

의약품 잔류용매 기준 질의응답집
[민원인 안내서]

2024. 08.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 의약품규격과

지침·안내서 제·개정 점검표

명칭

의약품 잔류용매 기준 질의응답집 [민원인 안내서]

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 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 :)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞ 지침) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞ 안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2024 년 8 월 30 일

담당자
확 인(부서장)

박 상 애

이 안내서는 「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식 ('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2024년 8월 30일 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 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품규격과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-2959

팩스번호: 043-719-2950

목 차

목 차	
Q1. 완제의약품 잔류용매 기준 설정방법	1
Q2. 「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」 미수재 용매의 기준 설정	2
Q3. 공정서 수재품목의 잔류용매 관리	3
Q4. 외국공정서 수재품목 잔류용매관리에 대한민국약전 시험법 적용 가능여부	5
Q5. 소량 사용한 용매의 관리 필요성	5
Q6. 원료의약품 제조원의 잔류용매 시험 결과 인정 여부	6
Q7. 대한민국약전 잔류용매시험법 적용 시 밸리데이션 자료 필요 여부	6
Q8. 분류 3 용매만 사용한 경우 건조감량시험법 적용가능 여부	7
Q9. 분류 2 와 분류 3 용매 사용한 경우 건조감량시험법 적용 가능여부	8
Q10. 분류 3 용매 총량이 0.5%를 초과할 경우 건조감량시험 적용가능여부	8
Q11. 대한민국약전 「잔류용매시험법」 적용	9
Q12. 외용제에 잔류용매 기준을 초과하여 설정할 경우 필요 자료	10
Q13. 완제의약품 제조사의 원료의약품 중 잔류용매 관리필요 여부	11
Q14. 용매화물의 「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」 해당 여부	12
Q15. 완제의약품 제조원의 원료의약품에 사용된 용매 관리	13
Q16. 잔류용매시험의 생략 가능 여부	14
Q17. 잔류용매시험법의 밸리데이션 수행 시 고려사항	15
Q18. 출발물질 제조공정에 사용된 유기용매를 규격관리	16
Q19. 최종 원료의약품에서 잔류용매 기준의 10 %이하의 잔류용매 관리	17
Q20. 분류 3용매의 기준설정	18
Q21. 원료의약품 제조공정 중 직접투입하지 않았으나 유래가능한 벤젠의 관리방법 ..	19
Q22. 잔류용매 특성상 휘발성 물질로서 안정성 관리 항목에서 생략 가능 여부	?

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-0765-01	2017.6.	제정
2	안내서-0765-02	2019.9.	개정
3	안내서-0765-03	2021.3.	개정
4	안내서-0765-04	2024.8.	개정

Q1 완제의약품 잔류용매 기준 설정방법

완제의약품 기준 및 시험방법에 잔류용매항을 설정하도록 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처고시)」이 개정되었습니다.

그렇다면 잔류용매항 기준을 「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」을 참고하여 설정하면 되나요?

- 식품의약품안전처에서는 최근 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시)」개정을 통하여 완제의약품 허가 시 기준 및 시험방법에 잔류용매 항을 설정하도록 하였습니다.
- 잔류용매항 기준은 대한민국약전 일반정보 「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」에 따라 설정하시고, 시험방법은 자사기준으로 설정하거나 대한민국약전 일반시험법 「잔류용매 시험법」으로 설정하시면 됩니다.
- 동 가이드라인에 기준이 설정되어 있지 않은 용매의 기준은 이 질의응답집 Q2를 참고하시기 바랍니다.

관련규정

의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시)

제34조(완제의약품의 기준 및 시험방법 자료의 작성) ① ~ ② (생 략)

③ 기준은 다음 각 호에 따라 순서대로 기재한다.

1. ~ 3. (생 략)

4. 순도시험 (생 략)

가. ~ 나. (생 략)

다. 잔류용매는 제34조 및 제35조의 제출자료와 「대한민국약전」중 의약품잔류용매 기준 또는 공정서 등에 의한 공인된 방법에 따라 설정하여 기재한다.

Q2 「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」 미수재 용매의 기준 설정

「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」 분류 1, 2 및 3 목록에 없는 용매를 사용하려고 합니다.
기준을 설정하고자 할 때 어떤 자료를 제출하여야 하는지요?

- 1일 노출허용량 산출에 필요한 충분한 독성학적 자료를 바탕으로 동 가이드라인 부록 3. 노출한계 설정방법에 따라 기준을 설정하고 이에 대한 근거자료를 제출하시면 됩니다.

참고

- 잔류용매의 허용수준 결정시 사용되는 독성학적 시험자료는 경제협력개발기구(OECD), 미국환경청(US EPA), 미국 식약청(US FDA) Red Book에 기재되어 있는 것과 같은 적절한 프로토콜에 기초하여 시험한 것이어야 한다.
- Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medical products in shared facilities (EMA/CHMP/ CVMP/ SWP/169430/2012)
- toxnet.nlm.nih.gov

Q3**공정서 수재품목의 잔류용매 관리**

공정서 수재품도 잔류용매항 설정을 위해 자사기준으로 허가를 받아야 하는지요?

- 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서에 수재되어 있는 품목은 해당규격으로 허가·신고가 가능합니다.
- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령)」 제4조(제조판매·수입 품목의 허가신청) 제1항 제2호 가목에 따라 기준 및 시험방법에 관한 자료를 제출하지 않습니다.
- 이 경우에도 「의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령)」 제43조(제조관리자 준수사항 등) 제1항 제6호에 따라 공정서에 잔류용매항이 설정되어 있지 않더라도 제조과정 중에 사용된 용매에 대하여 대한민국약전 일반정보 중 「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」에 적합한 수준으로 관리하여야 합니다.
- 다만, 「의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)」 의약품 국제공통기술문서에 제6조(국제공통기술문서 작성) 제1항에 따라 의약품 국제공통기술문서를 작성해야 하는 품목은 해당 항목에 잔류용매의 기준 및 시험방법에 대하여 기재해야 합니다.
- 또한, 공정서 규격에 잔류용매항을 추가하여 자사기준으로 관리하고자 하는 경우에는 기준 및 시험방법 자료를 제출하여 심사를 받으시기 바랍니다.

관련규정

의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령)

제4조(제조판매·수입 품목의 허가 신청) ① (생 략)

1. (생 략)

- 가. 법 제51조제1항에 따른 대한민국약전(이하 "대한민국약전"이라 한다)에 실려 있는 품목
- 나. 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서(公定書) 및 의약품집에 실려 있는 품목
- 다. 대한민국약전에 실려 있지 아니한 의약품 중 한약에 관한 기준[이하 "대한민국약전 외한약(생약) 규격집"이라 한다]에 실려 있는 품목

라. (생 략)

- 마. 식품의약품안전처장이 따로 기준 및 시험방법을 고시한 품목

바. (생 략)

2. 제10조에 따른 기준 및 시험방법에 관한 자료. 다만, 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 품목의 경우에는 제출하지 아니한다.

- 가. 생물학적제제등이 아닌 것으로서 제1호가목·나목·다목 및 마목에 해당하는 품목
- 나. 삭제 <2014.8.21.>

제43조(제조관리자의 준수사항 등) ① 법 제37조제1항에 따라 의약품등의 제조관리자가 준수하여야 할 사항은 다음 각 호와 같다.

1. ~ 5. (생 략)

- 6. 제조과정 중 유기용매 등을 사용하는 경우에는 그 유기용매의 종류와 규격, 사용 목적, 사용량, 잔류량 등에 대한 기준을 설정하여 철저히 관리할 것

Q4**외국공정서 수재품목 잔류용매관리에 대한민국의약품 시험법 적용 가능여부**

「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」 중 3.4 분석방법에 '잔류용매 분석법으로는 기체크로마토그래프법 등 크로마토그래프법이 일반적으로 이용된다. 잔류용매의 양을 결정할 수 있는 표준화된 방법으로 가급적 약전 등 공정서에 수재된 방법을 사용하여야 한다.'라고 되어 있습니다.

원료 또는 완제 의약품을 외국공정서(미국약전, 유럽약전 등) 규격으로 허가받고자 하는 경우 잔류용매시험방법을 대한민국의약품 일반시험법으로 사용해도 되는지 문의 드립니다.

- 원료의약품 또는 완제의약품의 규격이 외국공정서일 경우에도 잔류용매 시험방법을 대한민국의약품 일반시험법에 따라 설정하여 관리할 수 있습니다.
- 다만, 사용하는 용매가 대한민국의약품 일반시험법 잔류용매시험법의 용매분류에 포함되어 있지 않을 경우, 별도의 시험법 설정과 밸리데이션을 실시하여야 합니다.

Q5**소량 사용한 용매의 관리 필요성**

제조공정 중에 통상 용매로 사용되는 양보다 적은 양을 시약으로 사용하는데 이 경우도 관리하여야 하는지?

- 「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」에 따르면 '원료의약품 및 제제의 제조공정에서 사용되거나 생성되는 휘발성 유기화학물질'은 타당한 잔류기준을 세우고 관리하여야 합니다.
- 이에 따라 제조공정 중 휘발성 유기화학물질을 사용한 경우에는 사용량과 사용목적과 별개로 적절한 품질관리를 수행해야 합니다.

Q6**원료의약품 제조원의 잔류용매 시험 결과 인정 여부**

원료의약품 제조공정에서 사용되는 잔류용매에 대하여 원료의약품 제조사에서 관리하여 시험 성적서를 발행하고 있습니다.

완제의약품 제조사에서 이를 반영하여 원료의약품의 규격에 잔류용매항을 설정하고 시험을 실시하여야 하나요?

- 원료의약품 제조원에서 관리하고 있는 잔류용매에 대하여 완제의약품 제조원은 주성분 규격에 반영하고 시험을 실시해야 합니다.

Q7**대한민국약전 잔류용매시험법 적용 시 밸리데이션 자료 필요 여부**

잔류용매 시험법을 대한민국약전 일반시험법 「잔류용매시험법」으로 관리하려고 합니다.

이 시험법에 대해서 시험방법 밸리데이션을 실시하여야 하나요?

- 대한민국약전 「잔류용매시험법」은 식약처에서 연구개발사업으로 시험방법을 개발하여 밸리데이션자료를 자체적으로 보유하고 있어, 해당 시험방법에 대한 타당성을 검토할 수 있으므로 밸리데이션을 실시할 필요는 없습니다.
- 다만, 해당 시험방법을 적용하기 전에 특이성과 실측치를 고려한 농도범위에서 정확성 및 정밀성 등에 대하여 시험방법 verification을 실시하여 자사의 시험환경에서의 시험 방법 적용가능 여부를 확인하시기 바랍니다.

Q8

분류 3 용매만 사용한 경우 건조감량시험법 적용가능 여부

대한민국약전 일반정보 「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」 3.4 분석방법 “만약, 분류 3의 용매만 존재하는 경우라면 건조감량 등 비특이적 방법을 사용할 수 있다.”로 되어 있습니다.

그렇다면, 원료의약품 또는 완제의약품의 제조공정에서 분류 3 용매만 사용한 경우 건조감량 시험으로 잔류용매 시험을 대체할 수 있나요?

- 의약품 제조공정 중 분류 3 용매만 사용한 경우, 시험방법이 적절하게 입증 된다면 ‘잔류용매시험’을 대신하여 대한민국약전 일반시험법 ‘건조감량시험법’에 따라 기준을 0.5 % 이하로 설정하여 관리할 수 있습니다. 다만, 용매의 휘발성이 시험방법에 영향을 미치는 경우 해당 용매가 관리 가능한 시험방법으로 설정하여 관리하셔야 함을 알려 드립니다.
- 예를들어, 분류 3의 디메틸설폭시드(Dimethyl sulfoxide, DMSO)의 끓는점은 189℃로, 대한민국약전 일반시험법의 건조감량시험에 따라 105℃로 건조 시 디메틸설폭시드의 양을 명확히 확인할 수 없습니다.
- 참고로, 건조감량항 설정근거 자료(시험조건 설정이유, 기준설정근거 등)는 구비하시기 바랍니다.

참고

• ICH Q3C(R9) ‘Impurities: Guideline for Residual Solvents’ (2024.1.24.)

3.4. Analytical procedures

~(생략). If only Class 3 solvents are present, a non-specific method such as loss on drying may be used, if the method is properly validated. The impact of solvent volatility on the test method should be considered in the validation.

Q9 분류 2 와 분류 3 용매 사용한 경우 건조감량시험법 적용 가능여부

원료의약품 제조공정 중 분류 3 용매와 함께 분류 2 용매도 사용하였습니다.

분류 3 용매는 건조감량시험을 적용하고 분류 2 용매만 잔류용매시험을 적용할 수 있나요?

- 제조공정 중 분류 2 와 분류 3 용매를 함께 사용한 경우, 분류 2 용매는 잔류용매시험으로, 분류 3 용매는 Q8에 따라 시험방법이 적절하게 입증된다면 건조감량시험으로 관리할 수 있습니다.

Q10 분류 3 용매 총량이 0.5%를 초과할 경우 건조감량시험 적용가능여부

제조공정에 에탄올, 에틸에테르, 1-프로판올의 3가지 용매를 사용하였습니다.

실측치는 에탄올이 0.3 %, 에틸에테르가 0.2 %, 1-프로판올이 0.3 % 일 경우 건조감량 시험법 적용이 가능한가요?

- 분류 3용매 총량이 0.5 %을 초과하는 경우 건조감량 시험법을 적용할 수 없습니다.
- 따라서, 대한민국약전 잔류용매시험법 또는 밸리데이션 된 자사 시험방법(예, 가스크로마토 그래프법)으로 관리하여야 합니다.

Q11 대한민국약전 「잔류용매시험법」 적용

밸리데이션된 자사시험법으로 잔류용매시험방법을 설정하고 있습니다.

1. 2017년 3월에 대한민국약전 「잔류용매시험법」이 개정되었는데 반드시 개정된 대한민국약전 「잔류용매시험법」을 적용하여 변경 허가를 받아야 하나요?
2. 자사 잔류용매시험법을 적용할 수 있다면, 모든 제품에 시험방법 밸리데이션을 실시해야 하나요?
3. 기허가 품목의 잔류용매 시험은 어떤 방법으로 하여야 하나요?

- 대한민국약전 일반시험법 「잔류용매시험법」은 의무 적용사항이 아니며, 별도의 밸리데이션된 자사 시험법으로 관리할 수 있습니다.
- 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 제4조(제조 및 품질관리 기준 실시에 관한 세부사항)제3항 제1호 라목에 따른 밸리데이션 실시한 품목과 제형 및 시험방법은 동일하나 주성분 함량만 다른 경우에 해당하지 않는다면 원칙적으로 각 품목별로 시험법의 타당성을 검증하여야 합니다.
- 이미 허가받은 품목은 허가받은 방법으로 잔류용매를 관리하시면 됩니다.

Q12 외용제에 잔류용매 기준을 초과하여 설정할 경우 필요 자료

자사에서 외용 첩부제 제조 시에 'N-메틸피롤리돈'을 용해보조제로 사용하고 있습니다.

대한민국약전의 「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」을 보면, 'N-메틸피롤리돈'은 분류2에 속하는 잔류량 규제가 필요한 용매로써 1일 노출허용량(PDE)(mg/일)은 5.3, 제한농도(ppm)는 530 ppm으로 기준이 되어있습니다.

다만, 가이드라인 중 '국소적용 품목의 경우에는 각각의 사례별로 타당성이 인정될 경우 보다 높은 잔류량이 허용될 수 있다.'라는 내용이 있습니다.

이와 관련하여 첩부제 품목허가 신청 시 동 가이드라인에서 정한 기준을 초과하여 잔류용매를 설정할 경우 어떤 자료들을 제출해야 하는지 문의드립니다.

- 문의하신 N-메틸피롤리돈은 「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」에서 분류 2에 해당하는 용매로, 잔류용매 관리기준이 530 ppm 이하인 경우 별도의 자료는 불필요합니다.
- 국소적용 품목의 경우 사례별로 타당성이 인정될 경우 보다 높은 잔류량이 허용될 수 있으나, 원칙적으로 모든 잔류용매는 치료적 유익성이 전혀 없기 때문에 제품규격, 우수의약품 제조 및 품질관리기준(GMP) 또는 그 밖의 품질기준에 적합한 수준으로 제거되어야 합니다.
- 따라서, N-메틸피롤리돈의 잔류량이 동 가이드라인의 허용량을 만족하지 못하는 경우, 첫 번째로 제조공정 변경을 포함하여 잔류용매량을 감소시킬 수 있는 방안을 고려해 보시기 바랍니다.
- 그럼에도 불구하고 잔류량이 가이드라인의 권장값을 만족시킬 수 없는 경우에는, 권고된 수준으로 잔류용매의 양을 줄이기 위한 노력에 대한 요약자료, 권장값 이상으로 용매 사용의 필요성을 입증할 수 있는 위험성-유익성 평가 자료를 제출이 필요합니다.

Q13 완제의약품 제조사의 원료의약품 중 잔류용매 관리필요 여부

완제의약품 제조업자인 자사에서는 제제에서 원료의약품의 제조에 사용한 유기용매를 포함하여 잔류용매시험을 실시하고 있었습니다.

「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」에 따르면 적용대상이 원료의약품, 첨가제, 제제 중 잔류용매라고 기재되어 있습니다. 또한 의약품 제조업자는 제제에 대해 시험을 실시하라고 되어 있고, 제제에서도 모든 제형 및 투여경로의 의약품에 적용한다고 되어있습니다.

가이드라인에 따라 완제의약품의 잔류용매 관리에 있어 첨가제도 고려하여야 하는지요?

- 원료의약품 제조 공정 중 유기용매를 사용한 경우, 원료의약품 규격 중 「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」에 따라 기준을 설정하고, 관리하여야 합니다.
- 「의약품 잔류용매기준 가이드라인」에 따르면 의약품 중 잔류용매란 '원료의약품, 첨가제 및 제제의 제조 공정에 사용되거나 생성되는 휘발성 유기화합물질'을 의미합니다.
- 따라서 제제의 잔류용매 관리 시 원료의약품 뿐만 아니라 첨가제의 잔류용매까지 고려하여야 합니다.

Q14 용매화물의 「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」 해당 여부

원료의약품 제조 시 결정화 단계에서 용매를 사용하여 제조하는 용매화물(solvate form) 원료의약품의 규격 관리 방법입니다.

개발 중인 원료의약품은 이소프로판올 용매화물로 이소프로판올의 한도는 6.0 % 이하로 설정할 예정입니다.

이렇게 규격을 설정할 경우 의약품 잔류용매기준 가이드라인의 기준에 적합하지 않습니다.

용매화물 원료의약품의 경우 제품의 품질을 고려하여 「의약품 잔류용매기준 가이드라인」과 다르게 잔류용매 기준을 설정하여도 되는지 궁금합니다.

- 「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」 1. 개요에 따르면 '첨가제로서 의도적으로 사용되는 용매 및 용매화물'은 대상이 아닙니다.
- 다만, 이 경우에도 제제 중 용매함량을 평가하여 타당성을 제시하도록 하고 있습니다.
- 따라서, 제제 중 용매함량을 평가하여 타당성을 제시할 경우 해당 용매의 기준을 별도로 설정할 수 있습니다.

Q15 완제의약품 제조원의 원료의약품에 사용된 용매 관리

완제의약품 생산에 필요한 원료의약품 품질관리 시 잔류용매에 대하여 문의 드리고자 합니다.

원료의약품 제조원에서 제조 시 유기용매를 사용하며 발급한 성적서 상에 해당 유기용매에 대하여 기준이 설정되어 있습니다.

시험결과가 불검출일 경우 완제 제조원에서는 원료의약품의 규격설정 및 입고 시 해당 용매에 대해서도 잔류용매시험을 실시하여야 하는지 문의 드립니다.

- 시험결과가 불검출일 경우에도, 원료의약품 제조원에서 잔류용매로 관리하고 있다면, 원료의약품의 규격설정이 필요하며, 입고 시 시험을 실시하여야 합니다.
 - 다만, 만약 원료의약품의 제조공정에 사용된 용매가 최종 공정 이전에 사용된 분류2 또는 분류3 용매이며 최종 원료의약품에 잔류하지 않음을 입증하는 타당한 근거자료 *를 제출하는 경우, 잔류용매시험을 원료의약품 규격에 설정하지 않을 수 있을 수 있습니다.
- * 타당한 근거자료 예: 제한농도의 10% 이하 또는 불검출임을 확인할 수 있는 실생산 3배치 시험 분석 자료 및 정량한계에 대한 자료.
- 아울러 제조방법이 변경되는 경우에는 용매가 설정된 규격에 적합한지 제시하고, 제조방법 변경이 잔류용매에 미치는 영향을 고찰하여 필요시 재검증하시기 바랍니다.

Q16 잔류용매시험의 생략 가능 여부

완제의약품의 제조에 사용되는 유기용매에 대하여 기준 및 시험방법에 잔류용매 항목을 설정하고 그 잔류여부를 확인하도록 「의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)」이 개정되었습니다.

유기용매 잔류량에 대한 검증을 최종 완제품에서 수행하는 것이 아니라, 해당 용매의 사용 최종 공정에서 잔류량을 검증하는 경우 완제품에서 해당 시험을 생략 가능한가요?

만약 유기용매의 잔류량에 대한 축적된 자료가 있어 해당 품목이 잔류용매가 기준치를 초과하지 않는다는 것으로 판단이 되면, 이에 대하여 주기적 관리 등을 통하여 시험 생략이 가능한지 문의 드립니다.

- 잔류용매를 포함하여 완제의약품의 기준 및 시험방법에 설정한 시험항목은 공정 중 관리 또는 반제품에서의 시험으로 최종제품에서의 시험을 갈음할 수 없으며, 축적된 분석자료를 근거로 주기적 관리를 허용하고 있지 않습니다.

Q17 잔류용매시험법의 밸리데이션 수행 시 고려사항

주성분의 함량이 다른 2개의 품목에 대해서 잔류용매시험법을 설정하고자 시험방법 밸리데이션을 수행하려고 합니다.

이 품목의 부형제 등은 주성분 함량의 배수와 같습니다. 예를 들어 주성분 함량이 10 mg, 20 mg 이라면, 20 mg 품목의 부형제는 10 mg 품목의 모두 2배씩입니다.

이런 경우 기준과 시험방법이 같다면 고농도인 제품의 밸리데이션 자료로 저농도인 제품의 밸리데이션자료로 갈음할 수 있나요?

- 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정(식약처고시)」 제4조(제조 및 품질관리 기준 실시에 관한 세부사항) 제3항 제1호 라목에 따라 밸리데이션을 실시한 품목과 제형 및 시험방법은 동일하나 주성분의 함량만 다른 품목은 시험방법 밸리데이션을 생략할 수 있습니다.
- 이에 따라 질의하신 품목의 잔류용매시험의 경우 이미 밸리데이션을 실시한 품목과 제형 및 시험방법은 동일하나 주성분 함량만 상이한 품목에 대해서 밸리데이션을 실시할 경우 표준액 및 검액 농도가 동일한 밸리데이션 범위를 가지는 경우에 한하여 시험방법 밸리데이션을 생략할 수 있을 것으로 판단됩니다.

Q18 출발물질 제조공정에 사용된 유기용매를 규격관리

출발물질 제조에 사용된 용매가 최종 원료의약품에서도 검출됩니다. 이 경우 출발물질 입고 시 시험한다면 최종 원료의약품 규격에 생략 가능한가요?

- 잔류용매를 출발물질에서만 관리한다면 원료의약품에 잔류하는 용매의 종류 및 양에 대한 정보가 없어 완제품 제조사가 잔류용매를 적절하게 관리하는 데 어려움이 클 것으로 예상됩니다.
- 출발물질 또는 원료의약품 단계 각각에서 잔류용매 관리비용이 유사할 것으로 예상되므로 완제의약품 제조사의 관리편의를 위해서도 최종단계에서 관리가 더 적절할 것으로 판단됩니다.

Q19 최종 원료의약품에서 잔류용매 기준의 10 %이하의 잔류용매 관리

EMA(European Medicines Agency) 가이드라인에 따르면 '최종 원료의약품에서 10 %이하 검출 잔류용매는 규격에 설정하지 않고 따로 관리하지 않아도 된다.'고 되어있습니다.

해당 내용이 국내 식약처 등록 시에도 반영이 되는 내용인가요?

- 「약사법(법률)」 제31조 또는 제42조 및 제31조2에 따라 의약품 제조관리(수입)품목허가(신고) 및 원료의약품 등록을 신청하고자 하는 경우, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령)」 제43조제1항제6호에 따라 제조과정 중 유기용매 등을 사용하는 경우에는 그 유기용매의 종류와 규격, 사용목적, 사용량, 잔류량 등에 대한 기준을 설정하여 관리해야 합니다.
- 또한, 원료의약품 등록 신청시에는 「원료의약품 등록에 관한 규정(식약처 고시)」 제4조 제1항제5호에 따라 제조과정 중 사용한 유기용매의 종류, 사용 이유, 최종 제품의 잔류기준, 잔류량 및 시험방법에 관한 자료를 제출해야 합니다.
- 따라서, 원료의약품의 제조과정 중 유기용매가 사용되었을 경우, 해당 용매에 대하여 최종 원료의약품의 잔류용매 기준을 설정하여 품질관리하는 것이 원칙입니다.
- 다만, 만약 원료의약품의 제조공정에 사용된 용매가 최종 공정 이전에 사용된 분류 2 또는 분류 3 용매이며 최종 원료의약품에 잔류하지 않음을 입증하는 타당한 근거자료 * 를 제출하는 경우, 잔류용매시험을 원료의약품 규격에 설정하지 않을 수 있을 수 있습니다.
* 타당한 근거자료 예: 제한농도의 10% 이하 또는 불검출임을 확인할 수 있는 실생산 3 배치 시험 분석 자료 및 정량한계에 대한 자료.
- 아울러 제조방법이 변경되는 경우에는 용매가 설정된 규격에 적합한지 제시하고, 제조방법 변경이 잔류용매에 미치는 영향을 고찰하여 필요시 재검증하시기 바랍니다.

참고

• CPMP/ICH/283/95 Impurities : Guideline for residual solvents Anenex I : specifications for class 1 and class 2 residual solvents in active substances

Q20 분류 3용매의 기준설정

「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」 방법 1로 계산할 경우 에탄올 기준은 5000 ppm입니다. 허가 받고자 하는 완제의약품에서 잔류용매시험을 한 결과 에탄올이 6000 ppm으로 측정되었습니다.

이 완제의약품의 1일 투여량이 0.5 g으로 10 g이 되지 않으므로 방법 2을 적용하여 산출한 값(3 mg/일)이 기준(50 mg/일)에 적합하다고 할 수 있는지요?

- 모든 잔류용매는 치료적 유익성이 전혀 없기 때문에 제품규격, 우수의약품 제조 및 품질관리기준(GMP) 또는 그 밖의 품질기준에 적합한 수준으로 제거되어야 합니다.
- 따라서 「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」 분류3 잔류용매의 양을 방법 1에 따라 산출한 5,000 ppm 이하를 준수하는 것이 바람직 할 것으로 판단됩니다.
- 이를 초과하는 경우 잔류하는 에탄올 함량을 가이드라인에서 제시하는 범위 이내로 감소시킬 수 있도록 제조방법을 포함하여 모든 방법을 강구하여 주시기 바랍니다.
- 그럼에도 불구하고 가이드라인에서 제안하는 범위를 초과하는 에탄올 잔류량은 제조업자의 제조능력이나 우수 의약품 제조 및 품질관리기준(GMP), 품목 특성(예: 단기간 투여 등) 등을 고려하여 현실적인 것으로 인정할 수 있는 경우에만 허용을 고려할 수 있을 것으로 판단됩니다.

Q21 원료의약품 제조과정 중 직접투입하지 않았으나 유래가능한 벤젠의 관리방법

원료의약품 합성 중에 사용되는 톨루엔, 아세톤 등의 용매의 불순물로 함유되거나, 화학공정 중 부산물로 생성가능한 분류 1용매(벤젠)는 어떻게 관리하여야 하나요?

○ 일반적으로 공정 중에 직접 투입한 용매에 대해서 심사대상으로 하고 있으나 톨루엔 및 아세톤 등 용매의 불순물로 존재할 수 있는 벤젠에 대하여 다음의 방법 중 선택하여야 합니다.

- ① 중간체 또는 최종 원료의약품에 벤젠 규격 설정
- ② 아세톤 및 톨루엔을 적절한 규격 * 으로 관리
* 이 때 적절한 규격은 기준 최대값으로 관리하여도 최종 원료의약품에서 벤젠이 제한농도 이내로 관리되는 규격
- ③ 아세톤 및 톨루엔에 벤젠 규격을 설정하여 관리
- ④ 벤젠에 대해 제한농도의 30% 이내 또는 불검출임을 확인할 수 있는 실생산 3배치 또는 파일럿 6배치에 대한 시험자료 제출

“「의약품 잔류용매 기준」질의응답집”[민원인 안내서]

발행일 2024월 8월

발행인 오금순(代)

편집위원장 김영립

편집위원 박상애, 우선욱, 채주영, 김도정, 권경진,
김민경, 이태웅, 이주연, 정수양, 이영선,
배진명

발행처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 의약품규격과
