

등록번호

안내서-0295-06

한약생약제제 등의 심사분야 질의/응답집 [민원인 안내서]

2023. 6.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 생약제제과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

한약(생약)제제 등의 심사분야 질의응답집(민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. 2023 년 6 월 29 일 <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> 담당자 확 인(부서장) 전 미 나 강 인 호 </div>		

이 안내서는 '한약(생약)제제 등의 심사분야'에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2023년 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: 043-719-3564

팩스번호: 043-719-3550



“청렴한 식약처
국민 안심의 시작”

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 신고자보호과

전화 국번없이 110 또는 1398번 / 팩스 044-200-7949

제·개정 이력

한약(생약)제제 등의 심사분야 질의/응답집(민원인 안내서)

연번	제·개정번호	승인일자	주요 내용
1	C0-2016-3-003	2016.10.	제정
2	안내서-0295-01	2017.06.	일련번호 재부여
3	안내서-0295-02	2017.10.	2016하반기 ~ 2017상반기 국민신문고 등 반영
4	안내서-0295-03	2018.10.	2017하반기 ~ 2018상반기 국민신문고 등 반영
5	안내서-0295-04	2019.12.	2018하반기 ~ 2019상반기 국민신문고 등 반영
6	안내서-0295-05	2021.07.	2019하반기 ~ 2020하반기 국민신문고 등 반영
7	안내서-0295-06	2023.06.	2021상반기 ~ 2022하반기 국민신문고 등 반영

CONTENTS

제1장 품질 심사 2

제2장 안전성·유효성 심사 44

제3장 임상시험계획 승인 심사 54

제4장 의약품 동등성 심사 65

[별첨] 한약(생약)제제 관련 규정 및 지침서 목록 .. 76

품질 심사

제1장 품질 심사

Q1. (포제한약재 규격) 「대한민국약전외한약(생약)규격집」 수재 포제한약재를 생산하고자 합니다. 원료한약재와 포제한약재의 규격을 어떻게 설정해야 하나요?

A 「대한민국약전외한약(생약)규격집」(식약처 고시) 수재 포제한약재의 경우 주원료인 원료한약재의 규격은 「대한민국약전」(식약처 고시) 또는 「대한민국약전외한약(생약)규격집」으로, 최종 제품의 규격은 「대한민국약전외한약(생약)규격집」으로 설정합니다. 또한, 포제방법은 「대한민국약전외한약(생약)규격집」 포제법에 따라 설정하면 됩니다.

Q2. (공정서 수제품목의 제조방법 변경) 「대한민국약전외한약(생약)규격집」(KHP) 수재 품목 중 건조방법이 분무건조로만 설정된 품목을 열풍건조로 변경하여 신고가 가능한가요?

A 「대한민국약전외한약(생약)규격집」(식약처 고시) 수재 품목의 제조방법과 다른 방식의 건조방법으로 제품을 생산할 경우, 공정서 규격에 해당하지 않으므로 품목신고 대상이 아닙니다.

Q3. (공정서 규격 적용범위) 「대한민국약전외한약(생약)규격집」(KHP)에 "복방아이비엽70%에탄올 유동엑스·사향초유동엑스시럽"이 수재되어 있습니다. 여기서 아이비엽70%에탄올유동엑스의 확인시험과 함량시험을 아이비엽70%에탄올유동엑스만을 주성분으로 하는 완제의약품의 기준 및 시험방법에 적용할 수 있나요?

A “아이비엽70%에탄올유동엑스(KHP)” 단일제 의약품을 개발할 경우 동 규격을 활용하여 완제 의약품의 기준 및 시험방법을 설정할 수 있습니다. 이때 상이한 제형과 부형제 등 매질에 의한 영향이 있을 수 있으므로 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반정보 ‘19. 의약품 시험방법 베리피케이션’ 및 ‘의약품 시험방법 유효성 검증 가이드라인(민원인 안내서)’에 따라 시험방법의 유효성 검증을 실시해야 합니다.

Q4. (원료의약품 규격) 「대한민국약전외한약(생약)규격집」에 수재되어있는 건조엑스를 해외제조원으로부터 수입하고자 할 때 원생약의 기준 및 시험방법은 반드시 「대한민국약전」 또는 「대한민국약전외한약(생약)규격집」을 따라야 하나요? 식약처장이 인정하는 공정서에 수재 된 품목이라면, 해당 규격을 따라도 되는 건가요?

A 「대한민국약전외한약(생약)규격집」(식약처 고시)에 수재 된 한약(생약)추출물은 규격이 「대한민국약전」(식약처 고시) 또는 「대한민국약전외한약(생약)규격집」 규격의 원생약을 사용하도록 하고 있습니다.

한약(생약)추출물의 기준 및 시험방법을 「대한민국약전외한약(생약)규격집」으로 하고자 한다면 원생약의 규격도 「대한민국약전」 또는 「대한민국약전외한약(생약)규격집」 동등 이상의 규격을 설정해야 합니다.

Q5. (원료의약품 규격) 외국의약품집 수제품목 근거로 제조품목 허가시, 신청품목이 외국의약품집 수제품목과 동일함을 입증하기 위해 필요한 자료는 무엇인가요? 이화학적으로 동등함을 입증하는 자료를 제출해도 되나요?

A 외국의약품집 수제품목을 근거로 의약품을 허가받고자 하는 경우 외국의약품집에 수재된 품목과 주성분의 종류, 규격 및 제조방법 등이 동일함을 입증할 수 있는 자료의 제출이 필요합니다.

Q6. (주성분의 규격) 개발하고자 하는 의약품은 한약(생약)제제의 일반의약품(단일제)이며 국내 기허가 품목의 제형 변경입니다. 주성분의 규격은 영국약전(BP)에 따르며, 영국의약품집에 수재 된 품목입니다. 다만, 주성분 제조원의 함량시험에 설정된 주성분의 성분 10개 중 2개 성분이 주성분 제조원의 BP 규격과 상이한 기준이 있습니다. 주성분 제조원의 규격을 준용하여 함량시험에 설정해도 BP로 인정 가능한가요?

A 기허가 품목의 동일 투여경로 새로운 제형으로 개발 시 기허가 품목의 원료의약품 규격이 영국약전(BP)인 경우, 개발하고자 하는 의약품의 원료의약품 규격은 BP와 동등하게 설정하여야 합니다.

허가 신청 시 원료의약품 규격에 적합한 시험성적에 관한 자료의 제출이 필요하며, 주성분 제조원에서 관리하는 함량 기준이 BP 기준과 상이한 경우 BP 규격에 적합하다고 볼 수 없습니다.

Q7. (주성분의 규격) 완제의약품의 주성분인 '백편두'는 「대한민국약전」 의약품각조 및 「대한민국약전외한약(생약)규격집」의 생약시험법에 확인시험이 기재되어 있습니다. 완제의약품 허가 신청 시 해당 원료 규격 기준은 어떤 공정서를 따라야 하나요?

A 의약품 제조에 사용되는 원료약품의 규격은 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제12조(원료약품 및 그 분량)제3항제2호가목에서 「대한민국약전」(식약처 고시) 수제 성분은 “약전” 또는 “KP”로 표기하도록 규정하고 있습니다. “백편두”는 「대한민국약전」에 수제되어 있으므로, 「대한민국약전」에 따라 규격을 설정하고 “약전” 또는 “KP”로 표기하시면 됩니다.

Q8. (주성분의 규격) 기 등록된 원료의약품 ‘오메가-3-산 에틸에스테르90’의 중간체 공급업체를 추가하고자 합니다. 현재 사용 중인 중간체와 동일한 규격일 경우 식품공장에서 생산한 중간체를 출발물질로 사용 가능한가요?

A 원료의약품 ‘오메가-3-산 에틸에스테르 90’의 경우, ‘어유’ 또는 유럽약전 ‘Fish oil, rich in omega-3 acids’ 규격에 적합한 ‘정제어유’를 출발물질로 인정하고 있습니다. ‘식품공장 제조 중간체’가 유럽약전 ‘Fish oil, rich in omega-3 acids’의 규격에 적합한 물질일 경우, 기허가 사항과 동일하게 출발물질로 인정 가능할 수 있습니다.

Q9. (추출용매 규격) 대한민국약전외한약(생약)규격집 의약품각조 제2부의 제법항을 보면 제형에 따라 추출 시 “정제수”만 수제 된 것과 “상수” 또는 “정제수”로 수제 된 내용이 확인됩니다. 추출용매로 “상수” 사용 시 규격 설정은 어떻게 해야 하나요?

A ‘상수’는 「대한민국약전」(식약처 고시) 의약품각조 제2부에 수제되어 있으므로, ‘상수’의 규격은 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제12조(원료약품 및 그 분량)제3항에 따라 「대한민국약전」으로 설정하고 “약전” 또는 “KP”로 표기하시면 됩니다.

Q10. (확인시험법의 변경) 정량시험(HPLC)으로 주성분이 확인가능한 경우 확인시험(TLC) 대체 가능한가요? 이 경우 MV 자료가 필요한가요?

A 기준 및 시험방법 중 정량법(HPLC)으로 주성분의 확인이 가능한 경우 동일한 지표성분을 확인하는 TLC 시험법은 설정하지 않을 수 있습니다. 또한, 해당 정량법이 공정서에 수제 된 시험방법일 경우 밸리데이션 자료는 제출하지 않아도 됩니다.

Q.11 (확인시험법의 변경) 「대한민국약전외한약(생약)규격집」수제 품목 중 확인시험을 TLC로 설정한 경우, 정량법에 따라 동일 지표성분의 피크 유지시간을 확인하는 것으로 확인시험을 대체할 수 있나요?

A TLC를 이용한 확인시험은 단순히 표준품과의 R_f 값 및 색상을 비교하는 것이 아니라, 전체적인 패턴을 비교하는 것입니다. 그러므로 HPLC 등을 이용한 정량법의 지표성분 유지시간 만으로는 TLC를 이용한 확인시험을 대체할 수 없습니다. 다만, 동일성분에 대하여 확인시험 및 함량시험을 할 경우 함량시험 결과로 확인시험이 대체 가능하며, 타당성 있는 자료를 제시하면 성분프로파일로 확인시험을 대체하여 설정할 수 있습니다.

Q12. (확인시험의 생략) 복합 한약(생약)추출물 제제의 주성분 간의 간섭에 따라 원료 중 일부 주성분(7종 중 3종)에 대한 확인시험을 설정하지 못하는 경우 엑스함량으로 대체할 수 있나요?

A 확인시험은 모든 주성분에 대하여 설정하여야 하나, 설정이 불가능한 경우 「한약(생약)제제 등의 품목허가 신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제35조제3항제2호에 따라 설정이 불가능한 명백한 사유 및 근거자료 등을 제출하고 생략할 수 있습니다. 다만, 같은 조 제3항제6호에 따라 주성분 중 한 성분이라도 확인시험을 설정하지 못하는 경우 제형의 특성에 따라 엑스함량시험 또는 증발잔류물시험을 설정하여야 합니다.

Q13. (엑스함량 설정방법) 1. ‘방풍통성산건조엑스’ 정제에서의 엑스함량은 어떤 근거로 시험항목에 설정하나요? 그리고 1정 당 엑스함량값으로 봐도되나요?
2. 원료 시험법과 완제시험법이 동일하나 원료는 주성분 그 자체이고, 완제는 부형제가 섞이다보니, 같은 양을 취하여도 값이 달라 기준을 변경하고자 하는데 가능한가요?

A 가. 제제의 엑스함량 기준은 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제35조(완제의약품의 기준 및 시험방법의 작성) 제3항제6호에 따라 주성분 중 한 성분이라도 확인시험을 설정하지 못하는 경우 제형의 특성에 따라 설정하여 기재하며, 「대한민국약전외한약(생약)규격집」(식약처 고시)에 수제된 방풍통성산 처방 제제인 ‘방풍통성산엑스 과립’에 설정된 시험항목에 준하여 엑스함량을 설정하고 있습니다.

나. 정제의 엑스함량 기준은 1정과 같이 일정한 완제의약품 검체량에 대한 엑스함량(%)을 산출하면 됩니다.

다. 제제의 엑스함량 기준을 변경하고자 하면, 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 제33조(의약품 규격기준의 설정)제3항제7호에 따라 3로트 이상의 검체에 대하여 1로트 당 3회 이상 시험한 실측통계치를 제출하고 그에 따라 변경하실 수 있습니다.

Q14. (중금속시험 적용범위) 복합제의 두 주성분 중 한 성분이 한약(생약) 추출물인 경우, 「대한민국약전」 일반시험법 생약시험법에 따라 생약의 추출물로 적용하여 중금속시험을 실시해야 하나요?

A 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반시험법 생약시험법의 순도시험 중 나. 중금속 4) 판정에 따라 주성분으로 사용되는 모든 생약 또는 그 추출물에 대하여 중금속 기준을 설정하여야 합니다.

다만, 완제의약품의 경우 적용대상은 생약(추출물 포함)을 주성분으로 하는 제제이며, 생약 또는 그 추출물 이외의 주성분을 함유한 복합제의 중금속 기준은 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시)에 따르기 바랍니다.

Q15. (중금속 기준설정) 일본에서 수입하는 품목으로 중금속 향의 기준을 중금속 5 ppm 이하 (납을 표준액으로 사용한 시험법), 비소 3 ppm 이하로 설정이 가능한가요?

A 수입 의약품의 개별 중금속의 기준이 설정되었더라도 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반시험법 생약시험법 중 나. 중금속 향의 규격을 반영해야 합니다.

Q16. (중금속 판정기준) 한약(생약)제제의 주성분과 완제의약품의 기준 및 시험방법이 자사기준일 경우 중금속 시험방법은 「대한민국약전」 일반시험법 중금속 향에 따르는데 판정기준은 어떻게 해야 하나요?

A 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반시험법 생약시험법 - 순도시험, 나. 중금속에 따른 시험의 판정은 다음과 같습니다.

- 식물성 생약 : 납 5 ppm 이하, 비소 3 ppm 이하, 수은 0.2 ppm 이하, 카드뮴 0.3 ppm 이하
- 생약의 추출물 : 중금속 30 ppm 이하
- 생약만을 주성분으로 하는 제제 : 중금속 30 ppm 이하, 납 5 ppm 이하, 비소 3 ppm 이하
- 동물성 생약 : 중금속 30 ppm 이하

Q17. (중금속 판정기준) 동물성생약 품목별 각조에 중금속 기준이 미등재된 경우, 추가적으로 항목을 설정해야 하나요?

A 동물성생약 품목별 각조에 개별 중금속 기준이 없는 경우는, 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반시험법 중 생약시험법 - 순도시험 나. 중금속의 기준에 따라 ‘중금속 30 ppm 이하’로 설정하시면 됩니다.

Q18. (중금속 및 잔류농약 기준 설정) 공정서 미수재 가루생약의 경우 중금속 및 잔류농약 기준을 어떻게 설정해야 하나요?

A 한약(생약)제제 원료의약품의 중금속, 잔류농약 등 순도시험 기준은 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제33조에 따라 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반시험법 중 생약시험법에 따라 설정하도록 하고 있습니다.

공정서 미수재 가루생약의 중금속 및 잔류농약 기준은 「대한민국약전」 일반시험법 중 생약시험법에 따라 설정하면 되며,

- 중금속은 생약시험법 나. 중금속, 4) 판정 중 ‘가) 식물성 생약 - 납 5 ppm 이하, 비소 3 ppm 이하, 수은 0.2 ppm 이하, 카드뮴 0.3 ppm 이하’,
- 잔류농약은 생약시험법 다. 잔류농약, 18)판정 중 ‘총 디디티 (p,p'-DDD, p,p'-DDE, o,p'-DDT 및 p,p'-DDT의 합계) 0.1 ppm 이하, 디엘드린 0.01 ppm 이하, 총 비에이치씨 (α,β,γ 및 δ-BHC의 합계) 0.2 ppm 이하, 알드린 0.01 ppm 이하, 엔드린 0.01 ppm 이하’를 따르면 됩니다.

Q19. (중금속시험 변경 범위) 대한민국약전 12개정 일반시험법 중 30. 생약시험법 관련하여, 시험항목 중 나. 중금속 항의 1) 납, 비소, 카드뮴의 전처리과정을 살펴보면 ‘분석용 검체 일정량을 가지고 가루로 하여 그 약 0.1 ~ 0.5 g을 정확하게 달아 극초단파 시료전처리장치 전용용기에 넣고 질산 12 mL를 넣는다.’ 라고 명시되어 있습니다.

전처리 과정 중 사용하는 질산의 양을 조정하고자 하는 경우 변경 허가가 필요한가요?

A 「대한민국약전」(식약처 고시) 통칙 1.32.에 따라 약전에서 규정하는 시험법에 대신하는 방법으로서 약전의 방법보다 정확도와 정밀도가 더 우수할 때에는 다른 방법을 적용하실 수 있으며, 별도의 변경 허가는 필요하지 않을 것으로 판단됩니다. 다만, 적용할 시험법의 타당성 입증에 대한 근거 자료는 문서화가 필요합니다.

Q20. (금속불순물 설정) 한약(생약)제제의 경우 금속불순물에 관한 자료 제출 대상인가요?

A 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제8조제2호다목4)나)(5)에 따라 의약품에 잔류 또는 혼입될 수 있는 금속불순물의 제조방법, 용법·용량 등을 고려하여 금속불순물이 안전성 입증 수준 이하로 관리됨을 입증하는 자료를 제출하여야 합니다.

다만, 「대한민국약전」(식약처 고시) 및 「대한민국약전외한약(생약)규격집」(식약처 고시) 각조 또는 「대한민국약전」 일반시험법 생약시험법에 따라 중금속이 관리됨을 입증하는 자료를 제출하는 경우 금속불순물 자료를 제출하지 않을 수 있습니다.

Q21. (금속불순물 설정) 표준제조기준에 따라 자가로 기준 및 시험방법을 관리하는 해당 제품을 금속불순물 위해평가를 통해 개별 금속불순물이 PDE의 30 % 이하 수준으로 관리된다는 것이 입증된다면 별도의 허가변경 없이 추가 관리를 하지 않는 것이 가능한가요?

A 원료의약품, 첨가제 및 제조과정 중 혼입될 가능성 있는 금속불순물 전반에 대해 위해평가를 하고, 완제의약품에 존재 가능성이 있는 총 금속불순물 수준이 일관되게 1일 노출허용량 (Permitted daily exposure,PDE)의 30 %보다 낮을 것으로 기대되는 경우, 중금속시험 등 추가적인 관리는 요구되지 않습니다.

타당한 위해평가 및 적절한 관리전략에 대한 근거자료는 문서화가 필요할 것으로 판단되며, 표준제조기준에 따른 품목은 자가기준에 해당 사항을 반영하면 됩니다.

Q22. (금속불순물 설정) 완제의약품의 기준 및 시험방법이 대한민국약전 또는 생규집 등 공정서인 경우나 허가증에 기준 및 시험방법이 기재된 경우에도 금속불순물 위해평가를 통해 총 중금속 및 개별 중금속의 관리 생략이 가능한가요?

A 한약(생약)제제 완제의약품의 기준 및 시험방법 중 중금속시험 항목을 금속불순물의 위해평가로 같음하고자 하는 경우에는 기허가 품목의 중금속 항목에 대한 변경허가가 필요합니다. 변경 시, 의약품에 잔류 또는 혼입될 수 있는 금속불순물의 제조방법, 용법·용량 등을 고려하여 금속 불순물이 안전성 입증 수준 이하로 관리됨을 입증하는 자료를 제출해야 합니다.

Q23. (잔류농약 기준 적용) 「식품의 기준 및 규격」 농약 잔류허용기준을 따르는 「구기자」, 「맥문동」, 「산수유」 등의 한약재에서 「식품의 기준 및 규격」에 기준이 설정된 농약 이외의 농약이 검출될 경우 잔류농약기준을 어떻게 적용해야 하나요?

A 「식품의 기준 및 규격」(식약처 고시) [별표 4] 농산물의 농약 잔류허용기준을 따르는 품목은 기준이 설정되지 않은 농약이 검출될 경우, 해당 고시에 따라 잔류허용기준은 '0.01 mg/kg 이하'를 적용하시면 됩니다.

Q24. (잔류농약 규격 설정) "Powdered Red Clover Extract" 원료를 USP로 허가를 받으려고 합니다. USP에는 잔류농약시험 항목이 70가지인 반면, 「대한민국약전」 일반시험법 생약시험법에 따르면 추출물인 경우 총디티, 디엘드린, 총비에이치씨, 알드린, 엔드린만 하됩니다. "Powdered Red Clover Extract" 원료를 USP로 허가를 받고, 잔류농약만 「대한민국약전」에 따라 시험을 해야 하나요?

A "Powdered Red Clover Extract"는 현재 USP Dietary Supplements에 수재된 품목으로 '식약처장이 인정하는 공정서 및 의약품'에 해당하지 않으므로 별첨규격으로 허가하고 있습니다. 그러므로, "Powdered Red Clover Extract"의 잔류농약 시험은 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반시험법 생약시험법의 순도시험 중 잔류농약 또는 이와 동등 이상으로 자사에서 설정해야 합니다.

Q25. (잔류농약 시험법) 「대한민국약전」 생약시험법 잔류농약 시험법 중 명시되지 않은 정성 또는 정량분석을 위한 질량분석기(GC-MSD)의 상세조건에 대하여 기준 및 시험방법 변경 등 허가변경 필요하나요?

A 「대한민국약전」(식약처 고시) 생약시험법 잔류농약시험법 중 명시되지 않은 정성 또는 정량 분석을 위한 질량분석기(GC-MSD)의 상세조건에 대하여 기준 및 시험방법 변경 등 허가변경은 별도로 요구되지 않습니다.

자사에서 수행하신 시험법 밸리데이션 자료는 자사 시험조건에 대한 근거자료로서 보관해야 합니다.

Q26. (잔류농약 시험법) 「대한민국약전」 일반시험법 중 생약시험법 잔류농약항목에 따라 시험할 때, 공정서의 칼럼인 DB-5(비극성), DB-17(중간극성) 대신 다른 칼럼인 DB-608(30 m x 0.53 mm x 0.5 um, 중간극성)으로 변경하여 시험해도 되나요?

A '의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인 해설서(민원인 안내서)' VI. 크로마토그래프법 조건의 조정에 따르면, 기체크로마토그래프법은 캐필러리칼럼관에 코팅된 고정상이 동일한 경우 '칼럼길이 $\pm 70\%$, 칼럼내경 $\pm 50\%$, 막두께 $-50\% \sim +100\%$ ' 범위 내에서 별도 밸리데이션 없이 조건의 조정이 가능합니다.

- 변경 칼럼(30 m x 0.53 mm x 0.5 um)은 코팅된 고정상의 조성이 생약시험법의 제시된 칼럼과 동일한 경우 칼럼길이는 동일하고 막두께는 조정가능 범위이내이므로 허용가능하나, 칼럼내경은 0.53 mm로서 생약시험법 칼럼내경 0.25 mm 대비 +112 %로 허용범위를 벗어나므로 별도의 밸리데이션이 필요합니다.
- 고정상 조성이 생약시험법에서 제시된 칼럼의 조성(5 % 메틸실리콘 또는 50 % 페닐·50 % 메틸실리콘)과 다르다면 별도의 밸리데이션이 필요합니다.

Q27. (잔류농약 시험법) 시험방법에서 공정서 외 분석기기를 사용해도 될까요?

A 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반정보 중 '21. 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인'에 따른 시험방법 밸리데이션 자료를 제출하여 허가변경 완료 후 적용 가능합니다.

Q28. (잔류농약 시험법) 시험방법에서 표준품 검출이 되지 않습니다. 그러던 중에 시료 전처리 방법 중에 유도체화 과정을 표준품에 동일하게 적용하여 분석하여 보았더니 검출되었습니다. 이러한 방법으로 분석을 하여도 되나요?

A 시료 전처리 방법에서 검액과 표준액은 동일한 방법으로 유도체화 및 정제하여야 하므로, 표준액도 검액 조제와 같이 유도체화 과정을 거쳐 분석하시기 바랍니다.

Q29. (잔류농약 시험위탁) 생약의 잔류농약 분석 시 「대한민국약전」생약시험법에 따라 농약이 검출될 경우 Mass로 분석하여 규명을 하여야 하나, 기기를 보유하지 않은 경우 타 기관에 분석 의뢰한 Mass 분석 데이터를 활용할 수 있나요?

A 잔류농약 시험과 관련하여 GC-MSD를 보유하지 않으신 경우, 「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 시행규칙」(총리령)에 따라 위탁하여 검사할 수 있습니다. 또한, 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반시험법 중 생약시험법에 따르면 잔류농약의 정성시험은 GC-MSD를 이용하는 방법 외에 GC 분석조건에 따른 교차확인 방법으로도 실시할 수 있습니다.

Q30. (잔류농약 기준) 생약 및 생약추출물에서 잔류농약 항목을 설정하고, 관리하고 있습니다. 이때, 완제의약품의 기준 및 시험방법에도 설정해야 하나요?

A 생약 및 생약추출물에서 시험을 하고 완제의약품의 허가사항에 잔류농약 항목이 없는 경우, 완제의약품에 대한 추가적인 잔류농약 시험은 필요하지 않습니다.

Q31. (잔류농약 기준) 한약(생약)제제 허가 품목을 개발 중에 있습니다. 「대한민국약전」 일반 시험법 생약시험법 중 잔류농약항에 근거하면 ‘원료 생약에 대하여 직접 검사한 생약의 추출물의 경우에는 검사를 생략할 수 있다.’고 되어 있습니다. 이에 따라 생약 추출물의 잔류농약시험을 생략해도 될까요?

A 한약(생약)제제의 잔류농약 기준은 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제33조에 따라 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반시험법 중 생약시험법에 따라 설정하도록 하고 있으며, 「대한민국약전」 일반시험법 생약시험법의 다. 잔류농약 18)판정에는 ‘따로 규정이 없는 생약 및 생약추출물에 적용하는 잔류농약 기준을 규정하고 원생약에 대하여 직접 검사한 생약의 추출물의 경우에는 검사를 생략할 수 있다’고 기술하고 있습니다.

따라서 생약 추출물이 의약품각조에서 잔류농약 기준을 따로 규정하고 있지 않은 경우, 「대한민국약전」 일반시험법 생약시험법에 따라 잔류농약 기준을 설정하되 원생약에 대하여 직접 검사한 경우에는 추출물의 잔류농약 검사는 생략할 수 있습니다.

참고로, 품목(변경)허가(신고) 시 구비자료로 추출물(원료의약품) 시험성적서를 제출하는 경우 잔류농약 시험결과는 원생약 시험성적으로 갈음함을 명시하고, 원생약의 잔류농약 시험결과를 첨부하면 됩니다.

Q32. (잔류농약 기준) 한약(생약)의 일반시험법 중 생약시험법에 잔류농약의 기준이 미설정된 경우, 적부 판정을 위한 방법이나 가이드라인이 있나요?

A 한약(생약)의 기준 미설정 잔류농약 적부판정을 위하여 직접 적부판정할 수 있도록 도움을 주고자 유럽약전 ‘PESTICIDE RESIDUES’항 및 위해평가 시 필요한 생약의 일일복용량 등 관련 정보를 제공하는 ‘한약(생약)의 기준 미설정 잔류농약 적부판정 해설서(민원인 안내서)’가 발간되어 있습니다.

Q33. (잔류농약 기준) 공정서 미수재 한약(생약) 및 원료의약품의 잔류농약 기준 설정은 어떻게 하나요?

A 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 제33조(의약품 규격기준의 설정) 제3항 13호에 따라 잔류농약 기준은 「대한민국약전」 일반시험법 중 생약시험법에 따르며,

- 「대한민국약전」 일반시험법 중 생약시험법 다. 잔류농약 18) 판정에는 의약품각조에서 규정하는 기준을 따르되, 따로 규정이 없는 경우 생약 및 생약추출물은 총디디티 0.1 ppm 이하, 디엘드린 0.01 ppm 이하, 총비에이치씨 0.2 ppm 이하, 알드린 0.01 ppm 이하, 엔드린 0.01 ppm 이하의 기준을 적용하고, 원료 생약에 대하여 직접 검사한 생약의 추출물의 경우에는 검사를 생략할 수 있도록 하고 있습니다.

Q34. (잔류농약 기준) 잔류농약의 ADI 정보가 없어서 위해평가를 실시하지 못한다면 적부판정을 위한 기준 설정은 어떤 방법으로 해야 하나요?

A ‘한약(생약)의 기준 미설정 잔류농약 적부판정 해설서(민원인 안내서)’에서 참고한 식약처, 농진청, EU, 호주, 중국의 자료에 농약의 일일섭취허용량(ADI) 정보가 없는 경우에는, 논문 등 해당 농약에 대한 문헌 또는 전문기관에서 시험으로 확인한 독성시험 자료 및 잔류자료 등을 통해 자체적으로 근거자료를 확보한 ADI 값을 가지고 기준을 설정해야 합니다.

Q35. (잔류농약 기준) 원생약에 대한 잔류농약 기준이 변경되거나 신설되는 경우, 변경(신설) 규격에 따라 재시험 후 사용해야 하나요?

A 고시 개정에 따라 잔류농약 기준이 변경 또는 신설된 경우, 최신 규정에 따라 잔류농약 시험을 실시한 후 사용해야 합니다.

Q36. (휘발성혼재물 시험항목) 기준 및 시험방법에 설정된 "에탄올 중 휘발성혼재물" 항목의 경우, 추출용매인 「에탄올(KP)」에서 "휘발성혼재물" 시험을 진행하고 있습니다. 이때 제품에서도 중복적으로 기시에 설정하고 관리해야 하나요?

A 휘발성혼재물 시험과 관련하여, 허가사항의 제조방법 중 추출용매인 「에탄올(KP)」의 순도시험에 휘발성혼재물 시험을 포함하므로, 추출물의 규격에 휘발성혼재물 시험 항목을 설정하지 않을 수 있습니다.

Q37. (잔류이산화황시험) 잔류이산화황 시험 시 공시험을 하게 되어 있습니다. 그런데 공시험 후 데이터 측정 시 전위차측정기로 측정이 되지 않습니다. 공시험 내용과 자료를 어떻게 측정하고 자료를 구축해야 하나요?

A 전위차 적정법에 대해서는 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반시험법 중 '적정종말점검출법' 제2법 '전기적 종말점 검출법'을 참조하시기 바라며, 이때 밸리데이션 등을 통해 기기 성능에 문제가 없음을 확인한 후에도 공시험 값이 매우 작고 정확하게 구해지지 않을 경우, 공시험값을 0 (mL)으로 볼 수 있습니다.

Q38. (곰팡이독소 시험) 곰팡이독소 시험이 있는 원생약으로 추출물을 만든 경우 추출물에 대한 기시험에서 곰팡이독소를 포함해야 하나요?

A 곰팡이독소 시험은 일부 원생약에 기준이 설정되어 있으며, 생약추출물의 기준 및 시험방법에 설정하지 않으나, 「한약(생약)제제 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제34조제2항 제8호다목에 따라 필요시 원료의약품의 기준 및 시험방법에 설정할 수 있습니다.

Q39. (곰팡이독소 시험법) 곰팡이독소(B_1)의 양을 계산할 때 계산식 중에 V_i 가 아플라톡신용면역 친화성 칼럼에 사용한 용출액이라고 되어 있는데 메탄올 0.5 mL씩 총 세 번 용출하니까 1.5 mL이 되나요?

A 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반시험법 생약시험법에 따른 생약 중 아플라톡신 B_1 의 계산식에서 “ V_i ”는 메탄올 0.5 mL 씩 총 3회 용출시킨 후 물로 5 mL이 되도록 조정하므로, 최종 용출액(V_i)은 5 mL입니다.

Q40. (성상 판정 기준) 생약인 원료의약품 품질 관리 시 각조 중 성상의 적부 판정 기준은 무엇인가요?

A 생약의 성상에 대한 적부판정과 관련하여 「대한민국약전」(식약처 고시) 통칙에서 아래와 같이 규정하고 있습니다.

1.3. 생약의 경우 성상에서 색, 냄새, 맛은 적부판정의 기준이다.

3.6. 생약의 성상은 그 생약의 대표적인 원식물, 원동물 또는 원광물에서 기인한 생약에 대하여 보통 그 판정기준이 되는 특징적 요소를 기재한 것이다. 다만, 그 항의 수치는 현미경으로 볼 때의 것을 제외하고는 대략의 기준을 나타낸 것이다.

따라서, 성상 중 색, 냄새, 맛 뿐만 아니라 성상에 기술된 해당 생약의 특징적 요소는 모두 판정기준이 될 수 있으며, 다만 크기 등을 나타낸 수치는 현미경으로 볼 때의 것 이외에는 대략의 기준으로 참고하시면 됩니다.

Q41. (건조감량 기준의 의미) 「대한민국약전의한약(생약)규격집」의 시험항목 중 건조감량 “14.0 % 이하(6시간)”의 의미가 무엇인가요?

A 건조감량시험은 검체를 건조하였을 때 소실되는 검체 중의 수분, 결정수의 전부 또는 일부 및 휘발성물질 등의 양을 측정하기 위해 사용하는 시험입니다. 의약품각조에 설정된 “건조감량 14.0 % 이하(6시간)”은 105 ℃에서 6시간 건조할 때 그 감량이 14.0 % 이하이어야 함을 의미합니다. 의약품각조에 건조감량이 따로 규정되지 않은 경우에는 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반시험법 생약시험법 중 건조감량에 따라 105 ℃에서 5시간 건조한 후 1시간마다 질량을 정밀하게 달아 함량이 될 때의 감량을 건조감량(%)으로 설정하면 됩니다.

Q42. (미생물한도시험 규격) 미생물한도시험 규격 설정과 관련하여

1. 동물에서 추출하여 정제한 원료의약품에 대하여 미생물한도시험을 실시해야 하나요?
2. 오메가-3 산 에틸에스테르 90을 주성분으로 하는 연질캡슐(완제품)의 시험법 설정 시 미생물한도시험을 설정해야 하나요?
3. 완제의약품의 원료약품 및 그 분량 중 주성분이 판크레아틴과 한약(생약)추출물을 포함하고 있는 내용고형제인 경우 완제의약품의 기준 및 시험방법 중 미생물한도시험은 무엇을 기준으로 하나요?

A 의약품의 미생물한도시험 기준은 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반시험법 13. 미생물한도시험법의 '표Ⅲ. 미생물한도시험 시험적용 범위 및 기준'에 따릅니다.

1. 동물에서 추출하여 정제한 원료의약품은 ⑥에 따라 미생물한도시험 기준을 설정하여야 합니다.
- 2,3. 오메가-3-산 에틸에스테르 90 연질캡슐(완제의약품)과 주성분으로 판크레아틴 및 한약(생약)추출물을 포함하는 내용고형제의 경우 ⑦에 따라 미생물한도시험 기준을 설정하여야 합니다.

표 Ⅲ 미생물한도시험 시험적용 범위 및 기준

적용 범위 등	한도기준 (검락/1 g 또는 1 mL)		
	총호기성 미생물수 ¹⁾	총진균수	특정 미생물 ²⁾
①내용 액제 ②액상으로 조제한 다음 분할사용하는 내용 고형제 (예: 건조시럽)	1×10^3 이하	1×10^2 이하	불검출
③피부(손톱·발톱포함) 및 향문에 사용하는 제제. 다만, 소독제는 제외한다 ³⁾ . ④이비인후과용제, 치과구강용액, 비뇨생식기관용 삽입제 및 세정제. 다만, 소독제는 제외 한다 ³⁾ . ⑤ 콘택트렌즈관리용품	1×10^2 이하	10 이하	불검출
⑥생약(한약)추출물 ⑦생약(한약)추출물을 함유하는 내용 고형제	1×10^5 이하	1×10^2 이하	불검출
⑧1종 이상의 추출하지 않은 생약(한약)을 함유하는 내용 고형제 ⑨생약(한약)추출물과 추출하지 않은 생약(한약)의 혼합 내용 고형제	—	—	불검출

- 1) 생균제제는 세균시험을 제외한다.
- 2) 특정미생물 : 대장균, 살모넬라, 녹농균, 황색포도상구균
- 3) 효능·효과에 “소독”이 명시된 품목

Q43. (미생물한도시험 및 중금속시험 규격) 기준 및 시험방법 중 미생물한도시험 및 중금속시험 규격을 EP에서 KP로 신청이 가능한가요?

A 미생물한도시험 및 중금속시험의 기준은 「대한민국약전」(식약처 고시) 기준 동등 이상으로 설정하면 되며, 설정한 기준 및 시험방법의 적절성을 확인할 수 있는 근거자료로 신청사항에 따라 적합하게 시험된 시험성적서(기초자료 포함)를 제출하면 됩니다.

Q44. (미생물한도시험 시험법) 일반 미생물 2종(진균, 일반세균)과 특정 미생물(녹농균, 황색포도상구균, 대장균, 살모넬라균) 실험을 하는데 배지 안정성 시험법의 방법 및 그 근거는 무엇인가요?

A 미생물한도시험의 배지 성능 및 적합성 등과 관련된 시험방법은 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반시험법 미생물한도시험법을 참고하여 실시합니다.

따라서, 미생물한도시험 근거자료로 배지적합성(성능) 및 측정법의 적합성 자료가 제출되어야 합니다.

Q45. (미생물한도시험) 가. 다엽가루, 오르소시폰가루, 정제부자에 대하여 미생물한도시험을 설정하나, 「대한민국약전외한약(생약)규격집」에는 미생물한도 기준이 설정되어 있지 않을 경우 어떤 기준을 적용해야 하나요?

나. 미생물한도시험 시험적용 범위 및 기준 표 8번과 9번 항목에는 총호기성 미생물수와 총진균수 시험에 대한 한도기준이 없는데, 이는 기준이 설정되어 있지 않은 건지, 아니면 두 항목에 대해 시험을 실시하지 않아도 되나요?

A 가. 다엽가루, 오르소시폰가루 및 정제부자에 대하여 「대한민국약전외한약(생약)규격집」(식약처 고시) 규격에는 미생물한도 기준이 설정되어 있지 않습니다. 다만, 미생물한도시험을 별도로 적용할 경우에는 자사규격으로 설정하여 관리하시면 됩니다.

나. 한약(생약)제제 품목이 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반시험법 중 13. 미생물한도시험법의 표 III. 미생물한도시험 시험적용 범위 및 기준의 '⑧ 1종 이상의 추출하지 않은 생약(한약)을 함유하는 내용고형제' 및 '⑨ 생약(한약)추출물과 추출하지 않은 생약(한약)의 혼합 내용고형제'에 해당되는 경우 총호기성미생물수 및 총진균수에 대한 한도기준은 없으며, 특정 미생물(대장균, 살모넬라, 녹농균, 황색포도상구균)에 대한 미생물한도시험을 실시하시면 됩니다.

Q46. (완제의약품 제제시험) 기존 제품화된 제형을 츄잉껌 형태로 개발 중입니다. 이때 기준 및 시험방법은 어떻게 설정하나요?

A 「대한민국약전」(식약처 고시) 제제총칙 및 「한약(생약)제제 등의 품목허가 신고에 관한 규정」(식약처 고시)에 따라 껌제(Medicated Chewing Gums)에 해당되며, 기준 및 시험방법은 동 고시 제35조(완제의약품의 기준 및 시험방법의 작성) 및 [별표6] 제제학적 시험항목 중 ‘껌제’를 참고하여 설정합니다.

Q47. (제제균일성시험) 「대한민국약전」 일반시험법 제제균일성시험 중 질량편차시험 항목에서 판정값 계산 시, 함량 기준이 %(일반적인 90~100 % 기준)가 아닌, mg(0.48~0.144 mg 기준)으로 계산 될 때 판정값 계산을 어떤 방법으로 하나요?

A 주성분 함량기준이 표시량에 대한 허용편차 10 %를 벗어나는 제제에 해당하는 질량편차시험으로, 판정기준은 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반시험법 제제균일성시험법 중 질량편차 적용제제의 (5)를 따릅니다.

Q48. (입도시험) 제제의 입도시험법 중 산제의 시험법에 보면 사용하는 체는 18호체, 30호체, 200호체가 있고 판정에서 "18호체에서 전량통과하고 30호체 잔류량이 전체량의 5 % 이하일 때 적합하다. 다만 200호체 통과량이 전체량의 10 % 이하일 때 세립에 적합하다." 라고 나와 있습니다. 단미엑스산이나 단미엑스혼합제과 같은 산제의 경우 이 시험법에 따르면 18호체와 30호체만 사용하여 시험하고, 18호체에서 전량통과하고 30호체 잔류량이 전체량의 5 % 이하이면 입도시험에 적합한 것이 맞는지요?

A 산제의 입도시험은 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반시험법 중 ‘62. 제제의 입도시험법’에 따라 18호(850 μm)체를 전량 통과하고 30호(500 μm)체에 잔류하는 것이 전체량의 5 % 이하일 때 적합으로 판정합니다.

Q49. (증발잔류물 시험법) 「대한민국약전외한약(생약)규격집」 ‘서양승마추출액’의 증발잔류물 항목의 기준은 '증발잔류물 7 % 이상 (5 g, 105 ℃, 2시간)'입니다. 일반시험법 중 증발잔류물 시험에 대한 내용이 없습니다. 증발잔류물시험은 어떤 방법으로 하나요?

A 「대한민국약전외한약(생약)규격집」(식약처 고시) ‘서양승마추출액’의 증발잔류물 항목은 다음과 같이 시험하시면 됩니다. ‘서양승마추출액’ 5 g을 정확하게 달아 수욕에서 증발건고하고 잔류물을 105 ℃에서 2시간 건조한 후 데시게이터(실리카겔)에서 식힌 다음 질량을 정밀하게 달아 전후의 질량차를 구하시면 됩니다.

Q50. (함량기준 표시량) 「대한민국약전의한약(생약)규격집」 “밀크시슬열매건조엑스” 항목 중 “표시량의 90~110 %에 해당하는 실리마린을 함유한다”라고 기재되어 있습니다. 표시량의 정확한 의미는 무엇인가요?

A 「대한민국약전의한약(생약)규격집」(식약처 고시)의 “밀크시슬열매건조엑스” 중 “이 약은 정량할 때 표시량의 90.0~110.0 %에 해당하는 실리마린을 함유한다. 실리마린 표시량은 건조한 밀크시슬엑스의 30.0~65.0 %에 해당한다.”의 의미는 자사에서 밀크시슬열매건조엑스에 대하여 30~65 % 범위내로 실리마린의 양을 함량기준으로 설정하고, 그 설정된 양에 대하여 90~110 %로 관리해야 한다는 의미입니다.

예시) · 표시량 : 밀크시슬열매건조엑스 1g (실리마린 500 mg)

· 기준 : 실리마린으로서 450~550 mg (실리디아닌 및 실리크리스틴의 합이 100~225 mg, 실리빈 A 및 B의 합이 200~325 mg, 이소실리빈 A 및 B의 합이 50~100 mg)

Q51. (함량기준 설정방법) 한약(생약)제제의 지표성분의 함량기준은 어떻게 설정하나요?

A 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제33조제1항에 따라 한약(생약)제제의 규격기준은 「대한민국약전」(식약처 고시) 등 공정서 규격기준, 제조국 또는 원개발국에서 허가된 규격기준 및 기타 타당한 근거자료에 따라 설정하며, 근거자료가 시험자료인 경우 3 로트 이상의 검체에 대하여 1 로트 당 3회 이상 시험한 실측 통계치를 바탕으로 설정합니다. 다만, 함량기준은 따로 근거가 없는 한 동규정 제33조제2항제2호에 따라 추출하지 않는 제제의 경우, 지표성분에 대하여 표시량 또는 실측통계치의 90.0 % 이상으로 설정하고, 추출한 제제로서 원료의약품의 함량기준이 실측치 이상 또는 범위값으로 설정되어 있는 경우, 원료의약품에서 정한 함량기준으로 설정합니다.

Q52. (함량기준 설정방법) 6가지 한약(생약)으로 구성된 한약(생약)제제의 함량시험의 기준 및 시험방법 설정 시 각각 6개의 주성분 모두 지표성분을 설정해야 하나요?

A 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제33조 및 제35조에 따라 6개 주성분에 대해 각각 함량기준 및 정량법을 설정해야 합니다. 주성분이 공정서 수제품목으로 지표성분이 설정되어 있을 경우 모든 지표성분에 대한 함량기준에 근거하여 설정하고, 공정서에 설정되어 있는 지표물질 외에도 문헌자료 및 분리한 물질에 대한 동정 등을 통하여 지표물질을 자사기준으로 설정할 수 있습니다.

다만, 지표성분에 따른 함량시험 설정이 불가능한 성분의 경우, 「한약(생약)제제 등의 품목 허가·신고에 관한 규정」 제35조(완제의약품의 기준 및 시험방법의 작성)제3항제9호에 따라 설정이 불가능한 사유에 대한 명백한 근거자료가 제출되어야 합니다.

Q53. (함량시험 설정) 복합제의 주성분 중 한 성분이 은행엽건조엑스입니다. 이 경우 함량시험에 대하여 '베리피케이션'을 진행해야 하나요?

A 함량시험을 공정서 수재 시험방법으로 적용할 경우, 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반정보 '19. 의약품 시험방법 베리피케이션' 및 '의약품 시험방법 유효성 검증 가이드라인(민원인 안내서)'에 따라 시험방법의 유효성을 검증하고 해당 자료는 자체 보관하시면 됩니다.

다만, 심사 과정에서 필요시 베리피케이션 자료가 요구될 수 있습니다.

Q54. (정량법 중 지표물질 설정) 문헌이나 해외 공정서를 탐색해도 적절한 지표물질을 찾을 수 없는 생약의 경우, 완제의약품에서 지표물질에 따른 함량기준을 생략할 수 있나요?

A 공정서 수재 품목인 주성분에 별도의 지표성분이 설정되지 않은 경우, 「한약(생약)제제 등의 품목 허가·신고에 관한 규정」 제35조(완제의약품의 기준 및 시험방법의 작성)제3항제9호에 따라 완제의약품에 '함량기준 설정이 불가능한 사유에 대한 명백한 자료'를 제출해야 하며, 함량기준 설정이 불가능한 주성분에 대해서는 원칙적으로 반드시 확인시험을 설정해야 합니다.

Q55. (정량법 시험방법의 선택) 「대한민국약전외한약(생약)규격집」 『반하사심탕 연·건조엑스』와 같이 일부 품목의 정량법이 제1법과 제2법으로 설정되어 있습니다. 정량시험을 선택하여 할 수 있나요?

A 「대한민국약전외한약(생약)규격집」(식약처 고시) '반하사심탕 연·건조엑스'의 정량법 제1법은 각 주성분별 분석법이며, 제2법은 주성분의 동시분석법이므로 한가지 방법을 선택하여 판정할 수 있습니다.

Q56. (정량법 시험방법의 선택) 인삼의 정량법은 「대한민국약전」 의약품각조 중 「인삼」 항과 「대한민국약전외한약(생약)규격집」 생약시험법 중 정량법에 각각 설정되어 있습니다. 두 시험법의 전처리 과정이 다르게 설정된 이유는 무엇인가요?

A 일반적으로 한약(생약)과 그 추출물 및 완제의약품은 그 매질이 서로 달라 별도의 시험방법이 필요하며, 「대한민국약전외한약(생약)규격집」(식약처 고시) 생약시험법의 경우 한약(생약)추출물 및 그 제제에 적용할 수 있는 시험법으로 설정하고 있습니다.

Q57. (공정서 정량법 조건 변경) 「대한민국약전외한약(생약)규격집」 수재 품목의 함량시험법 중 농도를 자체적으로 밸리데이션을 수행하여 변경하는 경우 규격은 어떻게 관리하여야 하나요?

A 공정서 수재 품목의 정량법 중 표준액 및 검액의 농도 변경 시, 정량농도 범위가 달라지므로 변경된 농도를 포함하는 밸리데이션 자료가 검토된 후, 별규로 변경하여 관리하여야 합니다.

Q58. (정량법 검체량) 「대한민국약전외한약(생약)규격집」 일반시험법 정량법 중 「감초」에 따르면 '이 약을 가루로 하여 글리시리진산으로서 약 30 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아' 라고 지표물질의 양을 토대로 샘플량을 설정하게 되어 있습니다. 글리시리진산의 함량을 알지 못하는 샘플에 대하여 30 mg 해당량을 어떻게 취하나요?

A 검체량은 허가받은 함량 기준에 따라 이론적으로 계산한 결과를 바탕으로 정하면 됩니다. 예를 들어 1회 복용량 3 g인 완제의약품의 함량기준이 글리시리진산으로서 10 mg 설정된 경우, 검체 취하는 양은 9 g이 됩니다.

Q59. (정량법 검체량) 대한민국약전외한약(생약)규격집 중 "밀크시슬열매건조엑스 정"의 함량 시험법에서 실리마린(실리빈으로)의 양(%)을 구하는 공식을 보면 $(F1+F2+F3+F4+F5+F6) \times M/(F7+F8) \times M2 \times 100$ 으로 나와 있습니다. 실리빈의 함량을 구하기 위함으로 F1~F6가 실리마린 내 복합물인 것을 고려하면 M2는 검액의 실리마린의 무게(g)가 되어야 하나요?

A 「대한민국약전외한약(생약)규격집」(식약처 고시) '밀크시슬열매건조엑스 정'의 정량법 계산식에 기재된 실리마린(실리빈으로)의 양(%)은 밀크시슬열매건조엑스 전체 질량 중 실리마린의 질량 백분율(%)을 구하는 식이며, m2는 검액을 조제할 때 취한 정제의 채취량(g)을 1정 중 주성분 표시량에 따라 환산한 밀크시슬열매건조엑스 무게(g)를 나타냅니다.

- 참고로, 함량 기준인 '정량할 때 표시량의 90.0 ~ 110 %에 해당하는 실리마린(실리빈)을 함유한다'를 계산할 때는, 질의에서 말씀하신대로 밀크시슬열매건조엑스로서의 채취량(g)을 해당 원료의 실리마린으로서 표시량으로 환산한 무게(g)를 기준으로 계산하여야 합니다.

Q60. (정량법 이동상 조제방법) 「대한민국약전의한약(생약)규격집」 ‘황백연조엑스(3.3→1)’ 중 정량법 이동상으로 “pH 5.2 인산이수소나트륨용액”을 사용하도록 되어 있습니다. 조제는 어떻게 하나요?

A “pH 5.2 인산이수소나트륨용액”은 「대한민국약전의한약(생약) 규격집」(식약처 고시) IV.생약 시험법 2)함량시험법 중 “황련·황백”항을 참고하시기 바라며, 조제법은 인산이수소나트륨이수화물 7.80 g에 물 450 mL를 넣어 녹인 다음 수산화나트륨시액으로 pH를 정확하게 5.2로 조정하고 물을 넣어 500 mL로 제조합니다.(0.1 mol/L)

Q61. (정량법 시스템적합성) 공정서 수재 품목의 정량법 시험 시 조작조건의 시스템적합성은 반드시 수행해야 하나요? 시스템적합성을 수행하지 않고 조작조건에 따라 시험하여 판정할 수 있나요?

A 시스템적합성은 시험장비, 분석조건 및 분석검체가 적절하게 시스템을 이루어 가동됨을 확인하기 위함으로, 공정서 각조 또는 자사시험법에 시스템적합성이 설정되어 있으면 함량시험, 순도시험 등 본 분석에 들어가기 전 매번 수행되어야 합니다.

Q62. (정량법 피크 분리도 계산) 한약재 정량시험에서 시스템적합성 관련하여, 분리도는 어떻게 구하나요?

A 가. 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반시험법 10. 기체크로마토그래프법에 따르면, 분리도(R_s)란 크로마토그램에서 피크들 사이의 유지시간과 각각의 피크폭 간의 관계를 나타내는 것으로, 다음의 식으로 정의합니다.

$$R_s = 1.18 \times \frac{(t_{R2} - t_{R1})}{(W_{0.5h1} + W_{0.5h2})}$$

t_{R1} , t_{R2} : 분리도 측정에 쓰는 두 개의 물질의 유지시간. 다만 $t_{R1} < t_{R2}$

$W_{0.5h1}$, $W_{0.5h2}$: 각각의 피크높이의 1/2 위치에서의 피크폭

다만 t_{R1} , t_{R2} , $W_{0.5h1}$ 및 $W_{0.5h2}$ 는 같은 단위를 쓴다.

나. 위의 분리도의 개념은 기체크로마토그래프 이외에 액체크로마토그래프에서도 동일하며, 위 계산식으로 직접 계산하시거나 또는 분석장비의 프로그램으로도 산출하실 수 있습니다.

Q63. (정량법 밸리데이션) 한약(생약)제제의 주성분에 대한 기준 및 시험방법이 “「대한민국약전외 한약(생약)규격집」 생약시험법 중 OO함량시험법에 따라 시험한다.”라고 되어 있습니다. 이런 경우 시험방법 밸리데이션을 실시해야 하나요?

A 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제30조제1항제5호에 따라 식약처 규격기준에 수재된 시험방법은 시험법 밸리데이션을 생략할 수 있습니다. 다만, 「대한민국약전외한약(생약)규격집」(식약처 고시) 생약시험법의 함량시험법은 일반적으로 제제에 적용할 수 있는 시험방법이나, 매질의 영향을 받을 수 있으므로 「대한민국약전」 일반정보 ‘19. 의약품 시험방법 베리피케이션’ 및 ‘의약품 시험방법 유효성 검증 가이드라인(민원인 안내서)’에 따라 밸리데이션 파라미터 중 일부를 실시하여 유효성 검증을 수행하여야 합니다.

Q64. (정량법 밸리데이션) 공정서상의 시험법이 아닌 별첨규격인 경우 시험방법 밸리데이션을 진행해야하는 것으로 알고 있습니다. 하지만 모든 시험조건은 공정서에 따르지만 검체량만 다를 경우 시험방법 밸리데이션을 진행해야 하나요?

A 공정서 수재 원료의약품의 정량법을 자사 완제의약품의 시험방법으로 인용하는 경우에는 밸리데이션 파라미터 중 일부(특이성, 정확성 등)를 실시하여 검증할 수 있으며, 측정범위가 달라지는 경우에는 추가로 직선성, 정확성 및 정밀성 시험으로 검증하여야 합니다.

Q65. (정량법 밸리데이션) 「대한민국약전외한약(생약)규격집」 수재 품목의 함량시험법 중 표준액 및 검액의 농도를 변경하고자 하는 경우, 밸리데이션을 수행해야 하나요?

A 「대한민국약전외한약(생약)규격집」(식약처 고시) 수재 품목의 함량시험법 중 표준액 및 검액의 농도를 변경하고자 하는 경우, 정량농도 범위가 달라지므로 변경된 농도를 포함하는 밸리데이션을 수행하여야 합니다.

Q66. (정량법 변경) 공정서 규격으로 신고된 품목의 정량법을 회수율 등의 문제로 자사시험법으로 변경하고 합니다. 이 때, 시험법 변경에 따라 시험결과값이 기존보다 높게 나올 경우 지표물질의 함량 기준도 변경해야하나요?

A 공정서 규격으로 허가(신고)된 품목의 정량법을 자사시험법으로 변경은 자사시험법에 대한 시험법 밸리데이션 자료를 제출하면 가능합니다. 완제의약품의 기준 및 시험방법을 자사기준(별규)으로 설정할 수 있습니다. 또한, 함량기준 변경에 대해서도 공정서 기준 동등 이상으로 설정하여 변경 가능합니다.

Q67. (표준품 규격) 표준품의 순도는 일반적인 화합물일 경우 99 % 이상으로 알고 있는데 한약(생약)제제의 경우에도 동일한가요?

A 「한약(생약)제제 등의 품목·허가 신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제34조제2항제16호에 따라 표준품의 함량은 99.0 % 이상을 원칙으로 합니다. 다만, 구매 가능한 표준품의 최고 순도가 99.0 % 미만인 경우, 해당 표준품의 정확한 순도를 성적서 등을 통해 확인한 후 사용해야 합니다.

Q68. (표준품 자체 제조) 신약을 개발하고 있는데, 표준품을 자체 제조하여 사용할 수 있나요?

A 공인기관의 표준품을 구하기 어려운 경우에는 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제34조제2항제16호에 따라 자사에서 사용 목적에 맞는 규격을 설정하며, 필요에 따라 정제법(해당 원료의약품 이외의 물질로 구입하기 어려운 경우에는 제조방법을 포함함)을 기재하고, 정량용 원료는 절대량을 측정할 수 있는 시험방법으로 함량을 측정하는 방법을 기재해야 합니다. 이 경우에도 표준물질의 함량은 99.0 % 이상을 원칙으로 합니다.

또한, 표준품의 사용기간 등 관리기준에 대한 세부절차는 자체 설정한 기준서(SOP)에 따라 운영하시기 바랍니다.

Q69. (표준품 구매 방법) 한약(생약)제제의 정량법을 설정하는 과정에서 지표성분으로 설정한 물질의 표준품이 공정서 등에 수재된 표준품이 아니고 일반 시약 사이트에서 구매하였을 경우 판매 사이트의 성적서와 구조정보 등으로도 허가 진행이 가능한가요?

A 지표성분 표준품의 경우 일반 시약사이트에서 구매하여 사용 가능하며, 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제34조제2항제16호에 따라, 해당 표준품의 성적서와 구조정보 등의 자료를 제출해야 합니다.

Q70. (표준액 조제법 변경) 공정서에 수재된 함량시험법 중 표준액 조제법을 변경할 수 있나요?

A 공정서의 시험방법 중 표준액의 조제방법을 변경하려는 경우에는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제8조제1항에 따라 변경된 기준 및 시험방법과 그 근거자료(시험조건 설정이유, 시험결과의 오차범위 검토 등)를 첨부하여 별첨규격(자사규격)으로 허가받거나 신고한 사항을 변경해야 합니다.

Q71. (시험방법 밸리데이션) 완제의약품 시험방법이 공정서(EP)에 수재된 원료의약품의 시험법과 동일한 경우 시험방법 밸리데이션 자료를 제출하여야 하나요?

A 「대한민국약전」(식약처 고시)과 식약처장이 인정하는 공정서 (「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) [별표 1의2])에 수재된 시험방법은 밸리데이션을 생략할 수 있습니다. 다만, 다른 주성분 및 부형제의 간섭현상 등을 확인할 수 있도록 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반정보 '19. 의약품 시험방법 베리피케이션' 및 '의약품 시험방법 유효성 검증 가이드라인(민원인 안내서)'에 따라 밸리데이션 파라미터 중 일부를 실시하여 유효성 검증자료를 제출하여야 합니다.

Q72. (시험방법 밸리데이션) 공정서에 기재되어 있는 제조방법 중 원료생약의 투입량이나 공정별 파라미터가 공정서와 일부 차이가 있어 "별첨규격"으로 허가를 받게 될 경우, 공정서 제품과 동일하게 기준 및 시험방법을 설정하게 되면, 시험방법 밸리데이션을 실시하고 해당 자료를 제출하여야 하나요?

A 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제30조제1항제5호에 따라 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반정보 중 '21. 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인'에 따라 검증되어야 합니다. 다만, 식약처 규격기준에 수재된 시험방법은 검증자료 제출을 생략할 수 있습니다.

Q73. (시험방법 밸리데이션) 공정서 시험법 대비 검체 채취량이 변경될 경우, 시험법 밸리데이션을 수행해야 하나요?

A 검액의 농도가 변경되어 정량농도 범위가 달라지므로, 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반정보 중 '21. 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인'에 따라 변경된 농도를 포함하는 직선성(범위), 정확성 및 정밀성 등이 수행되어야 합니다.

Q74. (시험방법 밸리데이션) 기허가 품목과 주성분 및 첨가제가 모두 동일하고, 완제의약품의 기준 및 시험방법 중 확인시험법도 동일하나, 분량만 다른 제품일 경우 기허가 품목의 확인시험법 밸리데이션(특이성/완전성) 자료로 제출하여도 될까요?

A 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제32조제1항제3호에 따라 이미 허가받은 의약품과 원료약품의 종류, 제형, 시험방법은 동일하나, 주성분의 분량만 다른 경우 시험법 밸리데이션 자료를 면제할 수 있도록 규정하고 있으므로, 신청하고자 하는 품목이 위 조항에 부합할 경우, 확인시험에 대한 시험법 밸리데이션 자료를 기허가 품목의 확인시험법 밸리데이션 자료로 갈음할 수 있습니다.

Q75. (시험방법 밸리데이션) 가. 한약(생약)제제의 밸리데이션 항목 중 특이성, 정확성 및 정밀성 시험 시, 실제 검액에서 나오는 지표성분 외 기타 다른 성분들과의 간섭에 대해서는 확인하기 어렵습니다. 그 결과만으로도 밸리데이션 자료로 충분한가요?

나. 정밀성, 직선성 및 특이성 확보가 입증된다면, 정확성 시험을 생략해도 되나요?

A 가. 특이성·정확성·정밀성은 공시험액, 표준품, 첨가제 혼합물(Placebo)을 가지고 시험하는 경우 주성분 추출물 중 포함된 다른 성분의 영향에 대한 평가에 있어 한계점은 있으나, 정확성(회수율) 및 정밀성(반복성) 시험에서 결과값의 상대표준편차(RSD)가 미리 설정한 기준범위 내에 있는 경우 위 시험자료로 인정 가능합니다. 주성분 추출물 중 지표성분 외 다른 성분과의 간섭확인이 꼭 필요한 경우, 함량을 알고 있는 정제에 대상 지표성분을 첨가하는 방법으로 정확성을 평가하고, 그 정제를 가지고 정밀성을 평가할 수 있습니다.

나. 정량시험의 정밀성, 직선성 및 특이성 확보가 입증되면 정확성이 확보되었을 것이란 추론이 가능하나 시험의 생략이 가능한 것은 아닙니다. 시험방법에 대한 회수율 평가 등 별도의 정확성 밸리데이션 수행이 필요합니다.

Q76. (시험방법 밸리데이션) 생약추출물 시험방법 밸리데이션 시 전처리 과정도 밸리데이션이 필요한가요?

A '의약품 등 시험방법 밸리데이션 가이드라인 해설서(민원인 안내서)'를 참고하면, 정밀성은 검체 조제 시의 칭량, 희석, 추출 등의 조작이 시험방법에 영향을 주는지 평가하여야 하며, 정확성은 지표성분 같은 분석대상물질 이외에 검체 중 존재하는 구성성분(Matrix)에 의해 분석에 영향을 주는지를 고려하여 회수율을 평가하여야 합니다.

따라서, 한약(생약)제제의 추출물 원료의약품 시험법 밸리데이션은 검체를 가지고 전처리(추출)하는 과정을 포함하여 정밀성, 정확성 등을 검증하는 방법이 바람직합니다.

Q77. (시험방법 밸리데이션) KHP 제2부 '다엽가루·오르소시폰가루 캡슐'의 오르소시폰가루 중 시넨세틴 정량법에 대하여 표준액의 농도, 검액의 농도, 기본적인 전처리 과정 및 분석조건은 동일하게 하고 검액 전처리 방법을 수정하였을 때, 시험방법 밸리데이션 없이 변경된 시험법 적용이 가능한가요?

A 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제30조제1항제5호에 따라 「대한민국약전외한약(생약)규격집」(식약처 고시)에 수재된 시험방법을 그대로 적용하는 경우 시험방법 밸리데이션 등 검증이 불필요하나, 시험방법을 변경하는 경우 변경내용에 따른 밸리데이션이 필요합니다.

검액의 최종 농도는 동일하게 하되 검액 조제방법만 변경할 경우, 검액 농도 변경은 없으므로 직선성(범위)에 대한 검증은 불필요하나 정확성 및 정밀성에 대한 밸리데이션은 수행하여야 합니다.

Q78. (시험법 밸리데이션) 수입국 바이어 요청에 따라서 공정서(KHP)에서 일부 기준만 삭제하여 별첨규격으로 전환할 때, 수출용 허가로서 기시법 변경은 수입국 사양서를 첨부하여 단순변경으로 가능하지만, 내부적으로 공정서에서 별규로 변경됨에 따라 MV를 실행하여 그 자료를 보유하고 있어야 하나요?

A 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제3조제6항에 따라 수출만을 목적으로 하는 의약품의 경우 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제4조제1항제1호 및 제2호에 따른 안전성·유효성 또는 기준 및 시험방법에 관한 자료 대신 당해 품목의 수입자가 요구하는 사양서 등을 첨부하여 허가신청 할 수 있습니다. 또한, 시험방법의 변경이 없는 경우에는 시험방법 밸리데이션 수행이 필수 사항이 아닙니다.

Q79. (잔류용매 기준) 한약(생약)추출물을 사용하여 정제, 캡슐제 등 의약품을 제조하는 경우 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 제8조제2호가목7)-나)에 따라 최종 제품에 유기용매가 잔류하지 않는다는 시험성적서를 제출하여도, 생약 추출 시 사용한 용매의 잔류 용매 기준을 설정하고 관리해야 하나요?

A 최종 제품의 용매 잔류에 대한 자가 시험성적서 등을 제출하여도 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반정보 중 ‘20. 의약품 잔류용매 기준 가이드라인’에 따라 해당 생약 추출용매에 대한 기준을 설정하고 관리하여야 합니다.

Q80. (잔류용매 기준) 생약을 에탄올로 추출한 원료의약품을 가지고 필름코팅정을 제조할 때, 결합액 제조 시 에탄올을 사용하고 있습니다. 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정(식약처 고시)」 [별표6]에 따르면 제제학적 시험항목 중 알코올수 시험은 정제의 경우 설정할 필요가 없다고 기재되어 있습니다. 이에 따라 완제(필름코팅정)의 에탄올의 양 시험을 실시하지 않아도 되는 것인지 아니면, 결합액 제조 시 사용한 에탄올을 의약품 잔류용매 기준에 따라 관리해야 하나요?

A ‘알코올수’ 시험은 액상제제 등 일부 제형에 필요시 설정하게 되며, 내용고형제의 경우 설정하지 않습니다. 다만, 결합액 중 사용된 유기용매에 대하여 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반정보 중 ‘20. 의약품 잔류용매 기준 가이드라인’에 따라 기준을 설정하여야 합니다.

Q81. (잔류용매 기준) 에탄올 추출물을 주성분으로 하는 시럽제제의 에탄올 잔류용매 기준은 어떻게 설정하나요?

A 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제35조제3항제4호에 따라 최종 제품에서 잔류해서는 안 되는 성분의 단위 제형에 대한 한도치를 백분율(%)이나 질량 등으로 설정하도록 규정하고 있습니다.

따라서, 최종 제품에서 잔류할 수 있는 유기용매에 대하여 「대한민국약전」(식약처 고시) 일 반정보 중 ‘20. 의약품 잔류용매 기준 가이드라인’에 따라 기준을 설정하여야 하며, 에탄올의 경우 동 가이드라인 분류 3의 용매로 잔류용매의 양을 5,000 ppm 이하로 설정해야 합니다.

Q82. (잔류용매 기준) 원료의약품의 제조공정 중 아세톤을 사용하여 원료의 기준 및 시험방법 중 잔류용매 항목을 설정하고 관리하고 있습니다. 완제의약품의 제조공정 중 유기용매를 사용하지 않아도 완제의 기준 및 시험방법에 잔류용매 기준을 설정하고 관리해야 하나요?

A 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제34조제2항제8호 및 제35조 제3항제4호에 따라, 원료의약품에 잔류용매 시험이 설정되어 있고, 완제의약품 제조공정 중에 다른 유기용매 사용이 없는 경우 기준 및 시험방법에 잔류용매 시험을 설정하지 않을 수 있습니다.

Q83. (잔류용매 시험) 원료의약품 잔류용매에서 부탄올 1000 ppm 이하로 관리하고 있고 (성적서에 500 ppm으로 되어 있음, 잔류용매 가이드라인 분류3의 5000 ppm 이하) 완제의약품을 만들 때 부탄올은 사용하지 않고 에탄올만 사용하고 있습니다. 원료에서 관리하는 항목이니까 완제에서 부탄올은 제외하고 에탄올만 잔류용매에 시험항목을 넣어도 되나요?

A 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제34조제2항제8호 및 제35조 제3항제4호에 따라, 원료의약품에서 부탄올을 분류 3 용매로서 5,000 ppm 이하로 관리하고, 완제의약품 제조공정 중 추가로 사용되지 않는 경우 완제의 잔류용매 시험항목에서 부탄올은 제외할 수 있습니다.
별도로 완제의약품 제조공정 중 사용하는 에탄올은 잔류용매 시험항목으로 설정하여야 합니다.

Q84. (보존제 기준) 한약(생약)제제 중 내용고형제에 해당하는 품목의 기준 및 시험방법 중 보존제 기준을 90.0 ~ 110.0 % 등으로 따로 정할 수 있나요?

A 의약품의 보존제 시험기준은 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제 33조(의약품 규격기준의 설정) 제3항제8호에 따라 내용액제의 경우 표시량 이하로, 그 밖의 제제의 경우 ‘표시량의 80.0~120.0 %’로 설정하며, 필요시에는 별도로 정할 수 있습니다.

내용고형제에 대하여 보존제의 기준을 ‘표시량의 90.0~110.0 %’로 설정하는 것은 가능합니다.

Q85. (보존제 선택) 허가사항과 동일한 방법으로 완제의약품을 생산하였으나 생약원료에서 유래된 보존제 성분 때문에 기준치보다 높은 분석 결과가 나올 경우 어떻게 해야 하나요?

A 의약품의 보존제는 「의약품등의 품목허가·신고·심사규정」(식약처 고시) [별표 8] 의약품용 보존제 및 그 사용범위에 적합하여야 합니다.

원료의약품에서 유래된 보존제 성분에 대해서도 최종 제품에서 관리가 필요하며, 보존제의 변경 등 조치가 필요한 경우에는 품목 변경 허가를 받은 후 제조하시기 바랍니다.

Q86. (제조방법) 주성분 제조원 추가 시 완제의약품 제조사가 정한 원료의약품 기준에 부합하면 되나요? 기존 주성분 제조원의 제조방법 및 기준규격과 동일해야 하나요?

A 완제의약품의 주성분 제조원을 추가하고자 하는 경우, 신규 제조원 원료의약품의 제조방법, 기준 및 시험방법 등은 기본적으로 기허가 주성분 별첨 규격에 부합하여야 합니다.

아울러, 기존 주성분 제조원의 제조방법(원생약, 추출용매, 주요 제조공정, 수득률 등) 및 규격의 동등성에 대한 종합적인 심사가 필요합니다.

Q87. (제조방법: 표준탕제법) 표준탕액의 구체적인 방법(추출온도 및 시간, 농축 온도 등)은 어느 규정에서 확인할 수 있나요?

A ‘표준탕액’은 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제2조(정의) 제21호에 따라 “한약서의 조제방법에 따라 전통적인 추출방법(무압력 방법)으로 전탕(煎湯)한 것이거나 한약서에 별도의 추출방법이 없는 경우 약탕기에 한약 총량의 10배량의 물을 넣고 80~100 ℃에서 일정시간(2~3시간) 추출액량이 1/2이 되도록 전탕하여 여과한 것”을 말합니다.

Q88. (제조방법: 추출용매) 원료의약품(추출물) 제조 시 추출용매는 물이나, 미생물 제거의 목적으로 최종 건조단계에서 에탄올과 함께 열처리하는 공정이 있습니다. 이때 사용되는 에탄올이 추출용매로 분류되나요?

A 원료의약품(추출물) 제조 시 추출용매는 추출물을 제조하는 추출공정에 사용되는 용매로, 건조공정 시 미생물 제거의 목적으로 사용되는 에탄올은 추출용매로 분류되지 않습니다.

Q89. (제조방법: 추출용매) 추출용매로 기허가 에탄올(KP)에서 주정으로 변경시 변경신고 또는 변경보고가 필요한가요?

A 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제8조제2호가목7)나)에 따라 원료의약품 제조 시 추출용매로써 주정을 사용할 수 있습니다.

기허가(신고)된 추출용매 에탄올(KP)에서 주정으로 변경 시에는 변경허가(신고) 되어야 하며, 추출용매 중 에탄올의 비율(%)은 변경 전·후 동일해야 합니다.

Q90. (제조방법: 추출용매 규격) 한약(생약)추출물 중 추출용매로 사용되는 물은 정제수만을 사용해야 하는지 또는 상수도 사용이 가능한가요?

A 추출용매로 사용되는 물은 「대한민국약전」(식약처 고시) 의약품각조 제2부에 수재된 “정제수” 또는 “상수”의 규격과 동등 이상의 규격인 경우 사용이 가능합니다.

Q91. (제조방법: 추출용매 변경) 유럽에서 완제의약품을 수입하고 있으며, 해당 제품은 생약을 60 % 에탄올 용액으로 추출한 건조엑스를 주성분으로 사용합니다. 허가 시에는 Purified water(EP)와 에탄올을 사용하여 60% 에탄올 용액을 제조하였으나, Purified water 대신에 'Water for preparations of extracts (EP 규격)'을 사용하여도 되나요?

A 「대한민국약전」(식약처 고시) 의약품각조 제2부에 수재된 “정제수” 또는 “상수”의 규격과 동등 이상의 규격인 경우 사용이 가능하며, 제조방법 중 추출용매의 규격이 변경되는 경우 변경 허가를 받은 후 제조하시기 바랍니다.

Q92. (제조방법: 동물유래성분) 동물유래성분을 함유한 경우 어떤 자료를 제출하여야 하나요?

A 동물유래성분을 포함한 경우 「한약(생약)제제의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제14조제2항제4호에 따라 기원동물 및 사용부위를 기재하여 제출하며, 반추동물 유래성분의 경우는 전염성해면상뇌증(TSE) 감염을 방지하기 위한 원료선택 또는 처리방법 등에 대하여도 추가로 기재하여야 하며,

동물유래성분을 함유한 원료의약품의 경우에는 동 규정 제14조제3항에 따른 자료를 제출해야 합니다.

Q93. (제조방법: 바이러스 불활화공정) 동물유래의약품의 제조방법 중 ‘바이러스 불활화 공정’은 어떻게 하나요?

A 바이러스 불활화공정은 ‘동물유래 의약품 바이러스 안전성 가이드라인(민원인 안내서)’에 따라 동물유래 바이러스 클리어런스 공정을 설정한 후 검증자료를 제출하시면 됩니다.

Q94. (바이러스 불활화) 동물유래성분을 함유한 원료의약품을 수입할 때, 바이러스 불활화에 대한 자료가 없으면 국내 시험기관을 통해 시험 후 자료를 제출해도 될까요?

A 바이러스 불활화공정은 ‘동물유래 의약품 바이러스 안전성 가이드라인(민원인 안내서)’에 따라 실제 정확한 제조공정에 대한 내용을 반영하여 동물유래 바이러스 클리어런스 공정을 설정한 후 검증자료를 제출하여야 합니다. 만일, 국내 시험기관이 GLP 인증기관 또는 ‘동물유래 의약품 바이러스 안전성 가이드라인(민원인 안내서)’의 제출자료 요건을 충분히 수행(제조공정 축소를 담당하는 생산 작업자와 바이러스에 관한 전문 지식을 갖춘 시험자 참여)할 수 있다면 바이러스 불활화 공정에 관한 자료 제출이 가능합니다.

Q95. (바이러스 불활화) 동물유래성분을 함유한 원료의약품을 개발하여 바이러스 불활화 연구를 진행하였습니다. 검증된 제조공정에서 바이러스 불활화를 위한 2가지 공정의 순서가 변경되는 경우, 바이러스 불활화 연구를 추가로 진행해야 하나요?

A 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제14조제3항제3호에 따라 동물유래성분을 함유한 원료의약품의 경우에는 바이러스 불활화 공정에 관한 자료를 제출하여야 하며, 이는 제조공정에 도입한 바이러스 클리어런스 공정이 바이러스를 효과적으로 제거 또는 불활화하도록 설계가 되었는지를 실험적으로 입증해야 함을 의미합니다. 따라서 바이러스 불활화 공정에 관한 자료는 최종 확립된 제조공정에 대하여 검증한 자료이어야 합니다.

기 검증된 제조공정에서 바이러스 불활화를 위한 2가지 공정의 순서가 변경되는 경우 해당 변경사항이 바이러스 불활화에 미치는 영향 및 제조공정 변경 인정여부에 대한 검토가 필요합니다.

Q96. (바이러스 불활화) 바이러스 불활화 검증 진행 시 바이러스 선정 기준 등 유의해야 할 사항이 있는지요?

A 「원료의약품 등록에 관한 규정」 제4조제4호가목에 따라 동물에서 유래하는 원료의약품은 바이러스 불활화 공정에 관한 자료를 첨부하여야 하며, 인수공통 감염 바이러스의 예시, 바이러스 불활화 공정 검증 시 고려사항 등은 ‘동물유래 의약품 바이러스 안전성 가이드라인(민원인 안내서)’을 참고하시기 바랍니다.

* 참고: 식약처 누리집(www.mfds.go.kr) > 법령/자료 > 법령정보 > 공무원지침서/민원인안내서

Q97. (원료의약품 첨가제) 개발하고자 하는 제품에 보존제를 추가하여 제품 안정성을 높이하고자 합니다. 첨가제 사용량을 어떻게 정해야 하나요?

A 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제12조제5항제3호에 따라 보존제의 종류 및 함량은 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시)[별표 8]의 의약품용 보존제 및 그 사용범위에 맞게 사용량을 정하시면 됩니다.

또한, 이미 알려져 있으나 지정되지 않은 성분을 보존제로 사용하고자 하는 경우 명확한 사용 근거와 객관적인 물리화학적 근거자료(보존력 시험자료 포함), 필요한 경우 비교시험자료를 첨부하여 배합 사유 및 사용량에 대한 타당성이 인정되어야 합니다.

Q98. (제형구분) ‘틴크제’와 ‘유동엑스제’의 차이점이 무엇인가요?

A 「대한민국약전」(식약처 고시) 제제총칙에서 정한 바와 같이 “틴크제는 일반적으로 생약을 에탄올과 정제수의 혼합액으로 침출하여 만든 액상의 제제”이며, “유동엑스제는 생약의 침출액으로 보통 그 1 mL 중에 생약 1 g 중의 가용성 성분을 함유하도록 만든 액상의 제제”를 말합니다. 따라서 ‘틴크제’와 ‘유동엑스제’는 한약(생약)추출물로서 해당 생약, 침출용매, 침출방법 등에 따라 시험항목이 다를 수 있습니다.

Q99. (주성분의 범위) 한약(생약) 에탄올 추출물이 점도가 너무 심하여 사용 편의성이 떨어져 유당수화물을 단순 혼합하여 분말화하고자 합니다. 이 경우 유당수화물을 혼합하여 분말화한 원료까지 원료의약품인지, 아니면 단순히 에탄올로 추출된 상태만 원료의약품인가요?

A 주성분의 특성상 제조과정 중에 불가피하게 안정화제 등의 목적으로 첨가제를 추가하여 제조된 한약(생약)추출물은 주성분 제조 시 제조공정상의 기술로 인정하여 원료약품의 분량에 첨가제를 포함하는 주성분으로 기재할 수 있습니다.

[예: 주성분 : ○○50%에탄올연조엑스(5~6→1)·유당혼합물(2:1)]

Q100. (주성분 명칭) 한약(생약)추출물의 원료 균질화를 위해 부형제를 1:1의 비율로 섞어 사용시 원료명을 어떻게 표기 하나요?

A 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제12조4항1호에 따라 원료생약의 명칭, 추출액의 종류, 수득률, 부형제명 및 혼합비율 순으로 표기하시면 됩니다.

[예시 : ○○○95%에탄올건조엑스(8~10→1)·미결정셀룰로오스혼합물(1:1)]

Q101. (부형제 변경) CTD 제출대상 완제의약품(경구용액제 및 연조엑스제)의 부형제를 변경 또는 추가하는 경우 안정성시험 자료 요건은?

A CTD 제출대상 완제의약품으로 첨가제 변경에 따라 완제의약품(경구용 고형제제 제외)의 조성 변경이 발생한 경우, 완제의약품 최소 2배치(파일럿 배치 이상)에 대한 장기 및 가속 안정성 시험 최소 3개월 자료 또는 변경하고자 하는 제제의 생산규모 배치에 대한 안정성 시험 계획서 및 이행서약서를 제출해야 합니다.

* 참고: ‘한약(생약)제제 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인(민원인 안내서)’

Q102. (부형제 변경) 경구용 액제인 한약(생약)제제의 첨가제 중 교미제를 변경할 경우 어떤 자료를 제출해야 하나요?

A 가. 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시)에 따라 첨가제 변경 사유, 변경 내용(첨가제의 종류, 규격, 분량) 및 적절성(사용례, 분량근거 등)에 관한 자료를 제출하여 변경허가를 받아야 합니다.

나. 만일, 성상 중 맛 등이 변경되는 경우 이에 대한 변경허가도 필요하며, 국내 사용례가 없는 새로운 첨가제로서 동 규정 제24조(안전성·유효성 심사대상)제2항제1호에 해당하는 경우에는 안전성·유효성 자료를 제출해야 합니다.

Q103. (부형제 변경) 「대한민국약전외한약(생약)규격집」에 수재된 ‘포도엽건조엑스’의 제법에는 포도엽추출물의 보조제로 아라비아고무가 적량 첨가됩니다. 이때, 추출용매(물)는 동일하나, 아라비아고무를 첨가하지 않고 부형제인 말토덱스트린을 적량 첨가한 원료의약품의 경우 기허가와 동일한 원료의약품으로 인정 가능할까요?

A 「대한민국약전외한약(생약)규격집」(식약처 고시)에 수재된 ‘포도엽건조엑스’의 제법에는 보체(부형제)로 아카시아고무(아라비아고무)를 첨가하도록 하고 있으므로 아카시아고무 이외의 부형제를 사용하는 것은 해당 규격으로 인정하기 어렵습니다.

Q104. (부형제 규격 인정 범위) 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 제12조제3항 제2호바목에 따라 "식품첨가물 규격(이하, 식첨)을 사용할 수 있는 첨가제(착향제 등)는 "식첨" 으로 한다고 표기되어 있는데. "착색제"도 식첨 규격으로 사용가능한가요?

A 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제12조제3항에 따라 "착색제"는 식품첨가물 규격을 사용할 수 없습니다. 다만, 식품첨가물 규격을 준용하여 해당 착색제를 '별규'로 신청할 경우, 첨가제로서 사용 가능 여부를 검토할 수 있습니다.

Q105. (주성분 제조원 추가 및 자사기준) 주성분 제조원을 변경시 새로 추가하고자 하는 제조원의 시험방법이 현행 시험방법과 다소 차이가 있으나, 시험결과는 차이가 나지 않을 것 같습니다. 이 경우 기시 변경신청을 해야 하나요? 아니면 제조원 변경만 진행해도 되나요?

A 주성분 제조원을 변경하고자 하는 경우, 신규 주성분 제조원은 기존 주성분 제조원의 제조방법 및 기준규격과 동일해야 합니다.
추가로, 주성분의 기준 및 시험방법을 변경할 경우, 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반정보 중 '21. 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인'에 따른 밸리데이션 자료를 추가로 제출해야 합니다.

Q106. (시험결과 판정 및 허용오차범위) 카드뮴 허용기준이 0.3 mg/kg 이하인데 0.35 mg/kg이 나왔다면 부적합 판정을 해야 하나요?

A 「대한민국약전」(식약처 고시) 통칙 26에 따라 의약품을 시험할 때 n 자리의 수치를 얻으려면 보통 (n+1) 자리까지 수치를 구하고 (n+1) 자리의 수치를 반올림합니다.
「대한민국약전」 일반시험법 생약시험법 중 순도시험에서 식물성 생약의 카드뮴 기준은 "0.3 ppm 이하"이므로 소수점 둘째자리까지 수치를 얻고, 소수점 둘째자리에서 반올림하여 적부를 판정합니다. 예를 들어 카드뮴 측정값이 0.35 ppm인 경우 소수점 둘째자리의 수 "5"를 반올림하면 0.4 ppm이 되어 기준을 초과하므로 부적합 판정을 해야 합니다.

Q107. (성분프로파일) 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시)에 따르면 한약(생약)제제의 경우 성분프로파일 자료를 제출해야 합니다. 어떤 자료를 제출하면 되나요?

A 한약(생약)제제의 성분프로파일 관련 자료는 '한약(생약)제제의 성분프로파일 설정 가이드라인 (민원인 안내서)'의 [참고 2] '성분프로파일 자료 제출 범위'에 따라 제출해주시기 바랍니다.

Q108. (성분프로파일 제외대상) 「한약(생약)제제의 성분프로파일 설정 가이드라인」에 따르면 ‘충분한 수의 지표성분(Analytical marker)에 대하여 함량기준을 설정하여 관리하고 있다면 따로 성분프로파일을 설정하지 않을 수 있다’로 안내하고 있는데 어떤 성분들이 해당되나요?

A 위와 같은 사유로 성분프로파일을 설정하지 않을 수 있는 성분은 ‘밀크시슬열매건조엑스’, ‘빌베리건조엑스’, ‘센텔라정량추출물’ 및 ‘오메가3 에틸에스테르90’ 등이 있습니다.

Q109. (성분프로파일 제외대상) 미세정제플라보노이드분획물은 디오스민과 이외의 플라보노이드 분획물로 이루어져 있고, 각각 규격을 설정하여 관리하고 있는데요. 이때, 미세정제 플라보노이드가 성분프로파일 적용대상 제외에 해당이 되나요?

A ‘미세정제플라보노이드분획물’은 디오스민과 플라보노이드 분획물로 구성되고 이들 지표성분을 함량기준으로 설정하여 관리할 경우, 충분한 수의 지표성분에 대하여 함량기준을 설정하여 관리하므로 성분프로파일 자료는 제출하지 않을 수 있을 것으로 사료됩니다.

Q110. (성분프로파일 피크선정 고려사항) 성분프로파일을 구성하는 피크 선택 시 고려사항은 어떻게 되나요?

A 성분프로파일을 구성하는 피크 선택 시 고려사항은 ‘한약(생약)제제의 성분프로파일 설정 가이드라인(민원인 안내서)’의 4. 성분프로파일 설정에서 확인할 수 있습니다.

추가로 동등상관계수를 통한 동등대상 시료 간 평가 시 과도하게 큰 피크로 인한 영향을 최소화하기 위해 선정한 각 피크가 전체 피크면적의 30 %를 초과하지 않을 것을 권장합니다.

Q111. (성분프로파일) 성분프로파일 설정을 위한 피크 선정 방법에서 확보한 크로마토그램의 주요피크 중 하나가 전체 피크면적 대비 30 % 이상이고, 해당 피크를 제외할 경우 선정 피크 면적의 합이 전체 피크면적 합의 50 % 미만이 됩니다. 이런 경우 피크선정을 어떻게 해야 하나요?

A 성분프로파일 설정 시 검출기 종류, UV파장, 이동상 조건 등 다양한 분석조건을 적용하여 주성분의 화학적 특성을 잘 반영할 수 있는 분석법을 확립하고, ‘한약(생약)제제의 성분프로파일 설정 가이드라인(민원인 안내서)’의 고려사항을 충족하는 분석방법의 설정을 권고합니다. 다만, 부득이하게 특정 성분의 피크 면적이 과도하게 큰 경우 이에 대한 타당한 사유 및 근거자료 제출이 필요하며, 해당 성분이 함량기준으로 따로 관리되는 성분인 경우에는 성분프로파일 설정 시 해당 피크를 제외할 수 있습니다.

Q112. (성분프로파일 설정 대상) 여러 단미엑스를 주성분으로 혼합한 단미엑스혼합제와 여러 원생약을 혼합하여 추출한 하나의 추출물을 주성분으로 하는 생약제제는 각각 어떤 성분을 대상으로 성분프로파일을 설정해야 하나요?

A 한약(생약)제제의 성분프로파일은 각 추출한 주성분을 대상으로 합니다. 예를 들어 ‘갈근탕혼합단미엑스산’의 경우 ‘갈근엑스산’, ‘마황엑스산’, ‘작약엑스산’ 등 7가지 주성분에 대해 각각 성분프로파일을 설정해야 합니다.

Q113. (표준성분프로파일 관리) 표준성분프로파일이 설정되어 있으며, 추가로 모은 성분프로파일을 포함하여 표준성분프로파일을 재설정하고자 합니다. 추가로 모은 성분프로파일은 표준성분프로파일과 동등상관계수는 0.9 이상으로 적합하였으나, 피크들의 면적은 표준시료와 상대표준편차(RSD) 25 % 이내를 만족하지 않습니다. 이 경우 표준성분프로파일 재설정이 불가능한가요?

A 표준시료 간 특정 피크의 RSD 가 25 % 이내에 들지 않는 경우, ‘한약(생약)제제의 성분프로파일 설정 가이드라인(민원인 안내서)’ 중 피크 선택 시 고려사항에서 권고하는 범위 내에서 그 피크를 제외하고 표준성분프로파일을 재설정할 수 있습니다.

Q114. (성분프로파일 유사도 평가) 주성분의 특정 제조번호에서 표준성분프로파일 대비 동등상관계수 0.9 이하의 결과가 나온 경우, 부적합한 제품으로 판정되어 출하가 불가능 한 것인지, 기준일탈 처리가 되어야 하는 것인지 또한 기준일탈이라면 재처리되어야 하는 것인지 궁금합니다.

A 동등상관계수를 통한 시료의 성분프로파일 평가는 품질의 적부를 판정하는 기준은 아니므로 0.900 미만이라도 부적합한 제품으로 판정되지 않습니다.

참고로, 품목허가 후 성분프로파일의 활용을 통한 사후관리는 관리기준, 주기 및 사후조치 등 자체 설정한 기준서(SOP)에 따라 조치해야 합니다.

Q115. (성분프로파일 평가) 표준성분프로파일과 동등 대상 시료간의 동등 평가 시 꼭 피크의 면적으로 동등상관계수를 비교하여야 하나요?

A ‘한약(생약)제제의 성분프로파일 설정 가이드라인(민원인 안내서)’에는 표준성분프로파일과 동등 대상 시료의 피크면적을 활용하여 유사성을 평가할 수 있는 방법에 대한 예시가 제시되어 있는 것으로, 각 제조사의 상황별 최적화된 방법(상대 유지시간 및 상대 피크면적 등)을 선택하여 표준성분프로파일과 동등 대상 시료의 유사성 평가를 진행할 수 있습니다.

Q116. (성분프로파일 평가 및 벤조피렌 자료 제출) 완제의약품 제조소를 위탁생산에서 자사생산으로 전환하는 허가(신고) 변경 시 벤조피렌에 대한 안전성에 관한 자료와 성분프로파일 자료를 제출해야 하나요?

A 품목허가(신고) 변경 시 벤조피렌에 대한 안전성에 관한 자료 및 성분프로파일은 ‘벤조피렌 저감화 공정’이 추가되는 제조방법 변경이 아닌 경우 별도 자료 제출 및 심사 없이 제조사 자체적으로 관리해야 합니다.

Q117. (벤조피렌시험법 밸리데이션) 완제의약품에 대한 벤조피렌 시험방법으로 「대한민국약전」 일반시험법, 생약시험법 벤조피렌 시험법을 사용할 경우 밸리데이션 자료를 제출하지 않아도 되나요?

A 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반시험법, 생약시험법의 벤조피렌 시험법은 원생약(숙지황 및 지황)에 적용하는 시험법이므로, 이를 참고하여 한약(생약)제제에 적용할 수 있으나, 해당 매질에 적합한 시험방법을 개발하여 ‘21. 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인’에 따라 검증한 자료를 제출해야 합니다.

Q118. (벤조피렌 노출안전역 평가) 한약(생약)제제 품목 허가 시 제출자료 중 벤조피렌에 관한 자료에서 노출안전역(MOE) 계산은 어떻게 하나요?

A 노출안전역(Margin of Exposure, MOE)은 NOAEL, BMD 등과 같이 독성이 관찰되지 않는 기준값을 인체노출량으로 나눈 값으로서, 벤조피렌 노출안전역(MOE) 평가는 완제의약품의 1일 최대복용량을 반영하여 아래의 예시와 같이 계산하시기 바랍니다.

<벤조피렌 노출안전역(MOE) 평가>

○ (예시) 벤조피렌 MOE 평가 (식약처)

- 1회 복용 완제의약품의 양이 300 mg(1일 3회) 완제품인 경우, 1일 최대 복용량은 900 mg
- 3로트결과 중 벤조피렌 최대검출량 : 4.2 ng/g
- 1일 최대복용량 기준(완제품) 벤조피렌 일일 인체노출량
: 0.9 g(1일 최대복용량) x 4.2 ng/g = 3.78 ng
- 노출안전역(MOE) = $BMDL_{10}^*$ / 일일 인체노출량
= $4.2 \times 10^6 \text{ ng} / 3.78 \text{ ng} = 1.1 \times 10^6$

* 체중 60 kg인 성인에서의 $BMDL_{10} = 4.2 \text{ mg/day}$

※ $BMDL_{10}$: 0.07 mg/kg/day (식약처 인체노출안전기준, '19)

Q119. (벤조피렌시험법) 대한민국약전 일반시험법 생약시험법 중 벤조피렌시험법에 따라 벤조피렌시험을 수행하고자 합니다. 벤조피렌의 허용기준 설정은 어떻게 해야하나요?

A 벤조피렌에 대한 관리기준은 ‘한약(생약)제제 벤조피렌 안전성 평가 및 자료작성 방법(민원인 안내서)’에 따라 벤조피렌의 BMDL₁₀(10 % Benchmark Dose Level, 0.07 mg/kg/day)을 일일 인체 노출량(1일 최대복용량 × 벤조피렌 오염도)으로 나눈 노출안전역(Margin of Exposure, MOE)을 기준으로 10⁶ 이상이면 허가조건 없이 완제의약품 품목허가(신고) 가능합니다. 참고로, 노출안전역(MOE) 10⁶에 해당하는 ‘의약품 중 벤조피렌의 양(ng/g)’를 계산하는 식은 아래와 같습니다.

$$\text{벤조피렌 기준(ng/g)} = \frac{4.2 \times 10^6}{1\text{일 최대복용량(g)} \times (1 \times 10^6)}$$

Q120. (벤조피렌시험법) 위탁제조에서 자사제조로 전환할 때, 벤조피렌자료를 제출해야 하나요?

A ‘벤조피렌에 대한 안전성에 관한 자료’는 2016.10.10. 이후 신청된 완제의약품의 품목허가(신고) 제출자료로서, 자사에서 관리를 해야 하는 부분으로 제조방법의 변경이 없는 변경허가(신고) 시에는 별도로 제출하지 않습니다.

「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제8조제2호에 따른 ‘잔류·오염물질(벤조피렌)에 대한 안전성에 관한 자료’의 제출 대상은 ① 신규 허가(신고) 완제의약품, ② 신규 등록 원료의약품(DMF), ③ ‘벤조피렌 저장화 관리대상’인 원료의약품으로 변경하고자 하는 완제의약품이므로 이외의 변경 허가 시에는 ‘벤조피렌에 대한 안전성에 관한 자료’ 제출 대상이 아닙니다.

* 참고: ‘한약(생약)제제 벤조피렌 안전성 평가 및 자료작성 방법(민원인 안내서)’

Q121. (벤조피렌 자료제출) 제네릭의약품 품목허가 신청시, 완제의약품의 벤조피렌 관련자료 범위가 어떻게 되나요?

A 벤조피렌에 대한 안전성 자료는 완제품의 벤조피렌 시험성적에 관한 자료(시험법 밸리데이션 자료 포함), 노출안전역(MOE) 평가자료가 제출되어야 하며, 노출안전역(MOE) 평가 시 10⁴ ~10⁶ 일 경우 벤조피렌 생성원인에 대한 고찰 및 관리 방안을 추가로 제출하여야 합니다.

참고로 ‘한약(생약)제제 벤조피렌 안전성 평가 및 자료작성 방법(민원인 안내서)’에 따라 제네릭의약품 품목허가(신고) 또는 변경 시 완제의약품의 벤조피렌 시험성적에 관한 자료로 1로트의 시험성적서를 제출할 수 있으나, 나머지 2로트 벤조피렌 시험에 관한 이행계획서를 제출해야 합니다. 다만, DMF 등록대상 원료의약품의 벤조피렌 시험결과를 이용하여 완제의약품의 벤조피렌 안전성을 평가하고자 하는 경우에는, 완제의약품의 1일 최대복용량을 반영한 노출안전역(MOE) 평가 계산 자료를 제출하면 됩니다.

Q122. (벤조피렌 자료) 원료의약품의 벤조피렌 시험을 원료제조사에서 실시하였을 경우, 완제의약품의 벤조피렌 시험 기준을 (MOE) 복용량을 참고하여 원료제조원의 시험자료로 갈음할 수 있나요?

A 완제의약품의 시험결과로 노출안전역을 평가하는 것이 원칙이며, 다만 원료제조원의 주성분 원료의약품 벤조피렌 시험결과와 완제의약품의 1일 최대복용량을 근거로 한 노출안전역 평가 자료로 갈음할 수 있습니다.

Q123. (벤조피렌 자료) 2016년 이전에 허가된 원료의약품을 사용하여 완제의약품을 제조하였을 경우, 완제의약품 3로트에 대한 벤조피렌에 대한 안정성시험(밸리데이션 및 MOE 평가)을 진행하여 허가 시 제출하면 되나요?

A 완제의약품의 시험결과로 노출안전역을 평가하는 것이 원칙이므로, 완제의약품 3개 로트에 대한 벤조피렌에 대한 안전성자료(시험법 밸리데이션 및 노출안전역 평가)를 품목허가 신청 시 제출하면 됩니다.

Q124. (벤조피렌 자료) 원료의약품 품목신고 시, 벤조피렌 안전성 시험자료를 반드시 준비 및 제출을 해야 하나요?

A 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제8조제2호에 따른 ‘잔류·오염 물질(벤조피렌)에 대한 안전성에 관한 자료’의 제출 대상은 ① 신규 허가(신고) 완제의약품, ② 신규 등록 원료의약품(DMF), ③ ‘벤조피렌 저감화 관리대상’인 원료의약품으로 변경하고자 하는 완제의약품 이므로, 문의하신 원료의약품 신고 품목의 경우 ‘벤조피렌에 대한 안전성에 관한 자료’ 제출 대상이 아닙니다.

Q125. (벤조피렌 자료) 주성분 제조원 변경과 함께 완제의약품의 기준 및 시험방법이 변경되면 벤조피렌 자료 제출 대상인가요?

A 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제8조제2호에 따른 ‘잔류·오염물질 (벤조피렌)에 대한 안전성에 관한 자료’는 ① 신규 허가(신고) 완제의약품, ② 신규 등록 원료 의약품(DMF), ③ ‘벤조피렌 저감화 관리대상’인 원료의약품으로 변경하고자 하는 완제의약품에 대하여 검토하고 있습니다.

품목허가(신고) 후에는 자사에서 관리하면 되고, 완제의약품 변경 허가 시에는 ‘벤조피렌에 대한 안전성에 관한 자료’는 제출하지 않아도 됩니다.

Q126. (벤조피렌 시험법) 완제의약품에 대한 벤조피렌 시험법 설정 중, QuEChERS법을 확인하였습니다. 일반적으로 식품의 잔류농약 시험에 주로 사용되는 QuEChERS법을 벤조피렌 시험법에 적용이 가능한가요?

A 한약(생약)제제의 벤조피렌 시험 시에 시험법 밸리데이션을 완료하고 QuEChERS 법을 적용하여 시험할 수 있습니다.

품목 허가(신고)를 위해 잔류·오염물질(벤조피렌 등)에 대한 안전성에 관한 자료 제출할 때는, 「대한민국약전」 일반정보 중 ‘21. 의약품 등 시험방법 밸리데이션 가이드라인’에 따른 정확성, 정밀성, 특이성, 정량한계, 직선성, 범위 등의 시험법 밸리데이션 자료를 함께 제출해야 합니다.

Q127. (원료의약품 출발물질) 현재 DMF에 등록되어있는 원료의약품(옥수수불검화정량추출물)의 출발물질은 옥수수유 Fots와 옥수수유 Wax이며, 같은 공급업체로부터 공급됩니다. 출발물질로 옥수수유 Fots없이 옥수수유 Wax만 사용하여 원료의약품을 제조해도 되나요?

A 출발물질 Wax가 「대한민국약전의한약(생약)규격집」(식약처 고시) ‘옥수수불검화정량추출물’의 제법 및 기원에 정의된 기원(Zea Mays L.) 및 제조방법(압착하여 얻은 지방)에 해당함이 제출자료로써 확인되면 출발물질로 설정이 가능합니다.

한약(생약)제제 출발물질 변경에 따른 원료의약품 제조방법의 변동이 안전성·유효성, 품질에 영향을 미치지 않음을 확인할 수 있는 자료가 제출되어야 합니다.

Q128. (원료의약품 변경등록) 가. 원료의약품의 보관온도를 변경하고자 할 때, 안정성 시험조건을 어떻게 설정해야 하나요?

나. 사용기간을 3년으로 연장하고자 할 때, 어떤 안정성 자료를 제출해야 할까요?

A 가. 변경하고자 하는 보관온도가 기존 안정성 시험조건 범위 내에 포함되는 경우 별도의 안정성 시험조건 변경은 필요하지 않습니다.

다만, 기존 안정성 시험조건 범위 내에 포함되지 않는 보관온도로 변경하는 경우에는 설정한 온도에서 안정성 시험을 수행하시면 됩니다.

나. 시험기간은 제5조(사용기간등 설정기준) 제1항에 따라 실제 수행한 장기보존시험기간 이내로 사용기간 등을 정하므로, 사용기간을 3년으로 하고자 하면 설정한 저장방법의 보관 조건에서 수행한 3년 이상의 장기보존시험이 필요합니다.

Q129. (원료의약품 설정) 동식물 유래 원생약을 원료의약품 제조 시 출발물질로 사용할 경우 원생약에 대한 안정성 시험 및 사용기간 설정이 필요한가요?

A 원료의약품의 출발물질로 사용하는 동식물 유래 원생약에 대하여 안정성 시험을 통한 사용기간 설정은 요구되지 않습니다.

다만, 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제12조(원료약품 및 그 분량) 제3항 및 제34조(원료의약품의 기준 및 시험방법 작성요령)에 따른 원생약 규격 설정 시 원생약의 변질 등을 확인할 수 있는 기준 및 시험방법(예, 성상, 순도시험 등)을 반영해야 합니다.

Q130. (원료의약품 관리 기준) 에센셜 오일류를 활용한 외용제 의약품 개발 시 원재료를 꽃잎으로부터 추출하는 경우 원재료(원료약품)부터 의약품 기준으로 관리해야하나요? 아니면 원료의약품인 오일류를 의약품 기준으로 관리해야 하나요?

A 꽃잎 등 식물을 원생약으로 하여 추출한 원료의약품의 경우 품질관리는 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제14조제3항 및 제2항제2호에 따라 원생약(원재료) 및 원료의약품(추출물-오일류 포함) 모두 의약품 규격을 설정하여 관리해야 합니다.

Q131. (공정서 수재 품목의 제조방법 변경) 「대한민국약전의한약(생약)규격집」 수재품목의 제조 공정 변경(전 : 추출 / 후 : 추출 -> 농축 -> 희석) 시 변경 전, 후 품목을 생규에 수재된 품목과 동등규격으로 인정가능하나요?

A 완제의약품 1회량 중 원생약의 함유량 및 추출방법(추출용매, 온도, 시간)이 「대한민국약전의한약(생약)규격집(이하 '생규')」(식약처 고시)에 수재 품목의 제법과 동일한 경우 농축공정을 포함한 제조방법을 인정할 수 있습니다.

근거자료로 원생약의 사용량 및 농축액의 수율 등 사항을 포함한 제조기록서 및 생규에 적합한 완제의약품 시험성적서를 제출해야 합니다.

Q132. (순도시험) 1. 생약추출물의 경우 지표성분 외에도 많은 성분들이 있는데 유연물질 시험을 진행해야 하나요? DMF에는 순도시험으로 잔류용매시험과 중금속에 대한 시험항목만 있습니다. DMF에 따라 근거하여 잔류용매와 중금속 부분만 시험하면 되는 건가요?
2. 유연물질을 설정하지 않을 경우에는 어떤 자료가 필요한가요? 관련 규정은 어떻게 되나요?

A 한약(생약)제제 주성분 원료의약품의 DMF 시험항목 상 설정된 유연물질이 없는 경우, 일반적으로 주성분과 관련하여 완제의약품에 대한 유연물질 시험설정 및 관련 자료 제출이 별도 요구되지 않습니다.

다만, 생약만을 주성분으로 하는 제제의 경우 완제의약품의 순도시험에 「대한민국약전」(식약처 고시) 생약시험법 순도시험 나. 중금속 동등 이상으로 설정하고, 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제8조제2호제거목8)에 따른 벤조피렌에 대한 안전성에 관한 자료를 제출하여야 합니다.

Q133. (기준 및 시험방법 규격 설정) 한약(생약)제제로써 완제의약품 허가사항의 기시험법을 공정서 규격(USP)으로 설정하고 있으며, 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 제33조(의약품규격기준의 설정)에 따라 '기타 품질관리'에 필요한 시험을 「대한민국약전」으로 실시하고 있습니다. 허가사항의 기시험에 대해 '기타 품질관리'에 필요한 시험을 USP + KP 규격에 따라 '별규'로 변경해야 하나요? 아니면 'USP + 자체관리'하여 공정서(USP)로 유지해도 되나요?

A 공정서에 수재된 품목으로서 품목허가(신고)된 품목의 기준 및 시험방법에 KP 시험항목을 추가하여 자사에서 관리하는 품목의 경우, 반드시 별규로 변경해야 하는 것은 아닙니다.

다만, 품목허가(신고) 심사 시 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반시험법 생약시험법에서 정한 한약(생약)제제의 중금속 또는 미생물한도시험 기준에 대해 동등 이상으로 관리됨에 대한 근거 자료 미제출 등 필요한 경우 별규로 설정하도록 보완요청 될 수는 있습니다.

- Q134. (한약서 수재 처방) 1. 한약서 처방을 제제화할 때 출판사마다 해석의 차이가 있는 경우 원약분량, 용법용량을 어떻게 설정하여야 하나요?
2. 한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정 ㉠유의사항 2. 한약제제의 주성분 및 함량 검토기준 ㉡도량형 등 환산 기준에 명시되어 있지 않은 ‘쪽, 개’ 같은 경우에는 구체적으로 몇 g으로 용량을 설정해야 하나요?
3. 삼향산의 용법용량은 동의보감 상 ‘1첩으로 하여 달여 먹는다.’ 라고 명시되어 있는데 이에 따라 한약서에 나와 있는 원약분량 배합 비율을 1회 용량으로 설정하여야 하나요? 1일 용량으로 설정 해야 하나요?

A 가. 한약서 처방을 근거로 개발하는 품목의 원료약품의 종류 및 분량은 해당 한약서 원문의 처방 구성 및 용량에 따라 설정해야 합니다.

나. 한약서에 기재된 도량형 등의 환산 기준은 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) [별표 1] 한약(생약)제제의 제출자료 ‘유의사항 2. 한약제제의 주성분 및 함량 검토기준’에서 정한 ‘도량형 등 환산기준’을 따르면 되며 동 고시에서 정하고 있지 않은 경우에는 실측하여 평균값으로 산출하시면 됩니다.

다. 한약서 처방을 근거로 하는 품목의 주성분 분량은 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) [별표 1] 한약(생약)제제의 제출자료 ‘유의사항 2. 한약제제의 주성분 및 함량 검토기준’에 따라 아래와 같이 산출할 수 있습니다.

- 근거가 되는 한약서의 처방에 용법·용량이 명확히 기재된 경우에는 기재된 바에 따라 환산합니다.
- 한약서의 처방에 용법·용량이 불명확하거나 따로 근거가 없을 때에는 액상으로 복용하는 경우 처방된 양을 1일량으로 봅니다.

라. 참고로, 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제3조(품목허가 신청 및 신고) 제5항에 한약서 처방내용 중 처방량, 적응증, 복용법, 제조방법 등이 모호하거나 일부 항목이 미수재 된 경우에는 유사처방을 적용하여 근거자료가 타당한 경우 허가하도록 규정하고 있으므로,

- 한약서의 내용 중 모호한 부분이 있는 경우, 동일한 처방이 수재된 다른 한약서의 처방 내용을 참고할 수 있습니다.

안전성·유효성 심사

제2장 안전성 유효성 심사

Q135. (안전성·유효성 심사 대상) 안전성·유효성 심사 대상과 심사제외 대상이 되는 한약(생약)제제는 무엇인가요?

- A** 가. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제4조제1항제1호, 제9조 및 「한약(생약)제제 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제24조에 따른 안전성·유효성 심사는 품목허가 또는 품목변경허가를 받거나 품목신고 또는 품목변경신고를 하는 의약품을 대상으로 하나, 심사 대상 제외되는 품목은 아래와 같습니다.
- 이미 품목허가·신고된 바 있는 품목과 유효성분의 종류, 규격 및 분량(액상제제의 경우 농도), 제형, 효능·효과, 용법·용량이 동일한 품목
 - 「대한민국약전」(식약처 고시), 공정서 및 식품의약품안전처장이 따로 기준 및 시험방법을 고시한 품목. 다만, 공정서에 수재된 경우 해당국 정부의 공식 홈페이지 등을 통해 사용현황을 확인할 수 있는 경우에 한한다.
 - 신약을 제외한 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 품목
 - 가. 「의약품 분류 기준에 관한 규정」(식약처 고시)에 따른 일반의약품에 해당하는 품목으로서 공정서의 해당국가에서 일반의약품으로 판매되고 있음이 해당국가에서 발급한 제조 및 판매증명서로 확인되는 품목
 - 나. 「의약품 분류 기준에 관한 규정」(식약처 고시)에 따른 전문의약품에 해당되는 품목으로서 「의약품 표준제조기준」에 적합한 품목
 - 다. 「의약품 분류 기준에 관한 규정」(식약처 고시)에 따른 전문의약품에 해당되는 품목으로서 공정서의 해당국가의 규제기관의 홈페이지에서 허가사항을 확인할 수 있고 해당국가의 "일반의약품처방 표준제조기준(예 : OTC Monographs)"에 적합한 품목
 - 라. 「의약품 분류 기준에 관한 규정」(식약처 고시)에 따른 일반의약품으로서 그 유효성분·제제 관련 임상문헌·논문 등을 근거로 허가신청한 경우로서 필요시 중앙약사심의위원회 자문을 거쳐 그 효능·효과 등이 인정된 품목
 - 제2조제14호에 따른 한약서에 수재된 처방에 해당하는 품목 (처방량, 적응증, 복용법, 제조방법 등이 모호하거나 미기재된 품목인 경우 한약서 중 유사처방을 적용할 수 있는 품목을 포함)
 - 제4호에 해당하는 품목과 투여경로는 동일하나 제형(단 서방정 등 특수제형은 제외)을 달리한 품목
 - 「의약품 분류 기준에 관한 규정」(식약처 고시)에 따른 일반의약품에 해당하는 품목으로서 「의약품 표준제조기준」(식약처 고시)에 적합한 규격은 아니지만 사용되는 성분의 종류, 함량 및 각 성분 간의 처방이 「의약품 표준제조기준」(식약처 고시)에 적합한 품목
- 나. 다만, 상기 제외 대상 품목임에도 불구하고 다음에 해당하는 의약품의 경우에는 안전성·유효성에 대한 심사를 받아야 합니다.
1. 국내에서 사용례가 없는 새로운 첨가제를 배합하는 경우. 다만, 「대한민국약전」(식약처 고시)

또는 공정서에 수재된 성분 및 국내에서 사용례가 있는 성분과 이들 성분들로 조합된 혼합물질(착향제 포함), 「식품첨가물의 기준 및 규격」(식약처 고시), 또는 일본의약품첨가물규격 등 외국의 공인할 수 있는 자료 등에 의하여 사용례를 인정할 수 있는 성분은 제외한다.

2. 임상시험결과보고서 등을 근거로 하여 허가조건 등을 변경하고자 하는 경우

3. 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 품목의 경우

가) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제4조제1항제3호가목에 해당하는 1989년 1월 1일 이후 제조(수입)품목 허가된 전문의약품으로 제2조제5호에서 정하고 있는 신약에 해당하는 의약품(제형이 다른 동일투여경로의 품목을 포함한다)인 경우

나) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제4조제1항제3호나목에 해당하는 품목

다) 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시) 제3조제1항에 의해 생물학적동등성시험을 실시하여야 하는 경우

라) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제4조제1항제3호다목에 해당하는 품목

4. 법 제33조, 「마약류 관리에 관한 법률」 제57조 및 「의약품 재평가 실시에 관한 규정」(식약처 고시) 제4조제2항에 따라 국내에서 실시한 임상시험성적에 관한 자료 등으로 의약품재평가를 실시하고 그 결과가 공시된 의약품과 동일한 의약품(제형이 다른 동일투여경로의 품목을 포함한다)인 경우

5. 이미 허가·신고된 품목과 용법·용량은 동일하나 제제기술의 변화로 인해 약물의 방출 또는 용출기전이 상이하여 체내 흡수량 또는 흡수속도의 변화를 확인할 필요가 있는 경우 등 제형의 특수성이 인정되는 제제(예 : 경피흡수제, 이식제, 서방형제제, 설하정, 정량용분무제제 중 폐에 적용하는 흡입제, 현탁성 주사제 등)

6. 희귀의약품지정이 해제된 품목의 경우

7. 이미 허가받은 사항 중 안전성·유효성에 관한 사항(효능·효과 및 용법·용량 등)의 변경허가를 받고자 하는 품목의 경우. 다만, 단순한 정보사례 등을 근거로 이미 허가받은 의약품의 사용상의 주의사항 등을 변경하고자 하는 경우에는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) [별표 4의3] 의약품 등 시판 후 안전관리 기준을 적용

8. 법 제32조제1항 또는 법 제42조제4항 및 「마약류 관리에 관한 법률」 제57조의 규정에 의하여 재심사대상으로 지정된 의약품과 동일한 품목인 경우

9. 수출용 등을 국내 시판용으로 허가조건을 변경하고자 하는 경우

10. 한약서 수재품목 중 안전성을 저해할 우려가 있는 경우[추출 시 정제수, 에탄올, 주정 이외의 용매를 사용하는 경우, 「대한민국약전」(식약처 고시), 「대한민국약전외한약(생약)규격집」(식약처 고시) 이외의 한약을 사용하는 경우, 환자에 따라 심각한 이상사례가 우려되는 경우(부자탕, 대승기탕, 온백원 등)]

11. 주사제, 점안제, 점이제로서 그 첨가제의 종류가 이미 허가·신고된 바 있는 의약품과 다른 경우

12. 이미 허가받거나 신고한 품목(일반의약품은 제외한다) 중 직접 용기·포장의 재질, 종류를 변경하고자 하는 경우

13. 액제를 제외한 국소적용 외용제제로서 그 첨가제의 종류가 이미 허가·신고된 바 있는 의약품과 다른 경우(일반의약품은 제외한다)

Q136. (안전성·유효성 심사 제출자료) 안전성·유효성 심사 시 어떤 자료를 제출해야 하나요?

A 가. 「약사법」(법률) 제31조 또는 제42조에 따라 제조품목(수입)허가(신고) 신청 시 제출하여야 하는 안전성·유효성에 관한 자료는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제9조에 따라 다음의 자료를 제출하여야 합니다.

1. 기원 또는 발견 및 개발 경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
5. 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 해당 의약품등의 특성에 관한 자료

나. 아울러 의약품의 특성에 따라 안전성·유효성 심사를 위하여 제출하여야 하는 자료의 범위는 「한약(생약)제제의 품목허가신고심사규정」(식약처 고시) [별표 1] 한약(생약)제제의 제출 자료의 범위를 참고할 수 있습니다.

Q137. (제형변경 시 자료제출범위) 기허가 내용액제를 새로운 제형인 내용고형제로 제형변경 시 한 성분이라도 고형제제로 사용된 예가 없을 때 비교임상시험성적자료를 제출해야 하나요?

A 가. 동일투여 경로의 새로운 제형의 의약품을 개발할 경우에는 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) [별표1] II 자료제출의약품 9. 동일 투여경로 새로운 제형에 따라 해당 자료를 제출하여야 합니다.

나. 기허가 내용액제를 내용고형제로 제형변경 시 한 성분이라도 고형제로 사용된 예가 없을 때에는 두 제제간의 비교임상시험성적자료 또는 생물학적동등성시험자료를 제출합니다. 다만, 필요한 경우 비교용출시험자료로서 갈음 할 수 있습니다.

* 참고: 「한약(생약)제제 등의 품목허가 신고에 관한 규정」(식약처 고시) [별표1] 주12

Q138. (안정성시험의 시험항목 생략) 안정성시험 시 기준 및 시험방법 중 일부 시험항목인 중금속, 잔류농약, 잔류용매, 미생물한도 시험을 생략할 수 있나요?

A 한약(생약)제제의 안정성시험은 「의약품등의 안정성시험 기준」(식약처 고시) 제3조제1항에 따라 시판할 제품과 동일한 처방, 제형 및 포장용기를 사용하여 기준 및 시험방법에 설정된 전 항목을 실시하는 것을 원칙으로 합니다.

다만, 동 규정 제2조제1항에 따라 안정성시험의 목적은 경시변화에 따른 품질의 안정성을 평가하는 것으로, 경시변화에 해당되지 않는 시험항목은 동 규정 제3조제1항제5호 단서에 따라 시험항목 생략에 대한 명확한 사유 및 품목의 특성에 따라 경시변화가 없다고 판단하는 경우 이를 입증하는 자료를 근거로 일부 중간시점 시험을 생략할 수 있습니다.

미생물한도시험의 경우에는 온도와 습도의 영향에 따라 미생물 배양에 경시변화가 발생할 수 있으므로 중간시점을 생략할 수 없을 것으로 판단됩니다.

Q139. (안정성시험: 중간조건시험) 한약(생약)제제는 「의약품등의 안정성시험기준」 제3조제5항 제2호가목 “가속시험이 초기값보다 5 % 이상의 함량변화가 있는 경우” 중간조건시험을 해야 하나요?

A 가. 「의약품등의 안정성시험 기준」(식약처 고시) 제3조제4항에 따라 실온보관의약품의 경우 가속시험에서 유의성 있는 변화가 있을 때 중간조건시험을 실시합니다. 다만, 30 ± 2 °C/상대습도 65 ± 5 %에서 장기보존시험을 실시한 경우 (반투과용기의 경우, 30 ± 2 °C/상대습도 35 ± 5 %)에는 장기보존시험이 중간조건시험을 대신할 수 있습니다.

나. 중간조건 시험을 실시하지 않을 경우 「의약품등의 안정성시험 기준」(식약처 고시) [별표3]에 따라 외삽이 불가능하며 장기보존시험 결과를 근거로 사용기간을 설정할 수 있습니다.

Q140. (안정성시험: 가속시험 결과) 한약(생약)제제의 안정성시험 관련하여 장기보존시험과 가속시험을 실시하는 중에 장기보존시험 12개월, 24개월 안정함을 확인할 수 있으나 가속시험에서 제품이 변형된다면 제품의 품목허가 시 장기보존시험 자료만으로 제출 가능한가요?

A 안정성에 관한 자료로서 1)장기보존시험 또는 가속시험자료와 2)가속시험자료를 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제6조, 제8조 및 [별표1]에 근거하여 자료제출 범위 내에서 제출하고 「의약품등의 안정성시험 기준」(식약처 고시) 제5조(사용기간 등 설정기준)에 따라 사용기간을 설정합니다. 이에 따라 일반적으로 사용기간은 실제 수행한 장기보존시험과 가속시험으로 정할 수 있으나, 가속시험에서 변동이 있는 경우에는 장기보존시험 자료만으로 사용기간을 설정할 수 있습니다.

Q141. (안정성시험: 제출자료) 사용기간을 2년에서 3년으로 연장하고자 하는 경우 제출해야 하는 자료가 안정성 자료와 어떤 자료가 필요한가요?

A 가. 이미 허가(신고)된 품목의 사용기간을 연장하고자 하는 경우에는 「의약품등의 안정성시험 기준」(식약처 고시)에 따라 적합하게 실시한 자료로서 3년 장기보존시험 자료를 제출하거나 2년 장기보존시험 및 6개월 가속시험자료를 제출하여야 합니다.
참고로 신청 사용기간 설정은 동 고시 [별표3] 사용기간 등 신청을 위한 흐름도를 함께 참고하실 수 있습니다.

나. 또한, 「의약품등의 안정성시험 기준」(식약처 고시) 제6조에 따라 다음의 내용을 포함한 안정성자료를 제출해야 합니다.

1. 시험기관의 명칭, 소재지, 시험에 사용된 주요설비 등 시설에 관한 사항
2. 시험책임자의 성명, 직책, 시험경력 및 자격면허 사항
3. 제품명, 첨가제를 포함한 원료약품의 분량, 용기 및 포장형태, 제조일자, 생산량 및 제조번호
4. 시험기간 및 보존(시험)조건
5. 시험결과에 대한 시험책임자의 종합의견

Q142. (제형변경 시 안정성시험 및 제조 스케일) 캡슐제를 정제로 제형 변경하고자 할 때 안정성 자료 제출범위는 어떻게 되나요? 안정성 시험 로트는 lab 스케일로 생산된 초기배치도 가능한가요?

A 가. 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) [별표 1] II 자료제출의약품 9. 동일 투여경로 새로운 제형의 제출자료를 참고하셔서 제출하시면 됩니다.

나. 「의약품등의 안정성시험 기준」(식약처고시) 제3조제1항제1호에 따라 안정성시험자료는 3로트 이상에 대하여 시험하는 것을 원칙으로 하며, 로트의 선정은 시판할 제품과 동일한 처방, 제형 및 포장용기를 사용합니다. 따라서, 작은 배치 규모로 실시한 안정성자료가 위의 내용을 따르고, 안정성에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되는 경우 인정가능합니다.

Q143. (안정성 심사 대상) 일반의약품으로서 이미 허가를 받거나 신고한 품목과 동일한 품목(제형, 주성분 동일)의 직접·용기 포장재질이 상이할 경우 안정성자료 제출 대상인가요?

A 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 및 「한약(생약)제제 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시)제19조제2항제2호에 따라 이미 허가받거나 신고한 품목과 동일한 일반의약품일 경우 직접·용기 포장재질이 상이해도 기허가(신고)된 품목의 사용기간을 준용할 수 있으며 그 기간은 36개월을 초과해서는 안됩니다. 다만, 제제학적으로 안정성을 확인할 필요가 있다고 인정되는 경우 안정성 시험자료 또는 기타 공인할 수 있는 명확한 입증자료를 제시하여야 합니다.

Q144. (규격이 새로운 의약품의 독성자료) 기원생약의 사용례가 있으나 염산을 이용한 가수분해 화학적 처리를 통해 규격이 새로운 생약을 주성분으로 하는 한약(생약)제제의 경우 제출해야 하는 독성자료는 무엇인가요?

A 「한약(생약)제제 품목허가신고에 관한 규정」(식약처 고시) [별표2] II 자료제출의약품 다. 기원생약등의 사용례가 있으나 규격이 새로운 생약(추출물 등)의 단일제 또는 복합제에 해당하는 독성자료를 제출하시면 됩니다. 참고로, 「한약(생약) 제제 비임상시험 가이드라인」(민원인 안내서)의 [표1]을 참고하여 설치류와 비설치류 2 종에서의 단회 및 반복투여독성, 유전독성, 생식발생독성 시험자료가 요구되며 필요시 발암성 및 국소독성 시험자료 등이 요구될 수 있습니다. 또한 약리작용에 관한 자료 중 일반약리시험 또는 안전성약리시험자료가 제출되어야 합니다.

Q145. (신약(점안제) 독성자료) 기허가 사용례가 없는 생약을 추출하여 점안제를 개발 할 경우 제출하여야 하는 독성자료는 무엇인가요?

A 신약(점안제)의 독성시험자료 제출범위는 다음과 같습니다.

가. 2종의 단회투여독성시험자료

나. 2종의 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험 (피부자극시험, 안점막자극시험)

추가로, 해당의약품의 특성에 따라 발암성시험, 항원성시험, 면역독성시험 자료 등이 요구될 수 있습니다.

Q146. (한의원 임상자료 인정여부) 한의원에서 가지고 있는 임상 자료를 근거로 한약(생약)제제 품목허가가 가능한가요?

A 가. 한약(생약)제제 품목허가 신청을 위한 제출 자료는 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시)에 적합하여야 합니다.

나. 품목허가를 위하여 제출하는 임상시험성적에 관한 자료는 동 고시 제8조(심사자료의 요건)제6호에 적합한 자료여야 합니다. 국내자료의 경우 식품의약품안전처장이 지정한 임상시험 실시기관에서 실시한 것으로서 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) [별표 4]의 의약품 임상시험 관리기준의 규정에 적합한 자료여야 하며, 임상시험계획서의 변경사항, 최종 임상시험계획서 등이 첨부된 자료여야 합니다.

한의원은 식약처장이 지정한 임상시험실시기관에 해당하지 않으므로 관련 임상 자료는 품목허가를 위한 제출자료 요건에 적합하지 않습니다.

Q147. (임상시험성적에 관한 자료) 중국에서 2상 및 3상 임상시험을 완료 후 국내 품목허가 신청 시 중국의 2상 및 3상 임상시험자료를 제출해도 되나요?

A 외국에서 실시된 임상시험성적에 관한 자료로서, 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제8조제6호가목2)의 제출자료 요건에 적합한 자료인 경우, 인정가능합니다.

Q148. (약물상호작용 자료) 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」의 [별표1]에 따르면 신약의 경우, 약리자료 중 약물상호작용에 대한 자료는 △인데 자료를 제출해야 하나요?

A 신약의 경우, 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) [별표1]에 따라 약물상호작용에 대한 사항이 고려되어야 하며, 병용가능성이 높은 약물에 대해서는 약력학적 및 약동학적 상호작용시험의 실시를 고려해야 합니다.

약물상호작용연구에 관한 사항은 식약처 가이드라인 ‘약물상호작용 연구 및 표시기재 가이드라인 (민원인 안내서)’을 참조하시기 바랍니다.

Q149. (새로운 조성 임상시험자료) 기허가 한약(생약)제제 주성분 2가지를 이용하여 복합제를 개발할 경우 제출해야하는 임상시험자료는 어떻게 되나요?

A 가. 기허가 한약(생약)제제의 주성분을 이용하여 조성을 달리한 복합제를 개발할 경우 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시)[별표 1] ‘자료제출의약품 중 나. 새로운 조성 (함량만 증감한 경우 제외)의 복합제’에 해당됩니다.

나. 이 경우, 임상시험성적에 관한 자료로 1. 병용투여에 대한 약물상호작용자료, 2. 단일제 대비 복합제에 대한 용량-반응관계 자료, 3. 단일제 대비 복합제 투여시 안전성·유효성 비교자료 등이 요구되어지며, 개발목적 및 품목의 특성에 따라 달라질 수 있습니다. 동 사항은 ‘복합제 임상시험 가이드라인(민원인 안내서)’을 참고하시기 바랍니다.

Q150. (생물학적동등성 시험 불가할 경우 제출자료) 합성성분+한약(생약)성분 복합제 제네릭 신규 품목허가신고를 진행 시, 생동자료 또는 비교임상자료를 제출해야하는데, 주성분 중 한약(생약)의 경우 생동진행이 불가한 데 이의 경우 어떠한 비교임상시험성적서를 제출해야하나요?

A 합성성분과 한약(생약) 성분 복합제 제네릭 개발 시 한약(생약) 성분에 대한 생물학적동등성 시험에 관한 시험자료 제출이 불가할 경우, 제출해야 하는 비교임상시험성적서에 관한자료는 해당 적응증 (신청대상 효능·효과) 등을 고려하여 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) “제8조(심사자료의 요건) 제6호 임상시험성적에 관한 자료”에 적합한 치료적 또는 임상적 확증임상 시험자료로 제출될 수 있습니다.

Q151. (생물학적동등성시험 입증) 한약(생약)제제를 개발 중입니다. 성분 프로파일 설정을 근거로 선택된 지표성분의 농도를 분석하여 생물학적 동등성을 입증하는 것이 가능한가요?

A 생물학적동등성시험은 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시) 제14조(생물학적동등성시험방법)에 따라 실시하고 같은 조 제2항에 따라 주성분 또는 활성대사체의 혈중농도를 측정하여 생체 이용률을 산출하는 생체 내 시험으로 실시합니다. 지표성분은 “품질관리를 위한 분석적 목적으로 사용되는 성분 또는 성분군”으로 주성분(유효성분)과는 다를 수 있으며, 주성분(유효성분)으로 보기는 어려울 것으로 판단됩니다. 참고로, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제4조 제1항제3호 각 목의 품목허가 신청 시 생물학적 동등성시험에 관한 시험자료 또는 비교임상시험 성적서에 관한 자료가 제출되어야 하며, 생물학적동등성 입증이 어려운 경우 “비교임상시험 성적서에 관한 자료”가 제출될 수 있습니다.

Q152. (한약서 복용량 산출방법) 경약전서 수재 마황탕에 대한 1일(or 1회) 복용량의 산출에 관한 문의 드립니다. 경약전서에 마황탕 구성은 "마황·계지 각 3兩, 행인 70個, 감초 1兩"이며, 복용에 대한 내용은 "우선 마황을 물 9升으로 2升이 줄도록 달여서 上沫을 제거한 후, 나머지 藥을 넣고 3升半이 되도록 달인 다음, 찌꺼기를 버리고 8습씩 溫服한다."라고 되어 있습니다. 행인 70개에 대한 중량 산출과 3升半의 전체용량에서 8습씩이라고 표기된 부분에 해당하는 한약재의 양(1일 or 1회)에 대한 산출을 어떻게 해야하는지 궁금합니다.

A 한약서 처방을 근거로 하는 품목의 주성분 분량은 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) [별표 1] 한약(생약)제제의 제출자료 ‘유의사항 2. 한약(생약)제제의 주성분 및 함량 검토기준’에 따라 아래와 같이 산출할 수 있습니다.

1. 근거가 되는 한약서의 처방에 용법·용량이 명확히 기재된 경우에는 기재된 바에 따라 환산합니다.
 2. 한약서의 처방에 용법·용량이 불명확하거나 따로 근거가 없을 때에는 액상으로 복용하는 경우 처방된 양을 1일량으로 봅니다. 한약서에 기재된 도량형 등의 환산 기준은 동 고시에 기재된 도량형 등의 환산기준을 따르되, 동 고시에서 정하고 있지 않은 경우에는 실측하여 평균값으로 산출하시면 됩니다.
- 참고로, 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제3조(품목허가 신청 및 신고) 제5항에 한약서 처방내용 중 처방량, 적응증, 복용법, 제조방법 등이 모호하거나 일부 항목이 미수재된 경우에는 유사처방을 적용하여 근거자료가 타당한 경우 허가하도록 규정하고 있으므로, 경약전서의 마황탕 관련 내용 중 모호한 부분이 있는 경우, 마황탕이 수재된 다른 한약서(동의보감 등)의 처방내용을 참고할 수 있습니다.

한약(생약)제제 등의
심사분야 질의/응답집

임상시험계획 승인 심사

제3장 임상시험계획 승인 심사

Q153. (임상시험계획승인 담당부서) 한약(생약)제제의 임상시험계획 승인은 어느 부서에서 하나요?

A 한약(생약)제제의 임상시험계획승인 담당부서는 임상정책과이며, 자료 검토는 바이오생약심사부 생약제제과에서 담당하고 있습니다.

Q154. (임상시험계획승인) 천연물을 이용한 의약품을 개발할 경우 1상 임상시험부터 실시해야 하나요?

A 천연물질을 이용하여 의약품을 개발할 경우라도, 안전성 및 유효성이 확보되지 않은 주성분을 포함한 제제는 제1상 임상시험을 수행하여야 합니다. 예를 들어, 사용례가 없는 본질조성 또는 기원이 전혀 새로운 한약(생약)제제, 기원생약 등의 사용례가 있으나 규격이 새로운 한약(생약)제제, 환자에 따라 심각한 부작용이 우려되는 주성분을 함유하는 한약(생약)제제 등입니다.

Q155. (한약서 처방의 독성자료 요건) 한약서 처방을 근거로 개발 중인 품목에 대하여 임상시험 계획 승인(IND) 신청 시 어떠한 독성시험을 해야 하나요?

A 가. 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제24조제1항제4호에 따른 한약서 수재처방의 경우(원약 분량, 효능효과, 추출방법, 투여경로 동일) 품목허가시 안전성·유효성 심사 대상에서 제외됩니다.
나. 다만, 동 고시 제24조제2항제10호 등에 따른 자료제출의약품에 해당할 경우 동 고시 [별표 1]의 구분을 참고하여 각 구분에서 자료번호 4에 해당하는 독성시험에 관한 자료를 제출해야 합니다. 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」(식약처고시) [별표1]에 따라 임상시험 단계별 제출 시기는 일부 자료에 대하여 조정될 수 있으며, ‘한약(생약)제제 비임상시험 가이드라인’(민원인 안내서)를 함께 참고할 수 있습니다.

Q156. (효력시험자료요건) 한약(생약)추출물을 이용하여 지방간 치료제 개발을 위한 임상시험을 계획하고 있습니다. 임상시험을 위해 IND 승인 신청 시 효력시험 제출자료의 요건은 어떻게 되나요?

- A** 가. 의약품의 임상시험 계획 승인에 필요한 효력시험자료의 경우, 「의약품 임상시험 등 계획 승인에 관한 규정」(식약처 고시) 제5조(제출자료의 요건) 제4항제4호 비임상시험성적에 관한 자료 요건에 적합하여야 합니다.
- 나. 또는, 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제8조(심사자료의 요건) 제5호 가. 일반사항에 해당하는 아래의 요건을 참고할 수 있습니다.
- 대학 또는 연구기관 등 국내외 전문기관에서 시험한 것으로서 기관의 장이 발급하고 그 내용(이 경우 연구기관의 시험시설개요, 주요설비, 연구 인력의 구성, 시험자의 연구경력 등이 기재되어야 함)을 검토하여 타당하다고 인정할 수 있는 자료
 - 당해 의약품의 허가국에서 허가신청 당시 제출되어 평가된 모든 약리시험자료로서 허가국 정부(허가 또는 등록기관)가 제출받았거나 승인하였음을 확인한 것 또는 이를 공증한 자료
 - 과학논문인용색인(Science Citation Index)에 등재된 전문학회지에 게재된 자료

Q157. (임상시험용의약품 품질자료) 임상시험 계획 승인 신청 시 임상시험용의약품의 ‘구조결정, 물리화학적 및 생물학적 성질에 관한 자료(물성에 관한자료)’의 요건은 어떻게 되나요?

- A** 가. 의약품의 임상시험 계획 승인에 필요한 물성에 관한 자료의 경우, 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」(식약처 고시) 제5조(제출자료의 요건) 제4항제3호 임상시험용의약품 관련 제조 및 품질에 관한 자료 및 [별표 2]의 요건에 적합하여야 하며,
- 나. 한약(생약)제제의 품목 특성에 따라 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제8조(심사자료의 요건) 제2호 구조결정·물리화학적 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료) 및 ‘임상시험용 한약(생약)제제의 품질 가이드라인(민원인 안내서)’를 함께 참고할 수 있습니다.

Q158. (임상시험용의약품 품질자료: 분석기기) 임상시험 계획 변경 승인 신청 시, 원료의약품의 시험법 중 함량시험의 분석기기를 변경하고자 할 때(UPLC법 → HPLC법) 어떤 자료를 제출해야 하나요?

- A** 시험방법 변경 시 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서 및 공인된 시험방법이 아닌 경우에는 분석법 밸리데이션을 수행하고 밸리데이션 자료를 제출하여야 합니다. 이때 밸리데이션 자료는 요약된 형태로 제출할 수 있습니다. 다만, 일반적으로 의약품 개발 초기 단계인 임상약리시험에서는 밸리데이션 자료가 요구되지 않습니다. 동 사항은 ‘임상시험용 한약(생약)제제의 품질 가이드라인(민원이 안내서)’에 안내되어 있으니 참고하시기 바랍니다.

Q159. (임상시험용의약품 품질자료: 규격기준) 새로운 조성의 복합제제를 개발 시 독성시험용 의약품 주성분과 임상시험용 의약품 주성분의 규격기준 항목이 다를 경우 어떠한 자료를 제출해야 하나요?

A 가. 한약(생약)제제의 의약품 개발 중 독성시험용과 임상시험용 의약품 주성분의 규격에 새로운 기준을 추가하는 경우는 기준 설정 근거를 제출하면 됩니다.

나. 제조방법의 변경 없이 설정된 규격의 기준을 변경하는 경우(예, 함량시험기준 등이 달라졌을 경우) 두 주성분 간의 동등함을 입증할 수 있는 자료가 제출되어야 하며, 해당자료는 다음과 같습니다.

- 독성시험용과 임상시험용 의약품 주성분의 제조방법이 동일함(기원생약, 추출조건, 수율 등)을 입증할 수 있는 제조지시기록서 및 품질성적서

Q160. (임상시험용의약품 품질자료: 제조방법 변경) 2상 임상시험 후 시험약의 수율 개선 등 추출 조건(온도, 시간)을 변경하여 3상 임상시험계획을 승인 신청하고자 할 때 어떠한 자료가 필요한가요?

A 임상시험용 한약(생약)제제 원료의약품의 제조방법(추출온도, 시간 등)을 변경하는 경우, 해당 변경이 제품의 화학적 조성 변화 등 품질에 미치는 영향을 평가하여야 합니다. 변경 전·후의 수득률 자료, 품질성적서 및 성분프로파일자료를 통하여 동등성을 확인하고, 화학적 조성 변화가 있다고 판단되는 경우에는 안전성, 유효성에 미치는 영향을 고려하여 비교효력, 비교독성 등 추가적인 시험이 필요할 수 있습니다.

Q161. (임상시험용의약품 품질자료: 함량시험) 개발 중인 한약(생약)제제의 임상시험용의약품의 함량시험 설정은 어떤 성분으로 해야 하나요?

A 임상시험용의약품의 지표성분은 공정서, 문헌 등 타당한 근거자료를 토대로 설정이 가능합니다. 다만, 공정서에 설정된 지표성분에 대해 설정이 어려운 경우에는 설정 불가능한 사유 및 근거자료를 제출하여야 합니다.

Q162. (임상시험용의약품 품질자료: 확인시험) 개발 중인 복합제제에서 KHP 생약시험법에 확인시험법이 없는 경우, 공정서에 수재되어 있는 원생약의 확인시험법을 적용해서 설정해야 하나요? 엑스함량시험을 설정해야 하나요?

- A** 가. 의약품을 새로 개발하고자 한다면 개발경위 및 목적을 고려하여 제제에 적합한 기준 및 시험방법을 개발하여야 합니다.
- 원생약을 이용하여 주성분을 제조하는 경우에는 제조방법(추출방법, 추출용매 등)을 고려하여 주성분의 확인시험법을 설정하고, 완제의약품에 대해서는 다른 주성분의 방해여부 등을 고려하여 적절한 확인시험법을 설정할 수 있습니다.
 - 주성분에 대한 시험법으로는 원생약 규격에 설정된 시험법뿐만 아니라 기타 시험법 (논문 자료 등)도 검토하여 주성분에 적합한 방법으로 설정할 수 있습니다.
- 나. 참고로 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제35조(완제의약품의 기준 및 시험방법의 작성) 제3항에 따라 확인시험은 모든 주성분에 대하여 기재하도록 되어 있으나, 설정이 불가능한 사유가 명백할 때는 생략할 수 있으며 이 경우 엑스함량시험 등을 설정하여야 합니다.

Q163. (임상시험용의약품 안정성시험) 개발 중인 한약(생약)제제 임상시험용의약품의 원료의약품(추출물)에 대하여 안정성시험을 반드시 해야 하나요?

- A** 원칙적으로, 설정하고자 하는 사용기간 만큼의 장기보존시험 결과를 제출하여야 합니다. 다만, 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」(식약처 고시) [별표2] 임상시험용의약품 품질문서 작성방법에 근거하여 원료의약품의 경우 각각의 개발 단계에서 입수된 안정성 자료를 제출하고, 완제의약품에 대해 안정성 시험이 진행되는 동안 사용기간을 연장하는 기준을 정하여 사용기간 연장(안), 안정성시험 이행서약서, 안정성 시험계획서를 제출할 수 있습니다.
- 자세한 내용은 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」(식약처 고시) [별표2] 및 ‘임상시험용 한약(생약)제제의 품질 가이드라인(민원인 안내서)’를 참고할 수 있습니다.

Q164. (임상시험용의약품 안정성시험) 임상시험용 한약(생약)제제 제조 시, 원료한약재 추출부터 완제품 제조까지 한번에 진행하려고 합니다. 중간 공정에 건조엑스가 제조되지만 멈추지 않고 완제품 제조로 진행되는데 이러한 경우, 중간 공정의 건조엑스에 대한 안정성시험도 진행해야 하나요?

- A** 임상시험용의약품의 경우, 출발물질인 원생약을 추출하여 연속공정을 거쳐 완제의약품으로 제조하는 경우에 해당하므로, 완제의약품에 대한 안정성시험자료 제출이 필요합니다. 또한, 원료의약품을 원생약 또는 추출물의 건조엑스로서 관리하는 경우 해당 원료의약품에 대한 별도의 안정성시험이 진행되어야 합니다.

Q165. (제형변경) 비임상시험용 물질과 임상시험용 시험약의 제형 변경이 가능한가요?

A 비임상시험에서 경구투여 시 일반적으로 설치류에는 시험물질을 적당한 용매를 사용하여 용액, 현탁액, 유화액을 조제하여 투여하며, 비설치류에는 젤라틴캡슐 등을 사용하며 분말을 투여하는 경우가 많습니다. 이에 따라 비임상시험 시 투여되는 시험물질은 임상시험에 사용하는 시험약의 제형이 고려되지 않을 수도 있습니다. 따라서 임상시험 개발 단계에서 비임상시험용 물질과 임상시험용 의약품 간에는 첨가제 및 제형이 변경될 수 있습니다.

Q166. (제형변경) 한약(생약)추출물을 함유한 캡슐제를 이용하여 임상 2상 수행 후, 임상 3상 진입 시 제형을 정제 또는 시럽제로 변경하고자 합니다. 한약(생약)의 추출방법 및 제조원은 동일하며, 부형제의 종류 및 제조방법에서 차이가 있을 경우 임상 3상 IND 승인 시 제출해야 하는 자료는 무엇인지요? 해당 제형에 대한 안정성시험 및 기준 및 시험방법 등 자료 외 추가적인 비임상 또는 임상시험 자료가 필요한가요?

A 가. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) [별표 4] 의약품 임상시험 관리기준의 제8호하목 (임상시험용 의약품의 제조, 포장, 표시기재 및 코드화)에 따라 임상시험용 의약품의 제형이 중대하게 변경된 경우에는 변형이 해당 의약품의 약동학적 양상에 중요한 변화를 가져올 것인지를 평가하기 위하여 변형된 의약품에 대한 안정성시험, 용출시험 또는 생체흡수율시험 등과 같은 추가적인 연구결과를 변형된 의약품을 사용하기 전에 확보하여야 합니다.

나. 제출자료는 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) [별표1] II. 자료제출의약품 9. 동일 투여경로 새로운 제형의 제출자료를 참고 할 수 있습니다.

다. 동일 주성분(규격, 제조방법 및 제조원 등)을 사용하여 시험약을 제조하는 경우, 임상 2상 수행 후 3상 진입 시 동일 투여경로의 제형변경에 따른 별도의 비임상시험자료를 추가로 제출하실 필요는 없습니다. 다만, 캡슐제에서 정제 또는 시럽제 제형변경에 따라 동등성 입증자료 제출이 필요할 수도 있습니다.

Q167. (연구자임상시험) 3년간 200례 이상 병원 내 임상자료로 연구자임상시험계획 승인 신청 시 200례 해당 환자별 처방자료와 명단을 제출하면 되나요?

A 해당 경우의 연구자임상시험 계획 승인 신청에는 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」(식약처 고시) 제7조제2항에 해당하는 자료 제출이 필요합니다. 이 중, 해당 한약제제가 당해 임상시험실시기관에서 최소 3년 이상, 200례 이상 사용되어 안전성·유효성이 인정됨을 증명하는 임상시험실시기관장의 확인서에는 동일질환 및 동일처방(가감방 불인정)임을 확인할 수 있는 병원전자의무기록이 첨부되어야 합니다. 이때, 병원전자의무기록에는 진료일자, 환자명(일부가림) 또는 병력번호, 질환코드, 처방명 등이 포함되어야 하고, 원본제출임을 증명하는 관련부서(의무기록팀 등)의 직인이 있어야 합니다. 이외, 처방은 동일하나 대상 질환 이외 다른 질환을 포함한 3년 200례인 경우 신청질환의 유효성을 입증할 수 있는 자료(학술논문 등)의 추가 제출이 필요합니다.

Q168. (연구자임상시험 자료제출) 현재 허가되어 시판중인 한약(생약)제제의 새로운 효능·효과, 새로운 용법·용량으로 연구자임상시험 실시하고자 하는 경우 자료제출범위는 무엇인가요?

A 현재 허가되어 시판중인 의약품을 사용하여 기허가 효능효과 이외의 적응증에 대하여 연구자 임상시험을 계획하는 경우에는, 동 고시 제8조제6항에 따라 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제24조제1항에서 정하고 있는 자료 중 제3호, 제7호부터 제10호까지의 자료, 자가기준 및 시험방법, 임상시험용의약품 기본정보(성상, 제조방법, 저장방법, 원료약품 및 그 분량) 및 임상시험 실시의 과학적 타당성을 입증할 수 있는 학술논문 자료를 첨부하여 임상시험 계획(변경) 승인을 신청할 수 있으며 식약처장은 이를 근거로 임상시험 계획을 승인할 수 있습니다.

다만, 시판을 목적으로 이미 허가를 받은 품목의 새로운 효능·효과, 새로운 용법·용량을 확인하기 위한 임상시험 계획을 승인받고자 하는 경우, 「의약품 임상시험 등 계획 승인에 관한 규정」(식약처 고시) [별표1] 임상시험 계획 승인을 위한 제출 자료의 범위 5. 신호능 의약품, 6. 신용법용량 의약품에 따라 각각 해당 자료를 제출하여야 합니다.

Q169. (기허가 품목의 임상시험) 기허가 된 한약(생약)제제 A투여군, B투여군 및 위약대조군으로 연구자임상 진행 시 제제 A와 B의 허가된 1회복용량(각각 3g, 6g)이 다를 경우 이중눈가림은 어떻게 유지하나요?

A 임상시험용의약품의 위약은 이중눈가림 유지되도록 시험약과 제형, 크기, 색상, 향 등이 최대한 일치하도록 하여야 하며, 임상시험 시 3군간 복용량도 동일해야 합니다. 따라서 상기 질문과 같은 경우 일반적으로 A투여군은 A약+B위약, B투여군은 B약+A위약, 위약군은 A위약+B위약으로 투여합니다.

Q170. (규격이 새로운 의약품의 비임상자료) 기원생약 등의 사용례가 있으나 규격이 새로운 생약(추출물 등)의 단일제 또는 복합제의 임상시험계획서(IND)신청 시 비임상시험(약리작용에 관한 자료 및 독성에 관한 자료)에서 제출 자료는 무엇인가요?

A 개발하고자 하는 의약품이 새로운 조성 및 규격의 추출물에 해당되는 경우, 임상시험 계획 승인 신청 시 약리작용에 관한 자료로써 효력시험자료, 안전성약리시험자료를 제출해야하며, 독성에 관한 자료로, 단회투여독성시험, 반복투여독성시험, 유전독성시험, 생식발생독성시험 등의 자료를 제출해야 합니다.

- 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) [별표1]에서 II.자료제출의약품 2.새로운 조성 및 규격의 생약제제 다. 기원생약 등의 사용례가 있으나 규격이 새로운 생약(추출물 등)의 단일제 또는 복합제 및 ‘한약(생약)제제 비임상시험 가이드라인(민원인 안내서)’ [표1]을 함께 참고할 수 있습니다.

Q171. (독성시험자료 제출범위) 대한민국약전(KP) 수제 한약제를 용매로 추출하여 제제화 할 경우 독성시험 항목 중 반복독성시험 면제가 가능한가요?

A 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) [별표1]의 자료제출 구분에 따라 Ⅱ.자료제출의약품 2.새로운 조성 및 규격의 생약제제 다. 기원생약등의 사용례가 있으나 규격이 새로운 생약(추출물 등)의 단일제 또는 복합제에 해당하는 독성시험자료를 제출하여야 하며 이 경우 반복투여독성시험자료 제출대상입니다. 다만, 단일제 여부, 사용하는 추출용매 등 제제 특성에 따라 일부 자료가 면제될 수 있습니다.

* 참고: ‘한약(생약)제제 비임상시험 가이드라인 (민원인 안내서)’ [표1]

Q172. (독성시험자료 제출범위) 기허가 사용례가 있는 ○○에탄올추출물의 독성시험 중 단회투여 독성시험에서 2종의 동물을 사용하여 2개의 경로에 대해 독성시험을 수행해야 하나요?

A 가. 기허가 사용례가 있는 ○○에탄올추출물(30%이하의 에탄올)의 단회투여독성시험은 면제 가능합니다.

나. 기허가 사용례가 있는 ○○에탄올추출물(30%초과의 에탄올)의 단회투여독성시험은 설치류 또는 비설치류 중 적절한 1종에 대해 임상적용투여경로로 시험을 수행하실 수 있습니다.

* 참고: ‘한약(생약)제제 비임상시험 가이드라인(민원인 안내서)’ [표1]

Q173. (시판중인 제품의 새로운 적응증 연구) 시판중인 한약(생약)제제 제품의 새로운 적응증으로 개발하는 경우 임상1상부터 진행하여야 하나요?

A 제1상 임상시험은 안전성 및 내약성 평가가 필요할 경우 수행해야 합니다. 다만, 사람에게 사용하여 안전함을 입증할 수 있는 자료(기허가 효능·효과 및 용법·용량 범위 내에서의 사용)가 충분히 확보된 경우, 내약성 평가를 위한 제1상 임상시험의 면제를 고려할 수 있습니다.

* 참고: ‘한약(생약)제제 임상시험 가이드라인-일반적 고려사항(민원인 안내서)’

Q174. (반복투여독성시험 투여기간 등) 이미 허가(신고)되어 있는 의약품으로 구성된 복합제를 개발함에 있어 설치류 3개월 반복투여독성시험으로 임상 3상 시험기간을 3개월로 설정할 수 있는지요? 한약(생약)제제의 경우에도 동일한 규정이 적용되나요?

A 가. 「의약품 등의 독성시험기준」(식약처 고시) 제4조제2항에 따라 이미 허가되었거나 신고된 의약품의 주성분으로 구성된 복합제는 동물 1종에서 최대 3개월간 실시한 반복투여독성시험 자료로 단회투여독성, 1개월 및 3개월 이상 반복투여독성시험자료를 갈음할 수 있습니다.
나. 참고로, 임상시험 기간 설정을 위한 반복투여독성시험의 최소 투여기간은 식약처 고시 「의약품 등의 독성시험기준」 [별표 2] 반복투여독성시험 및 ‘한약(생약)제제 비임상시험 가이드라인(민원인 안내서)’를 함께 참고할 수 있습니다.

Q175. (임상시험용의약품 용량설정) 한약(생약) 또는 그 추출물을 주성분으로 하는 임상시험에서 비임상시험 결과 등을 근거로 임상시험용량을 설정할 때 어떤 기준을 가지고 하나요?

A 최대권장초기용량(Maximum recommended starting dose) 설정 시에는 반복투여독성시험 결과 동물에서 시험약에 대한 유해한 작용이 나타나지 않는 양(No Observed Adverse Effect Level : NOAEL)을 찾은 다음, 해당 동물의 Conversion Factor와 안전계수(Safety factor)로 보정하여 사람에게 대응하는 용량(Human Equivalent Dose :HED)을 구하는 방법이 일반적입니다.
또한 약리학적활성용량(Pharmacologically active dose)을 사람등가용량으로 산출 시에는 동물시험 결과 동물에서 유의한 효력을 나타내는 용량을 찾은 다음, 해당 동물의 Conversion Factor로 보정하여 사람에게 대응하는 용량(Human Equivalent Dose :HED)을 구하는 방법이 일반적입니다. 자세한 내용은 FDA 가이드스, “Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers”을 참고할 수 있습니다.

Q176. (독성시험자료 제출범위) 생식독성시험 중 배·태자 발생시험은 임신할 가능성이 있는 여성을 포함할 경우 제출하게 되어 있는데 개발 중인 치료제의 임상시험 대상자에 임신할 가능성이 있는 여성은 포함되지 않을 때 생략 가능한가요?

A 임신가능성이 있는 여성을 포함하지 않고, 반복투여독성시험에서 생식기관에 대한 평가 등 적절한 검토가 이루어진 경우 임상시험 1상 및 2상 단계에서 생식독성시험 중 ‘배태자 발생 시험’이 반드시 요구되지는 않습니다.
다만, 3상 시험 실시 전에는 생식발생독성시험 중 ‘수태능 및 초기배발생시험’ 및 ‘배태자 발생시험’ 자료가 제출되어야 하며, 품목허가 신청 전에는 생식발생독성시험 중 ‘출생 전 후 발생 및 모체기능시험’이 제출되어야 합니다.
보다 자세한 사항은 동 사항은 ‘한약(생약)제제 비임상시험 가이드라인(민원인 안내서)’ 임상 단계별 [표1] 비임상시험 자료 제출 범위를 참고하시기 바랍니다.

Q177. (임상시험계획승인: 의약품 분류) 일반의약품과 전문의약품의 임상시험(1상~3상)에 대한 가이드라인이 다른 점이 있나요?

A 의약품의 임상시험 단계에서 일반의약품과 전문의약품을 구분하지 않으므로, 별도의 의약품 분류별 임상시험 가이드라인을 구비하고 있지 않습니다. 참고로 임상시험과 관련된 가이드라인(민원인 안내서)은 식약처 및 식품의약품안전평가원 누리집을 참고하여 주시기 바랍니다.

식품의약품안전처 누리집(mfds.go.kr)

법령/자료 → 법령정보 → 공무원지침서/민원인안내서 → 민원인안내서

식품의약품안전평가원 누리집(nifds.go.kr)

전자민원 → 민원인안내서 → 공무원지침서/민원인안내서

Q178. (병용요법) 당뇨병 치료제를 복용하고 있는 환자를 대상으로 개발 중인 한약(생약)제제를 병용 투여하여 안전성·유효성을 확인하고자 할 때 제출해야 하는 자료는 무엇인가요?

A 병용투여에 대한 약물상호작용에 관한 자료, 단일제 대비 병용투여의 효과를 확인할 수 있는 효력시험 자료 등이 요구되며, 의약품의 특성에 따라 추가될 수 있습니다.

* 참고: 복합제 임상시험 가이드라인(민원인 안내서)

Q179. (바이러스불활화) 동물유래원료를 주성분으로 임상시험용의약품을 개발할 때 바이러스불활화 관련 자료는 어느 임상단계에서 제출해야 하나요? 품목허가 시 제출 가능한가요?

A 동물유래성분을 함유한 임상시험용의약품으로 임상시험계획승인을 신청하는 경우 임상단계와 관계없이 임상시험계획승인 신청 시 임상시험용의약품의 품질에 관한 자료로서 바이러스 불활화 공정에 관한 자료를 제출해야 합니다.

한약(생약)제제 등의
심사분야 질의/응답집

의약품 동등성 심사

제4장 의약품 동등성 심사

Q180. (대조약 선정) 현재 제조원에서 제조한 대조약의 경우 몇 년간 생산하지 않아 사용기간 만료로 폐기하였습니다. 주성분 제조원을 추가하고자 하는데 대조약 선정을 어떻게 해야 하나요?

A 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시) 제3조의2제3항에 따라 이전 허가사항에 따라 제조된 의약품 품목이 없거나 유효기간이 경과한 경우 동조 제1항에 따른 공고된 대조약과 비교용출 시험이 가능하며, 이때 공고된 대조약이 없는 경우 새로운 대조약을 공고 요청하면 됩니다.

Q181. (대조약 선정) 현재 대조약으로 선정된 품목은 수입 완제의약품이나, 국내에서는 수입 및 판매되지 않아 구할 수 없습니다. 이 경우 대조약 선정은 어떻게 해야 하나요?

A 공고대조약이 수입 완제의약품이나, 수입되지 않는 등 국내에서 유통되지 않는 경우 대조약 회사로부터 해당 품목이 국내에서 판매되지 않음을 확인하고 동일 품목을 외국에서 구입하여 시험할 수 있습니다. 다만, 이 경우에는 국내에서 허가된 대조약과 제조소, 표시 기재 등이 동일한 품목임을 확인할 수 있어야 합니다.

Q182. (대조약 선정) 시럽제 제네릭 의약품 개발 시 공고대조약이 품목취하 및 수출용허가로 전환된 경우, 대조약 선정을 어떻게 해야 하나요?

A 일반적으로 의약품동등성시험(이화학적동등성시험 포함)은 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시) 제3조의2에 따라 공고된 대조약을 사용하여 실시하여야 하며, 공고대조약이 없는 경우에는 ‘의약품안전나라 (<https://nedrug.mfds.go.kr>)’에서 ‘전자민원/보고 → 전자민원신청 → 대조약 선정(변경)’에서 대조약을 신청해야 합니다.

* 참고: ‘의약품동등성시험 대조약 선정 가이드라인(민원인 안내서)’

Q183. (대조약 선정) 타사의 국내 제조허가품목(일반의약품 캡슐제, 단일 주성분 300 mg 함유)과 동일한 주성분을 함유한 고함량(일반의약품 캡슐제, 단일 주성분 600 mg 함유) 제품을 최초 수입품목으로서 허가 준비중입니다. 국내 기허가(신고)된 동일 주성분 함유 내수용 동일 경구 투여 제품은 현재 시중에 판매되지 않고, 동일 주성분 함유 공고대조약이나 해외 대조약을 구할 수 없습니다. 비교용출시험 수행 시 대조약을 어떻게 선정해야 하나요?

A 개발하는 품목의 허가신청(신고) 시 국내 기허가 대조약이나 이와 동일성을 입증할 수 있는 해외 대조약을 구할 수 없고 다른 대조약으로 변경하여 선정할 수도 없는 경우에는 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제5조제7항에 따라 당해 의약품의 의약품동등성시험자료로서 비교용출시험자료를 대신하여 단독용출시험자료를 제출할 수 있습니다.

Q184. (대조약 선정) 봉해시험을 통해 허가받은 일반의약품의 허가 변경(제조소 추가) 시, 의약품동등성시험 대조약은 공고대조약 또는 변경 이전 생산된 자사제품 중 어떤 것으로 선정해야 하나요?

A 품목 변경허가 시 대조약은 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시) 제3조의2(대조약 선정기준 등) 제4항에 따라 변경 이전 허가사항에 따라 제조(수입)된 의약품으로 선정할 수 있습니다. 다만 의약품 변경허가(신고) 신청 당시 변경 이전 허가사항에 따라 제조(수입)된 품목이 없거나 유효기간이 경과한 경우 또는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제4조제1항제3호에 따라 허가받은 의약품의 변경 수준이 생물학적동등성시험을 실시해야 하는 경우에는 동 고시 제3조의2(대조약 선정기준 등) 제1항에 따른 공고대조약을 대조약으로 선정합니다.

Q185. (대조약 선정) 자사가 개발중인 품목(주성분 200 mg 함유)은 현재 대조약으로 선정된 품목들이 취하되었으며 시판 중인 품목 또한 생산실적이 없음을 확인하였습니다. 주성분 100 mg를 함유하는 대조약으로 선정하여 1정 또는 2정으로 동등성시험을 진행해도 되나요?

A 현재 개발 중인 의약품의 대조약이 품목허가 취하되어 대조약 선정이 취소된 경우, 허가(신고)된 차순위 품목을 새로운 공고 대조약으로 변경 요청하여야 합니다.

해당 성분과 같은 기허가된 200 mg 정제가 생산중단 등의 사유로 구할 수 없음이 입증되고 공고 대조약 선정이 불가한 경우, 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시) 제3조의2(대조약 선정기준 등) 제1항제8호에 따라 100 mg 정제의 대조약 2정을 가지고 비교용출시험 할 수 있습니다.

Q186. (대조약) 제조원 변경을 위한 대조약으로 기존 자사제품으로 선정하여야 하지만 현재 자사의 재고 배치의 유효기간이 거의 다 되어서 대조약을 공고대조약을 사용해도 되나요?

A 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시) 제4항제1호에 따르면 의약품 품목허가(신고)사항 변경허가(신고) 신청 당시 변경 이전 허가사항에 따라 제조(수입)된 품목이 없거나 유효기간이 경과한 경우에는 동 규정 제3조의2 제1항에 따른 의약품을 대조약으로 할 수 있습니다.
그러므로 기허가 제품의 생산실적이 없음을 증명하는 등 타당한 자료를 함께 제출하고 공고 대조약을 사용하여 시험할 수 있습니다.

Q187. (시험약 선정) 신청품목의 예상 판매수량이 적어 생산규모를 7.5만정으로 설정하고자 하는 경우, 이를 근거로 의약품동등성시험자료 제출 시 시험약의 생산규모를 7.5만정으로 설정해도 되나요?

A 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시) 제4조제2호에 따라 시험약의 생산규모는 최소 10만 단위 이상이나, 만약 최종완제품의 생산규모가 10만 단위 보다 적을 경우에는 최종 완제품의 생산배치로 할 수 있습니다. 이 경우 실생산 규모를 확인하기 위해 제조지시기록서 및 제조사가 해당품목 생산 규모를 설정하게 된 근거 자료(판매 예측 설정 근거 등)를 같이 제출하여야 합니다.

Q188. (시험약 선정) 한약(생약)제제의 비교용출시험을 수행하기 위해 대조약과 시험약의 함량을 비교한 결과 5% 이상 차이가 납니다. 「의약품동등성시험기준」 제4조에 따라 시험약으로 선정이 불가하여 동 고시 제22조에 따른 ‘비교불해시험’을 수행하고자 합니다. ‘비교용출 불가 사유’로 인정 가능한가요?

A 한약(생약)제제의 경우 각 지표성분에 대한 함량기준이 넓은 범위 또는 기준치 이상으로 설정되어 있어 대조약과 시험약 간의 지표성분 함량 차이가 5 % 이상인 경우가 많습니다. 따라서 ‘비교용출 불가 사유’에 적합하지 않으므로 대조약과 시험약의 지표성분에 대한 함량시험 결과값을 고려하여 비교용출시험을 실시해야 합니다.

예) 지표성분의 함량기준이 4.0-10.0 mg인 한약(생약)제제의 경우 대조약의 함량이 5.5mg이고 시험약의 함량이 7.0 mg인 경우

· 대조약 용출률(%) = $\{[(\text{측정값} - Y\text{절편}) / \text{기울기}] \times \text{각 시점에 해당하는 용출액 부피}\} / (1\text{정당 지표성분 함량}(5.5 \text{ mg}) \times 1000(\mu\text{g})) \times 100(\%) \times \text{회석배수}$

· 시험약 용출률(%) = $\{[(\text{측정값} - Y\text{절편}) / \text{기울기}] \times \text{각 시점에 해당하는 용출액 부피}\} / (1\text{정당 지표성분 함량}(7.0 \text{ mg}) \times 1000(\mu\text{g})) \times 100(\%) \times \text{회석배수}$

Q189. (비교용출시험 불가 사유) 의약품동등성시험 제출자료 중 비교용출시험이 불가하다는 근거 자료는 어떤 자료를 제출해야 하나요?

A 비교용출시험이 불가능한 경우에는 예비시험결과 등 과학적인 근거에 따른 사유를 제출하여야 하며, 시험기초자료(raw data 등) 및 시험성적서 등 시험성적에 관한 자료 일체와 공정서 이외의 분석방법을 사용했을 경우에는 그 밸리데이션 자료도 제출해야 합니다.
또한, 비교용출시험이 불가능한 사유로는 ① 미량성분으로 정량한계 이하일 때 ② 용출액 중 지표성분의 안정성이 확보되지 않는 경우 등이 있습니다.
특히, 오일이 주성분인 제제의 경우 비교용출시험은 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시) [별표 5의2]의 시험조건에 따라 「대한민국약전」(식약처 고시) 용출시험법 제2법(패들법)으로 실시하는 것이 원칙이나 제제 특성상 불가하므로, 제1법(회전검체통법) 또는 제3법(Flow-Through Cell법) 실시도 가능합니다.

Q190. (비교용출시험 불가 사유) 지표성분의 함유량이 적어 비교용출시험 시 1캡슐이 시험액 900 mL에 완전히 용출되었을 때 농도가 함량시험 농도 대비 적어 재현성, 정량성에 문제가 있을 경우, 용출액과 함량시험액의 면적값 또는 흡광도를 비교한 자료를 제출하면 비교불해 시험이 가능하나요?

A 비교용출시험이 불가능한 사유(예비시험결과 등 과학적인 근거)를 제출하는 경우 비교불해시험으로 가능합니다. 또한, 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시) [별표 5의2] 제1호다목에 따라 제제 중의 주성분의 양이 적은 경우 등 정량분석이 불가능한 경우 시험액의 양을 줄이거나 (예: 500 mL) 검체 2 개 이상을 넣어 시험할 수 있습니다.

Q191. (비교용출시험) 동일한 주성분을 용량만 다르게 80 mg, 120 mg 제조하고 있으나 주성분 제조원 추가로 의약품동등성시험을 진행시 각 용량별로 비교용출시험을 해야 하나요?

A 주성분의 종류가 동일하고 함량이 서로 다른 품목들(80 mg, 120 mg)의 동일한 주성분 제조원을 추가하는 경우, 품목별로 변경 전·후 품목의 동등성을 입증해야 합니다.

Q192. (비교용출시험) 기허가 품목의 기시험에 용출시험항목이 없어 변경신청 시 허가증에 기재된 함량시험의 시험방법을 인용하여 진행하고자 합니다. 이 경우, 분석장비가 HPLC가 아닌 UV 흡광도 측정장비로 사용하여 시험해도 되나요?

A 용출시험에 사용하고자 하는 시험방법이 ‘21. 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인’에 적합한 경우 비교용출시험에 적용할 수 있습니다.

Q193. (비교용출시험) 자사제조 기허가품목(전문의약품, 시럽제(현탁화제 포함))의 위탁제조원 추가시 의약품동등성시험기준 [별표 4]에 따라, 원약분량 및 제조방법에 변경이 없다면 현탁제로서 비교용출시험자료 제출이 필요한가요? 시럽제로서 시험약의 이동시험자료 제출이 필요한가요?

A 현탁화제를 포함할 경우, 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제26조제3항제1호에 따라 이화학적동등성시험 대상에 해당하지 않습니다.
그러나 제조소 추가의 경우, 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시) [별표 4]의 구분에 따라 제출해야 하는 의약품동등성시험의 종류가 달라질 수 있습니다.

Q194. (비교용출시험) 주성분 함량이 다른 경구용 고형제제 제네릭의약품 품목허가(180 mg → 360 mg) 시 비교용출시험을 진행할 경우, 대조약으로 기허가 제품 180 mg 2캡슐과 시험약으로 360 mg 1정으로 진행해도 인정되나요?

A 함량이 다른 대조약과 시험약을 사용하여 비교용출시험을 하는 경우, 용출용기 당 각 1캡슐(1정)씩 투입하여 시험합니다.

다만 주성분의 용해도가 낮아 싱크조건을 고려해야 하는 경우는 대조약과 시험약의 주성분 용량을 통일하게(예: 180 mg 2캡슐과 360 mg 1정으로) 시험 가능합니다.

Q195. (비교용출시험) 1. 기허가 받은 경구용제제의 일반의약품의 원약분량 변경수준이 C일 경우, 생물학적동등성시험 대상인가요?
2. 생물학적동등성시험 대상이 아닐 경우, 「한약(생약)제제 비교용출시험 사례집」 중 비교용출시험이 불가능하다는 결과를 근거자료로 비교봉해시험만 자료만 제출하여도 되나요?

A 가. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제4조제1항제3호 및 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제24조제2항제3호의 생물학적동등성시험 대상품목에 해당되지 않고 비교용출시험 대상입니다.

나. 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시) 제22조(비교봉해시험 실시 대상)에 따라 비교용출시험이 제제의 특성상 불가능한 경우에는 비교봉해시험을 실시할 수 있으나, 이 경우 예비시험결과 등 과학적인 근거에 의하여 불가능한 사유를 제출하여야 합니다.

- ‘한약(생약)제제 비교용출시험 사례집(민원인 안내서)’에도 기술되어 있는 바와 같이 시험대상, 분석조건, 사용장비 등에 따라 비교용출시험 가능 여부는 달라질 수 있으므로 비교용출시험 불가 사유에 대한 예비시험은 품목별로 실시되어야 하며, 사례집을 근거로 예비시험을 생략하는 것은 인정하기 어려울 수 있습니다.

Q196. (비교용출시험) 분석하려는 지표성분 하나가 분리도 1.5 미만인 경우, 특이성 검증을 다이오드 어레이(Photo Diode Array, PDA) 검출기를 통해서 분석하여도 되나요? 가능하다면 peak purity와 peak similarity 기준값이 존재하나요?

A 크로마토그램상의 분석대상물질의 피크가 다른 성분들로부터 유래하지 않는다는 것을 다이오드 어레이(Photo Diode Array, PDA) 검출기를 이용하여 입증할 수 있으며, peak purity와 peak similarity의 기준을 별도로 정하고 있지는 않습니다.

Q197. (비교용출시험) 1. 주성분이 난용성(물과 메탄올에는 거의 녹지 않으며, N-수산화나트륨과 디메틸설폭사이드(DMSO)에 녹음)임에 따라 시험액만으로 표준액 조제 시 석출이 발생합니다. DMSO 농도에 따른 석출 양상 자료를 제출하고 표준액에 DMSO를 첨가하고자 합니다.

이때 검액에 대해서는 어떤 자료가 필요한가요?

2. 비교용출시험에 대한 예비시험자료도 전 항목 밸리데이션을 수행해야 하나요? 또한, 수행한다면 평균용출률이 규정된 시간 내에 0~2 % 이내일 경우 직선성 범위 설정을 20 %~100 %로 하고 정량한계 이하값 ND 처리하면 되나요?

A 가. 난용성제제에서 유기용매를 첨가한 희석용매로 표준액을 조제할 때 검액도 표준액의 용매와 동일하도록 조제하여야 하며, 다만 유기용매의 비율 등 조성이 상이할 경우 이에 의한 영향이 없음을 증명해야 합니다.

나. 예비시험자료의 분석법도 밸리데이션을 수행하여야 하며, 5 % 이하의 용출률을 나타내는 시험액의 경우 전체 밸리데이션을 수행할 필요는 없으나, 특이성, 직선성 등의 밸리데이션을 수행해야 합니다.

- 정량한계 이하이면 ND(Not Detected)로 처리 할 수 있습니다. 다만, 직선성 최저농도는 정량한계를 고려하여 부근의 농도로 설정하는 것이 바람직합니다.

Q198. (비교용출시험 조건 변경) 경구용제제 시험조건 중 패들법에서 회전검체통법으로 변경해도 될까요? 가능하다면, 자료제출 범위는 어떻게 되나요?

A 가. 원칙적으로 제2법(패들법)이 아닌 제1법(회전검체통법)으로의 변경은 불가하므로, 싱커 등을 사용할 수 있습니다. 다만, 용출구 바닥에 침전물이 형성되어 용출에 영향을 미치는 경우 제2법(패들법) 75 rpm이나 제1법(회전검체통법) 100 rpm으로 시험할 수 있습니다.

나. 비교용출 시험조건 변경 시 침전물 형성이 용출에 미치는 영향을 확인할 수 있는 과학적 근거자료 및 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시) 제20조에 해당하는 자료(용출시험 조건 설정의 타당성, 용출시험법 밸리데이션 자료 등)를 제출해야 합니다.

Q199. (변경수준 및 자료제출 범위) 경질캡슐제 및 연질캡슐제의 공캡슐 성분이 변경되는 경우 의약품동등성시험 자료를 제출해야 하나요?

A 경질 또는 연질캡슐제의 공캡슐 조성 변경은 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시) [별표 3] 제1호가목. 품질에 영향이 없는 변경 5)에 해당하므로 의약품동등성시험 실시대상이 아닙니다. 다만, 자체적으로 비교용출시험을 실시하여 생체이용률에 영향이 있는지 확인해야 합니다.

Q200. (복합제 동등성평가) 2가지 생약으로 이루어진 복합제로서 A성분은 비교용출시험이 가능하지만, B성분은 비교용출시험이 불가능합니다. 이런 경우 A성분에 대한 비교용출시험만으로 의약품동등성 입증 가능한지요?

A 복합제의 의약품동등성평가 시 각 주성분별 의약품동등성시험자료를 제출하여야 합니다. 다만, B성분이 비교용출시험이 불가능할 경우, 예비실험결과 등 시험이 불가능한 사유를 제출하고 A성분에 대한 비교용출시험 결과보고서와 B성분 용출시험 대체자료로서 비교붕해시험 결과보고서를 같이 제출해야 합니다.

Q201. (전문의약품 동등성시험기준) 한약(생약)제제의 경구용 전문의약품 제네릭 개발 시 의약품 동등성에 대한 시험을 어떻게 진행해야 하나요?

A 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제4조제1항제3호에 따라 다목의 경구용 전문의약품의 경우 품목허가 신청 시 생물학적동등성시험자료 또는 비교임상시험 성적서에 관한 자료를 제출해야 합니다.

Q202. (제조방법: 일부공정 변경) 제조방법 중 분무건조 방식을 진공건조 및 분쇄방식으로 공정을 변경하고자 할 경우, 동등성 자료제출범위는 어떻게 되나요?

A 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시) [별표3] 제조방법의 변경수준 및 제출자료의 범위 제1호다목 중요한 변경에 해당하므로 동 고시 시험조건 또는 이와 동등 이상의 시험조건에 의한 비교용출시험자료를 제출하여야 합니다.

Q203. (제조방법: 일부공정 변경) 기허가 주사제의 제조방법 또는 원료약품 및 그 분량 변경 시 제출해야 하는 의약품동등성시험자료의 종류는?

A 주사제의 제조방법 변경 시 의약품동등성시험의 종류는 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시) [별표 3] 제조방법의 변경수준 및 제출자료의 범위에 따라 판단합니다.

이 때 변경수준이 생물학적동등성시험이 필요한 수준인 경우에는, 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제26조제3항에 따라 원료약품 및 분량의 종류 및 농도의 변경이 없는 경우 생물학적동등성시험자료를 이화학적동등성시험자료로 갈음하여 제출할 수 있습니다.

주사제의 원료약품 및 분량이 변경되는 경우에는, 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시) [별표 2] 원료약품 및 그 분량 변경수준 및 제출자료 범위에 주사제에 관한 사항은 정하고 있지 않으므로, 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 제24조제2항 및 제26조제3항에 따라 안전성·유효성 심사 자료를 준비해야 합니다.

이 경우, 제26조제3항에서 정하는 바와 같이 원료약품의 종류가 이미 허가·신고 사항과 동일한 제제에 대해서는 이화학적동등성시험자료로서 생물학적동등성시험자료 또는 비교임상시험성적에 관한 자료를 갈음할 수 있으며, 대조약은 「의약품동등성시험기준」 제3조의2에 따라 공고된 대조약으로 설정하여 시험을 실시하시면 됩니다.

Q204. (지표성분의 용출률 계산) 셀렐라정량추출물 비교용출시험시 각 지표성분인 아시아티코시드와 총 계닌 중 아시아틴산, 마테카신산 이 세 가지 성분에 대하여 비교용출시험을 진행해야 한다고 알고 있습니다. 두 지표성분 아시아틴산, 마테카신산의 각각의 표시량은 없고 합으로서 총 계닌 표시량(18.0 mg/정)만 있는 경우, 비교용출시험 중 각 지표성분의 용출률을 어떻게 계산해야 하나요?

A 셀렐라정량추출물의 총 계닌에 대한 비교용출시험은 먼저 아시아틴산과 마테카신산 용출률(%)을 각 시점별로 각각 계산하고, 둘을 합한 총 계닌으로서의 용출률(%)을 가지고 대조약과 비교하는 것으로, 두 지표성분의 표시량을 따로 설정할 필요는 없습니다.

즉, 아시아틴산, 마테카신산의 용출률(%)은 함량시험으로 구한 1정 중 각 성분의 함량이 용출액에 모두 용해된 농도를 기준으로 개별 검량선을 작성하고, 이를 통해서 구한 용출액 중 아시아틴산의 양(mg) 및 마테카신산의 양(mg)을 ‘표시량 총 계닌 18.0 mg/정’으로 나누는 방법으로 용출률을 계산할 수 있습니다.

Q205. (붕해시험) 붕해시험 수행 시 보조관을 사용해야 하나?

A 「대한민국약전」(식약처 고시) 일반시험법 중 21. 붕해시험법에 따라 보조관의 사용 유무는 따로 규정되어 있는 경우에 한하여 사용할 수 있습니다.

Q206. (붕해시험법) 고형제 중 씹어먹는 제제인 경우, 기시험에 붕해시험이 포함이 되어야 하나요?

A 붕해시험법은 의약품이 시험액 중에서 정해진 조건에서 규정시간 안에 붕해하는지를 확인하는 시험법으로, 고형제 중 씹어먹는 제제의 경우 기준 및 시험방법 중 붕해시험을 설정하지 않아도 됩니다.

Q207. (이화학적동등성시험) 주사제에 완충제 또는 완충력에 영향을 미치는 성분이 포함된 경우 완충력시험을 진행해야 하는데, 완제의약품의 원약분량이 아닌, 원료의약품의 제조공정 중 완충력에 영향을 미치는 성분이 포함되는 경우에도 완충력 시험을 수행해야 하나요?

A 원약분량이 아닌, 원료 제조 중 완충력에 영향을 미치는 성분이 포함되는 경우에도 완충력시험을 설정하시기 바랍니다. 시험방법은 ‘미국약전(USP) General Information <1160> Pharmaceutical Calculation, 15.2 Buffer solutions 중 15.2.3 Buffer Capacity(시험방법) 및 15.2.4 Calculating Buffer Capacity(계산방법)’를 참고하실 수 있으며, 결과의 작성방법은 ‘이화학적 동등성시험 가이드라인(민원인 안내서)’을 참고하시기 바랍니다.

[별첨] 한약(생약)제제 관련 규정 및 지침서 목록

[규정]

1	한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정
2	의약품의 품목허가·신고·심사에 관한 규정
3	의약품 품목 갱신에 관한 규정
4	의약품 재평가 실시에 관한 규정
5	신약 등의 재심사 기준
6	의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정
7	원료의약품 등록에 관한 규정
8	의료제품 사전 검토 운영에 관한 규정
9	의약품등의 안정성시험기준
10	의약품등의 독성시험기준
11	의약품등의 약리시험기준
12	의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정
13	의약품동등성시험기준
14	의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정
15	비임상시험관리기준
16	의약품등의 타르색소 지정과 기준 및 시험방법
17	의약품 표시 등에 관한 규정
18	의약품 등의 허가 등에 관한 수수료 규정
19	의약품 등 회수에 관한 규정
20	의약품 소량포장단위 공급에 관한 규정
21	의약품 안전용기·포장 및 투약계량기에 관한 규정
22	의약품 분류 기준에 관한 규정
23	의약품등 분류번호에 관한 규정
24	희귀의약품 지정에 관한 규정
25	수입의약품등 관리 규정
26	의약품등 생산 및 수출·수입 실적 보고에 관한 규정

27	안전성 및 유효성 문제성분 함유제제 등에 관한 규정
28	오·남용우려의약품 지정에 관한 규정
[공무원 지침서]	
29	한약(생약)제제 및 한약재 제조판매·수입 품목허가 및 변경허가를 위한 심사업무
30	한약(생약)제제 동등성시험결과보고서 심사 수행 절차
[민원인 안내서]	
31	한약(생약)제제 임상시험 가이드라인 - 일반적 고려사항
32	임상시험용 한약(생약)제제의 품질 가이드라인
33	한약(생약)제제의 기준 및 시험방법 작성 안내서
34	한약(생약)제제 국제공통기술문서 작성 가이드라인-품질 분야
35	생약의 품질자료 작성 가이드라인
36	한약(생약)제제의 비임상시험 가이드라인
37	한약(생약)제제 주성분별 성분프로파일 사례집 통합본(민원인 안내서)
38	한약(생약)제제 제조방법 기재요령
39	한약(생약) 추출물 품질관리 가이드라인
40	한약(생약)제제 등의 심사분야 질의응답집(민원인 안내서)
41	한약(생약)제제의 성분프로파일 설정 가이드라인(영문판)
42	한약(생약)제제의 성분프로파일 설정 가이드라인
43	한약(생약)의 기준 미설정 잔류농약 적부판정 해설서 (민원인 안내서)
44	한약(생약)제제 비교용출시험 사례집(민원인 안내서)
45	「대한민국약전외한약(생약)규격집」 제3부 동시분석 확인시험 해설서
46	한약(생약)제제 임상시험 계획 승인 신청 체크리스트(민원인 안내서)
47	한약(생약)제제 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인
48	한약(생약)제제 벤조피렌 안전성 평가 및 자료작성 방법(민원인 안내서)
49	한약(생약)제제 성분별 생동성시험 가이드라인(민원인 안내서)
50	한약(생약)제제 품질심사 주요 보완사례집(민원인 안내서)

식품의약품안전처 대표누리집(mfds.go.kr)

법령/자료 → 법령정보 → 공무원지침서/민원안내서
민원안내서 → '한약(생약)' 검색

식품의약품안전평가원 누리집(nifds.go.kr)

전자민원 → 민원안내서 → 공무원지침서/민원안내서 → '한약(생약)' 검색

한약(생약)제제 등의 심사분야 질의/응답집

발행일 : 2023년 6월
발행인 : 박윤주 식품의약품안전평가원장
편집위원장 : 최영주 바이오생약심사부장
편집위원 : 바이오생약심사부 생약제제과
강인호, 석지현, 박성환, 이재준, 최지영, 김현미, 윤정아,
최은영, 전미나
발행처 : 식품의약품안전평가원
바이오생약심사부 생약제제과
