immunomodulating agents

Appendix 1 to the Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man (Adopted guideline)	7/2006
Concept paper on the need to revise the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (Concept paper)	7/2010
Guideline on Clinical trials with Haematopoietic Growth Factors for the Prophylaxis of Infection following Myelosuppressive or Myeloablative Therapy (Adopted guideline)	4/2006
Haematological Malignancies (Concept paper)	1/2008
Non-Clinical and Clinical Development of Medicinal	12/2006

Products for the Treatment of Nausea and Vomiting associated with Cancer Chemotherapy (Adopted guideline)

Clinical efficacy and safety: Musculo-skeletal system

Appendix to the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Schizophrenia, on the Methodology of Clinical Trials concerning the Development of Depot Preparations of Approved Medicinal Products in Schizophrenia (Adopted guideline)	2/2003
Clinical Investigation of Medicinal Products for the treatment and prevention of Bipolar Disorder (Adopted guideline)	4/2001
Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Ankylosing Spondylitis (Adopted guideline)	5/2009
Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) (Adopted guideline)	7/2010
Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (Overview of comments)	11/2006
Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis (Overview of comments)	11/2006
Clinical investigation of Medicinal Products for the Treatment of Obsessive Compulsive Disorder (Adopted guideline)	1/2005
Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Psoriatic Arthritis (Adopted guideline)	12/2006
Clinical Investigation of Medicinal Products for Treatment of Migraine (Adopted guideline)	2/2007
Clinical Investigation of Medicinal Products for Treatment of Nociceptive Pain (Adopted guideline)	11/2002
Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Depression (Adopted guideline)	4/2002
Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Parkinson's Disease (Adopted guideline)	7/2008
Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Schizophrenia (Adopted guideline)	2/1998

Clinical investigation of Medicinal Products indicated for Generalised Anxiety Disorder (Adopted guideline)	1/2005
Clinical investigation of Medicinal Products indicated for Panic Disorder (Adopted guideline)	1/2005
Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Social Anxiety (Adopted guideline)	1/2006
Clinical Investigation of Medicinal Products used in the Treatment of Osteoarthritis (Adopted guideline)	1/2010
Clinical Medicinal Products intended for the Treatment of Neuropathic Pain (Adopted guideline)	1/2007
Concept paper on the need for an addendum on the clinical investigation of medicinal products intended for treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (Concept paper)	1/2010
Concept paper on the need for revision of the note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia (CPMP/EWP/559/95) (Concept paper)	4/2010
Development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence (Adopted guideline)	3/2010
Development of Medicinal Products for the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) (Adopted guideline)	10/2008
Development of New Medicinal Products for the Treatment of Smoking (Adopted guideline)	1/2009
Evaluation of New Medicinal Products in the Treatment of Primary Osteoporosis (Adopted guideline)	11/2006
Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders (Adopted guideline)	1/2010
Guideline on the treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD) (Concept paper)	5/2010
Medicinal Products (Non-steroidal Anti-inflammatory Compounds) for the Treatment of Chronic Disorders (Adopted guideline)	4/2008
Medicinal Products for the Treatment of Alzheimer's Disease and other Dementias (Adopted guideline)	7/2008
Medicinal products for the treatment of insomnia (Adopted guideline)	10/2009
Need for revision of note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression with regard to treatment	9/2009

resistant depression (Concept paper)	
Need for revision of points to consider on clinical investigation of medicinal products for the treatment of osteoarthritis (CPMP/EWP/784/97) agreed (Concept paper)	4/2008
Need for revision of the points to Consider on the Clinical Investigation of Medicinal Products other than Nsaids in Rheumatoid Arthritis (Concept paper)	1/2010
Points to Consider on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Acute Stroke(Adopted guideline)	9/2001
Points to Consider on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis (Adopted guideline)	10/2000
Points to Consider on the Clinical Investigation of Medicinal Products other than Nsaids in Rheumatoid Arthritis (Adopted guideline)	12/2003

Clinical efficacy and safety: General

Choice of a Non-Inferiority Margin (Adopted guideline)	7/2005
Clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases (Overview of comments)	11/2008
Clinical Investigation of Chiral Active Substances (Adopted guideline)	10/1993
Clinical investigation of immunosuppressants for solid organ transplantation (Adopted guideline)	9/2008
Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products containing Known Constituents (Adopted guideline)	11/1995
Clinical Trials in Small Populations (Adopted guideline)	7/2006
Concept paper on the need for a guideline on the clinical investigation of medicinal products intended for treatment of systematic and cutaneous lupus erythematosus (Concept paper)	11/2009
Concept paper on the need for a guideline on the use of subgroup analyses in randomised controlled trials (Concept paper)	4/2010
Co-ordinating Investigator Signature of Clinical Study Reports (Adopted guideline)	10/2001
Data Monitoring Committee (Adopted guideline)	7/2005
Development of a CHMP guideline on extrapolation results in clinical studies to the EU-population	1/2007

(Concept paper)	
Extrapolation of results from clinical studies conducted outside Europe to the EU-population (Adopted guideline)	11/2009
Fixed Combination Medicinal Products (Overview of comments)	2/2009
Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents - Appendix 1 to the guideline (Overview of comments)	8/2009
Guideline on missing data in confirmatory clinical trials (Adopted guideline)	9/2010
Harmonisation and update of the clinical aspects in the authorised conditions of use for radiopharmaceuticals and other diagnostic medicinal products (Concept paper)	4/2008
Inclusion of Appendices to Clinical Study Reports in Marketing Authorisation Applications (Adopted guideline)	6/2004
Points to Consider on Adjustment for Baseline Covariates (Adopted guideline)	5/2003
Points to Consider on Application with 1. Meta-analyses; 2. One Pivotal study (Adopted guideline)	5/2001
Points to Consider on Multiplicity Issues in Clinical Trials (Adopted guideline)	9/2002
Points to Consider on Switching between Superiority and Non-inferiority (Adopted guideline)	7/2000
Points to Consider on the Evaluation of the Diagnostic Agents (Adopted guideline)	11/2001
Recommendation for revision of the points to consider on missing data (Draft guideline)	12/2007
Recommendation for revision of the points to consider on the evaluation of diagnostic agents (Draft guideline)	2/2007
Reflection Paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials planned with an adaptive design (Adopted guideline)	10/2007
Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the Use of Health-Related Quality of Life (HRQL) Measures in the Evaluation of Medicinal Products (Adopted guideline)	7/2005
Specification Limits for Residues of Metal Catalysts (Adopted guideline)	2/2008

Clinical efficacy and safety: Herbal medicinal products

Assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of Community herbal monographs for well-established and of Community herbal monographs/entries to the Community list for traditional herbal medicinal products/substances/preparations (Adopted guideline)	9/2006
Clinical assessment of fixed combinations of herbal substances/herbal preparations (Adopted guideline)	1/2006
Reflection paper on the adaptogenic concept (Adopted guideline)	6/2008
Reflection paper on the risks associated with furocoumarins contained in preparations of <i>Angelica archangelica</i> L. (Adopted guideline)	10/2007

d. Multidisciplinary guidelines

Multidisciplinary: Paediatrics

CHMP/CAT position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and advanced therapy medicinal product	
Conduct of Pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population (Adopted guideline)	6/2006
Discussion Paper on the Impact of Renal Immaturity when Investigating Medicinal Products Intended for Paediatric Use (Concept paper)	12/2004
Impact of Brain Immaturity when investigating medicinal products intended for Neonatal use (Concept paper)	6/2006
Impact of Liver Immaturity when investigating medicinal products intended for Neonatal use (Concept paper)	7/2005
Impact of Lung and heart Immaturity when investigating medicinal products intended for Neonatal use (Concept paper)	3/2006
Investigation of medicinal products in the term and preterm neonate (Adopted guideline)	7/2009
Note of Explanation to accompany publication of Reflection Paper on Formulations of Choice for the Paediatric Population (EMA/CHMP/PEG/194810/2005) (Concept paper)	6/2005

Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population (Adopted guideline)

Multidisciplinary: Cell therapy and tissue engineering

CHMP/CAT position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and advanced therapy medicinal product (Draft guideline)	7/2010
Development of a guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of directive 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products (Concept paper)	12/2009
Guideline on xenogeneic cell-based medicinal product (Adopted guideline)	12/2009
Human cell-based medicinal products (Adopted guideline)	6/2008
Potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer (Adopted guideline)	12/2007
Reflection paper on <i>In-Vitro</i> cultured chondrocyte containing products for cartilage repair of the knee (Overview of comments)	5/2010
Reflection paper on stem cell-based medicinal product (Concept paper)	3/2010

Multidisciplinary: Vaccines

Adjuvants in Vaccines for Human Use - (See also explanatory note below) (Adopted guideline)	6/2005
Annex to Guideline on Clinical Evaluation of New Vaccines: SPC requirements (Adopted guideline)	8/2006
CHMP Position Paper on Thiomersal Implementation of the Warning Statement Relating to Sensitisation (Adopted guideline)	1/2001
Clinical Evaluation of New Vaccines (Adopted guideline)	8/2006
Core SPC for Pandemic Influenza Vaccines (Adopted guideline)	08/2009
Development of a CPMP Note for Guidance on the requirements for the evaluation of new adjuvants in vaccines (Concept paper)	04/2002
Development of a CPMP Points to Consider on Cell-Derived Influenza Vaccines (Adopted guideline)	7/1999
Development of a CPMP Points to Consider on Live Attenuated Influenza Vaccines (Adopted)	7/1999

guideline)	
Development of a CPMP Points to Consider on Stability and Traceability Requirements for Vaccine Intermediates (Concept paper)	1/2001
Development of Vaccinia Virus Based Vaccines against Smallpox (Adopted guideline)	6/2002
Dossier Structure and Content for Pandemic Influenza Marketing Authorisation Application (Adopted guideline)	9/2009
EMA Public Statement on Thiomersal in Vaccines for Human Use - Recent Evidence Supports Safety of Thiomersal-containing Vaccines (Adopted guideline)	3/2004
Explanatory note on Immunomodulators for the Guideline on Adjuvants in vaccines for human use - (See Guideline above) (Adopted guideline)	7/2006
Guidance for DNA vaccines (Concept paper)	7/2007
Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines (Adopted guideline)	3/1997
Influenza vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context (Adopted guideline)	7/2006
Points to Consider on the Reduction, Elimination or Substitution of Thiomersal in Vaccines (Adopted guideline)	4/2001
Procedural advice on the submission of variations for annual update of human influenza inactivated vaccines applications in the centralised procedure (Draft guideline)	7/2010
Public Statement on Thiomersal containing medicinal products (Adopted guideline)	7/1999
Quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines (Adopted guideline)	8/2010
Submission of Marketing Authorisation Applications for Pandemic Influenza Vaccines through the Centralised Procedure (Adopted guideline)	4/2004

Multidisciplinary: Biosimilar

Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues (Adopted guideline)	2/2006
Similar Biological Medicinal Products Containing	2/2006

Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues (Adopted guideline)	
Similar Biological Medicinal Product (Adopted guideline)	9/2005

Product specific biosimilar guidelines

Annex to Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues - Guidance on Biosimilar Medicinal Products containing Recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Adopted guideline)	2/2006
Annex to Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues - Guidance on Similar Medicinal Products containing Recombinant Erythropoietins (Adopted guideline)	3/2006
Annex to Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues - Guidance on Similar Medicinal Products containing Recombinant Human Insulin (Adopted guideline)	2/2006
Annex to Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues - Guidance on Similar Medicinal Products containing Somatropin (Adopted guideline)	2/2006
Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha (Adopted guideline)	6/2009
Similar biological medicinal product containing recombinant interferon beta (Adopted guideline)	3/2010
Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies(Adopted guideline)	10/2009
Similar biological medicinal products containing recombinant Erythropoietins (Adopted guideline)	4/2010
Similar biological medicinal products containing recombinant follicle stimulation hormone (Adopted guideline)	3/2010
Similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins (Adopted guideline)	4/2009

Other guidelines relevant for biosimilars

Comparability of Biotechnology-Derived Medicinal Products after a change in the Manufacturing Process - Non-Clinical and Clinical Issues (Adopted guideline)	7/2007
Comparability of Medicinal Products containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance -Quality Issues (Adopted guideline)	12/2003
Comparability of Medicinal Products containing Biotechnology-derived Proteins as Drug Substance - Non Clinical and Clinical Issues (Adopted guideline)	6/2004
Development of a CPMP Guideline on Comparability of Biotechnology-derived Products (Concept paper)	6/1998
Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins (Adopted guideline)	4/2008
Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use (Concept paper)	3/2009

Multidisciplinary: Gene Therapy

CHMP/CAT position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and advanced therapy medicinal products Quality, pre-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells (Draft guideline)	7/2010
Development and Manufacture of Lentiviral Vectors (Adopted guideline)	5/2005
Development of a guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of directive 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products (Draft guideline)	5/2010
Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products (Adopted guideline)	11/2009
ICH Considerations - Oncolytic Viruses (Adopted guideline)	10/2009
ICH Considerations General Principles to Address Virus and Vector Shedding (Concept paper)	7/2009
Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products (Adopted guideline)	3/2008
Non-Clinical testing for Inadvertent Germline transmission of Gene Transfer Vectors (Adopted guideline)	12/2006
Quality, non-clinical and clinical issues relating specifically to recombinant adeno-associated viral	3/2009

vectors (Adopted guideline)	
Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products (Adopted guideline)	4/2001
Questions and answers on gene therapy (Adopted guideline)	12/2009
Revision of the note for guidance on the quality, pre-clinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products (Concept paper)	12/2009
Scientific Requirements for the Environmental Risk Assessment of Gene Therapy Medicinal Products (Adopted guideline)	5/2008

Multidisciplinary: Pharmacogenomics

Reflection Paper on Pharmacogenomic in Oncology (Adopted guideline)	11/2007
Guiding principles Processing Joint FDA EMEA Voluntary Genomic Data Submissions (VGDSs) within the framework of the Confidentiality Arrangement (Adopte guideline)	4/2007
ICH concept paper on pharmacogenomic (PG) biomarker qualification: Format and data standards	
ICH Topic E15 Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories (Adopted guideline)	11/2007
Pharmacogenetics Briefing Meeting (Adopted guideline)	5/2006
Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics (Adopted guideline)	11/2002
Reflection paper on co-development of pharmacogenomic biomarkers and Assays in the context of drug development (Draft guideline)	
Reflection Paper on pharmacogenomic samples, testing and data handling (Adopted guideline)	11/2007
Reflection Paper on the use of Genomics in Cardiovascular Clinical Trials (Draft guideline)	7/2010
Reflection Paper on the use of Pharmacogenetics in the Pharmacokinetic Evaluation of Medicinal Products (Concept paper)	11/2007
Use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products (Draft guideline)	

Multidisciplinary: Miscellaneous

Allergen Products (Adopted guideline)	3/1996
Excipients in the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use (Adopted guideline)	7/2003
Investigation of bioequivalence (Adopted guideline)	1/2010
Investigation of Chiral Active Substances (Adopted guideline)	10/1993
Limits of genotoxic impurities (Adopted guideline)	6/2006
Matters Relating to the Replacement of Cfc's in Medicinal Products (Adopted guideline)	12/1993
Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals (Adopted guideline)	6/2009
Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence (Adopted guideline)	7/2001
Questions and Answers - Common Technical Documents for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Adopted guideline)	12/2009
Replacement of Chlorofluorocarbons (Cfc) in Metered Dose Inhalation Products (Adopted guideline)	12/1993

e. Biologicals

Biologicals : Drug substance

Manufacture, Characterisation and Control of the Drug Substance

Allergen products: Production and quality issues (Adopted guideline)	11/2008
Development and Manufacture of Lentiviral Vectors (Adopted guideline)	5/2005
Gene Therapy Product Quality Aspects in the Production of Vectors and Genetically Modified Somatic Cells (Adopted guideline)	7/1995
Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products (Adopted guideline)	3/2001
Human cell-based medicinal products (Adopted guideline)	6/2008
Position Statement on DNA and Host Cell Proteins (HCP) Impurities, Routine Testing Versus Validation Studies (Adopted guideline)	6/1997
Position Statement on the Use of Tumourigenic Cells of Human Origin for the Production of Biological	3/2001

and Biotechnological Medicinal Products (Adopted guideline)	
Potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer (Adopted guideline)	12/2007
Production and Quality Control of Animal Immunoglobins and Immunosera for Human Use (Adopted guideline)	7/2002
Production and Quality Control of Cytokine Products Derived by Biotechnological Process (Adopted guideline)	8/1990
Production and Quality Control of Medicinal Products Derived by Recombinant DNA Technology (Adopted guideline)	7/1995
Production and Quality Control of Monoclonal Antibodies and Related Substances (Adopted guideline)	1/2009
Quality of biological active substances produced by stable transgene expression in higher plants (Adopted guideline)	7/2008
Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cell Lines used for Production of r-DNA derived Protein Products (Adopted guideline)	11/1995
Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates used for Production of Biotechnological/Biological Products (Adopted guideline)	3/2001
Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products (Adopted guideline)	12/2009
Use of Transgenic Animals in the Manufacture of Biological Medicinal Products for Human use (Adopted guideline)	7/2009

Specifications

Step 5 Note For Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products (Adopted guideline)	3/1999
---	--------

Comparability / Biosimilarity

Comparability of Medicinal Products containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance -Quality Issues (Adopted guideline)	12/2003
Similar Biological Medicinal Product (Adopted guideline)	10/2005

Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance: Quality Issues (Adopted guideline)	2/2006
Step 5 Note for Guidance on Biotechnological/Biological Products Subject to changes in their Manufacturing Process (Adopted guideline)	12/2004

Plasma-derived medicinal products

Assessing the Risk for Virus Transmission - New Chapter 6 of the Note for Guidance on Plasma-Derived Medicinal Products (Adopted guideline)	10/2004
Investigation of Manufacturing Processes for Plasma-Derived Medicinal Products with Regard to VCJD risk (Adopted guideline)	10/2004
Plasma-Derived Medicinal Products(Adopted guideline)	3/2009
Position Paper on Plasma-Derived Medicinal Products: Alt Testing (Corr. Sep 1999)(Adopted guideline)	9/1999
Position statement on CJD and Plasma-Derived and Urine-Derived Medicinal Products (Adopted guideline)	7/2010
Position Statement on West-Nile Virus and Plasma-Derived Medicinal Products (Adopted guideline)	7/2003
The replacement of rabbit pyrogen testing by an alternative test for plasma derived medicinal products (Adopted guideline)	5/2009

Plasma Master File (PMF)

Epidemiological data on blood transmissible infections (PMF) (Adopted guideline)	1/2005
Position Statement on Non-Remunerated And Remunerated Donors: Safety And Supply of Plasma-Derived Medicinal Products (Adopted guideline)	5/2002
Requirements for Plasma Master File (PMF) Certification (Adopted guideline)	2/2004
Scientific Data Requirements for Plasma Master File (PMF) (Adopted guideline)	12/2006
Validation of Immunoassay for the Detection of Antibody to Human Immunodeficiency Virus (anti-HIV) in Plasma Pools (Adopted guideline)	9/2006
Validation of Immunoassay for the Detection of Hepatitis B Virus Surface Antigen (Hbsag) in Plasma Pools (Adopted guideline)	9/2006

Vaccines

Adjuvants in Vaccines for Human Use (See also Explanatory note below) (Adopted guideline)	1/2005
Cell Culture Inactivated Influenza Vaccines (Adopted guideline)	1/2002
CPMP Position Statement on the Quality of Water used in the production of Vaccines for parenteral use (Adopted guideline)	10/2003
Development of a CPMP Note for Guidance on the on requirements for the evaluation of new adjuvants in vaccines (Concept paper)	4/2002
Development of a CPMP Points to Consider on Stability and Traceability Requirements for Vaccine Intermediates (Concept paper)	2000
Development of Vaccinia Virus Based Vaccines against Smallpox (Adopted guideline)	6/2002
Dossier Structure and Content for Pandemic Influenza Vaccine Marketing Authorisation Application (Adopted guideline)	12/2008
Explanatory note on Immunomodulators for the Guideline on Adjuvants in vaccines for human use (See Guideline above)	7/2006
Guideline on quality aspects on the isolation of candidate influenza vaccine viruses in cell culture (Draft guideline)	5/2010
Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines (Adopted guideline)	3/1997
Influenza vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context (Adopted guideline)	7/2006
Pharmaceutical and Biological Aspects of Combined Vaccines (Adopted guideline)	7/1998
Points to Consider on the Development of Live Attenuated Influenza Vaccines (Adopted guideline)	2/2003
Points to Consider on the Reduction, Elimination or Substitution of Thiomersal in Vaccines (Adopted guideline)	4/2001
Public Statement on the Evaluation of Bovine Spongiform Encephalopathies (BSE) – risk via the Use of Materials of Bovine Origin in or during the Manufacture of Vaccines (Adopted guideline)	2/2001

Requirements for Vaccine Antigen Master File (VAMF) certification (Adopted guideline)	2/2004
Scientific Data Requirements for a Vaccine Antigen Master File (VAMF) (Adopted guideline)	12/2003
Submission of Marketing Authorisation Applications for Pandemic Influenza Vaccines through the Centralised Procedure (Adopted guideline)	4/2004
Stability	
Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products (Adopted guideline)	7/1996
Biologicals : Drug Product	
Pharmaceutical Development	
Development Pharmaceutics for Biotechnological and Biological Products - Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceutics (Adopted guideline)	10/1999
Product Information	
Concept paper on a revision of the guideline on pharmaceutical aspects of the product information for human vaccines (Concept paper)	7/2009
Core SPC for Pandemic Influenza Vaccines (Adopted guideline)	8/2009
Description of Composition of Pegylated (Conjugated) Proteins in the SPC (Adopted guideline)	5/2003
Pharmaceutical Aspects of the Product Information for Human Vaccines (Adopted guideline)	11/2003
Potency Labelling for Insulin Analogue Containing Products with Particular Reference to the Use of "International Units" or "Units" (Adopted guideline)	12/2006
Warning on transmissible agents in summary of product characteristics (SPCs) and package leaflets for plasma derived medicinal products (Adopted guideline)	10/2003
Adventitious Agents Safety Evaluation Viral Safety	
Guidance on the Use of Bovine Serum in the Manufacture of Human Biological Medicinal	6/2003

Products (Adopted guideline)	
Position Paper on Viral Safety of Oral Poliovirus Vaccine (OPV) (Adopted guideline)	5/1998
Quality of Biotechnological Products: Viral safety Evaluation of Biotechnology Products derived from Cell Lines of Human or Animal Origin (Adopted guideline)	3/1997
Testing for SV40 in Polio virus vaccines (Adopted guideline)	4/2002
Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies validating the Inactivation and Removal of Viruses (Adopted guideline)	2/1996

Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSE) (Animal and Human)

Explanatory Note: Gelatin for Use in Pharmaceuticals (Adopted guideline)	12/2000
First Cases of BSE in USA and Canada: Risk Assessment of Ruminant Materials Originating from USA and Canada (Adopted guideline)	7/2004
Joint CPMP/CVMP Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products (Adopted guideline)	2/2001
Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products (Adopted guideline)	1/2004
Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products, Amendments to section 6.2 and 6.3. (Draft guideline)	1/2004
Position Paper on Production of Tallow Derivatives for Use in Pharmaceuticals (Adopted guideline)	12/1997
Position Paper on Re-establishment of Working Seeds and Working Cell Banks using TSE compliant materials (Adopted guideline)	9/2002
Position Statement on Polysorbate 80 (Adopted guideline)	10/1998
Public Report on Risk and Regulatory Assessment of Lactose and other products prepared using Calf Rennet (Adopted guideline)	5/2002
Public Statement on the Evaluation of Bovine Spongiform Encephalopathies (BSE) - Risk via	2/2001

the Use of Materials of Bovine Origin in or during the Manufacture of Vaccines (Adopted guideline)

Questions and Answers on Bovine Spongiform Encephalopathies (BSE) and Vaccines (Adopted guideline) 4/2001

CJD related

CHMP/CAT position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and advanced therapy medicinal products (Draft guideline) 7/2010

Creutzfeldt-Jacob Disease and Plasma-Derived and Urine-Derived Medicinal Products (Adopted guideline) 1/2004

Creutzfeldt-Jacob Disease and Plasma-Derived and Urine-Derived Medicinal Products (Adopted guideline) 2/2003

Investigation of Manufacturing Processes for Plasma-Derived Medicinal Products with Regard to VCJD Risk (Adopted guideline) 10/2004

New Variant CJD and Plasma-Derived Medicinal Products (Adopted guideline) 2/1998

Position statement on CJD and Plasma-Derived and Urine-Derived Medicinal Products (Draft guideline) 7/2010

Investigational Medicinal Products

Requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials (Draft guideline) 2/2010

Virus Safety Evaluation of Biotechnological Investigational Medicinal Products (Draft guideline) 7/2008

GMO

Environmental Risk Assessments for Medicinal Products containing, or consisting of, Genetically Modified Organisms (GMOs) (Module 1.6.2) (Draft guideline) 7/2007

3) ICH

a. Quality Guidelines

Stability

- Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products
- Q1B Stability Testing : Photostability Testing of New Drug Substances and Products
- Q1C Stability Testing for New Dosage Forms
- Q1D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products
- Q1E Evaluation of Stability Data
- Q1F Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV

Analytical Validation

- Q2(R1) New title: Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology
Previously: Text on Validation of Analytical Procedures
Validation of Analytical Procedures: Methodology (in Q2(R1))

Impurities

- Q3A(R2) Impurities in New Drug Substances
- Q3B(R2) Impurities in New Drug Products
- Q3C(R4) Impurities: Guideline for Residual Solvents

Pharmacopoeias

- Q4 Pharmacopoeias
- Q4A Pharmacopoeial Harmonisation
- Q4B Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions
- Q4B Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions
- Annex 1(R1) on Residue on Ignition/Sulphated Ash General Chapter
- Q4B Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions
- Annex/2 (R1) on Test for Extractable Volume of Parenteral Preparations General Chapter
- Q4B Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions

Annex 3(R1)	on Test for Particulate Contamination: Sub/Visible Particles General Chapter
Q4B	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions
Annex 4A(R1)	on Microbiological Examination of Non/Sterile Products: Microbial Enumeration Tests General Chapter
Q4B	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions
Annex 4B(R1)	on Microbiological Examination of Non/Sterile Products: Tests for Specified Micro/organisms General Chapter
Q4B	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions
Annex 4C(R1)	on Microbiological Examination of Non/Sterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use General Chapter
Q4B	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions
Annex 5(R1)	on Disintegration Test General Chapter
Q4B	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions
Annex 6(R1)	on Uniformity of Dosage Units General Chapter
Q4B	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions
Annex 7(R1)	on Dissolution Test General Chapter
Q4B	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions
Annex 8(R1)	on Test for Sterility General Chapter
Q4B	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions
Annex 9(R1)	on Tablet Friability General Chapter
Q4B	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions
Annex 10(R1)	on Polyacrylamide Gel Electrophoresis General Chapter
Q4B	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the

ICH Regions

- Annex 11** on Capillary Electrophoresis General Chapter
- Q4B** Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions
- Annex 12** on Analytical Sieving General Chapter
- Q4B** Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions
- Annex 13** on Bulk Density and Tapped Density of Powders General Chapter
- Q4B** Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions
- Annex 14** on Bacterial Endotoxins Test General Chapter

Quality of Biotechnological Products

- Q5A(R1)** Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin
- Q5B** Quality of Biotechnological Products : Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r/DNA Derived Protein Products
- Q5C** Quality of Biotechnological Products : Stability Testing of Biotechnological/Biological Products
- Q5D** Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products
- Q5E** Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process

Specifications

- Q6A** Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (including 12ision Trees)
- Q6B** Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products

Good Manufacturing Practice

- Q7** Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients

Pharmaceutical Development

- Q8(R2)** Pharmaceutical Development

Quality Risk Management

- Q9** Quality Risk Management

Pharmaceutical Quality System

- Q10** Pharmaceutical Quality System
- Q8/199/20** Q8/Q9/Q10 / Questions & Answers document
- 10 Q&As**

b.Safety Guidelines

Carcinogenicity Studies

- S1A Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals
- S1B Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals
- S1C(R2) Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals

Genotoxicity Studies

- S2A Guidance on Specific Aspects of Regulatory Genotoxicity Tests for Pharmaceuticals
- S2B Genotoxicity: A Standard Battery for Genotoxicity Testing of Pharmaceuticals
- S2(R1) Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use

Toxicokinetics and Pharmacokinetics

- S3A Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies
- S3B Pharmacokinetics: Guidance for Repeated Dose Tissue Distribution Studies

Toxicity Testing

- S4 Single Dose Toxicity Tests
- S4 Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Non Rodent Toxicity Testing)

Reproductive Toxicology

- S5(R2) New title: Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products & Toxicity to Male Fertility
Previously: Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products

Biotechnological Products

- S6
- S6(R1) Addendum to ICH S6: Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology/Derived Pharmaceuticals

Pharmacology Studies

- S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals
- S7B The Non/Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals

Immunotoxicology Studies

- S8 Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals
- S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals

Joint Safety/Efficacy

M3(R2) Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals

c. Efficacy Guidelines

Clinical Safety

- E1** The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long/Term Treatment of Non/Life Threatening Conditions
- E2A** Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting
- E2B (R3)** Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports
- E2C (R1)** Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs
Addendum to E2C: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs (**in E2C(R1)**)
- E2D** Post/Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting
- E2E** Pharmacovigilance Planning
- E2F** Development Safety Update Report

Clinical Study Reports

- E3** Structure and Content of Clinical Study Reports

Dose/Response Studies

- E4** Dose/Response Information to Support Drug Registration

Ethnic Factors

- E5(R1)** Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data

Good Clinical Practice

- E6(R1)** Good Clinical Practice

Clinical Trials

- E7** Studies in Support of Special Populations: Geriatrics
- E8** General Consideration of Clinical Trials
- E9** Statistical Principles for Clinical Trials
- E10** Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials
- E11** Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population

Guidelines for Clinical Evaluation by Therapeutic Category

- E12** Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs

Clinical Evaluation

- E14** The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non/Antiarrhythmic Drugs

Pharmacogenomics

- E15** Definitions for Genomic Biomakers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories
- E16** Biomakers Related to Drug or Biotechnology Product Development: Context, Structure and Format of Qualification Submissions

d. Multidisciplinary Guidelines

M1

- MedDRA** Medical Terminology

M2

- ESTRI** Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information

M3

- M3(R2)** Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and marketing Authorization for Pharmaceuticals

M4

- CTD** The Common Technical Document

M5

- M5** Data Elements and Standards for Drug Dictionaries

성공적인 신약개발 제품화를 위한 길라잡이
- Map of New Drug Application -

발 행 일 2010 월 11 월
발 행 인 김승희 식품의약품안전평가원장
편집위원장 박귀례 제품화지원센터장
편집위원 김태균, 임화경, 김지현, 백대현, 안충열, 성수경,
윤은정, 정보인, 채한화, 조유경, 박순영, 이미정,
김미형, 김지숙, 정승훈, 이정원, 이성국
<내부감수자>
박창원, 장정윤, 홍정희, 염영나
발 행 처 식품의약품안전청 식품의약품안전평가원 제품화지원센터

식품의약품안전청 식품의약품안전평가원 제품화지원센터
Tel : 043) 719-5353~60 Fax : 043) 719-5350
E-mail : helpdrug@korea.kr, <http://helpdrug.kfda.go.kr>



