

민원인 안내서 등록번호

안내서--



한약서 처방제제 등 품질자료 작성 가이드라인(민원인 안내서)

2024. 9.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 생약제제과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

한약서 처방제제 등 품질자료 작성 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.		
2024 년 9월 일		
담당자 확 인(부서장) 강 인 호		

이 안내서는 '한약서 처방제제 등 품질자료 작성 가이드라인'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 2024년 09월 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 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생약제제과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3556

팩스번호: 043-719-3550

제·개정 이력

한약서 처방제제 등 품질자료 작성 가이드라인 (민원인 안내서)

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1		2024.9.	한약서 처방제제 등 품질자료 작성 가이드라인 제정

목 차

I. 개 요	6
1. 배경 및 목적	6
2. 적용 범위	6
 II. 품질기준 설정	 7
1. 원생약	7
2. 표준탕액	7
3. 추출물	9
4. 표준탕액-추출물 품질 확인	10
5. (변경)허가 준비사항	10
 III. 자주 묻는 질문[FAQ]	 13
 IV. 참고문헌	 16
 [붙임 1] 표준탕액-추출물 품질 비교	 17

I. 개요

1. 배경 및 목적

동의보감 등 한약서에 수재되어 있는 처방은 약탕기를 이용한 방식을 이용하여 오랫동안 치료약으로 사용되어 왔으나, 현대에는 추출기를 이용하고 가압, 환류 추출 등 대량생산을 위한 기술을 적용하여 제조하고 있어, 기존의 제조방법과 현대적 기술을 이용한 제조방법에서의 품질이 일정하게 유지하는 것이 매우 중요하다.

따라서, 본 민원인안내서는 한약서 등의 처방을 현대적인 기술을 이용한 방법으로 제조하더라도 제품의 품질이 일정하게 유지될 수 있도록 표준탕액을 이용한 기준 및 시험방법 설정과 이를 뒷받침할 수 있는 근거자료 준비에 필요한 사항들을 제시하였다.

이를 활용하여 한약서 처방제제 등 한약(생약)제제의 개발, 일관성 있는 품질 관리, 품목허가(변경) 신청시 자료 준비에 도움이 될 수 있도록 활용되기를 바라며, 나아가 심사의 효율성을 높이는데 도움이 되기를 기대한다.

2. 적용 범위

본 민원인안내서는 한약서 등을 근거로 원생약을 추출한 후 엑스화(예) 연·건조 엑스, 이하 ‘추출물’이라 한다) 공정을 거쳐 제조한 제품의 품목허가 신청시 적용하며, 기허가 품목의 품목변경허가에 적용할 수 있다.

다만, 전통적 추출방법에서 현대적 제조방법으로의 전환을 인정함과 동시에 일관성 있는 품질관리가 목적이므로 품목허가 이후 표준탕액과 추출물 규격의 변경은 바람직하지 않다. 또한 원생약을 추출한 후 엑스화하지 않고 연속으로 제조하는 액제류는 표준탕액 미적용 대상일 수 있으나, 추출하여 엑스화하는 공정을 포함하는 액제류는 적용 대상이다.

II. 품질기준 설정

한약서 등의 처방을 근거로 제제화하는 경우, 원생약-표준탕액-추출물 간의 일관성 있는 품질관리를 위하여 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시) 제2조제21호의 ‘표준탕액*’을 제조하고, 이에 따라 주성분(연·건조엑스)의 분량과 품질기준을 설정해야 한다.

* ‘표준탕액’이란 한약서의 조제방법에 따라 전탕한 것이거나 한약서에 별도의 추출방법이 없는 경우 약탕기에 정제수 또는 상수를 넣어 가열 추출하여 추출액량이 1/20이 되도록 전탕하여 여과한 것을 말한다.

표준탕액을 이용한 제제의 경우에는 원생약-표준탕액-추출물 간의 일관성 있는 품질관리를 위하여 반드시 다음 사항을 고려해야 한다.

1. 원생약

① 생약 선정

- 설정한 규격(KP, KHP 등)에 적합한 생약을 사용한다.

② 품질 분석

- 규격에서 설정한 지표성분별 함량을 확인하기 위하여 생약별 3로트 이상, 각 로트별 3회 이상의 시험을 실시한다.

2. 표준탕액

① 표준탕액 제조방법

- 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제14조에 따라 생약량, 물량, 추출조건(온도, 시간 등), 수율 등을 상세하게 기재한다.

② 품질 분석

㉠ 지표성분 설정

- 원생약의 지표성분이 표준탕액으로의 이행을 확인하기 위하여 가능한 ‘원생약’과 동일한 지표성분을 포함하되, 정량 가능한 지표성분으로 설정하는 것을 원칙으로 한다. 이때 「대한민국약전」, 「대한민국약전외 한약(생약)규격집」 및 그 외 공정서에 설정된 지표성분을 참고로 설정할 수 있다.
- 지표성분은 원생약별로 최소 1개 이상을 설정해야 한다. 다만, 지표성분 설정이 불가능한 사유에 대한 명백한 자료를 제출하는 경우에는 생략할 수 있다.

㉡ 지표성분 함량분석

- 밸리데이션된 시험방법으로 함량분석을 실시한다.
- 설정된 지표성분(원생약과 동일한 지표성분)의 함량을 확인하기 위하여 3로트 이상, 각 로트별 3회 이상의 시험을 실시한다.

③ 표준성분프로파일

- ‘한약(생약)제제의 성분프로파일 설정 가이드라인’에 따라 ‘표준성분 프로파일’을 설정한다.
 - 표준시료는 표준탕액 제조시 사용한 로트로 선정하여 분석한다. 표준 성분프로파일은 최대한 많은 지표성분을 확인할 수 있도록 파장 또는 분석 조건을 다르게 하여 2개 이상의 표준성분프로파일을 설정할 수 있다.
 - 이때 표준성분프로파일은 표준탕액 3로트 이상, 로트별 3개 이상 시험한 결과의 평균으로 설정하여 대표성을 가져야 한다. 각 성분 프로파일의 피크면적은 표준성분프로파일 대비 ‘± 50 % 이내’가 바람직하다.

④ 1회 복용량 설정

- 제조한 표준탕액의 연·건조엑스를 근거로 3로트 이상의 평균량으로 주성분 1회 복용량을 설정한다.

3. 추출물

① 추출물 제조방법

- 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처 고시) 제14조에 따라 생약량, 물량, 추출조건(온도, 시간 등), 여과, 농축, 건조방법, 수율 등을 상세하게 기재한다. 이때 수율은 범위로 설정할 수 있다.
- 표준탕액 제조시에 사용된 원생약과 동일 로트로 제조한다.

② 품질 분석

㉠ 지표성분 설정

- 원생약의 지표성분이 표준탕액과 추출물로의 이행을 확인하기 위하여 ‘표준탕액’과 동일한 지표성분을 설정한다.

㉡ 지표성분 함량분석

- 표준탕액에서 설정한 지표성분을 추출물에서 확인하기 위하여 3로트 이상, 각 로트별 3회 이상의 시험을 실시하고, 실측치에 근거하여 지표성분별 함량을 확인한다.

③ 지표성분 함량기준 설정

- 추출물의 실측평균치를 바탕으로 함량기준을 설정해야 하며, 제품별 특성을 반영하여 다음 중 적당한 방법을 선택하여 기준을 설정할 수 있다. 이때 기준은 범위로 설정한다. 단, 기준범위의 하한치는 표준탕액 하한치의 70 % 이상이 되는 것이 바람직하다.

- ㉔ 추출물 3로트, 각 로트별 3회 이상의 ‘실측평균치 \pm 50 %’로 설정할 수 있으며, 가능한 30 % 이내를 권장한다.

예) 추출물의 실측평균치가 10 mg 일 경우 함량기준은 5~15 mg 이나, 표준탕액 하한치의 70%가 7 mg 일 경우 범위는 7~15 mg 으로 설정해야 함

- ㉕ 추출물 실측치를 근거로 하한치의 70 %를 범위 하한치로 하고 중간값은 범위 하한치의 100 %, 범위 상한치는 중간값의 150 %로 할 수 있다.

예) 추출물 실측치의 하한치가 10 mg 일 경우, 하한치의 70%는 7 mg 이므로 함량기준은 7~21 mg로 설정해야 함. 단, 이때 하한치는 표준탕액 하한치의 70% 이상이어야 함

④ 성분프로파일 비교

- 추출물 3로트 이상에 대하여 성분프로파일을 분석하고 그 결과를 표준탕액의 표준성분프로파일과 비교 분석한다.
- 성분프로파일 설정과 관련한 자세한 사항은 ‘한약(생약)제제의 성분프로파일 설정 가이드라인(민원인안내서)’를 참고한다.

4. 표준탕액-추출물 품질 확인

다음 사항을 모두 충족해야 표준탕액과 추출물간 품질 일관성이 확보되었음을 인정할 수 있다.

- ㉔ 추출물의 지표성분 함량이 표준탕액 하한값의 70 % 이상이어야 한다.
- ㉕ 표준성분프로파일과 추출물의 성분프로파일을 비교하여 동등상관계수가 0.900 이상 확보되어야 한다.

5. (변경)허가 준비사항

① 원료약품 및 그 분량

- 주성분은 원생약명이 아닌 추출물로 설정하되 원료명은 ‘○○연조/건조 엑스10→1’ 등으로 설정한다.

- 주성분의 분량은 표준탕액 엑스량의 1회 용량으로 한다. 단, 연조엑스의 경우, 건조물로 환산한 값을 병기할 수 있다.

② 제출자료

- 제조방법에 관한 자료
 - 표준탕액 3로트 이상 제조방법에 관한 자료
 - 추출물 3로트 이상 제조방법에 관한 자료
- 함량기준 설정 근거자료 일체(붙임1 포함)
 - 원생약에 관한 자료
 - 표준탕액에 관한 자료
 - 추출물에 관한 자료
- 원료의약품(주성분)에 관한 자료
 - 별첨규격 및 근거자료 일체
 - ㉠ 별첨규격은 추출물을 근거로 작성
 - ㉡ 제법에는 수득률(범위로 설정)을 포함한 추출물 제조방법을 상세하게 기재
 - ㉢ 시험항목은 공정서 동등 이상으로 설정(건조감량 포함)
 - ㉣ 함량 기준은 범위로 설정
 - ㉤ 시험성적에 관한 자료(기초자료 포함)
- 완제의약품에 관한 자료
 - 기준 및 시험방법 및 근거자료 일체
 - ㉠ 함량 기준은 주성분 함량 기준과 동일하게 설정
 - ㉡ 시험항목은 공정서 동등 이상으로 설정
 - ㉢ 시험성적에 관한 자료(기초자료 포함)
- 성분프로파일에 관한 자료
 - 표준성분프로파일 설정에 관한 자료
 - 표준성분프로파일과 추출물의 성분프로파일 비교분석에 관한 자료

③ 변경허가 시에는 변경대비표 작성

④ 그 외 사항은 ‘한약(생약)제제 품목허가·신고에 관한 규정’에 따름

Ⅲ. 자주 묻는 질문[FAQ]

Q1. 표준탕액에 관한 자료를 근거로 (변경)허가를 완료한 경우, 이후 표준탕액에 관한 자료를 근거로 변경을 할 수 있나요?

A1. 표준탕액에 관한 자료를 근거로 (변경)허가를 완료한 경우, 이후 표준탕액에 관한 자료를 변경(예, 표준탕액 제조방법 등)하는 것은 인정할 수 없습니다.
- 다만, 표준탕액에 관한 자료를 근거로 (변경)허가 완료 후 표준탕액과 관련이 없는 변경(예, 완제의약품의 첨가제 변경 등)은 가능합니다.
- 이때, 표준탕액으로 설정한 주성분 복용량과 지표성분 하한치 기준은 변경할 수 없습니다.

Q2. 표준탕액의 지표성분을 설정할 때 하나의 원생약에 설정 되어있는 여러 개의 지표성분을 모두 표준탕액의 지표성분으로 설정해야 하나요?

A2. 원생약에 여러 개의 지표성분이 설정 되어있는 경우, 그중 1개의 성분을 선택하여 표준탕액의 지표성분으로 설정할 수 있습니다.

Q3. 추출물의 성분프로파일 설정 시, 시험방법 검증에 관한 자료는 표준성분 프로파일 설정 시 검증한 밸리데이션 자료로 갈음할 수 있나요?

A3. 갈음할 수 있습니다.

Q4. 표준탕액과 추출물의 지표성분 함량분석 시, 제형이 달라도 되나요?

A4. 추출물의 최종 제형에 따라 표준탕액과 추출물의 제형을 일치시켜 건조엑스 또는 연조엑스로 제조한 후 지표성분 함량분석을 실시해야 합니다.

Q5. 표준탕액을 제조할 때 최소 제조 단위가 있나요?

A5. 20일 처방량 이상으로 제조하는 것이 바람직할 것으로 판단되나, 각 업체에서 설정한 표준탕액 제조설비의 크기에 맞게 제조단위를 설정할 수 있습니다.

Q6. 성분프로파일 설정 가이드라인에 따르면 복합제의 경우 각 주성분별로 1개 이상의 피크가 포함될 수 있도록 성분프로파일을 설정해야 합니다. 지표성분이 설정되어 있지 않은 원생약은 어떻게 하나요?

A6. 성분프로파일 설정 시, 지표성분이 설정되어 있지 않은 원생약이라도 분석조건에서 원생약 유래 피크를 선정하여 관리할 수 있습니다. 다만, 타당한 사유가 인정되는 경우 피크 선정 시 생략할 수 있습니다.

Q7. 표준탕액으로 설정한 표준성분프로파일과 현대화된 제조방법을 적용한 추출물의 각 피크를 비교하였을 때, 추출물의 각 피크면적이 표준성분프로파일 대비 $\pm 50\%$ 이상인 경우에는 어떻게 해야 하나요?

A7. ‘한약(생약)제제의 성분프로파일 설정 가이드라인’에서는 표준시료의 각 피크면적이 표준성분프로파일 대비 $\pm 50\%$ 이상인 경우 그 원인을 제시하도록 안내하고 있습니다.

- 이는 표준시료로부터 만들어진 표준성분프로파일의 대표성을 검증하고자 각 피크의 증감치를 확인하는 것으로, 표준탕액 3로트의 총 9개 표준시료 피크면적이 표준성분프로파일 대비 $\pm 50\%$ 이내인지 확인해야 합니다.
- 그러나, 표준탕액과 추출물 간의 품질 확인 시에는 표준탕액 3로트로 설정한 표준성분프로파일과 추출물 3로트의 동등상관계수가 0.900 이상이면 됩니다.

Q8. 표준탕액과 추출물의 지표성분 함량 분석 시 밸리데이션 자료를 구비해야 하나요?

A8. 공정서에 수재된 방법으로 분석 시 제출하지 않을 수 있습니다.

- 다만, 공정서 수재 정량법을 인용하는 경우에는(예, 검체량 변경) 밸리데이션 파라미터 중 일부(특이성, 정확성 등)만 실시하여 검증할 수 있으며, 측정범위가 달라지는 경우에는 추가로 직선성, 정확성 및 정밀성 시험으로 검증하여야 합니다.
- 추가로, 완제의약품의 함량기준에 추출물의 함량기준을 적용할 때에는 부형제 등의 간섭현상 등을 확인할 수 있도록 밸리데이션 파라미터 중 일부를 실시하여 유효성 검증자료를 제출하여야 합니다.

IV. 참고문헌

1. 한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정
2. 한약(생약)제제의 성분프로파일 설정 가이드라인
3. 医薬品製造販売指針 2022
4. <今日の薬学: 厚生科学研究・漢方エキス製剤の規格基準作成に関する研究から>, 漢方エキス製剤の品質評価について -1-, 月刊薬事, 1985

[붙임 1] 표준탕액-추출물 품질 비교

로트 번호	1회 처방 중에 포함된 지표성분 함유 생약량 당 정량값	1회분의 표준탕액 중의 정량값	추출물의 1회분의 정량값
	처방 1회량 중 생약량(g) × 해당 생약 함량(mg/g)	각 로트 1회 엑스량(g) × 해당 지표성분 함량(mg/g)	1회 엑스량(g, 표준탕액 3lot 평균) × 해당 지표성분 함량(mg/g)
No. 1	○○ 중 ☆☆☆ 00.00 mg △△ 중 □□□ 00.00 mg	○○ 중 ☆☆☆ 00.00 mg △△ 중 □□□ 00.00 mg	○○ 중 ☆☆☆ 00.00 mg △△ 중 □□□ 00.00 mg
No. 2	○○ 중 ☆☆☆ 00.00 mg △△ 중 □□□ 00.00 mg	○○ 중 ☆☆☆ 00.00 mg △△ 중 □□□ 00.00 mg	○○ 중 ☆☆☆ 00.00 mg △△ 중 □□□ 00.00 mg
No. 3	○○ 중 ☆☆☆ 00.00 mg △△ 중 □□□ 00.00 mg	○○ 중 ☆☆☆ 00.00 mg △△ 중 □□□ 00.00 mg	○○ 중 ☆☆☆ 00.00 mg △△ 중 □□□ 00.00 mg
복용량		1회 복용량은 3로트 표준탕액의 평균값 ○○ mg, 또는 ○○ g으로 한다.	

한약서 처방제제 등 품질자료 작성 가이드라인(민원인 안내서)

발행일	2024년 9월
발행인	식품의약품안전평가원장
편집위원장	바이오생약심사부장 최영주
편집위원	강인호, 석지현, 박성환, 김규엽, 윤정아, 원한솔, 김난영, 최은영, 정은중, 전미나
도움주신분	한약(생약)제제 제도개선 민관협의체 실무작업반
발행처	식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생약제제과

공익신고자 보호법이 항상 당신의 양심을 지켜드립니다.

식약처의 공무원이나 관계자가 부조리한 행위를 하거나 부당하게 처리한 경우가 있을 때는 다음으로 신고하여 주시기 바랍니다. 신고자의 신원은 절대 보장하겠으며 향후 민원처리에 있어 추호의 불편함이 없도록 최선을 다하여 도와드릴 것을 약속드립니다.

공익신고자 보호제도란?

공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고 등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익 보호조치, 신변보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

※보호조치요구방법

식약처 홈페이지(www.mfds.go.kr) > 국민소통 > 국민신문고 > 공직자 부조리신고