약학회지 제 47 권 제 2 호 104~109 (2003)
Yakhak Hoeji Vol. 47, No. 2

藥學會誌

신약개발과 안전성약리시험 가이드라인

최기환 · 박인숙 · 임화경 · 오우용 · 왕소영 · 김소희 · 김주일 · 김동섭#
식품의약품안전청 국립독성연구원 약리부
(Received March 12, 2003; Revised March 28, 2003)

Drug Development and Guideline for Safety Pharmacology Studies

Ki Hwan Choi, In-Sook Park, Hwa-Kyung Lim, Woo-Yong Oh, So-Young Wang, So Hee Kim, Joo-Il Kim and Dong-Sup Kim#
Department of Pharmacology, National Institute of Toxicological Research, Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-704, Korea

Abstract — The present paper reviews the notion and comparison of the Korea Food and Drug Administration(KFDA) general pharmacology and the International Conference on Harmonisation (ICH) safety pharmacology. General pharmacology or safety pharmacology is termed the study to determine the potential of a compound to induce adverse pharmacological effects. KFDA general pharmacology studies have been considered an important component in drug safety assessment and these were originally referred to those designed to examine effects other than the primary therapeutics effect of a drug candidate. The KFDA notified the Guideline for General Pharmacology in 1997. Safety pharmacology studies were focused on identifying adverse effects on physiological functions. In the ICH came into place S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals in 2001. A new chemical entity should be assessed for its side effects, initially in those physiological systems which are generally agreed to be the key systems that are essential for life; these "core system" include the central nervous system, cardiovascular system and respiratory system in safety pharmacology studies. These studies should be performed in compliance with Good Laboratory Practice (GLP).

Keywords □ General pharmacology, safety pharmacology, GLP

서 론

새로운 물질이 의약품으로 허가되어 시판되기까지는 많은 시간과 노력 그리고 경비가 소요되고 있으며 때로는 시판 후 안전성에 문제가 야기되어 사용이 중단되는 경우도 있다. 새로이 개발된 물질들이 사람에게 최초로 투여되기 전에 예상되는 부작용을 가능한 한 모두 배제하여야 한다는 생각으로 각 나라의 허가당국은 허가과정에서 많은 시험 결과물을 요구하고 있다. 그러나 국제적으로 유럽, 미국, 일본이 주축이 된 ICH(International Conference on Harmonization)에서는 각 국의 허가 관련규정들을 일치시켜 의약품 허가를 위해 소모되는 경비 등의 낭비를 막고자 노력하고 있다. ICH에서는 의약품개발에서 가장 중요한 독성시험 및 임상시험에 대한 다양한 가이드라인을 만들었으며 최근에는 약리시험에 대한 가이드라인을 만들고 있다. ICH에서 나온 규정들은 각 국에 알려져 의약품 허가 및 개발 시 이들 규정의 영향을 받고 있으며, 우리나라 또한 ICH 비회원국이면서도 이러한 영향을 받고 있는 실정이다.

ICH 회원국인 일본에서는 1991년에 제정된 일반약리시험을 현재 사용하고 있으나 허가당국인 노동후생성(Ministry of Health, Labor and Welfare)이 2001월 6월에 "안전성약리시험 가이드라인"[1]을 공고하였으며 2003년 7월 1일 이후에는 안전성약리시험을 실시하도록 발표하였다.

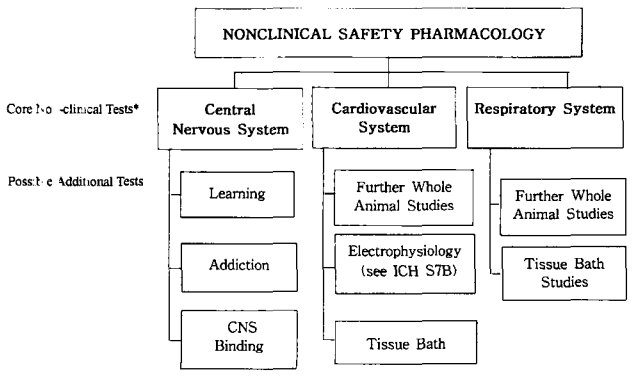
이에 우리는 "ICH Safety Topics(S7A)"로 알려진 "safety pharmacology study(안전성약리시험)"[2]에 대해 알아보고 현재 국내 허가를 위해 운영중인 "일반약리시험 지침(식품의약품안전청고시)"[3]과 어떤 차이점이 있는 지 그리고 일본 노동후생성이 일반약리시험 기준을 안전성약리시험 기준으로 변경하는 과정에서 제기된 문제점들은 없었는 지를 살펴봄으로써 앞으로 국내실정에 맞는 규정이 운영될 수 있도록 규정 개정에 반영하여 국내 신약개발을 위한 작은 밑거름이 되고자 한다.

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-380-1804 (팩스) 02-380-1806
(E-mail) dskeem@kfda.go.kr

안전성약리시험

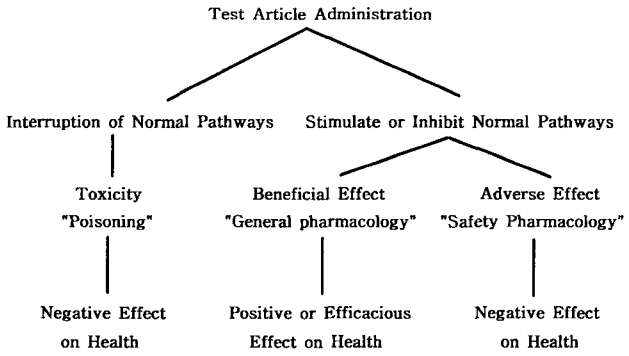
약리시험은 의약품의 비임상시험 평가를 위한 한 부분으로 여러 해 동안 수행되어왔으나 이들 시험의 정의, 목적 또는 시험디자인 등을 수행하기 위한 사항들, 특히 안전성약리시험에 대해 국제적으로 통용될 가이드라인의 필요성이 제기되었다. "안전성약리"라는 용어가 처음으로 등장한 것은 1997년 ICH의 두 가지 논제 "의약품에 대한 인간의 임상시험을 수행함에 있어 비임상 안전성 연구의 적절한 시기(M3)"[4]와 "생물공학 기술을 바탕으로 한 의약품의 비임상 안전성 평가(S6)"[5]에서 이다. 그 후 2000년 11월에 "ICH S7A safety pharmacology studies for human pharmaceuticals"가 합의되어 2001년 7월에 전세계적으로 배포되었으며 현재 적용단계인 "step 5"에 있다. 이 가이드라인에 의하면 "안전성약리시험은 치료 범위와 그 이상으로 약물을 노출시켰을 경우 생리적 기능에 나타나는 바람직하지 않은 잠재적인 약력학 효과를 조사하기 위한 연구들"로 정의된다. 또한 안전성약리에서는 "core battery"라는 용어를 사용하였다. 새로운 물질에 대한 부작용을 반드시 평가해야 하며 일반적으로 생명에 필수적인 주요기관인 심혈관계, 호흡기계 및 중추신경계를 포함한 이들을 "core systems"이라 하고 이들 생리계에 대한 시험을 우선 수행해야한다. 추가적인 시험은 일차 약력학 시험에서 새로운 물질이 다른 system 또는 파라메타에 간접적으로 변화를 주면 이러한 영향들을 직접 시험하기 위해 core battery에 추가하는 것이 바람직하다(Fig. 1). 그리고 이러한 core battery는 Good Laboratory Practice(GLP)를 준수하여 시험하도록 권장하고 있다.

안전성약리에서는 만약 기타 병변들이 약물의 치료목적과 관련이 없다면 기타 병리적인 시험절차가 포함되지 않는다. 예를 들면 심혈관계 적응증이 아닌 어떤 새로운 약물은 정상 개에서 심혈관계 기능에 대한 시험을 하는 것이 일반적이며 약물의 치료목적이 고혈압 환자군에서 특별한 문제가 예측되지 않는다면 같은 약을 고혈압 개에서 거의 시험하지 않는다. 안전성약리의



* see ICH S7A, Nov. 2000

Fig. 1 – The ICH process for safety pharmacology.



Administration of a test article can interrupt normal pathways and lead to toxicity of major organ systems. Alternatively, a test article may stimulate or inhibit normal pathways leading to a beneficial effect (general pharmacology) or an adverse effect (safety pharmacology). General pharmacology means primary and secondary pharmacodynamic. Excessive stimulation or inhibition of normal pathways will often result in a toxic response. Toxicity testing is usually performed at higher dose levels than pharmacology testing including safety pharmacology testing.

Fig. 2 – Flow chart illustrating relationship of toxicology, pharmacology and safety pharmacology in drug development.

논리는 근본적으로 예측 효능에 따라 다르다. 또한, 급성 stroke에 대한 N-methyl-D-aspartate(NMDA) 길항제가 개발되었을 때 만약 환자의 생명이 구해진다면 그 약물이 가역적으로 정신병 유발을 야기시키는 것은 중요한 안전성 요인이 아니다. 반대로, 그러한 약물이 반복적인 minor stroke로 고통받는 환자에게 예방적으로 사용되고자 한다면 정신병 유발을 야기시키는 것이 잠재되어 있는 지 여부가 안전성 측면에서 중요한 고려요인이 된다. 이와 같이 안전성약리시험에서는 적응증 등을 고려하여 시험항목이 달라질 수 있게 되는 것이다.[6-8]

안전성약리시험을 전통적인 독성시험 및 약리시험과 비교해보면 독성시험은 신물질의 병리형태학적인 면을 강조하여 시험이 계획되며 약리시험은 신물질의 치료적 목표를 명확히 하고 요구되는 효과를 내는 최적의 치료물질을 찾는데 목적을 두고 있다. 이들 독성시험, 약리시험 및 안전성약리시험의 상관관계를 Fig. 2로 나타내었다. 시험물질을 시험동물 등 시험계에 투여하면 정상적인 통로가 방해를 받을 수 있으며 따라서 주된 장기에서 독성이 유발된다. 즉 시험물질은 정상통로를 자극시키거나 또는 억제하여 유익한 효과(일반적인 약리시험)를 나타내거나 또는 부작용(safety pharmacology)을 나타낸다. 정상통로에 대한 자극 및 억제가 지나치게 되면 독성이 일어날 것이다. 독성시험은 일반적으로 안전성약리시험 또는 일반적인 약리시험보다 고용량에서 실시하게 된다.

우리나라와 일본의 일반약리시험 기준

의약품 등의 일반약리시험 지침(식품의약품안전청고시)[3]은 1997년 7월 식품의약품안전본부고시 제1997-2호로 제정된 후

Table I – Procedures required by the japanese guidelines

(Category A)

A. 시험물질의 일반적인 약리학적 영향의 전체적인 프로파일을 평가하기 위해 정규적으로 수행해야할 연구들

1) 일반적인 활동력 및 행동에 미치는 영향
동물의 일반적인 활동력은 전체적으로 관찰되어야 한다. 시험물질의 영향을 명확하게 판단하기 위하여 전체적으로 관찰된 변화는 자세히 평가되어야 한다.

2) 중추신경계에 미치는 영향
- 자발적인 운동 능력에 미치는 영향
- 일반적인 수면에 미치는 영향
시험물질이 의식이 있는 완전한 동물에 미치는 영향 뿐만 아니라, 일반적인 수면제와 상승 효과 또는 길항 효과가 있는지 평가하는 것도 필요함.
- 경련에 미치는 영향
동물에서 단독으로 전경련 효과를 평가하는 것 뿐만 아니라, 경련 유도에 이용한 방법에 상승 효과 또는 길항효과가 있는 평가하는 것도 필요함.
- 진통작용
- 체온에 미치는 영향

3) 자율신경계과 평활근에 미치는 영향
- 적출 회장에 미치는 영향을 평가함. 시험물질 자체 뿐만 아니라 효능제와의 상호작용도 평가되어야 함.

4) 순환기계 및 심혈관계에 미치는 영향
- 호흡, 혈압, 혈류, 심박수, 심전도를 측정해야함. 통상적으로 마취된 동물을 이용하나, 필요시 의식이 있는 동물을 이용하기도 함

5) 소화기계에 미치는 영향
- 위장관 수송능이 평가됨. 장관 수송 시간 및 위공복시간을 조사함.

6) 물 및 전해질 대사에 미치는 영향
- 소변량 및 뇨중 나트륨, 칼륨등의 전해질 농도 등을 평가함

7) 기타 중요한 약리학적 효과
- 1차적인 약리학적 연구와 category 1)~6)에 포함되지 않은 연구
시험물질이 독성 및 임상적 관찰에서 화학적, 약리학적으로 다른 약의 알려진 성분과 관련된 경우 그 성분에 의해 예상되는 약리학적 작용에 대해 평가되어야 함.

(Category B)

B. Category A의 연구결과를 고려하여 필요한 경우 B를 수행한다.

1) 중추신경계에 미치는 영향
- 자발 뇌파(elecroencephalogram)를 측정하여 컴퓨터로 분석
- 척추 반사에 미치는 영향
- 조건회피반응에 미치는 영향
- Coordinated(한 목적에 둘 이상의 근육계(系)를 사용할 수 있는) 운동력에 미치는 영향

2) 체성신경계에 미치는 영향
- 근신경접합 부위에 미치는 영향
- 근육이완 능력에 미치는 영향
- 국소 마취작용에 미치는 영향

3) 자율신경계 및 평활근에 미치는 영향
- 동공 직경 및 각막 수축에 미치는 영향
- 혈관, 기관지, 수정관, 자궁에서 적출된 기관이나 조직에서 수행되어야 함.

4) 순환계 및 심혈관계에 미치는 영향
- 자율신경계 작용약물에 의해 미주신경자극 및 경동맥 폐색 등으로 유도된 혈압 및 심박수의 변화에 미치는 영향
- *In situ*상의 심장을 사용하여 측정
- 심장, 심방, 유두근, 혈관상 등의 적출기관, 조직에 미치는 영향

5) 소화기계에 미치는 영향
- 위액, 타액, 담즙, 취액분비에 미치는 영향
- *In vitro*상 적출 위 및 장관의 운동력에 미치는 영향
- *In situ*상 위장관의 운동력에 미치는 영향
- 위십이지장 점막에 미치는 영향

6) 그 외의 작용
- 혈액 응고계에 미치는 영향
- 혈소판 응집에 미치는 영향
- 용혈 작용에 미치는 영향
- 신장기능에 미치는 영향

1998년 개정되어 지금까지 사용되고 있다. 이 지침은 일본 후생성(MHW)이 1991년에 제정한 "일반약리시험 가이드라인"[9]을 근거로 작성되었다. 이 지침에서는 "일반약리시험은 독성시험, 효력시험 및 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험을 제외한 전임상시험으로 의약품 등이 신체 각 부위(계) 및 기능 등에 미치는 영향에 관한 시험을 말한다."로 그 정의를 내리고 있으며 일반행동약리, 중추신경계, 자율신경계, 호흡기계, 순환기계 및 소화기계에 미치는 영향 등에 대한 시험을 시험항목으로 하고 있다.

일본의 일반약리시험 가이드라인[9]은 독성에 대한 일반적인 일상적 증상에 대한 관찰을 요구하는 것 이외에 중추신경계, 말초신경계와 평활근, 체신경계, 자율신경계, 호흡 및 심혈관계, 소화기계, 물과 전해질의 대사 등에 대해 신물질이 미치는 영향을 포함하고 있다. 그리고 이들은 반드시 실시해야 하는 시험(Category A)과 필요한 경우에 실시하는 시험(Category B)으로 구분되어 있는 점(Table IA, IB)이 우리나라의 일반약리시험 지침과 차이가 있다. 이러한 실시시기가 구분된 점 등은 일본의 일반약리시험이 우리의 규정과 달리 ICH의 안전성약리시험과 비슷하다는 것을 알 수 있다. 그리고 일본은 일반약리시험을 안전성약리시험과 유사하게 구분하여 이미 실시하고 있었으므로 몇몇 시험항목의 차이점과 GLP를 준수하여 시험을 실시하여야 한다는 점 이외에는 크게 다른 점 없이 일반약리시험을 안전성약리시험으로 변경하여 실시할 수 있을 것으로 사료된다.

일반약리시험 기준과 안전성약리시험 기준의 비교

국내 기준인 "의약품 등의 일반약리시험 지침"과 "안전성약리시험 가이드라인"을 비교 분석한 결과는 Table II와 같다.

일반약리시험과 안전성약리시험은 모두 비임상시험 중의 하나로 의약품 등이 신체 각 부위 및 기능 등에 미치는 영향을 알아보고 더 나아가 바람직하지 않은 약력학적 작용을 규명하여 평가하고 그 기전을 조사하기 위하여 실시하는 시험이다. 일반약리시험 지침에는 중추신경계, 자율신경계, 호흡기계 및 순환기계 그리고 소화기계 등에 대한 시험이 폭넓게 다루어졌으며 시험계, 투여량 및 투여경로 그리고 대조약 등에 대해 언급되어 있다. 안전성약리시험 가이드라인에는 중추신경계, 호흡기계 및 순환기계에 미치는 영향에 대해 필수시험항목과 추가시험항목으로 구분하고 있으며 자율신경계, 소화기계 및 기타장기 등에 미치는 영향에 대한 시험은 추가시험항목으로 되어있다. 그 외 시험동물, 투여경로, 투여용량 및 투여횟수 등은 일반약리시험과 안전성약리시험에서 큰 차이를 보이지 않고 있다. 다만, 의약품개발단계에서 시험을 실시하는 시점 및 안전성약리시험 중 core battery 시험을 GLP 기준을 준수하여 실시하는 것을 원칙으로 하고 있는 점은 차이가 있다. 대부분의 경우 일반약리시험 지침에 정한 시험항목을 모두 실시하여 평가한 후 임상시험에 비로소 진입할 수 있는 반면, 안전성약리시험에서는 최초 임상시험 실시 전에 core battery 시험을 반드시 실시하여야 하며 core battery 시험결과, 임상시험 및 독성시험결과로부터 이상반응이 나타날 것으로 예측되는 경우 추가시험 및 추적시험을 수행하게 된다. 또한 추가시험은 임상개발동안 사람 또는 동물에서 관찰되거나 의심되는 이상반응을 정확히 규명해야 할 것이며 전신에 미치는 안전성약리시험 효과는 승인하기 전에 평가되어야 한다.

고 찰

아직 국내에서는 의약품 허가를 위한 의약품 등의 안전성·유

Table II – Comparison of the korean guideline for general pharmacology studies and the ICH guideline for safety pharmacology studies

	일반약리시험	안전성약리시험
목적 및 정의	독성시험, 효력시험 및 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험을 제외한 전임상시험으로 의약품 등이 신체 각 부위(계) 및 기능 등에 미치는 영향에 관한 시험	물질을 치료 범위와 그 이상으로 노출시켰을 경우 생리적 기능에 나타나는 바람직하지 않은 잠재적인 약력학 효과를 조사하기 위한 시험
시험항목	① 일반행동에 미치는 영향 ② 중추신경계에 미치는 영향 ③ 자율신경계에 미치는 영향 ④ 호흡기계에 미치는 영향 ⑤ 순환기계에 미치는 영향 ⑥ 소화기계에 미치는 영향	① Core battery(필수시험) : 중추신경계, 심혈관계, 호흡기계 등. ② 추적시험 : 중추신경계, 심혈관계, 호흡기계에 대한 심도있는 시험 ③ 추가시험 : 필요시 다른 기관계의 잠재적인 부작용에 대한 추가 보충시험수행
시험동물	① 시험동물 : 마우스, 랫드, 기니픽, 토끼, 고양이 및 개 등 ② 시험계 : whole animal, 적출기관, 조직, 혈액 및 세포 등	① 동물 : 마취되지 않은 동물, 구속되지 않은 상태 ② 시험계 : 추출된 장기와 조직, 세포배양, 세포분절, 세포소기관, 수용체, 이온통로, 전달자와 효소 등
투여법	① 투여경로 : 원칙적으로 임상과 동일한 투여경로 및 1회 투여 ② 투여용량 : 효력용량 또는 임상투여용량이나 그 수배에 해당하는 용량 및 LD50에서 산출한 용량 ③ 시험항목에 따라 필요한 경우 음성 및 양성대조군을 설정함	① 투여경로 : 원칙적으로 임상과 동일한 투여경로 및 1회 투여 ② 투여용량 : 일차 약리 또는 치료범위를 포함하거나 초과한 용량 ③ 적절한 음성과 양성 대조군 설정 ④ 필요한 경우 대사물 및 이성질체에 대한 시험 고려

Table II – Continued

시험항목	일반약리시험		안전성약리시험
일반행동에 미치는 영향	다차원관찰법을 통하여 검색		-
중추 신경계에 미치는 영향	1. 자발운동량에 미치는 영향 2. 수면에 미치는 영향 3. 운동협조성에 미치는 영향 4. 경련에 미치는 영향 5. 통증에 미치는 영향 6. 체온에 미치는 영향	필수 시험 항목	운동성, 행동의 변화, 운동협조성, 감각기관/운동신경의 반사 반응과 체온 등
		추가 시험 항목	행동약리학, 학습과 기억, 특이적 리간드 결합, 신경화학, 시각, 청각 그리고 전기생리학적 검사
자율 신경계에 미치는 영향	적출장관운막 수축시험 등	필수 시험 항목	-
		추가 시험 항목	자율신경계와 연관된 수용체에 대한 결합, *in vivo* 또는 *in vitro* 상에서 길항제와 효능제에 대한 기능적 작용, 자율신경의 직접적인 자극과 심혈관 반응의 측정, 혈관이완 검사, 심박율의 변화 등
호흡기계에 미치는 영향	호흡수, 호흡량 측정	필수 시험 항목	호흡률과 호흡기능의 측정(예, tidal volume 또는 헤모글로빈의 산소농도)
		추가 시험 항목	기도저항, 순응도, 폐동맥압, 혈액가스, 혈액 pH
순환기계에 미치는 영향	혈압심박동수 측정, 적출심장시험 등	필수 시험 항목	혈압, 심박수, 그리고 심전도를 측정해야 한다. 재분극과 전도의 이상에 대한 측정
		추가 시험 항목	심박출량, 심실수축, 혈관내성, 심장혈관 반응에 대한 내적 또는 외적 영향
소화기계에 미치는 영향	장관수송능시험, 위액분비량 억제시험 등	필수 시험 항목	-
		추가 시험 항목	위약분비, 위장관내 상처, 담즙 분비, 생체내 수송시간, *in vitro* 상의 회장수축, 위 pH 측정과 pooling 등
신장 및 방광계에 미치는 영향		필수 시험 항목	-
		추가 시험 항목	방광의 부피, 특정 증량, 삼투성, pH, 액체/전해질의 균형, 단백질, 세포학, 그리고 혈액 요소 질소, 크레아틴, 그리고 혈장 단백질과 같은 혈액 화학물질에 대한 정량
기타 기관계에 미치는 영향		필수 시험 항목	-
		추가 시험 항목	잠재적 의존상태 또는 골격근, 면역기능과 내분비계 기능 등
GLP 준수	-		GLP 준수

효성심사를 받기 위해 허가당국인 식품의약품안전청에 제출하는 자료로 약리시험에 관한 자료 중 일반약리시험자료는 식품의약품안전청고시로 운영중인 "의약품 등의 일반약리시험 지침"에 적합한 자료를 제출하여야 한다. 그러나 최근 2~3년 사이에 유럽 및 미국에서 개발되거나 허가받은 의약품의 경우 안전성약리시험 자료를 제출하는 경우가 적지 않으며 앞으로 계속 증가하는 추세가 될 것이다. 앞에서 비교한 바와 같이 일반약리시험과 안전성약리시험은 중복되는 점도 있으나 차이점도 많이 있다. 대개의 경우 안전성약리시험과 달리 일반약리시험에서는 더 많은 시험항목을 필수적으로 실시하고 있어 안전성약리시험을 제출한

경우 허가 부서가 자료를 더 요구함으로써 국내에서 추가시험을 실시하는 경우가 발생되어 제약업계에서도 곤혹스러워 하고 있다. 그러나 현재 일반약리시험에 관한 자료를 안전성약리시험으로 대체하여 제출하는 경우 의약품의 적응증 등을 판단하여 과학적인 타당성이 인정된다면 안전성약리시험으로 대체할 수 있으나 경우에 따라 이견이 발생하는 경우도 있을 수 있다. 비록 우리나라가 ICH 비회원국이긴 하나 국제적 흐름을 무시할 수는 없을 것이다. 따라서 현재 일반약리시험 지침을 ICH의 안전성약리시험으로 대체하는 것에 대해 면밀히 검토 중에 있으며 우리나라의 일반약리시험기준이 일본의 일반약리시험 기준을 기초로 마련하였다고는 하나, 항목에 따른 실시시점을 구분한 점 등은 차이가 있으므로 이러한 점들도 참고로 하여 우리의 현실에 적합한 안전성약리시험의 기준을 마련할 수 있어야 할 것이다.

일서 안전성약리시험 가이드라인과 일반약리시험 기준을 비교하여볼 때 우리의 입장에서 중요하게 생각할 점이 두 가지인 것 같다. 하나는 신약개발과정에서 안전성약리시험을 실시하여야 하는 시기이다. 즉 사람에게 최초로 약물이 투여되기 전에 안전성이 충분히 확보되어야 한다는 점과 임상시험에 빨리 진입할 수 있게 한다는 양면성이 존재하게 되므로 늘 논쟁이 끊임없이 일어날 것으로 예상된다. 또 하나의 고려할 점은 안전성약리시험을 반드시 GLP 기준을 준수하여 실시하여야 하는지에 대한 것이다. 안전성약리시험 가이드라인에는 GLP 기준을 준수하여 시험을 실시하도록 권고하고 있다. 특히, core battery 시험의 경우에는 대개 GLP를 준수하여 실시한다고 되어 있으며 이는 그 시험의 질과 신뢰성을 보장할 수 있다는 점에서 의미가 있을 것이다. 우리나라에서도 독성시험에 대한 GLP 적용[10]이 2년간 유예기간을 거쳐 2003년 1월부터 정식으로 시행되고 있다. 따라서 안전성약리시험을 국내에 도입하여 운영하게 될 때 현재 운영중인 독성시험에 대한 GLP 기준을 기초로 각 시험항목에 대한 시험법 및 평가방법에 대한 가이드라인도 제시되어야 할 것이다.

우리나라가 비록 ICH 회원국은 아니지만 국내 신약의 연구개발을 촉진하고 국제적으로 공인 받기 위해서는 허가과정에서 요구되는 시험들이 국제기준에 따라 수행되어야 할 것이며 그 일환으로 국제변화 추세에 따라 일반약리시험 기준을 안전성약리시험 기준으로 개정할 필요성이 제기되었으므로 국내 실정에 맞는 시험기준을 신속히 개정하여 국내 제약산업이 국제적인 수준으로 발전할 수 있도록 제도적인 뒷받침을 하여야 할 것으로 사료된다.

문 헌

1) 安全性藥理試驗 가이드라인 医藥審發 第902号(2001. 6. 21.), Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (2001).
2) ICH Harmonized Tripartite Guideline (S7A). Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals (2001).
3) 의약품 등의 일반약리시험 지침 식품의약품안전청고시 제1998-62호 (1998. 5. 29.)
4) ICH Harmonized Tripartite Guideline (M3). Timing of non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals (1997).
5) ICH Harmonized Tripartite Guideline (M6). Preclinical safety evaluation of biotecnology-derived pharmaceuticals (1997).
6) Porsolt, R. D. : Safety pharmacology - a critical perspective. *Drug Dev. Res.* **41**, 51 (1997).
7) Baldrick, P., Bamford, D. G. and Tattersal, M. L. : An assessment of two gastric transport models currently used in safety pharmacology testing. *Hum. Exp. Toxicol.* **17**, 1 (1998).
8) Mackenzie, I. : Safety pharmacology requirements for the development of human cardiac/cardiovascular pharmaceuticals. *Drug Dev. Res.* **55**, 73 (2002).
9) Guidelines for general pharmacology studies. Japanese Ministry of Health and Welfare (1991).
10) 비임상시험관리기준 식품의약품안전청고시 제2000-63호 (2000. 12. 11.).