

한약(생약)제제 비임상시험 가이드라인 [민원인 안내서]

2023. 9.



식품의약품안전처
식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 생약제제과

지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

명칭

한약(생약)제제 비임상시험 가이드라인(민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서 · 안내서 중 동일 · 유사한 내용의 지침서 · 안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서 · 안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서 · 안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법 · 시행령 · 시행규칙) 또는 행정규칙(고시 · 훈령 · 예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 일회성 지시 · 명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서 · 안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서 · 안내서 구분	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설 · 강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. 2023 년 9 월 일 <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;"> 담당자 확 인(부서장) </div> <div style="text-align: center;"> 최 지 영 강 인 호 </div> </div>		

이 안내서는 '한약(생약)제제 비임상시험'에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2023년 9월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생약제제과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3562

팩스번호: 043-719-3550

제·개정 이력

한약(생약)제제 비임상시험 가이드라인(민원인 안내서)

연 번	제 · 개 정 번 호	승 인 일 자	주 요 내 용
1		2011.10.	- 천연물의약품 비임상자료 가이드라인 발간
2	B1-2014-3-014 →안내서-0290-01	2014.11.	- 용어, 명칭 변경
3		2017.08.	- 비임상시험 대상 범위 및 제출자료 명확화
4		2023.09.	- 관련 고시 개정사항 반영

- 목 차 -

1. 서론	1
1.1. 도입	1
1.1.1. 목적	1
1.1.2. 적용 범위	1
1.2. 배경	1
 2. 일반사항	 3
2.1. 시험물질	3
2.2. 시험방법	3
2.2.1. 동물 종류, 성별 및 연령	4
2.2.2. 투여 경로 및 투여량	4
2.3. 복합제	5
 3. 비임상시험 종류 별 고려사항	 6
3.1. 독성시험	6
3.1.1. 단회투여독성시험	6
3.1.2. 반복투여독성시험	6
3.1.3. 유전독성시험	7
3.1.4. 생식발생독성시험	9
3.1.5. 발암성시험	10
3.1.6. 기타 독성시험	10
3.1.6.1. 국소독성시험	10
3.1.6.2. 의존성시험	10
3.1.6.3. 항원성시험	11
3.1.6.4. 면역독성시험	11
3.1.7. 독성동태시험	11

3.2. 약리시험	12
3.2.1. 효력시험	12
3.2.2. 약리시험	12
3.2.2.1. 일반약리시험	12
3.2.2.1. 안전성약리시험	13
3.2.3. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험	14
3.2.4. 약물상호작용 등에 관한 시험	14
 4. 비임상시험 자료의 종류와 범위	15
4.1. 품목허가 신청시 비임상시험자료의 종류와 범위	15
4.1.1. 전통적 사용경험이 인정되는 의약품	16
4.1.2. 새로 개발되는 의약품	17
4.1.2.1 신약	17
4.1.2.2. 자료제출의약품	18
4.1.2.2.1. 처방근거가 없는 전문의약품에 해당하는 주사제, 경피흡수제	18
4.1.2.2.2. 새로운 조성 및 새로운 규격의 의약품	18
4.1.2.2.3. 새로운 투여경로의 의약품	20
4.2. 개발단계별 비임상시험자료 제출 시점	22
4.2.1. 1상 및 2상 임상시험	22
4.2.2. 3상 임상시험	24
 5. 참고문헌	25

한약(생약)제제 비임상시험 가이드라인

1. 서론

1.1. 도입

1.1.1. 목적

이 가이드라인의 목적은 한약(생약)제제 개발과정에서의 임상시험 및 품목허가를 뒷받침하기 위해 권장되는 비임상시험의 요건과 비임상시험을 실시함에 있어 고려할 사항을 체계적으로 제시함으로써 임상시험을 시기적절하게 수행하도록 돕고 동물시험의 불필요한 반복을 줄이면서 사람에서의 안전한 사용을 도모하는데 있다.

1.1.2. 적용범위

이 가이드라인은 한약(생약) (이하, 약칭하여 ‘생약’이라 한다.) 또는 생약의 추출·분획물을 주성분으로 하는 의약품인 한약(생약)제제에 대하여 적용한다. 그러나 생약을 기원으로 하되 특정 성분만을 추출·정제하여 제제화한 것은 본 가이드라인을 적용하지 않는다. 예를 들면, 주목나무로부터 분리된 파클리탁셀의 경우는 이에 포함되지 않는다. 이 경우는 일반적인 화학의약품의 심사기준을 적용한다.

1.2. 배경

생약은 수 세기에 걸쳐 다양한 형태로 폭 넓게 사용되어 왔으며, 사용경험을 바탕으로 인체에서의 안전성과 유효성이 밝혀져 왔다. 더불어 사용과 관련된 다양한 비임상자료가 축적되어 있다. 그러나, 기존의 비임상시험은 불완전

하거나 현대과학적 기술수준에 부합하지 않는 경우가 많다. 또한, 한약(생약) 제제는 기지 또는 미지의 다양한 화합물을 함유하고 있으며 각 화합물의 생리적 기능과 각 성분 간의 상관관계는 규명되지 않은 것이 대부분이다. 따라서 함유 성분에 대한 정보의 한계가 있으며, 드러나지 않는 위험성이 항상 잠재되어 있다. 따라서, 그 잠재적 위험성을 파악하고 시험대상자 보호와 환자에서의 안전한 사용을 보장할 수 있도록, 의약품의 개발 및 허가 시 요구되는 비임상 시험이 모든 측면에서 평가되어야 한다.

이 가이드라인에서는 한약(생약)제제 개발 과정 중 일반적으로 마주치는 비임상시험과 개발 및 허가과정에서 과학적인 연구와 평가가 될 수 있도록 참고할 수 있는 사항을 제시하고자 한다.

2. 일반사항

2.1. 시험물질

생약은 재배, 수확 중 잔류오염물질(농약, 중금속 등)을 최소화하고, 수확 및 보관과정에서 생길 수 있는 곰팡이, 미생물 등의 관리를 통해 시험물질 외에 시험에 영향을 줄 수 있는 인자들을 최대한 배제하고 일정 범위에서 조절할 수 있도록 규격이 관리되어야 한다. 생약은 「대한민국약전(KP)」, 「대한민국약전외한약(생약)규격집(KHP)」에 적합하거나 이와 동등 이상의 규격을 확보하여야 한다. 아울러 동물에서 유래된 경우에는 각 원료의 특성에 따라 관련된 바이러스 오염에 대한 관리가 필요하다.

비임상시험에 사용하는 추출물의 제조과정은 향후 실생산과 연계하여 일관된 품질을 입증할 수 있어야 한다. 비임상시험용 물질의 규격을 확정할 필요는 없으나 활성성분 및 지표성분의 함량, 수분, 순도 등 규격을 확보하는 것이 필요하다.

생약 추출물은 생약의 기원, 산지, 수확시기, 보관, 제조방법 등에 따라 품질의 제조배치 간 차이(variability)는 피할 수 없는 문제이나, 이 차이는 안전성·유효성 측면에서 일관된 범위에서 조절되어야 한다. 비임상시험과 임상시험에 사용한 배치 간 또는 임상시험 각 단계에서 사용된 생약, 생약추출물 및 제제의 배치 간 차이는 검토되어야 한다. 일반적으로 원료 생약의 기원과 산지, 추출물의 제조원과 주요 제조방법 및 공정 조건의 변경 시에는 두 배치 간 품질비교에 근거하여 비임상시험 자료의 타당성이 설명되어야 한다. 필요한 경우 이전 자료와 비교하는 추가적인 독성시험이 요구될 수 있다.

2.2. 시험방법

한약(생약)제제 임상시험계획 승인 및 품목허가를 위한 독성시험 및 안전성 약리시험은 식품의약품안전처 고시 「비임상시험관리기준」에 의하여 시험하여야 하며, 독성시험은 「의약품등의 독성시험기준」, 약리시험은 「의약품

등의 약리시험기준」에 적합하여야 한다.

2.2.1. 동물의 종류, 성별 및 연령

한약(생약)제제는 물질의 구조와 생물학적 특성에 따른 동물종과 동물 모델의 선택에 적절한 정보를 갖고 있지 못한 경우가 대부분이나 시험의 목적에 따라 감수성이 있는 동물 종을 선택하는 것이 필요하다. 통상 두 종류의 적절한 동물 종을 사용하는 것이 필요하다. 만일, 적절한 추가의 동물종이 없거나 독성의 특성이 충분히 규명된 경우, 두 종류의 동물종의 독성 프로파일이 차이가 없다고 판단되는 등 타당한 이유가 있는 경우 한 종류의 동물종의 사용이 타당할 수 있다. 동물의 성별은 일반적으로 암수 모두를 사용하며 한쪽을 생략할 경우 타당성을 제시하여야 한다. 연령 및 군당 크기는 일반적인 시험목적에 고려하여 표준적인 범위에서 적절하게 선택할 수 있다.

2.2.2. 투여경로 및 투여량

투여경로는 임상 적용 시 예정되는 투여방법에 가능한 유사한 형태로 해야 한다. 만일 낮은 생체이용률, 동물종에 따른 투여면적 확보 등의 이유로 투여에 어려움이 있는 경우에는 임상 예정 투여경로 이외의 타당한 경로로 투여하는 것도 가능하다.

투여용량은 일반적으로 **최대무독성용량**(NOAEL : No Observed Adverse Effect Level) 및 **최대내성용량**(MTD : Maximum Tolerated Dose)이 포함되도록 용량단계를 설정한다. 생약 추출물은 다량의 생리학적 비활성 성분이 함유되어 있을 수 있어 고용량 투여에서도 명확한 최대내성용량을 구할 수 없는 경우가 있다. 이 경우 임상 예정 용량, 노출 정도, 최대투여가능용량 등을 고려하여 최고 투여량을 설정하여야 한다.

최고 투여량은 일반적으로 2 g/kg/day까지 투여할 수 있으나, 임상 예정 용량이 이보다 높은 약을 개발할 경우 투여약물의 용해도를 고려한 최대투여가능용량(MFD : Maximum Feasible Dose)의 투여를 고려한다. 지표성분 등을

고려한 독성동태시험이 가능한 경우라면 혈중 농도의 선형성 등을 고려하여 최고 투여량을 설정할 수 있다.

2.3 복합제

복합제(두 개 이상의 생약 또는 추출물을 함유하는 의약품, 품목허가규정 제2조제3호 참조)는 여러 종류의 생약을 혼합추출하거나 각 생약의 추출물을 혼합하여 제조한 것으로 복합제의 제조방법에 따라 사례별로 검토되어야 한다.

신약 성분을 함유한 복합제의 비임상시험 자료는 다른 의약품과 마찬가지로 신약 성분의 독성 및 약리시험을 수행하고 복합제의 제제별 독성시험을 추가하는 것이 원칙이다. 그러나 해당 의약품이 조성 생약을 모두 혼합한 후 추출물을 제조하거나, 생약의 추출물을 혼합하여 제조하는 경우에는 혼합추출물 또는 추출물의 혼합물로서 독성 및 약리시험을 수행하는 것이 더 타당할 수도 있다. 이 경우, 혼합추출물의 독성 및 약리시험 결과 중요한 양성반응에 대하여는 원인 생약과 원인 물질 규명 및 이에 대한 품질관리가 같이 설명되어야 한다.

3. 비임상시험 종류 별 고려사항

비임상시험의 각 시험 종류 별로 시험의 필요성, 시험기간, 시험방법 및 임상시험 단계별로 수행되어야 할 시험의 종류에 대한 원칙 및 결과평가는 의약품의 특성, 적응증, 투여경로, 대상 환자군의 특징을 고려하여 적절히 계획되고 평가되어야 하며 「의약품 비임상시험 가이드라인」에 잘 설명되어 있다. 이 가이드라인에서는 각 시험별로 시험의 필요성, 시험의 방법, 결과평가에 있어서 생약의 특성에 기반을 두어 특별히 고려할 부분을 중심으로 기술한다.

3.1. 독성시험

3.1.1. 단회투여독성시험

단회투여독성시험은 일반적으로 1종은 설치류, 1종은 비설치류(토끼 제외) 2종에서 임상투여경로로 실시한다. 비설치류 동물을 사용하는 경우 토끼를 제외하는 것이 일반적이나 피부 외용제 또는 타당한 근거가 제시되는 경우에는 토끼를 사용할 수 있다. 만일 급성독성의 정보를 반복투여독성시험의 최대내성용량을 정하기 위한 용량증가시험 또는 용량설정시험을 통하여 얻을 수 있다면 반복투여독성시험의 적정용량 설정을 위하여 실시하는 예비시험을 단회투여독성시험으로 인정할 수 있다.

3.1.2. 반복투여독성시험

반복투여독성시험은 동물에서의 독성 발현 용량과 표적장기 확인이 목적으로, 이를 통해 인체 적용시 안전용량과 부작용을 예측할 수 있다. 반복투여독성시험의 경우도 일반적으로 1종은 설치류, 1종은 비설치류(토끼 제외) 2종에서 임상투여경로로 실시한다. 비설치류 동물을 사용하는 경우 토끼를 제외

하는 것이 일반적이나 피부 외용제 또는 타당한 근거가 제시되는 경우에는 토끼를 사용할 수 있다. 반복투여독성시험의 최소 투여기간은 「의약품등의 독성시험기준」 [별표 2]에 따른다.

생약추출물의 반복투여독성시험 시, 동물종(비글개 등)에 따라서 고용량에서 구토를 일으켜 시험물질 노출이 정확하게 이루어지지 않는 경우가 있다. 다른 종의 동물선택 등이 고려될 수 있지만, 이런 경우 분할 투여, 장용캡슐 사용 등 가능한 방법을 강구하여 충분한 노출이 이루어질 수 있도록 해야 한다.

시험동물의 사용을 줄이고 시험을 효율적으로 하기 위해, 가능한 다양한 평가항목이 반복투여독성시험에서 이루어질 수 있도록 할 수 있다(생식독성, 안전성약리 등). 시험약물과의 인과관계를 무시할 수 없는 독성에 대하여는 생약 중 함유 성분 및 유사 계열의 물질에 대한 독성자료를 참고할 수 있다.

3.1.3 유전독성시험

가능한 인체노출 이전에 유전독성 평가가 이루어지는 것이 바람직하다. 「의약품등의 독성시험기준」 [별표 4]에 따르면 아래 표준조합 중 1가지를 선택하여 각 표준조합에 해당하는 유전독성시험을 모두 실시하여야 하며, 시험물질의 특성 및 시험의 실시목적 등을 고려하여 필요하다고 인정되는 경우에는 OECD 유전독성시험기준에서 정한 그 밖의 유전독성시험으로 대체하거나 추가적으로 실시할 수 있다.

「의약품등의 독성시험기준」에 따라 실시해야 하는 유전독성시험은 다음과 같다.

가. 표준조합1

- 1) 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험
- 2) 포유류 배양세포를 이용한 다음 어느 하나의 시험
 - 가) 체외 염색체이상 시험
 - 나) 체외 소핵시험
 - 다) 체외 마우스 림포마 TK 시험
- 3) 설치류 조혈세포를 이용한 다음 어느 하나의 시험
 - 가) 체내 소핵시험
 - 나) 체내 염색체이상시험

나. 표준조합2

- 1) 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험
- 2) 설치류 조혈세포를 이용한 체내 소핵시험
- 3) 체내 코멧시험

일반적으로 품목허가 신청시에는 모든 유전독성시험자료가 제출되어야 하나, 임상시험계획 승인단계에서는 유전독성을 평가하기 위한 전반적 시험 (complete battery tests)들은 제2상 임상시험 시작 전에 완료되어야 한다. 임상 시험단계별 제출자료는 「의약품 임상시험 등 계획 승인에 관한 규정」 (식약처 고시)에 따른다.

유전독성은 발암성 위험에 대해 시험계를 통해 평가하는 것이기 때문에 장기적인 사용경험이나 약물감시 자료로서 평가할 수가 없으며 유전독성에 대한 정보가 문헌자료 등에서 보고되어 있지 않다고 해서 안전하다는 것을 의미하는 것은 아니다. 따라서 경우에 따라 자료제출의약품의 유전독성시험은 규정에서 요구되고 있지 않더라도 각 시험물질의 유전독성 시험자료가 없다면 임상시험 전 최소 복귀돌연변이시험(Ames test)을 실시할 것을 권장한다. 규정에서 요구하지 않는 경우는 복귀돌연변이시험에서 음성이 나온 경우 추가시험은 필요하지 않다. 복귀돌연변이의 결과가 양성인 경우, 시험한 생약 중 유전독성을 일으키는 것으로 알려진 성분이 포함되어 있는가를 평가해야 한다. 만약 이러한 결과가 발표된 문헌자료 등에서 안전성 프로파일이 잘 확립된 성분에 의한 것이라는 것이 명확하게 증명되었을 경우 추가시험은 필요하지 않다(예, quercetin). 그러나, 유전독성과 관련된 함유 성분의 정보가 명확하게 밝혀지지 않았을 경우에는

의약품등의 독성시험기준에 따른 *in vitro* 및 *in vivo* 유전독성시험을 실시하여 유전독성에 대한 종합적인 평가가 필요할 것이다.

생약으로 복귀돌연변이시험을 실시하는 경우 다음과 같은 점에 주의해야 한다.

첫째, 생약의 경우 미생물이 오염된 경우가 있을 수 있으므로 무균성 확보가 중요하다.

둘째, 생약은 정제가 되지 않은 추출물이므로 시험물질 내에 히스티딘이나 히스티딘 전구체가 존재할 수도 있어 이로 인해 위양성(false positive)의 결과가 나타날 수 있다. 양성 판정 시 이러한 가능성을 배제하기 위하여 히스티딘 등 시험물질의 조성을 확인할 필요가 있다.

3.1.4. 생식발생독성시험

각 단계별 생식발생독성시험은 노출될 대상군에 따라서 적절하게 수행되어야 한다. 일반적으로는 반복투여독성시험에서 수컷의 생식기관 및 암컷의 생식기관에 대한 평가가 이루어지며 수컷 및 암컷 수태능 시험 없이 제1상 및 제2상 임상시험을 실시하고 대규모 3상 임상시험 전에 수행할 수 있다. 임신 가능성이 있는 여성을 임상시험에 포함할 경우 일반적으로 배태자발생시험의 실시가 완료되어야 하며, 특정상황(2주간의 단기 임상시험, 여성에서의 발병률이 높은 질환 등)에서는 임신을 방지하기 위한 충분한 예방책과 함께 배태자발생 시험 없이 임상시험을 수행할 수 있다. 비교적 짧은 기간(최대 3개월)의 소규모 2상 임상시험은 예비생식독성자료¹⁾가 있는 경우 임신 예방조치와 함께 임상시험을 수행할 수 있다. 대규모 3상 임상시험 전까지는 최종 생식발생독성시험 결과를 확보하는 것이 바람직하다. 출생전·후 발생 및 모체기능시험은 품목허가 신청 시까지 제출할 수 있다.

1) 이 목적에 유용한 배태자 독성시험은 적절한 용량 수준을 사용하고, 태자의 생존, 체중, 외부와 내부 장기검사를 포함해야 한다. 또한, 그룹당 최소 6마리의 모체를 사용해야 하고, 모체는 기관형성기간 동안 투여를 받아야 한다. 이러한 예비 비임상시험은 자료 수집 기록이 즉시 가능한 높은 품질의 과학적 표준이나 GLP 조건하에서 수행되어야 한다.

3.1.5. 발암성시험

한약(생약) 제제의 품목허가 신청시에 유전독성시험 등에서 발암성이 예측되거나 임상적으로 장기간 사용되는 의약품(임상적으로 대다수 사용례가 6개월을 초과하는 것)에 대해 발암성 시험자료가 요구된다. 시험물질의 독성 프로파일, 적응증 및 치료기간이 발암성 시험의 실시여부 및 실시시기에 영향을 미치며, 임상시험계획 승인단계에서는 대상 환자군에 대한 특별한 우려가 없다면, 일반적으로 발암성시험자료 없이 임상시험을 실시할 수 있다.

반복투여독성시험 및 유전독성시험 결과에서 발암성이 의심되는 경우나, 발암성이 확인 또는 의심되는 물질을 함유한 생약과 동속 식물 등에 대한 과학문헌에 근거하여 실시를 고려한다. 대표적인 발암성 물질인 아리스토토크산(aristolochic acid) 및 이를 함유한 생약(청목향, 마두령)의 경우, 식품의약품안전처장이 안전성·유효성 문제성분으로 지정하여 의약품 품목허가를 제한하고 있다.

3.1.6. 기타 독성시험

국소독성, 면역독성, 항원성, 의존성시험 등 기타 독성시험의 필요성은 다른 의약품과 다르지 않다. 문헌정보를 통하여 한약(생약)제제의 조성 생약 및 함유성분에 관한 알려진 정보가 있을 때는 시험을 고려하여야 한다.

3.1.6.1. 국소독성시험

피부 또는 점막에 투여하거나 접촉할 가능성이 있는 물질의 경우 국소독성시험으로 피부자극시험, 안점막자극시험을 실시한다.

3.1.6.2. 의존성 시험

약리학적으로 중추신경계에 작용하는 하거나 주작용이 말초성이라도

부작용으로서 명백히 중추신경계에 영향을 미치는 성분을 함유한 제제에 대하여 의존성 시험을 실시한다.

3.1.6.3. 항원성 시험

항원성 시험은 전신적으로 투여되는 약물로서 고분자물질 또는 저분자 물질이라 하더라도 합텐으로서 작용할 가능성이 있는 물질을 포함한 제제에 대하여 실시한다. 한약(생약)제제의 경우 추출물의 형태로 다양한 화합물이 함유되었고 모든 성분이 규명되어 있지 않으므로 항원성 시험 대상여부에 대한 판단이 어렵다. 생약에 대한 문헌근거 및 독성시험이나 임상시험 중 항원성과 관련한 이상반응이 발생하는 경우 항원성 시험의 실시를 고려해야 한다.

3.1.6.4. 면역독성시험

면역독성시험은 반복투여독성시험 결과 면역계에 이상이 없는 경우 면제할 수 있다. 반복투여독성시험 결과 면역계에 이상이 있는 경우 면역독성시험을 제출하여야 하며, 임상시험계획서 승인 신청시에는 3상 임상시험 전까지 제출하여야 한다.

3.1.7. 독성동태시험

독성동태시험은 단회투여, 반복투여, 생식독성시험 등 동물시험에서의 결과와의 관련성에 대한 평가로 주로 요구될 수 있다. 이는 치료적 활성성분 또는 독성학적 프로파일과 관련한 성분 등이 규명되었고, 생약 추출물 중 단일 성분으로서의 함량이 비교적 높아서 생체 시료에서 분석가능한 양이 존재할 경우 가능하다.

3.2. 약리시험

3.2.1. 효력시험

효력시험은 심사대상효능을 포함한 효력을 뒷받침하는 약리작용에 관한 시험자료로서 효과 발현의 작용기전이 포함된 자료이다.

비임상시험으로서의 효력시험은 약물이 사람에게 치료적으로 유효한 것을 임상시험을 통해 확증할 가치가 있는지 확인하는 시험이다. 또한 약물이 어떻게 생체에 작용하여 질환을 치료, 예방하는지 확인하고 이를 통해 약물의 임상시험에서의 안전성과 유효성을 예측하기 위하여 연구된 시험자료이며 통상 *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*에서의 시험을 포함한다.

효력시험은 시험모델과 시험방법이 과학기술 발전에 따라 빠르고 다양하게 변하고 있으므로, 개발하는 품목에 적합하도록 설계되어야 한다. 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.

3.2.2. 약리시험

3.2.2.1. 일반약리시험

일반약리시험은 독성시험 및 효력시험, 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험을 제외한 신체 각 부위 및 기능에 미치는 영향에 관한 시험자료 또는 시험방법 및 평가기준 등이 과학적·합리적으로 타당성이 인정되는 자료이며, 안전성약리시험자료로서 갈음할 수 있다. 일반약리시험에는 일반 행동, 중추신경계, 자율신경계, 호흡기계, 순환기계, 소화기계에 미치는 영향 등에 대한 시험이 있으며 필요에 따라 시험항목을 추가 또는 면제할 수 있다.

3.2.2.2. 안전성약리시험

안전성약리시험이란 의약품을 치료용량 범위 또는 그 이상으로 노출시켰을 경우 생리적 기능에 나타날 수 있는 바람직하지 않은 잠재적 약력학적 효과를 평가하기 위한 시험이다. 안전성약리 필수시험이란 심혈관계, 호흡기계 및 중추신경계에 대한 시험을 말하며, 필수시험은 「비임상시험관리기준」에 따라 시험한 자료이어야 한다. 필요에 따라 필수시험에 대한 추적시험이나 추가 시험을 할 수 있다.

안전성약리 필수시험 방법은 다음과 같다

1. 중추신경계에 미치는 영향

운동량, 행동변화, 협조성, 감각/운동 반사반응 및 체온 등의 검사를 한다. 예를 들면, 기능관찰시험(FOB : functional observation battery), 어윈 변형시험(modified Irwin's) 또는 다른 적절한 시험법을 이용할 수 있다.

2. 심혈관계에 미치는 영향

혈압, 심박수 및 심전도 검사를 실시한다. 재분극과 전도이상에 대한 검사를 포함하는 *in vivo*, *in vitro* 및/또는 *ex vivo* 시험이 고려되어야 한다.

3. 호흡기계에 미치는 영향

호흡률과 호흡기능의 척도(예, 일회호흡량(tidal volume) 또는 헤모글로빈의 산소포화도)를 검사하여야 한다. 동물에서의 임상적 관찰은 일반적으로 호흡기능을 검사하는데 적절하지 않으므로, 이들 파라미터는 적절한 방법을 이용하여 정량적으로 측정되어야 한다.

안전성약리시험은 '의약품 안전성약리시험 가이드라인(식품의약품안전처)'을 참고한다. 심실 재분극 지연 가능성의 평가에 대해서는 ICH S7B 가이드라인을 참고한다. *in vivo* 시험에서 시험물질의 농도는 예측되는 인체노출량 및 그 이상을 포함하여야 하나, 구토, 진전, 과민반응 등에 의해 투여범위가 제한될 수 있다. 가능한 충분한 노출에 대한 평가가 이루어질 수 있도록 해야 한다.

3.2.3. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

생약 추출물은 다양한 성분을 함유하고 있고 약효성분도 잘 알려져 있지 않기 때문에, 약동학적 정보를 얻는데 한계가 인정된다. 하지만 해당 생약의 유효 성분, 지표물질, 주요 성분의 혈중 농도를 측정할 수 있다면, 이를 수행하는 것을 적극 권장한다. 이는 약동학 시험은 독성 및 임상시험의 설계와 해석에 매우 유익한 정보를 제공하고, 개발의 효율성을 증가시키기 때문이다. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험자료는 분석방법과 밸리데이션이 포함된 자료를 제출해야 한다.

3.2.4. 약물상호작용 등에 관한 시험

병용가능성이 높은 약물에 대해서는 화학의약품-한약(생약) 제제에 대한 약력학적 및 약동학적 상호작용시험의 실시를 고려해야 한다. 약력학적 상호작용은 두 약물이 서로 유사하거나 반대의 약리학적 효과 또는 이상반응을 나타내는 경우 일어날 수 있으며, 두 약물의 약리학에 대한 정보로 대개 예측이 가능하다. 일반적인 약물상호작용의 예와 마찬가지로 와파린, 디곡신 등 치료역이 좁은 약물을 계속 복용해야 하는 환자라면 약물상호작용의 가능성이 특히 문제가 될 수 있으므로 이에 대한 평가가 필요하다.

대표적인 화학의약품-한약(생약) 제제에 대한 상호작용의 예로 St John's Wort를 들 수 있다. St John's Wort는 간의 Cytochrome P450 (CYP) 효소의 양을 증가시키며, 수송 단백질인 P-glycoprotein에 영향을 주어 와파린, 사이클로스포린 등 여러 가지 약물과의 상호작용이 보고된 바 있다.

약물상호작용에 관한 자료는 확대 임상인 임상 3상 단계에서는 시험 결과를 확보하는 것이 바람직하다. 임상시험 시 약물 상호작용 가능성에 대해선 병용금기 등의 항목으로 관리해야 할 것이다.

4. 비임상시험자료의 종류와 범위

4.1. 품목허가 신청 시 비임상시험자료의 종류와 범위

품목허가 시 비임상시험 자료의 제출범위는 다른 의약품과 마찬가지로 의약품의 특성, 적응증, 투여경로, 대상 환자군의 특징을 고려하여 시험의 종류와 범위가 이루어진다. 한편, 한약(생약)제제는 전통적 사용에 기반한 인체안전성에 관한 정보와 풍부한 문헌자료를 통하여 안전성을 뒷받침할 수 있는 부분이 있어 각 시험의 필요성, 시험방법, 결과평가에 있어서 고려되고 있다.

일반적으로 한약(생약)제제의 비임상시험의 필요성과 시험의 범위는 다음 요인들을 고려하여 결정된다.

- 기허가 의약품
 - 구성 생약
 - 조성, 제조방법 등의 차이
 - 투여경로, 함량, 용법용량, 적응증 등의 차이
- 전통적인 사용례
 - 구성 생약의 사용례(공정서, 한약서 등)
 - 전통적인 사용례와의 차이(투여경로, 포제, 제조방법 등)
- 안전성 정보
 - 생약 및 그 함유 성분의 안전성, 중독성, 오남용 정보
 - 의약품의 사용현황 및 안전성 정보

신청 의약품이 광범위한 사용 경험과 안전성에 대한 축적된 정보를 가지고 있어 약효와 안전성에 관한 과학적인 충분한 근거가 있다고 판단되는 경우, 관련된 자료는 시험대상자 및 환자의 안전성과 관련된 모든 측면에 대해서 적절한 문헌이나 참고자료들이 제시되어야 한다. 이들 자료는 각 국의 공정서, 허가사항, 한의학·약학 등 관련 서적과 더불어 과학문헌에 대한 포괄적인 문헌조사와 전자데이터베이스(Medline, Toxline, TOMES, RTEC, TradiMed, PMC, SCOPUS,

EMBASE, CINAHL, DOAJ, WoS, KCI, OAK, KPubS 등)를 통한 연구조사를 포함한다. 연구조사 전략과 조사 결과는 문서로 남겨놓을 것을 권장한다. 인체 사용경험은 인구학적 특성과 사용기간 등을 고려하여 평가하며, 과학적 데이터베이스 검색 자료를 바탕으로 개발하는 품목의 임상시험 목적에 적합한지 여부를 평가할 수 있을 것이다.

4.1.1. 전통적 사용경험이 인정되는 의약품

전통적 사용경험이 인정되는 의약품은 품목허가규정 제2조제14호에 해당하는 한약서(동의보감, 방약합편, 향약집성방, 경약전서, 의학입문, 제중신편, 광제비급, 동의수세보원, 본초강목, 한약조제지침서)에 수재된 처방 근거에 따라 제조된 한약제제가 해당된다. 이러한 처방에 해당하는 의약품은 전통적 사용경험과 문헌에 근거하여 인체에서의 안전성이 인정되며, 품목허가 시 비임상 독성·약리시험이 요구되지 않는다.

다만, 이러한 처방에 해당하는 의약품도 동 규정 제24조제2항제10호에 해당하는 경우[「대한민국약전(KP)」, 「대한민국약전외한약(생약)규격집(KHP)」 이외의 한약을 사용하는 경우, 새로운 방법으로 가공하는 생약을 포함하는 경우, 정제수, 에탄올, 주정 이외의 용매로 추출하는 경우, 심각한 이상사례가 우려되는 경우(부자탕, 대승기탕, 온백원 등)]에는 독성 및 약리자료에 대한 검토 및 추가의 비임상자료가 요구될 수 있다. 또한, 한약제제로서 한약서 처방의 가감방 제제, 기타 한약서 외의 문헌을 근거로 한 제제도 신청하는 의약품의 처방 근거에 대한 문헌자료와 함께 사안에 따라 독성 및 약리자료가 요구될 수 있다.

이 경우 비임상자료의 필요성과 범위는 다음 사항들이 종합적으로 고려되어야 할 것이다.

○ 신청 의약품 중 구성 생약의 안전성

- 기허가 의약품에서의 사용 여부
- 인체 사용 경험(식품 등)
- 사용례에 대한 문헌적 근거(한약서 처방)

- 사용실적(수입실적, 생산실적, 처방례 등)
- 생약 및 그 함유 성분의 안전성 정보
- 전통적인 사용과 관련한 용도, 투여방법, 용법 · 용량 등
- 조성(처방)의 안전성
 - 신청한 조성의 사용현황 및 실적
 - 기허가 또는 한약서 근거와의 차이(조성, 제조방법, 투여경로, 용법 · 용량)
 - 안전성 정보(허가사항 및 문헌정보)

4.1.2. 새로 개발되는 의약품

전통적 사용경험이 인정된 의약품 외의 한약(생약)제제는 다른 의약품과 마찬가지로 신약 여부 또는 기허가 의약품으로부터 변경된 사항에 따라 필요한 비임상시험의 종류가 결정된다. 한약(생약)제제 중 신약 또는 자료제출의약품의 비임상시험 자료제출 범위는 품목허가규정의 “별표 1 한약(생약)제제의 제출자료”에 기술되어 있다.

한약(생약)제제는 동일한 생약을 사용하여도 제조방법에 따라 그 추출물의 구성성분이 달라지므로, 안전성 · 유효성의 본질적인 차이가 생긴다는 점에 주목하여야 한다. 이 점은 한약(생약)제제의 비임상시험 자료 제출범위가 결정되는 주요한 사유가 된다.

4.1.2.1. 신약

신약은 사용례가 없는(허가되지 아니한) 본질조성 또는 기원이 새로운 생약으로 이루어진 단일제, 복합제가 해당된다.

신약의 비임상 안전성 평가는 가능한 모든 면에서 이루어져야 한다. 의약품의 특성과 적응증, 투여방법에 따라서 요구되는 비임상시험 자료를 모두 제출하여야 하는 것이 원칙이다.

4.1.2.2. 자료제출의약품

4.1.2.2.1. 처방근거가 없는 전문의약품에 해당하는 주사제, 경피흡수제

“처방근거가 없는 전문의약품에 해당되는 주사제, 경피흡수제”는 대한민국약전, 공정서, 한약서, 대한민국약전외한약(생약)규격집에 수재된 한약(생약) 또는 이들로 구성된 생약제제 중 처방근거가 없는 전문의약품에 해당되는 주사제, 경피흡수제에 해당하며, 신약과 동일한 수준의 비임상자료 제출이 요구된다.

4.1.2.2.2. 새로운 조성 및 새로운 규격의 의약품

가. 새로운 조성의 의약품

새로운 조성의 의약품이란 기허가 의약품과 동일한 원료의약품을 사용하나, 조성이 변경된(복합제 → 단일제, 단일제 또는 복합제 → 복합제) 의약품을 말한다. 품목허가규정의 “별표 1 한약(생약) 제제의 제출자료” II. 자료제출의약품의 2의 ‘가. 복합제의 주성분으로 사용(허가)되는 생약의 단일제’, ‘나. 새로운 조성(함량만 증가한 경우 제외)의 복합제’가 이에 해당한다. 가 및 나.의 경우는 새로운 조성으로서 규격이 동일한 경우이다.

규격이 동일한 새로운 조성의 의약품의 경우 복합제에서 단일제를 개발하는 경우 단회투여, 반복투여 독성시험이 면제된다. 그러나, 복합제 또는 단일제에서 복합제를 개발하는 경우 「의약품등의 독성시험기준」 “별표 12 복합제의 제제별 독성시험”에 따라 1종의 동물에서 신청 의약품의 특성에 적합한 독성시험자료를 제출하여야 한다.

나. 새로운 규격의 의약품

품목허가규정 “별표 1 한약(생약)제제의 제출자료” II. 자료제출의약품의

2의 '다. 기원생약 등의 사용례가 있으나 규격이 새로운 생약(추출물 등)의 단일제 또는 복합제'가 이에 해당한다.

의약품의 규격이 새롭다는 것은 동일한 생약을 사용하여도 추출 등의 제조 방법이 달라져 의약품의 본질조성이 변화한 의약품을 말하며, 이는 의약품의 안전성 측면에서 추가로 고려해야 할 사안이 생김을 의미한다. 규격에 가장 큰 변화를 가져오는 사항은 제조방법 중 추출 및 분획용매의 종류(물, 에탄올, 유기용매 등)와 농도가 있으며, 그 외에도 공정조건(추출온도와 시간 등)과 추가공정에 따라 달라질 수 있다.

새로운 규격의 의약품은 제조방법의 변경에 따라 추출물 중의 구성성분의 조성과 함량 등을 비교함으로써 검토되어야 한다. 비임상시험 제출자료의 종류와 범위는 개발하는 의약품이 기허가 의약품 및 전통적인 사용경험과 본질조성이 얼마나 변경되고 이에 따른 잠재적인 안전성 우려 여부의 측면에서 고려된다.

새로 개발되는 한약(생약)제제는 일반적으로 기허가 의약품과 조성과 규격 모두 새로운 경우가 대부분이다. 이 경우 일반적인 조성이 새로운 의약품에 따라 적용하는데 제한이 있으며, 다음과 같이 제조방법 등에 따라 비임상시험 자료의 종류가 결정된다.

만일 물 추출물로서 기허가 의약품이 있는 생약을 사용하여 물 또는 30% 이하까지의 에탄올로 단순 추출하여 제조한 경구용 의약품은 규격이 다른 경우에도 안전성·유효성 측면에서 기허가 의약품과 유사동등한 범위로 인정되어 새로운 조성의 의약품과 동일한 시험자료가 요구된다. 그러나 30%를 초과하는 농도의 에탄올로 추출한 경우에는 적절한 1종에서의 단회 및 반복투여독성시험자료를 제출할 수 있으며, 유전독성, 생식발생독성자료 등이 추가되어야 한다. 이 경우 반복투여 독성시험의 투여기간은 신약과 동일하게 「의약품등의 독성시험기준」[별표2]에 타당한 최소 투여기간의 자료를 제출하여야 한다. 그러나, 안전성 우려가 있는 생약을 사용하거나, 물 또는 에탄올 이외의 용매를 사용하여 추출 또는 분획하는 경우, 화학적 처리 등으로 본질조성을 변경시키는 경우에는 독성 면에서 새로운 평가가 요구되므로 설치류와 비설치류 2종에서 단회, 반복투여독성시험자료, 유전독성, 생식발생독성자료 등이 요구된다.

아울러, 품목허가규정 “별표 1 한약(생약)제제의 제출자료” II. 자료제출의약

품의 2의 '라. 「대한민국약전(KP)」, 「대한민국약전외한약(생약)규격집(KHP) 및 공정서에 수재되어 있으나 완제의약품에 사용례가 없는 생약의 단일제 또는 복합제'에 해당하는 경우에는 완제의약품의 사용례가 없더라도 기원생약등의 사용례가 있는 것으로 간주하여 '다. 기원생약 등의 사용례가 있으나 규격이 새로운 생약(추출물 등)의 단일제 또는 복합제'와 동일하게 적용한다.

표 1에서 새로운 조성 및 규격의 의약품에 대하여 독성 및 약리시험의 범위를 요약하여 나타내었다.

4.1.2.2.3. 새로운 투여경로의 의약품

한약(생약)제제는 대부분 경구용 또는 외용(피부적용)으로 사용되어 왔으며, 기타 투여경로는 대부분 전통적 사용경험이 고려될 만한 근거가 부족하다. 특히, 주사(정맥, 피하 등)제로 개발되는 경우에는 신약과 동일한 수준의 비임상 시험 자료가 요구된다. 이것은 기지 또는 미지의 다양한 화합물을 함유한 추출물을 주사투여 시 체내에 흡수 및 작용하는 성분의 양상이 경구투여 시와 완전히 다를 것이므로 경구투여 자료로부터 주사 시의 안전성 여부를 예측하기 곤란하기 때문이다. 경피흡수제로 개발되는 경우에도 주사제와 동일한 수준의 자료가 요구된다. 그 외 다른 투여경로의 변경에 대해서는 다른 의약품에서와 동일한 수준의 자료가 요구된다. 구체적인 자료범위는 품목허가규정의 “별표 1 한약(생약)제제의 제출자료”를 참고한다.

[표 1] 새로운 조성, 새로운 규격 의약품의 독성 및 약리시험자료

※ 제제의 특성에 따라 추가적인 독성 및 약리자료가 요구될 수 있음

구분		단회, 반복독성 면제	적절한 1종에서 단회, 반복독성	2종에서 단회, 반복독성	유전독성	생식발생 독성	일반약리 또는 안전성 약리
새로운 조성 의약품	단일제	○ 새로운 조성 단일제로서 기허가 복합제의 주성분 과 동일한 인정범위의 규 격에 해당하는 경우 ○ 물 추출물로서의 사용근거가 있는 생약으로 30% 이하의 에 탄올로 단순 추출하는 경우* *			×	×	×
	복합제 *		○ 구성 생약의 규격이 모두 기허가 의약품의 주성분과 동일한 인정 범위의 규격에 해당하는 경우 ○ 구성생약이 모두 물 추출물로서의 사용근거가 있으며 30% 이하의 에탄올로 단순 추출하는 경우* *				
새로운 규격 의약품 (단일제, 복합제)			○ 구성생약이 모두 경구투여 근 거가 있으며 30%를 초과하는 에탄올 및 주정을 사용하여 추 출하는 경우 ○ 기타 기허가의약품과 제조방 법, 용법용량, 투여경로 등을 고려하여 노출이 감소됨을 인 정할 수 있는 경우 (예. 경구투여 근거가 있는 생 약을 사용하여 외용제로 개발 하는 경우)	○ 안전성 우려가 있는 생 약을 사용한 경우 ○ 물 또는 에탄올 이외의 용매를 사용하여 추출 또는 분획하는 경우 ○ 화학적 처리 등으로 본질 조성을 변경시키는 경우	○	○	○

* 복합제의 독성시험 기준에 따른 1종의 3개월 반복투여독성시험 가능

** 분류상 새로운 조성 및 새로운 규격의약품에 속하나, 안전성·유효성 측면에서 기허가 의약품과 유사동등한 범위로 인정

4.2. 개발단계별 비임상시험자료 제출 시점

의약품 개발과정 중 비임상시험은 임상시험을 시기적절하게 수행하도록 돕고 과학적·윤리적으로 적절한 연구가 되도록 잘 계획되고 설계되어야 한다. 품목허가 신청 시에는 해당 품목에 대한 모든 자료를 제출할 것이 요구되지만, 아직 개발이 끝나지 않은 임상시험계획승인 신청 단계에서는 시험대상자의 안전이 고려되는 범위 내에서 임상시험 단계별로 순차적으로 비임상시험 자료를 제출할 수 있다. 임상시험단계별로 제출되는 비임상시험 자료는 3. 비임상시험 종류별 고려사항에서 시험 종류별로 제시되었으며, 표 2와 같이 정리할 수 있다.

4.2.1. 1상 및 2상 임상시험

인체에 사용경험이 없는 신물질(new molecular entity) 의약품의 경우, 의약품 개발 시 인체에서의 안전성을 확보할 수 있도록 충분한 시험자료가 제시되어야 하는 것이 일반적이다. 반면, 생약유래의 의약품은 신약인 경우에도 개발의약품에 대한 광범위한 사용경험과 안전성에 관한 축적된 정보를 갖고 있을 수 있다. 만일, 개발 의약품이 안전성에 관한 경험적인 또는 과학적인 근거가 충분하여 시험대상자의 안전을 확보하고 과학적이고 윤리적인 임상시험의 수행을 뒷받침할 수 있다면 임상시험의 진입과 진행에 비임상시험의 일부가 필수적으로 요구되지 않을 수 있을 것이다.

만일 인체에서의 사용경험과 안전성 정보를 바탕으로 신청 임상시험에서 안전성에 대한 우려가 없다는 충분한 자료가 있는 경우 개발단계별 제출자료를 일부 연기하고 초기 단계의 임상시험(1상, 2상)을 적절히 수행할 수 있다고 본다. 2상 임상시험에서 유효성이 확인되면 의약품 개발의 지속 여부를 결정할 수 있을 것이다.

이에 대하여는 다음 사항들이 고려되어야 한다.

- 개발의약품의 사용 또는 시판 현황
- 개발의약품과 관련된 독성시험자료

- 개발의약품의 생약 및 성분과 관련된 부작용 등의 안전성 정보
- 사용근거 및 문헌과 개발의약품의 차이(조성, 제조방법, 투여경로, 용법·용량의 동등성)
- 임상시험 수행과 관련된 독성학적 정보의 확보 필요성

예를 들면 국내에서 식품으로의 광범위한 섭취가 인정되는 생약(곡류, 과일, 야채, 해초 등)으로부터 의약품을 개발하는 경우는 사용 근거와 개발의약품과의 차이에 따라 비임상시험자료 없이 초기 임상시험에 진입할 수 있을 것으로 본다. 그러나 개발하는 의약품의 사용경험과 안전성 정보가 알려지지 않았거나 안전성과 관련된 논란이 있는 경우, 알려진 정보가 해당 의약품의 자료로서 불충분한 경우(문헌정보에서 제시된 의약품과 개발하는 의약품 간의 품질의 차이, 자료의 시험방법 및 결과 평가의 과학적 적합성 등), 또는 사용경험에서 벗어난 새로운 의약품을 개발하는 경우에는 사안에 따라 인체 사용에서의 안전성을 확보할 수 있는 비임상시험 자료 제출이 요구된다. 이 경우 단계별 임상시험 전에 필요한 비임상시험을 통하여 독성을 평가하고 안전한 용량범위, 인체에서의 잠재적 이상반응을 모니터링 하는 방법을 확립하여야 할 것이다.

또한, 개발하는 의약품과 관련된 사용경험과 적절한 독성시험자료로부터 단기간소규모 임상시험 수행에 안전성 우려가 적다고 인정되는 경우 일부 독성시험을 실시하고 이를 근거로 나머지 자료의 제출을 연기할 수 있다. 예를 들면, 두 종의 반복투여독성시험자료가 필요한 경우 개발의약품의 1종 동물의 독성 프로파일과 개발의약품의 사용경험과 안전성 정보를 종합하여 임상시험 시작 전 종간 민감성에 근거한 추가의 독성 규명이 필수적이지 않다고 판단되면 추가의 독성시험은 다음 단계의 임상까지 연기할 수 있다.

다만, 임상자료의 제출 연기 및 면제에 대해 개발하고자하는 의약품의 특징, 관련 근거자료에 따라 개별적인 판단이 요구되므로, 식품의약품안전처에 방문 상담 또는 사전검토를 통해 제출여부를 확인하는 것이 필요할 것이다.

4.2.2. 3상 임상시험

일반적으로 3상 임상시험 전에는 일부 시험자료(발암성, 출생전후 발생 및 모체기능시험)를 제외하고는 관련된 비임상자료를 모두 제출하여야 한다. 품목허가신청 시에는 표준적인 독성시험자료를 제출하고 시험의 결과를 보완할 필요가 있다.

[표 2] 임상단계별 비임상시험 자료 제출 범위

단계	시험의 종류
1상, 2상	<ul style="list-style-type: none"> · 단회투여독성시험 · 반복투여독성시험(투여기간은 임상시험 기간에 따름) · 유전독성시험 · 생식발생독성시험(배태자 발생시험)* · 일반약리 또는 안전성약리시험(필수 시험) · 흡수 · 분포 · 대사 · 배설 시험
3상	<ul style="list-style-type: none"> · 반복투여독성시험(투여기간은 임상시험 기간에 따름) · 생식발생독성시험(수태능 및 초기배발생시험, 배·태자발생시험) · 면역독성시험(필요한 경우) · 약물상호작용시험(가능한 경우)
품목허가 신청	<ul style="list-style-type: none"> · 반복투여독성시험(투여기간은 사용예정 기간에 따름) · 생식발생독성시험(출생전·후 발생 및 모체기능시험) · 발암성시험(필요한 경우)

* 임신가능성이 있는 여성을 포함할 경우

5. 참고문헌

- 1) 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 (식품의약품안전처고시)
- 2) 「의약품등의 독성시험기준」 (식품의약품안전처고시)
- 3) 「의약품등의 약리시험기준」 (식품의약품안전처고시)
- 4) 「비임상시험관리기준」 (식품의약품안전처고시)
- 5) 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 (식품의약품안전처고시)
- 6) 의약품 비임상시험 가이드라인(식품의약품안전처)
- 7) Botanical Drug Development Guidance for Industry (FDA)
- 8) Guideline on Non-Clinical Documentation for Herbal Medicinal Products in Applications For Marketing Authorisation (Bibliographical and Mixed Applications) and in Applications for Simplified Registration (EMA/HMPC/32116/2005)
- 9) Guideline on the Assessment of genotoxicity of Herbal Substances/Preparations (EMA/HMPC/107079/2007)
- 10) General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine (WHO/EDM/TRM/2000.1)
- 11) 의약품 안전성 약리시험 가이드라인(식품의약품안전처)
- 12) The Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals S7B (ICH)

한약(생약)제제 비임상시험 가이드라인(민원안내서)

발 행 일 2023월 9월

발 행 인 식품의약품안전평가원장 박윤주

편집위원장 바이오생약심사부장 최영주

편 집 위 원 강인호, 석지현, 박성환, 이재준, 최지영, 윤정아, 최은영, 전미나

발 행 처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생약제제과
