생약(한약) 신고 품질심사 사례

2020. 12. 3 (목)

경인지방
식품의약품안전청

유해물질분석과 오 미 현

심사사례를 핵심 내용 중심으로 간단히 요약정리한 자료로서

세부사항에 대한 자료는 생략하였습니다.

회사의 자료를 보호하는 등 필요시

수치는 예시로 변경하여 작성하였습니다.

감사합니다.

[완제] 미생물한도시험 / 중금속시험

신 청 사 항

- DMF 등록대상 원료의약품을 주성분으로 하는 완제의약품 제조품목신고
- 제출자료 : 함량시험(확인 공통) 시험방법 밸리데이션 자료, 완제품 시험성적에 관한 자료

검토 및 보완요청

- **미생물한도시험 측정법적합성시험자료(배지성능시험자료 포함) 미제출**
- **시험성적(납, 비소)에 관한 자료가 타당하지 않음**
  - ✓ 시험결과 불검출 (기준: 납 5 ppm, 비소 3 ppm이하)
  - ✓ 검량선 최저 농도 1 ppm은 검액 0.4g/50ml 고려할 때, 125 ppm 해당

➢ **(보완) 미생물한도시험에 대한 측정법적합성시험(배지성능시험 포함) 자료를 제출**

➢ **(보완) 납, 비소시험에 대한 타당한 시험성적자료(기초자료포함) 제출**

[완제] 미생물한도시험, 중금속시험

Check Point !

- 완제의약품의 기준 및 시험방법에 관한 근거자료로
  "미생물한도시험" 검증자료 제출 필요

제8조(심사자료의 요건)

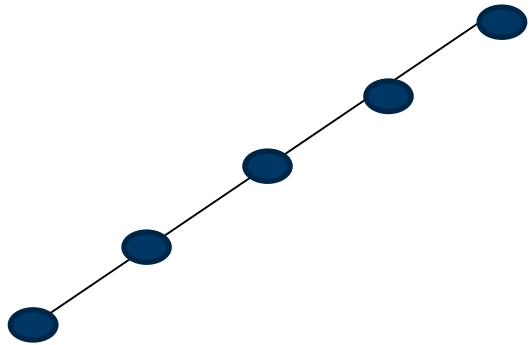
다. 완제의약품에 관한 자료 의 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

마) 무균시험 또는 미생물한도시험을 설정하는 경우에는

검증자료로서 약전에 규정된 배지의 성능시험 및

미생물발육저지활성 시험에 대한 자료 등을 제출한다.

- 대한약전 생약시험법 중 납, 비소시험
  - 표준액의 검량선 범위는 **검액조제방법을 고려**하여 기준 5ppm, 3ppm 이하
  - 기기분석 농도가 아닌 검체 중 양을 계산 후 고려



1 ppm

검체 0.4g을 50ml에 녹인것을 감안하면
검체 중 납으로서 125ppm해당

[완제] 미생물한도시험, 중금속시험

심 사 결 과

- 미생물한도시험 측정법적합성시험자료를 제출
  - 한천평판도말법 , 희석액은 대두카제인소화액체배지(TSB), 중화제 미사용
  - 10배 희석액 0.1mL (단, 살모넬라는 검체 10g을 희석한 TSB 전량)
  - 기 제출한 시험성적자료와 동일

- 납, 비소 시험성적자료를 재제출
  - 납(Pb)표준액 검량선 범위를 검체중 양이 1 ~ 5 ppm 로 되도록 시험한 시험성적자료 시험결과 불검출이 아닌 검출

[완제] 함량시험기준 / 제제균일성시험

신청사항

- DMF 등록대상 원료의약품을 주성분으로 하는 완제의약품 제조품목신고
- 펠라고니움시도이데스에탄올건조엑스 (별첨규격), 기준 및 시험방법을 제출하고, 시험방법 밸리데이션 자료 및 시험성적에 관한 자료 등을 제출

검토 및 보완요청

- 완제품에서 함량시험 기준이 타당하지 않음

  함량시험 : 다음 시험법에 따라 시험할 때 총페놀성화합물(에피카테킨)로서 3.6 ~8.8mg 을(예시) 함유한다.

  원료함량범위 하한값에 90% 상한값에 110%를 적용하였음.

- 제제균일성시험은 KP 제제균일성시험법의 함량균일성시험으로 설정하여 타당하지 않음.
  단, 시험기초자료는 제제균일성시험법의 질량편차시험에 의한 시험성적을 제출

➢ **(보완) 함량시험 기준을 규정(제33조제2항제2호)에 따라 재설정**

➢ **(보완) 제제균일성시험 시험방법은 규정에 따라 질량편차시험으로 재설정**

[완제] 함량시험기준 / 제제균일성시험

Check Point !

- 완제품에서는 따로 근거가 없는 한 추출한 제제로서 원료의약품의 함량기준이 범위값으로 설정되어 있는 경우 원료의약품에서 정한 함량기준으로 설정

제33조(의약품 규격기준의 설정)

② 한약(생약)제제 및 그 원료의약품의 함량 또는 역가의 기준은 다음 각 호와 같다

1. 원료의약품의 함량기준은 따로 근거가 없는 한 실측통계치의 90.0% 이상으로 한다.

2. 한약(생약)제제의 함량기준은 따로 근거가 없는 한 추출하지 않은 제제의 경우 지표성분에 대하여 표시량 또는 실측통계치의 90.0% 이상으로 한다. 단, 추출한 제제로서 원료의약품의 함량기준이 실측치 이상 또는 범위값으로 설정되어 있는 경우 완제의약품의 함량기준은 원료의약품에서 정한 지표성분의 함량기준으로 설정한다.

- KP 일반시험법 중 제제균일성시험법의 질량편차시험 (5)에 해당

대한민국약전 중

질량편차시험은 다음의 경우에 적용한다.

(1) 모든 성분이 완전하게 녹아 균질하게 된 액을 개별 용기에 넣은 제제 (연질캡슐을 포함한다).

(2) (4) (중략)

(5) 주성분의 함량기준이 표시량에 대한 허용편차 10 %를 벗어나는 제제 중 해당 성분

[완제] 함량시험 기준 / 제제균일성시험

심 사 결 과

- 함량시험 기준은 "다음 시험법에 따라 시험할 때 이 약 1정 중 총 페놀성화합물(에피카테킨)으로서 4.0~8.0mg 을 함유한다."로 재설정

  펠라라고니움시도이데스11%에탄올건조엑스(5.5~6.6->1) (별첨규격) 중 함량규정

  이 약은 ...중략.., ,정량할때 환산한 건조물에 대하여 총페놀성화합물(에피카테킨)로서 20.0~40.0%

  1정 중 펠라고니움시도이데스11%테안올건조엑스(5.5~6.6->1) 20mg 이므로 20mg*20% ~ 20mg*40%

- 제제균일성시험 시험방법은 "KP 일반시험법 중 제제균일성시험법의 질량편차시험에 따라 시험한다."로 설정함

질량편차 적용 제제의 (5)에 해당하는 경우 2) 정제 제제 20 개를 가지고 그 질량을 정밀하게 달아 평균 질량을 계산할 때 그 값과 개개 질량과의 편차는 다음 값을 넘는 것이 있어도 2 개 이하이고 2 배를 넘는 것이 없을 때 적합하다.

평균질량 (g)	편 차 (%)
0.12 미만	10
0.12 이상 0.3 미만	7.5
0.3 이상	5

[원료의약품] 잔류오염물질(벤조피렌) (1)

신 청 사 항

- **75%에탄올연조엑스(5->1) 원료의약품 제조품목신고
- 제출자료 : 함량· 건조감량 등 기준설정근거자료, 시험방법 밸리데이션 자료, 3뱃치 제조기록서 및 시험성적에 관한 자료, 노출안전역평가자료(벤조피렌시험성적서, 시험방법밸리데이션자료) 등

검토 및 보완요청

- 노출안전역 계산 시 1일 최대복용량을 품목허가신청 예정인 완제의약품의 용법용량으로 반영
- 벤조피렌 시험성적은 불검출. 따라서, 노출안전역 계산에 검출한계를 적용하였음. 다만, ng/g 단위 검출한계 값이 아닌 용액농도 0.1ng/mL 로 잘못 적용하여 계산
- 노출안전역 10^6 에 해당하는 벤조피렌 임계농도 10ng/g 은 신청사 시험방법에 의하면 직선성 1.0, 3.0, 5.0, 10ppb 중 1ppb 검출시에 해당하므로 1.0ppb이하 범위로 재설정 필요

➢ **(보완) 벤조피렌시험방법밸리데이션자료 및 노출안전역평가자료 재제출**

[원료의약품] 잔류오염물질(벤조피렌) (1)

Check Point !

- 노출안전역 계산 시 BMDL10 값 0.07mg/kg/day 적용 (2020. 1.부터)
- 노출안전역 계산 시 1일 최대복용량은 신고(허가) 완제의약품 중 가장 노출량이 많은 제품 적용
- 검체 중 벤조피렌시험결과가 불검출일 경우는 검출한계를 이용하여 노출안전역 계산
- 검체 중 벤조피렌 농도(ng/g)를 이용하여 계산
- 표준액 검량선 범위는 노출안전역 임계값을 고려

심 사 결 과

- 벤조피렌시험성적자료 및 노출안전역평가자료
- 벤조피렌시험방법 밸리데이션자료 재제출
  - 노출안전역평가자료 (0.5 ng/g 및 기허가 품목의 용법 용량으로서 최대인 품목의 1일 최대복용량 적용)
  - 검체 벤조피렌 검출 농도를 검량선 중간 농도가 되도록 시험

[완제] 잔류오염물질(벤조피렌) (2)

신 청 사 항

- 완제의약품 제조품목 신고
- 제출자료: 기준 및 시험방법, 안전성(벤조피렌) 자료 심사

검토 및 보완요청

- 벤조피렌 시험성적자료 및 밸리데이션 자료 제출
- 제출한 시험성적자료 뱃치의 제조기록서 및 노출안전역 평가자료 미제출

➢ **(보완) 제조기록서 및 노출안전역 평가자료 제출**

[완제] 잔류오염물질(벤조피렌) (2)

Check Point !

<한약(생약)제제등의 심사분야 질의응답집(2019.12)>

Q70. (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
  = 4.2×10^6 ng/3.78 ng = 1.1×10^6
  * 체중 60 kg인 성인에서의 $BMDL_{10}$ = 4.2 mg/day

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

[완제] 함량시험

신 청 사 항

- 완제의약품 제조품목신고
- 제출자료 : 함량시험 시험방법 밸리데이션 자료, 완제품 시험성적에 관한 자료

검토 및 보완요청

- 밸리데이션 자료 중 정밀성에서 표준액 6 반복 조제 후 피크면적의 상대표준편차로서 평가함.

➢ **(보완) 밸리데이션 자료 중 정밀성(검액 전처리 과정 포함) 재제출**

[완제] 함량시험

Check Point !

- 의약품 등 시험방법 밸리데이션 가이드라인 해설서

✓ 검체 조제 시의 칭량, 희석, 추출 등의 조작이 시험방법의 정밀성에 영향을 줄 수 있기 때문에 반복성은 시험방법에서 규정하고 있는 분석절차를 반복적으로 시행한 결과를 가지고 평가한 자료로 제출 필요

- 생약시험법 중 함량시험법(예시, 부분발췌)

검액 조제 : 이 약의 가루를 건조한 다음 ooo으로서 약 35 mg 해당량을 정밀하게 달아 마개가 달린 원심분리관에 넣고 희석시킨 메탄올(1 → 2) 20 mL를 넣어 30 분간 흔들어 섞은 다음 원심분리하여 상층액을 취한다. 잔류물에 희석시킨 메탄올(1 → 2) 20 mL를 사용하여 다시 이 조작을 2 회 반복한다.

심 사 결 과

- 정밀성을 검체 조제시의 전조작(칭량, 희석, 추출)에 대한 평가자료로서 제출함

[완제] 제조방법

신 청 사 항

- 완제의약품 제조품목 변경신고
- 변경사항 : 제조방법 변경(포장단위 변경 포함), 기준 및 시험방법 중 함량기준 변경

검토 및 보완요청

항목	허가사항	변경신청사항
추출조건	생약의 원료약품의 분량대로 달아 추출기에 넣고 8 ~ 10배량의 정제수를 넣어 80~100℃에서 2~3시간 추출하여 추출액을 여과한다.	생약의 원료약품의 분량대로 달아 추출기에 넣고 4 ~ 6배량의 정제수를 넣어 80~100℃에서 2~3시간 추출하여 추출액을 여과한다.

- 제조방법 추출조건 중 정제수의 양을 변경하여 1병 용량을 100mL → 50mL 로 변경함

➢ **(보완)** 변경 전, 후에 대한 추출조건 변경에 따른 수득률, 성분프로파일 비교 고찰 자료 제출 필요

[완제] 제조방법

Check Point !

<한약(생약)제제등의 품목허가·신고에 관한 규정>

제2조(정의)

21. "표준탕액"이란 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 것을 말한다.

22. "성분프로파일"이란 한약(생약)제제의 분석자료(고속액체크로마토그램 등)로부터 구성 성분의 분포와 함량에 대한 특징을 정리한 자료를 말한다.

심 사 결 과

- 제조방법 변경 전, 후 의 제제의 동등함을 입증하는 자료로서 수득률, 성분프로파일(HPLC 분석) 제출

[완제] 제제균일성시험 중 질량편차시험

질량편차시험 시험방법

- **질량편차 적용 제제의 (5) 1)에 해당하는 경우 시험방법**
  - 1차적으로 20병을 가지고 질량을 달아 평균질량을 계산
  - **이 때 편차가 10%를 넘는 것이 있을 때 제제 20 개를 취하여 개개의 질량에서 대응하는 빈 포장의 질량을 빼어 제제 내용물의 양으로 하여 실험**

대한민국약전 중

1) 과립제·산제·시럽제·액상제제 (분포) 제제 20 개를 가지고 그 질량을 정밀하게 달아 평균질량을 계산할 때 그 값과 개개 질량의 편차가 10 % 이하일 때 적합하다. 편차가 10 %를 넘는 것이 있을 때에는 내용물을 가지고 다음 시험을 한다. 제제 20 개를 취하여 개개의 질량을 정밀하게 단다. 이때 개개의 번호를 기록하는 등으로 식별하며 각 제제와 그 질량이 대응하도록 조심한다. 포장을 열고 내용물을 작은 붓 등으로 제거하고 개개의 빈 포장의 질량을 정밀하게 단다. 개개의 질량에서 대응하는 빈 포장의 질량을 빼어 제제 내용물의 양으로 한다. 20 개의 내용물 질량을 구하여 평균질량을 계산할 때 그 값과 개개 질량과의 편차가 10 %를 넘는 것이 2 개 이하이고 25 %를 넘는 것이 없을 때 적합하다.

[완제/별규] 함량시험

알아두면 편리한 작성 팁~

- 함량시험방법이 공정서방법이 아니거나 변경한 경우
  - 밸리데이션자료 제출

- 한약서 수재 처방의 완제의약품 중 공정서(또는 기허가제품)에 함량기준이 설정된 원료에 대하여 미설정한 경우
  - **설정하거나 설정할 수 없는 타당한 근거자료 제출**

- 한약서 수재 처방의 완제의약품 : 설정된 주성분 함량기준을 공정서 비교시 낮은 값으로 설정되었거나, 원료중 지표성분 함량대비 완제품으로 이행률이 매우 낮은 경우
  - 원료생약 중 지표성분이 완제품으로 이행정도가 낮은 원인을 규명하고 개선, 함량기준 재설정

[완제/별규] 함량시험

검토 사례 및 품목신고 품질심사 작성시 주의사항

- 함량시험방법이 공정서방법이 아니거나 변경한 경우
  - 밸리데이션자료 제출

- 한약서 수재 처방의 완제의약품 중 공정서(또는 기허가제품)에 함량기준이 설정된 원료에 대하여 미설정한 경우
  - **설정하거나 설정할 수 없는 타당한 근거자료 제출**

- 한약서 수재 처방의 완제의약품 : 설정된 주성분 함량기준을 공정서 비교시 낮은 값으로 설정되었거나, 원료중 지표성분 함량대비 완제품으로 이행률이 매우 낮은 경우
  - 원료생약 중 지표성분이 완제품으로 이행정도가 낮은 원인을 규명하고 개선, 함량기준 재설정

알아두면 편리한 자료 작성 팁 !

보존제 사용시 pH 고려

<한약(생약)제제등의 품목허가·신고에 관한 규정>

제12조 제5항 3. 보존제의 종류 및 함량은 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 별표 8의 의약품용 보존제 및 그 사용범위에 적합하여야 한다.

[별표 8]

의약품용 보존제 및 그 사용범위(제12조제5항제3호 관련)

성분명	내용액제류		안과용제	주사제류	연고제류	사용조건
	허용범위(%)	1일 허용총량	허용범위(%)	허용범위(%)	허용범위(%)	
벤조산 벤조산나트륨	0.06이하 0.06이하	5mg/kg 이하 5mg/kg 이하			0.1~0.2 0.1~0.2	pH5이하 pH5이하

계산식 작성시 주의사항

- 함량시험 : 표준품 10mg을 100ml, 검체 1g을 100ml에 녹이고 10ml 를 취하여 100ml로 한 경우

글리시리진산의 양의 양 (mg/정)= 글리시리진산표준품의 양 (mg)×(1000/100) X $\frac{A_T}{A_S}$ X (1정평균질량/검체취한양)

- 용어오류예시: 검액희석배수 1000ml, 표준액의 희석배수 100ml, 희석배수 0.25

→ **검액부피 1000 ml, 표준액 부피 100ml**

경청해 주셔서 고맙습니다 ~