

의약품등의독성시험기준

발표자: 1부 서 경원 박사 (일반 독성과)
2부 홍 진태 박사 (특수 독성과)

제1조(목적) 이 규정은 의약품등의 안전성·유효성심사에 관한 규정(식품의약품안전청고시 제98-20호, '98. 4.16) 제6조 제1항 제4호, 나. 시험방법, 약사법 제26조 및 제34조, 같은 법 시행규칙 제23조, 제27조 및 제83조 제1항에 의한 의약품등 화학물질의 안전성평가를 위하여 실시하는 비임상 독성시험의 표준적인 실시방법을 정함으로써 시험결과의 신뢰성을 확보하여 의약품등의 안전성 평가에 적정을 기하는 데 있다.

제2조(정의) ① 시험동물이라 함은 건강동물로서 시험목적으로 사용되는 품종이 확실한 것을 말하며, 설치류는 특정병원체부재(SPF)동물을 사용함을 원칙으로 한다.

② 단회투여독성시험이라 함은 시험물질을 시험동물에 단회투여 (24시간이내의 분할 투여하는 경우도 포함)하였을 때 단기간 내에 나타나는 독성을 질적, 양적으로 검사하는 시험을 말한다.

③ 반복투여독성시험이라 함은 시험물질을 시험동물에 반복투여하여 중·장기간 내에 나타나는 독성을 질적, 양적으로 검사하는 시험을 말한다.

④ 생식·발생독성시험이라 함은 시험물질이 포유류의 생식·발생에 미치는 영향을 규명하는 시험을 말하며 수태능 및 초기배 발생시험, 출생 전·후 발생 및 모체기능시험, 배·태자 발생시험 등이 있다.

1. 수태능 및 초기배 발생시험이라 함은 암·수동물에 대하여 교배전부터 교미, 착상까지 시험물질을 투여할 때 나타나는 독성 및 장애를 검사하는 시험을 말한다

2. 출생 전·후 발생 및 모체기능시험이라 함은 암컷에 착상부터 이유기까지 시험물질을 노출시켜 임신/수유기의 암컷, 수태산물 및 출생자의 발달에 미치는 독성을 검사하는 시험을 말한다.

3. 배·태자 발생시험이라 함은 착상부터 경구개개 닫히는 시기까지 암컷에 시험물질을 노출시킬 때 임신동물 및 배·태자의 발생에 미치는 영향을 검사하는 시험을 말한다

⑤ 유전독성시험이라 함은 시험물질이 유전자 또는 유전자의 담체인 염색체에 미치는 상해작용을 검사하는 시험을 말한다.

⑥ 면역독성시험이라 함은 시험물질이 면역계에 작용하여 나타나는 이상면역반응을 검사하는 시험으로서 항원성시험과 기타면역독성시험으로 구분한다.

⑦ 발암성시험이라 함은 시험물질을 시험동물에 장기간 투여하여 암(종양)의 유발여부를 질적, 양적으로 검사하는 시험을 말한다.

⑧ 국소독성시험

국소독성시험이라 함은 시험물질이 피부 또는 점막에 국소적으로 나타내는 자극을 검사하는 시험으로서 피부자극시험 및 안점막자극시험으로 구분한다. ⑨ 흡입독성시험

흡입독성시험이라 함은 기체, 휘발성 물질, 증기 및 에어로솔 물질을 함유하고 있는 공기를 시험동물에 흡입 투여하여 나타나는 독성을 검사하는 시험을 말한다.

⑩ 개략의 치사량이라 함은 서로 다른 용량에서 관찰된 동물의 생사 및 독성증상으로부터 판단되는 최소치사량을 의미한다.

⑪ 최대내성용량이라 함은 시험물질을 시험동물에 투여하였을 때 대조군에 비하여 10%이내의 체중증

가 억제 또는 상승을 나타내면서 사망에 영향을 미치지 않는 독성증상이 나타날 것으로 기대되는 최소용량을 말한다.

⑫ 무해용량이라 함은 시험물질을 시험동물에 투여하였을 때 시험동물에 어떠한 독성증상도 나타나지 않을 것으로 기대되는 최대용량을 말한다.

⑬ 확실중독량이라 함은 시험물질을 시험동물에 투여하였을 때 독성이 명확하게 나타나는 최소용량을 말한다.

⑭ 무독성량이라 함은 시험물질을 시험동물에 투여하였을 때 독성이 나타나지 않는 최대용량을 말한다.

⑮ 독성동태시험(Toxicokinetics)이라 함은 독성시험 수행시 시험물질의 전신노출도를 평가하기 위하여 약물동태학적 자료 (주1)를 산출하는 시험으로서, 시험물질의 노출도와 독성시험에서의 용량단계 및 시간경과와의 상관성을 연구하는 것을 목적(주2)으로 한다.

(주1) : 약물동태학적자료는 시험물질 및 시험종류별로 다르기는 하나, 보통 혈장(또는 전혈 또는 혈청)에서 시험물질 및 그 대사체의 농도를 적절한 시점에 측정하여 산출한다.

(주2) : 독성동태시험의 2차적 목적은 독성시험에서 얻어진 노출 자료와 독성학적 소견과의 상관성을 규명하여 임상사용시의 안전성을 적절히 평가하며, 독성시험에서 동물종의 선택과 투여계획 설정 근거를 제공할 뿐 아니라 다음 독성시험 계획 수립시 정보를 제공하는 것이다.

제3조(단회투여독성시험) ① 시험동물은 2종 이상으로 하고 그 중 1종은 설치류, 1종은 토끼를 제외한 비설치류이어야 하며, 비설치류의 경우 반복투여독성시험의 적정용량 설정을 위하여 실시하는 예비시험을 단회투여독성시험으로 인정할 수 있다. 적어도 1종에 대하여는 암·수 모두에서 조사하며, 군 당 동물수는 시험결과를 해석할 수 있는 충분한 수로 한다.

② 투여경로는 원칙적으로 임상적용경로로 한다. 경구투여는 원칙적으로 강제투여로 하고, 통상 투여 전 일정시간 동물을 절식시킨다.

③ 용량단계는 설치류의 경우 개략의 치사량을 구하기에 적절한 단계를 설정하고, 비설치류의 경우는 독성증상을 명확히 관찰하기에 적절한 단계를 설정한다.

④ 관찰기간은 통상 2주간으로 하되, 명확한 증상이 지속되거나 사망이 지연될 때는 그 이상으로 한다.

⑤ 시험결과에는 다음 사항이 포함되어야 한다.

1. 개략의 치사량(주1)
2. 일반증상의 매일 관찰기록
3. 시험기간 중 3회 이상의 체중 측정기록
4. 관찰기간 종료 후 육안적 해부소견
5. 육안적 이상소견이 관찰된 장기·조직에 대하여 필요시 병리조직학적 검사

⑥ 독성동태시험의 적용 : 단회투여독성시험은 대개 생체분석 방법이 개발되기 전인 개발 초기에 수행되므로, 단회투여독성시험에서 독성동태시험을 동시에 실시하는 것은 대체적으로 불가능하나, 필요한 경우 추후의 분석을 위해 혈장 시료를 채취하여 저장할 수도 있으며, 이때에는 채취된 생체시료에서의 분석물질에 대한 안정성 자료가 필요하다. 또한 독성시험결과에 대해 문제점이 제기될 경우 단회투여독성시험이 완료된 후에 추가적인 독성동태시험을 수행할 수도 있다. 단회투여 동태시험결과는 제제의 선택 및 시험물질의 노출속도와 노출기간을 예측하고 다음 단계의 독성시험에서 적절한 용량 단계를 선택하는데 도움이 될 수 있다.

(주1) : 비설치류는 독성증상을 명확하게 관찰할 수 있는 용량도 가능함.

제4조(반복투여독성시험) ① 시험동물은 2종 이상을 사용하여 하며, 그 중 1종은 설치류, 1종은 토끼를 제외한 비설치류로 하고, 설치류는 1군에 암·수 각각 10마리 이상, 비설치류는 암·수 각각 3마리 이상으로 한다. 중간도살 및 회복성시험을 수행하는 경우는 이를 위해 필요한 수를 추가한다.

② 투여경로는 원칙적으로 임상적응경로로 한다.

③ 투여기간은 임상시험기간 및 의약품으로서의 임상사용 예상기간에 따라 정하며, 시험물질투여는 1일 1회 주 7회 투여함을 원칙으로 한다. 3개월 이상의 반복투여독성시험을 수행하는 경우는 용량설정과 초기독성검사를 위하여 이에 앞서 보다 단기의 반복투여독성시험을 수행한다.

1. 임상 1상 및 임상 2상 시험을 위한 반복투여독성시험의 최소 투여기간은 다음과 같다.

임상시험기간	최소 투여기간	
	설치류	비설치류
단회투여	2-4주(주1)	2-4주(주1)
~2주	2-4주(주1)	2-4주(주1)
~1개월	1개월	1개월
~3개월	3개월	3개월
~6개월	6개월	6개월
6개월 이상	6개월	만성(주2)

2. 임상 3상 시험 및 신약허가를 위한 반복투여독성시험의 최소 투여기간은 다음과 같다.

임상시험기간 또는 임상사용예상기간	최소 투여 기간	
	설치류	비설치류
~2주	1개월	1개월
~1개월	3개월	3개월
~3개월	6개월	3개월
3개월 이상	6개월	만성(주2)
임상사용 예상기간에 상관없이 특 히 필요하다고 인정되는 경우(주 3)	6개월	만성(주2)

④ 용량단계는 적어도 3단계의 시험물질 투여군으로 하고, 최대내성용량 및 무해용량 등을 포함하여 용량반응관계가 나타날 수 있도록 설정한다. 대조군은 음성대조군과 필요에 따라 비투여대조군, 양성대조군을 둔다.

⑤ 시험결과에는 다음 사항이 포함되어야 한다.

1. 일반증상, 체중, 사료섭취량, 물섭취량

모든 시험동물에 대하여 일반증상을 매일 관찰하고, 정기적으로 체중 및 사료섭취량을 측정하며, 필요한 경우 물섭취량을 측정한다.

측정빈도는 다음과 같이 정한다.

가. 체 중 : 투여 개시 전, 투여 개시 후 3개월까지는 적어도 매주 1회, 그 후에는 4주에 1회 이상 측정한다.

나. 사료섭취량 : 투여 개시 전, 투여 개시 후 3개월까지는 적어도 매주 1회, 그 후에는 4주에

1회 이상 측정한다. 단, 시험물질을 사료에 혼합하여 투여할 경우에는 매주 1회 측정하며, 설치류의 경우에는 개별 또는 군별로 측정할 수 있다.

다. 물 섭취량 : 필요에 따라 측정하며 측정시 횟수는 사료섭취량 측정방법에 준한다.

2. 혈액검사

설치류는 부검(중간도살군도 포함)시에, 비설치류는 투여 개시 전과 부검 시에, 1개월을 초과하는 시험에서는 투여기간 중에 적어도 1회 채혈하여 검사한다. 검사는 원칙적으로 모든 시험동물에 대하여 행할 수 있으나, 실시상의 이유로 각 군의 일부 동물에 한하여 행할 수도 있다. 검사는 혈액학적검사 및 혈액생화학적 검사 항목 중 가능한 한 많은 항목에 대하여 실시하는 것이 바람직하다. 통상 실시되고 있는 검사항목은 다음과 같다.

검사항목은 시험물질의 특성에 따라 적절한 항목을 선정하되, 국제적으로 널리 사용되는 항목과 검사방법을 고려하여 선정한다.

가. 혈액학적 검사 : 적혈구수, 백혈구수, 혈소판수, 혈색소량, 헤마토크리트치, 백혈구백분율, 혈액응고시간, 망상적혈구수등

나. 혈액생화학적 검사 : 혈청(혈장)단백, 알부민, A/G비, 혈당, 콜레스테롤, 트리글리세라이드, 빌리루빈, 요소질소, 크레아티닌, 트랜스아미나제(AST, ALT), 알칼리포스파타제, 염소, 칼슘, 칼륨, 무기인등.

3. 뇨검사

설치류는 각 군마다 일정수의 동물을 선정하여 투여기간 중 1회 이상, 비설치류는 각 군 전체에 대하여 투여 개시 전과 투여기간 중 1회 이상 뇨검사를 실시한다. 검사에는 아래와 같은 항목이 자주 선정된다.

뇨량, pH, 단백, 당, 케톤체, 빌리루빈, 잠혈, 침사등

4. 안과학적 검사

설치류에서는 투여기간 중 적어도 1회, 각 군마다 일정수의 동물을 선정하여 안과학적 검사를 실시한다. 또한 비설치류에서는 투여 전 및 투여기간 중 적어도 1회 각 군 모두에 대하여 안과학적 검사를 실시한다. 검사는 육안 및 검안경으로 실시하고 전안부, 중간투광체 및 안저의 각각에 대하여 실시한다.

5. 기타 기능검사

필요에 따라 심전도, 시각, 청각, 신기능 등의 검사를 실시한다.

6. 병리조직학적 검사

가. 생존 및 사망한 모든 동물의 장기무게를 측정한다. 원칙적으로 측정하여야 할 장기는 심장, 간장, 비장, 신장, 부신, 전립선, 고환, 난소, 뇌 및 하수체이고, 폐, 타액선, 흉선, 갑상선, 정낭, 자궁에 대하여도 측정하는 경우가 많다.

나. 설치류는 고용량군 및 대조군에 대하여, 비설치류는 모든 시험동물군에 대하여 병리조직학적 검사를 실시한다. 다만, 설치류에서 육안소견상 용량에 따른 변화가 인정되거나 고용량군에서 관찰 소견상 필요하다고 인정되는 경우 기타 용량군의 해당 장기·조직에 대하여 병리조직학적 검사를 실시하되, '원칙적으로 검사하여야 할 장기·조직은 다음과 같다. 다만, 육안소견 등의 판단에 의해 적절히 삭감 또는 추가할 수도 있다. 피부, 유선, 림프절, 타액선, 골 및 골수(홍골, 대퇴골), 흉선, 기관, 폐 및 기관지, 심장, 갑상선 및 부갑상선, 혀, 식도, 위 및 십이지장, 소장, 대장, 간장 및 담낭, 췌장, 비장, 신장, 부신, 방광, 정낭, 전립선, 고환, 난소, 자궁, 질, 뇌, 하수체, 척수, 안구 및 그 부속기, 기타 육안적 병변이 관찰된 장기·조직등.

7. 확실증독량 및 무독성량

- 8. 투여기간 중 빈사동물이 발생할 경우, 더 많은 소견을 얻기 위하여 도살하는 것이 바람직하다. 먼저 충분한 임상적 관찰을 수행한 후 가능하다면 혈액검사를 위한 채혈을 행하고 부검을 수행한다. 기관·조직의 육안적 관찰, 병리조직학적 검사를 행하는 것 외에 필요에 따라서 장기무게를 측정하고 그 시점에서의 독성변화정도를 관찰한다.
- 9. 투여기간 중 사망례가 발생할 경우 즉시 부검한다. 장기·조직의 육안적관찰 외에 필요에 따라 장기무게의 측정, 병리조직학적 검사를 수행함으로써 사망원인과 그 시점에서의 독성변화정도를 관찰한다.

⑥ 회복성 시험

독성변화의 회복성과 지연성 독성을 검토하기 위해 회복군을 두어 시험하는 것이 바람직하다.

⑦ 독성동태시험의 적용 : 반복투여독성시험에서 투여방법 및 동물종은 가능한 한 시험물질의 효능 및 약물동태학적 원리에 근거하여 선택되어야 하나, 동물 및 사람에서의 약물동태학 자료가 대체적으로 입수가능하지 않은 시점인 초기 연구에서는 어려움이 있을 수 있다. 독성동태시험은 반복투여독성시험 수행시 적절한 용량단계에서의 노출자료를 얻을 수 있도록 계획되어야한다. 다음 단계의 시험에서 채택될 방법은 최초시험결과 및 계획된 임상투여방법에 따라 수정된다. 선행된 독성시험을 해석하는데 있어서 문제가 발생한 화합물에 대해서는 모니터링과 프로파일링을 적절히 변경한다.

독성동태시험은 초기 반복투여독성시험 결과 및 독성동태시험결과에 의한 투여계획 제안에 따라 수정될 수 있다.

- (주1) : 단기사용(1주 이내) 또는 생명을 위협하는 질환치료를 목적으로 하는 생물공학의약품의 경우, 2주 반복투여독성시험을 수행할 수 있다.
- (주2) : 비설치류에 있어서는 12개월의 반복투여독성시험을 고려한다.
- (주3) : 시험물질이 고도의 체내축적성, 비가역적인 독성의 발현, 투여기간의 장기화에 의해 현저히 독성이 증가하는 특성을 가진 경우

제8조(발암성시험) ① 시험동물은 2종 이상으로 하고, 일반적으로 랫드, 마우스 및 햄스터를 이용한다. 시험동물은 6주령까지의 동일 주령의 동물을 사용하며 이유 후 가능한 한 빠른 시기에 투여를 시작하는 것이 바람직하다. 시험동물의 종 및 계통을 선택할 때 감염성질환에 대한 저항성, 수명, 자연발생종양의 발생빈도, 이미 알려진 발암물질에 대한 감수성 등을 고려한다. 동일한 시험물질에 대하여 발암성 예비시험 및 본시험을 실시할 경우 동일 종 및 계통의 시험동물을 선택한다.

② 발암성시험에서 이용할 투여량을 결정하기 위하여 발암성 예비시험을 실시한다. 다만, 충분히 신뢰할만한 시험결과가 있는 경우 다음 시험의 전부 또는 일부를 생략할 수 있다

발암성 예비시험 기준은 다음과 같다.

- 1. 단회투여 예비시험
 - 반복투여 예비시험에 대한 최고용량을 결정하기 위하여 적절한 수의 동물을 이용하여 수행한다.
- 2 반복투여 예비시험
 - 발암성시험에 대한 최고용량을 결정하기 위하여 수행한다.
 - 가. 용량단계는 암·수 각각에 대하여 3단계 이상의 시험군을 설정하고 별도로 대조군을 둔다. 동물수는 각 군당 암·수 각 10마리 정도로 한다. 용량단계는 공비 2 또는 3으로 하는 것이 바람직하다. 최고용량은 독성변화가 나타나는 용량이어야 하나 기술적으로 투여 가능한 최대량에서도 아무런 독성변화가 나타나지 않는 경우에는 그 용량을 최고용량으로 한다.
 - 나. 투여경로는 발암성시험과 동일한 투여경로로 한다. 경구투여의 경우에는 강제투여 또는 사

료, 물 등에 혼합하여 자유롭게 섭취되도록 하며, 사료에 혼합하여 투여하는 경우 사료 중 시험물질의 농도는 최고 5%까지로 한다.

다. 투여기간은 90일로 하고 투여는 원칙적으로 주 7일로 한다. 그러나 지연성독성 또는 체내축적성이 있는 시험물질의 경우에는 장기간 투여가 요구될 수 있다.

라. 검사방법은 다음과 같다.

- (1) 각 군의 모든 동물에 대하여 일반상태를 매일 관찰하고 체중을 주 1회 이상 측정한다.
- (2) 투여기간중 사망례가 발생할 경우는 즉시, 생존례에 대하여는 투여종료 시점에 부검하여 기관·조직의 육안적 관찰을 행한다. 또한 육안적으로 변화가 인정되는 기관·조직에 대하여 병리조직학적 검사를 행한다.

3. 발암성시험에서 사용할 최고용량은, 발암성 반복투여 예비시험결과 대조군에 비해 10% 이내의 체중증가를 억제하거나 중독에 의한 사망이 없고, 일반상태 및 부검소견에서 현저한 독성변화가 나타나지 않는 양으로 하며, 시험동물의 종 및 성별 등에 따라 결정하는 것이 바람직하다.

③ 발암성시험의 용량단계는 암·수 각각에 대하여 3단계 이상의 시험군을 설정하고 별도로 대조군을 둔다. 동물수는 암·수 각각에 대하여 1군당 50마리 이상으로 한다.

발암성시험의 용량단계는 다음과 같다. (주1)

1. 시험군에 있어서 최고용량은 발암성 반복투여 예비시험의 결과에서 정한 양으로 하고, 최저용량은 원칙적으로 해당 사용 동물 중에서 악리효과가 발현되는 양 또는 추정 임상용량을 기준으로 하며, 중간용량은 최고용량과 최저용량과의 등비중향으로 한다.
2. 예외적으로 사람의 치료량에 비해 현저히 저독성인 경우에는 최고용량을 추정 임상용량의 약 100배로 설정할 수 있으며, 이 경우 해당용량의 설정근거를 제시할 필요가 있다.
3. 일반적으로 최저용량은 최고용량의 10% 이상이 바람직하나, 추정 임상용량과의 차이가 클 경우에는 최고용량의 10% 미만의 용량으로 설정하여도 좋다.
4. 시험물질을 사료 또는 물에 혼합 투여하는 경우에는 투여기간 중 개별 또는 군당 사료섭취량 또는 물섭취량을 측정하여 시험물질 섭취량을 산출하며, 그 측정간격은 투여 개시 후 3개월간은 주 1회 이상, 그 후는 3개월에 1회 이상으로 하는 것이 바람직하다. 또한 시험개시전 및 시험 중에 시험물질의 순도, 안정성 및 불순물을 정성적 또는 정량적으로 분석한다.
5. 대조군은 음성대조군과 필요에 따라 비투여 대조군, 양성대조군을 둔다.

④ 투여경로는 원칙적으로 임상적용경로로 하고, 경구투여의 경우에는 강제투여 또는 사료, 물 등에 혼합하여 자유롭게 섭취하도록 하며 사료에 혼합하여 투여하는 경우 사료 중 시험물질의 농도는 최고 5%까지로 한다.

⑤ 투여기간은 랫드에서는 24개월 이상 30개월 이내, 마우스 및 햄스터에서는 18개월 이상 24개월 이내로 하고, 투여는 1일 1회, 주 7회 투여함을 원칙으로 한다.

⑥ 관찰기간은 시험물질 투여 종료시 또는 투여 종료 후 1-3개월까지로 한다. 저용량군 또는 음성대조군의 누적사망률이 75%가 되는 경우 그 시점에서 생존 동물을 도살하여 시험을 종료한다. 종양 이외의 원인에 의한 사망률이 투여 개시 후 랫드에서는 24개월, 마우스 및 햄스터에서는 18개월의 시점에서 50%이내인 것이 바람직하다. 시험동물의 10% 이상이 서로 잡아먹거나 사육상의 문제가 발생하지 않도록 관리한다.

⑦ 검사방법은 다음과 같다.

1. 각 군의 모든 동물에 대하여 일반 증상을 매일 관찰하고, 체중을 투여 개시 후 3개월간은 주 1회 이상, 그 후는 4주에 1회 이상 측정한다.
2. 시험기간 중의 사망례에 대하여는 신속히 부검하여 기관·조직의 육안적 관찰 및 병리조직학적 검사를 실시한다.

3. 시험기간 중에 빈사상태의 시험동물에 대하여는 신속히 도살, 부검하여 기관·조직의 육안적 관찰 및 병리조직학적 검사를 실시한다. 또한 도살시 필요에 따라 혈액을 채취하여 적혈구수 및 백혈구수를 측정하고, 도말검체를 제작하여 빈혈이나 림프질, 간장, 비장의 증대 등 혈액질환이 예상되는 동물에 대하여는 도말검체를 검사한다.
4. 관찰 종료시의 생존례에 대하여는 각 군의 모든 동물에 대하여 기관·조직의 육안적 관찰을 실시한다. 병리조직학적 검사는 최고용량군 및 대조군의 모든 동물에 대하여 실시한다. 단, 최고용량군과 대조군 사이에서 증양발생률에 차이가 있는 기관·조직에 대하여는 기타 시험군의 모든 동물에 대하여도 해당 기관·조직의 병리조직학적 검사를 실시한다. 또한 도살시 필요에 따라서 혈액을 채취하여 적혈구수 및 백혈구수를 측정하고 도말검체를 제작하여, 빈혈이나 림프질, 간장, 비장의 증대 등 혈액질환이 예상되는 예에 대하여는 도말검체를 검사한다. 육안적으로 확인되는 모든 증양성병변 이외의 전부에 대하여 원칙적으로 검사하여야 할 장기·조직은 다음과 같다. 다만 육안적 소견 등의 판단에 의해 적절히 삭감 또는 추가 할 수도 있다. 피부, 유선, 림프질, 타액선, 흉골, 추골 또는 대퇴골(골수포함), 흉선, 기관, 폐 및 기관지, 심장, 갑상선 및 부갑상선, 혀, 식도, 위 및 십이지장, 소장, 대장, 간장, 췌장, 비장, 신장, 부신, 방광, 정낭, 전립선, 고환, 난소, 자궁, 질, 안구, 뇌, 하수체, 척수, 기타 육안적으로 증양성 병변이 관찰된 장기·조직등.

⑧ 독성동태시험의 적용 : 발암성시험의 투여용량, 투여방법 및 시험동물종과 계통을 선택할 때 독성동태시험을 수행할 수 있다.

1. 용량설정시의 적용 : 선행된 독성시험에서 사용한 시험동물과 다른 종 및 계통을 사용하는 경우와 투여경로 및 투여방법이 다른 경우, 특히 시험물질을 사료에 혼합하여 투여하는 경우에는 독성동태시험 계획 수립시 특별한 주의를 기울여야 한다. 독성동태시험자료는 임상에서의 노출정도를 고려하여 발암성시험 용량을 설정하는데 참고가 되며, 비선형 약물동태에 의해서 시험결과 해석이 곤란한 경우 용량설정에 도움이 된다. 원칙적으로, 발암성시험의 용량은 임상에서 사용하는 사람에서의 최대노출량을 초과하도록 설정하는 것이 바람직하나 '중독이성'이 고려되어야 한다. 발암성시험 각 단계 및 적절한 용량군에서 시험물질과 대사체의 전신노출을 측정하는 독성동태시험 결과는 동물모델과 사람간의 노출을 비교하는 관점에서 고찰되어야 한다.
2. 본시험에서의 적용 : 별도로 실시한 시험 또는 용량설정시험에서 결정된 시험물질의 동태양상과 발암성 본시험에서의 노출이 일치하는지를 모니터링을 통하여 재확인하는 것이 바람직하다. 이러한 모니터링은 시험기간중에 여러번 행하는 것이 적당하나 6개월을 초과하여 지속할 필요는 없다.

(주1) : 발암성시험에서의 최고용량은 이 기준에서 사용하고 있는 최대내성용량외에도 ICH 기준에서 제시하고 있는 다음과 같은 방법을 근거로 설정할 수 있다; 1) 약물동태학적 지표: 설치류에서 시험물질 또는 대사체의 AUC가 사람혈장중 AUC의 25배가 되는 용량, 2) 약동력학적 작용: 선택한 용량이상에서 나타날 수 있는 약동력학적 반응과 동일한 반응이 나타나고, 시험의 신뢰성을 방해하는 생리적 또는 항상성의 장애를 일으키지 않는 용량, 3) 흡수가 포화되는 양: 전신 이용률시험에서 측정된 흡수의 포화량, 4) 투여가능 최대량, 5) 기타 지표: ICH 기준에서 특별히 정의하지 않은 기타 지표.

제7조(면역독성시험) ① 항원성 시험 : 약물 알레르기는 경우에 따라 인체에 심각한 위해를 줄 수 있으므로 시험물질에 대해 아나필락시스 쇼크 반응시험 및 수동 피부 아나필락시스 반응시험을 실시한다. 단, 피부외용제의 경우는 피부감작성시험을 실시한다. (주1)

1. 아나필락시스 쇼크 반응시험(주2)

- 가. 시험동물은 기니픽을 사용한다.
- 나. 용량은 추정되는 임상용량으로부터 선정한다. (주3)
- 다. 투여경로는 피하, 또는 복강내로 하는 것이 일반적이나, 임상적용 경로로 투여하여도 무방하다.
- 라. 시험군은 원칙적으로 1군당 5마리 이상으로 하여 대조군, 양성대조군 및 시험물질 투여군을 두며, 시험물질 투여군은 저용량군과 고용량군의 2군 이상으로 하고 거대분자와의 결합 여부, 면역보조제와의 혼합투여 여부에 따라 필요한 군을 설정한다. (주4)
- 마. 시험물질에 따라 거대분자와의 결합 여부를 결정하여(주4) 시험을 실시하며 용매는 0.9x(w/v) 생리식염수를 사용한다. (주5) 대조물질로는 시험물질에 따라 항원성이 알려진 저분자 물질, 또는 이중단백을 사용한다. (주4)
- 바. 모든 용액은 시험 당일에 조제하며 감작과 야기시 원하는 농도로 준 비한다.

사. 감작시 대조군에는 0.9x(w/v) 생리식염수를 투여하고, 양성대조군에는 양성대조물질을 투여하여 감작한다. 면역보조제를 사용하지 않는 시험군에는 시험물질을 단독으로 피하, 복강내 또는 임상경로에 준하여 반복투여(주 2-3회, 2-4 주간)하여 감작한다. 면역보조제를 사용하는 시험군은 적당한 면역보조제와 혼합하여 피하, 복강내, 또는 피내에 적절한 간격(1-3주)으로 3회 이상 반복투여하여 감작한다. (주4)

아. 최종 감작 1-3주 후에 시험물질(야기항원)을 정맥내 투여하여 아나필락시스 쇼크 증상의 발현 유무를 검색한다. 야기항원량은 원칙적으로 감작에 이용한 저용량의 수배로 한다.

자. 시험결과는 아나필락시스 쇼크 반응시험 판정기준에 따라 판정한다. (주6)

2. 수동 피부 아나필락시스 반응시험(주2)

가. 시험동물은 이중 수동 피부 아나필락시스 반응시험의 경우 항혈청 제조에 C57BL/6계 마우스 또는 적당한 근교계 마우스를 사용하며, 반응 야기에는 랫드를 사용하고, 동종 수동 피부 아나필락시스 반응시험의 경우 항혈청제조 및 반응 야기에 기니픽을 사용한다.

나. 용량은 추정되는 임상용량으로부터 선정한다. (주3)

다. 투여경로는 피하, 또는 복강내로 하는 것이 일반적이나, 임상적용 경로로 투여하여도 무방하다.

라. 시험군은 원칙적으로 1군당 5마리 이상으로 하여 대조군, 양성대조군 및 시험물질 투여군을 두며, 시험물질 투여군은 저용량군과 고용량군의 2군 이상으로 하고 거대분자와의 결합 여부, 면역보조제와의 혼합투여 여부에 따라 필요한 군을 설정한다. (주4)

마. 시험물질에 따라 거대분자와의 결합 여부를 결정하여(주4) 시험을 실시하며 용매는 0.9x(w/v) 생리식염수를 사용한다. (주5) 대조물질로는 시험물질에 따라 항원성이 알려진 저분자 물질, 또는 이중단백을 사용한다. (주4)

바. 모든 용액은 시험 당일에 조제하며 감작과 야기시 원하는 농도로 준비한다.

사. 감작시 대조군에는 0.9x(w/v) 생리식염수를 투여하고, 양성대조군에는 양성대조 물질을 투여하여 감작한다. 면역보조제를 사용하지 않는 시험군에는 시험물질을 단독으로 피하, 복강내 또는 임상경로에 준하여 반복투여(주 2-3회, 2-4 주간)하여 감작한다. 면역보조

제를 사용하는 시험군은 적당한 면역보조제와 혼합하여 피하, 복강내, 또는 피내에 적절한 간격(1-3주)으로 3회 이상 반복투여하여 감각한다. (주4)

- 아. 최종 감각 1-3주 후에 채혈하여 항혈청을 개체별로 분리한다.
- 자. 반응 야기를 위하여 위에서 얻은 개체별 항혈청을 제모한 시험동물의 등부위에 피내주사한다. 항혈청은 적당한 배율까지 연속배수희석(4배, 8배, 16배, ...)해서 약 0.05-0.1 ml정도 주사하며 이때 대조군 시험동물의 혈청도 동량 주사한다. 각 혈청당 2-3마리의 시험동물에 주사한다. 감각시킨 시험동물은 사육상자에 넣어 수용하며 24시간 후에 시험물질(야기항원)을 시험동물에 투여한다. 이때 투여할 시험물질 용액은 동량의 1-3x(w/v) Evans blue와 혼합하여 각 시험동물의 꼬리정맥내에 투여한다. 야기항원량은 원칙적으로 감각에 이용한 저용량의 수배로 한다.
- 차. 야기항원 주사 30분 후에 시험동물 각 개체를 경추탈골 또는 마취하에 치사시켜 등부위 피부를 절취해서 피부안쪽의 청색 반점을 관찰한다. 출현한 청색반의 장경과 단경의 평균치가 5 mm 이상이면 양성으로 하고, 양성을 나타내는 가장 마지막 혈청희석액의 희석 배수(최대 희석 배수)를 그 혈청의 최종 역가(항체가)로 정한다.

3. 피부감작성시험(주7)

- 가. 시험동물은 기니픽을 1주간 순화하여 사용한다. 암컷을 사용하는 경우에는 임신하지 않은 것 또는 임신의 경험이 없는 것을 사용한다.
- 나. 시험군은 각 군당 10마리(대조군의 경우 최소 5마리)이상으로 하여 원칙적으로 시험물질군, 용매대조군 및 양성대조군을 설정한다.
- 다. 시험물질이 고형제일 경우 증류수 또는 적절한 용매에 습윤시켜 균일하게 적용하며 반고형제 및 액제의 경우 희석하지 않고 사용한다. 에어로졸제는 필요에 따라 희석하여 사용한다.
- 라. 1차 감각 : 제모한 시험동물의 등부위 피부(약 2×4cm)에 다음과 같은 3종의 시료를 좌우 대칭으로 피내주사한다. (주8)
 - (1) 증류수(또는 생리식염수)와 Freund's Complete Adjuvant(FCA)의 유화물(1:1 혼합물)
 - (2) 시험물질
 - (3) 시험물질과 FCA의 유화물(1:1 혼합물)
- 마. 2차 감각 : 1차 감각 1주 후 시험물질을 피내주사했던 부위에 시험물질을 포함하는 패취(2×4cm)를 부착하여 48시간동안 폐색접포한다. (주9)
- 바. 야기 : 폐색접포 2주 후 시험동물의 등부위 혹은 측복부(감작부위와는 다른 부위여야함)를 제모하고 시험물질을 포함하는 패취(2×2cm)를 부착하여 24시간동안 폐색접포하여 야기시킨다. (주9)
- 사. 패취제거 24시간 및 48시간 후의 피부반응을 평가(주10)하며 이에 기초하여 시험물질의 피부감작성을 평가(주11)한다.

② 기타 면역독성 시험 : 반복투여독성시험 등의 결과 면역기능 및 면역장기의 이상이 의심될 경우 (주12) 다음 1, 2 시험항목(세포매개성 면역시험, 체액성 면역시험)에 대하여 각 1종 이상의 시험을 실시하여 면역독성에 대한 총체적 평가를 하며, 필요시 3, 4 시험항목(대식세포기능시험, 자연살세포 기능시험)에 대하여 추가로 시험을 실시한다. (주13)

1. 세포매개성 면역시험

- 가. Concanavalin A, phytohemagglutinin 및 특이항원에 대한 세포 유 약화 시험
- 나. 혼합 백혈구 배양시험
- 다. 난백알부민, tuberculin, *Listeria* 등 T 림프구 의존 항원에 의한 지연 형 과민반응시험

2. 체액성 면역시험

가. 비장세포의 플라그 형성시험

나. T 림프구 의존성 항원에 대한 항체의 혈중농도 시험

다. T 림프구 비의존성 항원인 lipopolysaccharide에 대한 항체의 혈중농도 시험

라. Lipopolysaccharide에 대한 세포 유약화 반응시험

3. 대식세포 기능시험

가. *Listeria monocytogenes*에 대한 탐식 작용시험

나. YAC-1 세포에 대한 세포독성시험(마우스의 경우이며 사람의 경우는 K562 세포를 사용함)

다. Carbon clearance시험

4. 자연살세포 기능시험

YAC-1 세포에 대한 세포독성시험 (마우스의 경우이며 사람의 경우는 K562 세포를 사용함)

③ 독성동태시험의 적용 : 면역독성시험 수행시 독성동태시험 결과가 적절히 고려되어야 한다.

(주1) : 해당 시험물질의 특성과 임상적용법 등에서 타당한 사유가 인정되면 본 시험의 생략이 가능하다. 고분자나 단백질이 결합한다고 생각되는 시험물질에 대하여는 시험물질의 중합성 및 단백질 결합 정도를 고려하여야 한다. 또한 유사시험물질에서 특별한 항원성 및 여기에 기인한다고 의심되는 부작용이 있는 경우 교차 항원성의 가능성을 고려하여야 한다.

(주2) : 원칙적으로 본 시험 실시방법에 따라서 시험을 실시하여야 하나 세부사항에 있어서 시험의 본질에 영향을 주지 않는 한도 내에서 조정이 가능하며, 동일한 목적의 다른 시험법이 실시 가능한 경우에는 다른 시험법의 적용도 가능하다.

(주3) : 감작하는 시험물질의 양은 원칙적으로 최대 임상용량 이상을 저용량으로 하고 고용량은 저용량의 수배 량을 투여하며, 필요시 적당한 다른 용량의 추가도 무방하다.

(주4) :

가. 시험물질의 분자량에 따라 일반 의약품과 고분자 물질로 분류하여 시험을 실시한다. 일반 의약품의 경우 약물 단독 및 혈청알부민과 같은 거대분자와 결합된 형태로 시험을 실시하며, 고분자 물질은 그 자체로 시험을 실시한다.

나. 대조물질로는 원칙적으로 생리식염수를 사용하며, 양성대조물질은 시험물질이 일반 의약품인 경우 aminoantipyrene 혹은 penicillin 등과 같은 저분자 물질을 사용하거나 이종단백을 사용하고, 고분자 물질의 경우는 이종단백을 사용한다.

다. 면역보조제로는 주로 Freund's Complete Adjuvant(FCA)를 사용하나, 경우에 따라서 alum 등 다른 면역 보조제를 사용할 수도 있다.

(주5) : 용매는 원칙적으로 생리식염수를 사용하며 시험물질이 비수용성인 경우 여러가지 용해보조제를 사용하여 가능한 한 고농도의 수용액의 형태로 투여한다.

(주6) : 아나필락시스 쇼크 반응시험 판정기준

-
1. 불안(Restlessness)
 2. 기모(Piloerection)

3. 진전(Tremor)
4. 코를 문지르거나 핥음(Rubbing or licking nose)
5. 재채기(Sneezing)
6. 기침(Coughing)
7. 과호흡(Hyperpnea)
8. 배뇨(Urination)
9. 배변(Evacuation)
10. 유루(Lacrimation)
11. 호흡곤란(Dyspnea)
12. 짹짹거리는 소리(Rhonchus)
13. 청색증(Cyanosis)
14. 보행불안(Staggering gait)
15. 도약(Jumping)
16. 헐떡거리고 몸부림침(Gasping and writhing)
17. 경련(Convulsion)
18. 횡와(Side position)
19. Cheyne-Stokes 호흡(Cheyne-Stokes respiration)
20. 사망(Death)

-----[-] Asymptomatic : 무증상

[±] Mild : 1-4의 증상

[+] Moderate : 1-10의 증상

[++] Severe : 1-19의 증상

[+++] Death : 사망

(주7) : 본 시험법은 시험물질의 피부 감작성 여부를 시험하는 방법 중 가장 널리 사용되고 있는 maximization 시험법으로써 이 외에도 아래 열거된 시험법에 의한 실시가 가능하며 이 경우 각각의 판정기준에 따라 평가한다.

- 가. Adjuvant and Patch 시험법
- 나. Buehler 시험법
- 다. Draize 시험법
- 라. Freund's Complete Adjuvant 시험법
- 마. Open Epicutaneous 시험법
- 바. Optimization 시험법
- 사. Split Adjuvant 시험법

(주8) : 시험물질이 수용성일 경우 수용액으로 만든 후 FCA와 유화시키며 시험물질이 불용성이거나 지용성일 경우 먼저 FCA에 현탁시킨 후 적정절한 용매와 유화시킨다. 양성대조군에는 기지의 감작성 물질을 투여한다. 1차 감작성 시험물질의 농도는 부분적 괴사나 전신독성을 나타내지 않는 농도이어야 한다. 일반적으로 피내주사에는 0.1ml의 용량이 사용된다.

(주9) : 피부자극시험을 통해 2차 감작 및 야기시의 시험물질 농도를 결정하되 2차 감작시에는 가벼운 염증을 유발하는 농도, 야기시에는 무자극 최대농도를 사용한다. 시험물질이 무자극성일 경우, 시험물질의 침투를 용이하게 하기 위해 2차 감작 24시간전 바세린을 이용하여 만든 10% 라우릴 황산나트륨을 도포한다.

(주10) : 피부반응 평가기준

점 수	증 상
0	무반응
1	홍반이 적용부위에 흩어져 나타남
2	홍반이 적용부위 전체에 나타남
3	전체적으로 강한 홍반 및 부종이 나타남

(주11) : 피부감작성 평가기준

감작율(%)	등 급	분 류
0-8	I	매우약함
9-28	II	약 함
29-64	III	보 통
65-80	IV	강 함
81-100	V	매우강함

(주12) : 이 경우 일반 독성시험 자료에 원칙적으로 혈액검사자료 및 면역장기의 무게를 포함한 병리조직학적 자료가 포함되어야 한다.

(주13) : 각 시험항목은 원칙적으로 생체내(*in vivo*)시험으로 수행하여야 하고, 동일한 목적의 다른 시험법이 실시 가능한 경우에는 다른 시험법의 적용도 가능하며, 해당 의약품의 특성과 임상적용법 등에서 타당한 사유가 인정되면 본 시험의 생략이 가능하다.

제9조(국소독성시험) 국소독성시험은 피부자극시험, 안점막자극시험으로 한다.

① 피부자극시험

1. 시험동물은 젊고 건강한 백색토끼(2.0-3.0kg)를 사용한다.
2. 시험동물은 6마리 이상을 사용하여야 한다. 필요에 따라 대조군을 둔다.
3. 투여량은 시험물질이 액체인 경우 0.5ml, 고체 또는 반고체인 경우 0.5g으로 한다.
4. 도포부위는 털 깎은 등부위의 피부이고, 2.5cm×2.5cm의 비찰과피부 2개부위와 찰과피부 2개부위로 한다.
5. 도포 방법은 가로세로 2.5cm의 피부에 시험물질을 적용한 후 가아제로 덮고, 가아제를 테이프로 고정한다. 가아제의 위에 시험물질의 증발을 막기 위해 침투성이 없고 반응성이 없는 고탄재질의 박지로 덮고 테이프 등을 사용하여 고정한다.
6. 적용부위의 관찰은 시험물질 투여 후 24, 72시간에 실시하고 표 1에 의해 평가한다.

② 안점막 자극 시험

1. 시험동물은 젊고 건강한 백색토끼(2.0-3.0kg)를 사용한다.
2. 시험동물의 양쪽 안구는 시험개시 24시간전에 미리 안검사를 실시하여 안구손상등 각막의 손상이 없어야 한다.
3. 점안량은 액체인 경우 0.1ml, 고체 또는 반고체인 경우 100mg으로 한다.

⑤ 시험물질 투여 방법

1. 흡입챔버(exposure chamber)를 사용하여 동물을 챔버속에 넣어 시험하거나 머리 부분만 챔버안에 넣어 시험한다.
2. 선정된 농도의 시험물질을 공기와 섞어 챔버안에 주입시키고, 이때 챔버내의 공기유량은 시간당 12 - 15회 정도가 되도록 공기주입 속도를 조절한다. 또한 산소의 비율은 19%, 온도는 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$, 습도는 30-70%로 유지하여야 한다.
3. 동물을 챔버에 넣어 시험하는 경우 한 마리씩 따로 사육케이지에 넣어 시험하는 것이 적합하며, 동물이 차지하는 공간은 챔버전체 공간의 5%이내가 되어야 한다.
4. 투여시간은 챔버안의 시험물질 농도가 균일하게 된 후 4-6시간으로 단회 투여한다.
5. 투여기간동안 챔버내 공기의 주입속도, 온도, 습도를 매 30분마다 기록하고 공기중 시험물질의 실제 농도는 가능하면 연속적으로 측정하되 최소한 시작과 끝, 그리고 중간에 측정하고, 분무제의 경우 입자크기의 분포를 시작과 끝, 그리고 중간에 각각 측정하여야 한다.

⑥ 관찰기간은 14일로 하고 동물을 사육하면서 다음과 같은 시험 및 관찰을 한다.

1. 체중은 시험직전과 시험종료시 측정하고 시험기간 중에는 일주일 간격으로 측정한다.
2. 일반적 독성증세로서 피부, 모피, 안구, 점막, 호흡기계, 순환계, 자율신경계 및 중추신경계, 운동 및 행동양식, 진전, 경련, 타액분비, 설사, 기면, 수면과 혼수상태 등을 사육상자 옆에서 매일 관찰한다. 증세가 나타날 경우 증세, 발병시간, 정도, 지속시간을 기록한다. 관찰기간 중 사망한 동물은 부검하기 위해 냉동시키고, 쇠약한 동물은 따로 격리한다.
3. 사망동물 및 관찰기간이 끝난 생존 동물에 대하여는 부검, 육안적 관찰을 실시하고 생존 동물 중 이상이 발견된 장기·조직에 대하여는 필요시 병리조직학적 검사를 실시한다.

⑦ 관찰된 시험결과는 LC_{50} 값과 이의 95% 신뢰도 범위로써 표현하며 일반독성 증세 및 병리조직학적 시험결과를 기록한다.

제11조(반복투여흡입독성시험) ① 시험동물은 마우스, 랫드, 기니픽, 토끼, 개 중 1종 이상으로 한다.

② 동물수는 각 군당 20마리(암·수 각각 10마리) 이상으로 하고, 개의 경우는 8마리(암·수 각각 4마리) 이상으로 한다.

③ 시험물질의 투여농도는 최소한 세 가지 이상의 농도를 사용하고 가장 높은 농도는 시험기간동안 LC_{10} 값 이하의 치사율을 일으키는 농도를 취하고 가장 낮은 농도는 전혀 독성증세를 나타내지 않으나 실제 사용농도 보다 높은 농도를 취한다.

④ 대조군은 비투여군 및 필요한 경우 용매투여군을 둘 수 있으며, 용매투여군의 농도는 투여군중에서 가장 높은 농도의 용매농도를 실시한다.

⑤ 시험물질 투여방법은 단회투여흡입독성시험과 동일하며 시험기간은 하루 6시간씩 주당 5일로써 90일간 투여를 원칙으로 하고 시험목적에 따라 2주간 또는 28일간 투여로 할 수도 있다.

⑥ 시험결과에는 다음 사항이 포함되어야 한다

1. 매일 시험동물의 임상 관찰 결과
2. 매주 마다 시험동물의 체중 및 사료섭취량
3. 시험종료시 시험동물로부터 혈액을 채취하여 다음 시험을 한다.
 - 가. 혈액검사로써 헤마토크리트치, 적혈구수, 백혈구수, 백혈구 백분율, 혈액응고시간, 혈소판수등을 측정한다.
 - 나. 혈액생화학적 검사로서 칼슘, 인, 염소, 나트륨, 혈당, 트랜스아미나제(AST, ALT), γ -GT, 요소질소, 알부민, 크레아티닌, 빌리루빈, 혈청단백, 오르니틴디카복실라제를 측정하고 그

외 필요에 따라 독성효과를 평가하는데 있어 지표가 될 수 있는 지질, 산, 염기도, 메트헤 모글로빈, 콜린에스터라제 활성 등을 측정한다.

4. 사망동물 및 관찰기간이 끝난 생존 동물에 대해서는 부검 즉시 간, 신장, 부신, 고환(난소), 폐의 장기무게를 측정하고 최대용량군과 대조군에 대하여는 상기장기 및 상부호흡기계(기관, 비인두조직), 림프절, 타액선, 골 및 골수, 흉선, 심장, 갑상선, 부갑상선, 식도, 위, 십이지장, 소장, 대장, 간(담낭), 췌장, 비장, 심장, 부신, 방광, 고환(난소), 자궁, 뇌, 뇌하수체, 동맥, 말초신경 및 병변이 관찰된 기타 장기·조직에 대해서 병리조직학적 검사를 실시하지만 육안소견으로 보아 그 필요성이 인정되지 않는다고 판단되는 경우에는 그 일부를 생략할 수 있다.

제 12조(보칙) ① 의약품등의 안전성평가에 있어서는 언제나 규정된 시험만이 요구되는 것이 아니고, 시험물질의 특성에 따라 새로운 시험이 추가 또는 부수적으로 이루어지게 되므로, 어떠한 독성 시험의 결과가 인체적용을 위한 적절한 안전성평가를 할 수 있는 경우라면 이 시험법을 꼭 적용할 필요는 없는 것으로 본다.

부 칙('88. 10. 29)

- ① (시행일) 이 기준은 1988. 10. 29.부터 시행한다.
- ② (경과조치) 이 기준은 시행 이전에 접수된 검토의뢰서의 일반독성 및 특수독성 시험법에 관한 규정의 적용은 국립보건원 예규 "의약품의 일반독성 시험법" 및 "의약품 등의 특수독성 시험방법에 관한 규정"에 따른다.

부 칙('94. 4. 14)

- 제1조(시행일) 이 기준은 고시 일부터 시행한다.
- 제2조(경과조치) ① 이 기준 시행과 동시에 "의약품등의 독성시험기준(국립보건안전연구원 예규 제 10호)"은 효력을 상실한다.
- ② 다만 이 기준 시행 이전에 작성된 독성시험자료가 의약품등의 안전성·유효성 검토의뢰서로 접수 될 경우에는 종전의 규정 "의약품등의 독성시험 기준(국립보건안전연구원 예규 제 10호, 88. 10. 29)에 따른다.

부 칙('96. 4. 16)

- ① (시행일) 이 기준은 고시 일부터 시행한다.
- ② (경과조치) 1. 이 기준 시행과 동시에 "의약품등의 독성시험기준(국립보건안전연구원 고시 94-3호, '94. 4. 14)"은 효력을 상실한다.
2. 다만 이 고시 시행이전에 종전의 규정(국립보건안전연구원 예규 제 10호, '88. 10. 29 및 국립보건안전연구원 고시 제 94-3호, '94. 4. 14)에 의하여 착수 또는 실시된 독성시험자료는 이 고시에 의하여 시행한 것으로 본다.

부 칙('98. 4. 29)

제1조(시행일) 이 기준은 고시일부터 시행한다.

제2조(경과조치) 1. 이 기준 시행과 동시에 “의약품등의 특성시험기준(식품의약품안전본부 고시 96-8호, '96. 4. 16)”은 효력을 상실한다.

2. 다만 이 고시 시행이전에 종전의 규정(국립보건안전연구원 예규 제 10호, 88. 10. 29, 국립보건안전연구원 고시 제 94-3호, 94. 4. 14, 및 식품의약품안전본부 고시 96-8호, '96. 4. 16)에 의하여 착수 또는 실시된 특성시험자료는 이 고시에 의하여 시행한 것으로 본다.

부 칙('98. . .)

제1조(시행일) 이 기준은 고시일부터 시행한다.

제2조(경과조치) 1. 이 기준 시행과 동시에 “의약품등의 특성시험기준(식품의약품안전청 고시 1998-56호, '98. 4. 29)”은 효력을 상실한다.

2. 다만 이 고시 시행이전에 종전의 규정(국립보건안전연구원 예규 제 10호, 88. 10. 29, 국립보건안전연구원 고시 제 94-3호, '94. 4. 14, 식품의약품안전본부 고시 96-8호, '96. 4. 16 및 식품의약품안전청 고시 1998-56호, '98. 4. 29)에 의하여 착수 또는 실시된 특성시험자료는 이 고시에 의하여 시행한 것으로 본다.