한약(생약)제제 품목허가 관련 규정 개정 안내 및 품질심사 주요 보완사항

2020년 한약(생약)제제 민원설명회

2020. 12. 3.



식품의약품안전평가원

Contents



Ⅰ 한약(생약)제제 등 품질심사 관련 규정

Ⅱ 최근 규정 개정사항 안내

Ⅲ 품질자료 고려사항 및 주요 보완사항

Contents



Ⅰ 한약(생약)제제 등 품질심사 관련 규정

Ⅱ 최근 규정 개정사항 안내

Ⅲ 품질자료 고려사항 및 주요 보완사항

Ⅰ 한약(생약)제제 등 품질심사 관련 규정

한약(생약)제제 등 품질심사 - 관련 규정

약사법	■ 제31조(제조업 허가 등) ■ 제42조(의약품등의 수입허가 등) ■ 제51조(대한민국약전) ■ 제52조(의약품등의 기준)
의약품 등의 안전에 관한 규칙	■ 제4조(제조판매·수입품목의 허가 신청) ■ 제5조(제조판매·수입품목의 신고) ■ 제10조(기준 및 시험방법에 관한 자료)
고 시	■ 한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정 - 제출자료 종류, 요건, 작성 양식 등 ■ 대한민국약전 (총칙, 통칙, 일반시험법, 일반정보(잔류용매, 의약품등 시험법 밸리데이션 가이드라인 등)) ■ 대한민국약전외 한약(생약)규격집

Ⅰ 한약(생약)제제 등 품질심사 관련 규정

한약(생약)제제의 특성

- 다양한 화학적 조성의 혼합물로 구성
  - 전 성분 화학구조 및 각 성분의 구조-활성상관관계 규명 어려움
  - 추출물을 약효에 대한 하나의 통합적 단위로 간주, 구성성분의 조성 및 함량 일정범위 관리 필요
  - 성분프로파일 관리
- 규격의 적합성만으로 물리화학적 특성 확보 인정하기 어려움
  - 출발물질(원생약 기원, 규격 등), 제조방법(추출용매, 추출조건, 수율) 확인 필요
- 기원, 생산지, 재배환경, 채집시기 등에 따라 성분조성비, 함량 등이 변동적
  - 성분프로파일 관리
- 생산지, 재배환경, 가공방법 등에 따라 잔류오염물질이 변동적
  - 잔류오염물질(중금속, 잔류농약, 이산화황, 벤조피렌 등) 관리

Ⅰ 한약(생약)제제 등 품질심사 관련 규정

「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」
- 품질에 관한 자료 중 벤조피렌에 대한 안전성에 관한 자료

- 제8조(심사자료의 요건)

  2. 구조결정·물리화학적 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

  가. 일반사항

  8) **잔류 · 오염물질(벤조피렌 등)에 대한 안전성에 관한 자료**를 제출하여야 한다.

Ⅰ 한약(생약)제제 등 품질심사 관련 규정

「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」
- 품질에 관한 자료 중 벤조피렌에 대한 안전성에 관한 자료

- 벤조피렌 시험성적에 관한 자료

  : 시험성적서 3 lot(시험기초자료 포함)

  * 단, 제네릭 품목허가(신고) 또는 변경 시 1 lot의 시험성적서를 제출할 수 있으나, 벤조피렌 시험에 관한 이행계획서 제출

- 노출안전역(MOE) 평가 자료(10^6 이상)

  - 완제품의 시험결과로 MOE를 평가하는 것을 원칙으로 함

  : 완제의약품의 복용량(최대복용량)을 참고하여 원료제조원의 시험자료로 MOE 평가 가능

Ⅰ 한약(생약)제제 등 품질심사 관련 규정

「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」
- 품질에 관한 자료 중 벤조피렌에 대한 안전성에 관한 자료

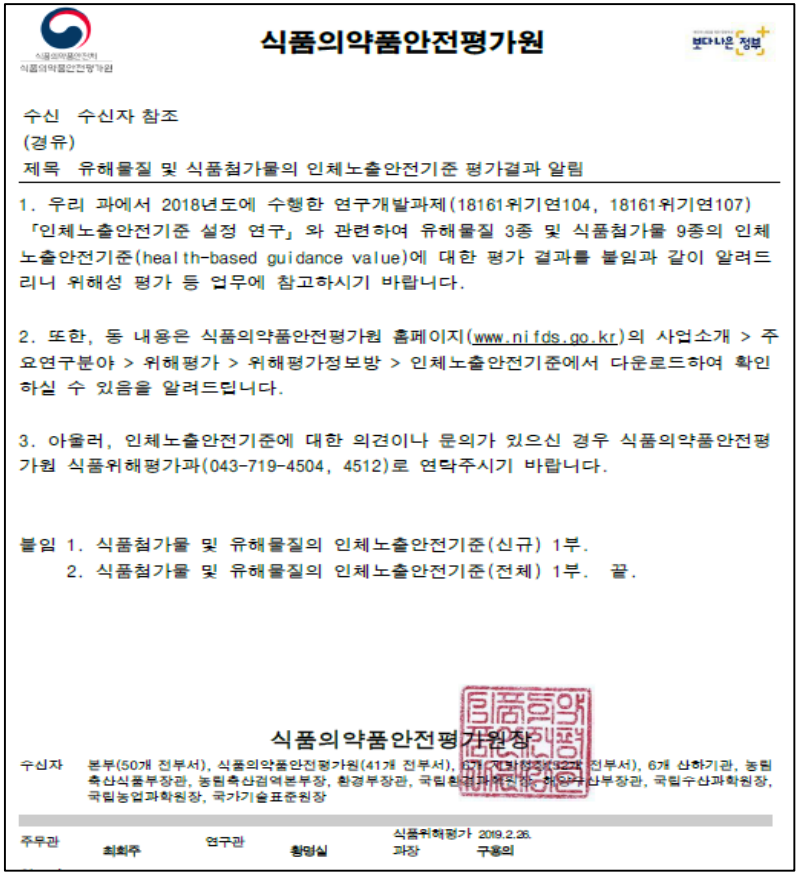
벤조피렌에 대한 안전성에 관한 자료 제출자료 변경사항(시행 : 2020년 1월 1일)

벤조피렌 안전성에 관한 자료 중

노출안전역 계산 시 $BMDL_{10}$ 값 변경

0.1 mg/kg·bw/day

→ 0.07 mg/kg·bw/day



식품의약품안전평가원

보다나은 정보

수신 수신자 참조
(경유)
제목 유해물질 및 식품첨가물의 인체노출안전기준 평가결과 알림

1. 우리 과에서 2018년도에 수행한 연구개발과제(18161위기연104, 18161위기연107) 「인체노출안전기준 설정 연구」와 관련하여 유해물질 3종 및 식품첨가물 9종의 인체노출안전기준(health-based guidance value)에 대한 평가 결과를 붙임과 같이 알려드리니 위해성 평가 등 업무에 참고하시기 바랍니다.

2. 또한, 동 내용은 식품의약품안전평가원 홈페이지(www.nifds.go.kr)의 사업소개 > 주요연구분야 > 위해평가 > 위해평가정보방 > 인체노출안전기준에서 다운로드하여 확인하실 수 있음을 알려드립니다.

3. 아울러, 인체노출안전기준에 대한 의견이나 문의가 있으신 경우 식품의약품안전평가원 식품위해평가과(043-719-4504, 4512)로 연락주시기 바랍니다.

붙임 1. 식품첨가물 및 유해물질의 인체노출안전기준(신규) 1부.
2. 식품첨가물 및 유해물질의 인체노출안전기준(전체) 1부. 끝.

식품의약품안전평가원장

수신자 본부(50개 전부서), 식품의약품안전평가원(41개 전부서), 6개 산하기관, 농림축산식품부장관, 농림축산검역본부장, 환경부장관, 국립환경과학원장, 해양수산부장관, 국립수산과학원장, 국립농업과학원장, 국가기술표준원장

주무관 최희주 연구관 황명실 식품위해평가과장 2019.2.26. 구용의

Ⅰ 한약(생약)제제 등 품질심사 관련 규정

「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」
- 품질에 관한 자료 중 벤조피렌에 대한 안전성에 관한 자료

- 벤조피렌 시험법 밸리데이션 자료

  : 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인(대한민국약전 일반정보)에 따른 정확성, 정밀성, 특이성, 정량한계, 직선성(범위) 자료

- 벤조피렌 관리방안

  * 완제품 평가 시 MOE 10^4 ~ 10^6 일 경우 제출
  * 제품표준서 중 마. 제조공정 흐름도 이하 사항(상세한 공정별 제조방법과 공정검사 방법 포함)

Ⅰ 한약(생약)제제 품질심사자료의 고려사항

「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」
- 품질에 관한 자료 중 벤조피렌에 대한 안전성에 관한 자료

▸ 벤조피렌 노출안전역(MOE) 평가 결과에 따른 처리방안

제출 자료	완제 MOE 평가	처리 방안
완제 (원료) 시험 성적	10^6 이상	❍ 품목허가·신고
	$10^4 \sim 10^6$	❍ 품목허가·신고 시 허가조건 부여 1) 동 품목은 '벤조피렌 저감화 관리대상'에 해당하므로, 0000년 00월 00일(허가·신고일로부터 3년)까지 벤조피렌 저감화 조치 결과 및 근거자료를 첨부하여 허가(신고) 변경 신청할 것 2) 만일, 정당한 사유없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 허가를 취소할 수 있다. ⇨ 허가(신고) 변경 시 기재사항 삭제
	10^4 이하	❍ 완제품에서 MOE 10^4 이상이 되도록 보완 ❍ 보완 후 MOE 10^4 미만일 경우 보완 미이행으로 반려 또는 취하

Ⅰ 한약(생약)제제 품질심사자료의 고려사항

「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」
- 품질에 관한 자료 중 벤조피렌에 대한 안전성에 관한 자료

- 벤조피렌 노출안전역(MOE) 평가 결과에 따른 처리방안

- '벤조피렌 저감화 관리대상(MOE 10^4 ~ 10^6)'으로 품목허가·신고 완료 후, 10^6 이상으로 관리할 수 있는 경우 근거자료를 바탕으로 품목 변경허가(신고)

- 제출자료 : 3 lot 시험성적서(기초자료 포함) 제출 및 벤조피렌 관리방안 수정(제품표준서 중 5) 제조공정 흐름도 이하 사항) 제출

- MOE 평가 결과 10^6 이상 확인 시 허가조건 삭제

Ⅰ 한약(생약)제제 등 품질심사 관련 규정

「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」
- 품질에 관한 자료 중 원료의약품·완제의약품에 관한 자료

제8조(심사자료의 요건)- 자료제출 범위는 [별표 1] 및 [별표 2]에 따름

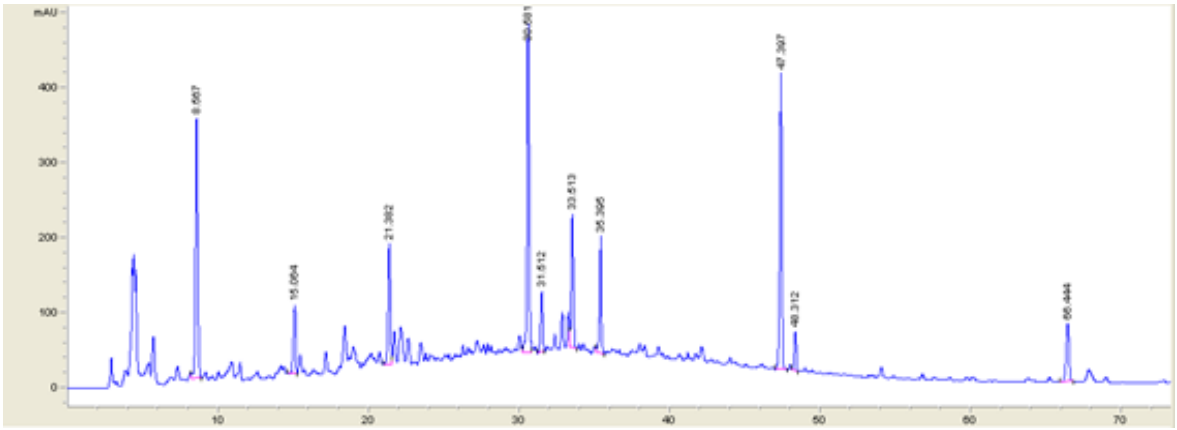
2. 구조결정·물리화학적 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

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

Ⅰ 한약(생약)제제 등 품질심사 관련 규정

‘성분프로파일’의 정의 및 근거규정

: 원료생약이나 그 제품의 화학적 특징, 즉 다양한 성분의 조성과 함량을 포괄적으로 보여주는 크로마토그래피 상의 패턴으로 HPLC 및 NMR 등 다양한 분석 기술을 활용한 결과물



「한약(생약)제제 등의 품목허가 · 신고에 관한 규정」
제8조(심사자료의 요건)
2. 구조결정·물리화학적 및 생물학적 성질에 관한 자료
나. 원료의약품에 관한 자료
2) 물리·화학적 성질에 관한 자료
카) 성분프로파일
(1) 대표성을 갖는 성분의 분포 및 함량 등을 확인할 수 있어야 하며, 시험방법, 시험방법의 검증, 실측치 등 성분프로파일 설정근거에 대한 자료를 포함한다.
(2) 부득이한 사유로 성분프로파일을 설정할 수 없다고 인정되는 경우에는 그 구체적인 이유 및 타당한 자료를 제출하여야 한다.

Ⅰ 한약(생약)제제 등 품질심사 관련 규정

‘성분프로파일’ 제출자료 (* 한약(생약)제제의 성분프로파일 설정 가이드라인 참고)

1. 표준시료 정보
- 표준시료 선정 근거
- 표준시료 관련 자료

2. 분석방법
- 주요 성분(군) 및 성분별 유효성 관련 정보 등 피크 선정 근거
- 검액 조제방법 등 시험방법 근거자료
- 분석장비(HPLC-UV, HPLC-ELSD, NMR 등) 선택 사유
- 검출기 선택 및 검출조건(측정파장 등) 선택 사유
- HPLC 칼럼 선택(고정상, 칼럼 제조사, 칼럼 모델 등)
- 이동상 조건 및 설정 근거
- 검액 주입량, 유량, 분석온도 등(완건성 시험)

3. 분석방법 밸리데이션
- 특이성(Specificity)
- 반복성(Repeatability)
- 실험실 내 정밀성(Intermediate Precision)

4. 표준성분프로파일

Ⅰ 한약(생약)제제 등 품질심사 관련 규정

「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」
- 품질에 관한 자료 중 원료의약품·완제의약품에 관한 자료

- 제4장 한약(생약)제제 등의 기준 및 시험방법 심사

제30조(기준 및 시험방법의 작성)

제31조(기준 및 시험방법 심사의 자료제출 범위)

– [별표 1] 한약(생약)제제의 제출자료, [별표 2] 기타 의약품의 종류 및 제출자료

제32조(기준 및 시험방법 심사 제출자료 면제 등)

제33조(의약품 규격기준의 설정)

제34조(원료의약품의 기준 및 시험방법 작성요령)

제35조(완제의약품의 기준 및 시험방법의 작성)

Ⅰ 한약(생약)제제 등 품질심사 관련 규정

「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」
- 품질에 관한 자료 중 제조방법에 관한 자료

- 제14조 (제조방법)

- 원생약의 규격(학명, 과명 및 약용부위), 추출용매, 추출조건(온도, 시간), 수율 등 기재 및 근거자료(제조지시기록서 등) 제출

- 동물유래 성분을 함유한 원료의약품 또는 완제의약품(주사제)는 **바이러스불활화 공정에 관한 자료** 제출 필요

* 동물유래 의약품 바이러스 안전성 평가 가이드라인(2014.12.) 참조

Ⅰ 한약(생약)제제 등 품질심사 관련 규정

공정서(KP, KHP)

한약(생약) 공정서 현황

❍ 의약품 등의 품질 및 저장방법 등 필요한 기준을 식약처 고시로서 정함

- 대한민국약전 12개정 (제2020-88호, '20.9.17.)
- 대한민국약전외한약(생약)규격집 (제2020-73호, '20.8.25.)

❍ 한약(생약)품목 수재현황

구분		합계		KP	KHP			
				2부 (생약 및 생약제제)	소계	1부 (한약(생약))	2부 (추출물 및 제제)	3부 (한방보험용 제제)
계		**1,038**		**179**	**859**	436	300	123
한약 (생약)	원생약	523	**601**	165	358	358	-	-
	포제품	28		-	28	28	-	-
	가루생약	50		-	50	50	-	-
추출물		149	**437**	9	140	-	140	-
제제		288		5	283	-	160	123
일반시험법		-		생약시험법	생약 확인시험법(277개), 함량시험법(30개)			

Ⅰ 한약(생약)제제 등 품질심사 관련 규정

한약(생약)제제 등 품질심사-민원인안내서

제 목	제개정연도
한약(생약)제제 등의 심사분야 질의응답집	'19년
한약(생약)의 기준 미설정 잔류농약 적부판정 해설서	'18년
한약(생약)제제 비교용출시험 사례집	'20년
생약의 품질자료 작성 가이드라인	'20년
한약(생약) 추출물 품질관리 가이드라인	'15년
한약(생약)제제의 성분프로파일 설정 가이드라인	'16년
한약(생약)제제의 성분프로파일 설정 가이드라인(영문판)	'19년
한약(생약)제제 주성분별 성분프로파일 사례집	'20년
한약(생약)제제의 제조방법 기재 요령	'18년
한약(생약)제제 국제공통기술문서 작성 가이드라인	'17년
한약(생약)제제의 기준 및 시험방법 작성 안내서	'18년
「대한민국약전외한약(생약)규격집」 제3부 동시분석 확인시험 해설서	'20년

Contents



Ⅰ 한약(생약)제제 등 품질심사 관련 규정

Ⅱ 최근 규정 개정사항 안내

Ⅲ 품질자료 고려사항 및 주요 보완사항

Ⅱ 최근 규정 개정사항 안내

품목허가 시 전문의약품 기시자료 면제 제외 (2021.10.15.)

- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 일부개정령 공포 (총리령 제1650호, 2020.10.14)

  - 제4조제1항 : 제조판매수입 품목의 허가신청을 위한 제출서류

<기 존>

2. 제10조에 따른 기준 및 시험방법에 관한 자료. 다만, 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 품목의 경우에는 제출하지 아니한다.

가. 생물학적제제등이 아닌 것으로서 제1호가목・나목・다목 및 마목에 해당하는 품목

나. 삭제

<개 정>

2. 제10조에 따른 기준 및 시험방법에 관한 자료. 다만, 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 품목의 경우에는 제출하지 아니한다.

가. 일반의약품 중 제1호가목부터 다목까지 및 마목에 해당하는 품목

나. 원료의약품 중 제1호가목부터 다목까지 및 마목에 해당하는 품목

다. 의약외품 중 제1호가목·나목 및 마목에 해당하는 품목

* 가목(KP 수재품목)・나목(식약처장 인정 공정서 및 의약품집 수재품목)
・다목(KHP 수재품목) ・마목(식약처장이 따로 기준 및 시험방법 고시한 품목)

Ⅱ 최근 규정 개정사항 안내

전문의약품 생동자료 제출 확대 (경구 '22.04.15., 무균 '22.10.15, 그 외 '23.10.15)

- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」일부개정령 공포 (총리령 제1650호, 2020.10.14)
  - 제4조제1항 : 제조판매수입 품목의 허가신청을 위한 제출서류

<기 존>

3. 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 품목의 경우에는 생물학적 동등성시험에 관한 시험자료 또는 비교임상시험 성적서에 관한 자료. 다만, 식품의약품안전처장이 고시하는 품목의 경우에는 비교용출시험자료 등 생체를 이용하지 아니하는 시험자료로서 식품의약품안전처장이 고시하는 자료를 제출한다.

가.·나. (생 략)

<개 정>

가. 1989년 1월 1일 이후 제조판매・수입 품목허가를 받은 전문의약품으로서 신약에 해당하는 의약품(제형이 다른 동일투여경로의 품목을 포함한다)

나. 가목에 해당하는 품목을 제외한 전문의약품으로서 이미 제조판매・수입 품목허가를 받은 것과 성분이 동일한 정제・캡슐제・좌제・산제(散劑)・과립제・점안제・점이제・폐에 적용하는 흡입제 또는 외용제제. 다만, 상용(常用) 의약품, 고가(高價) 의약품, 단일성분의 의약품 또는 의약품 동등성 확보가 필요한 의약품으로서 식품의약품안전처장이 고시하는 것이어야 한다.

다. 가목 또는 나목에 해당하는 품목을 제외한 전문의약품 중 이미 제조판매·수입 품목허가를 받은 품목과 그 성분이 동일한 전문의약품

Ⅱ 최근 규정 개정사항 안내

「의약품동등성시험기준」 국제조화(2021.3.23)

- 「의약품동등성시험기준」 일부개정고시 (식약처고시 제2020-91호, 2020.9.22)

<주요 내용>

가. 생물학적동등성시험이 필요한 변경허가의 경우 대조약으로 시험 실시(안 제3조의2제4항)

나. 원료약품 및 분량 변경수준에 따른 제출자료를 정하기 위한 기준 제제(비교 대상 제제) 변경(안 별표 2)

다. 주성분의 함량, 첨가제를 비율적으로 줄인 품목의 생동시험 면제기준(비교용출시험으로 갈음) 명확화(안 제7조제2항 및 별표 2의2)

라. 생물학적동등성시험 결과 판정 시 예외 기준 삭제(안 제17조제3항)

마. 비교용출시험 조건 중 '물' 조건 삭제(안 제20조 및 별표5의2)

Ⅱ 최근 규정 개정사항 안내

「대한민국약전외한약(생약)규격집」 3부 확인시험법 정비(2020.11.26)

「대한민국약전외한약(생약)규격집」일부개정고시
(식약처고시 제2020-73호, 2020.8.25)

<주요 내용>

❍ 대 상 : 가미소요산혼합단미엑스 산 등 55품목

❍ 개정항목 : 확인시험

1) 액체크로마토그래프(HPLC) 동시분석 확인시험법 도입

- 'HPLC 동시분석을 통한 확인시험법' 추가
- 제3부 수재 '갈근탕혼합단미엑스 산' 등 10건

2) 확인시험법 '박층크로마토그래프(TLC) 시험법'과 '함량시험 유지시간 확인(HPLC)을 통한 시험법' 중 선택

- 확인시험에 '제 1 법 또는 제 2 법 실시' 문구 추가하여, (제 1 법) TLC, (제 2 법) HPLC 중 선택하여 실시
- 제3부 수재 '가미소요산혼합단미엑스 산' 등 55건

Ⅱ 최근 규정 개정사항 안내

「한약(생약) 품목허가·신고에 관한 규정」 최근 개정(2019.12.30)

- 「한약(생약) 품목허가·신고에 관한 규정」 일부개정고시
  (식약처고시 제2019-143호, 2019.12.30)

<개정 요지>

✓ 의약품 허가규정 조화를 통한 업무의 통일성 확보

- 한약(생약)제제 특성을 반영하여 필요 부분에 대한 개정

✓ 민원인 편의를 위한 규제개선 및 이해를 돕기 위한 자구수정 등

✓ 한약(생약)제제 특성에 따른 품목 검토 및 허가(신고) 내용으로 개선

Ⅱ 최근 규정 개정사항 안내

유전독성 / 발암성 유연물질 및 금속불순물에 대한 자료(2020.9.30.)

- **「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 일부개정고시(식약처고시 제2019-26호, '19.3.29.)**

  - 의약품 허가·심사 자료로 유전독성/발암성 유연물질 및 금속불순물에 대한 품질관리기준을 설정·관리한 자료를 제출하도록 함

- **한약(생약)제제 품목허가 시 관련 심사자료**

  - 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」에 해당하는 품목은 「의약품의 품목허가신고 심사규정」에 따른 유전독성/발암불순물 및 금속불순물에 대한 안정성 입증 자료가 별도 요구되지 않음
  - 현행과 같이 원생약, 추출물, 완제의약품에 '「대한민국약전」 생약시험법 순도시험 나. 중금속' 동등이상으로 설정하고,
  - 벤조피렌에 대한 안전성에 관한 자료 제출이 요구됨

Contents



Ⅰ 한약(생약)제제 등 품질심사 관련 규정

Ⅱ 최근 규정 개정사항 안내

Ⅲ 품질자료 고려사항 및 주요 보완사항

Ⅲ 품질자료 고려사항 및 주요 보완사항

1) 벤조피렌에 대한 안전성에 관한 자료

- **KP** 일반시험법 생약시험법 벤조피렌 시험방법 준용 시
  - 시험법 밸리데이션**(MV)** 자료제출 필요
- 노출안전역**(MOE) 1 x 10^6** 시 벤조피렌 검출농도를 고려한 검체량 설정 및 검량선 작성
- 전처리 과정의 회수율 평가가 반영된 정확성 밸리데이션 자료
- 벤조피렌 검출농도를 고려한 정확성 및 정량한계 밸리데이션 자료
- 노출안전역**(MOE)** 평가 시 정확한 1일 최대복용량 반영

Ⅲ 품질자료 고려사항 및 주요 보완사항

1) 벤조피렌에 대한 안전성에 관한 자료

신청사항

- 벤조피렌 시험법을 대한민국약전 일반시험법 생약시험법 벤조피렌 시험방법에 따라 시험하고 별도의 시험법 근거자료 미제출

검토 및 보완사항

- 해당 일반시험법은 KP 각조 수재 '지황, 숙지황 ' 시험법으로 제제에 적용 시 별도 근거 자료 필요

➢ (보완) 시험법 밸리데이션 자료 제출
(매질 차이에 따른 특이성, 회수율 검증 및 시험 농도에 맞는 직선성 포함)

28. 생약시험법

생약시험법은 의약품각조의 생약 및 그 제제에 적용하는 시험법이다.

바. 벤조피렌

이 약 500 ~ 600 g을 분쇄하거나 잘게 잘라 균질하게 혼합하여 약 5.0 g을 정밀하게 달아 물 100 mL를 넣어 90 분간 초음파추출한다. 여기에 헥산 약 100 mL 및 내부표준액 1 mL를 넣어 호모게나이저로 5 분간 균질하게 섞은 다음 30 분간 초음파추출한다. 헥산층을 분액깔대기에 옮기고 다시 물층에 헥산 약 50 mL씩을 넣고 2 회 반복하여 진탕 추출한 다음 헥산층을 취하여 분액깔대기에 합한다. 합한 헥산층에 물 약 50 mL를 넣어 세척하고, 이 헥산층을 무수황산나트륨을 넣은 여과지를 사용하

Ⅲ 품질자료 고려사항 및 주요 보완사항

심사 고려사항

KP 일반시험법 생약시험법 벤조피렌 시험방법

검체량 5.0 g : 검체에 따라 변경가능. 고수할 필요 없음
다만, 결과값이 불검출인 경우, 정량한계를 충분히 입증하는 회수율 및 s/n ratio 제출
이 때, 정량한계농도는 밸리데이션된 직선성의 최저농도보다 충분히 낮고 입증이 되면 인정가능
• 반복 보완사항
: 불검출인 경우, 정량한계 입증자료 미제출

해당업체 검체 실측치 및 상한치 고려하여 표준액 조제
내부표준물질 농도도 표준액 농도에 비례하여 적합하게 설정
• 반복 보완사항
: 표준액 농도를 KP 그대로

Check point!
KP 시험방법은 원생약에 대한 시험으로, 완제 시험에 적용하는 경우, 검체에서 MOE 1×10^6 이상이 되는 벤조피렌값을 우선 계산하고, 포함되도록 표준액 검량선을 고려해야 함

Ⅲ 품질자료 고려사항 및 주요 보완사항

2) 성분프로파일

- **모든 주성분별 1개이상 피크 포함 필요**
  - ‘A·B·C 건조엑스’의 경우 원생약 A, B, C로 부터 유래되는 피크를 최소 1개는 포함

- 타당한 피크선정 근거자료 제출
  - 개별피크는 전체 피크면적의 합 대비 1% 이상, 선정한 피크면적의 합은 전체 피크면적의 합의 50% 이상, 특정 피크가 과도하게 큰 면적 차지하지 않도록 함(선정된 피크면적 합의 30%미만 권장)
  - 필요 시 파장 등 분석조건 변경

Ⅲ 품질자료 고려사항 및 주요 보완사항

3) 제조방법에 관한 자료

- **주성분 제조방법 상세자료 제출**
  - 원생약부터 원료의약품까지 제조공정도
    (추출용매, 온도, 시간 등 공정조건, 수율 등에 대한 정보 포함)
  - 근거자료(제조지시기록서 등)

- **원생약 규격에 관한 자료 제출**
  - 외국제조원 수입 및 외국공정서 규격 주성분에 대한 원생약 규격 및 시험성적에 관한 자료
    * 예) 정제대두유(EP), 유칼리유(BP), 고추80%에탄올연조엑스(생규)
    ⇒ (보완사유) 대두 또는 대두유, 유칼립투스잎, 고추에 대한 규격 자료 및 시험성적서 미제출
  - 원생약이 KP 일반시험법 생약시험법 중금속(납, 비소, 수은 카드뮴) 및 잔류농약 (총 디디티, 디엘드린, 총비에이치씨, 알드린, 엔드린) 동등이상 관리됨이 확인되어야 함

Ⅲ 품질자료 고려사항 및 주요 보완사항

3) 제조방법에 관한 자료

- **포제한약재 상세 제조방법**
  - 볶음온도, 시간(또는 ~하게 될 때까지), 건조온도 등
  - 포제법에 대한 근거자료(기존 한약서 수재 내용과 비교)

Ⅲ 품질자료 고려사항 및 주요 보완사항

4) 기준 및 시험방법에 관한 자료 (기시, 근거자료 , 성적서)

- **원료의약품(주성분)잔류오염물질 기준 : 총 중금속, 잔류농약, 미생물한도**

– 「대한민국약전」 일반시험법 중 생약시험법

: 중금속(총 중금속 30ppm 이하),

잔류농약(총 디디티, 디엘드린, 총 비에이치씨, 알드린, 엔드린 등)

– 「대한민국약전」 일반시험법 중 미생물 한도시험법

: 총 호기성미생물수(1 x 10^5 이하/g)

총 진균수 (1 x 10^2 이하/g)

특정미생물(대장균, 살모넬라, 녹농균, 황색포도상구균 4종 불검출)

– 예) 정제대두유(EP), 유칼리유(BP), 고추80%에탄올연조엑스(생규) 각조에 적합한 시험성적서 만 제출 ⇒ (보완사유) 위 항목에 대한 시험결과 누락

4) 기준 및 시험방법에 관한 자료 (기시, 근거자료 , 성적서)

- **완제의약품 잔류오염물질 기준 : 총 중금속, 미생물한도**
  - 「대한민국약전」 일반시험법 중 생약시험법
    : 중금속(총 중금속 30ppm 이하, 납 5ppm 이하, 비소 3 ppm 이하)
  - 「대한민국약전」 일반시험법 중 미생물한도시험법

적용 범위 등	한도기준(집락/1g또는1mL)		
	총호기성미생물수	총진균수	특정미생물
⑦생약(한약)추출물을 함유하는 내용고형제	1×10^5 이하	1×10^2 이하	불검출
⑧1종 이상의 추출하지 않은 생약(한약)을 함유하는 내용고형제 ⑨생약(한약)추출물과 추출하지 않은 생약(한약)의 혼합 내용고형제	-	-	불검출

Ⅲ 품질자료 고려사항 및 주요 보완사항

4) 기준 및 시험방법에 관한 자료 (기시, 근거자료 , 성적서)

- **포제한약재 시험항목 설정**(*한약(생약)제제 기준 및 시험방법 작성 안내서 참고)
  - 포제법을 통하여 원생약의 특성이 변화되지 않는 항목은 원생약의 규격을 참조하여 작성 (예: 확인시험, 중금속 시험 등)
  - 포제를 함으로써 증가하는 요인이 아닌 이물, 잔류농약, 이산화황, 곰팡이 독소 시험은 원생약에서 확인하므로 시험항목 생략 가능

    * 제조공정 중 혼입될 수 있는 중금속은 설정하여야 함
  - 포제를 통하여 원생약의 규격과 달라지는 항목(예. 성상, 건조감량, 회분, 산불용성회분 등)은 포제한약제의 실측통계치에 근거하여 설정
  - 예) (보완사유) 원생약 '○ ○ ' 의 지표성분에 대한 함량기준 및 정량법이 '○ ○ 주자 ' 에 설정되지 않음

감사합니다

식품의약품안전평가원

“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 공익보호지원과 전화 044-200-7773 / 팩스 044-200-7949