

대한민국약전 일부개정고시

1. 개정이유

「대한민국약전」의 일반시험법 중 코로나19에 따른 사안의 시급성 등을 고려하여 ‘20년도 시도 보건환경연구원장 회의에 KQC에 수재된 손소독제 ‘에탄올 겔’의 정량법(대한약전 알코올 수축정법) 개선 요청으로 상용컬럼을 이용한 시험법을 신설하여 현장의 의견 등을 반영하고, 일반 정보 중 의약품잔류용매기준가이드라인에 ICH Q3C(R8) 가이드라인을 적용하는 등 기준·규격을 국제조화 하고자 함

2. 주요내용

- 가. 기존 시험법은 packed column을 이용한 GC법으로 컬럼 구입이 어렵고 시험의 정확도가 상대적으로 낮아 상용컬럼(capillary column)을 이용한 시험법을 추가하여 경제성을 높이고 및 시험을 용이하게 할 수 있도록 「알코올수축정법」의 제 2 법 기체크로마토그래프법 중 나항 신설(안 별표 5)
- 나. 의약품잔류용매기준가이드라인 ICH Q3C(R8)에 따른 2-methyltetrahydrofuran, Cyclopentyl methyl ether, T-butylalcohol의 기준 추가 등(안 별표 6)

3. 기타 참고사항

- 가. 관계법령: 약사법
- 나. 예산조치: 별도조치 필요 없음
- 다. 합 의: 해당사항 없음
- 라. 기 타: (1) 행정예고(‘20.12.30 ~ ‘21.2.27) 결과 특이사항 없음
(2) 규제심사: 신설·강화 규제 없음

식품의약품안전처 고시 제2021 - 18호

「약사법」 제51조제1항에 따른 「대한민국약전」(식품의약품안전처고시 제2020-88호, 2020. 9. 17.)을 다음과 같이 개정 고시합니다.

2021년 3월 10일
식품의약품안전처장

대한민국약전 일부개정고시

대한민국약전 [별표 5] 일반시험법 일부를 다음과 같이 개정한다.

37. 알코올수측정법 중 제 2 법 기체크로마토그래프법의 현행을 가항으로 하고, 나항을 아래와 같이 신설한다.

나. 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 조작하여 에탄올의 함량 (vol %)을 측정하고 이 값으로부터 알코올수를 구하는 방법이다.

1) 검액 및 표준액의 조제

가) **검액** 이 약 적당량을 취하여 물을 넣어 에탄올이 2 vol % 함유되도록 희석하여 검액 원액으로 한다. 이 검액 원액과 내부표준액을 각각 5 mL씩 정확하게 취하여 섞은 후 물을 넣어 정확하게 25 mL로 한다.

나) **표준액** 검액과 같은 온도에서 알코올수측정용무수에탄올용액(2 → 100)과 내부표준액을 각각 5 mL씩 정확하게 취하여 섞은 후 물을 넣어 정확하게 25 mL로 한다.

내부표준액 : 아세토니트릴용액(2 → 100)

2) **조작법** 검액 및 표준액 각각 0.2 ~ 0.5 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 내부표준물질의 피크면적에 대한 에탄올의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다.

$$\begin{aligned} & \text{에탄올 (C}_2\text{H}_5\text{OH)의 함량 (vol \%)} \\ & = V \times \frac{1}{50} \times \text{희석배수} \times \frac{Q_T}{Q_S} \end{aligned}$$

V : 알코올수측정용무수에탄올 중 에탄올 (C₂H₅OH)의 함량 (vol %)

희석배수 : 검체 취한 양에 대한 검액 원액의 부피비

$$\text{알코올수} = \frac{\text{에탄올 함량(vol \%)} }{9.406}$$

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼 럼 : 안지름 0.53 mm, 길이 약 30 m인 모세관칼럼에 기체크로마토그래프용 6 % 시아노프로필페닐-94 % 디메틸폴리실록산을 3.0 μ m 두께로 입힌다.

칼럼온도 : 50 $^{\circ}$ C로 5 분간 유지한 다음 매 분 10 $^{\circ}$ C씩 200 $^{\circ}$ C까지 승온하고 200 $^{\circ}$ C로 4 분간 유지한다.

검체도입부온도 : 210 $^{\circ}$ C

검출기온도 : 280 $^{\circ}$ C

운반기체 : 헬륨

유 량 : $\frac{34 \text{ cm}}{\text{초}}$

분할 비 : 약 5 : 1

시스템적합성

시스템의 성능 : 표준액을 가지고 위의 조건으로 조작할 때 에탄올과 내부표준액의 분리도는 4.0 이상이고, 에탄올 피크 대칭계수는 2.0 이하이다.

시스템의 재현성 : 표준액을 가지고 위의 조건으로 시험을 6 회 반복할 때 내부표준물질의 피크 면적에 대한 에탄올의 피크면적비의 상대표준편차는 4.0 % 이하이다.

대한민국약전 [별표 6] 일반정보 일부를 다음과 같이 개정한다.

“결보기밀도 및 탭밀도측정법”을 “1. 결보기밀도 및 탭밀도측정법”으로, “결정다형”을 “2. 결정다형”으로, “경구용약품의 용출규격 설정 가이드라인”을 “3. 경구용약품의 용출규격 설정 가이드라인”으로, 3. 경구용약품의 용출규격 설정 가이드라인 중 “부록 I”을 “부록 1”으로, “부록 II”을 “부록 2”로, “부록 III”을 “부록 3”으로, “근적외스펙트럼(NIR: Near Infrared Spectroscopy) 측정법을 이용한 의약품 품질 관리 지침”을 “4. 근적외스펙트럼(NIR: Near Infrared Spectroscopy) 측정법을 이용한 의약품 품질 관리 지침”으로, “당단백질의 당사슬분석법”을 “5. 당단백질의 당사슬분석법”으로, “등전점 전기영동법”을 “6. 등전점 전기영동법”으로, “모세관 전기영동법”을 “7. 모세관 전기영동법”으로, “보존력 시험법”을 “8. 보존력 시험법”으로, “분체의 입자밀도측정법”을 “9. 분체의 입자밀도측정법”으로, “비표면적측정법”을 “10. 비표면적측정법”으로, “생물학적 시험 결과의 통계분석기법”을 “11. 생물학적 시험 결과의 통계분석기법”으로, “생물학적 시험 설계 및 자료 전처리법”을 “12. 생물학적 시험 설계 및 자료 전처리법”으로, “세포주로부터 생산된 생물약품의 바이러스 안전성 평가”를 “13. 세포주로부터 생산된 생물약품의 바이러스 안전성 평가”로, “소독법 및 멸균법”을 “14. 소독법 및 멸균법”으로, “완제의약품 중 금속(원소)불순물 평가 및 관리”를 “15. 완제의약품 중 금속(원소)불순물 평가 및 관리”로, “의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인”을 “16. 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인”으로, “의약품 잔류용매 기준 가이드라인”을 “17. 의약품 잔류용매 기준 가이드라인”으로 하고, 17. 의약품 잔류용매 기

준 가이드라인 중 1. 개요의 “(의약품의 주성분(유효성분), drug substances)” 를 “[의약품의 주성분(유효성분), drug substances]” 로, “캡슐제” 를 “캡슐제” 로, “우수 의약품 제조 및 품질관리 기준” 을 “의약품 제조 및 품질관리기준” 으로, 2. 잔류용매에 관한 가이드라인의 적용 범위의 “이 가이드라인의 권장값 이하이면” 을 “이 가이드라인의 권장값 이하면” 으로, 3.3 분류 2 용매의 한계 설정방법의 “2가지” 를 “두 가지” 로, “2 종류” 를 “두 종류” 로, “최소값” 을 “최소값” 으로, “최대값” 을 “최대값” 으로, “아세트니트릴 함량” 을 “아세트니트릴 함유량” 으로, “5g이고” 를 “5.0 g이고,” 로, 4.2 잔류량을 규제해야 할 용매의 표 2. 의약품 중 분류 2 용매를 별지 1과 같이 하고, 4.3 저독성 용매의 “우수 의약품 제조 및 품질관리기준” 을 “의약품 제조 및 품질관리기준” 으로 하고, 표 3. 분류 3의 용매(우수의약품 제조 및 품질관리기준 또는 그 밖의 품질기준에 따라 규제되어야 하는 용매)를 별지 1과 같이 하고, “분류2의 용매의 경우에는 중간체 규격 관리 또는 최종 원료 중 일정 배치 생산규모별 관리에 대한 자료 포함” 을 삭제하고, 4.4 충분한 독성학적 자료가 없는 용매의 표 4. 충분한 독성학적 자료가 없는 용매를 별지 1과 같이 하고, 부록 1. 가이드라인에 포함된 용매의 목록을 별지 1과 같이 하고, 부록 3. 노출한계 설정 방법의 “랫트” 를 “래트” 로, “기니픽” 을 “기니피그” 로, “이상기체방정식, $PV = nRT$ 이” 를 “이상기체방정식($PV = nRT$)이” 로 하고, “입도측정법” 을 “18. 입도측정법” 으로, “제조합 단클론항체의약품 품질분석 시험법” 을 “19. 제조합 단클론항체의약품 품질분석 시험법” 으로, “정제의 마손도시험법” 을 “20. 정제의 마손도시험법” 으로, “최종 멸균법 및 멸균 지표체” 를 “21. 최종 멸균법 및 멸균 지표체” 로, “항생물질의 계와 류 분류” 를 “22. 항생물질의 계와 류 분류” 로 한다.

부 칙

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(적용례) 이 고시는 이 고시 시행 후 최초로 의약품 제조업자가 제조하거나 수입자가 수입한 의약품부터 적용한다.

[별지 1]

의약품 잔류용매 기준 가이드라인

표 2. 의약품 중 분류 2 용매

용 매	1일노출허용량 (PDE) (mg/일)	제한농도 (ppm)
아세토니트릴	4.1	410
클로로벤젠	3.6	360
클로로포름	0.6	60
쿠멘	0.7	70
시클로펜틸메틸에테르	15	1,500
시클로헥산	38.8	3,880
1,2-디클로로에텐	18.7	1,870
디클로로메탄	6.0	600
1,2-디메톡시에탄	1.0	100
N,N-디메틸아세트아미드	10.9	1,090
N,N-디메틸포름아미드	8.8	880
1,4-디옥산	3.8	380
t-부탄올	35	3,500
2-에톡시에탄올	1.6	160
에틸렌글리콜	6.2	620
포름아미드	2.2	220
헥산	2.9	290
메탄올	30.0	3,000
2-메톡시에탄올	0.5	50
메틸부틸케톤	0.5	50
메틸시클로헥산	11.8	1,180
메틸이소부틸케톤	45	4500
N-메틸피롤리돈	5.3	530
니트로메탄	0.5	50
피리딘	2.0	200
설펀란	1.6	160
테트라히드로푸란	7.2	720
테트라린	1.0	100
톨루엔	8.9	890
1,1,2-트리클로로에텐	0.8	80
자일렌 ^{주1)}	21.7	2,170

주1) 일반적으로 17 % 에틸벤젠을 함유하는 60 % *m*-자일렌, 14 % *p*-자일렌, 9 % *o*-자일렌

표 3. 분류 3의 용매 (의약품 제조 및 품질관리기준 또는 그 밖의 품질기준에 따라 규제되어야 하는 용매)

아세트산	아세트산이소부틸
아세톤	아세트산이소프로필
아니솔	아세트산메틸
1-부탄올	3-메틸-1-부탄올
2-부탄올	메틸에틸케톤
아세트산부틸	2-메틸테트라히드로푸란
t-부틸메틸에테르	2-메틸-1-프로판올
디메틸설폭시드	펜탄
에탄올	1-펜탄올
아세트산에틸	1-프로판올
디에틸에테르(에테르)	2-프로판올
포름산에틸	아세트산프로필
포름산	트리에틸아민
헵탄	

표 4. 충분한 독성학적 자료가 없는 용매

1,1-디에톡시프로판	메틸이소프로필케톤
1,1-디메톡시메탄	석유에테르
2,2-디메톡시프로판	트리클로로아세트산
이소옥탄	트리플루오로아세트산
이소프로필에테르	

부록 1. 가이드라인에 포함된 용매의 목록

용매명	별 명	분류
아세트산	Ethanoic acid	분류 3
아세톤	2-Propanone ; Propan-2-one	분류 3
아세토니트릴		분류 2
아니솔	Methoxybenzene	분류 3
벤젠	Benzol	분류 1
1-부탄올	n-Butyl alcohol ; Butan-1-ol	분류 3
2-부탄올	sec-Butyl alcohol ; Butan-2-ol	분류 3
t-부탄올	Tertiary-butyl alcohol ; t-butyl alcohol ; tert-butanol ; TBA	분류 2

용매명	별 명	분류
아세트산부틸	Acetic acid butyl ester	분류 3
t-부틸메틸에테르	2-Methoxy-2-methyl-propane	분류 3
사염화탄소	Tetrachloromethane	분류 1
클로로벤젠		분류 2
클로로포름	Trichloromethane	분류 2
쿠멘	Isopropylbenzene ; (1-Methyl)ethylbenzene	분류 2
시클로펜틸메틸에테르	CPME	분류 2
시클로헥산	Hexamethylene	분류 2
1,2-디클로로에탄	sym-Dichloroethane ; Ethylene dichloride; Ethylene chloride	분류 1
1,1-디클로로에텐	1, 1-Dichloroethylene ; Vinylidene chloride	분류 1
1,2-디클로로에텐	1, 2-Dichloroethylene ; Acetylenedichloride	분류 2
디클로로메탄	Methylene chloride	분류 2
1,2 -디메톡시에탄	Ethyleneglycol dimethyl ether ; Monoglyme ; Dimethyl Cellosolve	분류 2
N, N- 디메틸아세트아미드	DMA	분류 2
N, N-디메틸포름아미드	DMF	분류 2
디메틸설폭사이드	Methylsulfinylmethane ; Methyl sulfoxide ; DMSO	분류 3
1,4-디옥산	p-Dioxane ; [1.4] Dioxane	분류 2
에탄올	Ethyl alcohol	분류 3
2-에톡시에탄올	Cellosolve	분류 2
아세트산에틸	Acetic acid ethyl ester	분류 3
에틸렌글리콜	1,2-Dihydroxyethane ; 1.2-Ethandiol	분류 2
디에틸에테르	Diethyl ether ; Ethoxyethane; 1.1'-Oxybisethane	분류 3
포름산에틸	Formic acid ethyl ester	분류 3
포름아미드	Methanamide	분류 2
포름산		분류 3
헵탄	n-Heptane	분류 3
헥산	n-Hexane	분류 2
아세트산이소부틸	Acetic acid isobutyl ester	분류 3
아세트산이소프로필	Acetic acid isopropyl ester	분류 3
메탄올	Methyl alcohol	분류 2
2-메톡시에탄올	Methyl Cellosolve	분류 2
아세트산메틸	Acetic acid methyl ester	분류 3
3-메틸-1-부탄올	Isoamyl alcohol ; Isopentyl alcohol ; 3-Methylbutan-1-ol	분류 3

용매명	별 명	분류
메틸부틸케톤	2-Hexanone ; Hexan-2-one	분류 2
메틸시클로헥산	Cyclohexylmethane	분류 2
메틸에틸케톤	2-Butanone ; MEK ; Butan-2-one	분류 3
메틸이소부틸케톤	4-Methylpentan-2-one ; 4-Methyl-2-pentanone ; MIBK	분류 2
2-메틸테트라히드로푸란	2-Methyloxolane ; Tetrahydrofuran ; Tetrahydro-2-methylfuran ; 2-MTHF	분류 3
2-메틸-1-프로판올	Isobutyl alcohol ; 2-Methylpropan-1-ol	분류 3
N-메틸피롤리돈	1-Methylpyrrolidin-2-one ; 1-Methyl-2-pyrrolidinone	분류 2
니트로메탄		분류 2
펜탄	n-Pentane	분류 3
1-펜탄올	Amyl alcohol ; Pentan-1-ol ; Pentyl alcohol	분류 3
1-프로판올	Propan-1-ol ; Propyl alcohol	분류 3
2-프로판올	Propan-2-ol ; Isopropyl alcohol	분류 3
아세트산프로필	Acetic acid propyl ester	분류 3
피리딘		분류 2
설펜란	Tetrahydrothiophene 1.1-dioxide	분류 2
테트라히드로푸란	Tetramethylene oxide ; Oxacyclopentane	분류 2
테트라랄린	1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalene	분류 2
톨루엔	Methylbenzene	분류 2
1, 1, 1- 트리클로로에탄	Methylchloroform	분류 1
1, 1, 2- 트리클로로에텐	Trichloroethene	분류 2
트리에틸아민	N,N-Diethylethanamine	분류 3
자일렌 ^{주)}	Dimethylbenzene ; Xylol	분류 2

주) 일반적으로 17 % 에틸벤젠을 함유하는 60 % *m*-자일렌, 14 % *p*-자일렌, 9 % *o*-자일렌

「대한민국약전」 일부개정고시 변경대비표

신.구조문 대비표

[별표 5] 일반시험법

현 행	개 정 안
37. 알코올수측정법 (생략) 제 1 법 증류법 (생략) 제 2 법 기체크로마토그래프법 (생략) <신설>	37. 알코올수측정법 (현행과 같음) 제 1 법 증류법 (현행과 같음) 제 2 법 기체크로마토그래프법 가. (현행과 같음) 나. 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 조작하 여 에탄올의 함량 (vol %)을 측정하고 이 값으로부터 알코올수를 구하는 방법이다. 1) 검액 및 표준액의 조제 가) 검액 이 약 적당량을 취하여 물을 넣어 에탄올이 2 vol % 함유되 도록 희석하여 검액 원액으로 한다. 이 검액 원액과 내부표 준액을 각각 5 mL씩 정확하게 취하여 섞은 후 물을 넣어 정확하게 25 mL로 한다. 나) 표준액 검액과 같은 온도에서 알코올수측정용무수에탄올용액(2 → 100)과 내부표준액을 각각 5 mL씩 정확하게 취하여 섞은 후 물을 넣어 정확하게 25 mL로 한다. 내부표준액 : 아세토니트릴용액(2 → 100) 2) 조작법 검액 및 표준액 각각 0.2 ~ 0.5 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 내부표 준물질의 피크면적에 대한 에탄올의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다. 에탄올 (C ₂ H ₅ OH)의 함량 (vol %) $= V \times \frac{1}{50} \times \text{희석배수} \times \frac{Q_T}{Q_S}$ V : 알코올수측정용무수에탄올 중 에탄올 (C ₂ H ₅ OH)의 함량 (vol %) 희석배수 : 검체 취한 양에 대한 검액 원액의 부피비 $\text{알코올수} = \frac{\text{에탄올 함량(vol \%)}}{9.406}$ 조작조건

	<p>검출기 : 불꽃이온화검출기</p> <p>칼 럼 : 안지름 0.53 mm, 길이 약 30 m인 모세관칼 럼에 기체크로마토그래프용 6 % 시아노프로필페닐-94 % 디메틸폴리실록산을 3.0 μm 두께로 입힌다.</p> <p>칼럼온도 : 50 $^{\circ}$C로 5 분간 유지한 다음 매 분 10 $^{\circ}$C씩 200 $^{\circ}$C까지 승온하고 200 $^{\circ}$C로 4 분간 유지한다.</p> <p>검체도입부온도 : 210 $^{\circ}$C</p> <p>검출기온도 : 280 $^{\circ}$C</p> <p>운반기체 : 헬륨</p> <p>유 량 : $\frac{34 \text{ cm}}{\text{초}}$</p> <p>분할 비 : 약 5 : 1</p> <p>시스템적합성</p> <p>시스템의 성능 : 표준액을 가지고 위의 조건으로 조작할 때 에탄올과 내부표준액의 분리도는 4.0 이상이고, 에탄올 피크 대칭계수는 2.0 이하이다.</p> <p>시스템의 재현성 : 표준액을 가지고 위의 조건으로 시험을 6 회 반복할 때 내부표준물질의 피크면적에 대한 에탄올의 피크면적비의 상대표준편차는 4.0 % 이하이다.</p>
--	--

[별표 6] 일반정보

현 행	개 정 안
<p>겉보기밀도 및 탭밀도측정법</p> <p>(생략)</p>	<p>1. 겉보기밀도 및 탭밀도측정법</p> <p>(현행과 같음)</p>
<p>결정다형</p> <p>(생략)</p>	<p>2. 결정다형</p> <p>(현행과 같음)</p>
<p>경구용약품의 용출규격 설정 가이드라인</p> <p>(생략)</p> <p>부록 I</p> <p>용출기 적합성 시험</p> <p>(생략)</p> <p>부록 II</p> <p>시험액의 탈기법 (deaeration)</p> <p>(생략)</p> <p>부록 III</p> <p>용출시험에 사용되는 싱커</p>	<p>3. 경구용약품의 용출규격 설정 가이드라인</p> <p>(현행과 같음)</p> <p>부록 1</p> <p>용출기 적합성 시험</p> <p>(현행과 같음)</p> <p>부록 2</p> <p>시험액의 탈기법 (deaeration)</p> <p>(현행과 같음)</p> <p>부록 3</p> <p>용출시험에 사용되는 싱커</p>

(생략)

근적외부스펙트럼
(NIR:Near Infrared Spectroscopy)
측정법을 이용한 의약품 품질 관리 지침
(생략)

당단백질의 당사슬분석법
(생략)

등전점 전기영동법
(생략)

모세관 전기영동법
(생략)

보존력 시험법
(생략)

분체의 입자밀도측정법
(생략)

비표면적측정법
(생략)

생물학적 시험 결과의 통계분석기법
(생략)

생물학적 시험 설계 및 자료 전처리법
(생략)

세포주로부터 생산된 생물의약품의 바이러스
안전성 평가
(생략)

소독법 및 멸균법
(생략)

완제의약품 중 금속(원소)불순물 평가 및 관리
(생략)

의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인
(생략)

(현행과 같음)

4. 근적외부스펙트럼
(NIR:Near Infrared Spectroscopy)
측정법을 이용한 의약품 품질 관리 지침
(현행과 같음)

5. 당단백질의 당사슬분석법
(현행과 같음)

6. 등전점 전기영동법
(현행과 같음)

7. 모세관 전기영동법
(현행과 같음)

8. 보존력 시험법
(현행과 같음)

9. 분체의 입자밀도측정법
(현행과 같음)

10. 비표면적측정법
(현행과 같음)

11. 생물학적 시험 결과의 통계분석기법
(현행과 같음)

12. 생물학적 시험 설계 및 자료 전처리법
(현행과 같음)

13. 세포주로부터 생산된 생물의약품의
바이러스 안전성 평가
(현행과 같음)

14. 소독법 및 멸균법
(현행과 같음)

15. 완제의약품 중 금속(원소)불순물 평가 및
관리
(현행과 같음)

16. 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인
(현행과 같음)

의약품 잔류용매 기준 가이드라인

1. 개요

(생략)

의약품 중 ‘잔류용매’라 함은 원료의약품(의약품의 주성분(유효성분), drug substances), 첨가제(주성분이 외의 성분, excipients)의 제조공정 또는 제제(유효성분을 함유한 정제, 캡슐제, 좌제 등 실제로 투여되는 최종 제품)의 제조공정에서 사용되거나 생성되는 휘발성 유기 화학물질을 말한다. (생략)

모든 잔류용매는 치료적 유익성이 전혀 없기 때문에 제품규격, 우수 의약품 제조 및 품질관리기준(GMP) 또는 그 밖의 품질기준에 적합한 수준으로 제거되어야 한다. 제제 중에서는 안전성 자료에 의하여 인정되는 수준 이상의 잔류용매를 함유하여서는 안된다. 사용을 금지해야 할 용매(분류 1, 표 1)는 위험성-유익성 평가로 타당성이 명확하게 인정되는 경우를 제외하고는 원료의약품, 첨가제 또는 제제의 제조 시 사용을 피해야 한다. (생략)

2. 잔류용매에 관한 가이드라인의 적용 범위

(생략) 만약 계산결과가 이 가이드라인의 권장값 이하이면 제제의 잔류용매 시험은 필요하지 아니하다.

(생략)

이 가이드라인은 모든 제형 및 투여경로의 의약품에 적용한다. 단기간(30일 이하) 투여 또는 국소적용 품목의 경우에는 각각의 사례별로 타당성이 인정될 경우 보다 높은 잔류량이 허용될 수 있다.

(생략)

3. 일반원칙

3.1 위험성 평가에 따른 잔류용매의 분류

1일섭취내량(TDI, Tolerable Daily Intake)이라는 용어는 국제화학물질안전성프로그램 (IPCS, International Program on Chemical Safety)에서 독성이 있는 화학물질에 대한 노출한계를 규정하기 위하여 사용하는 용어이다. 1일섭취허용량(ADI, Acceptable Daily Intake)이라는 용어는 세계보건기구(WHO)와 그 외 국제적인 보건당국 및 관련단체 등에서 사용하는 용어이다. 이 가이드라인에서는 같은 물질의 1일섭취허용량(ADI)의 값으로 WHO 등이 정한 것과 다른 값을 나타내어 혼동을 주는 것을 피하기 위해 1일노출허용량(PDE, Permitted Daily Exposure)이라는 새로운 용어를 의약품유래 잔류용매의 허용섭취량으로 정의하여 사용한다.

(생략)

분류 1: 사용을 금지해야 할 용매

17. 의약품 잔류용매 기준 가이드라인

1. 개요

(현행과 같음)

의약품 중 ‘잔류용매’라 함은 원료의약품[의약품의 주성분(유효성분), drug substances], 첨가제(주성분이 외의 성분, excipients)의 제조공정 또는 제제(유효성분을 함유한 정제, 캡슐제, 좌제 등 실제로 투여되는 최종 제품)의 제조공정에서 사용되거나 생성되는 휘발성 유기 화학물질을 말한다. (현행과 같음)

모든 잔류용매는 치료적 유익성이 전혀 없기 때문에 제품규격, 의약품 제조 및 품질관리기준(GMP) 또는 그 밖의 품질기준에 적합한 수준으로 제거되어야 한다. 제제 중에서는 안전성 자료에 의하여 인정되는 수준 이상의 잔류용매를 함유하여서는 안 된다. 사용을 금지해야 할 용매(분류 1, 표 1)는 위험성-유익성 평가로 타당성이 명확하게 인정되는 경우를 제외하고는 원료의약품, 첨가제 또는 제제의 제조 시 사용을 피해야 한다. (현행과 같음)

2. 잔류용매에 관한 가이드라인의 적용 범위

(현행과 같음) 만약 계산 결과가 이 가이드라인의 권장값 이하이면 제제의 잔류용매 시험은 필요하지 아니하다.

(현행과 같음)

이 가이드라인은 모든 제형 및 투여경로의 의약품에 적용한다. 단기간(30일 이하) 투여 또는 국소적용 품목의 경우에는 각각의 사례별로 타당성이 인정될 경우보다 높은 잔류량이 허용될 수 있다.

(현행과 같음)

3. 일반원칙

3.1 위험성 평가에 따른 잔류용매의 분류

1일섭취내량(tolerable daily intake, TDI)이라는 용어는 국제화학물질안전성프로그램(International Program on Chemical Safety, IPCS)에서 독성이 있는 화학물질에 대한 노출한계를 규정하기 위하여 사용하는 용어이다. 1일섭취허용량(acceptable daily intake, ADI)이라는 용어는 세계보건기구(WHO)와 그 외 국제적인 보건당국 및 관련단체 등에서 사용하는 용어이다. 이 가이드라인에서는 같은 물질의 1일섭취허용량(ADI)의 값으로 WHO 등이 정한 것과 다른 값을 나타내어 혼동을 주는 것을 피하기 위해 1일노출허용량(permitted daily exposure, PDE)이라는 새로운 용어를 의약품 유래 잔류용매의 허용섭취량으로 정의하여 사용한다.

(현행과 같음)

분류 1: 사용을 금지해야 할 용매

(생략)

분류 2 : 잔류량을 규제해야 할 용매

(생략)

분류 3 : 저독성 용매

사람에 대한 저독성이라고 생각되는 용매; 건강상의 이유로는 노출 제한농도를 설정할 필요는 없다. 분류 3의 용매는 50mg/일 이상의 1 일노출 허용량(PDE) 값을 갖는다.

3.2 노출한계 설정방법

잔류용매의 1일 노출한계 설정하는 방법은 부록 3에 게재되어 있다. 노출한계를 정하는데 사용되는 독성자료는 pharmeuropa, Vol. 9, No. 1, Supplement, April 1997에 공표되어 있다.

3.3 분류 2 용매의 한계 설정방법

분류 2 용매에 대해 제한농도를 설정하는 경우에는 다음 2가지 방법이 모두 가능하다.

방법 1 : 표 2의 ppm으로 표시된 제한농도를 사용한다. 이 값은 1일 투여량을 10g으로 가정하여 아래의 식 (1)을 사용하여 계산된 것이다.

(생략)

1일 투여량이 10g 이하인 경우에는 계산할 필요가 없다. 1일 투여량이 10g을 넘는 제제의 경우에는 방법 2를 적용하여야 한다.

방법 2 : 제제 중 각 성분이 모두 방법 1에 표시된 제한농도에 적합할 필요는 없다.

(생략)

만약 제제중의 각성분의 잔류용매량이 계산된 최소값까지 감소한 것을 입증할 수 있다면 그 제한농도는 허용될 수 있다.

(생략)

다음은 제제 중의 아세트니트릴 잔류량을 구하기 위해 방법 1 및 방법 2를 적용한 예이다. 아세트니트릴의 1일노출 허용량(PDE)은 4.1mg/일 (방법 1에서의 제한농도는 410ppm)이다.

이 제제의 1일 최대투여량은 5.0g이며, 2 종류의 첨가제를 함유하고 있다. 이 제제의 조성 및 계산에 의해 구한 아세트니트릴 함량의 추정값(실제로 얻을 수 있는 값 중 최대 값에 상당한다)는 다음과 같다.

성분	분량	아세트니트릴함량	1일 노출량
원료의약품	0.3g	800ppm	0.24mg
첨가제 1	0.9g	400ppm	0.36mg
첨가제 2	3.8g	800ppm	3.04mg
제제	5.0g	728ppm	3.64mg

(현행과 같음)

분류 2: 잔류량을 규제해야 할 용매

(현행과 같음)

분류 3: 저독성 용매

사람에 대한 저독성이라고 생각되는 용매; 건강상의 이유로는 노출 제한농도를 설정할 필요는 없다. 분류 3의 용매는 50 mg/일 이상의 1 일노출허용량(PDE) 값을 갖는다.

3.2 노출한계 설정방법

잔류용매의 1일 노출한계 설정하는 방법은 부록 3에 게재되어 있다. 노출한계를 정하는데 사용되는 독성자료는 Pharmeuropa, Vol. 9, No. 1, Supplement, April 1997에 공표되어 있다.

3.3 분류 2 용매의 한계 설정방법

분류 2 용매에 대해 제한농도를 설정하는 경우에는 다음 두 가지 방법이 모두 가능하다.

방법 1: 표 2의 ppm으로 표시된 제한농도를 사용한다. 이 값은 1일 투여량을 10 g으로 가정하여 아래의 식 (1)을 사용하여 계산된 것이다.

(현행과 같음)

1일 투여량이 10 g 이하인 경우에는 계산할 필요가 없다. 1일 투여량이 10 g을 넘는 제제의 경우에는 방법 2를 적용하여야 한다.

방법 2: 제제 중 각 성분이 모두 방법 1에 표시된 제한농도에 적합할 필요는 없다.

(현행과 같음)

만약 제제중의 각성분의 잔류용매량이 계산된 최솟값까지 감소한 것을 입증할 수 있다면 그 제한농도는 허용될 수 있다.

(현행과 같음)

다음은 제제 중의 아세트니트릴 잔류량을 구하기 위해 방법 1 및 방법 2를 적용한 예이다. 아세트니트릴의 1일노출 허용량(PDE)은 4.1 mg/일 (방법 1에서의 제한농도는 410 ppm)이다.

이 제제의 1일 최대투여량은 5.0g이며, 두 종류의 첨가제를 함유하고 있다. 이 제제의 조성 및 계산에 의해 구한 아세트니트릴 함유량의 추정값(실제로 얻을 수 있는 값 중 최대 값에 상당한다)는 다음과 같다.

성분	분량	아세트니트릴 함유량	1일 노출량
원료의약품	0.3 g	800 ppm	0.24 mg
첨가제 1	0.9 g	400 ppm	0.36 mg
첨가제 2	3.8 g	800 ppm	3.04 mg
제제	5.0 g	728 ppm	3.64 mg

(생략)

이 제제도 1일 최대투여량이 5g이고 2 종류의 첨가제를 함유하고 있다. 이 제제의 조성 및 계산된 아세트니트릴의 합량의 추정값(실제로 얻을 수 있는 값 중 최대값에 해당한다)는 다음의 표와 같다.

성분	분량	아세트니트릴합량	1일 노출량
원료의약품	0.3g	800ppm	0.24mg
첨가제 1	0.9g	2,000ppm	1.80mg
첨가제 2	3.8g	800ppm	3.04mg
제제	5.0g	1,016ppm	5.08mg

(생략)

3.4 분석방법

(생략)

3.5 잔류용매의 보고 수준

(생략)

· 분류 2 용매(X, Y 등)만 존재한다고 생각되는 경우, 모든 용매가 방법 1의 제한농도 이하일 것.(이 경우 공급자는 X, Y 등으로 나타내는 분류 2의 용매명칭을 표시할 필요가 있다.)

· 분류 2 용매(X, Y 등)와 분류 3 용매가 존재한다고 생각되는 경우, 분류 2 용매의 잔류량은 방법 1의 제한농도 이하이고 분류 3 용매의 잔류량은 0.5% 이하일 것.

(생략)

만약 분류2와 분류3의 용매잔류량이 각각 방법 1의 제한농도 또는 0.5%보다 크면 이를 확인하고 정량하여야 한다.

4. 잔류용매의 제한

4.1 사용을 금지해야 할 용매

(생략) 트리클로로에탄(1,1,1-Trichloroethane)은 환경에 유해한 물질이기 때문에 표 1에 포함된다. 표 1에 나타난 제한농도 1,500ppm은 안전성 자료 검토에 기초한 것이다.

표 1. 분류 1의 용매(의약품제조에서 사용을 금지해야 할 용매)

용 매	제한농도 (ppm)	비고
벤젠	2	발암성
사염화탄소	4	독성 및 환경유해성
1,2-디클로로에탄	5	독성
1,1-디클로로에텐	8	독성
1,1,1-트리클로로에탄	1,500	환경유해성

4.2 잔류량을 규제해야 할 용매

표 2의 용매는 그 고유의 독성 때문에 의약품 중 잔류를 규제하는 용매이다. 1일 노출허용량(PDE)은 0.1

(현행과 같음)

이 제제도 1일 최대투여량이 5.0 g이고, 두 종류의 첨가제를 함유하고 있다. 이 제제의 조성 및 계산된 아세트니트릴의 합유량의 추정값(실제로 얻을 수 있는 값 중 최대값에 해당한다)는 다음의 표와 같다.

성분	분량	아세트니트릴 합유량	1일 노출량
원료의약품	0.3 g	800 ppm	0.24 mg
첨가제 1	0.9 g	2,000 ppm	1.80 mg
첨가제 2	3.8 g	800 ppm	3.04 mg
제제	5.0 g	1,016 ppm	5.08 mg

(현행과 같음)

3.4 분석방법

(현행과 같음)

3.5 잔류용매의 보고 수준

(현행과 같음)

· 분류 2 용매(X, Y 등)만 존재한다고 생각되는 경우, 모든 용매가 방법 1의 제한농도 이하일 것.(이 경우 공급자는 X, Y 등으로 나타내는 분류 2의 용매 명칭을 표시할 필요가 있다.)

· 분류 2 용매(X, Y 등)와 분류 3 용매가 존재한다고 생각되는 경우, 분류 2 용매의 잔류량은 방법 1의 제한농도 이하이고 분류 3 용매의 잔류량은 0.5% 이하일 것.

(현행과 같음)

만약 분류 2와 분류 3의 용매잔류량이 각각 방법 1의 제한농도 또는 0.5%보다 크면 이를 확인하고 정량하여야 한다.

4. 잔류용매의 제한

4.1 사용을 금지해야 할 용매

(현행과 같음) 트리클로로에탄(1,1,1-trichloroethane)은 환경에 유해한 물질이기 때문에 표 1에 포함된다. 표 1에 나타난 제한농도 1,500 ppm은 안전성 자료 검토에 기초한 것이다.

표 1. 분류 1의 용매(의약품 제조에서 사용을 금지해야 할 용매)

용 매	제한농도 (ppm)	비고
벤젠	2	발암성
사염화탄소	4	독성 및 환경 유해성
1,2-디클로로에탄	5	독성
1,1-디클로로에텐	8	독성
1,1,1-트리클로로에탄	1,500	환경 유해성

4.2 잔류량을 규제해야 할 용매

표 2의 용매는 그 고유의 독성 때문에 의약품 중 잔류를 규제하는 용매이다. 1일노출허용량(PDE)은 0.1 mg/

mg/일 단위까지, 제한농도는 10 ppm 단위까지 표시하였다. 표에서 정해진 값은 측정할 때에 필요한 분석의 정밀성을 반영하는 것은 아니며, 정밀성은 시험방법을 밸리데이션할 때 결정하여야 한다.

표 2. 의약품 중 분류 2 용매

용 매	1일노출허용량 (PDE) (mg/일)	제한농도 (ppm)
아세트니트릴	4.1	410
클로로벤젠	3.6	360
클로로포름	0.6	60
크멘	0.7	70
<신설>		
시클로헥산	38.8	3,880
1,2-디클로로에텐	18.7	1,870
디클로로메탄	6.0	600
1,2-디메톡시에탄	1.0	100
N,N-디메틸아세트아미드	10.9	1,090
N,N-디메틸포름아미드	8.8	880
1,4-디옥산	3.8	380
<신설>		
2-에톡시에탄올	1.6	160
에틸렌글리콜	6.2	620
포름아미드	2.2	220
헥산	2.9	290
메탄올	30.0	3,000
2-메톡시에탄올	0.5	50
메틸부틸케톤	0.5	50
메틸시클로헥산	11.8	1,180
메틸이소부틸케톤	45	4500
N-메틸피롤리돈	5.3	530
니트로메탄	0.5	50
피리딘	2.0	200
설펜란	1.6	160
테트라히드로푸란	7.2	720
테트라린	1.0	100
톨루엔	8.9	890
1,1,2-트리클로로에텐	0.8	80
자일렌 ^{주1)}	21.7	2,170

주1) 일반적으로 17% 에틸벤젠을 함유하는 60% m-자일렌, 14% p-자일렌, 9% o-자일렌

4.3 저독성 용매

(생략) 현재까지 입수된 자료에 의하면 분류 3의 용매는 급성 독성 또는 단기독성에서 저독성이며, 유전독성에서 음성을 나타내었다. 잔류 용매의 양이 1일 50mg 이하 (방법 1에서 5,000ppm이나 0.5%에 해당량)인 경우 타당성을 입증하는 자료 없이도 인정될 수 있다. 이보다 높은 잔류량에 대하여도 제조업자의 제조능력이나 우수 의약품 제조 및 품질관리기준(GMP)과 관련하여 현실적인 것으로 인정되는 경우 허용될 수 있다.

일 단위까지, 제한농도는 10 ppm 단위까지 표시하였다. 표에서 정해진 값은 측정할 때에 필요한 분석의 정밀성을 반영하는 것은 아니며, 정밀성은 시험방법을 밸리데이션할 때 결정하여야 한다.

표 2. 의약품 중 분류 2 용매

용 매	1일노출허용량 (PDE) (mg/일)	제한농도 (ppm)
아세트니트릴	4.1	410
클로로벤젠	3.6	360
클로로포름	0.6	60
쿠멘	0.7	70
시클로펜틸메틸에테르	15	1,500
시클로헥산	38.8	3,880
1,2-디클로로에텐	18.7	1,870
디클로로메탄	6.0	600
1,2-디메톡시에탄	1.0	100
N,N-디메틸아세트아미드	10.9	1,090
N,N-디메틸포름아미드	8.8	880
1,4-디옥산	3.8	380
t-부탄올	35	3,500
2-에톡시에탄올	1.6	160
에틸렌글리콜	6.2	620
포름아미드	2.2	220
헥산	2.9	290
메탄올	30.0	3,000
2-메톡시에탄올	0.5	50
메틸부틸케톤	0.5	50
메틸시클로헥산	11.8	1,180
메틸이소부틸케톤	45	4500
N-메틸피롤리돈	5.3	530
니트로메탄	0.5	50
피리딘	2.0	200
설펜란	1.6	160
테트라히드로푸란	7.2	720
테트라린	1.0	100
톨루엔	8.9	890
1,1,2-트리클로로에텐	0.8	80
자일렌 ^{주1)}	21.7	2,170

주1) 일반적으로 17% 에틸벤젠을 함유하는 60% m-자일렌, 14% p-자일렌, 9% o-자일렌

4.3 저독성 용매

(현행과 같음) 현재까지 입수된 자료에 의하면 분류 3의 용매는 급성 독성 또는 단기독성에서 저독성이며, 유전독성에서 음성을 나타내었다. 잔류 용매의 양이 1일 50mg 이하 (방법 1에서 5,000ppm이나 0.5%에 해당량)인 경우 타당성을 입증하는 자료 없이도 인정될 수 있다. 이보다 높은 잔류량에 대하여도 제조업자의 제조능력이나 의약품 제조 및 품질관리기준(GMP)과 관련하여 현실적인 것으로 인정되는 경우 허용될 수 있다.

표 3. 분류 3의 용매 (우수 의약품 제조 및 품질관리기준 또는 그 밖의 품질기준에 따라 규제되어야 하는 용매)

아세트산	헵탄
아세톤	아세트산이소부틸
아니솔	아세트산이소프로필
1-부탄올	아세트산메틸
2-부탄올	3-메틸-1-부탄올
아세트산n-부틸	메틸에틸케톤
t-부틸메틸에테르	<신설>
디메틸설폭시드	트리에틸아민
에탄올	2-메틸-1-프로판올
아세트산에틸	펜탄
디에틸에테르(에테르)	1-펜탄올
포름산에틸	1-프로판올
포름산	2-프로판올
	아세트산프로필

(생략)

(제출자료 예) 불검출임을 확인할 수 있는 실생산 3 배치 시험 분석 자료 및 정량한계에 대한 자료. 분류2의 용매의 경우에는 중간체 규격 관리 또는 최종 원료 중 일정 배치 생산규모별 관리에 대한 자료 포함)

4.4 충분한 독성학적 자료가 없는 용매

(생략)

표 4. 충분한 독성학적 자료가 없는 용매

1,1-디에톡시프로판	메틸이소프릴케톤
1,1-디메톡시메탄	<u>메틸테트라히드로푸란</u>
2,2-디메톡시프로판	석유에테르
이소옥탄	트리클로로아세트산
이소프로필에테르	트리플루오로아세트산

5. 용어의 정의

(생략)

부록 1. 가이드라인에 포함된 용매의 목록

용매명	별 명	분류
아세트산	Ethanoic acid	분류 3
아세톤	2-Propanone ; Propan-2-one	분류 3
아세토니트릴		분류 2
아니솔	Methoxybenzene	분류 3
벤젠	Benzol	분류 1
1-부탄올	n-Butyl alcohol ; Butan-1-ol	분류 3
2-부탄올	sec-Butyl alcohol ; Butan-2-ol	분류 3
<신설>		
<u>아세트산n-</u>	Acetic acid butyl ester	분류 3

표 3. 분류 3의 용매 (의약품 제조 및 품질관리기준 또는 그 밖의 품질기준에 따라 규제되어야 하는 용매)

아세트산	아세트산이소부틸
아세톤	아세트산이소프로필
아니솔	아세트산메틸
1-부탄올	3-메틸-1-부탄올
2-부탄올	메틸에틸케톤
<u>아세트산부틸</u>	<u>2-메틸테트라히드로푸란</u>
t-부틸메틸에테르	2-메틸-1-프로판올
디메틸설폭시드	펜탄
에탄올	1-펜탄올
아세트산에틸	1-프로판올
디에틸에테르(에테르)	2-프로판올
포름산에틸	아세트산프로필
포름산	트리에틸아민
헵탄	

(현행과 같음)

(제출자료 예) 불검출임을 확인할 수 있는 실생산 3 배치 시험 분석 자료 및 정량한계에 대한 자료)

4.4 충분한 독성학적 자료가 없는 용매

(현행과 같음)

표 4. 충분한 독성학적 자료가 없는 용매

1,1-디에톡시프로판	메틸이소프릴케톤
1,1-디메톡시메탄	석유에테르
2,2-디메톡시프로판	트리클로로아세트산
이소옥탄	트리플루오로아세트산
이소프로필에테르	

5. 용어의 정의

(현행과 같음)

부록 1. 가이드라인에 포함된 용매의 목록

용매명	별 명	분류
아세트산	Ethanoic acid	분류 3
아세톤	2-Propanone ; Propan-2-one	분류 3
아세토니트릴		분류 2
아니솔	Methoxybenzene	분류 3
벤젠	Benzol	분류 1
1-부탄올	n-Butyl alcohol ; Butan-1-ol	분류 3
2-부탄올	sec-Butyl alcohol ; Butan-2-ol	분류 3
t-부탄올	<u>Tertiary-butyl alcohol ;</u> <u>t-butyl alcohol ;</u>	<u>분류 2</u>

용매명	별 명	분류
부틸		
t-부틸메틸에테르	2-Methoxy-2-methyl-propane	분류 3
사염화탄소	Tetrachloromethane	분류 1
클로로벤젠		분류 2
클로로포름	Trichloromethane	분류 2
크멘	Isopropylbenzene ; (1-Methyl)ethylbenzene	분류 2
<신설>		
시클로hex산 (생략)	Hexamethylene	분류 2
메틸이소부틸 케톤	4-Methylpentan-2-one ; 4-Methyl-2-pentanone ; MIBK	분류 3
<신설>		
2-메틸-1- 프로판올 (생략)	Isobutyl alcohol ; 2-Methylpropan-1-ol	분류 3
1, 1, 2- 트리클로로에 텐	Trichloroethene	분류 2
<신설>		
자일렌 ^{주)}	Dimethybenzene ; Xylol	분류 2

주) 일반적으로 17% 에틸벤젠을 함유하는 60% *m*-자일렌, 14% *p*-자일렌, 9% *o*-자일렌

부록 2. 부가적인 배경

2.1 휘발성 유기 용매의 환경 규제

(생략)

2.2 의약품 중 잔류용매

이 가이드라인의 노출한계(exposure limit)는 EHC와 IRIS의 모노그래프에서 서술된 방법론과 독성 자료에 의하여 설정된 것이다. 그러나, 노출한계 설정시 의약품의 합성이나 제제화 공정에서 사용되는 잔류용매의 특수성에 대한 다음과 같은 몇 가지 특수한 전제를 고려해야 한다.

1) 일반인이 아닌 환자가 질병의 치료 또는 감염-질병에 방 목적으로 의약품을 사용한다.

2) 환자가 대부분의 의약품에 일생동안 노출되는 것은 아니지만, 사람의 건강에 대한 위해성을 줄이기 위해 일생동안 노출된다는 가설을 적용할 수 있다.

3) 잔류용매는 의약품 제조시 피할 수 없는 요소이고 때로는 제제의 일부분이 된다.

용매명	별 명	분류
	<u>tert-butanol ; TBA</u>	
아세트산부틸	Acetic acid butyl ester	분류 3
t-부틸메틸에테르	2-Methoxy-2-methyl-propane	분류 3
사염화탄소	Tetrachloromethane	분류 1
클로로벤젠		분류 2
클로로포름	Trichloromethane	분류 2
쿠멘	Isopropylbenzene ; (1-Methyl)ethylbenzene	분류 2
시클로펜틸메틸에테르	<u>CPME</u>	분류 2
시클로hex산 (현행과 같음)	Hexamethylene	분류 2
메틸이소부틸 케톤	4-Methylpentan-2-one ; 4-Methyl-2-pentanone ; MIBK	분류 2
	<u>2-Methyloxolane ;</u> <u>Tetrahydro-2-methylfu</u> <u>ran ; 2-MTHF</u>	분류 3
2-메틸테트라히드로푸란	<u>Tetrahydro-2-methylfu</u> <u>ran ; 2-MTHF</u>	분류 3
2-메틸-1- 프로판올 (현행과 같음)	Isobutyl alcohol ; 2-Methylpropan-1-ol	분류 3
1, 1, 2- 트리클로로에 텐	Trichloroethene	분류 2
트리에틸아민	<u>N,N-Diethylethanamine</u>	분류 3
자일렌 ^{주)}	Dimethybenzene ; Xylol	분류 2

주) 일반적으로 17 % 에틸벤젠을 함유하는 60 % *m*-자일렌, 14 % *p*-자일렌, 9 % *o*-자일렌

부록 2. 부가적인 배경

2.1 휘발성 유기 용매의 환경 규제

(현행과 같음)

2.2 의약품 중 잔류용매

이 가이드라인의 노출한계(exposure limit)는 EHC와 IRIS의 모노그래프에서 서술된 방법론과 독성 자료에 의하여 설정된 것이다. 그러나, 노출한계 설정시 의약품의 합성이나 제제화 공정에서 사용되는 잔류용매의 특수성에 대한 다음과 같은 몇 가지 특수한 전제를 고려해야 한다.

1) 일반인이 아닌 환자가 질병의 치료 또는 감염-질병에 방 목적으로 의약품을 사용한다.

2) 환자가 대부분의 의약품에 일생 동안 노출되는 것은 아니지만, 사람의 건강에 대한 위해성을 줄이기 위해 일생 동안 노출된다는 가설을 적용할 수 있다.

3) 잔류용매는 의약품 제조시 피할 수 없는 요소이고 때

- 4) 잔류용매는 예외적인 상황을 제외하고는 권고된 수준을 초과해서는 아니된다.
- 5) (생략)

부록 3. 노출한계 설정 방법

분류 1 발암성 용매의 위해성 평가 방법으로는 Gaylor – Kodell 방법(Gaylor, D. W. and Kodell, R. L. : 독성 물질의 저용량 평가에 대한 Linear Interpolation algorithm J Environ. Pathology, 4, 305, 1980)이 적절하다.

(생략) 1일 노출 허용량(PDE)의 산출근거에 대한 이해를 돕기 위하여 1일 노출 허용량(PDE) 계산법을 이 가이드라인에 기술하였다. 이 가이드라인 중 표 2(의약품 중 분류 2 용매)의 1일 노출 허용량(PDE)을 그대로 사용하는 경우에는 이 방법으로 다시 계산할 필요는 없다.

1일 노출 허용량(PDE)은 다음과 같이 가장 적절한 동물 시험에서 얻은 최대무작용량(NOEL) 또는 최소작용량(LOEL)으로부터 얻어진다.

$$1일노출허용량(PDE) = \frac{NOEL \times \text{사람의 체중(Weight Adjustment)}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5} \quad (1)$$

1일 노출 허용량(PDE)은 NOEL로부터 계산하는 것이 바람직하며, 만약 NOEL이 없는 경우 LOEL을 사용할 수 있다. (생략)

F1은 중간에 외삽을 하기 위한 계수이다.

랫트에서 사람으로 외삽하는 경우 F1 = 5

(생략)

사람의 체중(weight adjustment)은 임의로 성인 남녀의 체중을 50kg이라 가정한 것이다. 이렇게 상대적으로 낮은 체중을 사용하면 이와 같은 유형의 계산식에서 자주 이용되는 표준체중(60kg, 또는 70kg)에 비하여 안전계수를 추가적으로 제공해 준다.

(생략)

(1)식의 적용 예로서, pharmeuropa, Vol. 9, No.1-supplement, April 1997, page S24에 기재되어 있는 마우스를 이용한 아세트니트릴의 독성시험을 예로 들면 다음과 같다. NOEL은 50.7mg/kg/일로 산출되었다. 이 시험에서 아세트니트릴의 1일노출허용량(PDE)은 다음과 같이 계산된다.

(생략)

표 1. 이 가이드라인에서 계산에 사용된 값

랫트의 체중	425 g
임신한 랫트의 체중	330 g
마우스의 체중	28 g

로는 제제의 일부분이 된다.

- 4) 잔류용매는 예외적인 상황을 제외하고는 권고된 수준을 초과해서는 안 된다.
- 5) (현행과 같음)

부록 3. 노출한계 설정 방법

분류 1 발암성 용매의 위해성 평가 방법으로는 Gaylor – Kodell 방법(Gaylor, D. W. and Kodell, R. L. : 독성 물질의 저용량 평가에 대한 linear interpolation algorithm J Environ. Pathology, 4, 305, 1980)이 적절하다.

(현행과 같음) 1일노출허용량(PDE)의 산출근거에 대한 이해를 돕기 위하여 1일노출허용량(PDE) 계산법을 이 가이드라인에 기술하였다. 이 가이드라인 중 표 2(의약품 중 분류 2용매)의 1일노출허용량(PDE)을 그대로 사용하는 경우에는 이 방법으로 다시 계산할 필요는 없다.

1일노출허용량(PDE)은 다음과 같이 가장 적절한 동물 시험에서 얻은 최대무작용량(NOEL) 또는 최소작용량(LOEL)으로부터 얻어진다.

$$1일노출허용량(PDE) = \frac{NOEL \times \text{사람의 체중(weight adjustment)}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5} \quad (1)$$

1일노출허용량(PDE)은 NOEL로부터 계산하는 것이 바람직하며, 만약 NOEL이 없는 경우 LOEL을 사용할 수 있다. (현행과 같음)

F1은 중간에 외삽을 하기 위한 계수이다.

랫트에서 사람으로 외삽하는 경우 F1 = 5

(현행과 같음)

사람의 체중(weight adjustment)은 임의로 성인 남녀의 체중을 50 kg이라 가정한 것이다. 이렇게 상대적으로 낮은 체중을 사용하면 이와 같은 유형의 계산식에서 자주 이용되는 표준체중(60 kg, 또는 70 kg)에 비하여 안전계수를 추가적으로 제공해 준다.

(현행과 같음)

(1)식의 적용 예로서, Pharmeuropa, Vol. 9, No. 1-Supplement, April 1997, page S24에 기재되어 있는 마우스를 이용한 아세트니트릴의 독성시험을 예로 들면 다음과 같다. NOEL은 50.7 mg/kg/일로 산출되었다. 이 시험에서 아세트니트릴의 1일노출허용량(PDE)은 다음과 같이 계산된다.

(현행과 같음)

표 1. 이 가이드라인에서 계산에 사용된 값

랫트의 체중	425 g
임신한 랫트의 체중	330 g

임신한 마우스의 체중	30 g
기니픽의 체중	500 g
붉은털 원숭이의 체중	2.5kg
토끼의 체중(임신, 비임신)	4kg
비글견의 체중	11.5kg
랫트의 호흡량	290L/일
마우스의 호흡량	43 L/일
토끼 호흡량	1,440 L/일
기니픽의 호흡량	430 L/일
사람의 호흡량	28,800 L/일
개의 호흡량	9,000 L/일
원숭이의 호흡량	1,150 L/일
마우스의 물 섭취량	5mL/일
랫트의 물 섭취량	30mL/일
랫트의 사료 섭취량	30g/일

흡입독성시험에서 사용된 기체 농도를 ppm 단위에서 mg/L 또는 mg/m³의 단위로 변환하기 위해서는 이상기체 방정식, $PV = nRT$ 이 사용된다. Pharmeuropa, Vol. 9, No. 1, Supplement, April 1997, page S9에 기재된 사업화탄소(carbon tetrachloride, 분자량:153.84)의 흡입에 의한 랫트의 생식독성시험을 예로 들면 다음과 같다. (생략)

입도측정법

(생략)

제조합 단클론항체의약품 품질분석 시험법

(생략)

정제의 마손도시험법

(생략)

최종 멸균법 및 멸균 지표체

(생략)

항생물질의 계와 류 분류

(생략)

마우스의 체중	28 g
임신한 마우스의 체중	30 g
기니피그의 체중	500 g
붉은털 원숭이의 체중	2.5 kg
토끼의 체중(임신, 비임신)	4 kg
비글견의 체중	11.5 kg
랫트의 호흡량	290 L/일
마우스의 호흡량	43 L/일
토끼 호흡량	1,440 L/일
기니피그의 호흡량	430 L/일
사람의 호흡량	28,800 L/일
개의 호흡량	9,000 L/일
원숭이의 호흡량	1,150 L/일
마우스의 물 섭취량	5 mL/일
랫트의 물 섭취량	30 mL/일
랫트의 사료 섭취량	30 g/일

흡입독성시험에서 사용된 기체 농도를 ppm 단위에서 mg/L 또는 mg/m³의 단위로 변환하기 위해서는 이상기체 방정식($PV = nRT$)이 사용된다. Pharmeuropa, Vol. 9, No. 1, Supplement, April 1997, page S9에 기재된 사업화탄소(carbon tetrachloride, 분자량:153.84)의 흡입에 의한 랫트의 생식독성시험을 예로 들면 다음과 같다. (현행과 같음)

18. 입도측정법

(현행과 같음)

19. 제조합 단클론항체의약품 품질분석 시험법

(현행과 같음)

20. 정제의 마손도시험법

(현행과 같음)

21. 최종 멸균법 및 멸균 지표체

(현행과 같음)

22. 항생물질의 계와 류 분류

(현행과 같음)