

**독성동태시험 가이드라인
및 질의응답집
[민원인 안내서]**

2021. 10.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 순환신경계약품과

지침·안내서 제·개정 점검표

명칭

독성동태시험 가이드라인 및 질의응답집

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 정보제공 등 직원 교육용 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 법령, 고시·훈령·예규와 같은 규정 또는 식약처장이 정한 특정한 사안에 대하여 그 절차 등의 내용을 알기 쉽게 풀어 설명하거나 식약처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
<p>상기 사항에 대하여 확인하였음.</p> <p>2021 년 10 월 18 일</p> <p>담당자 확 인(부서장) 김 호 정</p>		

이 안내서는 의약품의 독성동태시험에 대한 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2021년 10월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ “민원인 안내서”란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등(이하 “행정규칙”이라 한다)을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것

※ 본 가이드라인에 대해 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품 안전평가원 의약품심사부 순환신경계약품과로 문의하시기 바랍니다.

전화 : 043-719-3001~3022

팩스 : 043-719-3000

목 차

독성동태시험 가이드라인: 독성시험에서의 전신 노출평가

1. 서론	1
2. 독성동태시험의 목적 및 측정 지표	2
3. 일반적 고려사항	2
3.1 서론	2
3.2 노출도의 정량화	2
3.3 시료 채취시점 설정의 타당성	3
3.4 적절한 노출을 위한 용량 설정 시 고려사항	3
3.5 독성시험에서의 노출평가 범위	4
3.6 노출도 해석의 복잡요인	4
3.7 투여경로	4
3.8 대사체의 규명	5
3.9 데이터의 통계학적 검정	5
3.10 분석방법	5
3.11 결과보고	6
4. 분야별 독성시험에서의 독성동태시험 - 세부사항	6
4.1 서론	6
4.2 단회투여독성시험	6
4.3 반복투여독성시험	6
4.4 유전독성시험	7
4.5 발암성(종양형성)시험	7
4.6 생식독성시험	8
5. 주석	9
6. 참고문헌	11

독성동태시험 가이드라인 질의응답 - 마이크로샘플링 중심 -

서문	12
1. 개요 - 적용범위 (Q1~2)	12
2. 마이크로샘플링 적용에 관한 기본 원칙 (Q3~5)	12
3. 안전성 평가에 미치는 영향 (Q6)	14
4. 생체분석 방법 관련 문제 (Q7)	14
5. 부록	16

독성동태시험 가이드라인:

독성시험에서의 전신 노출평가

1. 서론

본 가이드라인은 사람에 사용되는 의약품 개발과 관련한 독성동태시험만을 다룬다.

독성동태시험(Toxicokinetics)이란 전신 노출을 평가하기 위하여 비임상 독성시험 수행 시 필수 시험항목으로 진행되는 시험(동시수행 독성동태시험)(주석 1) 또는 특별히 설계된 독성동태시험(supportive studies)에서 약물동태학적 자료를 산출하는 시험으로 정의한다. 독성동태시험 자료는 독성학적 소견과 임상에서의 안전성 문제와의 상관성을 해석하는데 사용된다. 독성시험 내에 포함되어 진행되는 동시수행 독성동태시험이 일반적이나, 독성시험의 조건을 모방하여 별도의 시험으로 수행하는 독성동태시험(supportive studies)에서도 약물동태학적 자료가 산출될 수 있다.

본 가이드라인은 독성동태시험의 의미와 적용에 대한 이해를 돕고 독성동태시험의 시험전략 개발에 대한 안내를 제공하기 위한 것이다. 본 가이드라인에서 강조하는 바는 독성시험에 약물동태시험을 통합함으로써 독성학적 소견 해석 및 합리적인 독성시험설계 개발에 도움을 주어야 한다는 점이다.

독성동태시험이 적절한 약물동태학적 지표들을 모니터링하면서 수행된다면 해당 시험종에서 다양한 용량에 대한 약물동태학적 자료를 얻는 것이 가능하다. 따라서 그러한 시험들의 중복을 피할 수 있고, 자료 수집을 위한 최적의 설계를 통해 필요한 동물수를 줄일 수 있다.

모든 비임상 약물동태시험 및 대사 프로그램의 다양한 요소들도 독성학적 소견의 해석에 도움을 줄 수 있지만, 독성동태시험은 '독성시험과 동일한 시험조건' 하에서의 새로운 치료제의 약동학을 평가하는 것에 중점을 둔다.

독성동태시험은 비임상시험의 필수적인 부분으로 생성된 독성시험자료의 가치를 높여주는데, 독성시험을 이해하는데 있어서 뿐만 아니라 임상 자료와 비교를 통해 사람에 대한 위해성 및 안전성 평가에 일부 기여하게 된다. 독성동태시험은 독성시험의 일부분으로 통합되고 비임상시험과 임상시험 간의 가교적 역할을 하기 때문에 시험물질의 기본적인 약물동태학적 지표를 규명하는 시험이 아니라 독성시험의 결과 해석에 우선적으로 초점을 맞추는 시험이다.

의약품 개발은 비임상시험과 임상시험 간의 지속적인 피드백이 포함되는 역동적인 과정이므로 독성동태시험 적용에 대해서는 엄격하고 상세한 절차를 권고하지 않는다. 모든 독성시험에서 독성동태시험 자료의 수집이 필요한 것은 아니고 독성동태시험 자료가 필요할 때는 과학적 판단을 기술하여야 한다. 개별 독성시험에 있어서 독성동태 자료와 노출정도 평가의 필요성을 판

단할 때는 위해성과 안전성 평가를 위한 충분한 정보를 제공할 수 있도록 유연한 단계적 접근 법과 사례별 의사결정과정을 근거로 해야 한다.

2. 독성동태시험의 목적 및 측정 지표

독성동태시험의 일차 목적은 독성시험 수행 시 시험물질의 전신 노출도와 독성시험에서의 용량단계 및 시간경과와의 상관성을 연구하는 것이다.

이차 목적은 독성시험에서 얻어진 노출 자료와 독성학적 소견과의 상관성을 규명하여 임상사용시의 안전성을 적절히 평가하며, 독성시험에서 동물종의 선택과 투여계획 설정 근거를 제공(주석 1)할 뿐 아니라 다음 독성시험 계획 수립시 정보를 제공하는 것이다.

약물동태시험 자료는 시험물질 및 시험종류별로 다르기는 하나, 보통 혈장(또는 전혈 또는 혈청)에서 시험물질 및 그 대사체의 농도를 적절한 시점에서 측정하여 산출한다. 그러나 시험물질에 따라서 혈장 외의 다른 생체시료(예: 뇨 또는 장기조직 등)에서 측정하는 것이 적절할 수 있다. 독성동태시험에서 노출도를 평가하는데 가장 일반적으로 사용되는 약물동태학적 지표는 혈장(또는 전혈 또는 혈청)으로부터 산출한 혈중농도-시간반응곡선하면적(AUC), 최고혈장농도(C_{max}), 최고혈장농도에 도달하는시간(T_{max}) 및 특정시간에서의 혈장농도(C_{time})이다. 시험물질에 따라서 혈장 단백질과 결합하지 않은 시험물질의 비율, 체내분포용적 등이 독성동태시험결과를 해석하는데 유용할 수 있다.

이러한 자료는 독성시험의 모든 동물, 대표 하위군, 여유동물군(3.5항 및 주석 1 참조) 또는 별개 시험에서 얻을 수 있다.

독성동태 정보는 단회 및 반복투여독성시험, 생식독성, 유전독성 및 발암성 시험을 포함하는 독성시험결과를 유용하게 뒷받침할 수 있고, 임상투여경로를 변경하고자 할 때 투여경로 변경에 따른 영향을 평가하는 경우에도 중요할 수 있다.

3. 일반적 고려사항

3.1 서론

이번 단락은 개별 독성시험 설계 시 고려해야 할 몇 가지 일반적 원칙에 대한 것이다.

비임상관리기준(GLP)에 따라 수행되는 독성시험에서 실시하는 동시수행 독성동태시험도 반드시 GLP를 준수해야 한다. 안전성 평가를 목적으로 독성시험과 매우 유사한 조건으로 설계되어 후향적으로 실시하는 독성동태시험도 GLP에 준해야 한다.

3.2 노출도의 정량화

전신 노출의 정량화는 시험동물 종들에 대한 신체 부하 평가를 제공하고 동물종, 용량군 및 성별간 독성의 차이와 유사성 해석에 도움을 준다. 노출도는 혈장(혈청 또는 전혈)농도 또는 모화합물 및/또는 대사체의 AUC로 나타내며, 조직 내 농도를 측정하도록 시험이 설계되는 경우도

있다. 비임상 독성시험은 치료용량 수준(인체적용예상 또는 확립된 수준)에서 인체노출도 및 용량 의존성을 고려하여 다양한 용량수준에서 그에 상응하는 노출이 일어나도록 설계하여야 한다. 시험물질에 따라 약력학적 중간 차이(정량적 또는 정성적)가 나타날 가능성에 대해서도 고려해야 한다.

약력학적 영향이나 독성이 노출에 대한 추가적인 증거가 될 수도 있고 어떤 경우에는 약물동태학적 지표를 대체할 수도 있다.

독성시험에서 독성동태학적 모니터링이나 프로파일링을 통해 시험과정 중에 도달된 노출수준을 확립하고 나타낼 수 있는 노출도의 용량에 따른 비선형적 변화(주석 3)에 대하여 독성 평가자들에게 주의를 줄 수도 있다. 동물종에 따른 독성동태학적 정보는 단순한 용량/체중(또는 체표면적) 비교보다 더 나은 중간 비교정보를 제공한다.

3.3. 시료 채취시점 설정의 타당성

동시수행 독성동태시험에서 체액 채취 횟수는 필요한 만큼의 빈도로 실시하여야 하나 시험의 정상적 수행을 방해하거나 시험동물에게 지나친 생리적 스트레스를 줄 정도로 자주하면 안 된다(주석 4). 각각의 시험에 있어서 노출을 적절히 평가할 수 있도록 채취빈도를 타당하게 설정하여야 한다(3.2장 참조). 이러한 타당성 입증은 초기 독성시험, 예비시험 또는 용량결정시험이나 동일 동물모델 또는 신뢰성 있는 외삽(추정)이 가능한 다른 동물모델에서 별도로 수행된 시험들로부터 수집된 약물동태학적 자료에 근거해야 한다.

3.4 적절한 노출을 위해 용량 설정시 고려사항

독성시험의 용량 설정은 대부분 시험 중의 독성학적 소견과 약력학적 반응에 의해 결정된다. 그러나 다음의 독성동태적 원칙들이 용량 설정에 기여할 수 있다.

3.4.1 저용량

어떤 독성시험이든 저용량, 가능한 한 최대무독성용량(주석 5)에서 시험동물에 노출되는 양은 최대 임상예정용량(또는 확인된 용량)과 동일하거나 조금 초과되는 것이 이상적이지만 항상 가능한 것은 아니며, 종종 독성을 고려하여 저용량을 결정할 필요가 있다. 그럼에도 불구하고 전신 노출도는 규명하여야 한다.

3.4.2 중간용량

중간용량에서의 노출은 일반적으로 독성시험의 목적에 따라 저용량(또는 고용량)의 적절한 배수(또는 비)로 나타내야 한다.

3.4.3 고용량

독성시험에서 고용량은 보통 독성을 고려하여 결정되는데 해당 용량에서 노출도를 평가하여야 한다.

독성동태시험 자료에서 흡수가 어려워 모화합물 및/또는 대사체의 노출이 제한될 경우(주석 6)

에는 최대노출을 일으키는 최저용량을 최고용량으로 사용하는 것이 인정되어야 한다(단, 흡수 이외의 용량 제한을 일으키는 다른 요인이 없을 경우, 주석 7).

선택된 용량 범위에서 비선형 약물동태학적 양상을 보일 경우 독성시험(모든 종류)에서의 독성학적 결과 해석에 신중을 기하여야 한다(주석 3). 그러나 비선형 약물동태학적 양상이 관찰되었다고 해서 독성시험의 용량을 제한해야 한다거나 독성학적 소견이 무효화되는 것은 아니며, 이러한 경우 독성동태시험은 용량과 노출간의 상관성을 평가하는데 매우 유용하다.

3.5 독성시험에서의 노출평가 범위

독성시험에서 전신 노출은 위해성 평가의 근거를 제공하기 위한 적정 수의 시험동물 및 개별 용량군(주석 8)에서 평가해야 한다.

동시수행 독성동태시험은 독성시험의 본 시험군에 사용된 모든 동물 또는 일정 비율의 동물로 수행하거나 별도의 여유동물군(주석 1과 5)으로 수행할 수 있다. 보통 독성동태시험 자료를 위한 시료는 독성시험의 본 시험군 동물에서 수집되는데, 이는 큰 동물의 경우에 해당되며 작은(설치류)종의 경우는 별도의 여유동물군이 요구될 수 있다.

동물 마리 수는 독성동태시험 자료를 적절하게 얻기 위한 최소한의 수가 되어야 한다. 본 시험에서 암·수 동물이 모두 사용될 경우 양성 모두에서 노출평가가 이루어져야 하는데 그렇지 않은 경우는 타당한 사유가 요구된다.

투여방법이 본질적으로 변경되지 않는 경우 투여기간을 다르게 하여 독성동태 시험을 할 필요는 없다(4.3항 참조).

3.6 노출도 해석의 복잡요인

노출도 평가가 독성시험 해석 및 인체 노출과의 비교에 도움이 되기는 하나, 몇 가지 주의할 점이 있다.

단백결합, 조직내 흡수, 수용체의 특성 및 대사 프로파일에 대한 종간의 차이가 고려되어야 한다. 예를 들면 단백질결합률이 높은 시험물질은 유리(결합되지 않은) 농도로 노출도를 나타내는 것이 더 적절할 수 있다. 대사체의 약리활성과 독성, 바이오 의약품에서 나타나는 항원성은 이를 복잡하게 만드는 요인들이다. 또한 시험물질 및/또는 대사체의 혈장 농도가 상대적으로 낮을 경우에는 특정장기 또는 조직에서 고농도로 나타날 수 있음도 인지하여야 한다.

3.7 투여경로

흡입, 국소 또는 비경구 전달시스템 등 다른 투여경로로 변경하고자 할 경우 독성동태시험 전략은 기존의 임상적용 투여경로에서 수행된 약물동태학적 특성을 기반으로 해야 한다.

의약품에 대한 새로운 임상 투여경로를 개발하고자 할 때가 있다. 예를 들어 처음에 경구용 제제로 개발된 제품이 이후에 정맥주사제로 변경될 수도 있다. 이러한 경우 변경된 임상 투여경

로에서 안전역이 유의하게 감소하는지 여부를 규명할 필요가 있다.

이 과정에서 인체에서 기존 투여경로와 변경된 투여경로에서 생성된 시험물질 및/또는 주요 대사체에 대한 전신 노출도(AUC 및 C_{max})의 비교가 수반될 수 있다. 만약 새로운 투여경로에서 AUC 및/또는 C_{max} 를 증가시키거나 대사경로를 변화시킨다면, 동물에서 독성 및 약물동태학 측면에서의 안전성이 여전히 보장되는지를 재고하여야 한다. 기존 투여경로와 비교 시 변경된 새로운 투여경로에서 노출도가 증가하지 않거나 다르지 않을 경우 추가적인 비임상 독성시험은 국소독성에 국한하여 평가할 수 있다.

3.8 대사체의 규명

독성동태시험의 일차 목적은 독성시험 수행시 실험동물에서 시험물질(모약물)의 전신 노출도를 기술하는 것이다. 그러나 독성동태시험 수행 중 혈장 또는 다른 체액 내 대사체 농도를 측정하는 것이 특히 중요한 경우도 있다(주석 9).

- 투여한 화합물이 '전구물질(pro-drug)'이거나 생성된 대사체가 주요 활성물질로 알려진 경우
- 시험물질이 한 가지 이상의 약리학적 또는 독성학적 활성이 있는 대사체로 대사되어 조직/장기 반응에 유의하게 영향을 줄 수 있는 경우
- 투여한 화합물이 매우 광범위하고 현저하게 대사되어 독성시험에서 시험물질의 투여 후 노출 평가에서 혈장 또는 조직 내 주요 대사체의 농도 측정만이 실질적으로 유일한 수단일 경우 (주석 10)

3.9 데이터의 통계학적 검토

시험자료는 실제 노출도를 대변할 수 있도록 평가되어야 한다. 그러나 동태학적 지표의 개체 간 또는 개체 내의 변동이 크게 일어날 수 있고, 적은 동물 수를 이용하여 독성동태시험이 수행되기 때문에 통계학적으로 높은 정밀성은 대체로 요구되지 않는다. 평균 또는 중간값과 변동성 예측에 대한 계산을 고려해야 하지만 시험군의 통계적 분석보다는 개체별 자료가 더 중요할 수 있는 경우도 있다.

자료의 변환(예: 로그변환)이 수행되었을 경우에는 타당한 사유가 제공되어야 한다.

3.10 분석방법

독성시험에 약물동태시험을 통합할 때 분석방법의 초기개발단계를 포함하는데, 이 때 종간의 차이 및 대사에 대한 정보가 축적됨에 따라 분석대상물질 및 생체시료 선택에 대해 지속적으로 검토해야 한다.

독성동태시험에 사용되는 분석방법은 측정될 분석물질에 대한 특이성, 적절한 정확성 및 정밀성을 가져야 한다. 독성동태시험 자료를 생성하기 위해서는 예측된 농도범위를 측정할 수 있도록 적절한 정량한계를 설정하여야 한다.

분석대상물질 및 생체시료(체액 및 조직)의 선택의 타당성에 대해 설명해야 하고 각 시료의 유형(동물종별)에서 내인성 물질에 의한 간섭 가능성도 조사해야 한다. 혈장, 혈청 또는 전혈은 독성동태시험에서 일반적으로 선택하는 생체시료이다.

만약 약물이 라세믹체 또는 이성질체의 다른 혼합물일 경우 추가로 분석물질(라세믹체 또는 이성질체) 선택에 대한 타당성을 설명해야 한다.

비임상시험에서 시험된 분석대상물질 및 생체시료는 임상시험과 동일하게 선택하는 것이 이상적이다. 만약 임상시험과 비임상시험 간에 사용된 시험방법이 다를 경우 그 차이에 대한 모든 검증이 적절하게 이루어져야 한다.

3.11 결과보고

독성동태시험 자료에 대한 종합적인 설명을 기술할 때는 독성동태시험 결과에 대한 평가뿐만 아니라 독성학적 소견과의 관련성에 대한 평가도 언급하여야 한다.

분석방법의 대략적인 설명은 보고서에 기술하거나 인용하여야 한다. 추가적으로 측정된 분석대상물질 및 생체시료(3.8항 및 3.10항 참조) 선정에 대한 타당한 사유를 제시해야 한다.

허가신청 자료에서 독성동태시험 보고서의 중요도는 독성동태시험 자료가 모든 독성시험 결과를 뒷받침하는지 아니면 하나의 독성시험에만 특이적인지에 따라 다르다.

4. 분야별 독성시험에서의 독성동태시험 - 세부사항

4.1 서론

독성동태시험의 원리에 근거하여 독성시험 분야별 세부사항을 아래에 언급하였다. 노출도 모니터링이나 프로파일링의 실시빈도는 필요에 따라 늘리거나 줄일 수 있다.

일부 개체에서의 독성학적 소견을 해석하는 데에 도움이 될 수 있다면 해당 개체에서만 시료를 채취하는 것이 적절할 수 있다.

‘의약품등의 독성시험기준(식약처고시)’을 참조한다.

4.2 단회투여독성시험

단회투여독성시험은 대개 생체분석 방법이 개발되기 전인 개발 초기에 수행되므로, 단회투여독성시험에서 독성동태시험을 반드시 실시하여야 하는 것은 아니다. 다만, 필요한 경우 추후의 분석을 위해 혈장 시료를 채취하여 저장할 수도 있으며, 이 경우 채취된 생체시료에서의 분석물질에 대한 적절한 안정성 자료가 필요하다.

독성시험결과에 대해 문제점이 제기될 경우, 단회투여독성시험이 완료된 후에 추가적인 독성동태시험을 수행할 수도 있다.

단회투여 독성동태시험 결과는 제제의 선택 및 시험물질의 노출속도와 노출기간을 예측하고 다음 단계의 독성시험에서 적절한 용량 단계를 선택하는데 도움이 될 수 있다.

4.3 반복투여독성시험

반복투여독성시험에서 투여방법(주석 11) 및 동물 종은 가능한 한 시험물질의 효능 및 약물동태학적 원리에 근거하여 선택해야 하나 동물 및 사람에서의 약물동태학 자료가 대체적으로 입수가능하지 않은 시점인 초기 시험에서는 어려움이 있을 수 있다.

반복투여독성시험 설계에 적절히 독성동태시험이 포함되도록 한다.

즉, 적절한 용량군에서 투여와 투여사이의 기간 또는 보통 14일간 수행되는 첫 단계의 반복투여독성시험(주석 12)기간 중에 적당 횟수의 생체시료를 채취하여 최고혈장농도(C_{max}), 최고혈장농도에 도달하는 시간(T_{max}), 특정시간에서의 혈장농도(C_{time}) 및 혈중농도-시간반응곡성하면적(AUC) 등을 산출할 수 있다(주석 1).

다음 단계의 반복투여독성시험 계획은 첫 단계에서 실시한 반복투여독성시험결과 및 독성동태시험결과에 의해 제안된 투여계획에 따라 수정될 수 있다. 진행된 독성시험결과를 해석하는데 문제가 있을 경우에는 생체시료의 채취횟수를 적절히 변경할 수 있다.

4.4 유전독성시험

생체내(*in vivo*) 유전독성시험에서의 음성의 결과가 나온 경우, 사용된 시험종에서의 전신적 노출을 증명하거나 지표 조직에서의 노출의 특성을 확인할 수 있다.

4.5 발암성(종양형성) 시험¹

4.5.1 예비시험 또는 용량설정시험

발암성에 대한 예비시험 또는 용량설정시험에서는 본시험의 설계에 도움이 될 수 있도록 독성동태시험에서 적절한 모니터링이나 프로파일링을 하여야 한다(4.5.2항 참조).

선행된 독성시험에서 사용한 시험동물과 다른 종 및 계통을 사용하는 경우와 투여경로나 투여방법이 다른 경우, 특히 시험물질을 사료에 혼합하여 투여하는 경우에는 독성동태시험 계획 수립 시 특별한 주의를 기울여야한다(주석 13).

독성동태시험 자료는 임상에서의 노출정도를 고려하여 발암성시험 용량을 설정하는데 참고가 되며, 비선형 약물동태에 의해서 시험결과의 해석이 곤란한 경우 용량설정에 도움이 된다.

원칙적으로, 발암성시험의 용량은 임상에서 사용하는 사람에서의 최대노출량을 초과하도록 설정하는 것이 바람직하나 '종 특이성'이 고려되어야 한다. 발암성시험 각 단계 및 적절한 용량군에서 시험물질과 대사체의 전신노출을 측정하는 독성동태시험 결과는 동물모델과 사람 간의 노출을 비교하는 관점에서 고찰되어야 한다.

발암성 시험을 위한 최고용량(end-point¹)은 시험동물 종 및 사람에서 나타날 수 있는 전신노출 자료에 근거한 최고용량으로 설정할 수 있다. 과거에는 독성 평가의 최고용량(end-point)이 발암성 시험의 최고용량설정에 종종 사용되었다.

4.5.2 본시험

투여방법, 종 및 계통의 선택은 가능한 한 이용 가능한 약물동태 및 독성동태 정보를 고려하여 결정되어야 한다. 실질적으로 이러한 시험의 대다수는 랫드와 마우스에서 수행한다.

별도로 실시한 시험 또는 용량설정시험에서 결정된 시험물질의 독성동태양상과 발암성 본시험에서의 노출이 일치하는지를 모니터링을 통하여 재확인하는 것이 바람직하다. 이러한 모니터링은 시험기간 중에 여러 번 행하는 것이 적당하나 6개월을 초과하여 지속할 필요는 없다.

4.6 생식독성시험²

4.6.1 서론

독성동태시험자료는 동물 종의 선택, 시험설계 및 투여방법을 조정할 필요성을 제시할 수 있으므로 생식독성시험의 시작 전에 약물동태정보를 입수하는 것이 바람직하다. 이때의 약물동태정보는 복잡하거나 또는 임신·수유동물에서 얻은 것일 필요는 없으나 시험결과에 따라서는 시험의 평가 시점에 임신 또는 수유동물에서의 약물동태정보가 필요할 수 있다.

보통 생식·발생독성시험에서 노출의 한계는 모체독성에 따라 결정된다. 따라서 일부 생식·발생 독성시험에서, 특히 저독성 화합물의 경우, 독성동태 모니터링의 가치가 있으나 모든 화합물에 대하여 일반적으로 필요한 것은 아니다.

약리반응 또는 독성이 나타나지 않아 전신적 노출이 충분히 이루어졌는가 의문이 생길 경우에 독성동태자료는 생식과정의 여러 단계에서 투여에 의한 노출의 평가에 유효하게 응용할 수 있다.

독성동태자료를 얻기 위하여 암컷동물의 여유동물군을 사용하는 것이 좋다.

4.6.2 수태능 시험

반복투여독성시험법의 일반적 원칙을 적용한다(4.3항 참조). 수태능시험을 모니터링할 필요성은 사용되는 투여법 및 선택된 동물 종을 이용하여 실시한 그 이전의 시험에서 얻어진 정보에 의해 결정된다.

4.6.3 임신·수유동물 시험

노출기간 동안의 투여계획은 독성관찰 결과와 독성동태시험 원칙에 따라 결정되어야 한다.

임신동물과 비임신동물 간에 약물동태가 다를 가능성을 고려할 수 있다.

모체, 배자, 태자 또는 신생자의 특정 일령에서의 노출평가를 독성동태시험에 포함하는 수도 있다(주석 14). 신생자의 노출에 대한 역할을 명확하게 하기 위하여 유즙으로의 분비를 측정할 수 있다. 어떤 경우에는 배·태자 이행 및 유즙으로의 분비를 조사하기 위하여 추가시험이 필요하거나 적절한 경우도 있다. 시험물질의 태반이행을 증명할 수 없는 동물 종에 대하여는 생식·

발생독성시험의 해석에 주의하여야 한다.

5. 주석

주석 1 용어 정의

- 분석대상물질 : 생체시료에서 분석대상이 되는 시험물질
(Analyte)
- 생체시료 : 분석을 목적으로 선택된 혈액, 혈장, 뇨, 혈청 또는 기타 체액이나 조직
(Matrix)
- 동시수행 독성동태시험 : 독성시험에 사용된 모든 동물이나 군을 대표하는 일부동물, 또는 여
(Concomitant toxicokinetics) 유동물군에서 독성동태결과를 도출하는 시험
- 노출도 : 노출은 시험물질 및/또는 그 대사체가 시험동물 중에 영향을 주
(Exposure) 는 국소적 또는 전신적 신체부하를 의미하는 ‘약물동태학적 지표’로 나타내어진다. AUC(농도-시간반응곡선하면적) 및/또는 C_{max} (최고농도) 또는 $C_{(time)}$ (특정시간의 농도)이 가장 일반적으로 사용되는 약물동태학적 지표들이다. 특별한 경우에는 다른 지표가 더 적절할 수 있다.
- 모니터 : $C_{(time)}$ 또는 C_{max} 를 산출하기 위해 투여간격 동안 적은 횟수의 생
(Monitor) 체시료(예 1-3회)를 취하는 것
- 프로파일 : C_{max} 와 $C_{(time)}$ 및 AUC를 산출하기 위해서 투여간격 동안 생체시
(Profile) 료를 취하는 것(예 4-8회)
- 여유동물군 : 독성시험계획에 포함되는 군으로 본시험 동물과 동일한 조건으로
(Satellite group) 사육, 처치되나 주로 독성동태시험에 사용된다.
- 지원 : 독성시험설계 관련 - 약물동태학 및 대사연구 원리를 적용하여 독성
(Support) 시험 설계를 확증 또는 확정하기 위한 과정이며 별도의 두 단계가 있을 수 있다.
가) 투여된 시험물질(3.4장 참조) 및/또는 그 대사체가 시험동물 전신에 적절히 노출되어야 한다는 독성학적 원리에 따라 전신 노출을 확인하여 시험설계 확정
나) 사람 및 동물에서의 대사연구로부터 얻어진 자료를 통해 사용된 동물종에서 대사 프로파일을 확인하여 시험설계 확정
- 검증 : 분석방법 관련 - 생체시료의 처치방법과 분석대상물질의 정량화를
(Validate) 위한 분석방법의 정확성, 정밀성, 재현성, 반응함수, 특이성을 확립하기 위한 것

주석 2 약물동태학적 기호와 정의

- C_{\max} : 최고(피크)농도
 $C_{(\text{time})}$: 시험물질에 투여 후 특정시간에서 나타나는 최고농도
 t_{\max} : 투여 후 최고농도 또는 피크에 도달하는 시간
 $AUC_{(0-t)}$: 0에서 t시간까지의 농도-시간곡선하면적. 특별한 경우의 $AUC_{(0-t)}$ 는 $AUC_{(0-\infty)}$ 로 표기된다.

시험물질에 따라 노배설과 같은 다른 측정치가 더 적합할 수 있다. 생체이용률, 생체내 반감기, 혈장단백과 결합하지 않은 시험물질의 비율, 체내분포용적과 같은 다른 지표들이 독성동태시험 자료를 해석하는데 유용할 수도 있다. 따라서 이러한 지표와 채취시점은 '3. 일반적 고려사항'에 따라 적절하게 선택해야 한다.

주석 3 소실과정이 포화되어 비선형 약물동태학 양상이 나타나 예상보다 노출이 증가될 수 있다. 노출의 증가는 특별히 긴 혈장반감기를 갖는 시험물질의 경우에도 발생할 수 있다. 투여 간격 내에서 비교적 짧은 시간 안에 높은 C_{\max} 를 나타내는 화합물의 경우에도 주의해야 한다. 반대로 대사효소가 자가 유도되어 예상보다 노출도가 낮아질 수도 있다.

주석 4 본시험의 동물에서 시료를 채취한다면 시험에 포함된 모든 동물을 동일하게 다루기 위하여 투여군 및 대조군의 모든 동물에서 시료를 채취할 것인지, 아니면 각 시험군을 대표하는 일부 동물에서만 채취할지를 고려해야 한다.

주석 5 본문에서 '최대무독성용량(본 가이드라인에서는 '최대무작용량'과 동일한 의미로 여김)'이란 일부 약리반응은 관찰될 수 있으나 독성은 관찰되지 않는 용량으로 정의된다.

주석 6 이러한 경우 흡수과정이 율속단계임을 입증하고 투여물질이 노출 한계에 도달한 것이 소실증가로 인한 것이 아님을 입증하여야 한다.

주석 7 시험동물에 경구 투여할 수 있는 허용 가능한 투여액량의 한계는 비교적 저독성의 물질을 현탁 또는 용액 형태로 투여할 수 있는 용량 수준에 의해 결정될 수 있다.

주석 8 대조군의 시료를 분석하는 것은 때때로 필요치 않게 여겨질 수 있다. 독성학적 소견의 해석 또는 분석법 검증에 도움을 줄 수 있다고 판단될 경우 대조군에서도 시료를 채취하여 분석할 수 있다.

주석 9 사람 대사체에 대한 독성을 적절한 시험으로 설명하기 위해 비임상 독성시험을 통해 사람 대사체에 대한 노출자료를 얻어야 할 경우 대사체 농도의 측정이 특히 중요할 수 있다.

주석 10 독성동태 평가의 일부로서 대사체 측정은 대사체의 노출도 평가의 역할만 수행하고, 반응 가능성이 있는 중간대사체를 설명할 수는 없다는 것을 인지하여야 한다.

주석 11 투여방법에는 투여용량, 제형, 투여경로, 투여간격을 포함한다.

주석 12 각각의 시험동물 종에 대한 독성동태 자료를 포함하는 최초 반복투여 독성시험은 보통 14일 또는 그 이상 기간 동안의 시험을 의미한다.

주석 13 임상적용예정 투여경로와 투여경로가 다른 경우 또는 강제위삽관 투여와 사료혼합투여에 따른 시험물질의 노출을 비교하기 위한 추가시험이 요구되기도 한다.

주석 14 배·태자 콤팩트먼트로의 물질의 이행을 고려하는 것도 중요하나 실제로 태자의 노출은 별개의 시험에서 주로 평가되는 지표이며, “태반통과성”으로서 표시하므로 유의하여야 한다.

6. 참고문헌 (다른 ICH 가이드라인)

1. Code S 1C Carcinogenicity: Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals.
2. Code S 5A Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products.

독성동태시험 가이드라인 질의응답

- 마이크로샘플링 중심 -

서문

독성동태시험의 가이드라인 도입 이후, 분석법의 감도가 개선되어 마이크로샘플링 기법이 독성동태시험 평가에 널리 사용될 수 있게 되었다. 질의응답집에서는 독성동태시험에 마이크로샘플링 방식을 적용하기 전 고려해야 할 사항을 중점적으로 다루고, 동시수행 독성동태 평가에 있어서 마이크로샘플링의 유익성 및 일부 한계를 설명하고, 독성동태시험을 위한 여유동물군의 필요성을 줄여주거나 배제시키는 등 전반적으로 마이크로샘플링이 3R의 유익성(대체, 감소, 개선)에 기여하는 내용을 기술한다.

1. 개요 - 적용범위

1.1 (Q1) 마이크로샘플링의 정의는?

(A1) 이 질의응답집에서 마이크로샘플링이란 일반적으로 약물 및/또는 그 대사체의 농도를 측정하여 적절한 독성동태 지표를 산출하기 위한 시험에서 극소량의 혈액(일반적으로 50μL 이하)을 채취하는 방법이다. 마이크로샘플링 기법에 사용하는 적절한 생체시료로는 혈액과 혈액에서 얻은 혈장 또는 혈청이 있으며, 시료는 액체상태로 사용하거나 운반, 보관, 후속 분석을 위해 건조상태로 사용되기도 한다. 독성동태시험에서 마이크로샘플링은 설치류 및 비설치류 모두에서 사용될 수 있다. 혈액 이외의 생체시료를 이용한 마이크로샘플링은 이 질의응답집에서 다루지 않는다.

1.2 (Q2) 마이크로샘플링의 유익성/이점은?

(A2) 채혈량을 최소화하면 동물의 통증과 고통을 줄이고 설치류 및 비설치류의 동물 복지를 향상(개선)시킬 수 있다. 또한 동시수행 독성동태시험에서 독성동태 여유동물군의 설정이 필요하지 않게 되거나, 설치류의 경우 독성동태 여유동물군으로 필요한 동물 마리수를 줄일 수 있다(감소). 이 효과는 마우스에서 특히 두드러지게 나타나는데, 그 이유는 마우스의 경우 기존의 시료양을 사용하는 독성동태시험에서 시료양을 확보하기 위하여 독성동태 여유동물군으로 마리수를 많이 사용하는 것이 일반적이기 때문이다. 마이크로샘플링의 주요한 과학적 유익성은 안전성 자료와 약물 노출간의 관계를 동일 개체에서 직접 평가할 수 있다는 것이다.

2. 마이크로샘플링 적용에 관한 기본 원칙

2.1 (Q3) 마이크로샘플링을 이용할 수 있는 의약품과 안전성 연구에는 어떤 종류가 있나요?

(A3) 일반적으로 마이크로샘플링은 바이오의약품을 비롯하여 대부분 의약품에 적용할 수 있다.

그러나 측정법의 감도가 모든 형태의 분석대상물질에 대해서 소량의 시료에 적합한지는 사례별로 고려해야 한다.

마이크로샘플링은 단회투여 또는 반복투여 독성시험, 기타 독성시험(예: 발암성, 발육기 및 생식독성시험) 등 모든 유형의 독성시험에 사용할 수 있다. 마이크로샘플링을 적용하면 동 가이드라인에 기술된 대로 군을 대표하는 일부 동물에서 샘플링하는 것도 가능하다. 성체 동물에서 소량의 혈액을 채취할 경우 주요 수의임상병리학 또는 병리학적 지표에 영향을 미치지 않는다는 내용의 논문이 발표되었다. 그러나 약물 농도가 낮고 샘플 대부분 또는 전체가 정량한계 미만(Below the limit of quantification, BLQ) (예: 국소 또는 흡입 투여 후 노출)일 때는 마이크로샘플링 기법으로 보장하지 못한다. 한편 마이크로샘플링을 이용한 생체분석법이 기존의 시료량으로 했을 때와 동일한 최저 정량한계(Lower limit of Quantitation, LLOQ)인 경우는 시료 대부분 또는 전체가 정량한계미만(BLQ)일 때도 마이크로샘플링을 사용할 수 있다.

2.2 (Q4) 독성동태시험에 마이크로샘플링을 적용할 때 고려해야 할 사항은?

(A4) 마이크로샘플링을 시험기법으로 적합하게 채택하기 위해서는 샘플링에 대한 다른 접근 방식과 마찬가지로, 생체시료 분석방법을 개발하고, 그에 따른 분석결과의 신뢰성이 확보될 수 있도록 검증되어야 한다. 또는 GLP에 적합하여야 한다. 마이크로샘플링 방법을 구축하기 위해서는 LLOQ, 정확도, 정밀도, 시료보관 전 희석 시 생체시료의 영향 그리고 시료의 채취, 보관 및 처리 과정 전 기간동안 생물학적 생체시료 내에서 분석물질의 안정성 같은 분석학적 특성을 신중하게 평가해야 한다. 기존 방법을 이미 일부 시험에 사용했고 다른 시험에 마이크로샘플링 방법을 계획하는 경우, 정해진 동일한 생체시료에서 마이크로샘플링과 기존 방법 간에 노출 측정을 비교할 필요가 있을 수 있는데, 독성동태 시료의 처리 및 보관 등 조건이 상당히 다른 경우(예: 마이크로샘플링으로 건조 시료와 기존 방법의 액상 시료)에 특히 중요하다. 두 가지 방법 간의 비교는 적절한 농도 범위를 평가할 수 있게 해주는 AUC 및/또는 C_{max} 를 측정하고 그에 따른 매개변수를 비교함으로써 가능하다. 이 비교약물동태시험 필요한 경우에는 마이크로샘플링 절차를 포함하는 검증시험을 수행하기 전에 완료해야 한다. 비교를 위한 별도의 약물동태시험은 상황에 따라 적절한 과학적 근거를 제시하면 생략할 수도 있다(예: 같은 시료채취 부위에서 채취한 혈액, 혈장, 혈청을 시험하기 위해 유사한 분석 조건을 사용하는 경우가 있다).

이 비교과정에서 샘플링의 변동성을 확인하기 위해서는 몇 마리 동물에서 몇몇 시점에 마이크로샘플링 기법을 이용하여 반복 채혈한 이후 분석대상물질의 농도측정을 고려할 수 있다. 노출을 비교하기 위해 독성동태시험 및 임상시험에 같은 생체시료를 사용하는 것이 이상적이다. 서로 다른 시험에 서로 다른 생체시료를 사용하는 경우, 혈액학적 지표, 혈장 단백질 결합 비율, 약물의 전혈/혈장(또는 혈청) 비율과 같은 적절한 요인을 고려하여 생체시료 간의 약물 농도 관계를 분명하게 하여 서로 다른 생체시료를 사용한 각각의 측정에서 전신 노출을 적절하게 평가할 수 있도록 해야 한다.

2.3 (Q5) 마이크로샘플링에 사용되는 혈액 채취 유형은?

(A5) 모세관 또는 적절한 소형 채취 도구를 사용하여 꼬리 정맥, 복재 정맥 등에서 혈액을 채취할 수 있다. 채취한 혈액과 그 혈액에서 얻은 혈장 또는 혈청은 액상 또는 건조된 형태로

약물 농도를 측정하는 데 사용할 수 있다. 경우에 따라 액상 시료를 보관, 배송, 후속 분석하기 전에 적절한 부형제나 공매트릭스(blank matrices)로 희석할 수 있다. 건조시료로 사용할 수 있는데, 이 경우 일반적으로 시료를 셀룰로오스 기반 또는 다른 형태의 물질에 직접 넣은 다음 건조한다. 카드/장치 위에 있는 시료를 고정지름 만큼의 서브펀치 또는 시료 전체를 추출하여 분석할 수 있다. 최신의 지속적인 마이크로샘플링 기법의 발전으로 인해 정확한 양의 혈액을 채취할 수 있게 되어 별도의 용적 측정 없이 채취한 시료 전체를 분석에 사용할 수 있게 되었다. 또한, 새롭게 개발된 기술도 적절한 검증을 통해 고려할 수도 있다.

3. 안전성 평가에 미치는 영향

3.1 (Q6) 본 시험군 동물에서의 혈액 채취가 독성 자료와 동물복지에 미치는 영향을 평가하는 방법은?

(A6) 본 시험군의 동물에서 혈액 채취 시 혈액 채취가 동물의 생리적 상태에 미치는 영향을 고려하는 것이 중요하다. 고려해야 하는 주요 요인으로는 1) 정해진 기간에 얻을 수 있는 시료의 양과 개수, 2) 시험약의 특성(예: 적혈구, 항응고효과 또는 혈액학적 특성에 미치는 영향), 3) 시험제(예: 종, 나이, 체중, 총혈액량), 4) 채혈 부위가 있다. 혈액 채취를 자주 반복하면 혈액학적 지표와 같은 생리학적 자료에 영향을 줄 수 있으므로, 마이크로샘플링을 사용하더라도 시료채취 프로토콜을 적절히 설정해야 한다. 체중의 변화, 사료섭취, 혈액학적 지표(예: 적혈구수, 헤모글로빈 수치, 적혈구용적률값, 평균적혈구용적, 전해질, 총 단백질), 혈액 채취 부위에 미치는 영향(예: 조직 손상, 염증) 등 채혈과 관련된 실험동물의 의미 있는 자료들을 기록하는 것이 좋다. 특정 시험 조건에서, 이러한 지표들에 대하여 시험약 투여군과 동일한 수와 양의 시료를 채취한 대조군과 비교하는 것은 예상하는 효과가 시험약에 의한 것인지 절차와 관련이 있는지를 확인하는데 있어서 중요하다. 이전 시험에서 혈액을 자주 채취하여 시험약 관련 혈액학적 지표의 변화가 커질 수 있다고 나타났거나 시험약의 약리 작용으로 인해 그러한 효과가 유발될 수 있다고 의심되면, 마이크로샘플링 기법을 사용하더라도 독성동태 평가를 위해 여유동물군을 사용하는 것이 정당화될 수 있다. 또는 과학적으로 타당할 경우 간헐적 샘플링(sparse sampling)*을 마이크로샘플링과 함께 사용할 수도 있다.

* 독성동태시험에서 간헐적 샘플링은 일반적으로 특정 시점에 시험물질 투여군의 각 동물에서 약간의 혈액샘플을 채취하는 것과 관련 있다. 채혈 시점별로 다른 동물을 배정하여 시료를 얻도록 하는데, 종종 일부 반복채혈을 허용하기도 한다. 그리고 나서 시험물질의 농도-시간 반응에 관한 통계적 추론을 한다. 시험자는 적절한 시험 설계를 통해 샘플의 수와 혈액 채취량을 제한하여 동물의 건강상태에 영향을 주지 않으면서도 시험에서 통상적 독성동태적 목표를 달성할 수 있다.

4. 생체분석 방법 관련 문제

4.1 (Q7) 액체 또는 건조 샘플의 처리에 대한 생체분석 방법의 개발 및 검증 시 고려해야 할 중요한 사항은 무엇인가?

(A7) 마이크로샘플링 기법으로 얻은 시료를 분석할 때 '생체시료 분석법 밸리데이션 가이드라인'에서 규정하고 있는 분석 방법 검증 외에도 다음 사항을 고려해야 한다.

- 액체 샘플링의 경우, 1) 시료의 균질성 확보(예: 피펫팅), 2) 소량 취급 문제(예: 해당되는

경우, 보관 및 그에 따른 냉동/해동 과정 중 잠재적인 동결건조 효과), 3) 제한된 샘플 용량으로 인한 최저정량한계(LLOQ)의 잠재적 증가, 4) 작은 용기/모세관에 항응고제 추가에 따른 시료 희석효과 발생, 5) 채취 용기에 분석물질의 흡수 증가 가능성(예: 용적비 대비 표면적 증가), 6) 샘플의 적절한 보존 조건 유지, 7) 일부 방법에서 오염 위험 및 반복 샘플링의 어려움과 같은 문제를 고려해야 한다.

- 건조 샘플링 기법(예: 셀룰로스 또는 비-셀룰로스계 카드, 고분자 매트릭스 등에 점적(spotting)하는 경우, 약물 검출에 대한 적절하고 재현 가능한 회수율과 매트릭스 간섭을 최소화하는 방법을 선택하는 것이 중요하다. 건조된 스폿(spots)에서 서브편치로 시료를 취한다면 분석대상물질, 특히 저분자 의약품 검출의 경우 적혈구용적률 값에 따른 영향을 받지 않도록 하는 것이 중요한데, 적혈구용적률이 미치는 영향은 적혈구용적률값이 다른 각각의 혈액에 알고 있는 농도의 시험약을 일정량 첨가(spiking)하여 측정할 수 있다. 또한, 하나의 스폿에서 여러 개의 편치를 찍거나, 방사성 표지 등을 이용하여 분석물질의 농도를 평가함으로써 스폿의 균일성을 확인하는 것도 중요하다. 정확한 양의 혈액을 채취할 수 있는 채혈기구를 이용하여 혈액 전체를 분석하면 이 두 가지 문제를 최소화할 수 있다.

검체검증분석(ISR; Incurred sample reanalysis)은 ‘생체시료 분석법 밸리데이션 가이드라인’에 따라 실시해야 한다. ISR을 하고자 할 때는 ISR에 필요한 시료양 또는 반복시료(예: 스폿, 컨테이너, 팁)의 수를 충분히 확보할 수 있도록 주의를 기울여야 한다.

5. 부록: ICH S3A 가이드라인의 각 항목에 연결된 질의응답

ICH S3A 가이드라인	질의응답						
	1.1 (Q1)	1.2 (Q2)	2.1 (Q3)	2.2 (Q4)	2.2 (Q5)	3.1 (Q6)	4.1 (Q7)
1. 서론	1	1					
2. 독성동태시험의 목적 및 측정지표			2				
3. 일반적 고려사항	3.10	3.5		3.1 3.10	3.10	3.3 3.5	3.10
4. 분야별 독성시험에서의 독성동태시험 - 세부사항			4				
5. 주석	주 1	주 1					주 1
6. 참고문헌 (다른 ICH 가이드라인)							

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-1162-01	2021.10.	제정

“독성동태시험 가이드라인 및 질의응답집”

발 행 일 2021 년 10 월

발 행 인 서 경 원

편 집 위 원 장 박 윤 주

편 집 위 원 식품의약품안전평가원 의약품심사부 순환신경계약품과

발 행 처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 순환신경계약품과



【공익자 부조리 및 공익신고 안내】 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

- ▶ 부조리신고: 식약처 홈페이지 “국민소통> 국민신문고> 공직자 부조리 신고” 코너
- ▶ 공익 신고: 식약처 홈페이지 “국민소통> 신고센터> 부패, 공익신고 상담” 코너