

# 의약품등의 독성시험기준

<목 차>

## 1.의약품등의 독성시험기준

소관부처 및 작성자 인적사항	소관부처	식품의약품안전처	작 성 자	이름	도원임
	담당부서 (과)	의약품정책과		직급	보건연구원
	국장	강석연		연락처	043-719-2731
	과장	문은희		이메일	dowonim@mail.go.kr

2021. 07. 10. 작성

정책 책임자 직위

성명 (서명)

< 규제 개요 >

기본 정보	1.규제사무명	의약품등의 독성시험기준																							
	2.규제조문	「의약품등의 독성시험기준」 제3조, 별표 2, 별표 7, 별표 11																							
	3.위임법령	「약사법」 제31조, 제42조, 「의약품의 안전에 관한 규칙」 제9조제4호																							
	4.유형	강화	5.입법예고	2021.07.13 ~ 2021.09.10																					
규제의 필요성	6.추진배경 및 정부개입 필요성	국제 조화 기준 반영을 위해 '18년 채택된 OECD 가이드라인에 따라 반복투여독성시험, 발암성시험, 반복투여흡입독성시험에 대한 세부 기준 및 방법 변경																							
	7.규제내용	① 반복투여독성시험결과에서 시험동물의 체중변화량 추가 ② 발암성시험의 용량단계에서 시험물질 섭취량 측정간격 변경 ③ 반복투여흡입독성시험의 시험동물 대상 변경																							
	8. 피규제 집단 및 이해관계자	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">유 형</th> <th>인원수 또는 규모</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>피규제자</td> <td>비임상시험기관</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>피규제자</td> <td>완제의약품제조업자</td> <td>392</td> </tr> <tr> <td>피규제자</td> <td>의약품 수입업자</td> <td>416</td> </tr> <tr> <td>이해관계자</td> <td>한국제약바이오협회</td> <td></td> </tr> <tr> <td>이해관계자</td> <td>한국글로벌의약산업협회</td> <td></td> </tr> <tr> <td>이해관계자</td> <td>한국의약품수출입협회</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			유 형		인원수 또는 규모	피규제자	비임상시험기관	23	피규제자	완제의약품제조업자	392	피규제자	의약품 수입업자	416	이해관계자	한국제약바이오협회		이해관계자	한국글로벌의약산업협회		이해관계자	한국의약품수출입협회	
	유 형		인원수 또는 규모																						
피규제자	비임상시험기관	23																							
피규제자	완제의약품제조업자	392																							
피규제자	의약품 수입업자	416																							
이해관계자	한국제약바이오협회																								
이해관계자	한국글로벌의약산업협회																								
이해관계자	한국의약품수출입협회																								
9.도입목표 및 기대효과	독성시험 결과 확보를 통해 품목 개발 초기 단계에서 의약품 개발 가능성을 높이고, 최종 제품화 시 안전성 확보 가능																								
규제의 적정성	10.비용편익분석 (단위:백만원)		비용	편익	순비용																				
		피규제자																							
		피규제자 이외																							
		정성분석	0	0	0																				
		주요내용																							
11.영향평가 여부	기술영향평가	경쟁영향평가	중기영향평가																						
	해당없음	해당없음	해당없음																						

기타	12. 일몰설정 여부	해당없음			
	13. 우선허용· 사후 규제 적용여부	해당없음			
	14.비용관리제 (단위:백만원)	적용여부	비용	편익	연간균등순비용
	미적용	0	0	0	

〈조문 대비표〉

현 행	개 정 안
<p>[별표 2] 반복투여독성시험</p> <p>④ 반복투여독성시험의 시험결과에는 다음 각 호의 사항이 포함되어야 한다.</p> <p>1. 일반증상, <u>체중</u>, 사료섭취량, 물섭취량 모든 시험동물에 대하여 일반증상을 매일 관찰하고, 정기적으로 체중 및 사료섭취량을 측정하며, 필요한 경우 물섭취량을 측정한다. 측정빈도는 다음 각목과 같이 정한다.</p>	<p>[별표 2] 반복투여독성시험</p> <p>④ ----- -----.</p> <p>1. -----, <u>체중 및 체중변화량</u>, ----- ----- ----- ----- -----.</p>
<p>[별표 7] 발암성시험</p> <p>④ 용량단계</p> <p>암·수 각각에 대하여 3단계 이상의 시험군을 설정하고 별도로 대조군을 둔다. 동물 수는 암·수 각각에 대하여 1군당 50마리 이상으로 하며, 발암성시험의 용량단계는 다음 각 호와 같다[주57].</p> <p>1. ~ 3. (생략)</p> <p>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 <u>3개월</u>에 1회 이상으로 하는 것이 바람직하다. 또한 시험개시전 및 시험 중에 시험물질의 순도, 안정성 및 불순물을 정성적 또는 정량적으로 분석한다.</p> <p>5. (생략)</p>	<p>[별표 7] 발암성시험</p> <p>④ 용량단계</p> <p>----- ----- ----- ----- -----.</p> <p>1. ~ 3. (현행과 같음)</p> <p>4. ----- ----- ----- ----- ----- ----- <u>1개월</u> ----- ----- ----- -----.</p> <p>5. (현행과 같음)</p>
<p>[별표 11] 반복투여흡입독성시험</p>	<p>[별표 11] 반복투여흡입독성시험</p>

현 행	개 정 안
<p>① 시험동물</p> <p>1. <u>마우스, 랫드, 기니픽, 토끼, 개 중 1종 이상으로 한다.</u></p> <p>2. (생 략)</p>	<p>① 시험동물</p> <p>1. <u>원칙적으로 랫드를 사용하고 그 외의 사유가 있는 경우 포유동물 중에서 선택하여 사용할 수 있다.</u></p> <p>2. (현행과 같음)</p>

# I. 규제의 필요성 및 대안선택

## 1. 추진배경 및 정부개입 필요성

### 가. 규제의 필요성

- 반복투여독성시험 시 일반증상을 매일 관찰하고 체중 및 사료섭취량을 정기적으로 측정하고 있으며,
  - 해당 시험기간 동안 시험동물의 체중 변화의 추이를 명확히 평가하기 위해 체중변화량\*을 계산하여 보고하도록 한 것임
- \* 체중변화량 : 주간 체중변화, 총 시험기간 체중변화
- 발암성독성시험 시 일반증상을 매일 관찰하고 체중을 투여 개시 후 3개월간은 주 1회 이상, 그 후는 4주에 1회 이상 측정하고 있으며,
  - 용량단계에서는 시험물질 섭취량 관련 측정간격을 투여 개시 후 3개월간은 주 1회이상, 그 후는 3개월에 1회이상으로 권고하고 있어,
  - 측정간격 권고사항을 통일화하는 등 투여되는 시험물질량 세부정보를 확보하기 위한 것임
- 단회투여흡입독성시험에서 원칙적으로 랫드를 사용하고 특정 사유가 있는 경우 포유동물 중에서 선택할 수 있으므로,
  - 반복투여흡입독성시험에서도 기본적으로 랫드를 대상으로 실시하도록 정하고, 시험물질 특성에 따라 포유동물 중에서 선택할 수 있도록 범위를 설정한 것임
- 아울러, 해외 규제당국에서는 관련 가이드라인\*이 이미 채택·시행되어 체중변화량을 보고하고 있는바, 동 규정을 개선되어야 함
- \* OECD TG408(OECD Guideline for the Testing of Chemicals; Repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents), OECD TG451(Carcinogen Studies)

### 나. 정부의 개입 필요성

- 최종 제품화에 따라 완제의약품 품목허가 신청 시 제출되는 독성시험 자료의 완결성 확보를 통해 해당 품목의 주성분에 대한 독성 특성을 확보하고 등,
  - 의약품 안전관리 주체인 정부의 적극적인 개입이 필수적임

## 2. 규제 대안 검토 및 선택

## ① 대안의 비교

### o 규제대안의 내용

현행유지안	대안명	현행 유지안
	내용	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 반복투여독성시험 결과 중 체중 결과만 확보</li> <li>② 시험물질 섭취량 권장 측정시기를 투여개시 후 3개월 동안은 주 1회 이상, 3개월 이후부터는 3개월에 1회 이상으로 설정</li> <li>③ 반복투여흡입독성시험 대상동물을 마우스, 랫드, 기니픽, 토끼, 개 중 1종 이상으로 실시</li> </ul>
규제대안1	대안명	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 반복투여독성시험 결과 중 체중변화량 결과 확보</li> <li>② 발암성시험의 용량단계에서 섭취량 측정간격 변경</li> <li>③ 반복투여흡입독성시험의 시험동물 대상 변경</li> </ul>
	내용	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 반복투여독성시험 결과 중 체중 및 체중변화량 결과를 통한 안전성 확보</li> <li>② 시험물질 섭취량 권장 측정시기를 투여개시 후 3개월 동안은 주 1회 이상, 3개월 이후부터는 1개월에 1회 이상으로 설정</li> <li>③ 반복투여흡입독성시험 대상동물을 원칙적으로 랫드를 대상으로 실시하고, 특정 사유가 있는 경우 포유 동물 중에서 선택</li> </ul>

### o 규제대안의 비교

구분	장점	단점
현행유지안	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 시험 실시자가 시험동물에 대한 일반증상을 매일 관찰 시 당일 체중만 측정</li> <li>② 시험 실시자가 시험동물의 섭취량 측정 시 투여개시 후 3개월 이후 부터는 3개월에 1회 이상 측정</li> <li>③ 시험동물에 대한 범위가 명확 하게 한정</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 시험동물의 체중변화 추이를 확 인하기 어려움</li> <li>② 시험기간 동안 시험동물의 시험 물질 섭취량을 조사하는 간격이 너무 길어 시험의 정확성이 결여 될 수 있음</li> <li>③ 기본 대표 동물은 설정되어 있지 않으며, 마우스, 랫드, 기니픽, 토끼, 개 외에 시험물질 특성에 적합한 동물 설정 곤란</li> </ul>
규제대안1	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 시험결과 최종 분석시 체중 변 화량에 대한 추이 파악 용이</li> <li>② 시험기간 동안 시험동물의 시험 물질 섭취량을 조사하는 간격이 줄어들면서 시험의 정확성이 상승</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 시험결과 최종 분석시 체중 변화 량에 대한 추이 파악 시 별도의 계산이 필요</li> <li>② 시험 실시자가 시험동물의 섭취량 측정 시 투여개시 후 3개월 이후 부터는 1개월에 1회 이상 측정</li> </ul>

	③ 기본적으로 실시하여야 하는 대표 동물이 설정되어 있으며, 시험물질 특성을 고려한 동물 설정 가능	③ 특정 동물 설정 시 시험 물질과 해당 동물간의 상관성에 대한 구체적인 사유 필요
--	---------------------------------------------------------	------------------------------------------------

## ② 이해관계자 의견수렴

이해관계자명	주요 내용	조치결과
의약품 심사자 및 의약품 제조· 수입업체, 비임상시험기관	<업계 의견수렴> - '17년도 「의약품등의 독성시험기준」 개정 (안) 의견조회('17.11.) - '20년도 「의약품등의 독성시험기준」 개정 (안) 의견조회('20.4.)	
한국제약바이오협회 한국글로벌의약산업협회 한국의약품수출입협회	- '21년도 「의약품등의 독성시험기준」 개정 (안) 의견조회('21.1.) <업계 간담회> - 의약품등의 독성시험기준 개정을 위한 내 외부 간담회 개최('20.6)	

## ③ 대안의 선택 및 근거

의약품 개발 초기 단계에서 신약 후보물질의 종합적 안전평가를 통해 신약 개발 실패율을 낮추고, 최종 제품화된 의약품의 안전성·유효성 확보를 위해 체중변화량을 보고하는 개선안이 적절한 대안이라고 판단됨

## 3. 규제목표

- 동 규정 제3조 및 별표 2과 관련하여 반복투여독성시험 시 시험동물의 체중 변화량을 보고하여 독성시험 평가의 정확도를 증대
- 동 규정 제3조 및 별표 7과 관련하여 발암성독성시험 시 시험물질 섭취량 권장 측정시기를 투여개시 3개월 후에 1개월에 1회 이상으로 설정
- 동 규정 제3조 및 별표 11과 관련하여 반복투여흡입독성시험 시 대상 시험동물 변경

## II. 규제의 적정성

### 1. 목적·수단 간 비례적 타당성

- 동 규정 제3조 및 별표 7과 관련하여 발암성독성시험 실시 중 시험물질 섭취

량 권장 측정시기를 투여개시 3개월 후 1개월에 1회 이상으로 설정하여 측정토록 권고함

- 동 규정 제3조 및 별표 11과 관련하여 반복투여흡입독성시험 실시 대상 시험 동물 범위를 기본적으로 실시하여야하는 동물을 “랫드”로 정하고, 시험물질 특성에 따라 필요한 경우 다른 동물로 변경할 수 있도록 정함
- 반복투여독성시험을 실시하는 동안 시험동물의 체중의 추이를 평가하기 위해 체중변화량을 보고하고, 발암성독성시험 시 시험물질을 사료 또는 물에 혼합 투여하는 경우에는 사료 섭취량 또는 물섭취량을 측정하여 시험물질 섭취량을 산출하고, 그 측정기간을 투여 개시 후 3개월간 주1회 이상, 그 후 1개월에 1회 이상으로 하는 것을 권고하고, 물질 특성, 기존 실시한 단회투여흡입독성시험 등을 고려하여 시험동물을 선정토록 하여
  - 신약 후보물질의 종합적 안전평가를 통해 신약 개발 실패율을 낮추고, 최종 제품화된 의약품의 안전성·유효성 확보를 통해 최종 국민 보건 향상에 기여할 수 있음

## 2. 영향평가 필요성 등 고려사항

영향평가		
기술	경쟁	중기
해당없음	해당없음	해당없음

### ○ 영향평가

#### - 기술규제영향평가

○ 종전에 당일 체중만을 측정하는 것을 기반으로 전·후 변화량을 추가로 계산하고, 종전에 시험물질 섭취량 산출 시 “3개월에 1회 이상” 측정을 권고하는 것을 “1개월에 1회 이상” 측정을 권고하고, 종전에 마우스, 랫드, 기니픽, 토끼, 개 중 1종 이상에서 반복투여흡입독성을 실시하는 것을 랫드 또는 시험물질 특성에 따라 필요한 경우 다른 동물로 변경할 수 있는 것으로 기술규제와는 관계없음

#### - 경쟁영향평가

○ 동 규제는 의약품 품목허가를 받으려는 제조자 및 수입자, 종전 사업자 및 신규 사업자 모두에게 동일한 규제를 적용하여 국민보건을 확보하려는 것으로 시장 경쟁 제한적 요소를 포함하고 있지 않음

### - 중기영향평가

○ 동 규제의 궁극적인 목적은 국민이 보다 품질이 확보된 의약품을 사용할 수 있도록 지원하여 의약품 국제조화 및 품질을 확보하려는 것이므로 집행시기, 집행방법을 차등 적용 시 해당 규제를 통해 국민 안전을 확보하고자 하는 목적 달성에 차질이 발생할 우려가 있을 것으로 예상됨

### - 규제 차등화 예비분석 결과표

① 규제 영역	제조인허가
② 규제 방식	정보규제
③ 예비분석모델	정성모델
판단 근거	완제의약품 제조업자: 329개소('18.12.31.), 의약품 수입자: 416개소('18.12.31.) 비임상시험기관 : 23개소('21.5.1) 신약 등 개발 시 의약품의 허가 자료 제출요건 관련하여 단순히 의약품 제조업체 등의 현황을 파악하는 것으로는 해당 규제의 전체 대상이 되는 업체 현황을 정확히 알 수 없음
④ 대상 업종	-
⑤ 예비분석내용	① 규제 대상 집단의 특성 파악 ○ 완제의약품 제조업자: 329개소('18.12.31.), 의약품 수입자: 416개소('18.12.31.), 비임상시험기관 : 23개소('21.5.1) ○ 독성시험을 통해 품목허가신고 신청할 계획이 있는 업체 수 또는 품목 수 등의 현황을 예측하기 어려워 규제빈도를 정확히 파악하거나 현황분포를 알기 어려움 ② 유사사례 분석 ○ 유사사례 없음 ③ 차등화 대상 결정 ○ 독성시험 관련하여 중소기업에 대한 규제를 차등화 적용하는 것은 적절하지 않음
⑥ 차등화적용 여부	○ 국제조화된 기준이 적용된 독성시험을 통해 의약품의 안전성·유효성이 확보된 제품이 소비자에게 공급되어야 할 것이므로 의약품 품목허가신고를 신청하고자 하는 업체에게 동일한 규제가 적용되어야 할 필요가 크므로 동 규제를 차등화하여 적용할 수는 없음

○ 기타 고려사항

- 시장유인적 규제설계

○ 해당없음

- 일몰설정 여부

○ 해당없음

- 우선허용·사후규제 적용여부

분류	적용여부	적용내용/미적용사유
포괄적 개념 정의		의약품 개발 단계 및 의약품 품목허가·신고 관련 제출 자료에 관한 사항으로 포괄적 개념 정의 적용은 적절하지 않음
유연한 분류 체계		의약품 개발 단계 및 의약품 품목허가·신고 관련 제출 자료에 관한 사항으로 새로운·다양한 유형이 허용될 수 있도록 하는 유연한 분류체계 적용은 적절하지 않음
네거티브 리스트		의약품 개발 단계 및 의약품 품목허가·신고 관련 제출 자료에 관한 사항으로 네거티브 리스트 적용은 적절하지 않음
사후 평가관리		의약품 개발 단계 및 의약품 품목허가·신고 관련 제출 자료에 관한 사항으로 사후 평가·관리 적용은 적절하지 않음

규제 샌드박스		의약품 개발 단계 및 의약품 품목허가·신고 관련 제출 자료에 관한 사항으로 일정조건 하에서 규제를 면제·유예하도록 하는 규제샌드박스의 적용은 적절하지 않음
---------	--	----------------------------------------------------------------------------------------

### 3. 해외 및 유사입법사례

#### ○ 해외사례

미국, 유럽, 일본 등 ICH가입국 및 OECD가입국에서도 동일하게 적용하고 있음

#### ○ 타법사례

의약품 품목허가 시 제출하는 심사자료 요건에 대해서는 동 규정이 유일 하여 비교할 만한 유사 입법사례는 없음

## III. 규제의 실효성

### 1. 규제의 순응도

#### ○ 피규제자 준수 가능성

- 동 규정은 모든 제약업체가 허가·신고 신청 시 준수하는 규정으로, 제출한 자료가 규정에 따른 요건에 맞지 않을 경우 자료 보완이 요구되므로 준수 가능함

### 2. 규제의 집행가능성

#### ○ 행정적 집행가능성

- 동 규정은 의약품 허가 신청 시 준수되는 규정으로 행정적 집행 가능함

## ○ 재정적 집행가능성

- 현행 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 운영 중이며 추가 재원 불필요

## IV. 추진계획 및 종합결론

### 1. 추진 경과

#### <업계 의견수렴>

- '17년도 「의약품등의 독성시험기준」 개정(안) 의견조회('17.11.)
- '20년도 「의약품등의 독성시험기준」 개정(안) 의견조회('20.4.)
- '21년도 「의약품등의 독성시험기준」 개정(안) 의견조회('21.1.)

#### <업계 간담회>

- 의약품등의 독성시험기준 개정을 위한 내외부 간담회 개최('20.6)

### 2. 향후 평가계획

- 해당없음

### 3. 종합결론

- 신약 후보물질의 종합적 안전평가를 통해 신약 개발 실패율을 낮추고, 최종 제품화된 의약품의 안전성·유효성 확보를 통해 의약품의 안전성·유효성 확보 및 해당 의약품 복용 환자의 건강증진을 위한 안전 확보에 기여할 것으로 기대