

등록번호
안내서-0285-05



한약(생약)제제 임상시험 가이드라인 -일반적 고려사항- [민원인 안내서]

2026.06.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 생약제제과

지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

명칭

**한약(생약)제제 임상시험 가이드라인
-일반적 고려사항- (민원인 안내서)**

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	☐ 이미 등록된 지침서 · 안내서 중 동일 · 유사한 내용의 지침서 · 안내서가 있습니까?	☐ 예 ☒ 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 :)	
	☐ 법령(법 · 시행령 · 시행규칙) 또는 행정규칙(고시 · 훈령 · 예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 일회성 지시 · 명령에 해당하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	☐ 예 ☒ 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	☐ 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	☐ 예(☞지침서) ☒ 아니오
	☐ 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	☒ 예(☞안내서) ☐ 아니오
기타 확인 사항	☐ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설 · 강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. 2026년 06월 24일 담당자 확 인(부서장) 최 은 영 강 인 호		

이 안내서는 '한약(생약)제제 임상시험 가이드라인 -일반적 고려사항-'에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2026년 6월 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 바이오생약심사부 생약제제과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3557

팩스번호: 043-719-3550



공익신고자 보호제도란?

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

♣ 보호조치 요구 방법

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

"청렴한 식약처 국민 안심의 시작"

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-0285-01	2007.6.	제정
2	안내서-0285-02	2018.9.	고시개정에 따른 사항 반영 등
3	안내서-0285-03	2020.9.	임상시험 개발단계 내용추가 등
4	안내서-0285-04	2023.10.	제1상 임상시험(내약성 평가 등) 면제 예시 추가
5	안내서-0285-05	2026.6.	임상 단계별 목적 내용추가 등

목 차

1. 서론	1
2. 일반적 원칙	1
3. 개발방법	2
3.1 개발 계획 시 고려사항	2
3.1.1 비임상시험	2
3.1.2. 임상시험용 한약(생약)제제의 품질	2
3.1.3. 임상시험 개발 단계	3
3.1.3.1. 제1상 임상시험	3
3.1.3.2. 제2상 임상시험	4
3.1.3.3. 제3상 임상시험	4
3.1.4. 특별한 고려사항	5
3.1.4.1. 약물상호작용	5
3.1.4.2. 특정집단	5
3.2. 각각의 임상시험에 대한 고려사항	6
3.2.1. 기본사항	6
3.2.2. 목적	7
3.2.3. 설계	7
3.2.3.1. 임상시험 설계의 기본 유형	8
3.2.3.2. 임상시험대상자의 선정 및 제외	8
3.2.3.3. 대조군 설정 및 병행 연구	9
3.2.3.4. 임상시험 대상자 수 및 표본의 크기	10
3.2.3.5. 연구 결과 측정 및 안전성·유효성 평가	10
3.2.3.6. 무작위 배정 및 눈가림 평가	11
3.2.3.7. 용량 및 시험기간	12
3.2.3.8. 삶의 질(Quality of Life) 평가	12
3.2.3.9. 한의학적 진단체계(변증론치)의 적용	12
3.2.3.10. 기타 고려사항	13
3.2.4. 수행	13
3.2.5. 분석	14
3.2.6. 보고	14
4. 용어 정의 또는 해설	15
5. 참고문헌	21

1. 서론

세계 각국이 만성·난치성 질환을 극복하기 위하여 신약 개발에 많은 투자를 하고 있는 현실에서, 합성의약품 이외에 한약(생약)을 이용한 한약(생약)제제 개발 또한 중요한 위치를 점하고 있다. 이 한약(생약)을 이용한 한약(생약)제제 개발 중 필수적인 과정이라 할 수 있는 임상시험은 과학적이고 윤리적인 연구방법론에 의거하여 수행되어야 한다.

본 가이드라인은 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) [별표4] 의약품 임상시험 관리기준(이하 ‘의약품 임상시험 관리 기준’)을 기본으로 하고, 현재까지 식품의약품안전처가 수행한 여러 관련 연구사업의 결과와 세계보건기구(WHO), 유럽연합(EMA), 미국(FDA)의 한약(생약)제제에 관한 지침을 참고하여 한약(생약)제제의 임상시험에 관한 일반적 고려사항을 제시하고자 한다.

이 가이드라인에서 기술되지 아니한 사항은 「임상시험에 관한 일반적 고려사항(ICH E8)」(민원인 안내서)을 참고할 수 있다.

2. 일반적 원칙

한약(생약)제제의 임상시험은 안전성·유효성을 고려하여 ‘의약품 임상시험 관리기준’ 및 ‘헬싱키선언’에 따라 수행한다.

임상시험은 그 목적을 이루기 위해 충분한 과학적 원칙에 따라 설계되고, 수행되고 분석되어야 하며 적절하게 보고되어야 한다. 임상시험의 종류는 실시시기 및 목적에 따라 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) [별표 5]의 ‘개발단계별 임상시험의 형태 및 종류’와 같이 분류할 수 있다. 순차적으로 수행된 한약(생약)제제 임상시험의 경우 이전에 실시된 임상시험의 결과는 추후에 실시될 임상시험 계획에 영향을 미치며, 새로이 얻어진 임상시험의 결과에 따라 한약(생약)제제 개발 전략을 수정할 수도 있다.

3. 개발방법

본 장에서는 개발 계획 및 개개의 임상시험과 관련된 사안과 고려사항을 기술하였다.

3.1. 개발계획 시 고려할 사항

3.1.1 비임상시험

임상시험과 관련된 비임상시험의 종류와 시기를 결정하기 위한 중요한 고려사항은 다음과 같다.

- a) 각 환자에게 계획된 투여 기간과 총 노출 정도
- b) 한약(생약)제제의 특성(제조방법 등 포함)
- c) 치료를 위한 목표 적응증 또는 증상
- d) 특정 대상군에서의 사용여부(예: 가임기 여성)
- e) 투여경로

한약(생약)제제의 경우 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시) [별표 1] 및 「의약품 임상시험 등 계획 승인에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시) [별표 1]의 자료제출 구분에 따른 비임상시험 성적에 관한 자료가 제출되어야 하며, 임상시험 근거가 되는 독성, 약리, 약동학을 포함한 비임상시험 정보에 대한 자세한 내용은 「한약(생약)제제 비임상시험 가이드라인」(민원인 안내서)을 참고할 수 있다.

3.1.2 임상시험용 한약(생약)제제의 품질

한약(생약)제제의 품질은 추출물의 구성성분의 종류 및 함량, 수율과 직접적 관련이 있는 제조방법에 영향을 받으므로 한약(생약) 및 추출물의 구성성분과 조성 및 함량 변동을 최소화할 수 있는 통합적 품질관리가 이루어져야 한다. 이러한 특성은 임상시험용 한약(생약)제제에도 동일하게 적용되므로 임상약리시험 단계에서부터 치료적 확증 임상시험 단계에 이르기까지 일관된 품질유지가 안전성·유효성 확보의 근간이 된다고 할 수 있다.

안정성시험의 경우 「의약품 등의 안정성시험 기준」(식품의약품안전처 고시)에 따른 자료를 제출하며, 1로트 이상의 배치에 대하여 원칙적으로 장기보존시험 결과로 사용기간을 설정할 수 있다. 안정성시험이 진행되는 동안(during an ongoing study) 사용기간을 연장하는 근거가 되는 기준을 정하여, 사용기간 연장(안)(the proposal for shelf-life extension)과 안정성 시험 이행서약(a stability commitment)을 제출할 수도 있다(신청 사용기간의 예: ‘제조일로부터 최대 ○○개월(안정성시험계획서에 따라 자체 검사)’).

임상시험용 한약(생약)제제의 품질에 관한 자세한 사항은 「임상시험용 한약(생약)제제 품질 가이드라인」(민원인 안내서) 및 「생약의 품질자료 작성 가이드라인」(민원인 안내서)을 참고할 수 있다.

3.1.3 임상시험 개발단계

임상시험 개발단계는 일반적으로 4 단계(제1상 ~ 제4상)로 구성되어 있으며, 자세한 사항은 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) [별표 5] ‘개발단계별 임상시험의 형태 및 종류’를 참고한다.

3.1.3.1. 제1상 임상시험(임상약리 시험 등)

제1상 임상시험은 임상시험용 한약(생약)제제를 최초로 사람에게 투여하는 것으로 건강한 성인 피험자를 대상으로 하며, 일반적으로 치료를 목적으로 하지 않는다. 세포 독성 작용이 있는 항암제 등 피험자의 윤리적 문제 또는 안전에 문제가 있는 경우 환자를 대상으로 한다. 초기 안전성, 내약성 평가, 약동학적 평가(Pharmacokinetics, 이하 PK), 약력학적 평가(Pharmacodynamics, 이하 PD) 및 초기 잠재적 치료효과 평가 등을 위해 실시되는 연구이다. 한약(생약)제제의 특성상 PK/PD 시험 수행의 어려움이 있으나, 분석기술 등의 발전 등으로 혈중 특정 유효성분에 대한 분석이 가능한 경우 수행할 것을 권고한다.

임상시험용 한약(생약)제제의 안전성 및 내약성 평가가 필요한 경우 제 1상 임상시험을 수행한다.

다만, 주성분의 제조방법 및 규격과 복용량을 확인할 수 있으며 해당 복용량에서 사람에게 사용하여 안전함을 입증할 수 있는 자료(예, 10종 한약서, 임상적 처방례, 식품 사용례, GCP 기관에서 수행한 건강기능식품의 인체적용 시험자료 등)가 충분히 확보된 경우, 내약성 평가를 위한 제1상 임상시험의 면제를 고려할 수 있다.

아울러 가이드라인에서 기술되지 아니한 사항은 「임상약리시험 가이드라인」(민원인 안내서)을 참고할 수 있다.

3.1.3.2. 제2상 임상시험(치료적 탐색 임상시험 등)

제2상 임상시험은 환자군에서 치료적 유효성을 탐색하여 투여 용량과 기간 설정을 위한 다양한 정보 수집을 목적으로 하는 임상시험으로 간주된다. 가능한 한 실용성과 환자의 안전성에 대해 임상적으로 중요한 차이를 인지할 수 있는 넓은 범위의 용량 범위를 선택하는 것이 중요하다. (ICH E4 참고)

이 단계의 주된 목적은 제 3상 임상시험에서 적용할 한약(생약)제제의 용량 및 용법을 결정하는 것이다. 전기 제2상 임상시험은 용량 반응을 추정하기 위해서 용량의 단계적 증량 디자인을 자주 이용하며, 후기 제2상 임상시험은 용량-반응 설계를 사용하여 적응증에 대한 용량-반응관계를 확정한다.

3.1.3.3. 제3상 임상시험(치료적 확증 임상시험 등)

제3상 임상시험은 대상 환자군에 대한 유익성/위해성 평가가 가능할 정도로 충분한 안전성과 유효성 정보를 제공할 수 있도록 설계된다.

신약 및 자료제출의약품 등의 품목허가를 위해서 치료적 확증 임상시험 제출이 필수적이다. 다만, 항암제 개발 시 치료적 탐색 임상시험의 대리 결과변수에 대한 타당성이 인정되는 경우, 대체의약품 또는 치료법이 없거나, 국내외 임상시험 대상 환자 수가 적어 치료적 확증 임상시험이 어렵다고 인정되는 경우 등에는 치료적 탐색 임상시험자료로 치료적 확증 임상

시험자료를 갈음할 수 있다.

3.1.4. 특별한 고려사항

특별한 조건 또는 인구 집단이 개발계획에 포함될 때, 이들에 대한 고려가 필요하다.

3.1.4.1. 약물상호작용

비임상시험 결과 또는 유사 약물에서의 정보에 의해 약물 간 상호작용에 대한 가능성이 예측되는 경우, 임상 개발단계 동안 약물 상호작용 연구를 수행하는 것이 바람직하며, 자주 병용 투여하는 약물의 경우에는 비임상 단계부터 약물상호작용 연구를 수행해야 한다. 다른 약물의 흡수 또는 대사를 변형시키는 것으로 알려진 약물 또는 다른 약물에 의해서 대사 또는 배설 패턴이 변화될 수 있는 약물에서는 이러한 연구가 특히 중요하다.

3.1.4.2. 특정집단

특수 대상군은 일반적인 성인군과 비교하여 용법·용량의 변경이 필요할 것으로 예상되므로 한약(생약)제제의 개발 시기 동안 위험/이익에 대한 별도의 연구가 고려되어야 한다. 신장이나 간장애 환자에서의 약동학적 연구를 통해 잠재적으로 약물의 대사나 배설 패턴의 변화를 평가하는 것이 중요하다. 다만, 약동학 평가가 어려운 경우 임상적 안전성 및 유효성 평가 지표의 변화를 면밀히 평가하여야 한다. ICH E7 및 ICH E5에서는 고령자 및 다른 민족에서의 평가에 대한 문제들을 다루고 있다. 특정 집단에서의 임상시험을 뒷받침하는 비임상 안전성 연구에 대해서는 ICH M3 문서에 기술되어 있다.

취약한 환경에 있는 집단에서의 환자 동의 취득 및 윤리적 측면에 대해서는 특별히 주의를 기울여야 하며, 임상시험 모니터링이 철저히 수행되어야 한다(ICH E6 참고).

a) 임부에 대한 연구

한약(생약)제제가 일반적으로 임신 기간 중 사용을 목적으로 하지 않는다면 임부는 임상시험에서 제외되어야 한다. 만약, 시험대상자가 약물 투여 중에 임신하였고 치료 중단으로 안전성 측면에서 문제가 생기지 않는다면 치료를 중지해야 한다.

임신기간에 사용하는 것이 목적인 한약(생약)제제는 임부를 포함하고 있는 임상시험에서는 임신 후, 태아, 유아에 대한 추적조사가 이루어져야 한다.

b) 수유부에 대한 연구

약물 또는 그 대사체의 이행 여부 및 수유중인 유아에 미치는 영향을 평가해야 한다.

c) 소아에 대한 연구

시험약에 대해 밝혀진 현재까지의 정보와 성인 및 다른 연령의 소아(예: 미숙아, 신생아, 영아, 어린이, 청소년(‘소아 대상 임상시험 가이드라인’ 참고))로부터 얻어진 정보의 외삽 가능성에 따라 필요한 연구의 범위가 결정된다. 어떤 약물은 개발 초기부터 소아에게 사용될 수도 있다(ICH M3 참고).

소아 대상 임상시험이 필요한 경우에는 높은 연령부터 시험을 시작하여 낮은 연령으로 확대하는 것이 적절하다.

3.2. 각각의 임상시험에 대한 고려사항

3.2.1. 기본 사항

품목허가를 위한 한약(생약)제제의 임상시험은 대상 질환자 중 조건에 부합되는 다수 환자를 대상으로 안전성 및 유효성을 확인하는 것으로 개발 적응증에 대한 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항 등에 대한 설정의 근거를 제공하는 시험(치료확증적 임상시험) 실시를 원칙으로 하며 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」[별표4]의 의약품 임상시험 관리기준(KGCP)을 준수하여야 한다.

한약(생약)제제는 한 가지 이상의 화학 성분으로 이루어져 있으며 유효성분이 확인되지 않았을 수 있으므로, 약동학 시험을 실시하기 힘들거나 불가능할 수 있다. 이때, 대체 평가방법 및 그 적용 근거를 제시하고, 시험 수행이

불가능한 사유를 설명한다.

주요 유효성분(들)이 밝혀지면 합성의약품과 마찬가지로 민감한 분석법을 이용한 아래 목적의 약동학적 평가가 시도되어야 한다.

- 약물의 체내 흡수, 분포, 대사, 배설 평가
- 용량-반응 또는 노출-반응 관계 평가
- 특정 집단(예, 노인이나 간/신장 기능장애 환자)의 약동학 평가
- 비임상시험에서 도출된 정보를 기반으로 약물이나 다른 한약(생약)제제와 상호작용 가능성 평가, QT 간격 연장 가능성 평가.

국내 또는 외국에서 개발 중인 신약 및 안전성 또는 적정용량 확인이 미흡한 자료제출의약품의 경우 체내 약물 동태 연구나 시험관 연구에 이용할 수 있는 측정 가능한 유효성분이 없는 경우에도 초기 안전성 및 내약성 평가를 주요 목적으로 한 약리시험을 수행한다.

3.2.2. 목적

개별 임상시험의 목적을 명확하게 기술해야 한다. 일반적으로 임상시험의 목적은 임상시험 단계별로 다음과 같이 구분된다.

- 제1상 시험(임상약리시험 등) - 내약성 평가, 약동학과 약력학 정의/서술, 약물대사와 상호작용 조사, 치료효과 추정
- 제2상 시험(치료적 탐색 임상시험) - 목표 적응증에 대한 탐구, 후속 시험을 위한 용량 추정, 치료적 확증 시험을 위한 시험설계, 평가 항목 및 평가 방법에 대한 근거 제공
- 제3상 시험(치료적 확증 임상시험) - 유효성 입증/확증, 안전성 자료 확립, 임상 적용을 위한 이익과 위험의 상대 평가 근거 제공, 용량과 반응에 대한 관계 확립

3.2.3. 설계

연구 목적에 따라 필요한 정보를 얻을 수 있도록 적절한 연구설계를 적용

하여야 한다. 연구설계의 예는 병행설계(Parallel Group Design), 교차설계(Crossover Design), 요인설계(Factorial Design), 용량 증량 및 용량-용량반응 시험 등이 연구설계의 예가 될 수 있다(ICH 가이드라인 E4, E6, E9, E10 참고). 적합한 대조군을 설정해야 하며, 목적을 달성하기 위해 적절한 대상자 수를 산출해야 하며 주평가변수, 부평가변수와 이들에 대한 분석 계획이 명확히 기술되어야 한다(「의약품 임상시험 통계 가이드라인」(민원인 안내서)). 임상적 증후나 증상, 실험실적 검사를 통한 이상반응에 대한 모니터링 방법을 기술하고 치료를 중단한 환자들의 사후 조사에 대한 과정을 명기해야 한다.

3.2.3.1. 임상시험 설계의 기본 유형

임상시험 설계는 시험 목적 및 다양한 시험조건에 근거하여 선택하며, 예를 들면 무작위 배정 병행설계(Parallel Group Design), 교차설계(Crossover Design), 요인설계(Factorial Design), 집단축차설계(Group Sequential Design) 등을 고려할 수 있다.

임상시험별로 시험의 목적, 제제의 특성, 대상 환자군 등 전반적인 상황을 종합적으로 고려하여 적절한 디자인을 선택한다.

3.2.3.2. 임상시험 대상자의 선정 및 제외

임상시험에서 가장 먼저 명확히 해야 할 것은 선정기준을 만드는 것이고, 선정기준은 임상시험의 단계 및 목적과 부합되어야 한다. 목표 질병 및 진단기준으로는 국제적으로 알려진 질병체계(국제질병사인분류체계 : ICD)와 이에 따른 진단체계를 기본으로 하고, 한약제제인 경우 한의학 질병과 진단체계를 부가적으로 기술할 수 있다. 세부적인 병력 등의 기준에 따라 대상자를 모집할 수 있다. 적절한 측정에 기초를 둔 한계치를 이용해 선별기준으로 사용하는 것이 바람직하다.

적절한 용량을 확인하기 위해 시험 대상 집단이 명확히 확인되어야 한다. 소아와 노인의 경우 별도의 시험으로 평가하는 것이 바람직하며 모집대상에 대한 연령기준이 명시되어야 한다. 무엇보다 임상시험의 환자군은 허가

후 투여대상이 될 대상 환자군 전체를 대표할 수 있어야 한다.

임상시험 대상 환자군을 분류하기 위한 신뢰성 있는 진단 기준을 적용해야 한다. 상기한 바와 같이 선정 및 제외 기준을 상세하게 서술하고 그 근거를 명시한다. 환자 선정, 모집, 등록 절차에서 발생할 수 있는 편향을 배제하도록 주의하여야 한다.

한편, 가임기 여성이 임상시험에 참여하기 위해서는 매우 효과적인 피임법을 사용해야만 한다(‘의약품 임상시험 시 위해성 평가 기반 임신 검사 및 피임 가이드라인’ 참고). 남성 대상자의 경우에는 임상시험 중 약물 노출로 인해 배우자나 자손에게 발생할 수 있는 위험에 대해 고려해야 한다. 잠재적으로 생식에 변이를 일으키거나 독성이 있는 약물과 관계된 임상시험의 경우에는 적절한 피임에 대한 기준이 기술되어야 한다.

3.2.3.3. 대조군 설정 및 병행 연구

임상시험에서는 시험의 목적에 따라 적합한 대조군을 설정해야 한다.

위약 대조군을 설정할 경우, 시험약의 유효성을 객관적으로 평가하고 편향을 최소화하는데 도움이 된다. 위약은 제형, 크기, 색상, 무게 등은 모두 시험약물과 최대한 일치해야 하지만 시험약물의 유효성분이 들어있어서는 안 된다.

한약(생약)제제의 임상시험에서 위약 대조군 설계가 타당하지 않은 경우도 있는데, 주로 윤리적인 문제가 발생하는 경우이다. 특히 급성 또는 중증 질환 환자 대상 임상시험에서 대조약 투여 환자의 치료기회가 박탈되는 경우 문제가 될 수 있다. 이 경우, 활성 대조군(active control)을 사용한 비열등성 혹은 동등성 시험 및 우월성 시험이 계획될 수도 있다.

한약(생약)제제 단독요법 개발이 윤리적으로 타당하지 않은 경우(예: 치료 중인 암 환자에 대한 임상시험) 표준 치료와의 병용 요법 개발을 고려할 수 있다. 이와 같이 표준 치료를 병행하는 연구에서는 언제나 약물 상호작용 및 이에 따른 약물이상반응의 가능성을 고찰해야 한다.

3.2.3.4. 임상시험 대상자 수 및 표본의 크기

대상자 수는 한약(생약)제제의 특성과 임상시험방법 등에 따라 합리적으로 결정되어야 한다. 탐색적 임상시험(예 : 단회 또는 반복투여 약동/약력학 연구, 용량내약성 연구, 약물상호작용 연구, 용량반응 탐색 연구, 대리결과 변수 또는 약리학적 임상적 결과변수를 사용한 단기간의 임상시험) 또는 가교자료 수집을 목적으로 하는 임상시험의 경우에는 한약(생약)제제의 특성과 임상시험 목적에 타당한 임상시험 방법에 따라 대상자 수가 합리적으로 결정되어야 하며, 치료적 확증 임상시험의 경우에는 가능한 평가 방법에 따라 안전성·유효성이 입증될 수 있도록 피험자 수가 통계학적으로 타당하게 확보되어야 한다. 보다 자세한 사항은 「의약품 임상시험 통계 가이드라인」(민원인 안내서)을 참고할 수 있다.

3.2.3.5. 연구 결과 측정 및 안전성·유효성 평가

연구 결과의 측정 척도가 연구 목적에 부합해야 한다는 점은 매우 중요하다. 연구 결과의 척도는 정량적/정성적, 주요/부수, 일반/특정 등으로 적절하게 구분한다. 분석 대상군은 1) 편향을 최소화하고, 2) 제1종 오류를 증가시키지 않는 방향으로 결정되어야 한다. 임상시험 목적에 따라 대상 질환이나 평가 변수의 특성을 잘 반영할 수 있도록 분석 대상자군을 정의할 수 있다. 일반적인 분석 대상군에는 모든 분석 대상자군(Full Analysis Set)과 계획서 순응 임상시험대상자군(Per Protocol Set)이 있다. 탈락 및 손실된 자료의 취급 방법, 그리고 기대되는 효과에 관한 과대/과소평가의 위험성이 시험설계 수립 단계에서 감안되어야 한다.

또한 한약(생약)제제의 임상시험은 기본적으로 모든 유효성 평가의 지표를 사용할 수 있다. 국제적으로 통용되는 기준에 대해서는 주 유효성 평가변수 혹은 부 유효성 평가변수로 포함되는 것이 바람직하다. 시험방법에서는 주 유효성 평가변수에 대하여 명시해야 하며 이에 근거하여 대상자 수를 합리적으로 결정한다.

안전성 평가는 시험약의 특징에 따라 이상반응 및 안전성 평가 인터뷰

수행, 신체검사, 임상실험실 검사, 생체증후 검사, 심전도 검사, 내약성 스케일 등을 통해 얻은 자료를 MedDRA에 의해 분류하고 분석하는 것을 권장한다. 활성대조약이 사용되었다면 활성대조약이 가지고 있는 약물이상 반응(Adverse Drug Reaction; ADR)과 내약성이 얼마나 효과적으로 개선되었는지를 평가한다. 확인된 이상반응은 치료 기간, 용량 또는 혈중농도, 회복 시간, 연령 및 관계된 다른 것들과 관련해서 관찰 연구한다.

3.2.3.6. 무작위 배정 및 눈가림 평가

임상시험에서 편향을 피하기 위한 가장 중요한 설계 방법은 눈가림(blinding)과 무작위배정(Randomisation)이며, 이 두 가지는 허가신청을 위한 비교 임상시험의 일반적 특성이다.

임상시험에서 무작위배정이란 임상시험대상자를 각 치료군에 무작위로 배정하는 것이다. 무작위 배정은 임상자료를 분석할 때에도 치료 효과의 정량적 평가에 필요한 통계적 근거를 제공한다. 또한 각 치료군의 예후 인자의 분포가 유사하도록 만들어 주기도 한다. 눈가림과 함께 무작위배정을 사용하면, 치료군 배정을 예측함으로써 발생할 수 있는 임상시험대상자 선정 및 배정에 관한 편향을 제거할 수 있게 된다.

눈가림 방식은 특정 한약(생약)제제를 이용한 치료법을 평가하는 중요한 요소이다. 그러나 눈가림 방식 적용이 비현실적이거나 불가능한 경우가 있다. 이 경우, 눈가림을 적용하지 못함에 따른 편향 발생을 예측하고 이를 최소화할 수 있는 방법을 고려하여야 한다.

그러나 색깔, 맛, 무게가 유사한 대조약을 사용할 수 없는 상황이라면 눈가림 방식을 유지하는 일은 불가능할 것이다. 이중 눈가림법의 적용이 불가능한 경우에는 단일 눈가림법을 고려한다. 어떤 경우에는 실제적 또는 윤리적인 이유로 공개 임상시험만이 가능할 수도 있다. 단일 눈가림 또는 공개 임상시험의 경우에는 편향의 다양한 발생 근원을 최소화하며, 주요 평가변수는 가급적 눈가림 여부에 영향을 받지 않는 변수로 설정한다. 알맞은 눈가림의 정도에 대한 근거는 편향을 최소화하기 위해 선택된 다른

방법과 함께 임상시험계획서에 명시한다.

3.2.3.7. 용량 및 시험기간

한약(생약)제제는 임상약리시험 및 치료적 탐색 임상시험에서 약동학/약력학 상관관계 평가가 어려워 치료적 확증 임상시험에서의 적정용량 설정이 어려울 수 있다. 따라서 10종 한약서에 근거한 경험적 용량을 사용하거나 기존 허가 의약품의 경우 기 허가용량을 적정용량으로 사용하는 것을 고려할 수 있다. 그렇지 않으면 이러한 용량 설정의 적절성을 평가하기 위해 탐색적 임상시험을 시행할 수도 있다.

시험기간은 해당 임상시험의 목적과 그에 따른 시험디자인에 따라 결정된다.

3.2.3.8. 삶의 질(Quality of Life) 평가

임상시험을 통해 암환자 등을 대상으로 표준 요법과 병용 투여하는 한약(생약)제제가 삶의 질 개선에 미치는 영향을 평가할 수 있다. 무작위배정 임상시험에서 만약 맹검이 가능하다면, 인정된 삶의 질 또는 증상 조절에 대한 평가방법이 유용할 수 있다. 일례로 <WHO Programme on Mental Health>에서 개발한 <The WHO QOL user manual>은 한약(생약)제제의 임상시험에서 그 결과를 평가하는 데 도움이 될 수 있을 것이다.

3.2.3.9. 한의학적 진단체계(변증론치)의 적용

한약(생약)제제의 안전성·유효성에 대한 임상시험을 계획할 때 매우 중요한 논점 중 한 가지가 한의학적 진단체계(변증론치辨證論治)의 개념을 적용할 것인지의 여부이다.

한의학적 진단체계와 서양 의학적인 개념에 관련되는 진단기준 및 평가지표를 동시에 적용할 수 있다. 이런 경우 시험목적에 따라 어떤 개념을 주로 적용하고 필요하다면 어떤 개념을 부가적으로 적용할 것인가를 결정할 수 있다.

한의학적 진단체계를 적용하고자 할 경우 타당한 변증 기준과 그 근거를 제시한다.

3.2.3.10. 기타 고려사항

임상시험계획서에 다음 항목에 관한 내용을 명확히 제공한다.

- 선정기준 및 제외기준 설명
- 투여 용법 · 용량 설명
- 투여 용법 · 용량을 선택한 이유 설명
- 평가변수를 선택한 합리적인 설명
- 평가변수의 타당성 및 재현성에 대한 평가를 포함하여 평가변수 측정에 대한 설명
- 측정 방법 전반에 대한 상세 내용(측정 방법이 언제 어떻게 이루어졌는지)
- 통계 방법에 기초한 결과에 대한 명확한 설명

시험자는 임상시험 자체에 대한 전문 지식뿐만 아니라 한약(생약)제제에 대한 전문적인 수준의 지식을 지닌 사람이어야 한다. 환자를 진단 · 치료 · 관리하는 데에 충분한 숙련도를 지닌 연구자를 선정해야 하며, 필요하다면 숙련도에 관한 연구자 간의 일치도를 높일 수 있는 조치도 마련하는 것이 좋다.

시험 수행 과정에서 추적(follow-up) 기간을 명확히 기술한다. 이 기간은 사용된 한약(생약)제제 각각의 특성, 질환 등에 맞춰서 설정한다.

3.2.4. 수행

이 지침에 기술된 원칙 및 의약품 임상시험 관리기준을 포함한 관련 규정에 근거하여 임상시험을 실시해야 하며 임상시험 계획서를 준수하는 것은 필수적이다. 만일 계획서 변경이 필요한 경우, 변경 사유에 대해 명확히 기술해야 한다(ICH E6 참고).

관련 규정 및 임상시험계획서에 따라 임상시험 중 발생한 이상반응 및 기타 안전성 정보를 보고해야 하며, 이러한 내용은 적절히 문서화되어야

한다. 안전성 정보의 신속 보고 절차, 보고서에 포함되어야 할 내용 및 기밀 유지 등에 대해서는 관련 지침을 참고할 수 있다(ICH E2A, E2B 및 ICH E6 등 참고).

3.2.5. 분석

대상자 배정 방법, 반응변수의 측정 방법, 가설검정 및 중지 기준, 계획서 위반 등 일반적 내용에 대한 분석적 접근을 고려하여 임상시험의 목적과 설계에 적합한 분석 계획을 세워야 하며, 이러한 내용은 임상시험 계획서에 기술되어야 한다. 중간분석이 계획되어 있다면 중간분석의 시기 및 통계 분석 방법이 계획서에 기술되어야 한다(‘의약품 임상시험 관리기준’ 및 「의약품 임상시험 통계 가이드라인」(민원인 안내서) 참고).

임상시험의 결과는 계획서에 미리 언급된 방법에 따라 분석되어야 하며, 계획과 다르게 수행되는 경우 임상시험 보고서에 정확히 기술해야 한다. 「의약품 임상시험 통계 가이드라인」(민원인 안내서), ICH 가이드라인(E3 및 E6) 등 관련 지침을 참고할 수 있다.

대부분의 임상시험은 계획대로 완료되지만, 일부 시험의 경우 예상치 못하게 조기 종료되는 경우도 있다. 이러한 경우 통계적 유의성 및 치료효과의 크기를 보정할 필요가 있는지를 고려해야 하며 이에 대한 내용을 계획서에 명확히 기술해야 한다.

모든 임상시험 자료에서 얻어진 안전성 자료를 수집하고 이를 적절히 도표화하고 중증도 및 인과관계에 따라 이상반응을 분류하여 분석한다.

3.2.6. 보고

임상시험 보고서는 ICH 가이드라인(E3 및 E6)에 기술된 접근법 등에 따라 적절히 문서화 되어야 한다.

4. 용어 정의 또는 해설

- 공개 임상시험

배정 치료군이 모두에게 다 알려져 있는 경우이다.

- 교차설계(Crossover Design)

교차설계에서 임상시험대상자는 2 가지 이상의 치료에 순차적으로 무작위 배정되어 치료 간 비교시 임상시험대상자 자신이 대조군 역할을 하는 것이다.

- 계획서 순응 임상시험대상자군(Per Protocol Set, PPS)

과학적 모형을 이용하여 분석하였을 때 이들 자료로써 충분히 치료효과를 나타낼 수 있도록 임상시험 계획서에 순응하여 연구를 종료한 연구대상 집단에서 얻어진 자료를 말한다. 여기서 순응도는 치료의 노출에 대한 고려, 측정치의 활용가능성, 그리고 주요한 임상시험 계획서 위반사항이 없다는 것을 포함한다.

- 눈가림(Blinding/Masking)

임상시험에 관여하는 사람 또는 부서 등이 배정된 치료법에 대해 알지 못하도록 하는 절차를 말한다.

- 단일 눈가림법

연구자나 그 의료진은 배정 치료군을 알지만 임상시험대상자는 모르게 하는 것이며 어떤 경우에는 그 반대의 경우도 있을 수 있다.

- 대조약(Comparator)

시험약과 비교할 목적으로 사용하는 위약(偽藥) 또는 개발 중이거나 시판 중인 의약품을 말한다.

○ 동등성 평가시험(Equivalence Trial)

두 가지 혹은 그 이상의 치료 반응이 임상적으로 중요하지 않은 양만큼 차이가 남을 입증하는 것을 주 목적으로 하는 임상시험을 말한다. 보통 이것은 진정한 치료차이가 임상적으로 받아들일 수 있는 차이의 상한과 하한의 범위 내에 있다는 것을 보임으로써 입증할 수 있다.

○ 모든 분석 대상자군(Full Analysis Set, FAS)

‘배정된 대로 분석’ 원칙에 의해 제공되는 개념과 가능한 한 근접하는 이상적인 연구대상 집단을 말한다. 이것은 모든 무작위 배정된 대상자로부터 최소한의 제외사유가 정당한 연구대상자를 제거한 임상시험 대상자군이 된다.

○ 무작위배정(Randomization)

임상시험 과정에서 발생할 수 있는 편향(bias)을 줄이기 위해 확률의 원리에 따라 대상자를 각 치료군에 배정하는 것을 말한다.

○ 변증론치(辨證論治)

변증치료(辨證治療) · 변증시치(辨證施治)라고도 일컬음. 한의학적인 원리에 기초하여 변증을 가리고 치료 대책을 세우는 것. 사진(四診)으로 환자에게서 나타나는 여러 가지 복잡한 증상을 종합 분석하고 팔강(八綱) · 장부(臟腑) · 병인(病因) · 육경(六經) · 경락변증(經絡辨證) 등으로 병증을 가린 다음 그에 맞는 치료 원칙과 방법을 세워서 치료하는 것을 말한다. 예를 들면 갑자기 찬바람을 맞아서 오슬오슬 춥고 열이 나며 머리와 온 몸이 아프고 코가 메며 땀이 나지 않고 흰 설태가 얇게 끼며 맥박 상태가 부긴(浮緊)한 증상이 나타날 때 팔강으로 분석해보면 이것은 표증(表證) · 한증(寒證) · 실증(實證) · 양증(陽證)에 속하고 풍한사(風寒邪)에 의하여 생긴 증상이므로 풍한표실증(風寒表實證)으로 변증하고 신온해표법(辛溫解表法)으로 마황탕(麻黃湯)을 쓰는 것 등이다.

○ 병행설계(Parallel Group Design)

확증시험의 가장 일반적인 임상시험 설계는 병행설계로서 이 설계는 임상시험대상자가 2 개 이상의 군 중 한 군에 무작위 배정되어 각기 다른 치료를 받는 것이다. 이때 치료는 단일용량 혹은 다용량의 시험약과 대조치료를 말하며, 대조치료에는 위약 혹은 치료효과가 있는 비교약물이 포함된다.

○ 비열등성 평가시험(Non-Inferiority Trial)

새로운 치료약의 결과가 비교하는 약보다 임상적으로 열등하지 않음을 입증하는 것을 주목적으로 하는 임상시험을 말한다.

○ 생체이용률

주성분 또는 그 활성대사체가 제제로부터 전신순환혈로 흡수되는 속도와 양의 비율을 말한다.

○ 시험약

임상시험용 의약품 중 대조약을 제외한 의약품을 말한다.

○ 안전성과 내약성(Safety & Tolerability)

안전성은 일반적으로 임상검사, 활력징후(vital signs), 임상적인 이상 반응(질병, 증상 및 증후 등) 그리고 다른 특수 안전성 검사(예, 심전도 검사, 안과검사 등)에 의해 임상시험에서 평가되는 연구대상자의 의학적 위험도와 관련이 있다. 내약성은 임상적으로 명백한 이상반응을 연구 대상자가 참아낼 수 있는 정도를 나타낸다.

○ 약물이상반응(Adverse Drug Reaction, ADR)

임상시험용 의약품의 임의 용량에서 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응으로서 임상시험용 의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 경우를 말한다.

○ 요인설계(Factorial Design)

요인설계는 치료의 조합을 다양하게 하여 두 개 이상의 치료를 동시에 평가한다. 가장 단순한 예는 2×2 요인설계인데, 예를 들면 A와 B 두 치료방법의 4가지 가능한 조합(A 단독투여군, B 단독투여군, A와 B 동시투여군, A도 B도 없음)중 하나에 임상시험대상자를 무작위 배정하는 방법이다.

○ 용량-반응 평가/노출반응 평가

용량-반응 시험은 유효성에 대한 초기적인 임상적 근거를 얻을 수 있도록 적절하게 디자인된 시험의 한 종류이다. 용량-반응 시험은 각기 다른 용량에서의 약효와 부작용에 대해 관찰한 것을 토대로 용량을 설정할 때 위험성과 유익성 어느 쪽에 더 가중치를 부여할 수 있을지에 대한 것을 판단하기 위해 유용한 시험 방법이다. 용량-반응 시험의 일부로써 몇몇의 경우에는 전신에 노출된 정도(혈장 중 약물 농도 등)가 추가적으로 유용한 정보를 공급할 수 있다. 전신 노출 정도의 데이터(systemic exposure data)는 용량과 혈장 중 농도가 상관성이 거의 없는 경우, 농도-반응과의 관계가 애매한 경우에 유용하다.

○ 우월성 평가시험(Superiority Trial)

새로운 치료약의 결과가 비교대조 약(기존 치료약이나 위약)보다 우월함을 입증하는 것을 주목적으로 하는 임상시험을 말한다.

○ 이상반응(Adverse Event, AE)

임상시험용 의약품을 투여한 시험대상자에게 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 증후(症候, sign, 실험실 실험 결과의 이상 등을 포함한다), 증상(症狀, symptom) 또는 질병을 말하며, 해당 임상시험용 의약품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.

○ 이중 눈가림법

임상시험대상자, 연구자 중 어느 누구도 임상시험대상자가 어떤 치료군에 배정되었는지를 모르게 하는 것이다. 임상시험대상자의 자격 요건을 결정하거나 주 평가변수를 산정하거나 임상시험계획서의 준응도를 평가하는 사람도 포함된다.

○ 임상시험

임상시험용의약품의 안전성과 유효성을 증명할 목적으로, 해당 약물의 약동(藥動)·약력(藥力)·약리(藥理)·임상(臨床) 효과를 확인하고 이상 반응을 조사하기 위하여 사람을 대상으로 실시하는 시험 또는 연구를 말한다. 이 경우 임상시험의 단계는 임상시험용의약품을 최초로 사람에게 투여하는 제1상(임상약리시험 등), 환자군에서 치료적 유효성을 탐색하여 가능한 용량과 투여기간 설정을 위한 다양한 정보 수집을 목적으로 하는 제2상(치료적 탐색 임상시험 등), 의약품의 안전성과 유효성을 확증하기 위한 제3상(치료적 확증 임상시험 등), 품목허가 후 허가사항의 범위에서 수행하는 제4상(치료적 사용 임상시험 등)으로 구분한다.

○ 임상시험용 의약품(Investigational Product)

시험약 및 대조약을 말한다.

○ 제1종 오류

귀무가설이 실제로 참이지만, 이에 불구하고 귀무가설을 기각하는 오류. 즉, 실제 음성인 것을 양성으로 판정하는 경우. 거짓양성 또는 알파 오류

○ 집단축차설계(Group Sequential Design)

집단축차설계는 시험대상자를 두 치료군 중 한 군에 배정한다는 측면에서 병행설계의 한 변형이다. 집단축차설계는 중간분석에 이용된다. 집단축차설계가 중간분석을 가능하게 하는 유일한 설계는 아니지만 가장 흔하게 적용되는 방법인데 개별 시험대상자의 자료가 이용 가능한대로

연속적으로 분석을 실시하는 것보다는 임상시험기간 중 정기적으로 시험 대상자 결과를 평가하는 것이 더 현실적이기 때문이다. 통계적 방법은 치료결과와 시험대상자 치료군 배정에 대한 정보(즉, 맹검 해제)가 이용 가능하기 전 충분히 기술되어야 한다. 독립 자료모니터링위원회(용어정의 참조)가 집단축차설계에 의하여 얻은 자료를 검토하거나 중간 분석을 수행할 수도 있다.

○ 편향(통계적 & 실행적), Bias(Statistical & Operational)

치료효과를 추정하기 위한 임상시험의 계획, 수행 및 결과해석 과정에서 치료효과의 추정치를 참 값과 벗어나게 만드는 요소들의 계통적 경향성을 말한다. 연구수행상의 이탈로부터 기인한 편향을 ‘실행적 편향’ 이라 하며, 위에서 열거한 다른 원인인 분석과 결과해석 단계에서 기인한 편향을 ‘통계적 편향’ 이라 한다.

○ QT 간격

심실 탈분극과 이후 재분극까지 간격을 의미하고, QRS복합체(QRS complex) 시작에서 T파 끝까지 측정한 것이다. 심장 재분극 연장은 심장 부정맥을 유발하는 전기생리학적 환경을 만든다.

○ 10종 한약서

「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시) 제2조 제13호에서 정하는 한약서를 말한다. 즉, 동의보감, 방약합편, 향약집성방, 경약전서, 의학입문, 제중신편, 광제비급, 동의수세보원, 본초강목 및 「한약처방의 종류 및 조제방법에 관한 규정」(보건복지부 고시)으로 정한 ‘한약조제지침서’ 이다.

5. 참고문헌

1. ICH E8(R1) 가이드라인 : General Considerations For Clinical Studies, Final vesion. 06 October 2021
2. 임상시험에 관한 일반적 고려사항(민원인 안내서)
3. 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) [별표 5] 개발단계별 임상시험의 형태 및 종류
4. 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시)
5. 「의약품 임상시험 등 계획 승인에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시)
6. 한약(생약)제제 비임상시험 가이드라인(민원인 안내서)
7. 임상시험용 한약(생약)제제 품질 가이드라인(민원인 안내서)
8. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) [별표4] 의약품 임상시험 관리기준
9. Guidance for Industry : Botanical Drug Development, FDA, December 2016
10. 의약품 임상시험 통계 가이드라인(민원인 안내서)
11. ICH E9(R1) 가이드라인 : Statistical Principles For Clinical Trials, Final vesion 20 November 2019
12. ICD-11(The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 11th edition), WHO, 2019
13. WHO Programme on Mental Health : WHOQOL - Measuring Quality of Life, WHO, 2012
14. ICH E6(R3) 가이드라인 : Good Clinical Practice, Final version 06 January 2025
15. 한의학대사전, 2001. 6. 15., 도서출판 정담
16. 「의약품동등성 시험기준」(식품의약품안전처 고시)
17. 용량-반응 시험 가이드라인(민원인 안내서)
18. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE(E14): THE CLINICAL EVALUATION OF QT/QTc INTERVAL PROLONGATION AND PROARRHYTHMIC POTENTIAL FOR NON-ANTIARRHYTHMIC DRUGS, May 2005

한약(생약)제제 임상시험 가이드라인 -일반적 고려사항- [민원인 안내서]

발행일 2026년 06월

발행인 식품의약품안전평가원장 강석연

편집위원장 바이오생약심사부장 최영주

편집위원 강인호, 백대현, 이병희, 김규엽, 이영선, 김교진,
원한술, 박은희, 최은영, 김미선, 전미나

발행처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생약제제과
