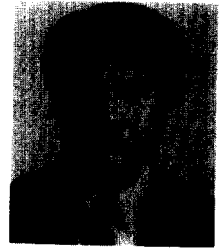


신생리활성물질의 독성시험

서울대학교 약학대학 조교수 김 영 철



I. 서 론

19세기 초기까지 인류가 사용해왔던 약물들은 동식물 및 광물질 기원의 물질을 단순하게 처리한 것들이었다. 그 이후 화학의 발달 및 필수적인 생리활성 검색법의 개발에 의해 비로소 현대적인 의미의 약물학(Pharmacology)의 시대가 열리게 되었다. 화학의 발달에 의해 오래 전부터 사용되던 약제 중의 유효성분의 분리, 정제, 확인과 신물질의 합성이 가능해졌으며, 생리활성 검색법의 개발에 의해 유효성의 측정 및 약물의 생체내 작용기전의 확인이 연구될 수 있었다.

일단 이러한 필수적인 도구와 테크닉이 주어지자 신약개발은 관련분야의 급속한 발달과 보조를 같이하여 가속적으로 발전하였으며 여기에 의약품 제조업의 성장이 자극제로 작용하였다. 그 결과 신개발약물의 양적인 팽창, 약물에 의해 조절될 수 있는 질병의 증가 및 약물작용기전의 이해 등의 성과가 얻어질 수 있었다. 신개발약물의 수는 세계 제2차대전 종료 후 10여년 사이에 최대에 달하였으나 그 후 신약의 허가에 수반되는 법령의 강화에 따라 감소하기 시작하여 현재는 거의 일정한 수준을 유지하고 있다.

II. 제도의 변천

의약품의 안전성을 요구하게 된 최초의 법령은 1938년 개정된 미국의 Food, Drug and Cosmetic Act로 이것은 당시 sulfanilamide의 용제로 diethylene glycol을 사용하여 100여명이 사망한 약화사고가 계기가 되어 그 이전의 법령이 대폭 개정된 것이었다. 이 법의 집행기관으로서

Food and Drug Administration(FDA)이 설립되었으며 신약에 대한 독성시험과 판매허가를 얻기 위해 New Drug Application(NDA)를 승인 받아야 하는 절차가 요구되었다. 그러나 제조자는 그 제품의 약효(efficacy)를 증명할 필요는 없었으며 또 제품의 개발단계에서 동물시험을 거치지 않고도 인체에 직접 투여하는 임상시험이 실시될 수 있었다. 지금의 기준으로 볼 때 상당히 취약한 이 제도 하에서 수 많은 약물이 개발되어 시판되었다. 그러나 1960년대 초기에 발생한 thalidomide 사건에 의해 더욱 엄격한 제도의 필요성이 대두되었다. 서독의 제약회사가 개발한 thalidomide가 시판된 이래 서독 및 영국을 중심으로한 유럽 국가에서 희귀한 형태의 기형인 phocomelia의 발생이 급증하여 약 10,000명의 기형아가 출산된 후에야 thalidomide가 원인임이 확인되었다. 이 결과 미국에서는 신약이 인체에 임상시험되기 전 약효 및 독성시험이 수행되기를 요구하는 Harris-Kefauver Amendment가 제정되었다. 즉 이에 관한 자료들이 Investigational New Drug(IND)의 형태로 FDA에 제출되어 승인된 후에 비로소 임상시험이 실시될 수 있으며 또 NDA 제출을 위해서는 광범위하게 실시된 3단계의 임상시험을 거치도록 요구하고 있다. 이 개정안에 의해 신약개발은 막대한 비용과 시간이 요구되었으며 결과적으로 판매허가를 얻는 제품의 숫자는 감소하였다. 한편 1970년대에 이르러 미국 상원 및 FDA에 의해 동물시험 데이터에 대한 신뢰성에 관한 문제점이 지적되자 미국 Pharmaceutical Manufacturers' Association(PMA)에서는 자발적인 Good Laboratory Practice(GLP)가 제정되었다. 이어 미국 FDA에서는 수년에 걸친 준비

작업 후에 GLP 를 제도화하여 1979년부터 시행하게 되었다.

우리나라에서도 물질특허 시대에 부응하여 개발되는 각종 생리활성물질에 대한 비임상시험의 신뢰성을 확보하기 위한 제도적 장치로 의약품 안전성시험 관리기준(이하 KGLP)을 1986년에 제정하여 현재에 이르고 있다. KGLP 는 신약의 개발시에 요구되는 각 동물시험의 실시 기준을 규정한 것으로, 1) 조직의 구성 2) 시설 및 장비의 확보 3) 시험의 실시 4) 시험의 운영 5) 기록과 보관에 관한 기준 등이 포함되어 있다.

III. 독성시험의 실제

비임상시험의 목적은 신물질의 안전성을 정의하는데 있다. 이 목적을 위하여 급성, 아급성, 만성 독성시험 및 생식시험, 변이원성시험, 발암성시험, 국소독성시험, 흡입독성시험, 항원성시험, 의존성시험 등의 특수독성시험이 실시된다.

급성독성시험의 가장 통상적인 측정지표는 치사량(LD₅₀)으로 수종의 동물 자용성을 대상으로 하여 -보통 설치류 2종과 비설치류 1종을 사용-, 여러 단계의 용량을 설정하여 시험물질을 1회 투여하고 치사율을 구한다. 이 때 나타나는 증상 및 증상발현 시간대 등의 관찰은 추후에 실시되는 시험에 중요한 단서를 제공할 수 있게 된다. 즉 증상관찰에 의해 그 물질의 독성기전을 추정할 수 있으며 사망시간 등에 의해 독성유발물질의 형태 -원물질 또는 대사 물질인가에 대한 추측- 및 active site of toxic action에 대한 일차적인 정보를 얻게 된다. 이 단계에서는 보통 이 물질의 임상 적용부위가 결정되기 전이므로 여러가지의 투여경로를 통해 시험하는 것이 요구된다.

아급성시험에서는 최소한 2종 이상의 동물 자용성을 대상으로 하여 그 물질의 임상적용기간 및 용도에 따라 4주 내지 13주 동안 실시된다. 최소한 3단계 이상의 용량을 사용하여 매일 1회, 주 5회 이상 임상적용경로를 사용하여 시험물질을 투여하게 된다. 혈액학적 검사, 혈청 생화학적 검사, 뇨 검사 등이 실시되고 시험물질 투여종료 후에는 전 동물에 대한 조직 및 장기의 병리조직학적 검사가

요구된다.

만성시험은 되도록 어린 자용성의 동물 2종 이상을 사용하여 임상적용기간에 따라 최소한 6개월 이상 투여하여 실시하게 된다. 시험물질에 의한 독성이 나타나지 않는 용량 및 반복 투여에 의해 독성이 일어날 수 있는 용량을 포함하여 3단계 이상의 용량이 시험되어야 한다. 만성시험에 의해 단기시험에서는 얻을 수 없는 정보, 예컨대 사료 섭취량, 체중증가속도 등이 얻어진다. 또 정기적으로 혈액과 뇨를 채취하여 검사하고 부검시에 병리조직검사가 실시된다. 때로는 만성시험은 사용동물의 수를 증가시켜 최소한 18개월 이상 시험물질이 투여되는 발암성시험을 병행하여 실시한다. 또 광범위한 규모의 생식시험이 -reproduction effects, teratogenic effects 및 peri- and postnatal effects를 측정하는- 실시된다. 기타의 특수독성시험도 만성독성시험과 동시에 진행된다. 한편 인체에 직접 투여가 실시되는 임상시험은 통상 만성 및 특수독성시험이 진행되는 도중에 개시된다.

비임상동물시험에서는 그 물질의 독성에 관한 연구에 중점이 주어져 있다. 인체에 대한 임상시험이 실시될 수 있기 위해서는 그 물질이 인체에 투여될 수 있을 정도로 안전하다는 자료가 확보되어야 하기 때문이다. 그러나 그 물질의 유효성(efficacy) 확인이 임상시험 개시의 허가를 얻기 위한 필수적인 조건은 아니지만 그 물질의 인체적용 용도는 동물시험을 통하여 근거가 제시될 수 있어야 한다. 따라서 비임상시험 단계에서는 그 물질의 생리활성과 그 물질의 흡수, 분포, 대사 및 배설에 관한 되도록 많은 자료를 얻기 위한 노력이 기울여진다.

흡수와 배설의 속도 및 범위는 통상 아급성독성시험 수행 도중 혈중농도를 구함으로써 측정된다. 정맥투여 후 실시되는 혈중농도의 측정은 그 물질의 조직내 분포에 관한 일차적인 정보를 제공하게 된다. 또 혈중농도와 약물작용 발현 정도로부터 약물기전을 추정할 수 있게 된다. 예컨대 직접적인 상관관계가 성립하지 않는다면 그 물질은 대사가 유효성분일 가능성을 시사하는 것으로 볼 수 있다. 만성독성시험 도중 실시되는 그 물질 및 대사

물의 혈중농도변화 측정에 의해 장기투여에 의한 약물축적 또는 enzyme induction 등을 추정할 수 있게 된다. 또 필요에 의해 조직 및 장기내의 약물 또는 대사물질의 직접적인 측정이 실시될 것이다. 물론 동물시험에서 얻어진 흡수 배설에 관한 자료는 인체실험이 허가된 후에 수행될 임상시험의 예비자료의 성격을 갖게 된다. 그러나 동물체내에서의 그 물질의 동태에 관한 실험결과에 의해 어느 동물종이 가장 정확하게 인체를 반영하는지 추정할 수 있게 되며, 따라서 어느 동물종이 인체와 유사한 독성시험 자료를 제공하는지 판단할 수 있게 된다.

참고문헌

1. 의약품 등의 특수독성시험에 관한 규정, 국립보건원 예규 제 267호 (1985).
2. 의약품 등의 일반독성시험에 관한 규정, 국립보건원 예규 제 287호 (1986).
3. 의약품안전성시험관리기준 (KGLP), 보건사회부 고시 제 86-41호 (1986).
4. Remington's Pharmaceutical Sciences, Ed. Gennaro, A.R., Mack, Publishing Co.(1985).
5. National and International Drug Safety Guidelines, Ed. Zbiden, G., M.T.C. Verlag Zollikon(1988).