

# 천연물신약 허가·심사 정책설명회 자료집

2010.11





# 천연물신약 허가·심사 정책설명회 자료집

2010.11







# 천연물신약 허가·심사 정책설명회 자료집

2010.11



## 초대의 글

안녕하십니까? 오늘은 서울에서 제5차 G20 정상회의가 개최되는 날입니다. G20 정상회의를 통하여 우리나라 국격과 브랜드 가치 상승 등의 효과를 얻을 수 있는 의미 깊은 날에 천연물신약의 허가심사정책 설명회를 개최하게 되어 무척 기쁘게 생각합니다.

여러분도 아시다시피 우리나라는 천연물을 이용하여 질병을 치료해 온 역사가 오래되었을 뿐 아니라 그동안 축적된 지식정보도 다른 어떤 나라에 비하여 비교 우위에 있다고 할 수 있습니다. 그래서인지 우리나라 사람 누구나 약초에 대한 관심이 지대합니다.

이러한 자신감이 2000년 천연물신약연구개발 촉진법을 발효시켰고, 마침내 지난해에는 천연물신약으로 허가된 품목 중에서 연간 생산실적이 1,000억원 이상 달하는 품목도 나타났습니다. 더욱이 며칠 전에는 지식경제 R&D 전략기획단에서 선정한 미래 우리나라를 먹여 살릴 5대 분야로 천연물신약을 선정하였고, 2020년 1000조원에 달하는 세계 의약품 시장에 도전하겠다는 야심에 찬 계획을 발표하였습니다.

오늘 이 자리에서는 글로벌 선도 천연물신약으로 발전할 필수 조건인 천연물의 약품의 품질동등성에 대하여 논의하고자 합니다. 그리고 국내 천연물신약이 활성화되지 않고는 해외 진출도 불가능한 만큼 천연물신약의 임상진입 용이화를 위한 임상시험계획승인에 필요한 비임상시험자료의 제출 면제범위 및 시기의 합리화에 대하여 설명할 것입니다. 또한 천연물신약 개발에 활용 가능한 ‘한약재평가 기술과학화 연구사업’의 결과 등도 소개하고자 합니다.

글로벌 천연물신약 개발에 도전하는 제약업계 그리고 연구자 여러분들의 많은 관심과 참여를 바랍니다.

2010. 11. 식품의약품안전청장 노연홍



□ **진행순서**

시 간	내 용	연 자
13:30 - 14:00	등 록	
14:00 - 14:10	개회사	노연홍 (식품의약품안전청장)
14:10 - 14:40	천연물의약품의 품질동등성 확보를 위한 성분프로파일 설정 가이드라인	김세은 (생약제제과)
14:40 - 15:10	천연물신약 개발을 위한 한약재평가 기술과학화사업 성과 활용방안	김영식 (서울대학교 교수)
15:10 - 15:30	휴식 및 설문지 작성	
15:30 - 15:50	생약 관련 공정서 등 규격기준 현황	박주영 (생약연구과)
15:50 - 16:10	천연물신약의 비임상시험 자료제출 범위의 적정화	김세은 (생약제제과)
16:10 - 16:30	생약·한약제제의 효력시험 및 임상 시험 가이드라인 소개	이종필 (생약제제과)
16:30 - 17:00	천연물신약 등 허가·심사 정책방향	강신정 (생약제제과장)
17:00 - 17:20	종합 질의응답	



# 성분프로파일 설정 가이드라인

---

2010.11.11.

생약제제과

**KFDA** 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration



## 발표순서

---

1

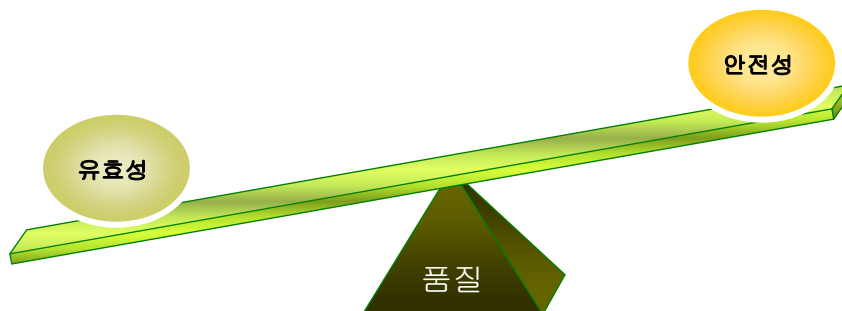
천연물의약품 품질동등성 확보의 의의

## 품질의 기능

---

### 기본원칙

- 시판로트에서 임상로트와 동등한 안전성과 유효성 구현
- 임상로트에 기반한 규격의 설정



## 의약품 허가 시 품질평가 자료

구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료

안정성

### · 원료의약품

- 구조결정
- 물리화학적 성질
- 제조방법
- 기준및 시험방법
- 기준및 시험방법 근거자료
- 시험성적서
- 표준품 및 시약·시액
- 용기 및 포장

### · 완제의약품

- 구조결정
- 물리화학적 성질
- 제조방법
- 기준및 시험방법
- 기준및 시험방법 근거자료
- 시험성적서
- 표준품 및 시약·시액
- 용기 및 포장

### · 원료(완제)의약품

- 장기보존시험
- 가속시험
- 가혹시험

⇒ 원료약품및분량, 제조방법, 사용기간, **규격**

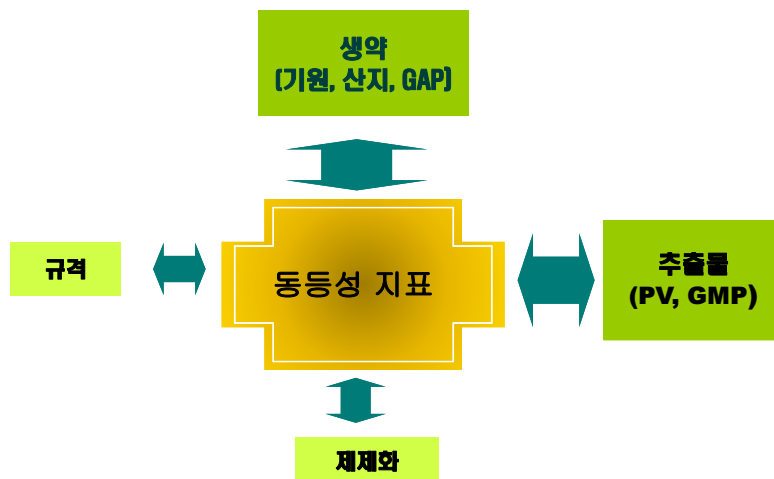
## 규격 관리

약효동등	화학의약품	천연물의약품
임상로트↔ 시판로트	규격	?
로트간	규격	?
오리지널↔ 제너릭	생동 + (동등규격)	?

## 천연물의약품 품질 특징

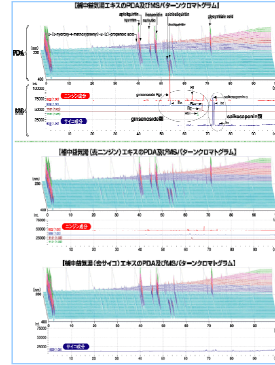
- 다양한 화합물의 조성
  - 화학적 성분규명 및 활성본체 확인 어려움
  - 원료생약 변동성(지역, 재배기간, 보관조건 등)
  - 제조방법에 따라 본질조성의 변동(→ 다른 의약품)
- ⇒ 원료생약 부터 완제까지 총체적 품질관리 수단 필요

## 천연물의약품 품질동등성

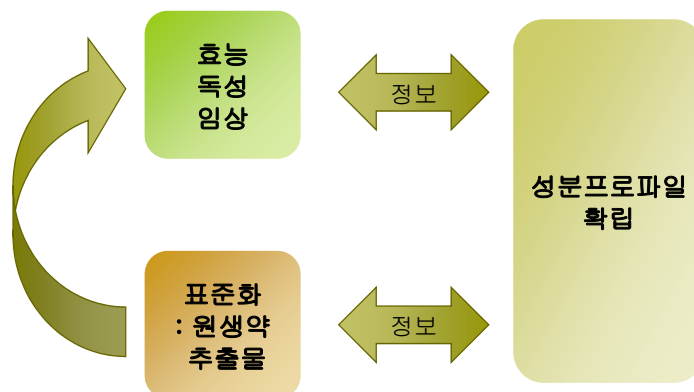


## 성분프로파일(chemical profile)

- 유효성분(그룹)의 특징적인 화학적 분포양상
    - 유무, 비율, 함량범위
  - 안전성·유효성 관련 본체
  - 프로파일 관리
    - 임상로트 ↔ 시판로트
    - 시판로트의 로트간 균질성
    - 오리지널 ↔ 제너릭품목
- ⇒ 원료부터 완제까지 품질관리의 지표



## 성분프로파일의 발전 및 확립



## 발표순서

---

1 천연물의약품 품질동등성 확보의 의의

2 성분프로파일 설정 가이드라인

## 가이드라인의 주요 내용

---

- 성분프로파일 관리 방법
- 표준 성분프로파일 확립
  - 분석법 개발
  - 표준 성분프로파일 확립
  - 성분프로파일 검증
- 평가방법
  - 기준 및 타당성 확보
- 성분프로파일 설정 및 평가 예시

## 성분프로파일 적용범위

- 목적: 임상적으로 입증된 효능의 품질적 보증 수단  
→ (추출물, 제제의 )성분프로파일 설정 관리
- 방법
  - 규격 중 성분프로파일 항목 설정
  - 표준 성분프로파일 확립
  - 유사도 기준 설정
  - 시판로트의 성분프로파일 적합성 평가

## 표준 성분프로파일 확립(1)

1. 원료생약
2. 분석법 개발
  - HPLC-PDA(기본), GC-FID
  - 적정 조건(10 개 이상 주요 피크 )
3. 분석법 밸리데이션
  - 특이성
  - 정밀성(반복성, 실험실내 정밀성)

## 표준 성분프로파일 확립(2)

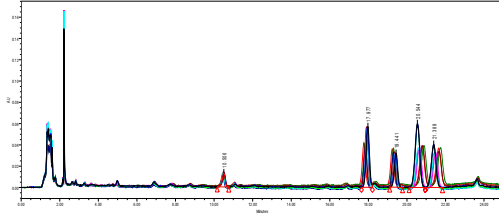
4. 성분프로파일을 위한 피크선정
  - 활성 및 독성과 관련된 성분피크
  - 알려진 지표성분
  - 일정 면적비 이상의 피크 선택  
(선택피크 면적합 > 50% 전체 면적합)
  - 단일제: 최소 3개 이상
  - 복합제: 구성 생약별 1개 이상, 전체  $n + 2$ 개 이상

## 표준 성분프로파일 확립(3)

5. 표준 성분프로파일 확립
  - 최소 3로트 이상의 성분프로파일 확보
  - 평균값(mean) 또는 중간값(median) peak area로 결정
6. 성분프로파일 검증
  - 분석조건
  - 특정 피크 선택
  - 표준 성분프로파일의 대표성

표 7. 표준 성분프로파일의 각 피크의 피크면적

## 표준 성분프로파일 확립(4)



Peak	RT(mean)	Area(mean)	Area(median)	
1	0.197	0.195	0.205	
2	0.755	0.749	0.751	Abc
3	0.643	0.663	0.667	
4	1.000	1.000	1.000	
5	0.953	0.945	0.944	Lmn

## 기준

- 기준
  - 각 성분프로파일과 표준 성분프로파일의 유사도 기준 설정  
: 동등상관계수(r) 사용

$$r = \frac{\sum XY - \frac{\sum X \sum Y}{N}}{\left(\sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{N}\right) \left(\sum Y^2 - \frac{(\sum Y)^2}{N}\right)}$$

\* 생약추출물:  $r > 0.900$

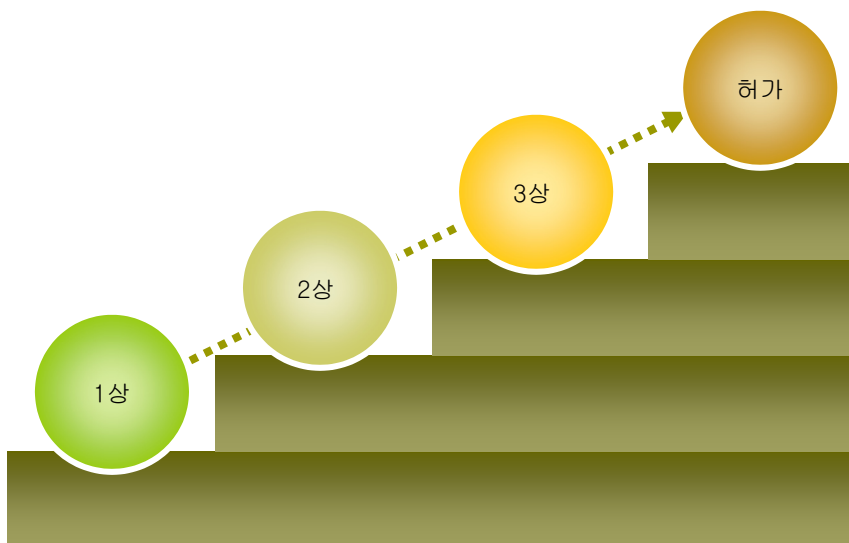
## 발표순서

---

- 1 천연물의약품 품질동등성 확보의 의의
- 2 성분프로파일 설정 가이드라인
- 3 적용방향

## CMC Development

---



## 임상단계 별로 요구되는 CMC 자료

	임상약리시험 / PHASE I	치료적탐색임상시험 HASE II	치료적확증임상시험 PHASE III
<b>원료의약품</b>			
구조			구성 생약에 대한 지표(유효)성분 설정, 가능한 한 범위값 설정
일반적 특성	물리/화학적 성질 간략 기재	중요한 특성에 대해 기재, 추가변경 사유에 대해 기재	중요한 특성에 대해 기재, 추가 변경사유에 대해 기재
제조공정 및 공정관리	기원, 추출용매 및 조건, 물리적 형태 간략하게 기재	각 제조단계별 상세하게 기재	각 제조단계별 상세하게 기재
순도	일반 이물 등 간략하게 기재	제조경험, 안정성, 안전성 기준을 근거로 기준 설정, 안전성자료 제출	제조경험, 안정성, 안전성 기준을 근거로 기준 설정, 안전성자료 제출
기시법	확정된 규격 요구되지 않음, 확인, 함량, 순도 간략하게 기재	규격 기재, 확인, 순도, 함량을 포함하여 필요시 추가적인 기준 설정	자세한 규격 설정
시험법 밸리데이션	요구되지 않음	밸리데이션 수행, 개발사 보관	밸리데이션 자료 제출
안정성자료	안정성 결과 간략하게 기재	안전성/ 증명 시험 종류/시험결과 요약	안전성을 증명하는 시험 종류 및 시험결과 요약
<b>임상시험용의약품</b>			
기준	확정된 규격을 요구하지 않음, 확인, 함량, 순도 포함	규격 기재, 확인, 순도, 함량을 포함하여 필요시 추가적인 기준 설정	모든 시험항목에 대한 규격 기재, 안전성에 영향 줄 수 있는 규격상 변경은 INC 변경승인 통해 변경
시험법 밸리데이션	요구되지 않음	밸리데이션 수행, 개발사 보관	밸리데이션 자료 제출(요약된 형태 가능)
안정성요약 및 결론	안정성기준과 시험방법, 결과 간략하게 기재 상세한 안정성자료는 필요하지 않음	실시한 시험의 종류 및 시험결과를 요약하여 기재	임상시험용의약품의 안정성시험에만 기재된 시험항목과 방법 자세히 기재

## 임상시험 중 CMC정보

- 임상시험 진행을 통하여 CMC 정보 증가 및 제제개선
- 임상시험 대상 및 목적에 맞는 정보와 규격 필요
- 초기 임상 시 동일 로트, 단일 제형과 처방
  - 유효 분획의 화학정보 탐색
- 3상 시에는 제형 및 규격 전반적 확정 필요
  - 성분프로파일 구축
- 단계별 시료보관, 동등성 확보

## 적용 범위

---

### 대상

- 원료추출물 : 별규
- 완제의약품

### 의약품

- 신규 개발되는 전문의약품
- 한약제제 제외

## 적용 범위

---

### 적용시기

- 고시 변경(2011년 상반기)
- 2년 유예기간

### 제출단계

- NDA 시 제출
  - 3상 시 성분 프로파일 확보 ( 동등성 관리)

## 향후 계획

### 제제간 품질평가

- 성분프로파일
- 성분프로파일 + 비교용출

### 한약제제

- 표준탕액과의 품질동등성 확보



# 감사합니다

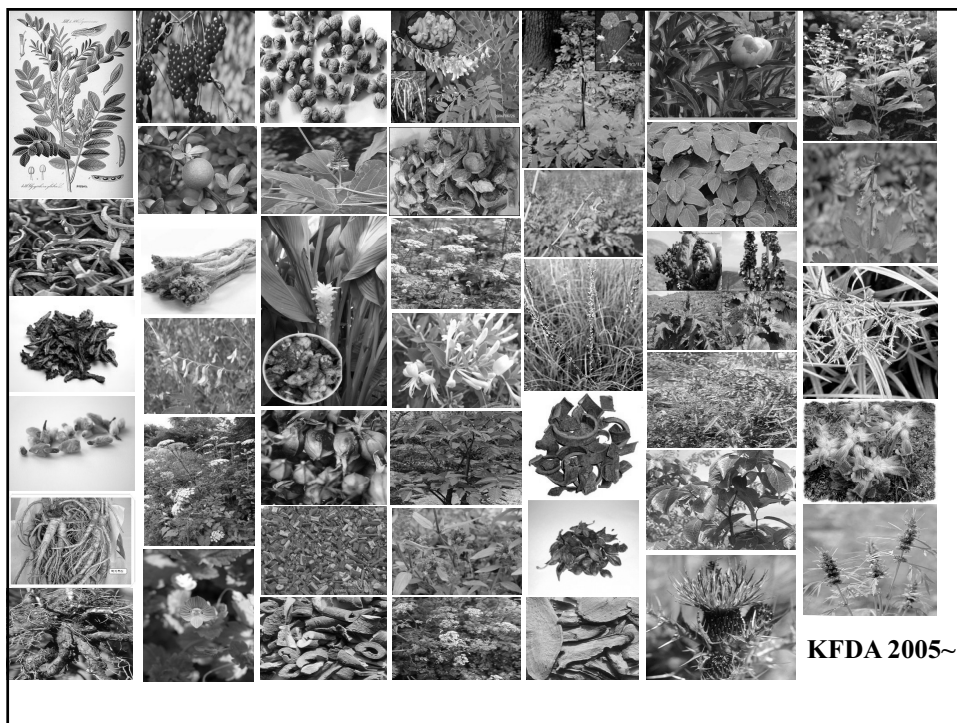
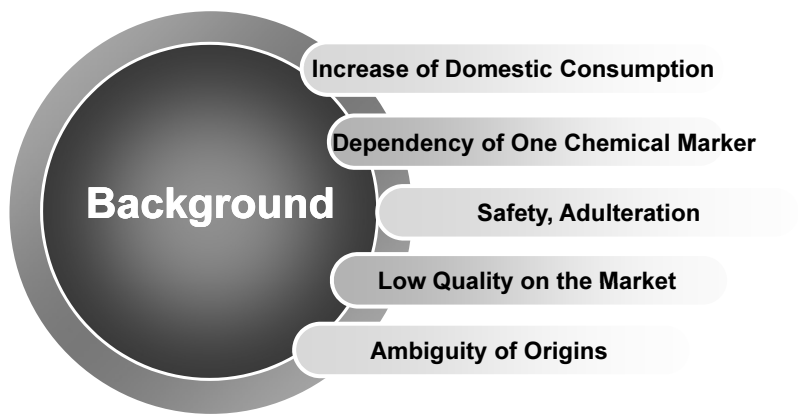
**KFDA** 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

**Standardization of Herbal  
Medicine in Korea: Applications  
to Development of Botanical  
Drugs**

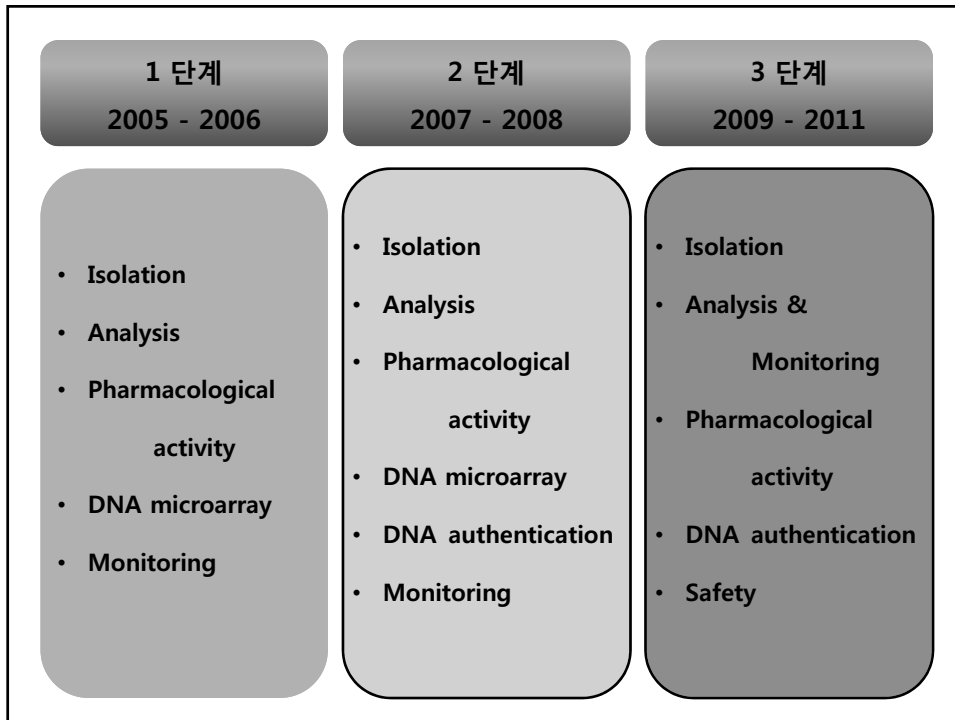
**Yeong Shik Kim  
(Seoul National University)**



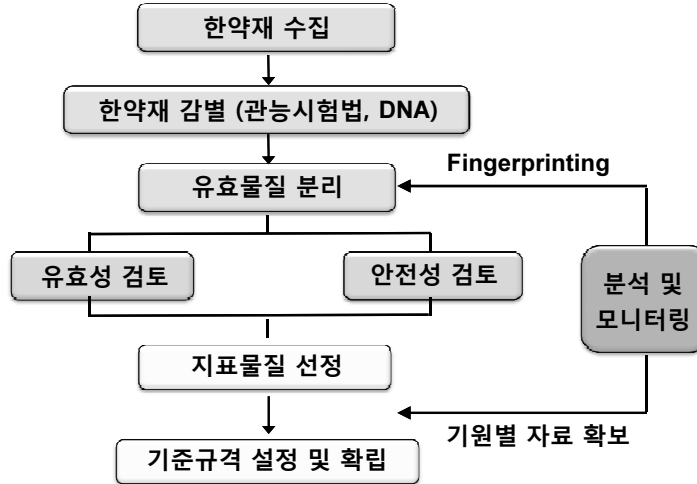
# Why do we need?



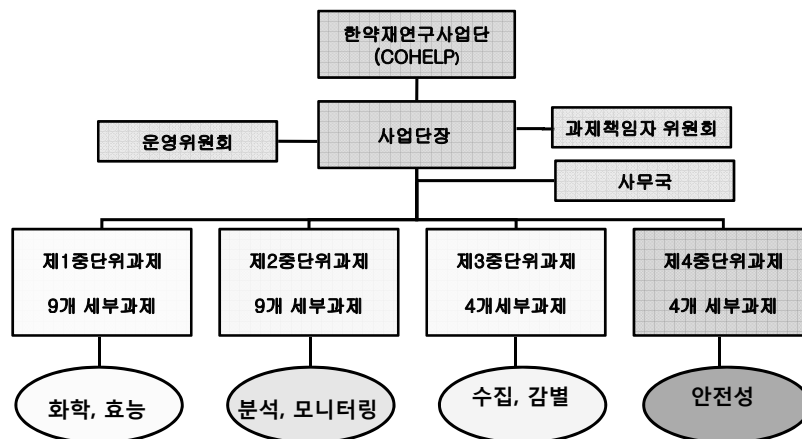
## 연구 약재 목록



## 유효성과 안전성이 확보된 지표물질 설정을 통한 한약재 기준규격 확립 및 과학화



## 연구사업단의 조직 및 과제현황



### 한약재평가기술과학화사업단 3단계 한약재 추출물 List

한약재	기본/비교	학명	Ext.	사용부위
익모초 Leonuri Herba	기본생약	익모초 <i>Leonurus japonicus</i> Houtt.	H <sub>2</sub> O	지상부
		익모초 <i>Leonurus japonicus</i> Houtt.	70% EtOH	지상부
대개 Cirsii Herba	기본생약	대개 <i>Cirsium japonicum</i> DC.	H <sub>2</sub> O	전초
		대개 <i>Cirsium japonicum</i> DC.	70% EtOH	전초
	비교생약	대개근 <i>Cirsium japonicum</i> DC.	H <sub>2</sub> O	뿌리
		대개근 <i>Cirsium japonicum</i> DC.	70% EtOH	뿌리
	비교생약	지느러미엉겅퀴 <i>Carduus crispus</i>	H <sub>2</sub> O	지상부
		지느러미엉겅퀴 <i>Carduus crispus</i>	70% EtOH	지상부
향부자 Cyperi Rhizoma	기본생약	향부자 <i>Cyperus rotundus</i> L.	H <sub>2</sub> O	뿌리줄기
		향부자 <i>Cyperus rotundus</i> L.	70% EtOH	뿌리줄기
홍화 Carthami Flos	기본생약	홍화 <i>Carthamus tinctorius</i> L.	H <sub>2</sub> O	꽃
		홍화 <i>Carthamus tinctorius</i> L.	70% EtOH	꽃
현호색 Corydalis Tuber	기본생약	들현호색 <i>Cordalis temata</i> Nakai	H <sub>2</sub> O	덩이줄기
		들현호색 <i>Cordalis temata</i> Nakai	70% EtOH	덩이줄기
	비교생약	연호색 <i>Cordalis yanhusuo</i> W.T.Wang	H <sub>2</sub> O	덩이줄기
		연호색 <i>Cordalis yanhusuo</i> W.T.Wang	70% EtOH	덩이줄기
	비교생약	종현호색(하천무) <i>Corydalis decumbens</i>	H <sub>2</sub> O	덩이뿌리
		종현호색(하천무) <i>Corydalis decumbens</i>	70% EtOH	덩이뿌리

### 3단계 한약재 분리화합물 List

(2009.11.25 현재)

계열	화합물명	수량
Flavonoid	Apigenin, Apigenin 7-glucuronide, Diosmin, Hesperidin, Genkwanin, Luteolin, Luteolin 5-glucoside, Luteolin 7-glucoside, Rutin	9
Alkaloid	Berberine, Canadine, Cheilanthifoline, Columbamine, Coptisine, Corydalmine, (+)-Corydine, Corydine methiodide, Demethylcorydalmine, Glaucine, Hemiargine A, (-)-Isocorypalmine, Leounurine, 10-O-methylhernovine, n-Methyltetrahydroberberine, Norglaucine, Norycorydine, Ovigerine, palmatrubine, Protopine, Reticuline, Stachydrine hydrochloride, Tetrahydrocoptisine	23
Lignan	Liriodendrin, Paulownin, Pinoresinol diglucoside, Syringaresinol	4
Monoterpene	Camphene, 1,8-Cineole, p-cymene, Limonene, Loganic acid, Loganin, β-Pinene, Sweroside	8
Sesquiterpene	Ajugol, Aucubin, Bartsioside, Caryophyllene oxide, Catalpol, Cyperene, Cyperol, α-Cyperone, Cyperotundone, 6β-Hydroxygeniposide, Geniposidic acid, Geniposide, Nootkatone, Patchoulone, β-Selinene, Valencene	15
Diterpene	15,16-epoxy-3-hydroxyabda-8,13(16),14-trien-7-one	1
Triterpene	β-Amyrin acetate, Hederagenin, Lupeol, Oleanolic acid, Ursolic acid	5

계열	화합물명	수량
Saponin	Akebia saponin D, Akebia saponin PA, 3-O- $\alpha$ -L-Arabinopyranosylhederagenin28-O- $\beta$ -D-glucopyranoside, dipsacus saponin A, dipsacus saponin C, 3-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- $\alpha$ -L-arabinopyranosyl hederagenin 28-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-glucopyranosyl ester	6
Tannin	Ellagic acid, Epicatechin	2
Quinone	Chrysophanol, Emodin, Emodin-8-O- $\beta$ -D-glucopyranoside, 2-Methoxystyandrone, Piracetannol-3'-O- $\beta$ -D-glucopyranoside, $\epsilon$ -Viniferin	6
Pyrone	coumarin	1
Sterol	Dacusterol, $\beta$ -sitosterol, stigmasterol, Stigmasterol-3-O- $\beta$ -D-glucoside	4
Fatty acid	Linoleic acid, Trilinolein	2
Phenolic	Acteoside, Caffeic acid, Chlorogenic acid, Coniferin, p-Coumaric acid, Desoxyrhaponticin, 3,4-Dimethoxycinnamone, Ferulic acid, Isoferulic acid, Isorhaponticin, Hydroxybenzoic acid, 2-methoxy-4-hydroxy-anthraquinone-6-O- $\beta$ -D-glucopyranosid, Physcion, Piceid, Rhapontigenin, Rhaponticin, Vanillic acid, Vanillyl alcohol	18
기타	Eleutheroside C(Ethyl $\alpha$ -D-galactopyranoside) , Ethyl $\beta$ -D-fructofuranoside	2

**NIFDS** 2009년 연구사업단 연차평가

분리화합물 총수량 106종

**KFDA** 1단계연구사업 성과 발표회


## Study on the Isolation of Bioactive Components from Oriental Herbal Medicines (Scutellaria Roots)

**Dong Hwa Lee, Su Jin Jeon, Kun Ho Son**

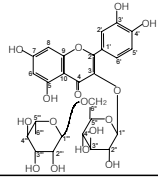
*Department of Food Science and Nutrition, Andong National university*

**❖ 황금**

- (과명) 꿀풀과(Labiatae)
- (부위) 속씨은풀 *Scutellaria baicalensis* Georgi 의 주피를 벗긴 뿌리
- (용도) 뿌리를 데열, 이노, 지사, 이담, 소염제로 이용
- (재취) 봄, 가을
- (성분) baicalin, baicalein, wogonin, oroxylin A, flavonoid(50여종), benzenoid 유도체(20여종),  $\alpha$ -pyrone, monoterpene, diterpenoid, lipid, phenylpropanoid, protein, sesquiterpenoid, steroid 등
- (성분별 활성)
  - baicalin - 항알러지, 항염증, 항HIV, 항암, 항산화, 항-SARS 코로나바이러스 효과
  - baicalein - 항HIV, 항암, 항산화 효과
  - wogonin - anti-respiratory syncytial virus, anti-hepatitis B virus, 항암, 항산화 효과
  - oroxylin A - anti-respiratory syncytial virus 활성

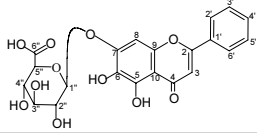


**\* 황금의 주요 활성성분인 flavonoid 17종과 phenolic compound 2종을 분리하였다.**



**Compound 18 (rutin);**

mp : 189–191 °C ; pale yellow needles; IR Vmax cm<sup>-1</sup> 3426, 3275(OH), 1652(C=O), 1605, 1508, 1457(C=C); UV λmax MeOH nm (log ε) 358(4.24), 257(4.34), 257(4.64); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz)ppm: 1.34(3H, brs, CH<sub>3</sub>), 3.80–4.10(10carbohydrate protons), 5.14(1H, s, H-1''), 5.78(1H, d, J=7.5 Hz, H-1''), 6.53(2H, brs, H-6 and H-8), 7.17(1H, d, J=8.5 Hz, H-5'), 7.90(1H, dd, J=8.5 and 2.5 Hz, H-6'), 8.13(1H, brs, H-2') ; <sup>13</sup>C-NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75MHz)ppm: 177.4(C-4), 164.0(C-7), 161.3(C-5), 156.8(C-9), 156.6(C-2), 148.5(C-4'), 144.8(C-3'), 133.5(C-3), 121.5(C-6'), 121.4(C-1'), 116.5(C-5'), 115.4(C-2'), 104.2(C-10), 101.4(C-1''), 100.9(C-1''), 99.0(C-6), 93.9(C-8), 76.6(C-3'), 76.1(C-5''), 74.3(C-2''), 72.1(C-4''), 70.6(C-2''', C-3'''), 70.3(C-4'''), 68.5(C-5''), 67.3(C-6''), 18.0(C-6'')



**Compound 19 (baicalin);**

mp : 220–222 °C; yellow crystallin powder; IR Vmax cm<sup>-1</sup> 3480–3275(OH), 1662(C=O), 1615, 1575, 1491(C=C), 1112, 1067(C-O glycosides); UV λmax MeOH nm (log ε) 277(4.48), 213(4.59); EI-MS m/z : 124[M]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 250MHz)ppm: 5.01(1H, d, J=1Hz, anomeric H), 6.99(1H, s, H-3), 7.03(1H, s, H-8), 7.57–7.59(3H, m, H-3', 4', 5'), 8.04–8.07(2H, m, H-2', 6'), 12.55(1H, s, 5-OH) ; <sup>13</sup>C-NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 62.5MHz)ppm: 182.8(C-4), 171.9(C-6''), 163.7(C-2), 152.0(C-7), 149.4(C-9), 146.8(C-5), 132.3(C-4'), 131.0(C-6), 131.0(C-1'), 129.4(C-3', C-5'), 126.6(C-2', C-6'), 106.3(C-10), 104.9(C-3), 100.9(C-1''), 94.5(C-8), 76.0(C-3''), 74.4(C-5''), 73.1(C-2''), 72.2(C-4'')

Name	분리량(mg)	활성형제공량(mg)	2세부제공량(mg)	3세부제공량(mg)	식약청제공량(mg)
guaiacol	2500	1000		26.8	
paconal	22.2	20			
orosylin A	3400	2601	20	10	501.7
chrysin	3200	2000	10	10	1000
tenaxin I	40				20.8
skullcapflavone II	220				100.8
rivularin	230				
wogonin	22000	4302.9	10	10	5150
baicalin	22700	6501.1	15	10	5000
viscidulin II	30	30			
2',5,7-Trihydroxy-6',8-dimethoxyflavone	5	5			
5,7,2',6'-tetrahydroxy flavone	20	20			
5,7,2',5'-tetrahydroxy-8,6'-dimethoxyflavone	77.3	50.3	10	10	
wogonin-7-O-glucuronic acid methyl ester	70.3	50.3	10	10	
6"-ethyl-wogonoside	8.3				
viscidulin III-2'-O-glucoside	130				50.1
wogonoside	200				100.4
rutin	400	300			100
baicalin	2300	1802	10	10	450

## Simultaneous Analysis & Monitoring

### 동시분석법 개발

- HPLC-UV, HPLC-MS/MS, TLC
- 20개 식물시료분석



### 모니터링

- 분석 조건의 재조정 및 확립
- 각 식물 당 60개 시료분석
- 지표성분의 함량기준 설정
- 다성분 패턴분석



### 공정서 분석법 및 기준규격 설정

지표물질 제공  
(제1중단위과제)

한약재 시료 제공  
(제3중단위과제)

식약청 주관부서

# Scutellaria Root (*Scutellaria baicalensis*)

KDA 1단계 연구사업 성과 발표회

## Experiment

## Marker compounds

### HPLC method

S.P Ground powder 50 mg  
 Add I.S 80 uL (50,000ppm)  
 Spike maker compounds\*  
 Sonication for 60 min  
 Extract  
 centrifuge  
 Test solution  
 Analysis (injection volume : 10 uL)

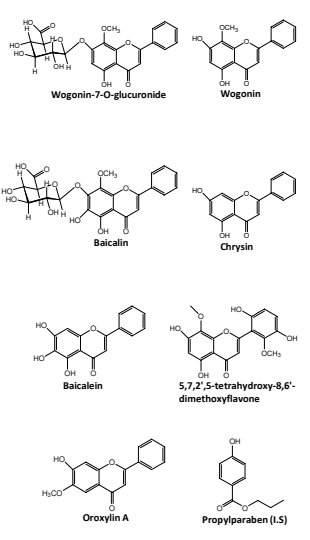
Detector	A photodiode array detector ( Waters 2996)
Column	Luna C18 analytical column (250 x 4.6mm, I.D. 5um, Phenomenex Torrance, CA, USA)
Temperature	• Column - 40°C • Autosampler - 10°C
Mobile Phase	• A - 1% acetic acid • B - acetonitrile : methanol = 7 : 3(v/v), 1% acetic acid
Flow rate	1 mL/min ( All compounds were eluted within 30 min)
Gradient Condition	
Time	A B
0	75 25
10	68 32
20	55 45
24	55 45
35	52 48
40	75 25

### LC-MS/MS method

Ground powder of S.R. 50 mg  
 70% EtOH 50 mL  
 Sonication for 1 hr  
 0.2 μm membrane filter  
 50 mL 1 mL  
 Mobile phase  
 50 mL  
 1 mL (+ I.S. 10 μL)  
 (injection volume : 10 μL)

Column	Luna C18 (150 x 2.00 mm, 3μ)
Column Temp.	A constant temperature of about 40°C
Mobile Phase	A mixture of diluted acetic acid (5%) and methanol (v/v =3:7)
Flow rate	0.12mL/min (Total Analytical time within 15min)

CODE	Compound Name	Ret. Time (min)	Peak Area	Peak Height	Peak Width (min)	Retention Time (min)	Peak Area	Peak Height	Peak Width (min)
100	Wogonin-7-O-glucuronide	4.76	253.2	287.1	0.80	41.90	1.10	124.0	1.10
101	Wogonin	2.94	230.1	270.1	0.80	41.20	1.10	124.0	1.10
102	Baicalin	2.78	211.1	232.2	0.80	41.10	1.10	124.0	1.10
103	Baicalin	2.78	211.1	232.2	0.80	41.10	1.10	124.0	1.10
104	5,7,2',5'-tetrahydroxy-8,6'-dimethoxyflavone	3.80	247.5	332.2	0.80	41.30	1.10	124.0	1.10
105	5,7,2',5'-tetrahydroxy-8,6'-dimethoxyflavone	3.80	247.5	332.2	0.80	41.30	1.10	124.0	1.10
106	Baicalin	4.65	147.1	271.1	0.80	41.50	1.10	124.0	1.10
107	Chrysin	2.84	255.1	153.1	0.80	41.40	1.10	124.0	1.10
108	Chrysin	2.84	255.1	153.1	0.80	41.40	1.10	124.0	1.10
109	Baicalin	4.65	147.1	271.1	0.80	41.50	1.10	124.0	1.10

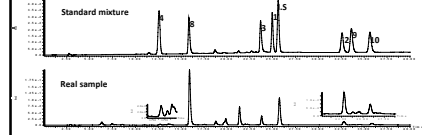


우미의 교수 제공

# Scutellaria Root (*Scutellaria baicalensis*)

KDA 1단계 연구사업 성과 발표회

### HPLC chromatogram

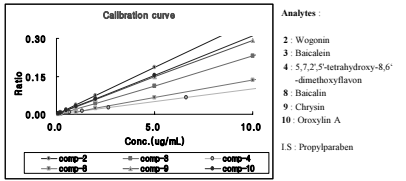


Standard mixture  
 Real sample

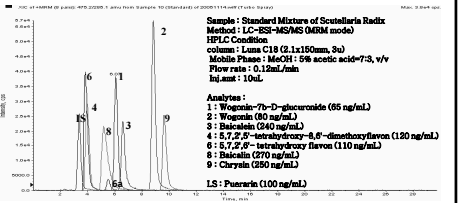
Analytes:  
 1: Wogonin-7b-D-glucuronide (20 ug/mL)  
 2: Wogonin (5 ug/mL)  
 3: Baicalin (9 ug/mL)  
 4: 5,7,2',5'-tetrahydroxy-8,6'-dimethoxyflavon (29ug/mL)  
 8: Baicalin (18.2ug/mL)  
 9: Chrysin (8 ug/mL)  
 10: Oroxylin A (6.5 ug/mL)  
 I.S: Propylparaben (29 ug/mL)

### Linearity, Range, LOD and LOQ - HPLC method -

compon nd	Range (ug/mL)	a	b	R <sup>2</sup>	LOD (ug/mL)	LOQ (ug/mL)
2	0.2 - 20	0.0369	-0.0001	0.9999	0.02	0.07
3	0.2 - 50	0.0227	-0.0021	0.9997	0.04	0.13
4	0.1 - 10	0.0099	0.0002	0.9995	0.03	0.09
8	1.0 - 336	0.0138	-0.0045	0.9998	0.05	0.16
9	0.1 - 10	0.0295	0.0001	0.9999	0.02	0.08
10	0.1 - 10	0.0309	0.0004	0.9999	0.01	0.03

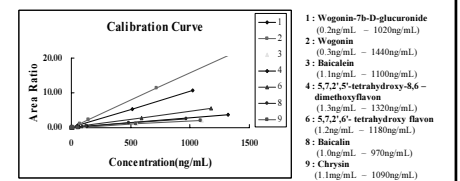


### LC-MS/MS chromatogram



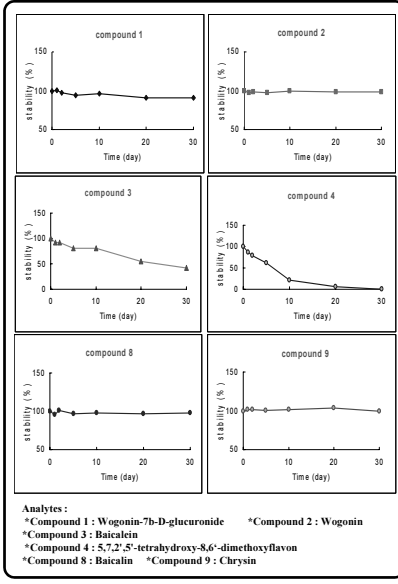
### Linearity, Range, LOD and LOQ - LC-MS/MS method -

Compound	a	b	R	LOD (ng/mL)	LOQ (ng/mL)
1.	0.01050	0.00049	0.9998	0.02	0.2
2.	0.01580	0.00175	0.9999	0.01	0.3
3	0.00199	-0.00076	0.9999	0.14	1.1
4.	0.00274	0.00015	0.9999	0.37	1.3
6.	0.00467	0.00332	0.9997	0.52	1.2
8.	0.00264	0.00220	0.9998	0.12	1.0
9.	0.00194	0.00124	0.9999	0.11	1.1



Stability - HPLC method -

Robustness - HPLC method -



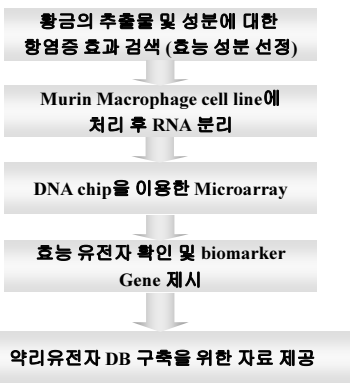
Subsidiary sample	Analyte content (wt %)											
	rosmarinic acid		salicylic acid B		17,16-dihydroxycoumarin		cryptotanshinone		tanshinone I		tanshinone IIA	
	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD
<b>Theoretical plate (N)</b>												
25	11979	687	7831	216	420274	988	157558	737	372946	1431	60980	1817
30	10722	286	8813	134	401158	1319	312490	406	327645	565	300496	475
35	11766	792	8788	281	423390	524	157847	468	350596	1243	285459	272
40	11066	661	8288	512	367048	1213	344190	1214	311041	1984	286093	1649
<b>Capacity factor (k')</b>												
25	4.89	0.01	5.56	0.07	12.11	0.01	13.39	0.01	13.48	0.03	14.77	0.02
30	5.09	0.01	5.90	0.04	12.29	0.01	13.29	0.01	13.60	0.01	14.89	0.01
35	4.85	0.01	5.51	0.02	12.12	0.01	13.20	0.01	13.48	0.01	14.77	0.01
40	4.82	0.00	5.66	0.01	12.34	0.02	13.26	0.01	13.56	0.01	14.81	0.01
<b>Separation factor (α)</b>												
25	1.46	0.02	1.14	0.00	2.18	0.02	1.09	0.00	1.02	0.00	1.09	0.00
30	1.60	0.00	1.15	0.00	2.06	0.01	1.09	0.00	1.02	0.00	1.09	0.00
35	1.56	0.01	1.13	0.00	2.20	0.01	1.09	0.00	1.02	0.00	1.09	0.00
40	1.54	0.01	1.17	0.00	2.18	0.01	1.07	0.00	1.02	0.00	1.09	0.00
<b>Resolution (Rs)</b>												
25	19.02	0.16	5.14	0.19	68.14	0.67	22.72	0.04	5.41	0.24	22.50	0.50
30	21.84	0.14	4.05	0.29	45.08	0.56	21.72	0.15	5.62	0.03	21.49	0.03
35	20.03	0.57	5.47	0.09	72.42	0.62	22.56	0.04	5.27	0.08	21.82	0.35
40	19.51	0.51	6.62	0.09	68.74	2.21	18.30	0.51	5.50	0.19	20.38	0.77

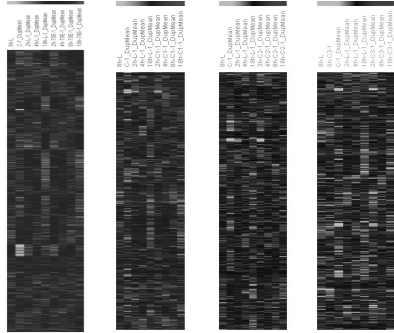
Subsidiary sample	Analyte content (wt %)											
	rosmarinic acid		salicylic acid B		17,16-dihydroxycoumarin		cryptotanshinone		tanshinone I		tanshinone IIA	
	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD
<b>Theoretical plate (N)</b>												
smc	10767	146	8274	226	356421	696	560671	814	323287	1067	298114	1029
shbaido	4876	437	5418	223	371429	492	377899	309	361912	890	306902	836
ndcs	4852	320	3655	178	298025	286	298027	372	202415	401	298155	438
<b>Capacity factor (k')</b>												
smc	5.05	0.09	5.82	0.03	12.16	0.01	13.26	0.02	13.56	0.02	14.83	0.03
shbaido	4.17	0.01	4.50	0.01	13.38	0.01	12.13	0.01	12.58	0.02	13.15	0.02
ndcs	4.95	0.00	5.87	0.02	12.26	0.01	12.70	0.01	13.05	0.01	13.96	0.01
<b>Separation factor (α)</b>												
smc	1.51	0.01	1.15	0.01	2.09	0.00	1.09	0.00	1.02	0.00	1.09	0.00
shbaido	1.52	0.01	1.07	0.00	2.51	0.00	1.07	0.00	1.01	0.00	1.07	0.00
ndcs	1.56	0.02	1.18	0.00	2.06	0.00	1.06	0.00	1.02	0.00	1.06	0.00
<b>Resolution (Rs)</b>												
smc	19.84	0.32	5.78	0.32	63.91	0.54	23.84	0.07	5.58	0.14	21.26	0.05
shbaido	13.50	0.11	2.47	0.01	71.28	0.25	16.89	0.22	2.99	0.01	17.15	0.06
ndcs	15.27	0.64	4.43	0.18	46.91	0.83	13.58	0.07	4.37	0.03	13.55	0.03

연구 방법

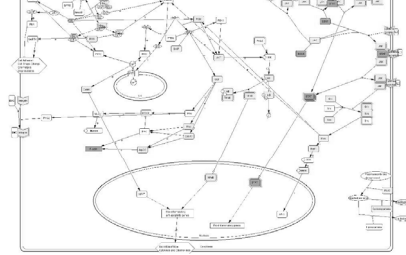
- Cell proliferation assay :**
  - WST-8 사용
  - Murin macrophage cell line : RAW 264.7, J774A.1
  - 시료 농도 : 100 µg/ml ~ 0.78 µg/ml (2-fold dilution)
- 항염증 활성 검색**
  - RAW 264.7 + LPS
  - PGE<sub>2</sub> assay : EIA법으로 정량
  - NO assay : Griess reagent 사용
- DNA microarray**
  - DNA chip : ABI mouse chip (whole gene)
  - RT labeling법 사용
- 분자생물학적 확인**
  - DNA chip에서 확인된 유전자의 검증
  - RT-PCR
  - 확정된 Biomarker genes 제시
- Data base 구축**
  - 확인된 유효성분과 Biomarker genes 근거 제시
  - 새로운 약리활성 정보 제공
  - 황금, 단삼의 약리 활성 및 유효 성분 에 대한 DB 구축 정보 제공



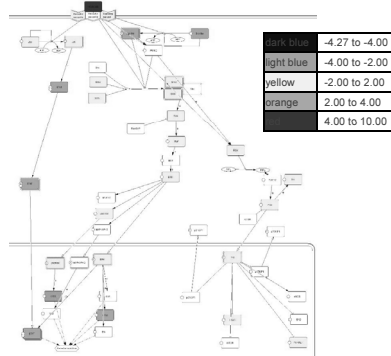
하혜경박사 제공



Inflammation mediated by chemokine and cytokine signaling pathway

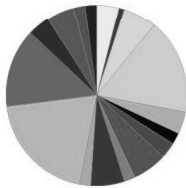


Interleukin signaling pathway



PANTHER Molecular Function  
Total # Genes: 85 Total # function hits: 103

- Cell adhesion molecule (MF00040)
- Cell filament (MF00020)
- Cytoskeletal protein (MF00001)
- Kinase (MF00107)
- Miscellaneous function (MF00197)
- Molecular function unclassified
- Nucleic acid binding (MF00042)
- Oxidoreductase (MF00123)
- Receptor (MF00004)
- Select calcium binding protein
- Select regulatory molecule
- Structural molecule (MF00100)
- Synthesis and synthetase
- Transcription factor (MF00009)
- Transferase (MF00037)
- Transferase (MF00124)

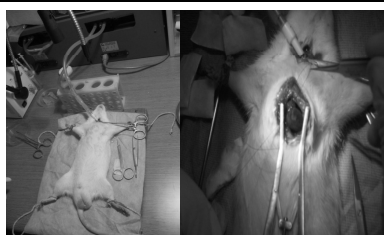


효능시험 동물모델

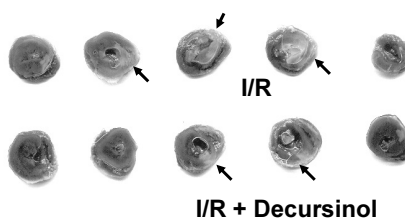
### <Myocardial Infarction Model>

**Table 1. Effects of active components of 3 herbs on I/R-induced myocardial injury *in vivo***

Group	Infarct size (%)
I (30 min) + R (24 h)	30 ± 2.8 (n = 8)
I/R + Decursinol (5 mg/kg)	19 ± 3.2** (p<0.05, n=12)
I/R + Decursinol (10 mg/kg)	15 ± 3.0** (p<0.05, n=15)
I/R + Paeniflorin (5 mg/kg)	24 ± 2.3* (p<0.01, n=11)
I/R + Paeniflorin (10 mg/kg)	22 ± 3.1* (p<0.01, n= 8)
I/R + Evodiamine (5 mg/kg)	27 ± 3.6 (n = 6)
I/R + Evodiamine (10 mg/kg)	24 ± 3.6* (p<0.01, n= 7)



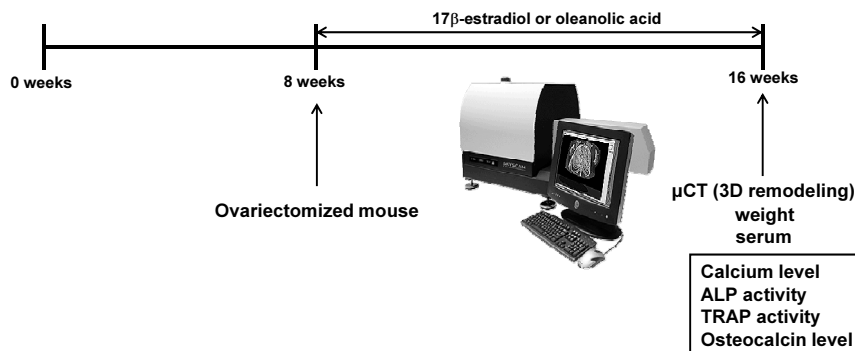
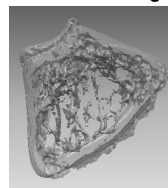
실험결과 예



### Osteoporosis animal model method

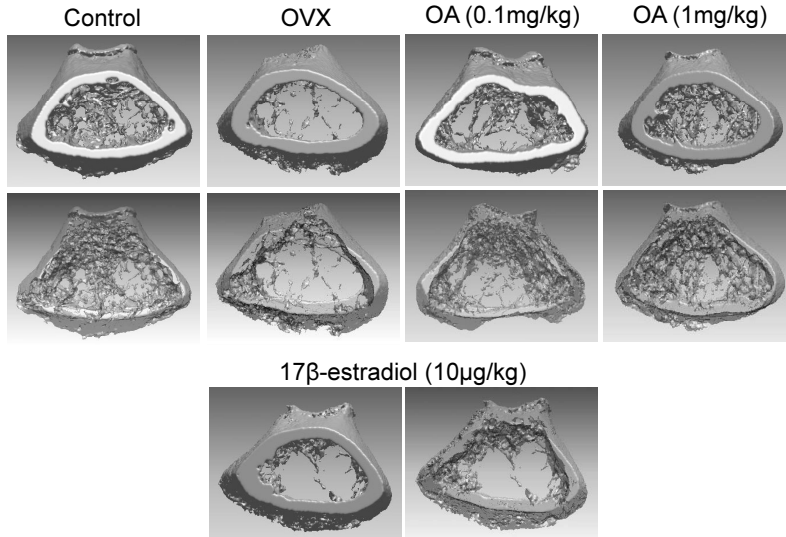
Mouse: ICR (female): n=10/group  
 Group: 1. Control group  
 2. OVX group  
 3. OVX + 17β-estradiol (10μg/kg)  
 4. OVX + oleanolic acid (0.1mg/kg)  
 5. OVX + oleanolic acid (1mg/kg)

3D remodeling



### 3D models of femur distal

Anti-osteoporosis effect of oleanolic acid (OA) in ovariectomized mice

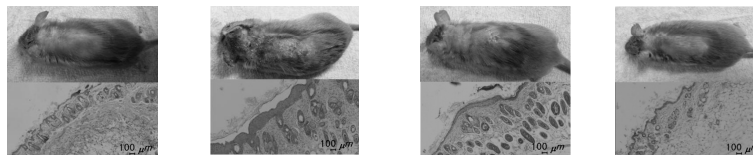


### Hapten-induced atopic dermatitis model

NC/Nga mice

↓  
topical treatment of dinitrochlorobenzene  
(3 times/week for 4 weeks)

After 5 weeks, skin severity, scratching behavior and serum IgE concentration are measured.



Control

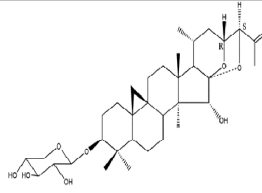
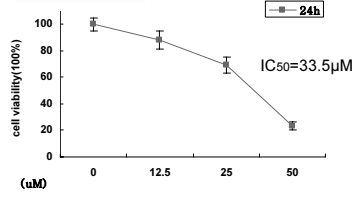
DNCB-treated

대황 extract

chlorobetasol

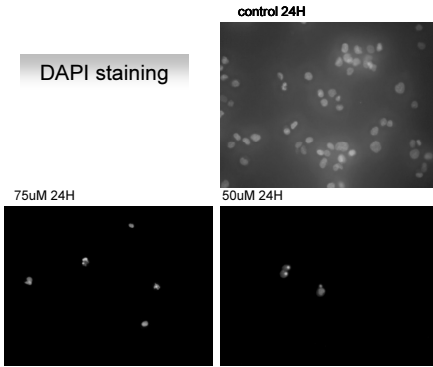
**Apoptosis inducing effect of Cimicide E in AGS gastric adenocarcinoma cell line**

**MTT assay**

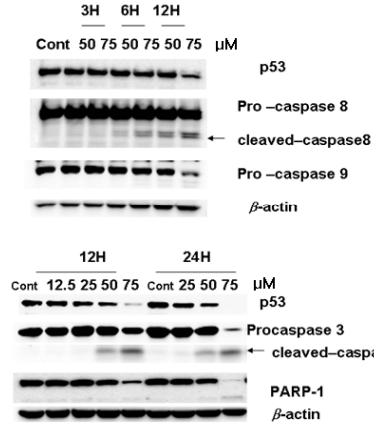


*Cimicifuga heracleifolia* Komar

**DAPI staining**

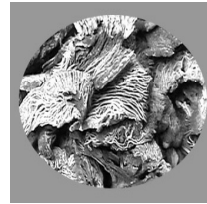
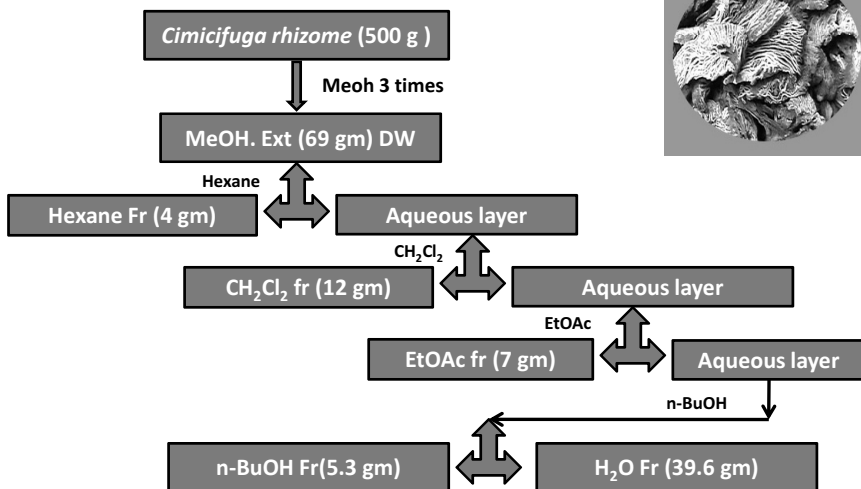


**Western Blot**



**Extraction & Isolation of Triterpene Saponins from Cimicifuga Rhizome**

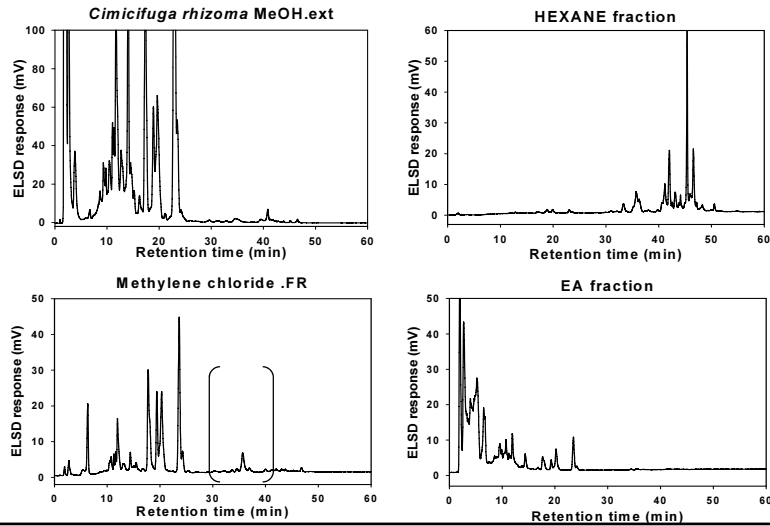
**Fractionation with Organic Solvents**



## Extraction & Isolation of Triterpene Saponins from *Cimicifuga rhizoma*

### Fractionation with Organic Solvents

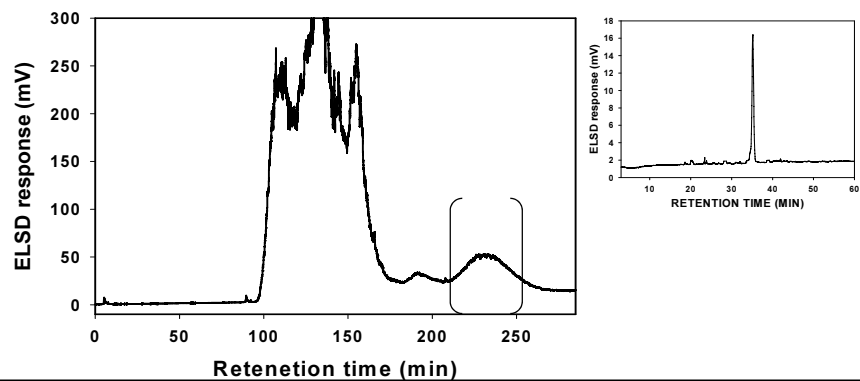
❖ *Cimicifuga Rhizome* (MeOH. ext) fractionated with Hexane, Methylene chloride, EA & BuOH.



### Separation by HSCCC (MC.FR)

#### HSCCC CONDITIONS

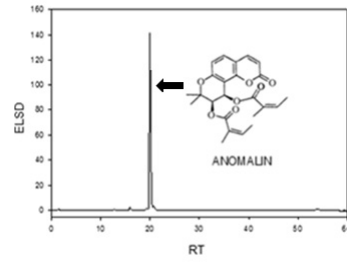
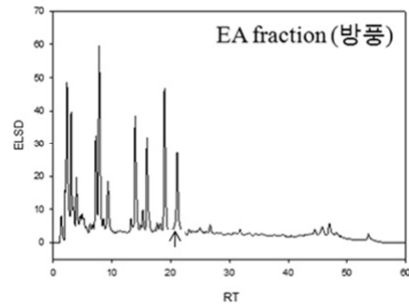
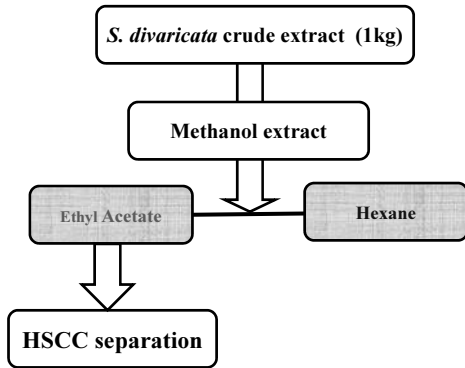
**Solvent system:** n-hexane: acetone: EA: 2  
PrOH:EtOH:H<sub>2</sub>O  
(3:1:2:1:1:2)  
**Flow rate:** 4 ml/min  
**Revolution speed:** 450 rpm  
**Gain:** 5



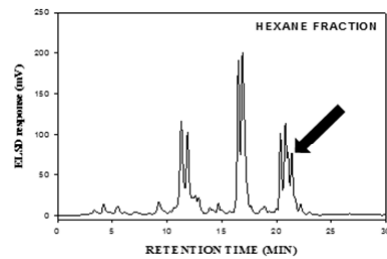
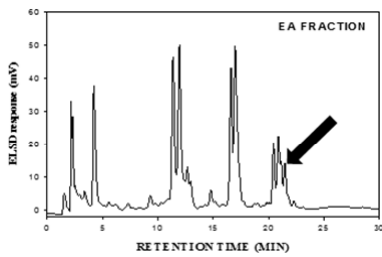
## *Saposhnikovia divaricata* (방풍)



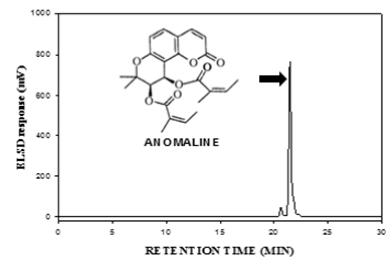
*Saposhnikovia divaricata* plant



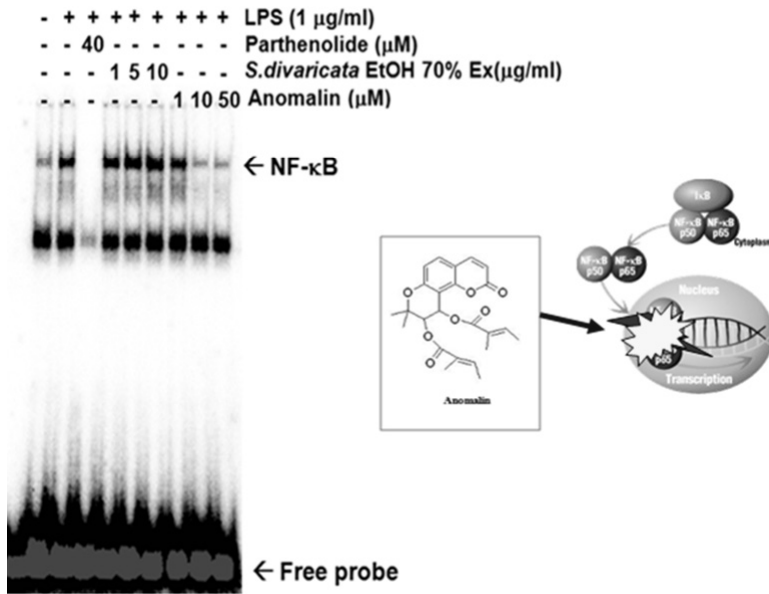
## *Seseli resinosum* EA and Hexane fractions



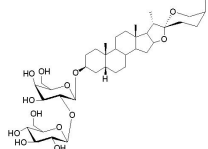
*Seseli resinosum* plant



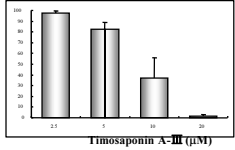
### EMSA analysis of (방풍)70% extract, and anomalin



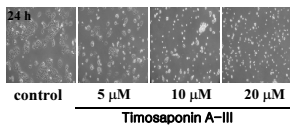
### 지모, Timosaponin A-III (항암활성)



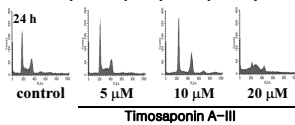
#### Effect of timosaponin A-III on the proliferation of HCT-15 human colon cancer cells



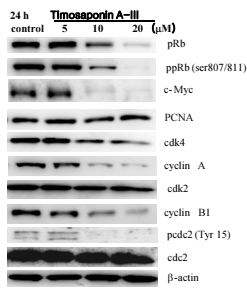
#### Morphological change of HCT-15 cells by treatment with Timosaponin A-III



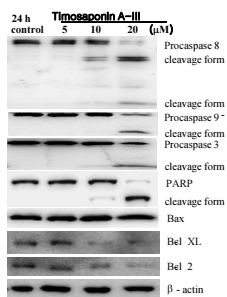
#### Cell cycle analysis by flow cytometry



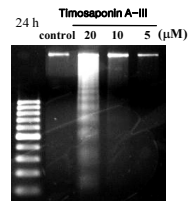
#### Effect of timosaponin A-III on cell cycle related protein expression



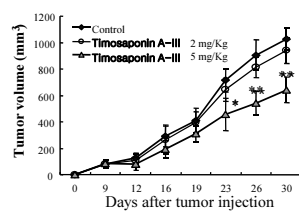
#### Effect of timosaponin A-III on apoptosis related protein expression



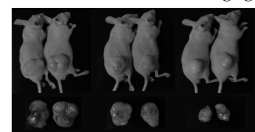
#### DNA Fragmentation by timosaponin A-III



#### Effects of timosaponin A-III on the HCT-15 xenograft model *in vivo*



#### Timosaponin A-III



# 금은화 추출물(SL-101)의 항패혈증 효능평가

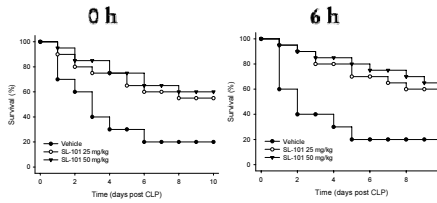
SL-101 (pat. pend.)



SL-101, an 70% ethanol extract of Lonicerae Flos

\*Lonicerae Flos  
*Lonicera japonica*  
THUNB.  
Caprifoliaceae

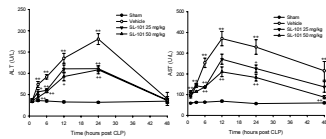
## Survival Analysis



## Liver function

ALT

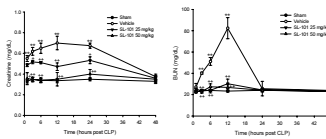
AST



## Kidney function

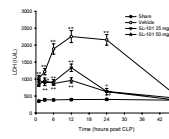
Creatinine

BUN



## Heart function

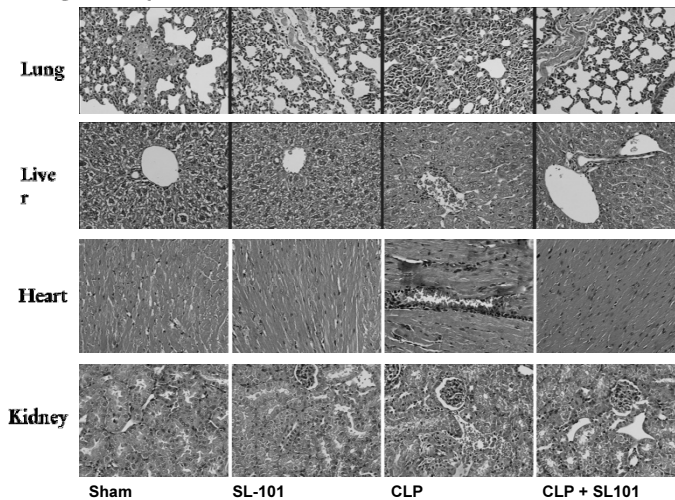
LDH



성균관대학교  
SUNGKYUNKWAN UNIVERSITY

# 금은화 추출물(SL-101)의 항패혈증 효능평가

## Histological analysis

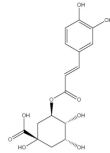


이선미교수 제공

성균관대학교  
SUNGKYUNKWAN UNIVERSITY

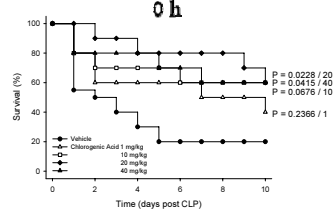
# Chlorogenic acid 의 항패혈증 효능평가

## Chlorogenic acid

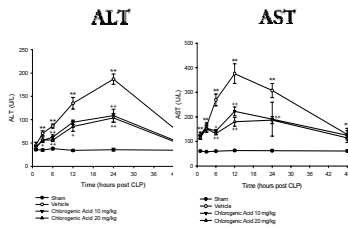


- Abundant polyphenols in human diet
- Antioxidant properties
- Antiinflammatory properties

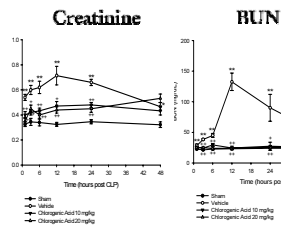
## Survival Analysis



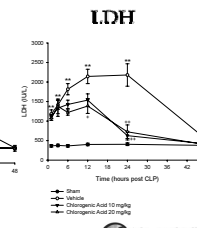
## Liver function



## Kidney function

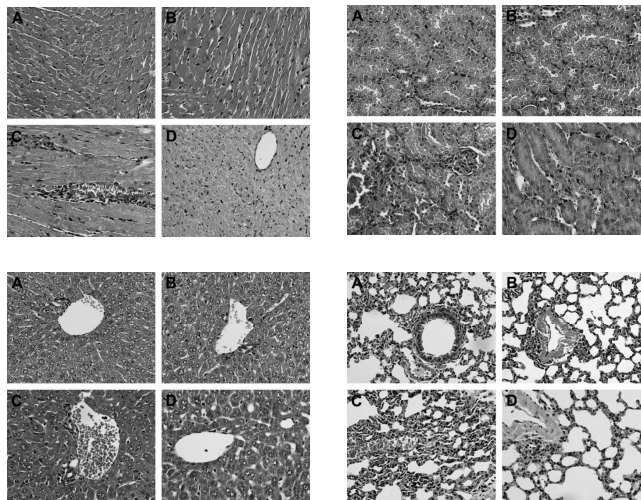


## Heart function



성균관대학교  
SUNGKYUNKWAN UNIVERSITY

# Chlorogenic acid 의 항패혈증 효능평가



- A. Sham
- B. Chlorogenic Acid
- C. CLP
- D. CLP + chlorogenic Acid

성균관대학교  
SUNGKYUNKWAN UNIVERSITY

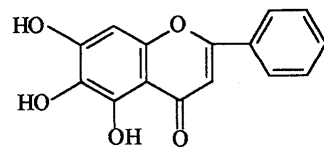
## Hwangryun-Hae-Dok-tang (Huanglian-Jie-Du-Tang)

---

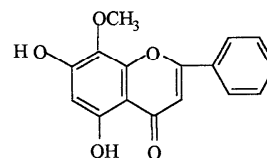
- Coptidis Rhizoma(黃連) 9 g
- Scutellaria Radix(黃芩) 6 g
- Phellodendri Cortex(黃柏) 6 g
- Gardeniae Fructus(梔子) 9 g

류종훈 교수 제공

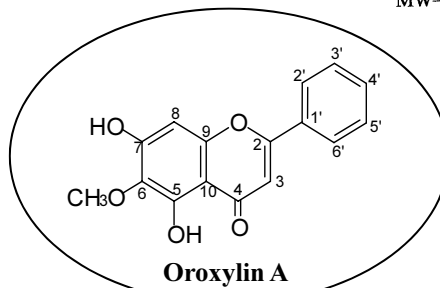
### Some Attractive Flavonoids in *S. Baicalensis*



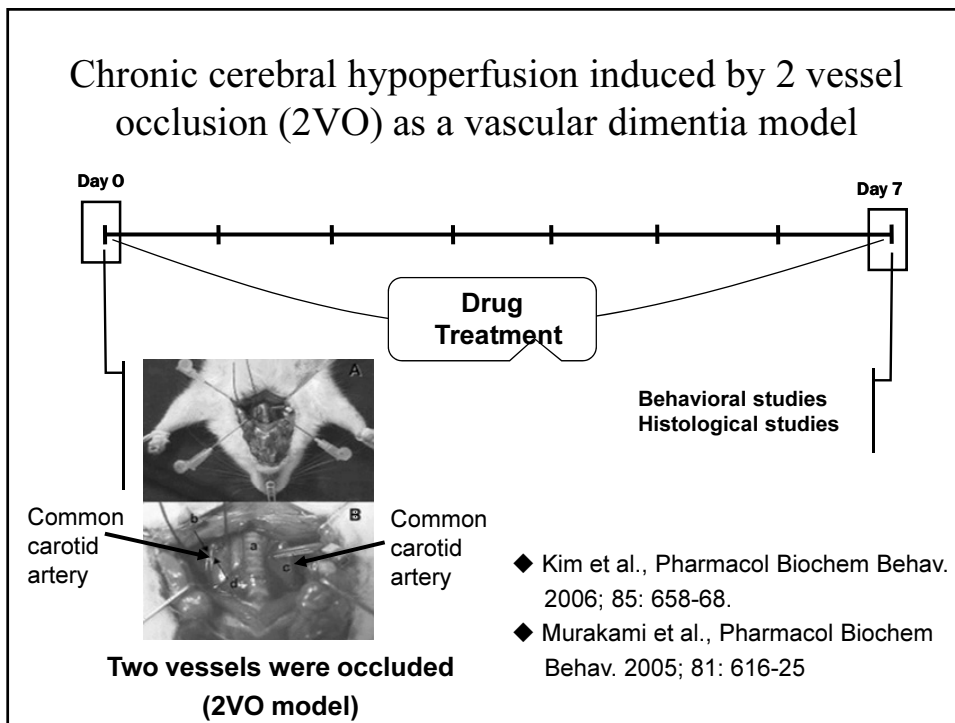
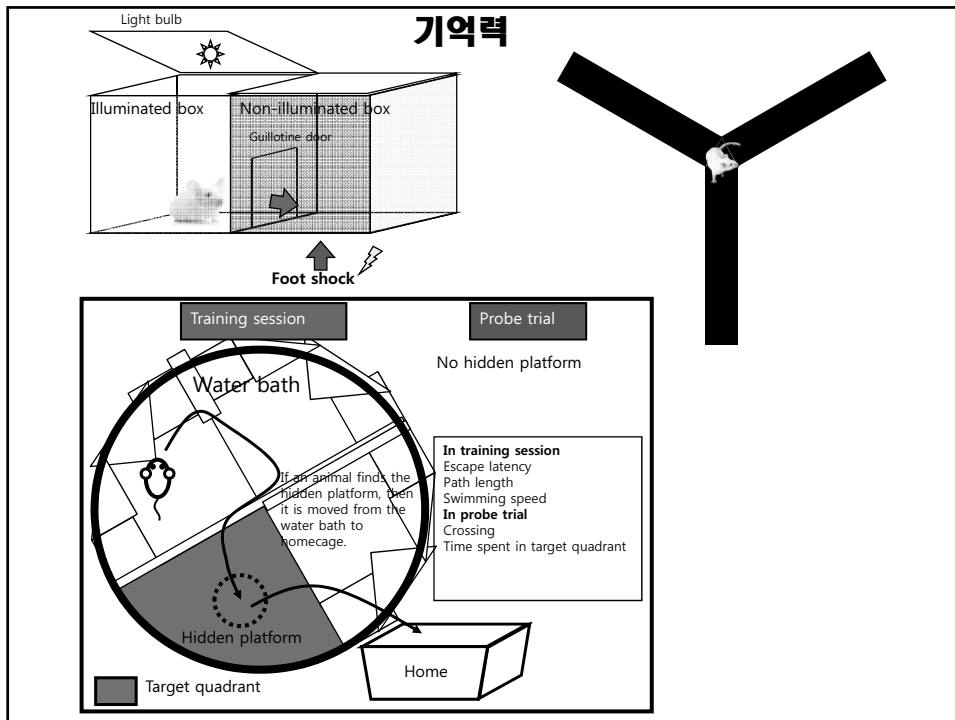
**Baicalein**  
MW= 270



**Wogonin**  
MW= 284

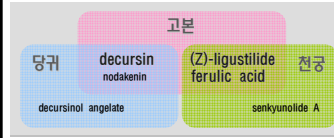
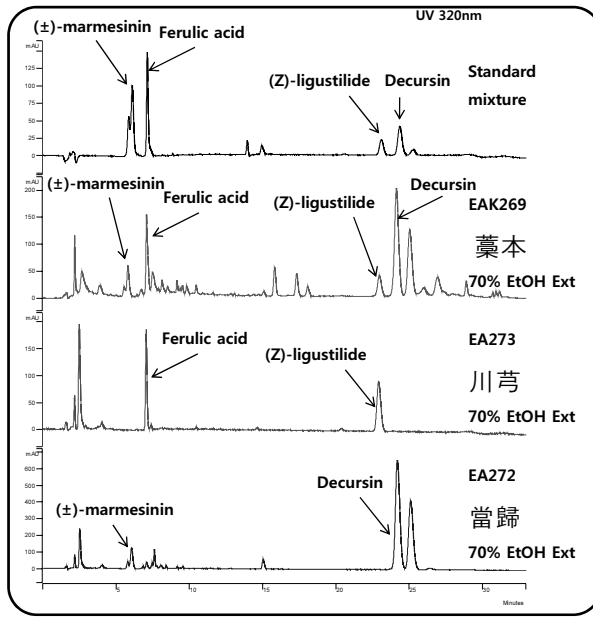


**Oroxylin A**





## 藁本, 川芎, 當歸 HPLC profiling



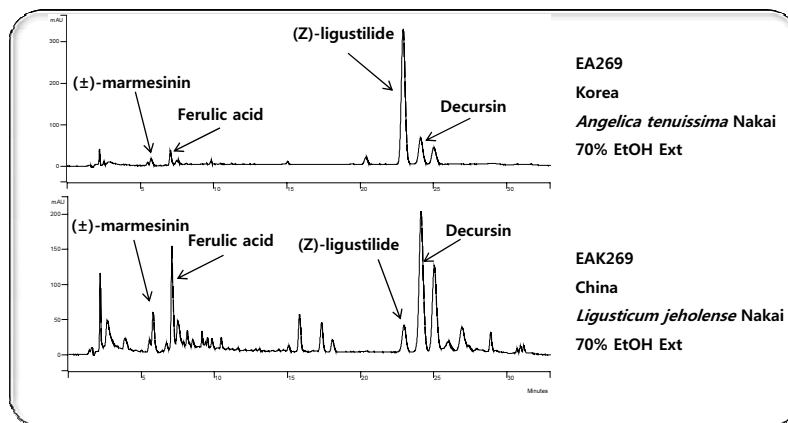
※nodakenin= +marmesinin

### HPLC condition

- Column: J'sphere ODS-H80 (150x4.6mm I.D., S-4  $\mu m$ )
- Flow rate: 1 mL/min, Injection vol.: 20  $\mu L$
- Detection: UV 320 nm
- Mobile phase: (A) 0.05% TFA in H<sub>2</sub>O (B) Acetonitrile
- Solvent condition (0-3 min 20%B, 3-8 min 45%B, 8-26 min 50%B, 26-30 min 100%B, 30-37 min 100%B)

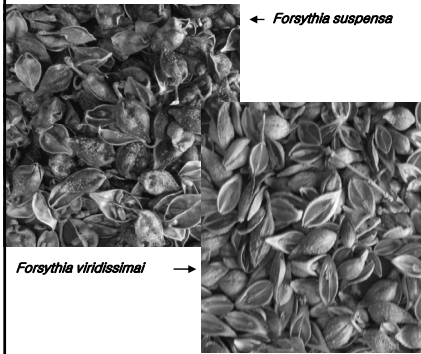
서은경, 이등호교수 제공

## Comparison of HPLC profiling between Korea and China-origin 藁本



- Column: J'sphere ODS-H80 (150x4.6mm I.D., S-4  $\mu m$ )
- Flow rate: 1 mL/min, Injection vol.: 20  $\mu L$
- Detection: UV 320 nm
- Mobile phase: (A) 0.05% TFA in H<sub>2</sub>O (B) Acetonitrile
- Solvent condition (0-3 min 20%B, 3-8 min 45%B, 8-26 min 50%B, 26-28 min 100%B, 28-33 min 100%B)

## 連翹 (Forsythiae Fructus)



- **The plant** (Oleaceae)

Korean Pharmacopeia: *Forsythia suspensa*, *F. koreana*  
*F. viridissima*

Chinese Pharmacopeia: *F. suspensa*

Japanese Pharmacopeia: *F. suspensa*, *F. viridissima*

- **Distribution:** is a climbing plant, which is widely distributed in China, North and South Korea and Japan.

- **Compositions:** phenolic glycosides, lignans, triterpenes, flavonoids and caffeoyl glycosides.

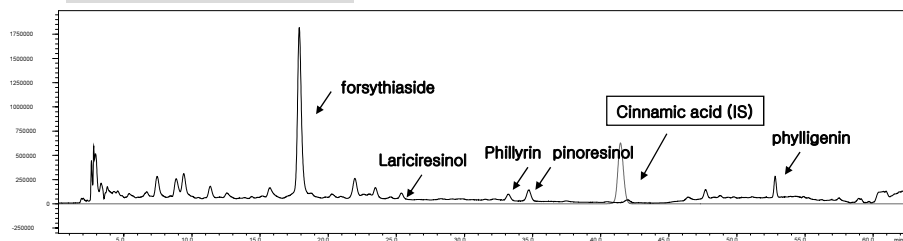
- **Biological activities:** antitumor, antiviral activities, antiinflammatory, hepatoprotective, immunoregulatory, neuroprotective and phytoestrogenic properties.

- **Traditional uses:** to treat gonorrhea, erysipelas, inflammation, pharyngitis, pyrexia, tonsillitis and ulcer. (화농성 피부질환, 화농성 중이염, 인후염, 폐농양, 이하선염, 뇌신경염, 방광염)

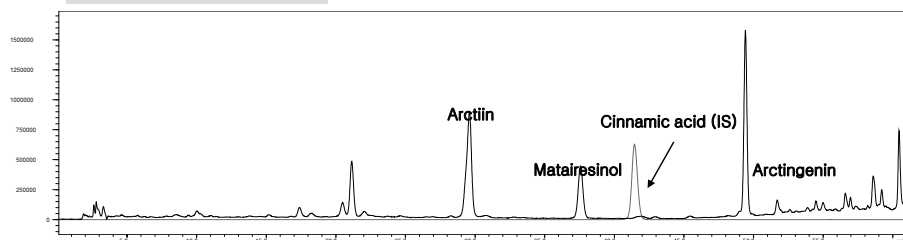
이승호, 손종근 교수 제공

### Comparison of HPLC patterns of Forsythia Fruits

#### China (*Forsythia suspensa*)



#### Korea (*Forsythia koreana*)

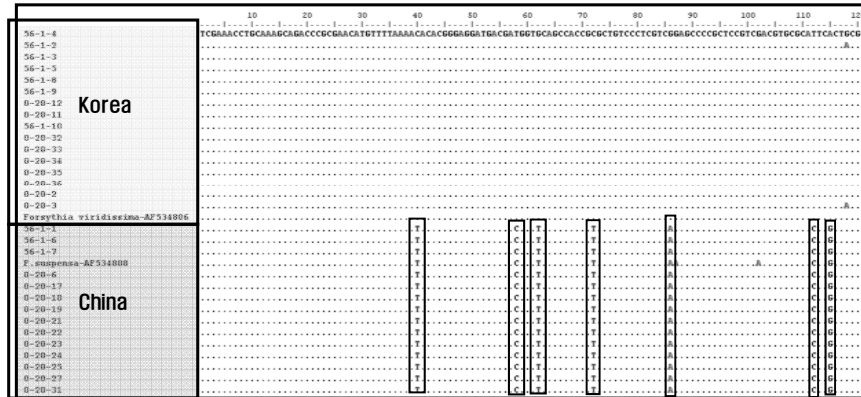




# Comparison of Interantl Transcribed Spacer DNA Sequences Oriental Medicine

- 7 local places
- 4 Chinese origins

고병섭 박사 제공



## 천연물신약 국내 개발현황

제약회사	상품/개발명	개발적응증	주성분	개발단계
환인제약	INM-176	치매	당귀추출물	3상 임상중
헬릭서	PG201	골관절염	모과외 11종 생약	3상 임상중
신일제약	SI-00413	골관절염	녹제초, 낙석등	2상 임상중
환인제약	WIN-34B	골관절염	금은화, 지모	2상 임상중
동화약품	DW1019M	당뇨병성신증	갈근, 백강잠, 독활	2상 임상중
동아제약	DA-9701	기능성 소화불량	견우자, 현호색	3상 임상중
동화약품	DW300	고지혈증	아선약외 10종 생약	2상 임상중
퓨리메드	PM012	치매	구기자외 6종 생약	2상 임상중
한림제약	엔테론정	골관절염	비티스비니페라엑스	2상 임상중
에스케이케미칼	SK-MS10	위염	목별인	2상 임상중
에스케이케미칼	SOTB07	천식	산두근	2상 임상중

<원출처: 천연물의약품 미래개발 전략 심포지엄 중 기업에서의 천연물신약 개발, 환인제약 조용백>

임화경 (KFDA) 발표자료, 2010. 7.22

## Veregen: experience from the first botanical NDA



Green tea leaves are the source for siniccatechins, the active ingredients of Veregen—the first botanical product to be approved as a prescription drug by the FDA.

*Compared to nonbotanical drugs, quality control for botanicals is more complicated, .....*

*... the necessity of controlling each individual major and minor catechin (rather than controlling only the total catechins) and the tightness of the control for the high-performance liquid chromatography peaks with unknown identities were important .*

Source : S.T. Chen et al., New therapies from old medicines, *Nature Biotechnology* 26 1077-1083 (2008)

## Colorectal cancer : Drugs that heal and hurt the gut

F-fluorouracil (5-FU), leucovorin (LV)



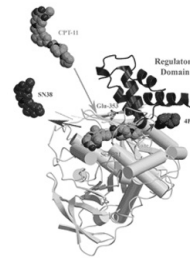
CPT-11 (irinotecan)

CPT-11 + 5-FU

CPT-11 + 5-FU + LV = IFL



FOLFIRI



Nausea, vomiting, diarrhea

**PHY906 derived from Huang Qin Tang (황금탕, 黃芩湯)**



*Glycyrrhiza uralensis* Fisch  
(Licorice)



*Paeonia lactiflora* Pall  
(Peony)



*Scutellaria baicalensis* Georgi  
(skullcap root)



*Ziziphus jujuba* Mill  
(Fruit from a buckthorn tree)

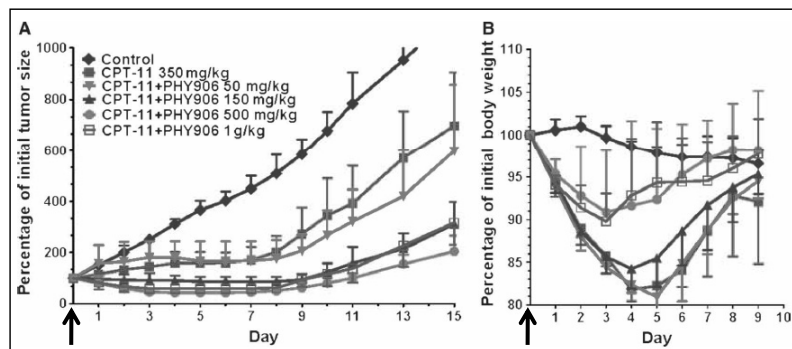
For a long time to treat

- ➔ nausea
- vomiting
- diarrhea
- stomach upsets
- abdominal cramping



Vol 2. Published 18 August 2010

**Effect of PHY906 on the antitumor activity and toxicity of CPT-11**



CPT-11 (ip) For 4 days, twice per day
CPT-11 (ip) For 4 days, twice per day

☀ Dosage of PHY906 at 500mg/ml orally

☀ Days 2 and 4 for analysis

## Liquid chromatography/mass spectrometry analysis of PHY906, a Chinese medicine formulation for cancer therapy

Min Ye<sup>1</sup>, Shwu-Huey Liu<sup>2</sup>, Zaoli Jiang<sup>2</sup>, Yashang Lee<sup>1</sup>, Robert Tilton<sup>2</sup> and Yung-Chi Cheng<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Yale University School of Medicine, 333 Cedar Street, New Haven, CT 06520, USA  
<sup>2</sup>PhytoCeutica Inc., 5 Science Park Suite 13, New Haven, CT 06511, USA

Journal of Chromatography A, 1217 (2010) 5785-5793

Identification of chemicals and their metabolites from PHY906, a Chinese medicine formulation, in the plasma of a patient treated with irinotecan and PHY906 using liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC/MS/MS)

Wei Zhang<sup>a,b</sup>, Muhammad W. Saif<sup>b,c</sup>, Ginger E. Dutschman<sup>a,b</sup>, Xin Li<sup>b</sup>, Wing Lam<sup>2</sup>, Scott Busson<sup>a,b</sup>, Zaoli Jiang<sup>a</sup>, Min Ye<sup>a,d</sup>, Edward Chu<sup>b,c</sup>, Yung-Chi Cheng<sup>a,b,\*</sup>

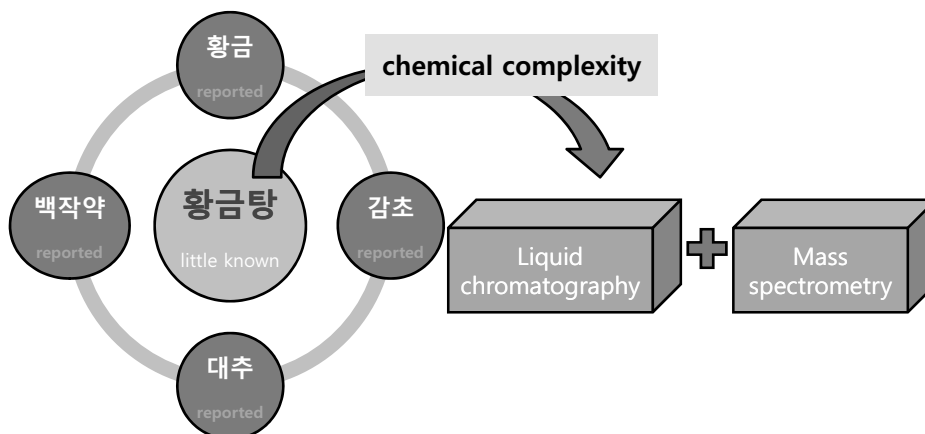
<sup>a</sup>Department of Pharmacology, Yale University School of Medicine, 333 Cedar Street, New Haven, CT 06520, USA

<sup>b</sup>Developmental Therapeutics Program, Yale Cancer Center, Yale University School of Medicine, 333 Cedar Street, New Haven, CT 06520, USA

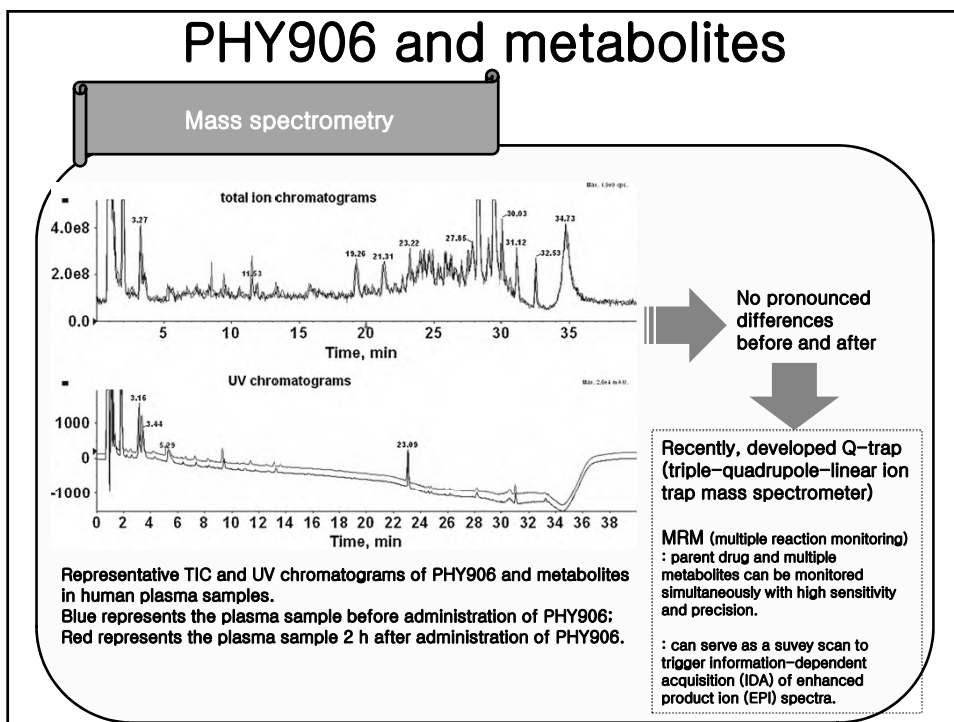
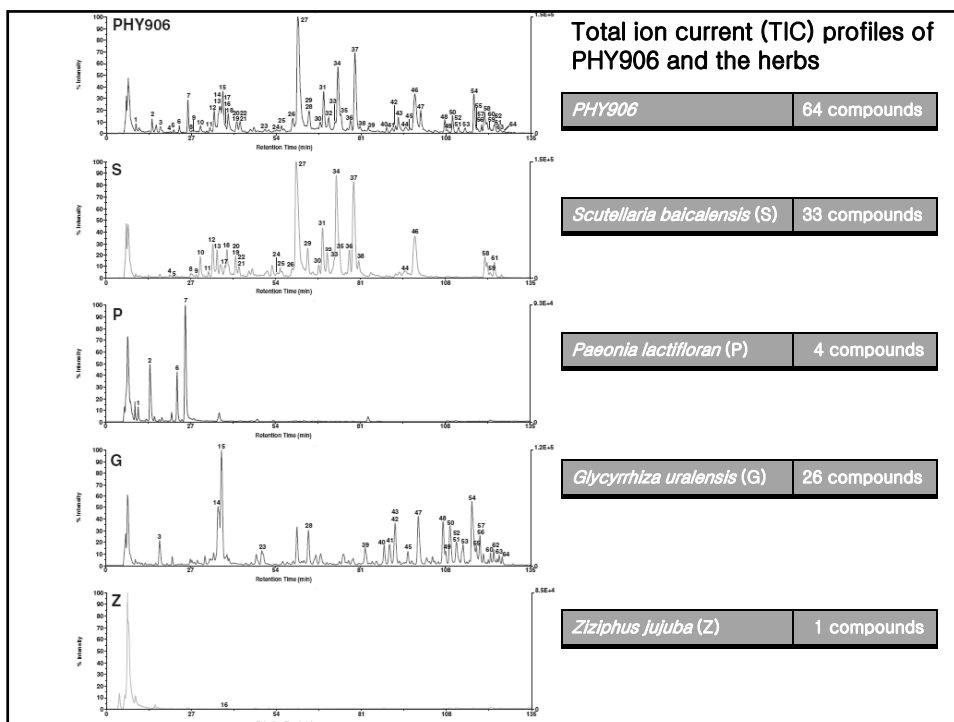
<sup>c</sup>Section of Medical Oncology, Department of Medicine, Yale University School of Medicine, 333 Cedar Street, New Haven, CT 06520, USA

<sup>d</sup>The State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing, China

### Chemical constituents



- report here a simple and robust LC/MS method for the global qualitative analysis of PHY906.
- A total of 64 compound were identified or tentatively characterized, including flavonoids, triterpene saponins, and monoterpene glycosides.
- Originalities of all the compounds from the individual herbs of PHY906 were also assigned.
- Our results will facilitate the comprehensive quality control of

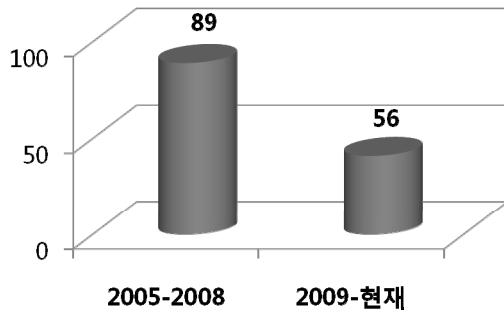


# 한약재연구사업단 연구업적 (학술논문)

## 주요 SCI 등재 학술잡지

- Journal of Chromatography A
- British Journal of Pharmacology
- Microchemical Journal
- Food Chemistry
- European Journal of Pharmacology
- International Immunopharmacology
- Food and Chemical Toxicology
- Cancer Letters
- Journal of Natural Products
- Analytica Chimica Acta
- Neurotoxicology
- Planta Medica

총 145 편



## 한약재평가기술과학화 결과를 데이터베이스 (http://www.dbware.co.kr)

## Conclusions

1. The systematic studies on quality control of herbal medicine involving chemistry, monitoring, pharmacology and DNA authentication are being processed.
2. It is one of the complicated projects and collaborative studies should be proposed for the globalization of herbal medicine at the same level of synthetic drugs.
3. We hope that these results would contribute for the development of natural products-derived medicines

## Acknowledgements



**Many thanks to 식품의약품안전평가원**





# 생약 관련 공정서 등 규격기준 현황

천연물신약의 허가·심사 정책설명회  
2010.11.11.



## 목차

- 1 •공정서 기준규격
- 2 •잔류·오염물질 기준
- 3 •참고사항

## 1. 공정서 기준규격

## 생약의 기준규격 고시 현황

연번	명칭	고시번호
1	대한약전(9개정추보4)	식약청고시 제2010-35호(2010.5.28.)
2	대한약전외한약(생약)규격집	식약청고시 제2009-53호(2009.7.10.)
3	대한약전외의약품등기준(3개정추보6)	식약청고시 제2010-74호(2010.10.26.) 추보6
4	생약 등의 잔류·오염물질 기준 및 시험방법	식약청고시 제2010-75호(2010.10.29.)
5	대한약전외 일반시험법	식약청고시 제2009-101호(2009.8.24.)

## 공정서 기준규격 현황

명칭(영문약어)*	수재 형태	수재품목수		
		생약	추출물 & 제제	합계
대한약전(KP)	. 의약품각조 제2부 1)생약 및 생약제제 . 약사법 51조	165	16	181
대한약전외한약 (생약)규격집 (KHP)	. 의약품각조 . 약사법 52조. 약전에서 정하지 않은 한약재 규격 . 1984년 제정	381	-	381
대한약전외의약 품등기준(KPC)	. 제2부 생약제제, 제8부 단미엑스산, 단미엑스산혼합제 . 약사법 52조. 기허가 품목	63	444	507

KP : Korean Pharmacopoeia,  
KHP : Korean Herbal Pharmacopoeia  
KPC : Korean Pharmaceutical Codex

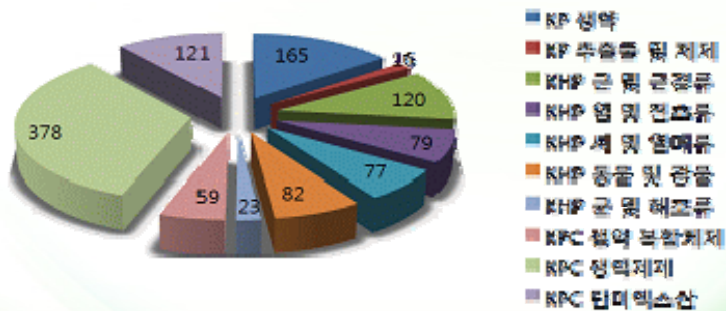
## 대한약전 수재 품목

	제1개정	제2개정	제3개정	제4개정	제5개정	제6개정	제7개정	제8개정	제9개정
제정 및 개정	1958.10.10.	1967.10.10.	1976.12.10.	1982.3.1.	1987.4.22.	1992.4.7.	1997.12.31.	2002.12.30.	2007.12.28.
생약 품목	53	124	127	126	123	130	136	131	165

- 많이 사용하는 약재로서 규격이 갖추어진 품목 수재. 감초, 당귀, 인삼 등
- 외국의 생약 규격
  - 일본약국방 제15개정, 일본약국방외생약규격
  - 중화인민공화국약전 2010년판 제1부에 중약재 및 음편, 중성약 수재

## 공정서 수재 생약의 현황

공정서 수재 생약의 현황



KP : 대한약전 8개정, KHP : 대한약전외한약(생약)규격집  
KPC : 대한약전 외 의약품 중 기준

## 확인시험

- TLC, HPLC, 정색반응, 침전, 분해, 유도체생성, 특수 반응 등
- 공정서 확인시험 설정 현황

	TLC			HPLC	정성 반응	계
	지표성분	대조생약	Rf 값, 패턴			
KP	36	15	14	-	65	130
KHP	35	2	12	1	132	182

## 정량법

- 생약 중 지표성분의 양을 밸리데이션이 확립된 시험법으로 측정
- HPLC, GC, 흡광도 측정법, 적정법, 중량법 등
- 지표성분에 의한 품질관리 및 다성분 분석으로 확대 추세
- 공정서 정량법 설정 현황

	HPLC	GC	기타	계
KP	38	-	1	39
KHP	4	2	22	28

## 대한약전외의약품등기준 후보6

(청고시 제2010-74호, 2010.10.26)

- 2부 제목 변경 : 생약제제 -> 생약(한약)제제
- 품목 신설 및 삭제
  - 신설 : 은행엽엑스 캡슐, 카르두스마리아누스엑스
  - 삭제 : 가미당귀작약산엑스과립 등 7품목
- 각조 규격 개정
  - 가미온담탕엑스과립 등 27품목 명칭 개정
  - 우황청심원(원방) 등 72품목의 제법 및 확인시험 개정
  - 가미영신환 등 74품목에 대해 질량편차시험, 중금속 및 미생물한도시험 기재

## 향후 개정 계획

- 기원, 성상 개정
  - 갈화 등 170품목 개정안 규제심사중('09.12.30 입안예고)
  - 건칠 등 190여 품목 검토중
- 확인시험
  - 고본 등 26품목 생규 개정안 규제심사중('09.12.30 입안예고)
  - 고목 등 22품목 대한약전 및 감수 등 53품목 대한약전외한약(생약)규격집 개정안 검토중
- 함량기준 및 정량법 제개정
  - 황련 등
- 기타 회분 등 이화학적 규격 신설
  - 팔각회향 등 5품목 정유함량, 마발 등 10품목 회분

## 향후 개정 계획

- 2012년 전면 개정
  - 대한약전 제10개정
  - 대한약전외한약(생약)규격집 2012년판
  - 대한약전외의약품등기준 제4개정
- “생약 관련 공정서 선진화 연구”(‘10.6~’11.4)
  - 약전 및 생규 중 생약분야 개정안에 대해 포럼 발간 예정

## 2. 잔류·오염물질 기준

Guidelines for assessing quality of herbal medicines with contaminants and residues\_2007

Table 1. Classification of major contaminants and residues in herbal medicines

Contaminants						
General classification	Group	Subgroup	Specific examples	Possible sources	Stage of production at which detectable <sup>a</sup>	
Chemical contaminants	Toxic and hazardous materials	Toxic metals and non-metals	Lead, cadmium, mercury, chromium (arsenic, nitrite)	Polluted soil and water, during cultivation/growth, manufacturing process	1,2,3,4	
		Persistent organic pollutants	Dioxin, aldrin, chlordane, DDT, dieldrin, endrin, heptachlor, mirex	Polluted air, soil and water, during cultivation/growth	1,2,3,4	
		Radionuclides	Cs-134, Cs-137	Air, soil, water during cultivation/growth	1,2,3,4	
		Biological toxins	Mycotoxins	Bacterial endotoxins	Post-harvest processing, transportation and storage	2,3,4
		Bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Salmonella</i> species, <i>Shigella</i> species, <i>Escherichia coli</i>	Soil, post-harvest processing, transportation and storage	1,2,3,4	
Biological contaminants	Fungi	Fungi	Yeast, moulds	Post-harvest processing, transportation and storage	1,2,3,4	
		Animals	Parasites	Protozoa - amoebae, Helminths - nematoda	Soil, excreta; organic farming/cultivation, manufacturing process	1,3,4
		Insects	Cockroach and its parts	Post-harvest processing, transportation and storage	1,2,4	
		Others	Mouse excreta, earthworms, acarus	Post-harvest processing, transportation and storage	1,2,4	
	Solvents	Organic solvents	Acetone, methanol, ethanol, butanol	Soil and water, during cultivation/growth, manufacturing process	1,2,3,4	

중금속  
유기염소계 농약  
곰팡이 독소  
(아플라톡신)

Guidelines for assessing quality of herbal medicines with contaminants and residues\_2007

Residues					
General classification	Group	Subgroup	Specific examples	Possible sources	Stage of production at which detectable <sup>a</sup>
Agrochemical residues	Pesticides	Insecticides	Carbamate, chlorinated hydrocarbons, organophosphorus	Air, soil, water, during cultivation/growth, post-harvest processing	1,2,3,4
		Herbicides	2,4-D, 2,4,5-T	Air, soil, water, during cultivation/growth, post-harvest processing	1,2,3,4
		Fungicides	Dithiocarbamate	Air, soil, water, during cultivation/growth	1,2,3,4
	Fumigants	Chemical agents	Ethylene oxide, phosphine, methyl bromide, sulfur dioxide	Post-harvest processing	2,3,4
	Disease control agents	Antiviral agents	Thiamethoxam	During cultivation	1,2,3,4
Residual solvents	Organic solvents	Acetone, methanol, ethanol, butanol	Manufacturing process	3,4	

농약  
이산화황 (SO<sub>2</sub>)

<sup>a</sup> Stage of production at which detectable: 1, medicinal plants; 2, herbal materials; 3, herbal preparations; 4, finished herbal products.

## 생약의 잔류·오염물질 기준1

고시		위해물질 기준	비고
생약 등의 잔류·오염물질 기준 및 시험 방법	잔류농약	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ BHC, DDT, 알드린, 엘드린, 디엘드린(공통)</li> <li>◦ 나프로파마이드 등 54종 농약(개별)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 생약, 추출물(공통)</li> <li>◦ 식품기준적용 31품목</li> <li>◦ 길경 등 43품목(개별)</li> </ul>
	중금속	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 식물성 한약                             <ul style="list-style-type: none"> <li>-납 5ppm이하 -수은 0.2ppm이하</li> <li>-비소 3ppm이하 -카드뮴 0.3ppm이하</li> </ul> </li> <li>◦ 녹용 : 비소 3ppm이하</li> <li>◦ 노감석, 요사 등 광물성 한약 23품목</li> <li>-총중금속 20~30ppm이하</li> <li>-주사, 영사 : 수은, 비소 2ppm이하 추가</li> <li>◦ 생약추출물 : 중금속 30ppm 이하</li> <li>◦ 생약만을 주성분으로 하는 제제                             <ul style="list-style-type: none"> <li>-중금속 30ppm이하,</li> <li>-비소 3ppm이하, -납 5ppm이하</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 식물성한약재(전체)</li> <li>◦ 광물성한약재(23품목)</li> <li>◦ 녹용</li> <li>◦ 생약추출물</li> <li>◦ 생약만을 주성분으로 하는 제제</li> </ul>

## 생약의 잔류·오염물질 기준2

고시		위해물질 기준	비고
생약 등의 잔류·오염물질 기준 및 시험 방법	이산화황	◦ 잔류이산화황 (30 ppm이하)	◦ 갈근 등 266품목
	곰팡이 독소	◦ 아플라톡신B1 (10 ppb이하)	◦ 감초 등 19품목
	벤조피렌	◦ 벤조피렌 5 ppb 이하	◦ 지황, 숙지황
대한약전외 일반시험법		◦ 세균, 진균, 특정미생물(대장균, 살모넬라, 녹농균, 황색포도상구균)	◦ 생약추출물 및 제제 (내용액제, 내용고형제)

## 고시 제2010-75호(2010.10.29)

- 잔류농약 검사 대상품목 확대
  - 감초 등 7품목에 대해 농약 기준 추가
  - 자근, 지황, 한인진에 대한 기준 신설
  - 별표3 제외 품목에 침향, 호박 추가
  - 원료 생약에 대하여 직접 검사한 생약의 추출물의 경우 검사 생략 가능
- 벤조피렌 기준 및 시험방법 고시 통합

## 향후 개정 계획

- 잔류오염물질 고시를 대한약전 및 대한약전외한약(생약)규격집 의약품각조로 통합(약전 10개정, 2012)
- 중금속
  - 제제에 대해 카드뮴, 수은 기준 신설
  - 원생약에 대한 카드뮴 기준 개정
- 곰팡이독소
  - 시험법 개선
- 잔류농약
  - 동시분석법 개선

### 3. 참고사항

- 1) 대조생약 및 지표성분 표준품
- 2) 시험법 가이드라인 및 해설서

#### 대조생약 및 지표성분 표준품의 정의

- 대조생약 : 대한약전과 대한약전외한약(생약)규격집에 수재된 생약 및 생약(한약)제제의 원료의약품으로 감별, 정제, 분석시험을 통하여 기원 등이 명확한 것을 말하며, 실험실에서 원료생약이나 제제의 분석을 위한 비교대상이 되는 생약
- 지표성분 표준품 : 구조결정이나 상용표준품의 검증용으로 이용하는 것으로서 표준품 제조 목적으로 별도 제조되었거나, 제조된 원료의약품을 정제하여 얻어진 특정 로트의 원료의약품으로, 광범위한 분석시험을 통하여 인증된 고순도의 물질

## 대조생약 및 지표성분 표준품

2001년부터 대조생약 및 지표성분 표준품 제조, 분양

연도	2001년	2002년	2003년	2004년	2005~2006	2007~2008	2009년
대조생약	강활 등 12품목	독활 등 13품목	곽향 등 13품목	두충 등 13품목	갈근 등 21품목	감초 등 20품목	강활 등 8품목
지표성분 표준품	데쿠르신 (당귀)	헤스페리딘 (진피) 등 10품목	폰시린 (지실) 등 10품목	글리시리진 (감초) 등 8품목	한약재 과학화	평가기술 연구결과	노다케닌 (당귀) 등 8품목

## 대조생약 분양 목록

	생약명	생약명	생약명	생약명
1	갈근(葛根)	23 백출(白朮)	45 우슬(牛膝)	67 천마(天麻)
2	감초(甘草)	24 복분자(覆盆子)	46 울금(鬱金)	68 천문동(天門冬)
3	강활(羌活)	25 빈랑자(檳榔子)	47 원지(遠志)	69 청피(靑皮)
4	개자(芥子)	26 사삼(沙蔘)	48 음양곽(淫羊藿)	70 치자(梔子)
5	고본(藜蘆)	27 사상자(蛇床子)	49 익모초(益母草)	71 택사(澤瀉)
6	고삼(苦參)	28 사인(砂仁)	50 인동(忍冬)	72 토복령(土茯苓)
7	곽향(藿香)	29 산수유(山茱萸)	51 인진호(茵陳蒿)	73 하수오(何首烏)
8	구기자(枸杞子)	30 산약(山藥)	52 자근(紫根)	74 해방풍(海防風)
9	금은화(金銀花)	31 산조인(酸棗仁)	53 자소엽(紫蘇葉)	75 행인(杏仁)
10	길경(桔梗)	32 삼릉(三稜)	54 작약(芍藥)	76 향부자(香附子)
11	내복자(萊菔子)	33 상백피(桑白皮)	55 전호(前胡)	77 현삼(玄蔘)
12	당삼(黨蔘)	34 석창포(石菖蒲)	56 절패모(浙貝母)	78 형개(荊芥)
13	도인(桃仁)	35 세신(細辛)	57 정제부자	79 홍화(紅花)
14	독활(獨活)	36 속단(續斷)	58 지각(只殼)	80 황금(黃芩)
15	두충(杜仲)	37 시라자(蒔蘿子)	59 지모(知母)	81 황기(黃耆)
16	맥문동(麥門冬)	38 시호(柴胡)	60 지실(枳實)	82 황련(黃連)
17	목단피(牡丹皮)	39 아귀(阿魏)	61 지황(地黃)	83 황정(黃精)
18	목통(木通)	40 아출(朮朮)	62 진피(陳皮)	84 회향(茴香)
19	반하(半夏)	41 어성초(魚腥草)	63 차전자(車前子)	
20	방풍(防風)	42 오미자(五味子)	64 창출(蒼朮)	
21	백굴채(白屈菜)	43 오수유(吳茱萸)	65 천궁(川芎)	
22	백지(白芷)	44 용담(龍膽)	66 전남성(天南星)	

## 지표성분 표준품 분양 목록



대상생약	지표성분명	대상생약	지표성분명	대상생약	지표성분명
1 오가피	Acanthoside D	15 인삼, 홍삼	Ginsenoside Rg1	29 골쇄보, 대황	Naringin
2 도인, 행인	Amygdalin	16 감초	Glycyrrhizin	30 당귀	Nodakenin
3 황금	Baicalein	17 오미자	Gomisin A	31 백지	Oxypeucedanin
4 황련, 황백	Berberine chloride	18 오미자	Gomisin N	32 목단피	Paeonol
5 강황	Bisdemethoxycurcumin	19 진피, 청피	Hesperidin	33 지실	Poncirin
6 강황	Curcumin	20 후박	Honokiol	34 보골지	Psolaren
7 당귀	Decursin	21 음양곽	Icariin	35 갈근	Puerarin
8 강황	Demethoxycurcumin	22 백지	Imperatorin	36 오수유	Rutaecarpine
9 인진호	6,7-Dimethylesculetin	23 백지	Isoimperatorin	37 시호	Saikosaponin A
10 마황	Ephedrine HCl	24 감초	Liquiritin	38 시호	Saikosaponin D
11 정향	Eugenol	25 감초	Liquiritigenin	39 오미자	Schizandrin
12 오수유	Evodiamine	26 산수유	Loganin	40 대황, 센나엽	Sennoside A
13 건강	6-Gingerol	27 후박	Magnolol	41 단삼	Tanshinone IIA
14 인삼, 홍삼	Ginsenoside Rb1	28 고삼	(+)-Matrine	42 황금	Wogonin

## 시험법 관련 가이드라인 및 해설서 발간

### 관능검사



### 유전자분석을 이용한 종감별 시험법



### 벤조피렌 시험법



### 표준품 가이드라인



www.kfda.go.kr  
http://herbmed.kfda.go.kr





---

# 생약·한약제제 비임상시험자료 제출요건

---

2010. 11. 11.

생약제제과

**KFDA** 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration



## 발표순서

---

### 천연물의약품 비임상시험의 특징

## 의약품 개발단계에서 비임상시험의 기능

---

- ◆ 비임상시험(Nonclinical test)
  - 독성(toxicology)
  - 약리(pharmacology)
- ◆ 기능
  - 인체에서의 안전성 예측과 여과
  - 효능, 작용기전, 체내 동태 예측과 설명
  - dose selection in first trial in human
    - NOAEL, MABEL → MRSD, PAD
    - PK/PD → dose escalation

## 의약품 허가 시 비임상시험 자료 제출의 원칙

- ◆ 신약
  - no human experience
  - all possible test
- ◆ 자료제출의약품
  - 활성성분의 독성 및 약리 프로파일 확보
  - 예측 불가능 또는 노출 증가 시 제출  
(복합제, 투여경로, 제형, 함량)

## 천연물약품 허가의 특징

- ◆ 허가: plant(part) basis ↔ active chemical moiety
- ◆ 활성본질: process basis
  - 전통한의원 등을 바탕으로 이미 많은 의약품 허가
  - 개발되는 의약품은 대부분 신규격(제조방법)으로 개발됨
  - 기허가 의약품의 정보 연결 어려움
- ◆ 풍부한 사용경험 및 문헌정보  
(food/traditional medicine, marketed/self-made)

## 천연물의약품 비임상시험의 특징

- ◆ 자료제출의약품(신조성/신규격)
  - 기허가 의약품의 독성/약리 프로파일 미확보
  - 본질조성이 다른 의약품으로 개발
  - PK/PD 미확보 → 예측 및 설명 어려움
- ◆ 독성 면에서 비교적 안전하다는 인식(?)
  - screening의 기능 약화
- ◆ 안전성 및 용량근거
  - 인체사용경험
  - 문헌정보

## 발표순서

천연물의약품 비임상시험의 특징

자료제출의약품의 독성시험자료 범위

## **신조성의약품으로 신규격에 해당되지 않는 경우**

- ◆ 단일제
    - 기허가 복합제의 주성분과 동일한 규격인 경우
  - ◆ 복합제
    - 구성생약의 규격이 모두공정서
    - 기허가 의약품과 동일한 인정범위의 규격
    - 물 또는 30% 이하의 에탄올 추출물로 제조하는 경우
- ⇒ 화학의약품과 동일한 수준의 자료제출
- 단일제: 제출면제
  - 복합제: 복합제 독성시험

## **신규격 의약품의 독성시험자료 차등화**

- ◆ 구분: 면제, 부분면제, 제출
- ◆ 근거
  - 구성생약의 사용경험 및 안전성 이슈
  - 추출물의 제조과정  
(추출용매, 공정)
  - 완제의 사용경험 및 문헌정보  
(인체사용경험, 투여경로, 용량)

## 독성시험자료 면제

- ◆ 전통적 사용제제
  - 생약(KP, KHP), 안전성 확보
  - + 물 또는 30% 이하의 에탄올 단순추출물
  - + 전통적 방제, 용법용량, 복용기간의 근거
- ◆ 건강기능성식품으로서의 사용실적
- ◆ 의료기관 사용제품

## 반복독성시험자료 일부면제

- ◆ 에탄올 및 주정추출물
  - 생약(KP, KHP), 안전성 확보
- ◆ 물 또는 30% 에탄올 이하의 용매 추출의약품
  - 공정서 미수재 생약
  - 용법용량의 근거를 찾기 어려운 경우
- ◆ 내용경험 생약 → 외용제 개발
  - ⇒ 민감종 1종에 대한 반복독성시험 자료제출

## 독성시험자료 제출

- ◆ 안전성 우려가 있는 생약을 사용한 의약품
  - ◆ 물 또는 에탄올 이외의 용매를 사용하여 추출한 경우
  - ◆ 추가분획 등의 제조방법을 거쳐 본질조성을 변경시키는 경우
- ⇒ 설치류 및 비설치류 2종에 대한 반복독성시험자료 일반약리/안전성약리시험자료 제출

## 발표순서

배경(생약·한약제제 비임상시험의 특징)

자료제출의약품의 독성시험자료 범위

임상시험단계별 독성시험자료 제출

## 의약품임상시험계획승인을 위한 제출자료의 범위

의약품임상시험계획승인지침[고시 제2009-34호]

구분	제출자료	개발 계획	서론	물성 에 관한 자료 ※	비임상시험성적에 관한 자료								임상 시험 성적	근거 자료 목록	임상 시험 자료 집	
					약리작용			독성								
					효력 시험	일반 약리	AD ME	단회 독성	반복 독성	유전 독성	생식 독성	발암 성				기타 독성
1. 개발중인 신약	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	○	○
2. 새로운염(이성체)을 유효성분으로 함유한 의약품	○	○	○	△	△	△	△	×	△	×	×	△	△	△	○	○
3. 신조성 의약품	○	○	○	△	△	△	△	△	×	×	×	△	△	△	○	○
4. 신투여경로 의약품	○	○	○	○	△	○	△	△	△	△	△	△	△	△	○	○
5. 신효능 의약품	○	○	△	○	×	△	×	×	×	×	×	×	△	△	○	○
6. 신용법용량 의약품	○	○	△	△	×	△	×	×	×	×	×	△	△	△	○	○
7. 생물학적제제등	○	○	○	개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.								○	○			

## IND 신청 시 비임상시험자료제출의 원칙

- ◆ 허가시 자료요건과 일치시킴
- ◆ 단계별 독성시험자료 제출 원칙
  - 반복독성(long term toxicity)
  - 유전독성(genetic toxicity)
  - 생식독성(reproductive toxicity)
  - 발암성(carcinogenicity)

## 2상 신청시 연기제출 범위

- ◆ 2상 임상시험의 기능
  - 탐색적 or 확증적 이중기능
  - 천연물신약에서는 최초 임상시험으로 탐색적 기능 강화
  - 탐색적 성격의 디자인 및 평가(?)
- ◆ 탐색적 임상시험의 효율화
  - 2상 실패율
  - 제한적 피험자 대상, 단기간
- ◆ 화학의약품과의 형평성(복합제)

## 반복독성 시험자료 연기제출

2종의 반복독성시험자료를 모두 제출해야 하는 경우로서  
2상 승인신청 시 비설치류 반복독성시험자료 연기(3상 제출)

- ◆ 비설치류 반복독성 + 비설치류 DRF(2주)
- ◆ 비설치류 반복독성 + 안전성약리

## 특수독성시험자료 연기제출

특수독성시험 1 단계 연기가능

- ◆ 반복독성시험자료에 따라  
3상 승인신청 시 생식독성시험자료 연기(허가 시 제출)
- ◆ 유전독성시험자료 중  
시험관내 복귀돌연변이 및 염색체 손상시험이 음성인 경우  
생체내 소핵시험자료 연기(3상 시 제출)

## 고려사항

- ◆ 천연물신약 개발의 한계
    - PK 시험의 어려움  
(ADME, 독성동태, 1상 임상시험 등 면제)
    - 약물의 체내동태 예측과 작용설명의 부족
    - 약물개발의 비효율성(유효 용량)
    - 제형 및 함량개발의 한계
    - 제너릭 의약품의 신뢰성
- ⇒ 천연물신약의 경쟁력 문제

## 고려사항

### ◆ 천연물신약 개발의 효율화

- 효능 및 독성과 관련된 분획지향적 개발
- 안전성 유효성과 관련된 품질확보
- 작용기전, 약리작용 연구
- PD study, 전신노출 등 평가
- 임상평가기준의 엄격화

⇒ 차별화된 천연물신약



# 감사합니다

**KFDA** 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

2010.11.11.  
천연물신약의 허가·심사 정책설명회

# 생약·한약제제의 효력시험 및 임상시험 가이드라인

**KFDA** 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

생약제제과



## 설명내용

### I. 생약 · 한약제제의 효력시험 가이드라인

- 알레르기비염
- 아토피피부염
- 전신홍반루푸스

### II. 생약 · 한약제제의 임상시험 가이드라인

- 만성요통

1

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 효력시험 가이드라인

### ● 목적

- 생약 · 한약제제의 개발 촉진
- 선진 과학적 안전성 및 유효성 평가기준 마련

### ● 의의

- 효력시험 증명하는 예시
- 권고사항 및 참고자료
- 강제적 규정 아님

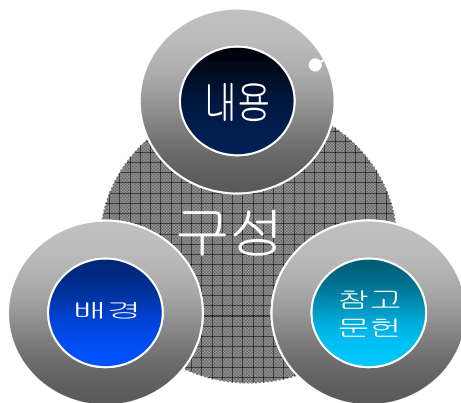
2

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 발간 절차



## 효력시험 가이드라인 구성

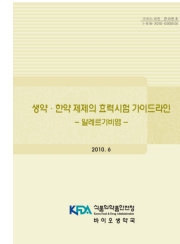


1. 시험계획서의 작성
2. 시험계
3. 시험물질의 조제 및 투여량
4. 시험모델별 실험방법
5. 통계적 평가방법
6. 시험보고서의 작성 및 관리
7. 자료 및 검체의 관리
8. 실험동물의 처리

## 효력시험 가이드라인 - 알레르기비염

### I. 알레르기비염

- 코 점막의 특정물질에 대한 과민반응 현상의 알레르기질환
- 증상 : 연속적 재채기, 맑은 콧물, 코막힘
- 원인 : 대기항원(화분, 먼지), 진드기, 진균 노출 등
- 치료 : 회피요법, 약물요법, 면역요법, 수술치료 등



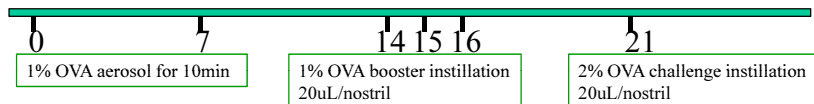
5

## 효력시험 가이드라인 - 알레르기비염

### I. 오발부민(OVA)에 의해 유발된 알레르기비염 모델

- 마우스에 알레르기비염의 유발
- 기니퓰에 알레르기비염의 유발

<The Process of sensitization in guinea pigs>



6

## 효력시험 가이드라인 - 알레르기비염

### I-1. 시험항목과 실험방법

- 호산구(eosinophil) 수의 변화 조사
- 코 점막 조직 표본 제작
- 점액 분비세포의 변화 관찰
- 염증성 변화의 관찰
- 점막 내 Th-2세포 분화 변화 관찰

7

## 효력시험 가이드라인 - 알레르기비염

### II. 비만세포 매개 모델

- ICR 마우스

### II-1 시험항목과 실험방법

- Compound 48/80의 전신성 아나필락시스 반응 효력
- 수동 피부 아나필락시스 반응 효력
- 히스타민의 정량
- 복강 비만세포의 분리

8

## 효력시험 가이드라인 - 알레르기비염

### III. *In vitro* 시험항목과 실험방법

- 마우스 골수유래 및 RBL-2H3 비만세포 분리 및 배양
- 비만세포에서 탈 과립 측정
- 알레르기반응 관련 특정 신호전달 개재 단백질의 세포 내 수준 변동측정(Western blot)
- Th-2 세포분화 조절 유전자의 발현 억제 효과 검증
- TNF- $\alpha$  및 IL-4 등 cytokine mRNA 수준 변동 측정(PCR)
- Cytokine 단백질 정량

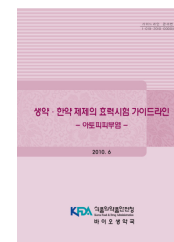
9

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 효력시험 가이드라인 - 아토피피부염

### I. 아토피피부염이란?

- 아토피 : 천식과 고초열을 동반한 인체의 과민반응
- 아토피피부염 : 만성적으로 재발하는 소양성 피부염
- 환자, 가족 중 아토피천식, 알레르기비염 동반
- 혈청 IgE 수치 증가
- Hanifin과 Rajka의 진단기준에 준하여 진단



10

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 효력시험 가이드라인 - 아토피피부염

### II. 한의학적 관점

- 내선(奶癬), 태선(胎癬), 태렴창(胎斂瘡) 등
- 내선(奶癬)으로 통일
- 풍(風), 습(濕), 열(熱)이 조합되어 발생하는 것
- 경락학설과 담음학설에 따라 비위를 중시

11

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 아토피피부염 - 시험모델

구분	내용	동물
피부자극모델	- 화학물질을 이용한 모델 (DNFB, DNFB, PIC1) - 항원물질을 이용한 모델 집먼지 진드기 추출물(DME) Staphylococcal enterotoxin 오발부민(OVA)	Balb/c 또는 NC/Nga 마우스
식이유도모델	- 식이조절 아토피피부염 유발 모델 Mg 결핍식이모델	Hairless 랫드
환경유도모델	- 환경자극 아토피피부염 유발모델	NC/Nga 마우스
오발부민(OVA) 감작 아토피모델	- 오발부민 자극 유발 아토피모델	Balb/c 마우스

12

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 아토피피부염 - *In vivo* 실험방법

### I. 임상증상의 평가

- 경표피수분증발량 측정 (TEWL, Transepidermal water loss assay)
- 피부홍반 측정[Erythema assay]
- Scratching behavior 시험
- 관능평가시험(홍반, 가려움과 피부건조, 부종과 혈종, 짓무름, 태선화)
- 귀 두께 측정(Ear thickness)

13

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 아토피피부염 - *In vivo* 실험방법

### II. 혈액(생화학) 또는 혈청학적 평가

- 혈중 IgE 및 면역글로블린 농도에 대한 효과
- 혈중 Th1/Th2 cytokine, chemokine 농도 및 혈구 조성에 대한 효과

### III. 조직병리학적 평가

- 피부조직에서의 염증세포 침윤에 대한 영향

14

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 아토피피부염 - *In vivo* 실험방법

### IV. 생물학적 특성평가

- 피부조직에서 Th2 cytokine alc chemokine의 발현 분석
- 피부조직에서 Th2 분화관련 전사인자의 발현 분석
- 비장세포에서 Th1/Th2 cytokine 발현변화
- 비장세포에서 IL-4/IFN- $\gamma$ -producing cell population 분석

15

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 아토피피부염 - *In vitro* 실험방법

I. B림프구 세포주 이용한 효력시험

II. Basophil 세포주(또는 Mast cell) 이용한 효력시험

III. Macrophage 세포주(또는 PBMC) 이용한 효력시험

IV. Kerationcyte 세포주 이용한 효력시험

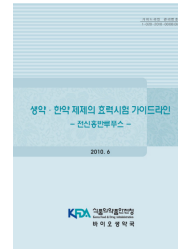
16

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 효력시험 가이드라인 - 전신홍반루푸스

### I. 전신홍반루푸스(System Lupus Erythematosus)

- 자가항체와 면역 복합체에 의해 조직 및 세포가 손상받아 결합 조직의 계통적 병변을 보이는 질환
- 발열, 안면에 나비모양 발진, 흉반, 관절염, 낭창성신염, 경련발작 등 중추신경계 증상, 백혈구 및 혈소판 감소 등
- T, B 림프구의 과다 활성화로 비정상적 면역반응 유발
- 병명 : 경피증, 전신홍반루푸스, 쇼그렌 증후군
- 한의학적 병명 : 피비증(皮痺症) 등



17

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 효력시험 가이드라인 - 전신홍반루푸스

### I. MRL/MpJ\_lpr/lpr 마우스 모델

- 동물의 체중 변화 측정
- 안면부 흉반 측정
- 요단백측정
- 비장, 경부 림프절, 신장의 중량 및 크기 변화 측정
- 비장, 경부 림프절, 신장에서의 세포 조성비의 변화 측정
- 비장 및 신장에서의 유전자 발현 측정
- 혈액 내 IgG 및 Anti-dsDNA 항체 정량
- 세포내 유전자 발현 수준 측정
- 피부 및 신장의 조직학적 소견 관찰

18

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 효력시험 가이드라인 - 전신홍반루푸스

### II. Pristane 으로 유도된 마우스 모델

- Cytokine 분석
- TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-10 및 IFN- $\gamma$  함량을 cytokine monoclonal antibody를 이용 ELISA로 정량
- 생약 · 한약제제 처리 세포군에서 TNF- $\alpha$ 와 T cell-dependent cytokine 생성이 down-regulation 된 경우 SLE 병태생리 개선 효력

19

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 인용자료 참고

### I. 식품의약품안전평가원 표준작업수순서

- 시험계획서의 작성과 관리(NITR/SOP/GER/010\_02)
- 시험보고서의 작성 및 관리(NITR/SOP/GER/014\_02)
- 최종보고서의 작성(NITR/SOP/GER/015\_02)
- 시험물질의 배합 및 조제(NITR/SOP/TSB/002\_02)
- 초산 유발법을 이용한 항게양제 효력검색법(NITR/SOP/EST/118\_01)
- 설치류의 군, 사육상자 및 사육상자대의 무작위배당(NITR/SOP/GTX/002\_02)
- 시험물질의 투여 중 혹은 투여종료 시 랫드의 도태에 관한 처리절차(NITR/SOP/GTX/214\_02)

20

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

# 효력시험 가이드라인



21

# 효력시험 가이드라인



22

## 임상시험 가이드라인

### ● 목적

- 생약·한약제제의 개발 촉진
- 선진 과학적 안전성 및 유효성 평가기준 마련

### ● 의의

- 현재까지의 과학적 사실 및 생약·한약제제의 특성에 따른 전문가 협의체의 합의사항
- 권고사항 및 참고자료
- 강제적 규정 아님

23

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 발간 절차



24

식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 임상시험 가이드라인 – 만성 요통

### I. 일반적 사항 – 만성요통의 진단

- 허리 부위인 흉곽 이하 엉덩이 부위
- 통증, 불편 호소하는 환자
- 3개월 이상 지속된 자

### I-1. 만성요통환자로 보지 않는 경우

- 종양의 과거력
- 원인 불명의 발열이나 체중감소
- 진행성 신경학적 결손
- 최근에 발생한 대소변 장애

27

27 KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 임상시험 가이드라인 – 임상시험 설계

### I. 일반적 고려사항

- 스크리닝 2주, 치료 4주, 종료 4주 후 이상 평가
- 단기적 효과 : 4주 이상 투약
- 장기적 효과 : 10주 이상 투약
- 시험군 : 위약, 저용량, 고용량
- 용량-반응관계 : 3군 이상 용량군 설정

28

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 임상시험가이드라인 – 한의학적 진단

신허요통(腎虛腰痛)	식적요통(食積腰痛)	기요통(氣腰痛)
○ 常常疼不已 ○ 悠悠痛 △ 腰膝酸軟 △ 휴식 후 輕減 △ 耳鳴 △ 탈모	○ 胃脘痛 ○ 心下痞滿 △ 惡心 △ 食慾不振 △ 上脘壓痛	○ 不能久立遠行 ○ 反復的인 長期 勞損 ○ 過勞後加重 △ 面白無華 △ 納呆 △ 少氣賴言
담음요통(痰飲腰痛)	풍요통(風腰痛)	습요통(濕腰痛)
습열요통(濕熱腰痛)	한요통(寒腰痛)	어혈요통(瘀血腰痛)
○ x 2개 이상 ○ x 1개 + △ x 2개 이상		

29

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 임상시험 가이드라인 – 임상시험 설계

### I. 치료적 탐색 임상시험

- 목적 및 배경
- 선정 및 제외기준
- 대조약

### II. 치료적 확증 임상시험

- 목적 및 배경
- 선정 및 제외기준
- 대조약

30

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 임상시험 가이드라인 – 피험자 선정

### I. 선정기준

- 만 20세 이상의 남녀환자, 20-75세 남녀환자
- 요통 3개월 이상 지속
- 참가전 1주일간 Pain VAS 40mm 이상
- 연구자와 충분히 의사소통 가능한 자
- 연구내용 이해하고 자발적 참여에 동의한 환자

31

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 임상시험 가이드라인 – 피험자 선정

### II. 제외기준

- 최근 6개월 내 요부 외상의 병력자
- 약물의 ADME에 영향 있는 신체질환이 있는 환자
- 임신부, 수유부, 가임기 여성
- 연구자가 판단하기에 부적절한 사유

32

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 임상시험 가이드라인 – 유효성 평가

### II. 유효성 평가변수

- 통증평가척도 : 100mm Pain VAS

#### II-1. 기능평가 척도

- 요통으로 인한 장애 평가
- PGA(Patient' s Global Assessment) 평가
- IGA(Investigator' s Global Assessment) 평가

#### II-2. 한의학적 평가척도

33

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 임상시험 가이드라인 – 안전성 평가

### II. 이상반응 및 안전성 평가 인터뷰 수행

- 신체검사
- 임상실험실 검사
- 생체 증후 검사
- 심전도 검사
- 내약성 스케일
- 소화기계 증상 검사 등

#### II-1. WHO-ART 분류 및 분석

34

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 임상시험 가이드라인 – 안전성 평가

### II. 이상 반응 확인

- 병용약물 확인, 방문시에 문진 조사, 증례기록지 기입
- 피험자 교육, 이상반응 발생시 시험자 보고 등
- 발현일 및 소실일, 이상반응의 정도 및 결과, 조치 및 시험약과의 인과관계, 치료여부, 시험중지 여부 등

•

## 임상시험 가이드라인 – 통계적 고려사항

### I. 피험자 수 추정 등

- 시험디자인의 종류
- 1차 유효성 평가변수와 통계적 평가 방법
- 통계적 가설
- 문헌과 가이드라인의 1차 유효성 평가시 효과 차이
- 발표된 문헌 검색을 통한 각 군의 분산 예측
- 효과차이, 각 군의 분산 정보, 제1종 오류, 제2종 오류, 검정력 등을 결정 피험자수 산출
- PASS 등 피험자수 산출 통계프로그램 활용
- 프로토콜 위반 등에 따른 탈락을

## 임상시험 가이드라인 – 통계적 고려사항

### I. 통계분석 대상 설정 시 고려사항

- ITT 원칙에 따라 무작위 배정 피험자 대상
- 어떠한 피험자 분석군을 사용하더라도 주요한 임상 시험의 결과가 달라지지 않음을 입증필요

### II. 통계분석 방법 설정 시 고려사항

- 효능 변수 분석 : 기초자료 분석, 유효성 평가변수
- 안전성 변수 분석 : 이상반응, 임상 실험실적 검사

37

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 임상시험 가이드라인 – 병용약물

### I. 병용약물(요법)

- 타 질환으로 지속적 투여 약물은 유지가능
- 타 질환으로 일시적 복약 시 책임자와 상의 후 허용

### II. 금지약물(요법)

- 만성 요통 치료제 및 연구결과에 영향을 미치는 약물
- 구성 약물에 따라 보고된 병용금지약물이 있는 경우
- 침 치료는 허용되지 않음

38

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 임상시험 가이드라인



39

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

## 글로벌 천연물신약 시장 진출을 위하여!

**참석해 주셔서  
감사합니다.**

[sullee@korea.kr](mailto:sullee@korea.kr)  
[loveherb@korea.kr](mailto:loveherb@korea.kr)



40

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration





# 천연물의약품 활성화 방안

**Ph. D. Kang, Shin-jung**  
Herbal Medicinal Products Division, KFDA  
drug@korea.kr



## 천연물의약품

- 생약제제 (천연물신약)
  - 스티렌, 조인스
- 한약제제
  - 쌍화탕, 갈근탕 등
  - ※ 한약을 한방원리에 따라 배합하여 제조한 의약품

1

## 생약제제의 활성화

- 걸림돌
  - 스티렌, 조인수 후속타 부재
  - 허가규정의 국제적 조화 미흡
- 가능성
  - 스티렌, 조인수의 선전
  - 증가하는 임상승인건수 (총 48건)
  - 이미 형성된 생약제제 시장(6000억원)

2

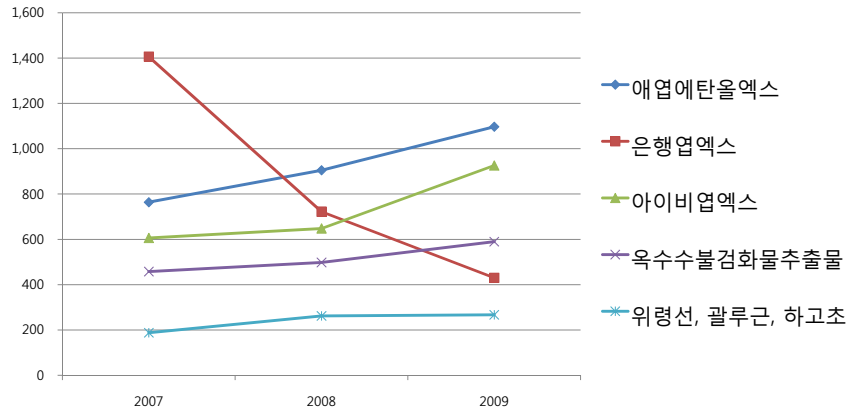
## '09 의약품 품목별 생산량

순위	품목명	생산액(억원)	비율(%)
1	퀵샹주	3,096	2.3
2	박카스디액	1,275	1.0
3	플라빅스 75mg	1,264	0.9
4	스티렌정	1,097	0.8
5	그린플루-에스프리필드시린지주	897	0.7
6	사람적혈구농축액(농축적혈구)	725	0.5
7	아모디핀정(캠실산암로디핀)	649	0.5
8	알부민 20%	635	0.5
9	사람혈소판농축액(농축혈소판)	610	0.5
10	정주용 гепа빅주	595	0.4
11	푸로스판시럽	585	0.4
12	글리아티린연질캡셀(콜린알포세레이트)	580	0.4
13	가스모틴정 5MG	525	0.4
14	알비스정	511	0.4
15	인사돌정	509	0.4
238	광동쌍화탕	76	0.06
16,425		133,636	100

## '09 생약제제 성분별 생산량

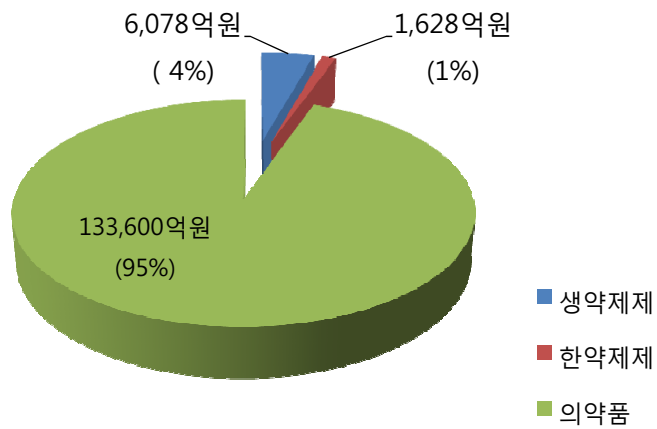
순위	품목명	생산금액(억원)	비율(%)
1	애엽엑스	1,097	18.1
2	아이비엽엑스	585	9.6
3	옥수수불검화정량추출물	509	8.4
4	바키눔미르틸루스엑스	300	4.9
5	위령선, 괄루근, 하고초 에탄올엑스	262	4.3
6	카르두스마리아누스엑스	173	2.9
7	비티스비니페라엽엑스	123	2.0
8	바키눔미르틸루스엑스	95	1.6
9	아보카도소야불검화물의추출물	87	1.4
10	보트롭스자라라카뱀독	81	1.3
588			
총액		6,078	100

## 생약제제 성분별 생산액 추이



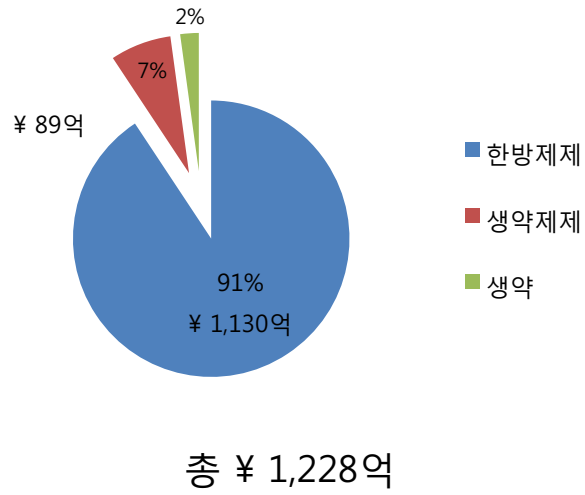
5

## '09 의약품 생산 현황

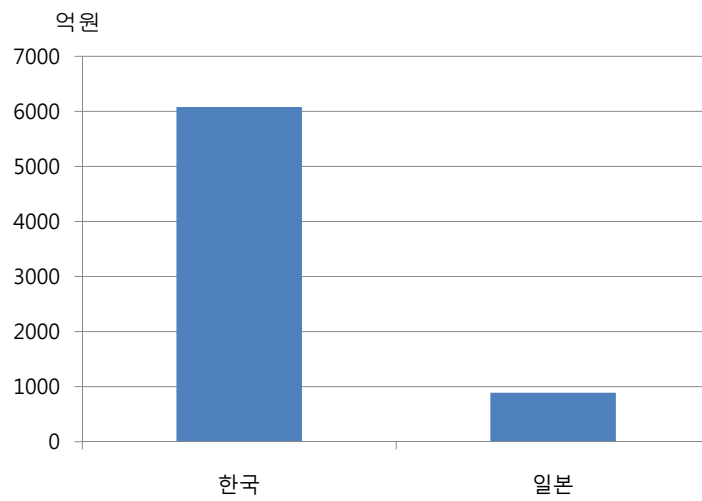


6

## 일본의 천연물의약품의 구성 비율

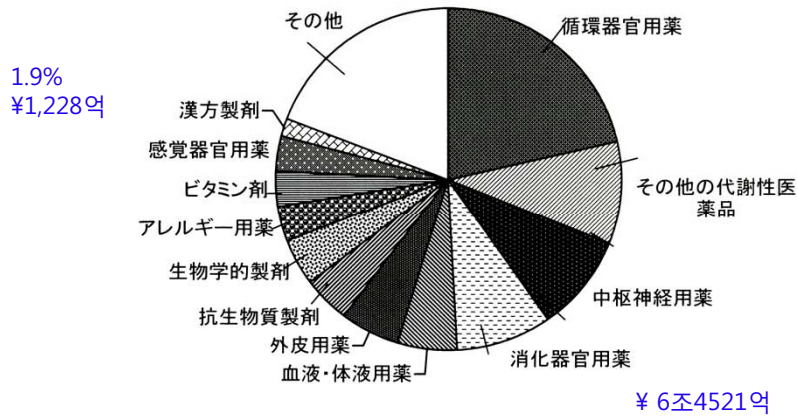


## '07 한·일의 생약제제 생산량 비교



## '07 일본 의약품 생산 현황

薬効分類別生産金額割合

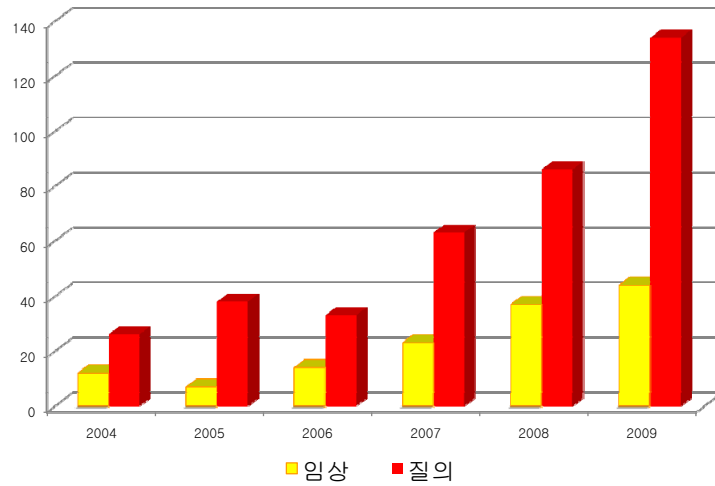


9

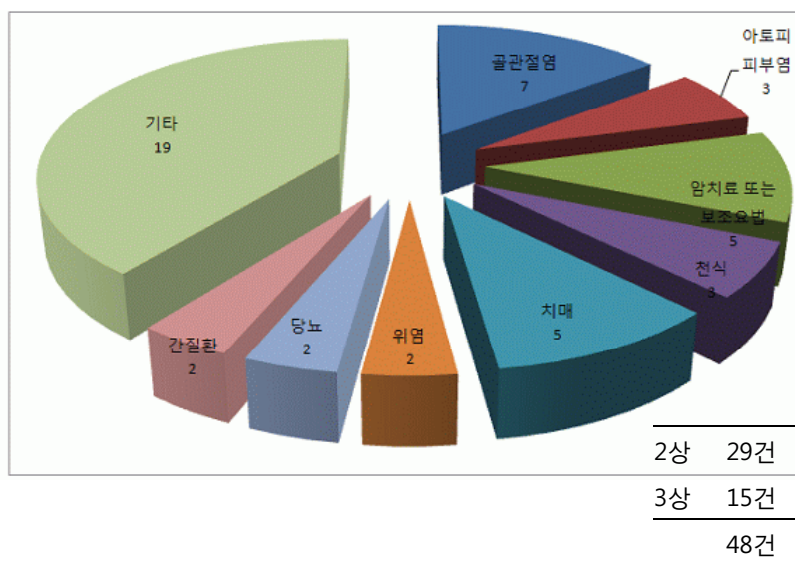
## '07 일본 천연물 의약품 생산 현황

구 분	생 산 액
<b>한방제제</b>	113,097
의료용 의약품	91,806
기타 의약품	21,291
일반용 의약품	20,024
배치용 가정약	1,267
<b>생약</b>	2,794
의료용 의약품	1,932
기타 의약품	862
일반용 의약품	825
배치용 가정약	37
<b>기타 생약 및 한방처방에 기반한 의약품</b>	6,918
의료용 의약품	840
기타 의약품	6,078
일반용 의약품	6,046
배치용 가정약	32
<b>전체 한방의약품</b>	<b>122,809</b>

## 천연물신약의 연도별 임상 승인 및 질의 현황



## 천연물신약임상승인현황 ('04-'10.3)



12

## 생약제제의 활성화

- 걸림돌
  - 스티렌, 조인수 후속타 부재
  - 허가규정의 국제적 조화 미흡
- 가능성
  - 스티렌, 조인수의 선전
  - 증가하는 임상승인건수 (총 48건)
  - 이미 형성된 생약제제 시장(6000억원)

13

## 생약제제의 활성화 방안

- 스티렌, 조인스 후속타 부재
  - 천연물신약 임상진입 용이화
- 허가규정의 국제적 조화 미흡
  - 품질 동등성 확보 지침 발간 및 적용

14

## 천연물신약 임상진입 용이화

- 이유
  - 임상적 사용경험 및 문헌근거
  - 안전성 이슈 제기율
    - ※ 화학의약품의 독성문제 탈락율 : 10-15%
- 고려 가능한 방안
  - 비임상자료 제출 범위 및 시기의 적정화
    - 사용경험, 문헌, 제조방법 등에 따라 자료범위 차등화
      - ※ 예 : 물추출물 독성자료 면제
  - 2상 승인 시 일부 자료제출 연기

15

## 생약제제의 활성화 방안

- 스티렌, 조인스 후속타 부재
  - 천연물신약 임상진입 용이화
- 허가규정의 국제적 조화 미흡
  - 품질 동등성 확보 지침 발간 및 적용

16

## 천약 품질동등성 확보 및 적용

- 이유
  - 천약의 국제 경쟁력 필요
- 방법
  - 품질동등성의 중요성 공동인식('09)
  - 품질동등성 지침 발간('10.11월)
  - 허가시 단계적 품질동등성 지침의 적용
- 목적
  - 천연물신약의 후발의약품 양산 방지
  - 국제 경쟁력 확보

17

## 한약제제의 활성화

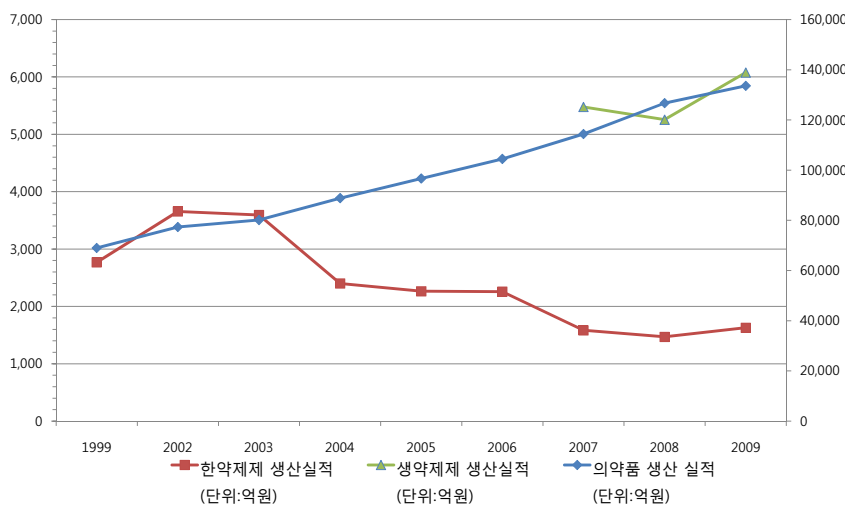
- 걸림돌
  - 시장의 영세성 및 위축
  - 제형의 단순성
  - 새로운 제형 개발의욕 상실
- 가능성
  - 한약문화권이라는 거대 시장 존재
  - 신제형개발 통한 시장 창출 가능성
  - 한약제제의 보험급여 가능성

18

## 천연물의약품 연도별 생산실적

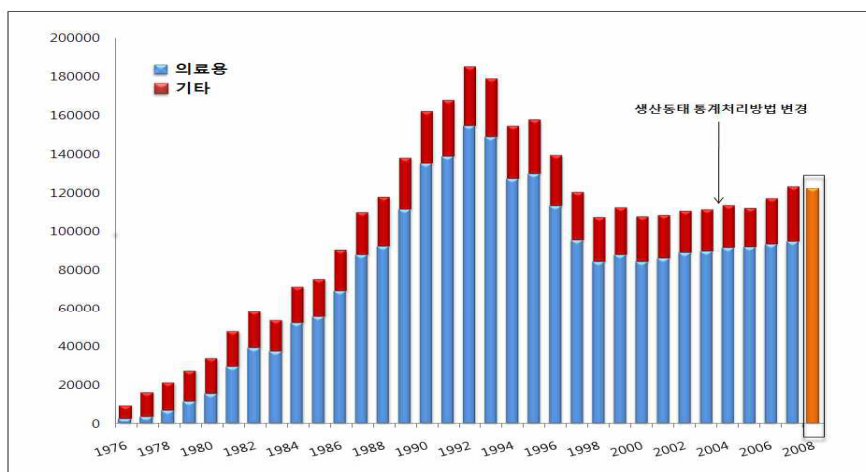
생산실적 비교

의약품  
(단위: 억원)

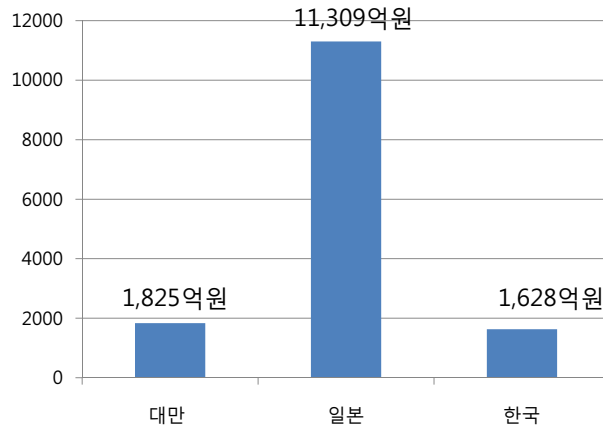


19

## 일본 천연물의약품 연도별 생산실적

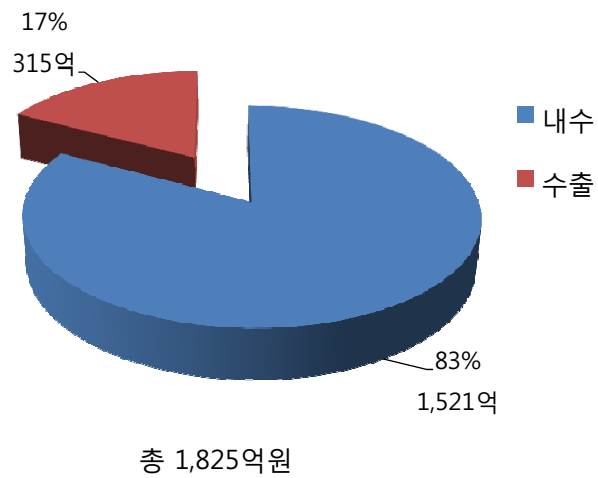


## '07 한/일/대만의 한약제제 생산량 비교

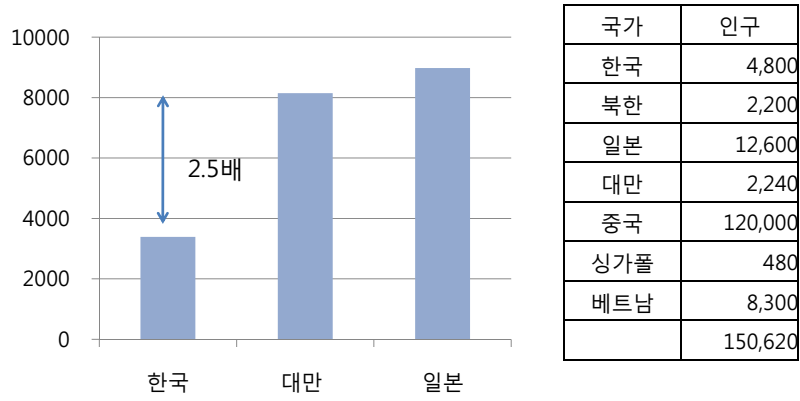


국가	인구
한국	4,800
북한	2,200
일본	12,600
대만	2,240

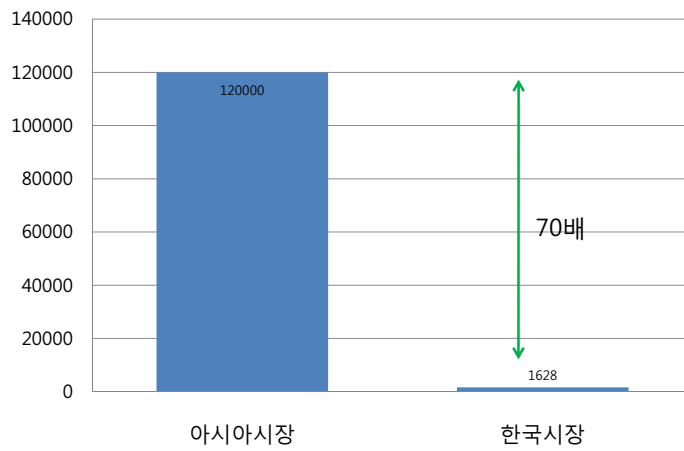
## 대만 한약제제 생산량



## 인구 1인당 한약제제 시장 비교



## 대만 1인당 한약제제 시장으로 본 향후 아시아 시장 예상



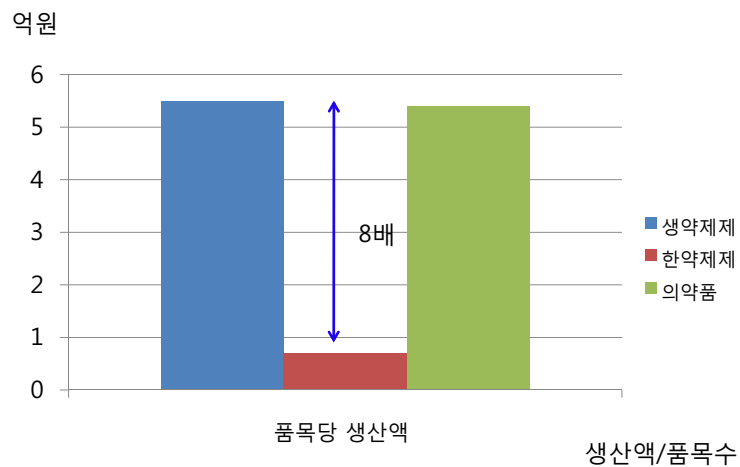
대만 1인당 한약제제 소비량 8000원 x 15조(아시아 인구) = 12조원

## 천연물의약품 생산 현황

	업체수	품목수	생산액	업체당 생산 품목 건수	품목당 생산액
생약제제	137	588	6,078억	4건	55,000만
한약제제	63	2,164	1,628억	34건	7,000만
케미칼	265	16,425	13조3,600억	61건	54,000만

25

## '09 의약품 품목당 생산액



26

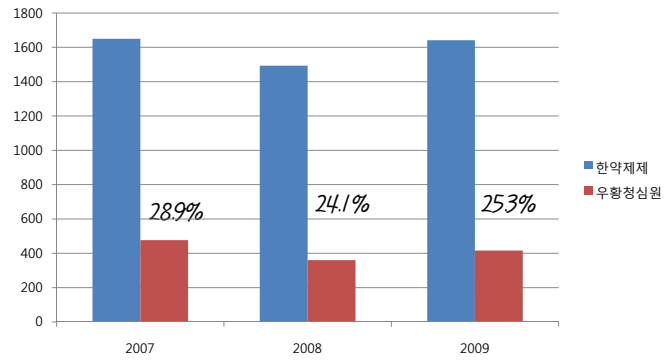
## '09 한약제제 품목별 생산량

	품목명	생산액(억원)	비율
1	쌍화탕	76	4.7
2	우황청심원현탁액	59	3.7
3	쌍화탕	54	3.3
4	우황청심원현탁액	43	2.7
5	갈근탕액	31	2.0
6	원방우황청심원현탁액	29	1.8
7	원방우황청심원액	25	1.5
8	원방우황청심원액	22	1.4
9	방풍통성산	20	1.3
10	원방우황청심원액	19	1.2
2164			
총액		1,628	100

## '09년 한약제제 처방별 생산량

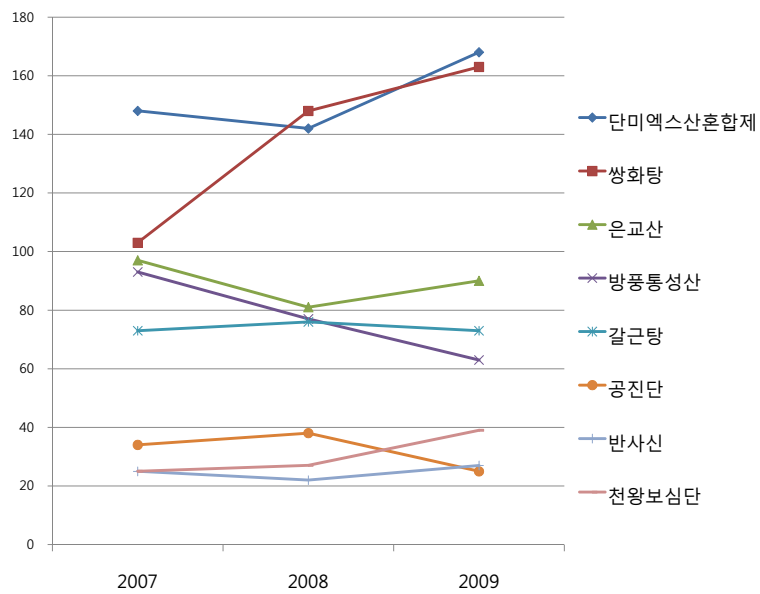
	처방명	생산금액(억원)	비율(%)
1	우황청심원	415	25.5
2	단미엑스산혼합제	168	10.3
3	쌍화탕	163	10.0
4	은교산	90	5.6
5	갈근탕	73	4.5
6	방풍통성산	63	3.9
7	천왕보심단	39	2.4
8	배농산급탕	29	1.8
9	반하사심탕	27	1.7
10	소청룡탕	26	1.6
11	기타	625	38.3

## '09 연도별 한약제제와 우청의 생산실적 비교



자료제공 : ㈜글로벌헬스케어

## '09 한약제제 처방별 생산액 추이



## '09 단미엑스산혼합제 생산량 순위

순위	처방명	생산액(억 원)
1	오적산	30
2	팔물탕	11
3	보중익기탕	11
4	소청룡탕	10
5	삼소음	10

## 한약제제의 활성화

- **걸림돌**
  - 시장의 영세성 및 위축
  - 제형의 단순성
  - 새로운 제형 개발의욕 상실
- **가능성**
  - 한약문화권이라는 거대 시장 존재
  - 신제형개발 통한 시장 창출 가능성
  - 한약제제의 보험급여 가능성

32

## 한약제제 활성화 방안

- 제형의 단순성
  - 제형 다양화를 위한 물꼬
- 새로운 제형 개발의욕 상실
  - 개발의욕 고취

33

## 한약제제 제형 다양화 물꼬

- 제형 변경 수요
  - 탕제 → 과립제(정제, 캡슐제)
  - 과립제 → 정제, 캡슐제
  - 환제 → 내용액제
  - 외용제 : 경피제, 에어로솔, 샴푸
- ※ 현황
  - 과립제(47%), 환·산제( 39%), 정제, 캡슐제(7%)

34

## 한약제제 제형 다양화 물꼬

- 고려할 수 있는 방법
  - 제형 변경 시 제출자료의 합리화
    - 환제에서 액제로 제형 변경시 생동 또는 비교임상 자료 면제 가능성 검토
  - 개량적 제조방법 인정
    - 추가공정 등

35

## 한약제제 활성화 방안

- 제형의 단순성
  - ➔ 제형 다양화를 위한 물꼬
- 새로운 제형 개발의욕 상실
  - ➔ 개발의욕 고취

36

## 개발의욕 고취

- 고려할 수 있는 방법
  - 신제형 한약제제 보호 방안 마련
  - 품질동등성 기준 도입 등

37

그 동안 추진 실적

### 생약 · 한약제제 품질동등성 '시동'

식약청, 생약 · 한약제제 동등성 확보 협의체 구성

임세호 기자 | woods3037@yakup.com 기사입력 2010-02-13 13:52

식약청은 생약 · 한약제제 품질을 국제적인 관리수준으로 향상시키기 위해 '생약 · 한약제제 동등성 확보 협의체'를 구성, 운영하고 올해 안에 생약 · 한약제제 동등성 가이드라인을 발간할 계획이라고 밝혔다.

생약 등을 이용한 의약품의 경우 화학의약품과는 달리 원료 재배지역, 채취시기 및 추출방법 등에 따라 품질이 달라질 수 있기 때문에 약용식물의 재배, 채취 및 추출 등 모든 공정의 표준화가 필요할 뿐 아니라 동등여부를 확인할 수 있는 첨단 분석방법이 요구된다.

식약청은 제약사 실무자로 구성된 '생약 · 한약제제 동등성 확보 협의체'를 통해 동등성 평가 방법의 수준 및 적용 대상 등에 대한 업계 현실을 반영한 동등성 확보방안을 모색할 계획이다.

또한 생약 · 한약제제 동등성에 관심 있는 이들에게는 메일링 서비스를 통해 회의 결과의 주요 사항을 지속적으로 알려주고 의견수렴을 할 계획이라고 밝혔다.

2010.2.13

이 기사 주소 <http://www.yakup.com/news/news.html?mode=view&id=127972>

### 천연물신약, 품질평가 선진화된다

식약청, '전성분 관리를 위한 가이드라인' 마련

임세호 기자 | woods3037@yakup.com 기사입력 2010-10-11 09:18

식약청은 천연물신약의 개발단계에서부터 약효와 관련된 품질의 동등성을 확보하고 보증하기 위해 전성분 관리를 위한 가이드라인(성분프로파일 설정 가이드라인)을 마련했다고 밝혔다.

천연물신약은 다양한 화합물로 구성돼 있기 때문에 약효의 변동을 피하기 위해서는 원료 채취부터 제조과정 단계까지 표준화를 통한 품질의 동등성 확보가 필요하다.

천연물신약의 성분프로파일에 대한 품질관리는 ▲임상적으로 입증된 약효를 품질적으로 보증할 수 있으며 ▲제조변호 간 품질균질성도 확보할 수 있는 방법이다.

이번 가이드라인에 담게 될 주요 내용으로는 ▲성분프로파일 설정대상과 범위 ▲성분프로파일 확보방법과 검증 ▲평가기준 등을 포함하고 있다.

식약청은 향후 허가된 생약 · 한약제제와 동일한 품목의 허가신청 시 서로 다른 제제 간에도 성분프로파일에 기초한 품질동등성의 평가방법도 마련 중에 있다고 밝혔다.

또한 '천연물신약의 성분프로파일 설정 가이드라인' 최종안은 내외부 폭넓은 의견수렴을 거쳐 10월말 발간할 계획이라고 덧붙였다.

한편 현재 2004년 이후 국내에서 천연물신약 허가를 위해 임상 시험 3상이 진행 중인 품목은 19건으로 향후 1~2년 내 허가신청 할 것으로 예상된다.

2010.10.11

### 신제형 한약제제 허가규정 재정비 착수

식약청, 개정안 마련위해 민관협의체 발족

임세호 기자 | woods3037@yakup.com 기사입력 2010-03-23 17:25

세계 천연물 의약품 시장 진출을 확대하기 위해 첨단 제제기술을 이용한 새로운 제형의 한약제제 개발을 활성화할 수 있도록 한약제제 허가규정이 재정비된다.

오랜 임상 경험을 통해 안전성과 유효성이 입증된 한약제제는 많은 개발비를 필요로 하는 합성 의약품에 비해 높은 경쟁력을 가지는 것으로 알려져 있다.

그동안 전통적인 제형의 틀을 벗어나 현대인의 생활습관과 복용문화에 부합하는 새로운 제형 발굴이 아쉬운 실정이었다.

식약청은 '신제형 한약제제 개발 촉진 협의체'를 구성해 첨단 제제공법 적용 가능 범위, 품질관리 향상 방안 등을 검토하고 허가규정 상 과도한 규제 및 개발 활성화 저해 요인을 개선해 신제형 한약제제의 개발을 촉진할 수 있는 합리적인 허가규정 개정(안)을 도출할 계획이라고 밝혔다.

이번 협의체는 관련 업계 및 제제공정 학계 전문가로 구성되며, 오는 3월 24일 식약청에서 1차 회의를 개최한다.

한편 식약청은 오는 6월 말까지 최종 개정(안)을 마련해 의약품등의 허가·신고·심사규정(식약청고시)을 개정 고시할 계획이다.

2010.3.23

### 천연물신약 임상시험계획서 보완내역 공개

제발 방지 차원...신청건수 절반이 보완

이학순 기자 (hooggasi2@dreamdrug.com) 2010-07-13 21:18:34

천연물신약 임상시험계획서에 대한 보완 요청이 거의 절반을 차지함에 따라 제발 방지 차원에서 보완 내역을 공개하기로 했다.

식약청은 2006년부터 최근 5년간 승인된 'WIN-34B정' 등 66건(변경포함)의 천연물신약 '임상시험계획승인신청서'를 심사하면서 보완 요구한 내용을 분석한 결과를 유형별로 정리해 제공한다고 13일 밝혔다.

66건의 천연물신약에 대해 보완 요구된 총 111가지 중에서 47건이 ▲임상시험 완료 후 효능효과를 평가 할 수 있는 통계분석 방법(피험자수 선정 등) ▲임상시험을 직접 수행하는 피험자에 관한 내용 등 임상시험계획서 전반에 걸친 내용 및 근거자료에 대한 것이었다.

또 ▲임상시험용 의약품의 품질 보증을 위한 기준 규격 근거자료 및 시험성적서 등 물리화학적 성질에 관한 자료(37건) ▲안전성 확보를 위해 동물을 이용한 독성시험자료와 효과를 입증할 수 있는 효력시험자료 등 비임상시험 성적에 관한 자료(27건) ▲임상시험성적에 관한 자료 등이 그 뒤를 이었다.

식약청은 천연물신약의 임상시험계획을 승인 요청할 때 상기 보완 내용을 참조해 작성한다면 승인 검토기간이 상당기간 단축할 수 있을 것으로 기대한다고 밝혔다.

2010.7.13

**산업** 한약제제 품목 허가·신고·심사 규정 해설서 발간

메디컬투데이 김록한(cihura@mdtoday.co.kr) 기자  
입력일 : 2010-03-03 16:12:11

[메디컬투데이 김록한 기자] 생약·한약제제 품목의 허가·신고·심사 규정을 사례를 들어 관련 법규를 자세히 설명해주는 해설서가 발간된다.

식품의약품안전청은 '의약품 등의 품목허가·신고·심사 규정' 중 생약(한약)제제 관련 해설서'를 발간한다고 3일 밝혔다.

이번 해설서는 '의약품 등의 품목허가·신고·심사규정' 중 생약(한약)제제 관련 조문을 뽑아내 44개 항목으로 나누고 각 항목 '해설', '관련 법규 및 가이드라인', '사례' 등의 순으로 설명하며 필요한 경우 참고문헌을 소개하고 있다.

'해설' 부분은 조문을 상세히 설명해주고 '관련 법규 및 가이드라인' 부분에서는 조문과 관련된 법규와 지금까지 발간된 가이드라인을 소개해 조문을 이해하는데 도움을 주며 '사례' 부분에서는 예를 들어 더욱 구체적으로 설명해주게 된다.

식약청은 그동안 제약업계 실무자의 의견을 수렴하여 의약품 등의 품목허가·신고·심사 규정'을 개정했지만 같은 규정을 두고 서로 다른 해석의 소지가 있어 이번 해설서를 발간했다고 설명했다.

메디컬투데이 김록한 기자(cihura@mdtoday.co.kr)

2010.7.13

**식약청, 알레르기비염 등 생약 효력시험 가이드라인 발간**

2010년 06월 10일 (목)

권선미 기자 | admin@hkn24.com

보건당국이 면역계 질환에 대한 '생약(한약)제제 효력시험 가이드라인'을 추가로 발간했다.

식품의약품안전청은 10일 알레르기비염, 아토피피부염, 전신홍반루푸스 등 3가지 면역계질환에 대한 '생약(한약)제제 효력시험 가이드라인'을 추가로 발간한다고 밝혔다.

현재 고혈압, 당뇨병, 류마티스 관절염 등 11종에 대한 질환별 효력시험 가이드라인이 마련돼 있다.

이번에 발간된 추가 가이드라인 3종은 이들 면역계질환에 대한 생약(한약)제제의 효력정도와 그 결과를 평가하는 시험방법을 담고 있으며, 실험동물에게 각 질환을 인위적으로 유발시킨 후 시험약인 생약(한약)제제를 투여해 어느 정도 효력이 있는지를 측정, 그 결과를 평가해 유효성 여부를 판단하게 된다.

식약청은 "천연물을 이용한 신약 개발 지원을 위해 가이드라인을 계속해서 발간해 왔다"며 "가이드라인 추가 발간으로 천연물 신약 개발의 활성화와 천연물 신약 허가를 위한 유효성 평가수준도 한 단계 높아질 것으로 기대한다"고 말했다.

한편 효력시험 가이드라인의 추가사항은 식약청 홈페이지(www.kfda.go.kr) > 자료실에서 직접 검색 및 다운받아 볼 수 있다. -헬스코리아뉴스-

2010.6.10

### 효자 노릇 특특히 할 한약산업

한약시장이 크게 위축되고 있다. 「동의보감」 등의 처방에 따라 한약재를 배합·제조한 의약품의 생산은 2002년부터 연평균 -14%의 역성장률 하고 있다. 2008년에는 1500억원대로 추계되었 다. 한의원에서 사용되는 한약재의 생산도 2008 년(1037억원)부터 감소세로 돌아섰다.



강신정 식품의약품안전청 생약제제과장

반면 한약재의 효능을 과학적으로 입증해 개발한 천연물 신약은 완전히 다르다. 약으로 알려진 '에 열'의 추출물을 위염치료제로 개발한 '스티렌'은 단일 품목으로 2008년 약 800억원의 매출을 올렸다. 흡상을 이용한 건강기능성 식품은 2007년 매출액이 3500억원에 달했다. 이처럼 한약 에 과학의 옷을 입히면 얼마든지 새로운 시장이 창출될 수 있다.

중국·일본·대만에선 「동의보감」의 처방대로 제조한 의약품이 과잉제나 역제로 판매되고 있 다. 일본에선 생약탕 등 210개 처방의 의약품이 생산돼 우리나라의 7배 가까운 약 1조원의 시 장을 형성하고 있다. 일본 제약사들의 제품은 국산보다 3~5배 비싸게 팔린다. 자유무역협정 (FTA)이 체결되면 이 시장을 놓고 한·중·일의 피할 수 없는 한판 승부가 예고된다.

이제부터는 한약재제의 제형(의약품의 용도에 맞게 적절한 형태로 만든 것) 개발에 대한 연구 지원이 필요하다. 식품의약품안전청은 이미 의약품 허가심사규정을 정비하고 있다. 무엇보다 개발 의욕이 꺾이지 않도록 최초로 허가된 신제형의 경우 일정 기간 복제품의 허가를 까다롭게 하는 규정을 신중히 고려하고 있다. 한때 유행청심환을 마시는 액으로 개발해 한약재제의 획기 적인 발전을 가져오는 듯했지만 후발 주자의 무차별적 복제품 출시로 지금은 새로운 제형 개발 을 꺼리고 있기 때문이다.

앞으로 우리 제약산업은 FTA와 특허분쟁 등으로 더욱 어려워질 전망이다. 그러나 한약재제는 오히려 신성장 동력이 될 수 있다. 「동의보감」에는 약 4600개의 처방이 수록돼 있어 이를 의 약품으로 개발할 수 있다. 또 지금까지 복음해 온 방약을 현대와 맥동이 간편한 제형으로 개발 한다면 중국·일본 등에도 진출할 수 있다. 우리 조상의 유산을 이용하기에 개발비가 덜 들고, 특허분쟁의 소지가 없다. 그래서 한약재제 산업의 성장 가능성은 높을 수밖에 없다.

강신정 식품의약품안전청 생약제제과장

2010.8.19



제언

## 우리나라 한약산업의 미래와 전망

한약산업이란 약용식물을 재배하고, 약용식물로부터 한약재의 제조 및 유통 그리고 이를 이용하여 제조하는 천연물의약품, 건강기능성식품, 화장품 등의 관련 산업을 통칭한다.

우리나라의 한약 산업의 규모는 한약재의 재배 및 유통(1조 2500억원), 한약재를 이용한 의약품(3000억원), 건강기능성식품(3200억원), 화장품(5400억원)으로 추정되고 있다.<sup>1)</sup>

한약산업은 영역이 넓고 다양한 분야이지만 단일 화장품의 시장 규모(2009년 7조원)에 비교해보면 아직 성장기를 거치지 못한 걸음마 단계라고 볼 수 있다.

이 중 천연물의약품 시장은 한약제제와 생약제제로 대별된다. 한약제제는 동의보감 등의 처방에 따라 한약재를 배합 제조한 의약품(우황청심환, 생화탕 등)으로 2002년부터 14.3%로 역성장하여 2008년 생산실적이 1,500억원에 불과하였다.



강신정 식품의약품안전청 생약제제과장

지금도 새로운 제형 개발을 꺼리고 있어 한약제제 산업 발전의 걸림돌이 되고 있기 때문이다.

그뿐만이 아니라 천연물신약 개발이 더욱 활성화될 수 있도록 역시 의약품심사규정의 정비를 고려하고 있다.

우리 조상이 사용해 오던 한약을 가지고 천연물 신약을 개발할 때 이미 안전성에 대하여 검증된 것으로 간주하여 비임상시험자료가 완전히 구비되지 않더라도 임상시험의 진입을 어느 정도 용이하게 할 수는 없을까 하는 물음에 답을 구해 보려고 노력하고 있다.

또한 천연물의약품에 대한 소비자의 신뢰를 끌어올리기 위하여 제조번호별로 품질이 동등함을 입증할 수 있는 방법을 찾고 있다. 지금까지 시도되지 않았던 천연물의약품의 패턴분석을 통한 품질동등성을 입증하는 방법을 연구하고 있다. 올해 안으로 "천연물의약품 품질 동등성 확보 가이드라인"을 배포할

2010.9.10

## 결론

- 천연물의약품 강국 Korea 가능하다.
  - 글로벌 선도 천연물 소재 신약 개발 지원
  - 지경부 3년간 약 300억원 지원 <http://itech.keit.re.kr>
  - 생약제제 시장의 모멘텀
  - 임상시험 건수 증가
  - 거대한 한약제제 시장 존재

47

## 참고사항

---

- *Herbal Medicine Division*  
(생약제제과 02-380-1736)
- *Center for Drug Development Assistance*  
(제약품화지원센터 02-380-1322)  
<http://helpdrug.kfda.go.kr>

감사합니다.



*Shin Jung Kang* [drug@korea.kr](mailto:drug@korea.kr)



안심주고 기쁨주는 식의약품 종합정보서비스



[www.kifda.go.kr](http://www.kifda.go.kr)

이 책자의 본문은 친환경 용지를 사용하였습니다.