

안전성약리시험의 Good Laboratory Practice 평가기술연구

최기환 · 박기숙 · 이윤희 · 나한광 · 윤재석 · 김동섭 · 김주일

식품의약품안전청 국립독성연구원 일반약리팀

Studies for the Guidance of Safety Pharmacology Studies in Compliance with Good Laboratory Practice

Ki Hwan Choi, Ki Sook Park, Yun Hee Lee, Hang-Kwang Na, Jae Suk Yun, Dong-Sup Kim and Joo-Il Kim

Pharmacological Research Department, National Institute of Toxicological Research,
Korea Food and Drug Administration, 5 Nokbundong, Eunpyung-Gu, Seoul 122-704, Korea

Received April 14, 2006; Accepted June 8, 2006

ABSTRACT. Safety pharmacology studies are conducted to investigate the potential undesirable pharmacodynamic effects of a substance on physiological functions in relation to exposure in the therapeutic range and above. In the International Conference on Harmonisation (ICH), the guideline "S7A : Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals" has been developed and reached Step 5 of the ICH process in 2001. Now the Korea Food and Drug Administration (KFDA) are going to transfer "The Guideline for General Pharmacology" into "The Guideline for Safety Pharmacology". Safety pharmacology studies should be performed in compliance with Good Laboratory Practice (GLP). Thus, the present paper reviews the Japanese GLP guidelines for pharmaceuticals to help the conduct and inspection of safety pharmacology studies in compliance with GLP. We also reviewed the ICH guidelines "S7B revised : The Nonclinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals" and "E14 : The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-antiarrhythmic Drugs" to apply our drug approval systems.

Keywords: Safety pharmacology, GLP, ICH.

서 론

의약품은 질병으로부터 사람의 건강을 지키기 위해 개발된 물질이지만, 예상치 못한 독성이나 부작용으로 인하여 심한 경우에는 사망까지 이르게 할 수도 있다. 탈리도마이드(thalidomide)는 유럽 및 일본에서 진정제로 사용되었는데, 팔다리가 없거나 짧은 기형아들의 출산이 증가하면서 임신기간 중 탈리도마이드 복용이 그 원인이 밝혀졌다(Gallo, 2000). 이로 인하여 의약품에 대한 안전성 평가의 중요성이 부각되었으며, 신약의 시판허가를 위해서 많은 시험을 요구하게 되었다. 허가에 필요한 시험을 위해

서는 막대한 비용과 긴 시간이 필요하므로, 국제적으로 유럽, 미국, 일본이 주축이 된 International Conference on Harmonization(ICH)에서는 각국의 허가 관련규정들을 일치시켜 의약품 허가를 위해 소모되는 경비 등의 낭비를 막고자 노력하고 있다.

ICH에서는 의약품개발에 필요한 다양한 가이드라인을 만들었는데, 최근에는 안전성약리시험에 대한 가이드라인을 만들고 있다. ICH에서 나온 규정들은 회원국인 미국, 일본 및 유럽의 의약품 허가 규정에 그대로 반영되고 있으며, 이들 국가들에서 대부분의 신약이 개발되고 있으므로 우리나라 또한 ICH 비회원국이지만 이러한 영향을 받을 수밖에 없는 실정이다.

2003년 "의약품의 안전성·유효성 평가 지원에 관한 연구"를 통해서 ICH 가이드라인 S7A로 알려진 "safety pharmacology study (2001)"에 대한 가이드라인과 현재

Correspondence to: Ki Hwan Choi, General Pharmacology Team, National Institute of Toxicological Research, Korea Food and Drug Administration, 5 Nokbundong, Eunpyung-Gu, Seoul 122-704, Korea
E-mail: hyokwa@kfda.go.kr

국내 허가를 위해 운영중인 "의약품등의 일반약리시험 지침(식품의약품안전청고시 제1997-2호, 1997. 7. 11.)"과의 차이점 및 일본 노동후생성의 안전성약리시험기준(2001) 변경 과정을 살펴보고, 이를 기반으로 올해 "의약품등의 안전성약리시험지침" 제정안을 작성하였다.

이번에는 안전성약리시험, 특히 core battery 시험에서 필수적으로 요구되는 Good Laboratory Practice(GLP)와 관련하여, 안전성약리시험도 비임상시험관리기준(식품의약품안전청고시 제2000-63호, 2000. 12. 11.)에 적용하기 위한 평가기준 및 평가법 확립에 필요한 기초자료를 제공하고자 한다. 또한 2004년 6월 새로 개정된 ICH의 proarrhythmic potential(QT interval prolongation) 평가를 위한 비임상시험 및 임상시험에 대한 가이드라인을 정리하여 향후 신약 개발 및 평가 지원에 이바지하고자 한다.

의약품등의 안전성약리시험지침

약리시험은 독성시험과 함께 의약품의 비임상시험 평가를 위한 일부분으로 오랫동안 수행되었다. 그러나 약물의 생리적 기능에 대한 약력학적 효과에 집중되어 있었고, 일본 및 우리나라에서만 일반약리시험을 통하여 약물의 작용기전과 관련되지 않는 부작용 측면의 약리작용을 평가하였다.

1980년대부터 미국에서 시판 중이던 항히스타민제인 아스테미졸(astemizole)이나 테르페나딘(terfenadine) 및 빈노치로제인 테로딜린(terodiline) 등이 심장기능에 영향을 미쳐 부정맥을 유발하는 것이 알려지기 시작했다(Paakkari, 2002). 이러한 예들을 통해서 의약품의 예측하지 못한 약리작용에 의한 안전성 평가의 중요성에 대한 인식이 높아지면서, 안전성약리시험에 대해 국제적으로 통용될 가이드라인의 필요성이 제기되었다.

"안전성약리"라는 용어는 1997년 ICH의 두 가지 논제 "의약품에 대한 인간의 임상시험을 수행함에 있어 비임상 안전성 연구의 적절한 시기(M3)"(1997)와 "생물공학 기술을 바탕으로 한 의약품의 비임상 안전성 평가(S6)"(1997)에서 처음으로 등장하였다. 그 후 2000년 11월에 "ICH S7A safety pharmacology studies for human pharmaceuticals"가 "Step 5 : Implementation" 단계까지 합의되어 각국의 허가절차에 적용되고 있다. 또한 새로운 안전성약리시험 분야로 연구되고 있는 "의약품의 심실 재분극 지연(QT 간격 연장)에 대한 비임상시험(S7B)" 및 "비항부정맥의약품의 임상시험(E14)"에 대한 가이드라인도 2005년 5월 "Step 5 : Implementation" 단계까지 합의되었다(Table 1).

Table 1. ICH guidelines for safety pharmacology studies

Guideline	CH Process	Date
S7A : Safety pharmacodynamic studies for human pharmaceuticals	Step 5	2000. 11. 8.
S7B : The nonclinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals	Step 5	2005. 5. 12.
E14 : The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs	Step 5	2005. 5. 12.

Table 2. Pharmacology studies can be divided into three categories

Category	Definition
Primary pharmacodynamic studies	Studies on the mode of action and/or effects of a substance in relation to its desired therapeutic target
Secondary pharmacodynamic studies	Studies on the mode of action and/or effects of a substance not related to its desired therapeutic target (These have sometimes been referred to as part of general pharmacology studies)
Safety pharmacology studies	Studies that investigate to potential undesirable pharmacodynamic effects of a substance on physiological functions in relation to exposure in the therapeutic range and above

새로 제정될 "의약품등의 안전성약리시험지침"은 ICH 가이드라인 S7A와 일치하도록 작성되었으며, 당분간은 "의약품 등의 일반약리시험지침"과 병행하여 운영될 것이다. 일반약리시험과 안전성약리시험의 비교는 "안전성약리 시험에 대한 연구" 보고서에 자세히 언급되어 있다(Choi et al., 2003).

약리시험은 1차 약력학시험, 2차 약력학시험 및 안전성 약리시험 3가지로 구분할 수 있는데, 안전성약리시험은 "치료용량 범위 또는 그 이상의 용량으로 약물을 노출시켰을 경우 생리적 기능에 나타날 수 있는 바람직하지 않은 잠재적인 약력학적 효과를 평가하기 위한 시험"으로 정의된다(Table 2).

안전성약리시험은 1) 인체의 안전성과 관련된 시험물질의 바람직하지 않은 약력학적 특성 규명, 2) 독성시험 또는 임상시험에서 관찰되는 시험물질의 약력학적 또는 병태생리학적 약물유해반응 평가, 3) 이미 확인되었거나 우려되는 약력학적 약물유해반응의 기전 검토를 위하여 실시한다.

안전성약리시험은 생명 유지에 필수적인 기관인 심혈관계, 호흡기계 및 중추신경계에 대한 필수시험과 필수시험

에서 얻어진 결과를 보다 깊이 이해하기 위한 추적시험 및 기타 기관에 대한 추가시험으로 이루어져 있다. 필수안전성약리시험은 시험물질을 사람에게 투여하기 전에 실시하여야 하며, 필요한 경우 적절한 추가시험 및 추적시험을 수행한다. 안전성약리를 평가하기에 적절하도록 계획되어 수행된 독성시험 자료가 있는 경우에는 안전성약리시험을 축소하거나 생략할 수 있으며, 임상시험기간 중 동물이나 사람에서 관찰되거나 의심되는 이상반응을 명확히 규명하기 위하여 추가안전성약리시험이 필요할 수 있다.

안전성약리시험은 일반적으로 비임상시험관리기준에 따라 수행하도록 하며, GLP를 준수하여 수행할 수 없을 경우에는 시험실시 및 시험자료 보관에 대한 적절한 문서를 통하여 시험의 신뢰성이 보증되어야 한다. 이 경우 GLP를 준수하지 않은 타당한 사유를 명시하여야 하며, 안전성약리 평가에 미칠 수 있는 영향도 설명되어야 한다.

안전성약리시험의 GLP 실시 고려사항

안전성약리시험에 대한 GLP 평가지침은 2001년부터 안전성약리시험을 시행중인 일본의 "의약품 GLP 가이드라인"(일본약제사연수센터, 2003) 및 "의약품 GLP Q&A 집"(일본의약품 GLP Q&A집 편집위원회, 2003)에 상세하게 기술되어 있어서 이에 대한 자료집을 마련하여 배포하였다(2004. 12).

안전성약리시험 방법은 시험물질과 상황에 따라 과학적으로 타당한 방법을 선택하며, 안전성약리시험을 GLP에 따라 실시할 때 고려할 점들을 살펴보면 다음과 같다.

1. 중추 신경계(Functional observational battery(FOB)와 Irwin의 변법)

- ① 동물의 취급
- ② 시험물질과 대조물질의 취급
- ③ 동물의 관찰 : 케이지 내에서 실시하는 경우와 케이지 밖에서 실시하는 관찰, 기능검사, 자극, 압력 등으로 구분할 수 있으며 다음 사항을 확인한다.
 - 관찰기록을 집수화할 경우의 SOP(standard operating procedure)가 있는가?
 - 케이지 내 동물수는 적절한 관찰이 가능한 숫자인가?
 - 관찰 표준화를 위해서 훈련을 받고 있으며 그 기록은 있는가?
 - 한 마리의 동물을 여러 사람이 관찰하는 경우가 있는가?
 - 투여 간격은 적절한지?
 - 증상과 시간의 관계가 적절하게 기록되어 있는가?
 - 동물을 케이지에서 꺼낼 때는 스트레스를 주지 않는

방법으로 하고 있는가?

- 동물의 관찰은 blind인지? 비(非) blind인지?
- 각종 기능검사를 할 때에 충분한 기기, 기재가 구비되어 있는가?
- ④ 부검, 표본관찰, 혈액채취

2. 심혈관계(생체내) : Telemetry system 및 Holter 심전계

- ① 동물의 취급
 - 수술에 시간이 걸리며 시험에 사용된 동물의 재이용도 가능하다.
 - 다른 시험에서 사용한 동물을 다시 사용하는 경우 그 기록을 확인한다.
 - 동물을 다시 이용했을 경우, 재이용한 것이 최종보고서에 기재되어 있는가?
 - 동물을 다시 이용했을 경우, wash-out 기간을 어떻게 정하고 있는가?
- ② 시험물질과 대조물질의 취급
- ③ Telemetry system : 무선 발신장치 및 센서를 동물체내에 수술을 통해 삽입한다. 체내의 센서가 감지된 혈압 등의 정보를 수시로 발신장치에 전달하고, 유선 또는 무선으로 전용 컴퓨터에 보내 컴퓨터 내부에서 정보를 처리한다.
 - 무선방식 발신장치 체내이식 수술
 - 무선방식 telemetry 발신장치(체내이식)
 - 수술기록(발신장치 ID번호와 동물번호, 수술자, 수술 날짜 및 장소, 마취 방법, 수술기구의 멸균 혹은 소독, 항생물질의 사용)
 - 수술 중 또는 수술 후에 사망한 동물의 유무 및 그 기록
 - 수술 결과의 판정 방법은? (시험에 사용할 수 있는지에 대한 여부)
 - 수술 후 관리 처치 (응고 억제제의 사용이나 정기적인 장치 세정 등)
 - Telemetry 장치의 수신 확인
 - 무선방식 telemetry 수신보드, 데이터 수집 컴퓨터
 - 혼신이 일어나지 않는 위치에 수신보드를 설치하였는가?
 - 목적의 동물 데이터가 컴퓨터에 전송되고 있는가?
 - Calibration (혈압을 정확히 측정하기 위함)
 - 개개의 발신장치 패키지에 속하는 calibration 데이터가 수신장치에 정확하게 입력되어 있는가?
 - 시험기초자료
 - 시험계획서에 따른 자료 (혈압, 심전도, 심박수, 측정시간)를 확인한다.
 - 자료의 수집 시기와 기간을 확인한다.

- 시험기초자료의 정의 (자기 매체, 종이)
- 심박수나 QT 간격 측정 등을 컴퓨터로 자동적으로 해석하는 경우, 사용 소프트웨어와 검증된 결과를 확인한다.
- 심박수는 QT 간격 측정 등을 수작업으로 하는 경우의 방법 및 그 기록
- 이상이 발생한 경우의 감지방법을 확인한다.
- ④ Holter 심전도 : 동물의 신체 표면에 센서를 부착하고 기록장치가 장착된 harness를 입힌다. 일정기간 후 기록 테이프 등을 꺼내 감지 (感知)장치에 장착하고 심전도를 그려내고 QT간격 등을 nonius로 측정한다.
 - 동물에의 장착
 - Harness에 익숙해져 있는지의 유무
 - 전극의 설치 방법은 적절한가?
 - Cassette tape를 시험기초자료로 하지 않는 경우 테이프를 재이용하는지?
 - 데이터 읽기
 - 시험기초자료의 정의를 확인한다(자기 매체, 인쇄 기록).
 - 읽기 장치의 점검 기록을 확인한다.
 - 자료의 수집 시기와 기간을 확인한다.
 - 이상이 생겼을 경우의 감지방법을 확인한다.
 - 심박수, QT 간격의 측정 방법
 - 심박수, QT 간격 측정 등을 컴퓨터로 자동적으로 해석하는 경우, 사용 software와 검증 기록을 확인한다.
 - 컴퓨터에 의해 노이즈 보정이 이뤄지는 경우, 부정맥 등을 확실하게 잡아낼 수 있도록 적절하게 검증되어 있는가?
 - 심박수, QT 간격 측정 등을 인쇄된 시험기초자료로 실시하는 경우, 측정방법의 SOP에 따라 했는지를 확인한다. 또한 그 기록도 확인한다.
- ⑤ 동물의 비디오 촬영 : 동물의 증상과 데이터를 대응시켜 신체의 움직임에 의한 것인지를 판단하기 위해서 비디오 카메라를 사육실 안에 설치한 다음, 다른 관찰실에서 비디오 테이프 혹은 자기 매체(하드 디스크나 DVD)에 녹화한다.
 - 녹화한 자기 매체 등의 기록이 GLP 기준의 시험기초자료의 정의에 일치하여 보존되고 있는지에 대해서 확인한다.
 - 시험 명칭, 촬영 시간 및 개체 식별 등 필요한 정보가 자기 매체 등에 기록되어 있는가?
 - 촬영할 수 없는 시간, 위치가 있는가? 있다면 명확하게 기재되어 있는가?
 - 이상을 감지하는 방법 및 그 기록방법
- ⑥ 부검, 표준관찰, 혈액채취, TK 측정 등 : 부검, 표준관찰, 혈액 채취, TK 측정 등은 실시하지 않는 경우가 많다. 또한 안전성 약리시험의 TK 측정은 TK guidance 에

는 포함되어 있지 않지만, TK 측정을 실시하는 경우에는 GLP 하에서 실시하는 것이 바람직하다.

3. 심혈관계(생체외) : 심근세포 활동전위 지속시간 시험 (APD, Action Potential Duration)

- ① 동물의 취급
- ② 시험물질과 대조물질의 취급
- ③ 동물에서 목적기관 (표본)의 적출 : 마취 (혹은 무마취)한 상태에서 심장을 적출하고 기니픽은 심실유두근, 개는 purkinje 섬유를 떼어낸다.
 - 심장 적출은 마취 상태에서 했는가? 또는 마취하지 않은 상태에서 했는가? 적출방법은 적절한가?
 - 한 마리에서 적출한 표본 채취 본수는?
 - 표본의 제작 기록과 사용 기록이 있는가?
- ④ 활동전위 측정 : 적출한 표본을 활동전위 측정 장치에 맞춰놓고 미소전극법을 이용하여 활동전위를 기록한다. Wash-out으로 안정시킨 다음에 더욱 진한 농도로 교체해 나가든지, 혹은 관류액 중의 시험물질의 농도를 점차 진하게 만들어가는 방법이 있다. 기록은 컴퓨터로 처리하는 경우가 있다.
 - 시험물질의 농도를 높일 수 있는 방법은?
 - 장치는 기존 제품인가? 또는 종사자가 조립한 것인가?
 - 동물번호, 표본 및 측정 데이터의 기록이 일치하는가?
 - 시험 중의 관류액 온도는 기록되어 있는가?
 - 추출한 표본을 시험에 채택하는 기준을 확인한다 (SOP).
 - 관류액의 조성 및 조제 기록을 확인한다.
 - 관류액을 시험 중에 교체한 경우는 그 기록.
 - 전기자극의 기록 (빈도, 시간 또는 펄스폭, 전압)
 - 활동전위 지속시간의 측정 방법 및 기록을 확인한다.
 - 측정하는 시험기초자료의 정의는?
 - 양성 컨트롤의 사용 유무.
 - 관류액 중의 시험물질 농도 및 안정성의 분석을 실시하고 있는가? 다만, 적절하게 농도가 분석되어 있는 시험물질 용액을 관류액으로 적절하게 희석해두는 것을 기록으로 확인할 수 있다면 관류액 안의 시험물질 농도를 측정하지 않아도 된다.
 - 해석에 컴퓨터를 사용하는 경우에는 해석 소프트웨어의 검증 기록을 확인한다.

4. 호흡기계(생체내)

- ① 동물의 취급
- ② 시험물질과 대조물질의 취급
- ③ 호흡기계의 전용장치를 사용한 시험 : 호흡능 측정 장치를 사용하는 시험(whole body plethysmograph법)

에서는 사육실에서 시험전에 전용 아크릴 챔버로 동물을 이동한다. 이에 장치를 맞춰놓고 호흡데이터를 컴퓨터에 입력한다.

· 대기압에서 측정 데이터가 변동하는 장치도 있으므로 매일 calibration이 필요한 경우에는 그 기록을 확인한다.

· 채취호흡 데이터의 시험기초자료를 확인한다. 또한 시험기초자료는 정의되어 있는가?

· 좁은 챔버 안에서 시험 중인 온습도는 기록되어 있는가?
· 동물이 몸을 움직였기 때문에 데이터를 얻지 못한 경우에는 그 기록을 확인한다.

④ 기타 : 동물로부터 동맥혈을 채취하여 혈액가스 분석장치를 사용하여 혈액가스 분석을 실시하는 등의 시험 방법

· 동맥혈의 채혈 방법은 적절한가?

GLP 실사는 필수안전성약리시험을 중심으로 조사하고, 조사 방법과 시험은 조사 경험에 따라 보완한다. 안전성 약리시험의 GLP 준용 공통사항은 다음과 같다.

1. 시설

안전성약리시험을 실시하기 위한 구역(시험조작 구역, 수술실, 사육실, 모니터실, 기관채취구역, 시험물질 등의 보존구역, 세포 보존구역 등)에 대해서 목적별로 시설의 평면도에 사진 및 색상 구분 등으로 명확하게 나타낸다.

2. 안전성약리시험의 실시 상황

실시할 수 있는 안전성약리시험 (필수시험 이외도 포함되지만, 필수시험과 그 밖의 구별은 하지 않아도 된다.)의 종류에 대해서 기관 및 시험계별로 분류한 다음 구체적인 시험명칭을 기재하며, 그 중 이제까지 GLP 적용시험으로 실시하지 않은 것은 () 로 기재한다.

3. 기기

시험 명칭별로 다음 사항에 관해서 기재한다.

(1) 계측에 사용하는 기기(예를 들면 telemetry system 등)

- ① 명칭, 형식 및 수량
- ② 해당 기기의 보수 유지 점검, 교정 방법 및 그 기록의 유무
- ③ 해당기기의 고장과 수리의 유무
- ④ 데이터의 해석을 위한 소프트웨어를 사용하고 있는 경우에는 운용에 관해서 신뢰성을 보증하는 방법과 그에 관한 문서
- ⑤ 데이터의 취득방법, 선택방법, 개정 방법 및 시험기초자료의 정의 (기록매체 등을 포함)

⑥ 해당기기 및 데이터 해석에 관한 SOP 제목 및 번호
(2) 기타 안전성약리시험에 사용하는 계측기 이외의 주요 기기(예를 들면 open field, 압력계, 체온계 등)의 명칭, 형식, 수량, 해당기기의 SOP 제목 및 번호

4. 표준작업수순서(SOP)

안전성약리시험의 SOP는 그 제목 및 번호를 기재하고, 각 시험구역에서 이용하기 쉽게 비치하여 충분히 활용한다. 또한 SOP를 인용하는 경우에는 SOP의 명칭 및 SOP번호를 명기한다.

- (1) 안전성약리시험 실시 순서
- (2) 개체식별방법
- (3) 동물의 이동수순
- (4) 안전성약리시험 실시에 필요한 설비의 유지, 관리
- (5) 시험기초자료의 정의
- (6) 일반증상 관찰 방법
- (7) 혈압, 심박수 및 심전도 측정 방법
- (8) 수술방법(수술실의 해독방법, 수술 후의 처치, 기록 방법 등을 포함한다.)
- (9) 기관의 채취방법(채취부위, 채취 후 처리, 기관의 식별 표시, 기관의 채용 기준, 채취한 기관의 사용 및 파기 등의 기록 방법)
- (10) 호흡기능의 측정법
- (11) 각 시험방법에 관한 SOP

5. 운영관리자

시험에 종사하는 자에 대한 교육 및 훈련을 충분히 시켜야 한다. 교육·훈련 및 직무경험을 기록한 문서가 작성되어 있지 않은 경우가 많으며, 특히 중추신경계의 FOB 나 Irwin의 변법 종사자에 대한 교육·훈련이 불충분하다.

6. 신뢰성보증업무부서

검역·순화기간중의 관찰 및 검사에 대해서도 조사를 실시한다. 시험의 일부 실시과정에 대한 실사를 하는 경우, 신뢰성보증서에 그 내용을 기재한다.

- 계획 입하동물을 GLP시험에 이용하는 경우는 계획 입하동물의 검역·순화에 대해서도 조사를 실시한다. 그리고 계획 입하동물을 비GLP로 검역·순화한 경우는, 그 내용을 최종보고서에 기재한다.
- 신뢰성보증업무부서는, 조사한 시험에 문제가 없는 경우에도 적정한 시기에 현 상황보고서를 작성해서 운영관리자 및 시험책임자에게 제출한다.

7. 시험물질 및 대조물질

- 시험물질 및 대조물질은, 시험을 실시하기에 충분한

특성 및 안정성에 관한 정보를 사전에 입수하여 시험계획서에 기재한다.

- GLP와 비GLP의 시험물질이 혼재하는 경우는 비GLP의 시험물질에 대해서도 GLP 시설에서 관리한다.
- 시험물질의 출납에 관련되는 기록에 대해서도 검토한다.

8. 시험계획서

- 시험을 실시할 때는, 시험을 실시하기에 충분한 정보를 사전에 입수해서 시험계획서에 기재하도록 노력한다.
- 시험계획서에 시험의 실시방법을 구체적으로 기재하도록 노력하며, 또한 시험 실시에 필수인 SOP는 빠뜨리지 않고 인용한다.
- 시험계획서에 시험물질의 조제방법이 기재되어 있지 않은 경우가 있다.

9. 최종보고서

- 최종보고서에는 시험의 실시방법(특히 데이터 수집, 선택, 해석 등)에 대해 구체적인 방법을 알 수 있게 기재한다.
- 데이터를 얻은 후에 해석항목이나 시험기초자료의 해석 방법을 변경 및 재해석하는 경우, 그에 관한 과학적인 타당성의 근거를 최종보고서에 기재한다.
- 안전성약리시험에서 컴퓨터시스템을 이용하여 데이터를 해석하는 경우는, validation시험을 실시해서 데이터의 신뢰성을 보증한다.
- 안전성약리시험에서 복수항목의 시험을 1개의 시험계획서로 실시하는 경우에는, 중복되는 동물번호를 사용하지 않아야 한다.
- 동물의 검역 · 순화기간중의 관찰 및 검사와 군분리후의 제외동물에 대해서도 최종보고서에 기재한다.
- 동물의 모니터링 · 순화의 성적에 대해서도 최종보고서에 기재한다.
- 동물실의 습도가 시험계획서에서 정한 허용범위를 초과한 경우, 시험에 미치는 영향에 대해서도 최종보고서에 기재한다.
- 무(無)마취 개의 호흡 · 순환기계에 대한 작용의 시험에 있어서, 투여 종료 후에 개의 목걸이를 풀었는데 최종보고서에는 목걸이를 풀은 사항이 기재되어 있지 않았다.

중추신경계

- 중추신경계 시험의 최종보고서에는 SOP 번호외에 시험 실시방법 (일반 상태의 관찰방법, 각종 검사방법, 동물 사육환경 등)을 구체적으로 기재한다.

심혈관계

- Telemetry 시험에 있어서, 설정한 해석요점을 벗어나

해석했을 때는 측정요점의 타당성 및 해석에 사용한 시간대에 대해서도 구체적으로 기재한다.

- 데이터의 수집, 측정 및 해석에 사용하는 기기의 보수 관리기록에 대해서는 SOP에 명확하게 규정하고 그것에 따라 기록한다.
- Telemetry 장치의 매몰수술은 GLP로 실시한다.
- Telemetry 장치의 시험기초자료의 정의에 대해 검토한다.

APD 및 hERG

- 각 동물에서 적출된 표본수, 적출된 심실 유두근을 사용할 수 있는지의 여부의 판정기준, 데이터 수집방법에 대해 최종보고서에 기재한다.
- 사용 완료된 시험물질 또는 양성대조물질이 들어간 관류액은 적절하게 처리한다.

10. 중추신경계시험 실시상의 유의점

- 관찰기록의 점수는 SOP화 한다.
- 관찰은 가능한 마리수로 한다.
- 동물에게 스트레스를 주지 않는 방법으로 한다.
- 관찰자의 개인차를 없앤다.
- 복수의 관찰자가 관찰한다.
- 정확한 관찰시간을 확보한다.
- 관찰은 블라인드가 바람직하다.
- 동물은 적절하게 사육 관리한다.

11. 심혈관계시험 실시상의 유의점(Telemetry system 및 Holter 심전계)

- 수술의 기록
- 수술 중(후)에 사망한 동물
- 수술결과와 판정방법
- 수술 후의 관리

12. 호흡계시험 실시상의 유의점(Plethysmograph법)

- 압센서는 매우 민감하므로, 관찰자는 실험실에 출입하는 것에 주의한다.

의약품의 심실 재분극 지연(QT 간격 연장)에 대한 비임상 평가

의약품의 부작용으로 Torsade de points(TdP)를 비롯한 심실 부정맥을 유발하는 대부분의 원인이 심전도(electrocardiogram, ECG)의 QT 간격(QRS 합성의 시작 시점부터 T 파장의 끝시점까지 걸리는 시간)을 연장시키는 것이 밝혀지면서, 사람에서 부정맥을 유발할 가능성을

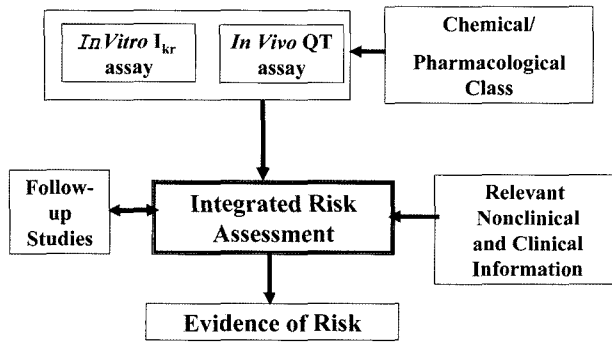


Fig. 1. Nonclinical testing strategy.

평가하기 위한 시험법으로 QT 간격 연장에 비임상시험법들이 제안되었다(Cavero *et al.*, 2005).

ICH 가이드라인 S7B는 시험물질에 의한 심실 재분극 지연을 평가하는 비임상 시험전략에 대한 것으로, 비임상 분석법 및 통합된 위해성 평가와 관련된 정보를 포함한다 (Fig. 1). 가이드라인의 초안은 2002년 2월 발표한 후, 2004년 6월, 2005년 5월에 개정되었다. 가이드라인이 크게 변화되지는 않았으나, 초안에 있었던 자세한 시험법들이 개정안에서는 삭제되었다.

의약품의 QT/QTc 간격 연장 및 부정맥 유발 작용에 대한 임상평가

ICH 가이드라인 E14는 약물이 심장의 재분극을 지연시킬 가능성을 평가하기 위한 임상시험의 계획, 수행, 분석 및 해석과 관련하여 시험의뢰자들에게 제시하는 권고안이다. 이 평가에는 심혈관계 부작용 수집뿐만 아니라 새로운 약물의 QT/QTc 간격에 미치는 작용에 대한 시험이 포함되어야 하며, 특정한 약물에 대해 사용되는 조사 접근법은 제안된 임상적 사용뿐만 아니라 제품의 약력학, 약동학 및 안전성에 따라 개별적으로 다루어져야만 한다 (Shah, 2005).

이 가이드라인에서는 비임상시험 결과와 상관없이 'thorough QT/QTc study'를 요구하고 있으며, 심장 재분극에 미치는 약물 작용에 대한 평가는 현재 활발하게 연구되는 주제이므로 앞으로 추가자료(비임상 및 임상)가 축적될 경우 재평가되고 개정되어야 할 것이다.

고 찰

우리나라에서는 의약품 허가를 위한 의약품 등의 안전성·유효성심사를 받기 위해 허가당국인 식품의약품안전청에 제출하는 자료로 식품의약품안전청고시로 운영중인

"의약품 등의 일반약리시험 지침"에 적합한 일반약리시험 자료를 제출하여야 한다. 그러나 ICH 가이드라인 S7A가 발표됨에 따라 최근에 유럽 및 미국에서 개발되거나 허가 받은 의약품의 경우 안전성약리시험 자료를 제출하는 경우가 계속 증가하는 추세이다(Friedrichs *et al.*, 2005; Valentin *et al.*, 2005). 비록 우리나라가 ICH 비회원국인 한 국가적 흐름을 무시할 수는 없을 것이다. 따라서 점차적으로 일반약리시험을 안전성약리시험으로 대체하기 위하여, "의약품등의 안전성약리시험기준"을 제정하기 위한 초안을 마련하였다.

또한, 향후 변화되는 안전성약리분야의 가이드라인에 대한 정보를 수집하여 안전성약리시험자료집(I~IV)을 발간·배포하였으며(국립독성연구원 일반약리과, 2004), 안전성약리시험 연구자들의 정보 공유 및 토론 활성화를 통해 의약품 등의 허가 및 안전성유효성 평가에 안전성약리시험 도입이 보다 원활하게 정착되도록 추진하기 위하여 "안전성약리연구회"를 창립하였다.

국내 신약의 연구개발을 촉진하고 국제적으로 공인받기 위해서는 우리나라의 허가과정 및 평가수준의 국제화가 중요하다. 따라서 국제변화 추세에 대하여 지속적으로 정보를 수집하고, 적절한 규정 개정 및 평가기법 향상을 통하여 국내 제약산업이 국제적인 수준으로 발전할 수 있도록 제도적인 뒷받침을 하여야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

Cavero, I. and Crumb, W. (2005): ICH S7B draft guideline on the non-clinical strategy for testing delayed cardiac repolarisation risk of drugs: a critical analysis. *Expert Opin. Drug Saf.*, **4**, 509-530.

Choi, K.H., Park, I.S., Lim, H.K., Oh, W.Y., Wang, S.Y., Kim, S.H., Kim, J.I. and Kim, D.S. (2003): Drug development and guideline for safety pharmacology studies. *Yakhak Hoeji*, **47**, 104-109.

Friedrichs, G.S., Patmore, L. and Bass, A. (2005): Non-clinical evaluation of ventricular repolarization (ICH S7B): results of an interim survey of international pharmaceutical companies. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, **51**, 6-11.

Gallo, M.A. (2001): History and Scope of Toxicology in Casarett and Doull's Toxicology: the Basic Science of Poisons, 6th Ed (C.D. Klaassen, Ed.), McGraw-Hill, New York, pp. 3-10.

ICH Harmonized Tripartite Guideline (1997): Timing of non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals (M3).

ICH Harmonized Tripartite Guideline (1997): Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (M6).

ICH Harmonized Tripartite Guideline (S7A). Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals (2001).

ICH Harmonized Tripartite Guideline (2005). The nonclinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolar-

- ization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals (S7B).
- ICH Harmonized Tripartite Guideline (2005). The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs (E14).
- Paakkari, I. (2002): Cardiotoxicity of new antihistamines and cisapride. *Toxicol. Lett.*, **127**, 279-284.
- Shah, R.R. (2005): Drugs, QTc interval prolongation and final ICH E14 guideline : an important milestone with challenges ahead. *Drug Saf.*, **28**, 1009-1028.
- Valentin, J.P., Bass, A.S., Atrakchi, A., Olejniczak, K. and Kannosuke, F. (2005): Challenges and lessons learned since implementation of the safety. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, **52**, 22-29.
- 국립독성연구원 일반약리과 (2004): 안전성약리시험 자료집 I - IQPC Safety Pharmacology Conference & Workshop.
- 국립독성연구원 일반약리과 (2004) : 안전성약리시험 자료집 II - Safety Pharmacology Society 4th Annual Meeting.
- 국립독성연구원 일반약리과 (2004) : 안전성약리시험 자료집 III - ICH Guidelines for Safety Pharmacology Study.
- 국립독성연구원 일반약리과 (2004) : 안전성약리시험 자료집 IV - 안전성약리시험에 대한 일본의약품 GLP평가 자료집.
- 식품의약품안전청 (1998): 의약품 등의 일반약리시험 지침 식품의약품안전청고시 제1998-62호 (1998. 5. 29.).
- 식품의약품안전청 (2000): 비임상시험관리기준 식품의약품안전청고시 제2000-63호 (2000. 12. 11.).
- 일본 의약품 GLP Q&A집 편집위원회 (2003): 의약품 GLP Q&A집.
- 일본후생노동성 (Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare) (2001): 安全性薬理試験 가이드라인 医薬審發 第902号(2001. 6. 21.).
- (재)일본약제사연수센터 (2004): 의약품 GLP 가이드라인.