내 삶을 바꾸는 규제혁신

청렴韓세상

등록번호
안내서-1214-01

한약(생약)제제 벤조피렌 안전성 평가 및 자료작성 방법 (민원인 안내서)

2022. 7.

식품의약품안전처
식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 생약제제과

지침 · 안내서 제·개정 점검표

명칭	한약(생약)제제 벤조피렌 안전성 평가 및 자료작성 방법 [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
	□ 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 외국 규정을 단순 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 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
지침서·안내서 구분	□ 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	□ 예(☞지침서) ■ 아니오
	□ 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	■ 예(☞안내서) □ 아니오
기타 확인 사항	□ 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.

2022 년 7 월 27 일

담당자 이 태 웅
확 인(부서장) 강 인 호

이 안내서는 '한약(생약)제제 벤조피렌 안전성 평가 및 자료작성 방법'에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2022년 7월 27일 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 바이오생약심사부 생약제제과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3562

팩스번호: 043-719-3550

"청렴한 식약처 국민 안심의 시작"

공익신고자 보호제도란?

-공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장**, **불이익보호조치**, **신변보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

♣ 보호조치 요구 방법

우편(30102) 세종특별자치시 도움5로 20 정부세종청사 7동, 국민권익위원회 공익보호지원과

전화 044-200-7773 / 팩스 044-200-7949

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-1214-01	2022.7.27.	제정

목 차

Ⅰ. 서 론 ····· 1

1. 목 적 ····· 1

2. 배 경 ····· 1

Ⅱ. 벤조피렌 안전성 평가 ····· 2

1. 개 요 ····· 2

2. 적용 범위 ····· 6

3. 평가 개요 ····· 7

4. 자료 작성 시 유의사항 ····· 11

5. 자주 묻는 질문(FAQ) ····· 16

6. 분석방법 ····· 20

7. 사전계획된 SOP에 따른 자율적 관리 ····· 20

Ⅲ. 참고문헌 ····· 21

Ⅳ. 부록(벤조피렌 저감화 대상 품목 사례) ····· 22

사례 1. 원생약 유래·세척 ····· 22

사례 2. 원생약 입고 관리 ····· 26

사례 3. SOP (관리방안, 책임, 주기) ····· 29

사례 4. SOP (관리방안, 기준) ····· 31

Ⅰ. 서 론

1 목 적

본 민원인안내서는 ’21.2.부터 시행된 완제의약품-원료의약품 연계심사에 따라, 원료의약품을 우선 등록하고 제조되는 완제의약품 제조단계의 업계 자율적 벤조피렌 안전관리를 위한 상세한 안내를 하고자 작성되었다. 벤조피렌 안전성 자료 제출과 관련하여 그동안의 산·학·관 워크숍, 심사업무 설명회, 국민신문고 다빈도 질의 등을 종합적으로 검토하여 시험방법 밸리데이션 고려사항, 안전성 평가자료 예시, 주요 저감화 사례 등의 내용을 담았다.

2 배 경

‘13년도 천연물의약품 모니터링 결과 벤조피렌 등 유해물질이 검출되었고, 식약처는 벤조피렌 검출품목의 제네릭의약품 및 유사품목에 대한 검출시험 명령 및 관리방안을 마련하도록 지시하였다. 그 결과 1차적으로 ’15년도에 애엽추출물 함유 제제에 대하여 벤조피렌 저감화 의무화 조치를 시행하여 저감화를 완료하였으며, 그 외 천연물의약품에 대해서도 벤조피렌 저감화 후속조치 방안으로서 식물유래 원료의약품 등록(DMF) 및 완제의약품 품목허가(신고) 시 벤조피렌 노출안전역(MOE, Margin of exposure) 평가를 통해 등록 및 허가 여부를 결정해왔다. ‘16년도에는 벤조피렌 등 유해물질 관련 자료 제출 명확화를 위해 「한약(생약)제제 품목허가·신고에 관한 규정」을 개정하였다.

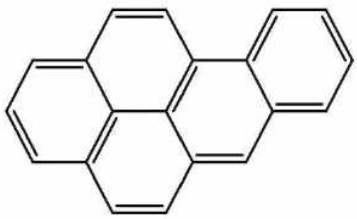
Ⅱ. 벤조피렌 안전성 평가

1 개 요

벤조피렌(Benzo[a]pyrene, BaP, $C_{20}H_{12}$)은 다환방향족탄화수소(PAHs, polycyclic aromatic hydrocarbons) 그룹에 속하는 황색의 결정성 고체이며, 300~600 ℃사이 온도에서 불완전연소 생성되며 그 오염원은 매우 다양하다.

벤조피렌은 돌연변이원성과 발암성을 일으키는 것으로 밝혀져서, 국제암연구기구(IARC, International Agency for Research on Cancer)는 벤조피렌을 인체발암물질인 Group 1로 지정하여 관리하고 있다. 한약(생약)제제에서 유해물질은 크게 의도적 사용물질(잔류용매, 잔류농약 등)과 비의도적 유해물질(유연물질, 이물, 중금속, 곰팡이독소 등)으로 분류할 수 있고, 벤조피렌은 비의도적 유해물질로 분류되며, 유해물질 잔류량 분석 및 인체 안전수준, 관리 가능한 범위를 고려하여 필요 시 기준을 설정하여 적용한다.

표 1. 벤조피렌의 물리·화학적 특성

항 목	내 용
화학명	Benzo[a]pyrene, 1,2-benzopyrene, BaP
화학구조	
CAS No.	50-32-8
화학식	$C_{20}H_{12}$
분자량	252.32
물리적 성상	황색의 결정성 고체
녹는점	176 ~ 177℃
끓는점	310 ~ 312℃
물 용해도	0.00162 mg/L at 25℃
옥탄올/물 분배계수	6.13

용매 가용성	가용성: 벤젠, 톨루엔, 자일렌 약 용해성: 알코올
비중	1.35 g/cm3 (water = 1)
반응성	상온 상압에서 안정함

(출처: 한국산업안전공단 MSDS)

가. 벤조피렌 독성기전

Benzo[a]pyrene의 발암 작용기전은 이 화합물이 효소대사에 의하여 돌연변이원인 benzo[a]pyrene diol epoxide로 변화되는데 원인이 있다. benzo[a]pyrene diol epoxide는 DNA에 들어가 핵염기인 친핵성 구아닌의 N2위치와 공유결합을 한다. X-ray 결정구조와 NMR구조 연구는 이 결합이 이중결합인 DNA구조에 교란을 주어 뒤틀리게 함으로써 변이를 일으키는 것으로 밝혀졌다. 정상적인 DNA복제과정을 교란하여 돌연변이를 일으키며, 이는 노출 후에 암이 유발한다는 것을 설명한다.

작용 메커니즘은 구아닌의 N7 위치에 결합하는 아플라톡신과 비슷하며, benzo[a]pyrene diol epoxide는 p53 유전자와 특이적으로 반응한다는 지적이 있다. 이 유전자는 세포주기를 조절하는 transcription factor로 암을 억제하는 기능이 있는데, benzo[a]pyrene diol epoxide는 특정 세포에서 암억제능을 불활성화시켜 암을 유도한다.

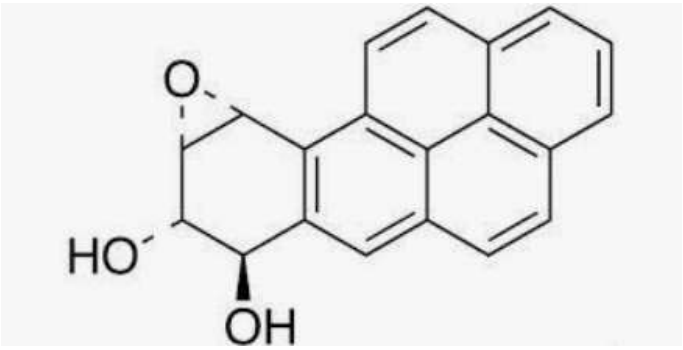


그림 1. benzo[a]pyrene diol epoxide 구조

표 2. 국제암연구소(IARC)의 발암물질 분류표

Group 1		**확인된 인체 발암물질** (The agent is carcinogenic to humans)
Group 2	2A	**인체 발암 유력 물질** (The agent is probably carcinogenic to humans) 인체발암 증거가 제한적이거나 부정확하고, 실험동물의 발암증거는 충분한 경우
	2B	**인체 발암 가능 물질** (The agent is possibly carcinogenic to humans) 인체 발암 증거가 제한적이거나 부정확하고, 실험동물의 발암 증거도 충분하지 아니한 경우
Group 3		**인체 발암성 물질로 분류할 수 없는 물질** (The agent is probably not carcinogenic to humans) 인체 및 실험동물 발암 증거가 제한적이거나 부정확한 경우
Group 4		**인체 비발암성 물질** (The agent is probably not carcinogenic to humans) 발암성을 증명할 증거가 부족한 경우

표 3. 국내·외 벤조피렌 위해등급

기관	위해등급	비 고
U.S. EPA[1)]	Group B	Likely to be carcinogenic to humans
IARC[2)]	Group 1	Carcinogenic to humans carcinogen
NTP[3)]	R	Reasonably anticipated to be human carcinogen
EU[4)]	C2	Substances which should be regarded as if they are carcinogenic to humans
ACGIH[5)]	A2	Suspected human carcinogen
노동환경건강연구소	1등급	Human carcinogen

[1)] EPA: 미국 환경청 (U.S. Environmental Protection Agency)
[2)] IARC: 세계보건기구(WHO) 산하 국제암연구소 (International Agency for Reaserch on Cancer)
[3)] NTP: 미국 국립 독성프로그램 (National Toxicology Program)
[4)] EU: 유럽 연합 (European Union)
[5)] ACGIH: 미국 정부산업 위생 전문가 협의회 (American Conference of Governmental Industrial Hygienists)

나. 벤조피렌 발생 주요 원인 및 저감화 방안

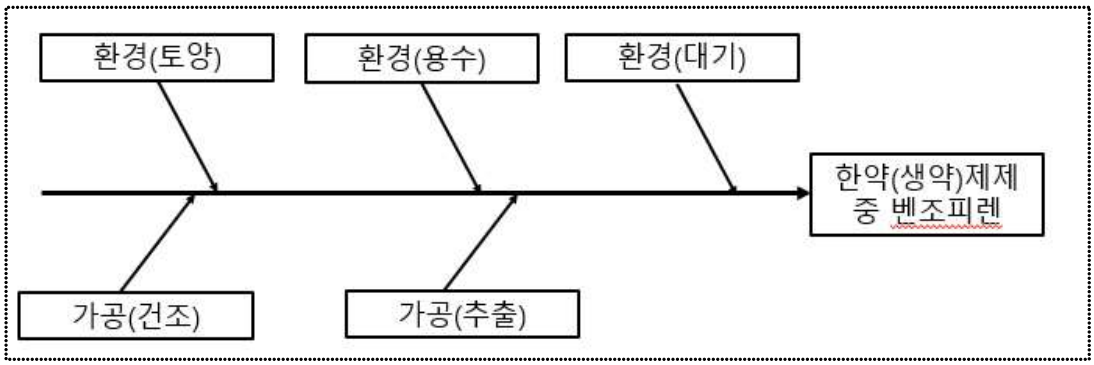


그림 2. 벤조피렌 주요 오염원 (출처: 식약처연구보고서, 18172생약안216)

표 4. 단계별 저감화 방안

① 원료 관리	- 한약재의 원생약을 재배, 채취하는 산지의 환경을 관리하여야 한다. - 원료로 생체가 아닌 가공품(예. 건조품)을 사용 시에는 원료의 가공 과정이 적절한 지를 확인하고, 입고 검사를 하여야 한다.
▼	
② 세척과정 관리	- 세척에 사용되는 물은「대한민국약전」의약품 각조 '상수' 기준에 적합하여야 한다. - 한약재의 특성을 고려하여「한약재 표준제조공정지침」에 따라 세척한다. - 세척기는 정기적으로 유지·보수하여 성능이 유지될 수 있도록 한다. - 벤조피렌은 원료 표면에 대부분 존재하는 경우가 많아, 세척과정을 추가함으로써 일부 제거할 수 있다.
▼	
③ 건조 관리	- 건조할 때는 한약재의 특성을 고려하여「한약재 표준제조공정지침」에 따라 방법을 선택해야 한다. - 건조할 때는 원료와 불과 직접 닿지 않도록 하여야 한다. - 건조할 때 '표준제조공정지침'에 따르되, 건조 온도에 대한 규정이 없는 한 「대한민국약전외한약(생약)규격집」총칙 제10조에서 권고하는 60℃이하로 건조하여야 하며, 효능에 큰 차이가 없다면 30℃ 이하의 온도에서 건조하여야 한다. - 건조 시에는 건조기의 내부 전체가 균일하게 열이 가해지도록 관리하여야 하고, 정기적으로 건조기 내부의 온도분포에 대해 적격성 평가를 시행하여야 한다.

▼

④ 추출 공정 관리		- 달맞이꽃종자유의 경우, 건조 과정을 통하여 수분이 충분히 날아가도록 하여야 하며, 원료를 200℃의 고온에서 가열할 때 10~20분 정도로 시간을 단축하여 진행하여야 한다. - 일반적인 원료의약품의 추출과정 다음으로 활성탄이 충진된 필터를 사용하여 여과하는 과정을 추가하여 벤조피렌을 저감화할 수 있다.

(출처: 식약처연구보고서, 18172생약안216)

2 적용 범위

본 민원인안내서는 식품의약품안전처에 신규로 한약(생약)제제 품목허가(신고) 시 제출하는 「한약(생약)제제 품목허가·신고에 관한 규정」제8조(심사자료의 요건)제2호제가목8)에 해당하는 잔류·오염물질(벤조피렌 등)에 대한 안전성에 관한 자료와 관련하여 적용한다.

※ 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」

제8조(심사자료의 요건)

2. 구조결정·물리화학적 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 일반사항

8) 잔류 · 오염물질(벤조피렌등)에 대한 안전성에 관한 자료를 제출하여야 한다. 이 때, 안전성에 관한 자료는 발생된 물질의 정보, 분석정보(자가 시험성적서)와 3회 시험을 실시할 수 있는 양의 검체및 잔류·오염물질이 위해가 발생할 우려가 없음이 인정되는 자료로 갈음할 수 있다.

본 민원인안내서는 합성의약품, 방사성의약품, 백신, 세포대사물질, DNA 제제, 알레르기 유발 추출물, 세포, 전혈, 세포성 혈액성분 또는 혈장과 혈장 유래물질을 포함하는 혈액 제제, 전신 순환 용도가 아닌 투석액, 유전자 기반 제제(유전자 치료제), 세포 기반 제제(세포 치료제), 조직 기반 제품(조직 공학)은 적용 대상이 아니다.

3 평가 개요

가. 제출대상

1) 한약(생약)제제(완제의약품)의 신규 허가(신고) 품목
2) 식물유래 한약(생약)제제 원료의약품(DMF)의 신규 등록 품목
3) 2)에 해당하는 등록대상 원료의약품(DMF) 중 '벤조피렌 저감화 관리대상'인 원료의약품을 주성분으로 변경하고자 하는 완제의약품

나. 제출자료

완제의약품의 벤조피렌 시험결과로 노출안전역(MOE)을 평가하는 것을 원칙으로 하며, 등록된 원료의약품(DMF)을 주성분으로 하는 경우 자료이용허여서를 제출하고 원료사의 원료의약품에 대한 벤조피렌 노출안전역을 평가함으로써 갈음할 수도 있다.

1) 완제의약품을 직접 평가하는 경우

가) 완제의약품의 벤조피렌 시험성적에 관한 자료

① 시험성적서 3 로트

- 시험기초자료 및 시험법 밸리데이션 자료 포함, 제조방법에 관한 자료로서 제조지시기록서를 제출한 경우 그와 동일 로트

② 별도로, 제네릭 품목허가(신고) 또는 변경 시 1로트의 시험성적서를 제출할 수 있으나, 나머지 2 로트 벤조피렌 시험에 관한 **이행계획서** 제출

< 이행계획서에 포함되어야 할 내용 >

- 3로트에 대한 벤조피렌 시험계획(예, PV 시 3로트에 대한 벤조피렌 시험)
- 3로트 벤조피렌 시험 결과 MOE 10^4 ~ 10^6 검출 시 변경허가(허가조건에 '벤조피렌 저감화 관리대상' 기재) 신청함(단순변경)
- 3로트 벤조피렌 시험 결과 MOE 10^4 미만 검출 시 **출하 금지**

※ 주성분(원료의약품)의 시험법을 완제의약품 시험법으로 적용할 수 있으나, 특이성 등 밸리데이션 자료를 제출하여야 함

나) 노출안전역(MOE) 평가자료

노출안전역(MOE) = $BMDL_{10}$ (mg/kg · bw/day) / 1일 인체노출량(ng/day)

- $BMDL_{10}$: Benchmark Dose Lower Level, 0.07 mg/kg·bw/day
  (식품첨가물 및 유해물질의 인체노출안전기준, 식품의약품안전평가원, 2020.1.)
- **1일 인체노출량 (ng/day)** = 벤조피렌 오염도(ng/g)× 1일 최대복용량 (g/day)
  * 벤조피렌 오염도 : 복용약 중 벤조피렌 농도(ng/g)
  * 1일 최대 복용량 : 하루 최대 복용량 (g/day)

예 시

❖ 완제의약품의 1일 최대복용량 : 0.9 g, 체중 : 60 kg

❖ 완제의약품의 벤조피렌 분석결과

제조번호	벤조피렌(ppb)
2201	3.58
2202	3.60
2203	3.55
평균	**3.58**

* 완제의약품품의 벤조피렌 1일 인체노출량
  = 0.90 g(1일 최대복용량) X 3.58 ppb (ng/g) = 3.24 ng

* 완제의약품의 벤조피렌 노출안전역(MOE) = BMDL10 / 1일 인체노출량
  = 4.2 X 10^6 ng / 3.24 ng = 1.30 X 10^6

다) 완제의약품 평가 시 MOE 10^4 ~ 10^6 일 경우, 벤조피렌 생성 원인에 대한 고찰 및 관리방안 제출

- 제품표준서 중 마. 제조공정 흐름도 이하 사항(상세한 공정별 제조방법과 공정검사 방법 포함)

라) 벤조피렌 저감화 공정을 추가한 경우, 주성분 제조방법이 기허가(원료 또는 완제)와 다른 경우에는 공정변경 전·후 동등함을 입증할 수 있는 자료 제출(예, 성분프로파일 비교 자료 등)

2) 완제의약품을 원료의약품 등록자료(DMF)로써 평가하는 경우

가) 주성분 원료의약품의 벤조피렌 시험성적에 관한 자료

- 시험성적서 3 로트

* 시험방법 밸리데이션은 원료제조원의 기 등록자료로 갈음 가능(미제출)

나) 노출안전역(MOE) 평가자료 및 완제의약품 관리방안(주기, 방법)

- 원료의약품의 시험성적으로써 신청한 완제의약품을 평가한 MOE 평가자료 별도 제출해야 하며, DMF 등록사의 자료이용허여서도 함께 제출이 필요함

다) 완제의약품 평가 시 MOE 10^4 ~ 10^6 일 경우, 벤조피렌 생성원인에 대한 고찰 및 관리 방안

- 제품표준서 중 마. 제조공정 흐름도 이하 사항(상세한 공정별 제조방법과 공정검사 방법 포함)

라) 벤조피렌 저감화 공정을 추가한 경우, 주성분 제조방법이 기허가(원료 또는 완제)와 다른 경우에는 공정변경 전·후 동등함을 입증할 수 있는 자료 제출(예, 성분프로파일 비교 자료 등)

3) DMF 등록 대상 원료의약품

가) 주성분 원료의약품의 벤조피렌 시험성적에 관한 자료

- 시험성적서 3 로트

* 시험기초자료 및 시험법 밸리데이션 자료 포함, 제조방법에 관한 자료로서 제조지시기록서를 제출한 경우 그와 동일 로트

나) 노출안전역(MOE) 평가 자료

* 완제품의 복용량(최대복용량)은 '의약품안전나라-의약품통합정보시스템'을 참고함

다) 완제의약품 평가 시 MOE 10^4 ~ 10^6 일 경우, 벤조피렌 생성원인에 대한 고찰 및 관리 방안

- 제품표준서 중 마. 제조공정 흐름도 이하 사항(상세한 공정별 제조방법과 공정검사 방법 포함)

라) 벤조피렌 저감화 공정을 추가한 경우, 주성분 제조방법이 기허가(원료 또는 완제)와 다른 경우에는 공정변경 전·후 동등함을 입증할 수 있는 자료 제출(예, 성분프로파일 비교 자료 등)

다. 벤조피렌 노출안전역(MOE) 결과에 따른 처리방안

MOE 평가	처리 방안
10^6 이상	❍ 품목허가·신고, 원료의약품 등록 * 허가조건 미부여
10^4 ~ 10^6	❍ 품목허가·신고 시 허가조건 부여 주) * 허가조건 1) 동 품목은 '벤조피렌 저감화 관리대상'에 해당하므로, 0000년 00월 00일(허가·신고일로부터 3년)까지 벤조피렌 저감화 조치 결과 및 근거자료를 첨부하여 허가(신고) 변경 신청할 것 2) 만일, 정당한 사유없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 허가를 취소할 수 있다. ⇨ 허가(신고) 변경 시 기재사항 삭제
10^4 이하	❍ 완제품에서 MOE 10^4 이상이 되도록 보완 ❍ 보완 후 MOE 10^4 미만 일 경우 보완 미이행으로 반려 또는 취하 → 관련 품목 메모보고 알림(한약정책과, 생약제제과)

주) 품목허가(신고) 완료 후 10^6 이상으로 관리할 수 있는 경우 근거자료를 바탕으로 품목변경허가(신고)
- 민원사무명 : 품목변경허가(신고)- 기시
- 제출자료 : 3로트 시험성적서(시험기초자료 포함) 제출 및 벤조피렌 관리 방안 수정 (제품표준서 중 5) 제조공정 흐름도 이하 사항) 제출
- MOE 평가 결과 10^6 이상 확인 시 허가조건 삭제

4 자료 작성 시 유의사항

1. 대한민국약전 일반시험법 중 28. 생약시험법 바. 벤조피렌 시험방법에 따라 시험하더라도 별도의 시험법 근거자료를 제출하여야 함

○ **(보완사례)** 대한민국약전의 벤조피렌 시험법을 그대로 적용

☞ 해당 일반시험법은 '지황, 숙지황' 시험법으로 제제에 적용 시 별도 근거자료 필요함

- 시험방법 밸리데이션자료 제출
  (매질 차이에 따른 특이성, 회수율 검증 및 시험 농도에 맞는 직선성 포함)

28. 생약시험법

생약시험법은 의약품각조의 생약 및 그 제제에 적용하는 시험법이다.

바. 벤조피렌

이 약 500 ~ 600 g을 분쇄하거나 잘게 잘라 균질하게 혼합하여 약 5.0 g을 정밀하게 달아 물 100 mL를 넣어 90 분간 초음파추출한다. 여기에 헥산 약 100 mL 및 내부표준액 1 mL를 넣어 호모게나이저로 5 분간 균질하게 섞은 다음 30 분간 초음파추출한다. 헥산층을 분액깔대기에 옮기고 다시 물층에 헥산 약 50 mL씩을 넣고 2 회 반복하여 진탕 추출한 다음 헥산층을 취하여 분액깔대기에 합한다. 합한 헥산층에 물 약 50 mL를 넣어 세척하고, 이 헥산층을 무수황산나트륨을 넣은 여과지를 사용하

2. 노출안전역(MOE) 1 x 10^6이 되는 벤조피렌 검출농도를 고려해서 검체량 설정 및 검량선 작성이 필요함

○ **(보완사례)** 대한민국약전의 벤조피렌 시험법 검체 채취량 5 g, 검량선 범위 3~40 ng/mL(ppb)를 그대로 설정

> 이 약 500 ~ 600 g을 분쇄하거나 잘게 잘라 균질하게 혼합하여 **약 5.0 g**을 정밀하게 달아 물 100 mL를 넣어 90 분간 초음파추출한다. 여기에 헥산 약 100 mL및 내부표준액 1 mL를 넣어 호모게나이저로 5 분간 균질하게섞은 다음 30 분간 초음파추출한다.
>
> ~ (중 략)
>
> 따로 벤조피렌표준품및 3-메틸콜란트렌표준품적당량을 정밀하게 달아 각각 아세토니트릴에녹여 mL당 1 μg을 함유하는 표준원액 및 내부표준원액을 만든다. 이 표준원액 및 내부표준원액은 5 ~ 15 ℃에서 저장하며 30일 이내에 쓴다.
>
> 표준원액과 내부표준원액 적당량을 정확하게 취하여 아세토니트릴로mL당 3, 5, 10, 20 및 40 ng의 벤조피렌과 각각 50 ng의 내부표준물질이 함유되도록 희석하여 표준액으로 한다. 이 때 검액의 검출농도가 검량선의 범위를 벗어나면 표준액의농도가 검량선의 범위에 들어오도록 농도를 조정한다.
>
> (생 략)

☞ MOE 1 x 10^6 시 검출농도가 검량선에 포함되어야 함

- 벤조피렌 기준농도를 포함하도록 직선성 범위를 재설정한 밸리데이션 자료 제출 및 재설정한 검량선에 따른 시험성적서 제출 필요

* (고려사항) 대한민국약전의 시험방법은 원생약에 대한 시험으로, 완제의 약품 시험에 적용하기 위해서 검체에서 MOE 1 × 10^6 이상이 되는 벤조피렌값 고려해야 함

의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인

3. 범위(Range)

일반적으로 범위(Range)는 직선성 평가 시 결정되고, 시험방법이 적용되는 목적에 따라 달라질 수 있다. 규정하는 범위 내 또는 그 범위의 하한 및 상한 농도를 포함한 검체를 이용하여 시험방법의 직선성, 정확성 및 정밀성을 확인함으로써 범위의 타당성을 입증한다.

최소로 규정하는 범위는 다음과 같다.

가. 원료의약품 또는 제제의 정량시험

- 일반적으로 시험농도의 80 ~ 120%.

라. 유연물질의 정량시험

- 해당 유연물질의 보고수준부터 설정된 기준의 120% 까지

마. 활성이 특히 강하거나 독성 및 예기치 못한 약리 작용을 나타내는 것으로 알려진 유연물질의 검출/정량한계는 그 유연물질이 관리되어야 할 한도를 고려하여 설정되어야 한다. 의약품등의 개발 단계에서 행해지는 순도시험에 이용되는 시험방법을 밸리데이션하는 경우, 예측되는 유연물질의 한도치 근처를 범위로 하여 평가하는 것이 좋다.

바. 유효성분의 정량법과 순도시험이 하나의 시험으로 동시에 행해져 유효성분 표시량의 100%를 함유한 검체만 사용되는 경우, 해당 유연물질의 보고수준부터 함량시험 기준의 120% 까지 직선성이 평가되어야 한다.

3. 전처리 과정이 반영된 정확성(회수율) 밸리데이션 자료 작성이 필요함

○ **(보완사례)** 정확성(회수율) 자료에서 전처리 단계의 분획, 분리과정 중 벤조피렌 회수율에 대한 사항이 고려되지 않은 특정농도 표준액을 가지고 회수율 평가

(예 시)

- **플라시보 희석액**: 이 약 2.0 g 중 플라시보 해당량을 취해 검액과 같은 방법으로 조작한다. 마지막에 내부표준용액 1 mL로 잔류물을 녹인다
- **표준원액**: 벤조피렌 표준품 10.0 mg을 취해 100 mL 용량플라스크에 넣고 내부표준액으로 표선. 이 액을 1→100 희석한다
- **검액1**: 표준원액 0.06 mL/내부표준액 100 mL 으로 하고
  이 액과 플라시보 희석액을 1:1로 혼합 (0.3 ng/mL, 기준대비 30%)
- **검액2**: 표준원액 0.2 mL / 내부표준액 100 mL 으로 하고
  이 액과 플라시보 희석액을 1:1로 혼합 (1.0 ng/mL기준대비 100%)
- **검액3**: 표준원액 0.24 mL / 내부표준액100mL으로 하고
  이 액과 플라시보 희석액을 1:1로 혼합 (1.2 ng/mL기준대비 120%)

☞ 회수율 평가는 검체에 벤조피렌 표준액을 처음부터 혼합하여 설정한 시험과정을 거쳐 시험액 조제하는 것이 타당. 이미 조제한 검액과 이미 조제한 벤조피렌 표준액을 단순 혼합하여 평가하는 것은 타당하지 않음(Matrix effect 고려)

☞ '정확성 평가는 검액은 특이성에서 확인한 벤조피렌 실측값, 기준값(상한치)를 포함한 3농도 이상으로 평가 권장

⇒ 정확성(회수율) 자료를 표준액이 아닌 검액을 대상으로 한 벤조피렌 시험법 밸리데이션자료 제출 필요

4. 벤조피렌 검출농도를 고려한 정확성(회수율) 밸리데이션 자료 제출이 필요함

○ **(보완사례)** 전처리 과정을 반영한 정확성(회수율) 자료가 제출되었으나, 실제 노출안전역 평가되어야 할 검체 농도와 상이함

노출안전역평가 검체에 대한 시험방법	정확성(회수율) 밸리데이션 시험방법
→ 이 약 5.0 g: 벤조피렌으로서1.0 ng에 해당 (MOE 10^6시 검체농도 0.2 ppb(ng/g) × 5 g)	→ 표준원액 0.1 mL, 0.2 mL, 0.4 mL : 벤조피렌으로서 10 ng, 20 ng, 40 ng에 해당 (표준원액 100 ng/mL × 0.1 mL, 0.2 mL, 0.4 mL)
→ 내부표준액1 mL: 내부표준물질로서 50 ng에 해당 (내부표준액농도 50ng/mL × 1mL)	→ 내부표준원액 0.5 mL: 내부표준물질로서 500 ng에 해당 (내부표준원액농도 1,000ng/mL × 0.5mL)
<전처리 시행-헥산분획, 카트리지 여과> → 최종 잔류물을 아세토니트릴 1mL에 녹여, 벤조피렌으로서 1.0 ng/mL, 내부표준물질로서 50 ng/mL로 맞춤	<전처리 시행-헥산분획, 카트리지 여과> → 최종 잔류물을 아세토니트릴 10mL에 녹여, 벤조피렌으로서 1.0, 2.0, 4.0 ng/mL, 내부표준물질로서 50 ng/mL로 맞춤

☞ 벤조피렌기준농도(1.0 ppb) 보다 10배 농도 이상의 검체에 대한 전처리 과정의 회수율 평가되어, 실제 기준농도 검체에 대한 회수율이 평가되지 않음

⇒ 노출안전역 1×10^6수준의 벤조피렌 기준농도를 고려한 정확성(회수율) 밸리데이션 자료 필요

5. 정량 한계 및 노출 안전역 고려사항

○ 직선성의 최저농도보다 충분히 낮아야 함

- 성적서 상 '불검출' 결과가 충분한 MOE 확보를 보장할 수 있는지

○ 정량한계 타당성 입증자료

- 검체농도를 고려한 정량한계 검증용 시험액으로 신호대잡음비, 회수율 등으로 정량한계의 타당성 입증 필요

○ 노출안전역 계산 : 1일 최대복용량은 생약추출물로서의 양이 아닌 액제 그대로의 양이 반영되어야 함

<노출안전역평가 결과표>

제조번호	벤조피렌 결과	완제의약품 주성분 분량	용법・용량	1일 최대복용량 중 벤조피렌 함유량
001	0.90 ng/g	생약추출물 2 g/병 (100 mL)	성인 1회 1병, 1일 1~2회 복용	0.57ng/g X **4g/day** = 2.28 ng/day
002	0.40 ng/g			
003	0.40 ng/g			
평균	0.57 ng/g			

- **노출안전역: $4.2\text{x}10^6$ / 2.28 = 1.84×10^6**

- 50 mL/병 x 2병/day = **100 mL/day**
- 1일 최대복용량중 벤조피렌함유량, 0.57 ng/g x100 g/day = 57 ng (비중 1로 간주)
- 노출안전역은 $4.2 \times 10^6 / 57 = 0.74 \times 10^5$

⇒ **벤조피렌 생성원인에 대한 고찰 및 관리방안 제출대상**

5 자주 묻는 질문(FAQ)

Q1. 벤조피렌시험성적서는 완제의약품 성적을 제출해야 하는지, 원료의약품의 성적을 제출해야 하는지 궁금합니다.

A. 완제의약품의 시험결과로 MOE 평가하는 것을 원칙으로 합니다.
- 원료의약품의 벤조피렌 시험결과를 가지고 '완제의약품 1일 최대복용량'을 '원료의약품으로서 최대복용량'으로 계산함으로서 갈음 가능합니다.

Q2. 주성분 제조원 추가 등 품목허가(신고) 변경 시 벤조피렌 안전성에 관한 자료를 제출해야 하나요

A. 신규 허가(신고)품목을 대상으로 합니다.

Q3. 등록대상 한약(생약)제제 원료의약품(DMF)을 주성분으로 하는 완제의약품도 벤조피렌 안전성에 관한 자료를 완제 제조사가 다시 제출해야 하나요?

A. 완제의약품의 시험결과로 MOE 평가하는 것을 원칙으로 합니다.
- 다만, 원료 등록사가 벤조피렌의 안전성에 관한 자료를 제출하여 품질심사를 완료한 경우, '자료이용허여서'를 제출하여 갈음 가능 합니다.
- 신규 신청하는 완제의약품의 용법·용량이 기허가 사항보다 큰 경우 '노출안전역(MOE) 평가자료'를 추가 제출하여야 합니다.

Q4. 동물유래 한약(생약)제제 원료의약품 등록(DMF) 시 벤조피렌 안전성에 관한 자료를 제출해야 하나요?

A. 식물유래 한약(생약)제제 원료의약품이 제출대상이므로 DMF심사 시 제출하지 않고, 해당 주성분을 포함하는 완제의약품 허가심사 시 제출하여야 합니다.

Q5. 현재 자사는 벤조피렌에 대하여 노출안전역(MOE)를 평가하여 10^6 이상으로 관리하는데 매 배치마다 분석하는데 어려움이 있습니다. 위해평가를 실시하여 주기적 관리로 변경하고, 제조방법 변경 또는 기타 특이사항 발생 시 추가적으로 평가하려고 하는데 벤조피렌 관리에 대한 관리방법과 주기의 세부요건이 궁금합니다.

A. 한약(생약)제제의 벤조피렌에 대하여 품목허가·신고 시 '벤조피렌에 대한 안전성에 관한 자료'를 제출·심사하여 노출안전역(MOE) 평가결과가 10^6 이상일 경우 허가하고 있으며, 품목허가 이후에는 자체적으로 관리계획을 수립하여 벤조피렌을 관리하도록 하고 있습니다.

- 문의하신 사항은 자사의 벤조피렌 관리계획 변경에 관한 것으로, 과학적 근거를 바탕으로 내부 절차를 준수하여 변경·운영하면 됩니다.

Q6. QuEChERS법은 식품의 잔류농약 시험에 주로 사용되고 있는 것으로 아는데, 혹시 이 QuEChERS kit를 사용하여 한약(생약)제제 벤조피렌 시험법에 적용이 가능한가요? 적용 후 밸리데이션 적합할 경우, 의약품의 시험법으로 적용이 될까요?

A. 한약(생약)제제의 벤조피렌 시험 시에 시험법 밸리데이션을 완료하고 QuEChERS 법을 적용하여 시험할 수 있습니다.

- 품목 허가(신고)를 위해 잔류·오염물질(벤조피렌 등)에 대한 안전성에 관한 자료 제출할 때는, 「대한민국약전」 일반정보 중 '의약품 등 시험방법 밸리데이션 가이드라인'에 따른 정확성, 정밀성, 특이성, 정량한계, 직선성, 범위 등의 시험법 밸리데이션 자료를 함께 제출하면 됩니다.

Q7. 현재 자사품목을 위탁제조로 생산하여 판매를 하고 있으나, 비교용출시험 등 동등성확보를 통해 하여 자사제조로 전환하고자 합니다. 이와 관련하여 원료 및 완제 벤조피렌 시험 에 대하여 문의드립니다.

1) 완제, 원료 기시법에 벤조피렌 시험을 넣어도 되는지, 아니면 자사에서 관리를 해야 하는 것인지

2) 주성분 제조원 원료 성적서에 벤조피렌 시험항목이 없는데, 기재가 안되어도 되는지 문의드립니다.

A. '벤조피렌에 대한 안전성에 관한 자료'는 2016.10.10. 이후 신청된 완제의약품의 품목허가(신고) 제출자료로서, 자사에서 관리를 해야 하는 부분으로 변경허가(신고) 시에는 별도로 제출받지 않습니다.

Q8. 원료의약품 등록(DMF)이 아닌 원료의약품 품목허가(신고)를 하고자 할 때도 벤조피렌 안전성에 관한 자료를 제출해야 하나요?

A. 한약(생약)제제 완제의약품 신규 허가(신고) 및 식물유래 한약(생약) 원료의약품(DMF) 신규 등록 시 자료제출 대상이 되므로, 원료의약품 품목허가(신고) 시에는 해당되지 않습니다.

본 원료의약품을 주성분으로 사용하여 제조하는 완제의약품의 품목허가(신고) 시 해당자료를 제출하면 됩니다.

Q9. 대한민국약전 일반시험법 생약시험법 중에 벤조피렌시험법이 있는데 KP 방법대로 해서 적합하게 나오면 따로 밸리데이션을 안해도 되는가요?

또한 완제의약품 벤조피렌 시험을 하려면 직선성 농도를 따로 설정해서 그어야 하는지, 아니면 KP 표준액을 그대로 써도 되는지 궁금합니다.

그리고 검체 취하는 양을 KP에는 5g으로 설정되어 있던데 채취량을 1일 최대복용량 이상으로만 취해서 시험을 해도 되는지 궁금합니다

A. 「대한민국약전」 일반시험법 생약시험법 중 벤조피렌 시험법은 원생약(숙지황 및 지황)에 적용하는 시험법이므로, 시험 대상물질이 달라질 경우 해당 매질에 적합한 시험방법을 개발하고 「의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인」에 따라 검증하여야 합니다.

- 검체 채취량은 전처리 과정, 검량선 범위, 관리기준 농도를 고려하여 검체별로 다르게 설정하여야 합니다.

Q10. 벤조피렌 노출안전역(MOE)평가는 완제의약품의 1일 최대복용량을 반영하여 계산하도록 되어있는데,
질문) 1일 최대복용량이 2정이며, 완제의약품의 1정의 전체 질량이 296mg이고, 1정당 주성분인 은행엽건조엑스의 질량은 120mg인 경우,
벤조피렌 노출안전역(MOE) 평가 시, 완제의약품의 1일 최대복용량은 정제의 전체질량인 592mg(296 x 2정)으로 반영하여야 하는지, 주성분인 은행엽건조엑스의 양 240mg(120 x 2정)으로 반영해야 하는지 궁금합니다.

A. 벤조피렌의 노출안전역을 평가하기 위해 시험하신 벤조피렌 검출농도가 완제의약품 중 벤조피렌 농도인 경우는 완제의약품 1일 최대복용량(질의 중 592 mg)을 곱하고, 원료의약품 중 벤조피렌 농도인 경우에는 주성분으로서 1일 최대복용량(질의 중 240 mg)을 곱하여 반영하면 됩니다.

- 참고로, 벤조피렌 노출안전역 평가는 완제의약품의 벤조피렌 시험성적서를 가지고 하는 것을 원칙으로 하고, 불가한 사유가 있을 시 원료의약품의 성적으로서 갈음 가능합니다.

⑥ 분석 방법

벤조피렌을 정량하고자 하는 대상 검체의 실제 검출량, 일일 최대복용량을 감안한 노출안전역을 충분히 확보할 수 있는 농도, 전처리를 위한 검체량, 매질(Matrix) 특성을 고려하여 자사 시험방법을 설정하고, 시험법 밸리데이션을 수행한다.

「대한민국약전」 일반시험법 중 28. 생약시험법 바. 벤조피렌 시험법 및 식품의약품안전처 민원인안내서 '생약의 벤조피렌 시험법'을 준용할 수 있으며, 시험법 밸리데이션은 「대한민국약전」 일반정보 '의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인'을 참고한다.

⑦ 사전 계획된 표준작업지침(SOP)에 따른 자율적 관리

벤조피렌 시험은 한약(생약)제제의 품목허가증 상 '기준 및 시험방법'에 반드시 포함하는 시험항목은 아님에 따라 내부 표준작업지침(SOP)에 저감화 공정, 시험주기, 기준, 처리방안 등 구체적 명시 필요가 필요하다. 위 사항에 변경이 있을 때는 내부 품질보증 절차를 거쳐 사전에 SOP를 개정하여야 하며, 식품의약품안전처에 반드시 보고해야 하는 사항은 아니다.

Ⅲ. 참고문헌

1. 식품 중 벤조피렌이란?, 식품의약품안전청, 2006
2. 한약재별 생약의 벤조피렌 시험법 검증 및 개선방안 연구보고서, 식품의약품안전평가원, 2010
3. 한약(생약) 안전사용을 위한 정책소통 연구, 식품의약품안전평가원, 2018~2019
4. 한약재 중 벤조피렌 함유량 모니터링 연구, 한국의약품시험연구소, 2008~2009
5. 생약의 벤조피렌 시험법 해설서(민원인안내서), 식품의약품안전평가원, 2009
6. 식품 제조·가공단계 벤조피렌 저감화 가이드라인, 식품의약품안전처, 2018

Ⅳ. 부록

사례 1. 원생약 유래 · 세척

○ 신청사항 개요

- 제품명: ○○○액(원생약 A, B, C, D, E)
- 최초 품목허가('17.11.16) 시 '허가일로부터 3년 까지 벤조피렌 저감화 조치 결과 및 근거자료를 첨부하여 허가(신고) 변경 신청할 것' 허가조건 부여
- '벤조피렌 저감화 관리대상' 품목으로서 부여된 허가조건에 대한 저감화 이행 자료 제출하고 변경 신청함

○ 주요 심사 고려사항

① 벤조피렌 생성원인에 대한 저감화 조치 및 근거자료

- 원생약에서 유래되는 벤조피렌의 비율이 높음을 확인, 원생약 C 및 D는 공급처 관리, 원생약 B, C, E는 세척과정을 추가함으로써 저감화 조치

<저감화 조치 별 원생약 벤조피렌 결과 요약>

원생약	저감화 방안	조치 전 노출안전역(검출농도)	조치 후 노출안전역(검출농도)
D	원산지 변경 (중국산→국내산)	1.1×10^6 (1.00 ng/g)	2.4×10^6 (0.43 ng/g) 2.7×10^6 (0.40 ng/g) 3.1×10^6 (0.34 ng/g)
C	원산지 변경 (중국산→국내산)	3.6×10^5 (2.92 ng/g)	8.7×10^6 (0.12 ng/g)
B	원생약 세척	1.3×10^7 (0.08 ng/g)	1.7×10^7 (0.06 ng/g)
C		8.7×10^6 (0.12 ng/g)	1.3×10^7 (0.08 ng/g)
E		1.1×10^7 (0.09 ng/g)	1.3×10^7 (0.08 ng/g)

- <'17~'20년 완제의약품 벤조피렌 결과>로써 원생약 C 원산지 변경이 노출안전역 10^6 확보를 위한 주요한 관리변수임을 확인

→ 원생약 변경 및 세척은 노출안전역 10^6 이상 확보를 위한 저감화 방안으로서 타당함

벤조피렌 저감화 관리	로트번호	제조일자	분량 (mL)	벤조피렌 값 (ng/g)	1일 최대복용량 (g)	1일 인체노출량 (ng)	노출안전역 (MOE)
허가 제출용	2016-1	2016.11.	50	0.09000	450	40.50	1.0×10^5
	2016-2	2016.11.	50	0.09000	450	40.50	1.0×10^5
	2016-3	2016.11.	50	0.08900	450	40.05	1.0×10^5
원생약 D 원산지 변경 (중국산→ 국내산)	2017-1	2017.11.	50	0.01553	450	6.99	6.0×10^5
	2017-1	2017.12.	50	0.01462	450	6.58	6.4×10^5
	2017-1	2018.1.	50	0.01444	450	6.50	6.5×10^5
원생약 C 원산지 변경 (중국산→ 국내산)	2018-2	2018.4.	50	0.00919	450	4.14	1.0×10^6
	2018-3	2018.6.	50	0.00911	450	4.10	1.0×10^6
	2018-4	2018.8.	50	0.00890	450	4.01	1.0×10^6
	2018-5	2018.11.	50	0.00885	450	3.98	1.1×10^6
	2019-1	2019.1.	50	0.00868	450	3.91	1.1×10^6
	2019-2	2019.5.	50	0.00850	450	3.83	1.1×10^6
	2019-3	2019.7.	50	0.00822	450	3.70	1.1×10^6
	2019-4	2019.11	50	0.00810	450	3.65	1.2×10^6
원생약 (B,C,E) 세척에 따른 저감화	2020-1	2020.2.	50	0.00696	450	3.13	1.3×10^6
	2020-2	2020.2.	50	0.00718	450	3.23	1.3×10^6
	2020-3	2020.4	50	0.00729	450	3.28	1.3×10^6

② 벤조피렌 저감화 관리방안

9. 관리방안 계획

9.1. 원생약 및 부원료 관리방안

9.1.1. 원생약(C, D)의 원산지를 확인하고 중국산 및 국내산의 벤조피렌 함량을 확인한다.

9.1.2. 부원료의 벤조피렌 함량을 확인한다.

9.1.3. 원생약과 부원료는 벤조피렌 함량이 낮은 원료를 선정하고 지속적인 관리를 통하여 벤조피렌 저감화를 관리한다.

9.2. 제조방법

9.2.1. 추출공정 전단계에서 원생약(B, C, E) 세척공정 추가로 벤조피렌 저감화를 관리한다.

5. 허용기준

○○○액 벤조피렌 노출안전역(MOE) 10^6 이상

체중 60 kg 인 성인에서의 $BMDL_{10}$ = 0.07 mg/kg bw/day 적용 시

1일 최대복용량 (1회 복용량(50g × 3병) × 1일 3회) 450 g

벤조피렌 관리 기준은 0.0093 ppb 이하

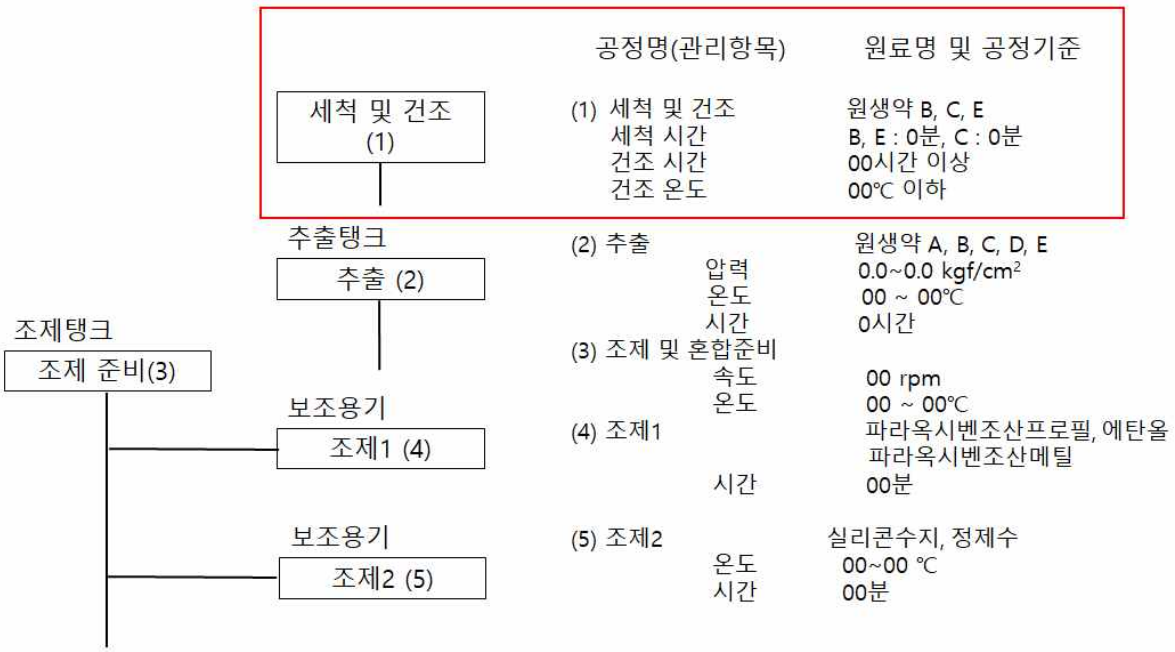
○ 검토결과

- (**보완**) 관리방안인 완제의약품 벤조피렌 시험에 대한 구체적인 주기, 원생약 B·C·E의 세척과정을 제조공정도에 반영한 제품표준서 제출 필요

→ '벤조피렌 저감화를 위한 개선 및 관리방안 계획서' 에 대한 구체적인 방법이 명시되어 있지 않음

- (**보완 후 적합**) 제품표준서- 저감화 방안 제조공정도 반영 및 관리주기

〈원생약 세정공정〉



[제조방법]

대한민국약전 제제총칙 중 액제의 제법에 따라 제조한다. 단, 조제1, 조제4 제조 시 1병당 에탄올(KP) 0.2 mL를 사용한다. 원생약 E는 대한민국약전 통칙 중 절도 및 분말도에 따라 세말로 한 다음 사용한다.

1. 세척 및 건조

주성분: 원생약 B

주성분: 원생약 C

주성분: 원생약 E

1) 세척시간 : B(3분), E(3분), C(4분)

2) 건조시간 : 40시간 이상

3) 건조온도 : 60℃ 이하

제조공정 기록서(세 척)					
제품명	○○○액	제품표준서번호	A-SOP-123	Page No.	3/5
제조단위	20,000병		제조번호		
단위 공정명	공 정 내 용		기록 사항	작업 시간 작업자	확인자
주의사항	1) 원료 투입은 2인 이상이 실시하며 매 원료마다 재 칭량하여 원료명, 중량 또는 용량을 상호 확인하여 투입하고 원료 투입시 마다 본 제조 기록서의 해당란에 기록한다 Y □ N □				
원료확인1	원생약 B 9,774.6 g		g		
	원생약 C 10,663.2 g		g		
	원생약 E 9,774.6 g		g		
세척	1) 세척기에 원료확인된 생약을 각각 투입하여 세척한다. 세척이 끝난 원료는 꺼내어 건조기용 트레이에 둔다.				
	1 원생약 B 세척시간 : 3분		~		
	2 원생약 C 세척시간 : 4분		~		
	3 원생약 E 세척시간 : 3분		~		
건조	1) 각 원료가 올려진 트레이를 건조기에 넣고 건조한다.				
	1 건조온도 : 60℃ 이하		℃		
	2 건조시간 : 48시간		~		

〈완제의약품 벤조피렌 시험 주기〉

제품표준서 (Product Master File)		문서번호: A-PMF-123	개정번호: 04
제조명	○○○액	제품코드	△△△
8. 완제품의 기준 및 시험 방법			

1. 기준 및 시험방법
   첨부문서 참조

2. 벤조피렌 관리를 위하여 매년 첫 번째 생산사는 Batch는 벤조피렌 시험을 진행한다.

사례 2. 원생약 입고 관리

○ 신청사항 개요

- 제품명: ○○○연조엑스(원생약 가, 나, 다, 라)
- 최초 품목허가('17.12.06) 시 '허가일로부터 3년 까지 벤조피렌 저감화 조치 결과 및 근거자료를 첨부하여 허가(신고) 변경 신청할 것' 허가조건 부여.
- '벤조피렌 저감화 관리대상' 품목으로서 부여된 허가조건에 대한 저감화 이행 자료 제출하고 변경 신청함

○ 최초 품목허가 시 노출안전역 평가 결과

- 제출한 3개 제조번호에 대한 벤조피렌 시험결과 MOE 값이 6.4×10^4 ~ 1.3×10^5에 해당

Lot No.	벤조피렌 검출량(ppb)	수득율(%)	완제의약품 환산 복용량 (g)	1일 최대 복용량 (g)	노출안전역 평가 (MOE)
00001	14.9	52.4	2.10	6.30	6.4×10^4
00002	7.8	50.6	2.02	6.06	1.3×10^5
00003	10.6	53.7	2.15	6.45	8.8×10^4
평균	11.1	52.2	2.09	6.27	8.6×10^4

○ 최초 품목허가 시 벤조피렌 생성원인에 대한 고찰 및 관리방안

- 원인분석 결과 원료생약으로부터 벤조피렌이 유래됨을 확인하였으며, '벤조피렌 저감화'를 위해 각 원료생약의 입고 검사 시 '벤조피렌' 기준에 적합한 원료만을 사용하도록 함

원료생약	모니터링 결과	입고 검사 시 기준
가	불검출	4 ppb 이하
나	불검출	4 ppb 이하
다	2.3 ppb	4 ppb 이하
라	11.2 ppb	4 ppb 이하

⇒ 유해물질 저감화를 위한 천연물의약품의 제조공정 조사 연구(2014. 식약처) 중 벤조피렌의 물 추출 시 이행율 20 %를 참고로 하여, MOE 10^6 이상 확보를 위해 필요한 4가지 각 원생약의 입고 시 검사기준을 4 ppb 이하로 설정함

* ○○○연조엑스를 주성분으로 하는 완제의약품 허가사항
- ○○○엑스과립: 1회복용량 3 g 중 연조엑스로 **1.9 g ⇒ 1일 최대복용량 연조엑스로서 5.7 g**
- ○○○엑스과립: 1회복용량 3 g 중 ○○○연조엑스 1.52. g

* MOE 10^6 확보를 위한 원료의약품 벤조피렌 기준 계산

1회 복용량이 연조엑스 5.7 g
벤조피렌 검출량 기준: X ng/g
1일 최대복용량 기준 벤조피렌 일일 인체 노출량 : 5.7 g x X ng/g = 5.7 X ng
노출안전역(MOE) = 4.2 x10^6 / 5.7 X ng = 1 x 10^6
* BMDL10 0.07 기준으로 MOE 계산
MOE 10^6 확보를 위한 원료의약품 벤조피렌 기준 X ng/g = **0.74 ng/g**

○ 벤조피렌 저감화 대책

- 저온건조(60℃ 이하) 원생약 구매 및 채집지역 확인, 원생약 입고 시험 (1ppb 이하)

SOP 명	벤조피렌 관리방안	PAGE	6 / 9
제품명	○○○연조엑스 (원료)	문서번호	SOP-BENZ-MA-01

5.3. 벤조피렌 저감화를 위한 노력

5.3.1 원료(가, 나, 다, 라) 구매 시 저온(60℃ 이하) 건조한 원료를 구매한다.
원료 구매 시 채집지역을 확인하여 청정한 지역의 원료를 구매하도록 한다.

5.3.2 구매한 원료를 각각 원료 별로 벤조피렌 시험을 실시한다.

5.3.3 사용되는 4가지 생약의 벤조피렌 평균 함유량이 1ppb 미만인 경우만 사용한다.

⇒ 최초허가 시 관리방안 설정에 참고한 이행율 20%를 참고하여, 확립한 벤조피렌 관리방안에 따른 1ppb 이하 수준 관리 시 원료의약품의 노출안전역 10^6 확보가 가능할 것으로 판단됨

원생약		추출물
가 1ppb 나 1ppb 다 1ppb 라 1ppb	총 1ppb 이하	약 0.2 ppb(ng/g) 이하 (1 ppb × 20%)

○ **검토결과**

- 제출한 원료의약품에 사용한 가, 나, 다, 라가 벤조피렌 시험결과 불검출인 시험성적서를 제출하였으며, 본 원생약으로 제조한 원료의약품 3개 제조번호 벤조피렌 결과가 불검출임을 근거로, 추출·건조 등 제조과정 중 유의하게 증가되지 않는 것으로 확인되므로 출발 원생약의 관리를 통한 원료의약품 벤조피렌 저감화 방안은 타당한 것으로 사료됨

- 변경신청 사유서에 언급된 바와 같이, 본 품목은 원료의약품으로서 허가된 품목이므로 신청한 원료자체 저감화 관리에 더해, 이 원료를 주성분으로 하는 완제 품목허가 시 완제의약품의 벤조피렌 안전성 평가로써 교차검증을 통한 충분한 안전역이 확보 가능할 것으로 사료됨

사례 3. SOP (관리방안, 책임, 주기)

벤조피렌 저감화를 위한 내부 관리방안		개정번호 Revision No.	01
제품명	○○○	문서번호 Document No.	SOP-○○

3. 관리방안

1) 원생약

- 원생약 관리 주체는 A(원료제조사) 및 B(DMF 등록사)이며, A 내부 관리 SOP(문서번호:○○) 및 B 내부 관리 SOP (문서번호:○○)에 따라 관리한다.
- C(완제제조사)는 B에서 제공받는 원생약에 대한 벤조피렌 검출 결과에 대해 지속적인 모니터링을 실시한다.

A(원료제조사) 내부관리 SOP (일부)

3. 관리방안

3.1 원생약 ▲▲

3.1.1 원생약 ▲▲ 재배산지를 방문하여「대한민국약전외한약(생약)규격집」관리기준에 따라 원생약 채취부터 보관, 관리, 상태 등을 확인하여 관리가 적절히 이행되었는지 여부 확인

① 매년 원생약 ▲▲ 채취 시기 6월~8월에 ■사는 지정된 산지 방문
② 공급업체에서는 00 샘플 확인 후 ■업체 샘플 전달
③ ■업체에서 대조 생약과 샘플 비교를 진행하여 진위 여부 확인
④ ■업체에서 샘플 확인 적합 시 공급업체와 협의 체결
⑤ 지정된 ▲▲채취 산지에서 농민에 대하여 교육 진행
⑥ 농민들이 야생채취지역에서 6월~8월사이 ▲▲을 채취하여 수세 후 건조
⑦ ●(공급업체)에서 원생약 입고, 검사, 분별을 진행
⑧ ●(공급업체)에서 적합한 원생약을 ■에 납품
⑨ ■에서 입고샘플 채취 및 생약규격에 따라 시험진행
⑩ 입고샘플에 대하여 별도로 벤조피렌 시험 진행

표1. 원생약 원료관리 주요사항

채취 산지	○ 지역	
정보	명칭	○○○
	속	○○○
	과	국화과
	공급업체	○○○
	분류	야생
	농약	사용안함
채취시기 및 건조	채취시기	6~8월, 꽃 완전히 피기전
	채취방법	손으로 채취, 건조 전 수세함
	건조시간	48시간 정도 건조
	건조기준	건조감량 12% 이하
포장	절단 및 기준	절단안함
	포장	20 kg 압축포장
저장 및 운송	보관조건	실온, 직사광선 피함
	운송방식 및 주의사항	운송차량, 흡습피함

3.1.2 상기 결과에 따라 원생약 관리기준을 추가 설정 필요 시, 제조처 및 원산지 재배 농가에 추가

기준안을 제시

3.1.3 원생약 대한 채취 방법에 대해서 건조방법 추가 설정을 통해 벤조피렌 저감화

3.2 추출물

3.2.1 제조공정
제조공정도에 따라 제조 함

3.2.2 품질관리
① 0000연조엑스(20→1)에 대하여 별도로 벤조피렌 검사를 실시
② 벤조피렌 기준 및 시험방법 SOP(붙임3-3 참조)

B(DMF 등록사) 내부관리 SOP (일부)

3.1 원생약
A에서 원생약을 자사 관리기준에 따라 관리하는지 확인한다.

3.2 추출물
A에서 벤조피렌 함량을 관리하는지 확인한다.

3.3 최종 원료의약품
B가 제조 제조번호별로 벤조피렌 성적을 확인한다.

2) 추출물
- 추출물 관리주체는 A 및 B 이며, A 내부관리 SOP(문서번호: OO) 및 B 내부관리 SOP(문서번호:OO)에 따라 관리한다.
- C는 B에서 제공 받는 추출물에 대한 벤조피렌 검출 결과에 대해 지속적인 모니터링을 실시한다.
- C는 원료 품질관리시험 시, 표준작업방법서(문서번호:OO)에 따라 벤조피렌 검출시험을 실시하고 완제품 생산에 투입한다.

3) 완제품
- C는 생산하는 완제품에 대해 표준작업방법서(문서번호: OO)에 따라 벤조피렌 검출시험을 실시하고 기준 적부를 판정 후 출하 결정한다.
- '문서번호: OO'의 벤조피렌 검출량 기준에 부적합하면 출하하지 않는다.
- B에서 공급받는 원생약 및 원료(추출물)의 벤조피렌 검출결과와 C에서 생산하는 완제품의 벤조피렌 검출 결과를 누적 관리하여 모니터링 한다.

사례 4. 표준작업지침 SOP (관리방안, 기준)

벤조피렌 저감화를 위한 내부 관리방안		개정번호 Revision No.	01
제품명	○○○	문서번호 Document No.	SOP-○○

2. 원생약 벤조피렌 관리

2.1 원생약 재배관리

구매하는 원생약의 원료 재배환경은 아래 조건에 부합하여야 한다.

(1) 재배지점은 도로와 떨어져 있어야 하며, 아스팔트 및 자동차 배기가스 등으로부터 벤조피렌 오염을 방지하여야 한다.

(2) 재배지는 화공업공장 및 석탄, 석유연소 공장과 멀리 떨어져 있어야 한다.

(3) 재배지에서 사용되는 물은 오염된 공업수를 사용하지 말아야 한다.

(4) 재배지 토양은 벤조피렌 및 중금속 등에 오염돠지 말아야 하고 기타 재배조건에 부합되어야 한다.

2.2. 원생약 검사

2.2.1 원료 입고 관리부서는 원료 산지 주위 환경을 조사하고 원료 재배지 환경에 근거하여 원료품종을 선별하고, 오염도가 높은 원료에 대해서 무작위 검사를 수행하여야 한다.

2.2.2 '년간 벤조피렌 무작위 검사기록'을 작성하고 벤조피렌이 기준초과 된 품목에 대해서는 최소 1배치 이상 추가검사를 수행하여야 한다.

< 중 략>

3. 원료의약품 시험

3.2.1 원료의약품 벤조피렌 시험방법은 '벤조피렌 시험방법 SOP'에 따라서 진행하고, 시험 기준은 '벤조피렌 ≦ 10 ppb'이다. 매 생산 배치마다 반드시 검사가 시행되어야 하고, 검사 합격 후 입고될 수 있다.

3.2.2 원료의약품 출하 시험과 안정성 시험 항목에 벤조피렌 항목을 추가하여 검사한다.

3.2.3 원료의약품 벤조피렌 시험 결과가 기준에 적합하지 않은 경우 '부적합품 처리규정 SOP'에 근거하여 처리한다.

한약(생약)제제 벤조피렌 안전성 평가 및 자료작성 방법
(민원인 안내서)

발 행 일	2022년 7월
발 행 인	서 경 원
편집위원장	박 인 숙
편 집 위 원	강 인 호, 백 옥 진, 박 성 환, 이 재 준, 이 태 웅, 김 현 미, 윤 정 아, 김 난 영, 이 가 영, 최 은 영, 전 미 나
발 행 처	식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생약제제과