

식품의약품안전처 공고 제2021- 250호

「의약품등의 독성시험기준」(식품의약품안전처고시 제2017-71호, 2017.8.30.)을 개정함에 있어, 그 개정이유와 주요내용을 미리 국민에게 알려 이에 대한 의견을 듣고자 「행정절차법」 제41조에 따라 다음과 같이 공고합니다.

2021년 7월 19일

식품의약품안전처장

의약품등의 독성시험기준 일부개정고시안 행정예고

1. 개정이유

의약품등의 안전성 평가를 위한 독성시험기준 중 면역독성, 발암성, 흡입독성시험 등에 관하여 경제협력개발기구(OECD)와 국제규제조화위원회(ICH)에서 공인한 최신 국제기준을 반영하고 운영상의 일부 미비점을 보완하여 안전한 의약품 시험환경을 조성하고 국민보건 향상에 이바지하고자 하는 것임

2. 주요내용

가. 종전에는 “무해용량”과 “무독성량”의 각 정의규정에 차이가 없고 “확실중독량” 또한 실제 정의와 일치하지 않는 운영상의 미비점이 있어 이를 정비하여 민원인들의 혼란을 방지함(안 제2조 개정)

나. 면역독성시험에 면역표현형 시험과 숙주저항능 시험을 추가하고 발암성시험에서는 한계용량을 추가하며 흡입독성시험에서는 노출농도, 노출방법과 시험방법 등을 수정하는 등 경제협력개발기구와 국제규제조화위원회의 가이드라인에 적합하도록 국제조화하여 개선된 시험기준 마련과 안전한 시험환경을 조성함(안 별표 1, 2, 6, 7, 10, 11, 12 개정)

3. 의견 제출

이 개정안에 대하여 의견이 있는 단체 또는 개인은 다음 사항을 기재한 의견서를 2021년 9월 17일까지 식품의약품안전처장(참조 : 의약품정책과)에게 제출하여 주시기 바랍니다.

가. 행정예고 사항에 대한 항목별 의견(찬·반 의견과 그 이유)

개 정(안)	수 정(안)	수 정 사 유

나. 성명(단체인 경우에는 단체명과 대표자 성명), 주소 및 전화번호

다. 의견제출 방법 : 전자우편, 우편 또는 팩스

1) 주소 : 28159, 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 오송보건의료행정타운 식품의약품안전처 의약품정책과

2) 팩스 : 043-719-2606

라. 기타 자세한 사항은 식품의약품안전처 의약품정책과(전화 : 043-719-2731)에 문의하여 주시기 바라며, 입안예고와 관련된 개정안은 식품의

약품안전처 홈페이지(<http://www.mfds.go.kr> → 법령·자료 → 입법/행정예고)에 게재하였으니 참고하시기 바랍니다.

식품의약품안전처 고시 제2021 - 000호

「약사법」 제31조, 제42조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제9조제4호의 규정에 따른 「의약품등의 독성시험기준」(식품의약품안전처 고시 제2021-000호, 2021.00.00.)을 다음과 같이 개정 고시합니다.

2021년 00월 00일

식품의약품안전처장

의약품등의 독성시험기준 일부개정고시안

의약품등의 독성시험기준 일부를 다음과 같이 개정한다.

제2조제13호 중 ““최대내성용량””을 ““최대내성용량(Maximum Tolerated Dose)””로 하고, 같은 조 제14호 중 ““무해용량””을 ““최대무작용량(No Observed Effect Level)””로, “시험동물에 어떠한 독성증상도 나타나지 않을 것으로 기대되는”을 “어떠한 영향도 나타나지 않는”으로 하며, 같은 조 제15호 중 ““확실중독량””을 ““최소독성용량(Lowest Observed Adverse Effect Level)””로, “명확하게 나타나”를 “나타나”로 하고, 같은 조 제16호 중 ““무독성량””을 ““최대무독성용량(No Observed Adverse Effect Level)””로 한다.

제5조의2를 다음과 같이 신설한다.

제5조의2(주석) ① 주석은 이 규정에서 사용하고 있는 시험기준 및 방법 등 용어에 대한 이해를 돕기 위한 구체적인 정보로서 [주]와 숫자를

결합하여 순서대로 기재한다.

② 이 규정에서 사용하는 주석의 내용은 별표 13과 같다.

별표 1 제1항제1호 중 “비설치류의 경우 반복투여독성시험”을 “반복투여독성시험”으로 하고, 같은 호 단서를 다음과 같이 한다.

다만, 백신을 비롯한 생물약품의 경우에는 타당한 근거가 있는 경우 (예를 들어 적절한 동물 종이 한 종류만 확인되었거나 한 종의 동물에서 생물학적 활성이 충분히 설명되는 경우) 1종의 적절한 동물을 사용하는 시험이 가능하며, 비설치류 동물을 사용하는 경우 토끼를 제외하는 것이 일반적이나 백신이나 피부 외용제 또는 타당한 근거가 제시되는 경우에는 토끼를 사용할 수 있다.

별표 1 제2항제1호 전단 중 “적어도 2개”를 “임상적용경로를 포함한 2개 이상”으로 하며, 같은 표 제4항제1호 중 “동시에 실시하는 것은 대체적으로 불가능하나, 필요한 경우 추후의 분석을 위해 혈장 시료를 채취하여 저장할 수도 있으며, 이 경우 채취된 생체시료에서의 분석물질에 대한 안정성 자료가 필요하다”를 “반드시 실시하여야 하는 것은 아니다”로 하고, 같은 호 단서를 다음과 같이 한다.

다만, 필요한 경우 추후의 분석을 위해 혈장 시료를 채취하여 저장할 수도 있으며, 이 경우 채취된 생체시료에서의 분석물질에 대한 안정성 자료가 필요하다.

별표 2 제1항 단서를 다음과 같이 한다.

다만, 백신을 비롯한 생물약품의 경우에는 타당한 근거가 있는 경우

(예를 들어 적절한 동물 종이 한 종류만 확인되었거나 한 종의 동물에서 생물학적 활성이 충분히 설명되는 경우) 1종의 적절한 동물을 사용하는 시험이 가능하며, 비설치류 동물을 사용하는 경우 토끼를 제외하는 것이 일반적이나 백신이나 피부 외용제 또는 타당한 근거가 제시되는 경우에는 토끼를 사용할 수 있다.

별표 2 제2항제3호 전단 중 “무해용량”을 “최대무작용량”으로 하며, 제4항제1호 중 “체중”을 “체중 및 체중변화량”으로, 같은 항 제2호 나목 (1) 중 “망상적혈구수 등”을 “망상적혈구수 등을 측정한다.”로, 같은 호 나목 (2) 중 “무기인 등”을 “무기인 등을 측정한다.”로 하고, 같은 항 제6호가목 “간장, 폐, 비장”은 “간장, 비장”으로, 같은 호 나목 “부속기”를 “부속기, 대동맥, 응고샘, 말초신경, 골격근”으로 하며, 같은 표 제4항제7호를 다음과 같이 한다.

7. 최소독성용량 및 최대무독성용량

별표 6 제1항제1호 각 목 외의 부분 중 “세포매개성 면역시험 및 체액성 면역시험에 대하여 각 1종 이상의 시험을 실시하며, 필요시 대식세포기능시험이나 자연살해세포 기능시험을 추가로”를 “다음 각 목의 시험을”로 하고, 같은 호에 마목 및 바목을 각각 다음과 같이 신설한다.

마. 면역표현형검사

항체를 이용한 백혈구 아형의 확인 또는 계수 시험

바. 숙주저항능 시험

(1) *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*,

Candida albicans 등 광범위한 병원체에 대한 숙주의 저항성 변화 확인 시험

(2) 마우스에서 B16F10 melanoma 등 종양 세포주에 대한 숙주의 저항성 변화 확인 시험

별표 7 제4항제4호 전단 중 “3개월에”를 “1개월에”로 한다.

별표 10 제1항제1호 중 “수”를 “수 있으며, 반복투여흡입독성시험의 적정용량 설정을 위하여 실시하는 예비시험을 단회투여흡입독성시험으로 인정할 수”로 하고, 같은 표 제2항제1호 각 목 외의 부분 중 “투여농도”를 “노출농도”로 하며, 같은 호에 가목부터 마목까지를 각각 삭제하고, “최소한 세 가지 이상의 농도를 사용하여 LC50값을 추정할 수 있도록 설정한다[주61].”를 신설하며, 같은 항 제3호 각 목 외의 부분 중 “투여”를 “노출”로 하며, 같은 호 나목 전단 중 “이때 챔버내의 공기유통”을 “환기유량”으로 하고, 같은 목 후단 중 “19%”를 “최소 19% 이상, 이산화탄소 농도는 1% 미만”으로, “습도”를 “상대습도”로 하며, 같은 호 다목 중 “챔버”를 “전신노출챔버”로 하고, 같은 목 중 “따로”를 “개별”로 하고, 같은 호 라목에 단서를 다음과 같이 신설한다.

다만, 정당한 사유가 있는 경우에는 투여시간을 조정할 수 있다.

별표 10 제3항제1호나목 후단 중 “부검하기 위해 냉동시키고”를 “즉시 부검하거나 필요시 냉장보관 후 부검하고”로 한다.

별표 11 제1항제1호를 다음과 같이 하고,

1. 원칙적으로 랫드를 사용하고 그 외의 사유가 있는 경우 포유동물 중

에서 선택하여 사용할 수 있다.

같은 표 제2항제1호 중 “투여농도”를 “노출농도”로 하며, 같은 호에 “최소한 세 가지 이상의 농도를 사용하고 가장 높은 농도는 시험기간 동안 LC10값 이하의 치사율을 일으키는 농도를 취하고 가장 낮은 농도는 전혀 독성증세를 나타내지 않으나 실제 사용농도 보다 높은 농도를 취한다.”를 “최소한 세 가지 이상의 농도를 사용하여 독성작용과 최대무독성용량을 추정할 수 있도록 설정한다[주61].”로 하고, 같은 항 제3호의 “투여”를 “노출”로 하고 같은 호 중 “하루”를 “일반적으로 하루”로, 같은 호 중 “5일으로써 90일간 투여를 원칙으로 하고”를 “5일 또는 7일으로써 90일간 투여하고”로 하고, 같은 호에 단서를 다음과 같이 신설한다.

다만, 정당한 사유가 있는 경우에는 투여기간을 조정할 수 있다.

이 규정에서 사용하는 주석의 내용을 별표 13으로 신설한다.

[주56]은 다음과 같이 한다.

각 시험항목은 원칙적으로 생체내(in vivo)시험으로 수행하여야 하고, T세포 의존성 항체 반응과 같은 면역기능시험을 우선적으로 수행하는 것이 권장된다. 동일한 목적의 다른 시험법도 실시 가능하고 해당 의약품의 특성과 임상 적용법 등에서 타당한 사유가 인정되면 본 시험의 생략이 가능하다.

[주57] 중 “최대량, 5) 기타 지표”를 “최대량, 5) 한계용량, 6) 기타 지표”로 한다.

[주61]를 다음과 같이 신설한다.

흡입독성시험에서의 최고용량은 이 기준에서 사용하고 있는 노출 농도 이외에도 최대투여가능용량, 최대내성용량 또는 ICH 기준에서 제시하고 있는 다

음과 같은 방법을 근거로 설정할 수 있다.

1. 전신작용 흡입제의 경우

가. AUC가 임상 전신 노출의 50배와 같거나 그 이상이 되는 용량

나. 폐에 침착될 것으로 계산된 용량의 10배 이상이 되는 용량

2. 국소작용 흡입제의 경우

가. 임상적으로 폐에 침착될 것으로 계산된 용량의 50배 이상의 폐침착을 나타낼 것으로 예상 되는 용량

나. 사람에서 임상용량으로 복용하였을 때 산출된 AUC의 10배 이상의 용량

부 칙

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(경과조치) 이 고시 시행 당시 이미 진행 중이거나 완료된 독성시험에 대하여는 개정규정에도 불구하고 종전의 규정을 적용할 수 있다.

신 · 구조문대비표

현 행	개 정 안
<p>제2조(정의) 이 고시에서 사용되는 용어의 정의는 다음과 같다.</p> <p>1. ~ 12. (생략)</p> <p>13. “<u>최대내성용량</u>”이라 함은 시험물질을 시험동물에 투여하였을 때 대조군에 비하여 10 이내의 체중증가 억제 또는 상승을 나타내면서 사망에 영향을 미치지 않는 독성증상이 나타날 것으로 기대되는 최소용량을 말한다.</p> <p>14. “<u>무해용량</u>”이라 함은 시험물질을 시험동물에 투여하였을 때 <u>시험동물에 어떠한 독성증상도 나타나지 않을 것으로 기대되는 최대용량</u>을 말한다.</p> <p>15. “<u>확실중독량</u>”이라 함은 시험물질을 시험동물에 투여하였을 때 독성이 <u>명확하게 나타나</u>는 최소용량을 말한다.</p> <p>16. “<u>무독성량</u>”이라 함은 시험물질을 시험동물에 투여하였을 때 독성이 나타나지 않는</p>	<p>제2조(정의) ----- -----.</p> <p>1. ~ 12. (현행과 같음)</p> <p>13. “<u>최대내성용량(Maximum Tolerated Dose)</u>”----- ----- ----- ----- ----- -----.</p> <p>14. “<u>최대무작용량(No Observed Effect Level)</u>”----- --- <u>어떠한 영향도 나타나지 않는</u> ----- ----- --.</p> <p>15. “<u>최소독성용량(Lowest Observed Adverse Effect Level)</u>”----- <u>나타나</u> ----- --.</p> <p>16. “<u>최대무독성용량(No Observed Adverse Effect Level)</u>”-</p>

최대용량을 말한다.

17. (생략)

<신설>

-----.

17. (현행과 같음)

제5조의2(주석) ① 주석은 이 규정에서 사용하고 있는 시험기준 및 방법 등 용어에 대한 이해를 돕기 위한 구체적인 정보로서 [주]와 숫자를 결합하여 순서대로 기재한다.
② 이 규정에서 사용하는 주석의 내용은 별표 13과 같다.

붙임. 동 고시 '별표' 변경대비표

현행	개정안
<p>적용경로가 정맥인 경우에는 정맥투여로만 시험해도 무방하다.). 경구투여는 원칙적으로 강제투여로 하고, 통상 투여 전 일정시간 동물을 절식시킨다.</p>	<p>----- ----- -----.</p>
<p>2. ~ 3. (생략)</p>	<p>2. ~ 3. (현행과 같음)</p>
<p>④ 독성동태시험 단회투여독성시험 중 독성동태시험은 다음 각호와 같이 적용할 수 있다. 1. 단회투여독성시험은 대개 생체분석 방법이 개발되기 전인 개발 초기에 수행되므로, 단회투여독성시험에서 독성동태 시험을 <u>동시에 실시하는 것은 대체적으로 불가능하나, 필요한 경우 추후의 분석을 위해 혈장 시료를 채취하여 저장할 수도 있으며, 이 경우 채취된 생체시료에서의 분석물질에 대한 안정성 자료가 필요하다.</u></p>	<p>④ 독성동태시험 ----- -----. 1. ----- ----- ----- <u>반드시 실시하여야 하는 것은 아니다. 다만, 필요한 경우 추후의 분석을 위해 혈장 시료를 채취하여 저장할 수도 있으며, 이 경우 채취된 생체시료에서의 분석물질에 대한 안정성 자료가 필요하다.</u></p>
<p>2. ~ 3. (생략)</p>	<p>2. ~ 3. (현행과 같음)</p>
<p>[별표 2] 반복투여독성시험</p>	
<p>① 시험동물은 2종 이상을 사용하여야 하며, 그 중 1종은 설치</p>	<p>① -----</p>

현행	개정안
<p>류로서 1군에 암·수 각각 10마리 이상으로, 하고 1종은 토끼를 제외한 비설치류로 <u>하고</u> 암·수 각각 3마리 이상으로 한다. <후단 신설> 다만, <u>중간도살 및 회복성시험을 수행하는 경우 필요한 수를 추가한다.</u></p>	<p>----- ----- <u>하고</u> ----- ----. <u>이 경우, 중간도살 및 회복성시험을 수행하는 경우 필요한 수를 추가한다. 다만, 백신을 비롯한 생물약품의 경우에는 타당한 근거가 있는 경우(예를 들어 적절한 동물 종이란 종류만 확인되었거나 한 종의 동물에서 생물학적 활성이 충분히 설명되는 경우) 1종의 적절한 동물을 사용하는 시험이 가능하며, 비설치류 동물을 사용하는 경우 토끼를 제외하는 것이 일반적이나 백신이나 피부 외용제 또는 타당한 근거가 제시되는 경우에는 토끼를 사용할 수 있다.</u></p>
<p>② 시험방법</p>	<p>② -----</p>
<p>1. ~ 2. (생략)</p>	<p>1. ~ 2. (현행과 같음)</p>
<p>3. 용량단계는 적어도 3단계의 시험물질 투여군으로 하고, 최대내성용량 및 무해용량 등을 포함하여 용량반응관계가 나타날 수 있도록 설정한다. 대조군은 음성대조군과 필요에 따라 비투여대조군, 양성대조군을 둔다.</p>	<p>3. ----- ----- <u>최대무작용량</u> ----- ----- -----.</p>

현행	개정안
4. (생략)	4. (현행과 같음)
③ (생략)	③ (현행과 같음)
<p>④ 반복투여독성시험의 시험결과에는 다음 각 호의 사항이 포함되어야 한다.</p> <p>1. 일반증상, <u>체중</u>, 사료섭취량, 물섭취량</p> <p>모든 시험동물에 대하여 일반증상을 매일 관찰하고, 정기적으로 체중 및 사료섭취량을 측정하며, 필요한 경우 물섭취량을 측정한다. 측정빈도는 다음 각목과 같이 정한다.</p>	<p>④ ----- -----.</p> <p>1. -----, <u>체중 및 체중변화량</u>, ----- ----- ----- -----.</p>
가. ~ 다. (생략)	가. ~ 다. (현행과 같음)
<p>2. (생략)</p> <p>가. (생략)</p>	<p>2. (현행과 같음)</p> <p>가. (현행과 같음)</p>
<p>나. 혈액검사는 혈액학적검사 및 혈액생화학적 검사 항목 중 가능한 한 많은 항목에 대하여 실시하고 그 검사항목은 다음과 같다. 다만, 검사항목은 시험물질의 특성에 따라 적절한 항목을 선정하되, 국제적으로 널리 사용되는 항목과 검사방법을 고려하여 선정한다.</p>	<p>나. ----- ----- ----- ----- -----.</p>

현 행	개 정 안
<p>(1) 혈액학적 검사는 적혈구수, 백혈구수, 혈소판수, 혈색소량, 헤마토크리트치, 백혈구백분율, 혈액응고시간, 망상적혈구수 등</p> <p>(2) 혈액생화학적 검사는 혈청(혈장)단백, 알부민, A/G비, 혈당, 콜레스테롤, 트리글리세라이드, 빌리루빈, 요소질소, 크레아티닌, 트랜스아미나제(AST, ALT), 알칼리포스파타제, 염소, 칼슘, 칼륨, 무기인 등</p>	<p>(1) ----- ----- ----- <u>등을 측정한다.</u></p> <p>(2) ----- ----- ----- <u>등을 측정한다.</u></p>
<p>3. ~ 5. (생 략)</p>	<p>3. ~ 5. (현행과 같음)</p>
<p>6. 병리조직학적 검사</p> <p>가. 생존 및 사망한 모든 동물의 장기무게를 측정한다. 원칙적으로 무게를 측정하여야 할 장기는 심장, <u>간장</u>, <u>폐</u>, <u>비장</u>, 신장, 부신, 전립샘(선), 고환, 난소, 뇌 및 뇌하수체이고, <u>폐</u>, <u>침샘</u>(타액선), <u>가슴샘</u>(흉선), <u>갑상샘</u>(선), <u>정낭</u>, 자궁에 대하여도 측정할 수 있다.</p>	<p>6. -----</p> <p>가. ----- ----- <u>간장</u>, <u>비장</u>, ----- -----.</p>
<p>나. 설치류는 고용량군 및 대조군에 대하여, 비설치류는 모든 시험동물군에 대하여 병리조직학적 검사를 실시한다. 다만, 설치류에서 육안소견 상 용량에 따른 변화가 인정되</p>	<p>나. ----- ----- -----</p>

현 행	개 정 안
<p>거나 고용량군에서 관찰소견 상 필요하다 고 인정되는 경우 기타 용량군의 해당 장기·조직에 대하여 병리조직학적 검사를 실시하되, 육안소견 등의 판단에 의해 적절히 삭감 또는 추가할 수도 있다. 원칙적으로 병리조직학적 검사를 하여야 할 장기조직은 다음과 같다. 피부, 젓샘(유선), 림프절, 침샘(타액선), 골 및 골수(홍골, 대퇴골), 가슴샘(흉선), 기관, 폐 및 기관지, 심장, 갑상샘(선) 및 부갑상샘(선), 혀, 식도, 위, 소장, 대장, 간장 및 담낭, 췌장, 비장, 신장, 부신, 방광, 정낭, 전립샘(선), 고환, 부고환, 난소, 자궁, 질, 뇌, 뇌하수체, 척수, 안구 및 그 부속기, 기타 육안적 병변이 관찰된 장기·조직 등.</p>	<p>----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- 부속기, 대동맥, 응고샘, 말초신경, 골격근, -----.</p>
<p>2. ~ 6. (생 략) 7. <u>확실중독량 및 무독성량</u> 8. ~ 9. (생 략)</p>	<p>2. ~ 6. (현행과 같음) 7. <u>최소독성용량 및 최대무독성용량</u> 8. ~ 9. (현행과 같음)</p>
<p>⑤ (생 략)</p>	<p>⑤ (현행과 같음)</p>
<p>[별표 6] 면역독성시험</p>	
<p>① 시험종류</p>	<p>① 시험종류</p>

현행	개정안
<p>1. 면역독성시험은 반복투여독성시험 등의 결과 면역기능 및 면역장기의 이상이 의심될 경우[주55] 세포매개성 면역시험 및 체액성 면역시험에 대하여 각 1종 이상의 시험을 실시하며, 필요시 대식세포기능시험이나 자연살해세포 기능시험을 추가로 실시할 수 있다[주56].</p>	<p>1. ----- ----- 다음 각 목의 시험을 ----- -.</p>
<p>가. ~ 라. (생략)</p>	<p>가. ~ 라. (현행과 같음)</p>
<p><신설></p>	<p>마. 면역표현형검사 항체를 이용한 백혈구 아형의 확인 또는 계수 시험</p>
<p><신설></p>	<p>바. 숙주저항능 시험 (1) <u>Listeria monocytogenes, Streptococcus pneumonia, Candida albicans</u> 등 광범위한 병원체에 대한 숙주의 저항성 변화 확인 시험 (2) <u>마우스에서 B16F10 melanoma</u> 등 종양 세포주에 대한 숙주의 저항성 변화 확인 시험</p>
<p>[별표 7] 발암성시험</p>	
<p>① ~ ③ (생략)</p>	<p>① ~ ③ (현행과 같음)</p>

현 행	개 정 안
<p>④ 용량단계</p> <p>암·수 각각에 대하여 3단계 이상의 시험군을 설정하고 별도로 대조군을 둔다. 동물 수는 암·수 각각에 대하여 1군당 50마리 이상으로 하며, 발암성시험의 용량단계는 다음 각 호와 같다[주57].</p> <p>1. ~ 3. (생 략)</p> <p>4. 시험물질을 사료 또는 물에 혼합 투여하는 경우에는 투여 기간 중 개별 또는 군당 사료섭취량 또는 물섭취량을 측정하여 시험물질 섭취량을 산출하며, 그 측정간격은 투여 개시 후 3개월간은 주 1회 이상, 그 후는 <u>3개월에 1회 이상</u>으로 하는 것이 바람직하다. 또한 시험개시전 및 시험 중에 시험물질의 순도, 안정성 및 불순물을 정성적 또는 정량적으로 분석한다.</p> <p>5. (생 략)</p>	<p>④ 용량단계</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----.</p> <p>1. ~ 3. (현행과 같음)</p> <p>4. -----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>----- <u>1개월</u> -----</p> <p>-----</p> <p>-----.</p> <p>5. (현행과 같음)</p>
<p>⑤ ~ ⑦ (생 략)</p>	<p>⑤ ~ ⑦ (현행과 같음)</p>

현행	개정안
[별표 10] 단회투여흡입독성시험	
<p>① 시험동물</p> <p>1. 원칙적으로 랫드를 사용하고 그 외의 사유가 있는 경우 포유동물 중에서 선택하여 사용할 수 있다.</p> <p>2. (생략)</p>	<p>① -----</p> <p>1. ----- 수 있으며, 반복투여흡입독성시험의 적정용량 설정을 위하여 실시하는 예비시험을 단회투여흡입독성시험으로 인정할 수 ----.</p> <p>2. (현행과 같음)</p>
<p>② 시험방법</p> <p>1. 시험물질의 투여농도</p> <p>가. 최소한 세 가지 이상의 농도를 사용하고,</p> <p>나. 사용할 각 농도는 예비시험을 통하여 결정하거나</p> <p>다. 가장 높은 농도는 LC50값보다는 높지만 100% 치사율을 발휘하지 않는 농도를 취하고</p> <p>라. 중간농도는 LC50값 부근,</p> <p>마. 가장 낮은 농도는 LC50값 보다 낮고 전혀 치사를 가져오지 않는 농도보다는 높은 농도를 취한다.</p> <p>2. (생략)</p>	<p>② -----</p> <p>1. ----- 노출----- 최소한 세 가지 이상의 농도를 사용하고 LC50값을 추정할 수 있도록 설정한다.[주61]</p> <p>2. (현행과 같음)</p>

현행	개정안
<p>3. 시험물질 투여 방법</p> <p>가. (생략)</p> <p>나. 선정된 농도의 시험물질을 공기와 섞어 챔버안에 주입시키고, 이때 챔버내의 공기유통은 시간당 12~15회 정도가 되도록 공기주입 속도를 조절한다. 또한 산소의 비율은 19%, 온도는 22±3°C, 습도는 30-70%로 유지하여야 한다.</p> <p>다. 동물을 챔버에 넣어 시험하는 경우 한 마리씩 따로 사육 케이지에 넣어 시험하는 것이 적합하며, 동물이 차지하는 공간은 챔버전체 공간의 5%이내가 되어야 한다.</p> <p>라. 투여시간은 챔버안의 시험물질 농도가 균일하게 된 후 4~6시간으로 단회 투여한다. <단서 신설></p> <p>마. (생략)</p>	<p>3. ----- 노출 -----</p> <p>가. (현행과 같음)</p> <p>나. ----- -----, 환기유량은----- ----- 최소 19% 이상, 이산화탄소 농도는 1% 미만, ----- 상대습도-----.</p> <p>다. -----전신노출챔버----- ----- 개별 ----- -----.</p> <p>라. ----- 다만, <u>정당한 사유가 있는 경우에는 투여시간을 조정할 수 있다.</u></p> <p>마. (현행과 같음)</p>
<p>③ 관찰</p> <p>1. 관찰기간</p> <p>14일로 하고 동물을 사육하면서 다음과 같은 시험 및 관찰을 한다.</p> <p>가. (생략)</p> <p>나. 일반적 독성증세로서 피부, 모피, 안구, 점막, 호흡기계,</p>	<p>③ -----</p> <p>1. ----- ----- -----.</p> <p>가. (현행과 같음)</p> <p>나. -----</p>

현행	개정안
<p>순환계, 자율신경계 및 중추신경계, 운동 및 행동양식, 진전, 경련, 타액분비, 설사, 기면, 수면과 혼수상태 등을 사육상자 옆에서 매일 관찰한다. 증세가 나타날 경우 증세, 발병시간, 정도, 지속시간을 기록한다. 관찰기간 중 사망한 동물은 부검하기 위해 냉동시키고, 쇠약한 동물은 따로 격리한다.</p> <p>다. (생략)</p> <p>2. (생략)</p>	<p>----- ----- ----- -----</p> <p>즉시 부검하거나 필요한 경우 냉장보관 후 부검하고, -----.</p> <p>다. (현행과 같음)</p> <p>2. (현행과 같음)</p>
[별표 11] 반복투여흡입독성시험	
<p>① 시험동물</p> <p>1. <u>마우스, 랫드, 기니픽, 토끼, 개 중 1종 이상으로 한다.</u></p> <p>2. (생략)</p>	<p>① 시험동물</p> <p>1. <u>원칙적으로 랫드를 사용하고 그 외의 사유가 있는 경우 포유동물 중에서 선택하여 사용할 수 있다.</u></p> <p>2. (현행과 같음)</p>
<p>② 시험방법</p> <p>1. 시험물질의 투여농도</p> <p><u>최소한 세 가지 이상의 농도를 사용하고 가장 높은 농도는 시험기간동안 LC10값 이하의 치사율을 일으키는 농도를 취하고 가장 낮은 농도는 전혀 독성증세를 나타내지 않으나</u></p>	<p>② 시험방법</p> <p>1. ----- 노출-----</p> <p><u>최소한 세 가지 이상의 농도를 사용하여 독성작용과 최대무독성용량을 추정할 수 있도록 설정한다[주61].</u></p>

현 행	개 정 안
<p><u>실제 사용농도 보다 높은 농도를 취한다.</u></p> <p>2. (생 략)</p> <p>3. 시험물질 투여방법</p> <p>단회투여흡입독성시험과 동일하며 시험기간은 <u>하루 6시간씩 주당 5일로써 90일간 투여를 원칙으로 하고 시험목적에 따라 2주간 또는 28일간 투여로 할 수도 있다. <단서 신설></u></p>	<p>2. (현행과 같음)</p> <p>3. ----- <u>노출</u>-----</p> <p>----- <u>일반적으로 하루 ----- 5일 또는 7일로써 90일간 투여하고 -----</u></p> <p>----- <u>. 다만, 정당한 사유가 있는 경우에는 투여기간을 조정할 수 있다.</u></p>
<p>③ (생 략)</p>	<p>③ (현행과 같음)</p>
<p><u><신 설></u></p>	<p>[별표 13] 주석</p>
<p>[주1] ~ [주55] (생 략)</p>	<p>[주1] ~ [주55] (현행과 같음)</p>
<p>[주56]</p> <p><u>각 시험항목은 원칙적으로 생체내(in vivo)시험으로 수행하여야 하고, 동일한 목적의 다른 시험법이 실시 가능한 경우에는 다른 시험법의 적용도 가능하며, 해당 의약품의 특성과 임상적용법 등에서 타당한 사유가 인정되면 본 시험의 생략이 가능하다.</u></p>	<p>[주56]</p> <p><u>각 시험항목은 원칙적으로 생체내(in vivo)시험으로 수행하여야 하고, T세포 의존성 항체 반응과 같은 면역기능시험을 우선적으로 수행하는 것이 권장된다. 동일한 목적의 다른 시험법도 실시 가능하고 해당 의약품의 특성과 임상적용법 등에서 타당한 사유가 인정되면 본 시험의 생략이 가능하다.</u></p>

현 행	개 정 안
<p>[주57]</p> <p>발암성시험에서의 최고용량은 이 기준에서 사용하고 있는 최대내성용량 외에도 ICH 기준에서 제시하고 있는 다음과 같은 방법을 근거로 설정할 수 있다 ; 1) 약물동태학적 지표 : 설치류에서 시험물질 또는 대사체의 AUC가 사람혈장 중 AUC의 2.5배가 되는 용량, 2) 약동력학적 작용 : 선택한 용량 이상에서 나타날 수 있는 약동력학적 반응과 동일한 반응이 나타나고, 시험의 신뢰성을 방해하는 생리적 또는 항상성의 장애를 일으키지 않는 용량, 3) 흡수가 포화되는 양 : 전신이용률시험에서 측정된 흡수의 포화량, 4) 투여가능 최대량, 5) 기타 지표 : ICH 기준에서 특별히 정의하지 않은 기타 지표.</p>	<p>[주57]</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----, 5) 한계용량, 6) 기타 지표 -----</p> <p>-----.</p>
<p>[주58] ~ [주60] (생략)</p>	<p>[주58] ~ [주60] (생략)</p>
<p><신설></p>	<p>[주61]</p> <p><u>흡입독성시험에서의 최고용량은 이 기준에서 사용하고 있는 노출 농도 이외에도 최대투여가능용량, 최대내성용량 또는 ICH 기준에서 제시하고 있는 다음과 같은 방법을 근거로 설정할 수 있다.</u></p> <p>1. 전신작용 흡입제의 경우</p>

현행	개정안
	<p>가. <u>AUC가 임상 전신 노출의 50배와 같거나 그 이상이 되는 용량</u></p> <p>나. <u>폐에 침착될 것으로 계산된 용량의 10배 이상이 되는 용량</u></p> <p>2. 국소작용 흡입제의 경우</p> <p>가. <u>임상적으로 폐에 침착될 것으로 계산된 용량의 50배 이상의 폐침착을 나타낼 것으로 예상 되는 용량</u></p> <p>나. <u>사람에서 임상용량으로 복용하였을 때 산출된 AUC의 10배 이상의 용량</u></p>