

# 한의학임상에 기초를 둔 천연물신약 연구과정에 대한 소고\*

- 역사적 근거 발굴부터 천연물신약 임상시험계획승인신청까지 -

광혜원한방병원<sup>1</sup> · 경희대학교 동서의학대학원 동서의학과<sup>2</sup> ·

경희대학교 동서신의학병원 한방암센터<sup>3</sup> · (주) AZI<sup>4</sup> ·

경희대학교 의과대학 내과학교실<sup>5</sup> · 경희대학교 한의과대학 임상종양학교실<sup>6</sup>

엄석기<sup>1</sup> \*\* · 김세현<sup>2</sup> · 김경석<sup>3</sup> · 박상재<sup>4</sup> · 어완규<sup>5</sup> · 최원철<sup>6</sup>

## A Proposal for Research Process of Botanical Drug based Clinical Traditional Korean Medicine - Historical Evidence-Based Medicine II -

Eom, Seok-ki<sup>1</sup> \*\* · Kim, Se-hyun<sup>2</sup> · Kim, Kyung-suk<sup>3</sup> ·  
Park, Sang-jae<sup>4</sup> · Eo, Wan-kyu<sup>5</sup> · Choi, Won-cheol<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Kwanghyewon Medical Foundation

<sup>2</sup>Dept. of East-West Medicine, Graduate School of East-West Medicine, Kyung Hee University

<sup>3</sup>Division of Oriental Internal Medicine, Mϙ Integrative Cancer Center, East-West  
Neo Medical Center, Kyung Hee University

<sup>4</sup>AZI Co. Ltd

<sup>5</sup>Dept. of Internal Medicine, College of Medicine, Kyung Hee University

<sup>6</sup>Dept. of Clinical Traditional Oncology, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University

**Purpose** : To propose various types of clinical research which is feasible for botanical new drug (IND) development processes, and suggest essential steps to development of study protocol for IND.

**Methods** : Literature-based discussions and one research group's experience is given regarding domestic act, regulation, and system.

**Results** : In order to get an approval of IND for botanical drug in Korea there are several types of clinical research to conduct. In quality control steps for standardized medicinal herbs, case reports or case series can be conducted, and for good manufacturing practice(GMP) steps, we can conduct case reports, case series, and retrospective cohort studies. In addition, as long as we gathered good laboratory practice(GLP) data we can conduct up to quasi-experimental studies and clinical trials including investigator initiated trials. In order to conduct these studies development of study protocol is essential. First, we obtain historical evidence including target disease and indication, efficacy, safety, and endpoints by reviewing medical classics. Second, we obtain clinically and statistically important data by conducting non-clinical studies, observation studies, and quasi-experimental studies. Third, we generate research hypotheses and purposes and explore methodologies, endpoints, clinical practice guidelines, cost-effectiveness, and commercial potential.

Finally, we develop study protocol with aid of biostatistician or expert in contract research organization.

**Discussions and conclusions** : This study have obvious limitations in that most thoughts, suggestions, and proposes are from one research group's experience. Therefore, we hope to see various types of research in this topic and process from other research group as well.

**Key words** : botanical drug, non-clinical studies, case reports, case series, retrospective cohort studies, investigator initiated trials, clinical trials

## I. 序論

한의학임상에 기초를 둔 천연물신약 연구과정은 한의학 원리에 입각한 한방진료 과정에서 연구후보 물질을 발굴하고 한방진료 과정의 임상경험을 토대로 문헌연구와 비임상연구를 진행하며 한의학 원리를 반영한 임상연구 또는 임상시험의 계획을 개발하여 한의학임상현장에서의 합법적인 관찰연구를 수행하고 최종적으로는 천연물 신약 임상시험과정으로 이행한 경우를 의미한다. 이는 현재 임상에서 사용하고 있는 한의학 치료법 및 치료약물과 처방 중에서 한의학의 정체성에 가장 충실하면서 미래 한의학에서도 사용할 수 있는 가능성이 높은 것에 대한 선별적 연구의 과정으로써, 전통한의학지식과 과학적 연구방법론과의 구체적 연결을 어떻게 실천할 것인가에 대한 주장인 역사적 근거중심의학에 기초를 둔 연구방법론의 구체적 과정<sup>1)</sup>이다.

이 과정은 1990년대 이후의 한의학 연구개발 사업이 실험실에서의 탐색과 비임상연구 위주로 진행되면서 주로 생의학계의 지식체계에 의하여 한의학 지식자원이 해석되며 이러한 지식이 다시 현대 한의학

계의 임상에서 선택적으로만 사용되었던 한계와 한편으로는 이러한 연구결과가 한의학의 학문적 정통성에 부합하는가의 논란이 유발<sup>2)</sup>되었던 것에 대하여, 적극적으로 정통성 있게 극복할 수 있는 연구방법에 대한 고민에서 도출한 것이다. 즉 실험실에 기초를 둔 연구에서 나타난 한계점을 한의학 임상에 기초를 둔 연구를 통하여 극복하고자 하는 노력이다.

한편 한의학 임상에 기초를 둔 임상연구방법론 및 천연물신약 연구과정 등을 고찰한 한의학계의 선행 연구를 찾아보기가 어려운데, 이는 한의학 임상에 기초를 둔 천연물신약 연구가 최소한 10여년 이상의 시간과 막대한 연구자금을 필요로 하는 과정으로 이를 수행한 연구진이 희소한 까닭일 것이다.

저자는 한의학지식의 산업화모델을 의약품, 의약외품, 의료기기, 건강기능식품 등으로 구별하여 각각의 개념과 범주를 설명하고, 이 중에서 의약품으로서의 산업화모델에 해당하는 한약제제 및 생약제제·자료

2) 이러한 문제에 대한 아래의 다섯 가지 글을 주목하기 바란다.

1. 이충열. 한의학의 과학화 그 역사와 반성. 한의신문. 2009.09.28
2. 이충열. 정체성 담론은 개혁주의 산물: '한의학 없는 과학화' 진정한 개혁인가. 민족의학신문. 2010.06.09
3. 이선동. 학생과 한의사들로부터 외면당하고 있는 한의학 교육과 연구: 한의계가 지금 해야 할 일(5). 한의신문. 2009.12.17
4. 조병희. 한의학의 발전과 미래전망 (上). 한의신문. 2010.04.26
5. 조병희. 한의학의 발전과 미래전망 (下). 한의신문. 2010.05.03.
6. 조병희. 양한방관계와 통합의학의 전망. pp. 5-6. [http://www.snu-dhpm.ac.kr/pds/files/%BE%E7%C7%D1%B9%E6%B0%FC%B0%E8\(%B0%F8%C5%EB%C1%A1\).pdf](http://www.snu-dhpm.ac.kr/pds/files/%BE%E7%C7%D1%B9%E6%B0%FC%B0%E8(%B0%F8%C5%EB%C1%A1).pdf). 2010.06.27.

\* 본 연구는 의료법인 광혜원 의료재단의 2010년도 연구비 지원으로 연구되었음.

\*\* 교신저자 : 엄석기. 인천광역시 남구 주안5동 24번지 광혜원 한방병원.

E-mail: sku0808@hanmail.net Tel: 032-874-7500  
접수일(2010년 6월 30일), 수정일(2010년 7월 21일),  
게재확정일(2010년 7월 22일)

1) 엄석기, 김세현, 최원철. 전통한의학 연구방법론의 현대화에 대한 소고-역사적 근거중심의학에 대한 제언-. 대한한의학원전학회지. 2010. 23(2). p.104.

제출의약품·천연물신약·신약 등에 관한 국내 법률상의 정의와 범위를 설명한 후, 1996년부터의 일개 연구진의 실제 연구경험을 토대로 한의학임상에 기초를 둔 역사적 근거가 있는 연구후보물질의 발굴부터 천연물신약 임상시험계획승인신청까지의 연구과정에서 필수적으로 수행하게 되는 역사적 근거에 대한 역대한의학 문헌연구(주치·적응증·수치법 등), 유효물질·지표물질 등에 의한 기준 및 시험방법의 확립과 이에 의한 안정적인 품질관리(Quality Control) 등에 관한 연구, 독성·기전·일반약리 등의 비임상연구, 한의학임상현장에서의 관찰연구 및 한방병원 연구자임상시험, 임상시험계획서 개발, 천연물신약 임상시험계획승인신청 등의 과정에서 알게 된 여러 가지 연구현장의 현실과 관련 법률 및 고시의 내용 등을 항목별로 설명하고자 한다.

이를 통하여 한의학의 전통과 정체성에 기초를 두면서도 현재 국내의 제반 법률 및 제도의 틀 안에서 수행할 수 있는 한의학임상에 기초를 둔 천연물신약 연구개발의 단계와 문제점 및 주의사항 등을 실제 연구경험을 토대로 고찰하여, 한의학임상에서 유의하게 관찰되어진 한약재 또는 한약을 기초로 한 천연물신약 연구를 추진하는 많은 연구자들에게 도움이 되 고자 한다.

## II. 本論 및 考察

전통한의학 지식이란 용어를 조작적 정의한다면, 현대 이전의 한의학지식을 기반으로 하되 현재 재평가되어 사용되어지고 있는 한의학 지식이라고 할 수 있을 것이다. 즉, 현재 의료현장에서 그 가치를 인정 받은 한의학 지식을 의미한다고 할 것이며, 특히 과거와의 연속성 지속성이 있으면서 재평가되어 사용되어지는 지식이라면 정통성이 있는 전통한의학지식 이라고 할 수 있을 것이다. 이를 구체적으로 정의한다면 첫째 1945년 이전의 전통의학 지식체계를 기반으로 하며, 둘째 적어도 1930년 이전의 고문헌 기록이 있으며, 셋째 1945년 이후의 한국 현대사회에서 재평가되어 사용되고 있는 한의학 지식을 전통한의학지식이라고 할 수 있을 것이다.<sup>3)</sup> 이러한 전통한의

학 지식은 적어도 과학적 객관화를 통한 합리성 보편성 논리성을 추구하는 측면이나 혹은 지식 교육 등에 있어서 배타적 전문화의 추구, 의료기기 및 제약 산업 등의 관련 산업화를 통한 경쟁력 획득 등의 측면에서 의의를 지니게 되었음을 의미한다.<sup>4)</sup>

이 중에서 의료기기 및 제약 산업 등의 관련 산업화 여부는 한의학지식이 고도의 부가가치산업으로 성장할 수 있는가의 가능성을 가늠할 수 있는 분야로써, 한의학지식의 과학화 및 배타적 전문성의 모든 역량이 집결되는 분야이다.

### 1. 한의학지식의 산업화 모델

한의학지식 및 문화에 기초를 둔 산업화 모델은 의약품·의약외품·의료기기·건강기능식품 등으로 크게 구별 할 수 있다. 의약품은 「대한약전」에 기재된 것으로서 위생용품이 아닌 것, 사람 또는 동물의 질병의 진단·치료·경감·처치 또는 예방의 목적으로 사용되는 것으로서 기구기계가 아닌 것, 사람 또는 동물의 구조기능에 약리학적 영향을 주기 위한 목적으로 사용되는 것으로서 기구기계가 아닌 것(화장품을 제외한다)<sup>5)</sup>을 의미하는데, 생명과 관련된 필수적 소비재이며 그 품질이 우수하여 효과가 확실하여야만 하며 제조업 허가를 얻음과 동시에 제품마다 품목허가를 보건복지부 장관으로부터 받아야하며 약사법 마약법 및 기타 법령으로 의약품의 유통을 규제하는 유통구조상의 특수성을 지니며 취급하는데 고도의 기술과 주의가 필요하며 전문적인 지식을 요구하게 되며 법규에 의하여 경영이 제약되는 특수성을 갖는다. 한의학지식 및 문화에 기초를 의약품은 한약제제·생약제제·자료제출의약품·천연물신약·신약 등으로 모델을 세분할 수 있다.

의약외품은 사람 또는 질병의 치료 경감 처치 또는

- 3) 엄석기, 김세현, 최원철. 전통한의학 연구방법론의 현대화에 대한 소고-역사적 근거중심의학에 대한 제언-. 대한한의학원전학회지. 2010. 23(2). pp.102-103.
- 4) 엄석기, 김세현, 최원철. 전통한의학 연구방법론의 현대화에 대한 소고-역사적 근거중심의학에 대한 제언-. 대한한의학원전학회지. 2010. 23(2). p.103.
- 5) 「약사법」(법률 제10324호 일부개정 2010. 05. 27.) 제2조 제4호

예방의 목적으로 사용되는 섬유 고무제품 또는 이와 유사한 것, 인체에 대한 작용이 경미하거나 인체에 직접 작용하지 아니하며 기구 또는 기계가 아닌 것과 이와 유사한 것, 전염병의 예방을 목적으로 살균 살충 및 이와 유사한 용도로 사용되는 제제<sup>6)</sup>를 가리키는데, 의약품 범위의 지정에 관한 보건복지부의 고시<sup>7)</sup>에 의해 생리대, 가리개(마스크 안대), 감싸개(붕대 탄력붕대 석고붕대 원통형 탄력붕대), 거즈, 탈지면, 반창고 등과 구취 또는 체취의 방지제, 모발의 양모 염색(탈색 탈염 포함) 제모 등을 위한 제제, 사람 또는 동물의 보건을 위해 사용되는 파리모기 등의 구제제 방지제 기피제 및 유인살충제, 콘택트렌즈 관리용품, 담배의 흡연 욕구를 저하시키거나 충족시킬 목적으로 사용되는 제품으로 니코틴이 함유되지 않은 것, 인체에 직접 사용하는 과산화수소수 이소프로필알코올 염화벤잘코늄 크레졸 또는 에탄올을 주성분으로 하는 외용 소독제, 식품의약품안전청장이 고시하는 의약품등 표준제조기준에서 정하는 외용으로만 사용하는 스프레이파스, 내복용 제제(저함량 비타민, 미네랄제제 등), 구강위생 등에 사용하는 제제, 병원균을 매개하여 인간에게 질병을 전염시켜 보건 위생상의 위해를 일으키거나 일으킬 수 있는 곤충이나 동물의 구제나 방지를 목적으로 하는 제제, 인체에 직접 적용되지 않는 살균, 소독제제 등의 그 범위를 지정하고 있다. 한의학지식 및 문화에 기초를 둔 의약품은 특히 생리대, 구취 또는 체취의 방지제, 탈모의 방지 또는 양모제 등의 분야에서 모델을 발굴 개발하여 상용화하고 있다.

의료기이라 함은 사람 또는 동물에게 단독 또는 조합하여 사용되는 기구·기계·장치·재료 또는 이와 유사한 제품으로서 질병의 진단·치료·경감·처치 또는 예방의 목적으로 사용되는 제품, 상해 또는 장애의 진단·치료·경감 또는 보정의 목적으로 사용되는 제품, 구조 또는 기능의 검사·대체 또는 변형의 목적으로 사용되는 제품, 임신조절의 목적으로 사용되는 제품<sup>8)</sup>을 의미한다. 한의학지식 및 문화에 기

초를 둔 의료기기는 특히 질병의 진단 및 치료 분야에서 모델을 발굴 개발하여 상용화하고 있다.

건강기능식품이란 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조(가공을 포함한다)한 식품을 의미하는데, 기능성이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻는 것<sup>9)</sup>을 의미하며, 제조라 함은 정제·캡슐·분말·과립·액상·환 등의 한정된 형태로 가공된 것을 의미한다. 「건강기능식품 기능성 원료 인정에 관한 규정<sup>10)</sup>」에 나오는 건강기능식품의 섭취근거자료의 요건 중 “역사적 사용기록이 기술된 과학적 자료<sup>11)</sup>”의 의미는 전통적인 섭취경험을 입증하는 역사적인 사용기록을 가리키는데, 「기존한약서에 대한 잠정규정<sup>12)</sup>」에서 정한 ‘기존한약서<sup>13)</sup>’인 방약합편, 동의보감, 향약집

8) 「의료기기법」(법률 제 10326호 일부개정 2010. 05. 27.) 제2조(정의)

9) 「건강기능식품에 관한 법률」(법률 제 10219호 일부개정 2010. 03. 31.) 제3조(정의)

10) 「건강기능식품 기능성 원료 인정에 관한 규정」제정 2004.01.31  
식품의약품안전청고시 제2004-12호 전문개정 2006.08.29 식품의약품안전청고시 제2006-36호 개정 2007.06.28

식품의약품안전청고시 제2007-51호 개정 2008.11.17  
식품의약품안전청고시 제2008-72호 개정 2009. 6.29  
식품의약품안전청고시 제2009-39호 개정 2009.12.22  
식품의약품안전청고시 제2009-176호

11) 제13조(제출 자료의 내용 및 요건) 제8호 다목의 (1) 섭취 근거 자료는 당해 원료가 안전하다고 판단할 수 있는 역사적 사용 기록 뿐 아니라 제조방법, 용도, 섭취량 등이 기술된 과학적 자료이어야 한다.

12) 1969. 6. 7, 보건사회부 예규 제233호, 개정 2002. 11. 23, 보건복지부고시 제2002-79호, 2008. 12. 31, 보건복지가족부고시 제2008-175호

13) 신현규, 황대선, 권삼수, 김용진. 기성한약서 11종의 기원에 대한 서지학적 근거와 개정 방안에 대한 연구. 대한한의학원전학회지. 2007. 20(1). p.104. “1953년 12월 18일, 국회에서 최초로 제정한 약사법(법률 제300호)에 한약 종상 업무를 기성한약서에 의한 의약품 혼합 판매로 규정하면서 기성한약서라는 용어가 탄생되었고, 기성한약서로 어떤 한약서를 지적하는지는 규정하지 않았다. 그러나 1969년 6월 7일 보건사회부 예규 233호를 시작으로 약사법 제 36조 2항에 기성한약서 11종을 신설함으로 11종 한약서에 수록된 처방에 한하여 혼합 판매할 수 있다고 하였다.” 최근 2008년 12월 31일 기성한약서가 기존 한약서로 명칭이 바뀌었고 해당 한약서의 범주도 개정되었다.

6) 「약사법」(법률 제10324호 일부개정 2010. 05. 27.)제2조 제7호

7) 「의약품범위지정」(보건복지가족부 고시 제2010-4 6호 일부개정 2010. 03. 12.)

성방, 광제비급, 제증신편, 사상의학, 의학입문, 경약 전서, 동의수세보원, 본초강목 등에 기록된 사실을 인용할 수 있으며, 또한 30년 이상 식용하였음을 입증할 수 있는 사전, 문헌 등의 자료도 인용할 수 있다<sup>14)</sup>고 하여, 한의학지식에 기초를 둔 건강기능식품에 대한 연구개발이 용이함을 설명하고 있는데, 현재 한의학지식에 기초를 둔 산업화 모델 중에서도 가장 집중적으로 연구개발이 이루어지고 있는 분야이다. 그러나 「건강기능식품에 사용할 수 없는 원료 등에 관한 규정<sup>15)</sup>」의 제3조(의약품과 같거나 유사한 건강기능식품)<sup>16)</sup>에 의해 원료가 3가지 이하로 구성된 처방의 품목만 개발할 수 있게 함으로써 기존 10종 한약서의 처방이 건강기능식품으로 무분별하게 개발되는 것을 제한하고 있다. 한편 3가지 이하로 구성된 처방의 품목이 한약제제나 생약제제, 자료제출의약품, 천연물신약 등으로 개발하기에 적합한 대상이라는 측면에서 살펴본다면, 개발할 수 있는 의약품과 같거나 유사한 건강기능식품에 대한 조항을 좀 더 엄격히 적용할 필요가 있다고 사료된다.

이 중에서 당대의 한의학지식 및 문화에 기초를 둔 산업화 모델로써 가장 주목받는 것은 의약품, 의약외품, 건강기능식품 등의 분야이다. 특히 의약외품 및

건강기능식품 등의 분야에서는 다양한 제품 등이 한방의 과학화 혹은 산업화 모델로써 상업적인 성공을 거두고 있다. 그러나 의약품으로서의 산업화 과정은 한약제제 혹은 생약제제 등의 일반의약품 위주로 진행되고 있는 실정이다. 이는 한의학지식을 기능성제품전문점 혹은 약국 위주로 건강기능식품과 일반의약품 형태의 부가가치 창출이 가능케 함으로써, 한의학지식 소비시장의 주도권을 한의학계에서 기능성식품산업계 및 약학계로 이동시키는 결과를 초래하였다. 그리고 이러한 결과는 한의학계의 의료시장 점유율 하락을 초래한 중요한 원인 중의 하나가 되었다. 또한 의료 제도 및 의료 시장이 안전성과 유효성이 확인된 제제 위주로 변화하는 시대 상황에 한의학계 스스로가 능동적으로 대처하지 못함으로써, 한의학계의 배타적 전문성을 의심하는 대표적인 내용 중의 하나인 한약의 안전성과 전문성 등에 대한 대중의 비판을 스스로 초래하게 하였다.

이러한 문제점은 당대의 한의학계가 겪고 있는 의료시장에서의 다양한 문제의 근본에 한의학지식의 의약품 산업화가 관여하고 있음을 알게 한다. 즉 한의학지식의 과학화 및 배타적 전문화의 모든 역량이 집결되는 분야로써의 의약품 산업화 분야에 대한 집중적인 투자와 노력 그리고 결실이 있어야만 의료시장에서의 한의학계 위기를 극복할 수 있음을 알게 한다.

## 2. 한의학지식의 의약품 산업화

한의학지식 및 문화에 기초를 둔 의약품산업화 모델은 한약제제·생약제제·자료제출의약품·천연물신약·신약 등의 제제 모델로 세분할 수 있다. 한약의 제제화 모델은 각종 한약의 안전성과 유효성 및 제형에 대한 과학적 연구 결과를 토대로 결정할 수 있다. 한약과 한약제의 「대한약전」 및 「대한약전외 한약규격집」에의 수록 여부 및 다양한 연구개발의 성과에 의하여 가능한 산업화 모델을 결정할 수 있는데, 「약사법」 「한의학육성법」 「의약품 등의 품목허가·신고·심사규정」 「천연물신약 연구개발 촉진법」 등의 법률에 근거한다. 각종 법률에서 규정하고 있는 한약·한약제·한약제제·생약제제·자료제출

14) 식품의약품안전청 바이오생약국. 민원 질의응답 모음집 - 생약·한약 분야. 서울. 식품의약품안전청. 2009. p.95.  
 15) 「건강기능식품에 사용할 수 없는 원료 등에 관한 규정」 식품의약품안전청 고시 제2004-13호(2004.01.31, 제정) 식품의약품안전청 고시 제2006-38호(2006.08.29, 개정) 식품의약품안전청 고시 제2008-42호(2008.07.07, 개정) 식품의약품안전청 고시 제2009-61호(2009.08.12, 개정) 식품의약품안전청 고시 제2010-16호(2010.04.13, 개정)  
 16) 제3조(의약품과 같거나 유사한 건강기능식품) 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 것은 의약품과 같거나 유사한 것으로 본다. 1. 「약사법」 제45조제4항에 따른 「기성한약서에 대한 잠정규정」(보건복지가족부 고시)에서 정한 기성한약서와 「한약처방의 종류 및 조제방법에 관한 규정」(보건복지가족부 고시)에서 정한 한약조제지침서에서 수재되어 있는 품목(처방을 가감할 수 있는 한약서의 근거에 따라 가감한 것 포함)으로 원료의 종류 및 함량이 동일한 것. 다만, 3가지 이하의 원료로 구성된 것은 의약품과 같거나 유사한 것으로 보지 않는다. 2. 의약품의 주성분이 포함된 것. 다만, 위의 주성분을 건강기능식품의 기능성원료로 사용하고자 하는 경우에는 「건강기능식품에 관한 법률」 제15조제2항 및 제3항에 따라 건강기능식품의 기능성원료로 사용하도록 할 수 있다.

의약품·천연물신약·신약·일반의약품 및 전문의약품 등의 정의와 범위를 정리해 보면 다음과 같다.

### 1) 한약과 한약제

한약에 대한 정의는 「약사법」과 「한의약육성법」<sup>17)</sup>에 나온다. 「약사법」 제2조(정의) 5호와 「한의약육성법」 제2조(정의) 4호에서 “한약이라 함은 동물·식물 또는 광물에서 채취된 것으로서 주로 원형대로 건조·절단 또는 정제된 생약을 말한다”라고 정의하고 있다. 국내의 경우 12C 이후 20C까지는 자국산 생약을 의미하는 ‘향약(鄕藥)’과 중국산 생약을 의미하는 ‘당약(唐藥)’이란 용어가 구별되어 사용되었던 것으로 보이며, 근대의 1910년대 이후부터 ‘한약(漢藥, 韓藥)’이란 용어가 향약과 당약을 포함하는 광범위한 의미로 사용된 것으로 여겨지는데 명확하지는 않다.<sup>18)</sup>

한약제에 대한 정의는 「한의약육성법」 및 「한약제수급 및 유통관리 규정」에 나온다. 「한의약육성법」 제2조(정의) 5호에서는 “한약제라 함은 한약 또는 한약제제를 제조하기 위하여 사용되는 원료 약제를 말한다”라고 하고 있으며, 「한약제수급 및 유통관리 규정」<sup>19)</sup> 제2조(정의) 제1호에서는 “한약제라 함은 「약사법」 제2조 제5호 또는 제6호의 규정에 의한 ‘한약’ 또는 ‘한약제제’를 제조하기 위하여 사용되는 원료약제를 말한다”라고 하고 있으며, 제2호에서는 “규격품이라 함은 한약제의 제조 및 품질기준 포장방법 표시사항 등의 기준에 적합한 한약제를 말한다”라고 정의하고 있다. 또한 제23조(규격품대상 한약)의 ①항에서는 “「약사법 시행규칙」 제62조 제1항 제10호의 규정에 따라 대한약전 또는 대한약전

외한약(생약)규격집에 규정되어 있는 한약을 규격품대상한약으로 지정한다.”라고 하고 있다.

그러나 「약사법」과 「한의약육성법」의 ‘한약’에 대한 정의와 「한의약육성법」 및 「한약제수급 및 유통관리 규정」에 의한 ‘한약제’에 대한 정의는 완제의약품과 원료약제로서의 개념을 명확하게 구별하여 정의하지 못하는 있으며, 이로 인하여 한약과 한약제란 용어가 혼용되고 있는 문제점이 있다. 최근 이러한 문제점을 개선하기 위하여 한약과 한약제 용어의 재정립이 추진되고 있다. 식품의약품안전청은 대한한의사협회·대한약사회·대한한약사회·소비자단체 등이 참여하는 협의회에서 「약사법」과 「한의약육성법」 등에 산재해 있는 한약과 한약제 용어를 한약은 의약품인 완제품으로 정의하고 한약제는 한약을 조제하는데 사용되는 원료약제로 구분하여 정의하는 방안을 검토 중인 것으로 알려지고 있다.<sup>20)</sup> 조례란 「약사법」 제2조(정의) 제11호에 의하면 “일정한 처방에 따라서 두 가지 이상의 의약품을 배합하거나 한 가지 의약품을 그대로 일정한 분량으로 나누어서 특정한 용법에 따라 특정인의 특정된 질병을 치료하거나 예방하는 등의 목적으로 사용하도록 약제를 만드는 것”을 의미하는데, 의약분업에도 불구하고 「약사법」 부칙 제8365호의 제8조(한의사·수의사의 조제에 관한 경과조치)에 의하면 한의사는 치료용의 한약 및 한약제제를 자신이 직접 조제<sup>21)</sup>할 수 있으며, 이를 위하여 요양병원·한방병원 및 한의원에서 탕전을 하는 경우 의무적으로 탕전실을 갖추도록 하고 있으며, 의료기관의 원외탕전실 설치 및 탕전실 공동이용을 허용<sup>22)</sup>하고 있다.

17) 법률 제9932호(정부조직법) 일부개정 2010. 01. 18.

18) 한약. [http://www.drug.co.kr/zeroboard/view.php?id=glossary&page=4&sn1=&divpage=1&sn=off&ss=on&sc=on&select\\_arrange=headnum&desc=asc&no=78](http://www.drug.co.kr/zeroboard/view.php?id=glossary&page=4&sn1=&divpage=1&sn=off&ss=on&sc=on&select_arrange=headnum&desc=asc&no=78) 2010년 6월 9일. “한약이라는 용어는 조선실록에 나오지 않는다. 일본에서는 중국에서 건너온 약을 한약이라고 부르고 있다. 그렇다면 한약은 일제시대에 일본에서 건너온 것이 분명하다. 일본에서는 고래로부터 진승되어 발전된 민간약을 화약이라 부르고 화약과 한약을 총칭하여 화한약이라고 부른다. 우리나라도 조선시대에는 당약과 향약으로 구분하였다.”

19) 보건복지가족부 고시 제2010-43호, 2010.3.10.

20) 식품의약품안전청은 2010년 5월 18일 18일 한약정책 방향과 관리체계 개선 논의를 위해 ‘한약, 어떻게 할 것인가’라는 주제로 민관협의회를 개최하여, 한약과 한약제의 용어 재정립에 관하여 논의하였다.

21) 부칙 [2007.4.11 제8365호] 제8조(한의사·수의사의 조제에 관한 경과조치) 한의사가 자신이 치료용으로 사용하는 한약 및 한약제제를 자신이 직접 조제하거나 수의사가 자신이 치료용으로 사용하는 동물용 의약품을 자신이 직접 조제하는 경우에는 제23조제1항 및 제2항의 개정규정에도 불구하고 이를 조제할 수 있다.

22) 「의료법 시행규칙」 보건복지부령 제1호(보건복지부와 그 소속기관 직제 시행규칙) 일부개정 2010. 03. 19) 제34조 (의료기관의 시설기준 및 규격) 법 제36조 제1호에

이러한 법률과 규정 등에 의한다면 한약은 한약재를 한방원리에 따라 배합하여 한방의료기관의 원내·외 탕전실에서 조제하거나 혹은 제약사에서 제조된 복용단계의 완제의약품으로, 한약제는 조제·제조된 완제의약품인 한약의 원료가 되는 원료의약품으로 구분할 수 있을 것이다. 이는 의약품의 제법(製法)·성상(性狀)·성능·품질 및 저장 방법을 적절하게 하기 위하여 중앙약사심의위원회의 심의를 거쳐 공고<sup>23)</sup>된 「대한약전(제9개정판)<sup>24)</sup>」의 의약품 각조 2부 1)의 생약 및 생약제제 중에 수록된 약 164종의 한약 및 「대한약전의생약규격집<sup>25)</sup>」에 수록되어 있는 약 381종의 한약 등을 합한 약 545종은 ‘한약제’로 구분하며, 한약제에 의해 치료용으로 한방의료기관의 탕전실에서 탕약·환제·산제·고제·캡슐 등의 제형으로 조제<sup>26)</sup>된 복용단계의 한약·한약제제의 원내조제처방약과 원외탕전처방약 그리고 한약제에 의해 단미엑스제제·단미엑스혼합·혼합엑스제제 등의 제형으로 제조하여 품목허가 받은 한약제제 등의 복용단계의 완제의약품을 ‘한약’으로 구분한다는 것

따른 의료기관의 종류별 시설기준은 별표 3과 같고, 그 시설규격은 별표 4와 같다.

[별표3 의료기관의 종류별 시설기준(제34조 관련)<개정 2008.9.5>]

[별표4 의료기관의 시설규격(제34조 관련)<개정 2009.4.29, 2010.3.19>] 11의2. 탕전실

23) 「약사법」(법률 제10324호 일부개정 2010. 05. 27.) 제 51조(대한약전) ①식품의약품안전청장은 의약품의 제법(製法)·성상(性狀)·성능·품질 및 저장 방법을 적절하게 하기 위하여 중앙약사심의위원회의 심의를 거쳐 대한약전(大韓藥典)을 정하여 공고한다. ②대한약전은 제1부와 제2부로 하되, 제1부에는 주로 자주 사용되는 원약(原藥)인 의약품과 기초적 제제를 실고, 제2부에는 주로 혼합제제와 제1부에 실리지 아니한 의약품을 실는다.

24) 식품의약품안전청 고시 제2007-89호, 2007. 12. 28

25) 식품의약품안전청 고시 제2007-90호, 2007. 12. 28

26) 10종 한약서에 수록되어 있는 약 3만여종의 처방을 한의사는 직접 진찰 및 처방한 환자에 대하여 치료용으로 한방 의료기관의 원내·외의 탕전실에서 직접 조제하여 사용할 수 있다. 이와 관련하여 ‘한의사는 자신이 직접 진찰 및 처방한 환자의 한약 및 한약제제만을 조제할 수 있다’는 복지부의 유권해석(한의약정책과-2088, 2009.5.1)과 ‘탕전’은 ‘복용의 편의를 위한 조제의 부수적인 행위’라는 복지부의 유권해석(65607-49, 1996.1.10.), 탕전실에서의 조제 가능한 제형에 대하여는 ‘탕약 외에 환제, 산제, 고제, 캡슐 등의 제형으로 조제하는 것이 포함된다’는 복지부의 유권해석(한의약정책과-2027, 2009.4.29) 등이 있다.

이다.

한약 및 한약제에 대한 용어의 재정립 움직임은 아래와 같은 일련의 정책변화에 이어서 나타난 현상이다. 즉, 한방 병의원에서 한약 규격품 사용을 의무화하는 개정의료법 시행규칙(2007. 1. 27 개정 공포)을 시행하였으며, 총 545종의 ‘한약제’를 「한약제 수급 및 유통관리 규정」에 의해 ‘규격품’ 대상으로 확정하여 2010년까지 모두 규격품으로 유통관리 및 의무 사용하게 하였으며, 이에 따라 식품의약품안전평가원은 2008년 4월부터 2010년 3월까지 「한약제 표준제조공정지침(I-IV)」을 발간하여 총 545 품목 중에서 포제를 제외한 409 품목에 대한 한약제 수확과 1차 가공부터 소포장까지의 모든 공정과 선별방법, 포장방법을 표준화하여 적용하게 하였는데, 이러한 일련의 정책 변화상에서 한약과 한약제에 대한 용어의 재정립이 논의되고 있는 것이다.

이러한 변화는 ‘한약’ 및 ‘한약제’를 「대한약전」 및 「대한약전의생약규격집」에 수록된 ‘한약제’와 「기존 한약서에 대한 잠정 규정」에 따른 ‘기존 한약서’에 수록된 내용에 의거하여 관리하되, 한약제는 규격품을 유통관리 및 사용케 함으로써 한약의 품질을 향상시키며 한약 산업의 경쟁력을 향상시키고 향후 한약규격품 GMP(Good Manufacturing Practices)<sup>27)</sup>를 도입하여 관리한다는 한약(제) 정책이 순차적으로 진행 중이며 구체화하고 있음을 보여 준다.

보건 당국의 정책에 의한다면, 한약제는 규격품과 비규격품으로 구별할 수 있으며 규격품은 「대한약전」 및 「대한약전의생약규격집」에 수록되어 있으며 「한약제 표준제조공정지침 I-IV」에 의해 제조공정이 표준화되어 유통 관리되는 한약제를 가리키며, 비규격품은 규격품은 아니나 ‘기존 한약서’에 수록되어 있으며 한약도매상에 의하여 수급 및 유통 관리되는 한약제를 가리킨다고 할 것이다. 또한, 한약은 규격품 및 비규격품 한약제에 의하여 치료 목적으로 한의사의 처방에 의해 한방의료기관의 원내·외 탕전

27) 한약규격품 GMP란 한약 또는 한약제제를 제조하기 위해 사용되는 원료약제를 표준화되고 문서화된 작업공정과 품질관리를 통해 매 생산단위가 목표한 품질기준에 맞게 균질하게 제조되도록 필요한 사항을 정한 기준이다.

실에서 조제되거나 혹은 제약사에 의하여 제제화한 복용 진단계의 완제의약품을 가리킨다고 할 것이다. (표 1 참고)

한약재	규격품	대한약전(제9 개정판) 약 164종 대한약전의생약규격집 약 381종
	비규격품	규격품 이외이나 기존 한약서 10종에 수록된 품목 한약도매상 수급 및 유통품
한 약	원내조제 처방약	치료용으로 한방의료기관의 탕전실에서 탕약·환제·산제·고제·캡슐 등의 제형으로 조제된 처방약(한약·한약제제)
	원외탕전 처방약	규격품 한약재 의무사용 약 3만여종(10종 한약서 기준) 품목허가와 무관
	원제 의약품	단미·혼합·복합제제 등 규격품 비규격품 한약재를 원료로 사용 품목허가를 받은 것

표 1. 한약재와 한약의 구별

그러나 2010년까지 규격 한약품을 의무적으로 사용하게 하는 일련의 정책변화에 의한다면, 앞으로는 규격품 한약재와 규격품에 의한 원내조제처방약과 원외탕전처방약 그리고 규격품 및 비규격품에 의한 완제의약품 한약만이 법률과 제도에 의하여 보호받게 될 것이며, 비규격품에 의한 원내조제처방약과 원외탕전한약품은 예외적으로 특수한 경우에만 보호받을 수 있을 것임을 예상하게 한다.

## 2) 한약제제와 생약제제

한약제제에 대한 정의는 「약사법」에 나온다. 「약사법」 제2조(정의) 제6호에서 “한약제제(韓藥製劑)란 한약을 한방원리<sup>28)</sup>에 따라 배합하여 제조한 의약품을 말 한다”라고 정의하고 있다. 생약제제에 대한 정의는 「의약품등의 품목허가 신고 심사규정<sup>29)</sup>」에

나온다. 제2조(정의) 제3호에서 “생약제제란 서양 의학적인 입장에서 본 천연물 제제로서 한의학적 치료 목적으로는 사용되지 않는 제제를 말한다. 다만 천연물을 기원으로 하되 특정성분을 추출 정제하여 제제화한 것은 생약제제로 간주하지 아니 한다”라고 정의하고 있다.

「대한약전(제9개정판)」 통칙 38호에서는 “의약품 각조의 생약은 동·식물의 약용으로 하는 부분, 세포 내용물, 분비물, 추출물 또는 광물을 말한다”라고 생약에 대하여 정의하고 있으며, 통칙 39호에서는 “생약은 보통 전형생약, 절단생약 또는 가루생약으로 나누어 취급한다. 전형생약은 그 약용으로 하는 부분을 건조하거나 간단한 가공을 한 것으로 의약품각조에서 규정한다. 절단생약은 전형생약을 작은 조각이나 작은 덩어리로 절단, 파쇄한 것 또는 조절, 증절 및 세절한 것을 말하며, 가루생약은 전형 또는 절단생약을 조말, 중말, 세말 및 미세말로 한 것으로 따로 규정이 없는 한 이것을 만드는데 쓰인 전형생약의 규정에 따른다”고 하였으며, 통칙 40호에서는 “생약은 따로 규정이 없는 한 건조한 것을 쓴다”라고 하였는데, 이 내용에 의하면 생약은 한약의 ‘동물·식물 또는 광물에서 채취된 것으로서 주로 원형대로 건조·절단 또는 정제된 생약’을 포함하는 포괄적인 개념임을 알 수 있다.

즉 지구상에 존재하는 모든 동식물 및 광물을 천연물이라고 정의한다면, 생약이란 천연물 중에서 우리 인류의 경험을 통하여 약으로 사용해 왔던 것이며, 한약은 이러한 생약 중에서 한방원리에 의하여 사용되었던 것을 의미하는 것이다. 또한, 천연물을 가지고 제제화한 것은 천연물제제, 생약을 가지고 제제화

28) ‘한방원리’의 의미를 문의한 민원에 대한 복지부의 아래와 같은 답변(한의약담당관실 2001.05.02)이 있다.  
‘한방원리란 한약서 중 처방에 응용된 원리를 의미함. 따라서 현재 생산중인 의약품 중 한약을 주로 한약서 및 그에 사용되는 한방원리에 근거를 두고 제제화한 의약품은 한약제제라 할 수 있습니다.’  
29) 제정 1998.4.16 식품의약품안전청 고시 제1998-19호  
개정 1999.1.6 식품의약품안전청 고시 제1998-129호  
1999.7.31 식품의약품안전청 고시 제1999-43호  
2000.10.11 식품의약품안전청 고시 제2000-49호  
2002.8.1 식품의약품안전청 고시 제2002-42호  
2003.5.9 식품의약품안전청 고시 제2003-24호

2004.8.25 식품의약품안전청 고시 제2004-68호  
2004.11.12 식품의약품안전청 고시 제2004-166호  
2005.5.13 식품의약품안전청 고시 제2005-21호  
2006.9.11 식품의약품안전청 고시 제2006-41호  
2007.3.28 식품의약품안전청 고시 제2007-18호  
2008.2.28 식품의약품안전청 고시 제2008-14호  
전부개정 2008.8.14 식품의약품안전청 고시 제2008-56호  
2009.5.1 식품의약품안전청 고시 제2009-17호  
2009.6.30 식품의약품안전청 고시 제2009-42호  
2009.12.22 식품의약품안전청 고시 제2009-209호  
2009.12.31 식품의약품안전청 고시 제2009-222호  
2010.5.31 식품의약품안전청 고시 제2010-37호

한 것을 생약제제, 생약 중에서 한방원리에 의하여 조합하여 제제화한 것을 한방제제, 그리고 천연물에서 특정 성분을 분리 및 정제하여 제제화한 것 또는 새로운 본질조성으로 제제화한 것 등을 천연물 신약이라고 할 수 있을 것이다. 한편 한의학적 치료 목적으로는 사용되지 않는 제제가 생약제제라는 정의는 생약이 한약을 포괄하는 개념으로 인하여 생길 수 있는 한약제제와 생약제제에 대한 혼용을 염려한 문항이라고 보이며, ‘천연물을 기원으로 하되 특정 성분을 추출 정제하여 제제화한 것은 생약제제로 간주하지 아니 한다’는 문항은 한약 혹은 생약을 기원으로 하여 추출 정제하여 생약제제로 제제화 할 수 있는 것에 대한 한계를 명확히 함으로써 한약과 생약의 구분별한 활용에 제한을 둔 것으로 보인다.

한약제제와 생약제제는 모두 한약에 기초를 두고 추출 정제하여 제제화한 것이라 측면에서 동일하게 해석되어질 수도 있다. 그러나 그 제제가 주로 한약서 및 그에 사용되는 한방원리에 근거를 두고 배합하여 제조하여 일반의약품 및 전문의약품으로 품목허가 받은 것을 한약제제라 하고, 한의학적 치료 목적으로는 사용되지 않으며 개개 생약의 약효를 상승시킨 제제나 배합 생약들의 구성을 변경하여 제제화한 것을 생약제제라 한다는 차이가 있다. 이는 동일한 한약(생약) 및 한약재로 제제화 한 것이 그 특성에 따라 한약제제 및 생약제제로 모두 활용할 수 있으나, 단미엑스제제와 단미엑스혼합 위주로 사용되어지는 한방병원의원의 한약제제 시장과 복합엑스제제 위주로 사용되어지는 약국의 생약제제 시장을 양분하여 형성하게 한 가장 큰 규정이라 할 것이다.

현재 한약제제 및 생약제제는 단미엑스제제·단미엑스혼합·복합엑스제제로 구별할 수 있다. 단미엑스제제는 개별 한약을 추출 정제하여 제제화한 것으로서 1987년 이후 68종이 한방의료보험의 적용을 받고 있으며, 단미엑스혼합은 개별 단미엑스제제와 부형제를 혼합하여 제제화한 것으로서 1990년 이후 56종이 한방의료보험의 적용을 받고 있다. 단미엑스제제와 단미엑스혼합은 근거가 되는 문헌에 수록되어 있는 원료한약제의 약량을 그대로 담고 있어 비급여로 사용되고 있는 복합엑스제제 등에 비해 원료한

약제의 약량이 훨씬 많다. 그러나 1987년 보험한약제제가 신설될 때 설정된 부형제를 포함한 1일 용량이 2008년 5월 1일자로 주성분인 건조엑스함량을 기준으로 ‘한약제제급여목록 및 상한금액표’가 개정될 때까지 사용됨으로써, 부형제를 포함한 많은 용량으로 인한 환자의 복용 불편감 호소와 한의학의 원리에 부합하지 않는 단미엑스혼합이라는 한방임상가의 불만 등을 보건정책당국과 한의학 유관단체 등이 적극적으로 해결하지 못하는 실수 등으로 인하여 한방의료시장에서 외면 받게 된다. 이는 한방의료기관에서의 56종 단미엑스혼합이 급여 시행 당시에는 25%, 2000년 6.17%, 2004년 2.71%, 2007년 1.69%, 2008년 1.47%로 한방 전체 진료비에서의 비율이 급격하게 낮아지고 있으며, 56종 단미엑스혼합의 절대금액 또한 감소하는 추세를 통하여 확인할 수 있다. 한편, 현재 규격품으로 관리되고 있는 총 545종의 한약 중에서는 68종만(약 13%)을 단미엑스제제로 그리고 이 68종 한약제를 이용한 56종 단미엑스혼합만을 급여범위에 포함하여 한방의료보험의 적용을 받을 수 있게 제한함으로써, 한방의료보험을 활용한 양질의 진료를 제도상에서 제한하고 있는 문제가 있다. 복합엑스제제는 한약 처방이나 혹은 배합 생약들의 구성에 의해 단미가 아닌 전체를 추출 정제하여 제제화한 것으로서, 한의학의 원리에 충실하게 제제화할 수 있고 다양한 제형이 가능하며 부형제의 사용을 제한할 수 있는 장점이 있으나 한방의료보험의 적용대상에서 제외되고 있는 문제가 있다. 그러나 비급여 일반의약품으로 한방의료기관에서 활용할 수 있으나, 대부분의 경우 개개 생약의 약효를 상승시킨 생약제제나 배합 생약들의 구성을 변경하여 만든 생약제제로 제제화하여 일반의약품으로 약국에서 많이 활용되고 있다.

현재 국내에서는 한약제제로서 한방의료보험 급여 대상인 단미엑스제제와 단미엑스혼합은 급속도로 소비시장이 위축되고 있으며, 비급여대상인 복합엑스제제는 약국과 한방의료기관을 중심으로 소비가 확장되고 있다.(표 2 참고)

한약 제제	단미엑스제제	급여	68종	한방 의료기관
	단미엑스혼합		58종	
	복합엑스제제	비급여		
생약 제제	단미엑스제제	비급여		약국
	단미엑스혼합			
	복합엑스제제			

표 2. 한약제제와 생약제제

이러한 양상은 특히 2003년 4월에 개정 고시<sup>30)</sup>된 한약제제 생약제제에 대한 안전성 유효성 심사를 제외하는 「의약품 등의 품목허가 신고 심사규정」 제25조 (안전성 유효성 심사대상) ①항의 제5호의 “제2조 제6호에 따른 한약서에 수제된 처방에 해당하는 품목(처방량, 적응증, 복용법, 제조방법 등이 모호하거나 미기재된 품목인 경우 한약서 중 유사처방을 적용할 수 있는 품목을 포함한다)”이라는 항목을 적극적으로 활용한 측면이 있는데, 이는 한약제제 생약제제 등에 대하여 안전성 유효성 심사를 면제하고 품목허가를 할 수 있게 한 것으로써, 즉 한약서에 수제된 처방에 해당하는 품목은 그 출전을 기재하여 품목허가를 신청할 수 있으며 이 경우 식약청장은 한약서의 원리를 적용하여 필요시 그 출전을 기재하여 허가할 수 있으며, 한약서 처방내용 중 처방량 적응증 복용법 제조방법 등이 모호하거나 일부 항목이 미수제된 경우에도 유사처방을 적용하여 근거자료가 타당한 경우에는 허가할 수 있게 하고 있다. 비록 제25조 ②항 제10호의 “한약서 수제품목 중 안전성을 저해할 우려가 있는 경우[추출시 정제수, 에탄올, 주정 이외의 용매를 사용하는 경우, 「대한약전」 「대한약전 외생약규격집」 이외의 한약을 사용하는 경우, 환자에 따라 심각한 이상반응이 우려되는 경우(부자탕, 대승기탕, 온백원 등)]” 라는 항목을 통하여 예외적으로 안전성 유효성 심사를 받아야 할 범위를 제시하고는 있으나, 안전성 유효성 심사대상에서 대부분의 한약제제를 제외한 결과를 초래하고 있다.

이는 제약회사에서 기본적인 의약품의 조건인 안전성 유효성의 검증 없이 한약제제를 생산 판매할 수

있도록 한 것으로써, 10종 기존 한약서가 약 500년 전에서 100년 전 한약서로써 현대의 생활상과 질환 군을 모두 반영하지 못하고 있는 문제가 있음<sup>31)</sup>에도 불구하고 심사대상 제외의 기준으로 사용함으로써 타당성에 대한 비판<sup>32)</sup>을 받을 수 있으며, 한편으로는 한약제제에 대한 안전성 유효성 검정을 제약회사에 의존하게 함으로써 한약제제에 대한 지나친 재량권 확대를 유발<sup>33)</sup>한 측면이 있다. 이는 한약제제에 대한 엄밀한 연구 개발의 과정을 위축시키는 결과를 초래함으로써, 한약제제의 발전을 저해한 가장 큰 요소항목이 된 것으로 보인다.

### 3) 안전성·유효성 심사 자료제출의약품

안전성·유효성 심사 자료제출의약품(이하 ‘자료제출의약품’)에 대한 정의는 「의약품 등의 품목허가 신고 심사규정」에 나온다. “안전성·유효성 심사 자료제출의약품이란 신약이 아닌 의약품이면서 이 규정에 의한 안전성·유효성 심사가 필요한 품목으로서 별표 1의 의약품의 종류 및 제출 자료의 범위 중 II 또는 별표 2의 생약·한약제제의 제출자료 중 II에 해당하는 의약품을 말한다”라고 정의하고 있는데, 즉 신약은 아니나 안전성·유효성심사를 위하여 해당 자료를 제출하여야 하는 의약품을 말하는 것이다.

생약 및 한약제제의 자료제출의약품의 종류는 표

- 31) 신현규. 한약 및 한약제제 관리와 연구개발 정책방향에 관한 연구. 대한한의학회지. 2000. 21(2). p.20.
- 32) 신현규. 한약 및 한약제제 관리와 연구개발 정책방향에 관한 연구. 대한한의학회지. 2000. 21(2). p.20. “현행 11종 한의서에 기재되어 있는 처방의 한약제제 생산허가를 벗어난 임상효과를 거친 처방에 대한 한약제제 생산허가 기준 제정이 필요하며, 특히 난치병 위주의 한약처방 생산 허가는 의약품 생산허가에 준하는 과정이 필요하다.”
- 33) 최근 식품의약품안전청은 이르면 2010년 올해 말 10종 기존 한약서의 가감방에 따라 만든 한약제제를 안전성·유효성 시험 없이 의약품으로 허가하는 내용을 담은 고시안을 마련할 계획이라고 하며, 경제성 평가 등을 통해 의약품 효능의 객관성을 인정받을 수 있는 방안을 검토해 볼 것이라고 한다. 그러나 이는 기존의 10종 한약서에 근거해 한약제제를 품목허가한 것과 같은 결과즉 제약회사의 재량권 확대를 초래할 위험성이 크다. 한약제제에 대한 안전성 유효성 심사제외를 폐지하고, 일반의약품 및 전문의약품으로서의 한약제제에 꼭 필요한 안전성 유효성 심사지침을 제정하는 방향으로의 개정이 필요하며, 이를 통하여 한방의료산업의 활성화를 도모해야 할 것이다.

30) 식품의약품안전청 고시 2003-17호, 2003년 4월 14일

3과 같은데, 별표 2의 II. 자료제출의약품 중 1.의 '새로운 조성 및 규격의 생약제제'는 대한약전 공정서 한약서 한약(생약)규격집에 수재된 생약 또는 이들로 구성된 생약제제 중 처방근거가 없는 전문의약품에 해당되는 주사제 경피흡수제를 의미하며, 1.나의 '새로운 조성(함량만 증감한 경우 제외)의 복합제'는 추출하는 경우에는 정제수 에탄올(약전), 주정(주세법)을 용매로 추출한 것을 포함하는 것을 의미하며, 1.나의 '기원생약 등의 사용례'가 있다는 것은 기원 그 사용 부위가 동일한 의약품이 허가되어 있어 본질조성이 새롭지 않음을 의미하며, 1.나의 '규격이 새로운 생약(추출물 등)'은 정제수, 에탄올(약전), 주정(주세법)이외의 용매로 추출한 의약품과 이에 해당하는 의약품 중 새로운 효능의 의약품 등도 이에 포함하며 추출 용매로 정제수, 에탄올(약전), 주정(주세법)을 사용한 경우 "4-나" 및 "5-나"를 면제할 수 있음을 의미하며, 7.라의 '한약서에 기재된 처방에 새로운 방법으로 가공 포제 포함한 생약을 포함하는 경우'는 한약서 수재 품목으로서 사용례가 있는 원생약을 일반화하지 아니한 새로운 방법으로 가공(포제 포함)한 경우에는 4, 5 및 6의 자료는 이화학적 동등성 시험자료(탕제의 경우는 표준탕액과의 이화학적 동등성 시험자료) 또는 두 제제간의 비교임상시험성적자료를 근거로 그 안전성·유효성 또는 유사 동등성을 검토하며 다만 정제수와 30% 이하의 에탄올 추출용매간 변경의 경우와 동일한 추출용매로 온침과 냉침간 변경의 경우에는 안전성·유효성 측면에서 각각 유사 동등한 규격으로 인정함을 의미한다.<sup>34)</sup> 한약제제와 생약제제에 대한 안전성 유효성 심사를 위한 자료제출 항목은 「의약품 등의 품목허가 신고 심사규정」 별표 2<sup>35)</sup>의 관련 규정을 따른다.

#### 4) 천연물신약

34) 장승엽 외 15인, 『의약품 등의 품목허가·신고·심사 규정』 중 생약(한약)제제 분야 해설서. 서울. 식품의약품안전청. 2009. pp.23-24.

35) 「의약품 등의 품목허가·신고·심사 규정」 중의 [별표 2] 생약·한약제제의 제출자료(제2조 제7호, 제8호, 제17호 및 제5조 제2항 관련)

**[별표 1]**

II. 자료제출의약품

1. 새로운 염(이성체)을 유효성분으로 함유한 의약품
2. 새로운 효능군 의약품
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감
4. 새로운 투여경로 의약품
5. 새로운 용법·용량 의약품
6. 새로운 기원의 효소·효모·균제제(약리학적으로서의 동등)
7. 새로운 제형(동일투여경로)

**[별표 2]**

II. 자료제출의약품

1. 새로운 조성 및 규격의 생약제제
  - 가. 복합제의 주성분으로 사용 허가되는 생약의 단일제
  - 나. 새로운 조성(함량만 증감한 경우 제외)의 복합제
  - 다. 기원생약 등의 사용례가 있으나 규격이 새로운 생약 추출물 등의 단일제 또는 복합제
2. 함량증감 단일제
3. 함량증감 복합제
4. 새로운 효능군 의약품
5. 새로운 용법·용량의약품
6. 새로운 투여경로의 제제
7. 한약제제
  - 가. 한약서에 기재된 처방의 가감 방으로서 한약서 외의 문헌을 근거로 가감하는 경우
  - 나. 한약서 외의 문헌에 기재된 처방을 근거로 하는 경우
  - 다. 환자에 따라 심각한 부작용이 우려되는 경우
  - 라. 한약서에 기재된 처방에 새로운 방법으로 가공 포제 포함한 생약을 포함하는 경우
8. 동일 투여경로의 새로운 제형

표 3. 안전성·유효성 심사 자료제출의약품

천연물신약에 대한 정의는 「천연물신약 연구개발 촉진법<sup>36)</sup>」 및 「의약품 등의 품목허가 신고 심사규정」에 나온다. 「천연물 신약 연구개발 촉진법」 제2조(정의) 제3호에서는 “천연물신약”이라 함은 천연물 성분을 이용하여 연구·개발한 의약품으로서 조성성분·효능 등이 새로운 의약품을 말한다.”라고 정의하고 있으며, 제2호에서는 “천연물 성분”이라 함은 천연물에 함유되어 있는 물질로서 생체에 직·간접적으로 영향을 미치는 등 생물활성을 가지는 물질을 말한다.”라고 정의하고 있으며, 제1호에서는 “천연물이라 함은 육상 및 해양에 생존하는 동·식물 등의 생물과 생물의 세포 또는 조직배양산물 등

36) 법률 제9932호(정부조직법) 일부개정 2010. 01. 18.

생물을 기원으로 하는 산물을 말한다.”라고 정의하고 있다. 「의약품 등의 품목허가 신고 심사규정」 제2조(정의) 17호에서는 “천연물신약이란 「천연물신약 연구개발 촉진법」 제2조 제3호에 따른 의약품으로서 천연물성분을 이용하여 연구·개발한 의약품 중 조성 성분·효능 등이 새로운 의약품으로서 별표 1의 의약품의 종류 및 제출 자료의 범위 중 I. 신약 및 별표 2의 생약·한약제제의 제출자료 중 I. 신약 및 II. 자료제출의약품의 1.부터 4.까지에 해당하는 의약품을 말한다”라고 정의하고 있다.(표 4 참고) 이에 따르면 천연물신약은 상당히 폭넓은 개념의 신약임을 알 수 있는데, 이는 엄격한 의미의 신약과는 구별해야 할 것이다.

한약 생약제제에 의한 천연물신약은 별표 2의 관련 항목을 따른다. 이 규정에 의하면, 천연물신약으로 국내에서 승인받은 스티렌징(애엽95% 에탄올연조엑스)은 별표 2의 II.자료제출의약품 중 제1호의 다에 해당하는 기원 생약 등의 사용례가 있으나 규격이 새로운 생약(추출물 등)의 단일제 또는 복합제에 해당하며, 조인스정(위령선, 팔루근, 하고초 30% 에탄올엑스40:1)은 II.자료제출의약품 중 제1호의 다에 해당하는 새로운 조성(함량만 증감한 경우 제외)의 복합제에 해당하며, 아피톡신주는 I.신약 중 제1호의 사용례가 없는(허가되지 아니한) 본질조성 또는 기원이 새로운 생약을 주성분으로 하는 단일제에 해당한다.<sup>37)</sup>

식품의약품안전청의 발표에 의하면 2010년 3월 기준으로 2004년 이후의 천연물신약의 임상시험계획승인 현황을 분석한 결과, 인구 고령화 추세와 관련된 골관절염·치매·암 치료 등의 천연물신약이 주로 개발되고 있으며, 2004년 이후 진행되고 있는 48건의 임상시험의 분야로는 골관절염 7건 치매 5건 암 치료 또는 암 치료의 보조요법 5건 천식 3건 아토피 3건 기타 주의력결핍 당뇨 간 질환 등이며, 총 48건 중 제2상이 29건 제3상이 15건이며, 대상 물질별로 보면 허가된 의약품의 새로운 효능 입증 15건

새로운 물질의 새로운 효능 입증이 33건으로 나타났는데, 지난 2000년 '천연물신약개발촉진법'이 제정된 이후 2004년부터 천연물신약을 위한 임상시험계획승인이 꾸준히 늘고 있는 추세에 있으며, 천연물신약 개발과 관련하여 제약사들의 상담건수도 2004년 약 26건에서 2009년 약 134건으로 6배 이상 증가했다고 한다.<sup>38)</sup>

<p><b>[별표1]</b> I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품 2. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질을 유효성분으로 함유한 복합제제 의약품 3. 제1호 및 제2호에 해당하는 의약품중 방사성의약품</p>
<p><b>[별표2]</b> I. 신약 1. 사용례가 없는(허가되지 아니한) 본질조성 또는 기원이 전혀 새로운 생약을 주성분으로 하는 단일제 2. 위 1의 생약을 함유한 복합제 3. 처방근거가 없는 전문의약품에 해당되는 주사제, 경피흡수제 II. 자료제출의약품의 1.부터 4.까지 1. 새로운 조성 및 규격의 생약제제 가. 복합제의 주성분으로 사용 허가되는 생약의 단일제 나. 새로운 조성(함량만 증감한 경우 제외)의 복합제 다. 기원생약 등의 사용례가 있으나 규격이 새로운 생약 추출물 등의 단일제 또는 복합제 2. 함량증감 단일제 3. 함량증감 복합제 4. 새로운 효능군 의약품</p>

표 4. 천연물신약

## 5) 신약

신약에 대한 정의는 「약사법」 및 「의약품 등의 품목허가 신고 심사규정」에 나온다. 「약사법」 제2조(정의) 제8호에서는 “신약이란 화학구조나 본질 조성이 전혀 새로운 신물질의약품 또는 신물질을 유효 성분으로 함유한 복합제제 의약품으로서 식품의약품 안전청장이 지정하는 의약품을 말한다”라고 정의하고 있으며, 「의약품 등의 품목허가 신고 심사규정」 제2조(정의) 제7호에서는 “신약이란 약사법 제2조 제8호에 따른 의약품으로서 국내에서 이미 허가된

37) 장승엽 외 15인, 『의약품 등의 품목허가·신고·심사 규정』 중 생약(한약)제제 분야 해설서, 서울, 식품의약품안전청, 2009, p.28.

38) 식품의약품안전청, 보도자료 2010년 3월 17일, “고령화 사회 맞아 천연물신약 개발 경쟁 심화”

의약품과는 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질의약품 또는 신물질을 유효성분으로 함유한 복합제제 의약품으로서 별표 1의 의약품의 종류 및 제출 자료의 범위 중 I 또는 별표 2의 생약·한약제제의 제출자료 중 I에 해당하는 의약품을 말한다. 다만 「대한약전」(식약청고시), 「의약품등기준」(식약청고시) 또는 「공정서 및 의약품집범위지정」(식약청고시)(이하“공정서”라 한다)에 수제된 품목은 제외한다”라고 정의하고 있다. (표 5 참고) 한약 생약제제의 신약은 별표 2의 1.신약의 항목을 따른다.

<p><b>[별표1]</b> I. 신약</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질의약품</li> <li>2. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질을 유효성분으로 함유한 복합제제 의약품</li> <li>3. 제1호 및 제2호에 해당하는 의약품중 방사성 의약품</li> </ol>
<p><b>[별표2]</b> I. 신약</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 사용례가 없는(허가되지 아니한) 본질조성 또는 기원이 전혀 새로운 생약을 주성분으로 하는 단일제</li> <li>2. 위 1의 생약을 함유한 복합제</li> <li>3. 처방근거가 없는 전문의약품에 해당하는 주사제, 경피흡수제</li> </ol>

표 5. 신약

### 6) 일반의약품 및 전문의약품

일반의약품 및 전문의약품에 대한 정의는 「약사법」에 나온다. 「약사법」 제2조(정의) 제9호에서 “일반의약품이란 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 것으로서 보건복지가족부장관이 정하여 고시하는 기준에 해당하는 의약품을 말한다. 가. 오용·남용될 우려가 적고, 의사나 치과의사의 처방 없이 사용하더라도 안전성 및 유효성을 기대할 수 있는 의약품 나. 질병 치료를 위하여 의사나 치과의사의 전문지식이 없어도 사용할 수 있는 의약품 다. 의약품의 제형(劑型)과 약리작용상 인체에 미치는 부작용이 비교적 적은 의약품”으로 정의하고 있으며, 제10호에서는 “전문 의약품”이란 일반의약품이 아닌 의약품을 말한다”라고 정의하고 있다.

한약 및 한약제를 기반으로 연구 개발된 한약제제

· 생약제제· 자료제출의약품· 천연물신약· 신약 등은 품목허가의 종류에 따라 일반의약품 및 전문의약품으로 활용되고 있다. 그러나 일반적인 의미로의 한약 및 한약제는 일반의약품 또는 전문의약품의 분류에 해당하지 아니한다.<sup>39)</sup>

현재 한약제제는 대부분의 경우 일반의약품으로만 품목허가가 가능하며, 전문의약품으로서 품목허가 받은 한약제제는 희소한 실정이며, 특히 일반의약품과 전문의약품으로서의 한약제제의 활용에 관한 관련 법률 및 규정이 명확하지 않은 것으로 파악된다. 즉 「약사법」에서는 일반의약품 및 전문의약품의 처방권을 의사와 치과의사에게만으로 한정하여 규정<sup>40)</sup>하고 있으며 한의사는 제외하고 있다. 이는 한약 및 한약제에 기초를 둔 연구를 통하여 전문의약품 단계의 제제(한약제제 혹은 천연물신약 제제)를 개발하더라도 품목허가 단계에서 한의학계에서만 전문적으로 활용할 수 있는 배타적 권리를 확보할 방법이 없음을 의미한다. 최근 천연물신약 전문의약품의 경우에 있어서 한방병원에서 임상시험을 수행한 경우에 한하여 한의사에게 처방권을 허용하는 방향으로 논의가 진전되고 있다고는 하나, 이 또한 관련한 법률과 규정이 명문화되지 않는 한 실현 불가능할 것이다. 이러한 현실은 한의학계 주도의 한약 및 한약제를 활용한 전문의약품 단계의 연구개발을 어렵게 하는 가장 큰 어려움 중의 하나일 것이며, 기존의 한의학계의 연구성과를 한의학 임상현장에서 활용하지 못하고 있는 가장 큰 장벽이라 할 것이다.

결론적으로 한의학지식의 의약품 산업화는 한약 및 한약제를 이용하며 한약제제 및 생약제제· 자료제출의약품· 천연물신약· 신약 등을 개발하여 전문

39) 한약제제의 일반의약품 포함 여부. [http://search.naver.com/search.naver?where=nexearch&query=%C7%D1%BE%E0%2C+%C7%D1%BE%E0%0%0E7%2C+%C7%D1%BE%E0%0%0A6%0%0A6&sm=top\\_hy&fbm=1](http://search.naver.com/search.naver?where=nexearch&query=%C7%D1%BE%E0%2C+%C7%D1%BE%E0%0%0E7%2C+%C7%D1%BE%E0%0%0A6%0%0A6&sm=top_hy&fbm=1). 2010.06.28. 국민신문고에 올라온 민원질의에 대한 보건복지부 보건의료정책실 의약품정책과의 답변임.

40) 「약사법」(법률 제10324호 일부개정 2010. 05. 27.) 제23조(의약품 조제) ③의사 또는 치과의사는 전문의약품과 일반의약품을 처방할 수 있고, 약사는 의사 또는 치과의사의 처방전에 따라 전문의약품과 일반의약품을 조제하여야 한다.

의약품 및 일반의약품으로 사용하는 것이다. 특히 전문의약품으로 사용할 수 있는 복합성분의 한약제제 또는 천연물신약을 연구개발하고 이를 한의학 임상 현장에서 한방의료보험의 급여 또는 비급여 항목으로 사용할 수 있는 법률과 제도의 신설은 한의학의 전문화와 과학화에 관한 여러 어려움을 극복할 수 있는 중요한 전환점이 될 것으로 사료된다. 이는 현재 한약 및 한약제를 이용한 의약품 산업화 모델을 하나의 한약제를 추출한 경우(단미엑스제제)와 다수의 한

약제 각각을 혼합한 경우(단미엑스혼합) 및 다수의 한약제를 복합하여 추출한 경우(복합엑스제제)의 복합성분으로 구성된 세 가지 종류와 이미 알려진 성분 혹은 전혀 새로운 성분의 경우의 단일성분으로 구성된 두 가지 종류로 각각 구별한 후, 각 종류별로 개발 가능한 모델에 대한 다빈도 연구 경향에 대한 검토와 한의학의 학문적 특성과 임상현장의 특징 등을 고려하여 도출한 것이다.(표 6 참고)

표 6. 복합/단일성분별 유형에 따른 다빈도 연구개발 모델

연구개발 모델		복합/단일성분별 유형	복합성분			단일성분	
			하나의 한약제 단미 추출 (단미엑스제제)	다수의 한약제 각각을 혼합 (단미엑스혼합)	다수의 한약제 복합 추출 (복합엑스제제)	이미 알려진 성분	전혀 새로운 성분
전통한약	원내조제처방약		△	○	◎	×	×
	원외탕전처방약		△	○	◎	×	×
한약제제	일반의약품	급여	○ (68종)	○ (58종)	×	×	×
		비급여	△	○	◎	×	×
	전문의약품*	급여	△	○	◎	×	×
		비급여	△	○	◎	×	×
생약제제	일반의약품	비급여	△	○	◎	×	×
천연물 신약	일반의약품	비급여	○	△	○	×	×
	전문의약품	급여	○	△	○	×	×
		비급여	○	△	○	×	×
신약	일반의약품	비급여	×	×	×	×	○
	전문의약품	급여	×	×	×	×	○
		비급여	×	×	×	×	○

\* 한약제제 전문의약품은 현재 관련한 법률 및 규정이 없는 항목이다. 다빈도순 : ◎ > ○ > △ 개발 불가 : ×

### 3. 한의학임상에 기초를 둔 천연물 신약 연구과정

한의학임상에 기초를 둔 천연물신약 연구과정은 한의학 원리에 입각한 한방진료 과정에서 연구후보 물질을 발굴하고 한방진료 과정의 임상경험을 토대로 문헌연구와 비임상연구를 진행하며 한의학임상현 장에서의 합법적인 관찰연구를 수행하고 한의학 원 리를 반영한 임상연구 또는 임상시험의 계획을 개발 하여 천연물 신약 임상시험과정으로 이행한 경우를 의미한다. 「의료법41)」 제1장 총칙 제2조(의료인) ② 항의 제3호42)에 의하면 “한의사는 한방 의료와 한방

보건지도를 임무로 한다”라고 하여 의료인으로서의 한의사의 업무범주를 정의하고 있는데, 이에 근거하 면 한의학 원리에 입각한 한방 의료의 경험과 관찰에 근거하여 후보물질을 발굴하여 연구하는 과정이라 하겠다.

이 과정은 국내의 법률과 제도의 틀 안에서 수행할 수 있는 역사적 근거에 대한 역대한의학 문헌연구(주

41) 법률 10325호 일부개정 2010.5.27

42) 제2조(의료인) ②의료인은 종별에 따라 다음 각 호의 임무 를 수행하여 국민보건 향상을 이루고 국민의 건강한 생활 확보에 이바지할 사명을 가진다. 3. 한의사는 한방 의료와 한방 보건지도를 임무로 한다.

치 적응증 수치법 등), 유효물질·지표물질 등에 의한 기준 및 시험방법의 확립과 이에 의한 안정적인 품질관리(Quality Control) 등의 연구, 독성·기전·일반약리 등의 비임상연구, 한의학임상현장에서의 관찰연구 및 한방병원 연구자임상시험, 임상시험계획서 개발, 천연물신약 임상시험계획승인신청 등의 구체적 단계를 통해서 진행할 수 있으며, 이러한 단계는 해당 연구의 특성에 따라 다양하게 변형하여 운용할 수 있다. 이러한 점은 한약 및 한약재를 기초로 한 천연물 신약 연구개발 방법론의 표준모델을 제시하는데 있어서 한계가 있음을 예상하게 한다. 그러나 비록 1개의 연구경험일지라도, 이의 소개를 통하여 필수적으로 알아야 하는 법률과 제도 및 실무에 대한 여러 연구진의 이해를 고양할 수 있다면, 한의학임상에 기초를 둔 천연물신약 연구에 기여했다 할 것이다.

저자는 후보물질에 대한 문헌연구부터 천연물신약 임상시험계획승인신청까지의 연구개발 경험을 관련 법률 및 제도, 연구방법론, 연구현장의 현실 등의 여러 부분을 통하여 설명하고자 한다.

### 1) 후보물질 발굴

일반적으로 한의학지식에 기초한 연구 후보물질발굴은 실험실 분석에 의한 방법과 한의학임상현장에서의 경험과 관찰에 의한 방법으로 구별할 수 있다. 실험실 분석에 의한 방법은 한약 및 한약재의 지표성분 및 유효성분에 대한 검색 및 이러한 활성성분에 의해 조절가능한 표적기전이 작용하는 질환을 발굴하여 연구하거나, 혹은 표적기전을 발굴한 후 이러한 표적기전에 작용할 수 있는 한약 및 한약재 소재의 후보물질을 발굴하여 연구하는 경우를 의미한다. 최근 한국한의학연구원의 연구팀이 착수한 것으로 알려진 “생체방어시스템 기반 항암치료제” 개발 연구는 생물정보학 기술을 활용해 인체의 면역력 증강·암세포사멸·암 전이 억제 등의 항암효과를 지닌 기준에 알려져 있지 않은 새로운 항암표적을 검색하며, 새로운 항암표적 발굴에 성공하면 이를 조절할 수 있는 한약 소재까지 찾아내어 임상시험허가까지 획득할 수 있는 한약 항암치료제를 개발하는 것을 목표로

하고 있는데, 이는 실험실 분석에 기초를 둔 표적기전과 후보물질을 발굴하여 수행하는 연구방법 중의 하나라 할 것이다.

이러한 연구 방법은 한약 및 한약재에서 후보물질을 발굴하지만, 한의학의 원리와 임상경험 및 관찰에 입각한 표적 질환과 표적기전에 대한 연구가 진행되지 못한다는 점과 표적기전에 작용하는 유효성분을 중심으로 하는 연구가 진행됨으로써 한약 및 한약재와 동일시 할 수 없는 후보물질이 될 가능성이 크다는 점 그리고 활성물질을 탐색하는 대부분의 경우에 있어서 물 이외의 다양한 용매를 사용한다는 특성을 지님으로써, 연구의 결과를 한의학임상에 직접 반영하기가 힘들다는 한계를 지닌다. 일반적으로 연구결과가 특정 유효성분에 근거한 천연물신약·신약 등으로 발전할 가능성이 크나, 후보 소재 10,000개 발굴하여 연구할 때, 일반적으로 비임상연구로 이행되는 것은 1,000여개이며 이 중에서 제1상 임상시험으로 이행되는 것은 약 50여개이며 제2상 임상시험으로 이행되는 것은 약 20여개이며 이 중에서 약 1-2개가 제3상 임상시험으로 이행되어 최종적으로 1개의 신약이 완성되는 사실을 고려한다면, 천연물신약 혹은 신약으로서의 성공가능성이 희소하다는 한계를 지닌다.

한의학임상현장에서의 경험과 관찰에 의한 방법은 임상현장에서 특정질환의 특정대상군에서 유의하게 효과가 관찰되어지는 한약 및 한약재를 후보물질로 발굴한 후, 후보물질에 대한 지표성분 유효성분의 검색하며 특정질환의 특정대상군에 유효하게 작용하는 약리기전과의 상관성을 밝혀내면서 수행하는 연구라 할 것이다. 최근 꾸준한 연구 성과를 발표하고 있는 광혜원한방병원 및 경희대학교 동서신의학병원 한방암센터(구 통합암센터) 연구진에 의해 수행하고 있는 “건칠에 기초를 둔 진행성 암에 대한 임상연구”는 임상현장에서 유효하게 관찰되어진 건칠에 의한 진행성 암환자의 생존율 연장 및 삶의 질 개선에 근거하여, 건칠 추출물의 기준 및 시험방법을 확립하고 이에 따른 안정적인 품질관리를 유지하며, 안전성 및 유효성과 일반약리 작용기전 등에 대한 비임상연구를 수행하며, 한방의료기관에서의 임상 관찰연구를

지속적으로 수행하며, 연구가설과 연구목적을 구체화하고 이에 합당한 특정질환의 특정대상군에 대한 임상시험계획서를 개발하여 천연물신약 제2상 임상시험계획에 대한 승인을 받는 과정을 수행하였는데, 이는 한의학 임상현장의 관찰과 경험에 기초를 둔 후보물질을 발굴하여 수행한 연구의 구체적 사례라 할 것이다.

이러한 연구방법은 후보물질의 발굴부터 비임상연구 및 임상연구에 이르는 전 과정에 걸쳐서 한의학의 원리 및 한의학임상경험에 근거한 연구를 수행할 수 있으며, 한편으로는 최신연구지견을 기초로 진행하는 임상연구의 특성으로 인하여 서양의학의 최신지견 및 한의학 원리와의 상호연관성에 대한 지속적인 연구가 동시에 진행됨으로써, 임상현장에서 환자중심으로 한의학의 원리와 임상현장의 경험과 관찰에 서양의학의 최신 연구 성과가 결합하여 상호 발전할 수 있는 토대를 형성하게 되는 이차적인 성과까지 이끌어 낼 수 있다. 또한 한의학임상현장의 경험과 관찰에 의한 안전성과 유효성에 대한 유의한 자료를 활용한 연구가 가능함으로써, 실험실 분석에 의한 연구 개발 보다 성공가능성이 높다는 특징을 지니며, 연구 결과가 유효성분을 포함하는 복합성분 혹은 지표성분에 의해 정의된 복합성분의 한약체제 및 생약체제, 천연물신약 등으로 발전할 가능성이 크다. 그러나 한양방 의학계의 배타적 경향 및 임상현장에서의 상호 접근성 제한 그리고 학문적 특징에 의한 논리성의 차이 등으로 의해 직접적인 연구 성과를 이끌어내기가 실험실에 기초를 둔 연구보다 매우 어렵다는 한계를 지닌다.

한의학임상에 기초를 둔 후보물질 발굴에 있어서 주의할 점은 특정질환 및 특정대상군에 대한 명확한 세부 설정 즉 최대한 구체적인 범주가 설정되어야 하며, 범주에 대한 유의한 경험과 관찰의 결과를 과학적으로 설명할 수 있어야 한다는 점이다. 이는 이 단계의 연구가 대부분 전통적인 품질관리 수준의 원내 조제처방약을 이용한 비특정의 환자군에 대한 임상 경험에 근거하여 실시되어지는 한계가 있으며, 이러한 임상경험을 효과적으로 설명할 수 있는 과학적 연구방법론에 대한 한의학계의 고민이 부족한 한계를

극복해야 하는 어려움이 있다. 또한, 이러한 문제점을 해결하기 위해서는 한방의료기관에서 수행된 한의학적 진단명 질환에 대한 전통적인 품질관리 수준의 원내조제처방약에 의한 유의한 임상경험을 설명할 수 있는 증례 및 증례군 연구방법, 후향적 연구방법 등의 연구방법론에 대한 다양한 고찰과 연구가 적극적으로 필요한 상황이다.

그러나 이러한 어려움이 있을지라도 유의한 임상 경험에 대한 증례 및 증례군, 후향적 연구 등을 수행하여 특정 질환군에 대한 효과를 연구 가설로 설정할 수 있다면, 향후의 비임상 및 임상 연구과정의 수행을 최대한 신속하게 진행할 수 있는 이득을 얻을 수 있다. 그리고 이러한 점이 한의학임상에 기초를 둔 천연물신약 연구과정의 가장 큰 장점의 하나라 할 수 있을 것이다.

## 2) 역대 한의약 문헌 연구

한의학임상현장의 경험과 관찰에 의하여 후보물질을 발굴하며 관련한 관찰연구를 수행하는 단계에서 최우선적으로 수행해야 하는 것은 역대의 한의약 문헌에 대한 연구이다. 한의약 문헌에 대한 연구는 한의학임상에서 경험 및 관찰되어진 유의한 결과 등에 대한 '역사적 근거로서의 과학적 자료'를 구축하는 의의가 있다. 즉, 역대 한의약 문헌에 기재되어 있는 후보물질의 효능 주치 적응증 수치법 및 대상 질환에 사용한 경우의 처방량 복용법 제조방법, 방론, 의론, 대상 질환의 병인 병기 등을 체계적으로 분석 정리하여, 각 시대별 경험과학에 의하여 정리된 '후보물질에 의한 대상 질환에 대한 치료 정보'를 역사적 근거로서의 과학적 자료로 활용하는 것인데, 이를 「의약품 등의 품목허가 신고 심사 규정」 중의 제5조(심사자료의 종류) ①항의 제1호에 해당하는 "기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료"로도 활용할 수 있다.

역사적 근거로서의 과학적 자료를 구축하는 문헌 연구의 방법으로 저자는 "현재 임상에서 활용중인 치료법 혹은 치료약물과 처방에 대한 최소 300년 이상의 문헌기록에 관한 체계적인 연구를 수행하는 것이며 한국의 경우 이러한 연구는 10종 한약서에 기

초해야 한다<sup>43)</sup>”고 주장한 바 있다. 10종 한약서란 「기존 한약서에 대한 잠정 규정」에 의하여 지정된 ‘기존 한약서’를 가리키는데, 제3조(정의)에 “기존 한약서라 함은 한방 의료계에서 기히 발간된 한약서중 그 수제 약성(藥性) 및 처방이 공용(共用)되어 온 정평 있는 한약서를 말한다”라고 정의하고 있으며, 제4조(범주)에 “기존 한약서의 범주는 다음과 같다. 1. 방약합편(方藥合編) 2. 동의보감(東醫寶鑑) 3. 향약집성방(鄕藥集成方) 4. 광제비급(廣濟秘笈) 5. 제중신편(濟衆新編) 6. 삭제 7. 동의수세보원(東醫壽世補元) 8. 의학입문(醫學入門) 9. 경약전서(景岳全書) 10. 수세보원(壽世補元) 11. 본초강목(本草綱目)”이라고 하여 10종 한약서를 구체적으로 지정하고 있다. 기존 한약서는 「의약품 등의 품목허가 신고 심사 규정」 및 「건강기능식품의 기준 및 규격」에서 기준이 되는 한약서로 활용되고 있다. 「의약품 등의 품목허가 신고 심사 규정」에서는 제2조(정의) 제16호<sup>44)</sup>에서 “한약서란 동의보감, 방약합편, 향약집성방, 경약전서, 의학입문, 제중신편, 광제비급, 동의수세보원, 본초강목, 약성이 및 「한약처방의 종류 및 조제방법에 관한 규정」(보건복지가족부 고시)으로 정한 “한약조제지침서<sup>45)</sup>”를 말한다”라고 정의한 후, 제3조(의약품의 허가 신고 처리 등) ②항의 제2호 및 ⑦항<sup>46)</sup>, 제5조(심사 자료의 종류) ③항의 제1호<sup>47)</sup>, 제

7조(심사 자료의 요건) 제8호<sup>48)</sup>, 제10조(제품명) ②항의 제1호와 제2호 ⑥항의 제1호<sup>49)</sup>, 제12조(원료약품 및 그 분량) ④항 및 제2호<sup>50)</sup>, 제15조(효능·효

은 1개 품목으로 품목허가·신고한다. 다만, 다음 각 호에 해당하는 품목이라해도 제조판매품목허가와 수입 품목허가는 각각 별개 품목으로 제품명을 달리하여 신청해야 하며 신고의 경우도 같다. 2. 한약제제의 경우 제2조제16호에서 정한 한약서의 처방과 제형이 동일한 제제(예 : ○○옥미지황환) ⑦ 한약서에 수제된 처방에 해당하는 품목은 그 출전을 기재하여 품목허가를 신청한다. 이 경우 식약청장은 한약서의 원리를 적용하여 필요시 그 출전을 기재하여 허가한다. 다만, 한약서 처방내용 중 처방량, 적응증, 복용법, 제조방법 등이 모호하거나 일부 항목이 미수제된 경우에는 유사처방을 적용하여 근거자료가 타당한 경우 허가한다.

- 47) 제5조(심사 자료의 종류) ③ 제1항 및 제2항에 따라 생약·한약제제의 기준 및 시험방법 심사를 위하여 제출하여야 하는 자료 중 필요한 경우 다음 각 호를 추가하여 제출한다. 1. 국내외에서의 사용현황에 관한 자료는 한약서 및 외국 의약품집에 관한 자료를 포함한다.
- 48) 제7조(심사 자료의 요건) 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료. 기존의 유사효능 의약품등(수입품 포함)과 원료약품 및 그 분량, 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 등의 비교표를 작성하고 약리효과, 부작용 또는 안전성 등에 있어서 특징이나 결점 등을 비교 검토한 자료. 다만 생약·한약제제의 경우에는 한약서 수제현황에 관한 자료 등
- 49) 제10조(제품명) ② 제품명은 다음 각 호에 따라 기재하는 것을 원칙으로 한다. 1. 상표명을 기재하는 경우에는 법 제31조제2항에 따라 의약품 제조업자 중 그 제조(다른 제조업자에게 제조를 위탁하는 경우를 포함한다)한 의약품을 판매하기 위하여 제조판매품목허가를 받거나 제조판매품목신고한 자, 법 제31조제3항에 따라 위탁제조판매업 신고를 한 자 및 법 제42조제1항에 따른 의약품의 수입자의 명칭(고유의 약칭 또는 상징적 표현 등을 포함하며, 이하 “업소명”이라 한다. 이하 같다), 상표명, 제형의 순서로 기재한다. 다만, 업소명은 생략할 수 있으며, 단일제는 주성분명을, 식약청장이 고시한 품목의 경우는 고시에 등재된 명칭을, 한약서에 등재된 처방을 제제 화하는 경우는 등재된 처방 명을 각각 괄호로 병기하여야 한다. 2. 상표명을 기재하지 아니하는 경우에는 “업소명·주성분명(단일제에 한하며 원료의약품은 그 성분 명을 말한다) 또는 처방명(한약서에 등재된 처방에 한함)·제형(원료의약품은 생략한다)”의 순서로 기재한다. ⑥ 한약서에 등재된 처방을 제제 화하는 경우의 처방명은 다음 각 호에 적합하여야 한다. 1. 원칙적으로 한약서에 등재된 처방명(필요시 제형의 병기 가능)을 기재한다.
- 50) 제12조(원료약품 및 그 분량) ④ 주성분 및 그 분량(질량·용량·역가·소요량 등)은 독성에 관한 자료, 약리작용에 관한 자료, 임상시험성적에 관한 자료 또는 사용경험에 관한 자료 등(제53조제1항에 따른 품목허가·신고사항의 재설정, 국내·외의 사용현황, 기타 관계 문헌 등)으로 보

43) 업석기, 김세현, 최원철. 전통한의학 연구방법론의 현대화에 대한 소고-역사적 근거중심의학에 대한 제안-. 대한한의학원전학회지. 2010. 23(2). p.100.

44) 2010년 5월에 개정된 「의약품 등의 품목허가 신고 심사 규정」 제2조(정의) 제16호의 내용 중에 2008년 12월에 개정된 「기존 한약서에 대한 잠정 규정」의 내용이 아직 반영되지 않고 있다. 즉 현재까지 약성가가 기록되어 있으며 수세보원이 누락되어 있는 상태이다.

45) 「한약처방의 종류 및 조제방법에 관한 규정」(1994. 7. 8 보건사회부고시 제1994-26호, 개정 1995. 3.15 보건복지부 고시 제1995-15호) 제3조(정의) 이 고시에서 “한약조제지침서”라 함은 한의사의 처방에 의하지 아니하고 한약사 및 한약조제자격이 있는 약사가 직접 조제할 수 있는 한약처방의 종류 및 조제방법을 수록한 지침서를 말한다.

46) 제3조(의약품의 허가·신고 처리 등) ② 의약품의 제조업자 또는 위탁제조판매업자가 의약품을 판매하기 위하여 품목별로 제조판매품목허가를 받거나 제조판매품목신고를 하는 경우와 수입자가 수입 품목허가를 받거나 품목신고를 하는 경우 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 품목

과) 제7호 및 제8호<sup>51)</sup>, 제16조(용법·용량) 제8호<sup>52)</sup>, 제17조(사용상의 주의사항) ①항<sup>53)</sup>, 제25조(안전성·유효성 심사대상) ①항의 제5호 및 ②항의 제10호<sup>54)</sup>, 제29조(안전성·유효성 심사기준)<sup>55)</sup> 등

아 안전하고 유효하여야 하며, 다음 각 호의 어느 하나에 적합하여야 한다. 또한, 생약·한약제제의 처방근거로 인정하는 한약서와 그 주성분 및 함량의 기재요령, 기타 이들 한약서에 기재된 도량형 등의 환산기준은 별표 2의 생약·한약제제의 제출자료 중 유의사항 2. 한약제제의 주성분 및 함량검토기준에 따른다. 2. 한약서의 비건조생약을 건조생약으로 대체하고자 하는 때에는 3분의 1에서 4분의 1로 환산하여 기재할 수 있다.

51) 제15조(효능·효과) 7. 생약·한약제제의 경우에는 의학용어사전, 한의학용어사전, 한약서 해설서, 식약청장이 정한 기준 등을 참고하여 현대용어로 풀이하여야 하며, “어떠한 상태나 경우에 있어 어떠한 증상의 치료, 개선, 완화 또는 보조”의 형식(사용목적의 표현)으로 기재함을 원칙으로 하되 별도의 근거가 있을 때에는 예외로 한다. 다만, 용어의 풀이에 대한 객관적 근거가 없는 경우에는 첨부한 자료 등을 검토하여 제1호부터 제8호까지의 규정에 적합한 것으로 판단되는 경우에 인정할 수 있다. 8. 한약서를 근거로 효능·효과를 기재할 경우에는 한약서에 수제된 내용을 병기할 수 있다.

52) 제16조(용법·용량) 8. 한약서의 기재내용을 근거로 하는 생약·한약제제중 경구용제의 경우에는 그 한약서에 기재된 복용 시기에 별표 2의 생약·한약제제의 제출자료 중 유의사항 2. 한약제제의 주성분 및 함량검토기준에 따라 환산한 1일 양을 1일 1~3회 복용하는 것을 원칙으로 표기하며, 특히 소아나 유아에게 사용할 수 있는 제제에 대하여는 별도의 근거가 없는 한 복용에 편리하도록 성인 복용량을 기준으로 “7세 이상 15세미만 2/3, 4세 이상 7세미만 1/2, 2세 이상 4세미만 1/3, 2세미만 1/4이하”로 설정하여 기재한다.

53) 제17조(사용상의 주의사항) ① 사용상의 주의사항은 그 의약품이 안전하고 합리적으로 사용할 수 있도록 필요한 최신의 안전성 관련사항(첨가제와 관련된 사항을 포함한다)을 모두 기재하여야 한다. 이 경우 의학용어사전, 한의학용어사전, 한약서 해설서, 식약청장이 정한 기준 등을 참고하여 이해하기 쉽도록 현대용어로 작성하여야 한다.

54) 제25조(안전성·유효성 심사대상) ① 「약사법 시행규칙」 제24조 제1항 제1호 및 제29조에 따른 안전성·유효성 심사는 품목허가 또는 품목변경허가를 받거나 품목신고 또는 품목변경신고를 하는 의약품을 대상으로 한다. 다만, 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우는 제외한다. 5. 제2조제16호에 따른 한약서에 수제된 처방에 해당하는 품목(처방량, 적응증, 복용법, 제조방법 등이 모호하거나 미기재된 품목인 경우 한약서중 유사처방을 적용할 수 있는 품목을 포함한다) ② 제1항단서에도 불구하고 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 의약품의 경우에는 제5조 또는 제8조에서 정한 자료를 첨부하여 안전성·유효성에 대한 심사를 받아야 한다. 10. 한약서 수제 품목 중 안전성을 저해할 우려가 있는 경우 [추출수 정제수, 에탄올, 주정이

에서 모두 기준이 되는 한약서로 활용하고 있는데, 이는 의약품 품목허가의 신고 심사의 모든 부분에서 10종 한약서에 기록되어 있는 내용을 우선으로 하여 관리 감독하고 있음을 의미한다. 또한 「건강기능식품의 기준 및 규격」에서는 섭취근거자료의 요건으로 ‘역사적 사용기록이 기술된 과학적 자료’를 요구하고 있는데, 역사적인 사용기록의 기준으로 기존 한약서 및 30년 이상 식용하였음을 입증할 수 있는 사전, 문헌 등을 인용할 수 있다. 이와 같은 사실은 역사적 근거로서의 과학적 자료를 구축하는 문헌 연구의 방법이 국내에서는 10종 기존 한약서에 기초해야 함을 가리킨다. 한편, 저자는 역사적 근거의 기준으로 “첫째 국가 혹은 지방관청에서 편찬한 즉 관찬 의서의 기록이어야 하며, 둘째 이론과 치료법에 대하여 적어도 최소 300년 단위 이상으로 문헌기록이 유지되었던 것이 입증되어야 하며, 셋째 치료약물에 대한 안전성 유효성 평가의 역사적 기준 또한 역시 최소 300년 단위 이상이어야 하며, 넷째 해당 치료약물에 대한 법제 방법 및 국가적인 유통 관리에 관한 기록이 복수로 존재해야 하며, 다섯째 해당 치료약물에 대한 적응증 및 해당 적응증에 관한 구체적인 치료의 기록이 복수로 존재해야 하며, 여섯째 해당 치료약물의 적응증 별 투약용량 및 투약법 부작용 등에 관련된 구체적인 기록이 복수로 존재해야 하는 것이며, 위의 여섯 가지 항목 중에서 적어도 네 가지 이상을 만족할 때 역사적 근거로 제시할 수 있을 것이다<sup>56)</sup>”라고 주장한 바 있다. 이는 10종 한약서에 있는 기록을 정리하는 기준 및 과학적 자료로서의 활용기준을

의의 용매를 사용하는 경우, 「대한약전」, 「대한약전의한약(생약)규격집」 이외의 한약을 사용하는 경우, 환자에 따라 심각한 이상반응이 우려되는 경우(부자탕, 대승기탕, 온백원 등)

55) 제29조(안전성·유효성 심사기준) 식약청장은 의약품으로서의 안전성·유효성 및 품질이 확보된 유용한 제품이 합리적으로 사용될 수 있도록 품목에 따라 심사서류 및 제출자료 등을 근거로 항목별로 각각 제1절에 따라 심사하되, 한약제제에 있어서는 따로 규정이 없는 한 제2조제16호에서 규정한 한약서의 원리를 심사기준으로 하여 심사한다.

56) 업석기, 김세현, 최원철. 전통한의학 연구방법론의 현대화에 대한 소고-역사적 근거중심의학에 대한 제언-. 대한한의학원전학회지. 2010. 23(2). p.103.

제시한 것으로서, 최소한 300년 이상의 연속적인 사용기록이 존재해야만 의약품에 관한 과학적 자료로써 제시할 수 있다는 것이다. 건강기능식품이 30년 이상의 식용 근거를 제시하는 것에 비하면 10배 이상의 엄격한 기준을 요구하는 것이다. 저자는 300년 이상의 연속적인 사용기록을 주장하는 이유가 중국과 한국의 전통의학사에서 하나의 새로운 이론과 치료법이 나왔을 때 그것이 보편화되거나 혹은 광범위한 영향력을 발휘하는데 적어도 300년의 시간이 걸린다는 사실과 새로운 것 하나에 대하여 인체의 유전자가 적응하는데 보통 10세대가 걸린다는 사실에 기초함<sup>57)</sup>을 설명한 바 있는데, 이는 의약품으로서의 특수성을 강조한 주장이다. 또한 10종 기존 한약서 이외의 서적 중에서는 국가 혹은 지방관청에서 편찬한 ‘관찬의서’를 역사적 근거로 인용할 수 있는 문헌 연구의 범주로 제시하고 있는데, 이는 각 시대별 ‘관찬의서’가 그 시대의 가장 뛰어난 전문가 집단의 공동 노력에 의해서 이루어졌으며 시대별 표준의료 지침서의 역할을 수행하였기 때문이다.

결론적으로 후보물질에 대한 역대의약 문헌연구는 ‘기존 한약서’를 우선으로 하며 ‘관찬의서’로 보충하되, 후보물질의 효능·주치·적응증·수치법 및 대상 질환에 사용한 경우의 처방량·복용법·제조방법·방론·의론 그리고 대상 질환의 병인 병기 등에 대한 최소한 300년 이상의 연속적인 기록에 대한 체계적인 문헌 고증과 비평을 통하여 ‘역사적 근거로서의 과학적 자료’를 제시하는 것이다.

### 3) 기준 및 시험방법의 확립과 품질관리

한의학임상현장에서의 경험과 관찰 및 역대 한의약 문헌연구를 통하여 유력한 후보물질을 발굴한 후 진행하여야 할 연구는 표적 질환에서 최적의 임상적 결과를 이끌어낼 수 있는 후보물질에 대한 구조결정·물리화학적 성질로서의 유효성분 혹은 지표물질 등에 관한 기준 및 시험방법을 확립하고, 이러한 기준 및 시험방법에 의해 안정적으로 품질 관리되는 제

조 공정을 개발하는 것이다. 이는 후보물질의 안전성 유효성에 대한 체계적이며 과학적인 비임상 및 임상 연구를 가능하게 하는 최우선의 선결과제이다. 「의약품 등의 품목허가 신고 심사 규정」의 제1조(목적)에 보면 “의약품·의약품의 안전성·유효성과 기준 및 시험방법의 심사에 있어 대상품목, 자료의 종류·작성 요령·요건·면제범위, 기준 및 관리 등에 관한 세부사항을 규정함을 목적으로 한다.”라고 하여, 안전성 유효성에 관한 유의한 자료와 더불어서 기준 및 시험방법 확립과 품질관리에 대한 자료가 의약품 품목허가 신고 심사의 필수적 요소임을 밝히고 있다. 「의약품 등의 품목허가 신고 심사 규정」의 제2조(정의) 제1호에 의하면 “유효성분이란 내재된 약리작용에 의하여 그 의약품의 효능·효과를 직접 또는 간접적으로 발현한다고 기대되는 물질 또는 물질군(약리학적 활성성분 등이 밝혀지지 아니한 생약 등을 포함한다)으로서 주성분을 말한다.”라고 하며, 한편 의약품 등의 품목허가·신고·심사 규정』中 생약(한약)제제 분야 해설서<sup>58)</sup>에서는 “지표성분은 의약품의 유효성분 또는 주성분인 생약(추출물 포함) 중 화학적으로 규명된 성분 중에서 품질관리를 목적으로 설정한 성분을 말하며 반드시 유효성분이 아니어도 된다.”라고 밝히고 있는데, 한약 및 한약제에서 발굴된 후보물질의 유효물질 혹은 지표물질의 기준 및 시험방법을 확립하는 경우에 있어서 확인된 유효물질이 복합성분으로서의 한약 혹은 한약제의 유의한 효과를 충분히 설명할 수 있는 주성분이 못되는 경우가 많으며, 설정한 지표물질이 또한 확인된 유효성분과 상이한 경우도 존재하여, 한약 및 한약제에 대한 기준 및 시험방법의 확립 연구에 상당한 어려움이 있음을 알게 한다.

후보물질로 발굴된 한약 및 한약제에 대한 최적의 임상적 결과를 이끌어낼 수 있는 조성으로서의 구조결정, 물리화학적 성질 등에 대한 기준 및 시험방법의 확립은 원료의약품으로서의 한약제에 대한 규격 표준화로부터 출발하여야 한다. 이는 생산지 채취시

57) 엄석기, 김세현, 최원철. 전통한의약 연구방법론의 현대화에 대한 소고-역사적 근거중심의학에 대한 제언-. 대한한의학원전학회지. 2010. 23(2). p.98.

58) 장승엽 외 15인. 『의약품 등의 품목허가·신고·심사 규정』中 생약(한약)제제 분야 해설서. 서울, 식품의약품안전청. 2009. p.16.

기 건조방법 수치방법 유통규격 등에 대한 표준 규격을 설정하는 것을 의미한다. 일반적으로 이러한 규격에 대한 설정은 조선시대의 경우 향약집성방 및 향약채취월령 등에서 나타나기 시작하여 이후의 다양한 한약서 및 농서 등에 나타나는데, 특히 「鄉藥集成方(1433)」에서는 鄉藥本草概論 중의 한 항목으로써 당시에 많이 사용하던 211종 약제에 대한 修治法을 수록한 ‘諸品藥石炮製法度’를 통하여 표준화된 수치법을 제시하고 있다.<sup>59)</sup> 이는 한약제 규격 표준화의 필요성을 이미 조선전기부터 인식하였으며, 이를 구체적으로 실천하려는 행정적인 노력이 있었음을 알게 한다. 또한, 중국의 경우에는 1000년대 전후부터의 국가적인 혹은 뛰어난 본초연구자들의 표준본초서 및 포제법서적의 연구 및 간행 등을 통하여 생산지 채취시기 건조방법 수치방법 등을 지속적으로 개선하며 제시하고 있는데, 이 또한 규격 한약제의 필요성을 일찍부터 인식하였음을 보여주는 것이다. 한편, 최근 국내에서는 「한약제 표준제조공정지침(I-IV)」이 발간되었는데, 이는 현재 국내에서 의무적으로 사용해야 하는 약 520종의 규격품 한약제의 표준공정에 대한 기준을 제시하는 것으로써, 특정 질화에 대한 최적의 조성으로서의 기준 및 시험방법에 관한 연구는 이러한 표준 공정을 또한 참고하여 이루어지는 것이 타당할 것이다. 따라서 후보물질에 대한 원료의약품으로서의 한약제에 대한 표준규격화는 이러한 역대의 문헌자료와 최근의 「한약제 표준제조공정지침(I-IV)」을 고찰하여 생산지와 채취시기 건조방법 수치방법 유통규격 등에 대한 최선의 정보를 선정하고 이에 합당한 샘플을 채취하며, 원료의약품 샘플과 원료의약품으로 조제된 완제의약품 샘플에 대한 유효성분과 지표성분 및 약리기전 등에 대한 다양한 연구를 실시하여야 하며, 최종적으로는 연구목적에 가장 적합한 기준 및 시험방법 확립을 완성해야 한다. 이 과정은 천연물체제 연구에 대한 숙련된 기술과 지식을 보유하고 있는 전문가 집단과의 공동연구를 통해서만 할 수 있을 것이다. 한편 후보물질을 안정적으로 품질 관리할 수 있는 제조 공정을 개발하

는 과정에서는 전통적인 수치방법 및 조제방법 복용방법 등에 대한 각종 자료의 적극적인 연구와 활용이 필요한데, 이를 통하여 전통적인 지식과 경험 속에 담겨져 있던 안전성과 유효성을 발휘할 수 있는 안정적인 조제 및 제조 공정에 대한 지혜를 현대화해야 할 것이다. 전통지식과 지혜를 현대화한 조제 및 제조 공정을 개발할 수 있다면 이는 품질 관리된 원내 조제처방약을 임상에서 사용할 수 있는 합법적인 길을 여는 것이며, 다양한 임상현장의 관찰연구 및 유사실험연구<sup>60)</sup> 등을 수행할 수 있는 토대를 마련하는 것이다. 또한, 이를 제조방법에 관한 자료로 천연물신약 임상시험계획승인신청 자료로써 활용할 수 있는데, 「의약품 등의 품목허가 신고 심사 규정」의 제5조(심사 자료의 종류) ③항 제2호에는 “추출하여 제조한 원료의약품 및 완제의약품은 제조방법에 관한 자료로서 용매 등의 선택이유, 원료약품 및 분량 설정근거에 대한 자료 등을 제출하고, 모든 제조공정의 흐름과 원료약품의 사용량 및 수득률 등을 자세히 기술하고, 3개의 제조단위 또는 로트(이하 “로트”라고 한다)에 관한 제조기록서, 제조일지 등을 제출한다.”라고 하고 있다. 한편 안정성은 의약품이 품질관리에서 제일 중요한 요소 중의 하나로써, 장기보존 및 가혹조건 가속조건 등에서 후보물질의 품질이 정상적으로 유지되는가의 유무를 확인하는 것인데, 「의약품 등의 안정성 시험 기준<sup>61)</sup>」 제2조(정의) ①항에서는 “안정성시험이라 함은 의약품등의 저장방법 및 사용기간 등을 설정하기 위하여, 경시변화에 따른 품질의 안정성을 평가하는 시험”이며, ②항에서는 “장기보존시험이라 함은 의약품등의 저장조건 하에서 사용기간 (또는 유효기간)을 설정하기 위하여 장기간에 걸쳐 의약품의 물리화학 및 생물학적 안정성을 확인하는 시험”을 말한다.”이며, ③항에서는 “가혹시험이라 함은 가혹조건 하에서 의약품등의 분해과정 및 분해산물 등을 확인하기 위한 시험”이며, ④항에서는 “가속시험이라 함은 장기보존시험의 저장조건을 벗

59) 김기욱 외 15인. 韓醫學通史. 서울. 대성의학사. 2006. p.203.

60) 유사실험연구(Quasi-experimental study)는 관찰연구와 임상시험의 중간형태 연구방법이다. 임상시험과 유사한데 다만 무작위 배정이 고려되지 않은 임상연구이다.

61) 식품의약품안전청 고시 제2007-14호(2007. 3.19, 개정) 식품의약품안전청 고시 제2009-117호(2009. 8.24, 개정)

어난 단기간의 가속조건이 의약품등의 안정성에 미치는 영향을 평가하기 위한 시험”이라고 정의하고 있다. 또한 국내 의약품의 안정성과 유효성을 품질면에서 보증하는 기본조건으로서의 우수의약품의 제조·관리의 기준에 합당한 제조공정에 대한 기준을 제시하고 의미하는 우수의약품 제조 및 품질관리기준(KGMP; Korea Good Manufacturing Practice) 기준을 충족하는 것이 필수적인데, 이는 품질이 고도화된 우수의약품을 제조하기 위한 여러 요건을 구체화한 것으로 원료의 입고에서부터 출고에 이르기까지 품질관리의 전반에 걸쳐야 할 규범을 준수하는 제조공정을 개발하여, 현대화·자동화된 제조시설과 엄격한 공정관리로 의약품 제조공정상 발생할 수 있는 인위적인 착오를 없애고 오염을 최소화함으로써 안정성이 높은 고품질의 의약품을 제조하는 것을 의미한다.

「의약품 등의 품목허가 신고 심사 규정」 제5조(심사 자료의 종류) ①항에 기준 및 시험 방법의 심사를 위하여 제출하여야 하는 자료의 종류가 나와 있는데, 이 중에서도 제2호의 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)와 제3호의 안정성에 관한 항목이 기준 및 시험방법의 확립과 품질관리에 해당하는 자료로써 세부항목은 아래와 같다.

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
  - 가. 원료의약품에 관한 자료
    - 1) 구조결정에 관한 자료
    - 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
    - 3) 제조방법에 관한 자료
    - 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
    - 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
    - 6) 시험성적에 관한 자료
    - 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
    - 8) 용기 및 포장에 관한 자료
  - 나. 완제의약품에 관한 자료
    - 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
    - 2) 제조방법에 관한 자료
    - 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
    - 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
    - 5) 시험성적에 관한 자료

- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
  - 가. 원료의약품에 관한 자료
    - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
    - 2) 가혹시험자료
  - 나. 완제의약품에 관한 자료
    - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
    - 2) 가혹시험자료

한약제제 및 생약제제 그리고 천연물신약, 신약 등의 각각의 경우에 있어서 위의 제2호 제3호에 해당하는 자료에 대한 제출범위가 상당히 상이하게 적용되는데, 「의약품 등의 품목허가 신고 심사 규정」 별표에 의하면, 별표 1의 신약에서는 모든 자료를 심사하도록 하고 있다.(표 7 참고)

한편 별표 2의 신약에서 제3호의 가목의 2)와 나목의 2)에 대하여는 ‘개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것’으로 규정하고 있으며 나머지 자료는 모두 제출하도록 규정하고 있다. 또 별표 2의 자료제출의약품에서는 제2호 가목의 4) 5) 6)과 나목의 3) 4) 5) 그리고 제3호 나목의 1)을 제출 자료로 규정하고 있으며 제2호 가목의 8)과 나목의 7) 그리고 제3호 가목의 1) 2)와 나목의 2)는 제출 자료에서 면제하고 있으며 기타 부분에 대하여는 ‘개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것’으로 각각 규정하고 있는데, 각각의 세부항목에 따라 제출하거나 면제하는 자료의 범위가 다르므로 주의해야 한다.(표 8 참고)

결론적으로 기준 및 시험방법의 확립과 품질관리에 대한 연구는 역대 한약서와 「한약제 표준제조공정지침(I-IV)」을 중심으로 생산지 채취시기 건조방법 수침방법 조제방법 복용방법 등에 대해 연구하고, 이를 토대로 임상현장의 경험과 관찰 및 문헌 연구 등에 의해 설정된 표적 질환에 대한 치료 효과를 최적으로 구현할 수 있는 원료의약품과 완제의약품에 관한 구조결정 물리화학적 성질 및 제조공정 등에 관한 연구를 수행하여 기준 및 시험방법을 확립하고 GMP 기준에 합당한 품질관리를 이룩하는 것이다.

표 7. 별표 1의 I. 신약에 대한 「의약품 등의 품목허가 신고 심사 규정」

구분	제출자료	제5조(심사 자료의 종류) ①항의 제2호 제3호																		
		1	2								3									
			가				나				가				나					
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)
I. 신약																				
1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
2. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질을 유효성분으로 함유한 복합제제 의약품		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. 제1호 및 제2호에 해당하는 의약품중 방사성의약품		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

제5조(심사 자료의 종류) ①항 제1호 제2호 제3호의 해당사항 (○ : 제출하여야 하는 자료 × : 면제되는 자료 △ : 개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것)

표 8. 별표 2의 I. 신약 및 II.자료제출의약품에 대한 「의약품 등의 품목허가 신고 심사 규정」

구분	제출자료	제5조(심사 자료의 종류) ①항의 제2호 제3호																			
		1	2								3										
			가				나				가				나						
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	
I. 신약																					
1. 사용례가 없는(허가되지 아니한) 본질조성 또는 기원이 전혀 새로운 생약을 주성분으로 하는 단일제		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	○	△	
2. 위 1의 생약을 함유한 복합제		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	○	△	
3. 처방근거가 없는 전문의약품에 해당되는 주사제, 경피흡수제		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	○	△	
II.자료제출의약품																					
1. 새로운 조성 및 규격의 생약제제																					
가. 복합제의 주성분으로 사용(허가)되는 생약의 단일제		○	×	×	△	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	×	×	○	×
나. 새로운 조성(함량만 증감한 경우 제외)의 복합제		○	△	△	△	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	×	×	○	×
다. 기원생약들의 사용례가 있으나 규격이 새로운 생약(추출물 등)의 단일제 또는 복합제		○	△	△	△	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	×	×	○	×
2. 함량증감 단일제		○	×	×	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	×	×	○	×
3. 함량증감 복합제		○	×	×	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	×	×	○	×
4. 새로운 효능군 의약품		○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
5. 새로운 용법·용량 의약품		○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
6. 새로운 투여경로의 제제		[별표 1] 중 “새로운 투여경로”항에 의함																			
7. 한약제제																					
가. 한약사에 기재된 처방의 가감방으로서 한약서 외의 문헌을 근거로 가감하는 경우		○	△	△	△	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	×	×	○	×

구분	제출자료	제5조(심사 자료의 종류) ①항의 제2호 제3호																			
		1	2														3				
			가							나							가		나		
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)
나. 한약서 외의 문헌에 기재된 처방을 근거로 하는 경우	○	△	△	△	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	×	×	○	×	
다. 환자에 따라 심각한 부작용이 우려되는 경우	○	△	△	○	○	○	○	△	○	△	○	○	○	○	△	○	×	△	○	△	
라. 한약서에 기재된 처방에 새로운 방법으로 가공(포제 포함)한 생약을 포함하는 경우	○	△	△	○	△	△	△	×	△	△	○	○	○	△	×	×	×	○	×		
8. 동일 투여경로의 새로운 제형	[별첨] 에 의함																				

제5조(심사 자료의 종류) ①항 제1호 제2호 제3호의 해당사항(○ : 제출하여야 하는 자료 × : 면제되는 자료 △ : 개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것)

#### 4) 비임상시험에 의한 안전성 유효성 연구

##### 구

후보물질의 안전성 유효성에 대한 체계적이며 과학적인 비임상시험은 확립된 기준 및 시험방법에 의해 제조공정상에서 안정적으로 품질 관리된 완제의약품 후보물질을 대상으로 한 연구이다. 이러한 연구는 「비임상시험 관리 기준(Good Laboratory Practice, 이하 GLP)<sup>62)</sup>」에 의해 실시되어야 하는데, 제2조(정의) 제2호에 의하면 “비임상시험이라 함은 인간의 건강에 미치는 시험물질의 성질이나 안전성에 관한 각종 자료를 얻기 위하여 실험실적 조건하에서 시험계를 사용하여 실시하는 시험”을 의미하며, 제4호에 의하면 “비임상시험관리기준이라 함은 시험기관에서 수행하는 시험의 계획·실행·점검·기록·보고되는 체계적인 과정 및 이와 관련된 전반적 사항을 규정하는 것”을 말하며, 또한 제7조(시험방법)에서는 “제2조 제2호 내지 제4호의 규정에 의한 의약품의 비임상시험 및 화장품시험은 청장이 정하는 ‘의약품 등의 독성 시험기준’, ‘의약품 등의 안정성 시험기준’, ‘의약품 등의 일반약리 시험지침’, ‘기능성 화장품 등의 심사에 관한 규정 중 독성시험법’ 등을 말한다.”라고 하여, 구체적인 시험방법을 규정하고 있다.

62) 식품의약품안전청 고시 제2000-63호(2000.12.11, 제정)  
 식품의약품안전청 고시 제2005-79호(2005.12.21, 개정)  
 식품의약품안전청 고시 제2009-19호(2009. 5. 1, 개정)  
 식품의약품안전청 고시 제2009-102호(2009. 8.24, 개정)  
 식품의약품안전청 고시 제2009-183호(2009.12.22, 개정)

식품의약품안전청에서는 GLP 기관에서 GLP 규정을 준수하며 시행된 비임상시험의 자료만을 의약품의 품목허가 신고와 심사의 자료로 인정해 주고 있으며, 대학 및 연구소 등에서 이루어진 비임상연구자료는 SCI 등재 학술지에 게재된 논문 등에 한하여 자료로 인정하고 있다. 「의약품 등의 품목허가 신고 심사 규정」 제5조(심사 자료의 종류) ①항에 안전성 유효성 심사를 위하여 제출하여야 하는 자료의 종류가 나와 있는데, 이 중에서도 제4호의 독성에 관한 자료와 제5호의 약리작용에 관한 자료가 여기에 해당하며 세부항목은 다음과 같다.

4. 독성에 관한 자료
  - 가. 단회투여독성시험자료
  - 나. 반복투여독성시험자료
  - 다. 유전독성시험자료
  - 라. 생식발생독성시험자료
  - 마. 발암성시험자료
  - 바. 기타독성시험자료
    - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
    - 2) 의존성
    - 3) 항원성 및 면역독성
    - 4) 작용기전독성
    - 5) 대사물
    - 6) 불순물
    - 7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
  - 가. 효력시험자료
  - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
  - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
    - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
    - 2) 흡수

- 3) 분포
- 4) 대사
- 5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

한편, 독성에 관한 비임상시험은 후보물질의 성미와 효능 주치 등에 관한 한의학 문헌자료를 참고하여 실시할 수 있으며, 약리작용에 관한 비임상시험 중에서도 효력시험자료와 일반약리시험자료, 안전성약리시험자료는 후보물질에 대한 문헌연구를 통하여 확보한 효능과 주치 및 적응증, 대상 질환의 병인과 병기 등에 관한 자료를 토대로 연구를 계획하여 실시할 수 있는데, 이러한 과정은 전통 한의학 지식에 기초한 연구의 특징이라 할 것이다. 즉 임상현장에서 경험 및 관찰되어지는 사실과 역대 한의학 문헌들의 내용을 고찰하며 한편으로는 현대의 의과학 분야 등의 관련 연구결과와 결합하여 비임상시험의 연구가설을 설정하여 시험하는 것이다. 이는 안전성 유효성에 관한 비임상시험의 기간 및 비용을 절감하며 유의한 연구결과를 얻어낼 수 있는 지름길이라 할 것이다. 그러나 한의학 및 관련 의과학 및 생명공학 분야의 다양한 연구진들의 적극적인 협력과 소통이 있어야만 구현 가능할 것이다.

한약제제 및 생약제제 그리고 천연물신약·신약 등의 각각의 경우에 있어서 위의 제4호 제5호에 해당하는 자료에 대한 제출범위가 상이하게 적용되는데, 「의약품 등의 품목허가 신고 심사 규정」에서는 별표 1의 신약(표 9 참고)과 별표 2의 신약(표 10 참고) 및 천연물신약 생약제제 한약제제(표 11 참고) 등에 대한 각각의 상이한 제출자료 범위를 제시하고 있다. 한편, 이러한 제출자료에 따른 효력시험과 독성시험 등의 비임상시험자료에 사용된 물질이 임상시험용의약품(시험약)과 동일함을 입증할 수 있는 근거자료를 또한 임상시험계획승인신청시 제시할 수 있어야 한다.

표 10과 11의 별표 2에 의하면 한약제제 및 생약제제의 자료제출의약품에 해당하는 경우 단회투여독

성시험자료와 효력시험자료 이외의 대부분의 독성 약리작용에 관한 자료의 심사를 면제하고 있다. 이는 한약제제와 생약제제가 일반의약품 위주로 발전하게 하는 대표적인 심사규정으로써 전문의약품으로의 한약제제의 연구 개발을 가로 막고 있는 가장 큰 독소조항 중의 하나라 할 것이다.

한약제제의 발전을 위하여서는 의약품으로서의 특수성을 주장할 수 있는 안전성 유효성 심사에 관한 항목을 대폭 강화하여 심사하여야 할 것이며, 기존의 10종 한약서 및 한약조제지침서에 수록되어 있는 상용 한약에 대한 전문의약품 및 일반의약품으로서의 분류 원칙이 제시되어야 하며, 이에 합당한 품질관리의 원칙이 제시되어야 할 것이다. 또한, 한의사에 의한 일반의약품 및 전문의약품으로서의 한약제제에 대한 처방권을 명확하게 규정해야 할 것이며, 이를 통하여 한방의료보험에서의 한약제제 사용 확대를 이룩해 내야 할 것이다. 그리고 이는 10종 한약서에 수록되어 있으면서 현재 전국 한의과대학 부속한방병원에서 원내제제로 사용하고 있는 원내조제처방약에 대한 우선적인 연구와 제제화 및 일반의약품과 전문의약품의 분류를 통하여 추진하는 것이 가장 현실적일 것이다. 한편 흡수 분포 대사 및 배설시험자료를 별표 2의 신약 및 자료제출의약품 항목의 모두에서 면제하고 있음을 또한 알 수 있다. 이는 유효성분과 지표성분이 동일하지 않을 수 있으며 다양한 복합성분을 함유하고 있는 천연물 제제의 특성으로 인하여 약의 용량과 독성 여부, 체내 약물의 동태 관찰 등을 목적으로 하는 제1상 연구가 기술적으로 어려운 현실과도 연결되는데, 확립된 지표성분이나 혹은 확인된 유효성분 등에 의한 약리학 및 약동학적 연구와 제1상 임상시험 방법론의 발전을 수용하며 엄격하게 개선할 필요가 있는 것으로 사료된다. 궁극적으로 한약제제와 생약제제, 천연물제제에 대한 안전성이 확보된 경우에 대한 제1상 임상시험의 면제는 연구방법론의 발달과 더불어서 취소가 고려되어야 할 것이다.

표 9. 별표 1의 I. 신약에 대한 「의약품 등의 품목허가 신고 심사 규정」

구분	제출자료	제5조(심사 자료의 종류) ①항 제4호 제5호									
		4					5				
		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라
I. 신약											
1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품		○	○	○	○	△	△	○	○	○	○
2. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질을 유효성분으로 함유한 복합제제 의약품		○	○	○	○	△	△	○	○	○	○
3. 제1호 및 제2호에 해당하는 의약품중 방사성의약품		○	×	×	×	×	×	△	△	○	○

제5조(심사 자료의 종류) ①항 제4호 제5호의 해당사항(○ : 제출하여야 하는 자료 × : 면제되는 자료 △ : 개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것)

표 10. 별표 2의 I. 신약에 대한 「의약품 등의 품목허가 신고 심사 규정」

구분	제출자료	제5조(심사 자료의 종류) ①항 제4호 제5호									
		4					5				
		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라
I. 신약											
1. 사용례가 없는(허가되지 아니한) 본질조성 또는 기원이 전혀 새로운 생약을 주성분으로 하는 단일제		○	○	△	○	△	△	○	○	×	△
2. 위 1의 생약을 함유한 복합제		○	○	△	○	△	△	○	○	×	△
3. 처방근거가 없는 전문의약품에 해당되는 주사제, 경피흡수제)		○	○	△	○	△	△	○	○	×	△

제5조(심사 자료의 종류) ①항 제4호 제5호의 해당사항(○ : 제출하여야 하는 자료 × : 면제되는 자료 △ : 개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것)

표 11. 별표 2의 II.자료제출의약품에 대한 「의약품 등의 품목허가 신고 심사 규정」

구분	제출자료	제5조(심사 자료의 종류) ①항 제4호 제5호										
		4					5					
		가	나	다	라	마	바			가	나	다
						1)	2)	3)				
II.자료제출의약품												
1. 새로운 조성 및 규격의 생약제제												
가. 복합제의 주성분으로 사용(허가)되는 생약의 단일제		×	×	×	×	×	△	×	×	○	×	×
나. 새로운 조성(함량만 증감한 경우 제외)의 복합제)		○	△	×	×	×	△	×	×	○	×	×
다. 기원생약등의 사용례가 있으나 규격이 새로운 생약(추출물 등의 단일제 또는 복합제)		○	△	×	×	×	△	×	×	○	△	×

구분	제출자료	제5조(심사 자료의 종류) ①항 제4호 제5호										
		4						5				
		가	나	다	라	마	바			가	나	다
						1)	2)	3)				
2. 함량증감 단일제		×	×	×	×	×	△	×	×	○	×	×
3. 함량증감 복합제		○	×	×	×	×	△	×	×	○	×	×
4. 새로운 효능군 의약품		×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×
5. 새로운 용법·용량 의약품		×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	×
6. 새로운 투여경로의 제제		[별표 1] 중 “새로운 투여경로”항에 의함										
7. 한약제제												
가. 한약서에 기재된 처방의 가감방으로서 한약서 외의 문헌을 근거로 가감하는 경우		○	×	×	×	×	△	×	×	×	×	×
나. 한약서 외의 문헌에 기재된 처방을 근거로 하는 경우		○	×	×	×	×	△	×	×	○	×	×
다. 환자에 따라 심각한 부작용이 우려되는 경우		○	○	△	△	△	△	△	△	○	○	×
라. 한약서에 기재된 처방에 새로운 방법으로 가공(포제 포함)한 생약을 포함하는 경우		△	×	×	×	×	△	×	×	△	×	×
8. 동일 투여경로의 새로운 제형		[별첨] 에 의함										

제5조(심사 자료의 종류) ①항 제4호 제5호의 해당사항(○ : 제출하여야 하는 자료 × : 면제되는 자료 △ : 개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것)

결론적으로 한의학임상에서 발굴된 후보물질에 대한 비임상시험에 의한 안전성 유효성 연구는 첫째 임상현장에서 경험 및 관찰되어지는 사실과 역대 한의약 문헌들의 내용과 최신의 관련 분야의 지식을 충분히 활용한 다학제 연구진의 의견 교환을 통하여 연구가설을 설정하여야 하며, 둘째 GMP 시설에서 생산된 후보 물질을 사용하여 실시하여야 하며, 셋째 GLP 규정을 준수하며 GLP 기관에서 시행되어야 한다.

### 5) 임상연구 또는 임상시험

「의약품 임상시험 관리기준(Good clinical practices, 이하 GCP)<sup>63)</sup>」 제2조(정의) 제1호에서는

63) 보건사회부 고시 제1987-87호(1987.12.28, 제정)  
보건복지부 고시 제1995-39호(1995.7.27, 개정)

“임상시험(Clinical Trial/Study)이라 함은 임상시험용의약품의 안전성과 유효성을 증명할 목적으로, 해당 약물의 약동·약력·약리·임상적 효과를 확인하고 이상반응을 조사하기 위하여 사람을 대상으로 실시하는 시험 또는 연구를 말한다.”라고 임상시험을 정의하고 있는데, 인간을 대상으로 하는 연구의 위험성과 중요성은 과학적이며 윤리적인 관련 제도와 규정에 의해서만 임상연구를 실시할 수 있게 제한하고 있다. 한편 제3조(기본원칙)에서는 아래와 같이 임상시험의 기본원칙을 제시하고 있다.

보건복지부 고시 제1996-33호(1996.4.8, 개정)  
식품의약품안전청 고시 제1998-18호(1998.4.16, 개정)  
식품의약품안전청 고시 제1999-67호(2000.1.4, 개정)  
식품의약품안전청 고시 제2007-4호(2007.1.19, 개정)  
식품의약품안전청 고시 제2007-34호(2007.5.31, 개정)  
식품의약품안전청 고시 제2008-39호(2008.6.27, 개정)  
식품의약품안전청 고시 제2009-122호(2009.8.24, 개정)  
식품의약품안전청 고시 제2009-211호(2009.12.22, 개정)

제3조(기본원칙) 임상시험실시의 기본원칙은 다음 각 호와 같다.

1. 임상시험은 헬싱키 선언에 근거한 윤리규정, 임상시험관리기준 및 관련규정에 따라 수행되어야 한다.
2. 임상시험으로부터 예측되는 위험과 불편 사항에 대한 충분한 고려를 통해 피험자 개인과 사회가 얻을 수 있는 이익이 그 위험성을 상회 또는 정당화할 수 있다고 판단되는 경우에 한하여 임상시험을 실시하여야 한다.
3. 피험자의 권리·안전·복지는 우선 검토의 대상으로 과학과 사회의 이익보다 중요하다.
4. 해당 임상시험용의약품에 대한 임상 및 비임상 관련 정보는 실시하고자 하는 임상시험에 적합한 것이어야 한다.
5. 임상시험은 과학적으로 타당하여야 하며, 임상시험 계획서는 명확하고 상세히 기술되어야 한다.
6. 임상시험은 식품의약품안전청장이 승인한 임상시험 계획서에 따라 실시하여야 한다.
7. 피험자에게 제공되는 의학적 처치나 결정은 의사 등의 책임 하에 이루어져야 한다.
8. 임상시험 수행에 참여하는 모든 사람들은 각자의 업무 수행을 위한 적절한 교육·훈련을 받고, 경험을 갖고 있어야 한다.
9. 임상시험 참여 전에 모든 피험자로부터 자발적인 임상시험 참가 동의를 받아야 한다.
10. 모든 임상시험 관련 정보는 정확한 보고, 해석, 확인이 가능하도록 기록·처리·보존되어야 한다.
11. 피험자의 신원에 관한 모든 기록은 비밀보장이 되도록 관련규정에 따라 취급하여야 한다.
12. 임상시험용의약품은 의약품 제조 및 품질관리 기준(GMP)에 따라 관리되어야 하며, 식품의약품안전청장이 승인한 임상시험계획서에 따라 사용되어야 한다.
13. 임상시험은 신뢰성을 보증할 수 있는 체계 하에서 실시되어야 한다.

비록 이 기준이 제4조(적용범위)에 의하면 의약품의 제조(수입을 포함한다) 품목의 허가(변경허가를 포함한다) 및 관리에 필요한 임상시험성적에 관한 자료를 수집하기 위하여 실시하는 임상시험에 적용하는 것이기는 하지만, 모든 임상시험 또는 임상연구에 일반적으로 적용하는 것이 윤리적이며 과학적이라 할 것이다. 그러므로 국내의 모든 임상연구와 임상시험은 「의약품 임상시험 관리기준」에 맞게 시행되어야 하는데, 이 기준은 제1조(목적)에 의하면 “임상시험을 실시하고자 할 때, 임상시험의 계획·시행·실

시·모니터링·점검·자료의 기록 및 분석·임상시험결과보고서 작성 등에 관한 기준을 정함으로써, 정확하고 신뢰성 있는 자료와 결과를 얻고 피험자의 권익보호 및 비밀보장이 적절하게 이루어질 수 있게 함을 목적”으로 하고 있다. 「의약품 임상시험 관리기준」에 의하면, 임상시험은 「의약품등 임상시험 실시기관 지정에 관한 규정<sup>64)</sup>」에 의거 식품의약품안전청장이 별도로 지정하는 의료기관 또는 특수연구기관으로 실제 임상시험이 실시되는 기관인 임상시험실시기관에서만 실시할 수 있으며, 시험기관 내에는 상설위원회인 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, 이하 IRB)를 독립적으로 설치하여 계획서 또는 변경계획서, 피험자로부터 서면동의를 얻기 위해 사용하는 방법이나 제공되는 정보 등을 검토하고 지속적으로 이를 확인케 함으로써 임상시험에 참여하는 피험자의 권리·안전·복지를 보호할 수 있게 하고 있다.

#### (1) 한약 유형별 임상연구·임상시험<sup>65)</sup>의 현황

한의학계의 임상현장은 크게 한방병원 및 한의원으로 구별할 수 있는데, 최근 대부분의 대학교 부속 한방병원이 임상시험실시기관으로 지정받아 임상시험 또는 연구를 수행할 수 있는 기본 조건을 갖추게 되었다. 현재 임상에서 사용할 수 있는 한약을 이용한 임상연구는 시판 중인 한약제제를 이용한 임상연구와 원내·외조제처방약을 이용한 임상연구 및 천연물신약 및 한약제제 후보물질 등에 대한 임상시험으로 구별할 수 있다. 이러한 각각의 경우에 있어서 가능한 임상연구와 임상시험의 종류를 관련 법률과 규정에 의해 엄격하게 설명하여 보면 다음과 같다.

시판 중인 한약제제를 이용한 임상연구는 의뢰자가 시험을 주도하는 Sponsor-initiated trial(이하 SIT)과 연구자가 직접 시험을 주도하는 Investigator-initiated trial(이하 IIT)이 모두 가능하

64) 식품의약품안전청 고시 제1998-13호(1998. 4.16, 제정) 식품의약품안전청 고시 제2010-14호(2010. 3.31, 개정)

65) 사용 허가된 혹은 품목 허가된 의약품을 대상으로 하는 ‘임상연구’ 및 새로운 품목허가를 목적으로 실시하는 ‘임상시험’이란 의미로, 임상연구와 임상시험을 명확하게 구별하여 본 논문에서는 사용하고자 한다.

며, 시판후임상시험(Post-marketing Surveillance, 이하 PMS) 또는 연구자임상시험(Sponsor-Investigator Trials)의 형태로써 모든 연구디자인이 가능하다. 식약청의 임상시험계획승인신청에 대한 허가과 기관 IRB의 허가를 득한 후 GCP 기관에서 시행할 수 있으며, 이를 통하여 적응증의 확대 또는 용법 용량의 변화 등을 포함한 다양한 연구가 가능하다.

연구자임상시험이란 “임상시험자가 외부의 의뢰 없이 안전성·유효성이 검증되지 않은 의약품 또는 허가(신고)되어 시판중인 의약품으로 허가(신고)되지 아니한 새로운 효능·효과, 새로운 용법·용량에 대해 독자적으로 수행하는 임상시험<sup>66)</sup>”을 가리킨다. 한방병원 연구자임상시험에 관한 규정은 2008년 6월에 신설되었는데, 「의약품 임상시험 계획 승인 지침<sup>67)</sup>」 제1장 총칙 제2장 제출자료등 제7조(연구자임상시험계획승인등) ②항에 의하면, “임상시험실시기관 중 한방병원에서 사용하는 한약제제 중 내용고형제, 내용액제로 연구자임상시험을 실시하고자 하는 경우에는 해당 한약제제가 당해 임상시험실시기관에서 최소 3년 이상, 200례 이상 사용되어 안전성·유효성이 인정됨을 증명하는 임상시험실시기관장의 확인서, 식품의약품안전청장이 지정한 임상시험실시기관의 임상시험심사위원회(IRB) 승인서, 보건복지가족부장관 또는 관련 학회등 전문가 단체의 추천서와 임상시험계획서를 첨부하여 임상시험계획승인신청서를 제출할 수 있으며 식품의약품안전청장은 이를 근거로 임상시험계획을 승인할 수 있다.”라고 하여, 한약에 대한 연구자 임상시험이 GCP 기준 하에서 엄격하게 실시할 수 있게 규정하고 있다.

전통적인 품질관리 단계의 원내·외조제처방약을 이용한 임상연구는 IIT 형태로 증례 및 증례군 보고만이 가능한 것으로 사료되며, 이는 식약청의 허가과

기관 IRB의 허가, GCP 기관에서의 시행 등의 관련 규정에 제한을 받지 않는다. 그러나 전통적인 품질관리의 요건을 만족하기 위하여서는 규격품 한약재를 반듯이 사용하여야 할 것이며, 증례 보고의 내용 중에 한약재의 생산이력 및 한약의 조제방법 복용방법 복용량 등에 관한 구체적인 자료가 필수적으로 기재되어야 할 것이다. 그리고 이러한 조건을 충족할 때 국내 한의학 전문학술지에서 전통적인 증례보고의 형태로써 제한적인 게재가 가능할 것이다. 이러한 연구를 통하여 연구자는 유력한 연구후보물질로서의 가능성에 대한 유의한 자료를 확보할 수 있으며 또한 연구 가설과 목적을 설정하는데 있어서의 핵심적인 참고자료로 활용할 수 있다. 단, 식약청에서 제시하는 품질관리 기준을 만족할 수 있는 규격품 한약재를 이용한 원내·외조제처방약을 사용하는 경우에 한해서만 활용 가능할 것이다.

GMP 수준의 품질관리 단계의 원내·외조제처방약을 이용한 임상연구는 ITT 또는 SIT 형태로 증례 증례군 또는 후향적 Cohort 연구 등의 관찰연구와 전향적인 유사실험연구 및 한방병원 연구자임상시험 등이 가능하다. 10종의 기존한약서에 명시된 적응증과 용법 용량을 기초로 한 임상연구는 증례 증례군 또는 후향적 Cohort 연구 등의 관찰연구와 전향적인 유사실험연구 형태로 한방의료기관에서 가능한데, 최근에는 증례보고도 되도록이면 GCP 기관에서 IRB의 허가를 득한 후에 실시하는 것을 권고하는 추세이다. 10종 한약서에 명시되어 있지 않은 적응증의 확대와 용법 용량의 변화를 위한 연구는 한방병원 연구자임상시험의 형태만이 가능한데, 식약청의 허가과 기관 IRB의 허가, GCP 기관에서의 시행 등의 관련 규정을 엄격하게 준수하며 실시하여야 한다. 이러한 연구결과가 사용한 한약의 지표성분과 유효성분, 작용기전, 용법 및 용량에 대한 과학적 설명을 동반하며 신뢰성을 지속적으로 획득한다며, SCI-E, SCI 등 국제학술지에도 게재가 가능할 것이다.

2009년 6월 30일 개정된 「의약품 등의 품목허가 신고 심사 규정」 제7조(심사 자료의 요건) 제6호 임상시험성적에 관한 자료 사목의 생약·한약제제 및 천연물신약의 임상시험의 종류 및 시험 방법 등에 의

66) 「의약품 임상시험 계획 승인 지침」 제1장 총칙 제2조(정의) 제3호

67) 2002.12.03 식품의약품안전청 고시 제2002-65호  
2004.07.19 식품의약품안전청 고시 제2004-51호  
2007.05.31 식품의약품안전청 고시 제2007-35호  
2008.06.18 식품의약품안전청 고시 제2008-32호  
2009.06.09 식품의약품안전청 고시 제2009-34호

하면, 천연물신약 중 전문의약품의 국내 임상시험은 “주사제를 제외한 천연물신약의 경우에는 치료적 탐색 임상시험과 치료적 확증 임상시험으로서 제3상 임상시험을 실시하여야 하되, 약리시험, 독성시험, 기허가 유사 제제 등을 근거로 안전성이 확보되고 사람에서의 용량 예측이 가능한 경우에는 치료적 확증 임상시험으로서 제3상 임상시험만을 실시할 수 있다.”라고 하며, 천연물신약 중 일반의약품 및 생약·한약제제의 임상시험은 “특성상 대상 질환 중 조건에 부합되는 다수환자를 대상으로 안전성 및 유효성을 확인하는 것으로 예상 적응증에 대한 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항 등을 결정하는 1종의 임상시험 실시를 원칙으로 한다. 다만, 안전성 또는 적정 용법·용량 확인이 미흡한 경우 등 필요시에는 탐색적 임상시험의 종류를 추가할 수 있다.”라

고 한다. 또한 시험방법에 대하여는 “안전성 및 예상 적응증의 효능·효과 탐색, 적정 용법·용량 결정 및 예상 적응증 확인을 위한 목적에 적합한 임상시험실시를 위하여 계획·통제된 계획서 및 「의약품 임상시험 관리기준」(식약청고시)을 준수하여야 한다.”라고 하며, “생약·한약제제의 경우 비비교임상시험(non-comparative clinical trial)을 실시할 수 있다.”라고 설명하고 있다. 한편, 이러한 연구결과는 SCI-E, SCI 등재 국제학술지에 게재가 용이한데, 이는 국제학술지에서 요구하는 GMP 수준의 품질관리, GLP 기관의 안전성 유효성 자료, GCP 기관 규정의 준수, IRB 통과 사항 등의 연구의 신뢰성을 확보할 수 있는 사항을 대부분 만족시킬 수 있기 때문이다. (표 12, 13 참고)

표 12. 한약 유형별로 가능한 임상연구·시험의 종류

한약 유형		임상연구				임상시험				학술지 게재			
		관찰연구			유사 실험 연구	연구자 임상시험	1 상	2 상	3 상	4 상	국내 학술지	SCI- E	SCI
		증례	증례군	후향적 Cohort									
원내외조제 처방약	전통적인 품질관리	○	△	×	×	×	×	×	×	○	×	×	
	GMP 수준의 품질관리	○	○	○	△	△	×	×	×	○	○	△	
한약제제	품목 허가된 제제	○	○	○	○	△	△	△	○	○	○	○	
시험약	한약제제	×	×	×	×	×	○	×	○	○	○	△	
	생약제제	×	×	×	×	×	○	×	○	○	○	△	
	천연물신약 일반의약품	×	×	×	×	△	○	×	○	○	○	○	
	천연물신약 전문의약품	×	×	×	×	△	○	○	×	○	○	○	

○ : 가능    △ : 고려사항    × : 불가능

현재 임상에서 사용할 수 있는 한약을 이용한 임상연구의 현황은 GCP 기관으로 지정된 대학교 부속 한방병원에서 수행된 것이 대부분을 차지<sup>68)</sup>하고 있

으며, 한의원 혹은 한방병원 및 기타 기관에서 수행된 GCP 기준에 부합하는 한약에 대한 임상연구는 희소<sup>69)</sup>하다. 이는 GMP 기준에 의해 품질 관리되며,

68) 정희정, 박지은, 최선미. 국내한방병원의 IRB 및 임상시험 실태조사. 대한한의학회지. 2010. 31(1). 2010. p.126. “임상시험 진행시 사용한 재료를 살펴보면 한약 74건(35%)로 가장 많이 사용되었고, 그 다음으로 침 62건(29%), 의료기기 36건(17%), 기타 21건(10%), 식품 15건(7%), 뜸 3건(1%)으로 나타났다. 한방 임상시험은 주로 침과 한약을 가지고 이루어지고 뜸 관련 임상시험이 가장 적은 것으로 나타났다. 기타 임상시험 재료로는 화장품, 생활용품, 의약품 및 진단 프로그램개발 등이 있었다.”

69) 광혜원 한방병원에서 2004-2008년까지 이루어진 암환자들에 대한 후향적 Cohort 연구가 최초인 것으로 보인다. 이 연구는 광혜원한방병원에서 1997년 3월부터 2001년 5월까지 AZINX75를 투여 받은 250명의 환자를 대상으로 임상시험수탁기관인 (주)LSK(현 LSK Global PS)에 의해 2004년 11월 19일부터 2005년 7월 11일까지 이루어졌다. 데이터 수집·기록의 적절성 및 질 관리(QA)를 위하여 (주)LSK의 독립적인 모니터링(CRA)에 의해 증례기록서 작성과정이 LSK SOP에 따라 모니터링 되었다. 2006년 9월 초안 보고서가 완성되었으며, 그해 9월 제1차 암치

○ : 가능    △ : 고려사항    × : 불가능

표 13. 한약 유형별 임상연구·시험에 필요한

한약 유형		기본 요건	품질관리		임상시험 관련기준		
			전통적	GMP	GLP 자료	KFDA 허가	GCP 준수
의약품	원내조제처방약		○	×	×	×	×
			○	○	△	×	×
	한약제제		×	○	○	○	○
시험약	한약제제		×	○	○	○	○
	생약제제		×	○	○	○	○
	천연물신약 일반의약품		×	○	○	○	○
	천연물신약 전문의약품		×	○	○	○	○

GLP 기준에 의해 시행된 비임상연구에 의해 안전성과 유효성이 확인된 경우나 혹은 역사적으로 안전성이 확보된 경우에 한하여 윤리적 과학적인 임상시험 또는 연구를 수행할 수 있기 때문일 것이다. 논리적이고 과학적, 윤리적인 방법을 강조하는 당대 임상시험 또는 연구의 보편적인 기준으로 한의학 임상현장을 살펴보면, 생산지 채취시기 건조방법 보관방법 등에 대한 전통적인 기준 및 시험 방법에 의하여 선정된 원료의약품으로서의 한약제와 탕약 및 환약 등에 대한 전통적인 제조방법에 의하여 품질 관리된 원내조제처방약을 사용하는 한의계의 일반적인 임상현실이 한약에 의한 현대적인 임상시험 또는 연구를 불가능하게 하고 있다. 즉, 현대적인 기준 및 시험방법의 확립과 품질관리가 이루어지는 의약품 혹은 의약품 후보물질에 대한 임상시험 또는 연구만이 가능하다는 GMP·GLP·GCP 기준의 보편적인 시각을 충족시키지 못함으로써, 현대적이며 보편적인 임상연구 또는 시험이 사실상 불가능하다는 것이다. 이러한 사실은 비록 법률에 의하여 한의사에 의한 규격 한약품 및 허가된 한약에 대한 임상사용의 정당성이 보호된다 할지라도, 과학적이며 윤리적인 임상연구에서 사용하는 것에 대한 타당성마저 보호받을 수는 없다는 사실을 보여주는 것이다.

**(2) 진행단계와 수행기관별 임상연구·임상시험의 모델**

한의학임상에 기초를 둔 천연물 신약 후보물질을 발굴하여 연구하는 과정에서 수행할 수 있는 임상연구와 임상시험의 종류는 GMP 수준의 품질관리 여부와 안전성 유효성에 관한 GLP 자료의 여부 그리고 임상연구 수행기관의 자격 등에 의하여 결정되어질 수 있을 것이다. 이는 윤리적 과학적으로 법률과 제도 내에서 합법적으로 수행할 수 있는 임상연구 또는 임상시험의 범주에서 선택할 수 있는 것으로서, 표

15에서와 같이 제시할 수 있다.

즉 규격 한약품을 사용하여 원내·외탕전실에서 조제한 한약 중에서 전통적인 품질관리 단계의 경우는 증례보고만을 제한적인 조건하에서만 수행할 수 있으며 GMP 수준 품질관리의 경우는 증례 및 증례군 보고와 후향적 Cohort 연구까지를 수행할 수 있고, GMP 수준 품질관리와 GLP 자료까지도 확보한 단계의 경우는 유사실험연구 및 연구자 임상시험의 단계까지 진입할 수 있고, 시험약 임상시험 단계의 경우는 제2상 및 제3상 임상시험을 목적에 따라 수행할 수 있는데, 특히 수행 가능하며 인정가능한 임상연구의 범위가 한방의료기관의 규모 및 GCP 인증 여부 등에 따라서 달라진다는 사실을 명심해야 한다.

표EBM 심포지엄 및 2007년 제2차 국제동서암 심포지엄에서 발표되었으며, 최종보고서는 2008년 4월에 완성되었다.

표 14. 천연물신약 후보물질(한약)의 품질관리 및 GLP 연구단계와 수행기관별 가능한 임상연구 또는 시험의 종류

후보물질 \ 임상연구의 종류		임상연구				임상시험				
		관찰연구			유사 실험 연구	연구자 임상 시험	1상	2상	3상	4상
		증례 보고	증례군 보고	후향적 Cohort						
전통적 품질관리	한의원	○	×	×	×	×	×	×	×	×
	한방병원	○	△	×	×	×	×	×	×	×
	GCP 한방병원	○	△	×	×	×	×	×	×	×
GMP 수준 품질관리	한의원	○	△	×	×	×	×	×	×	×
	한방병원	○	○	△*	×	×	×	×	×	×
	GCP 한방병원	○	○	○	△	△	×	×	×	×
GMP 수준 품질관리 GLP 자료	한의원	○	○	△	×	×	×	×	×	×
	한방병원	○	○	○*	△	△	×	×	×	×
	GCP 한방병원	○	○	○	○	○	×	×	×	×
시험약 임상시험	한의원	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	한방병원	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	GCP 한방병원	×	×	×	×	△	△	○	○	×
	GCP 양방병원	×	×	×	×	△	△	○	○	×

○ : 가능    △ : 고려사항    × : 불가능    \* K FDA 지정 임상시험수탁기관(CRO)에 의해 수행된 경우로 한정함

이러한 사실에 기초한 한의학 임상에 기초를 둔 천연물신약 임상연구와 임상시험의 실용적이며 합리적인 단계는 다음과 같이 제시할 수 있을 것이다. 첫째 전통적인 품질관리의 단계에서는 증례 보고를 한의원 혹은 한방병원에서 수행하며 유력한 후보물질을 발굴한다. 둘째 GMP 수준의 품질관리가 가능한 경우에는 최소한 한방병원 수준에서 증례 및 증례군 보고 등을 수행하며 표적 질환을 구체화하고, 한편으로는 안전성과 유효성 및 약리기전에 대한 임상적인 관찰과 경험을 축적하며 관련 비임상시험을 수행한다. 셋째 안전성과 유효성 일반약리 등에 관한 GLP 자료까지도 확보된 경우에는 GCP 지정 한방병원에서 표적 질환에 대한 유사실험연구 및 연구자임상시험 등을 수행하여 대상군과 평가변수 등을 좀 더 구체화한다. 넷째 이를 토대로 임상시험계획서를 개발한다. 최종적으로 임상시험계획승인신청에 대한 식품의약품안전청의 허가를 득한 후에 GCP 지정 한방병원 혹은 양방병원에서 임상시험을 수행한다.

**(3) 용법 용량의 결정**

한약을 이용한 임상연구 또는 임상시험을 수행하는 과정에서 제일 중요한 사항 중의 하나는 한약 혹은 시험약의 용법 용량을 결정하는 것이다. 한의학 임상현장에서 사용하는 용법 용량은 일반적으로 중요 문헌에 기재되어 있는 용법 용량을 기준으로 한다. 특히 국내에서는 동의보감과 방약합편의 용법 용량을 대부분 표준으로 사용하는데, 이는 12C 이후의 향약의학과 동의학의 경험적 연구 성과에 근거한 것이다.

이러한 원칙은 한약제제 및 생약제제의 대한 용법 용량의 결정에도 적용되고 있는데, 「의약품 등의 품목허가 신고 심사 규정」 제16조(용법·용량) 제8호70) 및 별표 2의 유의사항 271)에 의하면, 근거가

70) 8. 한약서의 기재내용을 근거로 하는 생약·한약제제중 경구용제의 경우에는 그 한약서에 기재된 복용시기에 별표 2의 생약·한약제제의 제출자료 중 유의사항 2. 한약제제의 주성분 및 함량검토기준에 따라 환산한 1일량을 1일 1-3회 복용하는 것을 원칙으로 표기하며, 특히 소아나 유아에게 사용할 수 있는 체제에 대하여는 별도의 근거가 없는 한 복용에 편리하도록 성인 복용량을 기준으로 “7세 이

되는 한약서 처방의 용법 용량에 따라 환산하여 사용함을 원칙으로 하고 있음을 알 수 있으며, 이는 최소한 전통적인 품질관리 단계의 원내조제처방약·원의탕전처방약 및 GMP 수준의 원내조제처방약·원의탕전처방약 그리고 생약제제·한약제제 등의 임상연구 또는 시험의 경우는 용법 용량에 대한 자료가 10종 한약서의 기록으로 같음을 의미한다.

한편 천연물신약의 일반의약품 및 전문의약품에 대한 임상시험의 경우에 제1상 임상약리시험을 면제하고 있는데, 이는 초기의 임상약리시험을 통하여 단기간의 안전성과 내약성에 대한 평가가 가능하게 하며 약동학 및 약력학 정보를 제공하여 초기 치료적 탐색 임상시험의 적절한 용량 범위와 투여 일정을 정하는데 필요한 정보를 제공함을 고려할 때, 이러한 제1상 시험이 면제되는 천연물신약 시험약의 용법 용량 결정에 대한 여러 가지 기술적 어려움이 발생할 수 있음을 예상케 한다. 이러한 면제가 비록 천연물신약의 후보물질이 대부분 복합성분으로 구성되며 확인된 유효성분과 지표성분이 상이한 경우가 대부

분이어서 약의 용량과 독성여부 체내 약물의 동태 관찰 등을 목적으로 하는 연구의 기술적 어려움으로 인한 측면이 강하다 할지라도, 천연물 제제에 대한 연구방법의 발달과 더불어 가능한 제1상 임상약리시험을 통하여 용법 용량의 필요한 정보를 제공할 수 있도록 변화하는 것이 타당하리라 생각된다.

현재 단계에서 제1상 임상약리시험을 수행하지 않고 천연물신약의 용법 용량을 근거 있게 제공할 수 있는 방법은 다음의 세 가지 내용을 종합하여 용법 용량을 제시하는 것이다. 첫째는 생약 및 한약제제의 관련 규정에 따라 해당 적응증에 대한 기준한약서의 용법 용량을 식품의약품안전청의 환산 기준에 따라 제시하는 것이며, 둘째는 해당 적응증에 대한 임상현장의 관찰연구 혹은 유사실험연구 등의 결과를 SCI-E 혹은 SCI 등재 국제학술지에 게재한 후 여기에 기록된 용법 용량을 제시하는 것이며, 셋째는 GLP 기관 보고서 및 SCI 등재 국제학술지에 게재된 논문을 근거로 안전성 유효성 약리기전 등의 비임상 연구를 통하여 확인한 실험동물에 대한 안전성을 입증한 최대무작용량(No Apparent Adverse Event, NOAEL) 혹은 최대내성용량(Maximum Tolerated Dose, MTD)을 제시하고 이를 사람에게 사용할 수 있는 용량(Human Equivalent Doses, HED)으로 환산하여 제시하는 것이다. 단, 안전성이 확보된 경우에 한하여 이 세 가지를 종합하여 용법 용량을 제시하는 것이 타당할 것이다.

한편 이러한 방법으로도 최적의 용법 용량을 제시할 수 없다면, 연구자임상시험의 형태로 식약청의 허가 및 IRB 심사를 통과한 후 GCP 기관에서 제1상 임상약리시험을 선택적으로 실시하여 제시하는 것을 고려할 수 있을 것이다.(표 15 참고)

상 15세미만 2/3, 4세 이상 7세미만 1/2, 2세 이상 4세미만 1/3, 2세미만 1/4이하"로 설정하여 기재한다.

71) 유의사항 2. 한약제제의 주성분 및 함량 검토기준

① 생약·한약제제의 주성분 및 함량 기재요령  
생약·한약제제의 주성분 및 함량은 다음 각 호에 적합하여야 한다.

1. 근거가 되는 한약서의 처방에 용법·용량이 명확히 기재된 경우에는 기재된 바에 따라 환산한다.
2. 한약서의 처방에 용법·용량이 불명확하거나 따로 근거가 없을 때에는 그 처방별로 외용하는 경우 처방의 총량을 고려하여 환산하고 내복하는 경우 다음 각 목에 따라 환산한 1일 량을 1일 1-3회 복용하는 것을 원칙으로 한다.
  - 가. 액상 또는 산으로 복용하는 경우 : 처방된 량을 1일 량으로 봄.
  - 나. 환으로 복용하는 경우 : 처방된 주성분의 비율과 1일 평균 복용하는 환의 수를 근거로 도량형 등 환산 기준에 따라 1일 량을 환산함.
3. 한약서에 처방을 가감할 수 있는 근거가 명시된 경우에는 제1호 또는 제2호의 규정에 준하여 이를 인정한다.
4. 제1호부터 제3호까지의 규정에도 불구하고 납(외용제 제외), 비소 또는 수은을 주성분으로 하는 생약이나 호골, 서각이 포함된 처방은 이를 인정하지 아니한다.
5. 환제의 경우 그 크기는 한약서의 기재내용에 따르는 것을 원칙으로 하되, 한약서의 기재내용을 따르지 않는 경우 주성분의 1회 복용량이 동일하고 제제학적으로 기피해야 할 사유가 없는 한 그 타당성을 인정할 수 있다.

표 15. 천연물신약 후보물질(한약)의 조제 및 제제 유형별 용법 용량의 근거자료

한약 유형		한의학 문헌연구			비임상 시험*		임상연구			제1상 임상 약리 시험	제1상 연구자 임상 시험
		기준 한약서 (국내)	기준 한약서 (중국)	기타 한약서	최대 무작 용량	최대 내성 용량	국내 논문	SCI-E	SCI		
원내조제 처방약	전통적인 품질관리	○	△	△	×	×	△	×	×	×	×
	GMP 수준의 품질관리	○	○	△	×	×	△	×	×	×	×
시험약	한약제제	○	○	×	△	△	△	△	△	×	×
	생약제제	○	○	×	△	△	△	△	△	×	×
	천연물신약 일반의약품	○	○	×	○	○	×	△	○	△	△
	천연물신약 전문의약품	○	○	×	○	○	×	△	○	△	△

○ : 가능 △ : 고려사항 × : 불가능 \* 비임상시험의 연구결과는 GLP 기관 보고서 혹은 SCI 논문이어야 함

**(4) 임상시험계획서의 개발**

한약을 이용한 임상연구 또는 임상시험을 수행하기 위하여는 연구가설 및 목표에 합당한 임상연구 또는 시험의 계획서를 근거 있게 그리고 논리적 윤리적 이면서도 창의성 있게 개발하여야 한다. 이는 한의학의 원리에 입각한 임상현장의 경험과 관찰을 과학적이며 윤리적인 방법론을 통하여 합리적인 근거로 제시하는 과정의 핵심이라 할 것이다.

「의약품 임상시험 관리기준」 제1장 총칙 제2조(정의) 제4호에 의하면 “임상시험계획서(Protocol)라 함은 해당 임상시험의 배경이나 근거를 제공하기 위해 임상시험의 목적 연구방법론 통계학적 측면 관련 조직 등이 기술된 문서”를 말한다. 임상시험계획서를 개발하기 위하여서는 임상시험용 후보물질과 GMP 기준의 품질관리에 대한 자료 확보 및 시험약의 용법 용량, 표적 질환, 표적기전, 임상시험 대상군 및 평가변수(Endpoint) 등에 대한 구체적이며 근거 있는 자료를 토대로 한 결정이 선행되어야 한다.

임상시험용 후보물질에 대한 자료는 임상현장의 유의한 효과에 대한 증례 및 증례군 보고와 관련한 역대 한약서 문헌연구자료 등을 기준으로 확보하되, 가능한 후향적 Cohort 연구 등을 통하여 검증하는 것이 타당할 것이다.

GMP 기준의 품질관리에 대한 자료는 역대의 한약서에 대한 문헌연구를 참고하며 비임상연구를 통한 유효성분 독성 약리기전에 관한 연구 등을 기준으로

준비하되 최종적으로는 지표성분의 확립을 통하여 완성하며, 후향적 Cohort 혹은 유사실험연구 등의 임상연구를 통하여 보완 및 검증하는 것이 타당할 것이다.

한약 혹은 천연물신약 시험약의 용법·용량의 결정은 역대의 한약서에 대한 문헌연구자료와 유효성분·독성·약리기전 등에 관한 비임상시험자료, 증례 및 증례군 보고·후향적 Cohort·유사실험연구 등의 임상연구자료를 충실히 참고하여 이루어져야 할 것이다.

표적 질환의 결정은 역대의 한약서에 대한 문헌연구와 증례 증례군 연구를 참고하며 후향적 Cohort 연구와 유효성분 독성 약리기전에 관한 연구를 기준으로 진행하되, 최종적으로는 유사실험연구를 통하여 확정하는 것이 타당할 것이다.

표적기전의 결정은 후향적 Cohort 연구와 유사실험연구와 독성에 관한 연구를 기준으로 하며 역대의 한약서에 대한 문헌연구와 지표성분에 관한 연구를 참고하되 최종적으로는 유효성분 및 약리기전에 관한 자료를 토대로 확정해야 할 것이다.

표적 질환 중의 임상시험 대상군(Inclusion criteria) 및 임상시험의 평가변수(Endpoint)에 대한 결정은 역대의 한약서에 대한 문헌연구와 증례 증례군 보고와 지표성분에 관한 연구를 참고로 하되, 후향적 Cohort 연구와 유효성분에 관한 연구를 기준으로 하며 최종적으로는 유사실험연구와 독성 약리기

전에 관한 비임상시험자료를 토대로 확정하는 것이 타당할 것이다. 특히 임상시험의 대상군 및 평가변수에 대한 결정은 임상시험의 성패를 좌우하는 핵심 사항인데, 시험약의 유의성을 인정받을 수 있는 최적의

임상시험 대상군을 선정하며 시험약의 효과를 최대한 반영할 수 있는 평가변수를 발굴하거나 혹은 개발하는 것이 중요하다.(표 16 참고)

표 16. 임상시험계획 중요 주제 결정에 대한 연구종류별 기여도

연구의 종류		문헌연구		임상연구				비임상연구			
		기본 한약서	기타 한약서	증례	증례군	후향적 Cohort	유사실 험연구	유효 성분	지표 성분	독성	약리 기전
한약 (시험약)	후보물질	○	△	○	○	△	×	×	×	×	×
	품질관리	△	△	×	×	△	△	○	◎	○	○
임상시험 계획서	용법용량	○	×	△	△	○	○	◎	×	◎	◎
	표적질환	△	△	△	△	○	◎	○	×	○	○
	표적기전	△	△	×	×	○	○	◎	△	○	◎
	대상군	△	△	△	△	○	◎	○	△	◎	◎
	평가변수	△	△	△	△	○	◎	○	△	◎	◎

◎ : 최종 결정에 영향을 주는 연구 ○ : 기준 연구 △ : 참고 연구 × : 해당내용 없음

한약 및 천연물신약 시험약을 이용한 임상연구 및 비임상연구를 토대로 하여 임상시험계획서를 개발할 여건이 갖추어진 경우에 진행하여야 할 것은, 연구가설에 의해 최종적으로 결정되어진 임상시험의 대상군과 평가변수를 통하여 얻고자 하는 안전성과 유효성에 대한 연구 목표를 결정하고 이를 시험할 수 있는 연구방법론 및 통계학적 방법을 결정하는 것이다. 이는 연구방법론 및 통계학적 측면을 과학적이며 윤리적으로 개발할 수 있는 역학 및 의학통계학 전문가와 임상연구진과의 공동연구진을 구성하여 연구가설과 연구목표를 합리적으로 구현할 수 있는 구체적이며 세밀한 임상시험계획서를 개발하는 과정을 통하여 결정하는 것이 가장 합리적이다.

일반적으로 임상시험계획서의 개발은 임상시험수탁기관(Contact Research Organization, 이하 CRO)과의 계약 관계를 통하여 진행하는데, 「의약품 임상시험 관리기준」 제1장 총칙 제2조 (정의) 제43호에 의하면 “임상시험수탁기관이라 함은 임상시험과 관련된 의뢰자의 임무나 역할의 일부 또는 전부를 대행하기 위하여 의뢰자로부터 계약에 의해 위임받은 개인이나 기관”을 말한다. 한약 혹은 천연물신약 시험약을 이용한 임상시험계획서를 개발하고 임상시험을

직접 수행한 경력이 있는 CRO와의 공동연구가 시간과 비용을 절약하며 연구를 수행할 수 있는 가장 이상적인 방법이다.

임상시험계획서 개발을 담당한 연구진들은 연구의 대상이 되는 표적 질환에 대한 최신의 임상표준지침(Clinical Practice Guideline, 이하 CPG)에 대한 정보를 학습하여야 하며, 유효성과 안전성을 확보할 수 있는 표적기전 및 임상시험대상군(inclusion criteria)과 평가변수(endpoint) 등에 대한 상세한 최신 정보를 또한 학습하여야 한다. 이를 통하여 최신의 연구개발 경향과 표준 치료의 방향성 등을 확인하고, 이를 토대로 임상시험의 목적을 확인하며 목적에 부합하는 계획서의 개발을 진행하여야 한다. 그리고 이러한 과정을 통하여 피험자의 기준, 유효성 평가변수, 피험자 수, 임상시험의 방법, 유효성과 안전성에 대한 통계분석방법 등을 결정하여야 할 것이다. 또한 시험약의 상업성 등에 대한 검토를 진행하여, 임상시험계획서에 따른 임상시험의 진행여부를 판단하는데 도움이 되는 역할을 수행하여야 한다.

즉 연구목적에 합당한 임상시험대상군 즉 피험자에 대한 선정기준을 명확히 제시하고 근거자료를 제시할 수 있어야 하며, 대상질환의 진단기준 및 진단

방법을 명확히 기술하고 중지 탈락기준을 또한 명확히 할 수 있어야 한다.

유효성 평가변수는 그 치료법 혹은 시험약의 효과를 최대한 반영하는 것이어야 하며, 최종결과(End outcome) 또는 대리결과(surrogate outcome) 중에서 어느 것을 위주로 평가변수를 설정한 것인가를 임상시험의 목적과 부합하게 결정하여야 한다. 특히 한약을 이용한 임상시험에서는 임상현장에서 관찰되어지는 특성을 반영한 평가 변수의 개발이 가능함을 최대한 활용하여야 할 것이다. 한편 1차 유효성평가변수 설정의 근거자료를 명확하게 제시할 수 있어야 하는데, 이는 1차 유효성평가변수가 연구 목적에 합당한 유효성을 설명하는데 있어서 합리적인 평가변수이며 품목허가에 지장이 없는 평가변수임을 설명할 수 있는 근거자료이어야 할 것이다.

피험자의 수는 1차 유효성 평가변수를 고려하여 산출하여야 하는데 목적하는 유의성의 차이 값을 통하여 산출가능하되, 유효율과 피험자수 설정에 대한 근거자료를 제시할 수 있어야 한다. 또한 피험자수를 산출할 때는 탈락률까지 고려하여 산정하여야 할 것이다.

시험약을 사용한 임상시험의 방법 즉 피험자에 대한 시험약의 투여방법, 투여용량, 투여기간 등 설정에 대한 근거자료를 제시할 수 있어야 하며, 병용약물과 금지약물을 설정하고 그 근거자료를 제출할 수 있어야 한다.

최적의 평가변수를 반영한 최적의 연구방법론과 통계분석방법은 보편적 디자인을 따르는 것이 좋은데, 임상시험약의 연구가설과 최신의 임상표준지침과의 비교 검토를 통하여, 비열등성 또는 우월성 모델에 대한 결정을 할 수 있으며 이에 합당한 연구방법론과 통계분석방법을 결정할 수 있다. 통계분석방법은 유효성의 평가기준에 대한 평가방법 및 해석방법과 부작용을 포함한 안전성의 평가기준에 대한 평가방법 및 보고방법 등을 제시하는 것이다. 유효성에 대한 통계분석방법에서는 Intent to treat(이하 ITT)<sup>72)</sup> 분석과 Per protocol(이하 PP)<sup>73)</sup> 분석 중 어

는 것을 주 분석으로 할 것인지 명확히 설정하여야 하며 PP 분석의 제외대상 기준을 명기하여야 하고 유효성 평가변수의 측정시점을 명확히 하고 검증된 통계방법 등을 제시하여야 하며, 안전성에 대한 통계 분석방법은 범주형 변수 및 연속형 변수에 따라 설정하여 제시하여야 할 것이다. 한편, 새로운 치료 모델에 대한 임상시험인 경우에는 최적의 연구방법론과 통계분석방법을 새롭게 개발하여야 한다.

임상시험계획서의 개발에서 또한 고려하여야 할 것은 임상시험계획이 상업적으로 성공할 수 있는 경우인가의 여부와 국내의 의료현실에서 수행할 수 있는 경우인가의 여부를 파악하는 것이다. 이는 의료시장 및 보건정책 등의 전문가들 그리고 생의학 전문가, 의료소비자 등의 전문가 견해를 충실히 수용하면서 임상시험의 목적과 방법론 등을 결정하며 진행해야 함을 의미한다.

결론적으로 한의학 임상에 기초를 둔 천연물신약 시험약에 대한 임상시험계획서를 개발하는 것은 다음의 단계를 거치는 특징이 있다. 첫째 한약에 대한 역사적 근거로써의 문헌연구를 통하여 대상질환·적응증·효능·기전·안전성·평가변수 등에 관한 가치 있는 연구 자료를 확보한다. 둘째 임상현장에서의 관찰연구와 유사실험연구 및 비임상연구 등을 통하여 대상질환·적응증·효능·기전·안전성·평가변수 등에 관한 유의한 연구 자료를 확보한다. 셋째 연구 자료를 토대로 연구가설과 연구목적을 설정하고 관련한 최신 연구지견·연구방법론·평가변수·임상표준지침·비용대비효과·상업성 등을 탐색한다. 넷째 역학·의학통계학 등의 전문가 협조를 통하여 혹은 임상시험수탁기관과의 협조를 통하여 관련한 모든 자료를 기초로 연구가설과 목적에 최적화한 피험자의 기준, 유효성 평가변수, 피험자 수, 임상시험의 방법, 유효성과 안전성에 대한 통계분석방법 등

처리집단으로 간주해서 분석하는 방법이다.

73) 연구 대상자 중에서 여러 이유로 중도 탈락한 경우 이들을 분석에서 제외하고 분석하는 것이다. PP 분석은 ITT 분석과 달리 Protocol에 따라 임상시험을 성공적으로 마친 환자만 분석하는 것인데, Protocol 상에 어느 정도 치료를 받아야 성공적으로 치료를 마친 것인지가 미리 정의되어 있어야 한다.

72) ITT분석은 처리의향 분석이라고도 하며, randomization 된 모든 피험자는 실제 받은 치료와 상관없이 처음 할당된

을 기재한 임상시험계획서를 개발한다.

## 6) 임상시험계획승인신청 (Investigational New Drug Application)

후보물질의 발굴, 기준 및 시험법의 확립과 GMP 품질관리, GLP 기관에서의 독성 일반약리 등에 관한 연구, 용법 용량의 결정, 임상시험계획서의 개발이 완료되면 식품의약품안전청에 임상시험승인계획신청을 제출하여야 한다. 「의약품 임상시험 계획 승인 지침」 제2조(정의) 제2호에 의하면 “임상시험계획승인신청”은 인체를 대상으로 한 안전성·유효성자료 수집을 목적으로 해당 의약품을 사용하여 임상시험을 실시하고자 하는 자가 식품의약품안전청장의 승인을 신청하는 과정을 말한다. 한편 「의약품 임상시험 계획 승인 지침」은 의약품의 임상시험계획승인에 필요한 자료의 작성요령, 범위, 요건, 면제범위, 승인절차 및 기준 등에 관한 세부사항을 정함으로써 의약품의 임상시험계획승인업무에 적정을 기함을 목적으로 한다.

임상시험계획승인신청은 대부분 임상시험수탁기관에 의뢰하여 진행하는데, 승인 신청 전에 사전상담(74)을 통하여 임상시험 진입의 가능성여부, 향후

### 74) 「의약품 임상시험 계획 승인 지침」 제14조(사전상담)

- ① 임상시험의 원활한 진행을 위하여 임상시험계획승인을 얻고자 하는 자는 제4조에서 정하는 자료를 식품의약품안전청장에게 제출하여 임상시험진입의 가능성여부, 향후 임상시험계획승인신청시 필요한 추가 자료의 종류, 임상시험계획서의 타당성 여부, 개발계획에 대한 자문, 최종 안전성·유효성 확증임상시험결과를 통한 시판허가와의 연관성 등에 대하여 사전상담을 요청할 수 있다.
- ② 신청자는 상담을 원하는 날부터 40일전까지 상담대상 자료를 첨부하여 식품의약품안전청장에게 서면으로 요청하여야 한다.
- ③ 식품의약품안전청장은 사전상담을 요청받은 경우 전문적 검토를 위하여 독성, 약리, 임상전문가, 국립독성과학원 소속 전문가 및 임상시험계획승인신청 관련자등과 협의하여 상담결과를 상담요청일로부터 50일 이내에 서면으로 통보하여야 한다.
- ④ 식품의약품안전청장은 사전상담 당일 이전에 신청자와 수시로 면담하여 필요한 자료를 충분히 검토하고 상담결과에 따라 임상시험계획승인신청서를 제출하는 경우에는 특별한 사유가 없는 한 30일이 경과하면 승인한 것으로 본다.
- ⑤ 제4조 제2호 내지 제5호에서 정한 자료를 사전상담시

임상시험계획승인신청시 필요한 추가 자료의 종류, 임상시험계획서의 타당성 여부, 개발계획에 대한 자문, 최종 안전성·유효성 확증임상시험결과를 통한 시판허가와의 연관성 등에 대한 식품의약품안전청의 자문을 구하는 것이 일반적이다. 「의약품 임상시험 계획 승인 지침」 제4조(제출자료의 범위)에서는 임상시험계획승인신청에 필요한 자료의 범위를 아래와 같이 규정하고 있다.

1. 개발계획
2. 서론
3. 구조결정, 물리화학적 및 생물학적성질에 관한자료(위약포함)
4. 비임상시험성적에 관한 자료
  - 가. 약리작용에 관한 자료
    - (1) 효력시험자료
    - (2) 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험에 관한 자료
    - (3) 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
  - 나. 독성에 관한 자료
    - (1) 단회투여독성시험자료
    - (2) 반복투여독성시험자료
    - (3) 유전독성시험자료
    - (4) 생식발생독성시험자료
    - (5) 발암성시험자료
    - (6) 시험물질특성에 따른 기타독성시험자료(국소독성, 의존성, 항원성 및 면역독성 등)
5. 임상시험성적에 관한 자료(제출가능한 경우)
6. 임상시험계획서
7. 근거자료목록
8. 임상시험자료집

「의약품 임상시험 계획 승인 지침」 제8조(제출자료의 면제) 제2항 제3호에 의하면 천연물신약(특성 성분을 분리 추출한 경우는 제외)은 임상시험계획서 및 임상시험자료집만을 제출할 수 있도록 하고 있다. 그러나 제3항에서 식품의약품안전청장이 필요하다고 판단하는 경우에는 구체적인 자료를 요구할 수 있으며, 제4항에서는 “제4조의 규정에 불구하고 시험자체가 이론적·기술적으로 실시 불가능하거나 실시가능 하더라도 실시하는 것이 무의미하다고 인정

이미 제출한 경우에는 제4항에 따른 임상시험계획승인신청서 제출하지 아니할 수 있다.

되는 경우에는 해당 제출자료를 면제할 수 있으며, 대체치료제가 없거나 생명을 위협하는 질환을 대상으로 하는 임상시험으로서 국내·외 임상시험 사용에 및 투여경험으로 보아 식품의약품안전청장이 임상시험실시의 안전성과 윤리성 등 타당성을 인정하는 경우에는 그 임상시험에 한하여 일부 비임상시험 성적에 관한 자료를 그 다음 단계의 임상시험계획승인신청 또는 허가신청 이전까지 제출토록 할 수 있다”고 하고 있다. 이는 특히 「의약품 등의 품목허가 신고 심사 규정」 제5조(심사 자료의 종류)에 대한 생약 및 한약제제에 대한 별표 2의 신약 및 자료제출의 약품의 해당항목별 제출 자료의 요건 등과 더불어 임상시험계획승인에 필요한 자료의 범위에 유연성을 부여하고 있는 규정이다. 그러나 기술적인 어려움이 없는 경우라면 가능한 모든 제출 자료를 준비하여 임상시험계획승인신청을 하는 것이 윤리적이며 과학적 일 것이다.

천연물신약 임상시험계획승인신청에 대한 심사는 식품의약품안전청 생약제제과에서 현재 담당하고 있으며, 생약제제과의 요청에 의해 임상시험계획승인 신청에 관한 설명회를 할 수 있으며 또한 보완 요청이 나올 수도 있으며 업무 처리기간은 접수 후 30일<sup>75)</sup>이다. 최근 식품의약품안전청에서 발표한 보도자료<sup>76)</sup>에 의하면, 2006년부터 최근 5년간 승인된 66건(변경포함)의 천연물신약 “임상시험계획승인신청서”를 심사하면서 보완 요구한 내용을 분석한 결과 보완 요구된 총 111가지 중에서 47건이 임상시험 완료 후 효능·효과를 평가 할 수 있는 통계분석 방법과 임상시험을 직접 수행하는 피험자에 관한 내용 등 임상시험계획서 전반에 걸친 내용 및 근거자료에 대한 것이었으며, 그 밖에 임상시험용의약품의 품질 보증을 위한 기준 규격 근거자료 및 시험성적서 등

물리화학적 성질에 관한 자료(37건) 안전성 확보를 위해 동물을 이용한 독성시험자료와 효과를 입증할 수 있는 효력시험자료 등 비임상시험 성적에 관한 자료(27건) 임상시험성적에 관한 자료 등이 그 뒤를 이었다. 천연물신약의 임상시험계획을 승인 요청할 때 상기의 보완 내용을 참조하여 작성한다면 “임상시험계획승인신청서”에 대한 승인 기간을 단축할 수 있을 것이다. 한편 승인 이후의 임상시험 진행에 관한 관리감독은 식품의약품안전청 임상제도과에서 담당한다.

### 7) 임상시험계획서의 변경승인 신청

임상시험계획승인신청을 승인 받은 후 임상시험실시를 준비하는 과정에서, 대상 질환의 적응증에 대한 새로운 임상표준지침이나 진단기준 혹은 새로운 표준 치료법, 최신의 연구지견 등이 시행되거나 발표되어 임상시험계획서의 변경이 필요한 경우에는 변경 승인을 받아야 한다. 이는 윤리적이며 과학적인 임상시험의 실시를 위한 것으로써, 「의약품 임상시험 계획 승인 지침」 제10조(임상시험계획서의 변경)에서 관련한 내용을 아래와 같이 규정하고 있다.

제10조(임상시험계획서의 변경) ① 「약사법시행규칙」 제31조의 규정에 의하여 승인된 임상시험계획중 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 임상시험계획서의 변경의 경우에는 타당한 자료를 제출하여 변경승인 받아야 한다.

1. 임상시험용의약품의 원료약품분량
2. 임상시험 대상 질환
3. 피험자 선정기준, 제외기준
4. 임상시험용의약품의 투여방법, 투여기간
5. 안전성 및 유효성 평가기준, 피험자의 안전과 직접적으로 관련이 있는 주요 임상검사항목, 관찰 및 검사 방법
6. 기타 식품의약품안전청장이 별도로 인정하는 경우

② 제1항 각 호에 해당하지 아니하고 의약품의 안전성·유효성 평가에 직접적인 영향이 없는 임상시험계획서의 세부사항을 변경하고자 하는 경우에는 식품의약품안전청장의 별도 승인 없이 해당 기관의 임상시험심사위원회의 승인을 받아 임상시험을 실시할 수 있으며, 이 경우 임상시험성적서에 변경사항을 반영하여야 한다.

75) 실제로 업무를 진행하는 기간(Working day) 기준으로 30일이다. 즉, 담당자가 승인신청 접수를 확인한 이후부터 계산되고, 보완요청기간 동안은 계산이 되지 않는다. 실제로는 평균 약 30-45일 정도(접수일로부터는 2-3개월)가 걸리는 것으로 알려져 있으며, 최근 식품의약품안전청은 이러한 평균기간을 줄이려는 노력을 진행 중인 것으로 알려져 있다.

76) 식품의약품안전청. 보도자료 2010년 7월 13일. “천연물신약 임상시험계획승인 신청시 이런 점 참고하세요!”

- ③ 제2항의 규정에도 불구하고 임상시험책임자 또는 임상시험실시기관의 변경 등은 식품의약품안전청장에게 변경사항을 제출하는 것으로 변경승인을 갈음한다.

임상시험계획서의 변경은 타당한 과학적인 근거자료를 명확하게 제시할 수 있어야 하며, 특히 안전성 및 유효성의 평가와 피험자의 안전과 직접적으로 연관되는 항목에 대한 변경은 윤리적인 측면을 또한 만족시켜야 할 것이다. 천연물신약 임상시험계획서의 변경승인 신청에 대한 심사는 식품의약품안전청 생약제제과에서 현재 담당하고 있으며, 업무 처리기간은 접수 후 30일이다.

### III. 結論

한의학임상에 기초를 둔 천연물신약 연구과정은 당대의 다양한 지식·사고의 변화와 진전을 수용하며, 임상현장에서 사용되어진 각종 치료수단에 대한 유의한 연구 자료를 확보하고, 이를 통하여 전통적인 한의학 지식체계를 보완하며 진전시킬 수 있는 구체적인 과정으로 사료된다. 이에 저자는 후보물질 발굴부터 천연물신약 임상시험계획승인신청까지의 과정을 관련한 법률과 제도 등을 실제 연구경험을 토대로 고찰하여 다음과 같은 조건을 얻었기에 보고하는 바이다.

1. 한의학지식 및 문화에 기초를 둔 산업화 모델은 의약품, 의약외품, 의료기기, 건강기능식품 등의 분야이다.
2. 한의학지식의 의약품 산업화는 한약 및 한약제를 이용하며 한약제제 및 생약제제·자료제출의약품·천연물신약·신약 등을 개발하여 전문의약품 및 일반의약품으로 사용하는 것이며, 특히 전문의약품으로 사용할 수 있는 복합성분의 한약제제 또는 천연물신약에 대한 연구개발과 이를 한의학 임상현장에서 한방의료보험의 급여 또는 비급여 항목으로 사용할 수 있는 법률과 제도의 보완이 시급하다.
3. 한의학임상에 기초를 둔 천연물신약 연구과정은 한의학 원리에 입각한 한방진료 과정에서 연구후보물질을 발굴하고 한방진료 과정의 임상경험을 토대로 문헌연구와 비임상연구를 진행하며 한의

학임상현장에서의 합법적인 관찰연구를 수행하고 한의학 원리를 반영한 임상연구 또는 임상시험의 계획을 개발하여 천연물 신약 임상시험과정으로 이행한 경우를 의미한다.

4. 후보물질 발굴 방법은 임상현장에서 특정질환의 특정대상군에서 유의하게 효과가 관찰되어지는 한약 및 한약제를 후보물질로 발굴한 후, 후보물질에 대한 지표성분 유효성분의 검색하며 특정질환의 특정대상군에 유효하게 작용하는 약리기전과의 상관성을 밝혀내면서 수행하는 것이다.
5. 후보물질에 대한 역대한의학 문헌연구는 ‘기존 한약서’를 우선으로 하며 ‘관찰의서’로 보충하되, 후보물질의 효능·주치·적응증·수치법 및 대상질환에 사용한 경우의 처방량·복용법·제조방법·방론·의론 그리고 대상 질환의 병인 병기 등에 대한 최소한 300년 이상의 연속적인 기록에 대한 체계적인 문헌 고증과 비평을 통하여 ‘역사적 근거로서의 과학적 자료’를 제시하는 것이다.
6. 후보물질에 대한 기준 및 시험방법의 확립과 품질 관리에 대한 연구는 역대 한약서와 「한약재 표준제조공정지침(I-IV)」를 중심으로 생산지 채취시기 건조방법 수치방법 조제방법 복용방법 등에 대해 연구하고, 이를 토대로 임상현장의 경험과 관찰 및 문헌 연구 등에 의해 설정된 표적 질환에 대한 치료 효과를 최적으로 구현할 수 있는 원료의약품과 완제의약품에 관한 구조결정 물리화학적 성질 및 제조공정 등에 관한 연구를 수행하여 기준 및 시험방법을 확립하고 GMP 기준에 합당한 품질 관리를 이룩하는 것이다.
7. 후보물질에 대한 비임상시험에 의한 안전성 유효성 연구는 첫째 임상현장에서 경험 및 관찰되어지는 사실과 역대 한의학 문헌들의 내용과 최신의 관련 분야의 지식을 충분히 활용한 다학제 연구진의 의견 교환을 통하여 연구 가설을 설정하여야 하며, 둘째 GMP 시설에서 생산된 후보물질을 사용하여 실시하여야 하며, 셋째 GLP 규정을 준수하며 GLP 기관에서 시행되어야 한다.
8. 후보물질에 대한 수행 가능한 임상연구의 종류는 다음과 같다. 규격 한약품을 사용하여 원내·외탕

전실에서 조제하는 한약 중에서 전통적인 품질관리의 경우는 증례보고만을 제한적인 조건하에서만 수행할 수 있으며 GMP 수준 품질관리의 경우는 증례 및 증례군 보고와 후향적 Cohort 연구까지를 수행할 수 있고, GMP 수준 품질관리와 GLP 자료까지도 확보한 단계에서는 유사실험연구 및 연구자 임상시험의 단계까지 진입할 수 있고, 시험약 임상시험의 단계에서는 제2상 및 제3상 임상시험을 목적에 따라 수행할 수 있다.

9. 후보물질에 대한 천연물신약으로서의 용법 용량을 근거 있게 제정할 수 있는 방법은 다음의 세 가지 내용을 종합하여 용법 용량을 제시하는 것이다. 첫째는 생약 및 한약제제의 관련 규정에 따라 해당 적응증에 대한 기준한약서의 용법 용량을 식품의약품안전청의 환산 기준에 따라 제시하는 것이며, 둘째는 해당적응증에 대한 임상현장의 관찰연구 혹은 유사실험연구 등의 결과를 SCI-E 혹은 SCI 등재 국제학술지에 게재한 후 여기에 기록된 용법 용량을 제시하는 것이며, 셋째는 GLP 기관 보고서 및 SCI 등재 국제학술지에 게재된 논문을 근거로 안전성 유효성 약리기전 등의 비임상연구를 통하여 확인한 실험동물에 대한 안전성을 입증한 최대무작용량 (NOAEL) 혹은 최대내성용량(MTD)을 제시하고 이를 사람에게 사용할 수 있는 용량으로 환산하여 제시하는 것이다. 단, 안전성이 확보된 경우에 한하여 이 세 가지 방법을 종합하여 용법 용량을 제시하는 것이 타당할 것이다. 한편 이러한 방법으로도 최적의 용법 용량을 제시할 수 없다면, 연구자임상시험의 형태로 식약청의 허가 및 IRB 심사를 통과한 후 GCP 기관에서 제1상 임상약리시험을 선택적으로 실시하여 제시하는 것을 고려할 수 있을 것이다.
10. 한의학 임상에 기초를 둔 천연물신약 시험약에 대한 임상시험계획서를 개발하는 것은 다음의 단계를 거치는 특징이 있다. 첫째 한약에 대한 역사적 근거로서의 문헌연구를 통하여 대상질환·적응증·효능·기전·안전성·평가변수 등에 관한 가치 있는 연구 자료를 확보한다. 둘째 임상현장에서의 관찰연구와 유사실험연구 및 비임상연구 등을 통하여 대상질환·적응증·효능·기전·안전성·

평가변수 등에 관한 유의한 연구 자료를 확보한다. 셋째 연구 자료를 토대로 연구가설과 연구목적 설정하고 관련한 최신 연구지견·연구방법론·평가변수·임상표준지침·비용대비효과·상업성 등을 탐색한다. 넷째 역학 의학통계학 등의 전문가 협조를 통하여 혹은 임상시험수탁기관과의 협조를 통하여 관련한 모든 자료를 기초로 연구가설과 목적에 최적화된 피험자의 기준, 유효성 평가변수, 피험자 수, 임상시험의 방법, 유효성과 안전성에 대한 통계분석방법 등을 기재한 임상시험계획서를 개발한다.

이 연구는 일개 연구 집단의 실제 경험에 의한 제한적 고찰이라는 뚜렷한 한계를 지닌다. 그러므로 저자는 한의학 임상연구방법론에 대한 다양한 후속연구가 진행되어, 한의학 임상현장의 경험과 관찰을 과학적이며 윤리적으로 유의하게 설명할 수 있는 진보한 임상연구 방법론이 다양하게 제시되며 실천될 수 있기를 기대한다.

## 參考文獻

### <학술논문>

1. 엄석기, 김세현, 최원철. 전통한의학 연구방법론의 현대화에 대한 소고-역사적 근거중심의학에 대한 제언-. 대한한의학원전학회지. 2010. 23(2). p.93, 98, 100, 102, 103, 104.
2. 신현규, 황대선, 권삼수, 김용진. 기성한약서 11종의 기원에 대한 서지학적 근거와 개정 방안에 대한 연구. 대한한의학원전학회지. 2007. 20(1). p.104.
3. 신현규. 한약 및 한약제제 관리와 연구개발 정책 방향에 관한 연구. 대한한학회지. 2000. 21(2). p.20.
4. 정희정, 박지은, 최선미. 국내한방병원의 IRB 및 임상시험 실태조사. 대한한학회지. 2010. 31(1). p.126.

### <단행본>

1. 약사법. 법률 제10324호. 일부개정 2010.05.27.
2. 의료법. 법률 제10325호. 일부개정 2010.05.27.
3. 의료기기법. 법률 제10326호. 일부개정 2010.05.27.

4. 건강기능식품에 관한 법률. 법률 제 10219호. 일부개정 2010.03.31.
5. 한의약육성법. 법률 제9932호(정부조직법). 일부개정 2010.01.18.
6. 천연물신약 연구개발 촉진법. 법률 제9932호(정부조직법). 일부개정 2010.01.18.
7. 의료법 시행규칙. 보건복지부령 제1호(보건복지부와 그 소속기관 직제 시행규칙). 일부개정 2010.03.19.
8. 의약외품범위지정. 보건복지가족부 고시 제2010-46호. 일부개정 2010.03.12.
9. 한약재 수급 및 유통관리 규정. 보건복지가족부 고시 제2010-43호. 2010.03.10.
10. 기존한약서에 대한 잠정 규정. 보건복지가족부 고시 제2008-175호. 2008.12.31.
11. 한약처방의 종류 및 조제방법에 관한 규정. 보건복지부 고시 제1995-15호. 개정 1995.03.15.
12. 의약품등의 품목허가 신고 심사규정. 식품의약품안전청 고시 제2010-37호. 2010.05.31.
13. 의약품 등의 안정성 시험 기준. 식품의약품안전청 고시 제2009-117호. 개정 2009.08.24.
14. 비임상시험 관리 기준. 식품의약품안전청 고시 제2009-183호. 개정 2009.12.22.
15. 의약품 임상시험 관리기준. 식품의약품안전청 고시 제2009-211호. 개정 2009.12.22.
16. 의약품등 임상시험 실시기관 지정에 관한 규정. 식품의약품안전청 고시 제2010-14호. 개정 2010.03.31.
17. 의약품 임상시험 계획 승인 지침. 식품의약품안전청 고시 제2009-34호. 개정 2009.06.09.
18. 대한약전(제9개정판). 식품의약품안전청 고시 제2007-89호. 개정 2007.12.28
19. 대한약전외생약규격집. 식품의약품안전청 고시 제2007-90호. 개정 2007.12.28
20. 건강기능식품 기능성 원료 인정에 관한 규정. 식품의약품안전청 고시 제2009-176호. 개정 2009.12.22
21. 건강기능식품에 사용할 수 없는 원료 등에 관한 규정. 식품의약품안전청 고시 제2010-16호. 개정 2010.04.13
22. 식품의약품안전청 바이오생약국. 민원 질의 응답

모음집 - 생약·한약 분야. 서울. 식품의약품안전청. 2009. p.95.

23. 장승엽 외 15인. 『의약품 등의 품목허가·신고·심사 규정』중 생약(한약)제제 분야 해설서. 서울. 식품의약품안전청. 2009. pp.16, 23-24, 28.
24. 김기옥 외 15인. 韓醫學通史. 서울. 대성의학사. 2006. p.203.

<기타 매체>

1. 이충열. 한의학의 과학화 그 역사와 반성. 한의신문. 2009.09.28
2. 이충열. 정체성 담론은 개혁주의 산물: ‘한의학 없는 과학화’ 진정한 개혁인가. 민족의학신문. 2010.06.09
3. 이선동. 학생과 한의사들로부터 외면당하고 있는 한의학 교육과 연구: 한의계가 지금 해야 할 일(5). 한의신문. 2009.12.17
4. 조병희. 한의학의 발전과 미래전망 (上). 한의신문. 2010.04.26
5. 조병희. 한의학의 발전과 미래전망 (下). 한의신문. 2010.05.03.
6. 조병희. 양한방관계와 통합의학의 전망. pp.5-6. [http://www.snu-dhpm.ac.kr/pds/files/%BE%E7%C7%D1%B9%E6%B0%FC%B0%E8\(%B0%F8%C5%EB%C1%A1\).pdf](http://www.snu-dhpm.ac.kr/pds/files/%BE%E7%C7%D1%B9%E6%B0%FC%B0%E8(%B0%F8%C5%EB%C1%A1).pdf). 2010.06.27.
7. 식품의약품안전청. 보도자료 2010년 3월 17일. “고령화 사회 맞아 천연물신약 개발 경쟁 심화”
8. 식품의약품안전청. 보도자료 2010년 7월 13일. “천연물신약 임상시험계획승인 신청시 이런 점 참고하세요!”
9. 한약. [http://www.drug.co.kr/zeroboard/view.php?id=glossary&page=4&sn1=&divpage=1&sn=off&ss=on&sc=on&select\\_arrange=headnum&desc=asc&no=78](http://www.drug.co.kr/zeroboard/view.php?id=glossary&page=4&sn1=&divpage=1&sn=off&ss=on&sc=on&select_arrange=headnum&desc=asc&no=78). 2010년 6월 9일.
10. 한약제제의 일반의약품 포함 여부. [http://search.naver.com/search.naver?where=nexearch&query=%C7%D1%BE%E0%2C+%C7%D1%BE%E0%0E7%2C+%C7%D1%BE%E0%0C1%A6&sm=top\\_hy&fbm=1](http://search.naver.com/search.naver?where=nexearch&query=%C7%D1%BE%E0%2C+%C7%D1%BE%E0%0E7%2C+%C7%D1%BE%E0%0C1%A6&sm=top_hy&fbm=1). 2010.06.28. 보건복지부 보건의료정책실 의약품정책과.