행정간행물 등록번호
안내서-0769-07

국민 안심이 기준입니다
YOUR SAFETY IS OUR STANDARD

건강기능식품 **기능성 원료 인정**을 위한

제출자료 작성 가이드

민원인 안내서

2024. 11.

식품의약품안전처
식품의약품안전평가원

식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 [별지 제1호 서식]

지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

명칭	건강기능식품 기능성원료 인정을 위한 제출자료 작성 가이드(민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	□ 이미 등록된 지침서 · 안내서 중 동일 · 유사한 내용의 지침서 · 안내서가 있습니까?	□ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서 · 안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서 · 안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	□ 법령(법 · 시행령 · 시행규칙) 또는 행정규칙(고시 · 훈령 · 예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시 · 명령에 해당하는 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	□ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서 · 안내서 등록대상이 아닙니다. 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
지침서 · 안내서 구분	□ 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	□ 예(☞지침서) ■ 아니오
	□ 대내외적으로 법령 또는 고시 · 훈령 · 예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	■ 예(☞안내서) □ 아니오
기타 확인사항	□ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설 · 강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	□ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2024 년 11 월 22 일

담당자(연구관, 주무관) 김용무, 성예지

확 인(부서장) 이 순 호

식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 [별지 제3호서식]

이 안내서는 「건강기능식품 기능성원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시 제2021-66호)에 따라 기능성원료 인정 신청 시 요구되는 제출자료의 요건, 범위, 내용 등을 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2024년 11월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것 (식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 식품위해평가부 영양기능연구과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-4402, 4404, 4409, 4413, 4416, 4418, 4419, 4422, 4428, 4431
팩스번호: 043-719-4420

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	-	2014.03.07.	제정
2	안내서-0769-01	2017.06.30.	개정
3	안내서-0769-02	2019.01.09.	개정
4	안내서-0769-03	2019.11.29.	개정
5	안내서-0769-04	2021.07.07.	개정
6	안내서-0769-05	2022.07.18.	개정
7	안내서-0769-06	2023.05.22.	개정
8	안내서-0769-07	2024.11.22.	개정

목 차

Ⅰ. 인정 신청 개요 ····· 1

Ⅱ. 기능성원료 인정 신청을 위한 제출자료 ····· 13

[제출자료의 총괄 요약본] ····· 15

1. 기원, 개발경위, 국내·외 인정 및 사용현황 등에 관한 자료 ····· 29

2. 제조방법 및 그에 관한 자료 ····· 30

3. 원료의 특성에 관한 자료 ····· 36

4. 기능성분(또는 지표성분) 규격 및 시험방법에 관한 자료 ····· 44

5. 유해물질에 대한 규격 및 시험방법에 관한 자료 ····· 56

6. 안전성에 관한 자료 ····· 64

7. 기능성에 관한 자료 ····· 94

8. 섭취량, 섭취방법, 섭취 시 주의사항 및 그 설정에 관한 자료 ·· 111

Ⅲ. 기능성원료 인정사항의 변경신청을 위한 제출자료 ····· 120

[참 고]

건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정 ····· 131

의약품등의 독성시험기준 ····· 173

Ⅰ 인정 신청 개요

기능성 원료 신청 자격

「건강기능식품에 관한 법률」 제15조제2항에 따라 고시되지 아니한 건강기능식품의 원료 또는 성분을 기능성 원료로 인정받고자 신청할 수 있는 자는 다음과 같습니다.

「건강기능식품에 관한 법률」 제15조(원료 등의 인정) ② 식품의약품안전처장은 제1항에 따라 고시되지 아니한 건강기능식품의 원료 또는 성분에 대해서는 **제5조제1항에 따른 영업자**, **「수입식품안전관리 특별법」 제15조제1항에 따라 등록한 수입식품등 수입·판매업자** 또는 **총리령으로 정하는 자**로부터 그 원료 또는 성분의 안전성 및 기능성 등에 관한 자료를 제출받아 검토한 후 건강기능식품에 사용할 수 있는 원료 또는 성분으로 인정할 수 있다. 다만, 질병의 치료·예방 효과 또는 그 밖에 총리령으로 정하는 기능이 있는 성분은 인정하여서는 아니 된다.

건강기능식품에 관한 법률 제5조 1항에 따른 영업자 ※ 건강기능식품에 관한 법률 시행령 제2조(영업의 종류)

1. 건강기능식품제조업
   가. 건강기능식품전문제조업
   나. 건강기능식품벤처제조업

수입식품안전관리 특별법 제15조 1항에 따른 영업자 ※ 수입식품안전관리 특별법 제15조(영업의 등록 등)

1. 수입식품등 수입・판매업

총리령으로 정하는 자 ※ 건강기능식품에 관한 법률 시행규칙 제20조의2(기준·규격·원료 또는 성분의 인정)

1. 「고등교육법」 제2조에 따른 학교
2. 건강기능식품을 연구·개발하는 업무와 관련된 「민법」 또는 다른 법률에 따라 설립된 비영리법인
3. 건강기능식품 또는 식품 관련 연구·검사 기관
4. 「정부출연연구기관 등의 설립·운영 및 육성에 관한 법률」 제8조에 따른 정부출연연구기관
5. 「과학기술분야 정부출연연구기관 등의 설립·운영 및 육성에 관한 법률」 제8조에 따른 연구기관
6. 「정부조직법」 제2조에 따른 중앙행정기관
7. 「지방자치법」 제2조제1항에 따른 지방자치단체
8. 「공공기관의 운영에 관한 법률」 제4조에 따라 지정된 공공기관

심사대상 및 제출자료의 범위

「건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정(식약처고시 제2021-66호, 2021.7.29.)」 제3조 및 제12조에 따라 심사대상 및 제출 자료는 다음과 같습니다.

제3조(심사대상) ① 법 제15조제2항에 따른 기능성원료 인정을 위한 심사대상은 다음 각 호와 같다.

1. 「건강기능식품의 기준 및 규격」에 고시되지 아니한 원료
2. 「건강기능식품의 기준 및 규격」에 고시된 기능성원료에 대한 기능성 내용의 추가, 섭취량 또는 제조기준의 변경
3. 제9조제1항에 따라 인정된 기능성원료에 대한 기능성 내용의 추가, 섭취량, 제조방법 및 규격의 변경 등 안전성 및 기능성에 영향을 미치는 사항의 변경 또는 추가

제12조(제출자료의 범위) ① 기능성원료로 인정받기 위한 제출자료는 다음 각 호와 같다.

1. 제출자료 전체의 총괄 요약본
2. 기원, 개발경위, 국내·외 인정 및 사용현황 등에 관한 자료
3. 제조방법에 관한 자료
4. 원료의 특성에 관한 자료
5. 기능성분(또는 지표성분)에 대한 규격 및 시험방법에 관한 자료 및 시험성적서
6. 유해물질에 대한 규격 및 시험방법에 관한 자료
7. 안전성에 관한 자료
8. 기능성 내용에 관한 자료
9. 섭취량, 섭취 시 주의사항 및 그 설정에 관한 자료

② 제1항에도 불구하고 인정신청을 한 원료가 제3조제1항제2호 또는 제3호에 해당하는 경우에는 추가 또는 변경되는 자료만 제출할 수 있다.

인정 기준

「건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정(식약처고시 제2021-66호, 2021.7.29.)」 제4조제1호 및 제2호에 따라 인정기준은 다음과 같습니다.

제4조(인정기준) 제3조제1항 및 제2항에 따른 심사대상의 기능성원료 및 건강기능식품에 대한 인정기준은 다음 각 호와 같다.

1. **법에 적합**하여야 한다.
2. **안전성과 기능성이 확보**되어야 한다.

1. 「건강기능식품에 관한 법률」에 적합하여야 합니다.

「건강기능식품에 관한 법률」 제1조(목적) 이 법은 건강기능식품의 안전성 확보 및 품질 향상과 건전한 유통·판매를 도모함으로써 국민의 건강 증진과 소비자보호에 이바지함을 목적으로 한다.

「건강기능식품에 관한 법률」 제3조(정의) 1. '건강기능식품'이란 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조(가공을 포함한다)한 식품을 말한다. 2. '기능성'이란 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻는 것을 말한다.

2. 안전성이 확보되고 기능성이 과학적으로 입증되어야 합니다.

「건강기능식품 기능성원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정」

【안전성 확보】 해당원료의 기원, 개발경위, 국내·외 인정 및 사용현황, 제조방법, 원료의 특성, 전통적 사용, 섭취량 평가결과, 인체적용시험결과, 독성시험결과 등 제출된 모든 자료를 종합적으로 검토하여 안전성이 확보된 것이어야 합니다.

【기능성 입증】 인체적용시험, 동물시험, 시험관시험의 연구유형과 수준 및 총체적 근거자료의 양, 결과의 일관성 및 관련성 등을 종합적으로 고려하여야 하며, 인체적용시험 자료의 경우 시험설계 및 시험대상자 등의 적절성, 유의적인 결과 여부, 일일 제안 섭취량에서 기능성이 확보되는지를 검토하여 인체에서 기능성이 입증된 것이어야 합니다.

※ 기능성 자료는 신청일 기준, 10년이 경과되지 않은 자료로 제출하는 것을 권고합니다.

신청 방법

「건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정」 제5조에 따라 신청방법은 다음과 같습니다.

제5조(인정신청) ① 법 제14조제2항 및 법 제15조제2항에 따라 기능성원료 또는 건강기능식품으로 인정받으려는 자는 별지 제1호 서식 또는 별지 제2호 서식의 인정 신청서(전자문서로 된 신청서를 포함한다)에 다음 각 호의 자료(전자문서를 포함한다)를 첨부하여 식품의약품안전처장에게 제출하여야 한다.

1. 제12조제1항 또는 제17조에서 정하는 제출자료 1부
2. 제출자료를 수록한 저장매체(CD 등) 1개
3. 다음 각 목에 따른 원료, 제품 또는 시제품
   가. 국내 제조되는 기능성원료 및 건강기능식품의 경우에는 법 제4조 및 같은 법 시행령 제2조에 따른 건강기능식품전문제조업소에서 3롯트 이상을 제조한 제품 중 무작위로 제출하여야 한다.
   나. 수입되는 기능성원료 및 건강기능식품인 경우에는 「수입식품안전관리 특별법」에 따라 국내 유통·판매를 목적으로 수입된 식품, 식품첨가물, 건강기능식품 또는 연구·조사에 사용하는 건강기능식품(건강기능식품이나 원료 또는 성분으로 인정받기 위한 연구·조사용 제품을 포함한다)으로 수입된 것이어야 한다.
4. 표준품(기능성분 또는 지표성분)
5. 「식품·의약품분야 시험·검사 등에 관한 법률」 제6조제3항제1호에 따른 식품의약품안전처장이 지정한 식품전문 시험·검사기관 또는 같은 법 제8조에 따른 국외시험·검사기관에서 검사를 받은 기능성 성분, 원재료의 기준 및 규격 등 시험성적서 또는 검사성적서(다만, 기능성분 또는 지표성분의 규격에 대하여는 건강기능식품 검사업무를 수행하는 시험·검사기관에서 발행한 것으로 한다)

◎ 전자접수 전 제5조에 따른 인정신청서 및 제출자료를 제출

- 제출자료를 수록한 저장매체(CD 등)*, 원료 또는 시제품, 기능(지표)성분 표준품(자사시험법인 경우), 컬럼(자사시험법인 경우) 등

* 전자접수 시 제출자료를 생략할 수 있음

※ 보내주실 곳 : 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 식품의약품안전평가원 영양기능연구과

◎ 제출서류 전자 접수 방법

① 식품의약품안전처 식품안전나라(http://www.foodsafetykorea.go.kr) 접속 → ② 우리회사 안전관리 → ③ 로그인(기업회원) → ④ 민원신청 → ⑤ 분야별 민원 : 건강기능식품 → ⑥ 온라인 신청하기 → ⑦ 신청 자료 작성 → ⑧ 수수료 납부(전자결제 또는 계좌이체) → ⑨ 완료

참고 1 건강기능식품 기능성 원료 인정 신청서

[별지 제1호서식] (앞쪽)

건강기능식품 기능성 원료 인정 신청서

처리기간	
120일	60일

신청인	대표자			
	업체명(기관명)		영업의 종류	
			허가/신고/등록번호	
	소재지	(주소) (전화번호) (Fax)		
	수입건강기능식품	수입번호		
		수출국		
		제조회사		
		소재지		
원료명				

「건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정」 제5조에 따라 건강기능식품 기능성 원료 인정을 신청합니다.

년 월 일

신청인 (서명 또는 인)

식품의약품안전처장 귀하

※ 구비서류	수수료
1. 제출자료 1부 2. 제출자료 수록 저장매체(CD 등) 1개 3. 원료, 제품 또는 시제품 4. 기능성분(또는 지표성분) 표준품 5. 국내·외 시험·검사기관이 발행한 시험성적서	신규 1,900,000원 변경 800,000원

※ 제출자료

1. 제출자료 전체의 총괄 요약본
2. 기원, 개발경위, 국내·외 인정 및 사용현황 등에 관한 자료
3. 제조방법에 관한 자료
4. 원료의 특성에 관한 자료
5. 기능성분(또는 지표성분)에 대한 규격 및 시험방법에 관한 자료
6. 유해물질에 대한 규격 및 시험방법에 관한 자료
7. 안전성에 관한 자료
8. 기능성 내용에 관한 자료
9. 섭취량, 섭취 시 주의사항 및 그 설정에 관한 자료

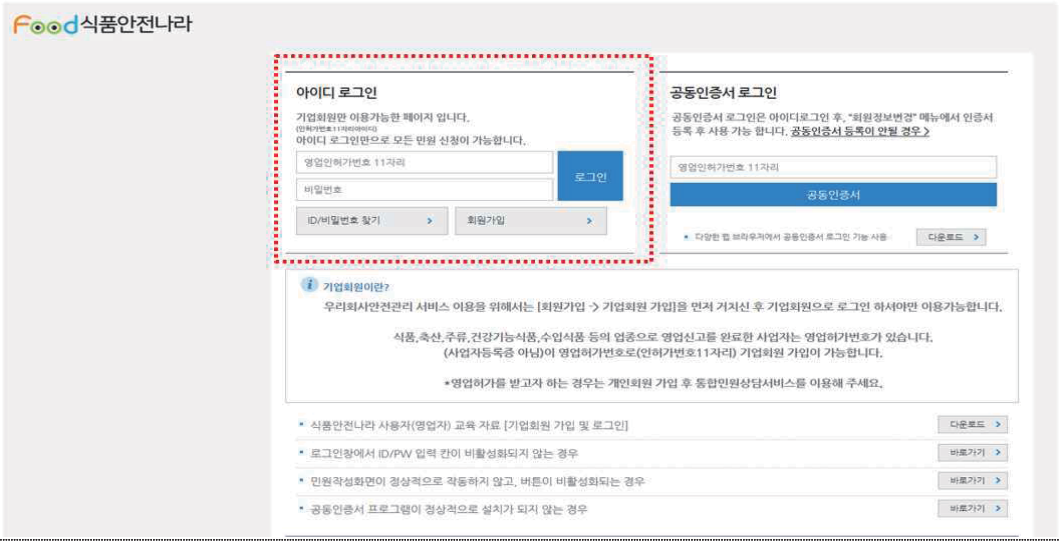
210mm×297mm[일반용지 60g/㎡(재활용품)]

참고 2 건강기능식품 기능성원료 제출자료 전자접수 방법

❖ **식품안전나라 – 우리회사 안전관리**



❖ **우리회사 안전관리(로그인_기업회원)**



❖ **민원사무 선택**



순번	민원사무코드	민원사무약명	처리일수	방문수수료	인터넷수수료	중분류
1	1470000049505	건강기능식품 기능성원료 인정사항 변경 신청서	5	0	0	건강기능…
2	1470000049504	건강기능식품 기능성원료 인정(신규 신청)	120	1,900,0…	1,900,000	건강기능…
3	1470000049506	건강기능식품 기능성원료 인정(추가 및 변경)-개별형원료	60	800,000	800,000	건강기능…
4	0000000000017	건강기능식품 기능성원료 재평가 신청	356	0	0	건강기능…
5	1470000049507	건강기능식품 기능성원료 인정(추가 및 변경)-고시형원료	60	800,000	800,000	건강기능…

❖ **전자민원신청**



참고 3 제출자료 파일명 작성 예시

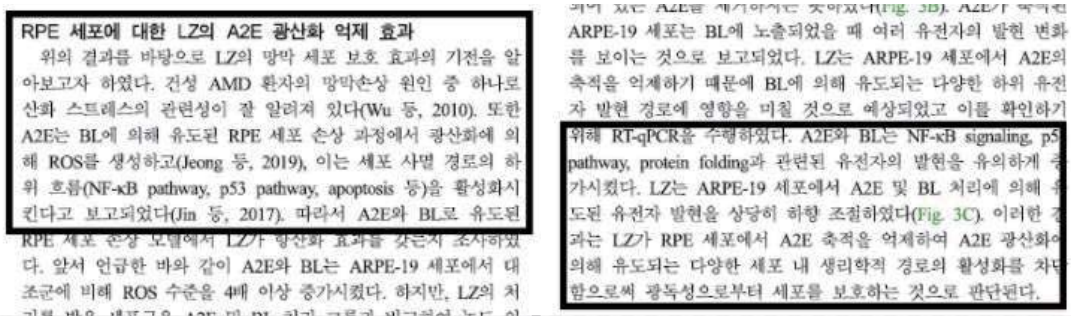
<table>
<tr>
<td>예시</td>
<td>
1. 기원, 국내외 사용현황 문헌 및 자료
2. 제조방법 및 그에 관한 자료
3. 원료 특성에 관한 자료
4. 기능성분(지표성분) 규격 및 시험방법에 관한 자료
5. 유해물질에 대한 규격 및 시험방법에 관한 자료
6. 안전성에 관한 자료
7. 기능성에 관한 자료
8. 기능성 자료 학술지 정보

2-1. Quantitative_Analysis_of
2-2. 감별 자료집(식품의약품안전처)
2-3. DNA분석 논문(
2-4. GMP업소지정서
2-5. (GMP) 제조기록서
2-6. 주정 시험성적서
2-7. 제조공정별 함량분석
2-8. 원산지 증명서
2-9. 국내산 COA
</td>
<td>
[첨부 2-7] NHP ingredient
[첨부 2-8] NHP 함유제품
[첨부 2-9] NHP 함유제품
[첨부 2-10] TGA_substances used in listed medicines
[첨부 2-11] Codex_standard for
[첨부 3-1] 제조기록서
[첨부 3-2] 식품의 기준 및 규격(제2020-70호)_주정
[첨부 3-3] 성적서_주정
[첨부 4-1] 등 DNA 분석 결과보고서
[첨부 4-2] 시험검사성적서_영양성분 (연구원)
[첨부 5-1] 시험검사성적서 lot 1 (연구원)
[첨부 5-2] 시험검사성적서 lot 2 (연구원)
[첨부 5-3] 시험검사성적서 lot 3 (연구원)
[첨부 5-4] 지표성분 표준품 성적서 batch No.
[첨부 5-5] 지표성분 시험법 validation report
[첨부 6-1] 시험검사성적서_중금속_lot 1 (연구원)
[첨부 6-2] 시험검사성적서_중금속_lot 2 (연구원)
[첨부 6-3] 시험검사성적서_중금속_lot 3 (연구원)
[첨부 6-4] 시험검사성적서_성상,대장균군_lot 1 (연구원)
[첨부 6-5] 시험검사성적서_성상,대장균군_lot 2 (연구원)
[첨부 6-6] 시험검사성적서_성상,대장균군_lot 3 (연구원)
[첨부 6-7] 시험검사성적서_총 아플라톡신_lot 1 (연구원)
[첨부 6-8] 시험검사성적서_총 아플라톡신_lot 2 (연구원)
[첨부 6-9] 시험검사성적서_총 아플라톡신_lot 3 (연구원)
[첨부 6-10] 시험검사성적서_잔류농약65종_lot 3 (연구원)
[첨부 6-11] 식품의 기준 및 규격 [별표4] 농산물의 농약 잔류허용기준
[첨부 7-1] Natural Medicines
[첨부 7-2] 일본 건강식품 안전성, 유효성정보 DB (번역본 포함)
[첨부 7-3] J Funct Foods 2019
</td>
</tr>
<tr>
<td>잘못된 예시</td>
<td>
1. 사실근거자료
2. 안전성기능성 근거자료

A34
A35
A36
A37
A38
A39
A40
A41
</td>
<td>
A39
A40
A41
A42
A43
A44
A45
B01
B01-1
B01-2
B01-3
B01-4
B01-5
B01-6
B01-7
B02
</td>
</tr>
</table>

※ 파일명이 너무 긴 경우, 압축 풀기 시 오류가 발생하므로 파일명을 길게 작성하지 말 것
제출자료의 인용내용이 해당되는 부분을 표시하여 제출(예시 참고)

예시)



RPE 세포에 대한 LZ의 A2E 광산화 억제 효과

위의 결과를 바탕으로 LZ의 망막 세포 보호 효과의 기전을 알아보고자 하였다. 건성 AMD 환자의 망막손상 원인 중 하나로 산화 스트레스의 관련성이 잘 알려져 있다(Wu 등, 2010). 또한 A2E는 BL에 의해 유도된 RPE 세포 손상 과정에서 광산화에 의해 ROS를 생성하고(Jeong 등, 2019), 이는 세포 사멸 경로의 하위 흐름(NF-κB pathway, p53 pathway, apoptosis 등)을 활성화시킨다고 보고되었다(Jin 등, 2017). 따라서 A2E와 BL로 유도된 RPE 세포 손상 모델에서 LZ가 항산화 효과를 갖는지 조사하였다. 앞서 언급한 바와 같이 A2E와 BL는 ARPE-19 세포에서 대조군에 비해 ROS 수준을 4배 이상 증가시켰다. 하지만, LZ의 처

ARPE-19 세포는 BL에 노출되었을 때 여러 유전자의 발현 변화를 보이는 것으로 보고되었다. LZ는 ARPE-19 세포에서 A2E의 축적을 억제하기 때문에 BL에 의해 유도되는 다양한 하위 유전자 발현 경로에 영향을 미칠 것으로 예상되었고 이를 확인하기 위해 RT-qPCR을 수행하였다. A2E와 BL는 NF-κB signaling, p53 pathway, protein folding과 관련된 유전자의 발현을 유의하게 증가시켰다. LZ는 ARPE-19 세포에서 A2E 및 BL 처리에 의해 유도된 유전자 발현을 상당히 하향 조절하였다(Fig. 3C). 이러한 결과는 LZ가 RPE 세포에서 A2E 축적을 억제하여 A2E 광산화에 의해 유도되는 다양한 세포 내 생리학적 경로의 활성화를 차단함으로써 광독성으로부터 세포를 보호하는 것으로 판단된다.

인정 절차

「건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정」 제5조에 따라 인정 신청을 받은 경우에는 제4조의 인정기준에 적합한지 여부를 제 15조 또는 제20조에 따라 검토하여 기능성 원료로 인정할 수 있습니다.

1. 제출자료의 검토

「건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정」 제5조 및 제14조에 따라 제출된 자료를 검토합니다.

* 세부 제출자료는 본 가이드에 수록된 제출자료 체크리스트(17쪽)를 확인

2. 제출자료의 보완

제출자료를 검토하여 아래 사항에 해당하는 경우 「건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정」 제7조에 따라 보완을 요청할 수 있습니다.

① 식품의약품안전처장은 제출자료의 평가 중 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 사유가 있는 경우 필요한 사항과 보완에 필요한 기간 등을 구체적으로 명시하여 신청인에게 자료의 보완을 요구하여야 하며, 보완에 필요한 기간은 「민원 처리에 관한 법률」에 따른다.

1) 제출자료의 종류, 범위, 내용, 요건 등이 제12조, 제14조, 제17조 및 제19조에 적합하지 아니할 때

2) 평가의 적정을 기하기 위하여 추가자료 등이 특별히 필요하다고 인정될 때

② 식품의약품안전처장은 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우에는 신청자가 제출한 자료에 대하여 의견을 청취할 수 있다.

1) 제출자료의 신뢰성이 확보되지 않았다고 판단될 때

2) 제출자료의 범위, 내용 및 요건 등이 제12조, 제14조, 제17조 및 제19조에 적합하지 아니하여 사실 확인이 필요할 때

3. 제출자료의 반려

제출자료를 검토하여 아래 사유에 해당하는 경우 반려 할 수 있습니다.

「건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정」 제 8조(신청서류의 반려)

1) 제3조의 심사대상에 적합하지 아니할 때
2) 제4조의 인정기준에 적합하지 아니할 때
3) 신청자가 제7조제1항에 따른 보완기간 내에 해당 자료를 제출하지 아니할 때
4) 제5조의 인정신청에 따라 제출한 자료가 거짓이거나 그 밖의 부정한 방법으로 제출된 것이 확인된 경우

4. 처리기간

① 기능성원료 및 건강기능식품 인정에 필요한 기간은 다음 각 호와 같다.
1) 제3조제1항제1호 : 접수일로부터 120일 이내
2) 제3조제2항제1호, 제2호 : 접수일로부터 90일 이내
3) 제3조제1항제2호, 제3호 : 접수일로부터 60일 이내
4) 제11조 각 호의 어느 하나에 해당하는 사항의 변경 : 접수일로부터 5일 이내

② 제1항제1호 및 제2호에도 불구하고, 기능성원료의 기능성분이 해당 기능성원료와 동일하면서 식품의약품안전처장이 인정한 시험법을 적용하는 경우 등에 대해서는 처리기한을 2분의 1 범위 내에서 단축하여 신속 심사할 수 있다.

II

기능성 원료 인정 신청을 위한 제출자료

[제출자료의 총괄 요약본]

*** 제출자료는 문서 편집이 가능한 한글(HWP) 파일로 제출**

※ (신규) 고시되지 않고 새롭게 인정 신청하는 원료
(추가/변경) 고시된 원료 또는 고시되지 않은 원료의 인정사항 추가 또는 변경

□ 신청원료 개요[신규신청]

<table>
<tr><td colspan="2">업 체 명(기관명)</td><td colspan="3">(대표자 :)</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">주소 및 연락처</td><td colspan="3">(주소) 영업등록증/영업허가증에 기재되어 있는 주소로 작성

(전화번호) (팩스)</td></tr>
<tr><td>담당자</td><td colspan="2">(이름) (연락처)</td></tr>
<tr><td colspan="2">원료 구분</td><td colspan="3">□ 국내 □ 수입</td></tr>
<tr><td rowspan="3">「건강기능식품의 기준 및 규격」에 고시되지 아니한 원료</td><td colspan="2">신청 원료명</td><td colspan="2">(한글)
(영문)</td></tr>
<tr><td colspan="2">기능성 내용</td><td colspan="2">(한글)
(영문)</td></tr>
<tr><td colspan="2">일일 섭취량</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td rowspan="3">영업의 종류</td><td colspan="2">□ 업종</td><td colspan="2">□ 건강기능식품전문제조업 □ 건강기능식품벤처제조업
□ 수입식품 등 수입판매업</td></tr>
<tr><td colspan="2">□ 허가/신고/등록 번호</td><td colspan="2">영업의 종류를 확인할 수 있는 서류에 기재되어 있는 번호 기재 요망
(사업자 등록 번호 또는 구 인허가 번호는 해당 사항이 아님)</td></tr>
<tr><td colspan="2">□ 기타 총리령</td><td colspan="2">□ 비영리법인 □ 기업부설 연구소
□ 정부 또는 출연 연구기관 □ 공공기관</td></tr>
<tr><td rowspan="7">신청원료 제조</td><td rowspan="4">□ 국내</td><td>□ 자사제조</td><td colspan="2">□ 전 공정 □ 일부 공정</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">(소재지) 상기 기재되어 있는 주소와 일치</td></tr>
<tr><td rowspan="4">□ 위탁제조</td><td colspan="2">□ 전 공정 □ 일부 공정</td></tr>
<tr><td colspan="2">(회사명)</td></tr>
<tr><td colspan="2">(소재지)</td></tr>
<tr><td>업종</td><td>등록번호</td></tr>
<tr><td rowspan="3">□ 수입</td><td>수입식품 등의 수입신고 접수번호</td><td></td><td>수출국</td><td></td></tr>
<tr><td>제조회사</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>소재지</td><td colspan="3"></td></tr>
</table>

사전 검토 이력	□ 모둠토의 □ 기술지원 □ 방문상담 □ 새로운기능성 □ 신청 이력(인정여부 : □ 기준 · 규격 □ 안전성 □ 기능성)
	(실시 날짜)
연구비 예산 지원 □ 지원 □ 자체 예산	□ 정부(농식품부, 해수부 등) 지원 □ 지자체 지원 □ 기타( ) (지원 기관 / 기간)

□ 신청원료 개요[추가/변경신청]

<table>
<tr><td colspan="2">업 체 명(기관명)</td><td colspan="6">(대표자 :)</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">주소 및 연락처</td><td colspan="6">(주소) 영업등록증/영업허가증에 기재되어 있는 주소로 작성
(전화번호) (팩스)</td></tr>
<tr><td>담당자</td><td colspan="5">(이름) (연락처)</td></tr>
<tr><td colspan="2">원료 구분</td><td colspan="6">□ 국내 □ 수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">원료명</td><td colspan="3"></td><td>인정번호</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">인정 원료</td><td>기능성 내용</td><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td>일일 섭취량</td><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td rowspan="6">심사 대상 분류</td><td rowspan="3">□ 고시되지 아니한 원료</td><td>□ 추가</td><td colspan="5">□ 기능성 □ 기타 추가( )</td></tr>
<tr><td>□ 변경</td><td colspan="5">□ 섭취량 □ 제조방법 □ 기준규격 □ 시험방법 □ 기타( )</td></tr>
<tr><td colspan="3">현행</td><td colspan="3">신청(안)</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td rowspan="3">□ 고시된 원료</td><td>□ 추가</td><td colspan="5">□ 기능성 □ 원재료 □ 기타 추가( )</td></tr>
<tr><td>□ 변경</td><td colspan="5">□ 섭취량 □ 제조방법 □ 기준규격 □ 기타( )</td></tr>
<tr><td colspan="3">현행</td><td colspan="3">신청(안)</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="8">인정 원료 제조</td><td rowspan="5">□ 국내</td><td rowspan="3">□ 자사제조</td><td colspan="5">□ 전 공정 □ 일부 공정</td></tr>
<tr><td colspan="5">(소재지) 상기 기재되어 있는 주소와 일치</td></tr>
<tr><td>업종</td><td></td><td>등록번호</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td rowspan="4">□ 위탁제조</td><td colspan="5">□ 전 공정 □ 일부 공정</td></tr>
<tr><td colspan="5">(회사명)</td></tr>
<tr><td colspan="5">(소재지)</td></tr>
<tr><td>업종</td><td></td><td>등록번호</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td rowspan="3">□ 수입</td><td>수입식품 등의 수입신고 접수번호</td><td colspan="2"></td><td>수출국</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>제조회사</td><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td>소재지</td><td colspan="5"></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="2">사전 검토 이력</td><td>□ 모둠토의 □ 기술지원 □ 방문상담 □ 새로운기능성
□ 신청 이력(인정여부 : □ 기준·규격 □ 안전성 □ 기능성)</td></tr>
<tr><td>(실시 날짜)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">연구비 예산 지원
□ 지원 □ 자체 예산</td><td>□ 정부(농식품부, 해수부 등) 지원 □ 지자체 지원 □ 기타( )</td></tr>
<tr><td>(지원 기관/기간)</td></tr>
</table>

□ 신청 전 요건 체크리스트

※ 신청 자격 및 기본요건	적합여부	첨부번호	비고 (페이지)
기능성원료 신청자격 적합 여부 * 법 제15조제2항	□ 적합 □ 부적합		
기능성 원료의 '정의' 적합 여부 * 「건강기능식품의 기준 및 규격」 [별표 5] "건강기능식품 제조에 사용할 수 없는 원료"에 해당되는 경우 접수 불가	□ 적합 □ 부적합		
기능성 내용의 적합 여부 * 성기능 관련 불인정 * 기 인정 기능성이 아닌 경우 새로운 기능성 사전검토 신청	□ 적합 □ 부적합		
기 인정원료 또는 타사 동일원료 : 자료 사용 동의서 (또는 계약 관련 서류) 제출 여부	□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		

□ 신청 전 이행사항

※ 제출 원료 또는 시제품, 표준품 등	보관여부	비고
원료 또는 시제품	□ 냉장 □ 냉동 □ 실온	
기능(지표)성분 표준품(자사시험법인 경우)	□ 냉장 □ 냉동 □ 실온	
컬럼(자사시험법인 경우)	□ 냉장 □ 냉동 □ 실온	
그 외 제출품인 경우	□ 냉장 □ 냉동 □ 실온	

□ 제출자료 체크리스트

[건강기능식품 기능성원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정 제5조(인정신청) 및 제14조(제출자료 내용 및 요건)]

연번	자료 주요 내용	제출여부	첨부번호	비고 (페이지)
※ 제출자료				
	제출자료 수록된 저장 매체 * 전산으로 제출한 경우 제외	□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
	시제품(신청원료)	□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
	분석법 검증을 위한 표준품, 칼럼(자사시험법인 경우)	□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
0. 제출자료 전체의 총괄 요약본		□ 제출 □ 미제출		
1. 기원, 개발경위, 국내·외 인정 및 사용현황 등에 관한 자료				

연번	자료 주요 내용	제출여부	첨부번호	비고 (페이지)
1.1	국내/수입	□ 국내 □ 수입		
	원료 기원 및 정보 * 원재료 학명, 사용부위, 원산지 등을 확인할 수 있는 자료	□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
1.2	개발 경위	□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
1.3	국내·외 인정 및 사용 현황 * 6.2 섭취근거 정보로 갈음	□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
2. 제조방법 및 그에 관한 자료				
2.1	원재료부터 단위공정별 제조 방법 설명 자료 * 제조 온도, 시간, 압력 등 단위 공정별 구체적인 제조공정 상세 설명자료	□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
	* 제조지시기록서, 제조공정도 등	□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
2.2	제조 회사 및 위탁업체에 관한 자료 * 제조업체(GMP여부), 제조국가, 위탁제조 여부 등	□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
	* 수입원료의 경우 해외 제조회사가 발행한 자료로서 등록여부 등을 확인할 수 있는 자료	□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
	* 일부 공정 위탁인 경우 수탁업체(해외제조업체 포함)가 발행한 자료, 위·수탁 계약서	□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
2.3	사용된 원료·첨가물이 식품 및 첨가물공전에 적합한지 여부 * 해당품목규격서 또는 시험성적서 또는 해당품목 영업신고(허가)증 등	□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
	* 수입원료의 경우 ① 수출국 제조사에서 사용한 식품 또는 식품 첨가물의 COA와 우리나라의 기준·규격과 비교한 자료 ② 식품등의 수입신고필증 또는 최초정밀검사 성적서 등	□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
		□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
2.4	주요공정별 기능성분(또는 지표성분) 함량 및 수율 변화	□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
3. 원료의 특성에 관한 자료				
3.1	원료를 특징지을 수 있는 성상 등	□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
3.2	기능성분(또는 지표성분) 및 설정 근거	□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
3.3	유사원재료와 구분할 수 있는 자료 * 유전학적, 형태학적, 이화학적 구별법 자료 등	□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
기타	영양성분 정보자료	□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
4. 기능성분(또는 지표성분) 규격 및 시험방법에 관한 자료				
4.1	기능성분(또는 지표성분)의 공인시험검사기관 성적서 (3 Lot, 3년 이내)	□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		

연번	자료 주요 내용		제출여부	첨부번호	비고 (페이지)
4.2	표준품 정보 * 자사표준품의 경우 순도, 구조동정, 유효기간 등 입증 자료		□ 시판 표준품 □ 자사 표준품 □ 미제출 □ 해당없음		
4.3	기능성분(또는 지표성분)의 시험방법		□ 공인 시험방법 □ 자사 시험방법 □ 미제출 □ 해당없음		
4.4	자사방법인 경우 밸리데이션 자료 추가 (Raw data 포함) * 특이성, 직선성, 정확도, 정밀도(반복성, 재현성)		□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
5. 유해물질에 대한 규격 및 시험방법에 관한 자료					
5.1	유해물질 규격 항목(중금속, 미생물, 잔류 용매 등)의 규격 및 분석자료 * 공인시험검사기관 3 Lot 이상의 시험성적서 및 분석 자료 제출		□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
5.2	유해물질 규격 미설정 항목(잔류농약 등)의 시험성적서 및 분석자료 * 공인시험검사기관 1 Lot 이상의 시험성적서 및 분석 자료 제출		□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
5.3	유해물질(중금속, 잔류농약, 미생물 등)의 시험방법		□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
6. 안전성에 관한 자료					
6.1	안전성 의사결정도		□ 가 □ 나 □ 다 □ 해당없음		
6.2	섭취근거 정보 * 식품 등으로 사용 실적이 있는 경우 사용 용도, 유통량, 섭취 실태 등		□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
6.3	섭취량 평가 정보 * 신청원료 또는 유사원료와 섭취량 비교, 수율을 감안하여 원재료 환산 후 섭취량 평가 계산식 및 증빙 서류 등		□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
6.4	기능(지표)성분 또는 관련 물질에 대한 안전성 검색 정보 * 제출자료 작성가이드에서 제시한 검색 결과표 및 기재된 정보에 대한 증빙 자료 함께 제출		□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
6.5	인체적용시험 정보 * 제출된 인체적용시험 자료에서 안전성 평가 결과 여부 (인체적용시험 결과보고서 상 이상반응, 호르몬 변화, 혈액/소변 검사 결과, 활력징후, 신체계측 등)		□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
6.6	독성시험 □ 제출 □ 미제출 □ 해당없음	GLP 기관 보고서 및 신청원료 수행 여부	□ 제출 □ 미제출		
		단회투여독성시험	□ 제출 □ 미제출		
		반복투여독성시험(13주)	□ 제출 □ 미제출		
		유전독성시험 (복귀돌연변이시험, 소핵시험, 염색체돌연변이시험 등)	□ 제출 □ 미제출		

연번	자료 주요 내용				제출여부	첨부번호	비고 (페이지)
6.7	프로바이오틱스 * 균주는 strain명까지 확인되어야 함 ☐ 제출 ☐ 미제출 ☐ 해당없음	전장유전체(complete genome 수준) 염기서열(Fastq 파일 등) 자료			☐ 제출 ☐ 미제출		
		유전체 분석(염기서열 비교·분석, phylogenetic systematic analysis 등) 자료			☐ 제출 ☐ 미제출		
		균주 기탁증			☐ 제출 ☐ 미제출		
		안전성 평가 가이드라인 (WHO/FAO)	항생제 내성		☐ 제출 ☐ 미제출		
			용혈활성		☐ 제출 ☐ 미제출		
			대사적 특성	D-Lactate 생산여부	☐ 제출 ☐ 미제출		
				Bile salt deconjugation 생산 여부	☐ 제출 ☐ 미제출		
			독소생성 여부		☐ 제출 ☐ 미제출		
7. 기능성 내용에 관한 자료							
7.1	제안된 기능성 내용 및 섭취량, 제안 작용기전				☐ 제출 ☐ 미제출 ☐ 해당없음		
7.2	기능성 제출자료 * 신청원료 또는 유사원료인지 여부, KCI, SCIE 또는 이와 동등한 저널인지 여부, 바이오마커 등				☐ 제출 ☐ 미제출 ☐ 해당없음		
7.3	시험관시험	☐ 신청원료 (논문 편) * 자료에 명시된 시험물질 정보 기재 여부			☐ 제출 ☐ 미제출 ☐ 해당없음		
		☐ 유사원료 (논문 편) * 자료에 명시된 시험물질 정보 기재 여부			☐ 제출 ☐ 미제출 ☐ 해당없음		
		☐ 제출 논문 자격 요건 적합 여부 * 과학기술논문 또는 한국학술지 인용 색인 * KCI 또는 SCIE 등 이와 동등한 저널 여부			☐ 적합 ☐ 부적합		
7.4	동물시험	☐ 신청원료 (논문 편) * 자료에 명시된 시험물질 정보 기재 여부			☐ 제출 ☐ 미제출 ☐ 해당없음		
		☐ 유사원료 (논문 편) * 자료에 명시된 시험물질 정보 기재 여부			☐ 제출 ☐ 미제출 ☐ 해당없음		
		☐ 제출 논문 자격 요건 적합 여부 * 과학기술논문 또는 한국학술지 인용 색인 * KCI 또는 SCIE 등 이와 동등한 저널 여부			☐ 적합 ☐ 부적합		

연번	자료 주요 내용		제출여부	첨부번호	비고 (페이지)
7.5	인체적용 시험	□ 신청원료 (인체적용시험 보고서 편)	□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
		– 자료에 명시된 시험물질 정보 기재 여부 – 연구계획서, 연구보고서 – 최종 연구계획서 및 보고서에 대한 IRB 승인서	□ 포함 □ 미포함 □ 해당없음		
		□ 신청원료 (논문 편) * 자료에 명시된 시험물질 정보 기재 여부	□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
		□ 제출 논문 자격 요건 적합 여부 * 과학기술논문 또는 한국학술지 인용 색인 * KCI 또는 SCIE 등 이와 동등한 저널 여부	□ 적합 □ 부적합		
		□ 유사원료 (인체적용시험 보고서 편)	□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
		– 자료에 명시된 시험물질 정보 기재 여부 – 연구계획서, 연구보고서 – 최종 연구계획서 및 보고서에 대한 IRB 승인서	□ 포함 □ 미포함 □ 해당없음		
		□ 유사원료 (논문 편) * 자료에 명시된 시험물질 정보 기재 여부	□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
		□ 제출 논문 자격 요건 적합 여부 * 과학기술논문 또는 한국학술지 인용 색인 * KCI 또는 SCIE 등 이와 동등한 저널 여부	□ 적합 □ 부적합		
8. 섭취량, 섭취 방법, 섭취 시 주의사항 및 그 설정에 관한 자료					
8.1	섭취량 및 근거		□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
8.2	섭취방법 및 근거		□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		
8.3	섭취 시 주의사항 및 근거		□ 제출 □ 미제출 □ 해당없음		

※ 1~8에 해당하지 않는 제출자료는 별도의 참고자료로 정리하여 제출

□ 전체 내용 요약 (예시)

○ 기준·규격 (예시)

<table>
<tr><td>원료명</td><td colspan="3">마리골드꽃주정추출물</td></tr>
<tr><td>원재료</td><td colspan="3">마리골드(학명 : Tagetes erecta, 사용부위 : 꽃)</td></tr>
<tr><td>기능(지표)성분</td><td colspan="3">루테인(Lutein)</td></tr>
<tr><td>제조방법</td><td colspan="3">원재료 → 주정추출 → 여과 → OO → OO → OO → OO → 신청원료</td></tr>
<tr><td rowspan="10">규격 항목</td><td colspan="2">성상</td><td>고유의 향미가 있고
이미, 이취가 없는 OO색의 분말</td></tr>
<tr><td>지표성분
(mg/g)</td><td>루테인(Lutein)</td><td>OO(표시량의 80~120%)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">중금속
(mg/kg)</td><td>납</td><td>0.0 이하</td></tr>
<tr><td>비소</td><td>0.0 이하</td></tr>
<tr><td>카드뮴</td><td>0.0 이하</td></tr>
<tr><td>수은</td><td>0.0 이하</td></tr>
<tr><td>미생물</td><td>대장균군</td><td>음성</td></tr>
<tr><td>곰팡이독소*
(μg/kg)</td><td>총 아플라톡신
(B_1, B_2, G_1 및 G_2의 합)</td><td>15.0 이하
(단, B_1은 10.0 이하)</td></tr>
<tr><td>…</td><td>…</td><td>…</td></tr>
<tr><td rowspan="2">규격 외 항목</td><td>잔류농약
(mg/kg)</td><td>OO종</td><td>불검출</td></tr>
<tr><td>…</td><td>…</td><td>…</td></tr>
<tr><td>시험방법
(지표성분)</td><td colspan="3">○ 자사시험법(Lutein)
– 밸리데이션 자료(특이성, 직선성, 정확도, 정밀도)</td></tr>
</table>

* 신청원료의 원재료 '계피'는 「식품의 기준 및 규격」 제1.총칙 - 4.식품원료 분류 - 1)식물성 원료 중 '향신식물(기타향신식물)'에 해당되어 곰팡이 독소 중 총 아플라톡신은 규격 항목으로 관리하여야 함

○ 안전성 (예시)

섭취근거

○ 인정현황

[국내]

(원재료)

– 식품공전 : ○○(사용부위 : 열매, 잎)이 '식품에 사용할 수 있는 원료'의 목록에 등재

고유번호	명칭	기타명칭 또는 시장명칭	학명	사용부위
A가○○○○	○○	○○○, ○○○, ○○	○○○ ○○○ L.	열매, 잎

– 대한민국약전 : ○○(사용부위 : 열매, 잎)이 '○○'으로 등재

명칭	영문명	학명	사용부위
○○ (○○)	○○○ ○○	○○○ ○○○ L.	열매, 잎

– 생약규격집 : '○○○(○○○ ○○○)'로 등재

(유사원료)

– '○○○추출물(제○○○○○-○호)'이 건강기능식품 기능성원료로 인정

인정번호	원료명	원료구분	원재료 및 제조공정	지표성분	일일 섭취량	기능성
제○○○○-○호	○○○ 추출물	유사원료	○○○ 열수추출 (신청원료와 제조공정이 상이함)	Lutein ○.○ mg/g	○ g	○○ 건강에 도움을 줄 수 있음

[국외]

(원재료)

– 미국 : ○○이 FDA GRAS에 등재(GRN No.○○)

(신청원료)

– 캐나다 : 신청원료(○○주정추출물, 상표명®)가 Natural Health Product에 등재('00)

* 인정내용/섭취량 : ○○ 개선에 도움, ○○ mg/일

– 미국 : 신청원료(○○주정추출물, 상표명®)가 FDA New Dietary Ingredient(NDI)로 등재(○○ mg/일, '00)

(유사원료)

– 중국 : 유사원료(○○추출분말)가 보건식품으로 인정('00)

* 인정내용/섭취량 : ○○ 개선에 도움, ○○ mg/일

<table>
<tr><td></td><td>○ 사용현황
(원재료)
– 국내 : 원재료(○○)를 함유한 일반식품(혼합음료, 기타가공품 등)이 유통·판매되고 있음
– 국외 : 미국, 일본 등에서 원재료(○○)를 함유한 식이보충제 등이 유통·판매되고 있음
(신청원료)
– 국내 : 신청원료를 함유한 일반식품(혼합음료, 기타가공품 등)이 유통·판매되고 있음
– 국외 : 미국, 일본 등에서 신청원료를 함유한 식이보충제 등이 유통·판매되고 있음
※ 신청원료 사용 여부를 확인할 수 있는 자료 필요</td></tr>
<tr><td>안전성 정보</td><td>○ PubMed, WHO monograph, PDR of Herbal Medicine, Herbs & Supplements (MedilinePlus), Health Canada, FDA poisonous plant DB, KISS, NDSL, MedicineNet, DrugDigest, Tox-Info, Natural Medicine Comprehensive Database, PDR for Nutrition Supplements, WebMD, EFSA, GRAS, TGA 등의 안전성 DB 검색 결과 :
<table><tr><th>데이터베이스</th><th>내용</th></tr><tr><td>WHO monograph</td><td>원재료 ○○
– 임산부, 수유부에게 권장되지 않음
– ○○ 길항제와 동시 사용 주의
– LD_{50} 〉 5,000 mg/kg in rats</td></tr><tr><td>Health Canada</td><td>원재료 ○○
– 300 mg/day 이상 : 4주 이상 사용 시 의사와 상담할 것</td></tr><tr><td>WebMD</td><td>원재료 ○○
– 임산부, 수유부에 대한 안전성을 확인되지 않음
– 항생제 복용 시 섭취 시 주의사항을 확인할 것</td></tr><tr><td>…</td><td>…</td></tr></table>※ 검색되는 안전성 정보 모두 기재

– 그 외 DB에서 독성 및 부작용 정보 없음</td></tr>
<tr><td>섭취량 평가</td><td>○ 신청원료의 제안 일일섭취량
– 신청원료 OO추출물로서 OOO mg/일
(원재료로 환산 시 OO의 잎, 줄기로서 약 OO g/일, 수율 약 OO% 적용)
○ 원재료 섭취량(국민영양통계) : OO으로서 OO g/일(2OOO년)
○ 국외 인정현황의 일일섭취량
– WHO monographs(Herba Andrographidis) : 원재료로서 O~O g/일
– 중국약전(Andrographidis Herba) : 원재료로서 O~O g/일</td></tr>
</table>

	– 유럽(EU Novel food catalogue) : 원재료로서 O~O g/일 ○ 국내·외 유통제품 일일섭취량 – 신청원료 OO추출물로서 OO~OOO mg/일 – 유사원료로서 OO~OOO mg/일 ※(참고) 전통적 약재로서의 사용량 – OO 원재료로서 O~O g/일 · 동의보감 : OO g/일, 본초강목 : OO g/일, 방약합편 : OO g/일 ○ 섭취량 평가 – 신청원료의 제안 일일섭취량[OO추출물로서 OOO mg/일, 원재료(OO의 잎, 줄기)로서 약 O g/일]은 국민영양통계, 국외 인정현황 등에 근거한 원재료의 일일섭취량(O~O g) 및 국내·외에서 유통되고 있는 신청원료의 섭취량(OOO~OOO mg) 이내임
인체적용시험	○ △△△ 측정시 OO~OO mm이고, 무릎 KL(kellgren-Lawrence) grade가 O~O 등급인 만 OO~OO세의 성인남녀(OO명)를 대상으로 신청원료를 O주간 섭취시킨 결과 중대한 이상반응이 발생하지 않았음 ○ 이상반응이 발생한 대상자는 O명(O건)*이었고, 모두 경증(mild)~중증도(moderate)에 해당되며, 시험물질과 관련이 없었음 (※ 시험물질과 관련이 없었다는 근거 제시) * 시험군 O건: 얼굴 화끈거림(O명, O건), 피부질환(O명, O건), 소화기증상(O명, O건) * 대조군 O건: 얼굴뾰루지(O명, O건), 사타구니뾰루지(O명, O건), 피부트러블(O명, O건) ○ 혈액학적, 혈액화학적 검사의 OO에서 대조군 대비 유의적 감소하였으나, 정상범위 이내의 변화로 보고됨.(※ 정상범위 이내임을 증빙하는 자료 제시) 섭취전후 대비 시험군에서 OO, OO은 유의적 감소, OO은 유의적 증가하였으나 군간 유의적 차이는 없었음. 뇨검사, 활력징후(OO, OO), 신체계측(OO)은 군간 유의적 차이 없었음
독성시험	○ 단회투여 : 사망동물이 발생되지 않았으며, 일반증상 등 나타나지 않음 ○ 90일 반복투여 : 무독성량(NOAEL) 암수 모두 OO mg/kg·bw/day – 체중, 사료섭취량, 혈액학적, 혈액생화학적검사, 조직병리학적 검사, 안과학검사, 장기무게에서 이상증상 관찰되지 않았으며 군간 유의적 차이 없음 ○ 유전독성(복귀돌연변이, 염색체이상, 소핵) : 음성으로 보고됨
섭취 시 주의사항	○ 영·유아, 어린이, 임산부 및 수유부는 섭취를 피할 것 ○ 특정질환(알레르기 체질 등)이 있는 분은 섭취에 주의할 것 ○ 이상사례 발생 시 섭취를 중단하고 전문가와 상담할 것

○ 기능성 (예시)

<table>
<tr><td>기능성 내용</td><td>○○ ○○에 도움을 줄 수 있음</td></tr>
<tr><td>제출/검토자료</td><td>
<table>
<tr><th>총 제출자료(건)</th><th>시험관시험(건)</th><th>동물시험(건)</th><th>인체적용시험(건)</th></tr>
<tr><td>○</td><td>○[1)]</td><td>○[1)]</td><td>○</td></tr>
</table>
[1)] 시험관·동물시험 동일논문 ○건
</td></tr>
<tr><td>업체 제안
추측 기전</td><td>(예시)
○○ ○○과 관련된 ○○(○○, ○○ 등)을 감소시키고, ○○ 증식 및 ○○ 활성을 ○○시키며, ○○ 생산량 및 ○○작용 감소를 통해 ○○ ○○에 도움을 줌</td></tr>
<tr><td>시험관 시험</td><td>
【논문】 A○○○○ Sciences, 1(3), ○~○ (2021)_SCIE
[시험물질] 신청원료(○○주정추출물) ※ 첨부 7-○, ○페이지 표시부분 참조
[시험계]
<table>
<tr><th>구분</th><th>시험계</th><th>시험물질</th></tr>
<tr><td>무처리군</td><td>HCHs[1)]</td><td>-</td></tr>
<tr><td>음성대조군</td><td rowspan="4">HCHs
+
IL-1β[2)]</td><td>-</td></tr>
<tr><td>시험군 1</td><td>신청원료 5 μg/mL</td></tr>
<tr><td>시험군 2</td><td>신청원료 10 μg/mL</td></tr>
<tr><td>시험군 3</td><td>신청원료 20 μg/mL</td></tr>
</table>
[1)] HCHs : Human articular Chondrocytes cell (사람관절연골세포)
[2)] IL-1β 10 ng/mL(염증유도)
[시험결과]
■ 염증관련 지표(iNOS, 5-LOX, LTB4, IL-6, NF-κB, ERK)
- iNOS : 유의적 감소(시험군 1, 2, 3, 음성대조군 대비, $p<0.05$)
- 5-LOX : 유의적 감소(시험군 1, 2, 3, 음성대조군 대비, $p<0.05$)
- LTB4 : 유의적 감소(시험군 1, 2, 3, 음성대조군 대비, $p<0.05$)
- IL-6 : 유의적 감소(시험군 1, 2, 3, 음성대조군 대비, $p<0.05$)
</td></tr>
<tr><td>동물시험</td><td>
【논문】 A○○○○ Sciences, 1(5) : ○~○ (2020)_SCIE
[시험물질] 신청원료(○○주정추출물) ※ 첨부 7-○, ○페이지 표시부분 참조
[시험동물] C57BL/6 mouse (male, 6주령, n=8/군)
[시험군, 식이, 시험물질 및 섭취방법]
<table>
<tr><th>구분</th><th>시험동물</th><th>시험물질</th><th>섭취방법</th></tr>
<tr><td>대조군</td><td>Sprague-Dawley rats
(non-MIA-induced)</td><td>-</td><td rowspan="5">경구투여</td></tr>
<tr><td>음성대조군</td><td rowspan="4">Sprague-Dawley rats
(MIA-induced)[1)]</td><td>-</td></tr>
<tr><td>시험군 1</td><td>신청원료 25 mg/kg</td></tr>
<tr><td>시험군 2</td><td>신청원료 50 mg/kg</td></tr>
<tr><td>시험군 3</td><td>신청원료 100 mg/kg</td></tr>
</table>
[1)] Monosodium iodoacetate(MIA)-induced osteoarthritis(OA) rat model(골관절염 유도 모델)
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>[섭취기간] ○일
[시험결과]
■ 염증 관련 지표(iNOS, 5-LOX, LTB4, IL-6) : 유의적 감소(시험군 1, 2, 3, 음성대조군 대비, p<0.05)
■ 관절조직 분해효소(MMPs)
– MMP-2 : 유의적 감소(시험군 1, 2, 3, 음성대조군 대비, p<0.05)</td></tr>
<tr><td>인체적용시험</td><td>[보고서] ○○○병원(2020)
[시험물질] 신청원료(○○주정추출물) ※ 첨부 7-○, ○페이지 표시부분 참조
[시험유형/시험기간] RCT, DB, Parallel/○주
<table><tr><th>구 분</th><th>내 용</th></tr><tr><td>선정기준</td><td>① 만 ○○-○○세의 남녀
② 퇴행성 비대 OA 진단을 받은 자(영상진단)
③ 무릎 KL(Kellgren-Lawrence) grade가 ○-○ 등급인 자
④ △△△ 측정시 ○○~○○ mm인 자
⑤ 체질량 지수 ○○~○○ kg/m^{2}인 자
⑥ 스크리닝하기 전 ○주일 동안 언제라도 운동이나 신체활동과 관련된 무릎 불편함을 호소하는 대상자</td></tr><tr><td>제외기준</td><td>① 최근 ○년 이내 골절의 병력이 있는 경우
② 관절 주위의 골극 현상, 불규칙한 관절면, 관절의 연골 하골낭종 등이 동반되어 있으며 중등도의 관절염으로 판단되는 사람
③ 갑상선 질환으로 진단받아 현재 치료 중인 사람
④ 신장 질환이 있거나 혈청 creatinine ○○ mg/dL 이상인 경우
⑤ ○○ 이상의 단백뇨가 있는 경우
⑥ 간 질환이 있거나 AST 또는 ALT가 ○○ IU/L 이상인 경우
⑦ 조절되지 않는 고혈압 환자나 협심증·심근경색증 등의 심장질환이 있는 자
⑧ 정신과 질환으로 약물을 복용하고 있는 자.
단 수면장애로 인해 간헐적 투약을 하는 경우는 제외한다.
⑨ 지난 ○개월간 한약이나 조약 복용력이 있는 자
⑩ 지난 ○주 이내에 다른 연구용 약물을 투여 받은 자
⑪ 인체적용시험 결과에 영향을 미칠 수 있다고 판단되는 약물을 계속 복용해야 하는 자
⑫ 위장관 절제술을 받은 병력이 있는 자(맹장 제외)
⑬ 임산부 또는 수유부
⑭ 알콜 중독자 또는 ○회/주 이상의 지속적인 음주를 하는 자
⑮ 시험식품이나 그 성분에 대한 과민증이 있는 자
⑯ 본 시험에 비협조적인 태도의 가능성이 있는 자 또는 시험을 진행할 수 없다고 연구자가 판단하는 자
⑰ 연구책임자의 판단으로 퇴행성 이외의 특정요인에 의한 관절염에 해당하는 자</td></tr><tr><td>평가지표</td><td>• WOMAC(Western Ontario and Mcmasters Universities)
· 총점 및 세부항목(Pain, Stiffness, Physical function)
• △△△(○○○ ○○○ ○○○)</td></tr></table></td></tr>
</table>

[섭취량/섭취방법] 신청원료로서 ○○ mg/일 /1일 ○회, 1회 ○캡슐

[대상자 구분]

○ 만 ○○~○○세 성인남녀

	대조군	시험군	합계
목표대상자수	○○	○○	○○
ITT 분석	○○	○○	○○
PP 분석(주분석)*	○○	○○	○○

* 중지(○명) 및 탈락(○명) 사유

- 중지사유 : 대조군 ○명 (제품섭취거부 ○명, 골관절염 약물복용 ○명, 동의철회(단순변심) ○명)
  시험군 ○명 (경미한 이상반응(설사) ○명, 동의철회(입원) ○명, 동의철회(취업) ○명)
- 탈락사유 : 대조군 ○명 (순응도 미달 ○명, 항생제 등 약물 복용 ○명)
  시험군 ○명 (순응도 미달 ○명, 항생제 등 약물 복용 ○명)

[섭취 순응도] 유의적 차이 있음/없음(ITT, PP)

[대상자 기초특성]

○ 인구학적 특성, 병력/동반질환, 선행/병용약물 : 유의적 차이 있음/없음(ITT, PP)

○ 생활습관 및 식이조사 : 유의적 차이 있음/없음(ITT, PP)

[시험결과]

(PP 분석, 주분석) (대조군: ○○명, 시험군: ○○명)

■ WOMAC(Western Ontario and Mcmasters Universities)

- 총점 : 유의적 감소(대조군 대비, $p<0.05$)
  · 통증 : 유의적 감소(대조군 대비, $p<0.05$)
  · 관절뻣뻣 : 유의적 감소(대조군 대비, $p<0.05$)
  · 신체기능 : 유의적 감소(대조군 대비, $p<0.05$)

■ △△△(○○○ ○○○ ○○○) : 유의적 감소(대조군 대비, $p<0.05$)

(ITT 분석) (대조군: ○○명, 시험군: ○○명)

■ WOMAC(Western Ontario and Mcmasters Universities)

- 총점 : 유의적 감소(대조군 대비, $p<0.05$)
  · 통증 : 유의적 감소(대조군 대비, $p<0.05$)
  · 관절뻣뻣 : 유의적 감소(대조군 대비, $p<0.05$)
  · 신체기능 : 유의적 감소(대조군 대비, $p<0.05$)

■ △△△(○○○ ○○○ ○○○) : 유의적 감소(대조군 대비, $p<0.05$)

1. 기원, 개발경위, 국내·외 인정 및 사용현황 등에 관한 자료

1.1. 원료 기원 및 정보

○ 신청원료(원재료 포함)를 언제, 어디서, 어떻게 사용해왔는지 기술

○ 천연물을 원재료로 사용한 경우 학명, 원산지, 사용부위 등을 명시하고 관련증빙자료 제출(제조지시기록서, 원산지 증명서, 수입신고필증 등에 원재료의 학명, 사용부위 등이 확인되어야 함)

- (학명) 식품의 기준·규격에 식품 원료로 등재된 종명을 기술하되 품종으로 특정하는 경우, 품종이 구분되는 학명 및 종자등록 현황 등을 기술(관련 자료 포함)
- (사용부위) 신청원료의 원재료 사용부위와 식품원료 또는 생약규격집의 원재료 사용부위가 같은지 등을 명확히 기술
- (원산지) 원재료가 특정 수출국가에서 생산되는 경우에 원산지를 명시(원산지에 따른 지표성분의 변화가 있는 경우 필히 기술되어야 함, 관련 증빙 자료 포함)

<원재료의 기원에 관한 정보>

[사진] ※ 실제 사용하는 원재료 사진 권장	원재료명 ○○○	△△△	비고(참고)
	학명		
	원산지		
	사용부위		

* 제조사(생산지) 등을 표시할 수 있음(수입 원재료인 경우 수출국 제조사 확인 등)
* 참고할 수 있는 출처 등을 명시

1.2. 개발경위

○ 신청원료를 언제, 어떤 경위로 개발하였고, 기반연구·인체적용시험 등을 언제부터 어떻게 실시하게 되었는지 등을 간략하게 기술

* 신청원료의 '신청 기능성'과 관계된 부분을 중심으로 기술

○ 복합원료는 각각의 원재료를 이용하여 개발한 경위(복합사유 등)에 대해 근거자료로 제시

○ 어떠한 조사, 기록에 따라 기능성 연구에 사용을 하였으며, 그간 전통적 섭취 또는 해외 기능성 연구 조사 자료 제시

* 기전연구와 인체적용시험에 따라 기능성원료로 신청한 사유 외의 개발을 시작하게 된 동기

1.3. 국내·외 인정 및 사용 현황

○ 6.2. 섭취 근거 정보로 갈음

2. 제조방법 및 그에 관한 자료

2.1. 원재료

○ 제조공정 상의 원재료를 기재

2.1.1. 원재료 성분

○ 원재료에 포함되어 있는 주요 성분(5개 이상) 및 함량 기재

2.1.2. 원재료 조성비

○ 혼합물인 경우 포함되어 있는 성분 및 함량 기재

(예시) ○○○(50%), △△△(40%), □□□(10%)

2.2. 제조방법

2.2.1. 제조방법 요약

○ 제조공정표를 기반으로 신청원료의 제조공정을 간략하게 요약

– 혼합물인 경우, 각각의 추출물의 제조공정을 요약하고 최종원료의 혼합비율을 작성

◈ 작성 예

– 원재료(OOO)를 ○○추출 및 여과, 농축, 부형제 ○○○ 혼합, 건조하여 제조함

– 원재료 (OOO)를 추출, 여과, 농축, 혼합한 OOO추출분말, 원재료(△△△)를 추출 및 여과, 농축, 건조, 혼합하여 △△△ 추출분말을 제조하며, 원재료(□□□)를 추출, 농축, 혼합, 건조하여 □□□ 추출분말을 제조한 뒤 OOO 추출분말, △△△ 추출분말, □□□ 추출분말을 1:2:5의 비율로 혼합하여 최종 원료를 제조함

○ 제조공정표의 증빙자료(수출국 제조사가 발행한 제조공정도, 제조지시기록서 등)에도 동일 내용이 기술되어 있어야 함

2.2.2. 제조공정표

○ 제조공정표 작성 요령에 따라 제조공정표 작성

(1) 제조업체	(2) 제조공정	(3) 공정, 식품, 식품첨가물	(4) 기능/지표성분 함량변화(mg/g)	(5) 중량(kg)
			(예시) ○○ acid	
○○○	원재료	원재료 학명, 사용부위, 원산지, 생물/건조 여부 기재	○○	○○
	↓ 추출	추출 용매, 조건 등 기재	○○	○○
	↓ 여과	여과장치, 조건 등	○○	○○
	↓ 농축	농축장치, 농축 조건(온도, 시간, 농도 Brix 등)	○○	○○
	↓ 건조	건조방법(분무·동결·열풍), 조건(온도 등)	○○	○○
	↓ 혼합	부형제명, 첨가량		
	↓ 신청원료	최종 원료의 주요 구성성분의 비 제시 추출물 고형분 : 부형제 = ○○% : ○○%		○○ (수율 ○○%)

1) 제조 업체명: 주소 기재(GMP 또는 동등 이상 여부)

2) 제조공정에 사용된 말토덱스트린, 이산화규소는 「식품의 기준 및 규격」, 「식품첨가물의 기준 및 규격」에 적합함

<제조공정표 작성 요령>

√ (1)에는 제조업체(GMP 여부), 제조국가, 위탁제조 여부 등 명시
- 제조공정 중 일부 위탁 제조인 경우 위탁 제조 범위를 구분하고 해당 제조업체의 정보 기재

(제출자료)
1. 위탁 제조회사의 정보 자료 제출(회사명, 주소, GMP 인정 여부, 위수탁계약서 등)
2. 수입원료이거나 해외 위탁 제조업체인 경우, 해외우수제조업소 등록 여부 또는 이와 동등 이상의 식품안전관리시스템을 운영하고 있음을 증빙하는 자료

√ (2)에는 제조공정의 단계별 과정을 대표할 수 있는 용어로 명시
√ (3)에는 제조공정에 사용된 모든 식품 또는 식품첨가물, 조건 등 명시
- 원재료가 분말 또는 건조물, 추출물 등인 경우, 그에 대한 제조방법 기재
  · 원재료: OOOO(학명: OOO OOOO, 사용부위: 전잎 및 뿌리)
- 원료의 제조과정에 사용된 식품 또는 식품첨가물의 경우* 「건강기능식품의 기준 및

규격」, 「식품의 기준 및 규격」, 「식품첨가물의 기준 및 규격」에 적합하게 사용되었는지 여부를 증빙 자료와 동일하게 기재

* 추출용매(주정 등), 배지, 배양액, 레진, 동결건조 시 동결보호제 등도 포함됨

(제출자료)

1. 해당품목규격서, 시험성적서, 해당품목 영업신고(허가)증 등
2. 수입원료의 경우, 추가 검토 가능 자료 ① 수출국 제조사에서 사용한 식품 또는 식품첨가물의 COA(Certification of Analysis) 또는 Product Specification과 우리나라의 기준 및 규격과 비교한 자료 ② '식품등의 수입신고필증' 또는 최초정밀검사 성적서 등 수입식품 검사결과 등

- 사용한 식품, 식품첨가물, 기기 등은 사용하고자 하는 의도가 분명하고 명확하도록 설명
- 주요 제조단계별(추출, 여과, 농축, 건조 등) 상세 내용
  - · 추출: 용매, 첨가량, 추출온도, 추출시간
  - · 여과: OO 여과막 사이즈 제시
  - · 농축: 여과액을 OO±O℃에서 감압농축, 약 OO brix
  - · 원심분리: x g값으로 표시
  - · 분쇄: 입도(OO mesh) 등
  - · 건조: 건조방법(분무, 동결, 열풍), 건조온도(OO℃)

√ (4)에는 각 제조공정에 따른 기능(지표)성분의 함량 변화 명시
√ (5)에는 각 주요 제조공정의 중량 변화를 명시하고 최종단계에서 수율 기재
√ 제조사에서 실제 제조하는지에 대한 확인 후 제출자료와 동일하게 기재

(제출자료)

1. 국내 제조 원료: 제조지시기록서, 제조공정도 등
2. 수입원료: 수입신고필증, 제조공정도 등

√ 필요 시 제조과정 중 유해-요소의 혼입 가능성 여부 설명
- 고순도 기능성분의 경우 degradation 되는 물질에 의한 안전성 문제가 없는지
- 발효과정(혐기성 발효, 호기성 발효 등)이 있는 경우 발효 대사산물(mycotoxin 등) 안전성 및 효모류의 발효에 의한 주정생산 가능여부 등 고려
- 해양수산물(조류, 조류를 먹이로 하는 수산물)의 phycotoxin 고려

√ 필요 시 광우병(BSE;bovine spongiform encephalopathy)[1], 광록병(mad deer disease)[2] 등 관련 여부 설명

(제출자료)

1. 「수입식품안전관리 특별법 시행규칙」 제27조제10호 가. 소해면상뇌증에 감염되지 아니한 건강한 반추동물의 원료를 사용하였다는 생산국 정부증명서
2. 사슴만성소모성질병(CWD)에 감염되지 아니한 원료를 사용하였음을 입증하는 자료

◈ 작성 예(추출복합물)

제조업체	제조공정	공정 및 식품, 식품첨가물	기능/지표성분 함량변화(mg/g)	중량(kg)
(○○○ 추출분말)	(○○○ 추출분말)		기능(지표)성분명:	
<위탁제조> ㈜○○○○○○○[1]	원재료(○○○)	원재료: ○○ 학명: ○○ 사용부위:	A : ○○	○○
	↓ 추출	열수 ○○℃, ○○시간	A : ○○	○○
	↓ 여과	○○ μm	A : ○○	○○
	↓ 농축	○○℃, ○○시간	A : ○○	○○
	↓ 말토덱스트린 이산화규소[2]	○○ kg ○○ kg	A : ○○	○○
	↓ 건조	○○℃, ○○시간	A : ○○	○○
	↓ ○○○ 추출분말			
(△△△ 추출분말)	(△△△ 추출분말)			
<위탁제조> ㈜△△△[1]	원재료(△△△)		B : △△	△△
	↓ 추출	열수 △△℃, △△시간	B : △△	
	↓ 여과	△△ mesh		
	↓ 농축/건조	△△℃, △△시간	B : △△	△△
	↓ 덱스트린(○○%)	△△ kg	B : △△	
	↓ △△△ 추출분말			△△
(원료)	(원료)			
㈜□□□□[1]	혼합	○○○:△△△:□□□ 40 : 50 : 10	A : □□, B : □□, C : □□	□□ (수율 □□%)
	↓ 원료			

1) 제조 업체명: 주소 기재(GMP 또는 동등 이상 여부)

2) 제조공정에 사용된 말토덱스트린, 이산화규소는 「식품의 기준 및 규격」, 「식품첨가물의 기준 및 규격」에 적합함

◈ 작성 예(균주를 사용하는 경우)

제조업체	제조공정	공정 및 식품, 식품첨가물	프로바이오틱스 수 (CFU/g or mL)	중량(kg)
<위탁제조> ㈜○○○○○○[1]	원재료	*학명: △△△ 기원: 국내*	*○×10$^{○○}$*	*○○*
	↓			
	전배양	*배지조성물[2] □□□ ○~○%(v/v) ○○℃, ○○~○○시간, 정치배양*	*○○*	*○○*
	↓			
	중간배양	*배지조성물 배양액접종량: ○○%(v/v) ○○℃, ○○~○○시간, ○○~○○ x g*	*○○*	*○○*
	↓			
	본배양	*배지조성물 배양액접종량: ○○%(v/v) ○○℃, ○○~○○시간, ○○~○○ x g*	*○×10$^{○○}$ 이상*	*○○*
	↓			
	여과(원심분리)	*○○~○○ x g ○○~○○시간 유속 ○○ L/hr*	*○×10$^{○○}$*	*○○*
	↓			
	동결보호제 혼합	*동결보호제[3] 첨가 ○○~○○kg ○○~○○ x g ○○분*	*○×10$^{○○}$*	*○○*
	↓			
	동결건조	*−○○~−○○℃, ○○~○○시간*	*○×10$^{○○}$*	*○○*
	↓			
	분쇄	*○○ mesh*	*○×10$^{○○}$*	*○○*
	↓			
	원료		*○×10$^{○○}$*	*○○ (수율 ○○%)*

1) 제조 업체명: 주소 기재(GMP 또는 동등 이상 여부)
2) 배지조성물: 정제수 ○○%, 포도당 ○○%, 효모추출물 ○○%, 초산나트륨 ○○%, 염화나트륨 ○○% 등(전성분 표기)
3) 동결보호제 조성: A ○○%, B ○○%, C ○○% 등(전성분 표기)
4) 제조공정에 사용된 배지성분 및 동결보호제는 「식품의 기준 및 규격」, 「식품첨가물의 기준 및 규격」에 적합함

◈ 작성 예(발효공정이 있는 경우)

제조업체	제조공정	공정, 식품, 식품첨가물	기능/지표성분 함량변화(mg/g)	중량(kg)
			기능(지표)성분명:	
해외제조 미국[1]	원재료	*원재료: ○○ 학명: ○○ 사용부위:*	*○○*	*○○*
	↓			
	추출	*○○% 주정[2], ○○배수, ○○℃, ○○시간, ○○기압*	*○○~○○*	*○○*
	↓			
	여과	*규조토[2]*	*○○~○○*	*○○*
	↓			
	농축	*○○~○○ brix, ○○~○○℃, ○○기압이하*	*○○~○○*	*○○*
	↓			
	멸균	*○○℃, ○○분*	*○○~○○*	*○○*
	↓			
	발효	*△△△△△△ ○○% 접종 ○○ ℃, ○○○ x g ○○ v/v/m, ○○ bar, ○○h*	*○○~○○*	*○○*
	↓			
	멸균	*○○℃, ○○분*	*○○~○○*	*○○*
	↓			
	여과	*규조토*	*○○~○○*	*○○*
	↓			
	농축	*○○~○○ brix, ○○~○○℃, ○○기압이하*	*○○~○○*	*○○*
	↓			
	혼합	*○○% 말토덱스트린[2] 혼합*	*○○~○○*	*○○*
	↓			
	살균	*○○℃, ○○시간*	*○○~○○*	*○○*
	↓			
	분무건조	*inlet ○○℃, outlet ○○℃*	*○○~○○*	*○○*
	↓			
	원료		*○○~○○*	*○○ (수율 ○○%)*

1) 제조 업체명: 주소 기재(GMP 또는 동등 이상 여부)

2) 제조공정에 사용된 주정, 규조토, 말토덱스트린 등은 「식품의 기준 및 규격」, 「식품첨가물의 기준 및 규격」에 적합함

3. 원료의 특성에 관한 자료

3.1. 원료를 특징 지을 수 있는 성상, 물성 등

○ 성상, 물성 등 : 공인시험검사기관 시험성적서 확인 후 동일하게 작성하고, 색차계와 신청원료 사진 비교 자료 작성

◈ 작성 예

○ 성상: 고유의 향미가 있고 이미·이취가 없는 밝은 회황색의 분말



※ 「건강기능식품의 기준 및 규격」 제4. 2-7 성상시험법
(식약처 고시 제2020-92호, 2020.9.23., 성상시험법 신설)
건강기능식품 성상 작성 안내서 참조

○ 성상 작성원칙

- 맛, 향, 색상, 형태, 제형의 순서로 작성하고, 원료 및 제품의 특성을 고려하여 색상과 형태를 세부적으로 표현할 수 있다.

맛	향	색상	색상	형태	제형
		- 채도/명도 - 광택	- 색이름 (유채색, 무채색)	- 모양 - 기계적 특성 - 기하학적 특성	
①고유의 향미가 있고 이미·이취가 없는		①선명한 ②흐린 ③탁한 ④투명한 ⑤밝은 ⑥어두운 ⑦진한 ⑧연한	①빨강(간)색의 ②주황색의 ③노랑(란)색의 ④연두색의 ⑤초록색의 ⑥청록색의 ⑦파랑(란)색의 ⑧남색의 ⑨보라색의 ⑩자주색의 ⑪분홍색의 ⑫갈색의	①원형 ②타원형 ③반원형 ④장방형/장타원형 ⑤삼각형 ⑥정사각형 ⑦직사각형 ⑧마름모형 ⑨오각형 ⑩육각형 ⑪팔각형 등	①정제 ②캡슐 (경질/연질) ③환 ④과립 ⑤액체·액상 ⑥분말 ⑦편상 ⑧페이스트 ⑨시럽 ⑩겔 ⑪젤리 ⑫바 ⑬필름
		①광택이 있는 (유광택의) ②광택이 없는 (무광택의)	①하양(흰)색의 ②회색의 ③검정(은)색의	①탄성이 있는/없는 (가소성의, 전성의, 탄력성이 있는) ②점도가 있는/없는 (유동성의, 묽은, 미끈미끈한, 점성의) ③접착성이 있는/없는 (끈끈한, 끈적끈적한, 들러붙는) ①입자성이 없는 (매끄러운) ②입자성이 있는 (모래같은, 날알이 많은, 거친)	

○ 성상시험 판정서

시험 항목	시 험 내 용		판정		비고
			예	아니오	
맛/향	고유의 향미가 있고 이미·이취가 없는가? * 맛과 향에 대한 판단이 어려우므로 판정에서는 제외하나, 이미·이취가 있을 경우에는 비고란에 작성함		–	–	
색상	채도/명도	채도(선명한, 흐린, 탁한, 투명한)와 명도(밝은, 어두운, 진한, 연한)가 기재한 내용과 동일한가?	□	□	
	광택	광택(광택이 있는, 광택이 없는)이 기재한 내용과 동일한가?	□	□	
	색이름	유채색(12종), 무채색(3종) 등 계통색 이름 203색채의 색상과 유사한가?*	□	□	
형태	모양	모양(원형, 타원형, 반원형, 장방형/장타원형, 삼각형, 정사각형, 직사각형, 마름모형, 오각형, 육각형, 팔각형 등)이 기재한 내용과 동일한가?	□	□	
	기계적 특성	탄성(가소성의, 전성의, 탄력성이 있는), 점도(유동성의, 묽은, 미끈미끈한, 점성의), 접착성(끈끈한, 끈적끈적한, 들러붙는)이 기재한 내용과 동일한가?	□	□	
	기하학적 특성	입자성(매끄러운, 모래같은, 낱알이 많은, 거친)이 기재한 내용과 동일한가?	□	□	
제형	제형(정제, 캡슐(경질/연질), 환, 과립, 액체·액상, 분말, 편상, 페이스트, 시럽, 젤리, 겔, 바, 필름)이 기재한 내용과 동일한가?		□	□	
외관	파손 또는 변형된 부분이 없는가?		□	□	
	내용물이 흘러나온 흔적이 없는가?		□	□	
	표면에 이물질이 묻어있지 않는가?		□	□	

* 색이름은 국가기술표준원 「공공디자인 색채표준 가이드」에 따름

<건강기능식품 성상의 13개 제형 정의 >

1) 정제(tablet)라 함은 일정한 형상으로 압축된 것을 말함
2) 캡슐(capsule)이라 함은 캡슐지제에 충전 또는 피포한 것을 말하며, 경질캡슐과 연질캡슐 두 종류가 있음
3) 환(pill)이라 함은 구상으로 만든 것을 말함
4) 과립(granule)이라 함은 입자형태로 만든 것을 말함
5) 액체 또는 액상(liquid)이라 함은 유동성이 있는 액체상태의 것 또는 액체상태의 것을 그대로 농축한 것을 말함
6) 분말(powder)이라 함은 입자의 크기가 과립제품보다 작은 것을 말함
7) 편상(flake)이라 함은 얇고 편편한 조각상태의 것을 말함
8) 페이스트(paste)라 함은 고체와 액체의 중간상태로 점성이 강한 유동성의 반 고상의 것을 말함
9) 시럽(syrup)이라 함은 고체와 액체의 중간상태로 점성이 약한 유동성의 반 액상의 것을 말함
10) 겔(gel)이라 함은 액상에 펙틴, 젤라틴, 한천 등 겔화제를 첨가하여 만든 유동성이 있는 고체나 반고체 상태의 것을 말함
11) 젤리(jelly)라 함은 액상에 펙틴, 젤라틴, 한천 등 겔화제를 첨가하여 만든 유동성이 없는 고체나 반고체 상태의 것을 말함
12) 바(bar)라 함은 막대형태의 것을 말함
13) 필름(film)이라 함은 얇은 막 형태로 만든 것을 말함

3.2. 지표성분(또는 기능성분) 및 설정근거

○ 지표성분(또는 기능성분)

– 화학구조, 일반명, 분자식, 분자량, CAS No. 등을 기재

* 원재료(identity)와 제조과정의 표준화(integrity)를 적절히 할 수 있는 지표성분(또는 기능성분)으로 설정, 다만, 어려운 경우 역가시험(생화학적시험방법) 또는 확인시험 등을 사용할 수 있음

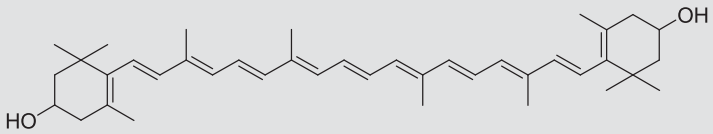
– 두가지 이상의 원료를 혼합한 경우 각 원료의 지표성분(또는 기능성분)을 설정하여야 함

* 원재료 OOO 지표성분(또는 기능성분) : A, 원재료 △△△ 지표성분(또는 기능성분) : B, 원재료 □□□ 지표성분(또는 기능성분) : C

* 최종 원료의 경우 지표성분(또는 기능성분) A, B, C 각각 1.2, 0.4, 0.4 mg/g임

◈ 작성 예

○ 지표성분(또는 기능성분) : 루테인(Lutein)

일반명	루테인(Lutein)
구조	
분자식	$C_{40}H_{56}O_2$
분자량	568.871
CAS No.	127-40-2

○ 지표성분(또는 기능성분) 설정근거

- 기능성 원료의 특성에 대한 검토를 바탕으로 신청원료에 특이적이고 대표적인 성분으로 품질관리에 용이함을 확인할 수 있는 근거 또는 제시한 지표성분(또는 기능성분)을 설정할 수 밖에 없는 사유 등
- 육안으로 다른 원재료와 구별하기 곤란한 원재료가 존재할 경우 이를 구분할 수 있는 지표성분 등의 자료 제출 필요

◈ 작성 예

○ 지표성분(또는 기능성분) 설정 근거

- **(대표성)** 기존 연구에서 ○○○에 존재하는 생리활성의 종류로 A, B, C, D 등을 제시하고 있으며, 특히 선정된 D는 △△△ 등의 대표적인 폴리페놀 화합물로 알려져 있음. 본 원료의 주요 구성성분과 ○○○○○(타당한 사유) 등을 고려할 때, D를 신청원료의 특성을 대표하는 지표성분으로 설정하는 것이 타당하고 여겨짐
- **(특이성)** 본 원료 ○○○분석결과, 단일 peak로 간섭물질의 영향없이 완전히 분리됨을 확인하였으며, 표준용액과 비교 시 머무름 시간(RT)이 동일하고, 스펙트럼이 동일함을 확인하였음
- **(용이성)** 지표성분 D의 분석법으로 HPLC 분석이나 질량분석기를 이용한 방법들이 있으나 D의 표준화를 위해 가장 범용적 장비인 HPLC와 수급이 용이한 표준품을 사용하여 분석법을 마련함

3.3. 영양성분 정보자료

○ 기능성 원료의 기본 특성으로 영양성분에 관한 사항을 기재

○ 열량, 탄수화물, 단백질, 지방은 정수단위로, 비타민 및 무기질 등 미량 영양소는 소수 첫째자리 단위로 기입

○ 기본적으로 탄수화물, 단백질, 조지방 등의 자료가 필요하며 원료의 특성에 따라 차별화되어 분석자료 필요. 지방산의 경우 지방산 조성, 다당체, 펩타이드의 경우 분자량, 아미노산 프로파일 등의 추가 자료가 필요할 수 있음

[검사기관명 :]

성분	함량	성분	함량
열량(Kcal/100 g)		수분(%)	
탄수화물(%)		회분(%)	
조지방(%)		나트륨(mg/100 g)	
조단백질(%)			

3.4. 원재료 구별법

○ 육안으로 다른 원재료와 구별하기 곤란한 원재료가 있는 경우 신청원료의 원재료와의 구별방법 기재

○ 프로바이오틱스 등의 경우 신청 균주 확인을 위한 전장유전체 자료를 제출하여야 함

– 완성본 데이터의 경우, 유전체 염기서열 분석자료(fastq 파일 등)

※ 프로바이오틱스 등 유전학적 구별법이 필요한 경우 확인을 위한 제출자료

1. 개별균주(strain 수준)의 전장유전체 염기서열 등 : fastq 파일, 계통분석자료 등
2. 개별균주(strain 수준)의 균주은행 기탁자료: 균주기탁증 등

○ 형태학적 구별법

* 학명, 부위 및 형태가 유사한 유사 원재료의 존재 여부를 기술

◈ 작성 예

명칭	○○○	△△△	□□□
사진	[사진]	[사진]	[사진]
학명	*AAA ○○○* L.	*AAA △△△* L.	*AAA □□□* L.
분포	이탈리아, 남유럽	중남미 또는 인도	중앙 및 동남아시아
생육환경	아열대 및 온대기후	아열대 기후	열대, 아열대 및 온대기후
형태	어두운 갈색~녹갈색	황록색~연록색	연한~진한초록색
크기	4~5 m (최대 12 m)	6~12 m	최대 4 m
꽃	붉은색의 꽃잎을 갖는다. 암술머리에 엽병이 없고, 표면이 주름져있다.	크림색의 밝은 노랑 꽃잎을 갖는다. 암술머리에 엽병이 있고, 표면이 부드럽다.	밝은 초록색의 꽃잎을 갖는다. 암술머리에 엽병이 있고, 표면이 주름져있다.
잎	가장자리에 톱니모양	가장자리에 물결모양 톱니가 있는 달걀모양 바소꼴	가장자리에 물결모양 톱니모양
열매	과일의 모양은 구형이며, 보라색을 띠고, 표면이 부드러우며, 달면서 신맛이 난다.	과일의 모양은 타원형이며 붉은색을 띠고, 표면이 부드러우며, 상큼하지만 약간 톡 쏘는 듯한 맛이 난다.	과일의 모양은 구형이며, 노란색을 띠고, 표면은 갈라져 있으며, 부드러우며, 신맛이 난다.
기타	개화시기 3~4월	개화시기 6~9월	개화시기 7~9월

○ 유전학적 구별법

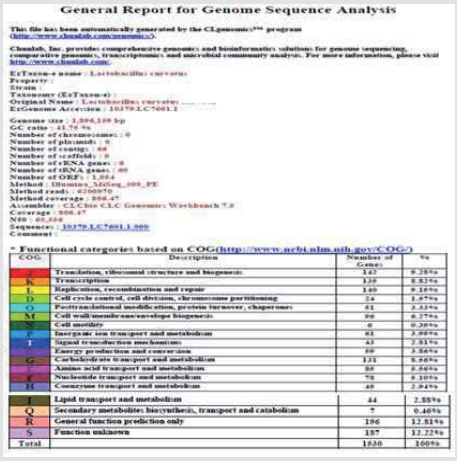
※ 원재료 및 신청원료 모두 유사원재료와 구별할 수 있어야함

◈ 작성 예

○ 신청원료의 유전체 분석 자료

(출처: 식품의약품안전처 건강기능식품 기능성 원료 프로바이오틱스 안전성 평가 가이드)

Lactobacillus 0000	*Lactobacillus* 00000
	



General Report for Genome Sequence Analysis

This file has been automatically generated by the CLgenomics™ program (http://www.cbnulab.com/genomics/).

Cbnulab, Inc. provides comprehensive genomics and bioinformatics solutions for genome sequencing, comparative genomics, transcriptomics and microbial community analysis. For more information, please visit http://www.cbnulab.com/.

EzTaxon-e name : Lactobacillus curvatus
Property :
Strain :
Taxonomy (EzTaxon-e) :
Original Name : Lactobacillus curvatus
EzGenome Accession : 10379.LC7691.1

Genome size : 1,896,108 bp
GC ratio : 41.75 %
Number of chromosomes : 0
Number of plasmids : 0
Number of contigs : 66
Number of scaffolds : 0
Number of rRNA genes : 0
Number of tRNA genes : 60
Number of ORFs : 1,884
Method : Illumina_MiSeq_300_PE
Method read : 4260870
Method coverage : 304.47
Assembler : CLCbio CLC Genomics Workbench 7.0
Coverage : 304.47
N50 : 65,398
Sequence : 10379.LC7691.1.000
Comment :

* Functional categories based on COG(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/COG/)

COG	Description	Number of Genes	%
J	Translation, ribosomal structure and biogenesis	142	9.28%
K	Transcription	139	9.81%
L	Replication, recombination and repair	140	9.16%
D	Cell cycle control, cell division, chromosome partitioning	24	1.87%
O	Post-translational modification, protein turnover, chaperones	61	3.33%
M	Cell wall/membrane/envelope biogenesis	89	6.27%
N	Cell motility	6	0.20%
P	Inorganic ion transport and metabolism	61	3.99%
T	Signal transduction mechanisms	43	2.81%
C	Energy production and conversion	69	3.86%
G	Carbohydrate transport and metabolism	121	8.86%
E	Amino acid transport and metabolism	80	5.86%
F	Nucleotide transport and metabolism	78	4.10%
H	Coenzyme transport and metabolism	49	2.94%
I	Lipid transport and metabolism	44	2.88%
Q	Secondary metabolites biosynthesis, transport and catabolism	7	0.46%
R	General function prediction only	196	12.81%
S	Function unknown	187	12.22%
Total		1630	100%



General Report for Genome Sequence Analysis

This file has been automatically generated by the CLgenomics™ program (http://www.cbnulab.com/genomics/).

Cbnulab, Inc. provides comprehensive genomics and bioinformatics solutions for genome sequencing, comparative genomics, transcriptomics and microbial community analysis. For more information, please visit http://www.cbnulab.com/.

EzTaxon-e name : Lactobacillus plantarum
Property :
Strain :
Taxonomy (EzTaxon-e) :
Original Name : Lactobacillus plantarum 1
EzGenome Accession : 10379.LP1022.1

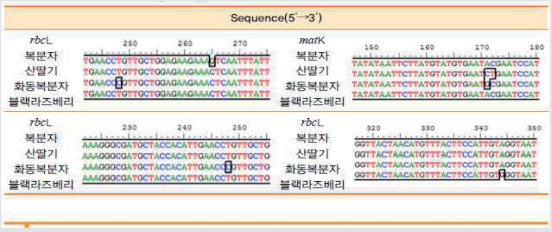
Genome size : 3,155,356 bp
GC ratio : 44.61 %
Number of chromosomes : 0
Number of plasmids : 0
Number of contigs : 40
Number of scaffolds : 0
Number of rRNA genes : 4
Number of tRNA genes : 60
Number of ORFs : 3,039
Method : Illumina_MiSeq_300_PE
Method read : 4930858
Method coverage : 468.37
Assembler : CLCbio CLC Genomics Workbench 7.0
Coverage : 468.37
N50 : 170,209
Sequence : 10379.LP1022.1.000
Comment :

* Functional categories based on COG(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/COG/)

COG	Description	Number of Genes	%
J	Translation, ribosomal structure and biogenesis	148	6.29%
K	Transcription	260	11.13%
L	Replication, recombination and repair	117	5.08%
D	Cell cycle control, cell division, chromosome partitioning	26	1.13%
O	Post-translational modification, protein turnover, chaperones	57	2.47%
M	Cell wall/membrane/envelope biogenesis	137	5.95%
N	Cell motility	10	0.43%
P	Inorganic ion transport and metabolism	117	5.08%
T	Signal transduction mechanisms	76	3.30%
C	Energy production and conversion	106	4.60%
G	Carbohydrate transport and metabolism	268	13.04%
E	Amino acid transport and metabolism	202	8.77%
F	Nucleotide transport and metabolism	84	3.65%
H	Coenzyme transport and metabolism	70	3.43%
I	Lipid transport and metabolism	63	2.73%
Q	Secondary metabolites biosynthesis, transport and catabolism	13	0.56%
R	General function prediction only	320	13.89%
S	Function unknown	231	10.03%
Total		2304	100%

○ 신청원료의 원재료 분석 자료
(예시: 복분자, 출처: 식품의약품안전처 복분자 감별 자료집)

유전자 분석



분자유전학적 분석
(기원종 감별)

	ITS	*atpF–atpH*	*matK*	*rbcL*	*psbA–trnH*
Aligned length(bp)	726	612	778	539	382
Conserved site	693	558	745	530	326
Variable site(%)	32(4.40%)	25(4.08%)	33(4.24%)	9(1.67%)	39(10.21%)
Parsimony –informative site	11	3	7	8	4
Singleton site	21	22	26	1	34
p–distance	0–0.03	0.006–0.034	0–0.032	0–0.011	0–0.077

specific primer PCR 분석



〈그림〉. PCR 산물에 대한 젤 이미지. M 100 bp DNA ladder,
lane 1–2: 복분자딸기(*R. coreanus*) lane3–4: 산딸기(*R. crataegifolius*)
lane 5–6: 화동복분자(*R. chingii*) lane7–8: 블랙라즈베리(*R. occidentalis*)
lane 9: NTC(No Template Control)

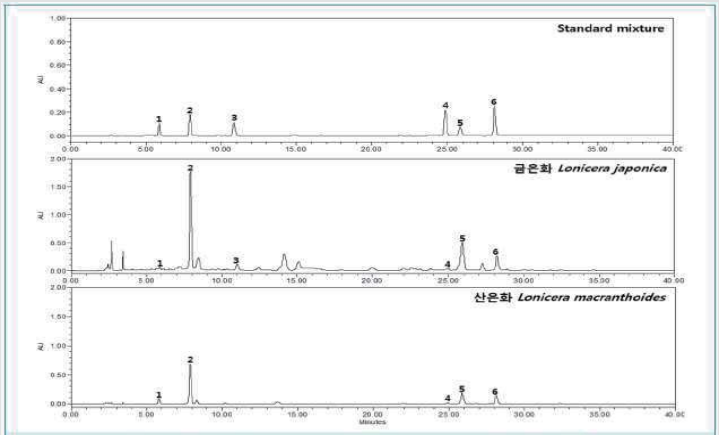
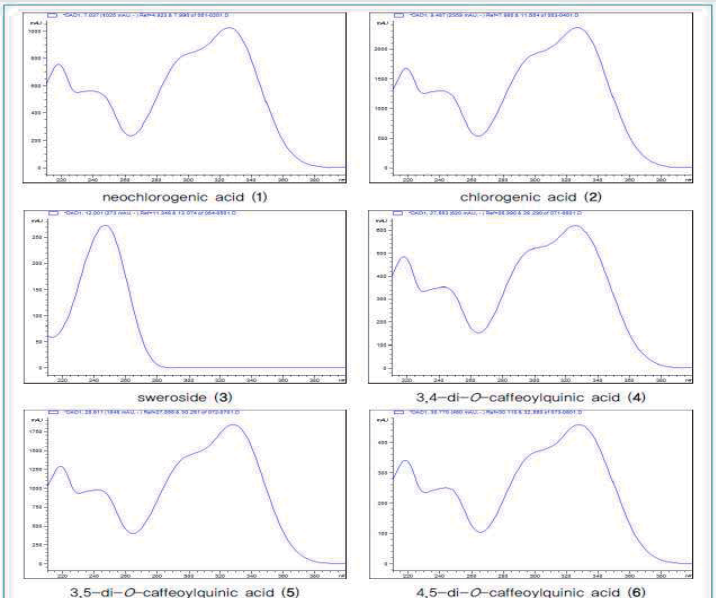
○ 이화학적 구별법

※ 원재료 및 신청원료 모두 유사원재료와 구별할 수 있어야함

* 지표성분(또는 기능성분) 함량 비교, 크로마토그램, UV 스펙트럼 자료 등

◈ 작성 예

○ 신청원료의 이화학적 분석 자료
(예시: 금은화, 출처: 식품의약품안전처 금은화 감별 자료집)

크로마토그램	 〈그림〉. HPLC chromatogram – Standard mixture, 금은화, 산은화 neochlorogenic acid (1), chlorogenic acid (2), sweroside (3), 3,4–di–O–caffeoylquinic acid (4), 3,5–di–O–caffeoylquinic acid (5), 4,5–di–O–caffeoylquinic acid (6)
UV 스펙트럼	 〈그림〉. 금은화의 UV spectrum

4. 기능성분(또는 지표성분) 규격 및 시험방법에 관한 자료

4.1. 기능성분(또는 지표성분)의 규격 및 설정 근거

○ 기능성분(또는 지표성분)의 규격 및 설정 근거에 대하여 요약하여 기재

4.1.1. 기능성분(또는 지표성분)의 규격

○ △△△△(성분명 표시)(mg/g) : OO.O (표시량의 80~120%)

> √ 원재료의 생산, 원료의 제조·가공 공정과 안전성 등 원료의 특성을 고려하여 3 Lot 이상의 제품에 대한 시험결과를 근거로 설정
> √ 표시하고자 하는 값의 하한치와 상한치는 표시량의 80~120%를 원칙으로 함
> * 타당한 사유와 근거가 있을 경우 달리 정할 수 있음
> √ 두 가지 이상의 원료를 혼합한 경우 각 원료에 대하여 규격 설정

4.1.2. 설정근거

○ 국내 공인시험기관(OOO연구원) 분석 결과 [첨부 XX]

(단위 : mg/g)

Lot No. / 반복수	1 (Lot)	2 (Lot)	3 (Lot)	평균
1				
2				
3				
평 균				

※ 기능성분(또는 지표성분) 설정 근거 확인을 위한 제출자료
- 제출용으로 발행된 공인시험기관 시험성적서(유효기간 3년 이내)

4.2. 기능성분(또는 지표성분) 표준품 정보

○ △△△△(성분명 표시)

○ 자사표준품의 경우 구조, 순도 등을 확인하기 위해서 NMR, MS, IR, HPLC 등 분석자료가 필요하며 유효기간 확인을 위한 시험분석자료 필요

□ 시판되는 표준품	표준품명	
	제조·판매회사명	
	구조식	
	CAS No.	
	순도	
	표준품 CoA 제출여부	□ 예 □ 아니오
□ 자사 표준품	표준품명	
	구조식	
	CAS No.	
	순도	
	유효기간	
	제공여부 확인서 제출여부	□ 예 □ 아니오

4.3. 기능성분(또는 지표성분) 시험방법

○ 기능성분(또는 지표성분)의 규격을 분석하는데 적합하여야 하며, 「건강기능식품의 기준 및 규격」, 「식품의 기준 및 규격」, 「식품첨가물의 기준 및 규격」, 국제식품규격위원회(Codex Alimentarius commission, CAC) 규정, AOAC 방법 등에 따라 국내외 공인된 방법을 사용해야 함

* 국내외 공인된 시험방법이라 하더라도 시험방법의 적용 매질과 신청된 원료의 매질이 동일해야 공인시험법으로 간주함

○ 공인된 방법이 없거나 더 타당하다고 인정되는 경우 신청자가 제시하는 시험방법을 사용할 수 있으나 제시한 시험방법의 타당성*을 입증해야 함

* 기능성분(또는 지표성분) 시험방법 밸리데이션 자료 제출

○ 두가지 이상의 해당원료를 혼합한 경우 각 원료의 기능성분(또는 지표성분)의 시험방법을 설정해야 함

○ 시험방법의 채취하는 시료의 양은 시료 중의 기능(지표)성분 함량으로 제시

□ 공인시험방법	출처:
□ 자사시험방법	□ 시험방법 타당성(밸리데이션) 자료 제출 여부

○ 시험방법은 아래의 작성 예를 참고하여 작성

◈ **작성 예**

1. 장비와 재료

1.1 실험실 장비 및 소모품

1.1.1 부피플라스크(50 mL, 100 mL)

1.1.2 여과용 멤브레인 필터

1.1.3 액체크로마토그래피용 유리병

1.1.4 용매용 일회용 실린지

1.1.5 초음파진탕기

1.2 분석장비

1.2.1 고속액체크로마토그래피

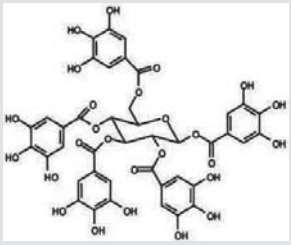
1.2.2 자외부흡광광도검출기

1.2.3 옥타데실실릴화한 칼럼(4.6x250 mm) 또는 이와 동등한 것

2. 표준물질 및 일반시약

2.1 표준물질

2.1.1 PGG(Penta-O-galloyl beta-D-glucose, 1,2,3,4,6-Penta-O-galloyl-b-D-gluco-pyranose)
분자식 : $C_{41}H_{32}O_{26}$ xH_2O, 분자량 : 940.68(anhydrous basis), CAS No. : 14937-32-7



2.2 일반시약

2.2.1 메탄올(Methanol, HPLC grade)

2.2.2 아세토니트릴(Acetonitrile, HPLC grade)

2.2.3 초산(Acetic acid)

2.2.4 증류수(Distilled water)

3. 시험과정

3.1 표준용액의 조제

3.1.1 표준물질 PGG 10 mg을 정밀하게 칭량하고 80% 메탄올로 녹여 100 mL로 한 것을 표준원액으로 한다.

3.1.2 위의 표준원액을 80% 메탄올로 적절히 희석하여 표준용액(5개 농도 범위로 설정)으로 사용한다.

3.2 시험용액의 조제

3.2.1 시료량 g (지표(기능)성분으로서 mg에 해당)을 정량하여 50 mL 부피플라스크에 넣고 80% 메탄올 25 mL를 넣는다.

3.2.2 시료가 완전히 추출될 때까지 초음파진탕기로 추출한다.

3.2.3 80% 메탄올로 표선까지 맞춘다.

3.2.4 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과한 용액을 시험용액으로 한다.

4. 분석 및 계산

4.1 기기분석

<고속액체크로마토그래프 조건>

- 주입량 : 10 μL
- 컬럼온도 : 40℃
- 이동상 : A-증류수 : 초산 (99.7:0.3, v/v)
  B-아세토니트릴 : 초산 (99.7:0.3, v/v)
- 유속 : 1.0 mL/분
- 검출기 파장 : 280 nm

<이동상 조건>

- 이동상 조건(이동상 A) : 0분-87%, 15분-87%, 20분-50%, 25분-50%, 25.1분-87%, 30분-87%
- 이동상 조건(이동상 B) : 0분-13%, 15분-13%, 20분-50%, 25분-50%, 25.1분-13%, 30분-13%

4.2 분석물질 함량 계산

4.2.1 PGG 표준용액의 피크면적으로 검량선을 작성하고, 검량선 식을 이용하여 시험용액 중의 PGG 농도를 구한 후 아래 식을 이용하여 PGG 함량을 계산한다.

PGG 함량(mg/g) = [시험용액의 전량(mL) × 희석배수 × 시험용액 중의 PGG의 농도(mg/mL) × 시료 채취량(g)] / 표준품의 순도

4.4. 분석방법에 대한 타당성(Validation)

※ 작성원칙

1) 밸리데이션에 대한 시험일지 및 시험결과에 대한 기초자료를 제출한다.

2) 표준용액, 공시험용액, 시험용액의 크로마토그램에서 방해(간섭)물질의 존재 여부를 확인하여 기술한다

3) 표준용액, 시험용액에서 나타나는 분석대상물질의 머무름시간, 스펙트럼(UV, 질량 등) 일치 여부 등의 내용을 기술한다

※ 만약, 시험용액 중 분석대상물질의 머무름시간에 검출되는 피크가 있다면 분리도 1.5 이상이 될 수 있도록 시험방법을 최적화함

4.4.1. △△△△(성분명 표시)

밸리데이션 항목		내용
특이성 (Specificity)		• HPLC 크로마토그램(OOO nm)에서 명확한 피크분리가 확인됨 • 표준용액과 시험용액에서 동일한 스펙트럼 및 머무름 시간(약OO.O 분대)이 확인됨
직선성 (Linearity)		• O개 농도(약 OO.OO~OO.OO μg/mL) 범위에서 R^2=0.99 이상
정확도 (Accuracy)		• 회수율(%) : OO.O~OO.O
정밀도 (Precision)	반복성 (Repeatability)	• 평균함량(mg/g) : O.OO~O.OO, RSD(%) : O.OO~O.OO
	재현성 (Reproducibility)	• 평균함량(mg/g) : O.OO~O.OO, RSD(%) : O.OO

① 특이성 (Specificity)

항목	정의	적용		
		기능성분(또는 지표성분)		유해물질 (정량시험)
		정량시험	확인시험	
특이성 (Specificity)	불순물, 분해물, 배합성분 등의 혼재 상태에서 분석대상물질을 선택적으로 정확하게 측정할 수 있는 능력	예	예	예

- 분석대상물질을 선택적으로 정확하게 측정할 수 있어야 함
- 예를 들어 크로마토그래피 기반 분석법의 경우 분석대상물질 및 인근 물질 피크의 머무름 시간 및 분석 대상 물질의 스펙트럼 혹은 질량분석 등의 정성적 확인을 위한 특이성 관련 자료를 제시해야 함

◈ 작성 예

① 특이성

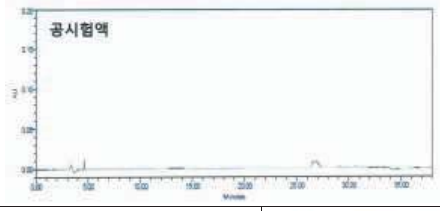
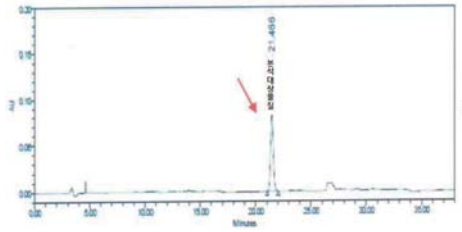
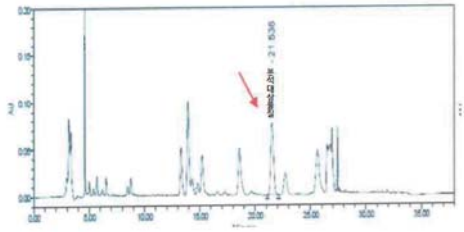
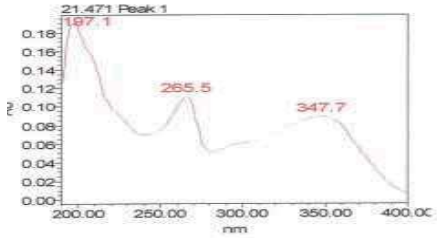
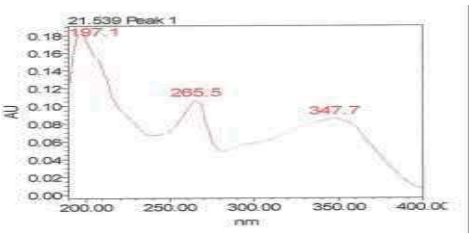
○ 시험방법 :

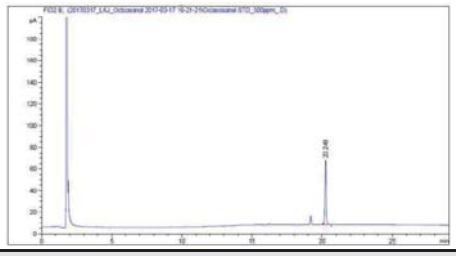
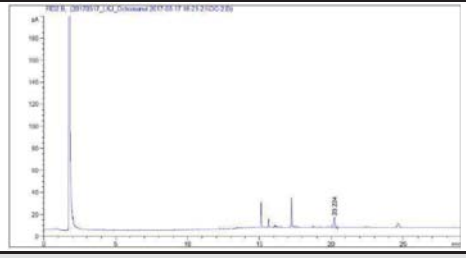
- 공시험용액 조제 : 공시료를 전처리 방법에 따라 제조한 시험용액을 공시험용액으로 함
- 시험용액 조제 : 시료를 공시험용액의 전처리 방법과 동일한 방법으로 시험용액을 제조함
- 표준용액 : 시험용액 제조에 사용된 동일한 용매를 이용하여 표준용액을 제조하였고, 시료 중 함유된 분석대상물질의 농도범위로 제조함
- 기기분석 방법 : 위에서 제시한 동일한 시험 방법 및 조건으로 분석함

○ 시험결과

- 공시험용액을 분석하여 표준용액, 시험용액의 분석에 간섭현상이 없음을 확인하였고, 표준용액, 시험용액의 머무름시간, 스펙트럼 등이 일치함을 확인함

HPLC 크로마토그램 및 스펙트럼

	표준용액	시험용액
크로마토그램		
크로마토그램		
스펙트럼		

GC 크로마토그램		
	표준용액	시험용액
크로마토그램		

② 직선성

항목	정의	적용		
		기능성분(또는 지표성분)		유해물질 (정량시험)
		정량시험	확인시험	
직선성 (Linearity)	적절한 정밀도, 정확도 등을 충분히 제시할 수 있는 검체 중 분석대상물질의 양(또는 농도)에 대하여 직선적인 측정값을 얻어낼 수 있는 능력	예	아니오	예

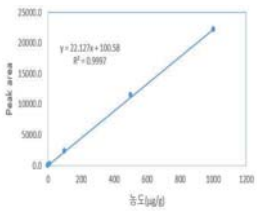
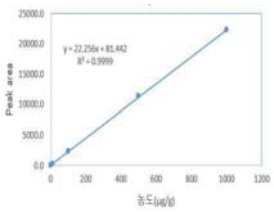
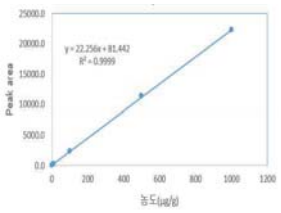
- 분석대상물질의 농도는 공시험 데이터를 포함하여 5개 이상으로 하며, 측정하고자 하는 함량 범위에 고르게 분포하도록 하고, 3회 이상 반복 측정
- 정확도 및 정밀도를 확인할 수 있는 범위 및 공시험 데이터를 포함해야 함
- 결정계수(R^2)가 0.990 이상이어야 함

◈ 작성 예

② 직선성

○ 시험방법 :
- 표준용액 제조 : OO ~ OO 농도범위를 갖도록 표준용액을 제조
- 검량선 작성 : 위에서 제시한 시험방법을 이용하여 3회 분석한 후 각각의 검량선 작성

○ 시험결과 : 결정계수(Coefficient of determination) R^2 : 0.9990 ~ 0.9999 이었음

반복수	1		2		3	
	농도 (μg/mL)	피크면적	농도 (μg/mL)	피크면적	농도 (μg/mL)	피크면적
1						
2						
3						
4						
5						
6						
기울기						
y절편						
R^2						
검량선						

※ 정확도 및 정밀도를 확인할 수 있는 범위를 포함해야 함

③ 정확도

항목	정의	적용		
		기능성분(또는 지표성분)		유해물질 (정량시험)
		정량시험	확인시험	
정확도 (Accuracy)	측정값이 이미 알고 있는 참값이나 표준값에 근접한 정도	예	아니오	예

– 분석대상물질(지표성분)을 시료(신청원료)에 첨가하여 3회 이상 반복 측정하고, 회수율을 구함

* 반복 측정의 경우, 전처리부터 분석까지 일련의 과정을 위에서 제시한 시험방법과 동일하게 수행하여 결과값을 도출함
* Spiking하는 표준물질은 저, 중, 고농도(예시, 50, 100, 150% 등)의 지표성분 함량이 되도록 함
* 분석물질이 첨가된 시험용액에 대한 예측되는 분석농도는 직선성을 나타내는 농도범위 이내여야 하며, 만일, 예측되는 실측치의 농도가 직선성 범위를 초과할 경우 희석하여 시험분석을 수행하여야 함

– 회수율 계산

* 회수율(%) = (C−B) / A x 100

A : 첨가한 분석대상물질의 농도(이론치)
B : 검체 함유된 분석물질의 농도
C : Spiking 시험용액 중 분석대상물질의 농도

◈ 작성 예

③ 정확도

○ 시험방법 :

– 표준용액 제조 및 검량선 작성

: 정확성 측정을 위해 3개 이상의 농도범위의 표준용액을 제조하고, 이에 대해 아래와 같이 검량선을 작성함

– 표준물질 spiking : 검체(신청원료명)____g(위의 시험방법에서 제시한 동일한 시료 양)을 취한 후, 시료 중의 함유된 지표(기능)성분 함량의 50%, 100%, 150%의 농도가 되도록 Stock 표준용액을 ☆ μl, △ μl, ▽ μl씩 첨가함

– 시험용액 조제 : 표준용액이 첨가된 검체와 표준용액이 첨가되지 아니한 검체를 위의 시험방법과 동일하게 전처리하여 HPLC 분석을 위한 시험용액을 제조함

– 기기분석 : 위에서 제시한 기기분석 방법으로 분석하여 지표(기능)성분의 함량을 측정함

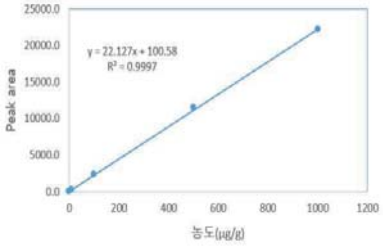
* 농도의 단위는 시료 중 분석물질의 농도에 따라 달라질 수 있음

○ 시험결과

– 회수율은 00.00~00.00%로 나타남

– AOAC 기준 (≥ 0.1%(1 mg/g)일 때 95 ~ 105%)에 적합함

	표준용액 농도 (μg/mL)	평균 피크면적	정확도 측정을 위한 검량선
1			
2			
3			
4			
5			
6			
기울기			
Y절편			



항 목		시료 채취량 (g)	첨가한 표준물질의 농도 (이론치, A) (μg/mL)	시험용액(분석값)		첨가된 표준물질의 농도 (실측치, C-B) (μg/mL)	희석배수	회수율 (C-B)/A (%)	평균 회수율 (%)	표준 편차 (SD)	상대 표준 편차 (%RSD)
				피크 면적	농도(C) (μg/mL)						
Spiking한 시료	저농도										
	중농도										
	고농도										
Blank 검체						-	-	-	-	-	-
		평균(B)									

* 첨가된 표준물질의 실측치 = Spiking한 시험용액 중 분석물질 농도(C)-Blank 검체 중 평균분석물질 농도(B)
* 농도가 직선성 범위를 벗어나 희석한 경우, 실측농도(B)에 희석배수를 곱한 값임
* 농도의 단위는 시료 중 분석물질의 농도에 따라 달라질 수 있음

※ [참고] AOAC 정확성 기준

농도(Concentration)	회수율(%)
100%(100 g/100 g)	98 ~ 102
≥ 10%(10 g/100 g)	
≥ 1%(1 g/100 g)	97 ~ 103
≥ 0.1%(1 mg/g)	95 ~ 105
100 ppm(mg/kg)	90 ~ 107
10 ppm(mg/kg)	80 ~ 110
1 ppm(mg/kg)	
100 ppb(μg/kg)	
10 ppb(μg/kg)	60 ~ 115
1 ppb(μg/kg)	40 ~ 120

④ 정밀도

항목	정의	적용		
		기능성분(또는 지표성분)		유해물질 (정량시험)
		정량시험	확인시험	
정밀도 (Precision)	균일한 검체로부터 여러 번 채취하여 얻은 시료를 정해진 조건에 따라 측정하였을 때 각각의 측정값들 사이의 근접성(분산정도)	예	아니오	예

- 정밀도 자료로 반복성과 재현성 자료 모두 제출해야 함
- 반복성의 경우 동일시료량에 대해 5회 이상 반복 측정하고, 측정값들 사이의 근접한 정도(상대표준편차)를 구함
- 재현성의 경우 실험실 내 시험자(A, B)를 달리하거나, 다른 실험실에서 동일시료량에 대해 5회 이상 반복 측정하고, 측정값들 사이의 근접한 정도를 구함

* 단일 실험실에서 수행할 경우 다른 시험일, 다른 시험자, 다른 시험장비 등으로 시험하여 얻은 측정값들 사이의 근접한 정도의 값 비교가 필요함

* 반복 측정의 경우 전처리부터 분석까지의 일련의 과정 포함

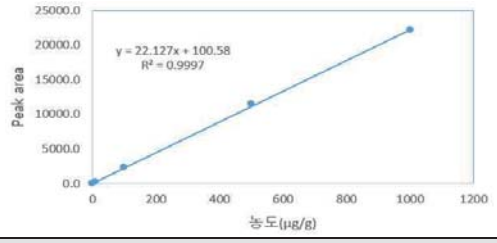
* 작성 예는 최종 data를 나타낸 것이며, 산출 과정이 밸리데이션 자료에 포함되어야 함(정밀도 분석 시 산출된 분석물질의 농도가 직선성 범위 안에 포함되는지 여부 확인 필요)

◈ 작성 예

④ 정밀도 (반복성 및 재현성)

○ 시험방법 : 위에서 제시한 시료방법과 동일하게 시료량을 정량하여 실험실(혹은 시험자)을 달리하여 5회 이상 반복 측정하여 상대표준편차를 구함

※ 정밀도 측정에 사용된 검량선

농도(μg/mL)	Peak Area	검량선 (정밀도 측정에 사용된 검량선)
		

○ 시험결과

- 반복성 : 상대표준편차(RSD%)는 00~00 %로 나타나, AOAC 기준(0.1%(1 mg/g) 일 때, 3.7%)범위 이내에 있음
- 재현성 : 상대표준편차(RSD%)는 00 %로 나타나, AOAC 기준(0.1%(1 mg/g) 일 때, 6%)범위 이내에 있음

	실험실 A (혹은 시험자 A)				실험실 B (혹은 시험자 B)			
	시료량	피크면적	분석농도 (μg/mL)	함량 (mg/g)	시료량	피크면적	분석농도 (μg/mL)	함량 (mg/g)
1								
2								
3								
4								
5								
실험실내 평균분석값(mg/g)								
표준편차								
RSD(%)_반복성								
실험실간 평균 분석값(mg/g)								
실험실간 표준편차								
RSD(%)_재현성								

※ [참고] AOAC 반복성 및 재현성 기준

농도(Concentration)	상대표준편차(RSD, %)	
	반복성	재현성
100%(100 g/100 g)	1.3	2
≥ 10%(10 g/100 g)	1.9	3
≥ 1%(1 g/100 g)	2.7	4
≥ 0.1%(1 mg/g)	3.7	6
100 ppm(mg/kg)	5.3	8
10 ppm(mg/kg)	7.3	11
1 ppm(mg/kg)	11	16
100 ppb(μg/kg)	15	22
10 ppb(μg/kg)	21	32
1 ppb(μg/kg)	30	45

5. 유해물질에 대한 규격 및 시험방법에 관한 자료

※ 유해물질 규격 설정 항목 근거 확인을 위한 제출자료

3 Lot 이상에 대한 공인시험검사기관 시험성적서 및 분석 자료 제출

* 공인시험검사기관 성적서는 제출용으로 발행된 것으로 유효기간은 3년 이내로 하며, 타당한 사유가 있는 경우는 예외로 함
* 공인시험검사기관 확인: 식약처(https://www.mfds.go.kr) 접속 > 정책정보 > 시험검사기관 > 시험검사기관 지정현황

5.1. 유해물질 규격 설정항목

가. 중금속(납, 비소, 카드뮴, 수은)

- 모든 원료에 대해 중금속 규격 설정
- 실측치를 고려하여 가능한 낮은 규격으로 설정(실측치 대비 10배 수준 권장)하고, 일일 최대섭취량을 제안한 기준규격에 대비했을 때 그에 따른 제안규격에 의한 일일 최대섭취량이 규정에서 정해진 일일 규정 규격 이내로 설정되었는지 확인하여 기술할 것

원료	항목	규격
모든 원료	납	10.8 μg/일 미만
	비소	150 μg/일 미만
	카드뮴	3.0 μg/일 미만
	수은	2.1 μg/일 미만

- 실측치 대비 10배 수준보다 높게 중금속 규격을 제안하고자 하는 경우(일일 섭취량이 작은 원료 등) 완제품(또는 인체적용시험 물질 등) 제조 시 추가되는 부형제의 중금속 기준·규격을 고려하여 설정할 수 있으며 이에 대한 타당한 사유 및 근거를 제시해야 함

나. 미생물

- 모든 원료에 대해 대장균군 “음성” 규격 설정
- 액상제품인 경우 “세균수” 규격(≤ 100/g) 설정

다. 잔류용매

- 원료 제조에 물, 주정 이외의 용매를 사용한 원료의 경우 해당 용매에 대한 규격을 설정

원료	항목	규격
용매를 사용한 원료	헥산	< 0.005 g/kg
	이소프로필알콜	≤ 0.05 g/kg
	초산에틸	
	메틸알콜	
	아세톤	≤ 0.03 g/kg
	염화메틸렌, 삼염화에틸렌 (단독 또는 병용 시 합계)	≤ 0.03 g/kg

라. 유해물질 규격 추가 항목

- 원료의 특성, 제조방법 등에 따라 유해성분의 혼입, 잔류, 생성 가능성이 있어 유해물질 규격 설정이 필요한 경우 추가 설정
- 해당 기준이 「식품의 기준 및 규격」에 설정되어 있는 원료에 대해 규격 설정

(예시)

1. 곡류 등 곰팡이독소 우려가 있는 원재료 사용시 해당 규격 설정을 검토
   * 총아플라톡신(B_1, B_2, G_1 및 G_2의 합)은 조류를 제외한 모든 식물성 원료에 대해 기준 설정(기준: 15.0 μg/kg, 단, B_1은 10.0 이하)
2. 신청원료 유형이 유지일 경우, 벤조피렌 및 산가 규격 설정을 검토하고 제조공정에 가열 또는 볶는 과정이 있는 경우 벤조피렌 설정을 검토
3. 카페인 등과 같이 섭취가 제한된 성분이 원료에 있는 경우 함량을 확인하고 규격 설정을 검토
4. 축·수산물 원재료 사용 시 원재료 기준에 따라 동물용의약품 규격 설정을 검토
   * 필요시, 동물전염병 발생 여부를 확인
5. 방사능에 노출될 우려가 있다면 그에 대한 규격 설정 및 시험방법 제출
6. 현미, 미강, 쌀눈, 톳 또는 모자반을 사용한 식품과 어유의 경우, 비소 시험결과 무기비소 기준 초과 검출 시 무기비소로 규격 설정

원료	항목		규격
해당 기준이 「식품의 기준 및 규격」에 설정되어 있는 원료	동물용의약품		「식품의 기준 및 규격」에 따름
	곰팡이 독소	총 아플라톡신 (B_1, B_2, G_1 및 G_2의 합)	
		파툴린	
		오크라톡신	
		기타곰팡이독소	
	방사능 오염	^{131}I	
		$^{134}Cs+^{137}Cs$	
	…	…	

5.2. 유해물질 규격 미설정항목

가. 잔류농약

- 신청원료의 원재료에 대해서 「식품의 기준 및 규격」에 잔류농약 허용기준이 있는 경우에는 「수입식품등 신고 및 검사에 관한 규정」[별표 5] 정밀검사 대상 잔류농약 검사항목*에 대하여, 잔류허용 기준이 없는 경우에는 5종 농약(엔드린, 디엘드린, 알드린, BHC, DDT)에 대하여 시험결과와 분석자료 제출

  * 「수입식품등 검사에 관한 규정」 개정시 검사항목은 개정된 규정에 따름

- 원재료가 생약인 경우 「대한민국약전」 또는 「대한민국약전외한약(생약)규격집」의 잔류농약 기준도 적용

구분		「식품의 기준 및 규격」 기준 설정 여부	
		○	×
「대한민국약전」 또는 「대한민국약전외한약(생약)규격집」 기준 설정 여부	○	A + B	B + C
	×	A	C

* A : 「수입식품등 신고 및 검사에 관한 규정」 별표 5. 정밀검사 대상 잔류농약 검사항목 1. 동시다분석 검사대상
  B : 「대한민국약전」 또는 「대한민국약전외한약(생약)규격집」 순도시험 중 잔류농약
  C : 농약 5종(엔드린, 디엘드린, 알드린, BHC, DDT)

「수입식품등 신고 및 검사에 관한 규정」(식품의약품안전처고시 제2024-26호, 2024.6.13.)

[별표 5] 정밀검사 대상 잔류농약 검사항목(※ 반드시 신청시점의 현행 규정 적용)

<동시다분석 검사대상 : 128종>

연번	농약명	연번	농약명
1	노발루론(Novaluron)	65	인독사카브(Indoxacarb)
2	니텐피람(Nitenpyram)	66	카바릴(Carbaryl)
3	다이아지논(Diazinon)	67	카벤다짐(Carbendazim)
4	델타메트린(Deltamethrin)	68	카보퓨란(Carbofuran)
5	도딘(Dodine)	69	카복신(Carboxin)
6	디노테퓨란(Dinotefuran)	70	퀴날포스(Quinalphos)
7	디니코나졸(Diniconazole)	71	퀸토젠(Quintozene)
8	디디티(DDT)	72	크레속심메틸(Kresoxim-methyl)
9	디메토모르프(Dimethomorph)	73	클로란트라닐리프롤(Chlorantraniliprole)
10	디메토에이트(Dimethoate)	74	클로로벤주론(Chlorobenzuron)
11	디우론(Diuron)	75	클로로탈로닐(Chlorothalonil)
12	디코폴(Dicofol)	76	클로르페나피르(Chlorfenapyr)
13	디클로르보스(Dichlorvos)	77	클로르피리포스(Chlorpyrifos)
14	디페노코나졸(Difenoconazole)	78	클로티아니딘(Clothianidin)
15	디페닐아민(Diphenylamine)	79	테부코나졸(Tebuconazole)
16	디플루벤주론(Diflubenzuron)	80	테부페노자이드(Tebufenozide),
17	루페뉴론(Lufenuron)	81	테트라코나졸(Tetraconazole)
18	리뉴론(Linuron)	82	톨클로포스메틸(Tolclofos-methyl)
19	마이클로뷰타닐(Myclobutanil)	83	톨펜피라드(Tolfenpyrad)
20	만데스트로빈(Mandestrobin)	84	트리사이클라졸(Tricyclazole)
21	만디프로파미드(Mandipropamid)	85	트리아디메놀(Triadimenol)
22	말라티온(Malathion)	86	트리아디메폰(Triadimefon)
23	메타미도포스(Methamidophos)	87	트리아조포스(Triazophos)
24	메타미트론(Metamitron)	88	트리알레이트(Tri-allate),
25	메탈락실(Metalaxyl)	89	트리폴록시스트로빈(Trifloxystrobin)
26	메토미노스트로빈(Metominostrobin)	90	트리플루뮤론(Triflumuron)
27	메토밀(Methomyl)	91	티아메톡삼(Thiamethoxam)
28	메톡시페노자이드(Methoxyfenozide)	92	티아벤다졸(Thiabendazole)
29	메티다티온(Methidathion)	93	티아클로프리드(Thiacloprid)
30	메티오카브(Methiocarb)	94	파목사돈(Famoxadone)
31	보스칼리드(Boscalid)	95	파클로부트라졸(Paclobutrazol)
32	부피리메이트(Bupirimate)	96	퍼메트린(Permethrin)

연번	농약명	연번	농약명
33	뷰타클로르(Butachlor)	97	페니트로티온(Fenitrothion : MEP)
34	뷰프로페진(Buprofezin)	98	펜디메탈린(Pendimethalin)
35	비펜트린(Bifenthrin)	99	펜발러레이트(Fenvalerate)
36	사이목사닐(Cymoxanil)	100	펜토에이트(Phenthoate)
37	사이퍼메트린(Cypermethrin)	101	펜티오피라드(Penthiopyrad)
38	사이프로디닐(Cyprodinil)	102	펜프로파트린(Fenpropathrin)
39	사이프로코나졸(Cyproconazole)	103	포레이트(Phorate)
40	사이플루트린(Cyfluthrin)	104	프로사이미돈(Procymidone)
41	사이할로트린(Cyhalothrin)	105	프로클로라즈(Prochloraz)
42	스피노사드(Spinosad)	106	프로티오포스(Prothiofos)
43	스피로디클로펜(Spirodiclofen)	107	프로파모카브(Propamocarb)
44	스피로메시펜(Spiromesifen),	108	프로파자이트(Propargite)
45	아메톡트라딘(Ametoctradin)	109	프로페노포스(Profenofos)
46	아세타미프리드(Acetamiprid)	110	프로폭서(Propoxur)
47	아세토클로르(Acetochlor)	111	프로피자마이드(Propyzamide)
48	아세페이트(Acephate)	112	프로피코나졸(Propiconazole)
49	아이소프로카브(Isoprocarb)	113	플루디옥소닐(Fludioxonil)
50	아이소프로티올레인(Isoprothiolane)	114	플루벤디아마이드(Flubendiamide)
51	아족시스트로빈(Azoxystrobin)	115	플루시트리네이트(Flucythrinate)
52	아트라진(Atrazine)	116	플루오피람(Fluopyram)
53	에토펜프록스(Etofenprox)	117	플루트리아폴(Flutriafol)
54	에티온(Ethion)	118	피라클로스트로빈(Pyraclostrobin)
55	엔도설판(Endosulfan)	119	피리다벤(Pyridaben)
56	오메토에이트(Omethoate)	120	피리메타닐(Pyrimethanil)
57	오쏘페닐페놀(Ortho-Phenyl Phenol),	121	피리미포스메틸(Pirimiphos-methyl)
58	옥사디아존(Oxadiazon)	122	피리프록시펜(Pyriproxyfen)
59	옥사밀(Oxamyl)	123	피콕시스트로빈(Picoxystrobin)
60	옥시플루오르펜(Oxyfluorfen)	124	피페로닐부톡사이드(Piperonylbutoxide)
61	이마잘릴(Imazalil)	125	피프로닐(Fipronil)
62	이미다클로프리드(Imidacloprid)	126	헥사코나졸(Hexaconazole)
63	이육-디아이피엔 (2,6-Diisopropylnaphthalene)	127	헥사플루뮤론(Hexaflumuron)
64	이프로디온(Iprodione)	128	헵타클로르(Heptachlor)

○ 이산화황

– 원재료가 생약인 경우, 「대한민국약전」 또는 「대한민국약전외한약(생약)규격집」에 순도시험 이산화황 규격이 있는 경우 시험결과와 분석자료 제출

※ 시험성적서 요약표 등

◈ 작성 예

■ 시험성적서 요약표

[시험기관명 : ○○]

제안 기준 및 규격	시험항목		실측치 (시험성적서)			제안 기준 및 규격
규격항목	성상		고유의 향미가 있고 이미, 이취가 없는 황회색의 분말	고유의 향미가 있고 이미, 이취가 없는 황회색의 분말	고유의 향미가 있고 이미, 이취가 없는 황회색의 분말	고유의 향미가 있고 이미, 이취가 없는 황회색의 분말
	기능성분(지표성분)(mg/g)		720	718	800	746 (표시량의 80~120%)
	중금속 (mg/kg)	납	0.0962	0.0995	0.0924	1.0 미만
		비소	0.0131	0.0122	0.151	1.0 미만
		카드뮴	0.0009	0.005	0.001	0.9 미만
		수은	불검출	불검출	0.001	0.6 미만
	미생물	대장균군	음성	음성	음성	음성
		세균수(cfu/g)	음성	음성	음성	100/g 이하
	곰팡이독소	총 아플라톡신 (B_1, B_2, G_1 및 G_2의 합)	불검출	불검출	불검출	15.0 μg/kg, 단, B1은 10.0 이하
		오크라톡신	불검출	불검출	불검출	5.0 μg/kg이하
	잔류용매	헥산	불검출	불검출	불검출	0.005 g/kg 미만
	동물용의약품	○○ 종	불검출	불검출	불검출	불검출
	...	...	...	...	...	...
규격 미설정 항목	잔류농약	○○ 종	불검출			–
	이산화황		불검출			30 ppm 이하
	...	...	...			...

■ 중금속의 1일 노출량

중금속명	실측치[a] (mg/kg)	최대 섭취량[b] (g/일)	제안규격[c] (μg/g)	제안규격에 의한 일일 최대섭취량[d](μg/일)	규정규격 (μg/일)
납					10.8
비소					150
카드뮴					3.0
수은					2.1

[a]실험치 : ○○(시험기관명) 3 Lot 실측치의 평균값

[b]최대섭취량 : 신청원료 1일 최대섭취량 ○ g/일으로 설정

[c]제안규격 : 신청인이 제안한 규격

[d]제안규격에 의한 일일최대섭취량 : b × c

■ 잔류농약 잔류허용기준 검토

농약명	실측치 (mg/kg)	원료수율(%)[a]	원재료로 환산 시 검출량(mg/kg)[b]	기준(mg/kg)[c] (적용 농산물 또는 식품)

[a] 원료수율 : 제조공정도 상 원재료 대비 원료의 수율(%)

[b] 원재료 환산 시 함량 : 실측치 × (수율/100)

[c] 가공식품의 농약 잔류허용기준 적용 : 원료의 함량에 따라 원료식품의 잔류허용기준 범위 이내에서 잔류 허용

- 식품공전 [별표 4]에 별도로 잔류허용기준을 정하지 않은 경우
  - ① 원료 함량에 따라 원료 농산물의 기준 적용(식품공전 [별표 4]에 별도로 기준을 정하지 않는 경우 0.01 mg/kg 이하 적용)
  - ② 건조 등의 과정으로 수분 함량이 변화된 경우 수분 함량 고려하여 적용(단, 건고추(고춧가루 및 실고추 포함)는 고추의 7배, 녹차추출물은 차의 6배, 건삼 및 홍삼은 수삼의 4배, 인삼농축액 및 홍삼농축액은 수삼의 8배, 건조 허브류는 허브류의 10배 적용)

√ 신청원료의 특성에 따라 해당항목만 표시하고 해당사항이 없는 항목은 '-' 표시

√ 「식품의 기준 및 규격」 제2. 식품일반에 대한 공통기준 및 규격, 제5. 식품별 기준 및 규격 등을 확인하여 추가될 수 있음

√ 분석결과가 3회 이상이거나, 시험항목이 추가로 있는 경우 칸을 추가로 만들어 기재

√ 성상의 색은 한국표준색표집의 색을 적용하여 색명을 명확히 표현

* 「건강기능식품의 기준 및 규격」 제4. 2-7 성상시험법

예) 이미·이취가 없는 미황색의 분말(x)

고유한 향미가 있고 이미·이취가 없는 황회색의 분말(○)

√ 잔류농약 검출 시 ■ 잔류농약 잔류허용기준 검토 표 작성

√ 축산물 및 동물성 수산물과 그 가공식품인 경우 식품중 검출되어서는 아니되는 동물용의약품(26종_'22.4.1 기준)에 대한 시험성적서를 제출해야 하며, 동물용의약품인 경우, 「식품의 기준 및 규격」 [별표 5]에 따라 시험성적서를 제출함

5.3. 유해물질(중금속, 미생물 등)의 시험방법

※ 시험성적서 및 분석 자료 첨부

○ 국·내외에서 공인된 방법 사용
- 「건강기능식품의 기준 및 규격」, 「식품의 기준 및 규격」, 「식품첨가물의 기준 및 규격」, 국제식품규격위원회(Codex Alimentarius commission, CAC) 규정, AOAC 방법 등

○ 공인된 방법이 없거나 더 타당하다고 인정되는 경우 자사 시험방법 사용 가능
- 제시한 시험방법의 타당성(밸리데이션) 자료 제출 필요

◈ 작성 예

6.3.1. 납
○ 건강기능식품의 기준 및 규격(제2022-25호) [별표 4] 시험법 적용표에 따라 식품공전 제8. 일반시험법 9. 9.1 중금속에 따라 시험한다.

6.3.2. 비소
○ 건강기능식품의 기준 및 규격(제2022-25호) [별표 4] 시험법 적용표에 따라 식품공전 제8. 일반시험법 9. 9.1 중금속에 따라 시험한다.

6.3.3. 카드뮴
○ 건강기능식품의 기준 및 규격(제2022-25호) [별표 4] 시험법 적용표에 따라 식품공전 제8. 일반시험법 9. 9.1 중금속에 따라 시험한다.

6.3.4. 수은
○ 건강기능식품의 기준 및 규격(제2022-25호) [별표 4] 시험법 적용표에 따라 식품공전 제8. 일반시험법 9. 9.1 중금속에 따라 시험한다.

6.3.5. 대장균군
○ 건강기능식품의 기준 및 규격(제2022-25호) [별표 4] 시험법 적용표에 따라 식품공전 제8. 일반시험법 4. 4.7 대장균군에 따라 시험한다.

6.3.6. 총아플라톡신(B1, B2, G1 및 G2의 합)
○ 건강기능식품의 기준 및 규격(제2022-25호) [별표 4] 시험법 적용표에 따라 식품공전 제8. 일반시험법 9. 9.2.2 아플라톡신(B1, B2, G1 및 G2)에 따라 시험한다.

6.3.7. 잔류농약(규격 미설정항목)
○ 식품공전 제8. 일반시험법 7. 7.1.2.2 다종농약성분시험법과 7.1.3.27 카벤다짐 분석법에 따라 시험한다.

6.3.8. OOOO(규격 미설정항목)
○ OOOO공전 제8. 일반시험법 O. O.O.O.O OOOO시험법과 O.O.O.OO OOOO 분석법에 따라 시험한다.

6. 안전성에 관한 자료

6.1. 안전성 의사결정도

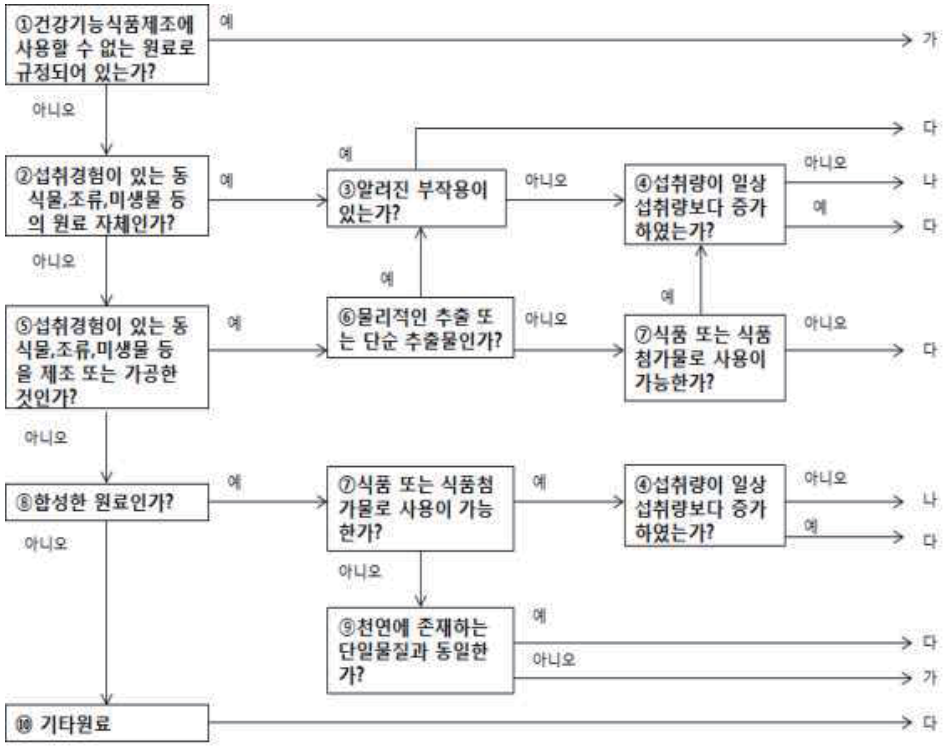
○ 원료의 제조공정 및 인정 현황, 부작용 사례 등을 감안하여 의사결정도의 '나' 또는 '다'에 해당하는지 기재

◈ 작성요령

○ 신청원료는 섭취경험이 있는 원재료를 추출, 농축, 건조하여 제조한 것으로 물리적인 추출 또는 단순 추출물에 해당되고 알려진 부작용이 없으나, 일상 섭취량과 비교하여 섭취량이 증가하여 의사결정도 '다'를 적용함

※ 「건강기능식품 기능성원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정(식약처 고시 제2021-66호, '21.7.29.)」 [별표 3]

<건강기능식품 기능성원료의 안전성평가를 위한 의사결정도[별표3]>



※ [별표 3] 2. 의사결정시 주요 검토사항 참고

<제출되어야 하는 안전성 자료의 범위>

제출되어야 하는 안전성 자료	가	나	다
건강기능식품 기능성원료로 신청할 수 없음	√		
섭취 근거 자료[1)]		√	√
해당 기능성분 또는 관련물질에 대한 안전성 정보 자료[2)]		√	√
섭취량평가자료[3)]		√	√
인체적용시험자료[4)]			√
독성시험자료[5)]			√

1) 섭취경험이 있음을 증명하는 근거자료로서 다음의 어느 하나에 해당하는 자료
   ① 「건강기능식품의 기준 및 규격」, 「식품의 기준 및 규격」, 「식품첨가물의 기준 및 규격」 자료
   ② 일상적(25년 이상), 전통적 사용이 기록되어 있는 과학적 자료 또는 역사적 사용 기록
   ③ 국외 정부기관의 인정 자료 등
2) 각종 문헌 또는 데이터베이스에서 원료 또는 성분에 대한 독성, 안전성 또는 다른 성분(영양성분, 의약품 성분 등)과의 상호작용에 관한 자료를 검색한 자료
3) 국민건강영양조사결과, 섭취량 실태조사결과, 국내·외에서 식품으로 최근 5년간 유통·판매되는 자료(단, 국외 자료는 해당 국가에서 인정하는 자료를 함께 제출하는 경우에 한함) 등을 근거로 평균 섭취량과 제안된 섭취량을 비교·분석한 자료. 단, 식경험이 없는 원료는 제출대상에서 제외
4) 원료로 실험된 안전성 및 기능성을 확인한 자료(인체적용시험자료)
5) 독성시험자료는 단회투여독성시험, 90일 반복투여독성시험, 유전독성시험(유전독성시험의 조합 및 세부 내용은 「의약품등의 독성시험기준」(식약처 고시)을 따른다.)을 기본으로 함. 다만, 기본독성시험(단회, 반복, 유전독성)에서 원료와 관련된 이상반응이 관찰되어 독성여부를 확인할 필요가 있는 경우나 제출된 안전성 자료로 안전성이 확인되지 못한 경우에는 기본독성시험 이외에 추가 독성시험자료(생식·발생독성, 항원성, 면역독성, 발암성)가 요구될 수 있음

6.2. 섭취 근거 정보

6.2.1 국내 인정 현황

○ 신청원료
- 국내 인정 현황을 요약하여 기술(작성 예 참조)

○ 유사원료
- 기 인정된 원료와 신청원료가 동일하지 않은 경우 차이점을 비교하여 기술 (제조 방법 또는 지표성분, 일일 섭취량 등 비교 분석 자료 첨부)

○ 전통적 사용현황
- 국내 전통적으로 사용되었던 현황을 요약하여 기술(작성 예 참조)

◈ **작성 예**

○ **신청원료**
- 「식품공전」 : OO이 "식품에 사용할 수 있는 원료"의 목록에 등재되어 있으나 사용부위가 열매로 한정되어 있음(열매껍질은 제외)

고유번호	명칭	기타명칭 또는 시장명칭	학명	사용부위
A가0000	000	000, 000, 00	*000 000* L.	열매 (열매껍질 제외)

- 「식품첨가물공전」 제4. 품목별 성분규격 OO (영문명)

(식품첨가물공전 규정)
▪ *함량규격 :*

- 건강기능식품 기능성원료 인정(OO 90% 이상 함유 원료) : O건

(기능성원료 인정 내용)
▪ 원료명 (인정번호 제2000-00호)
·기능성 : ~에 도움을 줄 수 있음 (일일 섭취량 : OO으로서 OOmg/일)

※ 참고

· 식품공전, 식품첨가물공전, 건강기능식품공전 : 우리 처 홈페이지> 법령자료> 법령정보> 고시·훈령·예규> 고시전문

- 「대한약전외한약(생약)규격집」 : 'OO'로 등재
△△ : xx 나무(학명) 등의 미숙과일
OO : ∞ 나무(학명)의 잎

○ **유사원료** : OO 추출물이 건강기능식품 기능성원료로 인정
- 제0000-00호, OO, ㈜OO

인정번호	원료명	제조방법	지표성분	기능성내용	일일섭취량
제0000-00호	00			△△△△	0 g/일

○ **전통적 사용현황**

- 00는 1800년대부터 식품으로 섭취해온 경험이 있음(첨부 XX)
- 기성한약서인 동의보감에 따르면 이 원료는 성질이 따뜻하고 독이 없으며, 오래된 설사와 적백색의 하리를 다스리고 장벽을 그치게 하며, 대장을 충실하게 하고 폐를 수렴시키는 등 여러 효과가 있다고 기록되어있음(첨부 XX)
- 1950년부터 일반적으로 제품명 00으로 개발되어 현대까지 식품으로 섭취해왔음.(첨부 XX)

6.2.2. 국외 인정 현황

○ 국외 인정 현황

- 국외 정부기관의 인정근거를 기재 (예: GRAS, Novel food, FOSHU 등)
  - * 제외국 인정 원료의 경우 등재 번호 명확하게 기재 필요 (※관련문서 첨부)
  - * 공인기관에서의 허용섭취량 (기능성, 안전성 측면)
- 외국에서 신청원료와 동일한 것

○ 전통적 사용현황

※ 국외 전통적으로 사용되었던 현황을 요약하여 기술(작성 예 참조)

◈ **작성 예**

○ 국외 인정 현황

(00, 원재료)

- 미국 : 00(*000 000* L.)이 FDA New Dietary Ingredient(NDI) list에 섭취량 00 g/일, Code No. Report 00(20XX)로 등재(첨부 XX)
- 캐나다 : 00(*000 000* L.) 추출물(00 00 Extract)이 Natural Health Products Ingredients Database(NHPID)에 등재(00 상태를 관리, 국소사용만 가능)(첨부 XX)
- 이탈리아 : 00(*000 000* L.)이 이탈리아 보건부(Ministero della Salute)에 식품 보조제로서의 식물 기원 물질 및 제제로 등재(첨부 XX)
- 스위스 : 00(*000 000* L.)이 스위스 의약품청(Swissmedic)에 의약품 및 식품으로 사용되는 식물성 물질 및 혼합물로 등재(첨부 XX)
- 인도 : 00(*000 000* L.)이 인도 약용식물데이터베이스(ENVIS Centre on Medicinal Plant)에 등재(첨부 XX)

– 일본 : 'OO(OO)'가 후생노동성식품안전부의 식품분류표에 등재(첨부 XX)

(OO, 유사원료)

– 캐나다 : △△ 추출물이 함유된 복합 제품이 NHP(Natural Health Product) 등재
* 기능성 : ---------- (일일 섭취량 : OO g/일) (첨부 XX)

– 중국 : 중국약전(Pharmacopoeia of the People's Republic of china)에 등재
(품목명 : OOO , 기능성 : △△△△, 일일섭취량 : O g/일) (첨부 XX)

– 보건식품으로 "체력피로 완화" 카테고리로 인정(국식건자 GSJZ 20060189: 2006.02.13, 만료: 2010.07.22) (첨부 XX)

· OO powder
· 유사원료 함유제품(제품명: OO brand OO capsule)
· 일일 섭취량 : OO g/일
· 승인 기능성 : △△△△
· 제조사 : □□□□ □□□□ □□ Co., Ltd

– 미국 : FDA New Dietary Ingredient(NDI) list Code No. Report OO(2000)로 등재(첨부 XX)

– 일본 : OO추출물(OO extract)이 일본식품화학연구진흥재단의 List of Existing Food Additives에 등재(첨부 xx)

○ 전통적 사용현황

– 이 원료의 기원은 1600년대부터 식용으로 섭취했다고 보고됨(첨부 XX)

– 전통적으로 건조시킨 OOO는 인도 및 뱅골지역에서 차로 침출하여 음용해왔음(첨부 XX)

○ 전통적 사용량과의 비교

문헌 및 자료	복용방법	복용량
중약대사전	열매 가루 및 알약	~ g/일
본초강목	열매 가루	~ g/일
동의보감	열매 가루	~ g/일

6.2.3. 국내 사용 현황

○ 신청원료로서의 사용현황을 알 수 있도록 상세하게 내용 기술

＊ 두가지 이상의 원재료를 혼합하여 제조하는 원료의 경우에는 혼합 사용현황에 대한 내용 기술

○ 신청원료를 사용한 유통판매 제품에서 신청원료(원재료) 사용 비율(량), 제조방법, 추출방법, 추출용매, 배합비, 사용부위 등을 고려하여 기술

<유통 판매 현황표>

제품사진	제품명 /제조사	섭취 대상	일일섭취량 * 제형 및 섭취빈도 포함	표시내용	섭취시 주의사항	섭취용도	유통량 /판매기간	기타**

＊ 제품과 신청원료와의 동일성 또는 유사성 등을 확인 할 수 있도록 구분하여 표시(신청/유사원료)

6.2.4. 국외 사용 현황

○ 신청원료로서의 사용현황을 알 수 있도록 상세하게 내용 기술

＊ 두가지 이상의 원재료를 혼합하여 제조하는 원료의 경우에는 혼합 사용현황에 대한 내용 기술

○ 신청원료를 사용한 유통판매 제품에서 신청원료(원재료) 사용 비율(량), 제조방법, 추출방법, 추출용매, 배합비, 사용부위 등을 고려하여 기술

<유통 판매 현황표>

유통국	제품사진	제품명 /제조사	섭취 대상	일일섭취량 * 제형 및 섭취빈도 포함	표시내용	섭취시 주의사항	섭취용도	유통량 /판매기간	기타**

＊ 제품과 신청원료와의 동일성 또는 유사성 등을 확인 할 수 있도록 구분하여 표시(신청/유사원료)

◈ 작성 예

<국내 유통 판매 현황표>

제품사진	제품명 /제조사	섭취 대상	일일섭취량 (제형 및 섭취빈도 포함)	표시내용	섭취시 주의사항	섭취 용도	유통량 /판매기간	기타
제품 A (사진)	A (OO회사)	-	1~1.5 g/일 (캡슐, 1일 2회) *신청원료로서 OO%	체지방 감소에 도움을 줄 수 있음	- 특정 성분에 알레르기를 나타내는 사람은 섭취에 주의. - 임산부, 수유부, 만성질환이 있거나 질병치료 중이신 분은 전문의와 상의 후 섭취	건강 기능 식품	300 kg /2년	(신청원료) A 100% 열수추출물
제품 B (사진)	B (△△회사)	-	500~1,000 mg/일 (분말, 1일 1~2포 1회 섭취)	-	-	일반 식품	1톤 /1년	(유사원료) A 분말 80% 물추정 추출물

<국외 유통 판매 현황표>

유통국	제품사진	제품명 /제조사	섭취 대상	일일섭취량 * 제형 및 섭취빈도 포함	표시내용	섭취시 주의사항	섭취용도	유통량 /판매기간	기타
미국	제품 Z (사진)	Z (OO회사)	성인	OOOO 추출물로서 2.0 g/일 (캡슐, 1일 2회) *신청원료로서 OO%	체지방 감소에 도움을 줄 수 있음	-임산부나 수유부는 섭취 전 의사와 상담하십시오. -항우울제 복용시 의사와 상담하십시오. -수술 2주 전 사용하지 마십시오. -어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.	Dietary supplement	300 kg /2년	(신청원료) A 열수 추출분말 80%, 말토덱스트린 20%

- 인도에서 연간 OO톤 생산, 자국에서 OO톤 소비, 관련 이상사례 없음 (첨부: 증명자료)
- 신청원료(상품명 : OO, 제조사 동일)를 사용한 제품(식이보조제로서)이 미국, 캐나다에서 OO년간 유통, 관련 이상사례 없음

  (첨부 : 연도별 수출량 등, 식이보조제 목록, 표시사항 등)
- (신청원료) A열수추출분말 최근 5년 유통현황(첨부 XX)

(단위 : kg)

유통 국가 / 연도	미국	캐나다	유럽	일본
2016	1,100	50	-	-
2017	900	58	7	-
2018	1,000	60	7	-
2019	1,050	55	8	40
2020	1,700	60	10	45

* 국내·외 유통제품에 신청원료 사용 여부 확인 자료 필요

참고 3 국내·외 인정·사용 현황 확인 시 참고

<국내자료>

▷ 식품공전, 식품첨가물공전, 건강기능식품공전

▷ 전통적 사용이 기록되어 있는 과학적 자료 또는 역사적 사용 기록

– 「기존 한약서에 대한 잠정규정(보건복지부고시)」에서 정한 기존 한약서 : 방약합편, 동의보감, 향약집성방, 광제비급, 제중신편, 동의수세보원, 의학입문, 경악전서, 수세보원, 본초강목

▷ 대한약전, 대한약전외한약(생약)규격집

<국외자료>

▷ FAO(Food and Agriculture Organization of the United Nations), WHO(World Health Organization)

▷ FAO/WHO 자료(FAO/WHO Food Standards CODEX alimentarius: http://www.codexalimentarius.org/)

▷ GSFA(Codex General Standard for Food Additives)

▷ FDA(U.S. Food and Drug Administration: http://www.fda.gov/)

* GRAS(Generally recognized as safe), * Food Additive 미국 FDA PAFA database

▷ 미농무성(USDA: http://www.usda.gov)의 자료

▷ 미국 약전(USP-U.S. Pharmacopeia: http://www.usp.org), 일본약국방, 중국약전

▷ 미국 동종요법약전(Homeopathic Pharmacopoeia of US: http://www.hpus.com)

▷ 미국 국가처방전(National Formulary)

▷ 유럽

– EU Food Laws/EU Novel food 자료(http://ec.europa.eu/food/food/index_en.htm)

– European Food Safety Authority자료(http://www.efsa.europa.eu)

▷ 일본(Specifications and Standards for Food Additives, JSSFA)

▷ 캐나다(Health Canada, http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php)

▷ Natural Medicines Comprehensive Database(http://www.naturaldatabase.com)

▷ 독일 Commission E

▷ American Botanical Council 의 Expanded Commission

▷ 그 밖에 제외국의 국가기관 및 국제기관에서 출간한 공신력 있는 자료

6.3. 섭취량 평가 정보

○ 신청원료의 섭취 근거, 인정·사용현황 등을 근거로 섭취량 평가 정보를 상세하게 설명

√ 원재료가 식품원료인 경우, 신청원료에서 제조공정을 반영한 원재료 환산 섭취량이 일상적(25년 이상)으로 섭취하는 원재료 평균섭취량 3배 또는 극단량(95 백분위수)보다 많은지를 확인함. 또한, 원재료를 약용으로 섭취하던 경우는 제안된 원료의 일일섭취량을 원재료로 환산하였을 때 약용의 복용량보다 많은지를 확인(참고문헌 기재)

· 원재료 전체를 그대로 섭취해온 경우, 주정추출물의 섭취량 자료로 물추출물의 자료도 인정하고 있으나, 원재료 그대로가 아닌 물에 침출하여 섭취해온 경우(예: 침출차 등) 주정추출은 물추출에 의한 구성성분과 다를 수 있음

* 전통적으로 섭취해온 성분이 아닌 미지의 생리활성성분이 추출·농축될 수 있음

√ 신뢰성이 확보된 국민건강영양조사, 섭취량 실태조사결과 국내·외에서 식품으로 최근 5년간 유통·판매되는 자료(단, 국외 자료는 해당 국가에서 인정하는 자료를 함께 제출하는 경우에 한함) 등의 식품섭취량에 관한 정보를 활용하여 제조방법의 수율 등을 고려하고 원재료의 함량 등을 계산하여 섭취량 증감을 기재

√ 어린이 등 특정 대상군을 섭취대상으로 하는 경우에는 해당 섭취대상에 대한 섭취량 평가 자료를 제출하여야 함

√ 국내·외에서 식품 및 건강기능식품으로 판매되고 있는 제품과 섭취량을 비교 참고

√ 전통적 사용량에 대한 자료가 있는 경우 이를 기재하고 섭취량과 비교 참고

◈ **작성 예**

※ 신청원료의 제안 섭취량
- 일일섭취량: 신청원료 OOO로서 1 g/일

○ 유럽 EFSA에서는 2OOO년도 OOO에 대한 안전성 평가 시, OOO의 A 성분을 기준으로 안전성 평가를 한 바 있음. 유럽에서는 OOO의 섭취상한을 A로서 성인 1일 3 g으로 되어있고, 임산부 및 수유부 400 mg으로 되어있음

○ 한국인 영양소 섭취기준에 A 성분 충분섭취량은 성인기준 1일 약 200~500 mg임. 이를 신청원료의 성분 A(250 mg/g 함유)와 비교하면, 성분 A 충분섭취량과 동등한 수준임

○ 또한, 식약처 고시 「건강기능식품의 기준 및 규격」의 2-O "OOOO"에서는 성분 A의 일일섭취량을 최대 3 g까지로 설정하고 있어, 신청원료의 성분 A(250 mg/g 함유)의 일일섭취량은 고시원료의 성분 A의 일일섭취량 이내임

○ 신청원료 'OOO'이 국내에서 판매된 제품은 "OOO", "OOO" 등의 제품이 있으며, 일일섭취량이 1 g/일로 확인됨. 또한 유사원료가 함유된 국내 OOO 시판제품 중 섭취량이 2.3 g/일인 제품도 있었음. 신청원료 'OOO'의 일일섭취량은 국내 유통 제품 섭취량 이내임

○ 신청원료 'OOO'이 미국에서 판매된 제품은 OO사의 "OOO", "OOO" 등의 제품이 있으며, 일일섭취량이 1 g/일로 확인됨. 미국에는 유사원료가 함유된 OOO 제품 중 2~3 g/일인 제품도 있었음. 신청원료 'OOO'의 일일섭취량은 미국 내 유통되는 OOO 제품 섭취량 이내임

○ 유럽에서 식이보충제로서 OOO 최대섭취량이 OOO 성분 A로서 성인 1일 3 g으로 설정되어 있음. 신청원료 'OOO'이 유럽(영국, 프랑스, 네덜란드, 핀란드)에서 판매된 제품이 있으며, 일일섭취량이 1.2 g/일로 확인됨. OOO이 사용된 제품 중 프랑스 1.5 g/일 제품, 독일 1.6 g/일인 제품이 있었음. 또한 유사원료가 함유된 독일 시판제품 중 섭취량이 4 g/일인 제품도 있었음. 신청원료 'OOO'의 일일섭취량은 유럽에서 정한 수치 이내임

○ 일본에는 다양한 OOO 제품이 '기능성표시식품'으로 인정되었으며, 신청원료로서 일일섭취량이 1.8 g/일로 설정됨. 다른 OOO 제품의 경우 일일섭취량이 3 g/일로 설정되어 있는 제품을 확인함

○ 중국에서 OOO은 일일섭취량 3 g 이하로 설정되어 있음. OOO은 그 외 대만, 홍콩, 인도, 호주, 뉴질랜드, 브라질 등의 전세계 국가에서 판매되고 있음

○ 상기와 같이, 신청원료의 일일섭취량[신청원료 OOO로서 1 g/일, 성분 A로서 250 mg/일]은 국외 인정현황 등에 근거한 성분 A의 섭취량(3 g/일) 및 국내·외에서 유통되고 있는 신청원료의 섭취량(1~1.8 g/일) 이내임

※ (참고) 신청원료 'OOO'로 수행된 13주 반복투여독성시험에서 NOAEL 값은 5 g/kg bw/일 이었음. 이에 성인 표준 체중 60 kg, Safety factor=100을 적용하면 3 g/일로, 신청원료 'OOO'의 일일섭취량 1 g/일보다 3배 높은 수치임

산출공식: 최대무작용량(NOAEL) / 안전계수(safety factor) × 체중

○ 신청원료의 섭취량 평가 정보 요약 작성

◈ 작성 예

○ 신청원료의 제안 일일섭취량
- 일일 섭취량 : OO추출물로서 300 mg/일
  (원재료로 환산 시 OO의 잎, 줄기로서 약 3 g/일, 수율 약 10% 적용)

○ 원재료 섭취량('05년 국민건강영양조사) : 'OO'의 평균 섭취량 xx ± xx g/일, 극단 섭취량 xx g/일

○ 국외 인정현황의 일일섭취량
- WHO monographs(Herba Andrographidis) : 원재료로서 1~9 g/일
- 중국약전(Andrographidis Herba) : 원재료로서 6~9 g/일
- 유럽(EU Novel food catalogue) : 원재료로서 1~8 g/일

○ 국내·외 유통제품 일일섭취량
- 신청원료 OO추출물로서 100~600 mg/일
- 유사원료로서 300~9,000 mg/일

※(참고) 전통적 약재로서의 사용량
- ○○ 원재료로서 ○~○ g/일
· 동의보감 : ○○ g/일, 본초강목 : ○○ g/일, 방약합편 : ○○ g/일

○ 섭취량 평가
- 신청원료의 제안 일일섭취량[OO추출물로서 300 mg/일, 원재료(OO의 잎, 줄기)로서 약 3 g/일]은 국민영양통계, 국외 인정현황 등에 근거한 원재료의 일일섭취량(1~9 g) 및 국내·외에서 유통되고 있는 신청원료의 일일섭취량(100~600 mg) 이내임

6.4. 기능(지표)성분 및 관련물질의 안전성(부작용·독성 등) DB 검색 정보

○ 기능(지표)성분, 원재료 또는 기타 관련물질에 대하여 알려져 있는 안전성 또는 독성 정보, 국내·외에서 학술지에 게재된 자료와 국내·외 정부보고서 또는 국제기구 보고서 그리고 관련 데이터베이스의 검색결과 기술(참고문헌 기재)

데이터베이스	안전성 관련 정보	참고문헌	첨부번호

○ 검색어는 신청원료명, 원재료명, 기능성분(또는 지표성분) 및 신청원료에 포함된 성분을 포함하여 안전성 검색어(safety, toxicity, side effect, adverse effect 등)를 사용함

○ DB 검색 결과, 안전성과 관련된 내용이 있는 경우 검색 DB명과 안전성 관련 정보를 정리하고 참고문헌 또는 논문출처 등을 작성하고 세부 자료를 첨부함

○ 또한, 이상사례 등의 보고가 있는 경우, 경미한 사항이라면 향후 '섭취 시 주의사항' 내용 작성 시 반영하여 작성함

* (예시) 혈소판 응집 억제를 통한 혈행 개선 등의 기능성을 가진 원료는 혈액 응고제와의 상관관계에 대해 검토하고 필요 시 '섭취 시 주의사항' 등에 반영함

○ 신청원료의 원재료가 천연적으로 생성될 수 있는 독성물질을 가지고 있고 이에 대한 정보가 있다면, 신청원료에 대한 함유 여부 분석 결과를 공인기관 시험성적서 등으로 확인함. 분석값을 문헌으로 확인되는 독성참고치 등과 비교하여 안전성에 문제가 없는지 평가한 내용을 추가로 작성함

* (예시) 신청원료의 원재료가 '참당귀'일 경우 당귀(*Angelica gigas*)에서 천연적으로 생성될 수 있는 성분으로 '메톡살렌'이 보고되어 있으며, 해당 성분은 자외선 조사 시 인체발암성 물질 "Group 1"으로 분류(국제암연구소/세계보건기구, 2008)되어 있음. 이에 신청원료의 '메톡살렌' 검출수준을 확인하고 안전성 평가를 실시함

◈ 작성요령 예 1

○ DB 검색결과

- 검색어 : Tomato, lycopene, Toxicity, Safety, Adverse effect, adverse event 등
- WHO Monograph, Pubmed, PDRhealth, The Longwood herbal Task Force, DrugDigest, Herbs & Supplements, EBSCO, Health Canada, Natural Medicines Comprehensive DB, WebMD, Tox-Info, EFSA, GRAS, TGA, KISS, NDSL 등의 안전성 DB 검색 결과 :

데이터베이스	안전성 관련 정보	참고문헌	첨부번호
WHO monograph	원재료 ○○ – 임산부, 수유부, 어린이 섭취에 대한 자료 없음	WHO Monograph	6-1
PDR health	원재료 ○○ – 어린이 임산부 섭취에 대한 자료 없으므로 섭취에 주의	J xxx Nutri Diet 5 :xx-56, 20**	6-2
The Longwood herbal Task Force	원재료 ○○ – 접촉 시 피부염 보고 – GRAS로 인정되고 급성독성은 없음 – 갑상선 호르몬을 억제할 수 있으므로 Graves 병을 가진 사람은 섭취에 주의	https://www.a***.com/d***s.html	6-3
DrugDigest	원재료 ○○ – 갑상선 호르몬을 변화시킬 수 있으므로 주의 필요 – 어린이 임산부 섭취에 대한 자료 없으므로 섭취에 주의 – 수면을 유도하고 진정시키는 효과가 있으므로 수면을 유발하는 약물과 병용 금지 – 알코올과 □□과의 섭취는 졸리고 나른함을 증가할 수 있음	J xxx xxx xxx 5 :xx-56, 20**	6-4
Herbs & Supplements, EBSCO	원재료 ○○에 함유된 성분 A – 중대한 부작용 없음 – 활력 및 정신활동을 감소시키므로 운전과 같은 활동 시 주의	J xxx xxx xxx 5 :xx-56, 20**	6-5
Health Canada	원재료 ○○ – 알코올과 동시 섭취는 권장하지 않음	https://www.healthycanadians.gc.ca/recall-al****/**-**/20**/13a***-eng.php	6-6
Natural Medicines Comprehensive DB	원재료 ○○에 함유된 성분 A – 진정작용 있으므로 알코올 병용 섭취 시 진정작용이 증폭되므로 사용 금함	J xxx xxx xxx 5 :xx-56, 20**	6-7
…	…	…	…

※ 검색되는 안전성 정보 모두 기재

– 그 외 DB에서 독성 및 부작용 정보 없음

참고 4 검색 데이터베이스 예시

▷ ECHA(https://echa.europa.eu)
▷ Pubchem(https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)
▷ NLM Technical bulletin(Toxnet)(https://www.nlm.nih.gov/pubs/techbull/nd19/nd19_toxnet_new_locations.html)
▷ PubMed(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez)
▷ RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances)-U.S. NIOSH (http://www.cdc.gov/niosh/)
▷ Tox-Info(https://www.nifds.go.kr/toxinfo/index.do)
▷ CAS(https://www.cas.org)
▷ Agency for Healthcare Research and Quality(http://www.ahrq.gov)
▷ 한국학술문헌정보센터(KISS)(http://kiss.kstudy.com)
▷ WHO Monographs(https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2200e/)
▷ Australian Naturopath Network Monographs(https://ann.com.au.cutestat.com)
▷ American Botanical Council(http://www.herbalgram.org)
▷ American Herbal Products Association(AHPA)'s Botanical Safety Handbook (http://www.ahpa.org)
▷ European Scientific Cooperative on Phytotherapy(ESCOP) Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs(http://escop.com)
▷ Natural medicines(https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com)
▷ Prescribers' digital reference(https://www.pdr.net)
▷ American Pharmacists Association(https://pharmacist.com)

6.5. 인체적용시험 정보

○ 신청원료의 기능성을 입증하기 위한 인체적용시험 결과에서 대상자의 안전성 지표와 이상반응 결과에 대한 내용 기술

* 이상반응사례, 활력징후검사(혈압, 맥박, 체온 등), 심전도 검사, 혈액학적/혈액생화학적 검사(헤마토크리트, 혈색소, 백혈구수, 적혈구수, 혈소판수, 혈당, AST, ALT, ALP, 총단백질, 알부민, 총빌리루빈, γ-GTP, 콜레스테롤(total, LDL, HDL), 중성지방, 요소질소, 크레아티닌, 요산, calcium, potassium 등) 및 뇨 검사(산도, 아질산염, 케톤체 등) 등

○ 연구결과 보고 중 안전성의 지표의 문제가 발생할 경우 이를 구체적으로 기재하고 필요시 연구책임자의 별도 의견을 첨부(섭취 전후 지표 변화, 이상반응 발현빈도 등 raw data 기술), 참고문헌 기재

○ 프로바이오틱스 균주 원료의 안전성을 평가할 수 있는 자료로 인체적용시험의 부작용 관찰자료, 취약군에서의 과도한 면역 증강 여부 등 기재

[안전성 평가를 위한 인체적용시험 요약]

디자인	대상자	시험물질 섭취량/섭취기간	안전성지표	결과	비고
DB RCT 등	대상자 특성, 나이 등 기재	• 시험물질(신청원료 여부 기재) • 섭취량, 섭취기간 기재	안전성 지표 기재 (예: 이상반응, 혈액학적검사, 혈액생화학적검사, 뇨검사, 활력징후, 신체계측 등)	• 시험완료 대상자 (모집n수 대비 탈락율 기재) • 이상반응 • 혈액학적, 혈액생화학적 검사 • 뇨검사 • 활력징후 • 신체계측 검사 결과 기재 • 신청 기능성에 따른 안전성 지표 * 예시 에스트라디올(여성갱년기) 등	▸ 저널명, 호수, 페이지 (년도) ▸ 첨부번호

※ 안전성 평가를 위한 인체적용시험에서 군간 유의적 차이가 나는 항목이 있는 경우 정상범위 제시

◈ 작성 예

디자인	대상자	시험물질 섭취량 / 섭취기간	안전성지표	결과	비고
RCT, DB, Parallel	· 만 OO~OO세의 성인남녀(OO명) · △△△ 측정시 OO~OO mm이며, 무릎 KL (kellgren-Lawrence) grade가 O~O 등급인 자	· 신청원료(OO 추출물) 500 mg/일 (시험군1), 1000 mg/일 (시험군2) · 12주	이상반응 혈액학적검사 혈액생화학적 검사 뇨검사 활력징후(OO, OO) 신체계측(OO)	■ 대상자 OO명 → OO명 시험완료 (탈락율 OO%) ■ 중대한 이상반응은 발생하지 않았고, 이상반응이 발생한 대상자는 O명(O건)이었음. 모두 경증 (mild)~중증도(moderate)에 해당되며 시험물질과 관련이 없었음 (※ 시험물질과 관련이 없다고 판단한 근거 제시) – 대조군(O명, O건): 소화불량(O명, O건) 시험군 1(O명, O건): 복부가스(O명, O건), 경련(O명, O건) 시험군 2(O명, O건): 붓기(O명, O건), 두통(O명, O건), 속쓰림(O명, O건) ■ 혈액학적, 혈액화학적 검사*의 Neutrophil, Creatinine, BUN에서 군간 유의적 차이가 나타났으나, 정상범위 이내의 변화임 (※ 정상범위 이내임을 증빙하는 자료 제시) * 그 외 Hematocrit, WBC, Potassium, Albumin, Sodium, Chloride, AST, ALT, Total Cholesterol, Triglyceride, HDL-Chol, LDL-Chol.는 군간 유의적 차이 없었음 ■ 뇨검사, 활력징후(OO, OO), 신체계측(OO) : 군간 유의적 차이 없었음	▸J xxx Nutri xxxx 5 :xx-56, 20** ▸첨부 7-5

◈ 작성 예

[인체적용시험 혈액학적 검사, 혈액 생화학적 검사, 뇨검사 (유의적 차이가 나는 항목)]

시험항목(단위)	시험군 섭취량(mg/일)	결과	정상범위
Neutrophil(%)	1000	53.0 ± 2.6	43 ~ 75
Creatinine(mg/dL)	1000	0.8 ± 0.0	0.6 ~ 1.2
BUN(mg/dL)	500	14.5 ± 0.7	8 ~ 23
	1000	14.9 ± 0.8	

* 출처 : 정상범위 데이터에 대한 증빙자료 제시(인체적용시험 수행기관의 정상범위 참고치 등)

6.6. 독성시험자료

○ 독성시험자료는 우수실험실운영규정(GLP, Good Laboratory Practice)에 따라 운영된 기관에서 경제협력개발기구(OECD, Organization for Economic Cooperation and Development)에서 정하고 있는 독성시험 방법(OECD Test Guideline)에 준하여 시험한 보고서를 제출하되, 단회투여독성시험, 90일 반복투여독성시험, 유전독성시험※(유전독성시험의 조합 및 세부 내용은 「의약품등의 독성시험기준」(식약처 고시)을 따른다)을 기본으로 함.

다만, 기본독성시험(단회, 반복, 유전독성)에서 원료와 관련된 이상반응이 관찰되어 독성여부를 확인할 필요가 있는 경우나 제출된 안전성 자료로 안전성이 확인되지 못한 경우에는 기본독성시험 이외에 추가 독성시험자료(생식·발생독성, 항원성, 면역독성, 발암성)가 요구될 수 있음

※ 유전독성시험의 종류

– 「의약품등의 독성시험기준」(식약처 고시 제2022-18호, 2022.3.2.) [별표 4]

○ 원칙적으로 모든 시험물질에 대하여 아래 표준조합 중 1가지를 선택하여 각 호의 유전독성시험을 실시하여야 한다. 다만, 시험물질의 특성 및 시험의 실시목적 등을 고려하여 필요하다고 인정되는 경우에는 OECD 유전독성시험기준에서 정한 그 밖의 유전독성시험으로 대체하거나 추가적으로 실시할 수 있다. 이 경우 본 기준에 언급되지 아니한 시험에 대하여는 OECD 유전독성시험 기준에 준한다.

시험종류	내용
표준조합 1	1) 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험 2) 포유류 배양세포를 이용한 다음 어느 하나의 시험 가) 체외 염색체이상 시험 나) 체외 소핵시험 다) 체외 마우스 림포마 TK 시험 3) 설치류 조혈세포를 이용한 다음 어느 하나의 시험 가) 체내 소핵시험 나) 체내 염색체이상시험
표준조합 2	1) 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험 2) 설치류 조혈세포를 이용한 체내 소핵시험 3) 체내 코멧시험

○ 독성 지표의 변화가 관찰되어 독성 우려가 제기되는 경우 이를 구체적으로 기재

○ 독성시험 종류별로 별첨자료를 작성

○ 시험물질이 신청원료와의 동일 여부를 표시하고, 신청원료와 다른 경우(신청원료 중 기능성분 또는 지표성분 등) 별도의 표로 작성

◈ 작성 예

[안전성 평가를 위한 독성시험자료 요약표(표준조합 1)]

[시험기관: (주)OOO, 국내 GLP]

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	시험물질, 용량	시험결과	비고
단회투여	설치류	SD Rat (M 10, F 10)	경구	1회	・시험물질 : ・투여량 (예:0, 2000	・이상사례 등 시험결과 기재 (예: 특이한 일반증상, 사망례, 유의한 체중변화 및	▸GLP 여부, 논문/보고서

					mg/kg/bw)	육안적 병변 소견 없음) · LD_{50} > 2,000 mg/kg	여부 기재 ▸ 첨부번호
90일 반복 투여	설치류	SD Rat (M 40, F 40)	경구	90일	· 시험물질 · 투여량 (예: 0, 500, 1000, 2000 mg/kg/bw)	· 이상사례 등 시험결과 기재 (예:시험물질과 관련된 임상증상, 행동이상, 체중변화, 폐사개체가 관찰되지 않음) · NOAEL > 2000 mg/kg bw	▸ GLP 여부, 논문/보고서 여부 기재 ▸ 첨부번호
유전 독성	복귀 돌연변이 시험 (Ames test)	· *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 · *E.coli* WP2 uvrA		1회	· 시험물질 · 투여량 (예:0~5 mg/plate)	· 양성/음성 기재(예:복귀돌연변이를 유발하지 않음)	▸ GLP 여부, 논문/보고서 여부 기재 ▸ 첨부번호
	염색체 이상시험	CHL cells		1회	· 시험물질 · 투여량 (예:0~5 mg/ml)	· 양성/음성 기재(예:염색체 이상을 나타내지 않음)	▸ GLP 여부, 논문/보고서 여부 기재 ▸ 첨부번호
	소핵시험	ICR 마우스 골수세포		1회	· 시험물질 · 투여량 (예:0, 125, 250, 500, 1000, 2000 mg/plate)	· 양성/음성 기재(예:소핵을 유발하지 않음)	▸ GLP 여부, 논문/보고서 여부 기재 ▸ 첨부번호
기타 독성	발암성 시험 생식·발생 독성시험					· 모체 및 F1에서의 NOAEL를 기재하고 용량의존적으로 독성이 증가하거나, 다른 군에 비해 독성이 심각한 경우 이를 포함	▸ GLP 여부, 논문/보고서 여부 기재 ▸ 첨부번호

[안전성 평가를 위한 독성시험자료 요약표(표준조합 2)]

[시험기관: (주)OOO, 국내 GLP]

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	시험물질, 용량	시험결과	비고

단회 투여	설치류	SD Rat (M 10, F 10)	경구	1회	· 시험물질 · 투여량 (예:0, 2000 mg/kg/bw)	· 이상사례 등 시험결과 기재 (예: 특이한 일반증상, 사망례, 유의한 체중변화 및 육안적 병변 소견 없음) · LD_{50} > 2,000 mg/kg	▸ GLP 여부, 논문/보고서 여부 기재 ▸ 첨부번호
90일 반복 투여	설치류	SD Rat (M 40, F 40)	경구	90일	· 시험물질 · 투여량 (예: 0, 500, 1000, 2000 mg/kg/bw)	· 이상사례 등 시험결과 기재 (예:시험물질과 관련된 임상증상, 행동이상, 체중변화, 폐사개체가 관찰되지 않음) · NOAEL > 2000 mg/kg bw	▸ GLP 여부, 논문/보고서 여부 기재 ▸ 첨부번호
유전 독성	복귀 돌연변이 시험 (Ames test)	· *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 · *E.coli* WP2 uvrA		1회	· 시험물질 · 투여량 (예:0~5 mg/plate)	· 양성/음성 기재 (예: 복귀돌연변이를 유발하지 않음)	▸ GLP 여부, 논문/보고서 여부 기재 ▸ 첨부번호
	소핵시험	ICR 마우스 골수세포		1회	· 시험물질 · 투여량 (예:0, 125, 250, 500, 1000, 2000 mg/plate)	· 양성/음성 기재 (예: 소핵을 유발하지 않음.)	▸ GLP 여부, 논문/보고서 여부 기재 ▸ 첨부번호
코멧 시험	설치류	ICR Mouse		1회	100 mg/kg bw	· 시험결과 기재 (예: 백혈구 및 간, 신장세포 DNA 유전독성이 관찰되지 않음)	▸ GLP 여부, 논문/보고서 여부 기재 ▸ 첨부번호

※ 독성시험에서 군간 유의적 차이가 나는 항목이 있는 경우 배경데이터(최근 5년간) 제시

◈ 작성 예

[13주 독성시험 혈액학적 검사 및 혈액 생화학적 검사 (유의적 차이가 나는 항목)]

시험항목(단위)	시험군		결과	배경데이터[1] 범위	비고
	용량(mg/kg/일)	성별			
Neutrophils(%)	2000	암컷	18.2 ± 3.20	12.9 ~ 24.9	Mean ± SD
Eosinophils(%)	500	암컷	1.0 ± 0.34	0.5 ~ 2.0	
	1000	암컷	1.1 ± 0.40		
Chlorine(mEq/L)	2000	수컷	105.7 ± 1.46	98.7 ~ 110.2	
Sodium(mEq/L)	2000	수컷	143.9 ± 1.94	140.3 ~ 146.9	
Phosphorous(mg/dL)	2000	수컷	7.0 ± 0.47	6.1 ~ 7.9	
γ-Glutamyl Transferase(IU/L)	1000	암컷	1 ± 0.7	0 ~ 1.9	
	2000		1 ± 0.4		

[1] OO연구원 배경데이터(2000년 0월 ~ 2000년 0월)

* 해당 시험기관에서 발행한 최근 5년간의 배경데이터 제시

6.7. 프로바이오틱스(생균) 원료의 안전성 평가

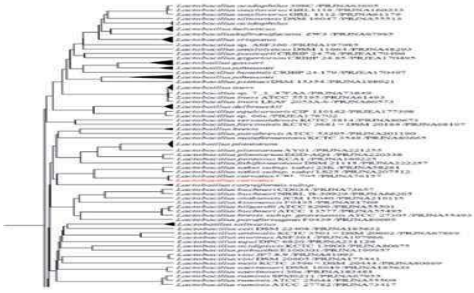
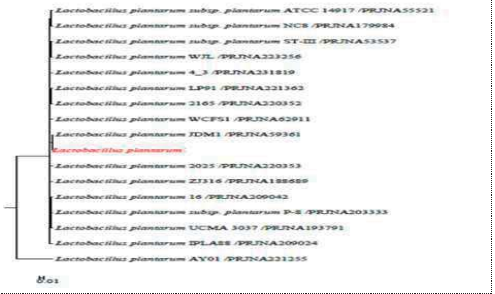
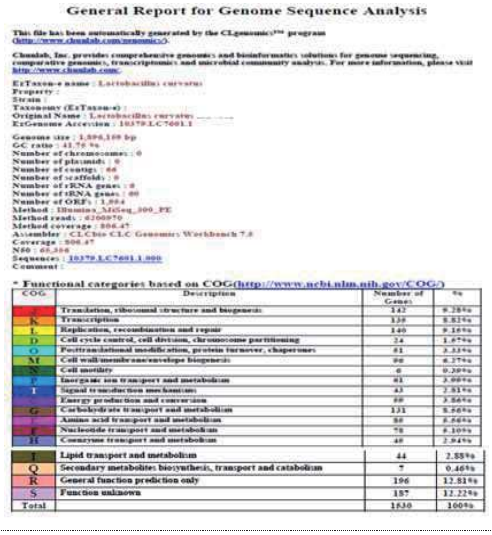
○ 프로바이오틱스 균주 원료의 안전성을 평가할 수 있는 자료로 항생제 내성, 용혈 작용 여부, 대사적 특성을 평가한 자료(D-lactate 생산, bile salt deconjugation 생산여부 등), 독소생성 여부 등 관련 자료를 제출하여야 함 (Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food, WHO/FAO, 2002)

※ 프로바이오틱스 안전성 평가 제출자료 범위

□ 공통 자료

○ **(균주 특이성)** 균주는 strain명까지 확인이 되어야 하며, 원료의 특성을 확인할 수 있는 전장유전체(complete genome 수준) 염기서열(fasta 또는 fastq 파일 등), 유전체 분석자료(염기서열 비교·분석, phylogenetic systematic analysis 등) 및 균주 기탁증 등이 제출되어야 함

※ 예: 신청원료의 유전체 분석 자료

Lactobacillus 0000	*Lactobacillus* 00000
	
	

○ **(안전성 평가)** WHO/FAO 평가 가이드라인*에 따른 항생제 내성, 용혈활성, 독소생성여부, 대사적 특성 자료를 제출하여야 함

* Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food, WHO/FAO(2002)

□ **개별 자료**

○ **고시된 균주(19종)** WHO/FAO 가이드라인에 따른 안전성 자료

- *Lactobacillus* : *L.acidophilus, L.gasseri, L.delbrueckii* ssp. *bulgaricus, L.helveticus*
- *Lacticaseibacillus* : *L.casei, L.paracasei, L.rhamnosus*
- *Limosilactobacillus* : *L.fermentum, L.reuteri*
- *Lactiplantibacillus* : *L.plantarum*
- *Ligilactobacillus* : *L.salivarius*
- *Lactococcus* : *Lc.lactis*
- *Enterococcus* : *E.faecium*, *E.faecalis*
- *Streptococcus* : *S.thermophilus*
- *Bifidobacterium* : *B.bifidum, B.breve, B.longum, B.animalis* ssp. *lactis*

○ **고시되지 않은 균주(+식경험有)** WHO/FAO 가이드라인에 따른 안전성 자료

- 고시되지 않은 균주로서 식경험이 있는 균주(예시, GRAS 등재 균주 등)
  - *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* 등과 종(species)이 다르면서 식경험이 있는 균주
  - 전통 발효식품 등 장기간 식경험이 있는 균주(예시, *Bacillus subtilis*, *B. amyloliquefaciens* 등)

○ **고시되지 않은 균주(+식경험無)** WHO/FAO 가이드라인에 따른 안전성 자료 및 독성시험자료(단회투여, 90일 반복투여, 유전독성시험자료)

- 고시되지 않은 균주이며, 식경험이 없는 균주
  - 토양 및 환경 등에서 분리된 균주 등

□ **기타 자료**

○ 국내·외 문헌 등 독성 보고사례, 인정·유통 현황 중 부작용 사례 등이 확인되는 경우 독성시험자료 등이 요구될 수 있음

※ 민원 사례

질의) 「프로바이오틱스 안전성 평가 가이드」 안전성 평가 제출자료 중 개별자료에서 균주의 고시여부 및 식경험 유무 등에 따라 독성시험자료 등의 제출여부가 구분되는데, 균주의 범위가 종(species)까지인지, strain까지인지 궁금합니다. 예를 들어, *Lactobacillus OOOO*종(species)은 고시형 균주이지만 strain 수준에서 식경험이 없다면 독성시험을 제출해야 하나요?

답변) *Lactobacillus OOOO*는 식경험이 있는 고시형 균주(species)로서 안전성 평가 자료는 항생제 내성, 용혈활성, 독소생성여부, 대사적 특성 자료 등 공통자료를 제출하여야 하며 독성시험자료를 요구하고 있지는 않으나,

「건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정」 및 「프로바이오틱스 안전성 평가 가이드」에 따른 제출자료에서 독성·부작용 사례 등이 있는 경우 독성시험자료(단회투여, 90일 반복투여, 유전독성시험자료) 등이 요구될 수 있습니다.

※ *Enterococcus* 속 균주의 항생제 내성 균주 및 독성 유전자 확인 검사 목록

○ 항생제 목록

	항생제명	Microbiological cut-off values(mg/L)
1	Ampicillin	2
2	Vancomycin	4
3	Gentamycin	32
4	Kanamycin	1024
5	Streptomycin	128
6	Erythromycin	4
7	Clindamycin	4
8	Tylosin	4
9	Tetracycline	4
10	Chloramphenicol	16

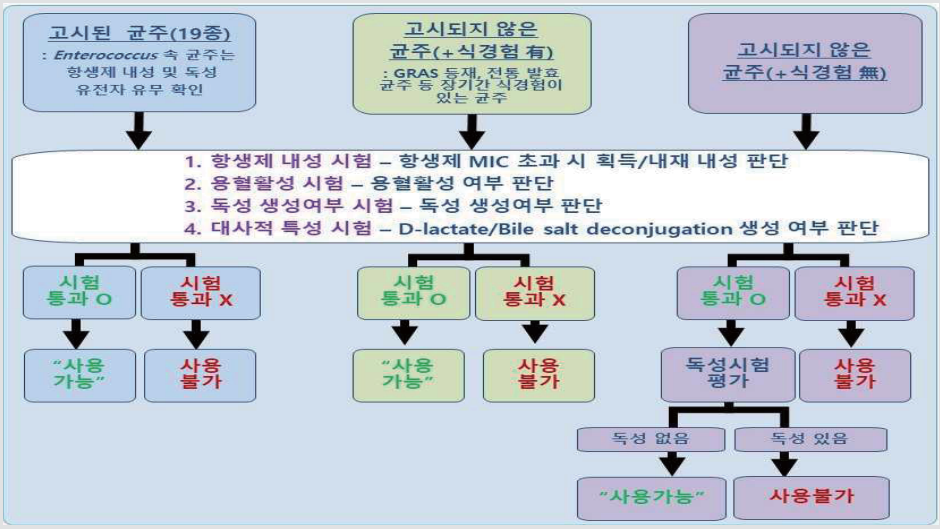
* 항생제 최소억제농도 검사(MIC Test, Minimal inhibitory concentration Test) 후 한계치(cut-off value) 이하일 경우 적합(EFSA Journal 2012; 10(6): 2740)

○ 독성인자 목록

	독성인자
1	Cytolysin
2	Aggregation substance
3	Hyaluronidase
4	Gelatinase

※ '건강기능식품 기능성 원료 프로바이오틱스 안전성 평가 가이드' 참고

◈ 안전성 평가 절차 및 판정



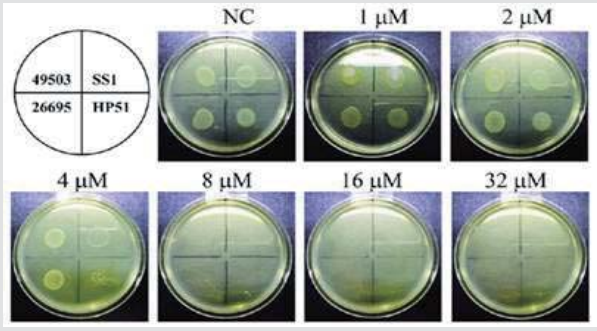
◈ 작성 예

【항생제 내성】

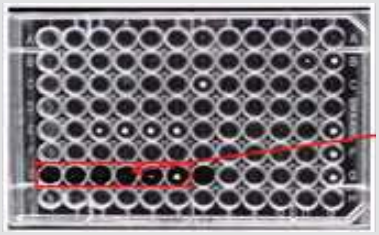
- 시험방법 : Agar dilution assay, Broth microdilution assay, E-test® 등의 항생제 내성 평가를 통해 MIC(최소 항생제억제농도) 확정 후 EFSA MIC cut-off 기준과 비교
- 시험결과 : 유럽식품안전청 지침에 따른 9가지 항생제에 대해 내성이 없는 것으로 나타남

· MIC 측정 결과

Antimicrobail Agent	Minimal Inhibitory Concetration *Latobacillus* OOOO(μg/mL)	Microbiological breakpoints(μg/mL) FEEDAP 2012 *Lactobacillus* obligate homofermentative
Ampicillin	<0.03125	1
Chloramphenicol	0.25	4
Clindamycin	0.25	1
Erythromycin	0.125	1
Gentamicin	1	16
Kanamycin	4	16
Streptomycin	4	16
Tetracyline	0.125	4
Vancomycin	0.0625	2



(Agar dilution assay 예시)



(Broth microdilution assay 예시)



(E-TEST MIC 예시)

– 항생제 내성 관련 유전자 분석

L. OOOO OOOO 균주의 전장유전체 분석 결과를 CARD 내 RGI(Resistance Gene Identifier)와 Resfinder 데이터베이스를 활용하여 분석한 결과 항생제 내성 관련 유전자가 존재하지 않는 것으로 나타남

표 3. CARD RGI 분석 결과

Strain	Perfect Hits	Strict Hits	Loose Hits
L. plantarum 000	0	0	181
E. faecium 000	3	7	166
E. faecium 000	6	5	175
E. faecalis 000	5	6	184

Perfect : matches reference sequence / Strict : similarity within model / Loose : similarity outside of model

표 4. Resfinder 분석 결과 (*L. plantarum* 000)

Class	000	Class	000
Aminoglycoside (22)	-	Nitroimidazole (1)	-
Beta-lactam (27)	-	Oxazolidinone (1)	-
Lincosamide (2)	-	Peroxides (1)	-
Macrolide (8)	-	Pleuromutilin (1)	-
Phenicol (3)	-	Polymyxin (1)	-
Tetracycline (5)	-	Pseudomonic acid (1)	-
Aldehydes (1)	-	Quaternary ammonium compounds (1)	-
Aminocyclitol (1)	-	Rifamycin (2)	-
Fluoroquinolone (3)	-	Steroid antibacterial (1)	-
Folate pathwayantagonist (2)	-	Streptogramin a (4)	-
Fosfomycin (1)	-	Streptogramin b (3)	-
Glycopeptide (2)	-	Under_development (1)	-

( ) : 각 class에 속한 항생제 개수

(CARD RGI, Resfinder 분석 결과 예시)

– 항생제 내성 이동성 분석

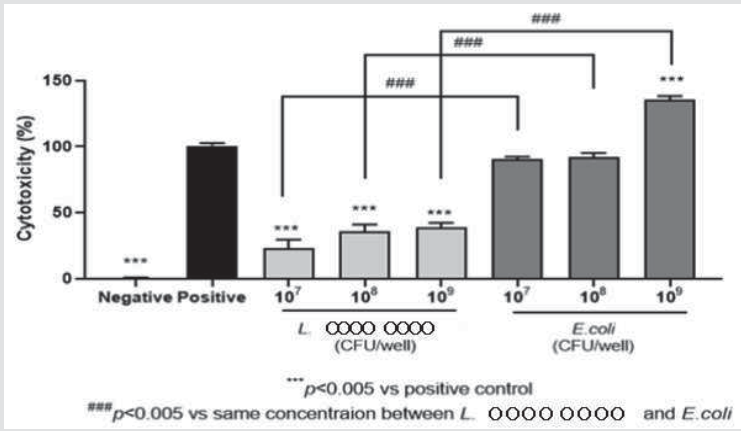
L. OOOO OOOO 균주의 유전체를 PlasmidFinder, PHASTER, ISfinder 등의 분석을 통해 유전자의 횡적 이동과 관련성이 높은 매개 수평 유전자(플라스미드, prophage, insertion sequence element) 보유 여부를 확인한 결과 매개 수평 유전자가 없는 것으로 확인되어 항생제 내성의 횡적 이동은 일어나지 않을 것으로 판단됨



(PlasmidFinder 분석 결과 예시)

【독~~성~~소생성여부】

- 시험방법 : LDH assay를 통한 세포독성 평가
- 시험결과 : *L. OOOO OOOO* 균주는 Positive control(독~~성~~소생성 비교군)과 비교 시 유의적으로 낮은 세포독성이 나타남



- 독~~성~~소생성 유전자 확인

  L. OOOO OOOO 균주의 whole genome sequence에 데이터베이스(VirulenceFinder 2.0, ToxFinder 1.0, PathogenFinder 1.1, DBETH 등)를 활용하여 독성유전자 존재 여부를 분석한 결과 독성 유전자가 존재하지 않는 것으로 나타남

표 7. VirulenceFinder 2.0 스크리닝 결과

Gene	Result *Lactobacillus OOOO*
Shiga-toxin genes	No hit found
Virulence genes for Escherichia coli	No hit found
Virulence genes for Listeria	No hit found
Hostimm genes for S. aureus	No hit found
Toxin genes for S. aureus	No hit found
Exoenzyme genes for S. aureus	No hit found
Virulence genes for Enterococcus	No hit found

【용혈 활성】

- 시험방법 : 혈액 한천 배지에 *L. OOOO OOOO* 균주를 접종하여 용혈 활성을 평가
- 시험결과 : 아래 표의 조건으로 배양하였을 때 용혈로 인한 혈액한천상의 반응이 나타나지 않아 용혈현상이 없는 음성(α, β, γ-hemolysis)으로 확인함

표9. 용혈성 확인 조건

균주	증식 배지	배양 조건
Lactobacillus OOOO	Tryptic Soya Agar +5% 양 혈액 (Bio-Media)	36℃, 48시간, 혐기 조건



(용혈 활성 결과 예시)

【대사적 특성】

• D-lactate 생산 여부

– 시험방법 : D-lactic acid production test(kit 사용)를 통해 D-lactate 양 측정

– 시험결과 : *L. 0000 0000* 균주는 L(+)-lactate(0.0 g/L)와 D(-)-lactate(0.0 g/L)의 광학이성질체를 생산하는 것으로 나타남 ⇒ racemase 효소 양성 또는 음성으로 확인

※ D-lactate 생성 시 섭취 시 주의사항(단장증후군 등)에 반영

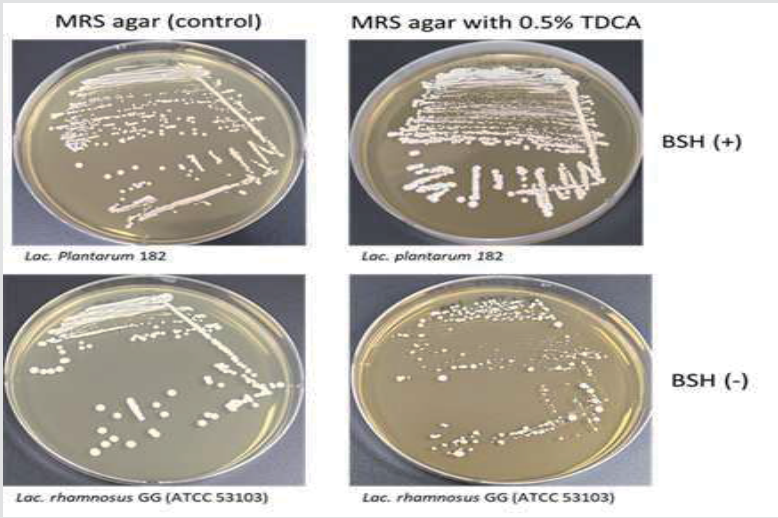
• Bile salt deconjugation 생산 여부

– 시험방법 : 한천배지에서 BSH(Bile salt hydrolase) 활성 시험을 통해 BSH 활성 분석

– 시험결과 : *L. 0000 0000* 균주는 Bile salt hydrolase 효소 양성* 또는 음성으로 확인

※ Bile salt hydrolase 효소 양성 시 섭취 시 주의사항(과다섭취)에 반영

* 양성인 경우, 2차 대사산물이 독성을 가지는지 확인할 수 있는 자료 제시



(Bile salt deconjugation test 결과 예시)

※ 자세한 사항은 '건강기능식품 기능성원료 프로바이오틱스 안전성 평가 가이드('22.9.)' 참고

7. 기능성에 관한 자료

7.1. 제안된 기능성 내용 및 섭취량

○ 기능성 내용 : 제안한 기능성 기재

* 「건강기능식품에 관한 법률」 제3조(정의)에 적합하여야 함(보건용도에 유용한 효과)

○ 일일 섭취량 : 제안한 일일 섭취량을 기재(신청원료로서 ○○○ mg/일 또는 ○~○ mg/일)

○ 제안 작용기전

– (상세설명) 신청원료로 수행된 기반연구가 인체적용시험의 결과를 제안한 작용기전으로 어떻게 과학적으로 뒷받침하는지에 대하여 상세하게 설명(출처를 인용)

※ 3~5줄로 추측 작용기전을 요약

√ 개별자료 내, 개별자료들 간 해당 기능성(생리적인 기능)을 일관성 있게 설명

√ 인체적용시험, 동물시험, 시험관시험에서 바이오마커의 유의미한 결과가 어떤 생리학적 작용(작용기전 포함)으로 일관성 있게 설명되는지

○ 작용기전 요약표

- 기능성 평가 지표의 유의적 증가·감소는 반드시 논문의 통계분석 결과를 확인 후 정확한 기재가 필요하며 유의성 통계 수치(계획된 통계가설에 따른 p-value (예 : p<0.05)) 정확하게 기재 필요
- 인체적용시험 결과와 시험관/동물시험 결과가 일관성 있게 신청원료의 기능성을 설명해야 함

◈ 작성 예

기전	Biomarker	시험관시험		동물시험		인체적용시험	
		결과	p value	결과	p value	결과	p value
1. Apo A-V의 증가를 통한 혈장 TG의 분해 촉진	혈중 Apo A-V 농도	-	-	유의적 증가(논문1)	<0.05	유의적 증가(보고서1)	<0.05
	간 Apo A-V mRNA	-	-	유의적 증가(논문1)	<0.05	-	
	간 PPARα mRNA	-	-	유의적 증가(논문1)	<0.05	-	
	간 FXR mRNA (bile acid receptor)	-	-	유의적 증가(논문1)	<0.05	-	
	혈중 유리지방산 (Free fatty acid)	-	-	유의적 증가(논문1)	<0.05	유의적 증가(보고서2)	<0.05
	혈중 Glycerol	-	-	유의적 증가(논문1)	<0.05	-	
2. 간에서의 지방산 대사 증진 및 지방 합성을 저해	간 TG	-	-	유의적 감소(논문1) 유의적 차이 없음(논문2)	<0.05 <0.05	-	
	G6PD 효소활성 (중성지방 합성)			유의적 차이 없음(논문3)	-		
	β-oxidation (지방산 산화)			유의적 차이 없음(논문1)	-		
	간 PPARα mRNA (지방산 산화)	-	-	유의적 감소(논문2) 유의적 증가(논문1) 유의적 차이 없음(논문3)	<0.05 <0.05 -	-	
	간 CPT1 효소활성 (지방산 산화)	-	-	유의적 감소(논문3)	<0.05	-	
End point	혈중 TG	-	-	유의적 감소(논문1) 유의적 차이 없음 (논문2,3)	<0.05 -	유의적 감소 (보고서1) 유의적 차이 없음 (보고서2)	<0.05 -

7.2. 기능성 제출자료

시험물질	총 제출자료(건)	시험관시험(건)	동물시험(건)	인체적용시험(건)
신청원료		○[1)]	○[1)]	
참고자료			○[2)]	

[1)] 시험관·동물시험 동일논문 ○건

[2)] 제조공정 상이 ○건, 기능(지표)성분으로만 수행 ○건

√ 자료의 요건에 적합하지 않은 경우
- 포스터 발표자료, 학위논문, 홍보책자, 잡지, 특허, 초록, 총설 등 학술지 미게재 보고서 등
- 시험물질이 다른 경우(신청원료와 동일하게 제조된 원료가 아닌 경우)
- 자료의 기능성이 신청한 기능성 내용과 다른 경우
- 투여경로가 다른 경우(위장관투여, 정맥투여, 복강투여) 등

√ 제출자료에 연구 예산 지원이나 이해상충 여부 밝힐 것을 권고

√ 참고자료로 사용되기 위해서는 자료의 시험물질이 신청원료는 아니더라도 신청 원료와 유사함(구성성분의 함량 및 조성 등)이 설명되어야 함

○ 기능성 제출자료 요약

◈ 작성 예

No	시험물질 섭취량/섭취기간	문헌명	SCIE /KCI 여부	연구유형	대상	섭취 경로	바이오마커
1	신청원료(물추출) 2 g/12주		SCIE	human	비만(BMA 110%이상)	경구	체중, 체지방, 혈중 지질 농도
2	신청원료(물추출) 2 g/6개월		KCI	human	비만(BMI 25~30)	경구	체지방, 허리둘레, 혈중 지질 농도
3	유사원료(주정추출) 1 g/12주		SCIE	in vivo	Zucker rat	경구	체중, 혈중 지질 농도
4	유사원료(메탄올추출) 0.5 g/8주		SCIE	in vivo	고지혈증 쥐	자율 식이	체중, Lipid profile, HMG-Co A reductase

* IRB 승인 보고서를 제출하는 경우에는 인체적용시험계획서, IRB 승인을 받은 최종보고서, 변경이 있는 경우 변경요청서와 IRB 변경승인서도 함께 제출
* 학술지에 게재된 인체적용시험 논문이라도 인체적용시험계획서 및 최종보고서 제출이 요청될 수 있음

○ 프로바이오틱스의 경우, 제출자료의 균주를 확인 후 작성

◈ 작성 예

구 분	기탁 균주	기전 연구 시험 논문		인체적용시험	비고
		논문 1	논문 2 (시험관 + 동물 시험)		
원료명	Lactobacillus OOOO	Lactobacillus OOOO	Lactobacillus OOOO	Lactobacillus OOOO	
균주 명 (균주 기탁번호)	Lactobacillus OOOO (ATCC/KCCM OOOOO)	Lactobacillus OOOO (ATCC/KCCM OOOOO)	Lactobacillus OOOO (ATCC/KCCM OOOOO)	Lactobacillus OOOO (ATCC/KCCM OOOOO)	
논문명 or 보고서	Lactobacillus OOOO ~ effects on ~	Lactobacillus OOOO ~ effects on ~	Lactobacillus OOOO ~ effects on ~ in Mice	Lactobacillus OOOO ~ effects on ~	
학술지	Journal of ~	Journal of ~	Journal of ~	-	
연구 주관 기관	OO 대학교	OO 대학교	OO 대학교	OOOO 병원, OO 대학교	
연도	20XX	20XX	20XX	20XX	

<기능성 자료 작성 시 고려사항>

√ **시험디자인의 적절성**이 설명되어야 함
- (기반연구) 세포 및 동물모델 선정근거, 섭취형태 등
- (인체적용시험) 무작위배정/이중맹검 여부, 대상자 선정/제외기준, 대상자 수 산출방법, 시험기간 등

√ **바이오마커의 적절성, 통계분석방법의 타당성**이 설명되어야 함
- 기능성과 관련된 적합한 바이오마커를 사용하였는지
- 바이오마커 측정방법이 타당한지
- 유의미한 통계분석결과가 해당원료에 의한 결과인지 등

  * 결과해석에 혼란을 줄 수 있는 혼동요인 분석 등

√ **시험물질에 대한 정보**가 설명되어야 함
- 기능성 자료에 사용된 시험물질이 신청원료인지 유사원료인지 구분할 수 있는 자료 제시
- 신청원료 단독으로 기능성을 확인하였는지 등

7.3. 시험관시험

○ 개별자료의 시험계, 시험물질, 시험방법, 평가지표, 연구결과, 결과의미 등에 대하여 평가지표의 유의적 변화 위주로 개조식 서술

[신청원료]

1	저널명, 호수, 페이지(년도), SCIE 여부, 첨부번호 제목
시험물질	신청원료 또는 유사원료[1](원료명, 제조사 등)
시험계[2]	시험군, 사용한 세포주(세포주 특성), 시험물질, 처리방법
평가지표[3]	평가지표 기재 (예. 염증관련지표 등)
결과[4]	평가지표의 시험결과, 통계적 유의차 등 기재 – 예) 평가지표 : 유의적 감소(시험군 1, 2, 3, 음성대조군 대비, $p<0.05$)

1) 신청원료와 동일한 물질(동일사, 동일제품)인 경우 신청원료로 표시하고, 그렇지 않은 경우 구분이 되게 표시
2) 시험계 : 대조군, 음성대조군, 시험군, 양성대조군에 대해 기술하며, 처리방법 등도 함께 기재
3) 평가지표 : 측정한 결과의 평가지표 기재
4) 결과 : 음성대조군 대비 혹은 투여 전후 비교인지 여부 구분하여 기재, p value(예 : $p<0.05$) 정확히 기재
* 결론 : 결과 및 기전을 연관하여 기재

[참고자료]

▸ 제출자료 중 시험물질이 신청원료는 아니나 원료의 유사성 또는 기능성을 나타내는 기능성분으로 추정 가능한 경우 참고자료로 작성

◈ 작성 예

<table>
<tr><td>1</td><td>(논문) Biol. ○○○. ○○., 1, 1−8,(2020)_SCIE, 첨부번호
(제목)</td></tr>
<tr><td>시험물질</td><td>신청원료(○○ 주정추출물)</td></tr>
<tr><td>시험계</td><td>
<table>
<tr><th>구분</th><th>시험계</th><th>시험물질</th></tr>
<tr><td>대조군</td><td rowspan="5">HCHs[1)]
+
IL−1β[2)]</td><td>−</td></tr>
<tr><td>음성대조군</td><td>−</td></tr>
<tr><td>시험군 1</td><td>신청원료 5 μg/mL</td></tr>
<tr><td>시험군 2</td><td>신청원료 10 μg/mL</td></tr>
<tr><td>시험군 3</td><td>신청원료 20 μg/mL</td></tr>
</table>
[1)] HCHs : Human articular Chondrocytes cell (사람관절연골세포)
[2)] IL−1β 10 ng/mL(염증유도)
</td></tr>
<tr><td>평가 지표</td><td>① 염증관련 지표(iNOS, 5−LOX, LTB4, IL−6, NF−κB, ERK), ② 관절조직 분해효소(MMPs)</td></tr>
<tr><td>결과
※ Table, Figure 캡션 반드시 첨부</td><td>① 염증관련 지표(iNOS, 5−LOX, LTB4, IL−6, NF−κB, ERK)
− iNOS : 유의적 감소(시험군 1, 2, 3, 음성대조군 대비, p<0.05)
− 5−LOX : 유의적 감소(시험군 1, 2, 3, 음성대조군 대비, p<0.05)
− LTB4 : 유의적 감소(시험군 1, 2, 3, 음성대조군 대비, p<0.05)
− IL−6 : 유의적 감소(시험군 1, 2, 3, 음성대조군 대비, p<0.05)

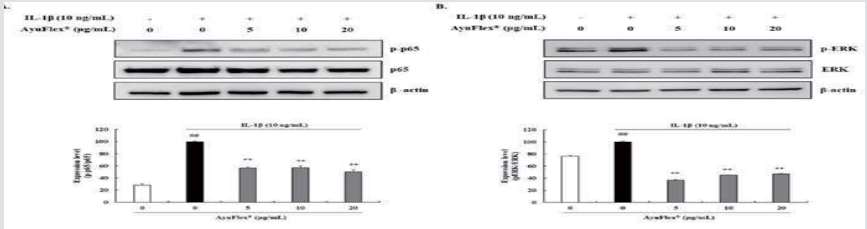



Figure 5. Effects of ' ' on the NF-κB and MAPK mechanisms in IL-1β-treated HCHs. HCHs were pretreated with ' ' (5, 10, and 20 μg/mL) for 24 h and then incubated with IL-1β (10 ng/mL) for 30 min. (A) The expression of NF-κB p65 (65 kDa) and phospho-NF-κB p65 (65 kDa) was examined with western blotting. (B) The expression of ERK (42, 44 kDa) and phospho-ERK (42, 44 kDa) was determined by western blotting. Western blot bands were quantified utilizing ImageJ. As the control for normalization, β-actin was utilized. ## $p < 0.01$, in comparison with the vehicle control group. ** $p < 0.01$, in comparison with the IL-1β-treated control group.
② 관절조직 분해효소(MMPs)
− MMP−2 : 유의적 감소(시험군 1, 2, 3, 음성대조군 대비, p<0.05)
Table, Figure. 첨부</td></tr>
</table>

7.4. 동물시험

○ 개별자료의 시험동물, 시험물질, 시험디자인, 평가지표, 시험결과, 결과 등에 대하여 바이오마커의 유의적 변화 위주로 개조식 서술

[신청원료]

1	저널명, 호수, 페이지(년도), SCIE 여부, 첨부번호 제목
시험물질	신청원료 또는 유사원료[1](원료명, 제조사 등)
시험동물[2]	시험동물 모델(성별, 주령, 군당 n수)
섭취량/ 섭취기간[3]	시험군, 식이, 시험물질 및 섭취방법, 섭취기간
평가 지표[4]	평가지표 기재 (예. 염증관련지표 등)
결과[5]	평가지표의 시험결과, 통계적 유의차 등 기재 – 예) 평가지표 : 유의적 감소(시험군 1, 2, 3, 음성대조군 대비, $p<0.05$)

1) 신청원료와 동일한 물질(동일사, 동일제품)인 경우 신청원료로 표시하고, 그렇지 않은 경우 구분이 되게 표시

2) 시험동물 : 동물모델의 종류(rat, mouse, dog 등), 주령, 암수, 특성(고혈압모델, 난소절제 모델 등) 등

3) 섭취량 : 대조군, 음성대조군, 시험군, 양성대조군 순으로 기재
섭취기간 : 시험연구기간의 타당성을 입증할 수 있는 설명 자료 또는 유사 연구 자료 제출

4) 평가지표 : 측정한 결과의 평가지표 기재

5) 결과 : 대조군 대비 혹은 투여 전후 비교인지 여부 구분하여 기재, p-value(예 : $p<0.05$) 정확히 기재

* 결론 : 결과 및 기전을 연관하여 기재

[참고자료]

▸ 제출자료 중 시험물질이 신청원료는 아니나 원료의 유사성 또는 기능성을 나타내는 기능성분으로 추정 가능한 경우 참고자료로 작성

◈ 작성 예

<table>
<tr><td>1</td><td>(논문) Biol. ○○○. ○○., 1, 1-8,(2020)_SCIE, 첨부번호
(제목)</td></tr>
<tr><td>시험물질</td><td>신청원료(○○ 주정추출물)</td></tr>
<tr><td>시험동물</td><td>Sprague-Dawley rats(female, 6주령, n=6/군)</td></tr>
<tr><td>섭취량/
섭취기간</td><td>[시험군, 식이, 시험물질 및 섭취방법]
<table>
<tr><th>구분</th><th>시험동물</th><th>시험물질</th><th>섭취방법</th></tr>
<tr><td>대조군</td><td>Sprague-Dawley rats
(non-MIA-induced)</td><td>-</td><td rowspan="5">경구투여</td></tr>
<tr><td>음성대조군</td><td rowspan="4">Sprague-Dawley rats
(MIA-induced)[1)]</td><td>-</td></tr>
<tr><td>시험군 1</td><td>신청원료 25 mg/kg</td></tr>
<tr><td>시험군 2</td><td>신청원료 50 mg/kg</td></tr>
<tr><td>시험군 3</td><td>신청원료 100 mg/kg</td></tr>
</table>
[1)] Monosodium iodoacetate(MIA)-induced osteoarthritis(OA) rat model(골관절염 유도 모델)
[섭취기간] ○일</td></tr>
<tr><td>평가 지표</td><td>① 염증 관련 지표(iNOS, 5-LOX, LTB4, IL-6) ② 관절조직 분해효소(MMPs)</td></tr>
<tr><td>결과
※ Table, Figure 캡션 반드시 첨부</td><td>① 염증 관련 지표(iNOS, 5-LOX, LTB4, IL-6) : 유의적 감소(시험군 1, 2, 3, 음성대조군 대비, p<0.05)

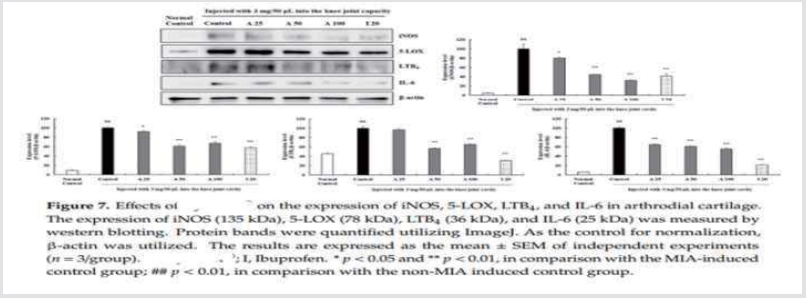



Figure 7. Effects of on the expression of iNOS, 5-LOX, LTB_4, and IL-6 in arthrodial cartilage. The expression of iNOS (135 kDa), 5-LOX (78 kDa), LTB_4 (36 kDa), and IL-6 (25 kDa) was measured by western blotting. Protein bands were quantified utilizing ImageJ. As the control for normalization, β-actin was utilized. The results are expressed as the mean ± SEM of independent experiments (n = 3/group). ; I, Ibuprofen. * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$, in comparison with the MIA-induced control group; ## $p < 0.01$, in comparison with the non-MIA induced control group.
② 관절조직 분해효소(MMPs)
- MMP-2 : 유의적 감소(시험군 1, 2, 3, 음성대조군 대비, p<0.05)

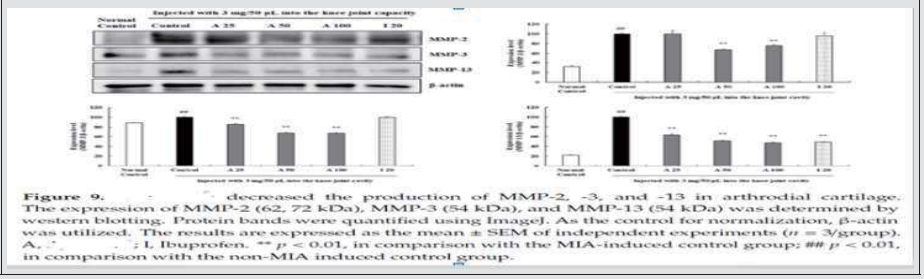



Figure 9. decreased the production of MMP-2, -3, and -13 in arthrodial cartilage. The expression of MMP-2 (62, 72 kDa), MMP-3 (54 kDa), and MMP-13 (54 kDa) was determined by western blotting. Protein bands were quantified using ImageJ. As the control for normalization, β-actin was utilized. The results are expressed as the mean ± SEM of independent experiments (n = 3/group). A, ; I, Ibuprofen. ** $p < 0.01$, in comparison with the MIA-induced control group; ## $p < 0.01$, in comparison with the non-MIA induced control group.</td></tr>
</table>

7.5. 인체적용시험

○ 개별자료의 시험디자인, 시험대상자, 시험물질, 섭취량/기간, 평가지표, 시험결과 등에 대하여 바이오마커의 유의적 변화 위주로 개조식으로 서술
○ 시험물질이 신청원료인 경우와 그렇지 않은 경우를 구분하여 요약문 작성
○ 결과 작성 시 제출자료를 근거로 기능성 평가 지표의 변화량이 군간 유의적인 차이가 있는지 여부를 기재
○ 시험연구별로 개요 요약(초록 등)
○ 보고서인 경우 IRB기관명을 표에 기재
○ 분석군(FAS, ITT, PP) 및 추가(층화) 분석의 타당성을 설명하는 자료가 제출되어야 함
 · 제외 사유 및 추가(층화)분석 사유(참고문헌 포함 등), 맹검해제 시점 등을 포함할 것
 · 분석군은 인체적용시험 계획서에서 정의할 것
○ 통계분석에 대한 내용을 요약하여 기재

[신청원료]

1	보고서(IRB기관명, 년도) 또는 논문(저널명, 호수, 페이지(년도), SCI/SCIE 여부) 제목, IRB NO., 첨부번호
시험물질	신청원료[1](원료명, 제조사 등)
시험디자인/ 시험기간	RCT, DB, Parallel(또는 Crossover)/○주
대상자 및 섭취기간 등	대상자 선정[2], 섭취기간 등, 시험디자인, 시험대상자 수, 섭취 순응도, 시험대상자의 기초특성
섭취량 등 정보	섭취량/기간, 섭취량 등 정보
평가지표[3]	평가지표 기재(예. 체지방량 등)
결과[4]	평가지표의 시험결과, 통계적 유의차 등 기재 * 평가지표 : 유의적 감소(대조군 대비, $p<0.05$)

1) 신청원료와 동일한 물질(동일사, 동일제품)인 경우 (신청원료)로 표시하고, 그렇지 않은 경우 구분이 되게 표시
2) 대상자 : 선정기준과 제외기준을 정확히 기재
3) 평가지표 : 제안 기능성에 해당하는 평가지표 기재
 (최종 인체적용시험 계획서에서 기술된 평가지표를 모두 기재)
4) 결과 : 대조군 대비 혹은 섭취 전후 비교 등을 구분하여 기재, p-value(예 : $p<0.05$) 정확히 기재

[참고자료]

▸ 제출자료 중 시험물질이 신청원료는 아니나 원료의 유사성 또는 기능성을 나타내는 기능성분으로 추정 가능한 경우에는 참고자료로 작성

◈ 작성 예

[인체적용시험 통계 요약]

– **(기초특성)** 연속형 자료는 군간 비교를 위하여 정규성 만족 여부에 따라 Two sample t-test 또는 Wilcoxon rank sum test를 실시하고 유의확률 값을 제시함. 범주형 자료는 각 수준별로 시험대상자의 수와 비율을 제시하고 독립성 검정을 위한 카이제곱검정(Chi-square test) 혹은 피셔의 정확검정(Fisher's exact test)을 실시하고 유의확률 값을 제시함

– **(분석군 분류)**

▲ Safety Set(SS) : 무작위배정 후 인체적용시험용 식품을 한 번이라도 섭취한 시험대상자 집단

▲ Full Analysis Set(FAS) : 인체적용시험용 식품을 1회 이상 섭취한 후 유효성 평가를 1회 이상 시행한 시험대상자이며, 주요 선정/제외기준 위반에 해당되지 않는 집단

▲ Per-Protocol Set(PPS) : FAS 중 인체적용시험을 종료하고, 인체적용시험 결과에 영향을 미치는 중대한 위반사항(선정/제외기준 위반 등)이 없는 시험대상자 집단

– **(통계분석방법)**

• 일반사항

▲ 통계분석은 SAS®(Version 9.4, SAS Institute, Cary, North Carolina, USA)를 이용하여 분석

▲ 평균(Mean)과 표준편차(Standard deviation)를 산출하여 제시하였으며, 차이(Difference)에 대한 유의성은 양측검정으로 $p<0.05$ 수준에서 검증함

▲ 결측치가 발생한 경우, 결측치가 발생한 시점을 기준으로 가장 최근에 얻어진 자료를 이용하여 보정(LOCF)하여 분석함. 단, 인체적용시험용 식품을 섭취하기 이전의 자료(Baseline)로 대체하지 않으며, 유효성 평가 변수 이외 모든 분석 항목에 대해서는 결측치를 대체하지 않고 있는 그대로의 자료로 분석을 시행함

▲ Sub-set(group) analysis(소집단 분석)는 인체적용시험 대상자의 기저특성으로 범주화하여 분석할 수 있으며, 연속형 자료의 경우 분포에서 비정상적으로 벗어난 값에 대해 이상치로 정의하고 분석에서 제외될 수 있음

• 기능성 평가

▲ PPS 분석을 주 분석법으로 하고, FAS 분석을 추가적으로 실시함

▲ 섭취 전후 변화에 대한 군내 비교는 Paired t-test를 이용하여 분석하고, 각 시점에서의 시험군과 대조군 간의 변화의 정도는 정규성 만족 여부에 Two sample t-test 또는 Wilcoxon rank sum test를 실시하여 통계적으로 유의한 차이가 있는지 평가함

▲ 인구학적 및 생활습관 조사에서 군간에 통계적으로 유의한 차이가 있고 임상적으로 유의한 경우 해당 기저특성을 공변량으로 하는 GLM(Generalized Linear Model)을 실시할 수 있음

• 안전성 평가

▲ (이상반응) 각 군간 이상반응이 발생한 인체적용시험 대상자의 비율을 계산하고 카이제곱검정(Chi-square test) 또는 피셔의 정확검정(Fisher's exact test)를 이용하여 비교 분석함

▲ (임상병리검사, 뇨검사, 활력징후 및 신체계측) 섭취 전후 변화에 대한 군내 비교는 Paired t-test를 이용하여 분석하고, 시험군과 대조군 간의 변화의 정도는 정규성 만족 여부에 따라 Two sample t-test 또는 Wilcoxon rank sum test를 실시하여 통계적으로 유의한 차이가 있는지 평가함. 뇨검사는 정상과 비정상으로 나누어 McNemar test를 실시하여 군내 차이를 비교함

- (시험대상자 수 산정근거)

▲ 본 시험의 일차적인 목적은 섭취기간 24주 후 시험군의 OO기능에서 효과가 대조군과 비교하여 우월하다는 것을 증명하고자 하였음

▲ 기존의 연구 중 본 인체적용시험과 동일한 주 평가 변수인 OOOO을 이용한 OOOOO OOOO et al. (2011)의 논문 결과를 이용하였고, OOOO의 평균이 시험군은 3.94, 대조군은 3.09로 측정되고, 각 군의 표준편차는 시험군, 대조군 각각 0.22, 0.14로 이에 따른 합동표준편차는 0.19이었음. 대상자 수 계산에는 실제 관찰된 값보다 보수적으로 접근하여 평균은 0.55, 표준편차는 0.77를 적용하여 최소 대상자 수를 계산함

▲ 본 인체적용시험에서 필요한 대상자 수는 명이었으나, 탈락율(20%)을 고려한 적정 유효성 평가를 위해 군당 등록할 대상자 수는 약 50명으로, 두 군의 총 대상자 수는 100명을 등록하는 것으로 함

<table>
<tr><td>1</td><td>[보고서] 수행기관(수행년도)
(제목)
*○○○윤리위원회 승인(IRB No. :), 시험기간(00년0월~00년0월), 첨부번호</td></tr>
<tr><td>시험물질</td><td>신청원료(○○ 주정추출물)</td></tr>
<tr><td>시험디자인/
시험기간</td><td>RCT, DB, Parallel/12주</td></tr>
<tr><td>대상자 및
섭취기간
등</td><td>[대상자 선정 및 제외기준]
<table><tr><th>구 분</th><th>내 용</th></tr><tr><td>선정기준</td><td>① 정상(18.5~24.9 kg/m^2)에서 과체중(25.0~29.9 kg/m^2) 해당하는 자
② 약물을 복용하지 않는 자
② 본 인체적용시험에 대해 완전히 이해한 후, 서면 동의한 자</td></tr><tr><td>제외기준</td><td>① 3개월 이내에 5~10% 체중변화/체중 증가/감소가 5kg 이상
② 최근 6개월 내 수술
③ 심혈관질환/부정맥/심부전/심근경색/심장조율기 사용 이력
⑤ 약물치료중이거나 조절 안되는 당뇨환자
⑥ 위장질환(크론병)/위장절제수술/과민성 대장증후군
⑦ 임신부, 임신을 준비하는 사람
⑧ 수유부
⑨ 출산 후 6개월 이내
⑩ 항비만 약물
⑪ 약물중독
⑫ 혈당 강하제/인슐린/당뇨약
⑬ 코르티코스테로이드, 항우울제, 항간질제
⑭ 호르몬피임약(여성)</td></tr></table></td></tr>
</table>

[시험대상자수 산정근거]

· 인용 연구자료 :

평가지표		대조군(N=)	시험군(N=)
12주후 체지방량 변화량	평균		
	표준편차		

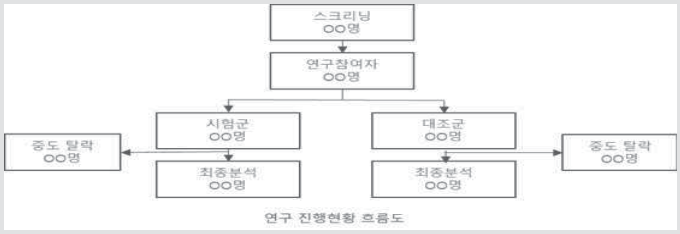
· (예시) 5% 유의수준, 제2종 오류 0.2 검정력 80%,

시험군과 위약군의 시험 예수 비율 = 1:1

· 군당 최소 대상자 수는 약 OO명

탈락률(OO%)를 고려한 인체적용시험 대상자 수는 OO명,

[시험대상자의 참여 및 분석군]



연구 진행현황 흐름도

[시험대상자 수]

구분	대조군	시험군	합계
ITT 분석			
PP 분석(주분석)[1)]			

[1)] PP군에서 제외된 대상자
(대조군 4명) 동의철회(2명), 평균순응도 80% 미만(2명)
(시험군 1명) 평균순응도 80% 미만(1명)

[섭취 순응도] *군 간 유의적 차이 여부와 비교 Table 첨부*

[시험대상자의 인구학적 정보 및 기초특성]

연구대상자의 기저시점의 일반 특성 집단 간 비교 Table 첨부

– 인구학적 정보(연령, 성별, 체중, 신장 등) : 유의적 차이 있음/없음
Table . 첨부

– 음주 및 흡연여부 : 유의적 차이 있음/없음
Table . 첨부

– 병력 및 약물복용여부 : 유의적 차이 있음/없음

Table . 첨부

– 식이섭취량 및 신체활동량 : 유의적 차이 있음/없음

Table . 첨부

– 영양분석

· 에너지, 탄수화물, 단백질, 지질 등 : 유의적 차이 있음/없음

Table . 첨부(유의적 차이 있는 항목의 경우에만)

섭취량 등 정보

[섭취량] 신청원료(OOO)로서 500 mg/일

※ 섭취량 설정사유

: OOO의 개선효과를 확인하기 위해 OOrat를 이용하여 O주간 경구투여한 동물시험 신청원료(OOO)의 개선효과를 관찰한 결과, OO mg/kg, OO mg/kg에서 OO, OO, OO가 감소됨을 확인할 수 있었음

선행연구의 결과를 바탕으로 HED(Human Equivalent Dose, 인간등가용량, 체중 60 kg 기준으로 환산)를 적용하였을때, 신청원료의 인체대상적용예측량은 약 OOOmg/60 kg, OOO mg/60 kg으로 산출되었음

[기간] 12주

[섭취량 등 정보]

구분	대상자 수(명)		섭취방법
	ITT	PP(주분석)	
대조군			1일 2회, 1회 1정[1)]
시험군			

[1)] 1정(500 mg)당 신청원료 250 mg 함유로, 1일 2회(1회 1정) 섭취함으로 일일섭취량은 500 mg임

※ 시험식품 구성표

원료	대조군		시험군	
	배합비(%)	함량(mg)	배합비(%)	함량(mg)
신청원료(OOO추출물)				
합계				

평가지표

* 평가지표에 대한 설명 및 측정방법을 기술할 것
설문지표의 경우에는 수행설문지를 별도 첨부하여 제출할 것

[1차 평가지표]

① 체지방량

[2차 평가지표]

② 내장지방 ③ 체중 ④ 체질량 지수 ⑤ 허리둘레

결과 ※ Table, Figure 캡션 반드시 첨부	① 체지방량 : 유의적 감소(대조군 대비, $p<0.05$) *Table . 첨부* ② 내장지방 : 유의적 감소(대조군 대비, $p<0.05$) *Table . 첨부* ③ 체중 : 유의적 감소(대조군 대비, $p<0.05$) *Table . 첨부* ④ 체질량 지수 : 유의적 차이 없음 *Table . 첨부* ⑤ 허리둘레 : 유의적 차이 없음 *Table . 첨부*

<기능성별 고려되어야 할 기초특성 항목(예시)>

기능성	기초특성
인지기능	• 학력(교육기간 정도 등), 우울, 불안, 수면의 질, 음주 습관 등
기억력	
긴장완화	• 생활방식(불규칙한 생활습관, 야간근무 등), 카페인 섭취 습관, 음주 습관 등
수면	
피로	
구강	• 구강 위생 습관(양치질, 치실, 가글 사용 등) • [치아건강] 칼슘 섭취와 밀접한 관계가 있으므로, 대상자가 유제품 및 계란을 섭취하지 않는 채식주의자인지에 대한 고려 등
눈	• 모니터, 핸드폰 등 전자기기 시청 시간 등 • [건조한 눈 개선] 인공눈물 사용 횟수, 아이라인 시술 여부 등
청력	• 청취 습관(볼륨 크기, 이어폰 등 음향 기기 사용 시간 등)
피부	• 야회 활동 시간, 수면 시간, 사용하는 화장품의 종류, 세안 방법 등
모발	• 두피 세정 용품 종류 및 방법, 야외 활동 시간, 모발의 길이 등
간	• 비만도, 혈당수치, 음주 습관, 흡연 습관 등
위	• 카페인 섭취량 등 식이 습관, 음주 습관 등
장	• 유산균 음료 또는 발효 식품 섭취 여부, 식습관(채소, 과일 섭취 정도 등)
체지방	• 운동량(근력 또는 지구력 운동, 운동 시간 및 강도 등), 수면 시간, 식이 섭취 습관 등
칼슘 흡수	• 야외 활동 시간, 식이 섭취 습관 등
혈당	• 식이 섭취 습관, 운동량 및 시간, 수면 시간 등
갱년기 여성 건강	• 폐경 여부와 폐경 나이(마지막 월경일), 식이 섭취 습관(콩류 및 두류 등 섭취)
월경 전 상태 개선	• 월경 주기, 수면시간 등
중성지방	• 비만도, 식이 섭취 습관, 운동시간 및 운동량, 음주 습관 등
콜레스테롤	
혈압	
혈행	
호흡기	• 주거 환경, 직업 형태(실내/실외), 계절
면역	• 예방 주사 접종 여부, 영양제(아연 등) 섭취 여부
과민면역	
뼈/관절	• 칼슘 섭취와 밀접한 관계가 있으므로, 대상자가 유제품 및 계란을 섭취하지 않는 채식주의자인지에 대한 고려 등
근육	• 운동량 및 식이(단백질 섭취량 등), 대상자 직업군(고·저강도 신체활동 직업군)
운동수행능력	
지구력	
어린이키성장	• 식이 섭취 습관, 수면 시간, 운동시간 및 운동량 등
전립선	• 운동여부 및 운동량, 음주 습관 등

<인체적용시험 자료 통계 분석 시 고려사항>

○ 모든 결과 분석은 인체적용시험 계획단계에서 설정한 방법으로 분석해야 하며 맹검(blind) 해제 후의 추가적 분석은 부적절함

- 무작위배정(Randomization)은 교란 변수의 영향을 통제하기 위한 설계로, 무작위배정이 이루어진 데이터에서 추가로 제외하거나 층화 분석하는 것은 무작위배정을 통해 이루어진 균형 상태를 깨는 원인이 될 수 있음. 이 경우, randomized clinical trial이 기타 다른 연구(관찰 연구 등)에 비해 연구 질적으로 우위를 가지는 핵심 요인을 잃게 되며, 해당 추가 분석으로 도출된 결과는 무작위배정이 이루어진 연구 결과로 간주할 수 없음(결과의 신뢰성 및 연구의 질 하락)

○ 세군 이상의 비교가 진행될 때 변수 분포의 정규성 여부에 따라 ANOVA 또는 Kruskal-Wallis 등을 수행하여 결과를 검토하는 것이 바람직함. 군 간의 유의차를 보일 경우 사후검정(post hoc analysis)을 통해 대조군과 시험군 간에 유의한 차이를 보이는지 여부를 확인해야 함. 두 군간 비교에서 기능성 평가 지표의 측정 시점이 3회 이상일 경우, Linear mixed effect model, Generalized Linear Model로 두 군간 유의 차이를 비교할 수 있으며, 두 군의 측정 시점 동안의 유효성 평가 지표의 변화를 확인할 수 있는 그래프가 제시되어야 함

※ ICH 가이드라인 임상시험의 통계적 원칙 E9(Statistical Principles for Clinical Trials, E9)

○ 어떤 경우에는 공변량 또는 하위집단 효과의 영향을 조정하는 것이 분석 계획의 필수적인 부분이고 따라서 이러한 내용이 임상시험계획서 내에 포함되어야 함. 만약 하나 또는 그 이상의 요소들을 사용하여 시험대상자를 층화하였다면 분석에서 이러한 요소들에 대한 영향을 고려하여야 함. 또한 이렇게 조정한 결과의 통계분석 적절성을 위해 조정하지 않은 분석 값을 주분석 값으로 하고 조정된 분석법을 보조분석 값으로 하는 것이 권장됨

참고 인체적용시험 자료 자가 체크리스트(민원인용)

☑ 인체적용시험보고서(수행기관 : ○○○병원)
☐ 논문(수행기관 : ○○○병원)

주요내용			검토결과
시험 디자인	1	계획서 및 결과보고서의 인체적용시험 제목이 해당 기능성에 대해 기술되었는가?	☑ 예 ☐ 아니오
	2	연구의 목적, 디자인, 방법, 결과, 결론에 대한 체계적인 요약이 기술되었는가?	☑ 예 ☐ 아니오
	3	인체적용시험 의뢰자, 시험기관, 연구책임자, 연구기간 등이 기술되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오
	4	비뚤림 방법을 최소화 하기 위한 방법(무작위배정)이 기술되었는가? · 무작위 배정의 종류(예: 블록배정, 블록사이즈 등), 무작위 배정번호 생성방법, 기밀유지 방법(일련번호가 적힌 봉투 활용 등), 무작위 배정번호 생성 주체, 대상자 등록 주체, 군 배정 주체 등을 기술	☐ 예 ☐ 아니오
	5	이중눈가림이 이루어진 경우, 배정된 군에 대해 비밀이 유지된 대상(예: 연구대상자, 연구담당자, 결과분석자 등), 비밀유지방법, 눈가림의 해제 등에 대해 기술되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오
	6	시험설계(연구대상자 배정비율, 평행설계, 교차설계 등)에 대한 설명이 기술되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오
	7	각 그룹에 대한 관찰 검사 방법에 대한 세부사항(누구, 언제, 어떻게)이 기술되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오
	8	연구 진행 일정이 기술되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오
	9	기관생명윤리위원회(IRB)의 기관명과 승인일이 기술되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오
	10	시험계획서의 수정 사항 및 분석방법 변경 여부에 대해 기술되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오
기간	11	시험(섭취)시간과 측정지표에 방문별 진행일정 등이 기술되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오
섭취량	12	대조식품 및 시험식품의 구성표, 섭취량, 섭취방법이 기술되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오
	13	섭취량 설정 근거가 기술되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오
대상자	14	대상자 선정·제외 기준이 기술되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오
	15	대상자의 모집 방법(자료 수집 장소, 환경)이 기술되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오
	16	대상자 설명문 및 동의절차가 기술되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오
	17	전체 대상자의 진행상태(스크리닝, 무작위배정 대상자 수, 계획된 중재를 받은 대상자 수, 일차적 결과 변수)에 대한 모식도가 기술되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오
	18	목표 대상자 수에 대한 산출방법 및 근거, 검정력 등이 기술되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오
	19	계획서 위반 대상자에 대한 내용 및 탈락여부, 연구참여 중단 등에 대해 기술되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오
	20	연구대상자 섭취순응도에 대한 평가방법과 결과가 기술되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오

주요내용			검토결과
기초특성	21	기저시점에서 각 군 대상자에 대한 기초특성 등이 기술되었는가?(성별, 연령, 신체 활동량, 흡연력, 약물 복용력, 식이 섭취량, 체중, 운동, 음주, 카페인 섭취유무 등을 군간 차이로 기술)	□ 예 □ 아니오
바이오마커	22	해당 기능성 관련 평가지표(바이오마커)가 기술되었는가?	□ 예 □ 아니오
	23	평가지표(바이오마커)에 대한 측정 시기와 방법이 기술되었는가?	□ 예 □ 아니오
	24	평가지표에 대한 결과가 모두 기술되었는가?	□ 예 □ 아니오
통계	25	평가지표(바이오마커)에 대한 기저치와 군간 통계적 분석결과가 기술 되었는가?	□ 예 □ 아니오
	26	분석군(ITT, FAS, PP)에 대해 정의되어 있으며, 주분석군 설정에 대한 타당한 사유가 기술되었는가?	□ 예 □ 아니오
	27	계획서에 명시한 분석군에 대해 분석을 실시하고 그 결과가 기술되었는가?	□ 예 □ 아니오
	28	기능성 관련 평가지표(바이오마커)에 대한 통계방법이 기술되었는가?	□ 예 □ 아니오
	29	중도탈락자 및 결측 처리에 대한 통계방법이 기술되었는가?	□ 예 □ 아니오
	30	연구 개시 후 측정 시기 및 방법의 변화가 있는 경우, 그에 대한 사유가 기술되었는가?	□ 예 □ 아니오
	31	결과보고서에서 수행된 층화분석, 보정분석 등이 사전에 계획된 것인지에 대해 기술되었는가?	□ 예 □ 아니오
	32	각 군에서 관찰된 의도되지 않은 증후(이상반응)에 대한 분석방법이 기술되었는가?	□ 예 □ 아니오
	33	각 군의 기능성 관련 평가지표 분석결과를 기술하였으며, 사용된 통계분석방법과 군 간 차이에 대한 통계적 유의성(P-value<0.05), 시험대상자 수, 평균, 표준편차 등이 기술되었는가?	□ 예 □ 아니오
	34	통계분석방법의 변경이 있는 경우, 변경사항에 대해 기술되었는가?	□ 예 □ 아니오
	35	유효성 및 안전성에 대한 시험자의 의견이 기술되었는가?	□ 예 □ 아니오
안전성	36	안전성 확인 지표(활력징후, 혈액학적 검사 등)에 대한 내용 및 결과가 기술되었는가?	□ 예 □ 아니오
	37	이상반응의 종류, 건수, 이상반응 정도(예: 경도, 중증도), 시험제품과의 인과관계 등이 기술되었는가?	□ 예 □ 아니오
	38	발생된 이상반응에 대해 취해지는 조치 등이 기술되었는가?	□ 예 □ 아니오
기타	39	(해당 시) 다기관 인체적용시험에서 기관 간 평가지표의 분석결과 차이를 최소화 할 수 있는 표준화된 방법이 계획서에 기술되었는가?	□ 예 □ 아니오
	40	(해당 시) 각 기관별 인구학적 특성, 기초특성, 평가지표의 기저시점 측정값이 기술되었는가?	□ 예 □ 아니오

* 동 체크리스트는 향후 달라질 수 있으며 최신 개정된 규정내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음

8. 섭취량, 섭취방법, 섭취 시 주의사항 및 그 설정에 관한 자료

8.1. 섭취량 및 근거

○ 섭취량 : 제안한 섭취량 기재

○ 근거내용 : 섭취량 설정의 근거 내용 기재

* 어린이 등 특정 대상군을 섭취대상으로 하는 경우에는 해당 섭취대상에 대하여 설정 근거 기재

8.2. 섭취방법 및 근거

○ 섭취방법 : 신청원료의 섭취방법 기재

○ 근거내용 : 기능성 자료를 근거로 하여 해당 원료의 기능성이 가장 효과적으로 나타나는 섭취방법 기재

8.3. 섭취 시 주의사항 및 근거

○ 섭취 시 주의사항 : 신청원료의 섭취 시 주의사항 기재

* 기본 기술사항 : ① 영유아, 어린이, 임산부 및 수유부는 섭취를 피할 것
② 특정질환(알레르기 체질 등)이 있는 분은 섭취에 주의할 것
③ 이상사례 발생 시 섭취를 중단하고 전문가와 상담할 것

※ 기본 기술사항을 수정하여 제출할 때에는 그 사유와 근거를 제시하여야 함

○ 근거내용 : 섭취 시 주의사항 추가 설정의 근거 내용 기재

* 작성 예시 : 안전성 정보 및 국내외 동일·유사원료의 섭취 시 주의사항 등 반영

◈ 작성요령

○ '섭취 시 주의사항'의 기본 기술 사항을 수정하여 제출하고자 할 경우, 그 사유와 근거를 작성함

○ '섭취 시 주의사항'의 추가 설정 사항은 신청원료의 안전성 정보 및 국내·외 동일 및 유사 원료의 '섭취 시 주의사항' 등을 검토하여 이를 반영할지 검토하고 작성함

○ 신청원료가 프로바이오틱스 원료이거나 제조 시 프로바이오틱스 원료가 사용되었을 경우, 프로바이오틱스의 안전성 평가 결과에 따라 D-lactate 및 Bile salt deconjugation을 생산한다면 이를 '섭취 시 주의사항'에 반영하여 작성함

[별첨 1]

단회투여독성시험 자료요약서

민원번호:	□ 필수 □ 선택

1. 원료명									
2. 시험기관									
3. 자료의 요건	□ GLP 기관보고서 □ 논문 □ 기타								
4. 시험물질 (배합비 포함)									
5. 시험동물	종	□ 마우스 □ 랫드 □ 기니픽 □ 기타 ( )							
	계 통			주 령					
	동물수	수 컷		암 컷					
6. 투여경로	□ 경구 □ 식이 □ 기타 ( )								
7. 관찰 기간	□ 14일 □ 기타 ( )일								
8. 실험내용	실험군	(1)		(2)		(3)		(4)	
	투여용량 (mg/kg)								
	실험동물	암	수	암	수	암	수	암	수
	군당 동물수								
	사망동물수								
9. 평가항목	□ 사망 개체 수 □ 임상증상 □ 체중측정 □ 육안적 소견 □ 병리조직학적검사 □ 기타 ( )								
10. 시험결과 (치사량 포함)									
11. 시험자결론									

[별첨 2]

90일 반복투여독성시험 자료요약서

민원번호:	□ 필수 □ 선택

1. 원료명											
2. 시험기관											
3. 자료의 요건	□ GLP 기관보고서 □ 논문 □ 기타										
4. 투여기간/ 횟수							□ 7회/주 □ 기타 (회/주)				
5. 시험물질 (배합비 포함)											
6. 시험동물	종	□ 마우스 □ 랫드 □ 기니픽 □ 기타 ( )									
	계 통					주 령					
	동물수	수 컷				암 컷					
7. 투여경로	□ 경구 □ 식이 □ 기타 ( )										
8. 실험내용	실험군	(1)		(2)		(3)		(4)		(5)	
	투여용량 (mg/kg)										
	실험동물	암	수	암	수	암	수	암	수	암	수
	군당 동물수										
	사망동물수										
9. 평가항목	□ 사망 개체 수	□ 체중		□사료섭취량		□ 물 섭취량		□ 혈액학적검사			
	□ 혈액생화학검사	□ 뇨검사		□안과학검사		<장기무게>					
	□ 조직병리검사	□ 회복성 및 지연성 독성 검토(회복군 여부)				□ 심장, □ 간장, □폐, □ 비장 □ 신장, □ 부신, □전립선 □ 고환,부고환 □난소, □뇌 □ 하수체, □흉선					
10. 시험결과 (무독성량 포함)											
11. 시험자결론											

[별첨 3]

유전독성시험 자료요약서

-복귀돌연변이시험

민원번호:	□ 필수 □ 선택

1. 원료명						
2. 시험기관						
3. 자료의 요건	□ GLP 기관보고서 □ 논문 □ 기타					
4. 시험물질 (배합비 포함)						
5. 시험계	균 주		종 류			
6. 실험내용	처리 농도					
	시 험 법					
	처리 시간					
7. 대조군	S9mix	균주	양성대조군	용량 (㎍/ plate)	음성대조군	용량 (㎍/ plate)
	(+)					
	(−)					
8. 시험결과						
9. 시험자결론						

[별첨 4]

유전독성시험 자료요약서

-소핵시험

민원번호:	□ 필수 □ 선택

1. 원료명					
2. 시험기관					
3. 자료의 요건	□ GLP 기관보고서 □ 논문 □ 기타				
4. 시험물질 (배합비 포함)					
5. 시험동물	종	□ 마우스 □ 랫드 □ 기타( )			
	계 통			주 령	
	동물수	수 컷		암 컷	
6. 처리농도					
7. 투여경로	□ 경구 □ 피하 □ 정맥 □ 복강 □ 근육 기타( )				
8. 실험내용	대조군	음성대조군		용 량	
		양성대조군		용 량	
	처리시간				
	판정기준				
9. 시험결과					
10. 시험자결론					

[별첨 5]

유전독성시험 자료요약서

-염색체이상시험

민원번호:	□ 필수 □ 선택

1. 원료명			
2. 시험기관			
3. 자료의 요건	□ GLP 기관보고서 □ 논문 □ 기타		
4. 시험물질 (배합비 포함)			
5. 시험계	세포주	□ L5178Y	
6. 실험내용	처리 농도		
	시 험 법		
	처리 시간		
	세포수거시간		
7. 시험결과			
8. 시험자결론			

[별첨 6]

유전독성시험 자료요약서
-마우스 림포마 TK 시험

민원번호:	□ 필수 □ 선택

1. 원료명						
2. 시험기관						
3. 자료의 요건	□ GLP 기관보고서 □ 논문 □ 기타					
4. 시험물질 (배합비 포함)						
5. 시험계	세포주	□ CHO □ CHL □ V79				
6. 실험내용	처리 농도					
	시 험 법					
	처리 시간					
	세포수거시간					
7. 대조군	S9mix	세포주	양성대조군	용량 (㎍/ml)	음성대조군	용량 (㎍/ml)
	(+)					
	(−)					
8. 시험결과						
9. 시험자결론						

[별첨 7]

유전독성시험 자료요약서

-체내 코맷시험

민원번호:	□ 필수 □ 선택

1. 원료명					
2. 시험기관					
3. 자료의 요건	□ GLP 기관보고서 □ 논문 □ 기타				
4. 시험물질 (배합비 포함)					
5. 시험동물	종	□ 마우스 □ 랫드 □ 기타( )			
	계 통			주 령	
	동물수	수 컷		암 컷	
6. 처리농도					
7. 투여경로	□ 경구 □ 피하 □ 정맥 □ 복강 □ 근육 기타( )				
8. 실험내용	대조군	음성대조군		용 량	
		양성대조군		용 량	
	처리시간				
	판정기준				
9. 시험결과					
10. 시험자결론					

III

기능성 원료 인정사항의 변경 신청을 위한 제출자료

□ 개요

○ 인정사항에 대한 변경 신청 시, 변경내용에 따라 「건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정(식약처고시 제2020-63호, 2020. 7. 10.)」 제3조 또는 제11조를 적용하며, 변경심사 또는 인정사항의 단순변경을 위한 자료 제출 필요

제3조(심사대상) ① 법 제15조제2항에 따른 기능성 원료 인정을 위한 심사대상은 다음 각 호와 같다.

1. 「건강기능식품의 기준 및 규격」에 고시되지 아니한 원료
2. **「건강기능식품의 기준 및 규격」에 고시된 기능성 원료에 대한 기능성 내용의 추가, 섭취량 또는 제조기준의 변경**
3. **제9조제1항에 따라 인정된 기능성 원료에 대한 기능성 내용의 추가, 섭취량, 제조방법 및 규격의 변경 등 안전성 및 기능성에 영향을 미치는 사항의 변경 또는 추가**

제11조(인정사항의 단순변경) 제9조제1항에 따라 기능성 원료 또는 건강기능식품을 인정 받은 자가 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 사항을 변경하고자 하는 경우에는 별지 제5호 서식 또는 별지 제6호 서식의 인정사항 변경 신청서를 식품의약품안전처장에게 제출하여야 한다.(다만, 안전성과 기능성에 영향을 줄 수 있는 인정사항 변경은 제외)

1. 대표자
2. 업체명 또는 기관명
3. 소재지
4. 원료명 또는 제품명
5. 그 밖에 기능성 원료 또는 건강기능식품의 안전성과 기능성에 영향을 미치지 않는 경미한 사항

1. 인정사항의 단순변경(제11조 관련) [참고 1]

단순변경은 다음의 경우에 해당됩니다.

▸ **기능성원료의 안전성, 기능성에 영향을 미칠 수 있는 제조방법, 규격 등의 변경이 없는 경우로서,**

○ 인정업체의 대표자 변경(제11조제1호)

○ 인정업체의 업체명 변경(제11조제2호)

○ 인정업체의 소재지 변경(제11조제3호)

○ 원료(원재료)명·제품명 변경(제11조제4호)

○ 그 외 안전성과 기능성에 영향을 미치지 않는 경미한 사항의 변경(제11조제5호)

예) 영업허가/등록사항의 변경에 따른 위탁제조업체의 업체명·소재지 변경, 위탁제조업체 추가 및 변경(제조공정이 동일한 경우에 한함), 단순 오기, 인정 당시 제출한 자료 중 누락사항의 반영, 관련 규정 개정을 반영하는 변경 등

2. 인정사항의 변경심사(제3조제1항제2호 및 제3호 관련) [참고 2, 3]

심사대상에 해당되는 변경내용은 다음과 같습니다.

▸ **기능성원료에 대한 <u>기능성 내용의 추가, 섭취량 또는 제조기준의 변경이 있는 경우</u>로서,**

① 고시된 기능성 원료(제3조제1항제2호)

○ 기능성 내용의 추가

○ 섭취량 추가

○ 제조기준 추가(원재료, 제조방법, 기능성분(또는 지표성분)의 함량, 제조시 유의사항 등)

② 고시되지 아니한 기능성 원료(제3조제1항제3호)

○ 원료(원재료) 추가 및 변경

○ 제조방법 추가 및 변경

○ 기능성분(또는 지표성분)의 규격 변경

○ 기능성분(또는 지표성분)의 시험방법 추가 및 변경

○ 유해물질에 대한 규격 추가 및 변경

○ 유해물질에 대한 시험방법 추가 및 변경

○ 기능성 내용의 추가

○ 섭취량 추가 및 변경

○ 그 외 안전성 및 기능성에 영향을 미치는 사항의 변경으로 심사가 필요한 것으로 판단되는 경우

※ 안전성과 기능성 확보 여부 등을 건강기능식품심의위원회의 자문을 받아 인정하고 있으나 변경사항에 따라 심의위원회 자문이 불필요하다고 판단되는 경우, 생략될 수 있음

[참고 1] 단순변경 제출자료의 범위

<기본제출서류>	① 건강기능식품 기능성 원료 인정사항 변경 신청서(별지 제5호서식, 단 전자민원신청시 생략가능) ② 신청자격을 확인할 수 있는 서류* * 관할 지방식약청에 영업허가/등록된 업체의 경우, 제출생략가능 ③ 건강기능식품 기능성 원료 인정서 ④ 변경사유 및 변경을 확인할 수 있는 서류

변경내용	참고사항
인정업체 대표자 인정업체 업체명 인정업체 소재지	– 영업허가/등록증, 단, 관할 지방식약청에 영업허가/등록된 업체의 경우 제출생략가능 – 인정업체가 「건강기능식품에 관한 법률 시행규칙」 제20조의 2에 해당하는 기관의 경우, 변경사항을 확인할 수 있는 서류(사업자등록증, 인증서 등) 제출
원료명, 제품명	– 관련 규정 개정 등에 따른 원료명 변경 – 일반적으로 통용되는 시장 명칭 사용 – 상표 등록/출원에 따른 상표명 병기* * 상표 등록/출원에 따른 상표명 표기는 상표 등록/출원 자료 필수
위탁제조업체의 업체명·소재지변경	– 국내 GMP 적용업체의 경우, GMP적용업소지정서 제출 생략 가능
위탁제조업체 추가	– 제조공정이 동일함이 확인되는 경우에 한하며, 위탁생산계약서, 변경 전·후 제조공정도 변경 전 제조지시기록서(1롯트), 변경 후 제조지시기록서(3롯트 이상), 공인시험검사기관의 시험성적서(3롯트 이상의 성상, 기능성분 또는 지표성분, 중금속, 미생물 등 규격 항목), 변경 전·후 기 인정원료와의 동등성을 확인 할 수 있는 성분프로파일 등 자료 제출
규정 개정을 반영하는 변경	– 「식품의 기준 및 규격」, 「건강기능식품의 기준 및 규격」 등 관련 규정 개정에 따른 변경(규격명 변경, 시험방법 명칭 변경 등)
누락사항	– 최초 인정서 발급시 누락되었던 공정관련 내용 등 기재 단, 인정 당시 제출된 자료로 확인이 가능한 경우
단순 오기	– 한글맞춤법 등 단순오기 정정
기타	– 쉬운 용어, 구체적 용어사용을 위한 변경
인정서의 권리이전	– 인정서의 권리 이전 및 취득 자격을 확인할 수 있는 서류, 기능성 원료의 안전성과 기능성에 영향을 미칠 수 있는 제조업체의 유지사항을 확인할 수 있는 서류(위탁생산계약서 등)

[참고 2] (고시된 원료) 추가에 따른 제출자료의 범위

<기본제출서류>	① 건강기능식품 기능성 원료 인정사항 변경 신청서(별지 제5호서식, 단 전자민원신청시 생략가능) ② 신청자격을 확인할 수 있는 서류* * 관할 지방식약청에 영업허가/등록된 업체의 경우, 제출생략가능 ③ 건강기능식품 기능성 원료 인정서 ④ 변경사유서[총괄요약본][1]

내용	원료(원재료) 기원 및 정보	제조방법에 관한 자료	원료의 특성에 관한 자료	기능성분(또는 지표성분)의 규격에 관한 자료	기능성분(또는 지표성분)의 시험방법에 관한 자료	유해물질에 대한 규격 및 시험성적서	안전성에 관한 자료	기능성에 관한 자료
원재료 추가[2]	√	√	√	√	√	√	√	√
제조방법 추가[3]		√		√		√		
기능성분(또는 지표성분)의 함량 추가[4]				√			√	√
제조시 유의사항 추가[5]		√						
기능성 내용 추가[6]							√	√
섭취량 추가[7]				√		√	√	√

1) 제출자료 작성 가이드의 총괄 요약본 작성양식을 토대로 작성
2) 변경할 원재료의 기원, 학명, 원산지, 사용부위 등이 구체적으로 기재된 자료
3) 제조방법의 변경 전과 변경 후를 비교·분석한 자료, 제조단계별 수율 및 지표성분 함량 변화를 확인할 수 있는 자료(제조공정도 및 제조지시기록서, 시험성적서 포함)
4) 국내·외 공인시험검사기관에서 시험 분석한 시험성적서, 기준·규격 변경이 타당함을 설명하는 자료
5) 제조시 유의사항 관련한 설명 자료
6) 기능성 내용 및 섭취량 추가에 대한 기능성 자료(인체적용시험자료, 동물시험, 시험관시험 자료 등)
7) 인체적용시험자료, 동물시험, 시험관시험 자료. 필요시, 안전성에 관한 자료 일체* 등
* 기능성 원료의 안전성을 확인할 수 있는 자료로서 섭취량 변경에 따라 이상반응이 관찰되어 독성여부를 확인할 필요가 있는 경우나 제출된 안전성 자료로 안전성이 확인되지 못한 경우에는 독성자료가 요구될 수 있음

※ 해당 추가사항에 관한 자료는 제출자료 작성가이드를 참고하여 작성

[참고 3] (고시되지 아니한 원료) 변경 또는 추가에 따른 제출자료의 범위

<기본제출서류>	① 건강기능식품 기능성 원료 인정사항 변경 신청서(별지 제5호서식, 단 전자민원신청시 생략가능) ② 신청자격을 확인할 수 있는 서류* * 관할 지방식약청에 영업허가/등록된 업체의 경우, 제출생략가능 ③ 건강기능식품 기능성 원료 인정서 ④ 변경사유서[총괄요약본][1)]

내용	원료(원재료) 기원 및 정보	제조방법에 관한 자료	원료의 특성에 관한 자료	기능성분(또는 지표성분)의 규격에 관한 자료	기능성분(또는 지표성분)의 시험방법에 관한 자료	유해물질에 대한 규격 및 시험성적서	안전성에 관한 자료	기능성에 관한 자료
원재료 추가 및 변경 (최초 원재료 및 사용부위가 변경되지 않는 경우에 한함)[2)]	√	√	√	√	√	√		
제조방법 추가 및 변경[3)]		√		√		√		
기능성분(또는 지표성분)의 규격 변경[4)]				√			√	√
기능성분(또는 지표성분)의 시험방법 추가 및 변경[5)]				√				
유해물질 규격 추가 및 변경[6)]						√		
기능성 내용 추가[7)]							√	√
섭취량 추가 및 변경[8)]							√	√

1) 제출자료 작성 가이드의 총괄요약본 작성양식을 토대로 작성

2) 사용한 원재료의 기원, 학명, 원산지, 사용부위 등이 구체적으로 기재된 자료, 원료(원재료) 동등성 확인을 위한 자료

- 동등성확인을 위한 자료는 「한약(생약)제제의 성분프로파일 설정 가이드라인」 참조
- 원료가 미생물인 경우 동등성 확인을 위한 자료(전장유전체 분석결과, 균주 위탁제조 사용절차 등

3) 제조방법의 변경 전·후를 비교·분석한 자료, 제조단계별 수율 및 지표성분 함량변화를 확인할 수 있는 자료(제조공정도 및 제조지시기록서, 시험성적서 포함)

- 기능성원료의 안전성과 기능성에 영향을 미칠 수 있는 주요 제조공정이 변화되는 경우 제조방법 변경 전·후의 기능성 원료의 동등성확인을 위한 자료는 「한약(생약)제제의 성분프로파일 설정 가이드라인」 참조

4) 국내·외 공인시험검사기관에서 시험 분석한 시험성적서, 기준·규격변경이 타당함을 설명하는 자료

5) 시험방법의 변경이 타당함을 설명하는 자료

6) 유해물질에 대한 규격 설정항목의 국내·외 공인시험검사기관에서 시험 분석한 시험성적서, 기준·규격 변경이 타당함을 설명하는 자료

7) 기능성 내용 및 섭취량 추가 또는 변경사항에 대한 기능성 자료(인체적용시험자료, 동물시험, 시험관시험 자료 등)

8) 인체적용시험, 동물시험, 시험관시험 자료. 필요시, 안전성에 관한 자료 일체* 등

* 기능성 원료의 안전성을 확인할 수 있는 자료로서 섭취량 변경에 따라 이상반응이 관찰되어 독성여부를 확인할 필요가 있는 경우나 제출된 안전성 자료로 안전성이 확인되지 못한 경우에는 독성자료가 요구될 수 있음

※ 해당 추가사항에 관한 자료는 제출자료 작성가이드를 참고하여 작성

참 고

1. 건강기능식품 기능성원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정

2. 의약품등의 독성시험기준

건강기능식품 기능성원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정

식품의약품안전청 고시 제2004-12호(2004.1.31., 제정)
식품의약품안전청 고시 제2006-36호(2006.8.29., 전문 개정)
식품의약품안전청 고시 제2007-51호(2007.6.28., 개정)
식품의약품안전청 고시 제2008-72호(2008.11.17., 개정)
식품의약품안전청 고시 제2009-39호(2009.6.29., 개정)
식품의약품안전청 고시 제2009-175호(2009.12.22., 개정)
식품의약품안전청 고시 제2010-76호(2010.10.29., 개정)
식품의약품안전청 고시 제2011-34호(2011.7.8., 개정)
식품의약품안전청 고시 제2012-107호(2012.10.30., 개정)
식품의약품안전처 고시 제2013-10호(2013.4.5., 개정)
식품의약품안전처 고시 제2013-217호(2013.9.11., 개정)
식품의약품안전처 고시 제2014-26호(2014.2.12., 개정)
식품의약품안전처 고시 제2016-141호(2016.12.21., 개정)
식품의약품안전처 고시 제2018-73호(2018.10.12., 개정)
식품의약품안전처 고시 제2019-69호(2019.8.5., 개정)
식품의약품안전처 고시 제2020-12호(2020.2.25., 개정)
식품의약품안전처 고시 제2020-63호(2020.7.10., 개정)
식품의약품안전처 고시 제2021-66호(2021.7.29., 개정)

제1장 총 칙

제1조(목적) 이 규정은 「건강기능식품에 관한 법률」 제14조제2항 및 제15조제2항에 따라 건강기능식품 기능성원료 및 기준·규격의 인정에 필요한 인정기준, 인정절차, 제출자료의 범위 및 요건, 평가원칙 등에 관한 사항을 정함으로써 인정업무에 적정을 기함을 목적으로 한다.

제2조(정의) ① 이 규정에서 사용하는 용어의 뜻은 다음과 같다.

1. “기능성원료”란 건강기능식품의 제조에 사용되는 기능성을 가진 물질로서 다음 각 목의 어느 하나에 해당되는 것을 말한다.

   가. 동물, 식물, 미생물, 물(水) 등 기원의 원재료를 그대로 가공한 것

   나. 가목의 추출물, 정제물

   (1) “추출물”이란 동물, 식물, 미생물, 물(水) 등 기원의 원재료로부터 용매를 사용하거나 물리적으로 추출한 물질을 말한다.

   (2) “정제물”이란 동물, 식물, 미생물, 물(水) 등 기원의 원재료에 포함되어 있는 특정한 성분을 분리·정제한 물질을 말한다.

   다. 나목 중 정제물의 합성물

   (1) “합성물”이란 나목의 정제물에 화학적 반응을 일으켜서 얻은 물질을 말한다.

   라. 가목부터 다목까지의 복합물

2. "기능성분"이란 원료 중에 함유되어 있는 기능성을 나타내는 성분을 말한다.
3. "지표성분"이란 원료 중에 함유되어 있는 화학적으로 규명된 성분 중에서 품질관리의 목적으로 정한 성분을 말한다.
4. “원재료”란 원료를 제조하기 위하여 사용되는 기원물질을 말한다.
5. <삭제>(2007.06.28)
6. “유해물질”이란 원재료 또는 제조과정 중 오염 또는 잔류의 가능성이 있어 인체에 유해한 물질로서 미생물, 중금속, 잔류농약, 잔류용매 등을 말한다.
7. “인체적용시험”이란 기능성원료의 안전성과 기능성을 증명하기 위하여 사람을 대상으로 시험한 것을 말한다.

② 이 규정에서 사용하는 용어 중 별도로 정하지 아니한 용어의 정의는 「건강기능식품에 관한 법률」(이하 “법”이라 한다) 또는 「건강기능식품의 기준 및 규격」 등 관련 고시에 따른다.

제3조(심사대상) ① 법 제15조제2항에 따른 기능성원료 인정을 위한 심사대상은 다음 각 호와 같다.

1. 「건강기능식품의 기준 및 규격」에 고시되지 아니한 원료
2. 「건강기능식품의 기준 및 규격」에 고시된 기능성원료에 대한 기능성 내용의 추가, 섭취량 또는 제조기준의 변경
3. 제9조제1항에 따라 인정된 기능성원료에 대한 기능성 내용의 추가, 섭취량, 제조방법 및 규격의 변경 등 안전성 및 기능성에 영향을 미치는 사항의 변경 또는 추가

② 법 제14조제2항에 따른 건강기능식품 기준·규격(이하 “건강기능식품”이라 한다)의

인정을 위한 심사대상은 다음 각 호와 같다. 다만, 「건강기능식품의 기준 및 규격」에 개별 기준 및 규격이 정해진 영양성분을 사용하는 식품, 「건강기능식품의 기준 및 규격」의 공통제조기준에서 정한 제품의 형태로 제조하는 건강기능식품 또는 「식품의 기준 및 규격」의 특수용도식품, 주류, 분유류, 조제유류 등은 제외한다.

1. 「건강기능식품의 기준 및 규격」에 고시된 기능성원료를 사용하여 제조·가공하는 식품(단, 「식품의 기준 및 규격」의 발효유류(발효유분말 제외)는 심사를 받지 않아도 됨)
2. 제9조제1항에 따라 인정된 기능성원료를 사용하여 제조·가공하는 식품

제4조(인정기준) 제3조제1항 및 제2항에 따른 심사대상의 기능성원료 및 건강기능식품에 대한 인정기준은 다음 각 호와 같다.

1. 법에 적합하여야 한다.
2. 안전성과 기능성이 확보되어야 한다.

제2장 인정절차

제5조(인정신청) ① 법 제14조제2항 및 법 제15조제2항에 따라 기능성원료 또는 건강기능식품으로 인정받으려는 자는 별지 제1호 서식 또는 별지 제2호 서식의 인정신청서(전자문서로 된 신청서를 포함한다)에 다음 각 호의 자료(전자문서를 포함한다)를 첨부하여 식품의약품안전처장에게 제출하여야 한다.

1. 제12조제1항 또는 제17조에서 정하는 제출자료 1부
2. 제출자료를 수록한 저장매체(CD 등) 1개
3. 다음 각 목에 따른 원료, 제품 또는 시제품
   가. 국내 제조되는 기능성원료 및 건강기능식품의 경우에는 법 제4조 및 같은 법 시행령 제2조에 따른 건강기능식품전문제조업소에서 3롯트 이상을 제조한 제품 중 무작위로 제출하여야 한다.
   나. 수입되는 기능성원료 및 건강기능식품인 경우에는 「수입식품안전관리 특별법」에 따라 국내 유통·판매를 목적으로 수입된 식품, 식품첨가물, 건강기능식품 또는 연구·조사에 사용하는 건강기능식품(건강기능식품이나 원료 또는 성분으로 인정받기 위한 연구·조사용 제품을 포함한다)으로 수입된 것이어야 한다.
4. 표준품(기능성분 또는 지표성분)
5. 「식품·의약품분야 시험·검사 등에 관한 법률」 제6조제3항제1호에 따른 식품의약품안전처장이 지정한 식품전문 시험·검사기관 또는 같은 법 제8조에 따른

국외시험·검사기관에서 검사를 받은 기능성 성분, 원재료의 기준 및 규격 등 시험성적서 또는 검사성적서(다만, 기능성분 또는 지표성분의 규격에 대하여는 건강기능식품 검사업무를 수행하는 시험·검사기관에서 발행한 것으로 한다)

② <삭제>(2010.10.29)

제6조(처리기간) ① 기능성원료 및 건강기능식품 인정에 필요한 기간은 다음 각 호와 같다.

1. 제3조제1항제1호 : 접수일로부터 120일 이내
2. 제3조제2항제1호, 제2호 : 접수일로부터 90일 이내
3. 제3조제1항제2호, 제3호 : 접수일로부터 60일 이내
4. 제11조 각 호의 어느 하나에 해당하는 사항의 변경 : 접수일로부터 5일 이내

② 제1항제1호 및 제2호에도 불구하고, 기능성원료의 기능성분이 해당 기능성원료와 동일하면서 식품의약품안전처장이 인정한 시험법을 적용하는 경우 등에 대해서는 처리기한을 2분의 1 범위 내에서 단축하여 신속 심사할 수 있다.

제7조(자료의 보완 등) ① 식품의약품안전처장은 제출자료의 평가 중 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 사유가 있는 경우 필요한 사항과 보완에 필요한 기간 등을 구체적으로 명시하여 신청인에게 자료의 보완을 요구하여야 하며, 보완에 필요한 기간은 「민원처리에 관한 법률」에 따른다.

1. 제출자료의 종류, 범위, 내용, 요건 등이 제12조, 제14조, 제17조 및 제19조에 적합하지 아니할 때
2. 평가의 적정을 기하기 위하여 추가자료 등이 특별히 필요하다고 인정될 때

② 식품의약품안전처장은 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우에는 신청자가 제출한 자료에 대하여 의견을 청취할 수 있다.

1. 제출자료의 신뢰성이 확보되지 않았다고 판단될 때
2. 제출자료의 범위, 내용 및 요건 등이 제12조, 제14조, 제17조 및 제19조에 적합하지 아니하여 사실 확인이 필요할 때

제8조(신청서류의 반려) 식품의약품안전처장은 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우 그 사유를 명시하여 신청자에게 반려하여야 한다.

1. 제3조의 심사대상에 적합하지 아니할 때
2. 제4조의 인정기준에 적합하지 아니할 때
3. 신청자가 제7조제1항에 따른 보완기간 내에 해당 자료를 제출하지 아니할 때
4. 제5조의 인정신청에 따라 제출한 자료가 거짓이거나 그 밖의 부정한 방법으로

제출된 것이 확인된 경우

제9조(인정·자문) ① 식품의약품안전처장은 제5조에 따라 인정 신청을 받은 경우에는 제4조의 인정기준에 적합한지 여부를 제15조 또는 제20조에 따라 검토하여야 하며, 검토결과 적합하다고 인정되는 경우에는 기능성원료 또는 건강기능식품으로 인정하여야 한다.

② 식품의약품안전처장은 제1항에 따라 기능성원료 또는 건강기능식품으로 인정하고자 하는 경우에는 법 제27조에 따른 건강기능식품심의위원회의 자문을 받아야 한다.

제9조의2(인정취소) ① 식품의약품안전처장은 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우 기능성원료 및 건강기능식품의 인정을 즉시 취소할 수 있다.

1. 제5조에 따라 제출한 자료가 거짓이거나 그 밖의 부정한 방법으로 기능성원료 또는 건강기능식품을 인정받은 것이 확인된 경우
2. 법 제15조의2에 따른 재평가결과 안전성 및 기능성에 심각한 문제가 있다고 인정되는 경우

② 식품의약품안전처장은 제1항에 따라 기능성원료 및 건강기능식품의 인정을 취소하고자 하는 경우 법 제27조에 따른 건강기능식품심의위원회의 자문을 받아야 한다.

제10조(인정서 교부 및 회수) ① 식품의약품안전처장은 제9조제1항에 따라 인정한 경우에는 별지 제3호 서식 또는 별지 제4호 서식의 인정서를 신청자에게 발급하여야 한다.

② 제1항에 따라 인정한 기능성원료가 제3조제1항제2호에 해당하는 경우 식품의약품안전처장은 「건강기능식품의 기준 및 규격」에 고시하여야 한다.

③ 식품의약품안전처장은 제1항에 따라 인정서를 발급한 경우 다음 각 호의 사항을 홈페이지를 통해 공개하여야 한다.

1. 인정번호
2. 업체명 또는 기관명
3. 원료명
4. 수출국 및 수출국 제조회사명
5. 기능성 내용
6. 일일섭취량
7. 섭취 시 주의사항

④ 식품의약품안전처장은 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우 제1항에 따라 발급된 인정서를 회수하여야 한다.

1. 제9조의2에 따라 인정이 취소된 경우
2. 「건강기능식품의 기준 및 규격」(식약처 고시)에 해당 기능성원료별 기준 및 규격이 변경된 경우

제10조의2(인정서 반납) 식품의약품안전처장은 제10조제1항에 따라 인정서를 발급받은 자가 자진반납을 하고자 하는 경우에는 이를 반납받아 인정사항을 취소할 수 있다.

제11조(인정사항의 단순변경) 제9조제1항에 따라 기능성원료 또는 건강기능식품을 인정받은 자가 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 사항을 변경하고자 하는 경우에는 별지 제5호 서식 또는 별지 제6호 서식의 인정사항 변경 신청서를 식품의약품안전처장에게 제출하여야 한다.(다만, 안전성과 기능성에 영향을 줄 수 있는 인정사항 변경은 제외)

1. 대표자
2. 업체명 또는 기관명
3. 소재지
4. 원료명 또는 제품명
5. 그 밖에 기능성원료 또는 건강기능식품의 안전성과 기능성에 영향을 미치지 않는 경미한 사항

제3장 기능성원료 인정

제12조(제출자료의 범위) ① 기능성원료로 인정받기 위한 제출자료는 다음 각 호와 같다.

1. 제출자료 전체의 총괄 요약본
2. 기원, 개발경위, 국내·외 인정 및 사용현황 등에 관한 자료
3. 제조방법에 관한 자료
4. 원료의 특성에 관한 자료
5. 기능성분(또는 지표성분)에 대한 규격 및 시험방법에 관한 자료 및 시험성적서
6. 유해물질에 대한 규격 및 시험방법에 관한 자료
7. 안전성에 관한 자료
8. 기능성 내용에 관한 자료
9. 섭취량, 섭취 시 주의사항 및 그 설정에 관한 자료

② 제1항에도 불구하고 인정신청을 한 원료가 제3조제1항제2호 또는 제3호에

해당하는 경우에는 추가 또는 변경되는 자료만 제출할 수 있다.

제13조(제출자료 작성) 제12조의 제출자료 작성방법은 다음 각 호와 같다.

1. 제14조 각 호의 순서에 따라 목록과 자료별 색인번호 및 번호를 표시하여야 한다. 다만, 제12조제2항에 따라 제14조 각 호의 제출자료가 면제, 생략되는 경우 또는 제출자료를 작성할 수 없는 경우에는 그 사유를 구체적으로 기재하여 해당 작성항목 순서에 첨부하여야 한다.
2. 자료 전체의 개요를 파악할 수 있도록 총괄 요약본을 첨부하여야 하며, 총괄 요약본에 기재되어 있는 내용과 각 세부 자료와의 관계를 알아보기 쉽도록 각 내용의 끝에 자료별 색인번호를 붙여야 한다.
3. 작성항목에 따라 제출자료가 많은 경우에는 간략하게 정리한 세부 요약본을 작성항목 자료의 시작에 붙여 자료 파악이 용이하도록 하여야 한다.
4. 모든 제출자료는 원자료를 제출하여야 하며, 영어 이외의 외국어 자료를 제출하는 경우에는 한글번역문을 함께 제출하여야 한다.

제14조(제출자료 내용 및 요건) 제12조의 제출자료에 포함되어야 할 내용과 요건은 다음 각 호와 같다.

1. 제출자료 전체의 총괄 요약본(제2호부터 제10호까지 내용을 간략히 요약한 자료)
2. 기원, 개발경위, 국내·외 인정 및 사용현황 등에 관한 자료
   가. 기원 및 개발경위
      언제, 어느 나라에서, 어떤 경위로 개발되었는지를 기재한다. 특히, 천연물을 원재료로 사용한 경우에는 그 기원, 학명, 원산지, 사용부위 등을 구체적으로 기재한다.
   나. 국내·외 인정·허가 현황
      국내·외 및 국제기구에서의 인정·허가 상황, 사용 기준·규격 등의 관련 내용을 정확히 기재한다. 국제식품규격위원회(Codex Alimentarius Commission, CAC) 등 국제기구에서 검토 중인 경우에는 안전성 평가 상황 및 사용기준, 규격 등에 관한 자료를 첨부한다.
   다. 국내·외 사용현황
      국내·외에서 식품 등으로 사용실적이 있는 경우에는 사용용도, 유통량, 제조회사, 섭취실태 등에 관한 자료를 첨부한다.
3. 제조방법에 관한 자료
   가. 제조 온도, 시간, 압력 등 단위공정별 구체적인 제조방법
   나. 제조공정에 사용된 용매, 효소, 미생물 등 안전성·기능성 평가와 관련된 제조방법

및 제조국가 등

다. 주요 제조단계별(추출, 여과, 농축 등) 기능(또는 지표)성분의 함량 및 수율 변화에 대한 상세한 자료

라. 두 가지 이상의 원재료를 혼합한 경우 각 원재료의 명칭, 배합비 및 안정성관련 자료

마. 수입건강기능식품인 경우 제조회사가 발행한 가목부터 라목까지의 자료

바. 제조방법 중 일부 공정 위탁인 경우 수탁업체(해외 업체 포함)가 발행한 가목부터 라목까지의 자료

4. 원료의 특성에 관한 자료

가. 해당 원료를 특징 지울 수 있는 성상, 물성 등에 관한 자료

나. 해당 원료의 표준화를 확인하기 위한 기능성분(또는 지표성분)에 관한 자료

다. 육안으로 다른 원재료와 구별하기 곤란한 원재료가 존재할 경우 이를 구분할 수 있는 성상, 지표성분 등의 자료

5. 기능성분(또는 지표성분)에 대한 규격 및 시험방법에 관한 자료 및 시험성적서

가. 기능성분(또는 지표성분)의 규격

(1) 원재료의 생산, 원료의 제조·가공 공정과 안정성 등 원료의 특성을 고려하여 3롯트 이상의 제품에 대한 시험결과를 근거로 설정한다. 다만, 함량으로 설정하기가 부적당한 것은 역가시험으로 설정할 수 있다.

(2) 분석오차를 고려하여 표시하고자 하는 값에 대한 하한치와 상한치는 표시량의 80~120%를 원칙으로 한다. 단, 타당한 사유가 있을 경우 달리 정할 수 있다.

(3) 두 가지 이상의 해당 원료를 혼합한 경우 각 원료의 기능성분(또는 지표성분)의 규격을 설정하여야 한다.

나. 기능성분(또는 지표성분)의 시험방법

(1) 기능성분(또는 지표성분)의 규격을 분석하는데 적합하여야 하며, 「건강기능식품의 기준 및 규격」, 「식품의 기준 및 규격」, 「식품첨가물의 기준 및 규격」, 국제식품규격위원회 (Codex Alimentarius Commission, CAC) 규정, AOAC 방법 등에 따라 국내·외에서 공인된 방법을 사용하여야 한다. 이때, 제출한 시험방법의 적용 매질(Matrix)과 신청된 원료의 매질(Matrix)이 동일해야 한다. 다만, 공인된 방법이 없거나 더 타당하다고 인정되는 경우 신청자가 제시하는 시험방법을 사용할 수 있다. 이 경우에는 별표 1을 참고하여 제시한 시험방법의 타당성을 밝혀야 한다

(2) 두 가지 이상의 해당 원료를 혼합한 경우 각 원료의 기능성분(또는 지표성분)의 시험방법을 설정하여야 한다.

다. 국내・외 시험・검사기관에서 시험분석한 시험성적서

설정된 기능성분(또는 지표성분)의 규격과 시험방법의 타당성을 검토하기 위하여 「식품·의약품분야 시험·검사 등에 관한 법률」 제6조제3항제1호에 따른 식품전문 시험· 검사기관 또는 같은 법 제8조에 따른 국외시험·검사기관 중 건강기능식품 검사업무를 수행하는 시험·검사기관의 시험성적서 또는 검사성적서를 제출하여야 한다.

라. <삭제>(2010.10.29)

6. 유해물질에 대한 규격 및 시험방법에 관한 자료

가. 유해물질의 규격

원재료 또는 제조과정으로 인한 유해물질의 오염 또는 잔류 가능성을 막고 안전성을 확보할 수 있도록 별표 2에 따라 설정한다. 이 경우 원료의 특성을 고려하여 3롯트 이상의 제품에 대한 시험결과를 근거로 한다.

나. 유해물질의 시험방법

「건강기능식품의 기준 및 규격」, 「식품의 기준 및 규격」, 「식품첨가물의 기준 및 규격」, 국제식품규격위원회 (Codex Alimentarius Commission, CAC) 규정, AOAC 방법 등에 따라 국내·외에서 공인된 방법을 사용하여야 한다. 다만, 공인된 방법이 없거나 더 타당하다고 인정되는 경우 신청자가 제시하는 시험방법을 사용할 수 있다. 이 경우에는 별표 1을 참고하여 제시한 시험방법의 타당성을 밝혀야 한다.

다. 국내・외 시험・검사기관에서 시험분석한 시험성적서

설정된 유해물질의 규격과 시험방법의 타당성을 검토하기 위하여 「식품·의약품분야 시험·검사 등에 관한 법률」 제6조제3항제1호에 따른 식품전문 시험·검사기관 또는 같은 법 제8조에 따른 국외시험·검사기관의 시험성적서 또는 검사성적서를 제출하여야 한다. 다만, 「식품의 기준 및 규격」에 농약의 잔류허용기준이 있는 경우에는 「수입식품등 검사에 관한 규정」 [별표 3] 정밀검사 대상 잔류농약 검사항목에 대하여, 없는 경우에는 5가지 농약(엔드린, 디엘드린, 알드린, BHC, DDT)에 대하여 시험결과와 분석자료를 제출하여야 한다.

7. 안전성에 관한 자료

가. 원료를 제안된 방법에 따라 섭취하였을 때 해당 원료가 인체에 위해가 없음을 확인할 수 있는 과학적 근거 자료를 제출하여야 한다.

나. 안전성에 관한 자료로는 별표 3을 참조하여 섭취 근거 자료, 해당 원료 또는 성분에 대한 안전성 정보 자료, 섭취량평가자료, 인체적용시험자료(중재시험, 역학조사 등), 독성시험자료 등을 사용할 수 있다.

다. 안전성 자료의 요건은 다음과 같다.

(1) 섭취 근거 자료는 당해 원료가 안전하다고 판단할 수 있는 역사적 사용 기록뿐 아니라 제조방법, 용도, 섭취량 등이 기술된 과학적 자료이어야 한다.

(2) 해당 기능성분 또는 관련물질에 대한 안전성 정보 자료는 국내·외 학술지에 게재되거나 게재증명서를 받은 것, 국내·외 정부 보고서 또는 국제기구 보고서, 관련 데이터베이스 검색결과 등이어야 한다.

(3) 섭취량 평가 자료는 다양한 과학적 자료(섭취실태조사자료, 통계자료 등)를 사용하여 작성하여야 한다. 어린이 등 특정 대상군을 섭취대상으로 하는 경우에는 해당 섭취대상에 대한 섭취량 평가 자료를 제출하여야 한다.

(4) 안전성과 관련된 인체적용시험자료로 제8호다목에 따른 자료도 사용할 수 있다.

(5) 독성시험자료는 우수실험실운영규정(GoodLaboratory Practice, GLP)에 따라 운영된 기관이 경제협력개발기구(Organization for Economic Cooporation and Development, OECD)에서 정하고 있는 독성시험방법(OECD Test Guideline)에 준하여 시험한 보고서이어야 한다.

(가) <삭제> (2010.10.29)

(나) <삭제> (2007.06.28)

8. 기능성 내용에 관한 자료

가. 기능성 내용

해당 원료의 섭취로 얻어지는 보건용도에 유용한 효과를 기재 한다.

나. 기능성에 관한 자료로 인체적용시험, 동물시험, 시험관시험 자료 등을 제출하여야 한다.

(1) 인체적용시험은 중재시험(intervention study) 또는 관찰시험(observational study) 자료를 제출하여야 한다. 특히 중재시험 중 무작위배정 대조군 이중맹검(Randomized Controlled Trial, Double-blind)으로 설계된 시험이 바람직하며, 또한 그 결과가 일반인에게도 보편적으로 적용되어야 한다.

(2) 동물시험 및 시험관시험은 원료·성분의 작용기전 등을 설명하여 인체적용시험 결과를 과학적으로 뒷받침할 수 있어야 한다.

(3) 두 가지 이상의 원재료를 혼합한 경우에는 혼합된 원료로서 기능성이 입증되어야 하며, 타당한 혼합 사유 및 그 과학적 근거가 제출되어야 한다.

다. 기능성 자료의 요건은 다음과 같다.

(1) <삭제> (2010.10.29)

(2) <삭제> (2010.10.29.)

(3) 동물시험 및 시험관시험은 과학기술논문인용색인(Science Citation Index(Expanded), SCI(E) 포함)이나 한국학술지인용색인(Korea Citation

Index, KCI)과 동등 이상의 학술지에 게재된 것(게재증명서 포함) 이어야 한다.

(4) 인체적용시험은 국제 인체적용시험관리기준(Guideline for Good Clinical Practice by International Conference on Harmonization, ICH GCP)에 따라 인체적용시험 윤리위원회(IRB) 승인을 받아야 하며, 다음 세목의 자료 중 하나를 제출하여야 한다.

1) 인체적용시험계획서 및 최종보고서

2) 과학기술논문인용색인(Science Citation Index(Expanded), SCI(E) 포함)이나 한국학술지인용색인(Korea Citation Index, KCI)과 동등 이상의 학술지에 게재된 것(게재증명서 포함) 이어야 한다. 다만, 학술지에 게재된 논문으로 제출할 경우, 인체적용시험계획서 및 최종보고서 제출을 요청할 수 있다.

9. 섭취량, 섭취방법, 섭취 시 주의사항 및 그 설정에 관한 자료

가. 안전성 및 기능성 자료를 근거로 원료의 안전성이 보장되고 기능성이 나타나는 일일 섭취량 또는 그 범위를 설정한다. 어린이 등 특정 대상군을 섭취대상으로 하는 경우에는 해당 섭취대상에 대하여 설정하여야 한다.

나. 기능성 자료를 근거로 하여 해당 원료의 기능성이 가장 효과적으로 나타나는 섭취방법을 기재한다.

다. 해당 원료의 과다섭취에 따른 부작용, 신청 기능성과 관련된 식품 또는 복용중인 의약품 성분과의 상호작용, 취약집단(임산부, 수유부, 어린이, 노약자 등) 등을 고려하여 섭취 시 주의사항을 기재한다.

제15조(기능성원료 평가) 식품의약품안전처장은 법 제15조제2항에 따라 건강기능식품에 사용할 수 있는 원료 또는 성분으로 인정하고자 하는 경우 그 원료 또는 성분의 안전성 및 기능성 등에 대하여 다음 각 호와 같이 평가한다.

1. 원료와 관련된 사항

가. 원재료의 기원, 학명, 원산지, 사용부위 등이 구체적으로 기재되었는지 여부

나. 복합원료인 경우에는 원재료 각각에 대하여 가목의 내용이 적합하게 기재되어 있는지 여부

다. 식품 또는 식품첨가물로서 국내·외 인정·허가 현황 및 국내·외 사용현황의 적절성 여부

2. 제조방법과 관련된 사항

가. 제조 시 온도, 시간, 압력 등이 기능성원료 생산에 적합한지 여부(필요 시 제조공정 적절성이 확인될 수 있어야 한다.)

나. 원료의 제조과정에 사용된 용매, 효소 등이 「건강기능식품의 기준 및 규격」(식약처 고시), 「식품의 기준 및 규격」(식약처 고시), 「식품첨가물의 기준 및 규격」(식약처 고시)에 적합하게 사용되었는지 여부

다. 원재료로부터 신청한 원료에 이르기까지 제조단계별 기능성분(또는 지표성분)의 함량 및 수율 변화가 적합하게 분석되었는지 여부

라. 두 가지 이상의 원재료를 혼합한 경우에 안정성이 확보될 수 있는지 여부

마. 수입인 경우 제조회사가 발행한 가목부터 라목까지의 자료가 적절한지 여부

바. 일부 공정 위탁인 경우 수탁업체가 발행한 가목부터 라목까지의 자료가 적절한지 여부

3. 기능성분(또는 지표성분)과 관련된 사항

가. 기능성원료의 특성에 대한 검토를 바탕으로 기능성분(또는 지표성분)의 대표성이 확보되었는지 여부

나. 기능성분(또는 지표성분)에 대한 함량, 규격 및 시험방법이 적합하게 설정되었는지 여부

다. 「식품·의약품분야 시험·검사 등에 관한 법률」 제6조제3항제1호에 따른 식품전문 시험·검사기관 또는 같은 법 제8조에 따른 국외시험·검사기관 중 건강기능식품 검사업무를 수행하는 시험·검사기관의 시험성적서 또는 검사성적서가 적합한지 여부(필요시 확인시험을 할 수 있다.)

4. 유해물질에 대한 규격 설정

가. 원재료 또는 제조과정으로 인한 유해물질의 오염 또는 잔류가능성을 별표 2에 따라 적절하게 설정하였는지 여부

나. 「식품·의약품분야 시험·검사 등에 관한 법률」 제6조제3항제1호에 따른 식품전문 시험·검사기관 또는 같은 법 제8조에 따른 국외시험·검사기관의 시험성적서 또는 검사성적서가 적합한지 여부(필요시 확인시험을 할 수 있다.)

5. 안전성과 관련된 사항

가. 국내·외 식용으로 인정된 원재료인지 여부 또는 식용으로 사용 적합한지 여부

나. 섭취량 평가가 적절한지 여부. 어린이 등 특정 대상군을 섭취대상으로 하는 경우 해당 섭취대상에 대한 섭취량 평가가 적절한지 여부

다. 안전성 자료 검색 결과 부작용, 독성 정보 등이 있는지 여부

라. 독성시험자료를 제출하는 경우 독성이 있는지 여부

마. 유해물질에 대한 규격이 안전성을 확보할 수 있도록 설정되어 있는지 여부

바. 「식품·의약품분야 시험·검사 등에 관한 법률」 제6조제3항제1호에 따른 식품전문 시험·검사기관 또는 같은 법 제8조에 따른 국외시험·검사기관의 유해물질관련 안전성 시험성적서 또는 검사성적서가 적합한지 여부

6. 기능성과 관련된 사항
   가. 법 제15조제2항 규정에 따라 기능성 인정 범위에 해당하는지 여부
   나. 연구의 유형과 수준에 따라 기능성이 개별적으로 평가되었는지 여부
   다. 기능성 관련 인체적용시험 등 제출자료가 시험설계, 시험대상자 등이 적절하게 설정되었는지 여부 및 유의적인 결과를 나타내는지 여부
   라. 일일제안섭취량에서 기능성이 확보되는지에 대한 여부
   마. 총체적인 근거자료의 양, 일관성, 관련성을 고려하여 기능성이 평가되었는지 여부
   바. 별지 제1호 서식에 따라 영업자가 신청한 기능성 인정 내용의 적절성 여부
7. 섭취량, 섭취방법, 섭취 시 주의사항이 원료의 안전성 및 기능성을 바탕으로 설정되었는지 여부. 어린이 등 특정 대상군을 섭취대상으로 하는 경우에는 해당 섭취대상에 대한 섭취량, 섭취방법 등이 적절히 설정되었는지 여부
8. 국·내외에서 허가된 의약품 성분이거나, 현재 허가 진행 중인 원료인지 여부
9. 제출자료 종합평가
   해당 원료의 기원, 개발경위, 국내·외 인정 및 사용현황, 제조방법, 원료의 특성, 전통적 사용, 섭취량평가결과, 인체적용시험결과, 독성시험결과 등 제출된 모든 자료를 종합적으로 검토하여 원료 또는 성분의 안전성과 기능성이 확보되어 있는지를 평가한다.

제16조(기능성원료의 기능성 내용 인정) 식품의약품안전처장은 제15조의 평가결과에 따라 원료의 기능성을 다음 각 호와 같이 구분하고, 기능성 인정 내용은 별표4와 같다.
1. 제출된 기능성 자료가 질병의 발생 위험 감소를 나타내며, 확보된 과학적 근거자료의 수준이 과학적합의(Significant Scientific Agreement)에 이를 수 있을 정도로 높을 경우 '질병발생 위험 감소 기능'
2. 제출된 기능성 자료가 인체의 정상기능이나 생물학적 활동에 특별한 효과가 있어 건강상의 기여나 기능향상 또는 건강유지·개선을 나타내는 경우 '생리활성기능'

제4장 건강기능식품 인정

제17조(제출자료) 제3조제2항에 따른 건강기능식품으로 인정받기 위한 제출자료는 다음 각 호와 같다.
1. 제출자료 전체의 총괄 요약본
2. 식품의 유형에 관한 자료
3. 배합원료의 명칭 및 함량에 관한 자료

4. 제조방법에 관한 자료
5. 기준 및 규격에 관한 자료
6. 안전성에 관한 자료
7. 기능성 내용에 관한 자료
8. 영양성분에 관한 자료

제18조(제출자료 작성) 제17조의 제출자료 작성방법은 제13조를 준용한다.

제19조(제출자료 내용 및 요건) 제17조의 제출자료에 포함되어야 할 내용과 요건은 다음 각 호와 같다.

1. 제출자료 전체의 총괄 요약본(제2호부터 제8호까지 내용을 간략히 요약한 자료)
2. 식품의 유형에 관한 자료
   제조하고자 하는 건강기능식품은 「식품의 기준 및 규격」 등에서 정한 유형을 따라야 하며 이에 관한 자료를 제출하여야 한다.
3. 배합원료의 명칭 및 함량에 관한 자료
   원료명 및 배합비율을 제출하여야 한다. 또한 사용된 기타원료는 「건강기능식품의 기준 및 규격」 제2. 1. 3) 기타원료에 적합한 것이어야 한다.
4. 제조방법에 관한 자료
5. 기준 및 규격에 관한 자료
   가. 제조하고자 하는 건강기능식품의 기능성분(또는 지표성분) 규격에 관한 자료
   나. 기능성분(또는 지표성분) 시험방법(사용된 기능성원료의 시험방법이 분석하기에 적합하지 않은 경우에 한함)
   기능성분(또는 지표성분)의 규격을 분석하는데 적합하여야 하며, 「건강기능식품의 기준 및 규격」, 「식품의 기준 및 규격」, 「식품첨가물의 기준 및 규격」, 국제식품규격위원회 (Codex Alimentarius Commission, CAC) 규정, AOAC 방법 등에 따라 국내·외에서 공인된 방법을 사용하여야 한다. 다만, 공인된 방법이 없거나 더 타당하다고 인정되는 경우 신청자가 제시하는 시험방법을 사용할 수 있다. 이 경우에는 별표 1을 참고하여 제시한 시험방법의 타당성을 밝혀야 한다.
   다. 유해물질 규격에 관한 자료
   기능성원료에 설정된 유해물질 규격과 「식품의 기준 및 규격」을 참고하여 건강기능식품의 유해물질 규격을 설정한다.
   라. 기능성분(또는 지표성분) 이외의 기준 및 규격에 관한 자료
   「식품의 기준 및 규격」 등에 따른 유형별 기준 및 규격에 적합함을 확인할 수

있는 자료를 제출하여야 한다.

마. 국내·외 시험・검사기관에서 시험분석한 시험성적서

「식품·의약품분야 시험·검사 등에 관한 법률」 제6조제3항제1호에 따른 식품전문시험·검사기관 또는 같은 법 제8조에 따른 국외시험·검사기관의 시험성적서 또는 검사성적서를 제출하여야 한다.(다만, 기능성분 또는 지표성분의 규격에 대하여는 건강기능식품 검사업무를 수행하는 시험・검사기관에서 발행한 것으로 한다)

6. 안전성에 관한 자료

섭취하게 되는 기능성원료의 양이 기능성원료의 상한섭취량, 일일섭취허용량(Acceptable daily intake, ADI) 등을 넘지 않는 등 안전성을 확보할 수 있는 양인지를 입증할 수 있는 자료. 이 경우 일반식품으로부터의 섭취, 보충제로부터의 섭취 등 총 식이에서 섭취되는 양을 모두 고려하여야 한다. 어린이 등 특정 대상군을 섭취대상으로 하는 경우에는 해당 섭취대상에 대하여 안전성을 확보할 수 있는 양인지를 입증할 수 있어야 한다.

7. 기능성 내용에 관한 자료

가. 제3조제2항에 따른 건강기능식품의 해당 기능성 확인은 인체적용시험 등 과학적인 방법으로 입증할 수 있는 자료를 제출하여야 한다.

나. 인체적용시험은 국제 인체적용시험관리기준(Guideline for Good Clinical Practice by International Conference on Harmonization, ICH GCP)에 따라 인체적용시험 윤리위원회(IRB) 승인을 받아야 하며, 다음 세목의 자료 중 어느 하나를 제출하여야한다.

(1) 인체적용시험계획서 및 최종보고서

(2) 과학기술논문인용색인(Science Citation Index(Expanded), SCI(E) 포함)이나 한국학술지인용색인(Korea Citation Index, KCI)과 동등 이상의 학술지에 게재된 것(게재증명서 포함) 이어야 한다. 다만, 학술지에 게재된 논문으로 제출할 경우, 인체적용시험계획서 및 최종보고서 제출을 요청할 수 있다.

8. 영양성분에 관한 자료

열량, 지방, 포화지방, 트랜스지방, 콜레스테롤, 당류 및 나트륨의 함량에 대한 「식품·의약품분야 시험·검사 등에 관한 법률」 제6조제3항제1호에 따른 식품전문시험·검사기관 또는 같은 법 제8조에 따른 국외시험·검사기관의 시험성적서 또는 검사성적서를 제출하여야 한다.

제20조(건강기능식품 평가) 식품의약품안전처장은 제4조제2호에 따라 건강기능식품의

안전성과 기능성이 확보되었는지를 다음 각 호와 같이 평가한다.

1. 안전성과 관련된 사항
   가. 일반식품, 보충제 등 총 식사를 통해 섭취되는 기능성원료의 섭취량이 일일상한섭취량 또는 일일섭취허용량 등을 초과하는지 여부. 어린이 등 특정 대상군을 섭취대상으로 하는 경우 해당 섭취대상의 섭취량이 일일상한섭취량 또는 일일섭취허용량 등을 초과하는지 여부
   나. 영양 불균형을 예방하기 위하여 총지방, 포화지방, 트랜스지방, 당류 및 나트륨은 [별표 5]의 영양성분 함량기준에 적합한지 여부
   다. 제조과정에 사용된 그 밖의 원료가 「건강기능식품의 기준 및 규격」, 「식품의 기준 및 규격」, 「식품첨가물의 기준 및 규격」 등에 적합한지 여부
   라. 제조하려는 건강기능식품 중 유해물질 규격, 식품유형별 기준 및 규격과 그 시험방법이 적합한지 여부
2. 기능성과 관련된 사항
   가. 기능성원료등이 최종 제품의 일일섭취량 내에서 기능성을 확보할 수 있도록 유지되는지 여부
   나. 기능성을 확보하기 위한 제품의 일일섭취량이 통상 식생활을 통해 섭취가능한 양인지 여부. 어린이 등 특정 대상군을 섭취대상으로 하는 경우 해당 섭취대상의 일일섭취량이 통상 식생활을 통해 섭취가능한 양인지 여부
   다. 제조하려는 건강기능식품 중 기능성원료의 기능성분(또는 지표성분) 규격과 그 시험방법이 적합한지 여부
   라. 제19조제7호가목에 따라 제출된 자료에서 시험설계, 시험대상자 등이 적절하게 설정되었고 및 유의적인 결과를 나타내는지 여부

제21조 <삭제>(2016.12.21.)

제5장 보 칙

제22조(인정심사 정보공개) 식품의약품안전처장은 제9조에 따라 인정한 기능성원료 또는 건강기능식품에 대하여 홈페이지를 통해 제15조 및 제20조에 따라 평가한 평가정보를 홈페이지 등에 공개할 수 있다.

제23조(자료 등 요청) 식품의약품안전처장은 제9조에 따라 인정한 기능성원료 또는 건강기능식품에 대하여 건강기능식품안전관리를 위해 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우에는 법 제14조제2항 및 제15조제2항에 따라 기능성원료 및

건강기능식품으로 인정받은 자에게 자료 등을 요청할 수 있다.

1. 안전성 또는 기능성에 대한 새로운 과학적 사실이 밝혀지거나, 이상사례가 급증하여 안전성 및 기능성 자료의 확인이 필요한 경우
2. 기능성원료 및 건강기능식품의 기능성분(또는 지표성분) 법 제20조에 따라 검사하기 위하여 그 표준품을 식품의약품안전처장이 요구하는 경우(다만 시중에서 구입할 수 있는 표준품은 제외한다)

제24조(규제의 재검토) 「행정규제기본법」 제8조 및 「훈령·예규 등의 발령 및 관리에 관한 규정」(대통령훈령 제248호)에 따라 2017년 1월 1일을 기준으로 매 3년이 되는 시점(매 3년째의 12월 31일까지를 말한다)마다 그 타당성을 검토하여 개선 등의 조치를 하여야 한다.

부 칙 <제2004- 12호, 2004. 1.31.>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.
제2조(경과조치) 이 규정 제7조제6호나목(2)는 2007년 1월 1일자로 폐지한다.

부 칙 <제2006- 36호, 2006. 8.29.>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.
제2조(인정심사가 진행 중인 원료에 관한 경과조치) 이 고시 시행 전에 인정신청을 하여 이 고시 시행 당시 인정심사가 진행 중인 사항에 대해서는 종전의 고시에 의한다.
제3조(유효기간) 제13조제8호다목(5)(나)의 규정은 2006년 12월 31일까지 효력을 가진다.

부 칙 <제2007- 51호, 2007. 6.28.>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.
제2조(인정심사가 진행 중인 원료에 관한 경과조치) 이 고시 시행 전에 인정신청을 하여 이 고시 시행 당시 인정심사가 진행 중인 사항에 대해서는 종전의 고시에 의한다.
제3조(기준 및 규격을 인정받지 아니한 기능성원료에 대한 경과조치) "건강기능식품 기능성원료 인정에 관한 규정(식품의약품안전청 고시 제2004-12호, 2004.01.31제정)"에 따라 안전성과 기능성에 대한 인정을 받았으나 기준 및 규격이 설정되지 않는 기능성원료는 이 고시에 의하여 기준 및 규격을 신청할 수 있다.

부 칙 <제2008- 72호, 2008.11.17.>

이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

부 칙 <제2009- 39호, 2009.06.29.>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.
제2조(적용례) 제13조제7호다목의 개정 규정은 이 고시 시행 당시 신청이 접수되어 심사가 진행 중인 기능성원료에 대하여도 적용한다.

부 칙 <제2009-176호, 2009.12.22.>

이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

부 칙 <제2010- 76호, 2010.10.29.>

제1조(시행일) 고시한 날로부터 시행한다. 다만, 제17조(기능성 인정 등급)과 관련된 개정 규정은 2011년 11월 1일부터 시행한다.

제2조(적용례) 제13조제6호다목 및 같은 조 제7호다목의 개정 규정은 이 고시 시행 당시 기능성원료 인정 신청이 접수되어 심사가 진행 중인 원료에 대하여도 적용한다.

제3조(경과조치) 제17조(기능성 인정 등급)와 관련된 개정 규정 시행일 이전에 이미 종전의 규정에 따라 제조 또는 수입한 제품(원료 포함)은 해당 제품의 유통기한까지 판매할 수 있다.

부 칙 <제2009- 34호, 2011. 7. 8.>

제1조(시행일) 이 고시는 2011년 8월 8일부터 시행한다.

제2조(다른 고시의 폐지) 「건강기능식품 기준 및 규격 인정에 관한 규정」(식품의약품안전청 고시 제2009-177호)은 이를 폐지한다.

제3조(경과조치) 이 고시 시행 당시 종전의 「건강기능식품 기능성원료 인정에 관한 규정」과 「건강기능식품 기준 및 규격 인정에 관한 규정」에 따라 인정받은 기능성원료와 건강기능식품은 이 고시에 따라 인정받은 것으로 본다.

부 칙 <제2012-107호, 2012.10.30.>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날로부터 시행한다.

제2조(적용례) 이 고시는 이 고시 시행 이후 최초로 접수된 건강기능식품 기능성원료 인정 신청서부터 적용한다.

제3조(경과조치) 이 고시 시행 당시 건강기능식품 기능성원료로 접수되어 심사가 진행 중인 사항에 대하여는 종전의 규정을 적용한다.

부 칙 <제2013-10호, 2013. 4. 5.>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날로부터 시행한다.

부 칙 <제2013-217호, 2013. 9. 11.>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날로부터 시행한다.

제2조(적용례) 이 고시는 이 고시 시행 이후 최초로 식품의약품안전처장에게 제출된 인정신청서부터 적용한다.

부칙 <제2016-141호, 2016. 12. 21.>

제1조(시행일) ① 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

② 제1항에도 불구하고 제14조, 제16조, 제19조, 별표 1, 별표 2, 별표 3, 별표 4의 개정규정은 고시한 날로부터 6개월 후에 시행한다.

제2조(인정신청 및 인정신청변경에 대한 적용례) 이 고시는 이 고시 시행 이후 최초로 식품의약품안전처장에게 제출된 인정신청(변경신청을 포함한다)부터 적용한다.

제3조(경과조치) ① 이 고시 시행 당시 종전의 규정에 따라 인정된 생리활성기능 등급 건강기능식품(원료를 포함한다.)은 2018년 12월 31일까지 제조·수입(선적일 기준)할 수 있다. 이 경우 해당 건강기능식품은 그 유통기한까지 판매할 수 있다.

② 제1항에도 불구하고 종전의 제16조 및 별표 4의 규정에 따른 생리활성기능 3등급에 해당되는 기능성원료는 이 고시 시행일 이후 3년까지는 제조·수입(선적일 기준)할 수 있으며, 이 경우 해당 건강기능식품은 그 유통기한까지 판매할 수 있다.

부칙 <제2018-73호, 2018. 10. 12.>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(적용례) 이 고시는 이 고시 시행 이후 최초로 접수된 건강기능식품 기능성원료 인정 신청서부터 적용한다.

제3조(경과조치) 이 고시 시행 당시 건강기능식품 기능성원료로 접수되어 심사가 진행 중인 사항에 대해서는 종전의 규정을 따른다.

부칙 <제2020-12호, 2020. 2. 25.>

이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

부칙 <제2021-66호, 2021. 7. 29.>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(적용례) 이 고시는 이 고시 시행 이후 최초로 접수된 건강기능식품 기능성원료 인정 신청서부터 적용한다.

[별표 1]

시험방법 타당성(밸리데이션) 검토 항목의 정의 및 적용

(제14조제5호나목, 제6호나목 및 제19조제5호나목 관련)

항목	정의	적용		
		기능성분(또는 지표성분)		유해물질(정량시험)
		정량시험	확인시험	
특이성 (Specificity)	불순물, 분해물, 배합성분 등의 혼재 상태에서 분석대상물질을 선택적으로 정확하게 측정할 수 있는 능력	예	예	예
정확도 (Accuracy)	측정값이 이미 알고 있는 참값이나 표준값에 근접한 정도	예	아니오	예
정밀도 (Precision)	균일한 검체로부터 여러 번 채취하여 얻은 시료를 정해진 조건에 따라 측정하였을 때 각각의 측정값들 사이의 근접성(분산정도)	예	아니오	예
정량한계 (Quantitation Limit)	적절한 정밀성과 정확성을 가진 정량값으로 표현할 수 있는 검체 중 분석대상물질의 최소량	아니오	아니오	예
직선성 (Linearity)	적절한 정밀도, 정확도를 충분히 제시할 수 있는 일정 범위에 있는 검체 중 분석대상물질의 양(또는 농도)에 대하여 직선적인 측정값을 얻어낼 수 있는 능력	예	아니오	예

[별표 2]

유해물질규격설정항목(제14조제6호가목 관련)

원료	항목		규격	비고
모든 원료	중금속	납	< 10.8 μg/일	
		비소	< 150 μg/일	
		카드뮴	< 3.0 μg/일	
		수은	< 2.1 μg/일	
	미생물	대장균군	음성	
		세균수	≤ 100/g	액상제품에 한함
용매를 사용한 원료	잔류용매	헥산	< 0.005 g/kg	
		이소프로필알콜	≤ 0.05 g/kg	
		초산에틸		
		메틸알콜		
		아세톤	≤ 0.03 g/kg	
		염화메틸렌, 삼염화에틸렌 (단독 또는 병용 시 합계)	≤ 0.03 g/kg	
해당 기준이 「식품의 기준 및 규격」에 설정되어 있는 원료	동물용의약품		「식품의 기준 및 규격」에 따름	
	곰팡이 독소	총아플라톡신 (B_1, B_2, G_1 및 G_2의 합)		
		파툴린		
		오크라톡신		
		기타곰팡이독소		
	방사능 오염	^{131}I		
		$^{134}Cs+^{137}Cs$		

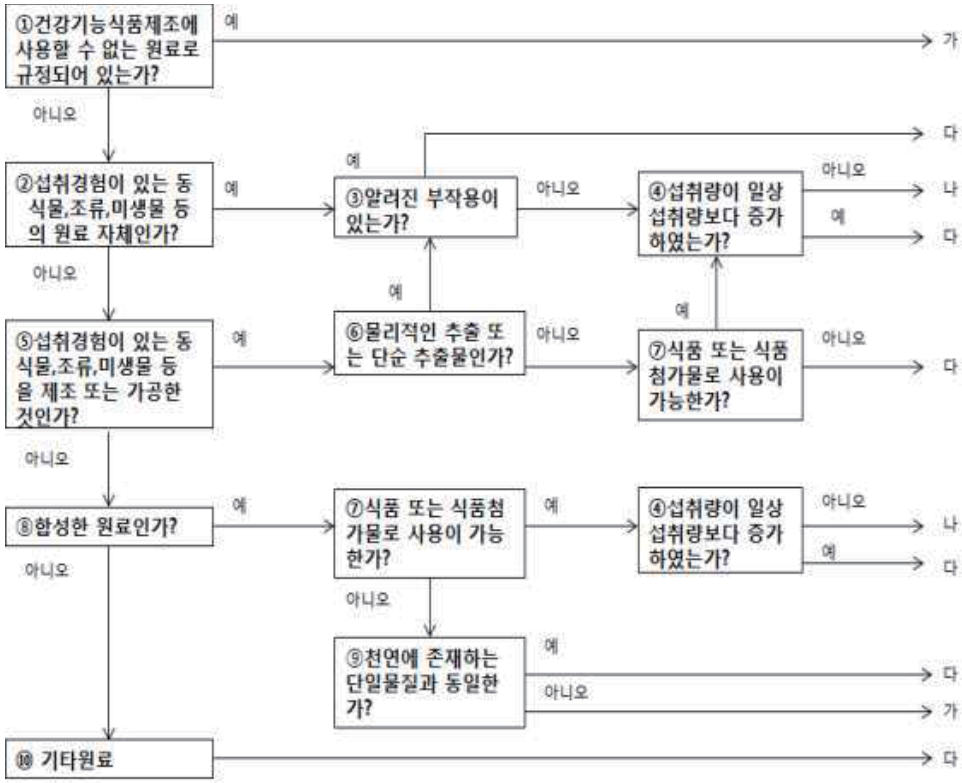
※ 그 밖에 원료의 특성, 제조방법 등에 따라 필요한 경우에는 유해물질 규격이 추가로 설정될 수

있다.

[별표 3]

건강기능식품 기능성원료의 안전성 평가를 위한 의사결정도

(제14조제7호나목 관련)



<1. 제출되어야 하는 안전성 자료의 범위>

제출되어야 하는 안전성 자료	가	나	다
건강기능식품 기능성원료로 신청할 수 없음	√		
섭취 근거 자료[1)]		√	√
해당 기능성분 또는 관련물질에 대한 안전성 정보 자료[2)]		√	√
섭취량평가자료[3)]		√	√
인체적용시험자료[4)]			√
독성시험자료[5)]			√

1) 섭취경험이 있음을 증명하는 근거자료로서 다음의 어느 하나에 해당하는 자료
   ① 「건강기능식품의 기준 및 규격」, 「식품의 기준 및 규격」, 「식품첨가물의 기준 및 규격」 자료
   ② 일상적(25년 이상), 전통적 사용이 기록되어 있는 과학적 자료 또는 역사적 사용 기록
   ③ 국외 정부기관의 인정 자료 등
2) 각종 문헌 또는 데이터베이스에서 원료 또는 성분에 대한 독성, 안전성 또는 다른 성분(영양성분, 의약품 성분 등)과의 상호작용에 관한 자료를 검색한 자료
3) 국민건강영양조사결과, 섭취량 실태조사결과, 국내·외에서 식품으로 최근 5년간 유통·판매되는 자료(단, 국외 자료는 해당 국가에서 인정하는 자료를 함께 제출하는 경우에 한함) 등을 근거로 평균 섭취량과 제안된 섭취량을 비교·분석한 자료. 단, 식경험이 없는 원료는 제출대상에서 제외
4) 원료로 실험된 안전성 및 기능성을 확인한 자료(인체적용시험자료)
5) 독성시험자료는 단회투여독성시험, 90일 반복투여독성시험, 유전독성시험(유전독성시험의 조합 및 세부 내용은 「의약품등의 독성시험기준」(식약처 고시)을 따른다).을 기본으로 함. 다만, 기본독성시험(단회, 반복, 유전독성)에서 원료와 관련된 이상반응이 관찰되어 독성여부를 확인할 필요가 있는 경우나 제출된 안전성 자료로 안전성이 확인되지 못한 경우에는 기본독성시험 이외에 추가 독성시험자료(생식·발생독성, 항원성, 면역독성, 발암성)가 요구될 수 있음

<2. 의사결정시 주요 검토 사항>

① 「건강기능식품의 기준 및 규격」 제 2. 공통 기준 및 규격 1-1 건강기능식품 제조에 사용할 수 없는 원료에 해당되거나, 기능성원료 제조 시 사용되는 기타원료가 동 규정 제 2. 1. 3) 기타원료에 해당되지 않음을 확인함

② 섭취경험이 있는 동·식물, 조류, 미생물 등의 원료 자체를 추출, 발효 등의 가공과정 없이 건조, 단순 분쇄 등의 물리적 변화를 통해 제조한 원료인지 확인함(예, 원재료 건조분말). 이 때의 섭취경험은 「건강기능식품의 기준 및 규격」, 「식품의 기준 및 규격」, 「식품첨가물의 기준 및 규격」에 등재된 원료인지; 국외 정부기관에서 식품으로 허용한 원료인지; 전통적으로 사용되었다는 근거가 과학적인 자료에 서술되어 있는지 등을 통해 확인함

③ 원료 자체에 독성 또는 부작용이 있거나 인체에 위해를 주는 물질이 함유되어 있다는 자료가 있는지 데이터베이스 등에서 검색하여 확인함

④ 원재료를 식품으로 사용하던 경우에는 제안된 원료의 섭취량이 일상적(25년 이상)으로 섭취하는 원재료의 평균섭취량의 3배 또는 극단량(95 백분위수)보다 많은지를 확인하고, 원재료를 약용으로 섭취하던 경우에는 제안된 원료의 섭취량이 원재료의 평균섭취량보다 많은지를 확인함. 만약 근거자료가 부족하여 섭취량 변화여부를 판단할 수 없는 경우에는 섭취량이 변화한 것으로 판단함

⑤ 섭취경험이 있는 동·식물, 조류, 미생물 등의 원료를 추출, 발효, 분리, 분해 등의 가공 공정을 통하여 제조한 원료인지 확인함

⑥ 섭취경험이 있는 동·식물, 조류, 미생물 등을 제조·가공한 것 중 압착, 삼투압 등을 이용한 물리적 추출물이거나 물, 주정 및 이산화탄소로 추출을 하거나 침출한 후 고형분과 용매를 제거한 단순 추출물인지 확인함. 다음의 제조방법 등에 의한 원료는 이에 해당하지 않음을 확인함

- 물, 주정 및 이산화탄소 이외의 그 밖에 「건강기능식품의 기준 및 규격」 제 2. 공통 기준 및 규격에서 허용된 용매를 사용하여 추출한 원료
- 특정성분을 분리·정제한 원료 또는 분리 후 변형된 원료
- 추출 이외의 공정(예: 발효 등)이 적용된 원료

⑦ 식품 또는 식품첨가물로 사용가능한 것인지를 확인함

⑧ 화학성분을 사용하여 합성한 원료인지를 확인함

⑨ 식품 또는 식품첨가물로 사용가능한 원료는 아니나 천연에 존재하는 성분과 동일한지를 확인함

⑩ ①, ②, ⑤, ⑧에 해당하는 원료를 제외한 모든 원료에 해당함

※ 복합원료의 경우에는 각각의 원재료에 대하여 의사결정도를 적용시켜 해당 원료의 안전성 자료를 제출하고, 상호작용 등에 의해 안전성 문제가 야기되지 않음을 증명할 수 있는 추가 자료(전통적 근거자료, 기능성 시험과 동시에 실시한 안전성 시험자료 등)를 제출하여야 한다.(단, 복합원료를 사용하여 독성시험을 실시한 경우에는 복합원료의 상호작용에 대한 안전성 추가자료를 면제 할 수 있음)

※ 「유전자변형식품의 안전성평가 심사 등에 관한 규정」(식약처 고시)에 해당하는 원료는 해당 규정에 따라 먼저 안전성평가를 받아야 한다.

[별표 4]

기능성원료의 기능성 인정 내용 (제16조 관련)

기능성 구분	기능성 내용
질병발생 위험 감소 기능	○○발생 위험 감소에 도움을 줌
생리활성기능	○○에 도움을 줄 수 있음

[별표 5]

건강기능식품의 영양성분 함량 기준 (제20조제1호나목 관련)

1. 공통기준

가. 식품유형별로 각 영양성분의 함량 기준에 적합하여야 한다.

나. 식품별 영양성분 함량기준은 해당식품의 1회 제공기준량을 기준 단위로 한다. 다만, 1회 제공기준량이 30 g 이하이면 50 g(mL)으로 하고, 1회 제공기준량이 없는 경우와 식용유지류 중 트랜스지방의 경우는 100 g(mL)으로 한다.

2. 식품별 영양성분 함량기준

구 분 / 영양성분	「식품의 기준 및 규격」에 따른 식품유형		
	㉮ 일반식품 (축산식품포함)주) (식용유지류/소스, 마요네즈 제외)	㉯ 식용유지류	㉰ 소스, 마요네즈
① 총지방	10.0 g 이하	–	–
② 포화지방	3.0 g 이하	20.0 g 이하	3.0 g 이하
③ 트랜스지방	0.2 g 이하	2.0 g 이하	0.2 g 이하
④ 당류	15.0 g 이하		
⑤ 나트륨	400.0 mg 이하		

주) ㉮ 일반식품(축산식품 포함) : 「식품의 기준 및 규격」으로 관리하고 있는 가공식품

[별지 제1호서식]
(앞쪽)

<table>
<tr><td colspan="4" rowspan="3">건강기능식품 기능성원료 인정 신청서</td><td colspan="2">처리기간</td></tr>
<tr><td>120일</td><td>60일</td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="7">신청인</td><td colspan="2">대표자</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">업체명(기관명)</td><td rowspan="2"></td><td>영업의 종류</td><td></td></tr>
<tr><td>허가/신고/등록번호</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">소재지</td><td colspan="3">(주소)
(전화번호) (Fax)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">수입건강
기능식품</td><td>수리번호</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>수출국</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>제조회사</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>소재지</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="3">원료명</td><td colspan="3"></td></tr>
</table>

「건강기능식품 기능성원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정」 제5조에 따라 건강기능식품 기능성원료 인정을 신청합니다.

년 월 일

신청인 (서명 또는 인)

식품의약품안전처장 귀하

※ 구비서류	**수수료**
1. 제출자료 1부 2. 제출자료 수록 저장매체(CD 등) 1개 3. 원료, 제품 또는 시제품 4. 기능성분(또는 지표성분) 표준품 5. 국내·외 시험·검사기관이 발행한 시험성적서	신규 1,900,000원 변경 800,000원

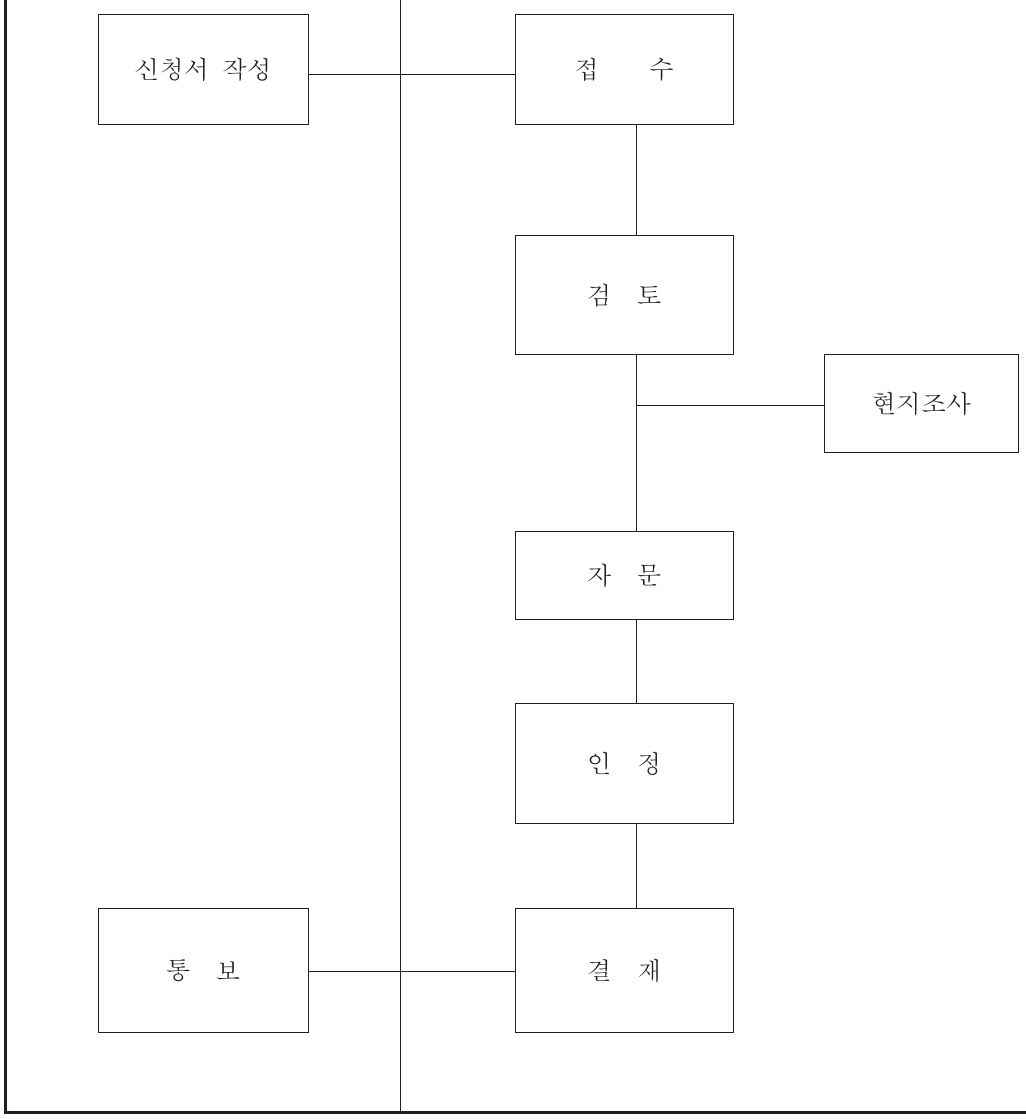
※ 제출자료

1. 제출자료 전체의 총괄 요약본
2. 기원, 개발경위, 국내·외 인정 및 사용현황 등에 관한 자료
3. 제조방법에 관한 자료
4. 원료의 특성에 관한 자료
5. 기능성분(또는 지표성분)에 대한 규격 및 시험방법에 관한 자료
6. 유해물질에 대한 규격 및 시험방법에 관한 자료
7. 안전성에 관한 자료
8. 기능성 내용에 관한 자료
9. 섭취량, 섭취 시 주의사항 및 그 설정에 관한 자료

210㎜×297㎜[일반용지 60g/㎡(재활용품)]

(뒤쪽)

이 신청서는 아래와 같이 처리됩니다.



[별지 제2호서식]
(앞쪽)

<table>
<tr><td colspan="5">건강기능식품 인정 신청서</td><td>처리기간
90일</td></tr>
<tr><td rowspan="6">신청인</td><td colspan="2">대표자</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">업체명(기관명)</td><td rowspan="2"></td><td>영업의 종류</td><td></td></tr>
<tr><td>허가/신고/등록번호</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">업체 소재지</td><td colspan="3">(주소)
(전화번호) (Fax)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">수입건강
기능식품</td><td>수리번호</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>수출국</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>제조회사</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>소재지</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="3">기능성원료 인정번호</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="3">제품명 및 식품유형</td><td colspan="3"></td></tr>
</table>

「건강기능식품 기능성원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정」 제5조에 따라 건강기능식품 기준·규격 인정을 신청합니다.

년 월 일

신청인 (서명 또는 인)

식품의약품안전처장 귀하

※ 구비서류	수수료
1. 제출자료 1부 2. 제출자료 수록 저장매체(CD 등)1개 3. 제품 또는 시제품 4. 기능성분(또는 지표성분) 표준품 5. 국내·외 시험·검사기관이 발행한 시험성적서	1,100,000원

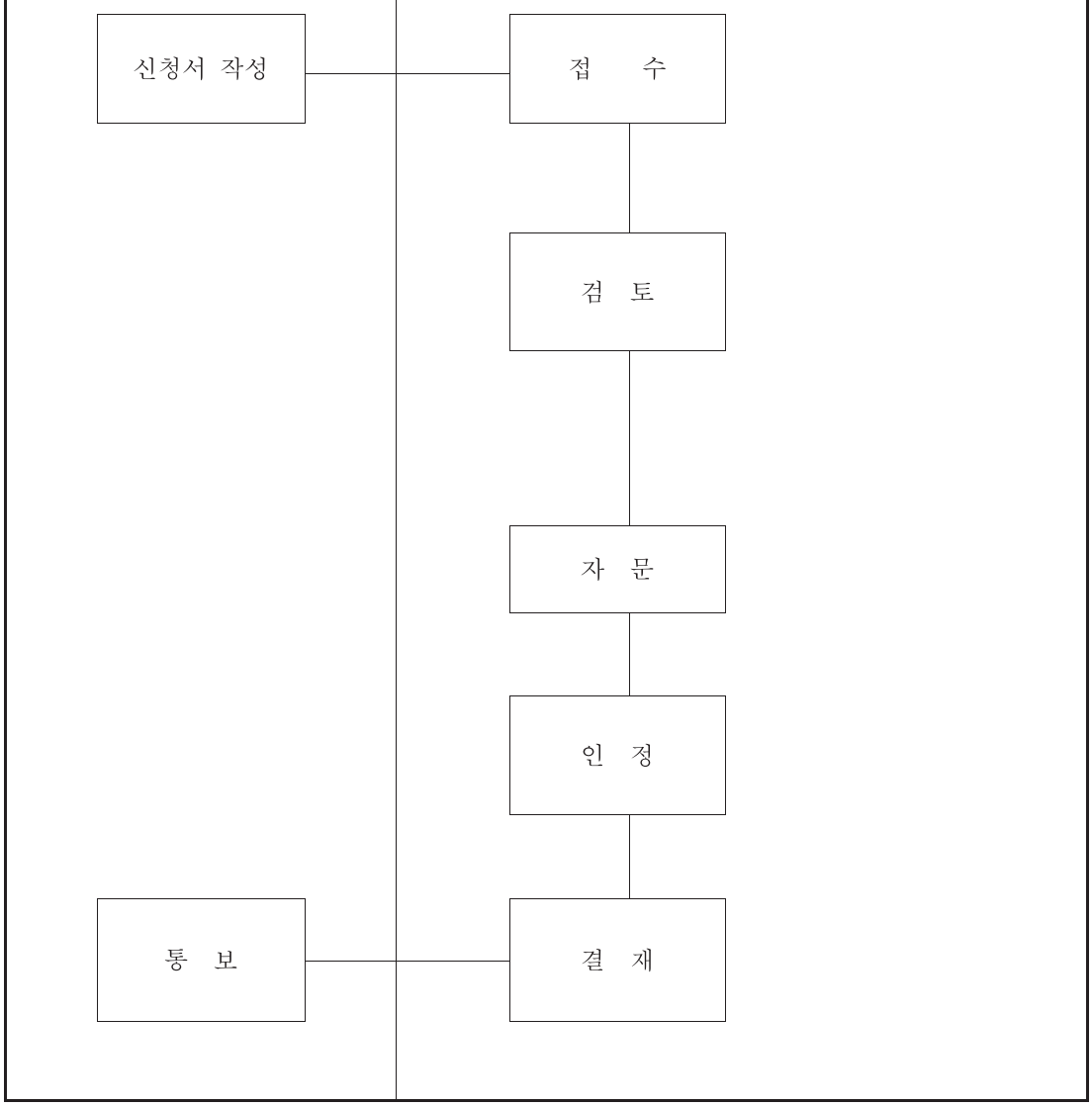
※ 제출자료

1. 제출자료 전체의 총괄 요약본
2. 식품의 유형에 관한 자료
3. 배합원료의 명칭 및 함량에 관한 자료
4. 제조방법에 관한 자료
5. 기준 및 규격에 관한 자료
6. 안전성에 관한 자료
7. 기능성 내용에 관한 자료
8. 영양성분에 관한 자료

210㎜×297㎜[일반용지 60g/㎡(재활용품)]

(뒤쪽)

이 신청서는 아래와 같이 처리됩니다.



[별지 제3호서식]
(앞쪽)

건강기능식품 기능성원료 인정서	국내	수입

제 호

대 표 자 :
업 체 명 또는 기 관 명 :
소 재 지 :
원 료 명 :

수 출 국 : 수출국 제조회사명 :

수출국 제조회사 소재지 :

「건강기능식품 기능성원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정」 제10조제1항에 따라 건강기능식품 기능성원료로 인정합니다.

년 월 일

식 품 의 약 품 안 전 처 장 인

※ 붙임서류
1. 원료명
2. 제조기준(원재료, 제조방법, 기능성분(또는 지표성분), 제조 시 유의사항
3. 규격
4. 제품의 요건(기능성 내용, 일일 섭취량, 섭취 시 주의사항, 기타사항)
5. 시험방법

210㎜×297㎜[일반용지 60g/㎡(재활용품)]

(뒤쪽)

변 경 내 용		
년월일	내 용	담당자 직·성명 (서명 또는 인)

[붙임]

(인정번호 :)

<table>
<tr><th colspan="3">구 분</th><th>인정내용</th></tr>
<tr><td colspan="3" rowspan="2">원료명</td><td>(국문)</td></tr>
<tr><td>(영문)</td></tr>
<tr><td rowspan="6">제조기준</td><td colspan="2">원재료
(학명)</td><td>※ 학명은 종(種)까지 작성하는 것을 원칙으로 하되, 필요한 경우 이하 분류단위도 작성할 수 있음</td></tr>
<tr><td rowspan="3">제조방법</td><td>제조공정</td><td>※ 온도, 압력, 시간 등 명확하게 기입하고, 상세 제조방법은 별첨 참조</td></tr>
<tr><td>위탁공정</td><td>※ 수탁업체에서 발행한 제조공정서 제출</td></tr>
<tr><td>위탁 업체명
(소재지)</td><td>※ 원재료 원산지와 일부공정 위탁 원산지가 다를 경우 구분하여 명확하게 기입</td></tr>
<tr><td colspan="2">기능성분
(또는 지표성분)</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">원재료 함량(배합비)</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">제조 시 유의사항</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">규 격</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="5">제품의 요건</td><td rowspan="2">기능성 내용</td><td colspan="2">(국문)</td></tr>
<tr><td colspan="2">(영문)</td></tr>
<tr><td>일일 섭취량</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>섭취 시 주의사항</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>기타 사항</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="3">시험방법</td><td>※ 상세 시험방법은 별첨 참조</td></tr>
</table>

[별지 제4호서식]
(앞쪽)

건강기능식품 인정서	국내	수입

제 호
대 표 자 :
업 체 명 또는 기 관 명 :
소 재 지 :
제 품 명 :
식 품 유 형 :
기준·규격 :

수 출 국 : 수출국 제조회사명 :

수출국 제조회사 소재지 :

「건강기능식품 기능성원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정」 제10조제1항에 따라 건강기능식품 기준·규격으로 인정합니다.

년 월 일

식 품 의 약 품 안 전 처 장 인

※ 붙임서류
1. 제품명
2. 식품유형
3. 배합원료
4. 제조방법
5. 규격
6. 기능성 내용
7. 일일 섭취량, 섭취 시 주의사항
8. 기타 사항
9. 시험방법

210㎜×297㎜[일반용지 60g/㎡(재활용품)]

(뒤쪽)

변 경 내 용		
년월일	내 용	담당자 직·성명 (서명 또는 인)

[붙임]

(인정번호 :)

구 분	인정내용
제품명	(국문)
	(영문)
식품유형	
배합원료	※ 기능성원료와 기타원료의 명칭 및 함량
제조방법	
규격	
기능성 내용	(국문)
	(영문)
일일 섭취량	
섭취 시 주의사항	
기타사항	
시험방법	

[별지 제5호서식]

<table>
<tr><td colspan="5">건강기능식품 기능성원료 인정사항 변경 신청서</td><td>처리기간
5일</td></tr>
<tr><td rowspan="3">신청인</td><td>대표자</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td>업체명
(기관명)</td><td colspan="2"></td><td>영업종류</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>허가/신고/등록번호</td><td></td></tr>
<tr><td>업체
소재지</td><td colspan="4">(주소)
(전화번호) (Fax)</td></tr>
<tr><td>원료명</td><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td>인정번호</td><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td colspan="6">변 경 내 용</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">변경항목</td><td colspan="2">변경내용</td><td colspan="2" rowspan="2">변경사유</td></tr>
<tr><td>변경전</td><td>변경후</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td></td><td></td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td></td><td></td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td></td><td></td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td></td><td></td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="6">「건강기능식품 기능성원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정」 제11조에 따라 건강기능식품 기능성원료 인정서의 내용을 상기와 같이 변경 신청합니다.

년 월 일
신청인 (서명 또는 인)

식품의약품안전처장 귀하</td></tr>
<tr><td colspan="6">※ 구비서류
건강기능식품 기능성원료 인정서 1부</td></tr>
</table>

210㎜×297㎜[일반용지 60g/㎡(재활용품)]

[별지 제6호서식]

<table>
<tr><td colspan="5">건강기능식품 인정사항 변경 신청서</td><td>처리기간
5일</td></tr>
<tr><td rowspan="3">신청인</td><td>대표자</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td rowspan="2">업체명
(기관명)</td><td rowspan="2"></td><td>영업종류</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>허가/신고/등록번호</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>업체 소재지</td><td colspan="4">(주소)
(전화번호) (Fax)</td></tr>
<tr><td>제품명</td><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td>인정번호</td><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td colspan="6">변 경 내 용</td></tr>
<tr><td rowspan="2">변경항목</td><td colspan="2">변경내용</td><td rowspan="2" colspan="3">변경사유</td></tr>
<tr><td>변경전</td><td>변경후</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="6">「건강기능식품 기능성원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정」 제11조에 따라 건강기능식품 인정서의 내용을 상기와 같이 변경 신청합니다.

년 월 일
신청인 (서명 또는 인)</td></tr>
<tr><td colspan="6">※ 구비서류
건강기능식품 기준·규격 인정서 1부</td></tr>
</table>

210㎜×297㎜[일반용지 60g/㎡(재활용품)]

의약품등의 독성시험기준

국립보건안전연구원 고시 제 94- 3호(1994. 4.14, 제정)
식품의약품안전본부 고시 제1996- 8호(1996. 4.16, 개정)
식품의약품안전청 고시 제1998- 56호(1998. 4.29, 개정)
식품의약품안전청 고시 제1998-116호(1998.12. 8, 개정)
식품의약품안전청 고시 제1999- 61호(1999.12.22, 개정)
식품의약품안전청 고시 제2005- 60호(2005.10.21, 개정)
식품의약품안전청 고시 제2009-116호(2009. 8.24, 개정)
식품의약품안전청 고시 제2009-116호(2009. 8.24, 개정)
식품의약품안전청 고시 제2012- 86호(2012. 8.24, 개정)
식품의약품안전처 고시 제2013-121호(2013. 4. 5, 개정)
식품의약품안전처 고시 제2014- 6호(2014. 1.29, 개정)
식품의약품안전처 고시 제2014-136호(2014. 7.30, 개정)
식품의약품안전처 고시 제2015- 82호(2015.11.11, 개정)
식품의약품안전처 고시 제2017- 71호(2017. 8.30, 개정)
식품의약품안전처 고시 제2022- 18호(2022. 3. 2, 개정)

제1조(목적) 이 고시는 약사법 제31조, 제42조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제9조제4호의 규정에 따라 제출되는 의약품등 화학물질의 독성시험에 관한 표준적인 시험방법을 정함을 목적으로 한다.

제2조(정의) 이 고시에서 사용되는 용어의 정의는 다음과 같다.

1. “시험동물”이라 함은 건강동물로서 시험목적으로 사용되는 품종이 확실한 동물을 말하며, 설치류는 특정병원체부재(SPF)동물을 사용함을 원칙으로 한다.
2. “단회투여독성시험”이라 함은 시험물질을 시험동물에 단회투여(24시간이내의 분할투여하는 경우도 포함)하였을 때 단기간 내에 나타나는 독성을 질적·양적으로 검사하는 시험을 말한다.
3. “반복투여독성시험”이라 함은 시험물질을 시험동물에 반복투여하여 중·장기간 내에 나타나는 독성을 질적, 양적으로 검사하는 시험을 말한다.
4. “생식·발생독성시험”이라 함은 시험물질이 포유류의 생식·발생에 미치는 영향을 규명하는 시험을 말하며 수태능 및 초기배 발생시험, 출생 전·후 발생 및 모체기능시험, 배·태자 발생시험 등이 있다.
5. “유전독성시험”이라 함은 시험물질이 유전자 또는 유전자의 담체인 염색체에 미치는 상해작용을 검사하는 시험을 말한다.

6. “항원성시험”이라 함은 시험물질이 생체의 항원으로 작용하여 나타나는 면역원성 유발여부를 검사하는 시험을 말한다.
7. “면역독성시험”이라 함은 반복투여독성시험의 결과, 면역계에 이상이 있는 경우 시험물질의 이상면역반응을 검사하는 시험을 말한다.
8. “발암성시험”이라 함은 시험물질을 시험동물에 장기간 투여하여 암(종양)의 유발여부를 질적, 양적으로 검사하는 시험을 말한다.
9. “국소독성시험”이라 함은 시험물질이 피부 또는 점막에 국소적으로 나타내는 자극을 검사하는 시험으로서 피부자극시험 및 안점막자극시험으로 구분한다.
10. “국소내성시험”이라 함은 시험물질이 시험동물의 주사부위에서 나타내는 임상·병리학적 반응을 검사하는 시험을 말한다.
11. “흡입독성시험”이라 함은 기체, 휘발성 물질, 증기 및 에어로솔 물질을 함유하고 있는 공기를 시험동물에 흡입 투여하여 나타나는 독성을 검사하는 시험을 말한다.
12. “개략의 치사량”이라 함은 서로 다른 용량에서 관찰된 동물의 생사 및 독성증상으로부터 판단되는 최소치사량을 의미한다.
13. “최대내성용량(Maximun Tolerated Dose)”이라 함은 시험물질을 시험동물에 투여하였을 때 대조군에 비하여 10% 이내의 체중증가 억제 또는 상승을 나타내면서 사망에 영향을 미치지 않는 독성증상이 나타날 것으로 기대되는 최소용량을 말한다.
14. “최대무작용량(No Observed Effect Level)”이라 함은 시험물질을 시험동물에 투여하였을 때 어떠한 영향도 나타나지 않는 최대용량을 말한다.
15. “최소독성용량(Lowest Observed Adverse Effect Level)”이라 함은 시험물질을 시험동물에 투여하였을 때 독성이 나타나는 최소용량을 말한다.
16. “최대무독성용량(No Observed Adverse Effect Level)”이라 함은 시험물질을 시험동물에 투여하였을 때 독성이 나타나지 않는 최대용량을 말한다.
17. “독성동태시험(Toxicokinetics)”이라 함은 독성시험 수행시 시험물질의 전신노출도를 평가하기 위하여 약물동태학적 자료[주1]를 산출하는 시험으로서, 시험물질의 노출도와 독성시험에서의 용량단계 및 시간경과와의 상관성을 연구하는 것을 목적[주2]으로 한다.

제3조(시험항목 및 시험방법) 독성시험에는 단회투여독성시험, 반복투여독성시험, 생식·발생독성시험, 유전독성시험, 항원성시험, 면역독성시험, 발암성시험, 국소독성시험, 국소내성시험, 단회투여흡입 독성시험, 반복투여흡입독성시험 등이 있으며, 각 시험에 대한 시험방법은 [별표1-11]과 같다.

제4조(복합제에 대한 제제별 독성시험기준) ① 복합제 또는 그 복합제의 유효성분에 대하여 아래 각 호에 따라 제제별 독성시험을 실시하여야 하며, 그 시험방법은 [별표 12]에 따른다.

1. 경구투여제, 주사제 및 수액제의 경우, 단회투여독성시험, 1개월 반복투여독성시험, 3개월이상 반복투여독성시험 등을 실시하여야 한다.
2. 외용제의 경우, 단회투여독성시험, 1개월 반복투여독성시험, 국소독성시험 등을 실시하여야 한다.
3. 경구투여제, 주사제, 외용제 이외의 제제의 경우, 다음과 같다.

가. 트로키제는

경구투여제의 독성시험방법에 따르며, 점막자극시험을 실시하여야 한다.

나. 흡입제

주사제의 독성시험 항목에 준하여 흡입독성시험을 실시하여야 한다.

다. 전신흡수를 목적으로 하는 좌제

경구제의 독성시험방법에 따르며, 점막자극 시험도 실시하여야 한다.

라. 점안제

(1) 외용제의 독성시험방법에 따라, 단회투여독성시험, 점막자극시험을 실시하여야 한다.

(2) 점안제가 1회밖에 투여되지 않는 제제의 경우에는 점안제의 점막자극시험 의 투여기간은 1일 1회 1주간 투여로도 가능하다.

마. 트로키제, 흡입제, 전신흡수를 목적으로 하는 좌제 및 점안제의 독성시험 이외의 약제의 독성시험은 사람에게 적용하는 방법과 생체내 흡수가 가장 유사한 방법에 따라 실시해야 한다.

② 제1항에도 불구하고 이미 허가되었거나 신고되어 있는 의약품의 주성분으로 구성된 복합제는 동물 1종에서 최대 3개월간 실시한 반복투여 독성시험자료로 단회투여독성, 1개월 및 3개월 이상 반복투여독성시험자료를 갈음할 수 있으며, 다음 각호의 어느 하나에 해당하는 경우에는 이를 자료를 면제할 수 있다.

1. 단일제의 효능·효과 및 용법·용량에서 개별 성분의 병용요법에 대해 허가되었거나 신고된 경우
2. 임상문헌을 통해 사람에서의 병용투여 경험이 충분하고, 유의한 독성학적 우려가 없음을 입증된 경우

제5조(보칙) ① 의약품등의 안전성평가에 있어 시험물질의 독성에 따라 새로운 시험이 추가 또는 보조적으로 수행될 수 있으며, 수행된 독성시험의 결과가 인체적용을 위하여 적정한 안전성평가를 할 수 있는 경우에는 규정된 시험법을 적용하지 아니할 수 있다.

② 심사결과의 신뢰성 조사
식품의약품안전처장은 이 기준에 따라 실시된 독성시험 결과에 대한 신뢰성을 확인하기 위하여 필요한 경우 비임상시험관리기준에 따라 관계 공무원 및 식품의약품안전처장이 지정하는 전문가로 하여금 이 결과와 관련된 제반사항에 대한 실태조사를 할 수 있다.

제5조의2(주석) ① 주석은 이 규정에서 사용하고 있는 시험기준 및 방법 등 용어에 대한 이해를 돕기 위한 구체적인 정보로서 [주]와 숫자를 결합하여 순서대로 기재한다.
② 이 규정에서 사용하는 주석의 내용은 별표 13과 같다.

제6조(재검토기한) 식품의약품안전처장은 「훈령·예규 등의 발령 및 관리에 관한 규정」에 따라 이 고시에 대하여 2016년 1월 1일 기준으로 매3년이 되는 시점(매3년째의 12월 31일까지를 말한다)마다 그 타당성을 검토하여 개선 등의 조치를 하여야 한다.

부 칙

① (시행일) 이 기준은 고시한 날부터 시행한다.
② (경과조치) 이 규정시행 전에 착수 또는 완료된 독성시험은 종전의 규정을 준용할 수 있다.

부 칙 <제2009-116호, 2009. 8.24>

이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

부 칙 <제2012-86호, 2012. 8.24>

이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

부 칙 <제2013-121호, 2013. 4. 5>

이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

부 칙 <제2014-6호, 2014. 1. 29>

제1조(시행일) 이 고시는 고시 후 3개월이 경과한 날부터 시행한다.
제2조(적용례) 이 고시는 고시 시행 후 최초로 의약품등 제조(수입) 허가신청서, 임상시험 계획서를 접수한 경우부터 적용한다.

부 칙 <제2014-136호, 2014. 7. 30>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(적용례) 이 고시는 이 고시 시행 후 식품의약품안전처장 또는 지방식품의약품안전청장에게 제출하는 의약품 제조판매·수입품목 허가신청서(변경을 포함한다)에 적용한다.

부 칙 <제2015-82호, 2015. 11. 11>

이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

부 칙 <제2017-71호, 2017. 8. 30>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(적용례) 이 고시는 고시 시행 후 최초로 의약품등 제조판매·수입품목 허가신청서(변경을 포함한다), 임상시험계획 승인(변경승인)신청서를 접수한 경우부터 적용한다.

제3조(경과조치) 부칙 제2조에도 불구하고 이 고시 시행 당시 이미 진행 중이거나 완료된 독성시험은 종전의 규정을 적용할 수 있다.

부 칙 <제2022-18호, 2022.3.2>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(경과조치) 이 고시 시행 당시 이미 진행 중이거나 완료된 독성시험에 대하여는 개정규정에도 불구하고 종전의 규정을 적용할 수 있다.

[별표1] 단회투여독성시험

① 시험동물

1. 2종 이상으로 하고 그 중 1종은 설치류, 1종은 토끼를 제외한 비설치류이어야 하며, 반복투여독성시험의 적정용량 설정을 위하여 실시하는 예비시험을 단회투여독성시험으로 인정할 수 있다. 다만, 백신을 비롯한 생물의약품의 경우에는 타당한 근거가 있는 경우(예를 들어 적절한 동물 종이 한 종류만 확인되었거나 한 종의 동물에서 생물학적 활성이 충분히 설명되는 경우) 1종의 적절한 동물을 사용하는 시험이 가능하며, 비설치류 동물을 사용하는 경우 토끼를 제외하는 것이 일반적이나 백신이나 피부 외용제 또는 타당한 근거가 제시되는 경우에는 토끼를 사용할 수 있다.
2. 최소한 1종에 대하여는 암·수 모두에서 조사하며, 군 당 동물 수는 시험결과를 해석할 수 있는 충분한 수로 한다.

② 시험방법

1. 투여경로는 임상적용경로를 포함한 2개 이상의 투여경로로 시험한다(다만, 임상적용경로가 정맥인 경우에는 정맥투여로만 시험해도 무방하다.). 경구투여는 원칙적으로 강제투여로 하고, 통상 투여 전 일정시간 동물을 절식시킨다.
2. 용량단계는 설치류의 경우 개략의 치사량을 구하기에 적절한 단계를 설정하고, 비설치류의 경우는 독성증상을 명확히 관찰하기에 적절한 단계를 설정한다.

3. 관찰기간은 통상 2주간으로 하되, 명확한 증상이 지속되거나 사망이 지연될 경우, 그 이상으로 한다.

③ 단회투여독성시험의 시험결과에는 다음 각 호의 사항이 포함되어야 한다.

1. 개략의 치사량[주3]
2. 일반증상의 매일 관찰기록
3. 시험기간 중 3회 이상의 체중 측정기록
4. 관찰기간 종료 후 육안적 해부소견
5. 육안적 이상소견이 관찰된 장기·조직에 대하여 필요시 병리조직학적 검사

④ 독성동태시험

단회투여독성시험 중 독성동태시험은 다음 각호와 같이 적용할 수 있다

1. 단회투여독성시험은 대개 생체분석 방법이 개발되기 전인 개발 초기에 수행되므로, 단회투여독성시험에서 독성동태시험을 반드시 실시하여야 하는 것은 아니다. 다만, 필요한 경우 추후의 분석을 위해 혈장 시료를 채취하여 저장할 수도 있으며, 이 경우 채취된 생체시료에서의 분석물질에 대한 안정성 자료가 필요하다.
2. 독성시험결과에 대해 문제점이 제기될 경우 단회투여독성시험이 완료된 후에 추가적인 독성동태시험을 수행할 수도 있다.
3. 단회투여 독성동태시험결과는 제제의 선택 및 시험물질의 노출속도와 노출기간을

예측하고 다음 단계의 독성시험에서 적절한 용량 단계를 선택하는데 도움이 될 수 있다.

[별표2] 반복투여독성시험

① 시험동물은 2종 이상을 사용하여야 하며, 그 중 1종은 설치류로서 1군에 암·수 각각 10마리 이상으로, 하고 1종은 토끼를 제외한 비설치류로 하고 암·수 각각 3마리 이상으로 한다. 이 경우, 중간도살 및 회복성시험을 수행하는 경우 필요한 수를 추가한다. 다만, 백신을 비롯한 생물의약품의 경우에는 타당한 근거가 있는 경우(예를 들어 적절한 동물 종이 한 종류만 확인되었거나 한 종의 동물에서 생물학적 활성이 충분히 설명되는 경우) 1종의 적절한 동물을 사용하는 시험이 가능하며, 비설치류 동물을 사용하는 경우 토끼를 제외하는 것이 일반적이나 백신이나 피부 외용제 또는 타당한 근거가 제시되는 경우에는 토끼를 사용할 수 있다.

② 시험방법

1. 투여경로는 원칙적으로 임상적용경로로 한다.
2. 투여기간은 임상시험기간 및 의약품으로서의 임상사용 예상기간에 따라 정하며, 시험물질투여는 1일 1회 주 7회 투여함을 원칙으로 한다. 3개월 이상의 반복투여독성시험을 수행하는 경우는 용량설정과 초기독성검사를 위하여 이에 앞서 보다 단기의 반복투여독성시험을 수행한다.
3. 용량단계는 적어도 3단계의 시험물질 투여군으로 하고, 최대내성용량 및 최대무작용량 등을 포함하여 용량반응관계가 나타날 수 있도록 설정한다. 대조군은 음성대조군과 필요에 따라 비투여대조군, 양성대조군을 둔다.
4. 독성변화의 회복성과 지연성 독성을 검토하기 위해 회복군을 두어 시험하는 것이 바람직하다.

③ 시험기간

1. 임상시험을 위한 반복투여독성시험의 최소 투여기간은 다음 표와 같다.

임상시험기간 중 약물투여기간	최소 투여기간	
	설치류	비설치류
~2주	2주	2주
2주 ~ 6개월	임상시험 중 약물투여기간	임상시험 중 약물투여기간
> 6개월	6개월	만성[주5]

2. 허가신청을 위한 반복투여독성시험의 최소 투여기간은 다음 표와 같다.

약물투여기간	최소 투여 기간	
	설치류	비설치류
~2주	1개월	1개월
~1개월	3개월	3개월
~3개월	6개월	6개월
> 3개월	6개월	만성[주5]
약물투여기간에 상관없이 특히 필요하다고 인정되는 경우[주6]	6개월	만성[주5]

④ 반복투여독성시험의 시험결과에는 다음 각 호의 사항이 포함되어야 한다.

1. 일반증상, 체중 및 체중변화량, 사료섭취량, 물섭취량

모든 시험동물에 대하여 일반증상을 매일 관찰하고, 정기적으로 체중 및 사료섭취량을 측정하며, 필요한 경우 물섭취량을 측정한다.

측정빈도는 다음 각목과 같이 정한다.

가. 체중은 투여 개시 전과 투여 개시 후 3개월까지는 적어도 매주 1회, 그 후에는 4주에 1회 이상 측정한다.

나. 사료섭취량은 투여 개시 전과 투여 개시 후 3개월까지는 적어도 매주 1 회, 그 후에는 4주에 1회 이상 측정한다. 다만, 시험물질을 사료에 혼합하여 투여할 경우 매주 1회 측정하며, 설치류의 경우 개별 또는 군별로 측정한다.

다. 물 섭취량은 필요에 따라 측정하며 측정시 횟수는 사료섭취량 측정방법에 준한다.

2. 혈액검사

가. 설치류는 부검(중간도살군도 포함)시에 채혈한다. 비설치류는 투여 개시 전과 부검 시에, 1개월을 초과하는 시험에서는 투여기간 중에 적어도 1회 채혈하여 검사한다. 검사는 원칙적으로 모든 시험동물에 대하여 행할 수 있으나, 실시상의 이유로 각 군의 일부 동물에 한하여 행할 수도 있다.

나. 혈액검사는 혈액학적검사 및 혈액생화학적 검사 항목 중 가능한 한 많은 항목에 대하여 실시하고 그 검사항목은 다음과 같다.

다만, 검사항목은 시험물질의 특성에 따라 적절한 항목을 선정하되, 국제적으로 널리 사용되는 항목과 검사방법을 고려하여 선정한다.

⑴ 혈액학적 검사는 적혈구수, 백혈구수, 혈소판수, 혈색소량, 헤마토크리트치, 백혈구백분율, 혈액응고시간, 망상적혈구수 등을 측정한다.

⑵ 혈액생화학적 검사는 혈청(혈장)단백, 알부민, A/G비, 혈당, 콜레스테롤, 트리글리세라이드, 빌리루빈, 요소질소, 크레아티닌, 트란스아미나제(AST, ALT), 알칼리포스파타제, 염소, 칼슘, 칼륨, 무기인 등을 측정한다.

3. 뇨검사

가. 설치류는 각 군마다 일정수의 동물을 선정하여 투여기간 중 1회 이상, 비설치류는 각 군 전부에 대하여 투여 개시 전과 투여기간 중 1회 이상 뇨검사를 실시한다.

나. 뇨검사 항목은 다음과 같다.

뇨량, pH, 비중, 단백, 당, 케톤체, 빌리루빈, 잠혈, 침사 등

4. 안과학적 검사

가. 설치류에 경우 투여기간 중 적어도 1회, 각 군마다 일정수의 동물을 선정하여 안과학적 검사를 실시하며, 비설치류의 경우 투여 전 및 투여기간 중 적어도 1회 각 군 모두에 대하여 실시한다.

나. 검사는 육안 및 검안경으로 실시하고 전안부, 중간투광체 및 안저의 각각에 대하여 실시한다.

5. 기타 기능검사

필요에 따라 심전도, 시각, 청각, 신기능 등의 검사를 실시한다.

6. 병리조직학적 검사

가. 생존 및 사망한 모든 동물의 장기무게를 측정한다. 원칙적으로 무게를 측정하여야 할 장기는 심장, 간장, 비장, 신장, 부신, 전립샘(선), 고환, 난소, 뇌 및 뇌하수체이고, 폐, 침샘(타액선), 가슴샘(흉선), 갑상샘(선), 정낭, 자궁에 대하여도 측정할 수 있다.

나. 설치류는 고용량군 및 대조군에 대하여, 비설치류는 모든 시험동물군에 대하여 병리조직학적 검사를 실시한다. 다만, 설치류에서 육안소견 상 용량에 따른 변화가 인정되거나 고용량군에서 관찰소견 상 필요하다고 인정되는 경우 기타 용량군의 해당 장기·조직에 대하여 병리조직학적 검사를 실시하되, 육안소견 등의 판단에 의해 적절히 삭감 또는 추가할 수도 있다. 원칙적으로 병리조직학적 검사를 하여야 할 장기조직은 다음과 같다. 피부, 젖샘(유선), 림프절, 침샘(타액선), 골 및 골수(흉골, 대퇴골), 가슴샘(흉선), 기관, 폐 및 기관지, 심장, 갑상샘(선) 및 부갑상샘(선), 혀, 식도, 위, 소장, 대장, 간장 및 담낭, 췌장, 비장, 신장, 부신, 방광, 정낭, 전립샘(선), 고환, 부고환, 난소, 자궁, 질, 뇌, 뇌하수체, 척수, 안구 및 그 부속기, 대동맥, 응고샘, 말초신경, 골격근, 기타 육안적 병변이 관찰된 장기·조직 등.

7. 최소독성용량 및 최대무독성용량

8. 투여기간 중 빈사동물이 발생할 경우, 더 많은 소견을 얻기 위하여 도살하도록 한다. 먼저 충분한 임상적 관찰을 수행한 후 가능하다면 혈액검사를 위한 채혈을 행하고 부검을 수행한다. 기관·조직의 육안적 관찰, 병리조직학적 검사를 실시하는 것 외에 필요에 따라서 장기무게를 측정하고 그 시점에서의 독성변화정도를 관찰한다.

9. 투여기간 중 사망 례가 발생할 경우 즉시 부검하는 것을 원칙으로 한다. 장기·조직의 육안적 관찰 외에 필요에 따라 장기무게의 측정, 병리조직학적 검사를 실시함으로써 사망원인과 그 시점에서의 독성변화정도를 관찰한다.

⑤ 독성동태시험

반복투여독성시험 중 독성동태시험은 다음 각호와 같이 적용할 수 있다.

1. 반복투여독성시험에서 투여방법 및 동물종은 가능한 한 시험물질의 효능 및 약물동태학적 원리에 근거하여 선택되어야 하나, 동물 및 사람에서의 약물동태학 자료가 대체적으로 입수가능하지 않은 시점인 초기 연구에서는 어려움이 있을 수 있다.
2. 반복투여독성시험 계획에 적절히 독성동태시험이 포함되도록 한다. 즉, 적절한 용량군에서 투여와 투여사이의 기간 또는 보통 14일간 수행되는 첫 단계의 반복투여독성시험기간 중에 적당 횟수의 생체시료를 채취하여 최고혈장농도(Cmax), 최고혈장농도에 도달하는 시간(Tmax), 특정시간에서의 혈장농도(Ctime) 및 혈중농도-시간반응곡선하면적(AUC)등을 산출할 수 있다.
3. 다음 단계의 반복투여독성시험 계획은 첫 단계에서 실시한 반복투여독성시험결과 및 독성동태시험결과에 의해 제안된 투여계획에 따라 수정될 수 있다. 진행된 독성시험결과를 해석하는데 문제가 있을 경우에는 생체시료의 채취횟수를 적절히 변경할 수 있다.

[별표3] 생식·발생독성시험

① 시험방법

1. 이 시험기준의 목적은 의약품등의 시험에 현재 사용되고 있는 시험계획들을 기초로 하여 시험 실시 방법을 통합 정리하는 것으로 차세대의 발생에 관여하는 의약품등의 안전성을 충분히 평가할 수 있어야 한다.
2. 동물의 생식·발생의 특정 단계에 시험물질을 투여하는 시험법은 사람에 대한 노출을 잘 반영하고 생식·발생단계별 위험성을 명확하게 식별할 수 있어야 한다. 이러한 접근은 대부분의 의약품등에서 유용하나, 저용량으로 장기간 투여하는 의약품에 있어서는 한 세대 또는 두 세대 시험법이 더 유용한 경우도 있다.
3. 실제 시험계획의 결정에 고려하여야 할 요인은 다음과 같다.

가. 특히, 생식과 관련되어 사용이 예상되는 의약품

나. 사람에게 적용이 예상되는 경로와 제형

다. 기존의 독성 자료, 약물동력학적, 약물동태학적, 구조나 활성에 있어서 다른 물질과의 유사성

4. 어떠한 기준도 가능한 모든 경우를 포괄하는 충분한 정보를 제공하지 못하므로

적절한 시험을 실시하기 위해서는 유연성이 요구된다[주7]. 최신의 기술수준에 맞추어 사람과 동물시험의 윤리적 차원에 따라 시험법을 개량하는데 적극적으로 토의하고 고려하여야 한다.

② 시험단계별 검토사항

1. 생식·발생독성시험은 시험실시 및 결과의 해석에 모든 약리, 독성 자료를 사람에 대한 생식·발생의 위험성과 연관시켜 비교 검토하여야 한다.
2. 시험을 선택 또는 조합하는 경우 성숙동물 및 수정에서부터 성적 성숙에 이르는 발생의 전 과정에 걸쳐 약물이 노출되어야 한다. 이 경우 노출에 의해 즉시 또는 나중에 나타나는 영향을 검출하기 위해서는 하나의 완전한 생명주기 동안 즉, 한 세대의 수정에서부터 다음 세대의 수정까지 지속적으로 관찰하여야 한다. 시험실시의 편의상 연속적인 생식·발생과정을 다음과 같이 세분할 수 있다. 다만, 각 단계의 시기에 대하여는 "시기에 관한 결정"[주8]를 참고한다.
   가. 교배전에서 수정까지(성숙한 암·수동물의 생식능, 배우자의 발생 및 성숙, 교미행동, 수정)
   나. 수정에서 착상까지(성숙한 암컷동물의 생식기능, 착상전 발생, 착상)
   다. 착상에서 경구개가 닫히는 시기까지(성숙한 암컷동물의 생식기능, 배자 발생, 주요기관의 형성)
   라. 경구개가 닫히는 시기에서 임신종료까지(성숙한 암컷동물의 생식기능, 태자의 발생과 성장, 기관 발생과 발달)
   마. 출생에서 이유까지(성숙한 암컷동물의 생식기능, 출생자의 출생 후 생활에 대한 적응, 이유전 발달과 성장)
   바. 이유에서 성적 성숙까지(이유후 발달과 성장, 독자적인 생활적응, 완전한 성기능의 확립)
3. 생식·발생독성시험의 선택을 위해서 이 기준은 생식·발생에 대한 영향을 검사하기 위한 시험계획에 나타난 영향의 성격을 규명하기 위한 추가시험을 계획하여야 한다[주9].
4. 선택된 시험의 조합에 있어서는 논리적 근거를 제시하고 투여용량 설정사유도 설명하여야 한다. 최신의 기술수준에 맞추어 시험을 계획하고 화학구조 또는 약효가 유사한 물질의 생식·발생에 미치는 영향에 관한 정보를 고려하여야 한다.
5. 시험동물의 고통을 줄이고, 시험목적을 이루기 위하여 필요한 최소한의 동물을 사용하여야 한다.
6. 예비시험을 한 경우에 전반적인 시험평가에서 그 결과를 고려하고 고찰하여야 한다[주10].

③ 사용동물의 선택기준

1. 사용동물은 건강상태, 수태능, 생식능, 이상의 빈도, 배·태자 사망에 대하여 잘 알려져 있고 각 시험간에 균질한 동물을 선택하여야 한다. 동일시험 및 시험상호간에 있어서 시험 시작시기의 연령, 체중, 출산력 등이 거의 같은 동물을 사용하여야 한다. 교배시점에 젊고 성숙한 동물을 사용하고 암컷은 미교배 동물을 사용하도록 한다. 사용동물의 선택기준은 다음과 같다.

가. 동물 종의 선택과 동물수는 반드시 포유동물을 사용하여야 한다. 배·태자독성 시험에 한하여 두 종류의 포유동물 종이 사용되어져 왔는데 비설치류로서는 토끼를 많이 사용한다. 다만, 토끼가 부적절한 경우 다른 비설치류 또는 다른 설치류를 사용하여도 좋으나 상황에 따라 판단하여야 한다[주11].

나. 다른 시험계로는 시험관내(in vitro) 또는 생체내(in vivo)에서 분리된 포유류 또는 비포유류의 세포, 조직, 기관, 또는 개체의 배양계가 고려된다. 이들 시험계는 동물시험과 조합하여 화학구조 또는 약효가 유사한 물질 중에서 의약품으로서의 우선순위를 선택하기 위한 시험 또는 작용기전을 규명하기 위한 이차적인 시험으로서 생식·발생독성시험에서는 일반사항에서 언급한 목적을 달성하기 위하여 현재까지 사용되고 있는 전동물(whole animal)이외의 대체시험계는 없다[주12].

④ 투여용량 등

1. 투여에 대하여 일반적으로 고려해야 할 사항은 다음과 같다.

가. 투여용량

(1) 얻을 수 있는 모든 시험 자료(약리, 단회투여 및 반복투여독성시험, 독성동태시험, [주13])를 참고하여 고용량을 설정해야 한다.

(2) 2 내지 4주간의 반복투여독성시험과 표준시험법의 생식·발생독성시험의 투여기간은 매우 유사하다. 충분한 정보가 없을때에는 예비시험을 하도록 한다[주10].

(3) 고용량이 결정되면, 단계적으로 저용량을 결정하여 용량 간격은 독성동태시험과 그 외의 독성에 근거하여 설정한다. 무해용량을 설정하도록 하고 용량반응관계를 밝힐 수 있도록 충분히 좁은 용량간격을 설정하는 것이 우선이다[주14].

나. 투여경로 및 빈도

(1) 일반적으로 투여경로는 사람에서의 투여경로와 동일하여야 한다.

(2) 다른 투여경로에 있어서도 같은 독성동태양상을 나타내는 경우에는 단일투여경로로 받아들여질 수 있다[주15].

(3) 보통 1일 1회 투여하지만 독성동태 변수를 고려하여 투여회수를 조절하는 것이 고려된다[주16].

다. 동태시험

(1) 생식·발생독성시험을 시작하기 전에 동태시험 정보를 얻는 것이 바람직하다.

(2) 이 시점에서의 정보는 상세하거나 임신 또는 수유중인 동물을 사용한 것일 필요는 없다. 단, 시험을 평가하는 시점에 있어서는 얻어진 시험결과에 따라서 임신 또는 수유동물에서의 상세한 동태시험 정보가 필요하다[주16].

라. 대조군

(1) 대조군 동물은 시험물질 투여군 동물과 같은 방법으로 용매만을 투여하는 것이 권장된다.

(2) 용매에 의한 영향의 가능성이 있거나, 용매가 시험물질의 작용에 영향을 미칠 가능성이 있는 경우 비투여대조군의 설정을 고려하여야 한다.

⑤ 시험계획 및 방법

1. 시험계획을 수립(시험의 조합)할 때는 시험물질과 화학구조 또는 약효가 유사한 물질에 대해 얻은 약리, 독성동태, 독성 자료를 고려하여 가장 적절한 시험계획 및 실시방법을 결정하여야 한다. 우선 의약품에 관한 기존의 기준과 크게 다르지 않은 계획(표준시험법)의 고려가 예상된다. 대부분의 의약품에 대해서는 보통 표준시험법이 적절하다.

2. 그 외의 시험계획, 시험의 조합 및 시험방법도 상황에 따라서는 "표준시험법"과 동등이상으로 유용할 수 있다. 중요한 점은 전체적으로 생식·발생과정의 모든 단계에 걸쳐 직접 또는 간접적인 평가가 이루어져야 한다[주17]. 이 경우 선택한 시험방법의 타당성에 대하여 기술하여야 한다.

가. 표준시험법(The most probable option) 수태능 및 초기배 발생, 출생 전·후 발생 및 모체기능, 배·태자 발생에 미치는 영향에 관한 시험의 조합을 고려할 수 있다.

(1) 수태능 및 초기배 발생시험

1) 암·수 동물에 대하여 교배전부터 교미, 착상까지 시험물질을 투여하여 나타나는 독성 및 장애를 검사한다. 이 시험은 생식·발생과정 단계 [별표3] 제2항 제1호 및 제2호 가목 및 나목의 평가를 포함한다. 암컷에서는 성주기, 수정, 난관내 수송, 착상 및 착상전 단계의 배자발생에 미치는 영향을 검사한다. 수컷에서는 생식기관에 대한 병리조직검사에서 검출되지 않는 기능적인 영향(예: 성적 충동, 부고환내 정자성숙)을 검사한다[주18].

2) 평가항목

(가) 생식세포의 성숙

(나) 교미행동

(다) 수정

(라) 배자의 착상전 단계

(마) 착상

3) 동물

최소한 1종 이상이며, 통상 랫드(rat, 이하 랫드라 한다)가 권장된다.

4) 사용 동물수

군당 암·수 동물수는 의미있는 자료의 해석이 가능한 충분한 수로 한다[주19].

5) 투여기간

(가) 특히 정자형성에 미치는 영향에 관한 시험에서는 독성시험에서 얻은 자료(병리조직소견, 생식기관의 무게, 어떤 경우에는 호르몬 측정 자료 및 유전독성 자료)가 유효하게 이용될 수 있다. 적어도 4주간 이상의 반복투여독성시험에서 영향이 없으면 교배전 투여기간을 암컷 2주, 수컷 4주로 설정할 수 있다[주18].

(나) 교배전 투여기간을 설정할 때는 그 이유를 명기하고 타당성을 기재하여야 한다. 투여기간은 교배기간을 포함하여 수컷은 시험종료까지, 암컷은 적어도 착상까지는 계속 투여하여야 한다.

(다) 다른 시험 자료에서 암·수 동물의 생식기관의 무게 또는 조직소견에 영향이 인정되는 경우 시험의 정밀도에 의문이 있거나 다른 시험자료가 없는 경우 보다 광범위한 시험실시의 필요성에 대하여 검토하여야 한다[주18].

6) 교배

암·수 교배비는 1:1이 권장되며 차세대의 모체 및 부체를 식별할 수 있어야 한다[주20].

7) 최종부검

암컷동물은 임신중반 이후 적당한 시기에 부검한다. 수컷은 교미 후 적당한 시기에 부검할 수 있으나 임신성립을 확인한 후에 부검하는 것이 좋다[주21].

8) 관찰

(가) 시험중(모체동물)

1) 일반증상 및 사망여부 : 최소한 1일 1회

2) 체중 및 체중 변화량 : 최소한 주 2회[주22]

3) 사료섭취량 : 최소한 주 1회(교배기간은 제외)

4) 교미 혹은 교미성립전 기간에 미치는 영향 유무를 검사하기 위하여 최소한 교배기간 중에는 매일 질점막상피의 상태를 검사 기록한다.

5) 다른 독성 시험에서 관찰 의의가 인정된 항목

(나) 최종검사시

1) 모든 성숙동물의 부검(육안적 관찰)

2) 육안적 변화가 인정된 조직 · 기관을 보존하고 필요시 병리조직검사를

한다. 비교검토를 위해 대조군의 동일 조직 · 기관을 충분하게 보존한다.

3) 상황에 따라 조직검사 및 평가를 위하여 모든 동물의 고환, 부고환, 난소, 자궁을 보존하고 병리조직검사와 평가를 한다.

4) 황체수, 착상수[주22]

5) 생존배(태)자수, 사망배(태)자수

정자검사는 관찰된 영향을 확인하기 위하여 또는 그 영향을 보다 상세하게 특징짓기 위하여 이용 가능한 검사이다[주18].

(2) 출생 전·후 발생 및 모체기능시험

1) 암컷에 착상부터 이유까지 시험물질을 노출시켜 임신/수유기의 암컷, 수태산물 및 출생자의 발생에 미치는 독성을 검사한다. 이 시험기간 동안에 유발된 영향은 뒤늦게 발현할 수 있기 때문에 출생자의 성적 성숙기까지 관찰이 계속되어야 한다([별표3] 제2항 제1호 및 제2호 다목 내지 바목을 평가 : [주23, 24]).

2) 평가되어야 할 부작용

(가) 비임신 암컷동물과 비교할 때 독성의 증가

(나) 출생 전 및 출생 후의 배자·태자·출생자의 사망

(다) 성장 및 발달의 변화

(라) 행동, 성숙(성적 성숙) 및 생식기능(차세대)을 포함한 출생자의 기능장애

3) 동물

최소한 1종 이상이며, 통상 랫드가 권장된다.

4) 동물수

군당 암·수 동물수는 의미있는 자료의 해석이 가능한 충분한 수로 한다[주19].

5) 투여기간

착상부터 이유기까지로 한다.

6) 시험방법

암컷을 모두 분만시켜 차세대를 포육하도록 한다. 이유시에 한배당 암·수 각 1마리씩을 선택하여(선택법을 기재할 것) 성적 성숙기까지 기른 후, 생식능을 평가하기 위해 교배시킨다[주25].

7) 관찰

(가) 시험중(모체동물)

1) 일반증상 및 사망여부 : 최소한 1일 1회

2) 체중 및 체중 변화량 : 최소한 주 2회[주22]

3) 사료섭취량 : 분만할 때까지 최소한 주 1회

4) 다른 독성시험 결과에서 관찰 의의가 인정되는 항목

5) 임신기간
6) 분만

(나) 최종검사시
1) 모든 성숙동물의 부검(육안관찰)
2) 육안적 변화가 인정되는 조직·기관은 보존하고 필요에 따라 병리조직검사를 한다. 비교검토를 위하여 충분한 수의 대조군의 동일 장기 혹은 기관은 보존한다.
3) 착상[주22]
4) 형태이상
5) 출산자
6) 사산자
7) 출생시 체중
8) 이유전, 이유후의 생존율, 성장/체중[주26], 성숙 및 수태능
9) 신체적 발달[주27]
10) 감각기능 및 반사[주27]
11) 행동[주27]

(3) 배·태자 발생시험
1) 착상부터 경구개가 폐쇄되는 시기까지 임신중의 암컷에 시험물질을 투여하여 모체와 배·태자의 발생에 미치는 영향을 검사한다([별표3] 제2항 제1호 및 제2호 다목 및 라목을 평가).
2) 평가되어야 할 부작용
(가) 비임신 암컷과 비교시 독성의 증가
(나) 배·태자의 사망
(다) 성장의 변화
(라) 형태학적인 변화
3) 동물
보통 2종을 사용한다. 1종은 설치류로 랫드가 바람직하다. 다른 1종은 비설치류로 토끼가 바람직하다[주11]. 1종만 사용할 경우에는 그에 대한 타당성을 설명하여야 한다.
4) 동물수
군당 암·수 동물수는 의미있는 자료의 해석이 가능한 충분한 수로 한다[주19].
5) 투여기간
착상부터 경구개의 폐쇄까지 투여한다.
6) 시험방법

(가) 분만 하루전에 암컷을 모두 부검한다. 모든 태자의 생사와 이상 유 무를 검사한다. 다른 관찰 결과와의 관련성을 평가하기 위하여, 태자는 개체식별이 되어야 한다[주28].

(나) 내장 및 골격검사를 위하여 별도로 태자를 분류하는 경우 한배새끼의 약 50% 태자를 골격염색에 사용한다. 내장이상에 있어서는 검사방법에 상관없이 최소한 50%의 태자를 검사한다. 내장검사를 위해서 미세절개방법(신선한 표본의 현미해부법)을 사용하는 경우에는 모든 태자에 대하여 내장과 골격의 이상을 검사하여야 한다.

7) 관찰

(가) 시험중 (모체동물)

1) 일반증상 및 사망여부 : 최소한 1일 1회
2) 체중 및 체중 변화량 : 최소한 주 2회[주22]
3) 사료섭취량 : 최소한 주 1회
4) 다른 독성시험 결과에서 관찰 의의가 인정되는 항목

(나) 최종검사시

1) 모든 성숙동물의 부검(육안적 관찰)
2) 육안적 변화가 인정되는 조직·기관은 보존하고 필요에 따라 병리조직검사를 한다. 비교검토를 위하여 충분한 수의 대조군의 동일 장기 혹은 기관은 보존한다.
3) 황체수, 생존 태자수 및 사망배 · 태자수[주22]
4) 태자의 개체 체중
5) 태자의 이상[주28]
6) 태반의 육안적 관찰

나. 단일시험법(Single study design) :

(1) 설치류에서 수태능 및 초기배 발생시험과 출생 전·후 발생 및 모체기 능시험의 투여기간을 하나로 통합하면 생식·발생과정의 단계 제2호 가목에서 바목까지의 평가를 포함하게 된다([별표3] 제2항 제1호 및 제2호를 참조).

(2) 이 시험에서 태자검사를 실시하고 충분히 높은 용량에서도 명백히 음성이 나타나는 경우에 한하여 더 이상의 생식·발생독성시험은 요구되지 않는다.

(3) 태자의 형태이상검사로서 배·태자 발생시험을 추가할 수 있으며 이 경우에는 조합시험법이 된다.

(4) 제2종 동물의 배·태자 발생시험은 필요하다([별표3] 제5항 제1호 및 제2호 가목 (3) 참조).

다. 조합시험법(Two study design)

(1) 설치류에서 가장 단순한 조합시험법은 수태능 및 초기배 발생시험과 태자검사를 포함한 출생 전·후 발생 및 모체기능시험으로 구성된다. 그러나 태자검사를 포함한 출생 전·후 발생 및 모체기능시험에 있어서 사람의 노출량을 초과한 고용량에 있어서도 출생전의 영향이 없는 경우에는 추가로 배·태자 발생시험([별표3] 제5항 제1호 및 제2호 가목 (3) 참조)을 시행하여도 사람에 대한 위해성을 평가하는데 큰 차이를 나타내지 않는다.

(2) 다른 시험법으로 수태능 및 초기배 발생시험([별표3] 제5항 제1호 및 제2호 가목 (1) 참조)에서 암컷동물에 대한 투여를 경구개의 폐쇄까지 계속하고, 배·태자 발생시험방법([별표3] 제5항 제1호 및 제2호 가목 (3) 참조)에 따라 태자를 검사하여 출생 전·후 발생 및 모체기능시험([별표3] 제5항 제1호 및 제2호 가목 (2) 참조)을 조합하면, 이것은 표준시험법에서 요구되는 모든 검사가 실시되어 사용동물수는 상당히 줄어들게 된다[주9, 17].

(3) 제 2종 동물의 배·태자 발생시험은 필요하다([별표3] 제5항 제1호 및 제2호 가목 (3) 참조).

⑥ 통계분석

통계분석은 시험성적을 해석하는 수단으로 기술통계 및 추측통계를 이용한다 [주 29].

⑦ 보고서 작성시 고려사항

보고서를 작성할 때 포함되어야 할 항목은 다음 각호와 같다[주 29-1].

⑧ 생식·발생독성 용어

생식·발생독성에 사용되는 용어는 [주 29-2]와 같다.

⑨ 독성동태시험

생식·발생독성시험 중 독성동태시험은 다음 각 호와 같이 적용할 수 있다.

1. 독성동태시험자료는 동물 종의 선택, 시험계획 및 투여방법을 조정할 필요성을 제시할 수 있으므로, 생식·발생독성시험의 시작 전에 약물동태정보를 입수하는 것이 바람직하다. 이때의 약물동태정보는 복잡하거나 또는 임신·수유동물에서 얻은 것일 필요는 없으나 시험결과에 따라서는 시험의 평가시점에 임신 또는 수유동물에서의 약물동태정보가 필요할 수도 있다.
2. 보통 생식·발생독성시험에서 노출의 한계는 모체독성에 따라 결정된다. 따라서 일부 생식·발생 독성시험에서, 특히 저독성 화합물의 경우, 독성동태 모니터링의 가치가 있으나 모든 화합물에 대하여 일반적으로 필요한 것은 아니다.
3. 약리반응 또는 독성이 나타나지 않아, 전신적 노출이 충분히 이루어졌는가 의문이 생길 경우에 독성동태자료는 생식과정의 여러 단계에서 투여에 의한 노출의 평가에 유효하게 응용할 수 있다.

4. 독성동태자료를 얻기 위하여 암컷동물의 여유동물군[주30]을 사용하는 것이 좋다.
5. 수태능시험 : 반복투여독성시험법의 일반적 원칙을 적용한다. 수태능시험을 모니터할 필요성은 사용되는 투여법 및 선택된 동물 종을 이용하여 실시한 그 이전의 시험에서 얻어진 정보에 의해 결정된다.
6. 임신·수유동물에서의 시험은 노출기간 동안의 투여계획은 독성관찰 결과와 독성동태시험 원칙에 따라 결정되어야 한다. 임신동물과 비임신동물간에 약물동태가 다를 가능성을 고려할 수 있다. 모체, 배자, 태자 또는 신생자의 특정 일령에서의 노출평가를 독성동태시험에 포함하는 수도 있다[주31]. 신생자의 노출에 대한 역할을 명확하게 하기위하여 유즙으로의 분비를 측정할 수 있다. 어떤 경우에는 배·태자 이행 및 유즙으로의 분비를 조사하기 위하여 추가시험이 필요하거나 적절한 경우도 있다. 시험물질의 태반이행을 증명할 수 없는 동물 종에 대하여는 생식·발생독성시험의 해석에 주의하여야 한다.

[별표4] 유전독성시험

① 시험종류

1. 원칙적으로 모든 시험물질에 대하여 아래 표준조합 중 1가지를 선택하여 각 호의 유전독성 시험을 실시하여야 한다. 다만, 시험물질의 특성 및 시험의 실시목적 등을 고려하여 필요하다고 인정되는 경우에는 OECD 유전독성시험기준에서 정한 그 밖의 유전독성시험으로 대체하거나 추가적으로 실시할 수 있다. 이 경우 본 기준에 언급되지 아니한 시험에 대하여는 OECD 유전독성시험 기준에 준한다[주32].

가. 표준조합 1

1) 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험
2) 포유류 배양세포를 이용한 다음 어느 하나의 시험
 가) 체외 염색체이상 시험
 나) 체외 소핵시험
 다) 체외 마우스 림포마 TK 시험
3) 설치류 조혈세포를 이용한 다음 어느 하나의 시험
 가) 체내 소핵시험
 나) 체내 염색체이상시험

나. 표준조합 2

1) 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험
2) 설치류 조혈세포를 이용한 체내 소핵시험
3) 체내 코멧시험

다. <삭제>

② 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험

1. 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험은 다음과 같이 한다.

가. 최소한 아래 5개의 균주

(1) Salmonella typhimurium TA98

(2) Salmonella typhimurium TA100

(3) Salmonella typhimurium TA1535

(4) Salmonella typhimurium TA1537 또는 TA97 또는 TA97a

(5) Salmonella typhimurium TA102 또는 E. Coli WP2 uvrA 또는 E. Coli WP2 uvrA(pKM101)를 사용한다

나. 시험방법

(1) 용량단계는 5단계 이상을 설정하며 최고용량은 시험물질의 특성에 따라 선정한다[주33].
매 용량마다 3매 이상의 플레이트를 사용한다.

(2) S9 mix를 첨가한 대사활성화법을 병행하여 수행한다[주34].

(3) 대조군은 대사활성계의 유, 무에 관계없이 동시에 실시한 균주-특이적 양성 및 음성 (용매 또는 담체) 대조물질을 포함한다[주35].

다. 결과의 판정

대사활성계 존재 유, 무에 관계없이 최소 1개 균주에서 평판 당 복귀된 집락수에 있어서 돌연변이 발생빈도가 용량의존적으로 증가하거나, 1개 이상의 농도에서 분명한 증가를 나타낼 경우를 양성으로 판정한다. 다만, 판정 결과가 분명하지 않은 경우에는 적절한 재시험을 실시하여 결과를 판정한다.

③ 포유류 배양세포를 이용한 체외 염색체이상시험

1. 포유류 배양세포를 이용한 체외 염색체이상 시험은 다음과 같이 한다.

가. 세포주

사람 또는 포유동물의 초대 또는 계대배양세포를 사용한다.

나. 시험방법

(1) 시험물질의 최고용량은 시험물질의 특성에 따라 선정한다[주36]. 용량단계는 3단계 이상을 설정한다.

(2) S9mix등 적절한 대사활성화법을 병행한다.

(3) 염색체 표본은 시험물질 처리 후 적절한 시기에 제작한다[주37]. 이 경우 표본 제작 전에 중기세포 억제제인 콜히친(Colchicine) 또는 콜세미드(Colcemid)를 처리한다.

(4) 염색체이상의 검색은 농도당 300개의 분열중기상에 대하여 염색체의 구조이상

및 숫적이상을 가진 세포의 출현빈도를 구한다[주38].

(5) 대조군은 대사활성계의 유, 무에 관계없이 적합한 양성과 음성 (용매 또는 담체) 대조군들을 포함한다. 양성대조군은 알려진 염색체이상 유발물질을 사용해야 한다.

다. 결과의 판정

염색체이상을 가진 분열중기상의 수가 적어도 1개 이상의 농도에서 음성대조군과 비교하여 통계학적으로 유의성 있게 증가하고, 용량의존적인 증가를 나타내며, 실험실 내 축적된 음성대조군 결과 범위를 벗어나는 경우에는 양성으로 판정한다.

④ 포유류 배양세포를 이용한 체외 마우스 림포마 TK 시험

1. 포유류의 배양세포를 이용한 체외 마우스 림포마 TK 시험은 다음과 같이 한다.

가. 세포주

마우스 림포마 L5178Y 세포를 이용한다.

나. 시험방법

(1) 적절한 대사활성화법을 병행하여 수행한다.

(2) 4단계 이상의 용량단계를 설정하며 시험물질의 최고용량은 시험물질의 특성에 따라 선정한다[주39].

(3) 대조군은 대사활성계의 유, 무에 관계없이 적합한 양성과 음성(용매 또는 담체) 대조군들을 포함한다. 양성대조군은 알려진 염색체 및 유전자손상 유발 물질을 사용한다.

(4) 시험물질의 처리는 3~4시간으로 하며 24시간까지 연장할 수 있다.

(5) 유발변이의 표현형발현을 위하여 최적에 가까운 발현기간을 부여한다.

다. 결과의 판정

다음 어느 하나의 경우에는 양성으로 판정한다.

(1) 돌연변이 발생빈도가 통계학적으로 유의성 있게 증가하고, 용량의존적인 증가를 나타내는 경우

(2) 적어도 하나 이상의 용량 단계에서 재현성 있게 양성반응을 나타내는 경우

(3) 돌연변이 발생빈도가 국제평가기준(Global Evaluation Factor)을 초과하고, 용량의존적으로 증가하는 경우

⑤ 포유류 배양세포를 이용한 체외 소핵시험

1. 포유류 배양세포를 이용한 체외 소핵시험은 다음과 같이 한다.

가. 세포주

사람 또는 포유동물의 초대 또는 계대 배양세포를 사용한다.

나. 시험방법

(1) 용량 단계는 3단계 이상으로 설정하며 시험물질의 최고용량은 시험물질의

특성에 따라 선정한다[주39-1]

(2) S9 mix 등을 첨가한 대사활성화법을 병행하여 수행하고, 필요시 세포질 분열 억제제인 사이토칼라신 비(Cytochalasin B)를 처리할 수 있다.

(3) 검체는 시험물질 처리 후 적절한 시기에 제작한다[주39-2].

(4) 농도당 최소 2000개의 세포에 대하여 소핵을 가진 세포의 출현빈도를 구한다. 다만, 세포질 분열 억제제를 사용할 경우, 최소 2000개의 이핵세포(binucleated cell)에서 소핵을 가진 세포의 출현빈도를 구한다.

(5) 대조군은 대사활성계의 유, 무에 관계없이 적합한 양성과 음성 (용매 또는 담체) 대조군들을 포함한다. 양성대조군은 알려진 염색체이상 유발 물질을 사용해야 한다.

다. 결과의 판정

소핵을 가진 세포의 수가 적어도 1개 이상의 농도에서 음성대조군과 비교하여 통계학적으로 유의성 있게 증가하고, 용량의존적인 증가를 나타내며, 실험실내 축적된 음성대조군 결과 범위를 벗어나는 경우에는 양성으로 판정한다.

⑥ 설치류 조혈세포를 이용한 체내 소핵시험

1. 설치류 조혈세포를 이용한 체내 소핵시험은 다음과 같이 한다.

가. 시험동물

(1) 마우스나 그 밖의 설치류를 사용한다.

(2) 수컷과 암컷 사이에 독성 및 대사에 차이가 없다면 한 가지 성별을 선택하여 1군당 5마리 이상을 사용한다. 성 특이 시험물질의 경우는 그에 적합한 성의 동물을 이용한다.

나. 시험방법

(1) 용량단계는 3단계 이상으로 하며 시험물질의 최고용량은 시험물질의 특성에 따라 선정한다[주40].

(2) 투여경로는 원칙적으로 임상적용 경로로 한다[주41].

투여 횟수는 원칙적으로 24시간 간격으로 2회 이상 투여하고, 필요에 따라 1회 투여할 수 있다.

(3) 대조군은 양성과 음성(용매/담체) 대조군을 포함한다[주42].

(4) 시험물질 투여 후 적절한 시기에 골수 또는 말초혈액 표본을 만든다[주43]. 개체 당 최소한 4,000개의 미성숙(다염성)적혈구에 대해서 소핵의 존재여부를 분석한다. 동시에 전체 적혈구에 대한 미성숙(다염성)적혈구의 비율을 골수의 경우에는 최소한 500개의 전체 적혈구에서, 말초혈액의 경우에는 2,000개의 전체 적혈구에서 구한다.

다. 결과의 판정

소핵을 가진 미성숙(다염성)적혈구의 수가 1개 이상의 용량에서 음성대조군과 비교하여 통계학적으로 유의성 있게 증가하고, 용량의존적인 증가를 나타내며, 실험실내 축적된 음성대조군 결과 범위를 벗어나는 경우에는 양성으로 판정한다.

⑦ 설치류 조혈세포를 이용한 체내 염색체이상시험

1. 설치류 조혈세포를 이용한 체내 염색체이상시험은 다음과 같이 한다.

가. 시험동물

(1) 설치류(일반적으로 랫드)를 사용한다.

(2) 수컷과 암컷 사이에 독성 및 대사에 차이가 없다면 한 가지 성별을 선택하여 1군당 5마리 이상을 사용한다. 성 특이 시험물질의 경우에는 그에 적합한 성의 동물을 이용한다.

나. 시험방법

(1) 용량단계는 3단계 이상으로 설정하며 시험물질의 최고용량은 시험물질의 특성에 따라 선정한다[주43-1].

(2) 투여경로는 원칙적으로 임상적용경로로 한다. 투여 횟수는 1회 투여를 원칙으로 하며 필요에 따라 반복투여독성시험과 연계할 수 있다.

(3) 대조군은 양성과 음성(용매/담체) 대조군을 포함한다.

(4) 시험물질 투여 후 적절한 시기에 골수도말표본을 만든다[주43-2]. 이 경우 표본 제작 전에 중기세포 억제제인 콜히친(Colchicine) 또는 콜세미드(Colcemid)를 투여한다. 개체 당 최소한 200개의 분열중기상에 대하여 염색체의 구조이상을 가진 세포의 출현빈도를 구한다[주43-3]. 동시에 유사분열지수를 개체 당 최소한 1000개의 세포에서 구한다.

다. 결과의 판정

염색체이상을 가진 분열중기상의 수가 1개 이상의 용량에서 음성대조군과 비교하여 통계학적으로 유의성 있게 증가하고, 용량의존적인 증가를 나타내며, 실험실내 축적된 음성대조군 결과 범위를 벗어나는 경우에는 양성으로 판정한다.

⑧ 체내 코멧시험

1. 체내 코멧시험은 다음과 같이 한다.

가. 시험동물

(1) 설치류(일반적으로 랫드)를 사용한다.

(2) 수컷과 암컷 사이에 독성 및 대사에 차이가 없다면 한 가지 성별을 선택하여 1군당 5마리 이상을 사용한다. 성 특이 시험물질의 경우에는 그에 적합한 성의 동물을 이용한다.

나. 시험방법

(1) 용량단계는 3단계 이상으로 설정하며 시험물질의 최고용량은 시험물질의

특성에 따라 선정한다[주43-4].

(2) 투여경로는 임상적용경로로 한다. 투여 횟수는 약 24시간 간격으로 2회 이상 투여하고, 시험물질 최종 투여 후 2~6시간 내에 표본을 채취한다.

(3) 대조군은 병행실시한 양성과 음성(용매/담체) 대조군을 포함한다.

(4) DNA 손상 정도는 각 표본에 대해 최소한 150개 세포를 분석하여 % tail DNA, tail length, tail moment 값을 측정한다. 이와 별도로 150개 세포 중에 존재하는 헤지호그(hedgehog)의 수를 계수한다.

다. 결과의 판정

% tail DNA 값이 적어도 1개 이상의 용량에서 음성대조군과 비교하여 통계학적으로 유의성 있게 증가하고, 용량의존적인 증가를 나타내며, 실험실내 축적된 음성대조군 결과 범위를 벗어나는 경우에는 양성으로 판정한다.

⑨ 독성동태시험

유전독성시험 중 독성동태시험은 다음과 같이 적용할 수 있다.

생체내(in vivo) 유전독성시험에서 음성의 결과가 나온 경우, 사용된 시험종에서의 전신적 노출을 증명하거나 지표 조직에서의 노출의 특성을 확인할 수 있다.

[별표5] 항원성시험

① 시험종류

1. 항원성시험으로 아나필락시스 쇼크 반응시험 및 수동 피부 아나필락시스 반응시험 등을 실시한다. 단, 피부외용제의 경우는 피부감작성시험을 실시한다[주44].

② 아나필락시스 쇼크 반응시험[주45]

1. 시험동물

시험동물은 기니픽을 사용한다.

2. 시험방법

가. 용량은 추정되는 임상용량으로부터 선정한다[주46].

나. 투여경로는 피하, 또는 복강내로 하는 것이 일반적이나, 임상적용 경로로 투여하여도 무방하다.

다. 시험군은 원칙적으로 1군당 5마리 이상으로 하여 대조군, 양성대조군 및 시험물질 투여군을 두며, 시험물질 투여군은 저용량군과 고용량군의 2군 이상으로 하고 거대분자와의 결합 여부, 면역보조제와의 혼합투여 여부에 따라 필요한 군을 설정한다[주47].

라. 시험물질에 따라 거대분자와의 결합 여부를 결정하여[주48] 시험을 실시하며 용매는 0.9%(w/v) 생리식염수를 사용한다[주48]. 대조물질로는 시험물질에 따라 항원성이 알려진 저분자 물질, 또는 이종단백을 사용한다[주47].

마. 모든 용액은 시험 당일에 조제하며 감작과 야기시 원하는 농도로 준비한다.

바. 감작시 대조군에는 0.9%(w/v) 생리식염수를 투여하고, 양성대조군에는 양성대조물질을 투여하여 감작한다. 면역보조제를 사용하지 않는 시험군에는 시험물질을 단독으로 피하, 복강내 또는 임상경로에 준하여 반복투여(주 2-3회, 2-4 주간)하여 감작한다. 면역보조제를 사용하는 시험군은 적당한 면역보조제와 혼합하여 피하, 복강내, 또는 피내에 적절한 간격(1-3주)으로 3회 이상 반복투여하여 감작한다[주47].

사. 최종 감작 1-3주 후에 시험물질(야기항원)을 정맥내 투여하여 아나필락시스 쇼크 증상의 발현 유무를 검색한다. 야기항원량은 원칙적으로 감작에 이용한 저용량의 수배로 한다.

3. 결과의 판정

시험결과는 아나필락시스 쇼크 반응시험 판정기준에 따라 판정한다[주49].

③ 수동 피부 아나필락시스 반응시험[주45]

1. 시험동물

이종 수동 피부 아나필락시스 반응시험의 경우 항혈청 제조에 C57BL/6계 마우스 또는 적당한 근교계 마우스를 사용하며, 반응 야기에는 랫드를 사용하고, 동종 수동

피부 아나필락시스 반응시험의 경우 항혈청제조 및 반응 야기에 기니픽을 사용한다.

2. 시험방법

가. 용량은 추정되는 임상용량으로부터 선정한다.[주46]

나. 투여경로는 피하, 또는 복강내로 하는 것이 일반적이나, 임상적용 경로로 투여하여도 무방하다.

다. 시험군은 원칙적으로 1군당 5마리 이상으로 하여 대조군, 양성대조군 및 시험물질 투여군을 두며, 시험물질 투여군은 저용량군과 고용량군의 2군 이상으로 하고 거대분자와의 결합 여부, 면역보조제와의 혼합투여 여부에 따라 필요한 군을 설정한다[주47].

라. 시험물질에 따라 거대분자와의 결합 여부를 결정하여[주47] 시험을 실시하며 용매는 0.9%(w/v) 생리식염수를 사용한다[주48]. 대조물질로는 시험물질에 따라 항원성이 알려진 저분자 물질, 또는 이종단백을 사용한다[주47].

마. 모든 용액은 시험 당일에 조제하며 감작과 야기시 원하는 농도로 준비한다.

바. 감작시 대조군에는 0.9%(w/v) 생리식염수를 투여하고, 양성대조군에는 양성대조물질을 투여하여 감작한다. 면역보조제를 사용하지 않는 시험군에는 시험물질을 단독으로 피하, 복강내 또는 임상경로에 준하여 반복투여(주 2-3회, 2-4주간)하여 감작한다. 면역보조제를 사용하는 시험군은 적당한 면역보조제와 혼합하여 피하, 복강내, 또는 피내에 적절한 간격(1-3주)으로 3회 이상 반복투여하여 감작한다[주47].

사. 최종 감작 1-3주 후에 채혈하여 항혈청을 개체별로 분리한다.

아. 반응 야기를 위하여 위에서 얻은 개체별 항혈청을 제모한 시험동물의 등부위에 피내 주사한다. 항혈청은 적당한 배율까지 연속배수희석(4배, 8배, 16배,...)해서 약 0.05-0.1 ml정도 주사하며 이때 대조군 시험동물의 혈청도 동량 주사한다. 각 혈청당 2-3마리의 시험동물에 주사한다. 감작시킨 시험동물은 사육상자에 넣어 수용하며 24시간 후에 시험물질(야기항원)을 시험동물에 투여한다. 이때 투여할 시험물질 용액은 동량의 1-3%(w/v) Evans blue와 혼합하여 각 시험동물의 정맥내에 투여한다. 야기항원량은 원칙적으로 감작에 이용한 저용량의 수배로 한다.

자. 야기항원 주사 30분 후에 시험동물 각 개체를 경추탈골 또는 마취하에 치사시켜 등부위 피부를 절취해서 피부안쪽의 청색 반점을 관찰한다.

3. 결과의 판정

출현한 청색반의 장경과 단경의 평균치가 5 mm 이상이면 양성으로 하고, 양성을 나타내는 가장 마지막 혈청희석액의 희석 배수(최대 희석 배수)를 그 혈청의 최종

역가(항체가)로 정한다.

④ 피부감작성시험[주50]

1. 시험동물

가. 원칙적으로 기니픽을 1주정도 순화하여 사용한다. 암컷을 사용하는 경우에는 임신하지 않은 것 또는 임신의 경험이 없는 것을 사용한다.

나. 시험군은 각 군당 5마리이상으로 하며 원칙적으로 시험물질군, 용매대조군 및 양성대조군을 설정한다.

2. 시험방법

가. 시험물질이 고형제일 경우 증류수 또는 적절한 용매에 습윤시켜 균일하게 적용하며 반고형제 및 액제의 경우 희석하지 않고 사용한다. 에어로졸제는 필요에 따라 희석하여 사용한다.

나. 1차 감작 : 제모한 시험동물의 등부위 피부(약 2×4cm)에 다음과 같은 3종의 시료를 좌우 대칭으로 피내주사한다[주51].

(1) 증류수(또는 생리식염수)와 Freund's Complete Adjuvant(FCA)의 유화물(1:1 혼합물)

(2) 시험물질

(3) 시험물질과 FCA의 유화물(1:1 혼합물)

다. 2차 감작 : 1차 감작 1주 후 시험물질을 피내주사했던 부위에 시험물질을 포함하는 패취(2×4cm)를 부착하여 48시간동안 폐색첩포한다[주52].

라. 야기 : 폐색첩포 2주 후 시험동물의 등부위 혹은 측복부(감작부위와는 다른 부위여야함)를 제모하고 시험물질을 포함하는 패취(2×2cm)를 부착하여 24시간동안 폐색첩포하여 야기시킨다[주52].

3. 결과의 판정

패취제거 24시간 및 48시간 후의 피부반응을 평가[주53]하며 이에 기초하여 시험물질의 피부감작성을 평가[주54]한다.

⑤ 독성동태시험

항원성시험 중 독성동태시험을 적용할 수 있다.

[별표6] 면역독성시험

① 시험종류

1. 면역독성시험은 반복투여독성시험 등의 결과 면역기능 및 면역장기의 이상이 의심될 경우 [주55] 다음 각 목의 시험을 실시할 수 있다[주56].

가. 세포매개성 면역시험

(1) Concanavalin A, phytohemagglutinin 및 특이항원에 대한 세포 유약화 시험

(2) 혼합 백혈구 배양시험
(3) 난백알부민, tuberculin, Listeria 등 T 림프구 의존 항원에 의한 지연형 과민반응시험

나. 체액성 면역시험
(1) 비장세포의 플라그 형성시험
(2) T 림프구 의존성 항원에 대한 항체의 혈중농도 시험
(3) T 림프구 비의존성 항원인 lipopolysaccharide에 대한 항체의 혈중농도 시험
(4) Lipopolysaccharide에 대한 세포 유약화 반응시험

다. 대식세포 기능시험
(1) Listeria monocytogenes에 대한 탐식 작용시험
(2) YAC-1 세포에 대한 세포독성시험(마우스의 경우이며 사람의 경우는 K562 세포를 사용함)
(3) Carbon clearance시험

라. 자연살해세포 기능시험
YAC-1 세포에 대한 세포독성시험(마우스의 경우이며 사람의 경우는 K562 세포를 사용함)

마. 면역표현형검사
항체를 이용한 백혈구 아형의 확인 또는 계수 시험

바. 숙주저항능 시험
(1) Listeria monocytogenes, Streptococcus pneumonia, Candida albicans 등 광범위한 병원체에 대한 숙주의 저항성 변화 확인 시험
(2) 마우스에서 B16F10 melanoma 등 종양 세포주에 대한 숙주의 저항성 변화 확인 시험

[별표7] 발암성시험

① 시험동물

1. 시험동물은 6주령까지의 동일 주령의 동물을 사용하며 이유 후 가능한 한 빠른 시기에 투여를 시작하는 것이 바람직하다.
2. 시험동물의 종 및 계통을 선택할 때 감염성질환에 대한 저항성, 수명, 자연발생종양의 발생빈도, 이미 알려진 발암물질에 대한 감수성 등을 고려한다.
3. 동일한 시험물질에 대하여 발암성 예비시험 및 본시험을 실시할 경우 동일종 및 계통의 시험동물을 선택한다.

② 시험 종류

시험의 종류는 1종의 설치류에 대한 장기투여 발암성시험과 1종의 추가시험으로

한다. 1종의 설치류에 대한 장기투여 발암성시험에 사용되는 동물종은 확실한 근거가 없는 경우에는 랫드가 권장된다.

1. 추가시험은 다음 각호의 1을 말한다[주58].

가. 단기, 중기 설치류 시험계[주59]

종양발생을 지표로 한 생체내 시험

(1) 설치류의 개시-촉진(Initiation promotion)모델

(2) 형질전환 설치류를 사용한 발암모델

(3) 신생아 설치류를 사용한 발암모델

나. 다른 1종의 장기발암성 시험

③ 예비시험

발암성시험에서 이용할 투여량을 결정하기 위하여 발암성 예비시험을 실시할 수 있으며, 발암성 예비시험 기준은 다음 각호와 같다. 다만, 충분히 신뢰할만한 시험결과가 있는 경우 다음 시험의 전부 또는 일부를 생략할 수 있다.

1. 단회투여 예비시험

반복투여 예비시험에 대한 최고용량을 결정하기 위하여 적절한 수의 동물을 이용하여 수행한다.

2 반복투여 예비시험

발암성시험에 대한 최고용량을 결정하기 위하여 수행한다.

가. 용량단계는 암·수 각각에 대하여 3단계 이상의 시험군을 설정하고 별도로 대조군을 둔다. 동물수는 각 군당 암·수 각 10마리 정도로 한다. 용량단계는 공비 2 또는 3으로 하는 것이 바람직하다. 최고용량은 독성변화가 나타나는 용량이어야 하나 기술적으로 투여 가능한 최대량에서도 아무런 독성변화가 나타나지 않는 경우에는 그 용량을 최고용량으로 한다.

나. 투여경로는 발암성시험과 동일한 투여경로로 한다. 경구투여의 경우에는 강제투여 또는 사료, 물 등에 혼합하여 자유롭게 섭취되도록 하며, 사료에 혼합하여 투여하는 경우 사료 중 시험물질의 농도는 최고 5%까지로 한다.

다. 투여기간은 90일로 하고 투여는 원칙적으로 주 7일로 한다. 그러나 지연성독성 또는 체내축적성이 있는 시험물질의 경우에는 장기간 투여가 요구될 수 있다.

라. 검사방법은 다음과 같다.

(1) 각 군의 모든 동물에 대하여 일반상태를 매일 관찰하고 체중을 주 1회 이상 측정한다.

(2) 투여기간 중 사망례가 발생할 경우는 즉시, 생존례에 대하여는 투여종료 시점에 부검하여 기관·조직의 육안적 관찰을 행한다. 또한 육안적으로 변화가 인정되는 기관·조직에 대하여 병리조직학적 검사를 행한다.

3. 발암성시험에서 사용할 최고용량은 발암성 반복투여 예비시험결과 대조군에 비해 10% 이내의 체중증가를 억제하거나 중독에 의한 사망이 없고, 일반상태 및 부검소견에서 현저한 독성변화가 나타나지 않는 양으로 하며, 시험동물의 종 및 성별 등에 따라 결정하는 것이 바람직하다.

④ 용량단계

암·수 각각에 대하여 3단계 이상의 시험군을 설정하고 별도로 대조군을 둔다. 동물수는 암·수 각각에 대하여 1군당 50마리 이상으로 하며, 발암성시험의 용량단계는 다음 각호와 같다[주57].

1. 시험군에 있어서 최고용량은 발암성 반복투여 예비시험의 결과에서 정한 양으로 하고, 최저용량은 원칙적으로 해당 사용 동물 종에서 약리효과가 발현되는 양 또는 추정 임상용량을 기준으로 하며, 중간용량은 최고용량과 최저용량과의 등비중항으로 한다.
2. 예외적으로 사람의 치료량에 비해 현저히 저독성인 경우에는 최고용량을 추정 임상용량의 약 100배로 설정할 수 있으며, 이 경우 해당용량의 설정근거를 제시할 필요가 있다.
3. 일반적으로 최저용량은 최고용량의 10% 이상이 바람직하나, 추정 임상용량과의 차이가 클 경우에는 최고용량의 10% 미만의 용량으로 설정하여도 좋다.
4. 시험물질을 사료 또는 물에 혼합 투여하는 경우에는 투여기간 중 개별 또는 군당 사료섭취량 또는 물섭취량을 측정하여 시험물질 섭취량을 산출하며, 그 측정간격은 투여 개시 후 3개월간은 주 1회 이상, 그 후는 1개월에 1회 이상으로 하는 것이 바람직하다. 또한 시험개시전 및 시험 중에 시험물질의 순도, 안정성 및 불순물을 정성적 또는 정량적으로 분석한다.
5. 대조군은 음성대조군과 필요에 따라 비투여 대조군, 양성대조군을 둔다.

⑤ 시험방법

1. 투여경로는 원칙적으로 임상적용경로로 하고, 경구투여의 경우에는 강제투여 또는 사료, 물 등에 혼합하여 자유롭게 섭취하도록 하며 사료에 혼합하여 투여하는 경우 사료 중 시험물질의 농도는 최고 5%까지로 한다.
2. 투여기간은 랫드에서는 24개월 이상 30개월 이내, 마우스 및 햄스터에서는 18개월 이상 24개월 이내로 하고, 투여는 1일 1회, 주 7회 투여함을 원칙으로 한다.
3. 관찰기간은 시험물질 투여 종료시 또는 투여 종료 후 1-3개월까지로 한다. 저용량군 또는 음성대조군의 누적사망률이 75%가 되는 경우 그 시점에서 생존 동물을 도살하여 시험을 종료한다. 종양이외의 원인에 의한 사망률이 투여 개시 후 랫드에서는 24개월, 마우스 및 햄스터에서는 18개월의 시점에서 50%이내인 것이 바람직하다. 시험동물의 10% 이상이 서로 잡아먹거나 사육상의 문제가 발생하지

않도록 관리한다.

4. 검사방법은 다음 각호와 같다.

가. 각 군의 모든 동물에 대하여 일반 증상을 매일 관찰하고, 체중을 투여 개시 후 3개월간은 주 1회 이상, 그 후는 4주에 1회 이상 측정한다.

나. 시험기간 중의 사망례에 대하여는 신속히 부검하여 기관·조직의 육안적 관찰 및 병리조직학적 검사를 실시한다.

다. 시험기간 중에 빈사상태의 시험동물에 대하여는 신속히 도살, 부검하여 기관·조직의 육안적 관찰 및 병리조직학적 검사를 실시한다. 또한 도살시 필요에 따라 혈액을 채취하여 적혈구수 및 백혈구수를 측정하고, 도말검체를 제작하여 빈혈이나 림프절, 간장, 비장의 종대 등 혈액질환이 예상되는 동물에 대하여는 도말검체를 검사한다.

⑥ 결과의 관찰

1. 관찰 종료시의 생존례에 대하여는 각 군의 모든 동물에 대하여 기관·조직의 육안적 관찰을 실시한다. 병리조직학적 검사는 최고용량군 및 대조군의 모든 동물에 대하여 실시한다. 단, 최고용량군과 대조군 사이에서 종양발생률에 차이가 있는 기관·조직에 대하여는 기타 시험군의 모든 동물에 대하여도 해당 기관·조직의 병리조직학적 검사를 실시한다.
2. 도살시 필요에 따라서 혈액을 채취하여 적혈구수 및 백혈구수를 측정하고 도말검체를 제작하여, 빈혈이나 림프절, 간장, 비장의 종대 등 혈액질환이 예상되는 예에 대하여는 도말검체를 검사한다.
3. 육안적으로 확인되는 모든 종양성병변은 반드시 검사한다.
4. 원칙적으로 검사하여야 할 장기·조직은 다음과 같다. 피부, 젖샘(유선), 림프절, 침샘(타액선), 흉골, 척추 또는 대퇴골(골수포함), 가슴샘(흉선), 기관, 폐 및 기관지, 심장, 갑상샘(선) 및 부갑상샘(선), 혀, 식도, 위, 소장, 대장, 간장, 췌장, 비장, 신장, 부신, 방광, 정낭, 전립선, 고환, 부고환, 난소, 자궁, 질, 안구 및 부속기, 뇌, 뇌하수체, 척수. 다만 육안적 소견 등의 판단에 의해 적절히 가감할 수도있다.

⑦ 독성동태시험

투여용량, 투여방법 및 시험동물 종과 계통을 선택하기 위해 발암성시험 중 독성동태시험을 적용할 수 있다.

1. 용량설정시의 적용 : 선행된 독성시험에서 사용한 시험동물과 다른 종 및 계통을 사용하는 경우와 투여경로 및 투여방법이 다른 경우, 특히 시험물질을 사료에 혼합하여 투여하는 경우에는 독성동태시험 계획 수립시 특별한 주의를 기울여야 한다. 독성동태시험자료는 임상에서의 노출정도를 고려하여 발암성시험 용량을 설정하는데 참고가 되며, 비선형 약물동태에 의해서 시험결과의 해석이 곤란한 경우

용량설정에 도움이 된다. 원칙적으로, 발암성시험의 용량은 임상에서 사용하는 사람에서의 최대노출량을 초과하도록 설정하는 것이 바람직하나 '종특이성'이 고려되어야 한다. 발암성시험 각 단계 및 적절한 용량군에서 시험물질과 대사체의 전신노출을 측정하는 독성동태시험 결과는 동물모델과 사람간의 노출을 비교하는 관점에서 고찰되어야 한다.

2. 본시험에서의 적용 : 별도로 실시한 시험 또는 용량설정시험에서 결정된 시험물질의 독성동태양상과 발암성 본시험에서의 노출이 일치하는지를 모니터링을 통하여 재확인하는 것이 바람직하다. 이러한 모니터링은 시험기간중에 여러번 행하는 것이 적당하나 6개월을 초과하여 지속할 필요는 없다.

[별표8] 국소독성시험

① 시험종류

국소독성시험은 피부자극시험, 안점막자극시험으로 한다.

② 피부자극시험

1. 시험동물

젊고 건강한 백색토끼(2.0~3.0kg)6마리 이상을 사용한다.

2. 시험방법

가. 투여량은 시험물질이 액체인 경우 0.5ml, 고체 또는 반고체인 경우 0.5g 으로 한다.

나. 도포부위는 털 깎은 등부위의 피부이고, 2.5cm×2.5cm의 비찰과피부 2개 부위와 찰과피부 2개 부위로 한다.

다. 도포 방법은 가로세로 2.5cm의 피부에 시험물질을 적용한 후 가아제로 덮고, 가아제를 테이프로 고정한다. 가아제의 위에 시험물질의 증발을 막 기 위해 침투성이 없고 반응성이 없는 고형 재질의 박지로 덮고 테이프 등을 사용하여 고정한다.

3. 적용부위의 관찰

시험물질 투여 후 24, 72시간에 실시하고 표 1에 의해 평가한다.

③ 안점막 자극 시험

1. 시험동물

가. 젊고 건강한 백색토끼(2.0~3.0kg)를 사용한다.

나. 시험동물의 양쪽 안구는 시험개시 24시간 전에 미리 안검사를 실시하여 안구손상 등 각막의 손상이 없어야 한다.

2. 시험방법

가. 점안량은 액체인 경우 0.1ml, 고체 또는 반고체인 경우 0.1g으로 한다.

나. 시험물질을 9마리의 토끼 한쪽 눈에 점안하고, 그 중 3마리는 20~30초 후 양쪽 눈에 미온 무균생리식염수 20ml 정도로 1분간 세안하고, 나머지 6마리는 세안하지 않는다.

3. 관찰

시험물질을 투여하지 않은 다른 쪽 눈을 대조로 하여, 시험물질을 투여 후 1, 2, 3, 4, 7일에 실시하여 표 2에 의해 평가하고, 그 후에도 상해가 잔존하면 3일 간격으로, 투여 13일 이상 행한다.

(표 1) 피부반응의 평가

(1) 홍반과 가피형성

등 급

- ○ 홍반이 전혀 없음 ····· 0
- ○ 아주 가벼운 홍반(육안으로 겨우 식별할 정도) ····· 1
- ○ 분명한 홍반 ····· 2
- ○ 약간 심한 홍반 ····· 3
- ○ 심한 홍반(홍당무 색의 발적)과 가벼운 정도의 가피 ····· 4
- ○ 총 가능한 홍반 점수 ····· 4

(2) 부종 형성

- ○ 부종이 전혀 없음 ····· 0
- ○ 아주 가벼운 부종(육안으로 겨우 식별할 정도) ····· 1
- ○ 가벼운 부종(뚜렷하게 부어 올라서 변연부가 분명히 구별될 경우) ····· 2
- ○ 보통의 부종(약 1㎜정도 부어 올랐을 경우) ····· 3
- ○ 심한 부종(1㎜ 이상 부어오르고 노출부위 밖에까지 확장된 상태) ····· 4
- ○ 총 가능한 부종 점수 ····· 4

(표 2) 안구병변의 등급

(1) 각 막

(A) 혼탁 : 안구의 농후한 정도(가장 농후한 지점을 관찰함)

- ○ 화농이나 혼탁이 없음 ····· 0
- ○ 혼탁이 분산 혹은 밀집되어 있으나(정상적인 투명성이 약간 둔화된 것과는 다름)홍채의 말단이 명확히 관찰됨 ····· 1
- ○ 반투명한 부분이 쉽게 관측되나, 홍채의 말단이 약간 불명확함 ····· 2
- ○ 진주 색깔을 나타내고 홍채의 말단이 관찰되지 않으며 동공의 크기가 가까스로 관측됨 ····· 3
- ○ 각막이 불투명하고 혼탁 때문에 홍채가 관찰 안됨 ····· 4

(B) 혼탁된 각막의 범위

- ○ 1/4 이하(그러나 0은 아니다) ····· 1
- ○ 1/4 이상 1/2 미만 ····· 2
- ○ 1/2 이상 3/4 미만 ····· 3
- ○ 3/4 이상 1까지 ····· 4

A×B×5 최대치 = 80

(2) 홍채

(A) 반응치

- ○ 정상 ····· 0
- ○ 현저한 주름의 형성, 충혈, 종창, 각막 주위에 중등도의 충혈이 단독 혹은 혼합되어 나타나고 홍채는 빛에 대해 반응함(둔한 반응은 양성) ····· 1
- ○ 빛에 대해 반응 없으며, 출혈되고 대부분 파괴됨(이상과 같은 증상의 일부 혹은 전부) ····· 2

A×5 최대치 = 10

(3) 결막

(A) 발적(안검결막 및 안구결막에 한함)

- ○ 혈관은 정상 ····· 0
- ○ 몇몇 혈관은 명확히 충혈 ····· 1
- ○ 넓은 심홍색 색조, 각각의 혈관은 쉽게 관찰 안됨 ····· 2
- ○ 엷은 선홍색 ····· 3

(B) 결막 부종

- ○ 부풀지 않음 ····· 0

○ 정상보다 약간 종창(순막 포함) ····· 1
○ 안검의 부분적 외전을 동반한 현저한 종창 ····· 2
○ 눈이 반쯤 감길 정도의 안검의 종창 ····· 3
○ 눈이 반 이상 감길 정도의 안검의 종창 ····· 4

(C) 배출물

○ 배출물 없음 ····· 0
○ 약간의 배출물(정상 동물의 내부 눈꼬리에서 관찰되는 작은 양 제외) 1
○ 속눈섭과 눈꺼풀을 적시는 배출물 ····· 2
○ 눈 주위의 상당 부위와 속눈섭과 눈꺼풀을 적시는 배출물 ····· 3

점수(A+B+C)×2 최대치 = 20

[별표9] 국소내성시험

시판되는 제형 혹은 (타당성이 있으면) 유사한 제형을 사용하여 주사부위의 임상·병리학적 평가를 실시한다. 그러나 단회 혹은 반복투여독성시험에서 임상에 적용되는 조성 및 제형에 대하여 주사부위변화를 병리학적으로 검사하였다면 별도의 국소내성시험은 생략될 수 있다[주 60].

[별표10] 단회투여흡입독성시험

① 시험동물

1. 원칙적으로 랫드를 사용하고 그 외의 사유가 있는 경우 포유동물 중에서 선택하여 사용할 수 있으며, 반복투여흡입독성시험의 적정용량 설정을 위하여 실시하는 예비시험을 단회투여흡입 독성시험으로 인정할 수 있다.
2. 동물수는 각 군당 10마리(암·수 각각 5마리) 이상으로 하고, 시험당시 임신하였거나 임신경력이 있는 암컷은 사용하지 않는다.

② 시험방법

1. 시험물질의 노출농도
   최소한 세 가지 이상의 농도를 사용하고 LC50값을 추정할 수 있도록 설정한다.[주61]
2. 대조군
   비투여군 및 용매투여군 등으로 한다.
3. 시험물질 노출 방법

가. 흡입챔버(exposure chamber)를 사용하여 동물을 챔버속에 넣어 시험하거나 머리 부분만 챔버안에 넣어 시험한다.

나. 선정된 농도의 시험물질을 공기와 섞어 챔버안에 주입시키고, 환기유량은 시간당

12~15회 정도가 되도록 공기주입 속도를 조절한다. 또한 산소의 비율은 최소 19% 이상, 이산화탄소 농도는 1% 미만, 온도는 22±3℃, 상대습도는 30-70%로 유지하여야 한다.

다. 동물을 전신노출챔버에 넣어 시험하는 경우 한 마리씩 개별 사육케이지에 넣어 시험하는 것이 적합하며, 동물이 차지하는 공간은 챔버전체 공간의 5%이내가 되어야 한다.

라. 투여시간은 챔버안의 시험물질 농도가 균일하게 된 후 4~6시간으로 단회 투여한다. 다만, 정당한 사유가 있는 경우에는 투여시간을 조정할 수 있다.

마. 투여기간동안 챔버내 공기의 주입속도, 온도, 습도를 매 30분마다 기록하고 공기중 시험물질의 실제 농도는 가능하면 연속적으로 측정하되 최소한 시작과 끝, 그리고 중간에 측정하고, 분무제의 경우 입자크기의 분포를 시작과 끝, 그리고 중간에 각각 측정하여야 한다.

③ 관찰

1. 관찰기간

14일로 하고 동물을 사육하면서 다음과 같은 시험 및 관찰을 한다.

가. 체중은 시험직전과 시험종료시 측정하고 시험기간 중에는 일주일 간격으로 측정한다.

나. 일반적 독성증세로서 피부, 모피, 안구, 점막, 호흡기계, 순환계, 자율신경계 및 중추신경계, 운동 및 행동양식, 진전, 경련, 타액분비, 설사, 기면, 수면과 혼수상태 등을 사육상자 옆에서 매일 관찰한다. 증세가 나타날 경우 증세, 발병시간, 정도, 지속시간을 기록한다. 관찰기간 중 사망한 동물은 즉시 부검하거나 필요한 경우 냉장보관 후 부검하고, 쇠약한 동물은 따로 격리한다.

다. 사망동물 및 관찰기간이 끝난 생존 동물에 대하여는 부검, 육안적 관찰을 실시하고 생존 동물 중 이상이 발견된 장기·조직에 대하여는 필요시 병리조직학적 검사를 실시한다.

2. 시험결과의 기록

LC50값과 이의 95% 신뢰도 범위로써 표현하며 일반독성 증세 및 병리조직학적 시험결과를 기록한다.

[별표11] 반복투여흡입독성시험

① 시험동물

1. 원칙적으로 랫드를 사용하고 그 외의 사유가 있는 경우 포유동물 중에서 선택하여 사용할 수 있다.

2. 동물수는 각 군당 20마리(암·수 각각 10마리) 이상으로 하고, 개의 경우는 8마리(암·수 각각 4마리) 이상으로 한다.

② 시험방법

1. 시험물질의 노출농도

최소한 세 가지 이상의 농도를 사용하여 독성작용과 최대무독성용량을 추정할 수 있도록 설정한다[주61].

2. 대조군

비투여군 및 필요한 경우 용매투여군을 둘 수 있으며, 용매투여군의 농도는 투여군중에서 가장 높은 농도의 용매농도를 실시한다.

3. 시험물질 노출방법

단회투여흡입독성시험과 동일하며 시험기간은 일반적으로 하루 6시간씩 주당 5일 또는 7일로써 90일간 투여하고 시험목적에 따라 2주간 또는 28일간 투여로 할 수도 있다. 다만, 정당한 사유가 있는 경우에는 투여기간을 조정할 수 있다.

③ 시험결과

1. 시험결과에는 다음 사항이 포함되어야 한다.

가. 매일 시험동물의 임상 관찰 결과

나. 매주 마다 시험동물의 체중 및 사료섭취량

다. 시험종료시 시험동물로부터 혈액을 채취하여 다음 시험을 한다.

(1) 혈액검사로서 헤마토크리트치, 적혈구수, 백혈구수, 백혈구 백분율, 혈액응고시간, 혈소판수 등을 측정한다.

(2) 혈액생화학적 검사로서 칼슘, 인, 염소, 나트륨, 혈당, 트란스아미나제(AST, ALT), γ-GT, 요소질소, 알부민, 크레아티닌, 빌리루빈, 혈청단백, 오르니틴디카복실라제를 측정하고 그 외 필요에 따라 독성효과를 평가하는데 있어 지표가 될 수 있는 지질, 산, 염기도, 메트헤모글로빈, 콜린에스터라제 활성 등을 측정한다.

라. 사망동물 및 관찰기간이 끝난 생존 동물에 대해서는 부검 즉시 간, 신장, 부신, 고환(난소), 폐의 장기무게를 측정하고 최대용량군과 대조군에 대하여는 상기장기 및 상부호흡기계(기관, 비인두조직), 림프절, 침샘(타액선), 골 및 골수, 가슴샘(흉선), 심장, 갑상샘(선), 부갑상샘(선), 식도, 위, 소장, 대장, 간(담낭), 췌장, 비장, 심장, 부신, 방광, 고환(난소), 자궁, 뇌, 뇌하수체, 대동맥, 말초신경 및 병변이 관찰된 기타 장기·조직에 대해서 병리조직학적 검사를 실시하지만 육안소견으로 보아 그 필요성이 인정되지 않는다고 판단되는 경우에는 그 일부를 생략할 수 있다.

[별표12] 복합제의 제제별 독성시험

① 경구투여제의 독성시험

1. 단회투여독성시험

가. 동물의 종류 : 1종 이상

나. 관찰기간 : 72시간이상

다. 투여방법 : 경구투여

라. 복합제의 유효성분 모두가 경구투여시, 문헌 등에 의한 LD50값 등으로 보아 저독성(LD50이 2g/kg 이상인 경우)이라 판단되는 경우에는 그 유효성분 및 복합제의 시험을 생략할 수 있다.

2. 1개월 반복투여독성시험

가. 동물의 종류 : 1종 이상

나. 관찰기간 : 1개월 이상

다. 투여량 : 용량단계는 적어도 3단계의 시험물질 투여군으로 하고, 최대내성용량 및 무해용량 등을 포함하여 용량반응관계가 나타날 수 있도록 설정한다.

라. 투여방법 : 경구투여

마. 복합제의 유효성분 모두가 경구투여시 문헌 등에 의한 LD50값 등으로 보아 저독성(LD50이 2g/kg 이상인 경우)이라 판단되는 경우에는 그 유효성분 및 복합제의 시험을 생략할 수 있다.

바. 복합제의 단회투여독성 시험결과 및 약리작용 등으로 보아 1개월 반복투여독성시험을 생략할 수 있다.

3. 3개월이상 반복투여독성시험

가. 동물의 종류 : 1종 이상

나. 관찰기간 : 3개월 이상

다. 투여방법 : 경구투여

라. 복합제의 반복투여독성과 각 유효성분의 반복투여독성시험결과가 독성학적으로 차이가 없다고 추정되는 경우에는 3개월이상 반복투여독성시험을 생략할 수 있다.

마. 연용 가능성이 전혀 없는 복합제에 대해서는 3개월이상 반복투여독성시험을 생략할 수 있다.

② 주사제의 독성시험

1. 단회투여독성시험

가. 동물의 종류 : 1종 이상

나. 관찰기간 : 72시간 이상

다. 투여방법 : 원칙적으로 임상적용 경로

라. 사람에 적응하는 방법이 정맥주사인 복합제에서 정맥주사시 정확한 LD50값을

구하기 어려운 경우 그 유효성분 및 복합제의 시험을 생략할 수 있다.

마. 복합제의 유효성분 모두가 정맥주사시 문헌 등에 의한 LD50값 등으로 보아 저독성이라 판단되는 경우에는 그 유효성분 및 복합제의 시험을 생략할 수 있다.

2. 1개월 반복투여독성시험 : 투여방법은 임상적용 경로로 하며 기타 사항은 경구투여제의 시험방법에 준한다.

가. 사람에 적응하는 방법이 근육주사인 경우 피하주사방법으로 대체할 수 있으며, 정맥주사인 경우 복강내 주사방법으로 대체할 수 있다.

3. 3개월이상 반복투여독성시험 : 투여방법은 임상적용 경로로 하며 기타 사항은 경구투여제의 시험방법에 준한다.

가. 사람에 적응하는 방법이 근육주사인 경우 피하주사방법으로 대체할 수 있으며, 정맥주사인 경우 복강내 주사방법으로 대체할 수 있다.

③ 수액제의 독성시험

1. 단회투여독성시험

가. 동물의 종류 : 1종 이상

나. 관찰기간 : 72시간

다. 투여방법 : 정맥주사

라. 시험약제 : 수액 및 대조수액

마. 대조수액은 원칙적으로 다음의 것을 사용한다.

(1) 당 제 제 : 대응하는 농도의 포도당 주사액

(2) 혈장증량제 : 기존의 것으로서 화학적으로 유사하고 널리 사용되는 제제

(3) 전해질제제 : 링겔액

(4) 아미노산제제 : 기존의 것으로서 가장 유사하고 널리 사용되는 제제

바. 상기 각 항이 조합된 제제의 경우에는 유효성분에 해당하는 대조수액을 각각 당해 제제의 농도에 대응하도록 혼합 제조한 것을 사용하여야 한다.

사. 독성이 낮아서 LD50값을 구하는 것이 곤란한 제제의 경우는 200g/kg을 투여한 경우에서의 독성소견을 제시한다.

2. 1개월 반복투여독성시험

가. 동물의 종류 : 1종 이상

나. 관찰기간 : 1개월 이상

다. 투여방법 : 정맥주사 또는 점적정주

라. 시험약제 : 수액 및 대조수액

마. 투여량 : 수액제의 단회투여독성시험에 따라서 적의 투여 가능한 양으로 한다.

바. 대조수액은 원칙적으로 다음의 것을 사용한다.

(1) 당제제 : 대응하는 농도의 포도당 주사액

(2) 혈장증량제 : 기존의 것으로서 화학적으로 유사하고 널리 사용되는 제제
(3) 전해질제제 : 링겔액
(4) 아미노산제제 : 기존의 것으로서 가장 유사하고 널리 사용되는 제제

사. 상기 각 항이 조합된 제제의 경우에는 유효성분에 해당하는 대조수액을 각각 당해 제제의 농도에 대응하도록 혼합 제조한 것을 사용하여야 한다.

아. 상기 투여량으로 변화가 없을 경우에는 최대 안전량으로 시험한다.

3. 3개월 이상 반복투여독성시험

가. 동물의 종류 : 1종 이상

나. 관찰기간 : 3개월 이상

다. 투여방법 : 정맥주사 또는 점적정주

라. 투여량 : 1개월 반복투여독성의 투여량과 같음

마. 1개월 반복투여독성시험에서 차이가 없다고 추정된 경우에는 3개월이상반복투여독성시험을 생략할 수 있다.

④ 외용제의 독성시험

1. 단회투여독성시험

가. 동물의 종류 : 1종 이상

나. 관찰기간 : 72시간 이상

다. 투여방법 : 피하주사

라. 복합제의 유효성분 중 모두가 피부적용시, 문헌 등에 의한 LD50값 등으로 보아 저독성이라고 판단되는 경우에는 그 유효성분 및 복합제의 시험을 생략할 수 있다.

2. 1개월 반복투여경피독성시험

가. 동물의 종류 : 1종 이상

나. 관찰기간 : 1개월 이상

다. 시험약제의 농도 : 복합제 및 복합제의 유효성분의 농도를 사람에게 적용하는 농도의 약 5배에 해당하는 양으로 조제한다.

3. 점막자극시험

가. 동물의 종류 : 토끼

나. 투여방법 : 점안

다. 점막자극시험을 필요로 하는 외용제는 사람에 적용하는 방법이 점막에 사용하는 것 또는 점막에 사용될 가능성이 있는 것으로 한다.

라. 점막에 대한 자극성을 알기 쉬운 시험방법이 이 방법보다 우수한 것이 있을 경우 그 방법에 따라서 시험할 수 있다.

[별표13] 주석

[주1]

약물동태학적자료는 시험물질 및 시험종류별로 다르기는 하나, 보통 혈장(또는 전혈 또는 혈청)에서 시험물질 및 그 대사체의 농도를 적절한 시점에 측정하여 산출한다. 그러나, 시험물질에 따라서 혈장외의 다른 생체시료(예 : 뇨 또는 장기조직 등)에서 측정하는 것이 적절할 수 있다. 독성동태시험에서 노출도를 평가하는데 가장 일반적으로 사용되는 약물동태학적 지표는 혈장(또는 전혈 또는 혈청)으로부터 산출한 혈중농도-시간반응곡선하면적(AUC), 최고혈장농도(Cmax), 최고혈장농도에 도달하는 시간(Tmax) 및 특정시간에서의 혈장농도(Ctime)이다. 시험물질에 따라서 혈장단백과 결합하지 않은 시험물질의 농도에 근거하여 노출도를 산출하는 것이 바람직할 수도 있다. 또한 생체이용율, 생체내반감기, 혈장단백과 결합하지 않은 시험물질의 비율, 체내분포용적등이 독성동태시험결과를 해석하는데 유용할 수도 있다. 이러한 약물동태학적지표와 생체시료 채취시간은 시험물질과 시험목적에 따라 적절하게 선택되어야 한다.

[주2]

독성동태시험의 2차적 목적은 독성시험에서 얻어진 노출 자료와 독성학적 소견과의 상관성을 규명하여 임상사용시의 안전성을 적절히 평가하며, 독성시험에서 동물종의 선택과 투여계획 설정 근거를 제공할 뿐 아니라 다음 독성시험 계획 수립시 정보를 제공하는 것이다.

[주3]

비설치류는 독성증상을 명확하게 관찰할 수 있는 용량도 가능함.

[주4]

단기사용(1주 이내) 또는 생명을 위협하는 질환치료를 목적으로 하는 생물공학의약품의 경우, 2주 반복투여독성시험을 수행할 수 있다.

[주5]

비설치류에 있어서는 9개월의 반복투여독성시험을 고려한다.

[주6]

시험물질이 고도의 체내축적성, 비가역적인 독성의 발현, 투여기간의 장기화에 의해 현저히 독성이 증가하는 특성을 가진 경우

[주7]
과학적 유연성 : 이 기준은 강제 규칙이 아니며 최종적인 것이라기 보다는 출발점이다. 이 기준은 연구자가 시험물질이나 기술수준에 관한 이용 가능한 정보에 따라 시험계획을 강구할 수 있는 기본적 근거가 된다. 이 기준에는 몇 가지 대체시험방법이 언급되어 있으나 방법을 탐구하거나 고안해 낼 수 있는 것도 있다. 시험계획을 고안하는 중요한 목적은 생식·발생에 대한 독성의 징후를 밝혀내는 것이다. 시험방법 및 기술적인 진행과정의 세세한 부분들은 본문에서 제외했다. 어떤 실험실에서는 적절한 기술이 다른 실험실에는 적절하지 않을 수도 있으므로 그러한 결정은 연구자들의 재량으로 맡기는 것이 옳다.

[주8]
시기에 관한 결정 : 이 기준에서는 교미가 밤사이에 이루어졌더라도 질정검사에서 정자가 확인 되거나 질전이 확인된 날을 임신 0일로 한다. 다른 언급이 없으면 랫드, 마우스, 토끼의 착상시기는 임신 6-7일이고, 경구개가 폐쇄되는 시기는 임신 15-18일로 추정한다. 다른 방법도 마찬가지로 인정되나 보고서에 반드시 명시하여야 한다. 또한 투여기간에 공백이 없도록 다른 시험에서도 시기를 일치시켜야 한다. 일련의 시험에서 투여기간은 적어도 하루정도 중복이 되도록 기간을 설정하는 것이 바람직하다. 교미일은 태자 및 신생자에 관한 수치에 영향을 주기 때문에 정확성을 기해야 한다. 차세대에 대해서도 비슷한 방법으로, 특별한 언급이 없는 한 신생자가 태어난 날을 출산 후 또는 수유 0일로 산정한다. 그러나, 특이하게 분만이 지연되거나 분만시간이 연장될 경우 교배 후 시간을 참조하는 것이 유익할 것이다.

[주9]
일차시험 및 추가시험 : 정도의 차이는 있으나 모든 일차시험(기준에 근거한 시험)은 그 성질상 집약된 최종 반응결과를 나타낸 것이다. 즉 어느 하나의 지표에서 보인 영향에는 몇 개의 다른 원인이 있을 수 있다. 예로서 출생시 한배새끼수 감소의 원인은 배란율(황체수)의 감소, 착상전 흡수의 증가, 착상 후 흡수의 증가 또는 출생 직후의 사망증가가 원인일 수 있다. 또한 이러한 사망은 초기에 유발된 기형에 기인할 수 있으며, 이러한 기형은 그 후에 따르는 이차적인 변화에 의해 관찰할 수 없게 되었을 수도 있다. 특히 대조군에서 낮은 빈도로 발생하는 자연발생적 영향에 대해서는, 약물투여에 의한 것과 자연적으로 발생하는 것의 구별은 다른 종류의 영향과 연관성을 고려하여 판단한다. 독성물질은 보통 한가지 이상의 영향을 용량의존적으로 유발한다. 예를 들면, 태자사망의 증가와 경도의 형태적 변화의 발생률 증가는 기형 유발과 거의 일정하게 연관이 있다. 어떤 지표에 대한 영향이 밝혀지면, 그와 연관된 항목에 대하여 추가시험을 고려하지

않으면 안된다. 즉, 그 물질의 독성의 본질, 범위 및 기원을 명확히 밝혀야 한다. 추가시험에서는 사람의 위험성 평가에 이용되는 용량반응관계를 확인하여야 한다. 이것은 일차시험에서 투여에 의한 변화와 자연발생적 변화를 구별하기 위해 용량의존성 여부를 조사하는 것과는 다르다

[주10]
예비시험 : 생식·발생독성시험들을 계획하고 시작할 때, 보통 단회투여독성 및 1개월 이상 반복투여 독성시험에서 얻은 정보를 활용할 수 있다. 이러한 정보로부터 생식·발생독성시험의 시험물질 투여량을 설정하는 것이 충분히 가능한 것으로 생각된다. 예비시험을 충분히 실시한 경우 그 결과는 본시험 용량설정에 대한 과학적 근거의 일부가 된다. 이러한 시험은 원칙적으로 GLP 기준에 관계없이 제출되어야 한다. 이로써 동물의 불필요한 사용을 피할 수 있게 된다.

[주11]
동물 종과 계통의 선택 : 생식·발생독성시험을 위한 동물 종과 계통을 선택하는데 있어서 적절한 동물모델 선정에 주의를 기울여야 한다. 다른 독성시험에서 사용한 동물과 같은 종 및 계통을 선택할 경우 부가적인 예비시험을 실시하는 것을 피할 수도 있다. 만약 선택된 동물 종이 사람의 모델로서 적절하다는 것이 독성동태자료나 약리 및 독성 자료에 의해 밝혀질 수 있다면 단일종의 시험만으로도 충분하다. 제2의 동물 종을 사용하더라도 사람과 유사성을 나타내지 않는다면 그 동물 종을 사용하는 의미가 거의 없다. 시험물질, 시험계획, 그리고 결과의 해석과 연관지어서 동물 종(계통)의 장·단점을 고려해야 한다. 모든 동물 종에는 나름대로 장점이 있다. 랫드, 그 다음으로 마우스가 일반적인 목적에 좋은 모델이다. 토끼는 배·태자독성시험을 제외한 다른 생식·발생독성 시험에서나 반복투여독성시험에서 “비설치류”로서는 경시되어 온 경향이 있으나 수태능시험 특히 수컷의 생식능시험에는 유용한 모델동물로서의 특성을 갖고 있다. 토끼나 개(반복투여독성시험에서 제2의 동물 종으로 자주 사용됨)는 모두 고통을 주는 기술(전기자극 사정)을 사용치 않고도 정액 시료를 쉽게 얻을 수 있다. 같은 개체에서 시간에 따른 정액분석이 가능하다. 그 외 대부분의 다른 종은 일반적 목적의 모델동물로서는 좋지 않으나 매우 특수한 목적의 시험에는 유용할 수 있다. 모든 동물 종은 다음과 같은 단점을 갖고 있다.

가. 랫드 : 성호르몬에 대해 민감하다. 프로락틴이 임신성립과 초기 임신유지에 주요한 호르몬이기 때문에 프로락틴 분비에 영향을 주는 도파민 작용약에 대하여는 부적절하다. 임신말기에 비스테로이드성 항염증제에 대해 감수성이 높다.

나. 마우스 : 대사속도가 빠르다. 스트레스에 대하여 감수성이 높다. 태자기형이

무리지어 일어나는 것이(모든 종에서 일어나지만) 특징이다. 태자의 크기가 작다.

다. 토끼 : 종종 독성동태시험이나 독성시험의 자료가 충분치 않다. 일부 항생물질과 소화관 장애에 대한 감수성이 높다. 일반증상의 해석이 쉽지 않다.

라. 기니픽 : 종종 독성동태시험자료나 독성시험의 자료가 충분치 않다. 일부 항생물질과 소화관 장애에 대한 감수성이 높다. 임신기간이 길다. 배경자료가 충분치 않다.

마. 집돼지 또는 미니 돼지 : 배경자료의 변동이 크고 기형발현이 높다. 다량의 시험물질이 필요하다. 사육설비에 비용이 소요된다. 배경자료가 충분치 않다.

바. 페렛(Ferrets) : 적절한 관리시스템이 없으면 계절성 번식을 한다(번식 성공률이 사람/동물 사이의 관계에 매우 의존적이다). 배경자료가 충분치 않다.

사. 햄스터 : 정맥내 투여가 불가능하지는 않으나 매우 어렵다. 투여한 약물을 볼주머니에 저장할 가능성이 있다. 성질이 공격적이고 소화관장애에 대하여 감수성이 높다. 많은 약물에 대하여 민감한 최기형 유발 반응을 보인다. 태자의 크기가 작다.

아. 개 : 계절성 번식을 한다. 근친교배에 의한 폐해가 나타나기 쉽다. 배경자료가 불충분하다.

자. 영장류 : 다른 동물 종과 마찬가지로 사람과 독성동태자료가 다를 수 있다. 배경자료가 불충분하다. 종종 위해성을 검출하기에 충분한 수의 동물사용이 쉽지 않다. 장애를 검출하는 것을 목적으로 하는 시험보다는 생식·발생독성이 알려진 물질의 특성을 검사하는 목적의 시험에 적합하다.

[주12]

전동물(whole animal) 이외의 시험계의 사용 : 전동물을 사용하는 것 이외에 여러 시험계가 개발되어 예비시험(예비검색 또는 우선순위 결정시험)과 추가시험에 이용되고 있다. 화학구조 또는 약효가 유사한 화학물질을 예비적으로 검색하기 위해서는 적어도 한물질 이상에 대하여는 동물시험에서의 결과를 아는 것이 필수적이다(추정에 의하여 효과가 예측됨). 이러한 시험계획으로 보다 높은 단계의 시험을 위한 시험물질을 선택할 수 있다. 추가시험 또는 물질의 특성을 알아보기 위해서는 전동물 시험이 아닌 다른 시험계를 이용하여 상세한 발생과정에 대한 연구가 가능하다. 예를 들면, 독성의 기전연구, 농도-반응 관계의 확인, 감수성이 높은 시기의 선택, 또는 특정 대사체의 영향을 검출하는 것 등이다.

[주13]

용량설정 : 반복투여독성시험과 비슷한 용량을 생식·발생독성시험에서 사용함으로써

전신성 일반독성과 관련지어 수태능에 대한 영향의 해석이 가능하다. 고용량투여군 모체에서 어느 정도의 약한 독성이 유발되는 것이 바람직하다. 시험물질의 종류에 따라 반복투여독성시험이나 생식·발생 독성의 예비시험으로부터 고용량을 설정하는 경우 그 규정요소는 다음과 같다.

가. 체중증가의 억제
나. 체중증가의 항진, 특히 항상성 기전의 변화와 관련되는 경우
다. 특이적 표적장기 독성
라. 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사
마. 과도한 약리반응. 뚜렷한 임상반응(예 : 진정, 경련)을 수반하거나 수반하지 않는 것도 있다.
사. 투여경로와 관련이 있는 시험물질 또는 처방의 물리화학적 성상에 의하여 실제 투여 가능한 용량은 한계가 있다. 보통 1g/kg/day가 적당한 한계용량이다.
아. 독성동태시험은 저독성 시험물질의 최고용량을 결정하는데 유용하다. 그러나 투여량을 증가시켜도 혈장중 또는 조직내 약물농도가 증가하지 않을 때에는 용량을 증가시키는 것이 의미가 없다.
자. 예비시험에서 배·태자 사망률의 현저한 증가

[주14]
용량-반응 관계의 결정 : 생식·발생독성시험에서 변이가 많은 경우 자연발생적인 것인지 투약에 의한 영향인지를 구별하기가 어려우므로 용량의존성 여부가 투약에 의한 영향 가능성을 결정하는 중요한 수단이 된다. 생식·발생독성시험에서는 용량-반응 기울기가 급경사를 이루므로, 용량사이 간격이 넓은 것은 권장되지 않는다. 어떤 관찰된 효과에 대해 한 시험에서 용량-반응관계를 검토하는 경우, 최소한 세용량 이상의 용량군과 적절한 대조군을 두는 것이 권장된다. 용량-반응관계가 의심스러우면 네번째 용량군을 두어 용량간격이 너무 차이가 나지 않도록 한다. 이러한 계획으로 생식·발생독성에 대한 "무독성량"을 찾아내야 한다. 무독성량을 구하지 못한 경우, 보다 상세한 연구와 추가시험을 하여야 한다.

[주15]
다른 투여경로에 의한 노출 : 어떠한 투여경로가 신체에 큰 부담을 주는 것을 혈중농도-시간반응 곡선하면적(AUC)등으로 보여줄 수 있다면 이보다 작은 신체부담을 주는 경로 혹은 현실적으로 어려운 경로(예 : 흡입)를 연구할 이유가 거의 없다. 새로운 투여경로를 적용하는 시험을 계획하기 전에 기존의 독성동태자료를 이용하여 그 시험의 필요성을 검토하여야 한다.

[주16]
임신동물에서의 독성동태시험 : 임신, 수유동물에 대한 독성동태연구는 급격한 생리적 변화 때문에 문제를 일으킬 수 있다. 이러한 문제를 해결하기 위하여 2상 혹은 3상 연구를 고려하는 것이 최선이다. 시험을 계획할 때 독성동태 자료(종종 비임신 동물에서의 자료)는 시험동물 종의 일반적 적합성에 대한 전반적 정보를 제공하며 연구방법의 결정과 용량설정에 참고가 된다. 시험 중에 독성동태연구를 수행하게 되면 약물투여량의 적정성을 확인하거나 예측되는 동태패턴으로부터 벗어난 것을 입증할 수 있다.

[주17]
다른 대체안의 선택예 : 2g/kg에서 사망예가 없고 1g/kg에서 반복투여에 의하여 아무런 독성이 없는 물질에 있어서는 대조군, 2개의 시험군(0.5와 1.0g/kg)이면 이세대시험으로서 충분한 것으로 생각된다. 그러나 동물 종의 선택이 적절했느냐와 시험물질이 효과가 있는 약물이냐에 대한 문제가 발생할 수 있다. 일생에 한번, 단회투여되는 약물(예 : 진단약, 수술용 의약품)은 투여기간에 관계없이 임상치료용량의 두배 이상을 반복투여하는 것은 곤란할 수 있으며, 이런 경우에는 기간을 단축시켜 고용량을 투여하는 것이 적절하다. 암컷에 대해서는 사람에서의 노출을 고려할 때 기관형성기 이후에 노출시킬 필요는 거의 없다. 도파민 작용약 혹은 혈중 프로락틴 수준을 저하시키는 약물의 경우 생식·발생독성시험에 랫드는 적절하지 않고 토끼가 적절할 수 있으나 많이 사용되지 않고 있다. 반복투여에 의해 혈장 중 독성동태에 변화가 나타나는 약물은, 배·태자발생 시험에서 배·태자발달에 대한 위해 가능성이 충분히 평가되지 않을 수 있다. 이러한 경우 수태능 및 초기배 발생시험에서 암컷의 투여기간을 임신 17일까지 연장시키는 것이 바람직하다. 시험 말기 부검에서 수태능과 배자·태자발생에 미치는 영향을 같이 평가할 수 있다.

[주18]
교배전 투여 : 수컷의 교배전 투여기간의 단축은 종래 교배전 장기간 투여하도록 요구했던 수태능에 관한 시험계획에서 정자형성 과정에 대한 기초적 연구자료의 축적과 재평가에 근거한 것이다. 즉 수컷의 생식에만 선택적으로 영향을 주는 약물은 드물고 정자형성에 영향을 주는 화학물질은 대부분 감수분열 이후의 과정에 영향을 미쳐 고환의 무게에 영향을 미친다. 암컷과의 교배는 정자형성에 미치는 영향을 검출하는데 감도가 낮은 방법이다. 고환의 병리조직검사는 정자형성에 미치는 영향을 검출하는 가장 감도가 높은 방법이다. 수컷 생식기관의 적절한 병리조직검사(예: 부잉액에 고정, 파라핀포매, 고환의 2내지 4㎛ 횡단절편, 부고환 종단절편, PAS 및 헤마톡실린 염색)는 정자형성에

미치는 영향을 검출하기 위한 직접적인 검사방법이다. 정자검사(정자수, 정자운동성, 정자형태)는 다른 방법에 의해 얻은 지식을 확인하고 다시 한번 영향을 특징짓기 위하여 이용 가능한 검사이다. 정자검사에는 정관 또는 부고환 미부에서 채취한 시료를 사용하는 것이 보다 적절하다. 정자형성(및 암컷의 생식기관)에 미치는 영향에 관한 정보는 반복투여독성시험 또는 생식·발생독성시험에서 얻어질 수 있다. 수컷 생식기관의 병리조직검사 및 정자검사에 의해 검출되지 않는 수컷 생식에 미치는 영향을 찾아내기 위하여는 교배전 4주간 투여 후 암컷과 교배하는 방법이 그 이상 장기간 투여 후 암컷과 교배시키는 방법과 비교하여 같은 정도로 유효하다는 것이 밝혀졌다. 경우에 따라서는 2주간 투여가 허용될 수도 있다. 그러나 교배전 투여를 2주간 하는 경우에는 그 타당성이 충분히 납득될 수 있도록 설명이 필요하다. 수태능시험의 검색범위를 넓게 실시하지 않으면 안된다는 것을 시사하는 자료가 인정되는 경우에는 보다 상세히 해당되는 영향의 특징을 명확히 하기 위한 적절한 시험이 계획되어야 한다.

[주19]
동물수 : 과거 및 기존의 기준, 그리고 이 기준에서도 각 군당 동물수에 대한 과학적 근거는 거의 없다. 동물수는 시험관리 전반에 지장을 초래하지 않고 취급할 수 있는 최대시험규모에 의해서 결정된다. 이는 동물의 구입·사육비용이 많이 들수록 동물수가 작아진다는 사실에 의해 알 수 있다. 이상적으로는 모든 종에 대하여 최소한 같은 규모의 동물수가 요구되어야 하며, 영장류등 사용빈도가 낮은 동물 종에서는 동물수를 보다 많이 하는 경우도 있다. 또한 필요한 동물수는 그 군에서 영향이 나타날 것으로 예상되는지의 여부에 따라 결정하는 것도 명확하다. 높은 빈도로 영향이 검출되는 것에 대해서는 적은 수의 동물만 필요하며, 영향이 없는 것을 추정하기 위해 필요한 동물수는 검토되는 지표를 고려하여야 하는데, 대조군에서의 발현율(희귀 사건) 또는 중앙주변에의 분산경향(계량치적 혹은 계량치적 변수)을 고려하여 동물수를 정해야 한다. “출생자에 대한 투여”[별표 23]을 볼 것. 희귀사건(기형, 유산, 총태자의 손실 등)을 제외한 모든 경우에, 설치류와 토끼에서 16내지 20 한배새끼에 대한 평가로 연구간에 일관성을 얻을 수 있다. 각 군당 16 한배새끼 이하에서는 연구간 결과에 일관성이 없으며, 군당 20내지 24 한배새끼 이상에서도 일관성과 정확성이 크게 높아지지는 않는다. 이러한 동물수는 평가와 관계가 된다. 만약 다른 평가를 위해 투여군을 나누어야 하는 경우에는 시험시작 시점에서 동물수가 배가 되어야 한다. 마찬가지로 2세대 번식시험에서도 F1 세대의 최종평가에 16내지 20 한배새끼가 필요하다. 자연감소가 있으므로 시험을 시작할 때의 F0 세대의 수가 더 커야 한다.

[주20] 교배

교배비율 : 암·수 모두에 투여할 때 또는 암·수동물에 대해 같은 목적으로 연구할 때 교배비율은 1:1이 좋다. 그 이유는 임신성공률이 높고 분석오류를 피할 수 있으며 결과 해석에 가장 안전하기 때문이다.
교배기간과 방법 : 대부분의 연구기관에서는 2 내지 3주간의 교배기간을 두며, 질전 확인 혹은 질정 검사에서 양성인 암컷은 격리시켜 놓거나 또는 그대로 동거시키기도 한다. 대부분의 랫드는 동거한지 5일 이내에 교미하게(동거 후 첫 발정주기에) 되나 일부 암컷은 위임신이 된다. 위임신 암컷을 수컷과 약 20일 정도 두면 발정주기가 다시 시작되고 임신할 수 있게 된다.

[주21] 최종도태
암컷 : 암컷에서 착상기에 투여를 중지한 경우에는 일반적으로 임신 13 내지 15일에 부검하는 것이 수태능 또는 생식기능의 영향평가(예 : 착상과 흡수자리 구분)에 적당하다. 일반적으로, 수태능 시험에서 후기 배자손실, 태자사망과 형태적 이상에 대한 정보를 얻고자 임신 20/21일에 부검하는 것은 유해작용의 검출에 필요하지 않을 수 있다.
수컷 : 교배결과가 나올 때까지 수컷 부검을 연기하는 것이 바람직하다. 수컷 부검을 연기하여도 교배결과가 모호할 때에는 수태능 혹은 불임을 확인하기 위해 비투여 암컷과 교배시킬 수 있다. 수태능 및 초기배 발생시험의 일부로서 투여된 수컷은 투여가 교배기간 이후 부검시까지 계속된다면 수컷 생식계에 대한 독성 평가에 사용될 수 있다.

[주22]
관찰 : 투여기간 중 임신 암컷의 체중을 매일 측정하여 유용한 정보를 얻을 수 있다. 의약품에 대하여는 임신을 제외한 기간(교배전, 교배기간, 수유기간)에도 주 2회 이상 체중을 측정하는 것이 바람직하다. 임신이 의심되는 랫드 또는 마우스(토끼는 제외)의 자궁을 황화암모늄으로 염색하여 착상 후 초기 배자사망을 확인한다.

[주23]
출생자에 대한 투여 : 이 기준은 의약품에 대한 기존 기준에서 유래된 것이므로 이유기에서 성적 성숙에 이르기까지의 전과정에 걸쳐 노출시키지 못하며 생식수명의 단축가능성도 다루지 못한다. 어린이와 청소년에게 사용될 수 있는 의약품등의 유해작용을 검출하기 위해서는 특정 일령의 출생자에게 직접 투여하는 특수시험(사례별로 시험계획을 세우는 것)이 고려되어야 한다.

[주24]
출생 전·후 발생 및 모체기능시험 : 출생 전·후 발생 및 모체기능시험을 두 가지 시험, 즉

배자발생 기간에 노출하는 시험과 태자기간, 출산 및 수유기간에 노출하는 시험으로 각각 분리한다면 두시험 모두에서 출생자의 출생 후 평가가 요구된다.

[주25]
F1-동물 : 이 기준에서는 생식기능의 평가에 이용할 F1개체를 이용하여 행동 및 다른 기능시험을 실시할 수 있으므로 이유 후에 한배새끼 당 암·수 각 1수의 F1 동물을 관찰하는 것이 권장된다. 이럴 경우 각 개체 간에 다른 시험에서 나타난 결과와의 연관성을 서로 참고할 수 있다. 그러나 실험실에 따라 행동평가와 생식기능평가에 다른 쌍의 동물을 이용하고 있다. 각 실험실에 따라 어느 방법이 적합한지는 적용되는 시험조합과 이용할 수 있는 설비 등에 따라 다르다.

[주26]
한배새끼수의 조정 : 생식·발생독성시험에서 한배새끼수의 조정여부에 대하여는 아직 논란중이다. 연구자는 반드시 한배새끼수의 조정여부를 설명하여야 한다.

[주27]
신체발달, 감각기능, 반사 및 행동 : 신체발달의 가장 중요한 지표는 체중이다. 개안, 이개개전, 피모발달, 절치맹출 등 이유 전 발달지표는 출산자의 체중과 상관성이 높다. 적어도 임신기간이 유의적인 차이를 보이는 경우에는 체중은 출생 후 시간보다도 교미 후 시간경과에 관련된다. 정향반사, 청각반사, 공중낙하 정향반사 및 빛에 대한 반사등도 마찬가지로 신체발달에 관련된다. 이유 후 발달지표로서 권장되는 항목은 암컷의 질개구와 수컷의 귀두와 포피와의 분리가 있다. 수컷의 귀두와 포피와의 분리는 테스토스테론의 증가와 관련이 있고 정소하강과는 관련이 없다. 이러한 지표들은 성적 성숙이 시작되었음을 보여주며, 대조군과의 차이가 특이적인 것인지 또는 일반적 성장과 관련이 있는 것인지를 명확히 하기 위해 성적 성숙기의 체중을 기록하는 것이 권장된다. 현재까지 기능검사는 거의 행동검사에 방향이 맞추어져 왔고 많은 노력이 경주되었지만 권장되는 특정한 시험방법은 인정되지 않는다. 연구자들이 감각기능, 운동기능, 학습 및 기억에 미치는 영향을 평가할 수 있는 방법을 찾아내는 노력이 필요하다.

[주28]
태자의 개체식별 및 평가 : 이상형태를 검출하기 위하여 한 개체에 대한 여러 다른 검사(예를 들어, 체중, 외부검사, 내장 및 골격검사)의 결과를 모두 관련지을 수 있어야 한다. 대조군 및 고용량군의 골격 및 내장 기형검사에서 의미 있는 차이가 관찰되지 않을 경우 중용량 및 저용량군 태자의 관찰이 필요치 않을 수도 있다. 그러나 미래의 검사

가능성에 대비해 고정표본을 보관하는 것이 바람직하다. 고정하지 않은 표본을 미세절개방법으로 관찰한 경우, 고정된 태자표본과 비교하는 것은 곤란하다.

[주29]
통계분석에서 가장 중요한 부분은 서로 다른 변수간의 상관성 검토와 자료의 분포를 명확히 하는데 있다(기술통계). 이 검토에 의해 군 간의 비교방법이 결정된다. 생식·발생독성시험에서 얻은 각종 지표는 보통 정규분포를 따르지 않고, 계량치로 보이는 것부터 극단적 분류까지 다양하다. 추측통계학 (통계학적인 유의성을 결정하는 방법)을 사용할 때는 태자나 신생자가 아닌 번식쌍(교미쌍)이나 한배새끼가 비교의 기본 단위로서 사용되어야 한다. 사용된 검정에 대해서는 그 타당성을 설명 하여야 한다.
추측통계 : “유의성” 검정(추측통계학)은 결과해석에 있어서 보조수단으로 사용될 뿐이다. 결과의 해석은 생물학적 타당성에 근거하여야 한다. 단순히 “통계적 유의성”이 없기 때문에 대조군과의 차이를 생물학적으로 의의가 없다고 하는 것은 좋지 않다. 또한 “통계적 유의차”가 있기 때문에 생물학적으로 의의가 있다고 생각하는 것도 현명하지 않다. 특히 낮은 빈도로 일어나며 한 쪽으로만 치우쳐 분포하는 사건들(배자사망, 기형)에서는 시험의 통계적 검출력이 낮은 것을 유의하여야 한다. 사용하는 지표의 신뢰구간은 영향의 크기 등이 범위에 있는가를 나타내는 것이다. 통계방법을 사용하는 경우 비교하는 표본단위를 고려하여야 한다. 즉, 개개의 수태산물로서가 아니라 모체(한배새끼)를, 암·수 모두에 투여하였을 때에는 교미쌍을, 2 세대연구에서는 친세대의 교미쌍을 표본단위로 하는 것이 고려된다.

[주29-1]
자료를 제시할 때에는 시험에 이용된 모든 동물의 시험자료를 설명할 수 있도록 명확하고 간결한 방법으로 각각의 수치를 표시하여 보고서를 작성한다. 시험 시작부터 끝까지 모든 동물개체의 이력을 추적할 수 있도록 총괄하여, 각 개체값 등이 군별 총괄치에 기여하고 있는 바를 쉽게 추정할 수 있게 하여야 한다. 군별 총괄치는 오류를 피하기 위하여 생물학적으로 모순이 없는 형식으로 또는 변수의 분포를 반영하는 형식으로 표시한다. 체중, 사료섭취량, 한배새끼 수 등 개체별 결과표는 간결하고, 가능한 계산된 수치보다는 절대적인 수치로 구성이 되어야 한다. 불필요한 중복은 피하여야 한다. 일반증상, 육안적 해부소견, 이상 등과 같은 출현빈도가 낮은 관찰항목들을 표로 만들려면 양성소견을 나타내는 (소수의) 개체를 한데 모아 기재하는 것이 바람직하다. 특히 형태적 변화(태자기형) 같은 자료를 표시하는 경우 일차 표를 만드는데 이상태자를 갖는 모동물과, 그 한배새끼 중에서 이상이 있는 태자를 명기하고, 이상태자에서 관찰된 모든 변화를 제시하여야 한다. 필요에 따라 위의 표에 근거하여 변화의 유형별로 표를

작성한다.

[주29-2]
생식·발생독성에 사용되는 용어는 다음 각 호와 같다.
1. 생식·발생독성은 성숙동물의 생식능력에 미치는 영향 이외에 다음을 포함한다.
가. 발생독성 : 동물이 성숙될 때까지 유발된 장애. 즉 배자 또는 태자기에 유발 또는 발현된 장애 및 출생 후에 유발되거나 발현된 장애가 포함된다.
나. 배자독성, 태자독성, 배·태자독성 : 출생 전 노출의 결과로서 수태산물에 나타나는 장애로서 형태이상, 기능이상 및 그러한 영향이 출생 후에 발현되는 것이 포함된다. "배자독성" 또는 "태자독성"과 같은 용어는 장애가 검출되는 시기에 상관없이 유발된 시점/시기에 관계가 있다.
2. 일, 이, 삼세대 연구 : 시험물질에 직접 노출된 동물의 세대수에 의하여 정의된다. 예로서 일세대시험에서는 F0 세대의 직접 노출과 F1세대의 간접 노출(모체를 통한)이 있으며, 시험은 보통 F1세대의 이유기에 끝난다. 농약이나 공업용 화학물질에 대하여 이용되는 이세대시험에서는 F0세대의 직접노출, F1세대의 간접 및 직접 노출, F2세대의 간접적인 노출이 이루어진다. 삼세대시험도 같은 방법에 의해 정의된다.
3. 신체부하 : 물질의 투여에 의해 생기는 개체의 체내에서 약물의 노출량 즉, 원약물이나 대사물의 분포와 축적을 고려하는 것이 포함된다.

[주30]
여유동물군 : 독성시험계획에 포함되는 군으로 본시험동물과 동일한 조건으로 사육, 처치되나 주로 독성동태시험에 사용된다.

[주31]
배·태자 콤파트먼트로의 물질의 이행을 고려하는 것도 중요하나 실제로 태자의 노출은 별개의 시험에서 주로 평가되는 지표이며, 태반통과성으로서 표시하므로 유의하여야 한다.

[주32]
시험물질의 특성 및 시험의 실시목적 등을 고려하여 필요하다고 인정되는 경우에 대체하거나 추가적으로 실시할 수 있는 OECD 유전독성시험은 다음과 같다.
1. <삭제>
2. 포유동물 세포를 이용한 체외 유전자 돌연변이시험

3. <삭제>
4. 설치류를 이용한 우성치사시험
5. <삭제>
6. <삭제>
7. <삭제>
8. <삭제>
9. 포유동물 정원세포의 염색체 이상 시험
10. <삭제>
11. 마우스를 이용한 유전성전좌시험
12. 포유동물 간세포를 이용한 체내 부정기 DNA 합성시험,
13. 형질전환 설치류의 체세포와 생식세포를 이용한 유전자변이시험

[주33]

1. 비독성 시험물질은 원칙적으로 5mg/plate 또는 5㎕/plate
2. 세포독성 시험물질은 복귀돌연변이체의 수 감소, 기본 성장균층의 무형성 또는 감소를 나타내는 세포독성 농도
3. 난용성 시험물질은 시험 조건하에서 육안으로 시험물질 침전이 관찰되고 계수를 방해하지 않는 농도

[주34]

S9은 랫드에 적절한 약물대사 효소계의 유도체를 투여한 후 간으로부터 조제하며, 이 S9에 보효소 등을 넣은 S9 mix를 이용한다.

[주35]

대사활성계를 이용하는 경우, 양성대조 표준물질들은 사용되는 세균 균주의 종류에 기초해서 선택한다.

[주36]

1. 비독성 시험물질의 최고농도는 1mM 또는 0.5mg/ml 중 더 낮은 농도
2. 세포독성 시험물질은 약 50%의 세포성장 감소를 초과하지 않는 농도
3. 난용성 시험물질은 시험 조건하에서 육안 등으로 시험물질 혼탁 또는 침전이 관찰되고 계수를 방해하지 않는 농도

[주37]

직접법 및 대사활성화법의 경우 시험물질 처리 시간을 3~6시간으로 하고 다시 정상배지에서 배양하여 시험물질 처리 후 1.5 정상세포주기 경과시기에 제작한다.

[주38]
구조이상에 대하여는 염색분체 및 염색체에 나타나는 구조이상의 종류를 명기한다.

[주39]
1. 비독성 시험물질의 최고농도는 1mM 또는 0.5mg/ml 중 더 낮은 농도
2. 세포독성 시험물질의 최고농도는 세포성장 지표(RTG)가 20-10%로 측정되는 즉, 80-90%의 세포독성을 나타내는 농도
3. 난용성 시험물질은 시험 조건하에서 육안 등으로 시험물질 혼탁 또는 침전이 관찰되고 계수를 방해하지 않는 농도

[주39-1]
1. 비독성 시험물질의 최고농도는 1mM 또는 0.5mg/ml 중 더 낮은 농도
2. 세포독성 시험물질은 약 50%의 세포성장 감소를 초과하지 하지 않는 농도
3. 난용성 시험물질은 시험 조건하에서 육안 등으로 시험물질 혼탁 또는 침전이 관찰되고 계수를 방해하지 않는 농도

[주39-2]
직접법 및 대사활성화법의 경우 시험물질 처리 시간을 3~6시간으로 하고 다시 정상배지에서 배양하여 시험물질 처리 후 1.5~2.0 정상세포주기 경과시기에 검체를 제작한다.

[주40]
1. 최고용량은 최대내성용량(MTD)으로 한다.
2. 골수 혹은 말초혈액에서 전체 적혈구 가운데 미성숙 적혈구의 비율 감소를 나타내는 용량
3. 호르몬과 유사분열인자 같이 낮은 비독성 용량에 특이적인 생물학적 활성을 지닌 물질은 처리용량 설정기준에서 제외하고, 사례별 근거로 평가
4. 비독성 시험물질은 투여기간이
   14일 이상인 경우 1,000mg/kg/day, 14일 미만인 경우 2,000mg/kg/day
5. 반복투여독성시험에 통합하여 시험하는 경우 시험용량 선정은 달라질 수 있다.
   가. 표준조합 1

포유류 세포를 이용한 체외시험 결과가 음성인 경우에 한하여 반복투여독성시험의 용량이 타당하게 선정된 경우에는 이를 시험용량으로 선정할 수 있다

나. 후속시험 또는 표준조합 2

유전독성을 평가하기 위한 최고용량은 투여가능최대용량(MFD), 최대가능노출용량 등을 고려하여 적절하게 선정한다.

[주41]

경구투여는 보통 강제투여로 하고 다른 노출경로는 과학적으로 인정되는 경우 수용할 수 있다.

[주42]

대조군의 동물들은 처리군의 동물들과 동등한 방식으로 다루어져야 한다. 양성대조군은 노출량에서 기본값 이상으로 증가할 것으로 예상되는 생체내(in vivo) 소핵이 형성되어야 한다.

[주43]

시험물질 투여 빈도에 따라 다음과 같이 표본 채취 시간을 설정한다.

1. 단회 투여시, 골수의 경우 투여 후 24-48시간 사이에 적절한 간격으로 최소 2회 표본을 채취하고, 말초혈액의 경우 투여 후 36-72시간 사이에 적절한 간격으로 최소 2회 표본을 채취한다.
2. 2회 투여시, 골수의 경우 최종 투여 후 18-24시간 사이에 반드시 1회 표본을 채취하고, 말초혈액의 경우 최종 투여 후 36-48시간 사이에 반드시 1회 표본을 채취한다.
3. 3회 이상 투여시, 골수의 경우 최종 투여 후 24시간 안에 1회 표본을 채취하고, 말초혈액의 경우 최종 투여 후 40시간 안에 1회 표본을 채취한다.

[주43-1]

1. 최고용량은 최대내성용량(MTD)으로 하거나 골수에 독성을 나타내는 용량으로 한다.
2. 비독성 시험물질은 투여기간이
   14일 이상인 경우 1,000mg/kg/day,
   14일 미만인 경우 2,000mg/kg/day
3. 반복투여독성시험에 통합하여 시험하는 경우 시험용량 선정은 달라질 수 있다.
   가. 표준조합 1

포유류 세포를 이용한 체외시험 결과가 음성인 경우에 한하여 반복투여독성시험의 용량이 타당하게 선정된 경우에는 이를 시험용량으로 선정할 수 있다.

나. 후속시험 또는 표준조합 2

유전독성을 평가하기 위한 최고용량은 투여가능최대용량(MFD), 최대가능노출용량 등을 고려하여 적절하게 선정한다.

[주43-2]

시험물질 투여 빈도에 따라 다음과 같이 표본 채취 시간을 설정한다.

1. 단회 투여시, 투여 후 1.5 정상세포주기 경과 시기에 1차 표본을 만들고, 1차 표본 채취 후 24시간에 2차 표본을 만든다.
2. 2회 이상 투여시, 최종 투여 후 약 1.5 정상세포주기 안에 1회 표본을 만든다.

[주43-3]

구조이상에 대하여는 염색분체 및 염색체에 나타나는 구조이상의 종류를 명기한다.

[주43-4]

1. 최고용량은 최대내성용량(MTD)으로 한다.
2. 비독성 시험물질은 투여기간이
   14일 이상인 경우 1,000mg/kg/day, 14일 미만인 경우 2,000mg/kg/day
3. 반복투여 독성시험에 통합하여 시험하는 경우 시험용량 선정은 달라질 수 있다.
   가. 표준조합 1
   포유류 세포를 이용한 체외시험 결과가 음성인 경우에 한하여 반복투여독성시험의 용량이 타당하게 선정된 경우에는 이를 시험용량으로 선정할 수 있다.
   나. 후속시험 또는 표준조합 2
   유전독성을 평가하기 위한 최고용량은 투여가능최대용량(MFD), 최대가능노출용량 등을 고려하여 적절하게 선정한다.

[주44]

해당 시험물질의 특성과 임상적용법 등에서 타당한 사유가 인정되면 본 시험의 생략이 가능하다. 고분자나 단백질이 결합한다고 생각되는 시험물질에 대하여는 시험물질의 중합성 및 단백결합 정도를 고려하여야 한다. 또한 유사시험물질에서 특별한 항원성 및 여기에 기인한다고 의심되는 부작용이 있는 경우 교차 항원성의 가능성을 고려하여야 한다.

[주45]
원칙적으로 본 시험 실시방법에 따라서 시험을 실시하여야 하나 세부사항에 있어서 시험의 본질에 영향을 주지 않는 한도 내에서 조정이 가능하며, 동일한 목적의 다른 시험법이 실시 가능한 경우에는 다른 시험법의 적용도 가능하다.

[주46]
감작하는 시험물질의 양은 원칙적으로 최대 임상용량 이상을 저용량으로 하고 고용량은 저용량의 수배 량을 투여하며, 필요시 적당한 다른 용량의 추가도 무방하다.

[주47]
가. 시험물질의 분자량에 따라 일반 의약품과 고분자 물질로 분류하여 시험을 실시한다. 일반 의약품의 경우 약물 단독 및 혈청알부민과 같은 거대분자와 결합된 형태로 시험을 실시하며, 고분자 물질은 그 자체로 시험을 실시한다.
나. 대조물질로는 원칙적으로 생리식염수를 사용하며, 양성대조물질은 시험물질이 일반 의약품인 경우 aminoantipyrine 혹은 penicillin 등과 같은 저분자 물질을 사용하거나 이종단백을 사용하고, 고분자 물질의 경우는 이종단백을 사용한다.
다. 면역보조제로는 주로 Freund's Complete Adjuvant(FCA)를 사용하나, 경우에 따라서 alum 등 다른 면역 보조제를 사용할 수도 있다.

[주48]
용매는 원칙적으로 생리식염수를 사용하며 시험물질이 비수용성인 경우 여러가지 용해보조제를 사용하여 가능한 한 고농도의 수용액의 형태로 투여한다.

[주49]
아나필락시스 쇼크 반응시험 판정기준

---

1. 불안(Restlessness)
2. 기모(Piloerection)
3. 진전(Tremor)
4. 코를 문지르거나 핥음(Rubbing or licking nose)
5. 재채기(Sneezing)
6. 기침(Coughing)
7. 과호흡(Hyperpnea)
8. 배뇨(Urination)
9. 배변(Evacuation)
10. 유루(Lacrimation)
11. 호흡곤란(Dyspnea)
12. 찍찍거리는 소리(Rhonchus)
13. 청색증(Cyanosis)
14. 보행불안(Staggering gait)
15. 도약(Jumping)
16. 헐떡거리고 몸부림침(Gasping and writhing)
17. 경련(Convulsion)
18. 횡와(Side position)
19. Cheyne-Stokes 호흡(Cheyne-Stokes respiration)
20. 사망(Death)

[-] Asymptomatic : 무증상
[±] Mild : 1-4의 증상
[+] Moderate : 1-10의 증상
[++] Severe : 1-19의 증상
[+++] Death : 사망

[주50]
본 시험법은 시험물질의 피부 감작성 여부를 시험하는 방법 중 가장 널리 사용되고 있는 maximization 시험법으로써 이 외에도 아래 열거된 시험법에 의한 실시가 가능하며 이 경우 각각의 판정기준에 따라 평가한다.

가. Adjuvant and Patch 시험법
나. Buehler 시험법
다. Draize 시험법
라. Freund's Complete Adjuvant 시험법
마. Open Epicutaneous 시험법
바. Optimization 시험법
사. Split Adjuvant 시험법

[주51]
시험물질이 수용성일 경우 수용액으로 만든 후 FCA와 유화시키며 시험물질이 불용성이거나 지용성일 경우 먼저 FCA에 현탁시킨 후 적정절한 용매와 유화시킨다. 양성대조군에는 기지의 감작성 물질을 투여한다. 1차 감작시 시험물질의 농도는 부분적 괴사나 전신독성을 나타내지 않는 농도이어야 한다. 일반적으로 피내주사에는 0.1ml의 용량이 사용된다.

[주52]
피부자극시험을 통해 2차 감작 및 야기시의 시험물질 농도를 결정하되 2차 감작시에는 가벼운 염증을 유발하는 농도, 야기시에는 무자극 최대농도를 사용한다. 시험물질이 무자극성일 경우, 시험물질의 침투를 용이하게 하기 위해 2차 감작 24시간 전 바세린을 이용하여 만든 10% 라우릴 황산나트륨을 도포한다.
일반적으로 2차 감작시 0.2ml 또는 0.2g의 용량이 사용되고 야기시 0.1ml 또는 0.1g의 용량이 사용된다.

[주53]
피부반응 평가기준

점 수	증 상
0	무반응
1	홍반이 적용부위에 흩어져 나타남
2	홍반이 적용부위 전체에 나타남
3	전체적으로 강한 홍반 및 부종이 나타남

[주54]
피부감작성 평가기준

감작율(%)	등 급	분 류
0-8	Ⅰ	매우약함
9-28	Ⅱ	약 함
29-64	Ⅲ	보 통
65-80	Ⅳ	강 함
81-100	Ⅳ	매우강함

[주55]
이 경우 일반 독성시험 자료에 원칙적으로 혈액검사자료 및 면역장기의 무게를 포함한 병리조직학적 자료가 포함되어야 한다.

[주56]
각 시험항목은 원칙적으로 생체내(in vivo)시험으로 수행하여야 하고, T세포 의존성 항체 반응과 같은 면역기능시험을 우선적으로 수행하는 것이 권장된다. 동일한 목적의 다른 시험법도 실시 가능하고 해당 의약품의 특성과 임상적용법 등에서 타당한 사유가 인정되면 본 시험의 생략이 가능하다.

[주57]
발암성시험에서의 최고용량은 이 기준에서 사용하고 있는 최대내성용량 외에도 ICH 기준에서 제시하고 있는 다음과 같은 방법을 근거로 설정할 수 있다 ; 1) 약물동태학적 지표 : 설치류에서 시험물질 또는 대사체의 AUC가 사람혈장 중 AUC의 25배가 되는 용량, 2) 약동력학적 작용 : 선택한 용량 이상에서 나타날 수 있는 약동력학적 반응과 동일한 반응이 나타나고, 시험의 신뢰성을 방해하는 생리적 또는 항상성의 장애를 일으키지 않는 용량, 3) 흡수가 포화되는 양 : 전신이용률시험에서 측정된 흡수의 포화량, 4) 투여가능 최대량, 5) 한계용량, 6) 기타 지표 : ICH 기준에서 특별히 정의하지 않은 기타 지표.

[주58]
1종의 중단기 생체내 설치류 시험, 장기 발암성 시험 혹은 유전독성시험의 소견이나 그 밖의 시험 성적을 통해 그 의약품이 명확히 사람에게 발암성을 갖는 것이 나타났을 경우에는 제2의 발암성 시험은 반드시 요구되지는 않는다.

[주59]

1. 일반적으로 이 시험은 사람에게 외삽되고 사람에 대한 위해도 평가에 응용할 수 있다고 생각되는 발암기전을 근거로 해야 한다. 이것은 장기발암성시험을 보완하면서 발암성시험에서 얻을 수 없는 새로운 정보를 가져오는 것이어야 한다.

또 동물 수, 동물 애호나 발암성시험에서의 전체적인 경제성에 대해서도 고려되어야 한다. 이 기준을 만족하는 대표적인 시험방법은 다음과 같다.

가. 설치류를 사용한 개시-촉진 모델 : 간 발암성 물질을 검색하기 위한 랫드의 개시-촉진 모델은 initiator를 투여 후 시험물질을 수 주간 투여한다. 또한 다장기 발암모델은 최대 5종류의 initiator를 투여하고 다음으로 시험물질을 수 개월간 투여한다.

나. p53+/- 결손 모델, Tg·AC 모델, TgHras2 모델, XPA결손 모델 등 형질전환 마우스 시험

다. 신생아 설치류 발암 모델

2. 중간기 생체내 설치류 시험계의 선택 상 고려해야 할 점

시험계는 발암성에 관한 종합평가에 유용한 정보를 얻을 수 있도록 그 시험에서 이용되는 시험물질에 대한 약력학이나 사람과의 노출 차이 등의 정보 혹은 그 밖의 관련 정보 등 과학적 근거의 중요성을 고려하여 선택하여야 한다. 시험법의 선택 이유는 기록으로 남겨야 하며, 선택된 시험법의 장단점에 대한 과학적인 고찰도 포함해야 한다.

[주60]

(국소내성시험 예시)

1. 시험동물 : 토끼
2. 대조군 : 양성대조군, 음성대조군
3. 투여방법
   가. 우측 귀정맥 : 시험물질 또는 양성대조군
   나. 좌측 귀정맥 : 음성대조군
4. 투여기간 : 8일간 1일 2회
5. 측정항목
   가. 육안소견
   나. 조직병리소견

[주61]

흡입독성시험에서의 최고용량은 이 기준에서 사용하고 있는 노출 농도 이외에도

최대투여가능용량, 최대내성용량 또는 ICH 기준에서 제시하고 있는 다음과 같은 방법을 근거로 설정할 수 있다.

1. 전신작용 흡입제의 경우
   가. AUC가 임상 전신 노출의 50배와 같거나 그 이상이 되는 용량
   나. 폐에 침착될 것으로 계산된 용량의 10배 이상이 되는 용량
2. 국소작용 흡입제의 경우
   가. 임상적으로 폐에 침착될 것으로 계산된 용량의 50배 이상의 폐침착을 나타낼 것으로 예상 되는 용량
   나. 사람에서 임상용량으로 복용하였을 때 산출된 AUC의 10배 이상의 용량

본 안내서는 식품의약품안전평가원(www.nifds.go.kr) 또는 식품안전나라(www. foodsafetykorea.go.kr) 홈페이지에서 전문을 내려받으실 수 있습니다.

건강기능식품 기능성 원료 인정을 위한 제출자료 작성 가이드(민원인 안내서)

▸ 발 행 인 : 강석연

▸ 편집위원장 : 오금순

▸ 편 집 위 원 : 이순호, 김용무, 서은채, 정유경, 이다선, 성예지, 전혜련, 류다연, 김기옥, 최아영

▸ 발 행 처 : 식품의약품안전평가원

▸ 발 행 일 : 2024년 11월

▸ 문 의 처 : 식품위해평가부 영양기능연구과

043-719-4402, 4404, 4409, 4413, 4416, 4419, 4422, 4428, 4431