

생약의 품질관리 가이드라인

2013. 10



머 리 말

식물, 동물 또는 광물로부터 제조된 천연물의약품은 화학의약품과 다른 품질 특징을 지닙니다. 첫째, 천연물의약품은 다양한 화합물의 혼합물로 구성되어 있으며 함유된 화합물의 구조와 특성을 모두 규명하는 것이 가능하지 않은 경우가 많습니다. 둘째, 천연물의약품에 함유된 각 성분과 활성 간의 상관관계가 명확하지 않은 경우가 많습니다. 따라서 천연물의약품의 경우 구성 성분의 조성과 함량을 통합적인 활성성분으로 인정하는 경향이 있습니다. 셋째, 천연물의약품을 구성하는 성분의 조성과 함량은 변동성이 강합니다. 이것은 천연물의약품의 출발이 되는 생약의 자연적인 편차로 인한 필연적인 것입니다. 또한, 의약품의 제조과정 중에도 공정조건에 따라 추출물을 구성하는 성분의 조성과 함량의 차이가 나타날 수 있습니다.

이런 품질 특징 때문에 천연물의약품의 제조 및 품질관리에는 두 가지 중요한 이슈가 있습니다. 하나는 천연물의약품의 품질관리는 특정 활성성분 또는 지표 성분의 함량이 아닌 다양한 화합물의 조성과 함량 그 자체를 통합적으로 관리해야 한다는 것입니다. 다른 하나는 제조과정에서 천연물의약품이 가지는 변동성을 최대한 조절함으로써 최종 완제품의 일관된 품질을 확보하고 약효를 보증하는 것입니다.

한편, 천연물의약품의 변동성을 조절하고 품질 일관성을 확보하는 것은 결국 통합적 활성성분이라고 할 수 있는 구성 성분의 조성과 함량을 일관되게 일정 범위로 관리하는 것이라 할 수 있습니다. 따라서 천연물의약품의 품질 일관성 확보의 핵심은 함유되어 있는 구성 성분의 조성과 함량의 변동에 영향을 미치는 요소와 과정을 파악하여 이를 표준화된 방법으로 관리함으로써 천연물의약품이

매 로트마다 구성 성분의 조성과 함량이 일정한 범위로 일관되게 확보됨을 입증하는 것이라고 할 수 있습니다. 이것은 출발물질인 생약의 관리에서부터 추출물 및 완제의약품의 제조공정 및 품질관리에 이르기까지 전 공정에 대하여 적절한 품질관리 수단을 이용하여 수행되어야 할 것입니다.

이 가이드라인에서는 천연물의약품의 품질 일관성 확보의 관점에서 우선 출발물질인 생약에 대한 품질자료와 성분프로파일을 이용하여 목표하는 품질을 확보하고 관리하는 방법에 대하여 제시하고자 합니다.

2013년 10월

식 품 의 약 품 안 전 처
바이오생약국장 홍 순 욱

목 차

1. 목적	1
2. 적용 범위	1
3. 생약의 품질에 영향을 미치는 요인	2
3.1 생약의 기원 및 사용부위	2
3.2 산지 및 재배조건	3
3.3 수확 및 가공	4
4. 생약의 품질 자료	4
4.1 명칭, 정의 및 특성	5
4.2 생산, 수집 및 가공	5
4.3 규격	6
4.4 표준품	8
5. 성분프로파일을 이용한 생약의 제조 및 품질 관리	8
5.1 일반적 고려사항	9
5.2 기원 및 특성 규명	10
5.3 재배 및 공급관리	12
5.4 규격	13
6. 관련용어	13
7. 참고문헌	16

이 가이드라인은 식품의약품안전처에서 이해관계자 등의 의견을 반영하여 현재의 과학기술 수준에서 생약의 품질관리에 대한 일반적인 원칙과 방법을 제시하고자 작성되었습니다. 생약의 품질관리에 대한 경험과 전문가의 의견에 근거하여 식품의약품안전처의 최근 견해를 기술하였으며, 향후 과학기술의 발전에 따라 추가적으로 수정될 수 있습니다. 또한 본 가이드라인은 법적 효력이 있는 사항이 아니며, 개별 사항에 따라 다르게 해석할 수 있음을 알려드립니다.

※ 이 가이드라인에 대하여 의견이 있는 경우 아래로 문의하시기 바랍니다.

식품의약품안전처
바이오생약국 한약정책과

T.043-719-3352

F.043-719-3350

식품의약품안전평가원
바이오생약심사부 생약제제과

T.043-719-3554

F.043-719-3550

1. 목적

이 가이드라인은 한약(생약)제제의 제조 및 품질관리 시 출발물질인 생약의 품질을 일관되게 관리하는 방법을 제시함으로써 천연물의약품의 품질 일관성 확보를 목적으로 한다.

2. 적용 범위

이 가이드라인은 생약의 가루 또는 추출·분획물을 주성분으로 하는 의약품의 원료의약품 제조에 사용되는 생약에 대하여 적용한다.

이 가이드라인은 「한약(생약)제제 품목허가·신고에 관한 규정(식약처 고시)」 제7조에 따른 국제공통기술문서(CTD, Common Technical Document)로 작성하여야 하는 품목(신약) 및 전문의약품의 품목허가 및 「원료의약품등록에 관한 규정(식약처 고시)」에 따른 등록대상 원료의약품으로 지정된 성분의 원료의약품 등록 신청 시 제출하는 자료에 우선적으로 적용되어야 할 것이다. 그러나, 한약을 한방 원리에 따라 배합하여 제조한 한약제제에는 적용되지 않는다.

이 가이드라인의 주요 내용은 식물을 기원으로 하는 생약을 중심으로 기술되었으나 일부 내용은 동물을 기원으로 하는 생약에도 동일하게 적용될 수 있을 것이다.

이 가이드라인은 제조자가 반드시 지켜야 하는 의무사항은 아니며, 생약과 완제의약품의 특성에 따라 필요한 사항을 자발적으로 관리할 것을 권장한다.

3. 생약의 품질에 영향을 미치는 요인

동일한 생약이라도 품종과 산지에 따라 구성 성분의 조성과 함량의 차이가 발생하는 것은 잘 알려진 사실이다. 이 외에도 생약의 품질에 영향을 미치는 요인을 파악한다면 각 요소 별로 목표하는 품질에 적합한 기준을 설정하고 관리함으로써 일관된 품질을 확보할 수 있을 것이다.

3.1. 생약의 기원 및 사용 부위

식물의 분류학적 기원에 따라 1차 및 2차 대사산물의 조성이 다르며 일반적으로 분류학적으로 가까운 식물은 대사산물의 화학적 조성의 유사성이 높다고 볼 수 있다. 따라서, 생약의 기원을 명확히 확립하고 관리하는 것은 천연물의약품 품질확보의 출발이 된다.

천연물의약품에 사용되는 생약의 기원식물은 속(genus) 및 종(species)까지 동일한 식물을 하나의 품종으로 보는 것이 원칙이다. 만일 속 또는 종이 다르다면 구성 성분의 유사성에 관계없이 기본적으로 별도의 생약으로 볼 수 있다.

때때로 「대한민국약전」 및 「대한민국약전외한약(생약)규격집」 등 공정서에는 동일한 생약명에 2종 이상의 종 또는 속이 다른 기원식물이 포함된 품목이 존재한다(예: 감초의 *Glycyrrhiza uralensis* Fisher, *Glycyrrhiza glabra* Linné, 및 *Glycyrrhiza inflata* Batal., 황기의 *Astragalus membranaceus* Bunge 및 *Astragalus membranaceus* Bunge var. *mongholicus* Hsiao). 이 경우 두 식물은 한의학적으로 동일한 명칭과 용도로 사용되어 한약제제에서는 동일한 용도로 사용할 수 있다고 본다. 그러나, 비록 두 식물이 공정서에 규정된 규격을 동일하게 확보하고 있는 경우에도 식물학적 특징, 구성성분의 조성과 함량 및 기타 물리화학적 특징은 다를 수 있으므로 의도하는 용도와 목표하는 품질에 맞는 적절한 기원의 선정과 관리가 이루어져야 한다.

사용부위도 생약의 주요 구성 요소이다. 식물은 부위 별로 생태적 특징과 화학적 구성 성분이 다르며 일반적으로 생약별로 주로 사용하는 약용 부위가 정해져 있다. 동일한 기원의 식물을 사용하더라도 사용부위가 다르다면 기본적으로 별도의 품목으로 간주된다. 동일한 생약으로 두 가지 이상의 사용부위를 포함하거나, 특수한 부위와 크기가 필요한 경우에 대해서도 기원식물의 예에서와 동일한 고려사항이 필요할 것이다.

또한, 해당 생약이 성장, 생산, 가공 및 공급의 특성 상 기원이 다른 생약의 혼입이나 위변조품의 우려가 있는지에 대한 고려가 있어야 한다. 이 경우 혼입품 또는 위변조품을 구별할 수 있는 감별법과 기원을 보증하는 관리체계가 필요할 것이다.

3.2. 산지 및 재배조건

산지는 생약의 품질 차이를 가져오는 중요한 요인으로 동일 기원의 식물이라도 산지의 토양과 기후에 따라 성장 정도 및 대사산물의 차이가 나타날 수 있다. 재배 기간도 식물의 연령에 따른 생합성의 차이와 대사산물의 축적 등으로 구성성분의 조성과 함량에 영향을 미친다고 알려져 있다. 또한, 산지의 기후와 토양은 중금속 등 오염물질의 함유 수준에 영향을 줄 수 있다. 특히 다년생 근 및 근경류 생약에서는 이에 대한 특별한 고려가 필요할 것이다.

일관된 품질의 생약을 안정적으로 관리할 수 있는 가장 이상적인 방법은 계약재배를 통하여 확립된 품종을 사용하여 적절한 기후와 토양을 가진 곳에서 재배 후 적절한 연령에 도달하였을 때 채취하는 방법이다. 이는 생약의 자연적 편차를 유발하는 많은 요소를 조절하고 품질 및 생산량에 영향을 미치는 재배조건을 확립하고 개선할 수 있기 때문이다. 재배와 관련된 종자의 품종, 파종시기, 토지의 조건, 재배 시 사용하는 유기 및 무기비료, 살충제, 재배기간 등에 관련된

조건이 영향을 미치며 이런 요인과 목표하는 품질 간의 상관관계를 확립하여 일정한 조건을 확립하는 것이 필요하다.

3.3. 수확 및 가공

식물의 수확 시기와 이후의 가공과정도 생약의 품질에 영향을 미칠 수 있다. 수확하는 계절과 기간, 채취방법, 수확 후 건조방법과 건조 시 온도와 시간은 식물체 내의 효소활성에 영향을 주어 성분 간 상호전환, 분해 또는 결합을 촉진 또는 억제시키고 구성 성분의 조성과 함량 및 안정성에 영향을 미친다. 경우에 따라서는 건조 및 가공과정에서 여러 용도의 첨가제가 사용될 수 있으며 첨가제의 사용 여부 및 사용 농도와 환경이 품질에 미치는 영향을 고려하여야 한다. 건조 후 운송 및 보관의 효율을 높이기 위하여 필요한 절단 등 가공에 대한 부분도 고려되어야 할 것이다.

4. 생약의 품질 자료

천연물의약품의 주요 특징인 품질 변동성은 천연물인 생약의 자연적인 변동성에서 비롯되므로, 천연물의약품의 품질 일관성 확보는 생약 관리에서부터 시작되어야 한다. 생약의 품질 차이는 생약을 사용하여 제조한 추출물의 구성 성분의 조성과 함량의 차이를 만들고 순차적으로 완제의약품의 품질에 영향을 미치게 된다. 따라서 사용하는 생약의 물리화학적 특징을 규명하고 이를 관리하는 것은 완제의약품의 일관된 품질 확보의 기초적이며 필수적인 사항이라고 할 수 있다.

생약의 품질에 관한 자료는 화학의약품의 출발물질 관리의 예에서와 같은 규격적합성만으로 확보될 수 없다. 생약을 명확하게 정의하고 그 특성을 밝히고 생산, 공급 및 품질관리 전반에서 생약의 변동성에 영향을 주는 요소를 관리하기 위한 기준을 설정하고 기준이 의도한 용도와 품질에 적합하다고 판단하는 근

거와 품질관리 결과를 보여주어야 한다.

따라서 생약의 품질에 관한 자료는 원료의약품의 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료 전반에서 원료의약품의 출발물질에 대한 정보로서 기술되어야 한다.

4.1. 명칭, 정의 및 특성(3.2.S.1 및 S.3)

생약을 명확하게 정의하고 물리화학적 특징을 상세하게 확보하는 것은 생약 품질자료의 가장 기본적이며 필수적인 요소이다. 기본적으로 다음 사항을 포함한 정보가 기술되어야 한다.

- 명칭 : 생약명
- 정의 : 기원식물의 학명(속, 종, 변종, 명명자), 사용 부위, 물리적 형태 등
- 감별 : 감별방법, 감별자, 감별증명서, 표본 보관, 샘플 제출
- 기원식물 : 학명, 이명(동명), 생장의 특징, 외형적 특징(사진), 구조적 특징, 유전학적 특징, 산지, 주요 성분, 민간 및 한의학적 용도
- 성상 : 육안적 형태, 색, 크기, 냄새, 맛, 건조여부, 현미경적 특징 등
- 물리화학적 특징 : 주요 지표성분, 활성성분, 성분프로파일, 휘발성, 곰팡이 오염이나 산패에 대한 취약성, 유해물질의 자연 함유량(포름알데히드 등) 등 특이사항 등

물리화학적 특징 중 가능하다면 생약의 구성 성분의 조성량과 함량을 통합적으로 보여주는 성분프로파일(chemical profile)을 작성하는 것이 필요하다. 성분프로파일은 생약의 전처리, 분석방법 및 조건을 함께 기재하여야 한다.

4.2. 생산, 수집 및 가공(3.2.S.2)

생약의 생산, 수집, 공급 각 단계별로 공정방법과 생산자, 공급자 또는 제조

업소의 명칭을 기재한다. 각 단계의 공정방법과 조건은 생약의 주요 품질 특징(활성성분, 성분프로파일, 잔류오염물질 등)에 근거하여 타당성이 확보되어야 하며 건조나 포제과정 중 생성 가능한 유해물질(벤조피렌 등) 및 공정관리에 대해서도 기술되어야 한다.

- 생산지 : 야생지 또는 재배지를 구분하여 기술
- 재배 조건 : 종자, 토양, 재배 시 사용하는 비료나 살충제, 재배기간 등
- 수확 및 건조 : 수확시기의 판단, 수확시기와 기간, 채취방법, 건조 시 건조 온도와 시간, 건조 기준(잔류 수분 기준)
- 기타 가공 : 절단, 포장 등
- 운송 및 보관 : 보관조건(용기, 온도, 차광여부 등)과 용기에 표시하는 기재 사항(품명, 공급자와 수령자, 배치번호, 양 등)

4.3. 규격(3.2.S.4)

생약의 규격은 기본적으로 입고/출하 시 및 유효기간 동안 생약 품질의 적합성을 판정하기 위한 것이라고 할 수 있다. 따라서 각 생약의 특징과 제조과정을 고려하여 생약이 의도한 목적에 타당한 품질을 확보하였음을 보증할 수 있는 항목을 규격으로 설정하여 관리하는 것이 필요하다. 「대한민국약전」 및 「대한민국약전외한약(생약)규격집」 등 공정서는 생약별로 현재의 과학적 수준에서 관리되어야 할 최소한의 규격을 설정한 것으로 생약의 규격은 기본적으로 공정서 또는 이와 동등 이상의 규격이 권장된다. 만일 생약이 공정서에 수재되어 있지 않다면 약전과 동일한 방식으로 별규(self specification)을 설정한다. 별규는 일반적으로 다음 항목을 고려하여 설정한다.

- 명칭 : 생약명(라틴명)
- 정의(Definition) : 식물명(학명), 사용부위, 사용 상태, 생약 중 지표성분 및 기준 등

- 성상(Description) : 육안 및 현미경적 특성, 관능적 고유 특성 등
- 확인(Identification) : 해당 성분에 특이적인 확인시험을 설정한다. 일반적으로 육안적 특성, 현미경적 특성, 크로마토그래피 상의 성분 분포(성분프로파일), 화학적 반응 등을 조합하여 대체 생약 또는 연관 있는 종과 구분할 수 있도록 설정한다.
- 함량(Assay) : 알려진 치료적 활성성분이나 활성 지표성분(active marker)에 대하여 시험 방법과 허용기준을 설정한다. 활성성분을 알지 못하는 생약의 경우 생약의 품질을 대표할 수 있는 지표물질(analytical marker)을 적절한 수로 설정할 수 있다.
- 순도 : 각 생약의 특성에 따라 이물, 중금속, 잔류농약, 잔류이산화황, 곰팡이 독소 등
- 기타 시험항목은 각 생약의 특성, 가공공정 중 분해 또는 생성물질 여부, 규격 중 다른 항목의 설정 등에 따라 설정한다.
 - 회분, 산불용성 회분
 - 엑스 함량
 - 수분(water content) 또는 건조감량(loss on drying)

공정서의 시험방법이 아닌 시험방법에 대하여는 밸리데이션을 실시한다. 밸리데이션은 시험항목과 시험방법에 따라 적절한 항목(정확성, 특이성, 검출한계, 직선성, 범위, 정밀성-반복성, 실험실내 정밀성 등)을 설정하여 실시하여야 한다.

사용된 생약 배치에 대하여 분석결과를 요약하고 성적서를 첨부한다. 배치는 실제 제조에 사용되는 여러 산지, 품종, 재배 연령, 공급자가 포함되도록 하는 것이 좋다.

공정서 규격이 아닌 생약 또는 공정서 규격과 달리 설정하는 경우 시험항목 별로 규격의 근거를 기술한다. 생약의 특성(흡습성 여부 등), 제조공정(재배환경, 재배조건, 가공법 등), 사용할 제제에서 요구되는 활성과 성분의 범위, 자연적인

편차 등을 고려하여 시험항목 설정의 필요성, 시험방법의 선택성과 특이성, 허용 기준의 타당성 등 모든 면에서 종합하여 기술한다.

4.4. 표준품 (3.S.3.5)

생약의 품질관리를 위하여 화학적으로 규명된 표준품 외에도 식물 또는 생약을 표준품으로 사용하여야 할 경우가 있다. 생약이 공정서에 수재되어 있지 않거나 품질관리 상의 다른 목적으로 약전 표준생약을 사용할 수 없다면 비약전품으로의 표준생약(Non-pharmacopoeial reference herbal standard)을 설정하여야 한다. 비약전품 표준생약은 명칭, 정의, 물리화학적 특성, 규격 외에도 표준생약 제조과정에 대하여 기술하여야 한다. 표준생약은 사용하는 식물 전체 또는 그 사용부위를 표본으로 관리할 필요가 있다.

비약전품 표준생약 설정 시 생약은 화학적으로 다양한 성분의 혼합물로 구성되어 있으므로 동일한 생약에 대해서도 비약전품 표준생약의 선택과 제조 및 품질자료는 품목마다 다를 수 있다. 따라서 표준생약의 선택과 제조 및 품질자료가 해당 생약의 품질관리를 위한 사용 목적에 적합함에 대한 타당성이 필요하다. 표준생약의 규격 중 함량, 순도 및 성분프로파일 등은 밸리데이션된 정량적 방법으로 측정되어야 한다.

5. 성분프로파일을 이용한 생약의 제조 및 품질관리

앞에서 제시된 생약의 품질에 영향을 미치는 요소를 고려하여 이를 표준화하여 생약의 품질을 일관되게 확보하는 것은 쉬운 일이 아니다. 그러나 각 요소별로 적절한 방법이 알려져 있다. 예를 들면, 기원식물 감별을 위하여 고전적인 관능검사 및 이화학적 검사 외에도 최근에는 유전자분석법을 이용한 접근법이 이루어지고 있다. 산지 및 재배와 관련된 영향을 관리하기 위하여 각 구성성분의 확인, 함량, 순도시험 등을 조합하여 사용할 수 있다. 그러나, 이런

개별 항목과 특정 성분 중심의 품질관리는 다양한 성분을 함유하고 있는 천연물의약품의 품질을 관리할 수 있는 방법으로는 제한적이고 비효율적인 면이 있다. 천연물의약품은 다양한 구성 성분의 조성과 함량 그 자체를 통합적인 활성성분으로 여기고 있으며 생약의 품질관리는 그 구성 성분의 조성과 함량을 일정한 범위로 일관되게 확보하기 위한 것이기 때문이다.

이런 관점에서 성분프로파일은 천연물의약품에 함유된 다양한 성분의 조성과 함량을 통합적으로 반영할 수 있는 품질관리 수단으로 제시되고 있다. 만일 성분프로파일이 일정한 범위로 일관되게 관리됨을 보여줄 수 있다면 천연물의약품의 품질 일관성을 입증할 수 있다고 여겨진다.

성분프로파일을 이용한 생약의 품질관리는 의약품의 제조 및 품질관리 단계에서 출발물질인 생약의 구성 성분의 조성과 함량에 영향을 미치는 각 요소와 공정 단계에 대하여 일정한 범위의 성분프로파일을 확보할 수 있는 조건을 설정하고 이를 일관되게 확보할 수 있도록 관리하는 것이 목적이다. 이런 과정은 제품의 개발단계에서부터 생약의 특성 분석, 생약의 공급과 재배 그리고 제조공정을 고려하여 이루어져야 한다. 각 요소의 조건이나 단계의 변경이 필요할 경우 성분프로파일은 변경의 타당성에 대한 근거가 될 수 있을 것이다.

5.1. 일반적 고려사항

성분프로파일을 이용한 품질관리에 있어서 중요한 것은 해당 생약의 구성성분의 조성과 함량의 특징을 잘 드러낼 수 있는 표준 성분프로파일(standard chemical profile)을 설정하는 것과 제조 및 품질관리 과정에서 생약의 품질 일관성을 확보할 수 있다고 볼 수 있는 적합성의 기준을 확립하는 일이다.

생약의 성분프로파일은 추출물 또는 완제의약품의 약효에 기반한 품질기준을 반영하여 생약에서 목표로 하는 품질 특징에 근거하여 설정·관리되어야 한다.

성분프로파일의 분석방법(추출 등 전처리, 분석방법, 분석조건 등)은 추출물 또는 완제의약품의 제조공정, 공정관리 및 규격 등에 따라 적절하게 설정하여야 한다. 성분프로파일의 허용기준 역시 완제의약품의 일관된 품질과 약효를 보증할 수 있는 범위를 고려하여 이를 만족시킬 수 있는 출발물질로서의 생약의 기준을 고려하여야 한다. 생약의 성분프로파일 기준은 특별히 엄격할 필요는 없으며 목표로 하는 품질 범위에서 생약의 품종, 산지, 재배조건 등에 따른 자연적인 편차를 고려하여 충분한 허용범위를 설정하는 것이 필요할 수 있다.

각 생약의 성분프로파일 분석조건과 성분프로파일 특징 및 기준은 추출물과 완제의약품의 제조방법과 특성(제형, 효능·효과 등)에 따라 제품마다 달라질 수 있을 것이다.

5.2. 기원 및 특성 규명

생약의 기원을 감별하고 주요 특성을 확보하는 것은 특히 개발초기에 더욱 중요한 요소이다. 유전학적 분석은 분류학적 감별과 기준의 중요한 방법이며 이와 더불어 기원 별 이화학적 특징과 성분프로파일을 병행하여 확립하는 것이 필요하다. 가능하면 기원 별 표본을 확보하는 것이 좋다.

공정서에 동일한 생약명으로 2종 이상의 종 또는 속이 다른 기원식물이 포함되어 있는 경우에도 두 식물은 식물학적 특징이나 구성성분의 분포와 함량 및 기타 물리화학적 특징은 다를 수 있다. 일반적으로 기원이 다른 두 식물이 하나의 의약품에 혼합 또는 교차하여 사용될 수 있다고 보지는 않는다. 각 기원 별 구성 성분과 특징 및 추출물의 약효·약리에 대한 평가를 바탕으로 의약품의 품질 일관성과 약효 보증에 적합한 적절한 품종을 선정하여 일관되게 사용하여야 할 것이다. 이 경우 기원식물 선정의 타당성과 이에 대한 관리로 두 기원 종간의 성분프로파일 비교자료가 필요할 수 있다.

천연물의약품 개발은 유효성분의 특성을 규명하고 약효 및 독성과의 상관관계를 확립하기 위해서 개발 초기부터 사용할 생약의 기원을 분류하고 감별 기준을 확립하는 것이 필요하다. 개발과정 중에는 수행된 연구와 자료 간의 부합성 면에서 일관된 기원, 품종과 규격의 생약을 사용하는 것이 바람직하다. 만약 기원이 다른 생약의 교차 또는 혼합사용이 필요하다면 개발이 완료된 후 두 품종 간의 유전학적 감별과 성분프로파일을 통한 비교자료를 통하여 교차 또는 혼합사용 시에도 구성 성분의 조성과 함량을 동일한 범위에서 일관되게 확보할 수 있음에 대한 근거가 필요할 것이다. 동일한 생약의 서로 다른 사용부위에 대하여도 같은 원칙이 적용된다.

해당 생약이 근연 식물과 성상 및 감별의 오류가 우려되거나, 유통과정에서 혼입 또는 위변조의 우려가 있는 경우 각 생약을 감별하고 진위를 증명할 수 있는 품질관리 방법을 확립하는 것이 필요하다. 기원이 다른 두 식물과 위변조품 우려 생약들의 성상, 이화학적 특징, 현미경적 특징, 유전자 정보, 성분프로파일 등의 특징을 비교하는 것이 필요하다. 이 경우 생약의 기원 별 표준생약의 특징적인 성분프로파일과 이화학적 특징을 확보할 수 있다면 이를 이용하여 제조 및 품질관리의 필요한 단계에서 효율적으로 기원을 확인할 수 있다. 실제로는 다음 예시와 같이 기원의 감별이 필요한 단계에 따라 적절한 시험방법(유전자분석법, 성분프로파일, 성상 등)을 설정하고 이를 위한 절차와 방법을 문서화하고 관리하는 것이 필요하다.

단계		기원 감별 시험법
기원식물 선정		유전자 분석법 + 성분프로파일+ 기타 이화학적 시험
기원식물이나 사용 부위 변경 (교차, 혼합 포함)		유전자 분석법 + 성분프로파일+ 기타 이화학적 시험
주기적		성분프로파일
매 배치	위변조, 혼입 우려 품목	(자가규격) 관능 +성분프로파일 + 규격
	기타	규격

5.3. 재배 및 공급관리

생약의 재배 및 공급과 관련해서도 앞서 기술된 기원에 따른 성분프로파일 및 규격을 통하여 확립된 기준을 근거로 관리되어야 할 것이다. 야생 또는 재배 식물을 공급자를 통하여 공급받을 때 생약의 품질에 영향을 미치는 각 요소를 직접 관리하기는 어려운 것이 현실이다. 그러나 되도록 여러 산지의 장기간에 걸친 시료와 성분프로파일을 확보한다면 산지와 재배조건의 기준을 설정할 수 있을 것이다.

개발단계에서부터 가능한 많은 배치의 자료에 대하여 식물학적 특징과 산지 및 재배조건에 따른 성분프로파일을 비교분석하여 목적에 적합한 품질을 갖는 범위를 일관되게 확보할 수 있음을 보여줄 수 있다면 바람직할 것이다. 만일 전향적 기준을 마련하는 것이 어렵다면 초기 단계에서는 되도록 한 품종, 산지 또는 재배지, 재배기간 등을 선정하여 관리하는 것이 필요하다. 이후에는 회고적 분석을 통하여 자료를 축적하여 목적하는 품질을 갖는 품종, 산지, 재배조건에 적합한 생약을 안정적으로 공급받을 수 있는 체계를 확립할 수 있을 것이다. 계약재배 시에는 성분프로파일을 근거로 품종, 재배지 및 재배조건의 각 요소를 확립하고 조절 및 개선하는 것이 가능하다.

생약의 안정적인 공급을 위하여 산지나 재배지를 추가, 변경하거나 공급원을 다양화할 필요가 있을 수 있다. 일반적으로 새로운 공급자를 선정하거나 변경할 때, 야생지나 재배지가 변경될 경우, 새로운 품종을 도입하거나 재배조건을 개선하고자 할 때에는 성분프로파일의 비교검토에 근거하여 설정된 기준 내에서 품질이 확보됨을 확인하고 타당성을 확보하는 것이 필요하다. 이를 위하여 예시와 같이 주요한 변경사항 별로 변경관리 방법(유전자 분석법, 성분프로파일, 함량 등)을 설정하고 이를 위한 절차와 방법을 문서화하고 관리하는 것이 바람직하다.

공급원	변경 항목	관리 항목
외부 공급자	공급자 추가 또는 변경	유전자 감별 + 성분프로파일
	동일 공급자의 산지 또는 재배지 변경	유전자 감별 + 성분프로파일
계약 재배	품종의 선정/변경	성분프로파일
	재배지 추가/변경 재배나 수확 등 조건 변경	성분프로파일 또는 주요 성분 함량
매 배치		성상, 규격

5.4. 규격

규격은 생약의 입고 또는 출하 단계에서 제조업체에서 매 배치마다 수행하여야 할 품질관리 사항이다. 만일 위에서 제시된 각 요소와 조건을 적절하게 관리하고 있다면 규격 중에 성분프로파일을 설정하고 매 배치마다 성분프로파일을 시험하는 것을 권장하지는 않는다.

필요 시 생약 규격 중 확인 또는 함량시험의 시험법의 일부로서 성분프로파일이 사용될 수 있다. 성분프로파일을 이용한 확인이나 함량시험 중의 적합성 기준은 각 성분들의 확인, 순서, 특정 성분의 유무, 성분 간의 비율, 함량 등이 될 수 있다.

6. 관련용어

1. 천연물의약품(herbal medicinal products) : 한약(생약) 자체 또는 그 추출·분획물 등을 사용하여 제조한 의약품. 법적 용어는 아니나 한약 및 한약(생약)제제와 그 원료의약품을 포괄적으로 나타내는데 사용함.
2. 활성성분(active compounds) : 생약, 생약추출물 또는 생약제제의 주성분 중 약리학적 활성을 나타내는 성분
3. 생약(herbal substances) : 동·식물의 약용으로 하는 부분, 세포내용물, 분비물, 추출물 또는 광물을 말한다. 일반적으로 가공되지 않은 건조 형태로 신선한 것을 사용하거나 공정서에 따른 포제품도 해당될 수 있음.
4. 지표성분(markers) : 생약, 생약조제품 또는 생약제제의 품질관리 목적으로 사용되는 화학적으로 규명된 성분(군). 활성 지표성분(active marker)과 분석 지표성분(analytical marker)으로 구분할 수 있다.
5. 품질 일관성(quality consistency) : 의약품 제조 및 품질관리 과정에서 품질에 영향을 주는 공정과 요소를 표준화하여 관리함으로써 의약품의 매 로트마다 일관된 품질을 확보하는 것
6. 출발물질(starting material) : 원료의약품의 제조에 사용되는 원료물질 중 제조의 출발 또는 전구물질
7. 완제의약품(drug product) : 모든 제조공정이 완료되어 최종적으로 인체에 투여할 수 있도록 일정한 제형으로 제조된 의약품
8. 성분프로파일(chemical profile) : 생약이나 그 제품에 함유된 다양한 성분의 조성량과 함량을 포괄적으로 보여주는 크로마토그래피 상의 패턴
9. 원료의약품(drug substance) : 합성, 발효, 추출 등 또는 이들 조합에 의하여 제

조되는 물질로서 완제의약품의 주성분

10. 공정서(official codex) : 의약품의 명칭·특징·규격 등에 관한 내용을 집성한 것으로서 '대한민국약전', '대한민국약전외한약(생약)규격집' 및 '대한민국약전의 의약품기준'등이 해당되며, '공정서 및 의약품집 범위지정'(식약처고시)에서 식약처장이 인정하는 공정서 및 의약품집의 범위를 규정한다.
11. 규격(specification) : 원료의약품이나 완제의약품이 목적 용도에 적합한 것으로 간주되기 위하여 부합해야 하는 기준으로 시험 항목, 분석 방법, 그리고 해당 시험 항목에 대한 허용 기준(수치 한도, 범위 또는 기타 기준)으로 구성된 리스트를 의미한다.
12. 잔류오염물질(residual pollutant) : 생약 및 그 추출물과 제제의 재배 및 생산, 가공과정에서 유입될 수 있는 유해물질로서 중금속, 잔류농약, 잔류이산화황, 곰팡이독소 및 벤조피렌이 해당됨
13. 별규(self specification) : 대한민국약전 등 공정서 규격에 해당하지 아니하는 것으로서 신청업소에서 직접 작성한 규격
14. 밸리데이션(validation) : 어느 특정한 공정, 방법, 기계설비 또는 시스템이 미리 설정되어 있는 판정기준에 적합한 결과가 일관되게 얻어진다는 것을 검증하고 이를 문서화하는 것
15. 표준생약(reference medicinal plant material) : 생약의 품질관리를 위하여 표준품으로 지정된 생약. 공정서에 수재되어 있는 약전 표준생약과 품질관리 상의 목적으로 따로 설정하여야 하는 비약전품 표준생약이 있을 수 있음.
16. 유전자분석법(genetic analysis) : DNA추출법 및 유전자 증폭반응(PCR)을 통해 기원식물 각각의 특이 밴드를 확인함으로써 기원종 간의 감별에 응용하는 분석법

7. 참고문헌

- 1) 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정(식품의약품안전처고시)」
- 2) Guidance for Industry, Botanical Drug Products (FDA, 2004)
- 3) Guideline on the quality of herbal medicinal product/traditional herbal medicinal products. (EMA, 2006)
- 4) Guideline of specifications: Test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products. (EMA, 2006)
- 5) Guideline on Good agricultural and Collection Practice(GACP) for Starting Materials of Herbal Origin(EMA, 2006)
- 6) 생약(한약)제제의 성분프로파일 설정 가이드라인(식약처, 2010)
- 7) 대조생약 품목별 안내서(식품의약품안전처, 2011)
- 8) 한약(생약)제제 국제공통기술문서 작성 가이드라인- 품질(식약처, 2012)

생약의 품질관리 가이드라인

발행일 : 2013년 10월

편집위원장 : 바이오생약국장 홍순욱

편집위원 : 바이오생약심사부장 손여원

[한약정책과]

이도기, 박기숙, 임재귀, 김상현, 김병삼, 최정현, 박미자,
오세욱, 황재양, 오원경

[생약제제과]

한의식, 김세은, 오미현, 이종화, 장정인, 신진선, 이상민,
이보라, 이사임, 윤재남, 박선영

[천연물의약품 산업발전협의체 제제분과]

박용기, 강영수, 김현정, 박희범, 노승아, 윤영철, 이정범,
이지욱, 조영주, 조형권, 최종열, 한의식, 김세은, 장정인,
김병삼, 이규하

발행부서 : 바이오생약국 한약정책과

식품의약품안전처

바이오생약국 한약정책과

T.043-719-3352

F.043-719-3350

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 생약제제과

T.043-719-3554

F.043-719-3550