

# 한국의 생명공학의약품의 규제 및 허가 절차

식품의약품안전본부 세균계제과  
민     홍     기

## 1. 서론

생명공학은 유전자 조작 기술과 단일클론 항체 기술(monoclonal antibody technology 또는 hybridoma technology)에 의해 비약적인 발전을 이루었으며 의학을 비롯하여, 농학, 수의학, 생물학 및 이와 관련된 산업 전반에 걸쳐 심대한 영향을 끼쳤다. 특히 제약 산업의 경우 가장 먼저 혜택을 보았고 실용화가 가장 일렀다고 볼 수 있다. 비록 생명공학의 역사는 길지 않으나 앞으로 보건의료, 농업, 공업, 환경, 자원 및 에너지 등 관련 산업 분야의 핵심 기술로서의 주된 역할이 기대된다.

의약품중 동물이나 사람의 장기에서 추출되어 사용되었던 의약품들, 예로 돼지의 췌장에서 얻은 인슐린과 사람의 사체 뇌하수체에서 추출하여 만든 사람 성장 호르몬이 먼저 생명공학의 시험대에 올랐다. 동물의 장기에서 추출된 의약품의 경우, 양이 소량으로 한정되어 있고 또한 아미노산 구조가 사람의 것과 달라서 체내에 들어가서 항원성을 띠어 항체를 생산하게 된다. 1980년 봄에 Eli Lilly사가 유전자 재조합으로 만든 최초의 의약품인 사람 인슐린에 대한 신약자료를 제출하였다. 1982년 FDA는 이약을 허가 하여 주었다. 특히 사람 성장 호르몬의 경우는 죽은 사람의 뇌하수체를 사용하여 제품을 만들어야 하므로 원료 확보의 비윤리적인 측면과 절대적 양의 부족이 한계점으로 대두되었으며, 더욱이 이 제품을 만드는 과정 중에 혼입된 slow growth virus때문에 10년~20년이 지난 후에 사람 성장 호르몬을 투여 받았던 사람에게서 크로이츠펠트 야곱병을 유발시켰다. 이에 1985년 봄 미국 FDA가 뇌하수체에서 추출한 성장호르몬의 시판을 금지하였으며, IND 심사중이었던 Genentech의 재조합성장호르몬을 사용하도록 하였다. 이후 수많은 생명공학의약품들이 허가되었고 또한 임상시험중에 있다.

생명공약품 역시 생물학적 제제의 일종으로 화학의약품과 달리 분자량이 크고, 열과 전단력에 약하고, 분자구조를 정확히 알수 없어, 전세계적으로 생명공학 의약품의 허가에 케이스 바이 케이스정책을 쓰고 있다. 또한 생명공학 의약품은 미생물이나 포유류세포를 이용하여 생산하고 있으므로, 이에 따른 특질들을 감안하여 의약품의 허가 절차에 따른 문제들을 서술하고자 한다.

## 2. 생명공학의약품 허가시의 유의사항

### 2.1. 생산 단계에서의 유의사항

생명공학 기술을 이용하여 만든 제품의 안전성은 제품을 만드는 과정 중에 사용되는 대장균, 효모, 포유류 세포의 세포 관리와 제품으로 만든 후에 제품의 관리라는 측면에서 검토하여야 한다. 현재 시판되거나 임상시험중에 있는 유전자 재조합 의약품들은 다양한 숙주 운반 체계에 의해서 생산되며 대장균은 수식을 필요로 하지 않는 작은 단백질들의 생산에 사용되고 있다. 또한 이 시스템은 사람 인슐린과 같이 번역후 수식을 필요로 하는 단백질에도 사용되나, in vitro processing을 하여야 한다. 즉 대장균에서 생산된 A쇄, B쇄의 조합, 또는 대장균에서 생산된 proinsulin의 in vitro효소 분해가 필요하다. 당쇄화(glycosylation) 등과 같이

번역후 수식을 필요로 하는 단백질들은 효모 또는 포유류 세포를 사용하여 생산하는데, 이들 세포들은 진핵세포로서 대장균이 하지 못하는 번역 후 수식을 할 수 있기 때문이다. 효모는 발효 시간이 짧고 화학적으로 조성이 알려진 배지를 사용하여 배양할 수 있기 때문에 식품관련 제품을 대량 생산하는데 많이 사용되어 왔다.

포유류 세포와는 달리 대장균에 대하여는 많은 연구가 되어 그 특성과 유전자에 대하여 많은 것이 밝혀져 있으며, 효모의 경우는 옛날부터 실생활과 밀접하게 관련되어 발효 식품에 많이 이용되어 왔다. 따라서 유전자 재조합 제품 생산에 사용되는 대장균이나 효모는 화학적으로 조성이 알려진 배지를 사용하므로 시스템이 단순하며 안전성이 포유류 세포에 비하여 확보되어 있다고 볼 수 있다.

그러나 생명공학의약품의 경우 인위적으로 유전자나 생세포를 조작하는 종래에는 없던 새로운 방법에 의해 제조되는 것이고, 미지의 효소도 많으므로 제조 방법의 변경 등에 대하여 신중히 대처하여야 한다. 의약품은 아니지만 재조합 트리토판을 과다 복용함으로써 호산구증가 근육증후군 환자가 미국에서 2,000여명 발생한 사건은 재조합제품에 의한 부작용의 좋은 예라 할 수 있다. 1989년경 재조합 트리토판을 다량 복용한 사람에게서 백혈구증 호산구가 증가하고 심한 근육통이 유발되었으며 심한 경우 사망까지 하였다. 이 제품은 1988년 12월에서 1989년 5월 사이에 일본 쇼와전공이 제조하였는데, 그 당시 쇼와전공은 유전자 조작을 한 균주를 사용하였으며 새로운 정제 방법을 사용하였다. 이러한 재조합 트리토판에 의한 부작용이 유전자 재조합 균주의 사용으로 인한 불순물에 의한 것인지 또는 정제과정중에서 혼입되는 불순물에 의한 문제인지에 대하여는 현재까지 명확한 결론을 내리지 못하고 있다.

포유류 동물 세포를 사용하는 경우 생산비용이 많이 들고 성장이 늦는 등 여러 가지 단점이 있으나 사람에게서 생성되는 여러 생리 활성 물질의 상태와 유사하게 만들 수 있다는 이 점 때문에 포유류 동물 세포를 이용하고 있다. 당쇄화(glycosylation)가 생리 활성에 결정적인 요인으로 작용할 경우에는 포유류 세포를 사용하여야 한다.

포유류 세포를 이용하여 제품 생산을 하는 경우에는 여러 가지 면에서 주의하여야 한다. 첫째가 세포주의 발현 특성에 대하여 관리하여야 한다. 세포주들은 일반적으로 master cell bank(MCB), working cell bank(WCB)로 구분 보존하여 생산에 사용하고 있다. 따라서 MCB, WCB와 생산용 세포주들에 대한 doubling time과 목적 단백질의 생산량을 확인한다. 세포주들에 특이하게 존재하는 isoenzyme들 예로 glucose 6-phosphate dehydrogenase, nucleoside phosphorylase, malate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, purine nucleoside phosphorylase에 대한 검사를 하여 세포주들을 확인한다. 그리고 세포주들에 대한 핵형 분석에 modal chromosome number, DSM염색체를 포함하는 metaphase의 비율, dot염색체를 함유하는 metaphase의 비율을 생산 단계별로 조사하여 세포주들의 이상 유무를 확인하여야 한다.

둘째는 세포주의 유전적 특성을 관리하여야 한다. 숙주 세포 내에서의 운반체(vector)의 상태, 삽입 DNA의 copy수, 삽입 DNA의 제한 효소 분석, 삽입 DNA의 핵산 잔기들에 대하여 확인하여야 한다. 셋째가 발암성에 대한 관리인데, 발암성 시험에 합격하였다고 해서 꼭 그 세포주가 발암성이 없다고 보증해 주는 것은 아니고 세포주 substrate의 특성에 대한 정보를 제공해 줄뿐이다. 발암성 관리를 위한 실험에서는 주로 흉선 제거 mouse를 많이 사용하며 이 외에 nude mouse 또는 면역억제 설치류를 사용하는데, 보통  $10^7$  개의 생세포 또는 대조세포를 피하 또는 근육주사한 다음 5개월 정도 관찰한다.

넷째가 우연하게 오염되는 미생물들에 대한 실험이다. 여기에 해당되는 미생물에는 mycoplasma, 세균, 곰팡이 등은 물론이고, 바이러스가 특히 문제가 된다. 바이

러스는 내재성 바이러스와 세포 배양 시약들인 트립신, 혈청 등에서 오염되는 외부 감염 바이러스 등이 문제가 된다. 바이러스 감염을 검출하는 것은 in vivo 방법 또는 바이러스의 종류에 따라 in vitro 방법을 사용한다. 확립된 세포주(established cell line)와 연계하여 특히 안전성이 문제가 되는 것이 retrovirus이다. 수백 세대 배양 동안 바이러스가 없다고 생각되었던 CHO-K1 세포주에 C형 retrovirus가 자연적으로 방출되었다는 보고가 되어 있다. 그리고 생명공학에 사용되는 많은 세포 주들이 viable 또는 유도형 retrovirus를 갖고 있다고 생각되고 있으며, 대부분의 hybridoma들이 감염성 retrovirus particle을 발현하고 있다. 일반적으로 retrovirus를 검출하기 위하여는 RNA-dependent DNA-polymerase(reverse transcriptase)의 존재 유무를 검사한다.

다섯째가 oncogene의 존재 여부를 세포주에서 확인하여야 한다. 시험 목적은 oncogene이 없는 것을 확인하는 것이 아니고 oncogene의 증폭 여부를 검사하는 것이다. 일반적으로 사람과 영장류 세포의 transformation과 관계 있다고 생각되어 지는 oncogene들로는 N-ras, K-ras, c-myc, c-fos, SV40 LTR 염기들인데, 이들의 증폭 여부를 검사하기 위하여는 운반체와 세포의 기원에 따라 다른 probe들을 선택하여야 한다.

## 2.2 최종제품에서의 유의사항

역사적으로 단백질 제품들이 다른 의약품들에 비해 순도가 낮다. 이 제품들은 최근까지 사람과 동물의 혈청 또는 조직과 같은 자연적인 원료로부터 경비를 많이 들여 힘들게 생산하여 왔는데, 비록 순도는 낮았지만 사람에게 장기간 사용하여도 유효성이 있었으며 안전하게 사용되어 왔다. 그러나 유전자 조작 기술과 제조, 분석적, 면역학적 기술들이 아주 고도화되어 가면서 생물학적 제제들도 고순도를 요구하게 되었다. 유전자 재조합이나 단일클론 항체 생산 기술로 만들어지는 의약품들은 유전적으로 변형된 세포들의 배지에서 합성되고 수확되는 단백질들이다. 생명공학의 원료 물질들은 복잡하고, 이질적인 물질들로 되어 있어 잠재적으로 안전성이 확보되어 있지 않다. 생명공학의약품에 혼재될 가능성이 있는 이물질들로는 세포배양 및 정제과정중에 유래되는 물질들로서 불순물 DNA, 불순물 단백질, endotoxin 등이 있다.

1950년 중반이래 불순물 DNA에 대한 위험성이 관심 대상이 되었는데, 바이러스 백신(특히 폴리오)을 대량 생산해야 할 필요성 때문에 FDA가 이 문제에 대해 관심을 갖게 되었다. 재조합 백신은 무한히 증식할 수 있는 세포들을 사용하여 제조되며 이는 암세포와 몇 가지 특성을 공유하고 있다. 가장 경계해야 할 점은 동물에 주사시 생기는 종양의 형성가능성과 세포주들의 바이러스 감염 때문에 발생할 수 있는 문제점들이다. 따라서 1950년대부터 생물학적 제제 중에서 바이러스와 종양 형성 인자에 의한 안전성에 대한 관심이 집중되고 있으나, 실제 종양 발생 인자나 암 발생 인자를 확인할 수 있는 확실한 실험 방법은 확립되어 있지 않다. 이에 1962년 미국 FDA가 채택한 해결책이라고 할 수 있는 것이 세포내 물질 레벨에서의 시험과 규제이다. 초기에는 초대 배양 세포만을 바이러스 백신 생산에 허용하였고, 2배체 세포주와 확립된 세포주는 허용하지 않았다. 그러나 최근 그러한 제한이 점차적으로 완화되어, 알파 인터페론 생산을 위해 lymphoblastoid 세포를, 조직 플라스미노겐 활성인자(tissue plasminogen activator, TPA)생산에 CHO 세포를 일반 의약품으로 사용될 재조합 의약품에 대해 허용하였다. 이러한 완화 조치는 FDA가 잠재적으로 존재할지도 모르는 암유발인자 불순물에 대해 관심이 기울이지 않는다는 것을 의미하는 것은 아니고, 암유발인자가 개개의 염색체에 존재할 지도 모른다는 사실 등 암의 원인에 대해 좀 더 이해하게 되었기 때문이다. 미국 FDA는 현재 불순물 DNA의 양을 10pg이하로 규정하고 있는데, 이것은 DNA를 검출할 수 있는 한계가 10pg이기 때문이다.

불순물로서의 단백질에 대한 관심은 기존의 생물학적 제제에 의한 부작용에서 파

생되었다. 공수병 백신 중에 혼합되는 숙주 세포의 단백질에 의한 부작용이 좋은 예인데, 부작용으로 나타나는 신경 증상은 정제 방법을 개선하고 바이러스 증식에 사용하는 세포주를 변경함으로써 많이 완화되었다. 또한 재조합 의약품을 사용하는 환자는 불순물 단백질에 의한 면역 반응을 일으킬 수 있는 가능성이 있는데, 면역 반응은 아나필락시스 쇼크 반응과 같은 급성 알레르기 반응이나 자가 면역질환과 같은 만성적인 것이 있을 수 있다. 실제로 면역반응을 일으킬 수 있는 단백질의 최소량을 추정하는 것은 어려우며, 특별한 단백질에 대한 면역 반응은 단백질과 개인간에 달려 있는 복잡한 현상이다. 정제된 수 ug의 단백질이 많은 사람들한테서 면역 반응을 일으킬 수 있으며, 따라서 높은 면역원성을 지닌 단백질은 1ng 정도의 작은 양일지라도 알레르기 반응을 일으킬 수 있다. 또한 불순물 단백질이 환자에게서 생물학적 반응을 일으킬 수도 있는데, 불순물 단백질이 독신, 호르몬 또는 인체에 생리학적 효과를 지닌 사이토카인같은 경우에는 생물학적 반응이 예상된다. 단백질의 검출 방법으로는 western blot, CIA, EIA 등의 방법이 있으며, 그 검출한계는 1-100ppm이다. 일반적으로 불순물 단백질의 허용 한계는 100ppm으로 정하여져 있으나, 이것 역시 100ppm이 절대 안전한 것을 보장해 주는 것이 아니라 실험 방법의 민감도에 의존하여 정해졌다고 보는 것이 타당하다.

### 2.3. 전임상시험에 있어서의 유의사항

일반적으로 동물 등을 사용한 전임상시험의 목적은 임상시험을 실시하기에 앞서, 해당 의약품의 효과, 작용 지속 시간, 작용 기전 및 부작용에 관한 많은 정보를 얻는 것이다. 전임상시험을 실시하는 또 다른 중요한 목적은 임상시험의 결과를 해석하는데 필요한 자료를 얻는 것이며, 또한 임상상의 안전성·유효성의 적정한 평가에 도움이 될 수 있는 정보를 얻는 것이다. 따라서 전임상시험의 실시는 신 의약품의 개발 연구상 필수 불가결한 것이며, 이 점에서는 생명공학의약품의 경우도 예외는 아니다. 그러나 시험의 실시 요령과 평가면에서 생명공학의약품의 경우에는 종래 의약품 특히 화학약품과는 다른 관점에서 대응할 필요가 있다고 생각하는 것이 일반적으로 되어 있다.

과거 수년간에 축적된 지식과 정보 또는 생명공학의약품의 특성 등으로부터 얻을 수 있는 중요한 포인트의 하나는 종래 화학약품에 대한 전임상시험의 종류, 항목 및 시험 방법을 생명공학의약품에 대하여 그대로 적용하는 것은 불합리한 경우도 많고, 특히 안전성 평가 시험에 있어서는 종래 화학약품에 대한 접근 방법의 연장 선상에서 대처하는 것이 반드시 타당한 것은 아니라는 것이다. 즉 생명공학의약품의 특징은 1) 물질면에서는 주로 고분자 단백질이라는 것, 2) 그 종류는 호르몬, 효소, 성장 인자, 면역 조절 인자, 백신, 단일클론 항체 등 다양하다는 것, 3) 작용면에서는 많은 경우 미량으로 강한 생물학적 작용을 가진다는 것이다. 또한 생명공학의약품은 그 작용에 있어서 특이적인 작용 기전에 의하고, 다양한 생물학적 작용을 보이며, 그 작용이 다른 생체 성분과의 network중에서 행해지는 것도 많고, 이것이 외부로부터 대량 투여되었을 때 본래의 취지와는 달리 그 network를 어지럽힐 가능성이 있으며, 종특이성을 나타낼 경우도 있는 것 등의 여러 가지 특징을 가지고 있으므로 종래 의약품의 경우와는 다른 관점과 방법으로 전임상 안전성시험을 실시하여야 한다.

따라서 생명공학의약품에 대한 적절한 전임상시험의 종류, 항목 및 시험 방법을 둘러싸고 여러 가지 시행착오와 해결책이 모색되고 있으며, 이러한 사항은 앞으로 생명공학의약품을 개발하는데 있어서 해결해야 할 가장 중요한 과제의 하나이다.

## 3. 물리적, 화학적 성질과 제조방법

### 3-1. 재조합의약품의 제조방법

(1) 목적한 펩타이드 또는 단백질의 구조유전자

해당구조 유전자는 그에 대응하는 mRNA단편을 얻는 방법, 전체 염기 배열,

clone 화 유전자의 기능 및 염기배열의 안정성, 해당구조유전자에 대응하는 mRNA를 종양조직에서 추출하는 경우에는 정상조직의 것과 동등성 확인등에 대한 자료를 제출하여야 한다.

(2) 숙주. 벡타계

숙주. 벡타계의 여러가지 성질을 밝혀야 한다.

(3) 배양

재조합체의 안정성 (예 재조합체의 보존, 계대시의 안정성등), 재조합체의 동정방법, 배지의 조성(가능하면 단순한 조성의 합성배지등)등에 대한 자료를 제출하여야 한다.

(4) 정제

정제공정은 제조방법의 흐름도, 목적 펩타이드 등과 미생물에서 유래하는 이 중단백질 또는 다당류등과의 분리방법, 세포중에서 분해되기 쉬운 단백질의 안정화를 목적으로 N-말단에 부가된 여분의 펩타이드 등을 브롬시안 분해등으로 화학적으로 분리하는 경우에는 그들 시약 및 분리하는 펩타이드 등을 제거하는 방법에 대한 자료를 제출하여야 한다.

### 3-2. 세포배양의약품의 제조방법

(1) 종세포주의 유래 및 특성

세포의 기원과 역사, 세포의 특성(형태학적 특징, 증식특성, 세포유전학적 성질등)에 대한 자료를 제출하여야 한다.

(2) 세포의 조제, 배양, 보존방법 및 그 관리방법

마스터 세포은행과 제조용 세포은행의 조제, 보존방법 및 그 관리방법, 세포의 배양조건, 미생물 오염부정에 대한 자료를 제출하여야 한다.

(3) 목적산물의 분리, 정제 방법

정제 공정을 정제방법의 흐름도, 목적물과 불순물(예 불순단백질, DNA 등)과의 분리방법 및 그 효율, 목적산물에 대해 필요에 따라 하이브리다이제이션법에 의해 레트로바이러스의 부정시험에 대한 자료를 제출하여야 한다.

### 3-3. 구조 결정 및 물리적 화학적 성질

(1) 구조. 조성

아미노산 조성, 말단 아미노산, 디설파이드 결합이 있는 경우에는 그 위치, 펩타이드 분석, 아미노산 배열 (고분자의 경우에는 가능한 범위에서 말단 아미노산 배열)을 밝혀야 한다.

(2) 물리적 화학적 성질

분광학적 성질 ( 자외부 흡수 스펙트럼 등), 전기영동적 성질(포리아크릴 아미드 겔전기영동 등), 등전점(설탕밀도구배 등전점전기영동, 겔등전점 전기영동 등), 분자량 (SDS-겔전기영동, 겔여과 크로마토그래피법, 초원심분리법등), 액체 크로마토그래피 패턴, 고차구조(선광분산, 원이색성 등)등의 물리적 화학적 성질을 밝혀야 한다.

(3) 면역화학적 성질

면역학적 분석, 면역전기영동등의 방법을 사용하여 검토하여야 한다.

(4) 생물학적 성질

생물학적 활성, 함량 및 순도(비활성 등) 및 효소의 경우에는 효소화학적 성질을 기술하여야 한다.

## 4. 전임상시험

### 4-1 독성시험

세포배양 의약품의 종류, 특성, 임상 적용법등은 더더욱 다종 다양해질것으로 예측되어 현재의 시험의 실시기준, 실시방법에 대해서 일률적으로 정하기는 어렵다. 따라서 해당 의약품의 임상상의 안전성의 적절한 평가를 하기 위하여 각각의 의약품의 시험의 내용 및 범위에 대해서는 해당 의약품의 특성, 임상적용법등을 고려하면서, 각각 개별적으로 대처해야 할 것이다. 단 시험의 종류, 항목 및 시험방법의 취

사 선택에 대해서는 합리적 근거에 따라 충분히 설명할 필요가 있다. 더욱이 이때에 예로 다음의 유의점을 할 생각하여야 한다.

(1) 일반적 주의사항

(가) 해당 의약품의 제조방법, 물성, 약리작용, 작용기전, 생체내 동태, 효능, 효과, 용법용량등을 충분히 고려한뒤 합리적인 독성시험을 실시한다. 더욱이 불순물의 종류와 함량 유효성분과 불순물과의 상관, 피검물질이 부형제를 포함하는 경우에는 부형제의 영향에 대해서도 배려하고 결과의 해석에는 이것들을 정리해서 고찰한다. 단 예측할수있는 불순물에 대해서는 가능한한 정제과정에서 제거하여 안정성을 확보할 수 있는 방향으로 한다.

(나) 피검동물은 가능한한 유효성분에 생물학적 응답을 하는 동물종을 선택하여야 한다. 특히 아급성독성시험, 생식에 미치는 영향에 대한 시험에서는 이것을 고려한다. 또한 시험동물종의 선택이유를 명확히 하는 것이 좋다.

(다) 투여 경로 투여빈도 및 투여기간을 가능한한 임상상의 용법에 근거를 둔다.

(라) 반복투여 시험을 하는 경우에는 시험동물에서 항체생성 현황에 대한 검사를 한다. 항체생성에 따른 약리작용에 미치는 영향에 대해서도 해석한다. 또 생성 항체가 어느 항원에서 유래 했는가에 대하여도 해석한다. 또 가능한한 항체가 생성되기 힘든 시험동물을 택하는 것이 좋다.

(마) 세포배양 의약품의 유효성분이 사람유래 성분의 것과 완전히 동일하며, 더욱이 그 성분이 이미 독성학적으로 연구되어 있는 것이라면 독성시험의 일부를 생략해도 지장없다. 단 불순물 유래의 독성시험에 대해서는 충분히 검토해둘 필요가 있다.

(2) 급성독성시험

필히 시험한다. 시험 동물은 2종 이상이고, 동물종의 선택은 위의 (2)의 기준에 의할 필요는 없다.

(3) 아급성 독성시험

임상 적용에서의 투여 회수 및 투여기간이 극히 한정된 백신등의 경우를 제외하고 시험한다. 단 항체 생성 등으로 유의성 있는 시험의 계속이 불가능 할 때는 시험기간을 단축할 수 있다.

(4) 만성 독성시험

필요에 따라 실험한다. 단 합리적인 이유가 있으면 생략할 수 있다.

(5) 생식에 미치는 영향에 대한 시험

필요에 따라 실험한다. 단 합리적인 이유가 있으면 생략할 수 있다.

(6) 변이원성 시험

필요에 따라 시험한다. 포유류 유래의 배양세포를 이용하는 실험을 우선적으로 하고 그 결과 의심스러운 소견이 얻어지면 더 적절한 in vivo 시험을 추가하는 것이 좋다.

(7) 발암성 시험

필요에 따라 실험한다. 단 합리적인 이유가 있으면 생략할 수 있다.

(8) 의존성 시험 및 국소 자극성 시험

필요에 따라 시험한다. 단 합리적인 이유가 있으면 생략할 수 있다.

(9) 항원성 시험

임상상 장기 연용할 가능성이 있는 약제 및 그 화학구조가 사람유래 성분과 확실히 다른 유효성분을 함유한 약에 대하여 실시한다. 단 합리적인 이유가 있으면 생략할 수 있다.

(10) 발열성 물질시험

토끼를 이용한 발열성 물질시험에 따라 검토한다. 또 이외에도 발열성 물질을 검출하기 위해서 다른 시험 방법을 검토하는 것이 좋다.

(11) 기타.

해당 의약품의 생리활성에 관계하는 독성의 발견에 주목하고, 생체 면역계로의 작용이 확실히 예측되는 의약품과 이것을 이용한 의약품은 면역 독성에 특히 주목하여 검토한다.

## 4-2 약리시험

### (1) 효력시험 자료

효력시험이란 시험물질의 주효능을 입증하는 시험으로서 모든 신개발 의약품에 대하여 반드시 실시하여야 하며, 생명공학의약품의 경우에도 반드시 실시하여야 하는 시험이다.

### (2) 일반약리시험 자료

일반약리란 시험물질이 일반행동, 중추신경, 자율신경계, 호흡기계, 순환기계 및 소화기계에 미치는 치료 목적 이외의 영향을 말한다. 따라서 일반약리시험이란 시험물질의 주 효능을 입증해 주는 효력시험과 생체내에서의 흡수, 분포, 대사, 배설 등을 규명하는 약동력 시험을 제외한 약리시험으로서 그 목적은 각 종 독성시험에서 규명하기 어려운 유해작용의 종류와 정도 및 발생 빈도를 전반적으로 알아내어 임상적용시 발현할 가능성이 있는 부작용을 예측하고, 그 대책을 강구하고자 하는 데에 있다. 생명공학의약품에 대하여도 다른 의약품과 마찬가지로 일반약리시험을 실시하며 다음과 같은 시험법들을 사용한다.

### (3) 약동력(흡수, 분포, 대사, 배설)시험 자료

흡수, 분포, 대사 및 배설시험 자료는 약물의 효과, 지속시간, 작용기전 등의 예 측에 필요할 뿐만 아니라 부작용 발현의 추정에도 많은 정보를 제공한다. 그러나 생명공학의약품의 경우에는 일반 의약품에 적용하는 지침을 그대로 적용하는 것은 곤란하므로 이에 대한 약동력시험 실시시에는 그 특성을 고려하여 유연성 있게 대처하는 것이 바람직하다고 생각된다. 약동력시험에 사용하는 동물의 선택에 있어서는 효력시험, 일반약리시험, 독성시험 및 임상시험과의 대응을 고려하여 적절한 동물을 사용한다. 생명공학의약품의 정량을 위하여는 원칙적으로 두 가지 이상의 정량법을 사용하는 것이 바람직하며 그 중 하나는 가능한 한 활성 측정에 바탕을 둔 정량법을 사용하는 것이 좋다.

흡수 시험 자료는 원칙적으로 반드시 필요하며 몇 단계의 투여량 수준에 대하여 1회 투여후 혈중농도의 양상을 명확히 하고 이로부터 반감기, AUC 및 흡수가 일어나는 경우는  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  등 흡수속도의 지표가 될 수 있는 수치를 구한다. 또한 반복투여후의 축적성에 대해서도 고찰한다. 분포시험은 일반 의약품과 같이 주요 장기에 대하여 1회 투여 또는 반복투여한 다음 측정하는 것이 좋으며 반복투여에 따른 축적성에 대해서도 고찰한다. 표적장기가 확실하면 이 장기로의 분포를 검토하는 것이 바람직하며, 단일클론 항체 등을 이용해서 표적장기로의 분포 가능성이 높아진 경우에는 이 분포를 실증하는 자료가 필요하다. 또한 유해작용이 일어날 가능성이 있는 장기가 확실히 존재하는 경우에는 이 장기로의 분포도 같이 검토한다.

대사 시험에 있어서는 혈중, 뇨중에서의 대사물 정량이 필요하며 이것이 불가능 하면 *in vitro*계를 사용하여 대사속도, 대사부위를 측정할 수 있는 정도의 자료가 필요하다. 특히 생체중에서 대사되어 작용을 나타내는 경우, 대사물에 무엇인가의 작용이 있다고 생각되는 경우, 국소에서 작용을 나타내도록 고안되어 있는 경우에 대하여는 상세한 검토가 필요하다. 배설 시험 자료에 있어서는 원칙적으로 혈중농도 측정시험에 대응하는 자료가 필요하며, 이 자료에서 흡수성과 축적성에 대하여 고찰한다. 한편 생명공학의약품에 대한 생물학적 동등성 시험자료는 일반의약품과 마찬가지로 검토한다.

## 5. 임상시험

제1상, 2상 및 3상을 단계적으로 신중히 행하고 유효성 및 안전성에 대하여 정밀 객관적인 고찰을 행할 것. 재조합의약품에 대해서는 국소적 및 진신성 알러지, 항체생성(유효성분에 대한 항체 및 숙주의 항원과 반응하는 항체), 투여부위의 변

화, 순환항체와의 상호작용에 의한 약물동태의 변화, 발열성물질시험 항목에 대하여 상세히 검토하여야 한다.

또 이미 생체 유래의 것이 임상실시중일 때에는 생체유래의 것을 사용한 환자와 재조합의약품을 사용한 환자에 대하여 항체의 추이, 작용의 변동등을 관찰하고 비교 고찰하는 것 외에 예측되는 치료기간, 환자수 등을 고려하여 필요에 따라서 정밀 객관적인 비교실험을 하여야 한다.

## 6. 기준 및 시험방법

기준 및 시험방법은 그 의약품의 품질을 공적으로 등록해서, 동시에 그 품질을 실제로 증명하는 수단을 나타내는 것이다. 따라서 재현성 있게 그 의약품의 품질을 증명하기 위해서는 기준 및 시험방법은, 그 의약품이 시판된 뒤에도 그의 유효성 안전성을 보증하는 유일한 수단 인 것이며, 그러한 의미에서 승인후의 의약품의 품질을 규정하는 가장 중요한 항목이 기준 및 시험방법인 것이다. 좋은 의약품의 제일조건은 품질을 일정하게 유지하고 일정한 폭의 좁은 기준치는 우수한 제조기술을 반영하는 것이다. 그리고 품질의 기준을 실증하는 실험방법에는 내용을 확인하고, 함량 및 순도를 판정하는 데에 필요불가결한 항목이 채택되어야 한다. 또 시험조작법은 가장 타당한 것이어야 한다. 따라서 기준 및 시험방법의 설정에는 이상의 점을 고려하고, 첨부자료는 시험조건을 설정 선택한 근거가 되는 자료를 제출하여야 한다. 또 시험방법이 적절하다고 하는 근거 예로 회수율, 방해물의 영향, 재현성 등에 대해서도 검토해서 그 자료도 합쳐서 자료에 넣어야 한다.

### 6-1 완제품 규격

성분명칭, 성상, pH, 무균시험, 불용성이물검사, 발열성물질, 이상독성부정, 건조감량 또는 함습도, 확인시험, 순도시험, 역가시험에 대하여 설정하여야 한다.

### 6-2 원료의 규격

원액 또는 최종원액에 대하여 다음 항목을 설정, 기재하여야 한다. 원액이라 함은 생산후 정제가 완료된 상태의 것을 말하며, 원액에 적당한 용제등을 넣어 최종원액으로 한다. 최종원액이라 함은 한 용기내에서 조제되어 바로 분주할수 있는 상태의 것으로 그 내용의 어느 부분을 취하여도 성상 및 품질에 있어 균일하다고 인정되는 것을 말한다. 이들 원료(원액 또는 최종원액)에 관하여는 명확한 근거자료(시험성적서 포함)를 제출하여야 하며, 원료를 최종제품으로 할 경우에는 이들 자료를 원료의 기준으로 한다.

원료의 규격에는 정의, 분자식 및 분자량, 성상, pH, 무균시험, 발열성물질시험, 확인시험, 순도시험(이상펩타이드 분포, 속주유래 DNA, 속주유래펩타이드, 독소생성 가능한 속주일 경우 내독소시험, 비활성, 등전집속, 항생제 부정시험, 유해중금속 시험), 역가시험을 설정하여야 한다.

## 7. 생명공학 의약품의 허가 관련 자료

### 7.1. 생명공학 의약품의 허가관련 자료

#### (1) 기원 또는 발견 및 개발 경위에 관한 자료

해당 제품에 대한 판단에 도움을 줄 수 있도록 6하원칙에 따라 명료하게 기재된 자료

예 : 언제, 어디서, 누가, 무엇으로부터 추출, 분리 또는 합성하였나?

발견의 근원이 된 것은 무엇인가?

기초시험, 임상시험에 들어간 것은 언제, 어디서 였나?

#### (2) 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료 (기준 및 시험방법 포함)

- 구조결정·물리화학적 성질에 관한 자료 : 최종원료규격의 기원, 본질, 조성,



- 제조방법, 유효성분 함량기준, 순도시험 중 중금속·비소함유기준 등에 관한 자료
- 생물학적 성질에 관한 자료 : 생물학적 활성, 함량, 순도 등에 관한 자료
  - 기준 및 시험방법에 관한 자료 : 품질수준과 규격 등을 확인할 수 있는 자료
  - 특허에 관한 자료 : 국내외의 특허등록사본 등을 첨부한 자료

**(3) 안정성에 관한 자료**

- 장기보존시험 : 유효기간(또는 사용기간)중의 품질을 보증하기 위한 시험
- 가속시험 : 가속조건에서 분해산물 생성여부 등을 확인하기 위한 시험
- 가속시험 : 일정한 유통기간 중의 품질을 단기간에 추정하기 위한 시험

**(4) 독성에 관한 자료**

- 급성독성시험 자료
- 아급성·만성독성시험 자료
- 생식독성시험 자료
- 유전독성시험 자료
- 면역독성시험 자료
- 발암성시험 자료
- 의존성시험 자료
- 국소독성시험 자료

**(5) 약리작용에 관한 자료**

- 효력시험 자료
- 일반약리시험 자료
- 흡수, 분포, 대사 및 배설시험 자료

**(6) 임상시험성적에 관한 자료**

보건복지부 장관이 지정한 임상시험 실시기관에서 실시한 1상, 2상 및 3상 임상시험자료

**(7) 외국의 사용현황 등에 관한 자료**

- 당해 의약품의 유용성에 대한 판단에 도움을 줄 수 있도록 각 국가의 사용현황에 관한 자료로서 원료약품 및 그 분량, 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 등을 확인할 수 있는 자료
- 각 국 의약품집 등의 수재 현황 조사자료
- 기타 안전성·유효성과 관련된 각 국의 조치내용 등 최신의 정보가 첨부된 자료

**(8) 국내 유사제품과의 비교 검토 및 기타 특성에 관한 자료**

기존의 유사 효능 의약품 등과 원료약품 및 그 분량, 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 등의 비교표를 작성하고, 약리 효과, 부작용 또는 안전성 등에 있어서 특성이나 결점 등을 비교 검토한 자료

**7.2. 생명공학의약품의 안전성·유효성 평가자료**

자 료	신화학약품	신생명공학의약품
독성에 관한 자료		
- 급성독성시험자료	○	○
- 아급성·만성독성시험자료	○	△
- 생식독성시험자료	○	△
- 유전독성시험자료	△	△

- 면역독성시험자료	△	△
- 발암성시험자료	△	△
- 의존성시험자료	△	△
- 국소독성시험자료	△	△
<hr/>		
약리작용에 관한 자료		
- 효력시험자료	○	○
- 일반약리시험자료	○	△
- 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료	○	△
<hr/>		
기타의 자료	○	○

○ : 자료를 제출하여야 하는 것

△ : 개개의 의약품에 따라 판단되어야 하는 것

## 8. 결론

1982년 미국에서 재조합 인슐린을 허가한 이래 생명공학을 이용한 제품개발이 활발하게 진행되고 있다. 아직은 초보단계에 불과하지만, 현대 과학이 급속도로 발전하고 있고 생물학의 경우는 장족의 발전을 하고 있다.

생물의 기본 골격인 세포에 대한 수용체연구, 세포내의 신호전달기구, 신호전달기구에 관여하는 효소들의 규명, 이에 따른 효소의 활성화 비활성화, 핵내에서의 전사, 번역, 복사, 동물의 기본골격 형성등 다양한 분야에 걸쳐 활발한 연구가 진행되고 있다. 병원성균이 질병을 일으키는 기전, 암발생 원인에 대한 규명, AIDS을 예방하는 단백질의 탐구등도 활발하게 진행되고 있다. 이에 따라 더욱 많은 생명공학 제품이 허가되어 시판될 것이다.

세포배양을 이용하여 단백질 또는 펩타이드를 생산 하는 방법이 보편화 될 것이므로 이에 따라세포배양 정제기술의 발전이 예상된다. 그리고 생명공학 제품의 안전성에 대하여는 생명공학 기술의 진보와 축적에 따라 완화되거나 강화되어야 할 것이며, 세포배양 의약품에 대한 안전성의 자료등이 축적 될 때 까지는 가상적 위험성이 클 경우는 더욱 신중하게 검토되어야 할것이다.

## 참 고 문 헌

1. Chiu, Y.H. and J.L. Gueriguian. 1991. Bioprocess technology : Drug Biotechnology Regulation. vol. 13.
2. Briggs, J. and P.R. Panfili. 1991. Perspective:Analytical Biotechnology, Quantitation of DNA and Protein Impurities in Biopharmaceuticals. Anal. Chem. 63, 850-859.
3. Hayflick, L. 1989. History of Cell Substrates Used for Human Biologicals. In continuous Cell lines as Substrates for Biologicals: Karger : Basel. vol 70, 11-26.
4. Tron, F., F. Degos, C. Brechot, A.-M. Courouce, A. Goudeau, F.N. Marie, P. Adamowicz, P. Saliou, A. Laplanche, J.P. Benhamou, and M. Girard.

1989. J. Infect. Dis. 160, 199-204.
5. Powers, D.C., S.D. Sears, B.R. Murphy, B. Thumar and M.L. Clemens. 1989. J. Clin. Microbiol. 27, 2666-2671.
6. Liu, D.T.-Y. 1992. Glycoprotein Pharmaceuticals : Scientific and regulatory consideration, and the US orphan Drug Act. TIBTECH, 10, 114-120.
7. 藥業時報社. 1989. 新藥承認申請 ハント''フ''ック.
8. 藥業時報社. 1991. 醫藥品製造指針.
9. 국립보건원. 1993. 의약품등 기준 및 시험방법 검토의뢰서 심사에 관한 규정(예규 제 377 호)
10. 보건사회부. 1994. 의약품등의 안전성유효성심사에 관한 규정(고시 제 1994-46 호)