

EUROPEAN COMMISSION

ENTERPRISE AND INDUSTRY DIRECTORATE-GENERAL

2008년 9월 1일, 브뤼셀

EudraLex

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

Volume 4

EU Guidelines to

Good Manufacturing Practice

Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Annex 7

Manufacture of Herbal Medicinal Products

문서 변경 내역	
생약 의약품 제조의 출발 물질로 사용되는 활성 성분에 적용하는 GMP 규정 명기(파트 II), 이외에도 전통 생약 의약품에 관한 디렉티브 2004/24/EC와 관련하여 일부 사항을 변경하였음. GMDP 심사자 실무 그룹(과거 Ad Hoc GMP Inspection Services Working Group)과 HMPC(Committee of Herbal Medicinal Products)의 공동 작업	2005년 5월 ~ 2006년 3월
공개 협의	2006년 5월 ~ 7월
시행 일자	2009년 9월 1일

원칙(Principle)

Because of their often complex and variable nature, control of starting materials, storage and processing assume particular importance in the manufacture of herbal medicinal products.

특성이 복잡하고 다양하므로 생약 의약품 제조에서 출발 물질 관리와 보관, 공정은 특히 중요하다.

The "starting material" in the manufacture of a herbal medicinal product¹ can be a medicinal plant, a herbal substance² or a herbal preparation¹. The herbal substance shall be of suitable quality and supporting data should be provided to the manufacturer of the herbal preparation/herbal medicinal product. Ensuring consistent quality of the herbal substance may require more detailed information on its agricultural production. The selection of seeds, cultivation and harvesting conditions represent important aspects of the quality of the herbal substance and can influence the consistency of the finished product. Recommendations on an appropriate quality assurance system for good agricultural and collection practice are provided in the HMPC guidance document: "Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin".

약용 식물, 생약 성분 또는 생약 조제물이 생약 의약품 제조를 위한 "출발 물질"이 될 수 있다. 생약 성분은 품질이 적합해야 하며, 생약 조제물/생약 의약품 제조업체에게 근거 데이터를 제공해야 한다. 생약 성분의 품질 일관성을 보장하려면, 생약 성분의 농업 생산에 관한 자세한 정보가 필요할 수 있다. 종자의 선정, 재배, 수확 조건 등이 생약 성분의 품질과 관련된 중요한 부분이며, 최종 제품의 일관성에 영향을 줄 수 있다. 우수 농업 및 수확 기준에 따른 적절한 품질 보증 시스템에 관한 권고 사항이 HMPC의 "생약 출발

¹ Throughout the annex and unless otherwise specified, the term "herbal medicinal product/ preparation" includes "traditional herbal medicinal product/ preparation".

달리 정하지 않으면 이 부록에서 "생약 의약품/조제물"은 "전통 생약 의약품/조제물"을 포함한다.

² The terms herbal substance and herbal preparation as defined in Directive 2004/24/EC are considered to be equivalent to the Ph. Eur. terms herbal drug and herbal drug preparation respectively.

디렉티브 2004/24/EC의 생약 성분과 생약 조제물은 유럽약전의 생약 의약품과 생약 의약 조제물과 같은 것으로 간주한다.

물질의 GACP 가이드라인"에 제시되어 있다.

This Annex applies to all herbal starting materials: medicinal plants, herbal substances or herbal preparations.

이 부록은 모든 생약 출발 물질(약용 식물, 생약 성분, 생약 조제물)에 적용한다.

생약 의약품 제조에 적용되는 규정(Table illustrating the application of Good Practices to the manufacture of herbal medicinal products)³.

Activity	GACP(Good Agricultural and Collection Practice) ⁴	GMP 가이드의 파트 II (Part II of the GMP Guide) [†]	GMP 가이드의 파트 I (Part I of the GMP Guide) [†]
Cultivation, collection and harvesting of plants, algae, fungi and lichens, and collection of exudates 식물, 조류, 진균 및 지의류의 재배, 채취, 수확, 삼출액 채취			
Cutting, and drying of plants, algae, fungi, lichens and exudates* 절단, 그리고 식물, 조류, 진균, 지의류, 삼출액 건조			
Expression from plants and distillation** 식물 착유와 증류			
Comminution, processing of exudates, extraction from plants, fractionation, purification, concentration or fermentation of herbal substances 분쇄, 삼출액 가공, 식물 추출, 분획, 정제, 농축 또는 생약 성분 발효			

³ This table expands in detail the herbal section of Table 1 in part II of the GMP Guide.

이 표는 GMP 가이드 파트 II의 표 1 가운데 생약 부분을 자세히 한 것이다.

⁴ as published by the European Medicines Agency EMEA
EMA 발행 문서

Further processing into a dosage form including packaging as a medicinal product 의약품 포장을 포함해 제제화를 위한 추가 공정			
---	--	--	--

† 주(Explanatory Note).

The GMP classification of the herbal material is dependent upon the use made of it by the manufacturing authorisation holder. The material may be classified as an active substance, an intermediate or a finished product. It is the responsibility of the manufacturer of the medicinal product to ensure that the appropriate GMP classification is applied.

생약 물질의 GMP 분류는 제조 허가 보유자가 생약 물질을 사용하는 방식에 따라 달라진다. 활성 성분으로 분류될 수도 있고, 아니면 중간 제품이나 최종 제품이 되기도 한다. GMP 분류를 적절하게 정할 책임이 의약품 제조업체에게 있다.

* Manufacturers should ensure that these steps are carried out in accordance with the marketing authorisation/registration. For those initial steps that take place in the field, as justified in the marketing authorisation/registration, the standards of Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin (GACP) is applicable. GMP is applicable to further cutting and drying steps.

제조업체는 판매 허가/등록 문서에 따라 이 단계가 수행되도록 해야 한다. 판매 허가/등록 문서에서 타당성을 증명하고 야외에서 수행되는 초기 공정 단계인 경우, 생약 유래 출발 물질에 관한 GACP 기준을 적용한다. 추가 절단과 건조 단계에 GMP를 적용할 수 있다.

** Regarding the expression from plants and distillation, if it is necessary for these activities to be an integral part of harvesting to maintain the quality of the product within the approved specifications, it is acceptable that they are performed in the field, provided that the cultivation is in compliance with GACP. These circumstances should be regarded as exceptional and justified in the relevant marketing authorisation/ registration documentation. For activities carried out in the field, appropriate documentation, control, and validation according to the GMP principles should be assured. Regulatory authorities may carry out GMP inspections of these activities in order to assess compliance.

식물 착유 및 증류와 관련하여, 제품 품질을 지정 규격 이내로 유지하기 위하여 이들 업무를 수확의 통합적 일부로 수행할 필요가 있다면, 야외에서 이 업무를 하는 방법도

인정할 수 있다. 다만 재배는 GACP에 부합해야 한다. 이런 상황은 예외적인 것으로 간주하며, 해당 판매 허가/등록 문서에서 타당성을 제시한다. 야외에서 수행하는 업무인 경우, GMP 원칙에 따라 적절하게 문서화, 관리, 밸리데이션을 실시한다. 규제 기관이 이 업무를 대상으로 GMP 실사를 실시하고 규정 준수 여부를 평가할 수 있다.

시설 및 설비(Premises & Equipment)

보관 지역(Storage areas)

- Herbal substances should be stored in separate areas. The storage area should be equipped in such a way as to give protection against the entry of insects or other animals, especially rodents. Effective measures should be taken to prevent the spread of any such animals and micro-organisms brought in with the herbal substance, to prevent fermentation or mould growth and to prevent cross-contamination. Different enclosed areas should be used to quarantine incoming herbal substances and for the approved herbal substances.

생약 성분을 별도 지역에 보관해야 한다. 보관 지역은 곤충이나 기타 동물, 특히 설치류 유입을 방지할 수 있는 장치를 구비해야 한다. 생약 성분과 함께 반입되는 동물과 미생물의 확산, 발효나 곰팡이 증식, 교차 오염을 방지하기 위한 효과적인 대책을 갖춰야 한다. 입고 생약 성분의 격리 보관과 승인된 생약 성분의 보관에 서로 다른 막힌 지역을 사용한다.

- The storage area should be well aerated and the containers should be located in such a way so as to allow free circulation of air.

보관 지역은 환기가 잘 되어야 하고, 컨테이너는 공기 순환이 자유롭게 이루어질 수 있도록 위치해야 한다.

- Special attention should be paid to the cleanliness and maintenance of the storage areas particularly when dust is generated.

특히 먼지가 발생하는 경우, 보관 지역의 청결과 유지 관리에 특별한 주의를 기울여야 한다.

- Storage of herbal substances and herbal preparations may require special conditions of humidity, temperature or light protection; these conditions should be provided and monitored.

생약 성분과 생약 조제물의 보관을 위하여 습도, 온도, 차광 등 특별 조건이 필요할 수 있다. 이런 조건을 확보하고 모니터링한다.

생산 지역(Production area)

- Specific provisions should be made during sampling, weighing, mixing and processing operations of herbal substances and herbal preparations whenever dust is generated, to facilitate cleaning and to avoid cross-contamination, as for example, dust extraction, dedicated premises, etc.
먼지가 발생하는 경우에는 생약 성분과 생약 조제물의 검체 채취, 칭량, 혼합, 가공 작업 중에, 예를 들어 먼지 배출, 전용 시설 구비 등 교차 오염을 방지하고 용이하게 세척할 수 있는 대책을 구비해야 한다.

설비(Equipment)

- The equipment, filtering materials etc. used in the manufacturing process must be compatible with the extraction solvent, in order to prevent any release or undesirable absorption of substance that could affect the product.
제품에 영향을 줄 가능성이 있는 성분의 방출이나 바람직하지 않은 흡수를 방지하기 위하여, 제조 공정에 사용하는 설비, 여과 물품 등은 추출 용매와 조화되는 것이어야 한다.

문서(Documentation)

출발 물질 규격(Specifications for starting materials)

- Herbal medicinal product manufacturers must ensure that they use only herbal starting materials manufactured in accordance with GMP and the Marketing Authorisation dossier. Comprehensive documentation on audits of the herbal starting material suppliers carried out by, or on behalf of the herbal medicinal product manufacturer should be made available. Audit trails for the active substance are fundamental to the quality of the starting material. The manufacturer should ensure that the suppliers of the herbal substance/preparation are in compliance with Good Agricultural and Collection Practice.
생약 의약품 제조업체는 GMP와 판매 허가 문서에 따라 제조된 생약 출발 물질만

사용해야 한다. 생약 의약품 제조업체가 직접 하거나 생약 의약품 제조업체를 대신하여 실시한 생약 출발 물질 공급업체 감사에 대한 포괄적인 문서가 있어야 한다. 활성 성분의 감사 추적은 출발 물질 품질에 필수적이다. 제조업체는 생약 성분/조제물 공급업체가 GACP를 준수하는지 확인해야 한다.

8. To fulfil the specification requirements described in the basic requirements of the Guide (chapter 4), documentation for herbal substances/preparations should include:

GMP 가이드(4장)에 기술된 규격 관련 기준을 충족하기 위해서는, 생약 성분/조제물의 문서에 다음 항목이 포함되어야 한다.

- the binomial scientific name of plant (genus, species, subspecies/variety and author (e.g. Linnaeus); other relevant information such as the cultivar name and the chemotype should also be provided, as appropriate;
식물의 학명(속, 종, 아종/변종, 분류자(예, Linnaeus)); 품종 명칭과 화학형 같은 기타 관련 정보도 적절한 경우에 제공한다.
- details of the source of the plant (country or region of origin, and where applicable, cultivation, time of harvesting, collection procedures, possible pesticides used, possible radioactive contamination etc.);
식물의 출처에 대한 세부 정보(원산 지역이나 국가, 해당되는 경우에는 재배, 수확 시기, 채취 절차, 사용한 살충제, 방사선 오염 등)
- which part(s) of the plant is/are used;
식물 가운데 사용 부위
- when a dried plant is used, the drying system should be specified;
건조 식물을 사용하는 경우, 건조 시스템을 규정한다.
- a description of the herbal substance and its macro and microscopic examination;
약용 성분에 대한 설명과 약용 성분의 육안 검사/현미경 검사
- suitable identification tests including, where appropriate, identification tests for constituents with known therapeutic activity, or markers.

Specific distinctive tests are required where an herbal substance is liable to be adulterated/ substituted. A reference authentic specimen should be available for identification purposes;

적합한 확인 시험. 기지의 치료 활성 성분이나 마커 확인 시험 포함(적절한 경우). 생약 성분이 품질 저하/치환되기 쉽다면, 특이적이고 특징적인 시험이 필요하다. 확인을 위해서는 참조 건본이 있어야 한다.

- the water content for herbal substances, determined in accordance with the European Pharmacopoeia;
생약 성분의 수분 함량. 유럽약전 시험법에 따라 분석.
- assay of constituents of known therapeutic activity or, where appropriate, of markers; the methods suitable to determine possible pesticide contamination and limits accepted, in accordance with European Pharmacopoeia methods or, in absence thereof, with an appropriate validated method, unless otherwise justified;
기지의 치료 활성 성분 또는 적절한 경우에는 마커의 분석. 살충제 오염 분석 방법과 허용 기준. 유럽약전 방법 또는 유럽약전 방법이 없는 경우에는 달리 타당성을 증명할 수 없는 한 밸리데이션된 적절한 방법 적용.
- tests to determine fungal and/or microbial contamination, including aflatoxins, other mycotoxins, pest-infestations and limits accepted, as appropriate;
아플라톡신, 기타 마이코톡신, 병충해를 포함하여 진균 및/또는 미생물 오염 시험과 허용 기준(적절한 경우)
- tests for toxic metals and for likely contaminants and adulterants, as appropriate;
독성 금속과 예상 오염물과 불순물 시험(적절한 경우)
- tests for foreign materials, as appropriate;
이물질 시험(적절한 경우)
- any other additional test according to the European Pharmacopoeia general monograph on herbal substances or to the specific monograph of the herbal substance, as appropriate.

유럽 약전의 생약 성분 총칙이나 생약 성분 모노그래프에 따른 기타 추가 시험(적절한 경우)

Any treatment used to reduce fungal/microbial contamination or other infestation should be documented. Specifications and procedures should be available and should include details of process, tests and limits for residues. 진균/미생물 오염 또는 기타 감염 감소를 위한 모든 처리 작업을 문서화한다. 규격 문서와 절차 문서가 있어야 하며, 이때 공정, 시험, 잔류물 기준 등에 대한 세부 사항이 포함되어야 한다.

공정 지시 문서(Processing instructions)

9. The processing instructions should describe the different operations carried out upon the herbal substance such as cleaning, drying, crushing and sifting, and include drying time and temperatures, and methods used to control cut size or particle size.

공정 지시 문서에는 세척, 건조, 파쇄, 체로 거르기 등 생약 성분에 대해 실시하는 각종 작업이 기술되어야 하며, 건조 시간과 온도, 절편 크기나 입자 크기 관리 방법 등이 포함되어야 한다.

10. In particular, there should be written instructions and records, which ensure that each container of herbal substance is carefully examined to detect any adulteration/substitution or presence of foreign matter, such as metal or glass pieces, animal parts or excrement, stones, sand, etc., or rot and signs of decay.

품질 저하/치환 또는 특히 금속이나 유리 조각, 동물의 일부나 배설물, 돌, 모래 등과 같은 이물질의 존재, 또는 썩은 상태와 부패의 징후가 있는지 파악하기 위하여 생약 성분 각 컨테이너를 세밀하게 검사하도록 규정한 지시 문서와 기록서가 있어야 한다.

11. The processing instructions should also describe security sieving or other methods of removing foreign materials and appropriate procedures for cleaning/selection of plant material before the storage of the approved herbal substance or before the start of manufacturing.

또한 안전한 체 처리 방법 또는 이물질을 제거하는 기타 방법, 그리고 제조를 시작하기 전에 또는 승인 받은 생약 성분을 보관하기 전에 식물 물질의

세척/선별을 위한 절차를 공정 지시 문서에 기술한다.

12. For the production of an herbal preparation, instructions should include details of solvent, time and temperature of extraction, details of any concentration stages and methods used.

생약 조제물의 생산을 위한 지시 문서에 용매, 추출 시간과 온도, 농축 단계와 방법 등을 자세히 기술한다.

품질 관리(Quality control)

검체 채취(Sampling)

13. Due to the fact that medicinal plant/herbal substances are heterogeneous in nature, their sampling should be carried out with special care by personnel with particular expertise. Each batch should be identified by its own documentation.

약용 식물/생약 성분은 이질적이므로, 특별한 전문성을 갖춘 작업자가 특히 주의하여 검체를 채취해야 한다. 배치별로 문서를 구비해 각 배치를 확인할 수 있어야 한다.

14. A reference sample of the plant material is necessary, especially in those cases where the herbal substance is not described in the European Pharmacopoeia or in another Pharmacopoeia of a Member State. Samples of unmilled plant material are required if powders are used.

식물 물질의 참조 검체가 필요하다. 해당 생약 성분이 유럽약전이나 다른 회원국 약전에 수재되어 있지 않은 경우에는 특히 그렇다. 분말을 사용한다면 밀링 처리를 하지 않은 식물 물질의 검체가 필요하다.

15. Quality Control personnel should have particular expertise and experience in herbal substances, herbal preparations and/or herbal medicinal products in order to be able to carry out identification tests and recognise adulteration, the presence of fungal growth, infestations, non-uniformity within a delivery of crude material, etc.

품질 관리 작업자는 생약 성분, 생약 조제물 및/또는 생약 의약품 분야의 특별한 전문성과 경험을 갖추어, 미가공 입고 물질 등에 대하여 확인 시험을 실시하고 품질 저하, 진균 증식, 병충해, 비균일성을 파악할 수 있어야 한다.

16. The identity and quality of herbal substances, herbal preparations and of herbal medicinal products should be determined in accordance with the relevant current European guidance on quality and specifications of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products and, where relevant, to the specific Ph. Eur. Monographs.

생약 의약품 및 전통 생약 의약품의 품질과 규격에 관한 현행 유럽 가이드라인, 그리고 관련성이 있는 경우에는 유럽약전 모노그래프에 따라, 생약 성분, 생약 조제물, 생약 의약품의 확인 시험과 품질 시험을 실시한다.

gmpeye