

6

천연물신약의 평가와 허가현황

천연물 제제의

'안전성 · 유효성' 검증하기

글 | 조정희 _ 식품의약품안전청 의약품본부 생약제제팀장 somdari@kfda.go.kr

천연물이란 육상 및 해양에 생존하는 동·식물 등의 생물과 생물의 세포 또는 조직배양산물 등 생물을 기원으로 하는 산물을 말하며, 이런 천연물에 함유되어 있는 물질로서 생체에 직·간접적으로 영향을 미치는 성분을 '천연물 성분'이라 한다. '천연물신약'이란 이러한 천연물 성분을 이용하여 연구·개발한 의약품으로서 조성성분·효능 등이 새로운 의약품을 말한다.

천연물신약 등 의약품의 품목제조(수입)허가를 받기 위해서는 약사법시행규칙 제23조 제1항에서 정하는 바와 같이 안전성·유효성 심사에 필요한 자료, 기준 및 시험방법에 관한 자료, 의약품 제조 품질관리 기준(GMP)에 관한 자료, 원료의약품신고서(DMF)에 관한 자료 또는 생물학적 동등성에 관한 자료 등을 제출해야 한다. 특히, 수입품인 경우 당해 품목의 제조 및 판매에 관한 서류 등의 자료도 제출하여야 한다. 이러한 품목허가 제출 서류 중 안전성·유효성 심사 및 기준 및 시험방법에 관한 심사에 대하여 알아본다.

'의약품 등 안전성·유효성심사 규정'에 따라 자료 제출

천연물신약의 안전성·유효성 심사에 제출되는 자료의 범위는 의약품 등 안전성·유효성심사에 관한 규정

제5조에 제출 자료의 범위로서 규정하고 있다. 이를 자세히 살펴보면 첫째, 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료이다. 둘째, 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질(생물학적 제제, 유전자 재조합 의약품, 세포배양 의약품, 세포치료제 등에 한함)에 관한 자료이다. 셋째, 안정성에 관한 자료로 장기보존시험 또는 가속시험자료, 가혹시험자료가 포함된다. 넷째, 독성에 관한 자료로 단회투여독성시험자료, 반복투여독성시험자료, 생식·발생독성시험자료, 유전독성시험자료, 면역독성시험자료(항원성시험 및 기타 면역독성시험자료), 발암성시험자료, 의존성시험자료, 국소독성시험자료를 제출해야 한다. 다섯째, 약리작용에 관한 자료로 효력시험자료, 일반약리시험자료, 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료를 제출해야 하고, 여섯째, 임상시험성적에 관한 자료로 임상시험자료집, 가교자료를 제출해야 한다. 일곱째, 외국의 사용현황 등에 관한 자료, 여덟째, 국내 유사제품과의 비교 검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료도 제출해야 한다.

그리고 천연물신약연구개발결과의 산업화를 촉진하기 위하여 의약품 등 안전성·유효성심사에 관한 규정 제17조에서는 천연물신약연구개발촉진법 제9조의 규정



에 의하여 압, 후천성면역결핍증 등 생명을 위협하는 질병에 사용되는 천연물신약을 연구·개발하여 안전성과 효력 및 용법·용량을 입증할 수 있는 자료를 제출받은 경우에는 우선 심사하여 해당질병의 보조제로 신속하게 허가할 수 있다. 이 경우에는 시판 후 이상반응 발생빈도, 발생정도 및 증상에 관한 변화정도에 대한 정기적 보고와 임상시험성적에 관한 자료 제출 등의 조건으로 하며, 시판 후 제출된 이들 자료 등을 검토하여 임상시험결과에 맞게 변경허가를 하고, 시판 후 임상시험중 중대한 이상반응이 발견된 때는 필요한 조치를 취한다.

임상시험은 의약품등안전성·유효성심사에 관한 규정 제6조 제1항 제1호 바목에서 그 종류 및 시험방법을 규정하고 있다. 대상질환 중 조건에 부합되는 다수환자를 대상으로 안전성 및 유효성을 확인하는 것으로 예상 적응증에 대한 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항 등을 결정하는 임상시험 실시를 원칙으로 하되, 안전성 또는 적정용량 확인이 미흡한 경우 본 임상시험 실시 전 탐색적 임상시험을 실시하여야 한다. 임상시험의 방법은 임상시험계획서 및 의약품임상시험관리기준을 준수하고, 안전성 및 예상 적응증의 효능·효과 탐색, 적정 용법·용량 결정 및 예상 적응증 확인을 위한 목적에 적합한 임상시험실시를 위하여 계획·통제된 계획서를 통해 실시한다. 해당 적응증 등에 대하여 임상적 유의성이 있는 경우 이를 인정하며 의학적 또는 한방원리에 기준하여 이를 평가한다.

의약품 등 기준 및 시험방법 심사의뢰서 심사

의약품의 품목제조(수입)허가를 받기 위해 제출하는 주요 자료 중 하나인 기준 및 시험방법의 천연물신약에 대한 제출 자료의 범위는 의약품 등 기준 및 시험방법 심사의뢰서 심사규정 제3장에서 기술하고 있다. 이를 자세히 살펴보면 첫째, 기원 또는 발견 및 개발의 경위, 둘째, 국내외에서의 사용현황에 관한 자료(외국 의약품집에 관한 자료포함)를 제출해야 한다. 셋째, 원료의약품에 관한 자료로서 구조결정에 관한 자료, 물리화학적 성질에 관한 자료, 제조방법에 관한 자료, 기준 및 시험방법에 관한 자료, 시험성적에 관한 자료, 표준품 및 시약·시액에

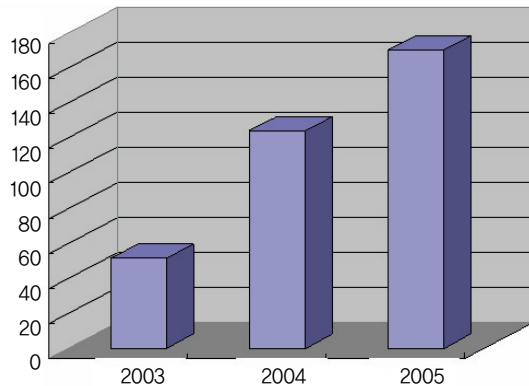
관한 자료를 제출해야 한다. 넷째, 완제의약품에 관한 자료로서 원료의약품 및 그 분량에 관한 자료, 제조방법에 관한 자료, 기준 및 시험방법에 관한 자료, 시험성적에 관한 자료, 표준품 및 시약·시액에 관한 자료를 제출해야 한다. 다섯째, 추출하여 제조한 원료의약품 및 완제의약품은 제조방법에 관한 자료로서 용매 등의 선택이유, 원료약품 및 분량 설정근거에 대한 자료 등을 제출하고,

〈표 1〉 기준 및 시험방법 검토시 생약의 평가항목

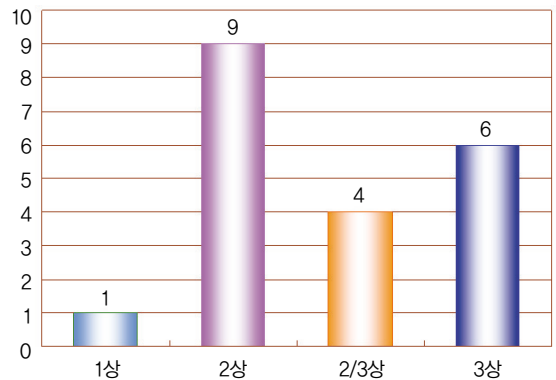
| | |
|------------|---|
| 명칭 | 한글명 및 영명(라틴명), 약용부위 병기 |
| 제조방법 | 포제한 경우 생약규격집 포제법에 따라 구체적인 제조공정 상세 기재 |
| 성상 | 색, 형상, 냄새, 맛, 가루생약은 현미경 관찰 특성, 용해도, 액성, 안정성 기재 |
| 확인 | 주로 박층크로마토그래프법으로 설정, 정색반응, 침전반응, 분해반응, 자외부·가시부·적외부 흡수스펙트럼, 특수반응 순으로 기재 |
| 순도시험 | 비소, 유기물, 일반이물, 증발잔류물, 기타 혼재물 |
| 건조감량 | 건조의 지표 또는 흡습성이 강한 원료의 품질보증을 위하여 설정 |
| 회분, 산불용성회분 | 원 식물의 생육환경에 따른 평가 및 본질적으로 함유하는 규산염이나 토사 유래 이물에 대한 평가에 따라 설정 |
| 함량 | 성분의 함량, 함유단위 등을 물리적, 화학적, 생물학적 측정법에 따라 정확도, 정밀도 및 특이성이 높은 시험법으로 설정 |
| 기타 | 중금속, 잔류농약, 잔류이산화황 등 |

〈표 2〉 기준 및 시험방법 검토시 생약추출물의 평가항목

| | |
|------|--|
| 명칭 | 한글명 및 영명(라틴명), 추출용매 및 물리적인 형태, 수득률 병기 [예:인삼30% 에탄올건조엑스(5→1)] |
| 제조방법 | 원료생약규격, 절도, 분말도, 분량, 추출용매(종류, 규격, 분량), 추출온도, 시간, 횟수, 여과조건, 농축방법, 물리적인 형태, 공정 단계별 및 최종수득률 등 |
| 성상 | 색, 형상, 냄새, 맛, 용해도, 액성, 안정성 기재 |
| 확인 | 주로 박층크로마토그래프법으로 설정, 정색반응, 침전반응, 자외부·가시부·적외부 흡수스펙트럼, 특수반응순으로 기재 |
| 순도시험 | 산 또는 알칼리, 무기염, 암모늄, 비소, 유기물, 일반 이물, 증발잔류물, 기타 혼재물 |
| 건조감량 | 건조의 지표 또는 흡습성 강한 원료의 품질보증 위해 설정, 연·건조엑스 설정 원칙 |
| 함량 | 성분의 함량, 함유단위 등을 물리적, 화학적, 생물학적 측정법에 따라 정확도, 정밀도 및 특이성이 높은 시험법으로 설정 |
| 시성치 | 원료의 본질 및 순도 평가(굴절률, 비누화가 등) 등을 필요에 따라 설정 |
| 기타 | 중금속, 잔류농약, 미생물한도시험 등 |



안전성·유효성심사 현황



임상시험현황 (2006년 9월 기준)

모든 제조공정의 흐름과 원료약품의 사용량 및 수득률 등을 자세히 기술하고, 3로트에 관한 제조기록서, 제조일지 등을 제출해야 한다.


천연물신약의 기준 및 시험방법의 심사의뢰서 심사의 기준은 원료에서부터 살펴보면 생약의 평가항목으로 명칭, 제조방법, 확인, 시성치, 순도시험, 건조감량, 회분 및 산불용성회분, 엑스함량, 함량, 기타의 시험 등이고, 생약추출물의 평가항목은 명칭, 제조방법, 성상, 확인, 시성치, 순도시험, 건조감량, 엑스함량, 함량, 기타의 중금속 등 안전성에 영향을 미칠 수 있는 기타의 시험법도 설정하여 의약품의 안전성도 확보하도록 해야 한다(표1, 표2 참조).

또한 이들의 평가항목은 제조방법, 성상, 확인, 시성치, 순도시험, 회분시험, 엑스함량 또는 증발잔류물, 제제학적시험, 함량, 보존제시험, 미생물한도 등의 안전성에 영향을 미칠 수 있는 기타의 시험법 등도 설정하도록 되어 있다.

2006년 9월 현재, 생약제제 20건 임상시험중

최근의 생약제제 안전성·유효성심사 검토 현황을 살펴보면 2003년, 2004년, 2005년 접수건수가 51건, 124건, 170건으로 증가하고 있다. 2006년 9월 현재까지 생약제제의 임상시험 현황은 1상, 2상, 2/3상, 3상의 각 임상단계에서 각각 1건, 9건, 4건, 6건으로 나타났다. 제1차 천연물신약 연구개발 추진 계획 기간 중(2001~2005)

천연물신약 2건, 특허 67건, 논문 378건 등이 발표되어 향후 산업화에 밝은 전망을 보여주고 있다.

지금까지 국내 천연물신약 등의 전반적인 의약품품목 제조(수입)허가 관련 규정과 의약품품목제조(수입)허가 신청시 제출자료의 범위 및 그 심사 기준에 대하여 살펴 보았고, 허가 현황에 대하여도 알아보았다. 현대 서양의 약으로 완치가 어려운 만성·난치성 질환에 대한 새로운 대안으로서 천연물제제에 대한 관심이 증가되고 있다. 그러나 국내에서 개발된 천연물제제의 경우 초기 개발전략부터 세계시장을 목표로 하지 못해 국내용에 머물고 있는 아쉬움이 있다. 또한 전세계적으로 의약품 안전성에 대한 기준이 강화되고 있으며 해외시장에 진출하기 위해서는 글로벌 허가기준에 부합하는 연구자료가 준비되어야 하나, 현재 국내 천연물제제 개발은 국제수준이 아닌 국내용으로 진행되고 있는 실정이다. 학계·의료계의 연구와 정부의 지속적인 지원을 통해 선진화된 외국의 규정을 소화하고, 이를 국내의 여건에 적합하도록 허가관련규정을 개선할 수 있는 다양한 방법을 해결방법을 모색하여 만성·난치성 질환 예방 및 치료제를 개발한다면 세계시장에 진출할 수 있을 것으로 기대된다. 



글쓴이는 동덕여대 대학원에서 약학박사학위를 받았다. 경희대대학원 객원교수, 동덕여대 시간강사, 한국생약학회 부회장, 한국분석과학회 학술이사 등을 지냈다.