

천연물의약품 비임상자료 가이드라인

2011. 10.

본 가이드라인은 현재까지의 경험과 과학적 사실에 근거한 것이므로 새로운 과학적 근거가 있을 경우 언제든지 개정될 수 있으며 이러한 사항이 있을 경우 식품의약품안전청에 의견을 제시하여 주시기 바랍니다.

또한 이 지침은 법적인 책임을 가지지 않으며 단지 천연물의약품의 비임상시험에 대한 식품의약품안전청의 최근 입장을 기술하고 있는 것으로서 법적으로 요구하고 있는 사항은 아니며 단지 권고사항입니다. 이 지침에서 사용하는 용어는 제안한다거나 권고한다는 것을 의미하며 반드시 요구하는 것은 아닙니다.

※ 본 지침에 대한 의견이 있을 경우 식품의약품안전청 바이오생약국
바이오생약심사부 생약제제과로 문의하시기 바랍니다.

- 전화 043-719-3551~62
- 팩스 043-719-3550

발간사

전 세계적으로 시장에 진입하는 신약 수가 크게 감소하면서 새로운 신약개발 파이프라인이 필요하게 되었으며, 특히 천연물 중 식물 소재가 중요한 신약개발 자원으로 부상하고 있습니다. 우리나라에서도 전통의약의 활용을 촉진하기 위하여 「천연물신약연구촉진법(2001)」 및 「한약의약품(2004)」을 제정하고, 천연물과 전통약물을 이용한 신약개발에 노력하고 있으며 최근 천연물의약품의 임상연구가 활발해지고 있는 추세입니다.

천연물의약품은 전통적인 사용경험을 바탕으로 인체에서의 안전성이 밝혀져 왔습니다. 그러나 천연물의약품은 다양한 화합물을 함유하고 있으며 각 화합물의 생리활성과 상관관계가 규명되지 않은 것이 대부분이어서 함유 성분에 대한 정보의 한계가 있으며 드러나지 않은 잠재적 위험성이 있습니다. 이러한 특성은 천연물의약품의 개발 시 비임상자료를 준비함에 있어 특별히 고려하여야 할 사안이 됩니다.

식약청에서는 천연물의약품 개발부터 허가까지 단계 별 필요한 정보와 가이드라인을 제공하는 일을 지속적으로 추진하고 있습니다. 이번에 천연물의약품의 특성에 기반을 두어 ‘천연물의약품의 비임상자료 가이드라인’을 발간하니 많은 활용을 부탁드립니다.

2011 년 10 월

바이오생약심사부장 손 여 원

- 목 차 -

1. 서론	5
1.1. 목적	5
1.2. 적용 범위	5
1.3. 법적 근거	6
2. 천연물의약품의 비임상시험 평가 원칙	6
2.1. 일반사항	7
2.2. 전통적 사용경험이 인정되는 천연물의약품	8
2.3. 새로 개발되는 천연물의약품	9
2.3.1. 신약	9
2.3.2. 조성이 새로운 의약품	10
2.3.3. 규격이 새로운 의약품	10
2.3.4. 새로운 투여경로의 의약품	11
3. 천연물의약품 비임상시험 시 일반적 고려사항	12
3.1. 규제적 측면	12
3.2. 품질관리 측면	12
3.3. 복합제에 대한 고려	13
4. 비임상시험 종류 별 고려사항	14
4.1. 일반독성시험(단회 및 반복투여독성)	14
4.2. 유전독성시험	15
4.3. 생식발생독성시험	16
4.4. 발암성시험 및 기타 독성시험	17
4.5. 안전성약리시험	18
4.6. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 등	18
5. 임상시험계획 및 품목허가신청 시 비임상시험 자료 제출시점 ..	19
6. 참고문헌	21
<부록1> 새로운 조성 및 새로운 규격 의약품의 독성시험자료	22
<부록2> 안전성 우려가 있는 생약	23

1. 서론

의약품 개발을 최적화하고 촉진시키는 한편 피험자 보호와 환자에서의 안전한 사용을 보장할 수 있도록, 의약품의 개발 및 허가 시 요구되는 비임상시험은 모든 측면에서 평가되어야 한다. 이러한 비임상시험의 필요성과 안전성 평가기준은 천연물의약품에도 동일하게 적용되어야 할 것이다.

천연물의약품은 수 세기에 걸쳐 다양한 형태로 폭 넓게 사용되어 왔으며, 사용경험을 바탕으로 인체에서의 안전성과 유효성이 밝혀져 왔다. 더불어 약의 사용과 관련된 방대한 자료와 비임상 안전성과 관련한 과학적 정보도 축적되었다. 그러나 천연물의약품은 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.

본 지침은 의약품의 개발 시 천연물의약품의 특성에 적절한 비임상자료를 준비함에 있어, 제출 자료의 범위와 시험 시 고려할 사항에 대하여 체계적으로 제공하기 위하여 기술되었다.

1.1. 목적

이 지침은 천연물의약품 개발과정에서 임상시험 및 품목허가를 뒷받침하기 위한 비임상자료의 요건과 비임상시험에 대한 권고사항을 제공함으로써, 천연물의약품 개발 촉진과 함께 동물실험의 불필요한 반복을 피하면서 사람에서의 안전한 사용을 도모하고자 한다.

1.2. 적용 범위

이 지침은 생약 또는 생약의 추출·분획물을 주성분으로 하는 의약품인 한약(생약)제제에 대하여 적용한다. 그러나 천연물을 기원으로 하되 특정 성분만을 추출·정제하여 제제화한 것은 본 지침을 적용하지 않는다.

1.3. 법적근거

이 지침은 약사법 및 같은 법 시행규칙에 따른 의약품 품목허가 또는 임상시험계획 승인 신청 시 제출하는 독성 및 약리 등 비임상시험 자료에 대한 것으로, 식품의약품안전청 고시인 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(이하, ‘품목허가규정’이라 한다.), 「의약품 임상시험계획 승인 지침」 및 「의약품등의 독성시험기준」을 따른다.

본 지침은 2010년 10월 발간한 “생약·한약제제 비임상시험 자료 제출기준(생약제제과)”을 대체한다. 또한 “의약품의 임상시험 수행과 품목허가를 위한 비임상 안전성시험에 대한 심사지침¹⁾”과 함께 검토되어야 한다.

아울러, 특정한 천연물의약품 개발에 대해 더 자세한 권고를 받고자 하는 신청자는 임상시험계획 승인 신청 전에 식약청 담당부서와 사전 상의를 권장한다.

2. 천연물의약품의 비임상시험 평가 원칙

2.1. 일반사항

인체에 사용경험이 없는 신물질(new molecular entity) 의약품의 경우, 의

1) “의약품의 임상시험 수행과 품목허가를 위한 비임상 안전성시험에 대한 심사지침”은 ICH M3(R2) 가이드라인에 기초하고 있으며 2011년내 최종본이 발간될 예정이다.

약품 개발·허가 시 필요한 비임상시험 자료의 범위 및 평가는 인체에서의 안전성을 확보할 수 있는 충분한 시험자료가 제시되어야 하며 독성정보에 비임상시험이 요구되는 것이 일반적이다.

이와 반대로 천연물의약품은 전통적인 사용경험과 문헌적 고찰을 바탕으로 새로운 의약품을 탐색하는 개발과정의 특징을 지닌다. 따라서 개발하는 의약품에 대하여 광범위한 사용경험과 안전성에 관한 축적된 정보를 갖고 있을 수 있다. 만일 약효와 안전성에 관한 과학적인 근거가 충분하다면 비임상시험의 많은 부분이 요구되지 않고 임상시험에 진입할 수 있을 것이다.

그러나 개발하는 의약품의 사용경험과 안전성 정보가 알려지지 않았거나, 알려진 정보가 해당 의약품의 자료로서 불충분한 경우(문헌정보에서 제시된 의약품과 개발하는 의약품 간의 품질의 차이, 시험방법 및 결과 평가의 과학적 적합성 등), 안전성과 관련된 논란이 있는 경우, 또는 전통적인 사용경험에서 벗어난 새로운 의약품을 개발하는 경우에는 사안에 따라 인체 사용에서의 안전성을 확보할 수 있는 비임상시험 자료 제출이 요구된다.

천연물의약품의 품목허가 및 임상시험계획 승인을 위한 비임상시험 자료의 제출범위와 평가에는 다음 사항들이 종합적으로 고려된다.

- 1) 신청 의약품의 생약
 - 인체 사용경험(사용 기간, 범위 등)
 - 생약 및 그 함유 성분의 안전성 정보
 - 투여방법, 용법·용량의 범위
- 2) 동일한 생약을 사용한 기허가 의약품과의 비교
 - 제조방법, 투여경로, 용법·용량
 - 기허가의약품의 사용 현황 및 안전성 정보(허가사항 및 문헌정보)
- 3) 신청 의약품의 사용 현황
 - 임상 및 시판 사용 현황(사용 기간, 범위, 사용실적 등)

·안전성, 중독성, 오남용 등에 대한 정보

개발하려는 의약품이 광범위한 사용 경험과 안전성에 대한 축적된 정보를 가지고 있어 약효와 안전성에 관한 과학적인 충분한 근거가 있다고 판단되는 경우, 관련된 자료는 피험자 및 환자의 안전성과 관련된 모든 측면에 대해서 적절한 문헌이나 문헌적 고찰에 대한 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, 한약재평가사업단 DB 등)를 통한 연구 조사를 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 적합한 지 여부를 평가할 수 있다.

2.2. 전통적 사용경험이 인정되는 천연물의약품

전통적 사용경험이 인정되는 천연물의약품은 품목허가규정 제2조제15호에 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 사용경험에 따라 인체에서의 안전성이 인정되며, 품목허가 시 비임상 독성·약리시험이 요구되지 않는다. 다만, 이러한 처방에 해당하는 의약품도 동 규정 제24조제2항제10호에 해당하는 경우[대한민국약전(KP), 대한약전외한약규격집(KHP) 이외의 한약을 사용하는 경우, 정제수, 에탄올, 주정 이외의 용매로 추출하는 경우, 심각한 부작용이 우려되는 경우(부자탕, 대승기탕, 온백원 등)]에는 비임상 안전성에 대한 검토 및 추가의 독성자료가 요구될 수 있다. 또한, 한약제제로서 한약서 처방의 가감방 제제, 기타 한약서 외의 문헌을 근거로 한 제제, 한약서 처방 중의 한약의 가공방법이

바뀐 제제도 신청하는 의약품의 사용경험에 대한 문헌자료와 함께 사안에 따라 독성자료가 요구될 수 있다.

2.3. 새로 개발되는 천연물의약품

전통적 사용경험이 인정된 한약제제 외의 천연물의약품은 다른 의약품과 마찬가지로 신약 여부 또는 기허가 의약품으로부터 변경된 사항에 따라 필요한 비임상시험의 종류가 결정된다. 천연물의약품 중 신약 또는 자료제출 의약품의 비임상시험 자료제출 범위는 품목허가규정의 “별표 1 한약 생약 제제의 제출자료”에 기술되어 있다.

천연물의약품은 동일한 생약을 사용하여도 제조방법에 따라 그 추출물의 구성성분이 달라지므로, 안전성·유효성의 본질적인 차이가 생긴다는 점에 주목하여야 한다. 이 점은 천연물의약품이 생약의 풍부한 사용경험 또는 다른 기허가 의약품과의 유사한 점과 다른 점을 바탕으로 비임상시험 자료의 제출범위가 결정되는 주요한 사유가 된다.

2.3.1. 신약

천연물의약품 신약은 사용례가 없는(허가되지 아니한) 본질조성 또는 기원이 새로운 생약으로 이루어진 단일제, 복합제 및 처방근거가 없는 주사제, 경피흡수제 등의 전문의약품에 해당된다. 신약의 비임상 안전성 평가는 가능한 모든 면에서 이루어져야 한다. 의약품의 특성과 적응증, 투여방법에 따라서 요구되는 비임상시험 자료를 제출하여야 하는 것이 원칙이다. 만일, 해당 의약품의 전통적 사용경험과 입증된 안전성에 근거하여 전부 또는 일부 자료를 면제받고자 할 경우는 개발하는 의약품과 동일한 품목에 대한 자료와 문헌으로 입증하여야 한다.

2.3.2. 조성이 새로운 의약품

조성이 새로운 의약품이란 기허가 의약품과 동일한 원료의약품을 사용하나, 조성이 변경된(복합제 → 단일제, 단일제 또는 복합제 → 복합제) 의약품을 말한다. 조성이 새로운 의약품의 비임상시험 자료는 화학의약품과 동일한 범위로 요구되며, 2종 이상의 기허가 생약을 사용한 새로운 조성의 복합제 독성시험에 대하여 「의약품 등의 독성시험 기준」 제4조에 적합한 자료를 제출하여야 한다. 천연물의약품의 경우, 물추출물로서 기허가 의약품이 있는 생약을 사용하여 물 또는 30% 이하까지의 에탄올로 단순 추출하여 제조한 경구용 의약품에 대하여도 안전성 측면에서 기허가 의약품과 동일한 범위의 규격으로 인정된다.

2.3.3. 규격이 새로운 의약품

천연물의약품의 규격이 새롭다는 것은 동일한 생약을 사용하여도 포제 또는 추출 등의 제조방법이 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.

규격이 새로운 의약품은 제조방법의 변경에 따라 추출물 중의 구성성분의 종류와 함량 등을 비교함으로써 검토되어야 한다. 비임상시험 제출자료의 종류와 범위는 개발하는 의약품이 전통적인 사용경험과 기허가 의약품의 규격과 비교하여서 의약품의 본질조성이 얼마나 변경되고 이에 따라 잠재적인 안전성 우려가 있는 지 측면에서 고려된다. 구체적인 자료의 종류와 시험범위는 사례별로 검토되어야 하나, 주로 추출용매의 종류와 농도를 중심으로 결정된다.

새로 개발되는 천연물의약품은 일반적으로 기허가 의약품과 조성과 규격 모두 새로운 경우가 대부분이다. 이 경우 일반적인 조성이 새로운 의약품에 따라 적용하는데 제한이 있으며, 다음과 같이 조성 중의 생약과 제조방법 등에 따라 비임상시험 자료의 종류가 결정된다.

- 조성 생약의 사용경험(공정서 수재 여부)
- 조성 생약(구성 성분을 포함)의 안전성 우려 여부
- 조성 생약의 용법·용량 범위
- 제조방법(추출 및 분획 용매 및 농도, 추가 공정 등)

의약품의 종류에 따라 제출자료의 범위는 <부록 1> “새로운 조성 및 새로운 규격 의약품의 독성시험자료”에 제시하였다. 또한, 안전성 문제가 제기된 생약의 정보는 <부록 2>에서 참고할 수 있다.

2.3.4. 새로운 투여경로의 의약품

천연물의약품은 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 비임상시험 자료가 요구된다. 이것은 기지 또는 미지의 다양한 화합물을 함유한 천연물의약품을 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.

3. 천연물의약품 비임상시험 시 일반적 고려사항

3.1 규제적 측면

천연물의약품 품목허가를 위한 독성 및 안전성약리시험은 화학의약품과 마찬가지로 식품의약품안전청 고시 「비임상시험관리기준」에 의하여 시험하여야 하며, 독성시험은 「의약품등의 독성시험기준」에 적합하여야 한다.

천연물의약품의 비임상시험 자료를 제출할 때에는, 사용한 시험물질의 시험성적서를 첨부하고, 제조배치에 대한 원료 생약의 기원, 산지, 구입처, 규격 및 추출물의 제조일, 제조원, 제조방법, 제조규모, 규격 등의 자료도 관리되어야 한다.

3.2 품질관리 측면

천연물의약품은 대체로 전통적으로 처방되어 오던 한약재 등을 사용함에 따라 어느 정도 안전성이 입증되어 있는 것이 장점이다. 하지만 산지, 수확 시기, 제조방법에 따라 구성 성분의 변화가 있을 수 있고, 잘 알려지지 않은 구성성분이 존재할 가능성 등에 따른 ‘드러나지 않는 위험’이 존재할 수 있다.

생약은 독성시험의 개시 전에 원료 생약이나 추출물의 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 규격관리 하는 것이 필요하다. 생약 또는 포제품은 「대한민국약전(KP)」, 「대한약전외한약규격집(KHP)」 및 「생약 등의 잔류오염물질에 대한 기준 및 시험방법」에 적합하거나 이와 동등 이상의 규격을 확보하여야 한다. 비임상시험에 사용

하는 추출물의 제조단계에서 규격을 확정할 필요는 없으나, 함량과 순도의 범위에서 규격을 확보하는 것이 필요하다. 아울러 동물 유래 생약이 포함된 경우에는 각 원료의 특성에 따라 관련된 바이러스 오염에 대한 관리가 필요하다.

천연물의약품은 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 생약추출물과 제제의 배치 간 차이는 검토되어야 한다. 일반적으로 원료 생약의 기원, 산지, 추출물 제조원, 주요 제조공정 조건의 변경 시에는 두 배치 간 품질 비교에 근거하여 비임상시험 자료의 타당성이 설명되어야 한다. 필요한 경우 추가적인 독성시험이 요구될 수 있다.

3.3 복합제에 대한 고려

천연물의약품 복합제(두 개 이상의 생약 또는 추출물을 함유하는 의약품, 품목허가규정 제2조제3호 참조)는 여러 종류의 생약을 혼합하여 제조하는 것으로, 이미 안전성·유효성이 확보된 기허가 의약품을 섞는 화학의약품 복합제와는 다른 것이다.

천연물의약품으로 신약을 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 제조하는 경우에는 모든 독성 및 약리시험자료를 혼합추출물로서 제출할 수 있다. 조성 및 규격이 새로운 의약품의 경우에도 각 조성 생약의 규격의 새로움 여부와 상관없이 혼합추출물로서 자료를 제출할 수 있다.

4. 비임상시험 종류 별 고려사항

비임상시험의 각 시험 종류 별로 시험의 필요성 여부, 시험기간, 시험방법 및 임상시험 단계별로 수행되어야 할 시험의 종류에 대한 원칙 및 결과평가는 화학의약품과 크게 다르지 않으며, 의약품의 특성, 적응증, 투여경로, 대상 환자군의 특징을 고려하여 적절히 계획되고 평가되어야 한다. 이 가이드라인에서는 각 시험별로 시험의 필요성, 시험의 방법, 결과평가에 있어서 천연물의약품의 특성에 기반을 두어 특별히 고려할 부분을 중심으로 기술한다.

4.1. 일반독성시험(단회 및 반복투여독성)

천연물의약품의 단회투여 독성시험은 설치류 및 비설치류(토끼 제외) 2종에서 임상 투여경로로 실시한다. 반복투여독성시험도 일반적으로 2종의 동물에서 임상 투여경로로 실시한다.

반복투여독성시험은 동물에서의 독성 발현 용량과 표적장기 확인이 목적으로, 이를 통해 인체 적용시 안전용량과 부작용을 예측할 수 있다. 투여용량은 독성이 발현되거나 투여 가능한 최대 용량까지 투여를 권장하며, 일반적으로 최대내성용량(maximum tolerated dose, MTD) 및 무독성량(No Observable Adverse Effect Level)이 포함되도록 용량단계를 설정한다. 천연물의약품은 추출물 내에 다량의 생리학적 비활성 성분이 함유되어 있을 수 있어 고용량 투여에서도 독성을 명확히 나타내지 않는 경우가 많다. 일반적으로 최대 2 g/kg/day까지 투여할 수 있으나, 임상노출량이 2 g/day 용량보다 높은 경우에는 임상 노출량에서의 안전성을 확보할 수 있는 수준까지 더 높은 용량 투여를 고려해야 한다.

천연물의약품 반복투여독성시험 시, 동물종(비글견 등)에 따라서 고용량

에서 구토를 일으켜 시험물질 노출이 정확하게 이루어지지 않는 경우가 있다. 다른 종의 동물선택 등이 고려될 수 있지만, 이런 경우 분할 투여, 장용 캡슐 사용 등 가능한 방법을 강구하여 충분한 노출이 이루어질 수 있도록 해야 한다.

임상시험과 품목허가를 위한 반복투여독성시험의 시험기간은 다른 의약품과 마찬가지로 단계별 임상시험 기간, 적응증 및 적용범위에 따른다. 그러나 사용 생약 및 유사한 조성의 기허가 의약품에 대한 안전성 자료를 바탕으로 평가하여서 우려할 만한 안전성 논란이 없고 안전한 것으로 예상된다면, 피험자 수가 많아지는 임상 3상 단계 이전에서는 1종의 반복투여독성시험 시험자료로도 3상 이전의 임상시험 진행을 고려할 수 있다.

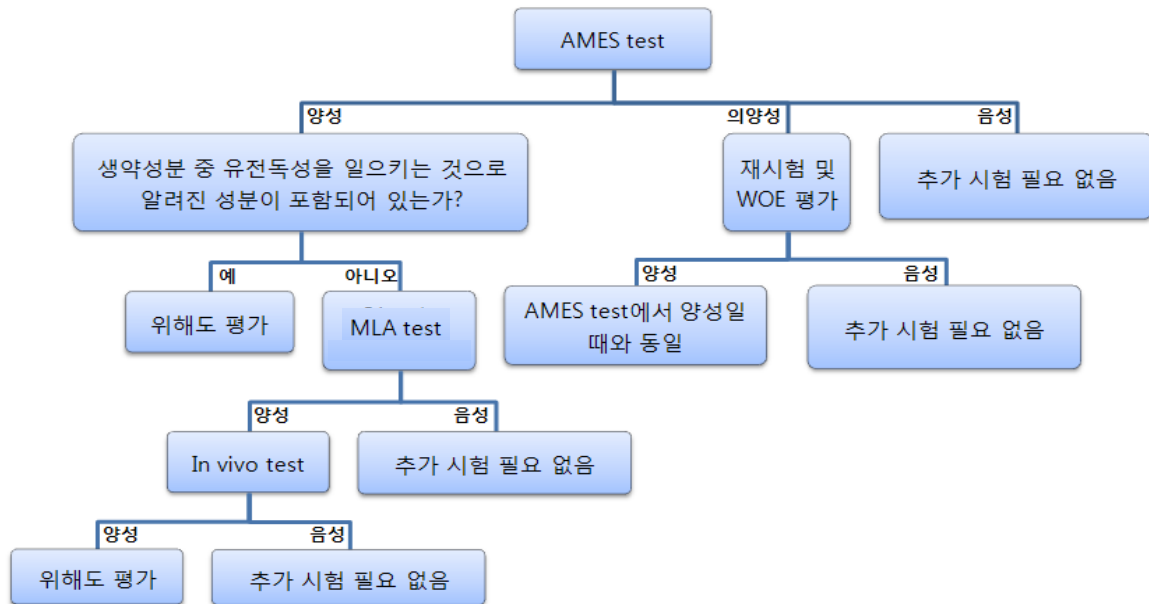
시험동물의 사용을 감소하고 시험을 효율적으로 하기 위해, 가능한 다양한 평가항목이 반복투여독성시험에서 이루어질 수 있도록 하는 것이 중요하다(생식독성, 안전성약리 등). 시험약물과의 인과관계를 무시할 수 없는 독성에 대하여는 생약 중 함유 성분 및 유사 계열의 물질에 대한 독성자료를 참고할 수 있다.

4.2. 유전독성시험

유전독성은 발암성 평가의 중요한 지표로서, 장기적인 사용경험이나 약물감시 자료로서 유전독성의 위험도를 평가하기는 어렵다. 신약의 경우, 가능한 인체노출 이전에 유전독성 평가가 이루어지는 것이 바람직하다. 「의약품등의 독성시험기준」에 따른 표준시험계에서 유전독성이 발현되지 않는 경우, 추가적인 시험은 필요 없다.

자료제출의약품(특히, 신조성 및 신규격 의약품)의 유전독성시험은 규정에서 요구되고 있지 않지만, 임상시험 전 최소 복귀돌연변이시험(AMES

test)을 실시할 것을 권장한다. 음성이 나온 경우 추가 시험은 필요 없으나, 양성인 경우에는 다음 [그림1]의 유전독성시험 결정도에 따라 추가시험을 고려할 수 있다.



[그림1] 유전독성시험 결정도

4.3. 생식발생독성시험

신약의 경우 각 단계별 생식발생독성시험을 임상시험 상황에 맞춰 진행해야 할 것이다. 피험자 수가 많아지는 임상 3상 단계 진입 전까지는 생식발생독성시험 결과를 확보하는 것이 바람직하다. 임상시험 단계에 따른 천연물의약품의 생식발생독성 평가가 이루어지지 않은 경우에는, 임상시험의 피험자 선별 기준에 관련 내용을 반영해야 할 것이다.

일반적으로 암컷 및 수컷 수태능에 대한 시험은 반복투여독성시험에서 우려할 만한 사유나 명백한 독성지표가 나타나지 않았다면 제출하지 않을 수 있다. 그러나 배태자 발생시험 및 출생전후 발생 및 모체기능시험은 다음 기준 중 어느 하나에 해당하지 않는다면 제출하는 것이 원칙이다.

- 임산부 및 신생아에 대한 사용경험과 조사결과가 있는 경우
- 체계적인 과학문헌의 조사 결과 생식독성의 양성 신호가 확인되지 않았고 신청 의약품이 임신과 수유기간에 사용되지 않는 경우
- 신청 의약품이 임신가능성이 있는 여성에게 사용되지 않는 경우

4.4. 발암성시험 및 기타 독성시험

천연물의약품이 장기간 사용된다는 것만으로 발암성시험의 대상이 되지는 않으나, 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 한약(청목향, 마두령)의 경우, 식품의약품안전청장이 안전성·유효성 문제성분으로 지정하여 의약품 품목허가를 제한하고 있다.

국소독성, 면역독성, 항원성, 의존성시험 등 기타 독성시험의 필요성은 다른 의약품과 다르지 않다. 문헌정보를 통하여 천연물의약품의 조성 생약 및 함유성분에 관한 알려진 정보가 있을 때는 시험을 고려하여야 하다. 예를 들면, 전통적으로 항원성이 알려진 옷나무추출액을 사용한 의약품에 대하여는 제조과정 중 약독화과정을 실시하고 항원성시험을 실시한다.

4.5. 안전성약리시험

신약의 경우, 인체 노출 이전에 안전성약리 평가가 이루어지는 것이 바람직하다. 자료제출의약품은 기허가의약품과 비교하여 천연물의약품의 본질 조성이 크게 변화되었을 경우(특히, 신조성 및 신규격 의약품) 실시를 고려한다. 다른 의약품과 마찬가지로 심혈관계, 중추신경계, 호흡기계에 대한 영향 평가가 포함되며 추적 및 추가시험을 임상개발단계에서 실시할 수 있다. 안

전성약리시험은 ICH S7A 및 S7B를 참고한다.

4.6. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 등

천연물의약품은 다양한 성분을 함유하고 있고 약효성분도 잘 알려져 있지 않기 때문에, 약동학적 정보를 얻는데 한계가 인정된다. 하지만 해당 천연물의약품의 유효성분, 지표물질, 주요 성분의 혈중 농도를 측정할 수 있다면, 이를 수행하는 것을 적극 권장한다. 이는 약동력학 시험은 독성 및 임상시험의 설계와 해석에 매우 유익한 정보를 제공하고, 임상시험 계획과 결과 예측에 많은 도움을 주며, 개발의 효율성을 증가시키기 때문이다. 약효성분이 알려진 경우나 특별한 독성이 알려진 성분을 함유한 경우에는 독성동태시험 수행을 권장한다. 독성동태에 관하여는 다른 의약품과 마찬가지로 ICH S3A와 S3B를 참고할 수 있다.

이외에도 약물 상호작용에 대한 평가도 진행해야 한다. 확대 임상인 임상 3상 단계에서는 시험 결과를 확보하는 것이 바람직하다. 임상시험 시 약물 상호작용 가능성에 대해선 병용금지 등의 규정으로 관리해야 할 것이다.

5. 임상시험 계획 및 품목허가신청 시 비임상시험 자료 제출시점

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 임상시험 단계별로 순차적으로 비임상시험 자료를 제출할 수 있다. 임상시험단계별로 제출되는 비임상시험 자료는 「의약품 임상시험 계획 승인 지침」에 따라 일반적으로 표1과 같이 정리할 수 있다.

인체 사용경험이 풍부하고 안전성 우려가 제기되지 않은 생약을 사용하여 천연물의약품을 개발하는 경우에도, 전통적 사용 약물과 제조방법, 투여방법 등이 달라지거나 문헌자료가 불충분하여 별도의 또는 추가 비임상시험이 요구될 수 있다. 이 경우 초기 임상시험(I상, II상) 시 피험자의 안전이 고려될 수 있는 범위에서 개발단계별 제출자료를 일부 연기할 수 있으며 확대임상시험 전에 자료를 제출하여 종합적으로 평가할 수 있다. 예를 들면, 2종 동물의 반복투여독성 시험자료가 필요한 경우 2상 임상시험승인 신청 시에는, 1종 동물의 시험자료에서 우려할 만한 독성이 적은 경우 나머지 1종에 대한 시험자료는 3상 임상시험 전까지 제출하는 것을 조건으로 신청할 수 있다.

[표 1] 임상단계별 비임상시험 자료 제출 범위

단계	시험의 종류
1상, 2상	<ul style="list-style-type: none"> ·단회투여독성시험 ·반복투여독성시험(투여기간은 임상시험/사용예상 기간에 따름) ·유전독성시험 ·안전성약리시험(필수시험) ·약동학시험(가능한 경우) ·약물상호작용시험(가능한 경우)
3상	<ul style="list-style-type: none"> ·생식발생독성시험 ·반복투여독성시험
품목허가 신청	·발암성시험(필요시 또는 제출면제)

6. 참고문헌

- 1) 한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정(식품의약품안전청고시 제 2011-22호, 2011.05.30)
- 2) 의약품등의 독성시험기준(식품의약품안전청고시 제2009-116호, 2009.08.24)
- 3) 의약품등의 일반약리시험 지침(식품의약품안전청고시 제2009-72호, 2009.08.24)
- 4) 비임상시험관리기준(식품의약품안전청고시 제2009-183호, 2009.12.22)
- 5) 생약·한약제제 비임상시험자료 제출기준(생약제제과), 2010.10.
- 6) 의약품 임상시험계획 승인 지침(식품의약품안전청고시 제2010-63호, 2010.08.25)
- 7) Guidance on Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals M3(R2) (ICH, Step4, 2009) 의약품의 임상시험 수행과 품목허가를 위한 비임상 안전성시험에 대한 심사지침(2011. 발간예정)
- 8) Guidance for Industry, Botanical Drug Products (FDA, 2004)
- 9) 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)
- 10) Guideline on the Assessment of genotoxicity of Herbal Substances/Preparations (EMA/HMPC/107079/2007)
- 11) General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine (WHO/EDM/TRM/2000.1)
- 12) Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals S7A(ICH, Step4, 2000)
- 13) The Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization(QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals S7B(ICH, Step4, 2005)

<부록 1> 새로운 조성 및 새로운 규격 의약품의 독성시험자료

구분		단회, 반복독성 면제	적절한 1종에서 단회, 반복독성	설치류와 비설치류 2종에서 단회, 반복독성 및 안전성약리
신조성 의약품	단일제	<ul style="list-style-type: none"> ○ 신조성 단일제로서 기허가 복합제의 주성분과 동일한 규격 ○ 물 추출물로서의 사용근거가 있는 생약으로 30% 이하의 에탄올로 단순추출하는 경우 		
	복합제		<ul style="list-style-type: none"> ○ 구성 생약의 규격이 모두 공정서 또는 기허가의약품과 동일한 인정범위의 규격에 해당하는 경우 ○ 구성생약이 모두 물 추출물로서의 사용근거가 있으며 물 또는 30% 이하의 에탄올로 단순 추출하는 경우 	
신조성 및 신규격 의약품 (단일제, 복합제)		<ul style="list-style-type: none"> ○ 다음 사항에 모두 해당하는 경우 <ul style="list-style-type: none"> ·구성 생약이 모두 KP 또는 KHP에 수재되어 있으며 안전성에 관한 이슈가 제기되지 않았으며 ·물 또는 30% 이하의 에탄올로 단순추출한 경구투여의약품으로 ·전통한의서 근거와 동일한 제조방법, 용법용량, 복용기간 범위 내에 있는 것 ○ 신청 의약품이 건강기능식품 등으로 시판되고 있으며 국내 사용현황에 대한 자료(사용기간, 판매실적 등) 검토 후 안전성이 확보되었다고 볼 수 있는 경우 ○ 신청 의약품이 의료기관에서 사용되고 있으며 임상사용례(3년 이상) 및 국내외 학술지 등 근거자료를 제출한 경우 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 다음 사항에 모두 해당하는 경우 <ul style="list-style-type: none"> ·구성 생약이 모두 KP 또는 KHP에 수재되어 있고 안전성에 관한 이슈가 제기되지 않았으며 ·에탄올 및 주정을 사용하여 추출하는 경우 ○ 다음 사항에 모두 해당하는 경우 <ul style="list-style-type: none"> · KP(KHP)에 수재되지 않은 생약을 포함하고 있으며 ·물 또는 30% 에탄올 이하의 용매로 추출한 경우 ○ 경구투여 경험이 풍부한 생약을 사용하여 외용제로 개발하는 경우 ○ 기타 기허가의약품과 제조방법, 용법용량, 투여경로 등을 고려하여 노출이 감소됨을 인정할 수 있는 경우 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 안전성 우려가 있는 생약을 사용한 경우 ○ 물 또는 에탄올 이외의 용매를 사용하여 추출 또는 분획하는 경우 ○ 화학적 처리 등으로 본질조성을 변경시키는 경우

<부록 2> 안전성 우려가 있는 생약

1. 중독우려 생약²⁾

감수, 부자, 주사, 천남성, 천오, 초오, 파두, 반묘, 반하, 섬수, 경분, 밀
타승, 백부자, 연단, 옹황, 호미카, 낭독, 수은, 보두, 속수자

2. 안전성 문제 제기 생약

천초근, 광방기, 청목향

2) 한약재 수급 및 유통관리 규정(보건복지가족부 고시 제2010-43호, 2010.3.10)

만든 사람들

식품의약품안전청 바이오생약국 바이오생약심사부 생약제제과

편집위원장 : 바이오생약심사부 손여원

편집위원 : 김혜수, 박기숙, 김세은, 오세욱, 장정인, 신진선, 이상민, 이보라,
기현아, 윤재남, 강태희, 전미나, 임화경

[천연물의약품산업발전협의체 제제분과]

분과장 : 김혜수(생약제제과), 박용기(동국대 한의대)

분과원 : 김세은(생약제제과), 이주헌(한약정책과), 임화경(제품화지원센터), 조창희(생약연구과), 장정인(생약제제과), 손미원(동아제약), 변병학(한국신약), 박희범(동아제약), 조영주(환인제약), 서충(녹십자), 유현승(SK케미칼), 김현정(광동제약), 박은희(일동제약), 강영수(안국약품), 강문규(환인제약)

[비임상실무작업반]

김세은, 기현아, 이보라(생약제제과), 임화경(식품의약품안전평가원 제품화지원센터), 신지현(동아제약), 이정범(SK케미칼), 정인호(환인제약), 한혜정(녹십자)

천연물의약품 비임상평가 가이드라인

발행일 : 2011년 10월

발행처 : 식품의약품안전청

발행인 : 노연홍

연락처 : (363-951) 충청북도 강외면 연제리 오송생명2로 오송보건의료
행정타운 식품의약품안전청 바이오생약심사부 생약제제과

Tel : 043) 719-3551~3562

Fax : 043) 719-3550

E-mail : loveherb@korea.kr
