

## 건강기능식품 및 신약 개발을 위한 비임상연구

**AITOX**

박영철 (독성학박사)

[www.darwinconsultings.com](http://www.darwinconsultings.com)  
[detox35@hanmail.net](mailto:detox35@hanmail.net)

## Part 1. 건강기능식품

<자료는 건강기능식품 기능성원료 제출자료작성 가이드를 기반으로  
작성하였음>

# 1. 건강기능성식품과 신약 개발과 관련된 핵심 규정

## <건강기능성식품>

① **정의:** 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 또는 가공한 식품 '기능성'이란 인체의 구조 및 기능에 대하여 **영양소를 조절하거나 생리학적 작용** 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻는 것을 의미함. 이는 약리작용에 의한 치료 목적이 없다는 것을 의미하며 단일물질 및 혼합물과 그리고 추출물 등이 원료가 됨.

### ② 개발의 핵심 가이드라인

- 건강기능식품 기능성 원료 및 기준규격 인정에 관한 규정
- 건강기능식품 기능성 원료 인정을 위한 제출자료 작성 가이드(민원 안내서)

## <신약>

① **정의:** 새로운 **약리기전으로 질병 치료 목적으로 유효성을 갖는 약물**(합성의약품+바이오의약품)

### ② 개발의 핵심 가이드라인

- 의약품의 품목허가·신고·심사 규정
- 의약품등의 안전성·유효성 심사에 관한 규정
- 의약품등의 안전성 유효성 심사 관련 해설서

## 2. 건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정

### 2-1) 고시형 원료 vs 개별인정형 원료의 인허가 차이점

| 고시형 원료                                             | 구분                           | 개별인정형 원료                                                         |
|----------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 『건강기능식품기공전』에 기준 및 규격이 고시된 원료로 별도의 인정절차가 필요하지 않은 원료 | 정의                           | 『건강기능식품기공전』에 등재되어 있지 않은 원료로 식약처에서 개별적으로 인정한 원료                   |
| 별도의 인증절차 필요 없음                                     | 인정방법                         | 독성시험, 인체적용시험 원료의 안전성, 기능성과 기준 등에 대한 자료를 제출해 제조사가 별도의 인정절차를 거쳐야 함 |
| 누구나 판매 가능                                          | 사용권한                         | 인정 받은 제조사만 판매 가능<br>개발하면 6년간 단독 생산·판매 가능                         |
| 가르시니아 캄보지아 추출물, 공액리놀레산(CLA), 녹차추출물(카테킨), 키토산       | 대표원료<br>(체지방 감소에 도움을 줄 수 있음) | L-카르니틴, 풋사과추출물 애플페논, 핑거루트추출분말                                    |

자료: 식품의약품안전처, 메디팁 재가공

- <식품안전나라 자료> 2024년 현재 95여 종 원료의 고시형 등재 vs 200 여종의 개별인정형 기능성 원료
- 개별인정형 원료가 고시형으로 전환되는 조건: 개별인정 원료로 인정받은 후 일정 기간 (예: 인정일로부터 6년)이 경과

## 2. 건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정

### 2-2) 제4조 인정기준

1. 「건강기능식품에 관한 법률」에 적합하여야 합니다.

- 「건강기능식품에 관한 법률」제1조(목적) 이 법은 건강기능식품의 안전성 확보 및 품질 향상과 건전한 유통·판매를 도모함으로써 **국민의 건강 증진과 소비자보호에 이바지**함을 목적으로 한다.
- 「건강기능식품에 관한 법률」제3조(정의) 1. '건강기능식품'이란 **인체에 유용한 기능성**을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조(가공을 포함한다)한 식품을 말한다. 2. '기능성'이란 **인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를** 얻는 것을 말한다.

2. 안전성이 확보되고 기능성이 **과학적으로 입증**되어야 합니다.

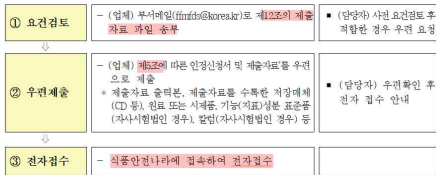
**1) 안전성 확보:** 해당 원료의 기원, 개발경위, 국내·외 인정 및 사용현황, 제조방법, 원료의 특성, 전통적 사용, 섭취량 평가결과, 인체적용시험결과, **독성시험결과** 등 제출된 모든 자료를 종합적으로 검토하여 안전성이 확보된 것이어야 합니다. - **단회, 유전, 13주 반복투여독성시험 등의 독성시험**

**2) 기능성 입증:** **시험관시험, 동물시험(비임상시험), 인체적용시험(임상시험)**의 연구유형과 수준 및 총체적 근거자료의 양, 결과의 일관성 및 관련성 등을 종합적으로 고려하여야 하며, 인체적용시험 자료의 경우 시험설계 및 시험 대상자 등의 적절성, 유의적인 결과 여부, 일일 제안 섭취량에서 기능성이 확보되는지를 검토하여 **인체에서 기능성이 입증된 것**이어야 합니다.

※ 기능성 자료는 신청일 기준, **10년이 경과되지 않은 자료로 제출**하는 것을 권고

## 2. 건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정

### 2-3) 건강기능식품 기능성 원료 인정을 위한 제출자료 작성 가이드(안내서-0769-05; 2022)



#### ● 제출서류 전자 접수 방법

① **식품의약품안전처 식품안전나라**(<http://www.foodsafetykorea.go.kr>) 접속 → ② 우리회사 안전관리 → ③ 로그인(기업회원) → ④ 민원신청 → ⑤ 분야별 민원 : 건강기능식품 → ⑥ **온라인 신청하기** → ⑦ 신청 자료 작성 → ⑧ 수수료 납부(전자결제 또는 계좌이체) → ⑨ 완료 (보내주실 곳 : 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 식품의약품안전평가원 영양기능연구과)

<참고> **신약** 서류제출: **의약품안전나라 의약품통합정보시스템** (nedrug.mfds.go.kr)

## 2. 건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정

**2-4) 제12조(제출자료의 범위)** ① 개별인정형의 기능성원료로 인정받기 위한 제출자료는 다음 각 호와 같다.

1. 제출자료 전체의 총괄 요약본
2. 기원, 개발경위, 국내·외 인정 및 사용현황 등에 관한 자료
3. 제조방법에 관한 자료
4. 원료의 특성에 관한 자료
5. 기능성분(또는 지표성분)에 대한 규격 및 시험방법에 관한 자료 및 시험성적서
6. 유해물질에 대한 규격 및 시험방법에 관한 자료
7. 안전성에 관한 자료
8. 기능성 내용에 관한 자료 - 인체적용시험
9. 섭취량, 섭취 시 주의사항 및 그 설정에 관한 자료

### 3. (12조) 제출자료의 범위

#### 1) 제출자료의 총괄 요약본

● 작성된 제출자료는 **문서 편집이 가능한 파일로 제출**

- ① (신규) 고시되지 않고 새롭게 인정 신청하는 원료
- ② (추가/변경) 고시된 원료 또는 고시되지 않은 원료의 인정사항 추가 또는 변경

### 1. 제출자료의 총괄 요약본

□ 신청 원료 개요[신규 신청]

|                                         |                                                         |                                                                                                                                          |                                                                                         |  |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 업체명(기관명)                                |                                                         | (대표자 : )                                                                                                                                 |                                                                                         |  |
| 주소 및 연락처                                | (주소) 영업의 종류를 확인할 수 있는 서류에 기재되어 있는 주소로 작성<br>(전화번호) (팩스) |                                                                                                                                          |                                                                                         |  |
|                                         | 담당자                                                     | (이름) (연락처)                                                                                                                               |                                                                                         |  |
| 원료 구분                                   |                                                         | <input type="checkbox"/> 국내 <input type="checkbox"/> 수입                                                                                  |                                                                                         |  |
| 「건강기능식품의<br>기준 및 규격」에<br>고시되지 아니한<br>원료 | 신청 원료명                                                  | (한글)<br>(영문)                                                                                                                             |                                                                                         |  |
|                                         | 기능성 내용                                                  | (한글)<br>(영문)                                                                                                                             |                                                                                         |  |
|                                         | 일일 섭취량                                                  |                                                                                                                                          |                                                                                         |  |
| 영업의 종류                                  | <input type="checkbox"/> 업종                             | <input type="checkbox"/> 건강기능식품전문제조업 <input type="checkbox"/> 건강기능식품벤처제조업<br><input type="checkbox"/> 수입식품 등 수입판매업                       |                                                                                         |  |
|                                         | <input type="checkbox"/> 허가/신고등록<br>번호                  | 영업의 종류를 확인할 수 있는 서류에 기재되어 있는 번호 기재<br>요양<br>(사업자 등록 번호 또는 구 인허가 번호는 해당 사항이 아님)                                                           |                                                                                         |  |
|                                         | <input type="checkbox"/> 기타 총리령                         | <input type="checkbox"/> 비영리법인 <input type="checkbox"/> 기업부설 연구소<br><input type="checkbox"/> 정부 또는 출연 연구기관 <input type="checkbox"/> 공공기관 |                                                                                         |  |
| 신청원료<br>제조                              | <input type="checkbox"/> 국내                             | <input type="checkbox"/> 자사제조                                                                                                            | <input type="checkbox"/> 전 공정 <input type="checkbox"/> 일부 공정<br>(소재지) 상기 기재되어 있는 주소와 일치 |  |
|                                         |                                                         | <input type="checkbox"/> 위탁제조                                                                                                            | <input type="checkbox"/> 전 공정 <input type="checkbox"/> 일부 공정                            |  |
|                                         |                                                         |                                                                                                                                          | (회사명)                                                                                   |  |
|                                         |                                                         |                                                                                                                                          | (소재지)                                                                                   |  |
|                                         |                                                         | 업종                                                                                                                                       | 등록번호                                                                                    |  |
|                                         | <input type="checkbox"/> 수입                             | 수입식품 등의<br>수입신고<br>접수번호                                                                                                                  | 수출국                                                                                     |  |
|                                         |                                                         | 제조회사                                                                                                                                     |                                                                                         |  |
| 소재지                                     |                                                         |                                                                                                                                          |                                                                                         |  |

|                                                                         |                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 사전 검토 이력                                                                | <input type="checkbox"/> 모듬토의 <input type="checkbox"/> 기술지원 <input type="checkbox"/> 방문상담 <input type="checkbox"/> 새로운기능성<br>(실시 날짜) |
|                                                                         | <input type="checkbox"/> 정부(농식품부, 해수부 등) 지원 <input type="checkbox"/> 지자체 지원 <input type="checkbox"/> 기타(<br>)                        |
| 연구비 예산 지원<br><input type="checkbox"/> 자원 <input type="checkbox"/> 자체 예산 | (지원 기관 / 기간)                                                                                                                         |



### 3.(12조)제출자료의 범위

#### 2) 기원, 개발경위, 국내·외 인정 및 사용현황 등에 관한 자료

##### 2.1. 원료 기원 및 정보

- 신청원료(원재료 포함)를 언제, 어디서, 어떻게 사용해왔는지 기술
- 원재료가 천연물인 경우 기원, 학명, 원산지, 사용부위 등을 요약

<원재료의 기원에 관한 정보의 예시>

|                     | 원재료명 | ○○○ | △△△ | 비고(참고) |
|---------------------|------|-----|-----|--------|
| [사진]                | 학명   |     |     |        |
| ※ 실제 사용하는 원재료 사진 권장 | 원산지  |     |     |        |
|                     | 사용부위 |     |     |        |

\* 제조사(생산지) 등을 표시할 수 있음(수입 원재료인 경우 수출국 제조사 확인 등)

\* 참고할 수 있는 출처 등을 명시

### 3. (12조) 제출자료의 범위

#### 2) 기원, 개발경위, 국내·외 인정 및 사용현황 등에 관한 자료

##### 2.2. 개발경위

- **신청원료**를 언제, 어떤 경위로 개발하였고, 기반연구·인체적용시험 등을 언제부터어떻게 실시하게 되었는지 등을 간략하게 기술  
〈신청원료의 '신청 기능성'과 관계된 부분을 중심으로 기술〉
- **복합원료**는 각각의 원재료를 이용하여 개발한 경위(복합사유 등)를 기술
- 어떠한 조사, 기록에 따라 기능성 연구에 사용을 하였으며, 그간 전통적 섭취 또는 해외 기능성 연구 조사 자료 제시  
〈기전연구와 인체적용시험에 따라 기능성원료로 신청한 사유 외의 개발을 시작하게 된 동기〉

##### 2.3. 국내·외 인정 및 사용 현황

- 7.2. 섭취 근거 정보로 같음

### 3. (12조) 제출자료의 범위

#### 3) 제조방법 및 그에 관한 자료

##### 3.1. 원재료

- 제조과정 상의 원재료를 기재

##### 3.1.1. 원재료 성분

- 원재료에 포함되어 있는 **주요 성분(5개 이상)** 및 함량 기재

##### 3.1.2. 원재료 조성비

- 혼합물인 경우 포함되어 있는 성분 및 함량 기재

(예시) ○○○(50%), △△△(40%), □□□(10%)

##### 3.2. 제조방법

##### 3.2.1. 제조방법 요약

- 제조과정표를 기반으로 신청원료의 제조공정을 간략하게 요약

- 혼합물인 경우, 각각의 추출물의 제조공정을 요약하고 최종원료의 혼합비율을 작성

### 3. (12조) 제출자료의 범위

#### 3) 제조방법 및 그에 관한 자료

##### 3.2.1 작성 예시

- ① 단일추출물: 원재료(○○○)를 ○○추출 및 여과, 농축, 부형제 ○○○ 혼합, 건조하여 제조함
- ② 복합 추출물: 원재료 (○○○)를 추출, 여과, 농축, 혼합한 ○○○추출분말, 원재료(△△△)를 추출 및 여과, 농축, 건조, 혼합하여 △△△ 추출분말을 제조하며, 원재료(□□□)를 추출, 농축, 혼합, 건조하여 □□□ 추출분말을 제조한 뒤 ○○○ 추출분말, △△△ 추출분말, □□□ 추출분말을 1:2:5의 비율로 혼합하여 최종 원료를 제조함

##### 3.2.2. 제조공정표

- 제조업체가 해당 완제품을 생산하는데 필요한 공정 등을 실제 생산방식에 맞게 작성한 표
- 건강기능식품 기능성 원료 인정을 위한 제출자료 작성가이드 참고

### 3. (12조) 제출자료의 범위

#### 4) 원료의 특성에 관한 자료

##### 4.1. 원료를 특징 지을 수 있는 성상, 물성 등

○ 성상, 물성 등

- 공인검사기관 시험성적서 확인 후 동일하게 작성

- 색차계(물체의 색상을 수치화하여 측정하는 장비)와 신청원료 사진 비교 자료 작성

##### 4.2. 지표성분(또는 기능성분) 및 설정근거

○ 지표성분(또는 기능성분)

- 원료의 품질을 관리하기 위해 설정된 지표이며, 화학적으로 규명된 성분.

- 기능을 나타내는 성분인 기능성분과 일치하는 것은 아님

- 화학구조, 일반명, 분자식, 분자량, CAS No(Chemical Abstract Service Register Number, 화학물질의 고유숫자) 등을 기재

- 두 가지 이상의 원료를 혼합한 경우 각 원료의 지표성분(또는 기능성분)을 설정하여야 함

##### 4.3. 영양성분 정보자료

○ 기능성 원료의 기본 특성으로 영양성분에 관한 사항을 기재

예시) 열량, 탄수화물, 단백질, 지방은 정수단위로, 비타민 및 무기질 등 미량 영양소는 소수 첫째자리 단위로 기입

### 3. (12조) 제출자료의 범위

#### 5. 기능성분(또는 지표성분) 규격 및 시험방법에 관한 자료

##### 5.1. 기능성분(또는 지표성분)의 규격 및 설정 근거

- 기능성분: 인체의 정상적인 기능 유지, 생리 활성 등으로 건강 증진에 **유용한 효과를 내는 원료나 성분**
- 기능성분(또는 지표성분)의 규격 및 설정 근거에 대하여 요약하여 기재

##### 5.1.1. 기능성분(또는 지표성분)의 규격

- △△△△(성분명 표시)(mg/g) : ○○.○ (표시량의 80~120%)

##### 5.1.2. 설정근거

- 반드시 국내 공인분석기관(○○○연구원) **분석 결과**

##### 5.2. 기능성분(또는 지표성분) 표준품 정보

- △△△△(성분명 표시)
- 자사표준품의 경우 **구조, 순도** 등을 확인하기 위해서 NMR, MS, IR, HPLC 등 분석자료

##### 5.3. 기능성분(또는 지표성분) 시험방법

- 기능성분(또는 지표성분)의 규격을 분석하는데 적합하여야 하며, 「건강기능식품의기준 및 규격」, 「식품의 기준 및 규격」, 「식품첨가물의 기준 및 규격」, 국제식품규격위원회(Codex Alimentarius commission, CAC) 규정, A OAC 방법 등에 따라 **국내외 공인된 방법을 사용**해야 함

### 3. (12조) 제출자료의 범위

#### 6) 유해물질에 대한 규격 및 시험방법에 관한 자료

6.1. 유해물질 규격 **설정항목** - 유해물질 규격 설정 항목 근거 확인을 위한 제출자료

가. 중금속(납, 비소, 카드뮴, 수은)

나. 미생물

다. 잔류용매

라. 유해물질 규격 추가 항목

6.2. 유해물질 규격 **미설정항목** - 유해물질 규격 미설정항목 설정 근거 확인을 위한 제출자료

〈예시〉 잔류농약

6.3. 유해물질(중금속, 미생물 등)의 **시험방법**

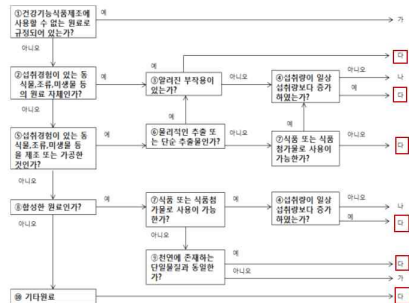
○ 건강기능식품의 기준 및 규격(제2022-25호)

- [별표 4] 시험법 적용표에 따라 식품공전 제 8. 일반시험법 9. 9.1 중금속에 따라 시험한다.

### 3. (12조) 제출자료의 범위

#### 7) 안전성에 관한 자료

7-1) 건강기능식품 기능성원료의 안전성평가를 위한 의사결정도



7-2) 제출되어야 하는 안전성 자료

- 무엇보다도 독성시험 유무가 개발의 시간 및 비용을 결정

| 제출되어야 하는 안전성 자료                             | 가 | 나 | 다 |
|---------------------------------------------|---|---|---|
| 건강기능식품 기능성원료로 신청할 수 없음                      | √ |   |   |
| 섭취 근거 자료 <sup>1)</sup>                      |   | √ | √ |
| 해당 기능성분 또는 관련물질에 대한 안전성 정보 자료 <sup>2)</sup> |   | √ | √ |
| 섭취량평가자료 <sup>3)</sup>                       |   | √ | √ |
| 인체적용시험자료 <sup>4)</sup>                      |   |   | √ |
| 독성시험자료 <sup>5)</sup>                        |   |   | √ |
| 〈단회투여독성시험, 90일 반복투여독성시험, 유전독성시험〉            |   |   |   |



### 3. (12조) 제출자료의 범위

#### 7) 안전성에 관한 자료 - 섭취에 대한 정보 유무와 신뢰성이 독성시험 수행 유무 결정

##### 7.3. 섭취량 평가 정보

##### ○ 신청원료의 섭취 근거 등을 근거로 섭취량 평가 정보를 상세하게 설명

<예시> 유럽 EFSA에서는 2000년도 000에 대한 안전성 평가 시, 000의 A 성분을 기준으로 안전성 평가를 한 바 있음. 유럽에서는 000의 섭취상한을 A로서 성인 1일 3g으로되어있고, 임산부 및 수유부 400mg으로 되어있음

##### 7.4. 기능(지표)성분 및 관련물질의 안전성(부작용·독성 등) DB 검색 정보

○ 기능(지표)성분, 원재료 또는 기타 관련물질에 대하여 알려져 있는 안전성 또는 독성 정보, 국내·외에서 학술지에 게재된 자료와, 국내·외 정부보고서 또는 국제기구 보고서 그리고 관련 데이터베이스의 검색 결과 기술(참고문헌 기재)

### 3. (12조) 제출자료의 범위

#### 7) 안전성에 관한 자료

#### 7.4. 기능(지표)성분 및 관련물질의 안전성(부작용·독성 등) DB 검색 정보

| 데이터베이스                                                                                                   | 안전성 관련 정보                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WHO monograph<br>(세계보건기구 단행본)                                                                            | 원재료 ○○<br>- 임신부, 수유부, 어린이 섭취에 대한 자료 없음                                                                                                                          |
| PDR health(Physician's desk reference)<br>(의사를 위한 의약품 등에 대한 건강지식 데이터베이스)                                 | 원재료 ○○<br>- 어린이 임신부 섭취에 대한 자료 없으므로 섭취에 주의                                                                                                                       |
| The Longwood <b>herbal</b> Task Force<br>(약초의 다양한 건강 효능과 안전성 자료)                                         | 원재료 ○○<br>- 접촉 시 피부염 보고<br>- GRAS로 인정되고 급성독성은 없음<br>- 갑상선 호르몬을 억제할 수 있으므로 Graves 병을 가진 사람은 섭취에 주의                                                               |
| Drug Digest<br>(약물 및 의약품 분야의 최신 동향, 임상 연구, 제조 혁신, 신약 승인 등 다양한 주제를 다루는 전문 정보 플랫폼)<br>(예시: 약물-허브(생약) 상호작용) | 원재료 ○○<br>- 갑상선 호르몬을 변화시킬 수 있으므로 주의 필요<br>- 어린이 임신부 섭취에 대한 자료 없으므로 섭취에 주의<br>- 수면을 유도하고 진정시키는 효과가 있으므로 수면을 유발하는 약물과 병용 금지<br>- 알코올과 □ □과의 섭취는 줄이고 나른함을 증가할 수 있음 |
| Herbs & Supplements, EBSCOhost<br>(전 세계 수많은 학술 데이터베이스를 제공하는 '플랫폼 - 약용식물 및 식이보조제')                        | 원재료 ○○에 함유된 성분 A<br>- 중대한 부작용 없음<br>- 활력 및 정신활동을 감소시키므로 운전과 같은 활동 시 주의                                                                                          |
| Health Canada<br>(캐나다 보건부: 식이보조제, 임상시험 등에 대한 자료)                                                         | 원재료 ○○<br>- 알코올과 동시 섭취는 권장하지 않음                                                                                                                                 |
| Natural Medicines Comprehensive DB<br>(천연약제에 대한 데이터베이스)                                                  | 원재료 ○○에 함유된 성분 A<br>- 진정작용 있으므로 알코올 병용 섭취 시 진정작용이 증폭되므로 사용 금함                                                                                                   |

### 3. (12조) 제출자료의 범위

#### 8) 기능성에 관한 자료

- 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용

#### 8.1. 제안된 기능성 내용 및 섭취량

- 기능성 내용 : 제안한 기능성 기재
- 일일 섭취량 : 제안한 일일 섭취량을 기재(신청원료로서 ○○○ mg/일 또는 ○~○ mg/일)
- 제안 작용기전 : 3~5줄로 추측 작용기전을 요약

#### 〈참고〉

✓ 개별자료 내, 개별자료들 간 해당 기능성(생리적인 기능)을 일관성 있게 설명

✓ 작용기전: 인체적용시험, 동물시험, 시험관시험에서 바이오마커의 유의미한 결과가 어떤 생리학적 작용으로 일관성 있게 설명

### 3. (12조) 제출자료의 범위

#### 8.2. 작용기전 요약표 및 시험자료

| 기전                                                                                                 | Biomarker<br>(생체지표)                | 시험관시험 |         | 동물시험                                    |                     | 인체적용시험     |         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------|---------|-----------------------------------------|---------------------|------------|---------|
|                                                                                                    |                                    | 결과    | p value | 결과                                      | p value             | 결과         | p value |
| 1. Apo A-V의 증가를 통한<br>혈장 TG의 분해 촉진<br><br>(Apo A-V: Apoprotein A-V)<br><br>(TG=triglyceride, 중성지방) | 혈중 Apo A-V 농도                      | -     | -       | 유의증가(논문1)                               | <0.05               | 유의증가(보고서1) | <0.05   |
|                                                                                                    | 간 Apo A-V mRNA                     | -     | -       | 유의증가(논문1)                               | <0.05               | -          |         |
|                                                                                                    | 간 PPAR $\alpha$ mRNA               | -     | -       | 유의증가(논문1)                               | <0.05               | -          |         |
|                                                                                                    | 간 FXR mRNA<br>(bile acid receptor) | -     | -       | 유의증가(논문1)                               | <0.05               | -          |         |
|                                                                                                    | 혈중 유리지방산<br>(Free fatty acid)      | -     | -       | 유의증가(논문1)                               | <0.05               | 유의증가(보고서2) | <0.05   |
|                                                                                                    | 혈중 Glycerol                        | -     | -       | 유의증가(논문1)                               | <0.05               | -          |         |
| 2. 간에서의 지방산 대사증진<br>및 지방 합성을 저해                                                                    | 간 TG                               | -     | -       | 유의감소(논문1)<br>유의적 차이없음(논문2)              | <0.05<br><0.05      | -          |         |
|                                                                                                    | G6PD 효소활성<br>(중성지방 합성)             |       |         | 유의적 차이없음(논문3)                           | -                   |            |         |
|                                                                                                    | $\beta$ -oxidation<br>(지방산 산화)     |       |         | 유의적 차이없음(논문1)                           | -                   |            |         |
|                                                                                                    | 간 PPAR $\alpha$ mRNA<br>(지방산 산화)   | -     | -       | 유의감소(논문2)<br>유의증가(논문1)<br>유의적 차이없음(논문3) | <0.05<br><0.05<br>- | -          |         |
|                                                                                                    | 간 CPT1 효소활성<br>(지방산 산화)            | -     | -       | 유의감소(논문3)                               | <0.05               | -          |         |

### 3. (12조) 제출자료의 범위

#### 8) 기능성에 관한 자료

#### 8.3. 인체적용시험(임상시험의 일종)

|            |                                                                      |
|------------|----------------------------------------------------------------------|
| 1          | [보고서] 수행기관(수행년도) ○○○병원(2025)<br>(제목)<br>생명윤리위원회 승인(IRB No. : ), 첨부번호 |
| 시험물질       | 신청원료(○○ 주정추출물)                                                       |
| 시험디자인/시험기간 | Randomized(무작위배정) clinical trials(RCT), Parallel(병렬) design/12주      |

<예시> 시험디자인



| 대상자 및 섭취기간 등과 관련하여 선정기준과 제외기준 |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 구 분                           | 내 용                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 선정기준                          | ① 정상(18.5~24.9 kg/m <sup>2</sup> )에서 과체중(25.0~29.9 kg/m <sup>2</sup> ) 해당하는 자<br>② 약물을 복용하지 않는 자<br>③ 본 인체적용시험에 대해 완전히 이해한 후, 서면 동의한 자                                                                                                                                                   |
| 제외기준                          | ① 3개월 이내에 5~10% 체중변화/체중 증가/감소가 5kg 이상<br>② 최근 6개월 내 수술<br>③ 심혈관질환/부정맥/심부전/심근경색/심장조율기 사용 이력<br>④ 약물치료중이거나 조절 안되는 당뇨병자<br>⑤ 위장질환(크론병)/위장절제술/과민성 대장증후군<br>⑦ 임신부, 임신을 준비하는 사람<br>⑧ 수유부<br>⑨ 출산 후 6개월 이내<br>⑩ 항비만 약물<br>⑪ 약물중독<br>⑫ 혈당 강하제/인슐린/당뇨약<br>⑬ 코르티코스테로이드, 항우울제, 항간질제<br>⑭ 호르몬피임약(여성) |

### 3. (12조) 제출자료의 범위

#### 9) 섭취량, 섭취 시 주의사항 및 그 설정에 관한 자료

##### 9.1. 섭취량 및 근거

○ 섭취량 : 제안한 섭취량 기재

○ 근거내용 : 섭취량 설정의 근거 내용 기재

\* 어린이 등 **특정 대상군을 섭취대상**으로 하는 경우에는 해당 섭취대상에 대하여 설정 근거 기재

##### 9.2. 섭취방법 및 근거

○ 섭취방법 : 신청원료의 섭취방법 기재

○ 근거내용 : 기능성 자료를 근거로 하여 해당 원료의 기능성이 **가장 효과적으로 나타나는 섭취방법** 기재

##### 9.3. 섭취 시 주의사항 및 근거

○ 섭취 시 주의사항 : 신청원료의 섭취 시 주의사항 기재

\* **기본 기술사항** : ① 영유아, 어린이, 임산부 및 수유부는 섭취에 주의할 것, ② 특정질환(알레르기 체질 등)이 있는 분은 섭취에 주의할 것, ③ 이상사례 발생 시 섭취를 중단하고 전문가와 상담할 것

※ 기본 기술사항을 수정하여 제출할 때에는 그 사유와 근거를 제시하여야 함

○ 근거내용 : 섭취 시 주의사항 추가 설정의 근거 내용 기재

\* 작성 예시 : 안전성 정보 및 국내외 동일·유사원료의 섭취 시 주의사항 등 반영

## 2. 건강기능식품 기능성 원료 및 기준.규격 인정에 관한 규정

2-2) 제12조(제출자료의 범위) ① 개별인정형의 기능성원료로 인정받기 위한 제출자료는 다음 각 호와 같다.

1. 제출자료 전체의 총괄 요약본
2. 기원, 개발경위, 국내·외 인정 및 사용현황 등에 관한 자료
3. 제조방법에 관한 자료
4. 원료의 특성에 관한 자료
5. 기능성분(또는 지표성분)에 대한 규격 및 시험방법에 관한 자료 및 시험성적서
6. 유해물질에 대한 규격 및 시험방법에 관한 자료
7. 안전성에 관한 자료
8. 기능성 내용에 관한 자료 - 인체적용시험
9. 섭취량, 섭취 시 주의사항 및 그 설정에 관한 자료

#### 4. 건강기능성식품 기능성원료 인정 신청서

〈참고: 건강기능성식품 기능성원료 인정을 위한 제출 가이드라인〉

| 건강기능식품 기능성원료 인정 신청서                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |              |      |                      | 처리기간                                                       |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------|----------------------|------------------------------------------------------------|-----|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |      |                      | 120일                                                       | 60일 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |      |                      |                                                            |     |
| 신청인                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 대표자          |      |                      |                                                            |     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 업체명(기관명)     |      | 영업의 종류               |                                                            |     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |      | 허가/신고/등록번호           |                                                            |     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 소재지          |      | (주소)<br>(전화번호) (Fax) |                                                            |     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 수입건강<br>기능식품 | 수리번호 |                      |                                                            |     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              | 수출국  |                      |                                                            |     |
| 제조회사                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |              |      |                      |                                                            |     |
| 소재지                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |              |      |                      |                                                            |     |
| 원료명                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |              |      |                      |                                                            |     |
| <p>「건강기능식품 기능성원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정」 제5조에 따라 건강기능식품 기능성 원료 인정을 신청합니다.</p> <p style="text-align: right;">년 월 일</p> <p style="text-align: right;">신청인 (서명 또는 인)</p> <p><b>식품의약품안전처장 귀하</b></p>                                                                                                                                           |              |      |                      |                                                            |     |
| <p>※ 구비서류</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>제출자료 1부</li> <li>제출자료 수록 저장매체(CD 등) 1개</li> <li>원료, 제품 또는 시제품</li> <li>기능성분(또는 지표성분) 표준품</li> <li>국내외 시험·검사기관이 발행한 시험성적서</li> </ol>                                                                                                                                              |              |      |                      | <p>수수료</p> <p>신규<br/>1,900,000원</p> <p>변경<br/>800,000원</p> |     |
| <p>※ 제출자료</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>제출자료 전체의 출판 요약본</li> <li>기전, 개관경위, 국내외 인정 및 사용현황 등에 관한 자료</li> <li>제조방법에 관한 자료</li> <li>원료의 특성에 관한 자료</li> <li>기능성분(또는 지표성분)에 대한 규격 및 시험방법에 관한 자료</li> <li>유효물질을 위한 규격 및 시험방법에 관한 자료</li> <li>안전성에 관한 자료</li> <li>기능성 내용에 관한 자료</li> <li>섭취량, 섭취 시 주의사항 및 그 설명에 관한 자료</li> </ol> |              |      |                      |                                                            |     |



## 5. 제출자료 체크리스트

<참고: 건강기능식품 기능성원료 인정을 위한 제출 가이드라인>

| 연번                                | 자료 주요 내용                                                                                               | 제출여부                                                                                                                             | 첨부번호 | 비고<br>(레이저) |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------|
| 3.2                               | 제조 회사 및 위탁업체에 관한 자료<br>* 제조업체(GMP여부), 제조국가, 위탁제조 여부 등                                                  | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출                                                                         |      |             |
|                                   | * 수입원료의 경우<br>해의 제조회사가 발명한 자료(해의 우수제조업소 등록 여부 등)                                                       | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출                                                                         |      |             |
|                                   | * 일부 공정 위탁인 경우<br>수탁업체(해의 제조업체 포함)가 발명한 자료, 위·수탁 계약서                                                   | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출                                                                         |      |             |
| 3.3                               | 사용된 원료-첨가물이 식품 및 첨가물공전에 적합한지 여부<br>* 해당종류규격서 또는 시험실적서 또는 해당종류 영업신고허가증 등                                | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출                                                                         |      |             |
|                                   | * 수입원료의 경우<br>① 수출국 제조사에서 사용한 식품 또는 식품 첨가물의 COA와 우리나라의 기준·규격과 비교한 자료,<br>② 식품등의 수입신고필증 또는 최초검열검사 성적서 등 | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출                                                                         |      |             |
|                                   | 3.4 주요공정별 기능성분(또는 지표성분) 함량 및 수율 변화                                                                     | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출                                                                         |      |             |
| 4. 원료의 특성에 관한 자료                  |                                                                                                        |                                                                                                                                  |      |             |
| 4.1                               | 원료를 특정지을 수 있는 성상 등<br>* 공인검사기관 시험실적서 및 분석자료(Raw data)                                                  | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출                                                                         |      |             |
| 4.2                               | 기능성분(또는 지표성분) 및 설정 근거                                                                                  | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출<br><input type="checkbox"/> 기능성분 <input type="checkbox"/> 지표성분          |      |             |
| 4.3                               | 형양성분 정보자료<br>* 공인검사기관 시험실적서 및 분석자료(Raw data)                                                           | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출                                                                         |      |             |
| 4.4                               | 유사원재료와 구분할 수 있는 자료<br>* 유전학적, 형태학적, 이화학적 구별법 자료 등                                                      | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출                                                                         |      |             |
| 5. 기능성분(또는 지표성분) 규격 및 시험방법에 관한 자료 |                                                                                                        |                                                                                                                                  |      |             |
| 5.1                               | 기능성분(또는 지표성분)의 시험 성격서 또는 검사 실적서(3 Lot, 3년 이내)<br>* 검토 사항 : 공인검사기관 여부, 실험원료명, 제출용 자료 여부 등               | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출                                                                         |      |             |
|                                   | 기능성분(또는 지표성분)의 분석 결과보고서(3 Lot Raw data)                                                                | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출                                                                         |      |             |
| 5.2                               | 표준품 정보<br>* 자사표준품의 경우 순도, 구조동정, 유효기간 등 일괄 자료                                                           | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출<br><input type="checkbox"/> 자사 표준품<br><input type="checkbox"/> 학사 표준품   |      |             |
| 5.3                               | 기능성분(또는 지표성분)의 시험방법                                                                                    | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출<br><input type="checkbox"/> 공인 시험방법<br><input type="checkbox"/> 자사 시험방법 |      |             |
| 5.4                               | 자사발견된 경우 엘리태이션 자료 추가 (Raw data 포함)<br>* 특이성, 직선성, 정확도, 정밀도(변동성, 재현성)                                   | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출                                                                         |      |             |
| 6. 유효불결에 대한 규격 및 시험방법에 관한 자료      |                                                                                                        |                                                                                                                                  |      |             |
| 6.1                               | 유효불결 규격 항목(중금속, 미생물, 잔류 용매 등)의 규격 및 분석자료<br>* 공인검사기관 3Lot 이상의 시험실적서 및 분석 자료 제출(제출용 Raw data)           | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출                                                                         |      |             |

## 5. 제출자료 체크리스트

<참고: 건강기능식품 기능성원료 인정을 위한 제출 가이드라인>

| 연번                       | 자료 주요 내용                                                                                                                          | 제출여부                                                     | 첨부번호 | 비고<br>(페이지) |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------|-------------|
| 6.2                      | 유해물질 규격 미설정 항목(잔류농약 등)의 시험성적서 및 분석자료<br>* 공인검사기관 1 Lot 이상의 시험실적서 및 분석 자료 제출(제출용)<br>(Raw data)                                    | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |
| 6.3                      | 유해물질(중금속, 잔류농약, 미생물 등)의 시험방법                                                                                                      | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |
| 7. 안전성에 관한 자료 <의사결정도 : > |                                                                                                                                   |                                                          |      |             |
| 7.1                      | 안전성 의사결정도                                                                                                                         | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |
| 7.2                      | 섭취근거 정보<br>* 식품 등으로 사용 절차에 있는 경우 사용 용도, 유통량, 섭취 실태 등                                                                              | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |
| 7.3                      | 섭취량 평가 정보<br>* 신장원료 또는 유사원료와 섭취량 비교, 수치를 감안하여 원재료 환산 후 섭취량 평가 계산식 및 증명 서류 등                                                       | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |
| 7.4                      | 기능(기표)성분 또는 관련 물질에 대한 안전성 검색 정보<br>* 제출자료 작성가이드에서 제시한 검색 결과표 및 기재된 정보에 대한 증명 자료 함께 제출                                             | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |
| 7.5                      | 인체적용시험 정보<br>* 제출된 인체적용시험 자료에서 안전성 평가 결과 여부<br>(인체적용시험 결과보고서 상 이상반응, 호르몬 변화, 혈액/소변 검사 결과, 불리징후, 신체계측 등)                           | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |
| 7.6                      | GLP 기관 보고서 및 신장원료 수행 여부                                                                                                           | <input type="checkbox"/> 적합 <input type="checkbox"/> 부적합 |      |             |
|                          | 단회투여독성시험                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |
|                          | 반복투여독성시험(13주)                                                                                                                     | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |
|                          | 유전독성시험<br>(복거등면면이시험, 소핵시험, 염색체등면면이시험 등)                                                                                           | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |
| 7.7                      | 프로바이오틱스인 경우 프로바이오틱스 안전성 시험 결과<br>* 항생제 내성, 용혈작용 여부, 대사적 특성(D-Lactate 생산, bile salt deconjugation 생산 여부 등), 독소생성 여부 등에 대한 자료 제출 여부 | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |
| 8. 기능성 내용에 관한 자료         |                                                                                                                                   |                                                          |      |             |
| 8.1                      | 제안된 기능성 내용 및 섭취량, 제안 작용기전                                                                                                         | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |
| 8.2                      | 기능성 제출자료<br>* 신장원료 또는 유사원료인지 여부, KCI 또는 SCREI 여부, 바이오 마커 등                                                                        | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |

## 5. 제출자료 체크리스트

<참고: 건강기능식품 기능성원료 인정을 위한 제출 가이드라인>

| 연번                       | 자료 주요 내용                                                                                                                          | 제출여부                                                     | 첨부분호 | 비고<br>(페이지) |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------|-------------|
| 6.2                      | 유해물질 규격 미설정 항목(건류농약 등)의 시험성적서 및 분석자료<br>* 공인검사기관 1 Lot 이상의 시험성적서 및 분석 자료 제출(제출용)<br>(Raw data)                                    | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |
| 6.3                      | 유해물질(중금속, 잔류농약, 미생물 등)의 시험방법                                                                                                      | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |
| 7. 안전성에 관한 자료 (의사결정도 : ) |                                                                                                                                   |                                                          |      |             |
| 7.1                      | 안전성 의사결정도                                                                                                                         | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |
| 7.2                      | 섭취근거 정보<br>* 식품 등으로 사용 실적이 있는 경우 사용 용도, 유통량, 섭취 실례 등                                                                              | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |
| 7.3                      | 섭취량 평가 정보<br>* 신장원료 또는 유사원료와 섭취량 비교, 수치를 감안하여 원재료 환산 후 섭취량 평가 계산식 및 증명 서류 등                                                       | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |
| 7.4                      | 기능(지표)성분 또는 관련 물질에 대한 안전성 검색 정보<br>* 제출자료 작성가이드에서 제시한 검색 결과표 및 기재된 정보에 대한 증명 자료 함께 제출                                             | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |
| 7.5                      | 인체적용시험 정보<br>* 제출된 인체적용시험 자료에서 안전성 평가 결과 여부<br>(인체적용시험 결과보고서 상 이상반응, 호르몬 변화, 혈액/소변 검사 결과, 활력징후, 신체계측 등)                           | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |
| 7.6                      | GLP 기관 보고서 및 신장원료 수행 여부                                                                                                           | <input type="checkbox"/> 적합 <input type="checkbox"/> 부적합 |      |             |
|                          | 단회투여독성시험                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |
|                          | 반복투여독성시험(13주)                                                                                                                     | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |
|                          | 유전독성시험<br>(복귀돌연변이시험, 소핵시험, 염색체돌연변이시험 등)                                                                                           | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |
| 7.7                      | 프로바이오티스인 경우 프로바이오티스 안전성 시험 결과<br>* 항생제 내성, 용원작용 여부, 대사적 독성(D-Lactate 생산, bile salt deconjugation 활성 여부 등), 독소형성 여부 등에 대한 자료 제출 여부 | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |
| 8. 기능성 내용에 관한 자료         |                                                                                                                                   |                                                          |      |             |
| 8.1                      | 제한된 기능성 내용 및 섭취량, 제한 작용기전                                                                                                         | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |
| 8.2                      | 기능성 제출자료<br>* 신장원료 또는 유사원료인지 여부, KCI 또는 SCORE 여부, 바이오 마커 등                                                                        | <input type="checkbox"/> 제출 <input type="checkbox"/> 미제출 |      |             |

## **Part 2. 신약 개발을 위한 비임상연구**

# 1. 건강기능성식품과 신약 개발과 관련된 핵심 규정

## <건강기능성식품>

① 정의: 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 또는 가공한 식품 '기능성'이란 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻는 것을 의미함(약리작용으로 치료 목적이 없다는 것을 의미하며 단일물질 및 혼합물과 그리고 추출물 등)

### ② 개발의 핵심 가이드라인

- 건강기능식품 기능성 원료 및 기준규격 인정에 관한 규정
- 건강기능식품 기능성 원료 인정을 위한 제출자료 작성 가이드(민원 안내서)

## <신약>

① 정의: 새로운 기전으로 질병 치료 목적으로 유효성을 갖는 약물(합성의약품+바이오의약품)

### ② 개발의 핵심 가이드라인

- 의약품의 품목허가·신고·심사 규정
- 의약품등의 안전성·유효성 심사에 관한 규정
- 의약품등의 안전성 유효성 심사 관련 해설서

## 2. 현대 신약개발의 4가지 특징

### 1. 신기전 치료제(Drug modality)의 빠른 변화

- 지난 20여 년 동안 합성의약품 + 17종의 바이오의약품

### 2. 플랫폼 기술 (Platform Technology) 시대

- 하나의 기술로 다양한 질환에 적용<예시: mRNA + Lipid Nano Particle(지질나노입자)>

### 3. 정밀-맞춤의학(Precision & Personalized medicine)

- One-size-fits-all 방식 → My size (개별 환자의 유전적 및 표적 치료)

### 4. 인공지능(AI, Artificial Intelligence)-기반 신약개발과 비임상연구

- 방대한 자료 → 분야별 탐색의 알고리즘(유효성 및 독성) → 예측값의 신약 개발에 적용

## 2. 현대 신약개발의 4가지 특징

### 1) 신기전 치료제(Drug modality)의 빠른 변화

<예시-1> 대표적인 New modality - 지난 20년 동안 17종

| Category                                    | Description                                                                                                                                   | Modalities                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Proteins and peptides</b><br>(단백질과 펩타이드) | Natural or engineered proteins intended to replace absent or abnormal proteins or to affect another function                                  | Recombinant proteins and peptides                                                                                                                                                                                   |
| <b>Antibodies</b><br>(항체)                   | Mass production of antibodies that recognize specific targets                                                                                 | mAb (monoclonal antibody)<br>ADC (Antibody-drug conjugate)<br>BsAb (Bi-specific antibody)                                                                                                                           |
| <b>Cell therapies</b><br>(세포 치료제)           | Manipulation of immune cell function and regenerative medicine to combat disease                                                              | Cell therapies CAR-T<br>(Chimeric antigen receptor-T cell)<br>Stem cells<br>TCRT (T-cell receptor therapy)<br>CAR-NK<br>(Chimeric antigen receptor-Natural Killer cell)<br>TILS<br>(Tumor-infiltrating lymphocytes) |
| <b>Gene therapies</b><br>(유전자 치료제)          | Introduction or modification of DNA in targeted tissues                                                                                       | Gene augmentation<br>Gene editing (CRISPR-Cas9)                                                                                                                                                                     |
| <b>Nucleic acids</b><br>(핵산치료제)             | Injection of genetically engineered DNA or RNA                                                                                                | DNA and RNA therapies<br>RNAi<br>mRNA<br>Aptamer                                                                                                                                                                    |
| <b>Other new modalities</b><br>(기타 모달리티)    | Viruses that target and lyse cancer cells<br>Treatment by restoring healthy gut microbiota<br>Targeted protein degradation via ubiquitylation | Oncolytic viruses<br>Microbiomes<br>PROTAC<br>(Proteolysis-targeting chimera)                                                                                                                                       |

(Müller 등, 2021)

# <참고> 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정에서 다양한 바이오의약품의 정의 요약

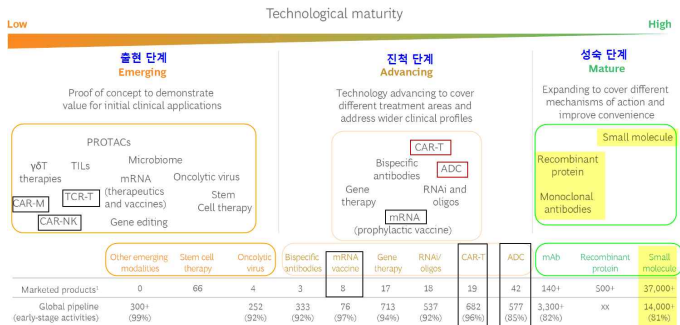
| 바이오의약품과<br>관련된 용어 | 식약처 정의                                                                                                                                                                                                                      | 바이오의약품의<br>치료제 예시                     |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| • 신약              | • 국내에서 이미 허가된 의약품과는 화학구조 또는 본질 조성이 <b>전혀 새로운 신물질 의약품</b> 또는 신물질을 유효성분으로 함유한 복합제제 의약품                                                                                                                                        | 바이오의약품(biologics)<br>바이오베타(biobetter) |
| • 자료제출의약품         | • 신약이 아닌 의약품이면서 이 규정에 의한 안전성·유효성 심사가 필요한 품목.                                                                                                                                                                                | 바이오시밀러(biosimilar)                    |
| • 생물의약품           | • <b>사람이나 다른 생물체에서 유래된 것을 원료 또는 재료로 하여 제조한 의약품</b> 으로서 보건 위생상 특별한 주의가 필요한 의품을 말하며, 생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포 배양의약품, 첨단바이오의약품, 기타 식품의약품안전처장이 인정하는 제제를 포함.                                                                        | 바이오의약품(biologics)                     |
| • 동등생물의약품         | • 이미 제조판매·수입품목 허가를 받은 품목과 품질 및 <b>비임상·임상적 비교동등성이 입증된 생물의약품</b>                                                                                                                                                              | 바이오시밀러(biosimilar)                    |
| • 개량생물의약품         | • 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 변경으로 <b>이미 허가된 생물의약품</b> 에 비교하여 안전성·유효성 또는 유용성(복약순응도·편리성 등)을 개선되었거나 의약기술에 있어 <b>진보성</b> 이 있다고 식품의약품안전처장이 인정한 의약품.<br>• 유효성분의 종류 또는 배합비율<br>• 투여경로<br>• 제제학적 개선을 통한 제형, 함량 용법·용량<br>• 명백하게 다른 효능효과를 추가 | 바이오베타(biobetter)                      |
| • 생물학적제제          | • 생물체에서 유래된 물질이나 생물체를 이용하여 생성시킨 물질을 포함한 의약품으로서 물리적·화학적 시험만으로는 그 역가와 안전성을 평가할 수 없는 <b>백신·혈장분획제제 및 항독소 등을 말함</b>                                                                                                              | 백신제제(vaccine)                         |
| • 유전자재조합의약품       | • 재조합의약품이라고 불리며 <b>유전자조작기술을 이용하여 제조되는 펩타이드 또는 단백질</b> 등을 유효성분으로 하는 의약품.                                                                                                                                                     | 바이오의약품(biologics)                     |
| • 세포배양의약품         | • <b>세포배양기술을 이용하여 제조되는 펩타이드 또는 단백질</b> 등을 유효성분으로 하는 의약품.                                                                                                                                                                    | 바이오의약품(biologics)                     |



## 2. 현대 신약개발의 4가지 특징

### 1) 신기전 치료제(Drug modality)의 빠른 변화

#### <예시-2> 새로운 modality의 개발 현황과 시장 진출



Sources: Evaluate Pharma; BCG analysis.

- CAR-T(Chimeric-Antigen Receptor-Tcell, 키메라 항원 수용체를 가진 T-세포)
- ADC(Antibody-drug conjugate, 항체-약물 복합체)

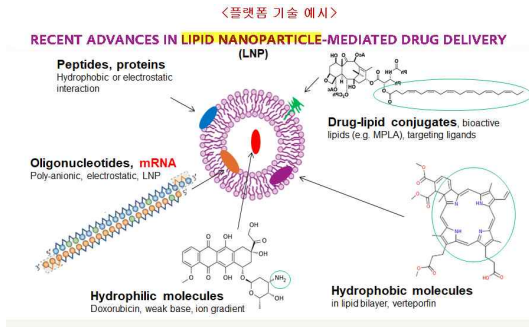
(Boston consulting group, 2023)

## 2. 현대 신약개발의 4가지 특징

### 2) 플랫폼 기술 (Platform Technology) 시대

#### <예시-1> Lipid nanoparticle<LNP> Platform

- 신약 플랫폼 **기술 1개**로 다양한 의약품 개발
- 표적약리의 **높은 정밀성**



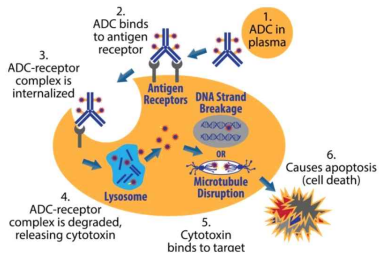
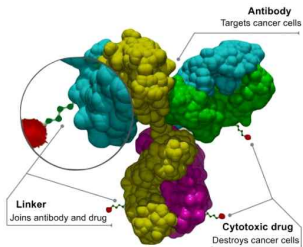
## 2. 현대 신약개발의 4가지 특징

### 2) 플랫폼 기술 (Platform Technology) 시대

<예시-2> 표적치료제 Platform: ADC(Antibody-Drug Conjugate, 항체약물복합체)

- 정상세포에 영향을 주지 않고 치료약물이 암세포에 도달하도록 유도하는 3단계의 **targeted delivery systems**

- ① Homing
- ② target recognition,
- ③ internalization or signal transduction



(ASCO GU, 2022)

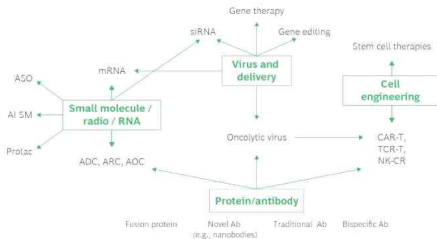
## 2. 현대 신약개발의 4가지 특징

### 2) 플랫폼 기술 (Platform Technology) 시대

<예시-3> Platform technology: 신약개발의 4 가지-Platform Approach와 상호 교류로 더욱 활성화

- ① Protein/Antibody Platform (단백질/항체 플랫폼)
- ② Small-Molecule, Radio, and RNA Platform (합성의약품, 방사선, RNA 플랫폼)
- ③ Virus and Delivery Platform (바이러스와 전달 플랫폼)
- ④ Cell Engineering Platform (세포 공학 플랫폼)

Exhibit 3 - Four Platforms Create a Foundation for Reinforcing Advantages Across Modalities



(Boston consulting group, 2023)

## 2. 현대 신약개발의 4가지 특징

### 2. 플랫폼 기술 (Platform Technology) 시대

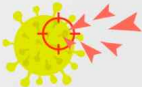
#### <예시-4> 플랫폼 기술의 역할과 중요성

- 기존 치료제 개선 및 새로운 치료제 개발 가능
- 한 번 성공한 **플랫폼은 다른 질환에도 적용 가능**, 미래 개발의 위험 감소
- 복잡한 약물의 제조 비용 절감과 품질 향상에 기여

## 2. 현대 신약개발의 4가지 특징

### 3) 정밀-맞춤의학(Precision & Personalized medicine)

- 항암제별 문제점: Chemotherapy vs Targeted therapy vs Immunotherapy

|                   | <br><b>Chemotherapy</b><br><b>화학요법</b> | <br><b>Targeted Therapy</b><br><b>표적항암제</b> | <br><b>Immunotherapy</b><br><b>면역요법</b> |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| How does it work? | Targets rapidly dividing cells (mostly cancer cells)                                                                    | Targets Proteins required for cancer growth                                                                                  | Uses our immune system against cancer                                                                                      |
| Side Effects      | Hair loss, intestinal damage, nausea                                                                                    | Liver problems, diarrhea, skin rash                                                                                          | Autoimmune effects<br><b>자가면역반응</b>                                                                                        |
| Limitations       | Cancer cells develop resistance to chemotherapy, <b>not specific</b>                                                    | Cancer cells <b>develop resistance</b>                                                                                       | Tailored and expensive<br><b>환자 맞춤-고비용</b>                                                                                 |
|                   | <b>비특이적</b>                                                                                                             | <b>내성</b>                                                                                                                    |                                                                                                                            |

## 2. 현대 신약개발의 4가지 특징

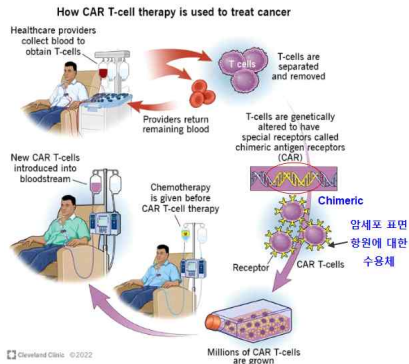
### 3. 정밀-맞춤의학(Precision & Personalized medicine)

#### 예시-2) CAR-T cell Therapy

- CAR-T cell (Chimeric antigen receptor T-cell, 키메라 항원 수용체 T세포): 세포-유전자치료제이며서 면역항암제의 일종
- T-cell : 면역세포인 T-세포를 의미하며 암세포 수용체에 결합하여 사멸을 유도
- 말기 혈액암 환자의 완치 기대
- 신기술에 대한 RISK도 큼



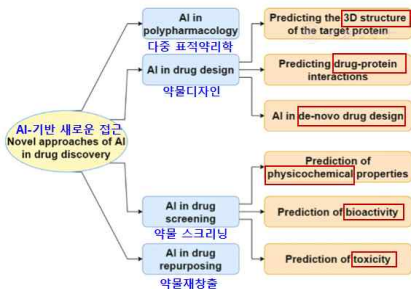
<2022년 메릴라 화이트헤드가 CAR-T 치료 10년 이후 생존을 기념하며 Dr.Grupp가 함께 촬영한 사진 ©필라델피아 아동병원>



## 2. 현대 신약개발의 4가지 특징

### 4) 인공지능-기반 신약개발과 비임상연구

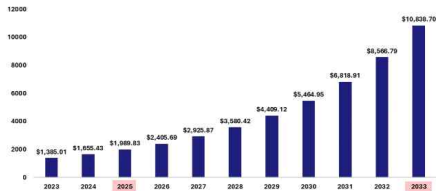
#### <예시-1> AI-기반 신약 개발의 지속적인 증가



(Patel 등, 2022)



AI in Drug Discovery Market Revenue 2023 to 2033  
(USD Million)



Source: <https://www.towardshealthcare.com>

(<https://www.towardshealthcare.com>)



## 2. 현대 신약개발의 4가지 특징

### 4) 인공지능-기반 신약개발과 비임상연구

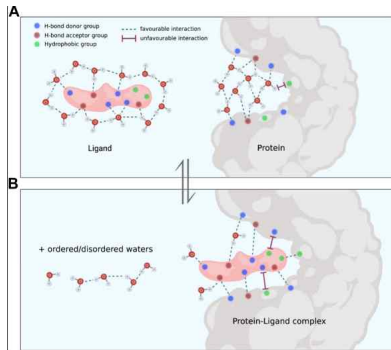
#### <예시-2> 2024년 구글딥마인드

- AI를 통해 **단백질 구조**를 예측할 수 있는 AlphaFold(알파폴드) 1, 2, 3 개발
- 알파폴드 3는 **Ligand와 예측 정확도**

알파폴드2와 알파폴드3 비교

| 구분          | 알파폴드2                  | 알파폴드3                              |
|-------------|------------------------|------------------------------------|
| 출시 시기       | 2020년                  | 2024년                              |
| 예측 정확도      | 단백질 구조 예측에 높은 정확도      | 단백질-분자 간 상호작용 예측 정확도 50% 이상 향상     |
| 예측 대상       | 단백질 구조                 | 단백질, DNA, RNA 등 다양한 생체 분자          |
| 기술적 특징      | Transformer 기반         | Transformer + 디퓨전 모델               |
| 소요 연산량      | 상대적으로 적음               | 연산량 증가(각 원자 좌표 정밀 예측)              |
| 권장 GPU      | NVIDIA V100 이상         | NVIDIA A100 이상                     |
| 사용 용도       | 단백질 구조 연구 및 질병 치료 연구   | 단백질 구조, 상호작용 연구 및 다양한 생명과학 분야      |
| 소스 코드 공개 여부 | 오픈소스(무료 공개)            | 오픈소스(비상업적 무료 공개, 상업적 사용은 제한)       |
| 활용 가능성      | 구조 예측으로 신약 개발 초기 단계 지원 | 구조 및 상호작용 예측으로 신약 개발 및 생체 분자 연구 지원 |
| 주요 개선점      | 기존 실험적 방식 대체           | 범용성 확장, 예측 정확도 향상                  |

그래픽 좌일수 아시아경제



(Kellog 등, 2023)

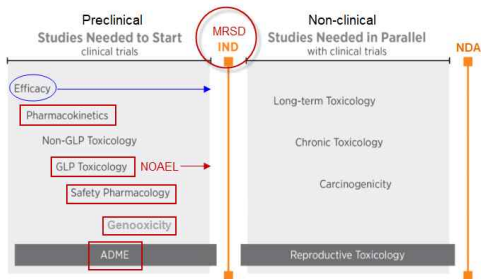
### 3. 신약 개발과정과 비임상 유효성·독성연구

#### 1) 신약개발 과정

- 비임상자료(유효성 & 독성)→IND(Investigational new drug, 임상시험신청)→임상시험→NDA(new drug application, 신약승인)

#### 2) 비임상 유효성·독성 연구

- 반복투여독성시험에서 NOEL(No observed adverse effect, 최대무독성용량)을 이용하여 MRSD(Maximum recommended starting dose: 최대권장초기용량) → 임상용량 < MRSD → 안전성 확보



## 4. IND의 3 영역과 비임상연구의 2 영역

- IND신청을 위해 **three broad areas에 대한 정보 포함** (식약처, Regulatory guidance: USFDA)
  - **Nonclinical studies:** 2 종류의 연구인 ① **Pharmacology(약리)** ② **Toxicology(독성) Studies(연구)**
  - **Manufacturing(약물제조) Information - CMC(Chemistry, Manufacturing, Controls)**
  - **Clinical Protocols(임상시험계획)** and **Investigator(임상시험병원) Information**

## 5. 비임상시험의 2 자료에 대한 비교 분석

- 약리학적 유효성(Pharmacological efficacy) 확인을 위해 동물질환모델 이용하여 약물의 **동태와 효능시험**
- 독성학적 안전성(Toxicological safety) 확보를 위해 **독성시험(toxicity testing)**

|                    | 유효성시험                                                       | 독성시험                                                                                |
|--------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 시험 주체              | • 개발자                                                       | • 식약처-GLP 인증 기관                                                                     |
| 주체 차이의 의미          | • 시장경제 원리                                                   | • 약물 독성에 의한 집단 사고 예방                                                                |
| 시험 수행의 기반          | • 동물질환모델 및 in vitro 등 다양한 을 통해 MOA(mode of action, 작용기전) 입증 | • 국가(FDA, EMA) 및 국제기구(ICH, OECD)의 가이드라인 - 거의 유사                                     |
| 약물 modality에 따른 변화 | • 최첨단 기술로 바이오로직스 개발의 선도적 역할<br>• Guidacne 불필요               | • 경구투여보다 주사로 수행하여 고도의 투여기술이 요구됨<br>• 변화에 따른 시기 적절하게 new regulatory guidance 생산에 어려움 |

### ● GLP(good laboratory practice)

- ① 개념: 비임상시험관리기준으로 독성시험의 신뢰성보증 제도
- ② 방법: 업무분장(role responsibility)으로 상호감시 시스템 & 기록(recording)을 통해 역추적 가능 시스템

## 6. 의약품등의 안전성·유효성 심사에 관한 규정

- 제5조(의약품등의 제출자료의 범위)① 의약품의 안전성·유효성 심사를 위하여 제출하여야 하는 자료의 종류는 1-8 항
- 각 의약품의 특성에 따라 제출하여야 하는 자료의 범위는 [별표 1](#)과 같다.

### 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 2. 구조결정·물리화학적 성질 등

가. 구조결정

나. 물리화학적 성질

다. 자사기준 및 시험방법

### 3. 안정성에 관한 자료

가. 장기보존시험 또는 가속시험자료

나. 가혹시험자료

### 4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

(1) 국소독성

(2) 의존성

(3) 항원성 및 면역독성

### 5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

### 6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

### 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

### 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료



## 8. 저분자 합성의약품과 바이오의약품의 다양한 측면에서 차이

|                        | 저분자 합성의약품                                                                                               | 바이오의약품을 포함한 대분자                                                                                                                               |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 분자량                    | 1000 달톤 이하의 소분자                                                                                         | 20000에서 300000 달톤 이상의 대분자를 비롯하여 유전자 및 세포치료제가 포함됨                                                                                              |
| 제조 및 공정단계              | 대부분 유기물질로의 합성되며 소수의 단계                                                                                  | 세포 또는 생물체로부터 얻거나 생명공학적인 기술에 의해 생성하며 다수의 공정 단계                                                                                                 |
| 특징                     | 명확함                                                                                                     | 복잡함                                                                                                                                           |
| 구조                     | 확실함                                                                                                     | 명확 또는 불명확 등 다양성                                                                                                                               |
| 개별 약물                  | 동등성                                                                                                     | 유사성                                                                                                                                           |
| 대사                     | 유기합성물질의 대부분은 외인성물질이므로 이들의 대사를 담당하는 cytochrome P450 효소가 핵심 역할을 하는 생화학적 전환(biotransformation) 체계에 의해 이루어짐 | 바이오의약품은 생체를 구성하는 당, 단백질, 지질, 핵산 등의 거대분자와 동일한 성분으로 생물체 내에서 동일 대사과정. 또한, 세포치료제 역시 자가분해(autolysis)되어 타 세포에 영양분으로 공급되거나 biotransformation 과정이 없음. |
| 경구 투여                  | 대부분                                                                                                     | 90% 이상이 기타 경로                                                                                                                                 |
| 약물의 동태                 | $C_{max}$ , $T_{max}$ 그리고 AUC 등                                                                         | Biodistribution: 국소 주입 후 없어지는 시간 및 타 장소로의 이동 확인                                                                                               |
| 유전독성                   | DNA 공유결합 또는 산화적 손상에 의해 유도됨                                                                              | 거의 없음                                                                                                                                         |
| 면역원성                   | 거의 없음                                                                                                   | 자주 확인되며 oligopeptide이나 polypeptide(단백질)가 이에 해당됨                                                                                               |
| 종양원성                   | 없음                                                                                                      | 줄기세포의 분화 오류 및 유전자의 삽입에 의한 가능성이 있으며 주로 유전자 및 세포치료제가 이에 해당                                                                                      |
| 독성기전                   | 독성대사체 및 과잉 약리작용으로 전신독성기전                                                                                | 단순히 과잉 약리작용에 의한 독성으로 국소독성기전                                                                                                                   |
| 임상에정용량 결정을 위한 독성시험의 지표 | NOAEL                                                                                                   | NOAEL 및 MABEL                                                                                                                                 |

## 9. 약물에 대한 다양한 독성시험의 개념과 지표

- **붉은 색: Biologics**(바이오의약품)를 위해 수행되는 추가적인 독성시험
- **파란 색: 제외되는 독성시험**

| 독성시험                                      | 개념                                                                                                    | 정성 및 정량 기술자                                                               |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 단회투여독성시험                                  | 독성시험을 시험동물에 <b>단회투여(24시간 이내의 분할 투여 경우도 포함)</b> 하였을 때 단기간 내에 나타나는 독성을 질적,양적으로 검사하는 시험                  | 정량: LD <sub>50</sub> 및 ALD, MTD                                           |
| 반복투여독성시험                                  | 독성물질의 실험동물에 <b>반복투여하여 중 장기간 내에 나타나는 독성을 질적, 양적으로 검사</b> 하는 시험                                         | 정량: NOEL, <b>NOEL</b> , LOEL, BMD, MTD,<br><b>정성: 표적장기, MABEL</b>         |
| 생식,발생독성시험                                 | 독성물질이 포유류의 생식,발생에 미치는 영향을 규명하는 시험을 말하며 수태능 및 초기배 발생시험, 출생 전,후 발생 및 모체기능시험, 배,태자 발생시험 등이 있음            | 정량: NOEL, NOEL, LOEL, BMDL <sub>5</sub> , TTC, MTD                        |
| <b>유전독성시험</b>                             | 독성물질이 유전자 또는 유전자의 담체인 염색체에 미치는 상해작용을 검사하는 시험                                                          | 정성(음성 vs 양성)                                                              |
| <b>항원성시험</b>                              | 독성물질이 생체의 항원으로 작용하여 나타나는 면역원성 유발 여부를 검사하는 시험                                                          | 정성(음성 vs 양성)                                                              |
| <b>종양원성시험</b>                             | 줄기세포 치료제의 세포 자체의 문제(미분화 또는 형질전환) 등으로 종양발생의 위험성이 존재하고 있어 이에 대한 평가                                      |                                                                           |
| 면역독성시험                                    | 반복투여독성시험의 결과, 면역계에 이상이 있는 경우 독성물질의 이상면역반응을 검사하는 시험                                                    | 정성                                                                        |
| <b>발암성시험</b>                              | 독성물질을 실험동물에 장기간 투여하여 암(종양)의 유발 여부를 질적, 양적으로 검사하는 시험                                                   | 정성 및 정량:<br>T <sub>25</sub> , TD <sub>50</sub> , BMDL <sub>10</sub> , TTC |
| <b>국소독성시험</b><br>(피부자극 및 안점막자극 시험)        | 독성물질이 피부 또는 점막에 국소적으로 나타내는 자극을 검사하는 시험으로서 피부자극시험 및 안점막자극시험                                            | 정성(음성 vs 양성)                                                              |
| <b>국소내성시험</b><br>(의존성)                    | 독성물질이 실험동물에서 <b>주사부위</b> 에서 나타내는 임상, 병리학적 반응을 검사하는 시험                                                 | 정성                                                                        |
| <b>독성동태시험</b><br>& <b>Biodistribution</b> | 독성시험 수행 시 독성물질의 전신노출을 평가하기 위하여 약물동태학적 자료를 산출하는 시험으로서 독성물질의 노출과 독성시험에서의 용량단계 및 시간 경과와의 상관성을 연구하는 것을 목적 | 정량: 생체이용률<br>T <sub>max</sub> , C <sub>max</sub> , AUC, T <sub>1/2</sub>  |



## 10. ICH - 권장: 약물 모달리티별에 독성시험의 차이

- Small molecule: 합성의약품
- Large molecule: polypeptide와 단백질

**Table 1** ICH recommended preclinical studies enabling FIH trials

| Study type                                                                         | Small molecules | Large molecules <sup>a</sup> | GLP compliance Requirement |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------|----------------------------|
| Pharmacodynamics                                                                   |                 |                              | No                         |
| <i>In vitro</i> (MOA)                                                              | X               | X                            |                            |
| <i>In vivo</i> (MOA and therapeutic effect)                                        | X               | X                            |                            |
| Safety pharmacology (ICH S7A <sup>(2)</sup> and S7B <sup>(2)</sup> )               |                 |                              | Yes                        |
| <i>In vitro</i> (concentration-effect relationship)                                | X               | X                            |                            |
| <i>In vivo</i> (dose-response for CNS, CV, respiratory effects)                    | X               | X                            |                            |
| Pharmacokinetics (ICH M3(R2) <sup>(5)</sup> )                                      |                 |                              |                            |
| <i>In vitro</i> metabolism (across species microsomal metabolism)                  | X               | NA                           | No                         |
| <i>In vitro</i> plasma protein binding                                             | X               | NA                           | No                         |
| Toxicokinetics from repeat dose GLP toxicity studies (ICH S3A <sup>(1,4)</sup> )   | X               | X                            | Yes                        |
| Genotoxicity battery (ICH S2(R1) <sup>(3)</sup> )                                  |                 |                              | Yes                        |
| <i>In vitro</i> Ames test                                                          | X               | +b                           |                            |
| <i>In vitro</i> and/or <i>in vivo</i> mammalian cell chromosomal damage evaluation | X               | +b                           |                            |
| Single-dose / dose range finding                                                   |                 |                              | No and Yes <sup>c</sup>    |
| Rodent single-dose (could be MTD study)                                            | X               | NA                           |                            |
| Nonrodent single-dose (could be MTD study)                                         | X <sup>e</sup>  | X <sup>f</sup>               |                            |
| Repeat dose toxicity <sup>(6)</sup> (ICH M3(R2) <sup>(5)</sup> )                   |                 |                              | Yes                        |
| Rodent multidose                                                                   | X               | Optional <sup>g</sup>        |                            |
| Nonrodent multidose                                                                | X <sup>e</sup>  | X <sup>f</sup>               |                            |
| Other studies                                                                      |                 |                              | No                         |
| Immunotoxicity (ICH S8 <sup>(10)</sup> )                                           | X               | X                            |                            |
| Photosafety (ICH S10 <sup>(10)</sup> )                                             | X               | X                            |                            |
| Abuse liability <sup>h</sup>                                                       | X               | X                            |                            |

CNS, central nervous system; CV, cardiovascular; FIH, first-in-human; GLP, good laboratory practice; ICH, International Conference on Harmonization; MOA, mechanism of action; MTD, maximum tolerated dose; NA, not applicable.

(Shen 등, 2021)

## 10. 합성의약품 및 바이오의약품 등의 특성 차이를 고려한 독성시험 디자인

| 시험항목 및 가이드라인        | • Small Molecule                                  | • Biologics                                                                                                  |
|---------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • 동물종의 선택을 위한 우선 요소 | • 인체와 유사한 <b>약물대사 기전</b> 을 가진 설치류 및 비 설치류에서 각각 선택 | • <b>영양물질과 같으며 약물대사와 무관</b> 하며 약리작용 기전의 동일한 설치류 또는 비설치류로 단일 종일 수도 있음                                         |
| • 단회 및 반복 수행 방법     | • 수행 및 3 단계 용량군                                   | • <b>단회 생략</b> 및 임상용량 단회 투여 가능                                                                               |
| • 투여용량의 선택 기준       | • (Maximum tolerated dose, MTD)을 최고용량             | • 최대투여 가능용량(maximum feasible dose, MFD) 또는 MABEL(minimum anticipated biological effect level, 생물학적영향-최소추정용량) |
| • 동물 종의 수와 시험기간     | • <b>설치류 및 비설치류 등 2종</b> 에서 2주에서 13주의 투여 기간의 독성시험 | • <b>단일종</b> 으로 투여 횟수와 관계가 없이 임상시험의 기준에 맞추어 단기간 또는 최대 6개월까지 관찰                                               |
| • 안전성약리 시험          | • 독성시험과 별개로 독립적으로 수행                              | • 유효성과 독성의 용량-반응 곡선이 하나의 시험에서 얻을 수 있기 때문에 독성시험으로 부분적 또는 전체적으로 대체 가능                                          |
| • 유전독성시험            | • 필수적                                             | • 불필요                                                                                                        |
| • 독성동태시험            | • <b>일반적인 PK 지표: Cmax, Tmax, AUC</b>              | • <b>Biodistribution: 국소주입 후 표적기간에서 사라지는 시간 및 타 조직으로 이동 확인</b>                                               |
| • 임상용량 결정           | • <b>NOAEL &amp; MRSD</b>                         | • <b>MABEL &amp; 동일용량 및 횟수, MRSD</b>                                                                         |

## 11. 약리작용에 관한 자료

제5조(의약품등의 제출자료의 범위)① 의약품의 안전성·유효성 심사를 위하여 제출하여야 하는 자료의 종류는 다음 각호와 같으며, 각 의약품의 특성에 따라 제출하여야 하는 자료의 범위는 별표 1 및 별표 2와 같다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정·물리화학적 성질 등

가. 구조결정

나. 물리화학적 성질

다. 자사기준 및 시험방법

3. 안정성에 관한 자료

가. 장기보존시험 또는 가속시험자료

나. 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

(1) 국소독성

(2) 의존성

(3) 항원성 및 면역독성

5. 약리작용에 관한 자료 - 비임상 연구

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

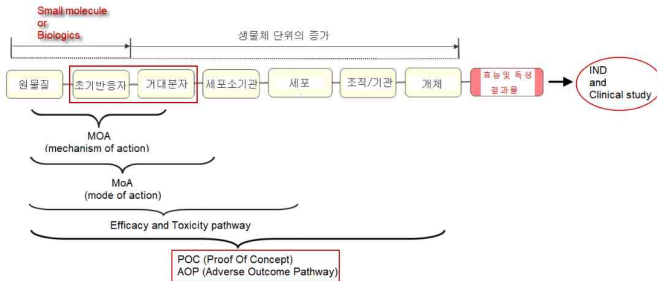
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## 12. 약리 효력시험 → Proof of Concept

### 1) 약리 및 기전 독성학(Mechanistic toxicology):

• (원물질 or 대사체) + 수용체 → **약리**      vs      (원물질 or 대사체) + 4대 거대분자 → **독성**

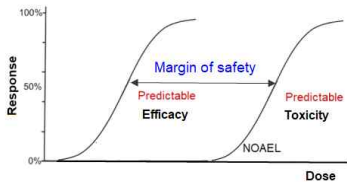
### 2) Proof of Concept(약리작용의 개념증명)



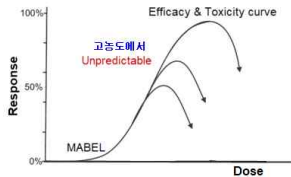
Toxicity-benefit analysis(독성-편익분석)

### 13. 저분자합성의약품 vs 바이오의약품의 **약리 및 독성에 대한 용량-반응곡선**

A) Small molecule

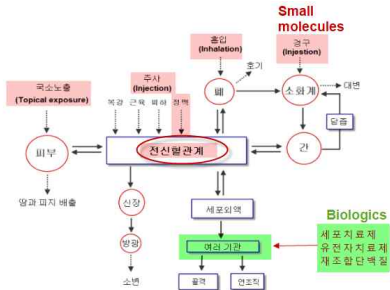


B) GH, mAB, Cytokine 의 Biologics

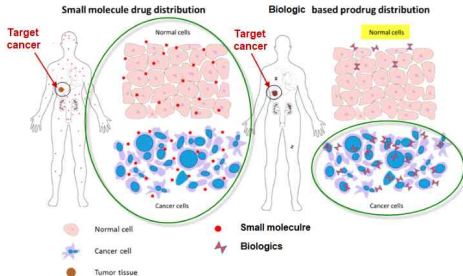


# 14. 흡수-분포-대사 및 배설시험자료

## ① 약물별 투여경로의 차이

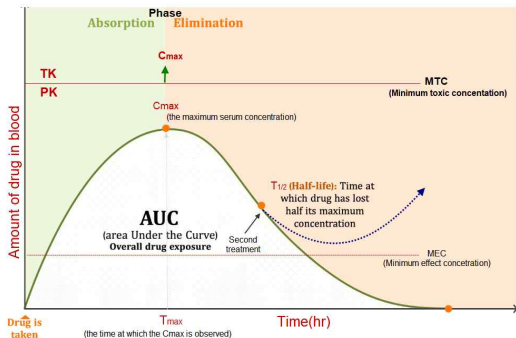


## ② 전신 약리독성 vs 국소약리독성



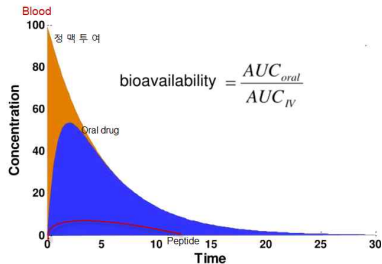
## 15. PK와 TK의 개념과 지표

- 정의: 혈액에서 시간별 약물의 농도변화(**PK**: 약리 용량 내의 변화, **TK**: 독성 용량에서 변화)
- 다른 표현: ADME(Absorption<흡수>, Distribution<분포>, Metabolism<대사>, Excretion<배출>)
- ADME의 5가지 주요 지표: **C<sub>max</sub>**, **T<sub>max</sub>**, **AUC**, **T<sub>1/2</sub>**, **Bioavailability**(생체이용률)

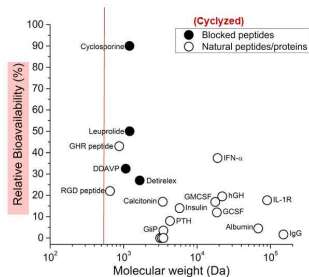


## 16. 생체이용율(bioavailability) 개념과 분자량

- Bioavailability: 흡수경로를 통해 전신혈관계로 유입되는 약물의 혈중농도
- Formula =  $AUC_{oral} / AUC_{iv}$  (iv=intravenous)
- A bioavailability of 100%:  $AUC_{oral} = AUC_{iv}$



<그림-A> 생체이용율 공식

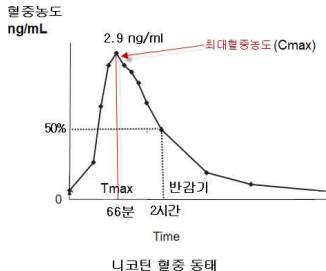


<그림-B> 분자량과 생체이용율의 관계  
(Jeffry 등, 2015)

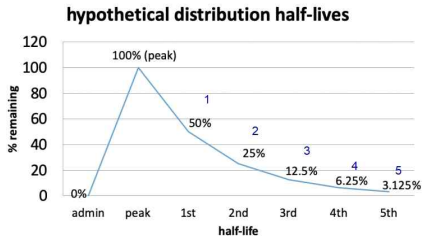


## 17. 반감기(Hal-life)의 약물 동태학적 의미

- **정의:** Cmax 대비 50%가 혈중에서 감소하는 시간
- 혈중에서 약물 전체가 사라지는 농도와 반감기와 관계: 4-5번의 반감기 후 **혈중 농도 0 상태**



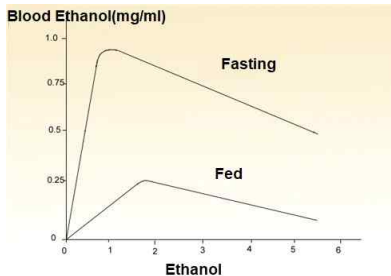
<그림-A> 니코틴의 반감기 추정



<그림-B> 반감기 횟수와 체외 배출과의 관계

## 18. 반감기(Hal-life)의 약물 동태학적 의미 - <예시>

- 식이 유무에 따른 Bioavailability(생체이용률)
- 소장에 음식이 에탄올 흡수를 저해



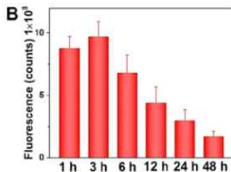
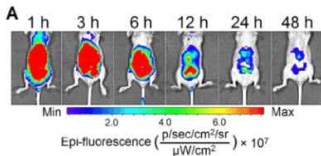
## 19. Biologics의 PK는 Biodistribution(체내분포)

•PK 대신에 Biodistribution(체내분포)로 확인 (Kamiyama et al., 2021)

•국소주사로 투여되는 세포 및 유전자 치료제 등은 전신혈관계로 유입되지 않음

•아래의 2가지 방법으로 **Homing**, 다른 조직으로 이동 및 잔류기간 등을 추정

<그림-A> 2가지 방법 중 Imaging method



<그림-B> 2가지 방법 중 Polymerase chain reaction(PCR)

### Study Design (qPCR analysis) Example:

Single Dose Biodistribution Study in the Mouse with 3 / 6-month Observation Period

| Group<br>(15 mice/sex/group) | Time point |        |        |        |         |
|------------------------------|------------|--------|--------|--------|---------|
|                              | 24 h       | 14 day | 28 day | 90 day | 180 day |
| Vehicle control              | 3/sex      | 3/sex  | 3/sex  | 3/sex  | 3/sex   |
| Test item (SC)               | 3/sex      | 3/sex  | 3/sex  | 3/sex  | 3/sex   |
| Test item (IV)               | 3/sex      | 3/sex  | 3/sex  | 3/sex  | 3/sex   |

### In-life phase evaluations:

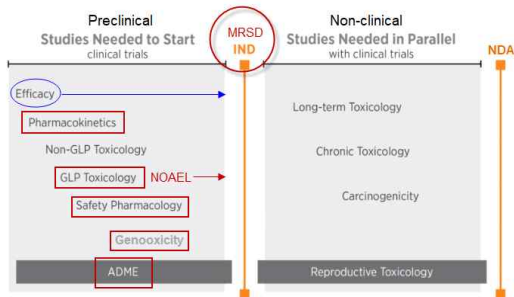
- Clinical observations, injection site scoring, Body weights, Food consumption.

### qPCR analysis for detection of human-specific DNA:

- Blood samples and selected major tissues and injection site collected and processed for qPCR analysis.

## 20. 비임상 유효성·독성연구의 IND 응용

- 비임상자료(유효성 & 독성)-IND(Investigational new drug)-임상시험-NDA(new drug application)
- 임상시험에서 유효성 용량 < 독성 용량 → MRSD(Maximum recommended starting dose:최대권장초기용량 )



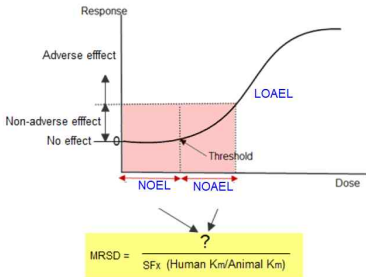
## 21. 반복투여독성시험으로부터의 NOAEL과 MRSD 산출

### 1) NOAEL 개념 및 MRSD 산출 공식

#### ① 용량-반응 곡선:

- No effect(NOEL, 최대무영향) vs Nonadverse effect(NOAEL: 최무독성영향) vs Adverse effect(LOAEL, 최소독성용량)

#### ② $MRSD = NOAEL / [10 \times (\text{Human Km}/\text{Animal Km})]$



〈그림 6-4〉 NOEL ≠ NOAEL 개념이 MRSD 설정에 미치는 영향:

## 22. 반복투여독성시험으로부터의 NOAEL과 MRSD 산출

### 2) 약물 모달리티별 MRSD(Maximum recommended starting dose:최대권장초기용량 )

#### Small molecule

$$\text{HED} = \text{NOAEL} \times (\text{Animal Km} / \text{Human Km})$$

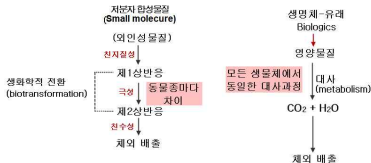
$$\text{MRSD} = \frac{\text{HED}}{\text{SF}(10)}$$

#### Biologics

$$\text{HED} = \text{NOAEL} \times (\text{Animal Km} / \text{Human Km})$$

$$\text{MRSD} = \frac{\text{HED}}{\text{SF}(10)}$$

- 종간 차이: **HED** (Human equivalent dose: 동물-인체 등가용량)
- 종내 차이: **SF** (Safety Factor, 안전계수)



| Species                    | To Convert Animal Dose in mg/kg to Dose in mg/m <sup>2</sup> , Multiply by <i>k<sub>m</sub></i> | To Convert Animal Dose in mg/kg, Either: |                         |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------|
|                            |                                                                                                 | Divide Animal Dose By                    | Multiply Animal Dose By |
| Human                      | 37                                                                                              | ---                                      | ---                     |
| Child (20 kg) <sup>b</sup> | 25                                                                                              | ---                                      | ---                     |
| Mouse                      | 3                                                                                               | 12.3                                     | 0.08                    |
| Hamster                    | 5                                                                                               | 7.4                                      | 0.13                    |
| Rat                        | 6                                                                                               | 6.2                                      | 0.16                    |
| Ferret                     | 7                                                                                               | 5.3                                      | 0.19                    |
| Guinea pig                 | 8                                                                                               | 4.6                                      | 0.22                    |
| Rabbit                     | 12                                                                                              | 3.1                                      | 0.32                    |
| Dog                        | 20                                                                                              | 1.8                                      | 0.54                    |
| Primates:                  |                                                                                                 |                                          |                         |
| Monkeys <sup>c</sup>       | 12                                                                                              | 3.1                                      | 0.32                    |
| Marmoset                   | 6                                                                                               | 6.2                                      | 0.16                    |
| Squirrel monkey            | 7                                                                                               | 5.3                                      | 0.19                    |
| Baboon                     | 20                                                                                              | 1.8                                      | 0.54                    |
| Micro-pig                  | 27                                                                                              | 1.4                                      | 0.73                    |
| Mini-pig                   | 35                                                                                              | 1.1                                      | 0.95                    |

## 23. Systemic circulation(정맥)로 투입되는 Small molecule vs Peptide

- 펩타이드의 모달리티 구분: 국내 vs 미국

Small molecule

HED = NOAEL X (Animal Km/ Human Km)

$$\text{MRSD} = \frac{\text{HED}}{\text{SF}(10)}$$

Peptide

HED = NOAEL X (Animal Km/ Human Km)

$$\text{MRSD} = \frac{\text{HED}}{\text{SF}(10)}$$

# <결론> 건기식 및 신약개발을 위한 비임상연구

## <건강기능성식품>

① 정의: 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 또는 가공한 식품 '기능성'이란 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻는 것을 의미함(약리작용으로 치료 목적이 없다는 것을 의미하며 단일물질 및 혼합물과 그리고 추출물 등)

### ② 개발의 핵심 가이드라인

- 건강기능식품 기능성 원료 및 기준규격 인정에 관한 규정
- 건강기능식품 기능성 원료 인정을 위한 제출자료 작성 가이드(민원 안내서)

## <신약>

① 정의: 새로운 기전으로 질병 치료 목적으로 유효성을 갖는 약물(합성의약품+바이오의약품)

### ② 개발의 핵심 가이드라인

- 의약품의 품목허가·신고·심사 규정
- 의약품등의 안전성·유효성 심사에 관한 규정
- 의약품등의 안전성 유효성 심사 관련 해설서