

등록번호

안내서-1317-01

청렴<sup>한</sup>세상

# 나노물질 함유 의약품 개발 시 일반적 고려사항 [민원인 안내서]

2023. 11. 17.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 순환신경계약품과

## 지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

나노물질 함유 의약품 개발 시 일반적 고려사항

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·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"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 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 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.  2023   년   11   월   17   일  <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;">                         담당자                          확 인(부서장)                     </div> <div style="text-align: center;">                         조   혜   영                          오   호   정                     </div> </div>		

이 안내서는 나노물질을 함유하는 의약품 개발 시 고려사항에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2023년 11월 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 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 순환신경계약품과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3004, 3018

팩스번호: 043-719-3000

## 제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-1317-01	2023.11.17.	제정

# 목 차

<b>1. 서론</b>	<b>1</b>
1.1 목적 및 배경	1
1.2 적용 범위	1
1.3 용어 정의	3
<b>2. 위해성 기반 체계: 나노물질 함유 제품의 잠재적 위해 요인</b>	<b>5</b>
<b>3. 품질 고려사항</b>	<b>7</b>
3.1 의약품에 포함된 나노물질 설명	7
3.2 나노물질의 품질 특성 및 구조 특성분석	8
3.3 나노물질의 물리화학적 특성분석 방법	9
3.4 품질 시험을 위한 용출/in vitro 약물 방출 시험법	11
3.5 제조공정 및 공정 중 관리	12
3.6 첨가제	13
3.7 안정성	14
3.8 시판 후 제조 및 품질관리(chemistry, manufacturing and controls) 변경	15
<b>4. 비임상시험 고려사항</b>	<b>16</b>
4.1 흡수, 분포, 대사, 배설(ADME)	16
4.2 특정 투여경로에서의 위해성	16
4.3 대표적인 나노물질의 시험	18
4.4 나노물질 미함유 의약품에서 나노물질 함유 의약품으로 개발 시 독성시험	18
<b>5. 임상시험 고려사항</b>	<b>19</b>
5.1 신규 의약품 품목허가 신청	19
5.2 제네릭의약품 품목허가 신청	22
5.3 동등생물의약품 품목허가 신청	25
5.4 생체시료 분석법	25
5.5 사람 생체시료를 이용한 in vitro 시험	25
5.6 면역원성	26
<b>6. 환경 영향 고려사항</b>	<b>27</b>
<b>7. 참고문헌</b>	<b>28</b>

# 나노물질 함유 의약품 개발 시 일반적 고려사항

## 1. 서론

### 1.1 목적 및 배경

나노기술은 의약품에 광범위하게 사용될 수 있으며 주성분 또는 주성분이 적재된 운반체를 포함하여 비활성 성분으로서 다양한 기능을 수행하는 의약품 제조에 사용될 수 있다. 이러한 물질을 함유하면 해당 물질을 함유하지 않은 제품의 특성과는 다른 제품 특성이 나타날 수 있으므로 특별한 검토가 필요할 수 있다. 본 가이드라인은 나노물질을 함유하는 의약품 개발에 관한 고려사항을 제시하기 위하여 마련되었다.

식품의약품안전처에서는 나노물질을 함유하거나 나노기술을 사용하는 모든 제품을 본질적으로 유익하거나 또는 유해한 것으로 단정적으로 판단하지는 않는다. 대신 모든 제품(나노기술-유래 등)에 대하여 해당 제품의 특성, 사용 시의 안전성 및 유효성을 고려하고 있다.

나노물질에 대한 지식과 경험이 증가함에 따라 필요시 추가 가이드라인을 제공할 수 있다.

### 1.2 적용 범위

본 가이드라인에서는 나노물질이 최종 완제의약품에 존재하는 의약품(생물의약품 포함) 개발에 관한 고려사항을 제공하며, 해당 의약품을 개발하는 경우의 일반적 권고사항을 포함한다.

본 가이드라인에서

- “의약품”이라는 용어는 별도로 명시하지 않는 한, 생물의약품을 포함한 인체용 의약품 또는 완제의약품을 의미한다. 또한 복합제품의 의약품 또는 생물학적 구성성분을 포함한다.

- “나노기술”, “나노물질”, “나노크기”, 또는 기타 관련 용어에 대해 규제적으로 정의하고 있지는 않으나 심사 시 나노기술 적용 여부를 고려할 경우, 다음을 확인할 예정이다.

(1) 물질 또는 최종 제품이 나노크기 범위(약 1 ~ 100 nm)에서 적어도 하나의 외부 크기(dimension), 또는 내부 또는 표면 구조를 갖도록 설계되었는지 여부

또한 물질 또는 최종 제품은 안전성, 유효성, 성능(performance), 품질, 환경 영향 고려사항, 또는 제품의 규제 상태 등의 평가와 관련하여 약 1 nm에서 100 nm의 나노크기 범위 밖의 크기에서 기인할 수 있는 관련 특성이나 현상을 보일 수 있기 때문에 다음에 관해서도 확인할 예정이다.

(2) 물질 또는 최종 제품이 최대 1,000 nm의 나노크기 범위를 벗어나더라도 해당 크기에서 기인할 수 있는 물리적 또는 화학적 또는 생물학적 효과 등을 포함한 특성 또는 현상을 나타내도록 제조되었는지 여부

이러한 고려사항은 본 가이드라인의 범위에 해당하는 의약품에 적용된다. 본 가이드라인은 인체용 의약품(즉, 완제의약품)의 제조 및 평가를 다루는 것으로 주성분 및 첨가제와 같은 의약품 구성성분의 제조는 포함하지 않는다. 본 가이드라인의 권고사항은 의약품에서 나노물질 구성성분의 특성분석(characterization), 관리, 시험 및 적격성 평가(qualification)에 관한 것이다.

본 가이드라인에서 “나노물질”이라는 용어는 일반적으로 위의 (1) 또는 (2)에 해당하는 물질을 지칭한다.

- 본 가이드라인에서 “신청”이라 함은 따로 명시하지 않는 한, 임상시험계획승인신청(IND), 품목허가 신청, 원료의약품 등록(DMF)을 포함한다.

본 가이드라인은 1 ~ 100 nm 사이의 크기를 갖거나 1,000 nm까지 크기-의존적 특성 또는 현상을 나타내도록 의도적으로 조작된(manipulated) 물질이 제품에 존재하지 않는 한, 최대 1,000 nm 범위의 입자 크기에서 자연적으로 나타나는 단백질, 세포, 바이러스, 핵산, 또는 다른 생물학적 물질로 구성된 생물의약품(예: 유전자치료제, 백신 등)에는 적용되지 않는다.

본 가이드라인은 나노물질 함유 의약품 개발을 위한 일반적인 원칙과 고려사항을 제시한다.

제품 개발 및 생산 전반에 걸쳐 품질, 비임상 및 임상시험에 대한 고려사항을 다룬다. 또한 나노물질이 최종 완제의약품에 존재하는 나노물질 함유 제품 개발을 위한 권고사항을 포함한다.

본 가이드라인은 의약품에 사용될 수 있는 나노물질의 종류를 제한하거나 구분하지 않는다. 오히려 안전성, 유효성, 성능 및 품질과 관련된 추가적인 평가를 보증할 수 있는 구체적인 물리화학적 성질을 제시하기 위하여 의도적이고 목적이 있는 조작과 크기 관리에 초점을 맞추고 있다.

본 가이드라인은 의약품과 관련한 다른 가이드라인에 대한 추가 지침으로서 나노물질 함유 의약품 개발 시 참고자료로 활용되며, 나노물질 함유 의약품의 안전성, 유효성, 환경 영향 고려사항, 규제 상태 등에 대한 사항은 사례별로 검토될 수 있다.

### 1.3 용어 정의

아래에 주어진 정의는 본 가이드라인에 사용되는 용어에 적용된다.

- 나노결정(nanocrystals) : 원자, 이온, 또는 분자의 주기적인 격자로 형성된 고체 나노물질. 일반적으로 직접 결정화(bottom-up) 또는 벌크 물질(top-down)을 갈아 만듦
- 나노물질(nanomaterial) : 본 가이드라인의 1.2항에 명시한 물질을 지칭
- 나노물질-관련 약물(nanomaterial-associated drug) : 나노물질로 포획(trapped), 결합(bound), 캡슐화(encapsulated), 또는 조합된(associated) 약물
- 나노입자(nanoparticle) : 나노크기 범위의 모든 3차원 입자
- 나노크기(nanoscale) : 일반적으로 약 1 ~ 100 nm 크기 범위 내
- 덴드리머(dendrimer) : 일반적으로 코어(core)를 중심으로 대칭적인 구조를 형성하며 종종 구형의 3차원 형태를 갖는 공통 코어로부터 뻗어 나오는 반복적인 나뭇가지 모양의 분자
- 리포솜(liposomes) : 중심 수성 구획을 둘러싼 인지질 같은 양친매성 분자에 의해 형성된 수성 구획에 의해 분리된 단일 이중층 및/또는 동심원 계열의 다중 이중층으로 구성된 미세소포. 리포솜제제에서 주성분은 리포솜에 포함되어 있음



- 미셀(micelles) : 형성된 용액에서 분자 또는 이온과 평형 상태로 존재하는 콜로이드 차원의 입자
- 비활성 성분(inactive ingredient) : 주성분 이외의 성분
- 운반체(carrier) : 약물이 포획, 결합, 캡슐화, 또는 조합되어 있는 물질로, 운반체로부터 약물이 방출됨
- 유리 약물(free drug) : 운반체에서 방출되었거나, 나노물질 또는 운반체에 포획, 결합, 캡슐화, 또는 조합되지 않은 약물
- 응집체(agglomerate) : 결과적인 외부 표면적이 개별 성분의 표면적의 합과 유사한, 약하게 결합된 입자들 또는 집합체(aggregates) 또는 둘의 혼합물의 집합
- 중요품질특성(critical quality attribute, CQA) : 원하는 제품 품질을 보장하기 위해 적절한 한계, 범위, 또는 분포 내에 있어야 하는 물리적, 화학적, 생물학적, 또는 미생물학적 특성. CQA는 일반적으로 원료의약품(및 중간체), 완제의약품(및 공정 중 물질) 및 첨가제와 관련이 있음
- 집합체(aggregate) : 결과적인 외부 표면적이 개별 성분의 계산된 표면적의 합보다 현저히 작을 수 있는, 강하게 결합되거나 융합된 입자들로 구성된 입자
- 첨가제(excipient) : 의약품에 의도적으로 포함되어 있지만 의도된 용량에서 치료, 예방, 또는 진단적 효과를 나타내지 않도록 한 비활성 성분(예: 주성분의 흡수 향상 또는 방출 조절)
- 치료 성분(therapeutic moiety) : 주성분/원료의약품의 기능적 또는 임상적으로 중요한 전체 또는 일부분
- 코어-셸(core-shell) : 입자 코어(내부 물질)가 셸(외부 물질)로 둘러싸인 나노입자 구조의 일종
- 콜로이드(colloids) : 분산된 상의 선형(linear) 크기가 1 ~ 1,000 nm 범위 내에 있는 한 상(분산 상)이 다른 상(연속 상) 전체에 분포된 분산 시스템

## 2. 위해성 기반 체계: 나노물질 함유 제품의 잠재적 위해 요인

나노물질 함유 의약품은 투여경로, 적응증, 나노물질의 기능, 구조적 복잡성, 기술의 성숙도(제조공정, 분석기술, 제품 설계 등) 등의 측면에서 다양성을 갖는다. 경우에 따라 나노물질은 품질, 안전성, 또는 유효성에 영향을 줄 수 있는 화학적, 물리적, 또는 생물학적 특성에서 나노물질보다 큰 크기의 물질과는 다른 특성을 나타낼 수 있다. 예를 들면,<sup>1)</sup>

- 나노물질은 나노물질로 제조되지 않은 동일한 물질에 비해 용출(dissolution) 속도가 달라질 수 있으며 생체이용률이 바뀔 수 있다. 또한 전신 순환계에 들어간 후 나노물질은 분포, 노출-반응 프로파일 및 치료 성분의 체류 시간에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 변화는 나노물질과 여러 혈장 단백질의 상호작용으로 단백질 코로나(protein corona)가 형성되어 나타나는 부분적인 변화일 수 있다. 결합한 혈장 단백질은 나노물질에 새로운 생물학적 특성을 부여할 수 있다. 나노물질-단백질 복합체는 내포작용(endocytosis)을 통해 조직세포에 흡수될 수 있다. 나노물질-단백질 복합체는 주로 단핵식세포계(mononuclear phagocyte system)의 대식세포에 의한 식세포작용으로 제거되며 대부분 간과 비장에서 일어난다. 따라서 나노물질은 특정 부위에 치료 성분을 표적화(targeting)할 수 있으며 동시에 보체와 단핵식세포계의 표적이 될 수 있다. 크기가 작은 친수성 나노물질은 신장에 의해 제거될 수 있다.
- 나노물질은 수동적 및/또는 능동적으로 신체 내의 각기 다른 부위에 표적화할 수 있다. 예를 들면, 다른 기관(예: 간)에 대한 수동적 표적화는 크기 또는 전하에 기반하여 이루어지는 반면, 능동적 표적화는 일반적으로 수용체에 의해 인식되는 특정 분자(예: 리간드, 단클론항체, 저분자)가 나노물질 표면에 부착되어야 한다.

다른 제품에 비해 나노물질과 생물학적 시스템의 상호작용에 관하여 더 많은 정보가 필요할 수 있다. 이러한 상호작용에는 노출과 반응에 대한 내인적 요인(예: 질병, 나이, 성별) 및 외인적 요인(예: 병용투여 약물)의 영향, 나노물질의 체내 분포(disposition)에서 효소 및 수송체(transporter)의 역할, 나노물질의 잠재적 면역원성 등이 있으며 이에 국한하지 않는다.

---

1) Tyner, KM et al. WIREs Nanomed Nanobiotechnol 2015. doi: 10.1002/wnan.1338; Tyner, KM et al. The AAPS Journal 2017. doi: 10.1208/s12248-017-0084-6; Cruz, CN et al. The AAPS Journal 2013. doi: 10.1208/s12248-013-9466-6; Palombo M, et al. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2014. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134615.

나노물질 함유 의약품 관련 잠재적 위해성 평가 체계는 (1) 나노물질의 적절한 특성분석, (2) 나노물질의 사용 목적과 적용, 나노물질의 특성이 제품의 품질, 안전성 및 유효성에 어떠한 관련이 있는지 적절한 이해를 보장해야 한다. 본 가이드라인에서는 다음과 같은 위해 요인에 초점을 맞춘 위해성 기반 접근법을 제안한다. 다음의 요인들이 모든 것을 포함하는 것은 아니며 제품 개발 중에 다른 위해 요인 평가가 필요할 수도 있다. 모든 의약품과 마찬가지로 나노물질 함유 의약품 제조자는 잔존하는 불확실성을 지속적으로 줄이기 위해 제품의 전주기에 걸쳐 축적된 정보를 사용해야 한다. 특성분석과 제품 이해에 대한 정도는 제품 전주기의 각 단계뿐만 아니라 제품에 따라 다를 것이며 위해성 기반 접근법을 고려하여 입증되어야 한다.

나노물질 평가 시 고려사항:

- 나노물질 구조 및 기능의 특성분석에 대한 적절성
- 나노물질 구조의 복잡성
- 나노물질의 물리화학적 성질이 생물학적 효과에 영향을 미치는 기전에 대한 이해 (예: 약동학 파라미터에 대한 입자 크기의 효과)
- 나노물질의 물리화학적 성질을 기반으로 한 생체 내(in vivo) 방출 기전에 대한 이해
- 확립된 시험관 내(in vitro) 방출 방법을 기반으로 한 in vivo 방출의 예측 가능성
- 물리적 및 화학적 안정성
- 나노기술의 성숙도(제조 및 분석방법 포함)
- 의약품의 중요품질특성에 대한 공정 중 관리(in-process control) 및 관리 전략의 완건성 (robustness)을 포함한 제조 변경의 잠재적 영향
- 투여 시 물질의 물리적 상태
- 투여경로
- 물리화학적 파라미터와 동물시험을 기반으로 한 용출, 생체이용률, 체내 분포, 생분해, 축적 및 예측성

### 3. 품질 고려사항

#### 3.1 의약품에 포함된 나노물질 설명

의약품에 포함된 나노물질에 대한 설명은 완제의약품의 개요와 조성에 대한 항목의 일부로서 품목허가 신청 자료에 포함되어야 한다[예: (e)CTD 3.2.P.2.1 완제의약품의 조성]. 나노물질에 대한 설명에는 제품 전주기 단계에 적합한 수준으로 제품을 충분히 기술한 정보(예: 크기, 전하, 형태, 조성, 복합체 형성)가 포함되어야 한다. 예를 들면, 임상시험계획승인신청 단계에서는 임상시험에서 사용하는 동안 안전성을 보장하고 초기 개발 배치(batch)를 후기 단계 임상시험용 의약품 및 시판용 의약품으로 연결(bridge)하는 자료를 수집하기 위해 나노물질에 대한 충분한 설명이 필요하다. 나노물질에 대해 충분히 설명할 경우, 의약품의 일관된 품질을 보장하기 위한 물질 특성에 대한 관리가 가능하다. 이 자료에는 구조에 대한 서술적 설명과 구조의 이해를 돕기 위한 그림을 포함한다. 나노물질 구조에 대한 설명은 다양한 구성성분이나 구획(예: 층, 코어-셸 구조), 리간드 및 코팅이 포함된 보다 복잡한 구조에서 특히 중요하다. 성분 목록만 제공하는 것은 조립(assembly), 제형화 및/또는 공정 후의 나노물질 구조 설명에 충분하지 않을 수 있다.

나노물질 구조에 대한 설명 외에도 나노물질의 기능성(예: 주성분의 가용화, 운반체, 주성분 자체, 표적화 및 전달 등)에 대한 설명도 포함되어야 한다.

제품 개발이 진행됨에 따라 나노물질의 구조와 기능에 대하여 더 많은 정보를 얻을 수 있다. 예를 들면, 개발 초기 단계에서는 나노물질의 입자 크기 또는 코팅 두께에 대한 근사치가 개요 부분에 제공될 수 있다. 그러나 제품이 개발 후기 단계(예: 핵심 임상 및 안전성 시험)에 들어가면 물질에 대한 설명 및 물질의 기능성에 대한 이해가 수정되어야 하고 이를 뒷받침할 수 있는 특성분석 자료가 제시되어야 한다. 적용되는 특성분석 및 분석방법에 따라 이러한 시험은 일회성 개발 활동일 수 있으며 일상적인 분석에는 필요하지 않을 수 있다.

의약품 제조업체는 제품에 사용되는 나노물질을 포함한 모든 구성성분의 품질을 보장할 책임이 있다. 저분자 원료의약품을 캡슐화한 리포솜제제의 품질 특성과 관련해서는 「리포솜제제 품질평가 가이드라인」을 참조한다.

### 3.2 나노물질의 품질 특성 및 구조 특성분석

제품의 확인, 함량(strength), 안정성 및 품질에 대한 적절한 특성분석을 포함하여 원료의약품의 물리적·화학적 특성에 대한 충분한 설명이 제시되어야 한다. 나노물질의 중요품질특성은 제품의 성능에 미치는 기능과 잠재적 영향을 고려하여 결정되어야 한다. 제품 성능에 영향을 미칠 수 있는 나노물질의 특성은 최종 제품의 품질 특성이든 중간체 물질 특성이든 이러한 특성 변화로 인한 잠재적인 위해성과 함께 정의되어야 한다. 개발 중에 시험해야 할 필요가 있고 최종 제품의 제형화 또는 제조공정 개발 중에 변경이 생기는 경우, 관리해야 할 필요가 있는 특성과 나노물질의 구조-기능 관계를 연결하는 위해성 평가를 활용해야 한다.

대부분의 의약품 개발과정과 마찬가지로 나노물질에 대한 특정 중요품질특성은 제품-특이적이며 나노물질 특이적인 특성(예: 입자 크기 분포 및 물리적 안정성)과 특이적이지 않은 특성(예: 불순물)의 조합이 포함될 수 있다. 문헌에 발표된 나노물질에 대한 일반적인 지식뿐만 아니라 의약품 기능에 품질 특성이 미치는 영향에 기반하여 나노물질에 대한 특성분석 수준을 정해야 한다. 중요품질특성은 최종 제품의 품질, 안전성, 또는 유효성에 잠재적으로 영향을 미치는 특성이 포함되어야 한다.

의약품에 존재하는 나노물질의 경우, 다음의 특성을 보고해야 한다.<sup>2)</sup>

- 화학 조성
- 평균 입자 크기
- 입자 크기 분포[d10, d50, d90, 또는 다분산성(polydispersity)에 대한 설명; 양상(modality)]
- 일반적인 모양 및 형태(가로-세로 비)
- 물리적(예: 집합 및 응집, 또는 분리) 및 화학적 안정성

특정 의약품의 특성(예: 투여경로), 적응증 및 환자 집단에 따라 의약품에 포함된 나노물질에 추가적인 품질 특성이 적용될 수 있다. 다음이 그 예가 될 수 있으며 이에 국한하지 않는다.

---

2) 이들 특성을 측정하는 방법, 샘플링 및 시험 빈도, 허용 기준은 각 제품에 대한 관리 전략 고려사항(검토 및 검사)에 따라 달라진다. 나노물질 함유 의약품은 이들 특성에 대한 특성분석 및 이해와 관련된 정보를 제출자료에 포함하여 제출해야 한다.

- 원료의약품 분석
- 나노물질이 포함된 원료의약품 및 용액에서 유리 상태의 원료의약품 분포(예: 표면에 결합되거나 리포솜에 캡슐화된 원료의약품 대비 유리 상태의 원료의약품)
- 기능과 관련된 구조적 특성[예: 지질이중층(lamellarity)의 개수, 코어-셸 구조]
- 표면 특성[예: 표면적, 표면 전하, 화학적 반응성, 리간드, 소수성 및 거칠기(roughness)]
- 코팅이 나노물질에 결합되는 방식을 포함한 코팅 특성
- 다공성(porosity)(기능과 관련 있는 경우, 예: 의약품을 적재할 수 있는 용량)
- 입자 농도
- in vitro 방출
- 결정형
- 불순물
- 무균, 엔도톡신 수준, 발열성
- 나노물질 및 그 구성성분의 생분해성
- 사용 중 조건(예: 투여 조건, 용법 등)과 관련된 나노물질의 적합성

### 3.3 나노물질의 물리화학적 특성분석 방법

나노물질 특성분석을 위한 표준화된 방법이 일부 존재하거나 현재 개발 중에 있다 [예: ISO 22412:2017, ASTM E2859-11(2017)]. 다른 시험방법과 마찬가지로 사용된 표준화된 시험방법에 대한 타당성이 입증되어야 하며 시험 대상 제품에 대해 증명되어야 한다(예: 입자 크기 범위 또는 시료 제시). 또한 해당 시험방법의 밸리데이션 및 입증(verification), 관련 계획서는 「의약품 등 시험방법 밸리데이션 가이드라인」에 따라 제시되어야 한다.

특성분석 방법을 선택하고 사용할 때 다음 요인을 고려한다.

- 시험방법의 적합성:

- (1) 측정하고자 하는 크기 범위의 물질을 검출하고 특성화할 수 있는가?(예: 레이저 회절 대비 광산란, 또는 다양한 형태의 현미경)
- (2) 분석 중에 측정하는 나노물질의 특성을 현저히 변화시킬 수 있는 시료 준비를 필요로 하는가?(예: 희석, 건조, 또는 초음파 처리)
- (3) 분석 장비가 나노물질과 의도하지 않은 상호작용을 할 수 있는가?(예: 필터)

- 보완적 방법: 경우에 따라 정해진 물질 특성(예: 입자 크기 또는 형태)을 분석하기 위해 몇 가지 다른 분석기술을 사용할 수 있다. 정해진 특성을 측정하기 위한 분석기술의 본질적인 차이로 인해 기기마다 측정값(endpoint)이 다를 수 있다. 이러한 측정 기술과 관련된 차이를 해결하기 위해 중요품질특성을 측정하는 경우, 상호보완적인 방법을 사용할 것을 권장한다(예: 크기를 측정할 때 동적광산란과 투과전자현미경 두 가지 방법 사용). 또한 잠재적인 차이를 설명하기 위해 측정 대상에 대한 설명[예: 유체역학적 반경(hydrodynamic radius) 대비 투영된 반경(projected radius), 전체 입자 대비 단일 입자 결과]도 제시해야 한다. 다양한 공정 단계(예: 공정 중, 완제의약품 출하, 안정성시험)에서 다른 분석기술이 필요한 경우, 측정의 정당성과 상관관계를 제시해야 한다. 또한 시험 기초자료(raw data)를 분석할 때 나노물질의 성질(예: 확산)을 고려해야 한다.
- 샘플링: 가능한 경우, 나노물질에 대한 시험은 각 공정 단계가 품질에 미치는 영향을 고려하여 평가하고자 하는 공정 단계를 가장 대표할 수 있는 상태(예: 공정 중, 분리된 중간체, 최종 제형, 보관 중, 사용 중 조건)에서 수행해야 한다.
- 시료 준비: 분석을 위해 제제(formulation)나 시료를 희석 또는 건조하게 되면 나노물질에 실질적인 변화를 초래하여 완제의약품에 함유된 나노물질을 대표하지 않을 수 있다. 따라서 원 시료를 소분한 것에 가해진 모든 변화에 대해 측정하고자 하는 특성과의 관련성을 평가해야 한다. 여과 단계도 결과에 혼동을 줄 수 있다. 나노물질은 여과 용매(medium)와 상호작용하여 시료의 손실을 가져올 수 있다. 일부 방법에서 여과 단계는 필터를 통과하는 모든 물질이 용해된 상태라는 잘못된 결론을 유도할 수 있다. 왜냐하면 나노물질은 별개의 개체(entities)(예: 용해된 분자가 아닌 나노결정 형태)를 유지하면서 필터를 통과할 수도 있기 때문이다. 따라서 나노물질의 시료 준비 단계를 적절하게 관리하여 이러한 단계가 제품을 의도된 상태에서 실질적으로 변화시키지 않음을 입증해야 한다.

위에서 기술한 특정 사항 이외에 분석 시 일반적인 추가 고려사항은 다음과 같다.

- 분석 시 가정한 형상(예: 구형으로 가정)
- 충분한 시료 양(통계적 정확성을 충분히 보증하기 위해 분석되는 시료 수)
- 결과 보고[예: 동적광산란 결과에 대한 i) 누적 분석 또는 분포 분석, ii) 강도, 부피, 또는 가중 분포 수, iii) 동적광산란 자료의 개수 또는 히스토그램]
- 입자 크기 측정에서 점도의 사용[예: 동적(dynamic) 점도 또는 겉보기(apparent) 점도]
- 시료 준비 프로토콜(예: 현미경)

### 3.4 품질 시험을 위한 용출/in vitro 약물 방출 시험법

충분히 밸리데이션된 용출/in vitro 방출 시험법은 품질과 임상 성능이 의약품의 전주기에 걸쳐 유지됨을 보증하기 위한 관리 도구 중 하나이다. 예를 들면, in vitro 방출 시험법은 리포솜이 온전한 상태(integrity)인지에 대한 특성분석과 유리된 의약품 대비 캡슐화된 의약품의 정량화에 도움이 될 수 있다. 나노물질을 함유하지 않은 의약품과 마찬가지로 나노물질 함유 의약품은 의약품의 임상 성능에 영향을 미칠 수 있는 제제(formulation) 및 제조 차이를 구별할 수 있는 용출/in vitro 방출 시험법을 마련해야 한다. 일반적으로 용출/in vitro 방출 시험은 정해진 조건 하에서 제조된 의약품으로 수행해야 하며 입자 크기, 약물 적재량, 비활성 성분의 유형 및/또는 양과 같은 제제 및 제조 파라미터에서 의미있는 차이를 갖도록 의도적으로 제조된 의약품과 비교해야 한다. 이상적으로는 용출/in vitro 방출 시험법은 핵심 임상시험용 배치와 생물학적으로 동등하지 않은 배치를 구별할 수 있어야 하며 유효성과 안전성을 입증할 수 있어야 한다. 제안된 용출/in vitro 방출 시험 및 개발된 파라미터(장비/기기 선택, 시험액, 교반/회전 속도, pH, 싱크 조건, 계면활성제 유형 및 농도)에 대한 자세한 설명이 제출되어야 한다. 약물 방출 프로파일이 완전해야 한다. 즉, 약물 방출은 평형(plateau) 상태에 도달해야 하며(연속 3회 이상의 시점에서 유의하게 증가하지 않음), 적어도 주성분 표시량의 85%를 방출해야 한다. 그렇지 않은 경우, 추가 자료를 제출하여 불완전한 방출에 대한 사유를 설명해야 한다. 위에서 언급한 바와 같이, 개발 및 품질관리(예: 용출 및 함량)를 하는 동안 시험에 사용되는 여과를 포함한 in vitro 시험법은 나노물질을 함유한 제제에서 적절한 사용을 위해 수정이 필요할 수 있다.



예를 들면, 여과를 필요로 하는 공정서의 용출시험법을 사용하면 결과가 잘못 해석될 수 있다.

나노물질을 함유한 일부 의약품은 복잡한 특성을 갖고 있으므로 제품별로 새로운 용출/in vitro 방출 시험법을 개발해야 할 수 있다. 새로운 용출/약물 방출 시험법을 개발하는 경우, 제품의 제제 및 제조공정 변화에 대해 해당 시험법의 재현성, 신뢰성 및 민감성을 보장하기 위한 실행 가능성, 과학적 근거 및 시험법 밸리데이션과 관련하여 규제기관과 상의할 것을 권고한다.

### 3.5 제조공정 및 공정 중 관리

나노물질을 함유한 모든 의약품은 의약품 제조 및 품질관리기준(GMP)을 준수하여 제조해야 한다. 나노물질의 다양성과 의약품에서의 사용은 지속적으로 증가하고 있다. 나노물질 특성과 그 특성이 의약품의 품질과 제조공정에 미치는 영향에 대한 포괄적인 지식이 현재까지는 충분하지 않다. 나노물질 함유 의약품 제조과정에서 제품의 안전성, 확인, 함량, 품질 및 순도 특성에 대한 잠재적인 위해성을 충분히 이해하기 위한 지식 기반을 구축하는 것은 확고한 관리 전략을 수립하고 효과적인 공정 밸리데이션 프로토콜을 이행하는 데 필수적이다. 따라서 의약품 제조공정 및 잠재적 위해성에 대한 이해를 높여서 제조공정 및 관련 관리 전략을 지속적으로 개선하는 것이 중요하다.

나노물질은 새로운 제품 특성 및 임상시험 결과를 도출하도록 설계되고 제조된다. 나노물질 함유 의약품의 품질, 안전성, 또는 유효성은 공정 조건 및 생산 규모에 매우 민감할 수 있다. 또한 다른 약물 또는 작업과의 교차 오염을 방지하기 위하여 개발 단계 초기에 적절한 관리 방안을 수립해야 한다. 이러한 유형의 공정 및 생산 규모는 일부 나노물질의 고유한 다분산성과 연결되므로 나노물질 특성과 관련된 품질 위해성 평가와 개발 단계에서 나노물질 및 공정 결합에 대한 적절한 검출 능력 개발을 우선순위에 두도록 한다. 이와 같이 개발 중 초기에 중요품질특성을 확인할수록 보다 빨리 제조공정에서 공정 중 관리를 설계하고 이행할 수 있다. 특히 종합적인 지식이 없을 때 변동성을 예측할 수 없는 영역, 규모 효과를 알 수 없는 영역, 안전성 및 유효성을 입증하기 위해 결과를 외삽 또는 내삽할 수 없는 영역 등에서 잘 정립된 설계 관리 방식은 핵심 공정에 관한 지식을 만들어낼 수 있다.

나노물질의 다른 형태나 크기가 제품의 품질, 안전성, 또는 유효성에 영향을 미치는 경우, 배치 일관성 문제로 간주될 수 있다. 또한 나노물질 운반체(즉, 운반체가 나노물질인 경우)가 비어있거나 표면 코팅이 손실되거나 불완전한 경우, 나노물질은 불순물로 간주될 수 있으며 정량화가 필요할 수 있다.

나노물질 함유 의약품에서 분석방법, 제조공정, 생산 규모 및 제조소가 변경되는 경우, 초기 개발 배치에서 대규모 상업 배치로의 가교(bridging)가 어려울 수 있다. 업데이트되거나 보완적인 방법으로 향후 분석이 가능하도록 모든 배치에서 충분한 수의 제품을 보유하는 것이 중요하다. 이는 개발과정 배치와 상업 배치의 가교 수립에 도움이 될 것이다. 이는 공정 중 물질의 안정성뿐만 아니라 안정성 시료에도 적용된다.

## 3.6 첨가제

### 3.6.1 기능

나노물질은 의약품의 첨가제로 존재할 수 있으며 원하는 제품 특성을 보장하거나 향상시키기 위한 특별한 기능을 수행할 수 있다. 첨가제는 의약품에 의도적으로 첨가된 비활성 성분이지만 약물 전달(예: 주성분의 흡수 향상 또는 방출 조절)을 개선하는 역할로 사용될 수는 있으나 의도된 용량에서 치료, 예방, 또는 진단적 효과를 나타내지는 않는다. 경우에 따라 첨가제(예: 폴리머, 표적화제, 코팅제 및 지질)는 구조를 조립하거나 좀 더 복잡한 나노물질을 안정화하기 위해 매트릭스로 사용되기도 한다. 이러한 첨가제의 물질 특성은 제품 성능과 관련된 관리 전략의 중요 요소이다. 예를 들면, 리포솜에 사용되는 지질의 순도 또는 나노물질 약물 전달 시스템에 사용되는 폴리머의 분자량 분포가 중요할 수 있다. 따라서 이러한 유형의 나노물질 첨가제의 특성은 기능성 및 의도된 용도에 따라 충분히 특성분석할 필요가 있다. 기준 및 시험방법, 물질 출처에 대한 설명 및 등급을 포함하여 적절한 관리에 대해 정의해야 하며 이러한 허용 기준이 원하는 제품의 품질 목표 사항(quality target product profile, QTPP)을 어떻게 충족하는지에 대한 타당성 입증에 필요하다. 개발 중 나노물질 첨가제의 등급과 출처가 바뀌는 경우, 해당 변경사항이 제품의 안전성 또는 유효성에 어떠한 영향을 미치는지 기술한다.

일부 나노물질(주 입자, 또는 응집체 또는 집합체 상태로)은 가공성(processability)과 제제 성능을 개선하기 위하여 첨가제(예: 희석제, 계면활성제, 유동화제, 유화제, 색소 및 활택제)로 주로 사용된다. 일반적으로 제안된 용도(동일 투여경로, 제형, 기능 및 최대 역가 포함)와 관련된 상황에서 나노물질 첨가제에 대한 인체 노출이 국내·외 공인할 수 있는 사용 예 등에서 확인되는 경우, 첨가제의 배합 목적, 규격을 기재하는 것으로 충분하다. 이는 나노물질이 아닌 일반적으로 사용되는 첨가제에 대해 예상되는 것과 동일한 접근법이다. 일반적인 나노물질은 제품의 안전성 및 유효성에 대한 위해성이 낮다. 그러나 첨가제의 기능성은 전반적인 제품 품질에 여전히 중요하다.

### 3.6.2 안전성

나노물질 구조에 첨가제를 포함(incorporation)시키거나 1,000 nm 미만으로 첨가제의 크기를 줄이는 것은 완제의약품의 안전성 및/또는 유효성에 영향을 미칠 수 있다. 노출 수준, 노출 기간 및 투여경로와 관련하여 기존의 안전성 자료로 나노물질의 안전성을 충분히 입증하지 못하는 경우, 적절한 안전성 평가를 제시해야 한다. 사용하는 첨가제가 나노물질로 의도적으로 변형되거나 나노물질에 포함되는 경우, 해당 물질의 잠재적인 노출과 안전성에 미치는 영향에 대해 규제기관과 상의할 것을 권고한다.

### 3.7 안정성

안정성 자료의 범위 및 시험 조건과 관련한 「의약품등의 안정성시험 기준」(식품의약품안전처 고시)은 나노물질 함유 의약품에도 적용된다. 나노물질 함유 의약품의 용기·마개 시스템 적합성, 보관 조건, 사용(유효)기간 및 사용 중 조건은 자료에서 입증된 것처럼 해당 제품의 화학적 및 물리적 안정성에 의해 뒷받침되어야 한다.

특히 의약품의 안정성을 평가할 때에는 환자에게 도달하기 전 나노물질 특성의 상호작용을 포함하여 제품 성능에 영향을 미치는 잠재적 요인을 고려해야 한다. 제품에서 나노물질의 안정성에 대한 연구는 취급 및 보관 중 물질의 물리적·화학적 변화에 대한 평가를 포함해야 한다. 나노물질의 물리적 안정성에 좀 더 특이적인 특정 위해 요인이 있다. 가혹 안정성시험은 나노물질의 변화와 그 변화 경로를 밝히는 데 유용할 수 있다. 나노물질 특성에 영향을 미치는 안정성 문제는 다음과 같으나 이에 국한하지 않는다.

- 나노물질 크기 및 크기 분포의 변화
- 나노물질 형태의 변화
- 자가 결합(응집/집합)
- 표면 전하의 변화(예: 제타 전위)
- 주성분의 용출률/방출률의 변화
- 나노물질 운반체로부터의 약물 누출(leakage)
- 나노물질의 분해(예: 표면 리간드의 제거/교환)
- 제제 또는 용기·마개와의 상호작용(예: 적합성, 단백질 변성)
- 제품의 재구성(reconstitution) 특성의 변화
- 고체 상태에서의 변화(예: 결정 구조)

또한 사용 전에 반드시 회색해야 하는 의약품의 경우, 희석 용매가 표면 전하 및/또는 입자 크기에 영향을 미쳐 나노물질의 콜로이드 안정성을 변화시키고 주성분의 방출을 유발할 수 있다. 이러한 이유로 임상적으로 관련 있는 농도 및 관련 보관 조건에서 사용 중 안정성시험이 요구될 수 있다. 이는 중요품질특성의 변화를 초래할 수 있으므로 이러한 시험은 일차 포장의 표면과 나노물질의 상호작용을 평가해야 한다. 보관 중 안정성 문제에는 보관 용기와의 상호작용, 투여 또는 전달 기구(예: 주사기 내벽, 카테터)와의 접촉, 분산 용매가 포함될 수 있다.

### 3.8 시판 후 제조 및 품질관리(chemistry, manufacturing and controls) 변경

품목허가 후 특정 나노물질 함유 의약품에 중요한 변경이 있는 경우, 추가적인 위해 요인이 발생할 수 있다. 의약품의 변경 전·후 비교는 변경이 미치는 영향과 제품의 유형에 따라 중요품질특성의 물리화학적 비교를 필요로 할 수 있으며 생물학적 동등성 시험을 필요로 할 수 있다. 위에서 기술한 바와 같이, 제조공정 변경, 제조 규모 확대(scale-up), 제조소 이전 간의 가교가 가능하도록 하기 위해 개발 중 핵심 배치에서 시료를 확보하는 것은 적절한 전략이 될 수 있다. 나노물질을 함유한 특정 의약품의 생물학적 동등성에 영향을 미칠 수 있는 제조 변경에 대해서는 본 가이드라인의 5절을 참조한다.

## 4. 비임상시험 고려사항

의약품과 그 구성성분의 비임상 안전성을 다루는 ICH(International Council for Harmonisation) 가이드라인은 일반적으로 나노물질 함유 의약품에도 적용된다. 나노물질을 함유한 신약은 다른 신약과 마찬가지로 철저한 시험을 거쳐야 한다. 그러나 구성성분의 수용성 또는 in vitro 조건 하에서 집합(aggregation) 여부에 따라 일부 in vitro 시험이 적절하지 않거나 이러한 시험의 수행조건 조정이 필요할 수 있다.

### 4.1 흡수, 분포, 대사, 배설(ADME)

비-생분해성 구성성분은 생분해성 구성성분보다 오래 축적되고 지속될 수 있으며 결과적으로 이들 성분에 대한 만성적인 노출과 관련된 영향을 나타낼 수 있다. 나노물질은 때때로 더 큰 입자 크기 형태일 때보다 더 많은 양이 생물학적 장벽을 통과할 수 있다. 이로 인해 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)이나 태반 투과(penetration) 증가와 같은 안전성 우려를 증가시킬 수 있다.<sup>3)</sup> 약물 운반체 기능을 하는 것을 포함하여 제품에 나노물질을 포함하는 경우, 나노물질의 생물학적 운명(fate)과 안전성에 대한 잠재적인 영향을 결정해야 한다.

나노물질의 생체 분포 연구를 수행하기 위해서는 in vivo 검출을 향상시킬 수 있도록 특정 방식(예: 방사성 표지, 형광)으로 표지하는 것이 필요할 수 있다. 생체 분포 연구 시 이러한 나노물질의 표지에 의한 영향을 고려해야 한다.

### 4.2 특정 투여경로에서의 위해성

나노물질 함유 의약품의 안전성을 평가할 때는 투여경로별 사항들을 고려해야 하며 의약품 개발을 위해 통상적으로 수행되는 비임상시험 외에 추가적인 평가로 나노물질 함유 의약품의 안전성을 보증할 수 있어야 한다.

주로 사용되는 투여경로에 대한 고려사항은 다음과 같다.

---

3) Pietroiusti, A et al. Small 2013. doi: 10.1002/sml.201201463; Landsiedel, R et al. Arch Toxicol 2012. doi: 10.1007/s00204-012-0858-7; Hubbs, AF et al. Toxicol Pathol Feb;39(2):301-24, 2011. doi: 10.1177/0192623310390705.

#### 4.2.1 국소적용

나노물질은 모낭 투과가 증가하거나 국소 림프절로 분포할 가능성이 있다.<sup>4)</sup> 또한 나노물질은 큰 입자 크기의 물질과는 다르게 햇빛과 상호작용이 일어날 수 있으며 이로 인해 피부와 빛의 상호작용에 영향을 미칠 수 있다. 피부 상태(예: 손상되지 않은 상태, 손상된 상태, 질병 상태)에 따라 사람의 피부를 통한 나노물질의 투과에 영향을 미칠 수 있다. 이와 같은 영향은 비임상시험에서 얻어진 효과 및 노출 평가 시 고려되어야 한다.

#### 4.2.2 피하투여

각질층 아래로 주입되는 물질은 다른 경로(예: 진피)와 비교했을 때 감작(sensitization) 가능성이 증가할 수 있다. 나노물질이 피하로 주사된 경우, 다른 알레르기 유발물질에 대한 감작을 높일 수 있다고 보고되었다.<sup>5)</sup> 불용성 나노물질의 생물학적 운명을 고려해야 한다.

#### 4.2.3 흡입

나노물질의 국소/호흡기 독성은 폐 침착, 호흡기 조직에서의 분포 및 전신 생체이용률 등에서 큰 입자와 다를 수 있다.<sup>6)</sup> 불용성 운반체 나노물질의 생물학적 운명 [축적/이동(translocation), 청소율(clearance)]을 고려해야 한다.

#### 4.2.4 정맥주사

나노물질 함유 의약품은 나노물질을 함유하지 않은 동일한 의약품에 비해 치료 성분의 조직 분포와 반감기가 다르게 나타날 수 있다. 혈액 적합성에 변화가 생길 수 있다.

#### 4.2.5 경구투여

경구투여 의약품의 경우, 치료 성분의 생체이용률을 증가시키기 위해 나노물질 성분이 종종 사용된다. 가능한 국소 효과와 증가된 흡수량(기존 방법으로 검출되어야 함) 외에 마이크로미터 크기의 물질을 이용한 경구 독성시험이 적절했다면, 용해성 약물(soluble drug)에서 새로운 영향은 예상되지 않는다. 불용성 나노물질이 경구용 제제에 포함된 경우, 독성시험은 이를 고려하여 수행해야 하며 해당 물질이 축적될 수 있는 조직에 대한 평가가 포함되어야 한다.

4) Gulson, B et al. Arch Toxicol 2015. doi 10.1007/s00204-015-1564-z; Almeida, JP et al. Nanomedicine(Lond) 2011. doi: 10.2217/nnm.11.79.

5) Dobrovolskaia, MA et al. Nat Nanotechnol 2007. doi: 10.1038/nnano.2007.223; Ilinskaya, AN et al. Toxicol Appl Pharmacol 2016. doi: 10.1016/j.taap.2016.01.005; Smith, AR et al. Curr Allergy Asthma Rep 2017. doi: 10.1007/s11882-017-0674-5.

6) Stone, V et al. Environ Health Perspect 2016. doi: 10.1289/EHP424.

### 4.3 대표적인 나노물질의 시험

나노물질 함유 의약품의 독성시험을 수행하기 전에 나노물질이 재현성 있게 제조되고 이것이 사람에게 노출될 나노물질을 대표하는 것임을 명확히 하는 것이 중요하다. In vitro 및 in vivo 시험에서 약물의 집합과 표면 특성에 영향을 미치는 여러 요인, 운반체(vehicle) 및 매질(media)을 이해해야 한다. 비임상시험에 사용된 시험항목을 특성화하기 위해 적절하게 밸리데이션된 분석방법을 사용해야 한다. 시험항목에 나노물질이 포함된 경우, 본 가이드라인 3절에 기술된 바와 같이 나노물질의 고유한 특성에 적합한 방법을 분석방법에 포함시켜야 한다.

일반적으로 임상시험용 의약품이 비임상시험에서 시험된 경우, 의약품 개발을 위해 통상적으로 수행되는 비임상 평가는 나노물질 함유 의약품을 평가하기에 적절할 것이다. 그러나 위에서 언급한 바와 같이, 일부 in vitro 분석법은 나노물질을 함유한 의약품에 적합하지 않을 수도 있고 정확한 결과를 얻기 위해 분석법의 수행조건이 조정될 수도 있다.

### 4.4 나노물질 미함유 의약품에서 나노물질 함유 의약품으로 개발 시 독성시험

기허가된 의약품이 나노물질(주성분 또는 비활성 성분)을 포함하도록 개량하여 개발하는 경우, 다른 규제 요구사항이 충족된다는 가정 하에 비임상 정보를 포함하여 기허가된 의약품의 안전성 또는 유효성 결과를 신뢰하여 ADME 및 독성을 검토할 수 있다. 나노물질 함유 의약품으로의 변경사항이 약물의 ADME에 미치는 영향 및 독성에 미칠 수 있는 잠재적인 영향(예: 태반을 통한 투과성 증가, 4.1항 참조)을 고려해야 한다. 변경사항이 특정 조직에 대한 효과를 변화시킬 가능성이 있는 경우, 추가 시험이 필요할 수 있다. 나노물질이 주성분이 아닌 경우, 관찰된 독성에 대한 나노물질의 기여를 평가하는 것은 시험 결과를 해석하는 데 유용할 수 있으므로 나노물질만 투여하는 처리군을 포함시키는 것을 고려해야 한다.

## 5. 임상시험 고려사항

나노물질 함유 의약품의 임상시험 개발은 임상시험계획승인신청, 신규 의약품 품목허가 신청, 제네릭의약품 품목허가 신청 시의 개발과 관련한 임상 안전성 및 유효성 연구와 관련된 모든 규정 및 가이드라인을 따라야 한다. 이 절에서는 기허가된 의약품을 대조로 사용하여 개발된 나노물질 함유 의약품의 임상시험 개발 시의 특정 주제에 대해 다룬다.

### 5.1 신규 의약품 품목허가 신청

#### 5.1.1 일반적 고려사항

약동학-약력학(PK-PD) 관점에서 볼 때 나노물질 함유 의약품은 (1) 나노물질이 치료 성분인 경우, 또는 (2) 나노물질이 치료 성분의 전달을 위해 가용화, 결합(conjugated), 조합, 또는 캡슐화되는 두 가지 유형으로 나눌 수 있다. 첫 번째 유형의 경우, PK 및 PD를 평가할 때는 나노물질로서 치료 성분에 초점을 둔다. 그 예로는 안정화된 나노결정 현탁액이 있다. 두 번째 유형의 경우, PK 및 PD를 평가할 때는 방출된 치료 성분과 운반체의 PK에 초점을 둔다. 그 예로는 리포솜, 고분자(polymeric) 나노입자, 덴드리머 등이 있다. 나노물질 운반체는 적재된 치료 성분과 관련이 없는 고유한 생물학적 활성(예: 면역원성)을 나타낼 수 있으며 의약품의 안전성 및 유효성에 영향을 미칠 수 있음을 유의해야 한다.

나노물질(나노물질 그 자체 또는 나노물질 운반체 내에서)로 제형화된 주성분의 분포 및 노출-반응 관계는 나노물질을 함유하지 않은 의약품과 동일하지 않을 수 있다. 나노물질 운반체는 세포내이입 또는 enhanced permeation retention(EPR) 효과 등을 통한 다양한 경로에 의해 표적조직에 치료 성분을 전달할 수 있다. 결과적으로 동일한 주성분을 함유한 제품의 원칙, 즉, 혈장 내 동등한 노출이 동등한 치료 성능을 보장한다는 원칙은 나노물질을 함유하지 않는 대조약(listed drug)에 비하여 나노물질을 함유한 신청 품목에 대해서는 적용되지 않을 수 있다. 경우에 따라 나노물질을 함유한 신청 품목과 대조약(대조약의 나노물질 함유 여부와 관계없이)과의 비교 생체이용률(comparable bioavailability) 입증은 신청 품목을 대조약과 가교하기에 충분하지 않을 수 있다.



나노물질을 함유한 신청 품목과 대조약 간의 치료 성분에 대한 비슷한 분포 및 노출-반응 관계를 갖는지를 입증하기 위해 추가적인 비임상 및 임상 근거자료가 필요할 수도 있다. 예를 들면, 개발된 나노물질을 함유한 신청 품목의 개발 계획 목표가 대조약에 비해 분포 및 노출-반응 관계에 유의한 차이가 없음을 입증하고자 하는 경우, 개발 계획의 규모는 해당 사항의 입증 또는 가교를 뒷받침하는데 요구되는 근거자료의 정도에 따라 달라진다.

나노물질을 함유한 신청 품목의 성능을 대조약과 가교하기 위한 개발 계획에서 개발 중인 의약품이 노출, 안전성 및/또는 유효성에서 대조약에 비해 임상적으로 유의한 변화를 나타낼 것인지를 결정하기 위해 위해성 기반 접근법(2절 참조)을 적용할 것을 권고한다. 임상적으로 유의한 차이를 보이는 의약품의 위해성은 다양할 수 있으며 위해성에 영향을 미칠 수 있는 요인에는 의약품에 함유된 나노물질의 특성, 투여경로 및 사용 빈도가 포함된다. 나노물질을 함유한 중등도 및 고위해성 의약품의 경우, 나노물질을 함유한 저위해성 의약품보다 노출 및 치료 성능에 대한 불확실성이 더 크다. 나노물질을 함유한 중등도 및 고위해성 의약품의 불확실성을 줄이기 위해 노출-반응 프로파일을 조사해야 할 수 있다. 또한 나노물질을 함유한 신청 품목의 성능이 대조약의 성능과 가교될 수 있는지 여부는 다른 임상 또는 안전성 정보에 따라 달라질 수 있다. 이러한 고려사항은 나노물질 함유 의약품의 성능을 대조약과 가교를 시도하는 개발 계획에서 입증되어야 한다.

다음은 나노물질 함유 의약품에 대한 위해성 범주 예시를 제시한 것이며 모든 것을 포함하지는 않는다.

- 대조약 대비 노출, 안전성 및/또는 유효성에서 임상적으로 유의한 차이가 낮은 위해성을 나타내는 경우: 예를 들면, 투여 후 즉시 분자 구성성분으로 되돌아가는 나노물질 함유 의약품은 경구, 국소, 또는 비경구로 투여될 경우, 낮은 위해성을 나타낼 수 있다. 그 예로는 경구용 나노결정 및 일부 정맥 내 투여 지질 나노입자가 있다.
- 대조약 대비 노출, 안전성 및/또는 유효성에서 임상적으로 유의한 차이가 중등도의 위해성을 나타내는 경우: 예를 들면, 비경구로 투여되는 전신작용을 목적으로 하는 비-표적화 나노물질 함유 의약품은 중등도의 위해성을 나타낼 수 있다. 그 예로는 이미 알려진 생물학적 활성 또는 예측 가능한 치료 성분 방출 특성을 가진 의약품이 있다.

- 대조약 대비 노출, 안전성 및/또는 유효성에서 임상적으로 유의한 차이가 고위해성을 나타내는 경우: 예를 들면, 정맥 내로 투여되는 전신작용을 목적으로 하는 표적화 나노물질 함유 의약품은 높은 위해성을 나타낼 수 있다. 그 예로는 치료 성분 방출 특성, 안정성 및/또는 생물학적 활성이 복잡하고 예측하기 어려운 의약품이 있다.

### 5.1.2 임상시험

위해성이 낮은 신규 의약품의 임상시험 개발 시 혈장 PK 비교에 근거하여 신청 품목과 대조약 간의 비교 생체이용률을 입증하는 것은 일반적으로 대조약에 대한 안전성 및 유효성의 가교에 충분할 수 있다. 중등도 및 고위해성 의약품은 신청 품목의 특성을 규명하기 위해 초기에 PK, PD 및 내약성을 평가하는 단회 및 다회 투여 시험을 포함해야 한다. 이러한 연구는 신청 품목과 대조약을 비교하는 단회투여 상대 생체이용률(relative bioavailability) 시험이 수반되어야 한다. 경구투여 나노물질의 경우, 충분한 가교자료를 제공하기 위해 식후 단회투여 상대 생체이용률 시험이 필요하다.

나노물질을 함유한 중등도 및 고위해성 의약품의 경우, 신청 품목과 대조약 간의 비교 생체이용률 입증에 위해서는 치료 성분의 분포 및 노출-반응 관계가 유사하다는 것을 보여주는 추가 증거가 필요할 수 있다.

대조약과 유사한 생체이용률을 갖는 것으로 제시된 나노물질을 함유한 중등도 및 고위해성 의약품의 경우, 단회투여 ADME 시험은 대조약과 치료 성분의 체내 분포가 유사함을 추가적으로 보장할 수 있다. 그러나 ADME 시험은 치료 성분이 표적조직으로 방출되는 속도와 정도에 있어 제품 간에 개별적이지만 임상적으로 유의한 차이를 확인하지 못할 수 있다. 신청 품목과 대조약의 PK 및 PD 특성을 조사하는 단회 및 다회 투여 시험이 노출-반응 관계를 탐색할 수 있기 때문에 더 적절할 수 있다. 이러한 연구에서는 이상적으로 임상적 결과와 연관된 치료적 및 독성 관련 PD 바이오마커가 선택되어야 한다. 선택된 PD 바이오마커가 관심있는 혈액/혈장 농도 범위에 걸쳐 다양하고 반응에 있어 상당히 빠른 시작과 끝(onset/offset)을 나타내는 경우, 나노물질을 함유한 신청 품목과 대조약 간의 노출-반응 관계의 차이를 인지하는 것이 용이할 수 있다.

비교 노출-반응 관계를 확립하는데 적합한 PD 바이오마커가 없는 경우, 나노물질 함유 의약품의 개발 계획은 비교 안전성 및 유효성 연구를 포함해야 할 수도 있다. 대조약 및 대조약의 약리학적 계열과 관련된 특정 안전성 또는 유효성 우려로 인해 나노물질 함유 의약품에 대한 비교 임상 안전성 및 유효성 추가 자료가 필요할 수 있다. 일반적으로 활성이 감소되면 품목허가가 불가능할 수 있기 때문에 나노물질을 함유한 신청 품목이 대조약에 비해 활성이 감소되지 않음을 입증하도록 임상시험을 설계할 수 있다. 대조약보다 우월함을 입증하고자 하는 경우에는 우월성을 입증하기 위한 임상시험을 설계할 수 있다. 만약 나노물질 함유 의약품이 대조약보다 유효성 측면에서 이점이 있다고 판단할 경우, 비열등성을 먼저 시험하고 우월성을 2차로 시험하는 순차 연구가 유용한 설계 접근일 수 있다. 이러한 연구는 신청 품목과 대조약 간의 유효성과 안전성에서 임상적으로 유의한 차이를 평가하기에 과학적으로 타당하고 적절한 사전에 정의된 비열등성 허용 한계를 기반으로 해야 한다.

과학적으로 타당할 경우, 대조약의 임상시험에서 사용한 평가변수와 다른 평가변수를 사용할 수 있다. 예를 들면, 항암제 임상시험에서 대조약이 무진행 생존(progression-free survival) 평가변수에 근거하여 허가된 경우, 반응률은 비열등성 시험의 적절한 평가변수가 될 수 있다. 위에서 논의된 바와 같이, 효과적인 PD 바이오마커도 평가변수로 인정 가능할 수 있다.

신청한 새로운 적응증에 대해 안전성 및 유효성을 입증하는 새로운 임상시험이 수행되지 않는 한, 나노물질을 함유한 신청 품목은 일반적으로 기허가된 대조약의 적응증에 대해서만 허가를 신청하는 것이 적절하다.

## 5.2 제네릭의약품 품목허가 신청

이미 허가받은 나노물질 함유 의약품을 대조약으로 하여 제네릭의약품의 품목허가를 신청할 수 있다. 제네릭의약품의 품목허가 신청은 공고 대조약(reference listed drug)과 생물학적으로 동등함을 입증해야 한다. 또한 신청 제네릭의약품이 공고 대조약과 동일한 주성분, 기허가된 사용 조건, 투여경로, 제형, 함량 및 허가사항(특정 예외 사항을 제외하고)을 갖고 있고 의약품의 확인, 함량, 품질 및 순도를 보장하고 유지하기 위한 적절한 정보를 갖고 있다는 충분한 정보가 품목허가 신청 자료에 포함되어야 한다. 생물학적 동등성 시험은 약물 작용 부위에서 공고 대조약과 동일한 흡수 속도와 흡수량을 갖는 것을 입증하기 위해 수행된다.

나노물질은 단순한 나노결정, 유기 나노물질(예: 리포솜, 고분자 나노입자) 및 무기 나노물질(예: 금 나노입자)에서부터 복합구조가 융합된(integrated) 나노입자(예: 코어-셸, 표면이 변형된 나노입자)에 이르기까지 다양하다. 일반적으로 제네릭의약품 신청 품목과 나노물질 함유 공고 대조약 간의 생물학적 동등성을 입증하기 위해 포괄적인 in vivo PK 평가와 in vitro 물리화학적 특성분석에 근거한 충분한 과학적 증거를 제시해야 한다. 또한 나노물질이 주성분인 경우, 주성분의 동일성을 입증하기 위해 공고 대조약에 대한 충분한 특성분석과 주성분을 만들기 위해 사용된 기초화학에 대한 이해가 필요할 수 있다. 나노물질 기반 제품의 여러 구성요소의 중요한 구조 변경은 생물학적 동등성, 약리학 및 독성학 프로파일에 영향을 줄 수 있다.

따라서 나노물질 함유 의약품에 대한 생물학적 동등성을 입증하기 위해 추가적으로 고려해야 할 사항이 있다. 첫째, 일부 나노물질의 주성분은 일반적으로 주성분의 동일성을 입증하기 위해 상당한 특성분석이 필요할 수 있는 이종(heterogeneous) 혼합물이다. 둘째, 나노물질 함유 의약품의 일부 첨가제는 복잡하고 다양한 원료(예: 천연 성분, 반합성, 또는 합성)에서 올 수 있다. 이들 첨가제는 목적하는 특성을 보장할 수 있도록 충분히 관리되어야 한다. 셋째, 나노물질의 특성은 제조공정에 따라 달라질 수 있으며 이는 복잡하고 긴 단계를 포함할 수 있다. 넷째, 투여 후 치료 성분은 종종 여러 형태로 존재하는데, 예를 들면, 유리 약물(free drug)<sup>7)</sup> 또는 나노물질-관련 약물 형태로 전신 순환 및 작용 부위에 존재한다. 따라서 생물학적 동등성을 확립하기 위해 치료적으로 가장 관련이 있는 성분을 확인하는 것이 중요하다.

나노물질 제제, 약물 방출 기전, 고유한 생체 분포의 다양성으로 인해 전통적인 생물학적 동등성 시험만으로 혈액/혈장에서의 PK 파라미터를 비교한 증거는 제네릭의약품 신청 품목과 공고 대조약 간의 생물학적 동등성을 확립하기에 충분할 수도 있고 충분하지 않을 수도 있다. 전신 순환에서의 약물 농도가 작용 부위에서의 약물 농도를 항상 반영하지 않을 수 있다. 제네릭의약품 품목허가를 위한 요구사항을 충족하기에 충분한 생물학적 동등성 시험의 유형은 투여경로 및 사용된 나노물질에 따라 달라진다.

상대적으로 낮은 위해성의 나노물질을 함유한 경구 의약품의 경우, 일반적으로 혈액/혈장에서의 PK 시험 및 생물학적 동등성 기준은 제네릭의약품과 공고 대조약 간의 생물학적 동등성을 입증하기에 충분하다고 여겨진다. 생물학적 동등성 시험과 관련된 세부 사항은 「의약품동등성시험기준」(식품의약품안전처 고시)을 참조한다.

7) 본 가이드라인에서 유리 약물은 운반체에서 방출되었거나, 나노물질 또는 운반체와 관련이 없는 약물이다. 다른 곳에서는 혈액 내(PK) 비-단백질 결합 의약품(non-protein bound drug)으로 언급되기도 한다.

물에 잘 녹지 않는 약물의 생체이용률을 개선하기 위해 나노물질을 사용한 경구 의약품은 대조로 한 제네릭의약품은 나노물질 또는 특정 나노물질을 사용할 필요는 없으나 동일한 생체이용률 향상을 달성하기 위해 대체 전략을 사용할 수 있다. 약물의 생체이용률을 개선하기 위해 많은 효과적인 기술들이 있는데 여기에는 무정형 고체 분산계 사용, 계면활성제 또는 공용매(co-solvent) 도입 등이 있다. 제네릭의약품 품목허가 신청 시 공고 대조약과 다른 유형의 나노물질(예: 나노결정 대비 나노결정 외 나노물질)을 사용하여 위장관 내 나노입자 분포에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있는 경우, 페이어스 패치(Peyer's patch) 또는 다른 위장관 조직에 의한 비특이적 약물 흡수를 입증할 수 있는 추가적인 특성분석 및 근거자료를 제시해야 한다.

비경구적으로 투여되는 나노물질을 함유한 의약품의 경우, 제네릭의약품 품목허가 신청 시 생물학적 동등성 입증의 일부로서 적절한 *in vitro* 시험을 수행하고 필요시 *in vivo* 생물학적 동등성 시험을 수행하는 것이 일반적으로 권고된다. 또한 특정 비경구 의약품의 경우, 제네릭의약품이 공고 대조약과 동일한 첨가제(즉, 정성적으로 동일)를 동일한 농도(즉, 정량적으로 동일)로 포함하고 있음을 입증하거나, 차이가 있는 경우에는 어떤 차이가 있는지 규명 및 특성분석을 하고, 이런 차이가 신청 품목의 안전성 또는 유효성에 영향을 미치지 않음을 입증하는 정보를 제시해야 한다. 혈액/혈장에서의 비슷한 PK 파라미터만으로는 충분하지 않을 수 있기 때문에 유사한 생체이용률을 보장하기 위하여 물리화학적 특성 비교 시험(즉, 생물학적 동등성 시험의 *in vitro* 요소)과 같은 추가 시험이 필요할 수 있다. 이러한 물리화학적 특성분석의 예로는 입자 형태, 입자 크기 및 분포, 표면 전하, *in vitro* 약물 방출, 유리 및 나노물질-관련 약물 등이 있다. 필요시 *in vitro* 특성분석은 제네릭의약품과 대조약 각각의 최소 3개의 다른 배치에서 수행되어야 하며 적절한 방법을 사용하여 비교해야 한다. 예를 들면, 집단 생물학적 동등성과 같은 통계적 동등성 접근 방식을 사용하여 나노물질의 크기와 분포 비교를 입증하는 것이 적절할 수 있다. *In vivo* 생물학적 동등성 시험에서 치료적으로 가장 관련이 있는 성분에 대해서는 제네릭의약품의 PK를 정확하게 평가할 수 있도록 나노입자로부터 약물 방출과 관련된 모든 임상적으로 관련이 있는 물질(예: 유리 약물 및/또는 나노물질-관련 약물)의 농도-시간 곡선을 제공해야 한다. 일반적으로 혈액/혈장에서의 유리 약물 및 나노물질-관련 약물의 PK는 제네릭의약품과 공고 대조약 간에 적절하고 밸리데이션된 생체시료 분석법(bioanalytical method)에 근거하여 비교 가능해야 한다.

나노물질 함유 의약품의 잠재적인 다성분(multi-component) 구조는 약물 전달 설계에 있어 큰 유연성을 가능하게 한다. 의약품에서 나노물질의 재료, 구조 및 기능성의 복잡성과 다양성 때문에 각 제품별로 이들 의약품을 시험하고 제품-특이적인 지침 개발이 필요하다. 리포솜제제 및 미셀제제의 제네릭의약품은 「리포솜제제 제네릭의약품의 평가 가이드라인」 및 「미셀제제 개발을 위한 가이드라인」을 각각 참조한다.

### 5.3 동등생물의약품 품목허가 신청

이미 허가받은 나노의약품 함유 생물의약품에 대한 동등생물의약품 개발은 일반적으로 「동등생물의약품 평가 가이드라인」을 따른다. 제품의 안전성, 순도 및 역가에 대한 나노물질의 기여는 제품 개발 및 대조약과의 동등성(biosimilarity) 입증의 일부로 평가되어야 한다. 나노물질 함유 동등생물의약품을 개발하고자 하는 경우에는 개발 초기 단계부터 규제기관과 상의할 것을 권고한다.

### 5.4 생체시료 분석법

가능하다면 모든 임상적으로 관련이 있는 성분, 즉, 모약물(parent drug) 및 주요 활성 대사체는 나노물질 함유 제품을 투여한 후 적절한 생체시료(biologic matrices)에서 측정해야 한다. 일반적으로 총 약물, 유리 약물, 나노물질-관련 약물은 별도로 또는 간접적으로 측정해야 한다. 이를 위해서는 검출 또는 동시 분석 전에 유리 및 나노물질-관련 약물의 분리가 필요할 수 있다. 유리 모약물과 주요 활성 대사체의 농도는 낮을 수 있다. 밸리데이션된 특이적이고 민감도가 높은 방법을 사용하는 것이 권고된다.

### 5.5 사람 생체시료를 이용한 in vitro 시험

안정성 및 생체적합성: 사람의 혈장 및 혈액이 전신 활성을 목적으로 하는 나노물질의 안정성에 미치는 영향과 나노물질과 혈액 및 혈청의 생체적합성에 대해 조사해야 한다.

나노물질 함유 제품과 다른 제품 간의 차이가 크기 때문에 아래에 나열된 시험절차 방법은 나노물질 함유 제품에 신뢰할 수 있는 결과를 제공하기 위해 적절히 조정될 수 있다.

혈장 단백질 결합: 혈액 순환에 들어가는 나노물질은 수 시간 지속되는 과정에서 다양한 혈장 단백질과 상호작용한다. 그 결과, 궁극적으로 단백질 코로나를 형성한다. 따라서 이 시험의 목적은 시간 경과에 따라 코로나 형성에 관여하는 주요 결합 단백질을 결정하고 배양 시간에 따른 결합된 나노물질의 비율을 결정하는 것이다.

In vitro 청소율 및 대사: 식세포는 전신적으로 투여된 나노물질의 청소율에 중요한 역할을 한다. 나노물질의 흡수는 식세포를 고농도의 활성 성분에 노출시킬 수 있다. 따라서 in vitro로 배양된 사람 식세포를 나노물질에 노출시킨다면 잠재적인 세포독성을 평가하는 데 유용할 수 있다. 운반체에서 방출된 저분자 주성분은 주로 1상(Phase 1) 및 2상(Phase 2) 효소에 의해 대사되거나 대사되지 않는 상태로 소변으로 제거된다. 나노물질인 주성분 및 온전한 나노물질 운반체와 효소와의 상호작용은 제한적이라고 생각되지만 블록 공중합체(block copolymers), 폴리에틸렌글리콜 및 지질과 같은 일부 해리된 단량체(monomer)는 사이토크롬 P450 효소 및 위장관 내 수송체의 기능에 영향을 미칠 수 있으므로 이 영향 여부에 대한 실험적 증거가 제시되어야 한다.

## 5.6 면역원성

환자의 면역학적 상태, 과거 병력, 투여 경로/용량/빈도 및 투여된 나노물질의 고유한 특성에 따라 나노물질이 면역원성 효과를 나타낼 가능성이 있다.<sup>8)</sup> 안전성과 유효성에 영향을 미칠 가능성이 있는 나노물질 함유 제품의 투여와 관련이 있을 수 있는 이상면역반응을 평가하고 완화하기 위해 위해성 기반 접근법(2절 참조)을 사용할 것을 권고한다. 면역반응의 잠재적 심각성과 발생 가능성에 따라 제품 개발 초기 단계에서만 아니라 제품 전주기에 걸쳐 고려된 사례별로 면역원성에 대한 위해도를 평가해야 한다. 면역원성 위해성은 변경의 정도와 면역반응을 유발하는 위험 수준에 따라 공정 및/또는 제품(예: 제품 및/또는 공정 최적화) 변경을 수행하기 전에 유사하게 평가되어야 한다. 이상면역반응과 관련된 위해성을 평가하고 완화하는 방법에 관한 일반적인 권고사항은 ICH S8(Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals)을 참조한다. 비-생물학적 나노물질 성분을 가진 생물의약품의 면역원성 위해성 평가는 나노물질 성분이 면역보조제(adjuvant) 특성을 가질 수 있다는 것을 고려해야 한다. 따라서 나노물질 성분이 포함된 생물의약품은 생물의약품 단독과는 다른 면역원성 특성을 나타낼 수 있으므로 특정 검사가 필요할 수 있다.

---

8) 각주 5) 참조

## 6. 환경 영향 고려사항

나노물질이 무시해도 될 정도로 환경에 방출되는 것을 입증하는 정보[예: 투여량, ADME, 분할(partitioning) 및 생분해 데이터], 또는 나노물질이 예상 노출 수준에서 수생 및 육상 생물에 독성을 일으킬 것으로 예상되지 않는다는 것을 입증할 정보를 제공할 것이 권고된다. 필요한 경우, 품목허가 신청에 대한 승인이 환경의 질에 크게 영향을 미치지 않는다는 결론을 뒷받침하기 위해 추가 정보가 요구될 수 있다. 환경에 미치는 영향은 제조, 보관, 환자의 사용 및 폐기를 포함한 제품 전주기의 여러 단계에서 발생할 수 있다.



## 7. 참고문헌

- 1) Guidance for Industry: Drug Products, including Biological Products, that Contain Nanomaterials. U.S. FDA, 2022
- 2) Guidance for Industry: Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology. U.S. FDA, 2014
- 3) 의약품등의 안정성시험 기준(식품의약품안전처 고시). 식품의약품안전처
- 4) 의약품동등성시험기준(식품의약품안전처 고시). 식품의약품안전처
- 5) 의약품 등 시험방법 밸리데이션 가이드라인. 식품의약품안전평가원, 2016
- 6) 의약품 등 시험방법 밸리데이션 가이드라인 해설서. 식품의약품안전평가원, 2017
- 7) 리포솜제제 품질평가 가이드라인. 식품의약품안전평가원, 2017
- 8) 리포솜제제 제네릭의약품의 평가 가이드라인. 식품의약품안전평가원, 2018
- 9) 미셀제제 개발을 위한 가이드라인. 식품의약품안전평가원, 2022
- 10) 동등생물의약품 평가 가이드라인. 식품의약품안전평가원, 2021
- 11) ICH Guideline: Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals(S8). 2005

## 나노물질 함유 의약품 개발 시 일반적 고려사항

발행일	2023년 11월 17일
발행인	박윤주
편집위원장	김영림
편집위원	식품의약품안전평가원 의약품심사부 순환신경계약품과 오호정, 도원임, 서현옥, 조혜영, 우나리, 김정현, 배수영, 김송이, 정경아, 유한빛, 이혜린, 김다솜
도움주신분	가이드라인 마련을 위한 협의체 위원 (식품의약품안전평가원 첨단약품품질심사과) 박상애, 권오석, 김재은 (식품의약품안전평가원 의약품연구과) 김자영, 이은선 (외부 전문가) 김종오(영남대), 김진기(한양대), 박우람(성균관대), 배지현(중앙대), 안범수(부산대), 유혁상(강원대), 윤석주(안전성평가연구소), 윤태현(한양대), 이윤상(서울대), 이태걸(한국표준과학연구원), 조정원(충남대)
발행처	식품의약품안전평가원 의약품심사부 순환신경계약품과



“청렴한 식약처  
국민 안심의 시작”

### 공익신고자 보호제도란?

– 공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익보호조치, 신분보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

#### ◆ 보호조치 요구 방법

우편(30102) 세종특별자치시 도움5로 20 정부세종청사 7동, 국민권익위원회 공익보호지원과 / 전화 044-200-7773 / 팩스 044-200-7949

【공직자 부조리 및 공익신고안내】 ★★ 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 “국민신문고” 공직자 부조리 신고” 코너

▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 “국민소통” 신고센터 > 부패·공익신고 상담” 코너