

신약개발 제품화지원 안내서

2011. 12.



목 차

1. 서 론	1
1.1 개발품목의 분류	1
1.2 의약품 관련 허가	2
1.2.1 의약품의 제조업 허가와 위탁제조판매업 신고	2
1.2.2 의약품의 제조판매품목허가	2
1.3 의약품 관련 관리기준	3
1.3.1 의약품 제조 및 품질관리기준(GMP)	3
1.3.2 의약품 임상시험관리기준(GCP)	3
1.3.3 비임상시험관리기준(GLP)	4
2. 의약품 개발 단계별 점검 사항	4
2.1 개발 초기단계	4
2.1.1 제제개발과 품질관리	5
2.1.2 비임상시험 자료	7
2.2 임상시험 단계	10
2.2.1 임상시험의 종류	10
2.2.2 임상시험계획 승인	12
2.2.3 임상시험용 의약품의 제조 및 품질관리	12
2.3 품목허가신청 단계	13
2.3.1 허가신청	13
2.3.2 제출자료의 작성	14
2.4 개발단계별 제출 자료의 수준	14
3. 제품화지원센터 서비스 안내	15
3.1 제품화지원센터의 기술지원 내용	16
3.1.1 제품화지원센터의 기술상담	16
3.1.2 신약개발지원단 및 부처별 사업단 자문	16
3.1.3 신약개발연구자 교육 및 정보 제공	16
3.2 제품화지원센터 이용방법	17
3.2.1 상담신청 및 정보자료 이용방법	17

1. 서 론

식품의약품안전청은 안전하고 유효한 고품질의 의약품이 환자에게 사용될 수 있도록 의약품 허가심사와 안전관리에 만전을 기하고 있습니다. 아울러 경쟁력 있는 新성장 산업 발전 지원을 핵심과제의 하나로 추진하고 있으며, 제품화지원센터를 설치하여 정부 및 민간 주도의 신약개발을 체계적으로 돕고 있습니다. 근래 국내 신약연구비 지원 규모가 지속적으로 늘어나고, 관련 인프라도 빠르게 확충되고 있습니다. 그러나 일부 의약품 개발 경험이 없는 대학, 연구소, 벤처 등 기초연구자들은 여전히 신약 허가신청과 관련된 규정에 대한 이해도가 낮아서 개발에 어려움을 호소하고 있습니다.

이 안내서는 신약개발자에게 허가관련 규정과 제출 자료의 범위에 대한 주요내용을 개략적이고 쉽게 소개하고, 신약개발 시 제품화지원센터를 보다 효율적으로 이용할 수 있도록 안내하고자 마련되었습니다. 특히 개발 단계별 필수 점검사항을 제시하여 전체 과정에 대한 이해를 돕고자 하며, 다양한 신약에 공통적으로 적용되는 일반 행정사항에 대하여 설명하였습니다. 따라서 실제 개발 시에는 제품과 관련된 규정과 가이드라인을 모두 숙지하고 제제별 특이사항을 반드시 식약청 담당부서나 제품화지원센터와 상담할 필요가 있습니다.

이 안내서의 적용범위는 국내에서 개발하여 신약으로 품목허가를 받으려는 제품에 한정되며, 수입의약품은 해당되지 않습니다. 또한 이 안내서는 발간 시점의 법규와 가이드라인을 기준으로 작성되었으므로, 관련 규정의 제·개정 사항을 면밀히 확인하여 개발을 진행하는 것이 바람직합니다.

1.1 개발품목의 분류

개발하는 신제품이 의약품으로 분류되는지 여부를 먼저 검토해야 합니다. 의약품은 사람의 질병을 진단·치료·경감·치치 또는 예방할 목적으로 사용하는 물질입니다. 개발제품의 사용목적, 용도, 구성물 등에 따라 식품(건강기능식품), 화장품, 의료기기 등으로 분류될 수 있으니, 이 안내서 후단의 [참고 1]에 따라 개발품목의 분류를 명확히 하고 개발을 시작해야 합니다.

1.2 의약품 관련 허가

1.2.1 의약품의 제조업 허가와 위탁제조판매업 신고

국내 의약품 '제조판매품목허가'는 제조업 허가를 받은 者(이하 '제조업자')가 신청할 수 있습니다. 즉 국내에서 의약품을 제조하여 판매하려면 시설기준³⁾에 따라 시설을 갖추고 제조업 허가를 득한 제조업자가 각 품목에 대한 제조판매허가를 신청할 수 있습니다.^{1),2)} 또한 제조업자가 아닌 개발자도 '위탁제조판매업신고'를 통해 품목허가를 받을 수 있으며, 이는 식약청장의 임상시험계획 승인을 받아 임상시험을 실시한 의약품을 국내 제조업자에게 위탁제조하여 판매하려는 경우에 해당합니다.^{1),2)}

임상시험계획 승인을 받은 임상시험용 의약품은 제조업 허가와 제조판매품목허가의 대상은 아니지만,²⁾ 임상시험용 의약품도 의약품 제조 및 품질관리(GMP)기준에 따라 관리되어야 합니다. 이후 개발이 완료되어 품목허가를 신청하는 시점에서 의약품 제조는 반드시 국내 제조업자가 GMP 기준에 맞게 제조하였음을 식약청장에게 확인받아야 합니다.^{1),2)}

1.2.2 의약품의 제조판매품목허가

의약품은 일반 공산품과는 달리 국민보건에 미치는 영향이 크므로 제조·취급 전반에 대하여 약사법으로 엄격히 관리하고 있습니다. 따라서 의약품으로 판매하기 위해서는 안전성·유효성이 확보되고 일관된 품질이 유지된다는 것을 입증하여 품목별로 식약청장의 허가를 받아야 합니다. 신약의 품목허가 신청 시에는 기본적으로 안전성·유효성 심사자료, 기준 및 시험방법 심사자료, 의약품 제조 및 품질관리기준(GMP) 실시 상황평가자료 등을 제출하여야 합니다.²⁾

약사법에서 의약품 품목허가 대상으로 관리하는 항목(labeling)은 제품명, 분류번호 및 분류, 원료약품 및 그 분량, 성상, 제조방법, 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 포장단위, 저장방법 및 사용(유효)기간, 기준 및 시험방법, 제조업자, 허가조건이 있습니다. 품목허가를 위한 각 심사항목의 상세한 검토사항, 심사자료의 종류와 내용에 대해서는 식약청 허가심사규정으로 고시하고 있으며, 합

성의약품, 생물제의약품, 한약(생약)제제, 의약품의 품목허가 심사규정이 각각 별도로 고시되어 있습니다.^{4~7)} 이 안내서는 이들 허가심사규정의 공통된 일반사항을 포함하여 기술하고 있으며, 심사자료에 대한 좀 더 상세한 내용은 제품화지원센터에서 발간한 “성공적인 신약개발 제품화를 위한 길라잡이”(2010)를 참고할 수 있습니다.

1.3 의약품 관련 관리기준

1.3.1 의약품 제조 및 품질관리기준(GMP)

GMP(Good Manufacturing Practice)는 품질이 보증된 우수의약품을 제조하기 위하여 여러 가지 요건을 구체화한 것으로 원자재의 입고부터 완제품의 출하 및 배송, 소비자 불만처리에 이르기까지 의약품의 제조 및 품질관리 분야 전반에 걸쳐 준수해야 할 규정입니다.

의약품 제조업 허가 시에는 제조소의 시설 기준 뿐 아니라, 조직, 시설 및 환경관리, 기준서 등 제조 시설과 운영방법을 모두 검토하여 우수의약품을 제조할 수 있는 기반을 확립하고 있습니다. 또한 각 품목의 허가 시에도 GMP 실시 상황 평가를 통하여 의약품의 제조품질이 보증될 수 있도록 하고 있습니다. GMP 제조 시설(hardware)에 관한 시설기준령이 있으며,³⁾ 조직, 운영, 문서화, 관리 등에 관한 사항(software)도 「약사법 시행규칙」의 [별표 2]에 별도로 규정되어 있습니다.

1.3.2 의약품 임상시험관리기준(GCP)

GCP(Good Clinical Practice)는 임상시험 피험자의 안전을 고려하고, 임상시험자료의 신뢰성을 확보하기 위하여 임상시험의 계획·시행·실시·모니터링·점검·자료의 기록 및 분석·임상시험결과보고서 작성 등에 관한 기준을 정한 것입니다.

신약개발을 위해 환자를 대상으로 임상시험을 하려면 식약청장에게 임상시험계획을 승인받아야 합니다. 의약품의 임상시험계획 승인에 필요한 자료의 내용, 범위, 절차 등은 식약청 고시로 규정되어 있고,¹⁴⁾ 의약품 임상시험 관리기준

(GCP)도 별도로 규정되어 있습니다.¹⁵⁾ 국내 임상시험은 식약청장이 지정한 임상 시험실시기관(병원)에서만 수행될 수 있습니다.¹⁶⁾ 식약청에서는 일정한 자료와 실태조사를 통하여 임상시험을 실시하는데 적합하다고 판단되는 기관을 지정하고, 그 기관 목록을 식약청 홈페이지에 공고하고 있습니다.

1.3.3 비임상시험관리기준(GLP)

GLP(Good Laboratory Practice)는 의약품의 비임상적 안전성 평가를 위해 수행하는 비임상시험의 신뢰성을 보증하기 위하여 시험기관의 지정·관리기준·운영 및 사후관리 등에 대한 준수사항을 규정하여 시험의 전 과정을 조직적, 체계적으로 관리하는 규정입니다.

신약의 모든 독성시험과 약리시험 중 안전성약리에 관한 비임상 동물시험 결과는 GLP 기관에서 수행된 것을 제출해야 합니다. GLP 기관도 임상시험실시기관과 마찬가지로 비임상시험의 종류 및 항목에 따라 지정하고 있으며, 현재 약 20여개의 기관이 식약청 홈페이지에 공고되어 있습니다.

2. 의약품 개발 단계별 점검 사항

2.1 개발 초기단계

의약품 개발은 일반적으로 목표 질환에 대한 신약 후보물질의 효력을 시험관 및/또는 동물에서 확인한 후, 상업화를 위한 개발에 본격적으로 착수하게 됩니다. 이 안내서는 개발자가 신약 후보물질의 구조와 규격을 정한 후에, 품목허가 신청을 위한 자료를 준비하는데 필요한 사항을 열거하였습니다.

품목허가 신청 시에는 허가 신청하는 최종 제품(규격, 제형, 분량 등이 동일)으로 시험한 자료를 제출하거나, 최종제품과 동등함을 입증하는 자료를 제출해야 합니다. 따라서 주성분의 규격이 변경되면 자료를 다시 준비해야 하는 경우가 발생할 수 있으며, 이와 마찬가지로 임상시험계획 승인 신청 시에도 환자에게 투여될 임상시험용 의약품과 동일한 것으로 시험한 비임상시험 자료를 제출해야 합니다.

2.1.1 제제개발과 품질관리

의약품의 품질은 활성물질(원료의약품)과 완제의약품 두 가지로 나뉘지며, 먼저 활성물질의 규격과 제조공정을 확립하고, 이를 질병 치료에 맞는 적절한 제형과 안정화된 품질로 개발하여 인체에 적용하였을 때 적절한 치료효과를 나타낼 수 있도록 합니다.

2.1.1.1 원료의약품

원료의약품(활성물질, Active Pharmaceutical Ingredient, API)은 의약품에서 생리학적, 약리학적으로 활성을 나타내는 주성분을 말합니다. 원료의약품에 대한 구조결정, 물리화학적 성질, 생물학적 활성을 포함한 특성분석 자료가 제시되어야 합니다. 제조(manufacture)와 관련된 모든 중요한 변수들이 확인되고 관리된다는 것을 입증하는 자료와 함께 제조공정에 관해 자세히 설명되어야 합니다. 제조품질관리를 위한 기준 및 시험방법을 확립해야 하고, 그 근거자료와 시험성적서도 같이 제출되어야 합니다. 또한 안정성(stability) 시험자료, 표준품 및 시약·시액 관련 자료, 용기 및 포장에 관한 자료를 함께 준비하여야 합니다.

2.1.1.2 완제의약품 개발

의약품의 제형 개발(formulation development)은 약물의 용해도와 생체이용률을 높이고 안정성을 향상시키며, 목적하는 조직으로의 약물이행을 돕는 것을 그 목적으로 합니다. 따라서 임상에서의 용도와 투여경로를 고려하면서 완제품 품질에 결정적 영향을 미치는 특성을 확인하는 것이 필요합니다. 의약품을 개발하는 초기 단계에서는 체내 투여되고 흡수·순환하기 위한 약물용해도, 세포막 투과를 위한 분배계수, 약물의 결정형, 입자크기 등을 고려하여 안정성을 확보하는 방법을 마련해야 합니다.

제조공정 개발은 제조 뿐 아니라 품질을 일정하게 유지할 수 있도록 생산과정, 시험항목과 시험방법을 개발하고 설정하는 것입니다. 제조 및 품질관리를 위하여 초기 개발한 물질의 특성을 분석하고 개발한 물질과 동일한 품질의 물질을 생산할 수 있도록 특성을 분석하고 이중 일부 항목을 공정 중 시험, 원료의약품과 완제의약품의 기준 및 시험방법으로 설정하게 되며, 생산할 때마다 정해진 시험을 실시하여야 합니다.²⁵⁾ 또한 제형(dosage form)에 따라 미생물학적 특성과 관계된 변수들과 완제품 성능에 주요한 역할을 하는 첨가제, 용기, 마개와 의약품의 적합성(compatibility)을 확인하고 평가하여야 합니다.

신약 개발 과정 중에 제조방법 및 제형을 변경할 가능성이 매우 큽니다. 물론 임상시험과 같은 의약품 개발단계에서는 이들의 변경이 가능하나, 변경할 경우에는 이전 제품과 동등성(comparability)이 입증되어야 하며, 3상 임상시험 전에는 최종 제형을 확정하는 것이 바람직합니다.

만일 제형에 새로운 첨가제 즉, 의약품에 최초로 사용되는 첨가제가 들어간다면, 이 성분은 별도의 안전성·유효성 심사대상이 됩니다. 즉, 새로운 첨가제에 대한 배합목적, 물리화학적 성질, 규격, 안정성, 독성에 관한 자료가 제출되어야 합니다.

2.1.1.3 품질관리 및 안정성

기준 및 시험방법은 원료의약품 및 완제의약품을 지속적으로 생산할 때 계획한 품질로 생산되는지 그 제조품질의 확인과 관리에 사용됩니다. 따라서 개발

제품의 특성을 가장 잘 반영하고 안전성·유효성을 담보할 품질을 확인할 수 있도록 그 항목들을 정해야 합니다. 또한 제시된 시험방법으로 시험하였을 때 적합하다고 인정할 수 있는 한도 및 범위, 즉 기준을 정하게 되며, 이 때 제조 및 분석상의 예상 편차 범위를 고려하여야 합니다. 기준을 처음 설정할 때는 각각의 시험방법과 각 허용기준에 대하여 근거를 제시하여야 하며, 근거자료로서 현재까지 생산한 모든 배치 분석결과, 개발 중에 얻어진 유연물질 정보, 안정성 시험 결과, 독성시험결과 등을 고려하게 됩니다. 시험방법과 기준을 설정한 후에는 시험방법의 유형에 따라 수행해야 할 밸리데이션 항목을 설정하고 밸리데이션을 실시하여 시험방법이 적합한지 입증합니다.^{20),21),22)}

의약품은 기준 및 시험방법에 따른 품질 관리 뿐만 아니라 안정성시험을 통하여 사용기간 중의 안정성을 확보하여야 합니다. 의약품의 안정성시험은 '저장방법 및 사용기간 등을 설정하기 위하여 경시변화에 따른 품질의 안정성을 평가하는 시험'을 뜻합니다.²³⁾ 안정성시험의 종류는 장기보존시험, 가속시험, 중간조건 시험, 가속시험 등이 있으며 「의약품등의 안정성시험기준」(식약청 고시)에 따라서 수행되어야 합니다. 안정성시험자료는 세부적으로는 기초자료를 포함하여, 분해산물 조사의 적합성, 적절한 시험 항목과 규모의 설정, 함량의 적절성과 생략한 경우 타당성, 포장 용기 및 재질의 설명 등에 대하여 평가하게 됩니다.²⁴⁾

2.1.1.4 개발기간 중 제제개발

의약품의 제형개발연구는 의약품의 개발과정 내내 계속되므로, 개발 초기 단계부터 최종 의약품으로 시판되기까지의 과정에서 제제의 변경이 이루어질 수도 있습니다. 이 때, 비임상시험을 포함하여 개발 초기단계부터 허가를 위한 최종 의약품의 단계까지 변경사항을 기술할 수 있어야 하며, 원료약품의 특성, 투여경로, 사용목적 등을 고려하여 선택한 첨가제 종류와 사용량을 개발합니다.^{4)~7)}

임상시험에 사용되는 의약품의 제조 및 품질에 대한 정보는 해당 임상시험 단계, 시험기간, 투여형태, 기타 정보에 따라 제출 범위가 다르며 화학의약품, 생물학의약품 및 생약(한약)제제에 따라 적용범위가 다릅니다. 이 정보는 변경내용에 따라 임상시험계획서 변경승인을 받거나 다음 단계의 임상시험계획서 추가 또는 허가 신청 시에 제출하여야 하며, 의약품 개발 시 이러한 정보를 자세하게 기

특할 것이 권장됩니다. 이러한 정보를 통해서 임상시험기간 동안 생성된 자료와 시판될 제품 간의 상관관계를 확립할 수 있기 때문입니다.

2.1.2 비임상시험 자료

비임상시험자료는 크게 독성에 관한 자료와 약리작용에 관한 자료로 구분할 수 있습니다.^{4)~7)} 품목허가 신청 시에는 해당 품목에 대해 요구되는 모든 자료를 한 번에 제출할 것이 요구되지만, 개발이 진행되는 임상시험계획승인 신청 단계에서는 실시하고자 하는 임상시험 단계별로 순차적으로 비임상시험에 관한 자료를 제출하도록 하고 있으므로, 개발단계에 맞게 필요한 비임상시험을 실시할 수 있도록 계획을 수립하도록 합니다.

2.1.2.1 독성에 관한 자료

독성연구는 약물개발 계획수립을 위해 실시되는 허가신청을 위해 요구되는 규제적 독성연구(regulatory toxicology)와 탐색적 독성연구(experimental toxicology)로 나뉩니다. 의약품 품목허가 신청 시 제출하는 독성시험 자료는 모두 GLP기관에서 수행되어야 하며, 식약청에서 고시한 독성시험기준에 따라 수행하여야 합니다.¹¹⁾ 탐색적 독성연구는 정식 GLP 독성시험 이전 개발 초기에 신물질에 대한 독성을 미리 알아보기 위해 수행하는 선택적 연구로서, 반드시 GLP 기관에서 수행되어야 하는 것은 아닙니다.

독성에 관한 자료의 종류에는 단회투여독성시험, 반복투여독성시험, 생식발생독성시험, 유전독성시험, 발암성시험 및 기타독성시험 자료가 있습니다. 개발하는 제제별로 요구되는 독성시험 자료의 내용(적절한 시험동물, 투여 기간/간격 등)이 다를 수 있으니, 품목허가 신청용 자료 준비를 위한 독성시험을 시작하기 전에는 식약청과 꼭 상담을 하시는 것이 바람직합니다.

단회투여독성시험은 시험물질을 시험동물에 단회투여(24시간 이내의 분할투여하는 경우도 포함)하였을 때 단기간 내에 나타나는 독성을 질적·양적으로 검사하는 시험을 말합니다. 이 시험의 시험동물은 2종 이상(설치류 1종 및 토끼를 제외한 비설치류 1종)으로 하고 적어도 2개의 투여경로로 시험해야 합니다. 용량

단계는 설치류의 경우 개략의 치사량을, 비설치류의 경우에는 독성증상을 명확히 관찰하기에 적절한 단계를 설정하여야 합니다.

반복투여독성시험은 시험물질을 시험동물에 반복투여하여 중·장기간 내에 나타나는 독성을 질적이나 양적으로 검사하는 시험입니다. 이 시험의 시험동물 역시 2종 이상 사용하여야 하며 설치류는 1군에 암수각각 10마리 이상, 토끼를 제외한 비설치류는 암수 각각 3마리 이상으로 합니다. 투여경로는 원칙적으로 임상 적용경로로 하며 1일 1회, 주7회 투여함을 원칙으로 합니다. 용량단계는 적어도 3단계의 시험물질 투여군으로 하고, 최내내성용량 및 무해용량 등을 포함하여 용량 반응관계가 타나날 수 있도록 설정합니다.

생식발생독성시험은 시험물질이 포유류의 생식·발생에 미치는 영향을 규명하는 시험입니다. 시험동물의 발생단계에 따라 수태능 및 초기배 발생시험(Segment I), 배·태자 발생시험(Segment II), 출생 전·후 발생 및 모체기능 시험(Segment III) 등이 있습니다.

유전독성시험은 시험물질이 유전자 또는 유전자의 담체인 염색체에 미치는 상해작용을 검사하는 시험을 말합니다. 원칙적으로 최소한 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험, 체외염색체이상시험 또는 마우스 림포마 TK 시험 및 설치류 조혈세포를 이용한 체내 소핵시험을 실시하여야 합니다.

발암성시험은 시험물질을 시험동물에 장기간 투여하여 암(종양)의 유발 여부를 검사하는 시험입니다. 이 시험은 1종의 설치류에 대한 장기투여 발암성시험과 1종의 추가시험으로 하며, 설치류로는 보통 랫드가 사용됩니다. 발암성시험에서 이용할 투여량을 결정하기 위하여 예비시험을 실시하며, 고용량 선택은 통상 최대내성용량(Maximum Tolerated Dose, MTD)이 이용됩니다.

기타독성시험의 종류에는 국소독성시험, 의존성시험 및 항원성시험 등이 있는데, 국소독성시험이란 시험물질이 피부 또는 점막에 국소적으로 나타내는 자극을 검사하는 시험입니다. 의존성이란 의약품을 반복적으로 사용함에 따라 나타날 수 있는 행동적, 인지적, 생리적인 현상들을 말하며 일반적으로 중추신경계 의약품은 모두 의존성시험을 하게 됩니다. 항원성시험은 시험물질이 생체 내에서 항원으로 작용하여 나타나는 면역원성 유발여부를 검사하는 시험을 말합니다.

2.1.2.2 약리작용에 관한 자료

약리작용에 관한 자료는 비임상시험 단계에서 약리효과 및 그 작용기전을 설명하고 표적기관 외 다른 기관에서의 바람직하지 아니한 약리작용을 예측하고 약물의 체내동태를 알아보기 위하여 실시하는 시험 자료입니다.

약리작용에 관한 자료에는 효력시험자료, 안전성약리시험자료(또는 일반약리시험자료), 흡수·분포·대사·배설(ADME)시험자료 및 약물상호작용 등에 관한 자료가 있습니다. 약리작용에 관한 자료 중 효력, 일반약리, ADME 시험결과는 non-GLP기관에서 시험한 자료도 제출 가능하지만, 안전성약리시험 중 중추신경계, 심혈관계, 호흡기계시험의 경우에는 GLP 기관에서 시험한 자료여야 하며, 투여경로도 예상하는 임상시험의 투여경로와 동일하여야 합니다.

효력시험자료는 심사대상 의약품의 효능을 포함한 효력을 뒷받침하는 약리작용에 관한 시험자료로서 효과발현의 작용기전이 포함된 자료입니다. 이는 약리기전 등을 확인할 수 있는 시험관(*in vitro*) 시험과 질환동물모델을 이용한 생체내(*in vivo*) 시험이 있습니다.

안전성약리시험자료는 의약품을 치료용량 범위와 그 이상의 용량으로 노출시켰을 경우 생리적 기능에 나타날 수 있는 바람직하지 않은 잠재적 약력학적 효과를 평가하기 위한 시험자료로서, 시험방법 및 평가기준 등이 과학적·합리적으로 타당성이 인정되는 자료를 의미합니다.

흡수·분포·대사·배설시험은 약물을 임상투여경로로 적용하였을 때 체내 동태를 파악하기 위한 시험입니다. 시험자료 작성 시 동물종별로 단회 및 반복 투여 시, 투여경로, 투여형태, 흡수율, 속도, 초회통과 효과 등이 포함된 체내동태 평가 자료를 작성하며, 전신, 혈액 및 필요 장기에 대해 시간적 추이에 따라 측정된 자료를 제출합니다. 또한 분석방법과 밸리데이션이 포함되어야 합니다.

약물상호작용은 병용 투여한 약물 간, 약물과 음식 간, 약물의 약동학적 프로파일 또는 약물과 효능/부작용에 영향을 줄 수 있는 생활습관 간에 발생하는 현상을 아우르는 의미입니다. 약물상호작용은 약동학적 상호작용과 약력학적 상호작용으로 나눌 수 있는데, 약동학적 상호작용은 흡수·분포·대사·배설과정에서 약물 간 상호작용에 의해 약물의 혈중농도와 조직분포에서 변화가 유도되는 현상

을 말하며, 약력학적 상호작용은 병용 투여한 약물의 효과에 의해 상가/상승 또는 길항적일 때, 또는 약물이 탐색약물에 대한 조직의 민감성/반응성을 변화시킬 때 발생하는 현상을 말합니다.

2.2 임상시험 단계

2.2.1 임상시험의 종류

임상시험은 크게 4가지로 구분됩니다. 예전에는 임상시험이 순차적으로 실시된다는 의미에서 숫자를 붙여 임상1상, 2상, 3상, 4상 등으로 표현하였으나, 근래에는 개발 단계별로 필요한 임상시험을 목적에 따라 실시한다는 의미에서 임상약리시험, 치료적 탐색 임상시험, 치료적 확증 임상시험, 치료적 사용 임상시험으로 부르고 있습니다.

임상약리시험(1상 임상시험)은 비교적 임상시험의 초기단계에서 실시하게 되며, 내약성 평가, 약동학적(가능한 경우 약력학적) 특성에 대한 평가, 약물대사와 상호작용 조사, 치료효과의 추정 등이 그 목적이 됩니다. 따라서 일반적으로 건강한 지원자를 대상으로 시험이 이루어지게 되나, 항암제 등의 개발 시에는 환자를 대상으로 수행합니다. 임상시험 초기 안전성 및 내약성 평가를 위해서는 특히 임상시험용 의약품의 최초 사람에게 투여용량을 잘 설정하고, 예측 용량범위에 대한 내약성과 이상반응의 양상을 주의 깊게 검토하여야 합니다.

치료적 탐색 임상시험(2상 임상시험)은 특정질환의 환자를 대상으로 임상적 효과를 처음 체계적으로 관측하는 단계로서 개발한 의약품이 다음 시험으로 이행할만한 가치가 있는지 검토하게 됩니다. 치료적 탐색 임상시험은 비교적 엄격한 선정기준에 의해 모집된 환자를 대상으로 실시하며, 가능한 용량과 투여기간 설정을 위한 다양한 정보 수집을 통하여 치료적 확증 임상시험의 용법·용량을 설정하고, 대상 환자군에서의 안전성·유효성에 대한 예비 정보를 얻는 것이 목적입니다.

치료적 확증 임상시험(3상 임상시험)은 의약품의 안전성·유효성을 확증하기 위한 임상시험입니다. 따라서 치료적 탐색 임상시험에서 얻어진 신약의 임상시험 결과를 바탕으로 실제 임상에서 사용될 때의 안전성과 유효성을 확증하기 위

하여 임상시험계획이 설계되며, 안전성 자료 및 용량과 반응에 대한 관계를 확립하고, 임상적용을 위한 이익과 위험의 상대적 평가 근거를 제공하는 것을 그 목적으로 합니다.

치료적 사용 임상시험(4상 임상시험)은 품목허가 후 실시되는 모든 임상시험을 말하며 허가사항의 범위 이내에서 수행됩니다. 치료적 사용 임상시험은 품목허가사항을 변경하기 위한 연구는 아니지만, 사용경험을 통한 약물 최적용량 등의 과학적 입증에 위한 중요한 역할을 합니다. 부가적인 약물간 상호작용 연구, 용량-반응 또는 이상반응 추적관찰을 위한 임상시험, 허가사항 범위 이내의 적응증에서 의약품 사용을 뒷받침하기 위해 설계된 연구 등이 여기에 해당합니다.

2.2.2 임상시험계획 승인

2.2.2.1 임상시험계획 승인절차

현재 식품의약품안전청에서는 품목허가와 별도로 임상시험계획 승인을 받을 수 있는 제도를 유지하고 있습니다. 신약 등의 상업적 개발을 목적으로 하거나 허가사항을 벗어나 의약품이 환자에게 적용되는 연구자 임상시험 등은 반드시 식약청장의 승인을 받은 후 임상시험을 실시하도록 하고 있습니다. 이는 윤리적인 측면에서 피험자에게 임상시험용 의약품을 투여하기 전에 최소한의 안전성을 확보하여야 한다는 목적에서 규정된 것입니다.

임상시험계획 승인을 받기 위해서는 임상시험계획서 뿐 아니라, 임상시험용 의약품의 규격, 안전성·유효성 및 안정성 등이 고려되어야 하며, 제출자료의 범위는 임상시험 단계별로 세분화되어 있습니다. 이와 관련된 사항은 「의약품 임상시험 계획 승인 지침」(식약청 고시)에서 구체적으로 정하고 있습니다.

2.2.2.2 임상시험계획 사전 검토

식약청에서는 신약 개발과 임상시험의 원활한 진입을 지원하기 위하여 사전검토 제도를 운영하고 있습니다. 이는 임상시험계획 승인 신청 전에 임상시험계획, 안전성·유효성, 품질 평가 자료의 적합성 여부 등에 대하여 해당 심사부서에서 미리 검토를 요청할 수 있는 제도이며, 개발자가 꼭 거쳐야 하는 것이 아닌 선

택사항입니다. 사전검토는 국내에서 세계 최초로 개발하는 신약의 임상약리시험계획서 승인 제출 단계에서 특히 유용하게 이용될 수 있습니다.¹⁹⁾ 사전 검토가 완료된 경우에는 추후 임상시험 계획서 승인 신청 시 사전 검토 결과를 고려하여 심사가 진행됩니다.

2.2.3 임상시험용 의약품의 제조 및 품질관리

임상시험에 사용되는 의약품의 경우에는 약사법에 의한 제조업이나 품목허가(신고)를 필요로 하지 않습니다. 그러나 임상시험에 사용되는 의약품이 사람에게 투여되는 약물이라는 점이나 허가신청 시 중요한 의미를 갖는 임상시험결과와 신뢰성을 확보해야 한다는 점 등을 고려할 때 그 제조 및 품질 관리에는 충분한 주의가 필요합니다.

따라서 임상시험에 사용되는 의약품의 경우에도 약사법에 따른 GMP 기준에 적합하게 제조되어야 하나, 임상시험에 사용되는 의약품의 경우 제조단위가 작을 수 있고, 사용목적이 임상시험용으로 제한되는 등의 특성을 고려하여 식약청에서는 제제별 임상시험용 의약품의 품질평가 가이드라인을 마련하여 운영하고 있습니다.¹⁸⁾

신약의 개발을 위해 임상시험에 사용되는 의약품의 경우에는 의약품의 품질 균일성, 시판 후 제품과의 동일성, 임상시험의 신뢰성, 임상시험에 사용되는 의약품의 안전성과 유효성 확보 및 부적합 의약품으로부터 피험자 보호를 위한 대책 마련 등이 가능하도록 가이드라인을 준수하여야 합니다.

2.3 품목허가신청 단계

2.3.1 허가신청

개발한 의약품을 허가받기 위해서는 의약품의 안전성·유효성 심사자료, 기준 및 시험방법 심사자료, 허가 일반사항에 관한 자료를 준비하셔서 식약청에 제출하시면 관련 규정에 따라 제출하신 자료를 심사받게 됩니다. 신약 허가신청 시 제출하여야 하는 기본적인 자료는 다음과 같습니다.²⁾

- 안전성·유효성 심사자료
- 기준 및 시험방법 심사자료
- 제조 및 품질관리기준 실시 상황평가에 필요한 자료
- 의약품의 주성분을 제조하는 제조업자의 명칭 및 소재지 등에 관한 자료로서 식약청장이 고시하는 자료
- 의약품을 제조업자에게 위탁제조하여 판매하려는 의약품의 경우에는 수탁 제조업자의 명칭 및 소재지 등을 적어 넣은 위수탁제조계약서 등

품목허가 신청이 이루어지면 수수료의 적정성 검토 후 품목관리자를 지정하게 됩니다. 품목관리자는 예비심사를 통하여 제출자료 및 요건의 적정성을 검토하고 본심사 진행 여부를 결정하게 되며, 추후 허가자료 검토기간 중 품목 신청자와 식약청 간의 창구 역할을 합니다. 본심사 중 안전성·유효성, 기준 및 시험방법의 자료는 분류번호에 따라 의약품심사부/바이오의약품심사부 에서 심사하게 되고, 품질에 관한 자료는 의약품품질과/바이오의약품정책과에서 검토하게 됩니다. 품목관리자는 본심사가 완료되면 허가사항 일반에 대한 내용을 최종 검토하여 품목허가증을 발급하게 됩니다. 허가심사 절차와 전자접수 방법에 대한 자세한 사항은 식약청 ‘의약품 품목허가 신청 길라잡이’ (2010)를 참고하시기 바랍니다.

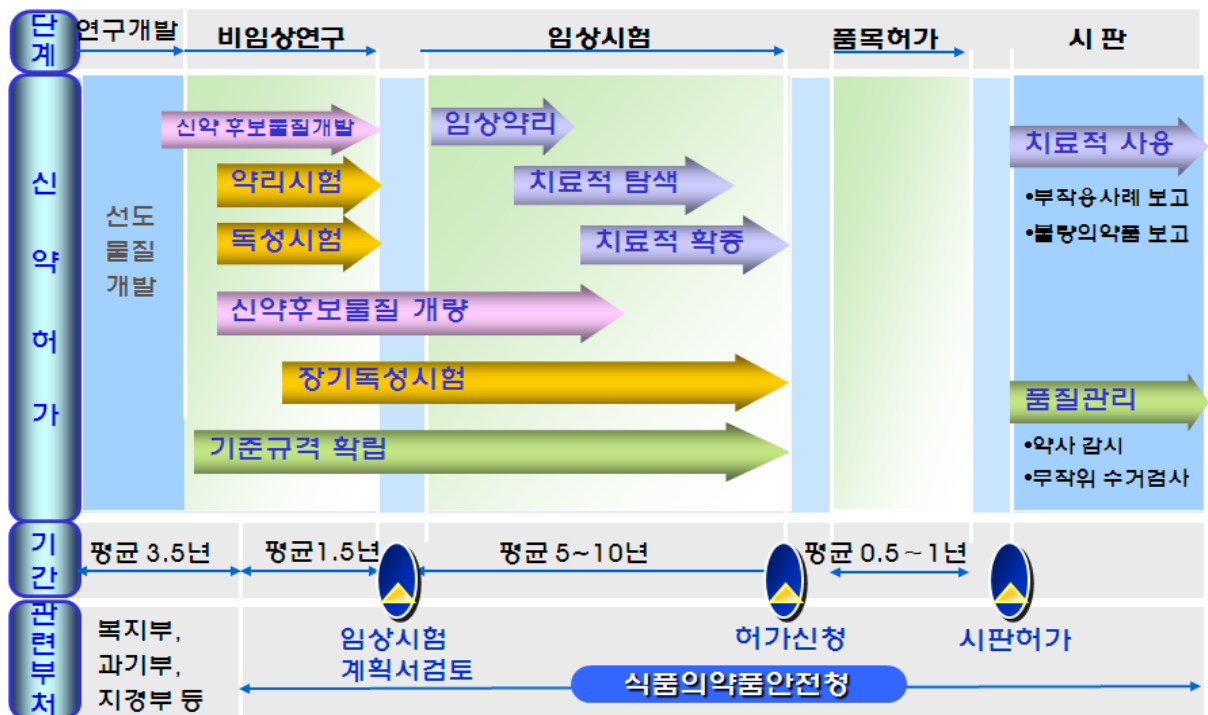
2.3.2 제출자료의 작성

안전성·유효성 심사자료와 기준 및 시험방법 심사자료의 요건은 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」에 명시되어 있으며, 신약의 경우에는 국제공통기술문서로 작성하도록 되어 있으므로 국제공통기술문서와 관련한 해설서 및 작성요령을 참고하시기 바랍니다.^{8)~10)}

개발하신 의약품의 품목허가를 신청할 때에는 해당 제품의 품질을 보증할 수 있도록 의약품 제조 및 품질관리기준(GMP) 실시 상황평가에 필요한 자료를 제출하게 됩니다. 이는 자료검토 및 실태조사를 거쳐 적합 여부를 판단하게 되며, 해당 제조소에 대한 실태조사 이력이 존재하는 경우에는 일부 자료가 면제될 수도 있습니다.²⁵⁾ 새로운 품목의 의약품 제조를 하는 경우에는 미리 수립된 밸리데이션 계획서에 따라 밸리데이션을 실시하여야 하며, 이 때 공정, 시험방법, 세척, 제조지원설비, 컴퓨터시스템 등에 대한 밸리데이션이 이루어져야 합니다.²⁰⁾

2.4 개발단계별 제출 자료의 수준

의약품 허가를 위한 제출 자료의 종류는 많고 그 양도 방대합니다. 하지만 의약품 개발을 위한 연구가 물질개발 연구에서 비임상시험으로, 혹은 비임상시험에서 임상시험으로 모든 것이 계획된 대로 또는 순차적으로 이루어지지 않을 수 있습니다. 따라서 신약의 종류와 개발단계에 따라 품질, 비임상시험 및 임상시험으로서 필요한 모든 범위/내용의 자료를 파악하고, 의약품 개발계획을 구체적으로 수립하는 것이 중요합니다. 다음은 일반적인 개발과정에 따른 품질 및 안전성에 관한 자료를 모식도로 나타낸 것입니다.



실제로 식약청에 자료를 제출할 때에도 1상 임상시험단계에서 모든 비임상시험자료를 요구하지는 않습니다. 의약품의 임상시험계획 승인 및 허가신청 단계별로 일반적으로 요구되는 자료를 [참고 2]에 정리하였으며, 이는 임상시험 시 피험자의 안전을 고려하기 위한 최소한의 자료입니다.

3. 제품화지원센터 서비스 안내

제품화지원센터는 의약품 연구개발자가 허가에 이르는 과정에서 겪는 시행착오를 최소화하고 국가 신약개발 지원의 효율성을 높이기 위해 다양한 업무를 수행하고 있습니다. 센터에서는 의약품, 생물약품, 생약(한약)제제, 의약품의 품질, 약리, 독성, 임상, 허가 일반사항 등에 대한 제품화 기술상담을 수행하고 있으며, 신약개발자를 대상으로 다양한 교육 프로그램을 개발하여 운영하고 있습니다. 또한 의약품 개발에 유용한 신약개발 성공사례, 국내외 허가 현황, 규제 관련 법령 및 지침서 제·개정 정보 등을 제공하며, 정부부처 신약개발사업을 지원하기 위한 다양한 협력 활동을 하고 있습니다.

3.1 제품화지원센터의 기술지원 내용

3.1.1 제품화지원센터의 기술상담

제품화지원센터의 상담은 크게 신약개발 기술상담과 허가 및 승인관련 상담이 있습니다. 신약개발 기술상담은 의약품 개발을 목표로 하고 있는 R&D과제에 대한 상담입니다. 이는 신약허가신청 자료가 기초실험 및 논문 위주의 R&D와는 다르게 진행되어야 하므로, 센터에서는 신약개발 R&D과제의 내용을 분석, 진단하여 허가단계 진입을 위해 필요한 연구내용을 구체적으로 상담하여 제시하고 있습니다. 또한 허가 및 승인관련 상담으로서 품질, 안전성·유효성, 허가 일반사항, 관련규정 등 의약품 허가와 관련된 모든 내용에 대해 상세하고 정확한 상담을 제공하고 있습니다.

3.1.2 신약개발지원단 및 부처별 사업단 자문

정부 부처별(보건복지부, 교육과학기술부, 지식경제부) 지원되는 신약개발 R&D과제뿐 아니라 제약사·학계 주도의 과제를 대상으로 '신약개발지원단'을 구성하여 글로벌 경쟁력 있는 신약의 조기 허가를 위한 제품화 지원을 체계적·능동적으로 실시하고 있습니다. 특히 신약개발지원단 운영을 통해 정부 부처별 많은 신약개발 과제에 전주기 자문을 제공하고, 각 과제별 상담이력제 관리를 통해 체계

적으로 지원하고 있습니다. 주요 개발과제별 관리자를 센터원으로 지정하고, 좀 더 전문화된 통합적 자문과 비임상·임상시험 프로토콜 상담을 제공하고 있습니다.

3.1.3 신약개발연구자 교육 및 정보 제공

3.1.3.1 교육 지원

저희 센터에서는 '09년 7월부터 의약품 개발과정에 발생하는 애로사항을 파악하고, 민원인에게 허가관련교육의 기회 제공 및 원거리로 인한 방문민원상담의 불편을 최소화하기 위하여 매년 약 10곳의 전국 바이오클러스터, 제약연구단지 에 찾아가는 제품화지원 서비스를 제공하고 있습니다.

한편 의약품 허가에 대한 경험이 부족한 신약개발 연구자를 대상으로 워크숍 교육을 통해 의약품, 생물약품, 천연물약품 개발과 관련된 주제별, 수준별 다양한 맞춤형 교육을 실시하고 있습니다.

3.1.3.2 정보 제공

연구자 대상 교육실시와 더불어 센터에서는 '의약품 허가지원 정보지'를 계간지로 발간하여 제약회사의 신약 개발경험 및 성공사례, 국내외 의약품 허가관련 규제동향 및 허가현황 뿐 아니라 신약개발관련 정책동향 등의 내용을 제공함으로써 신약개발에 유용한 정보 자료집으로 활용될 수 있도록 구성하였습니다.

센터의 상담사례를 바탕으로 질의 빈도가 높은 질문을 정리하여 '자주 묻는 질의응답집 (FAQ)'을 정기적으로 발간하여, 의약품 허가와 관련된 다양한 궁금증을 쉽게 해소할 수 있도록 노력하고 있습니다. 또한 '성공적인 신약개발 제품화를 위한 길라잡이' (2010)와 같은 신약 연구개발자를 위한 교육자료집을 꾸준히 발간하고 있습니다.

3.2 제품화지원센터 이용방법

3.2.1 상담신청 및 정보자료 이용방법

의약품 개발을 목표로 하고 있는 R&D는 논문위주의 기초연구와는 다르게 기획되고 진행되어야 합니다. 의약품 품목허가용 자료 생성을 위한 시험은 논문 위주의 실험과 그 내용과 범위가 다를 수 있기 때문입니다. 따라서 제품화지원센터는 품목허가를 위한 필수자료 준비를 도우기 위해, 의약품 개발 초기단계부터 R&D 과제의 연구내용을 분석, 진단하여 허가단계 진입을 위해 필요한 연구내용을 제시하고 지원하고 있습니다.

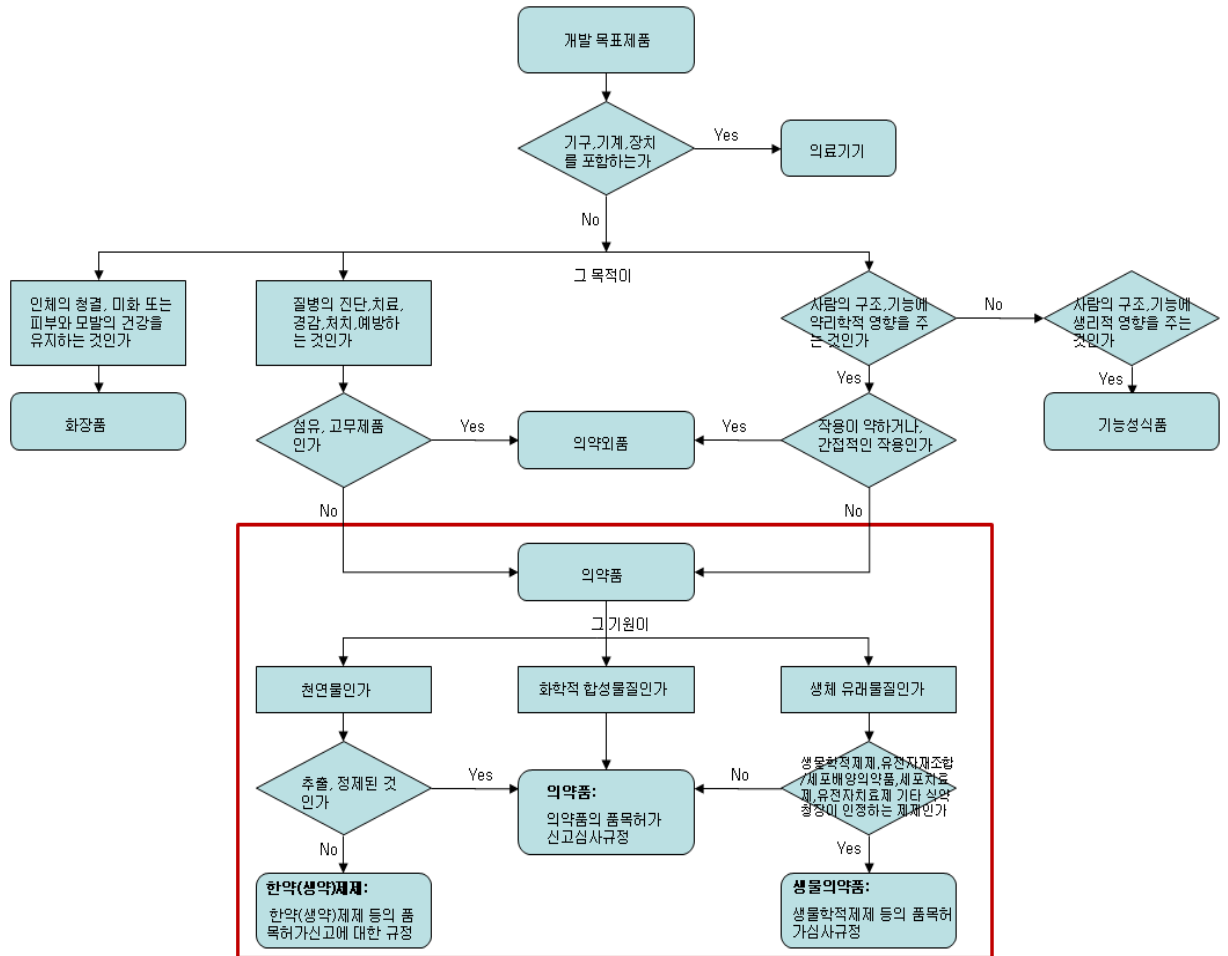
저희 센터에서는 품질, 안전성, 유효성, 허가일반, 관련 규정 등 의약품 허가와 관련된 허가상담 및 관련 정보를 제품화지원센터 홈페이지 (<http://helpdrug.kfda.go.kr>)를 통해서 지원해 왔었으나, 센터의 상담코너는 '11년 11월 7일부터 식약청 종합상담센터(<http://call.kfda.go.kr> > 의약품제품화지원)로 통합 운영하고 있습니다. 따라서 앞으로는 식약청의 종합상담센터의 의약품제품화 지원 코너에서 제품화온라인상담 및 방문상담을 신청하여 상담을 신청하실 수 있습니다.



[그림 1] 종합상담센터(<http://call.kfda.go.kr>)의 > 의약품제품화지원 화면

또한 제품화지원센터의 교육/워크숍 자료, 정보자료 등은 센터의 기존 홈페이지 (<http://helpdrug.kfda.go.kr>)를 이용하시고, '11년 12월 이후에는 식약청의 의약품 분야의 통합 시스템인 '의약품안전정보시스템-온라인 도서관(가칭)'에서 의약품 허가관련 규정, 가이드라인, 교육자료 및 발표자료 등을 확인하실 수 있습니다.

[참고 1] 개발품목의 분류



[참고 2] 임상승인 및 품목허가 신청 시 제출 자료의 범위(생물의약품 제외)

단계		1상 임상시험 계획 승인 신청 시	2상 임상시험 계획 승인 신청 시	3상 임상시험 계획 승인 신청 시	품목허가 신청 시
제출자료	원료	<ul style="list-style-type: none"> 명칭, 구조, 제조원, 구조결정, 시험방법, 배치 분석, 기준설정근거(분석자료 제출), 1차 포장재에 대한 기초적인 정보 제출 	좌동	좌동	<ul style="list-style-type: none"> 구조 결정에 관한 자료 물리화학적 성질에 관한 자료 제조방법에 관한 자료 기준 및 시험방법이 기재된 자료(근거자료 포함) 시험성적에 관한 자료
		<ul style="list-style-type: none"> 일반적 특성, 제조방법, 순도, 안정성자료 간략 기술 규격(추후 확정 가능): 확인, 함량, 순도시험 	<ul style="list-style-type: none"> 제조방법: 출발물질부터 제조과정 흐름에 따라 작성 순도항목: 불순물 기준 설정 및 불순물에 대한 안정성자료 수행한 안정성시험 종류, 시험결과 요약 	좌동	<ul style="list-style-type: none"> 표준품 및 시약·시액에 관한 자료 용기 및 포장에 관한 자료 안정성에 관한 자료
	완제	<ul style="list-style-type: none"> 원료약품 및 그 분량, 제조원, 제조방법, 첨가제 관리, 시험방법, 배치 분석, 기준설정근거(분석자료 제출), 1차 포장재에 대한 기초적인 정보 제출 	좌동	좌동	<ul style="list-style-type: none"> 원료약품 및 그 분량에 관한 자료 제조방법에 관한 자료 기준 및 시험방법이 기재된 자료(근거자료 포함) 시험성적에 관한 자료 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
		<ul style="list-style-type: none"> 제형개발사유 규격(추후 확정 가능): 확인, 함량, 순도시험 안정성자료 간략 기술 	<ul style="list-style-type: none"> 제형개발 사유, 첨가제, 규격에 관한 자료 단계적 제출 임상시험용의약품의 안정성자료 제출 	좌동	<ul style="list-style-type: none"> 용기 및 포장에 관한 자료 안정성에 관한 자료

단계		1상 임상시험 계획 승인 신청 시	2상 임상시험 계획 승인 신청 시	3상 임상시험 계획 승인 신청 시	품목허가 신청 시
제출자료					
비임상 시험	독성 시험	<ul style="list-style-type: none"> • 단회투여독성 • 반복투여독성 • 설치류 2-4주 • 비설치류 2-4주 • 유전독성(in vitro) 	<ul style="list-style-type: none"> • 반복투여독성 (임상시험 및 사용예상기간에 따름) • 유전독성(in vivo) 	<ul style="list-style-type: none"> • 반복투여독성 (임상시험 및 사용예상기간에 따름) • 생식발생독성(웅 성, 자성) 	<ul style="list-style-type: none"> • 단회투여독성 • 반복투여독성 • 유전독성 • 생식발생독성 • 발암성시험
	약리 시험	<ul style="list-style-type: none"> • 효력시험 • 안전성약리 (필수시험 : 중추신경계, 심혈관계, 호흡기계) • 흡수 	<ul style="list-style-type: none"> • 효력시험(추가연구) • 안전성약리 (필수시험 결과에 따름: 추적시험, 추가시험) • 흡수분포대사배설 시험자료 (신청사항에 따름) 	좌동	<ul style="list-style-type: none"> • 효력시험 • 안전성약리 • 흡수분포대사배설 시험자료

[참고문헌] 신약허가 관련 법률, 규정, 가이드라인

- 1) 「약사법」 (법률)
- 2) 「약사법 시행규칙」 (보건복지부령)
- 3) 「약국및의약품등의 제조업·수입자 및 판매업의 시설기준령」 (대통령령)
- 4) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 (식약청 고시)
- 5) 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 (식약청 고시)
- 6) 「한약(생약)제제 등의 품목허가 신고에 관한 규정」 (식약청 고시)
- 7) 「의약외품 품목허가·신고·심사 규정」 (식약청 고시)
- 8) “의약품 국제공통기술문서 작성방법 해설서”
- 9) “의약품 국제공통기술문서 작성가이드라인-III품질”
- 10) “생물의약품 국제공통기술문서 작성방법 해설”
- 11) 「의약품등의 독성시험기준」 (식약청 고시)
- 12) 「의약품등의 일반약리시험 지침」 (식약청 고시)
- 13) 「비임상시험관리기준」 (식약청 고시)
- 14) 「의약품 임상시험 계획 승인지침」 (식약청 고시)
- 15) 「약사법 시행규칙」 [별표 3의2] 의약품 임상시험 관리기준
- 16) 「의약품등 임상시험 실시기관 지정에 관한 규정」 (식약청 고시)
- 17) 「의약품등 임상시험 기본문서 관리에 관한 규정」 (식약청 고시)
- 18) “임상시험에 사용되는 의약품의 품질평가가이드라인”
- 19) “건강한 성인 대상 제1상 임상시험 사전검토 절차에 대한 지침”
- 20) 「의약품등 벨리데이션 실시에 관한 규정」 (식약청 고시)
- 21) 「대한민국약전」 일반정보 중 “의약품 등 분석법의 벨리데이션에 대한 지침”
- 22) “의약품 등 시험방법의 벨리데이션에 대한 가이드라인 적용을 위한 해설서”
- 23) 「의약품등의 안정성시험기준」 (식약청 고시)
- 24) “의약품 용기 및 포장에 대한 적합성평가를 위한 가이드라인(draft)”
- 25) “품목별 사전 GMP제도 운영지침” 제정 및 개정
- 26) 「성공적인 신약개발 제품화를 위한 길라잡이」

신약개발 제품화지원 안내서

발행일	2011년 12월
발행인	김승희 식품의약품안전평가원장
편집위원장	박귀례 제품화지원센터장
편집위원	김태균, 임화경, 서현옥, 김지현, 백대현, 안충열, 성수경, 조유경, 김미형, 이성국, 윤희승, 김상훈, 명노일, 권예진, 강주은
발행처	식품의약품안전청 식품의약품안전평가원 제품화지원센터

식품의약품안전청 식품의약품안전평가원 제품화지원센터

Tel : 043) 719-5353~60 Fax : 043) 719-5350

E-mail : helpdrug@korea.kr