

임상시험용 한약(생약)제제의 품질 가이드라인 [민원인 안내서]

2025. 6.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 생약제제과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

임상시험용 한약(생약)제제의 품질 가이드라인(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"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 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"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. 2025 년 6 월 27 일 <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> 담당자 확 인(부서장) 최 은 영 강 인 호 </div>		

이 안내서는 임상시험용 한약(생약)제제의 품질에 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 2025년 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: 043-719-3551~3564

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

임상시험용 한약(생약)제제의 품질 가이드라인(민원인 안내서)

연 번	제 · 개 정 번 호	승 인 일 자	주 요 내 용
1	B1-2007-3-025 → 안내서-0286-01	2007.11	- 임상시험용 생약(한약)제제의 품질평가 가이드라인 제정
2	안내서-0286-02	2017.12	- 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 개정사항 반영 - 민원인 안내서 명칭 변경
3	안내서-0286-03	2020.06	- 안정성 시험 자료 제출 범위 간소화 - 벤조피렌 안전성 평가 권고 - 국제공통기술문서 양식에 따라 정비
4	안내서-0286-04	2021.05	- 첨가제, 위약, 한글요약문 기재 관련 내용 추가
5	안내서-0286-05	2022.07	- 변경승인 불필요 사항 예시 추가 - 한글요약문 미제출 대상 확대 - 원생약의 기원 관리 내용 추가
6	안내서-0286-06	2025.06	- 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 개정사항 등 반영 - 임상시험용의약품의 변경대비표 및 확인서 예시 추가

목 차

목 차	
1. 서론	1
2. 임상시험용 한약(생약)제제의 품질에 관한 자료	3
2.1. 임상약리시험	3
2.1.1. 원료의약품	3
2.1.2. 임상시험용 한약(생약)제제	6
2.2. 치료적 탐색 임상시험	10
2.2.1. 원료의약품	10
2.2.2. 임상시험용 한약(생약)제제	14
2.3. 치료적 확증 임상시험	18
2.3.1. 원료의약품	18
2.3.2. 임상시험용 한약(생약)제제	21
3. 위약 및 대조약의 품질에 관한 자료	25
3.1. 위약	25
3.2. 대조약	25
4. 용어 정의	26
부록 1. 임상 단계별로 요구되는 품질자료 요약표	27
부록 2. 초기 임상 또는 공중보건 위기대응 치료제 및 신속심사대상 의약품 임상 품질자료의 한글요약문 기재방법	30
부록 3. 품질 변경승인 신청 시 변경대비표 예시	32

1. 서론

이 가이드라인은 임상시험계획승인(Investigational New Drug Application) 신청 시 제출하는 임상약리시험, 치료적 탐색 임상시험 및 치료적 확증 임상시험에 사용되는 ‘임상시험용 한약(생약)제제’의 제조 및 품질에 관한 자료에 대한 권고 사항을 제공하며, 화학의약품 및 생물학적제제에는 적용하지 않는다.

한약(생약)은 특성상 기원, 생육환경, 산지(야생 또는 재배 포함), 채집시기 등에 따라 구성 성분의 조성 및 함량 변동이 있을 수 있어 품질관리에 있어 화학의약품과는 상당한 차이가 있다. 한약(생약)제제의 변동성을 조절하고 품질 일관성 확보를 위해서는 약효와 관련된 활성성분들을 하나의 통합적 단위로 보고 그 구성성분의 조성과 함량을 일관되게 일정 범위로 관리하는 것이 필요하다.

한약(생약)제제의 품질은 추출물의 구성성분의 종류 및 함량, 수율과 직접적 관련이 있는 제조공정에 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.

식품의약품안전처는 임상시험용 한약(생약)제제 관련 제조 및 품질에 관한 자료를 임상시험 대상자의 안전을 확보하고, 임상시험용 한약(생약)제제에 대해 충분히 검토할 수 있도록 자세하게 기재할 것을 권장한다. 이러한 제조 및 품질에 관한 정보가 임상시험용 한약(생약)제제와 시판될 제품 간의 상관관계를 확립하고, 허가 신청 시 원료의약품 제조공정 개발, 완제의약품 개발의 자료로서 활용될 수 있다.

임상시험 단계별로 임상시험에 사용되는 한약(생약)제제의 확인, 순도, 함량 등을 확인할 수 있는 충분한 정보를 제출해야 하지만, 이러한 정보자료의 양은 임상 단계, 임상시험 기간, 투여 형태, 기타 정보의 양에 따라 달라질 수 있다.

한약(생약)제제 개발이 진행됨에 따라 임상시험용의약품에 대한 제조 및 품질에 관한 사항은 지속적으로 업데이트될 수 있으며 변경사항과 이를 뒷받침하는 문서는

임상시험 의뢰자(또는 해당되는 경우 시험자)에 의해 기록되어 적절한 추적성(Traceability)을 제공할 수 있어야 한다. 일반적으로 임상단계별로 요구되는 품질자료는 부록 1과 같다.

임상시험용 한약(생약)제제 관련 제조 및 품질에 관한 자료는 변경내용에 따라 임상시험계획 변경승인을 받거나 다음 단계의 임상시험계획승인 신청 시 또는 허가(New Drug Application) 신청 시 제출 할 수 있으며, 임상시험용의약품 제조 및 품질에 관한 사항을 변경 승인받고자 하는 경우 심사 절차가 효율적으로 신속하게 이루어질 수 있도록 기승인된 사항과의 상세 변경대비표 및 그 외 품질 변경사항없음에 대한 확인서(statement)를 제출한다. 변경대비표 및 확인서는 부록 3의 예시를 참고한다.

의약품 개발 단계에서 다음의 변경 사항은 임상시험 대상자의 안전성 및 임상시험용 한약(생약)제제의 품질에 영향을 줄 수 있는 사항으로서, 변경사항에 관한 자료 작성 시 이를 고려하며, 일반적으로 임상시험 대상자의 안전성 및 시험결과의 신뢰성에 미치는 영향이 낮을 것으로 예상되는 임상시험용의약품의 경미한 품질 변경사항 예시는 「임상시험용의약품의 품질 가이드라인(민원인 안내서)」 부록 4를 참고한다.

■ 원료의약품 제조공정 변경

- 제조 과정 변경(제조에 사용되는 시약·기기·용매* 변경, 추출방법(온도, 시간 등) 및 수율 변경 등)

* 원료의약품 추출 용매 변경은 새로운 품목에 해당함

■ 원료의약품 규격 변경

- 원료의약품(무균) 및 임상시험용 한약(생약)제제의 멸균 방법 변경
- 투여 경로 변경에 따른 임상시험용 한약(생약)제제 제형 변경
- 임상시험용 한약(생약)제제 조성 변경
- 임상시험용 한약(생약)제제 제조공정 변경 및 이에 따른 품질 사항 변경
- 임상시험용 한약(생약)제제 용기 및 포장 변경과 이에 따른 안정성 등 변경

이 가이드라인은 「한약(생약)제제 국제공통기술문서 작성 가이드라인-품질분야」(Common Technical Document, 이하 CTD)를 참고하여 제출자료 목록을 작성하여 민원인 및 평가자의 편의를 도모하고자 하였다.

2. 임상시험용 한약(생약)제제의 품질에 관한 자료

2.1. 임상약리시험 (PHASE I)

임상시험용 한약(생약)제제 제조방법과 제형은 연구가 진행됨에 따라 변경될 수 있다. 임상약리시험 단계에서는 임상시험 대상자의 안전성을 평가할 수 있는 임상시험용 한약(생약)제제의 품질 정보를 제공하는 것이 무엇보다 중요하다. 안전성 문제가 발생하거나 제공한 정보가 안전성을 평가하기에 부족할 경우에는 품질에 관한 자료에 근거하여 임상시험을 보류할 수 있다. 문제를 일으킬 수 있는 원인으로는 (1) 독성이 높거나 독성 우려가 있는 물질을 함유한 경우, (2) 임상시험 기간 동안 화학적으로 안정한 상태를 유지할 수 없는 경우, (3) 건강상 위해를 일으킬 수 있는 불순물 또는 위해를 평가하기 힘든 불순물을 함유한 경우 등이 있다.

비임상시험을 이용해 임상시험의 안전성을 보장하려면, 원칙적으로 임상시험용한약(생약)제제와 동물시험에 사용한 의약품은 동일한 품질을 유지하여야 한다. 만약 비임상시험에 사용된 의약품과 임상시험용 한약(생약)제제 사이에 화학적 또는 제조상의 차이가 존재하는 경우 그 차이를 명확히 설명해야 하며, 또한 이러한 차이가 의약품의 유효성 및 안전성에 어떠한 영향을 미치는지 설명해야 한다.

초기 임상 또는 공중보건 위기대응 치료제(예: COVID-19 치료제) 및 신속심사대상 의약품 개발을 위한 임상시험용 한약(생약)제제의 임상시험계획 승인 신청 시 영문 임상시험용의약품 품질문서(IMPQ)를 제출하는 경우, 의약품 임상시험계획 승인에 관한 규정 제3조제4항에 따른 한글 요약문은 해당 자료의 위치를 명시하는 것으로 갈음할 수 있다. 기재 방법은 부록 2를 참고한다.

2.1.1. 원료의약품 (DRUG SUBSTANCE)

한약(생약)제제의 원료의약품에는 한약(생약) 또는 추출물이 있다. 이들은 화학의약품과 달리 규격의 적합성만으로 물리·화학적 특성이 확인된 것으로 보기 어렵기 때문에 출발물질에 대한 정보(기원, 성상 등)가 명확하게 제시되어야 하고, 추출물의 경우에는 한약(생약)에 대한 정보와 함께 수율, 한약(생약)과의 제조로트 간 일관성 등에 대한 정보가 제시되어야 한다. 추출물의 경우 성분프로파일에 대한 정보 제시가 권장된다.

임상시험계획승인을 뒷받침하기 위한 품질에 관한 정보를 제공하기 위해 등록된 원료의약품의 정보와 이미 승인된 임상시험계획 등을 인용할 수 있다.

S.1. 일반정보 (General Information)

S.1.1. 명칭 (Nomenclature)

한약(생약)의 경우 한약(생약)명, 기원 동·식물의 학명(속, 종, 변종, 명명자 등), 사용 부위, 동명(약전 등의 이명), 회사 코드 등을 기재한다.

추출물의 경우, 한약(생약)명 다음에 추출용매, 물리적 형태(연조, 건조 등), 수득률 (한약(생약) 대비 추출물의 비율)을 병기한다.

S.1.2. 구조 (Structure)

원료의약품에 대한 물리적 형태, 지표성분 또는 유효성분(활성성분) 등에 대하여 정의하고, 이들의 화학명, 구조식, 분자식, 분자량을 기재한다.

한약(생약)의 경우 명칭, 학명, 사용부위, 정의 및 특성, 생산, 수집 및 가공, 활성성분 또는 지표성분 등에 대한 정보를 기재한다.

추출물의 경우 명칭, 정의(수율, 추출용매 포함), 제조방법, 활성성분 또는 지표성분 등에 대한 정보를 기재한다.

S.1.3. 일반적 특성 (General Properties)

한약(생약), 또는 추출물의 물리·화학적 특성 및 기타 중요한 특징에 대해 기술한다. 추출물의 경우 성분프로파일에 대한 정보 제시가 권장된다.

S.2. 제조(Manufacture)

S.2.1. 제조원 (Manufacturer(s))

원료의약품 제조원(수탁업소 포함)의 명칭과 주소를 기재한다. 원료의약품 제조원이 2곳 이상인 경우, 각각 기재한다.

S.2.2. 제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls)

원료의약품이 추출물인 경우 원료한약(생약)에 대한 정보(생산지, 가공 등), 원료한약(생약)에서부터 추출물 제조 전 공정에 대한 요약 및 흐름도(추출용매, 추출조건, 수득률 등), 물리적 형태(유동, 건조, 연조), 배치크기 등에 대하여 기술한다. 주요 제조공정에 대한 사항은 치료적 확증 임상시험을 종료할 때까지 변경하지 않는 것을 원칙으로 한다.

S.3. 특성 (Characterisation)

S.3.1. 구조 및 기타 특성 (Elucidation of Structure and other Characteristics)

한약(생약)의 경우, 외형 및 미세 구조, 물리·화학적 특성, 유전학적 분석, 생리활성 등에 대한 정보를 기재하고, 사진이나 크로마토그래피 특성 등의 첨부·기술이 권장된다. 추출물의 경우, 물리화학적 특성, 유효성분, 생리활성 등에 대한 정보를 기재한다. 크로마토그래피 특성에 근거한 물리화학적 분석은 추출물의 정의에 있어서 특히 중요하다.

S.3.2. 순도 (Impurities)

한약(생약) 또는 제조공정에서 유래하는 이물, 중금속, 잔류농약, 잔류용매 등에 대하여 기술한다.

S.4. 원료의약품의 관리 (Control of Drug Substance)

S.4.1. 기준 (Specification)

한약(생약)제제 개발 초기 단계인 임상약리시험에서는 확정된 규격이 요구되지는 않는다. 다만, 정의에 대한 사항, 즉 기원 한약(생약)과 각 한약(생약) 및 추출물의 지표성분 또는 유효성분에 대한 기준은 치료적 확증 시험 종료 시까지 변경하지 않는 것을 원칙으로 하며 한약(생약)은 기원식물, 채집시기, 산지, 재배기후 등에 따라 지표성분 또는 유효성분의 변화가 있을 수 있으므로, 공정서 규격인 경우라도 기원종이 다양한 경우에는 임상시험에서 사용한 종을 특정하여 관리하는 것이 바람직하며, 지표성분 또는 유효성분의 함량기준은 가능한 범위 값으로 설정하는 것을 권고한다. 원료의약품의 확인, 함량, 순도를 확보(보장)하기 위해 사용되는 규격을 간략히 설명하여 제출한다. 추출물 원료의약품의 경우 한약(생약)의 규격을 함께 기재한다.

순도는 안전성을 고려하여 기준을 설정한다.

S.4.2. 시험방법 (Analytical Procedures)

원료의약품에 사용된 분석방법을 기재한다.

S.4.3. 시험방법 밸리데이션 (Validation of Analytical Procedures)

일반적으로 의약품 개발 초기 단계에서는 밸리데이션 자료가 요구되지 않는다.

S.4.4. 배치 분석 (Batch Analyses)

생산된 원료의약품 중 대표적인 배치에 대한 정보(배치번호, 제조 크기, 제조일, 제조장소, 용도) 및 배치 분석 결과를 기재한다. 배치 분석은 시험성적서나 배치 분석 결과를 표로 정리하여 제출한다.

S.5. 표준품 또는 표준물질 (Reference Standard or Materials)

해당될 경우, 원료의약품 시험에 사용되는 표준품 또는 표준물질에 대해 기재한다.
P.6. 표준품 또는 표준물질에 기재한 경우는 생략할 수 있다.

S.6. 용기 및 포장 (Container Closure System)

원료의약품을 보관하는데 사용되는 1차 포장재에 대하여 기재한다.

S.7. 안정성 (Stability)

개발단계에서 입수된 안정성자료를 표로 요약한다. 원료의약품의 안정성에 중요한 영향을 미치는 물리화학적 특성(광과민성, 흡습성 등)을 기재할 수 있다.

2.1.2. 임상시험용 한약(생약)제제 (INVESTIGATIONAL HERBAL MEDICINAL PRODUCTS)

P.1. 임상시험용 한약(생약)제제의 개요와 조성 (Description and Composition of the Investigational Herbal Medicinal Products)

원료약품 및 그 분량을 작성하며, 주성분 및 첨가제의 명칭과 규격을 기재한다. 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 제12조(원료약품 및 그 분량)에 따라 각 성분마다 배합목적, 성분명, 규격, 분량을 기재한다.

P.2. 개발 경위 (Pharmaceutical Development)

첨가제 사용 근거를 포함하여 제제 개발사유에 대하여 기술한다.

P.3. 제조(Manufacture)

P.3.1. 제조원 (Manufacturer(s))

임상시험용 한약(생약)제제 제조원의 명칭 (수탁업소 포함) 및 주소를 기재한다.

P.3.2. 배치 조성 및 P.3.3. 제조공정 및 공정관리 개요 (Batch Formula, Description of

Manufacturing Process and Process Controls)

제제에 나타나지 않을 수 있더라도 제조공정에 사용된 모든 성분과 각 성분들의 목록을 기재한다. 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 제14조(제조 방법) 및 의약품제제의 제조방법 기재요령(「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 [별표 8의3])에 따라 제조방법을 기재한다.

P.4. 첨가제의 관리(Control of Excipients)

첨가제의 제조(필요한 경우)와 품질관리정보, 참고정보(기허가사항 여부)에 대해 기술한다. 대한민국약전 및 공정서에 수재된 첨가제의 규격은 해당 공정서명을 기재한다. 공정서에 기재된 것 이외에 추가 시험항목을 설정할 수 있으며, 동 내용에 대하여 기재한다. 대한민국약전 및 공정서 규격이 아닌 첨가제의 경우 별첨규격으로 작성하며, 기준과 시험방법을 포함하여 기재한다. 별첨규격인 경우 해당 규격에 따른 시험성적서를 제출한다. 다만, 공정서 규격의 물질로 구성된 첨가제 혼합물(예: 필름 코팅기제)으로서 별첨규격인 경우, 시험성적서 미제출이 인정된다.

국내 사용례가 없는 첨가제의 경우, 첨가제에 대한 물리화학적 성질에 관한 자료, 독성에 관한 자료, 배합목적 및 용도에 관한 자료, 안정성에 관한 자료(완제품에 대한 시험자료도 가능)를 제출한다.

P.5. 임상시험용 한약(생약)제제의 관리(Control of Investigational Herbal Medicinal Products)

P.5.1. 기준 (Specification)

한약(생약)제제 개발 초기 단계인 임상약리시험에서는 확정된 규격이 요구되지는 않는다. 다만 의약품의 확인, 함량, 순도를 보장하기 위해 사용되는 규격을 간략히 설명하여 제출한다. 제형의 특성을 고려하여 시험항목을 설정하고, 무균제제의 경우 무균시험과 엔도톡신시험을 설정한다.

P.5.2. 시험방법 (Analytical Procedures)

임상시험용 한약(생약)제제의 특성을 확인하기 위해 사용된 분석법의 개요를 제출한다.

P.5.3. 시험방법의 밸리데이션 (Validation of Analytical Procedures)

일반적으로 의약품 개발 초기 단계에서는 밸리데이션 자료가 요구되지 않는다.

P.5.4. 배치 분석 (Batch Analyses)

생산된 임상시험용 한약(생약)제제 중 대표적인 배치에 대한 정보(배치번호, 제조 크기, 제조일, 제조장소, 용도) 및 배치 분석 결과를 기재한다. 시험성적서나 배치 분석 결과를 표로 정리하여 제출한다.

P.6. 표준품 또는 표준물질 (Reference Standard or Materials)

임상시험용 한약(생약)제제의 시험에 사용되는 표준품 또는 표준물질에 대해 기재한다. S.5. 표준품 또는 표준물질에 기재한 경우는 생략할 수 있다.

P.7. 용기 및 포장 (Container Closure System)

1차 포장재에 대하여 간략하게 기술한다.

P.8. 안정성 (Stability)

안정성자료의 제출범위

- 로트 수 : 1 로트 이상
- 원칙적으로 장기보존시험 결과로 사용기한 설정

임상약리시험에 사용되는 임상시험용 한약(생약)제제의 안정성을 확인하기 위해 사용한 안정성시험 기준과 시험방법, 결과를 간략히 기술한다.

사용기간 연장을 적용하여 사용기간을 설정하는 경우, 사용기간 연장(안), 안정성시험 계획서 및 안정성시험 이행서약서를 제출한다. 이행서약서에는 제출한 안정성시험 계획서 및 사용기간 연장(안)에 따라 안정성시험을 실시할 것이며, 안정성시험 중 기준일탈, 시험결과의 부정적인 경향성 등이 발생하면 사용기간 연장은 이루어지지 않으며, 즉시 시정조치와 함께 식품의약품안전처에 해당 사항을 신속히 보고 할 것을 기재한다. 안정성시험 계획서는 최대 사용기간을 포함하여야 한다.

근거가 있는 경우 임상시험용 한약(생약)제제의 적절한 브래케팅 및 매트릭스 설계가 허용될 수 있다.

2.2. 치료적 탐색 임상시험 (PHASE II)

일반적으로 제품생산이 대규모로 이루어지는 치료적 탐색 임상시험 및 치료적 확증 임상시험계획 승인을 위해서는 더 많은 품질 자료가 필요하다.

한약(생약)제제는 한약(생약)의 기원, 생산지, 제조방법 등 품질에 관한 사항이 추출물 및 완제의 규격과 연동되는 통합적 단위의 규격관리를 요구한다. 따라서 이러한 개념은 임상시험용 한약(생약)제제에도 동일하게 적용되어 안전성·유효성 확보차원에서 임상약리시험에서부터 치료적 확증 시험 단계에 이르기까지 그 규격은 일관되게 관리되어야 할 것이며, 일관성 확보를 위해 원료의약품의 원생약은 여러배치를 사용하여 원생약으로 인한 지표성분 편차에 따른 안전성·유효성의 영향을 확인할 것을 권고한다.

초기 임상 또는 공중보건 위기대응 치료제(예: COVID-19 치료제) 및 신속심사대상 의약품 개발을 위한 임상시험용 한약(생약)제제의 임상시험계획 승인 신청 시 영문 임상시험용의약품 품질문서(IMPQ)를 제출하는 경우, 의약품 임상시험계획 승인에 관한 규정 제3조제4항에 따른 한글 요약문은 해당 자료의 위치를 명시하는 것으로 갈음할 수 있다. 기재 방법은 부록 2를 참고한다.

2.2.1. 원료의약품 (DRUG SUBSTANCE)

치료적 탐색 임상시험을 뒷받침하기 위해 제공되는 임상시험용 한약(생약)제제 관련 제조 및 품질에 관한 자료는 이 시험에 참여하는 환자의 안전성을 유지하기 위해 임상약리시험을 위한 임상시험계획승인 단계에서 제출된 내용 중에서 변경 혹은 추가되는 정보를 포함하여 기술한다.

임상시험계획승인을 뒷받침하기 위한 품질에 관한 정보를 제공하기 위해 등록된 원료의약품 정보, 이미 승인된 임상시험계획 등을 인용할 수 있다.

S.1. 일반정보 (General Information)

S.1.1. 명칭 (Nomenclature)

- 원료의약품의 명칭은 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 제34조(원료의약품의 기준 및 시험방법 작성요령) 및 「의약품 명명법 가이드라인」을 참고하여 기재하고 영문명은 국제적으로 공인된 명칭을 사용하고 약용부위를 병기한다.

- 한약(생약)의 경우 한약(생약)명, 기원 동·식물의 학명(속, 종, 변종, 명명자), 사

용 부위, 동명(약전 등의 이명), 회사 코드 등을 기재하고, 전문가의 육안/현미경 검사 같은 방법을 통해 평가하고, 표본과 대조하는 것이 좋으며, 유전자분석(DNA 바코딩 등) 등으로 동·식물 기원종 확인을 권장한다.

- 멸종위기 동식물에 해당하는 지 확인한다.
- 추출하여 제조한 원료의약품의 경우 한약(생약) 원료의약품에 따르되, 한약(생약)명 다음에 사용한 추출용매 및 물리적인 형태(유동, 연조, 건조 등)를 기재하며 수득률을 병기한다.

S.1.2. 구조 (Structure)

지표성분 또는 유효성분 선정의 타당성, 구조식, 분자식, 분자량에 대해 기술한다. 하나 이상의 한약(생약)으로 구성된 원료의약품의 경우 각각의 한약(생약)에 대한 지표성분 또는 유효성분을 설정하는 것을 원칙으로 한다. 다만, 정량이 불가능한 경우 타당한 근거자료를 첨부하여 설정하지 않을 수 있다.

임상약리시험에서 제출되었던 자료의 추가 및 변경정보를 제출한다.

S.1.3. 일반적 특성 (General Properties)

물리·화학적 특성 및 기타 중요한 특성에 대해 기재한다. 한약(생약)에 대한 외형 및 미세 구조, 물리·화학적 특성, 유효성분 및 생리활성에 대한 정보를 기술한다. 추출물의 경우 성분프로파일에 대한 정보 제시가 권장된다. 임상약리시험 단계에서 제출되었던 자료의 추가 및 변경정보를 제출한다.

S.2 제조 (Manufacture)

S.2.1. 제조원 (Manufacturer(s))

제조원(수탁업소 포함)의 명칭, 주소를 기재하고, 한약(생약)에 대하여는 생산, 수집 및 시험과 관련된 사업소와 공급자 명칭, 주소 등을 기재하고, 추출물에 대하여는 제조 및 시험과 관련된 제조원(수탁업소 포함) 명칭 및 주소 등을 기재한다. 임상약리시험 단계에서 명시한 내용에 변경이 있는 경우, 그 변경사항(제조원의 추가, 삭제 또는 변경)에 대해서 기재한다.

S.2.2. 제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls)

- 원료의약품의 제조과정에 대한 자료는 제조과정에 대한 간단한 흐름도를 작성하고 물리적 형태 및 배치크기 등을 기재한다. 흐름도에는 한약(생약)으로부터 최종 원

료의약품에 이르기까지 각 제조 단계에 따라 추출용매, 추출용매의 분량, 추출온도 및 시간, 여과조건, 농축방법 및 수득률 등을 기재한다.

- 1 개의 주성분(추출물)에 2 개 이상의 한약(생약)이 포함된 경우, 각각의 제조공정을 거쳐 혼합하였는지, 한약(생약)을 혼합 후 제조공정을 거쳤는지 기술하고, 각각의 제조공정을 거쳐 혼합한 경우에는 각각의 공정을 기술한다.

- 한약(생약)의 가공공정(세척, 건조, 분쇄 등), 이물질 제거(흙, 벌레 등), 보존방법, 운송방법 등에 대하여 기술한다.

- 임상약리시험에 사용된 원료의약품과 제조과정 변경이 있는 경우 품질에 크게 영향을 미치는 변경사항을 중심으로 기재한다.

S.3. 특성 (Characterization)

S.3.1. 구조 및 기타 특성 (Elucidation of Structure and other Characteristics)

한약(생약)의 경우, 외형 및 미세 구조, 물리·화학적 특성, 유전학적 분석, 생리활성 등에 대한 정보를 기재하고, 사진이나 크로마토그래피 특성 등의 첨부·기술이 권장된다. 추출물의 경우, 물리화학적 특성, 유효성분, 생리활성 등에 대한 정보를 기재한다. 크로마토그래피 특성에 근거한 물리화학적 분석은 추출물의 정의에 있어서 특히 중요하다.

지표성분 또는 유효성분의 특성 및 화학구조 등에 대한 자료를 제출한다. 임상약리시험에서 제출되지 않았던 추가 자료를 제출한다.

S.3.2. 순도 (Impurities)

중금속, 잔류용매, 잔류농약, 일반이물(제조공정으로부터 혼입, 잔류, 생성 또는 첨가될 수 있는 이물을 말한다), 증발잔류물, 기타 혼재물 등에 대한 정보를 기재하되, 제조경험, 안정성자료, 안전성을 고려하여 각 기준을 설정한다.

제조공정에 사용된 용매, 촉매 등의 한도시험을 미설정하는 경우 사유 및 근거를 간략히 기재한다.

S.4. 원료의약품의 관리 (Control of Drug Substance)

S.4.1. 기준 (Specification)

원료의약품에 대한 규격을 기재하고, 추출물의 경우에는 한약(생약)에 대한 규격을 포함한다. 확인, 순도, 함량을 포함하며 필요시 추가적인 기준을 설정한다. 이 때 지표성분 및 유효성분의 함량기준은 가능한 범위 값으로 설정하는 것을 권고한다.

제2상 및 제3상 임상시험에 대한 추가 정보

선행 제1상 또는 제2상 임상시험에서 설정된 기준 및 허용 기준을 검토해야 하며, 그리고 적절할 경우 현 개발 단계에 맞게 조정한다.

S.4.2. 시험방법 (Analytical Procedures)

원료의약품의 규격을 확인하기 위해 사용된 시험방법에 대해 기술한다.

S.4.3. 시험방법 밸리데이션 (Validation of Analytical Procedures)

시험방법은 대한민국약전 및 공정서의 시험방법인 경우는 공정서명을 인용한다. 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서 및 공인된 시험방법이 아닌 경우에는 분석법 밸리데이션 요약표를 제출한다.

S.4.4. 배치 분석 (Batch Analyses)

생산된 원료의약품 중 대표적인 배치에 대한 정보(배치번호, 제조 크기, 제조일, 제조장소, 용도) 및 배치 분석 결과를 기재한다. 배치 분석은 시험성적서나 배치 분석 결과를 표로 정리하여 제출한다.

S.4.5. 기준 설정근거 (Justification of Specification)

기준 설정근거에 대하여 간략하게 기술한다.

S.5. 표준품 또는 표준물질 (Reference Standards or Materials)

해당될 경우, 원료의약품 시험에 사용되는 표준품 또는 표준물질에 대해 기재한다.
P.6. 표준품 또는 표준물질에 기재한 경우는 생략할 수 있다.

S.6. 용기 및 포장 (Container Closure System)

원료의약품을 보관하는데 사용되는 1차 포장재 구성성분에 대하여 기술한다. 임상 약리시험 단계에서 제출되었던 자료에 변경이 있는 경우, 그 변경사항에 대해 기술한다.

S.7. 안정성 (Stability)

개발단계에서 입수된 안정성자료를 표로 요약한다. 원료의약품의 안정성에 중요한

영향을 미치는 물리화학적 특성(광과민성, 흡습성 등)을 기재할 수 있다.

2.2.2. 임상시험용 한약(생약)제제 (INVESTIGATIONAL HERBAL MEDICINAL PRODUCTS)

P.1. 임상시험용 한약(생약)제제의 개요와 조성 (Description and Composition of the Investigational Herbal Medicinal Products)

「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 제12조(원료약품 및 그 분량)에 따라 각 원료마다 배합목적, 성분명, 규격, 분량을 기재한다. 임상약리시험 단계에서 제출되었던 정보에 변경이 있는 경우에는 그 변경사항을 제출한다.

P.2. 개발 경위 (Pharmaceutical Development)

첨가제 사용 근거를 포함하여 제형개발사유에 대하여 기술한다.

이전 임상시험에서 사용한 임상시험용 한약(생약)제제와 비교하여 조성, 제형, 제조 공정 등의 변경이 있는 경우 변경 사유 및 품질에 미치는 영향을 기술한다.

P.3. 제조 (Manufacture)

P.3.1. 제조원 (Manufacturer(s))

제조원의 명칭, 주소를 기재한다. 임상약리시험 단계에서 명시한 내용에 변경이 있는 경우, 그 변경사항(제조원의 추가, 삭제 또는 변경)에 대해서 기재한다.

P.3.2. 배치 조성 (Batch Formula)

치료적 탐색 임상시험에서 사용될 최종 제품 배치의 조성을 기재한다. 배치 조성은 제조과정에서 사용되는 제제의 모든 성분에 대하여 배치당 분량, 규격(quality standard)을 기재한다.

P.3.3. 제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls)

제제에 나타나지 않을 수 있더라도 제조공정에 사용된 모든 성분과 각각의 양을 기재한다. 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 제14조(제조방법) 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 (식약처고시) 별표8의3 의약품제제의 제조방법 기재요령에 따라 제조방법을 기재한다. 임상약리시험 단계에서 명시한 내용에 변경이 있는 경우, 그 변경사항(첨가제의 추가, 삭제 또는 변경포함)에 대해서 기재한다.

P.4. 첨가제의 관리 (Control of Excipients)

첨가제의 제조(필요한 경우)와 품질관리정보, 참고정보(기허가사항 여부)에 대해 기술한다. 대한민국약전 및 공정서에 수재된 첨가제의 규격은 해당 공정서명을 기재한다. 공정서에 기재된 것 이외에 추가 시험항목을 설정할 수 있으며, 동 내용에 대하여 기재한다. 대한민국약전 및 공정서 규격이 아닌 첨가제의 경우 별첨규격으로 작성하며, 기준과 시험방법을 포함하여 기재한다. 별첨규격인 경우 해당 규격에 따른 시험성적서를 제출한다. 다만, 공정서 규격의 물질로 구성된 첨가제 혼합물(예: 필름코팅기제)으로서 별첨규격인 경우, 시험성적서 미제출이 인정된다.

국내 사용례가 없는 새로운 첨가제의 경우, 첨가제에 대한 물리·화학적 성질에 관한 자료, 독성에 관한 자료, 배합목적 및 용도에 관한 자료, 안정성에 관한 자료(완제품에 대한 시험자료도 가능)를 제출한다.

동물유래성분을 사용하는 경우 기원동물, 사용부위, 외인성 물질에 대한 안전성 평가자료 등을 제출한다.

P.5. 임상시험용 한약(생약)제제의 관리 (Control of the Investigational Herbal Medicinal Products)

P.5.1. 기준 (Specifications)

물리·화학적 시험(예, 확인, 함량, 순도, 함량균일성, 용출, 입자도 등), 미생물학적 시험(예, 미생물한도시험 등)이 제제의 특성에 따라 설정되어야 한다. 안전성에 영향을 줄 수 있는 규격상의 변경이 있을 때에는 임상시험계획 변경승인을 통해 변경되어야 한다.

P.5.2. 시험방법 (Analytical Procedures)

임상시험용 한약(생약)제제에 사용된 시험방법을 기술하되, 임상약리시험 단계에서 설정한 시험방법에 대해 변화가 있을 때에는 그 변경된 사항을 중심으로 기술한다.

P.5.3. 시험방법 밸리데이션 (Validation of Analytical Procedures)

시험방법이 대한민국약전 및 공정서 시험방법인 경우에는 공정서명을 인용한다. 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서 및 공인된 시험방법이 아닌 경우에는 분석법 밸리데이션 요약표를 제출한다.

P.5.4. 배치 분석 (Batch Analyses)

생산된 임상시험용 한약(생약)제제 중 대표적인 배치에 대한 정보(배치번호, 제조 크기, 제조일, 제조장소, 용도) 및 배치 분석 결과를 기재한다. 시험성적서나 배치 분석 결과를 표로 정리하여 제출한다.

P.5.5. 순도 특성 (Characterization of Impurities)

중금속, 잔류용매 또는 최종제품에 잔류하는 불순물 등을 설정하여 기재한다. 제조 공정, 안정성자료, 안전성기준을 근거로 순도 기준을 설정한다.

P.5.6. 기준 설정근거 (Justification of Specification)

기준설정근거에 대하여 간략하게 기술한다.

P.6. 표준품 또는 표준물질 (Reference Standards or Materials)

임상시험용 한약(생약)제제의 시험에 사용되는 표준품 또는 표준물질에 대해 기재한다. S.5 표준품 또는 표준물질에 기재한 경우는 생략할 수 있다.

P.7. 용기 및 포장 (Container Closure System)

임상시험용 한약(생약)제제를 보관하는데 사용되는 1차 포장재의 구성성분에 대하여 기술한다. 임상약리시험 단계에서 제출되었던 자료에 변경이 있는 경우, 그 변경 사항에 대해 기술한다.

P.8. 안정성 (Stability)

안정성자료의 제출범위

- 로트 수 : 1 로트 이상
- 원칙적으로 장기보존시험 결과로 사용기한 설정

실시한 시험의 종류 그리고 시험결과를 요약하여 기재하고 임상시험용 한약(생약)제제의 사용기한은 제출된 안정성시험자료를 근거로, 시험항목에 대하여 유의적인 변화가 보이지 않는 경우, 안정성시험계획에 따라 사용기한을 설정한다.

사용기간 연장을 적용하여 사용기간을 설정하는 경우, 사용기간 연장(안), 안정성시험 계획서 및 안정성시험 이행서약서를 제출한다. 이행서약서에는 제출한 안정성시험 계획서 및 사용기간 연장(안)에 따라 안정성시험을 실시할 것이며, 안정성시험 중 기준일탈, 시험결과의 부정적인 경향성 등이 발생하면 사용기간 연장은 이루어지지 않으며, 즉시

시정조치와 함께 식품의약품안전처에 해당 사항을 신속히 보고 할 것을 기재한다. 안정성시험 계획서는 최대 사용기간을 포함하여야 한다.

근거가 있는 경우 임상시험용 한약(생약)제제의 적절한 브래케팅 및 매트릭스 설계가 허용될 수 있다.

2.3. 치료적 확증 임상시험 (PHASE III)

일반적으로 제품생산이 대규모로 이루어지는 치료적 탐색 임상시험 및 치료적 확증 임상시험 계획 승인을 위해서는 더 많은 품질 자료가 필요하다.

초기 임상 또는 공중보건 위기대응 치료제(예: COVID-19 치료제) 및 신속심사대상 의약품 개발을 위한 임상시험용 한약(생약)제제의 임상시험계획 승인 신청 시 영문 임상시험용의약품 품질문서(IMPDP)를 제출하는 경우, 의약품 임상시험계획 승인에 관한 규정 제3조제4항에 따른 한글 요약문은 해당 자료의 위치를 명시하는 것으로 갈음할 수 있다. 기재 방법은 부록 2를 참고한다.

2.3.1. 원료의약품 (DRUG SUBSTANCE)

S.1. 일반정보 (General Information)

S.1.1. 명칭 (Nomenclature)

치료적 탐색 임상시험의 원료의약품에 준하여 기재하고, 치료적 탐색 임상시험에서 제출되었던 정보에 변경이 있는 경우 그 변경사항을 기재하고 근거자료를 제출한다.

S.1.2. 구조 (Structure)

치료적 탐색 임상시험의 원료의약품에 준하여 기재하고, 치료적 탐색 임상시험에서 제출되었던 정보에 변경이 있는 경우 그 변경사항을 기재하고 근거자료를 제출한다.

S.1.3. 일반적 특성 (General Properties)

물리·화학적 특성 및 기타 중요한 특성에 대해 기재하고, 시험자료(밸리데이션 자료 등)를 제출한다. 이 때 시험자료는 요약된 형태로 제출할 수 있다. 추출물의 경우 성분프로파일에 대한 정보 제시가 권장된다. 치료적 탐색 임상시험에서 제출되었던 정보에 변경이 있는 경우 그 변경사항을 기재하고 근거자료를 제출한다.

S.2. 제조 (Manufacture)

S.2.1. 제조원 (Manufacturer(s))

제조원의 명칭, 주소를 기재한다. 치료적 탐색 임상시험 단계에서 명시한 내용에 변경이 있는 경우, 그 변경사항(제조원의 추가, 삭제 또는 변경)에 대해서 기재한다.

S.2.2. 제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls)

원료의약품의 제조과정에 대한 자료는 제조과정에 대한 간단한 흐름도를 작성한다. 흐름도에는 한약(생약)으로부터 최종 원료의약품까지 각 제조 단계에 따라 추출용매, 추출용매의 분량, 추출온도 및 시간, 여과조건, 농축방법, 물리적 형태 및 수득률 등을 상세하게 기재하여야 한다. 첨가제가 있는 경우 이에 대한 종류, 규격 및 분량을 기재하여야 한다.

주요 공정에서 중간체가 확인된 경우 중간체 규격을 기재한다.

이전 임상시험과 원료의약품의 제조과정 변경이 있는 경우 품질에 크게 영향을 미치는 변경사항을 중심으로 기재한다.

S.3. 특성 (Characterization)

S.3.1. 구조 및 기타 특성 (Elucidation of Structure and other Characteristics)

한약(생약)의 경우, 외형 및 미세 구조, 물리·화학적 특성, 유전학적 분석, 생리활성 등에 대한 정보를 기재하고, 사진이나 크로마토그래피 특성 등의 첨부·기술이 권장된다. 추출물의 경우, 물리화학적 특성, 유효성분, 생리활성 등에 대한 정보를 기재한다. 크로마토그래피 특성에 근거한 물리화학적 분석은 추출물의 정의에 있어서 특히 중요하다.

지표성분 또는 유효성분의 특성 및 화학구조 등에 대한 자료를 제출한다. 치료적 탐색 임상시험에서 제출되지 않았던 추가 자료를 제출한다.

S.3.2. 순도 (Impurities)

중금속, 잔류농약, 잔류용매, 이물(제조공정으로부터 혼입, 잔류, 생성 또는 첨가될 수 있는 이물을 말한다), 기타 혼재물(벤조피렌 등) 등에 대한 정보를 기재한다. 제조경험, 안정성자료, 안전성 등을 고려하여 기준을 설정한다.

제조공정에 사용된 용매, 촉매 등의 한도시험을 미설정하는 경우 사유 및 근거를 간략히 기재한다.

S.4. 원료의약품의 관리 (Control of Drug Substance)

S.4.1. 기준 (Specification)

원료의약품에 관한 상세한 기준 및 시험방법(예, 함량, 확인, 중금속, 잔류용매, 잔류농약 등)을 설정한다. 원료의약품의 함량기준은 따로 근거가 없는 한 안전성·유효성에 영향을 미치지 않는 범위 내에서 한약(생약) 및 추출물의 구성성분과 조성 및

함량변동을 최소화할 수 있도록 범위값으로 설정한다.

S.4.2. 시험방법 (Analytical Procedures)

시험방법에 대해 기재하고, 치료적 탐색 임상시험 단계에서 설정한 시험방법에 변경이 있을 경우 그 변경된 사항을 중심으로 기술한다.

S.4.3. 시험방법 밸리데이션 (Validation of Analytical Procedures)

시험방법이 대한민국약전 및 공정서 시험방법인 경우는 공정서명을 인용한다. 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서 및 공인된 시험방법이 아닌 경우 분석법 밸리데이션을 수행하고 밸리데이션 자료를 제출하여야 한다. 이 때 밸리데이션 자료는 요약된 형태로 제출할 수 있다.

S.4.4. 배치 분석 (Batch Analyses)

생산된 원료의약품 중 대표적인 배치에 대한 정보(배치번호, 제조 크기, 제조일, 제조장소, 용도) 및 배치 분석 결과를 기재한다. 배치 분석은 시험성적서나 배치 분석 결과를 표로 정리하여 제출한다.

S.4.5. 기준 설정근거 (Justification of Specification)

기준 설정근거에 대하여 기술한다.

S.5. 표준품 또는 표준물질 (Reference Standards or Materials)

해당될 경우, 원료의약품 시험에 사용되는 표준품 또는 표준물질에 대해 기재한다.
P.6. 표준품 또는 표준물질에 기재한 경우는 생략할 수 있다.

S.6. 용기 및 포장 (Container Closure System)

원료의약품을 보관하는데 사용되는 1차 포장재에 대하여 기술한다. 각 임상 단계별로 변경이 있는 경우, 그 변경사항에 대해 기술한다.

S.7. 안정성 (Stability)

개발단계에서 입수된 안정성자료를 표로 요약한다. 원료의약품의 안정성에 중요한 영향을 미치는 물리화학적 특성(광과민성, 흡습성 등)을 기재할 수 있다.

2.3.2. 임상시험용 한약(생약)제제 (INVESTIGATIONAL HERBAL MEDICINAL PRODUCTS)

P.1. 임상시험용 한약(생약)제제의 개요와 조성 (Description and Composition of the Investigational Herbal Medicinal Products)

「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 제12조(원료약품 및 그 분량)에 따라 각 성분마다 배합목적, 성분명, 규격, 분량을 기재한다. 치료적 탐색 임상시험 단계에서 제출되었던 정보에 변경이 있는 경우에는 그 변경사항을 제출한다.

P.2. 개발 경위 (Pharmaceutical Development)

첨가제 사용 근거를 포함하여 제형개발사유에 대하여 간략하게 기술한다. 이전 임상시험에서 사용한 임상시험용 한약(생약)제제와 비교하여 조성, 제형, 제조공정 등의 변경이 있는 경우 변경 사유 및 품질에 미치는 영향을 기술한다.

P.3. 제조 (Manufacture)

P.3.1. 제조원 (Manufacturer(s))

치료적 탐색 임상시험 단계에서 명시한 내용에 변경이 있는 경우, 그 변경사항(제조원의 추가, 삭제 또는 변경)에 대해서 기재한다.

P.3.2. 배치 조성 (Batch Formula)

치료적 확증 임상시험에서 사용될 임상시험용 한약(생약)제제의 최종제품 배치 조성을 기재한다.

P.3.3. 제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls)

제제에 나타나지 않을 수 있더라도 제조공정에 사용된 모든 성분들의 목록을 작성하고, 각각의 양을 기재한다. 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처고시) 제14조(제조방법) 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처고시) 별표 8의3 의약품제제의 제조방법 기재요령에 따라 제조방법을 기재한다. 치료적 탐색 임상시험 단계에서 명시한 내용에 변경이 있는 경우, 그 변경사항(첨가제의 추가, 삭제 또는 변경 등)에 대해서 기재한다.

품목허가 시 벤조피렌 저감화 공정 추가에 따라 제조방법이 변경되지 않도록 미리 벤조피렌의 안전성을 확인하여 관리할 것을 권고한다.

P.4. 첨가제의 관리 (Control of Excipients)

첨가제의 제조(필요한 경우)와 품질관리정보, 참고정보(기허가사항 여부)에 대해 기술한다. 대한민국약전 및 공정서에 수재된 첨가제의 규격은 해당 공정서명을 기재한다. 공정서에 기재된 것 이외에 추가 시험항목을 설정할 수 있으며, 동 내용에 대하여 기재한다. 대한민국약전 및 공정서 규격이 아닌 첨가제의 경우 별첨규격으로 작성하며, 기준과 시험방법을 포함하여 기재한다. 별첨규격인 경우 해당 규격에 따른 시험성적서를 제출한다. 다만, 공정서 규격의 물질로 구성된 첨가제 혼합물(예: 필름코팅기제)으로서 별첨규격인 경우, 시험성적서 미제출이 인정된다.

국내 사용례가 없는 새로운 첨가제의 경우, 첨가제에 대한 물리·화학적 성질에 관한 자료, 독성에 관한 자료, 배합목적 및 용도에 관한 자료, 안정성에 관한 자료(완제품에 대한 시험자료도 가능)를 제출한다.

치료적 탐색 임상시험의 첨가제 관리에 준하여 작성하고 치료적 탐색 임상시험에서 제출되었던 정보에 변경이 있는 경우 그 변경사항을 기재하고 근거자료를 제출한다.

동물유래성분을 사용하는 경우 기원동물, 사용부위, 외인성 물질에 대한 안전성 평가자료 등을 제출한다.

P.5. 임상시험용 한약(생약)제제의 관리 (Control of the Investigational Herbal Medicinal Products)

P.5.1. 기준 (Specifications)

임상시험용 한약(생약)제제의 모든 시험 항목에 대한 기준 및 시험방법이 기재되어야 한다. 안전성에 영향을 줄 수 있는 규격 상의 변경이 있을 때에는 임상시험계획 변경승인을 통해 변경되어야 한다.

P.5.2. 시험방법 (Analytical Procedures)

시험방법을 기재하고, 치료적 탐색 임상시험에서 설정한 시험방법에 대해 변경이 있을 때 최신 사항을 중심으로 기술한다.

P.5.3. 시험방법 밸리데이션 (Validation of Analytical Procedures)

시험방법이 대한민국약전 및 공정서 시험방법인 경우는 공정서명을 인용한다. 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서 및 공인된 시험방법이 아닌 경우 분석법 밸리데이션을 수행하고 밸리데이션 자료를 제출하여야 한다. 이 때 밸리데이션 자료는 요

약된 형태로 제출할 수 있다.

P.5.4. 배치 분석 (Batch Analyses)

생산된 임상시험용 한약(생약)제제 중 대표적인 배치에 대한 정보(배치번호, 제조 크기, 제조일, 제조장소, 용도) 및 배치 분석 결과를 기재한다. 배치 분석은 시험성적서나 배치 분석 결과를 표로 정리하여 제출한다.

P.5.5. 순도 특성 (Characterization of Impurities)

중금속, 잔류용매, 벤조피렌 등 최종 제품에 잔류할 수 있는 불순물에 대한 정보를 기재한다. 치료적 탐색 임상시험의 P.5.5에 준하여 기재하고, 치료적 탐색 임상시험에서 제출되었던 정보에 변경이 있는 경우 그 변경사항을 기재하고 근거자료를 제출한다.

P.5.6. 기준 설정근거 (Justification of Specification)

기준 설정근거에 대하여 기술한다.

P.6. 표준품 또는 표준물질 (Reference Standards or Materials)

임상시험용 한약(생약)제제의 시험에 사용되는 표준품 또는 표준물질에 대해 기재한다. S.5 표준품 또는 표준물질에 기재한 경우는 생략할 수 있다.

P.7. 용기 및 포장 (Container Closure System)

임상시험용 한약(생약)제제를 보관하는데 사용되는 1차 포장재에 대하여 기술한다. 각 임상 단계별로 변경이 있는 경우, 그 변경사항에 대해 기술한다.

P.8. 안정성 (Stability)

안정성자료의 제출범위

- 로트 수 : 1 로트 이상
- 원칙적으로 장기보존시험 결과로 사용기한 설정

실시한 시험의 종류 그리고 시험결과를 요약하여 기재하고 임상시험용의약품(한약(생약)제제)의 사용기한은 제출된 안정성시험자료를 근거로 설정한다. 시험항목에 대하여 유의적인 변화가 보이지 않는 경우, 안정성시험계획에 따라 사용기한을 설정

한다.

사용기간 연장을 적용하여 사용기간을 설정하는 경우, 사용기간 연장(안), 안정성시험 계획서 및 안정성시험 이행서약을 제출한다. 이행서약서에는 제출한 안정성시험 계획서 및 사용기간 연장안에 따라 안정성시험을 실시할 것이며, 안정성시험 중 기준 이탈, 시험결과의 부정적인 경향성 등이 발생하면 사용기간 연장은 이루어지지 않으며, 즉시 시정조치와 함께 식품의약품안전처에 해당 사항을 신속히 보고 할 것을 기재한다. 안정성시험 계획서는 최대 사용기간을 포함하여야 한다.

근거가 있는 경우 임상시험용 한약(생약)제제의 적절한 브래케팅 및 매트릭스 설계가 허용될 수 있다.

3. 위약 및 대조약의 품질에 관한 자료

3.1. 위약 (Placebo)

원료약품 및 그 분량, 규격, 시험성적서, 제조원의 주소, 제조공정을 제출하고, 임상시험 단계별로 변경사항이 있을 경우 그 변경사항에 대해 기재한다. 주성분이 존재하지 않는 것을 확인할 수 있도록 규격을 설정하고, 이를 확인할 수 있는 시험성적서 등을 제출한다. 가능한 한 위약은 임상시험용 한약(생약)제제에 사용된 첨가제로 구성하도록 한다.

점안제와 같이 무균시험, 불용성이물 등 임상시험 대상자의 안전성 확보에 필요한 항목을 포함하여 규격 설정한다.

위약의 사용기간은 임상시험 기간 동안 품질이 보장될 수 있도록 설정한다. 경구용 고형제제(정제, 캡슐제 등) 등으로서 위약의 조성이 주성분을 제외한 첨가제 종류 및 분량이 유사한 경우 위약의 사용기간은 시험약 사용기간과 동일한 것으로 간주하며, 위약의 사용기간을 시험약보다 길게 설정하는 경우 근거자료를 제출한다. 또한, 위약에서 물리적 특성 변화 또는 분해가 있을 것으로 의심되는 경우와 주사제, 점안제 등과 같이 임상시험 대상자의 안전성 확보에 필요한 항목(예: 무균시험, 불용성이물)이 규격에 포함된 경우 안정성시험 자료가 요구될 수 있다.

3.2. 대조약 (Comparator)

임상시험에 사용되는 대조약에 대한 정보를 기재한다. 이미 허가된 시판 완제의약품과 동일한 경우, 추가적인 정보를 제출하지 않는다.

이미 허가된 시판 완제의약품을 눈가림 임상시험에서 대조약으로 사용하기 위해 변경하거나 가공한 경우, 제품의 품질에 부정적인 영향을 미치지 않음을 보장하여야 한다. 변경 대조약에 대한 개요와 조성, 개발 경위, 제조관련 사항, 기준 및 시험방법 등에 대한 사항을 제출한다.

재포장 과정이 안정성에 영향을 미치지 않거나 더 안정한 상태로 보관되는 경우에는 (예, 보관조건이 양호한 상태로 변경하는 경우, encapsulation 등) 새롭게 안정성시험을 수행하지 않는다. 다만, 재포장으로 인하여 안정성이 영향을 받는 경우에는 재포장 상태에서 실시한 안정성시험 자료를 제출한다.

4. 용어 정의 (Definitions)

- ◆ 로트 : 동일한 제조공정 하에서 균질성을 갖도록 제조된 의약품의 일정한 분량
- ◆ 성분프로파일 : 생약이나 그 제품에 함유된 다양한 성분의 조성과 함량을 포괄적으로 보여주는 크로마토그래피 상의 패턴
- ◆ 유전학적 분석 : 염색체에 들어있는 유전자에 대한 검사로써 유전질환, 돌연변이 및 기원 중 확인 등에 활용되는 시험법으로 중합효소연쇄 반응(PCR) 혹은 DNA 순차배열분석(DNA sequencing), 염색체 미세배열 (chromosomal microarray) 및 DNA 핑거프린팅(DNA fingerprinting) 등이 대표적임
- ◆ 유효성분 : 내재된 약리작용에 의하여 그 의약품의 효능·효과를 직접 또는 간접적으로 발현한다고 기대되는 물질 또는 물질군(약리학적 활성성분 등이 밝혀지지 아니한 생약 등을 포함한다)으로서 주성분을 말함
- ◆ 원료의약품 : 합성, 발효, 추출 등 또는 이들 조합에 의하여 제조되는 물질로서 완제의약품의 주성분
- ◆ 지표성분 : 한약(생약)제제에 함유된 물질로 품질관리를 위한 분석적 목적으로 사용되는 성분 또는 성분군

부록 1. 임상 단계별로 요구되는 품질자료 요약표(Summaries)

	임상약리시험	치료적 탐색 임상시험	치료적 확증 임상시험
S. 원료의약품			
S.1. 일반정보			
S.1.1. 명칭	○	○	○
S.1.2. 구조	○	○	○
S.1.3. 일반적 특성	○ 기원정보, 약용부위, 제조방법(수율), 순도, 물리화학적 특성 등 기재	○ 중요한 특성 등 기재, 추가변경사유에 대해 기재	○ 중요한 특성 등 기재, 추가변경사유에 대해 기재
S.2. 제조			
S.2.1. 제조원	○	○	○
S.2.2. 제조공정 및 공정관리	○ 추출용매 등 추출 조건, 수율, 물리적 형태 기재	○ 각 제조 단계별 상세하게 기재	○ 각 제조 단계별 상세하게 기재
S.3. 특성			
S.3.1. 구조 및 기타 특성	○	○	○
S.3.2. 순도	○ 순도 등 간략하게 기재	○ 제조 경험, 안정성, 안전성 기준을 근거로 기준 설정, 안전성 자료 제출	○ 제조 경험, 안정성, 안전성 기준을 근거로 기준 설정, 안전성 자료 제출
S.4. 원료의약품의 관리			
S.4.1. 기준	○ 확인, 함량, 순도 간략하게 기재	○ 예비 규격설정 확인, 순도, 함량시험을 포함한 추가 규격 설정	○ 자세한 규격 설정 *함량기준 범위값 설정
S.4.2. 시험방법	○ 특성 확인 위한 개요 제출	○	○
S.4.3. 시험방법 밸리 데이션	× 제출 생략 가능	○ 밸리데이션 요약표 제출	○ 밸리데이션 요약표 제출
S.4.4. 배치 분석	○	○	○

S.4.5. 기준 설정근거	○ 간략 기재	○ 간략 기재	○ 간략 기재
S.5. 표준품 또는 표준 물질	○	○	○
S.6. 용기 및 포장	○ 1차 포장재 기술	○ 1차 포장재 기술	○ 1차 포장재 기술
S.7. 안정성	○ 개발단계에서 입수된 안정성자료를 표로 요약	○ 개발단계에서 입수된 안정성자료를 표로 요약	○ 개발단계에서 입수된 안정성자료를 표로 요약
P. 임상시험용 한약(생약)제제			
P.1. 임상시험용 한약 (생약)제제의 개요와 조성	○	○ 추가 변경 사항 기재	○ 추가 변경 사항 기재
P.2. 개발 경위	○ 간략하게 기재	○ 조성, 제형, 제조공정 등 변경 사유 기재	○ 조성, 제형, 제조공정 등 변경 사유 기재
P.3. 제조			
P.3.1. 제조원	○	○	○
P.3.2. 배치조성	○	○	○
P.3.3. 제조공정 및 공정관리	○ 추출용매, 수율 등 기재	○	○
P.4. 첨가제관리	○	○	○
P.5. 임상시험용 한약(생약)제제의 관리			
P.5.1. 기준	○ 확인, 함량, 순도시험 등 간략기재	○ 예비 규격설정 확인, 순도시험, 함량을 포함하여 추가규격 설정	○ 모든 시험 항목에 대한 규격 기재, 안전성에 영향 줄 수 있는 규격상 변경은 임상시험계획 변경승인 통해 변경
P.5.2. 시험방법	○	○	○ 상세 시험방법 설정
P.5.3. 시험방법 밸리 데이션	× 제출 생략 가능	○ 밸리데이션 요약표 제출	○ 밸리데이션 요약표 제출
P.5.4. 배치 분석	○	○	○
P.5.5. 순도 특성	○	○	○

P.5.6. 기준 설정근거	○	○	○
P.6. 표준품 또는 표준 물질	○ 원료의약품과 동일하면 생략 가능	○ 원료의약품과 동일하면 생략 가능	○ 원료의약품과 동일하면 생략 가능
P.7. 용기 및 포장	○ 1차 포장재에 대해 기재	○ 1차 포장재에 대해 기재	○ 1차 포장재에 대해 기재
P.8. 안정성	○	○	○

부록 2. 초기 임상 또는 공중보건 위기대응 치료제 및 신속심사대상 의약품 임상 품질자료의 한글요약문 기재 방안

초기 임상시험계획 또는 공중보건 위기대응 치료제(예: COVID-19 치료제) 및 신속심사대상 의약품 개발을 위한 임상시험용 의약품의 임상시험계획 승인 신청 시 영문 임상시험용의약품 품질문서(IMPD)를 제출하는 경우 의약품 임상시험계획 승인에 관한 규정 제3조제4항에 따른 원료의약품 및 임상시험용의약품 규격의 한글 요약문은 아래와 같이 해당 자료의 위치를 명시하는 것으로 같음할 수 있다.

○ 원료물질 규격

(한글요약문) ‘임상시험용의약품 품질문서(IMPD)’ 중 ‘2.S.4. 원료의약품관리’와 관련된 부분의 목차* 기재

(영어원문) 품질문서 자료 중 해당 부분을 발췌하여 제출

(예시)

‘임상시험용의약품 품질문서(IMPD)’ 중 ‘2.S.4.1. 기준 및 2.S.4.2. 시험방법’에 따름

○ 임상시험용의약품의 기준 및 시험방법

(한글요약문) ‘임상시험용의약품 품질문서(IMPD)’ 중 ‘2.P.5. 임상시험용 의약품의 관리’와 관련된 부분의 목차* 기재

(영어원문) 품질문서 자료 중 해당 부분을 발췌하여 제출

(예시)

‘임상시험용의약품 품질문서(IMPD)’ 중 ‘P.5.1. 기준 및 P.5.2. 시험방법’에 따름

○ 임상시험용의약품의 제조방법

(한글요약문) ‘임상시험용의약품 품질문서(IMPD)’ 중 ‘2.P.3. 제조’와 관련된 부분의 목차 기재. 필요 시 ‘2.S.2.1. 제조원’, ‘2.P.4.5. 사람 또는 동물유래 첨가제’ 및 ‘2.P.7. 용기 및 포장’ 등 관련 부분 포함

(영어원문) 품질문서 자료 중 해당 부분을 발췌하여 제출

(예시)

‘임상시험용의약품 품질문서(IMPD)’ 중 ‘2.P.3.3. 제조공정 및 공정관리 개요’에 따름

* 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 [별표 2] 임상시험용의약품 품질문서 작성방법 참고

부록 3. 품질 변경승인 신청 시 변경대비표 및 확인서 예시

임상시험용의약품의 제조 및 품질에 관한 사항을 변경 승인받고자 하는 경우 심사 절차가 효율적으로 신속하게 이루어질 수 있도록 아래와 같이 기승인된 사항과의 상세 변경대비표 및 그 외 품질 변경사항 없음에 대한 확인서(statement)를 제출한다.

변경대비표 양식 (예시)

항목	기승인받은 사항	변경신청사항	변경사유									
원료의약품												
별규	1. 확인시험 가. TLC	1. 확인시험 가. TLC 나. HPLC (추가)	※ 자체관리 대상항목 (0000.00.00) ^{주1)} 변경적용일자 - (사유) 시험항목 추가 (주성분 확인을 위한 기기적시험방법 추가)									
	(생략) 2. 산불용성회분 : 이 약을 가지고 다음의 시험방법 에 따라 시험할 때 0.3 % 이하이어야 한다.	(생략) 2.산불용성회분 : 이 약을 가지고 다음의 시험방법 에 따라 시험할 때 0.3 % 이하이어야 한다. <삭제>	- (사유) 배치분석결과 산불용성회분 1.0% 미만으로 삭제 - 첨부 : 배치분석결과									
	(생략) 3. 잔류용매 <table border="1"><tr><td>용매명</td><td>기준</td></tr><tr><td>Ethanol</td><td>5000pp m</td></tr></table>	용매명	기준	Ethanol	5000pp m	(생략) 3. 잔류용매 <table border="1"><tr><td>용매명</td><td>기준</td></tr><tr><td>Ethanol</td><td>5000pp m</td></tr><tr><td>Acetonitrile</td><td>410pp m</td></tr></table>	용매명	기준	Ethanol	5000pp m	Acetonitrile	410pp m
용매명	기준											
Ethanol	5000pp m											
용매명	기준											
Ethanol	5000pp m											
Acetonitrile	410pp m											
임상시험용의약품												
기준 및 시험방법	2. 확인시험 가. TLC (생략) 나. HPLC (생략)	2. 확인시험 가. TLC <삭제> 나. HPLC	※ 자체관리 대상항목 (0000.00.00) - HPLC법으로 주성분 확인 가능하므로									

	4. 미생물한도시험 : 이 약을 가지고 「대한민국약전」 일반시험법 중 미생물 한도시험법에 따라 시험한다.	4. 미생물한도시험 : 이 약을 가지고 「대한민국약전」 일반시험법 중 미생물 한도시험법에 따라 시험한다. 총 호기성 미생물수 1×10^5 이하 총 진균수 : 1×10^2 이하 특정 미생물 불검출 <추가>	TLC법 삭제함 - 미생물한도시험 기준을 상세 기재함. 시험방법의 변경 없음 - 첨부: 배치분석결과
	5. 함량시험	5. 함량시험 (중략) 시스템적합성 추가	※ 기승인사항과 동일 변경사항(기승인 접수번호 : XXXXXXXX)
사용기간	제조일로부터 최대 12개월 (안정성시험 계획서에 따라 자체 검사)	제조일로부터 최대 18개월 (안정성시험 계획서에 따라 자체 검사)	※ 자체관리 대상항목 (0000.00.00) - (사유) 기승인된 안정성시험계획에 따른 사용기간 연장
제조방법	시험약OOO에 대한 제조방법	시험약XXX에 대한 제조방법	※ 자체관리 대상항목 (0000.00.00) - (사유) 오기 정정

확인서 [예시]

- 0000.00.00자로 신청한 임상시험계획 변경승인(시험약 OOO, 계획서번호 XXXXXXXX, 접수번호 20250000000) 관련입니다.
- 당사는 본 변경이 △△△ 변경에 따른 ▲▲▲ 변경 및 변경대비표 기재사항 외 품질에 대한 변경사항이 없음을 확인 드립니다.

임상시험용 한약(생약)제제의 품질 가이드라인 [민원인 안내서]

발행일 2025년 6월 27일

발행인 식품의약품안전평가원장 강석연

편집위원장 바이오생약심사부장 최영주

편집위원 강인호, 석지현, 박성환, 김규엽, 윤정아, 김교진, 김난영,
최은영, 정은종, 전미나

발행처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생약제제과
