

# 의약품의 면역독성 평가 가이드라인

2013. 3.



의 약 품 안 전 국

본 가이드라인은 현재까지의 축적된 경험과 과학적 사실에 근거한 것이므로 새로운 논리에 대한 과학적 타당성이 확인될 경우 언제든지 개정될 수 있습니다.

또한, 본 가이드라인은 ICH 가이드라인 S8 'Immunotoxicity studies for human pharmaceuticals'을 참조하였고, 관련업계의 의견을 반영한 것으로서 법적인 구속력을 가지지 않으며 단지 의약품의 면역독성평가에 대한 식품의약품안전청의 최근 입장을 기술하고 있는 것입니다.

※ 본 가이드라인에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품 안전청 의약품안전국 의약심사부 순환계약품과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호 : 043-719-3002, 3014

팩스번호 : 043-719-3000

# 목 차

1. 서 론 .....	1
1.1 목적 .....	1
1.2 배경 .....	1
1.3 적용범위 .....	2
1.4 개요 .....	3
2. 지침 .....	3
2.1 잠재적 면역독성평가 시 고려 요인 .....	3
2.1.1 표준독성시험 .....	3
2.1.2 약리작용 .....	4
2.1.3 대상 환자군 .....	5
2.1.4 구조적 유사성 .....	5
2.1.5 약물 분포 .....	5
2.1.6 임상시험 또는 임상사용 시 관찰되는 징후 .....	5
2.2 근거중심의 검토 .....	5
3. 추가 면역독성시험의 선정 및 설계 .....	5
3.1 목적 .....	6
3.2 시험법 선정 .....	6
3.3 시험 설계 .....	6
3.4 추가 면역독성시험 평가 및 후속시험 필요성 .....	7
4. 임상시험관련 면역독성시험의 수행 시기 .....	7
<그림 1> 권장되는 면역독성 평가 흐름도 .....	8
부록 : 면역독성 평가방법 .....	9

# 1. 서론

## 1.1 목적

이 가이드라인의 목적은 (1) 의약품의 잠재적인 면역독성을 확인하기 위한 비임상시험법과 (2) 면역독성시험에 대한 근거 중심(weight-of-evidence) 의사 결정법을 제공하기 위함이다.

이 가이드라인에서 면역독성은 의도하지 않은 면역억제 또는 면역증강으로 정의하고, 약물에 의해 유도되는 과민반응과 자가면역 반응은 제외한다.

## 1.2. 배경

의약품이 면역계에 미치는 잠재적 부작용에 대한 평가는 표준 약물 개발 시 포함되어야 하며, 면역계에 대한 독성은 면역반응의 억제 또는 증강과 같은 다양한 부작용을 포함한다. 면역반응이 억제되면 감염원이나 종양세포에 대한 숙주의 저항능력이 감소될 수 있고, 면역반응이 증가되면 자가면역질환이나 과민반응을 악화시킬 수 있다. 약물 또는 약물-단백질 부가물(drug-protein adducts)은 이물질로 인식되어 항약물반응(anti-drug response)을 일으킬 수 있고, 이후 약물에 노출되면 과민(알레르기)반응으로 이어질 수 있다. 지금까지는 약물 후보물질의 잠재적인 면역억제 및 피부감작성 유발을 평가하기 위한 과학적 지식, 시험법 개발 및 검증에 많은 노력이 집중되어 왔다. 호흡기나 전신 알레르기 유발성(항원성) 또는 약물 특이적인 자가면역반응을 검사할 수 있는 표준시험법은 현재 존재하지 않고 이를 요구하는 지역도 없다. 한편, 피부감작성 시험법은 지역별 차이가 없다.

면역억제 또는 면역증강은 다음 두 개의 군으로 분류될 수 있다.

- 1) 면역기능조절(예: 장기이식 거부반응 방지)이 치료 목적인 약물 : 면역기능저하를 과도한 약력학 반응으로 간주할 수 있을 때
- 2) 면역기능의 어떤 영향을 의도하지 않았으나 면역독성을 유발하는 약물 : 면역세포의 괴사나 세포사멸 또는 표적 조직과 면역계 세포가 공유하는 세포 수용체와 상호작용이 있는 경우 등

암 치료를 위한 항증식제(anti-proliferative agent)는 의도하지 않은 면역억제를 나타내는 약물의 한 예이다. 이 경우에는 비임상시험에서의 이상소견으로 사람에서의 면역독성을 쉽게 예측할 수 있다. 면역독성의 표적 조직은 대개 골수 유래 면역계 전구세포와 같이 빠르게 분열하는 세포이므로 면역독성만을 평가하는 특이적 시험법은 약물 위해 평가에 유용하지 않다. 그러므로 면역기능에 미치는 부작용은 약리활성에 근거하여 예측할 수 있고 비임상시험을 통해서도 일반적으로 신뢰할 만한 평가가 가능하다. 면역반응 억제를 목적으로 하지 않는 다른 유형의 물질에서 과도한 약력학적 영향과 비표적(non-target) 영향의 구분은 다소 어려울 수 있다. 예를 들어 일부 항염증 물질은 선천성 면역기능(innate immune function)에는 영향을 미치지만 반드시 획득 면역반응(adaptive immune response)에 영향을 주지는 않는다.

### 1.3 적용범위

본 가이드라인은 의약품으로 유도된 면역독성을 평가하는 비임상시험 권장사항을 제공하며, 알레르기 유발성(allergenicity)이나 약물에 의한 특이적 자가면역을 제외한 의도하지 않은 면역억제와 면역증강으로 한정하였다.

본 가이드라인은 신약 뿐 아니라 시판된 의약품에 다른 적응증을 추가하거나 의약품의 허가사항에 면역독성 관련 사항을 변경하고자 할 때에도 적용된다. 또한 임상시험이나 시판 후 면역독성 관련 임상증상이 관찰될 경우에도 적용될 수 있다. 이 가이드라인은 생명공학의약품과 기타 생물학적 제제에는 적용하지 않는다.

감작반응 또는 과민반응과 관련된 기존의 가이드라인은 여전히 유효하며, 본 가이드라인에 의해 영향을 받지 않는다. 각 면역독성시험을 어떻게 수행하는지에 대한 구체적인 지침을 제시하는 것은 본 가이드라인의 적용범위가 아니며, 일반적인 방법론은 부록에 제시되어 있다.

## 1.4 개요

이 가이드라인에 적용하는 일반 원칙은 다음과 같다:

- 1) 모든 신약에 대해 면역독성을 일으킬 수 있는 가능성을 평가해야 한다.
- 2) 방법으로는 표준독성시험과 적절하게 수행한 추가 면역독성시험이 포함되며, 추가 면역독성시험이 적절한지의 여부는 2.1항의 요인을 근거중심으로 평가하여 결정해야 한다.

아래 지침은 그림 1에 제시된 면역독성평가의 권장 의사결정절차에 대한 설명이며, 부록에는 시험 방법에 대하여 보다 자세하게 설명하였다.

## 2. 지침

### 2.1. 잠재적 면역독성평가 시 고려할 요인

추가적인 면역독성시험 실시 여부와 관련하여 고려할 요인은 다음과 같다:

- (1) 표준독성시험의 결과, (2) 약물의 약리학적 특성, (3) 대상 환자군, (4) 알려진 면역조절제와의 구조 유사성, (5) 약물의 분포, 및 (6) 임상정보

잠재적 면역독성 가능성의 초기 선별은 표준독성시험자료를 중심으로 평가되어야 하며, 초기의 단기시험 부터 장기간의 반복투여시험까지 설치류 및 비설치류 시험에서 얻은 자료를 고려해야 한다. 평가해야 할 지표에 대한 추가적인 세부사항과 조직병리학적 소견에 대한 보고 내용이 부록에 제시되어 있다.

#### 2.1.1 표준독성시험

잠재적 면역독성 징후에 대하여 표준독성시험 자료를 평가해야 하고, 고려해야 할 징후는 다음과 같다:

- 1) 백혈구, 과립백혈구, 림프구의 감소 및 증가와 같은 혈액학적 변화
- 2) 면역계통 장기의 중량 및/또는 조직학적 변화(예: 흉선, 비장, 림프절 및/또

는 골수)

- 3) 간이나 신장에 대한 영향 같은 타당한 이유 없이 발생한 혈청 글로불린 변화는 혈청 면역글로불린의 변화를 나타낼 수 있다.
- 4) 감염의 발생률 증가
- 5) 유전독성, 호르몬 영향 또는 간 효소 유도과 같이 다른 타당한 원인이 없는 종양발생의 증가는 면역억제의 징후로 볼 수 있다.

이와 같은 지표의 변화는 면역억제 또는 면역계의 증가된 활성을 나타내는 것일 수 있다. 일반적으로, 면역억제는 면역 지표 수치 감소로 나타나고, 면역증강은 이러한 수치의 증가로 나타난다. 그러나 이와 같은 관계는 절대적인 것은 아니며 경우에 따라서는 반대로 나타나는 경우도 있다.

기타 다른 장기의 독성에 대한 위해평가와 같이 면역독성 평가에도 다음의 사항이 포함되어야 한다.

- 변화에 대한 통계적·생물학적 유의성
- 영향의 중증도
- 용량/노출 상관관계
- 예상되는 임상용량을 초과하는 안전계수
- 투여기간
- 영향을 받은 종(species)과 평가항목(endpoints)의 수
- 다른 요인에 의해 이차적으로 발생할 수 있는 변화(예: 스트레스, 부록 1.4 참고)
- 예상되는 세포내 표적(cellular target) 및/또는 작용기전
- 기타 독성을 나타내는 용량과 관련하여 이러한 변화를 일으키는 용량
- 영향의 가역성

### 2.1.2 약리작용

시험물질의 약리작용이 면역기능에 영향을 미칠 가능성이 있는 경우(예: 항염증약물), 추가 면역독성시험을 고려해야 한다. 해당물질이 면역계에 미치는 가능성에 대한 비임상 약리시험을 통해 얻은 정보는 추가 면역독성시험이 필요한지

판단하는 근거 중심 접근법에 사용할 수 있다.

### 2.1.3 대상환자군

약물에 노출될 환자 대다수가 질병상태 또는 병용치료에 의하여 면역력이 약화된 경우 추가 면역독성시험이 요구될 수 있다.

### 2.1.4 구조적 유사성

면역억제 작용이 이미 알려진 물질과 구조적으로 유사한 물질도 추가 면역독성 시험을 고려해야 한다.

### 2.1.5 약물 분포

물질 및/또는 그 대사산물이 면역세포 내에서 고농도로 잔류될 경우 추가 면역독성시험을 고려해야 한다.

### 2.1.6 임상시험 또는 임상사용 시 관찰되는 징후

약물에 노출된 환자에서 면역독성을 암시하는 임상소견이 있는 경우 추가 비임상 면역독성시험을 요구할 수 있다.

## 2.2 근거중심의 검토

우려할 만한 원인이 있는지 결정하기 위해 위에서 기술한 모든 요인에 대한 정보를 근거중심으로 검토해야 한다. 단일 분야에서 충분한 면역독성 소견이 있다면 추가 면역독성시험을 실시해야 한다. 각각 그 자체만으로는 완전하지 않은 2개 이상의 요인에 대한 소견도 추가 면역독성시험 실시 사유가 될 수 있을 것이다. 만약 추가 면역독성시험을 수행하지 않을 경우 시험의뢰자는 그 정당한 이유를 제시해야 한다.

## 3. 추가 면역독성시험의 선정 및 설계

### 3.1 목적

우려할 만한 원인을 확인한 경우, 추가 면역독성시험을 수행하여 해당 물질의 면역독성 가능성을 검증해야 한다. 이러한 시험은 가역성에 영향을 받는 세포의 종류와 작용기전을 확인하는 데에도 도움이 될 수 있다. 이와 같은 종류의 정보는 잠재적 위험성에 대한 더 많은 통찰을 제공할 수 있고 임상시험의 생체지표를 선택할 수 있게 한다.

### 3.2 시험법 선정

근거중심 평가를 통해 추가 면역독성시험이 필요할 경우에는 다양한 시험법이 사용될 수 있다. 표준독성시험 자료에서 면역독성을 나타내는 변화가 있을 경우, 관찰된 면역학적 변화의 특성 및 물질이 속한 분류에 따라 적합한 추가 면역독성시험의 유형은 달라질 수 있다. T세포 의존성 항체 반응(TDAR : T-cell dependent antibody response)과 같은 면역기능 시험을 수행할 것을 권장한다. 표준독성시험에서 영향을 받은 특이적인 세포 유형이 TDAR에 관여하지 않는 경우, 이 특이적인 세포의 기능을 측정하는 분석법을 수행할 수 있다(부록 참조). 특이적인 표적이 확인되지 않은 경우, TDAR과 같은 면역기능시험을 권장한다.

추가적으로 비기능적 분석법인 백혈구의 면역표현형 검사(immunophenotyping)를 실시하여 영향을 받은 특이적인 세포집단을 확인할 수 있으며, 이 검사는 유용한 임상 바이오마커를 제공할 것이다.

### 3.3 시험 설계

약물에 의한 면역독성을 평가하기 위한 일반적인 시험법은 28일간 설치류 반복투여시험이나 비설치류를 사용한 면역독성 분석법도 알려진 바 있다. 추가 면역독성시험에 사용하는 종(species), 계통, 투여량, 기간 및 투여 경로는 면역계에 이상이 관찰된 표준독성시험과 가능한 같아야 한다. 영장류(nonhuman primates)를 제외하고는 일반적으로 이 시험에는 암수 모두를 사용해야 하고, 다른 종에서 한 성(性)만을 사용할 때에는 타당한 근거를 제시해야 한다. 고용량은 무독성량(NOAEL: no observed adverse effect level) 이상이어야 하나 스트레스

에 의한 이차적인 변화가 나타날 만한 용량 수준 미만이어야 한다(부록 1.4항 참고). 면역독성이 관찰되지 않는 용량과 용량반응 상관성을 결정하기 위해서는 여러 개의 용량단계를 권장한다.

### 3.4 추가 면역독성시험 평가 및 후속시험 필요성

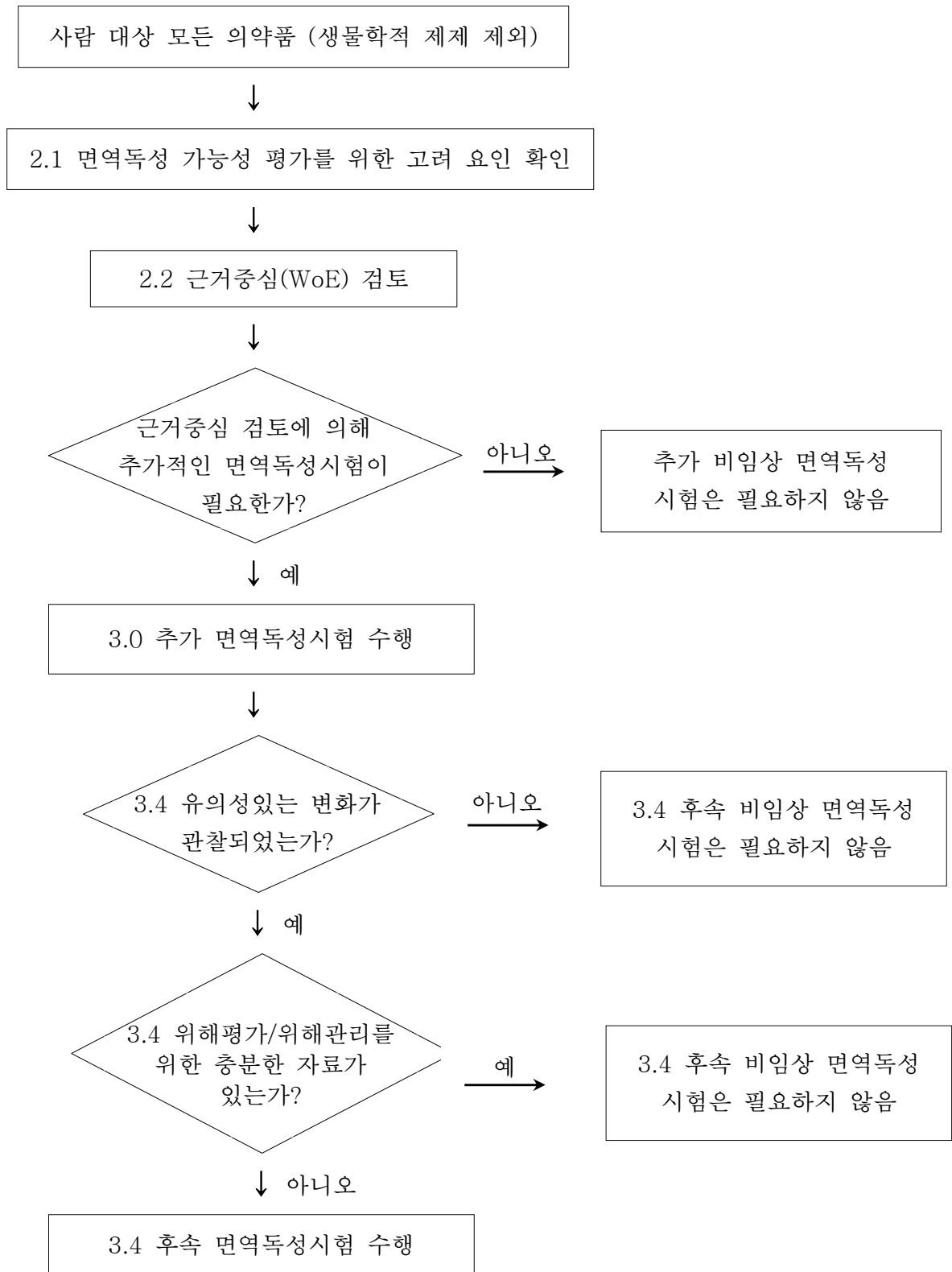
추가 면역독성시험 결과는 면역독성 위험을 합리적으로 결정하기에 충분한 자료가 확보되었는지에 대해서 먼저 평가되어야 한다 :

- 1) 추가시험은 어떠한 면역독성 위험도 발견되지 않았고 후속 시험도 필요하지 않음을 제시할 수 있다.
- 2) 추가시험으로 면역독성 위험이 증명되었으나 합리적인 위험성-유익성 결정을 내리기에는 충분한 자료를 제공하지 못할 수 있다. 이 경우 후속 시험 수행은 위험성-유익성 결정에 필요한 충분한 정보를 제공하는데 도움이 될 것이다.
- 3) 전체적인 위험성-유익성 분석 결과 면역독성 위험이 허용되는 수준이라고 간주되고/또는 위해관리계획(ICH E2E 가이드라인 참고)에서 다룰 수 있다고 나타나는 경우, 동물을 통한 후속시험은 필요치 않을 수 있다.

## 4. 임상시험과 관련된 면역독성시험의 수행 시기

근거중심 검토 결과, 추가 면역독성시험을 하는 것이 적절하다면 이 시험은 많은 수의 환자에 노출하기 전, 일반적으로 3상 전에 완료해야 한다. 적절하다면, 임상시험 시 면역계 지표의 모니터링이 포함될 수 있다. 추가 면역독성시험의 수행 시기는 시험물질에 의한 영향의 특성과 추가 면역독성 시험을 통해 양성 소견이 관찰될 경우 필요하게 될 임상 시험의 종류를 모두 고려하여 결정될 것이다. 표적 환자군의 면역력이 약화된 경우에는 약물 개발 초기에 면역독성시험을 시작할 수 있다.

그림 1. 권장 면역독성 평가 흐름도



## 부록 : 면역독성 평가방법

### 1. 표준독성시험

표준독성시험에서 면역독성 징후와 관련하여 평가해야 할 지표를 다음 표에 제시하였다. 이러한 지표(혈액학 및 임상화학 제외)와 검체를 수집하고 조직절편을 평가하는 방법은 전문 병리관련 자료에 자세히 기술되어 있다.

지표	특이 요소
혈액학	총 백혈구수 및 절대 백혈구 감별계수
임상화학	글로불린 수치 <sup>1</sup> 및 알부민/글로불린 비율
육안소견	림프기관/ 조직
장기중량	흉선, 비장(선택사항: 림프절)
조직학	흉선, 비장, 배액림프절 및 최소 하나의 추가 림프절, 골수 <sup>2</sup> , 파이어판(Peyer's patch) <sup>3</sup> , BALT <sup>4</sup> , NALT <sup>4</sup>

- 1) 원인을 알 수 없이 글로불린 수치가 변하는 경우 면역글로불린 측정이 필요할 수 있다.
- 2) 원인을 알 수 없이 말초혈액 세포 또는 병리조직 소견에 이상이 있으면 골수의 세포학적 평가가 필요할 수 있다.
- 3) 경구투여에 한함
- 4) 흡입 또는 비강투여에 한함

BALT: bronchus-associated lymphoid tissues(기관지연관 림프조직)

NALT: nasal-associated lymphoid tissues(비강연관 림프조직)

#### 1.1 혈액학과 임상화학

총 백혈구수와 절대 백혈구 감별계수는 면역독성을 평가하는데 권장되며, 글로불린 수치 변화에 대해 평가할 때에는 다른 요인을 고려해야 한다(예 : 간독성, 신장독성). 혈청 글로불린의 변화는 혈청 면역글로불린 변화의 지표일 수 있다. 비록 혈청 면역글로불린은 면역억제에 대한 둔감한 지표지만, 면역글로불린 수치 변화는 특정한 경우에는 표적 세포군이나 작용기전을 더 잘 이해하는데 유용할 수 있다.

## 1.2 육안소견과 장기 중량

모든 림프조직은 부검 시 육안 변화에 대하여 평가해야 하지만, 설치류의 파이어판(Peyer's patches)은 그 크기가 작아서 다소 어려울 수 있다. 비장과 흉선 중량은 반드시 기록해야 하며, 개와 원숭이의 경우 비장 중량 변동을 최소화하려면 부검 시 동물의 혈액을 완전히 방혈시킬 것을 권장한다. 노화로 흉선이 위축되면 정확한 흉선 중량을 얻지 못할 수 있다.

## 1.3 병리조직학적 검사

비장과 흉선의 병리조직학적 변화는 전신 면역독성의 지표로 평가되어야 한다. 약물투여 부위의 배액림프조직 또는 약물 투여부위와 접하는 림프조직은 약물에 최고농도로 노출되기 때문에 반드시 검사되어야 한다. 이러한 부위로는 경구 투여약물의 경우 파이어판과 장간막림프절, 흡입투여의 경우 기관지 관련 림프조직(BALT), 또는 비강으로 투여되는 약물의 경우(가능할 경우) 비강연관 림프조직(NALT)이 포함되며, 피부, 근육내, 피내, 척추강내, 피하를 투여되는 약물의 경우 가장 가까운 부위 배액림프절(most proximal regional draining lymph nodes)을 포함한다. 특히 림프절과 추가 림프절의 선택은 시험의뢰자의 경험과 재량에 따른다. 정맥 투여 약물의 경우 비장을 배출 림프조직으로 간주할 수 있다.

림프조직의 변화 기록과 이와 관련된 변화의 보고는 “반정량적(semi-quantitative)”으로 서술할 것을 권장한다.

## 1.4 스트레스와 관련된 변화의 해석

표준독성시험 수행 시 최대내성용량이나 최대내성용량에 근접하는 용량은 스트레스와 관련된 면역계의 변화를 일으킬 수 있다(예: 과도한 약력학 작용). 면역계에 대한 이러한 영향은 증가된 코르티코스테론이나 코티솔 분비, 또는 다른 매개인자에 의한 것일 수 있다. 흔하게 관찰되는 스트레스관련 면역변화에는 순환 호중구의 증가, 순환 림프구의 감소, 흉선중량 감소, 흉선피질 세포충실성(cellularity) 저하와 관련 병리조직학적 변화 및 비장과 림프절 세포충실성의 변화가 포함된다. 부신 중량의 증가 및/또는 부신피질 증식(hyperplasia)의 조직학적 증거도 관찰할 수 있다. 체중 및 신체활동의 감소와 같은 임상적 징후와 함

게 흥선중량이 감소하는 것도 스트레스 때문인 경우가 많다. 이러한 소견 단독으로는 스트레스와 관련된 면역독성의 충분한 증거로 간주되지 않아야 하고, 추가 면역독성시험을 수행하지 않는 정당성 입증을 위해서는 스트레스로 인해 나타나는 명확한 증거가 반드시 있어야 한다.

## 2. 추가 면역독성시험

### 2.1 시험법 특징과 검증

일반적으로, 선택된 면역독성시험은 광범위하게 사용되는 것이어야 하며, 알려진 면역억제제에 대하여 적절한 민감도와 특이성을 나타내어야 한다. 다만 일부의 경우, 충분한 검증이 이루어지지 않았거나 광범위하게 사용되지 않는 시험법일 수 있다. 이와 같은 경우, 해당 시험법을 사용하기 위한 과학적/기전적인 근거가 필요하고, 가능한 한 적절한 양성대조군이 포함되어야 한다.

서로 다른 실험실에서 사용하는 각각의 면역독성시험법의 반응성은 다양할 수 있다. 대부분의 경우, 이 같은 차이는 면역독성 평가에는 영향을 미치지 않지만, 적절한 시험법 성능과 실험실 숙련도를 확실하게 하기 위해서는 몇 가지 표준기술 검증지표들을 관찰해야 한다. 이와 같은 지표에는 시험내 및 시험간 정밀성과 시험자간 정밀성, 정량한계, 정량의 선형범위 및 시험검체 안정성 등이 있다. 이외에 알려진 면역억제제로 시험법의 민감도도 확인되어야 한다. 영장류를 대상으로 하는 시험을 제외하고, 각 실험에서는 시험용 물질과 함께 양성대조군을 평가 하거나 또는 시험의 숙련도를 입증하기 위하여 양성대조물질을 정기적으로 평가할 것을 권장한다.

면역표현형 시험의 경우에는 실험 기술이 적절하게 검증되었다면, 각 시험에 대한 양성대조군의 추가는 필요치 않을 수도 있다. 면역독성시험은 비임상시험 관리기준(GLP : Good Laboratory Practice)에 따라 수행될 것이라고 예상되지만, 아래에 기술된 것과 같은 일부 특수한 시험법은 GLP를 충분히 따르지 않을 수 있다.

## 2.2 T-세포 의존성 항체반응(TDAR)

T-세포 의존성 항체반응은 강력한 항체반응을 나타내는 것으로 알려진 T-세포 의존성 항원[예: 면양적혈구, SRBC: sheep red blood cells) 또는 키홀-림펫 헤모시아닌(KLH: keyhole limpet hemocyanin)]을 사용하여 수행해야 한다. 선택된 평가항목은 선택한 시험법과 선별된 종(species)에 가장 적절한 것으로 한다.

면역반응 유도(immunization)를 위한 항원은 정당한 사유 없이 면역보조제(adjuvant)와 함께 사용하지 않아야 하고, 알루미늄(Alum)의 사용은 영장류시험에만 허용되는 것으로 여겨진다. 상대적인 T-세포 의존성 항체반응은 계통(strains)의 존적일 수 있고, 특히 마우스의 경우 그러하다. 비근교계(outbred) 랫드를 사용하면 동일 군의 랫드 사이에 유의적인 변이가 있을 수 있다. 근교계(inbred) 랫드 계통은 표준독성시험에 사용된 계통과 연결할 수 있는 충분한 노출 데이터를 제시함으로써 사용할 수 있다.

항체는 ELISA나 기타 면역시험법을 사용하여 측정할 수 있다. 항체형성 세포에 대한 반응을 측정하는 이러한 시험법의 이점 중 하나는 시험을 하는 동안 검체를 연속적으로 모을 수 있다는 점이다. 원숭이의 경우 반응 동력학(kinetics)에서의 개체 차이가 크기 때문에 연속 채혈은 중요할 수 있다. 이 같은 시험을 위해서 데이터는 여러 채혈 날짜에 대한 항체반응의 합계로 표현할 수 있다(예: 곡선하면적, AUC).

면양적혈구 항원을 ELISA에 사용할 때, 평판(plate)에 코팅할 포획항원(capture antigen)을 준비하는 것은 중요하다. 전체 고정 적혈구(fixed erythrocytes)나 막표본(membrane preparations)을 면양적혈구의 포획 항원으로 사용할 수 있다. ELISA 결과는 농도나 역가(titer)로 표시해야 하며 흡광도로 표시하는 것은 권장하지 않는다.

## 2.3 면역표현형검사(Immunophenotyping)

면역표현형검사는 항체를 이용하여 백혈구 아형(leukocyte subsets)을 확인 및/또는 계산하는 것이다. 면역표현형검사는 일반적으로 유세포분석법(flow cytometric analysis) 또는 면역조직화학법(immunohistochemistry)을 통해 수행된다.

특정 세포군을 계수할 때 활용되는 유세포분석법은 기능 시험은 아니지만, 림프구의 항원 특이 면역반응을 측정하는데 사용할 수 있다. 임상시험에서도 말초혈액 백혈구를 평가하기 때문에 말초혈액을 통해 얻은 자료는 가교역할로 유용할 수 있다. 치료와 관련되는 변화를 평가하는데 백분을 뿐 아니라 절대 림프구 아형도 사용하도록 권장한다.

유세포분석법에 비해 면역조직화학법의 이점 중 하나는 면역독성의 징후가 관찰되는 경우 표준독성시험의 조직을 후향적으로 분석할 수 있다는 점이다. 그리고 림프조직의 특정위치(specific compartment)내의 세포 유형의 변화도 관찰할 수 있다. 특정 종에 대한 림프구 마커 중 일부는 포르말린 고정에 민감하고 특정 고정액이나 급속냉각을 통해 고정되는 조직에서만 분석(localized)될 수 있다. 면역조직화학법으로 백혈구를 정량하고 염색강도를 측정하는 것은 훨씬 더 어렵다.

특정 백혈구 군의 변화를 확인하거나 변화의 특징을 규명하기 위해 면역표현형검사 시험을 할 때, 평가할 림프기관 및/또는 말초 혈액은 관찰되는 변화에 근거하여 선택해야 한다. 면역표현형검사는 표준 반복투여독성시험에 쉽게 추가될 수 있고 변화는 약물 투여 기간 및 비 투여기간(회복기) 동안의 변화까지 추적될 수 있다.

## 2.4 자연살해세포 기능시험

자연살해(NK : Natural killer)세포 기능시험은 면역표현형검사 시험을 통해 수적인 변화가 관찰되거나, 표준독성시험에서 바이러스 감염률 증가 또는 기타 요인에 대한 반응성이 관찰되는 경우에 수행할 수 있다. 일반적으로 모든 자연살해세포 시험법은 화합물을 투여한 동물의 조직(예: 비장) 또는 혈액을 이용한 체외(ex vivo) 시험법이다. 세포는  $^{51}\text{Cr}$ 로 표지한 표적세포와 함께 배양한다. 비방사성 방법으로 표지하는 새로운 방법은 적절하게 검증된 경우 사용할 수 있다. 충분한 수준의 세포독성을 구하고 표준곡선을 얻기 위해, 각 시험에서는 다양한 작용세포 : 표적세포 비율(effector : target ratios)을 사용해야 한다.

## 2.5 숙주저항능 시험

숙주저항능 시험은 다양한 용량의 시험물질이 투여된 마우스 또는 랫드에서 다양한 농도의 병원체(세균, 진균, 바이러스, 기생충) 또는 종양세포를 접종(challenging)하는 군을 포함한다. 시험물질이 숙주저항성을 변화시킬 수 있는지 확인하기 위해서는 용매 투여군과 비교하여 해당 시험물질을 투여한 동물에서 관찰되는 병원체 감염력 및 종양이 자라는 정도(tumor burden)를 확인한다.

리스테리아균(*Listeria monocytogenes*), 폐렴연쇄상구균(*Streptococcus pneumoniae*), 칸디다(*Candida albicans*), 인플루엔자바이러스(Influenza virus), 싸이토메갈로바이러스(Cytomegalovirus), 말라리아원충 (*Plasmodium yoelii*) 및 선모충(*Trichinella spiralis*)과 같은 광범위한 병원체를 평가할 수 있는 다양한 모델이 개발되었다. 마우스의 숙주저항능 종양모델에서는 B16F10 멜라닌종(melanoma)과 PYB6 육종(sarcoma) 종양 세포주가 사용되어 왔다.

숙주저항능 시험은 특정 종류의 감염체나 종양세포에 대한 감수성에 관한 정보를 제시할 수 있고 위해관리계획에도 영향을 미칠 수 있다. 추가로 시험 물질에 의해 영향을 받는 세포 유형을 규명하거나 확인하는데 중요한 역할을 하기도 한다. 숙주저항능 시험은 특정한 면역기능 시험법이 개발되지 않은 선천성 면역기전을 평가할 수도 있다. 숙주저항성 시험을 수행하면서 연구자는 시험물질이 생물체(organism) 또는 종양세포의 증식과 병원성에 미치는 직접적인 영향 또는 간접적인 영향(비면역 매개형) 영향을 신중하게 고려해야 한다. 예를 들어 특정 종양세포의 증식을 억제하는 화합물은 숙주저항능을 높이는 것처럼 보일 수 있다. 이런 경우 생물체에 미치는 직접적인 영향을 시험하는 시험관내(*in vitro*) 시험법을 권장한다.

## 2.6 대식세포/호중구 기능

몇 가지 종(species)에서 탐식작용, 활성산소의 폭발적인 증가, 화학주성 및 세포용해 활성을 평가하는 시험관내 대식세포와 호중구 기능 시험법이 발표되었다. 이 시험법은 시험관내에서 시험 화합물에 노출된 대식세포/호중구 또는 시험물질을 투여한 동물로부터 얻은(체외 시험법) 대식세포/호중구의 기능을 측정한다. 또한 시험물질을 시험관내서 노출하여 검사할 수 있다. 생체내(*in vivo*) 시험법은 방사성 또는 형광으로 표지된 표적을 탐식하는 망상내피세포

(reticuloendothelial cell)에 미치는 영향을 평가하는 데에도 사용할 수 있다.

## 2.7 세포매개성면역 측정 시험법

세포매개성면역을 측정하는 시험법은 항체 반응 측정에 사용되는 시험법만큼 잘 확립되어 있지 않다. 이러한 시험법은 감작(sensitization)을 위해 항원을 사용하는 생체내 시험법이다. 약물의 야기(challenge)에 대한 반응 조절능력을 평가 항목으로 한다. 단백질 항원에 대한 지연형 과민반응(DTH: Delayed-type hypersensitivity)이 마우스와 랫드에서 보고되어 있다. 접촉성 감작 물질을 사용하는 모델은 마우스로 연구된 바 있으나 제대로 검증되거나 광범위하게 사용되지는 않았다. 세포독성 T 세포 반응은 항원으로서 바이러스, 종양세포주 또는 동종이식을 이용하여 마우스에서 발생할 수 있다. 원숭이 DTH 반응도 보고된 바 있지만, 원숭이에서의 이 같은 반응은 일관성 있게 재현되기가 매우 어렵다. DTH 반응은 항체 및 보체 매개형 아르투스 반응(Arthus reaction)이 아니라는 점을 확실히 해야 한다.

## 의약품평가지침 간행물 목록

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	등록번호	발행부서
1	의약품 잔류용매기준 가이드라인	2003	- (의약품평가지침 1)	B1-2012-2-002	의약품안전국
2	의약품 명명법 가이드라인	2003 2010	- (의약품평가지침 2) (의약품평가지침 2-1)	B1-2010-2-007	의약품본부 (의약품규격팀)
3	의약품등 분석법의 밸리데이션에 대한 가이드라인	2004	11-1470000-000519-14 (의약품평가지침 3)	CO-2011-2-007	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
		2012	(의약품평가지침 3-1)	B1-2012-2-013	의약품안전국 (소화계약품과)
4	마약류진단키트의 기준 및 시험방법 작성 가이드라인	2004	11-1470000-000533-14 (의약품평가지침 4)	-	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
5	경구용의약품의 용출규격 설정 가이드라인	2005	11-1470000-000843-14 (의약품평가지침 5)	B1-2012-2-001	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
6	의약품의 성상표기에 대한 가이드라인	2006	11-1470000-0000929-01 (의약품평가지침 6)	B1-2005-2-001	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
7	피임제에 대한 임상시험평가지침[가이드라인]	2006	- (의약품평가지침 7)	B1-2010-2-014	의약품본부 (기관계용의약품팀)
8	호르몬대체요법제에 대한 임상시험평가지침[가이드라인]	2006	- (의약품평가지침 8)	B1-2011-2-007	의약품본부 (기관계용의약품팀)
9	가교시험 질의 및 응답[해설서]	2006	- (의약품평가지침 9)	CO-2011-2-001	의약품본부 (기관계용의약품팀)
10	체중조절약의 임상평가지침 [가이드라인]	2006	- (의약품평가지침 10)	B1-2010-2-001	의약품본부 (기관계용의약품팀)
11	항암제 임상시험평가지침 [가이드라인]	2006	- (의약품평가지침 11)	B1-2006-2-001	의약품본부 (항생항암의약품팀)
12	우울증치료제에 대한 임상시험평가지침[가이드라인]	2006	11-1470000-001230-01 (의약품평가지침 12)	B1-2006-2-002	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
13	알츠하이머형 치매 치료제에 대한 임상시험평가지침 [가이드라인]	2007	11-1470000-001231-01 (의약품평가지침 13)	B1-2007-2-006	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
14	간질치료제에 대한 임상시험평가지침[가이드라인]	2007	11-1470000-001232-01 (의약품평가지침 14)	B1-2007-2-007	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
15	범불안장애치료제에 대한 임상시험평가지침[가이드라인]	2007	11-1470000-001233-01 (의약품평가지침 15)	B1-2007-2-002	의약품본부 (마약신경계의약품팀)

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	등록번호	발행부서
16	서방성진통제 개발 및 심사에 대한 질의응답집[해설서]	2007	11-1470000-001422-01 (의약품평가지침 16)	C0-2007-2-002	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
17	서방성진통제 평가가이드라인 [가이드라인]	2007	11-1470000-001423-01 (의약품평가지침 17)	B1-2008-2-003	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
18	의약품첨가제 평가가이드라인 [가이드라인]	2007	11-1470000-001424-01 (의약품평가지침 18)	B1-2007-2-008	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
19	의약품 국제공통기술문서 작성 가이드라인-III. 품질[가이드라인]	2007	11-1470000-001430-01 (의약품평가지침 19)	B1-2007-2-001	의약품본부 생물의약품본부 (마약신경계의약품팀)
20	소아를 대상으로 하는 임상시험 평가지침[가이드라인]	2007	- (의약품평가지침 20)	B1-2007-2-004	의약품본부 (기관계용의약품팀)
		2013	- (의약품평가지침 20-1)	B1-2013-2-002	의약품안전국 (허가초과의약품평가 TF팀/중앙약품과)
21	경구용 혈당강하제에 대한 임상시험 평가지침[가이드라인]	2007	- (의약품평가지침 21)	B1-2011-2-015	의약품본부 (기관계용의약품팀)
22	임상시험에 사용되는 의약품의 품질평가 가이드라인 [가이드라인]	2007	- (의약품평가지침 22)	B1-2011-2-020	의약품본부 (기관계용의약품팀)
23	소아용의약품의 비임상 안전성 평가지침[가이드라인]	2007	11-1470000-001606-01 (의약품평가지침 23)	B1-2007-2-003	의약품본부 국립독성과학원 (마약신경계의약품팀)
24	고지혈증치료제에 대한 임상시험 평가지침[가이드라인]	2007	11-1470000-001612-01 (의약품평가지침 24)	B1-2008-2-002	의약품본부 (의약품규격팀)
25	2007 의약품우수심사기준	2007	11-1470000-001631-01 (의약품평가지침 25)	-	의약품본부 (의약품규격팀)
26	항생제에 대한 임상시험평가지침	2007	11-1470000-001636-01 (의약품평가지침 26)	B1-2010-2-015	의약품본부 (항생항암의약품팀)
27	의약품등의 안전성·유효성심사에 관한 규정 해설서	2007	11-1470000-001637-01 (의약품평가지침 27)	-	의약품본부 (항생항암의약품팀)
28	정신분열병치료제에 대한 임상시험평가지침[가이드라인]	2008	11-1470000-001644-01 (의약품평가지침 28)	B1-2008-2-001	의약품안전국 (마약신경계의약품과)
29	폐경후여성 골다공증의 예방 및 치료제에 대한 임상시험평가지침[가이드라인]	2008	11-1470000-001665-01 (의약품평가지침 29)	B1-2011-2-021	의약품안전국 (기관계용의약품과)

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	등록번호	발행부서
30	신장애 환자를 대상으로 하는 임상시험평가지침[가이드라인]	2008	11-1470000-001710-01 (의약품평가지침 30)	B1-2008-2-005	의약품안전국 (기관계용의약품과)
31	의약품 국제공통기술문서 가이드라인 해설서-Ⅲ. 품질[가이드라인]	2008	11-1470000-001696-01 (의약품평가지침 31)	B1-2011-2-001	의약품안전국 (마약신경계의약품과)
32	의약품 등 시험방법 밸리데이션에 대한 가이드라인 적용을 위한 해설서	2008	11-1470000-001693-01 (의약품평가지침 32)	CO-2011-2-007	의약품안전국 (마약신경계의약품과)
		2012	(의약품평가지침 32-1)		의약품안전국 (소화계약품과)
33	의약품등의 의존성 평가지침[가이드라인]	2008	11-1470000-001715-01 (의약품평가지침 33)	B1-2008-2-004	의약품안전국 (마약신경계의약품과)
34	가교자료평가가이드라인 [가이드라인]	2008	11-1470000-001719-01 (의약품평가지침 34)	B1-2011-2-009	의약품안전국 (마약신경계의약품과)
35	용량-반응시험의 설계 및 평가를 위한 가이드라인[가이드라인]	2008	11-1470000-001750-01 (의약품평가지침 35)	B1-2009-2-006	의약품안전국 (기관계용의약품과)
36	우수의약품 개발 가이드라인[가이드라인]	2008	11-1470000-001694-01 (의약품평가지침 36)	B1-2011-2-033	의약품안전국 (마약신경계의약품과)
37	의약품 품질 위해관리 가이드라인[가이드라인]	2008	11-1470000-001695-01 (의약품평가지침 37)	B1-2010-2-002	의약품안전국 (마약신경계의약품과)
38	항암제의 임상시험계획승인신청(IND) 및 품목허가승인신청(NDA)을 위한 비임상시험자료 심사지침	2008	- (의약품평가지침 38)	-	의약품안전국 (항생항암의약품과)
39	의약품등의 품목허가·신고·심사규정 중 의약품등의 안전성·유효성 심사 관련 해설서[해설서]	2008	11-1470000-001797-01 (의약품평가지침 39)	CO-2009-2-001	의약품안전국 (항생항암의약품과)
40	의약품동등성심사 해설서[해설서]	2008	- (의약품평가지침 40)	CO-2008-2-002	의약품안전국 (품질동등성평가팀)
41	생물학적동등성시험기준 해설서[해설서]	2008	11-1470000-001741-01 (의약품평가지침 41)	CO-2008-2-003	의약품안전국 (생물학적동등성평가과)

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	등록번호	발행부서
42	2008 의약품우수심사기준 2010 의약품우수심사기준 2011 의약품우수심사기준	2008	- (의약품평가지침 42)	-	의약품안전국 (의약품기준과)
		2010	11-1470000-2510-4 (의약품평가지침 42-1)	-	의약품안전국 (허가심사조정과)
		2011	11-1470000-2510-4 (의약품평가지침 42-2)	-	
43	의약품 국제공통기술문서(CTD) 작성 해설서[해설서]	2009	11-1470000-002410-01 (의약품평가지침 43)	CO-2009-2-002	의약품안전국 (소화계약품과)
44	고혈압치료제에 대한 임상시험 평가지침[가이드라인]	2009	11-1470000-002419-01 (의약품평가지침 44)	B1-2009-2-007	의약품안전국 (순환계약품과)
45	소화성궤양 치료제에 대한 임상시험 평가지침[가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 45)	B1-2012-2-004	의약품안전국 (소화계약품과)
46	항생제 임상시험 평가지침[가이드라인]	2010	11-1470000-002440-01 (의약품평가지침 46)	B1-2010-2-015	의약품안전국 (중양약품과)
47	위염 치료제에 대한 임상시험 평가지침[가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 47)	B1-2011-2-003	의약품안전국 (소화계약품과)
48	발모제에 대한 임상시험 평가지침[가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 48)	B1-2010-2-018	의약품안전국 (소화계약품과)
49	항암제 임상시험계획(IND) 및 품목허가(NDA) 승인을 위한 비임상시험자료 심사 지침 (개정판)[가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 49)	B1-2010-2-019	의약품안전국 (중양약품과)
50	치아미백제에 대한 임상시험 평가지침[가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 50)	B1-2010-2-020	의약품안전국 (소화계약품과)
51	경구용고형제제의 다회투여용 용기분류지침[가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 51)	B1-2010-2-021	의약품안전국 (소화계약품과)
52	순환계의약품 복합제 심사지침[가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 52)	B1-2011-2-027	의약품안전국 (순환계약품과)
53	당뇨병 치료목적 복합제 심사지침[가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 53)	B1-2011-2-028	의약품안전국 (소화계약품과)

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	등록번호	발행부서
54	약물상호작용연구 및 표시기재 가이드라인[가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 54)	B1-2011-2-029	의약품안전국 (소화계약품과)
55	의약품 용기 및 포장에 대한 적합성평가를 위한 가이드라인[가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 55)	B1-2011-2-030	의약품안전국 (소화계약품과)
56	「대한민국약전」 개정안 작성지침[가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 56)	B1-2011-2-031	의약품안전국 (의약품기준과)
57	비교용출시험 결과보고서 작성을 위한 길라잡이[가이드라인]	2009	- (의약품평가지침 57)	B1-2009-2-004	의약품안전국 (약효동등성과)
58	제조방법 변경에 따른 의약품 동등성시험 가이드라인[가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 58)	B1-2010-2-017	의약품안전국 (약효동등성과)
59	이화학적동등성시험 결과보고서 작성을 위한 길라잡이[가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 59)	B1-2010-2-003	의약품안전국 (약효동등성과)
60	내인성 물질의 생동성시험 권고사항[가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 60)	B1-2011-2-024	의약품안전국 (약효동등성과)
61	생체시료분석법 밸리데이션 해설서[가이드라인]	2011	11-1470000-002487-14 (의약품평가지침 61)	B1-2010-2-016	의약품안전국 (약효동등성과)
62	항암제 성분별 생동성시험 권고사항[가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 62)	B1-2011-2-004	의약품안전국 (약효동등성과)
63	허가초과의약품평가 및 관리 운영지침[지침]	2011	- (의약품평가지침 63)	A0-2011-2-002	의약품안전국 (허가심사조정과)
64	항암제가교시험면제를 위한 세부지침	2010	- (의약품평가지침 64)	-	의약품안전국 (종양약품과)
		2011.3	(의약품평가지침 64-1)		
		2011.9	(의약품평가지침 64-2)		
		2012	(의약품평가지침 64-3)	B1-2012-2-014	
65	허가 후 변경 가이드라인		- (의약품평가지침 65)	-	의약품안전국 (약효동등성과)
66	신규서방성제제 안전성유효성 심사기준[가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 66)	B1-2010-2-022	의약품안전국 (순환계약품과)
67	임상약리시험지침 [가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 67)	B1-2011-2-023	의약품안전국 (순환계약품과)

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	등록번호	발행부서
68	알레르기비염치료제의 임상시험 평가지침[가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 68)	B1-2011-2-032	의약품안전국 (중앙약품과)
69	의약품 안전성약리시험 가이드라인	2012	- (의약품평가지침 69)	B1-2012-2-006	의약품안전국 (순환계약품과)
70	광학이성질체 의약품의 안전성유효성 평가 가이드라인	2012	- (의약품평가지침 71)	B1-2012-2-011	의약품안전국 (소화계약품과)
71	퀘양성대장염 치료제의 임상시험 평가가이드라인	2012	- (의약품평가지침 71)	B1-2012-2-012	의약품안전국 (소화계약품과)
72	의약품품목허가신청길라잡이	2010	(의약품평가지침 72)		의약품안전국 (허가심사조정과)
73	제네릭의약품 품목허가 및 신고 해설서	2012	- (의약품평가지침 73)		의약품안전국 (허가심사조정과)
74	의약품 등의 임상시험 수행과 품목허가를 위한 비임상시험 가이드라인	2012	- (의약품평가지침 74)	B1-2012-2-007	의약품안전국 (중앙약품과)
75	고령자를 대상으로 하는 임상시험 평가 가이드라인	2012	- (의약품평가지침 75)	B1-2012-2-015	의약품안전국 (순환계약품과)
76	골관절염치료제에 대한 임상시험 평가 가이드라인	2012	- (의약품평가지침 76)	B1-2012-2-016	의약품안전국 (순환계약품과)
77	원료의약품 등록제도(DMF) 해설서 제2개정	2012	- (의약품평가지침 77)	CO-2012-2-006	의약품안전국 (허가심사조정과)
78	이상지질혈증 치료목적 복합제 심사지침	2012	- (의약품평가지침 78)	AO-2012-2-003	의약품안전국 (순환계약품과)
79	PET용 방사성의약품 평가 가이드라인	2012	- (의약품평가지침 79)	B1-2012-2-018	의약품안전국 (중앙약품과)
80	신생아 및 미숙아를 대상으로 하는 임상시험 평가 가이드라인	2013	- (의약품평가지침 80)	B1-2013-2-001	의약품안전국 (허가초과의약품평가 TF팀/중앙약품과)
81	검체검증 분석 가이드라인	2013	- (의약품평가지침 81)	B1-2013-2-004	의약품안전국 (약효등등성과)
82	의약품의 면역독성평가 가이드라인	2013	- (의약품평가지침 82)	B1-2013-2-005	의약품안전국 (순환계약품과)

\* 위 간행물들은 국가기록원, 국립중앙도서관, 식약청 정보자료실에 배포 및 보관되어 있으며, 식약청 홈페이지 (<http://www.kfda.go.kr> → 정보자료 → 법령자료 → 지침, 가이드라인, 해설서 → 사용 중 및 과거 자료)에서 직접 다운로드 보실 수 있습니다.

의약품 평가지침  
의약품의 면역독성 평가 가이드라인

---

발행일	2013년 3월
발행인	의약품안전국장 조기원
발행위원	이선희, 손수정, 손경훈, 임화경 주정훈, 강미선, 임숙, 김지영, 김동환, 이희진 최기환, 염영나, 박재현, 임채형 김주환, 양준영, 이용경, 안일영
발행처	식품의약품안전청 의약품안전국 의약품심사부 순환계약품과

---

식품의약품안전청 의약품안전국 의약품심사부 순환계약품과  
Tel : 043-719-3002~17, Fax : 043-719-3000