

의약품 불순물 유전독성 평가 가이드라인 [민원인 안내서]

2015. 12.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 소화계약품과

지침·안내서 제·개정 점검표

명칭

의약품 불순물 유전독성 평가 가이드라인

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	☐ 이미 등록된 지침·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침·안내서가 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침·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
	☐ 정보제공 등 직원 교육용 자료입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침·안내서 구분	☐ 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	☐ 예(☞ 지침) ☒ 아니오
	☐ 법령, 고시·훈령·예규와 같은 규정 또는 식약처장이 정한 특정한 사안에 대하여 그 절차 등의 내용을 알기 쉽게 풀어 설명하거나 식약처의 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 지침·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2017 년 5 월 25 일

담당자
확 인(부서장)

정 재 원
최 돈 웅

이 안내서는 의약품 불순물의 유전독성 평가에 대한 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2015년 12월 22일 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 등(이하 “행정규칙”이라 한다)을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것

※ 본 가이드라인에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의약품심사부 소화계약품과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3102~3115

팩스번호: 043-719-3100

목 차	
1. 서론	1
2. 가이드라인의 적용 범위	1
3. 일반원칙	2
4. 시판 의약품에 대한 고려사항	4
4.1 원료의약품의 화학, 제조 및 관리에 대한 허가 후 변경	4
4.2 완제의약품의 화학, 제조 및 관리에 대한 허가 후 변경	4
4.3 시판 의약품의 임상사용에 대한 변경	5
4.4 시판 의약품에 대한 또 다른 고려사항	5
5. 원료의약품과 완제의약품의 불순물 평가	5
5.1 합성 불순물	6
5.2 분해산물	6
5.3 임상개발에 관한 고려사항	7
6. 위해 평가 요소	7
7. 위해 특성화 (Risk characterization)	9
7.1 TTC에 기반한 섭취 허용량	9
7.2 화합물 특이적 위해 평가에 기반한 섭취 허용량	9
7.2.1 발암성 양성 데이터를 가진 변이원성 불순물(표 1의 클래스 1)	9
7.2.2 실행 역치 (Practical Threshold)에 근거한 변이원성 불순물	9
7.3 LTL(Less than Lifetime) 노출에 대한 섭취 허용량	10
7.3.1 임상개발	10
7.3.2 시판 의약품	11
7.4 변이원성 복합 불순물에 대한 섭취 허용량	11
7.5 접근방식의 예외 및 유연성	11

8. 관리	12
8.1 제조공정 유래 불순물의 관리	13
8.2 관리방법에 대한 고려사항	14
8.3 주기적 검사에 대한 고려사항	15
8.4 분해산물의 관리	15
8.5 전주기 관리(Lifecycle management)	16
8.6 임상개발에 대한 고려사항	17
9. 문서화	17
9.1 임상 시험 신청	17
9.2 공통기술문서(허가신청)	17
노트	19
용어 해설	25
부록	27

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	B1-2015-2-005	2015.06.25.	제정
2	B1-2015-2-077	2015.12.22.	가이드라인 명칭변경, 법적효력 문구 통일, 양식표준화, 연락처 현행화
3	안내서-0166-01	-	「식약처 지침서등의 관리에 관한 규정」 개정에 따른 등록번호 일괄 정비 (규제개혁담당관실-3761호,2017.5.16)

1. 서론

원료의약품의 합성에는 반응성 화학물질, 시약, 용매, 촉매, 기타 보조시약 등이 사용된다. 화학적 합성과 합성 이후 분해의 결과, 모든 원료의약품과 완제의약품에는 불순물이 존재한다. ICH Q3A(R2): "새로운 원료의약품의 불순물에 관한 지침" 및 Q3B(R2): "새로운 완제의약품의 불순물 지침"에서 대부분의 불순물에 대한 특성규명 및 관리에 대한 지침을 제시하고 있으나, DNA 반응성 불순물에 대한 지침(guidance)은 거의 없었다. 이 가이드라인의 목적은 이러한 변이원성 불순물의 구조결정, 분류, 안전성 확인(qualification) 및 관리를 통하여 잠재적 발암 위험을 낮추는데 적용할 수 있는 실용적인 지침을 제공하는 것이다. 이 가이드라인의 의도는 ICH Q3A(R2), Q3B(R2) (노트 1) 및 ICH M3(R2): "의약품의 임상시험 및 품목허가를 위한 비임상시험 실시에 관한 지침"을 보완하는 것이다.

이 가이드라인은 무시할 수 있을 정도의 발암 위험을 유발할 것으로 예상되는 변이원성 불순물의 수준을 확립하는 데 있어서 안전성과 품질 양면에서의 리스크 관리 요소를 강조한다. 또한 이 가이드라인은 최종 원료의약품 혹은 완제의약품에 존재하는 (또는 존재가 합리적으로 예상되는) 변이원성 불순물의 평가와 관리를 위한 권고사항의 개요를 제공하는 것으로 법적인 구속력을 가지지 않는다.

2. 가이드라인의 적용 범위

본 가이드라인은 임상시험 단계 및 의약품 품목허가 신청 중인 새로운 원료의약품과 새로운 완제의약품에 관한 지침을 제공하기 위한 것이다. 본 가이드라인은 또한 시판 의약품에 대한 새로운 의약품 품목허가 신청(제네릭의약품을 포함¹⁾) 및 시판의약품의 허가 후 변경에 대해, 다음과 같은 경우에 적용된다.

- 원료의약품 합성과정 중 변경이 새로운 불순물을 생성하거나 기존의 불순물에 대한 허용 범위를 높이는 경우
 - 제제(처방), 구성 혹은 제조 공정의 변경이 새로운 분해 산물을 생성하거나 기존 분해 산물에 대한 허용 범위를 높이는 경우
 - 적응증 또는 용량의 변경이 허용 가능한 암 위해 수준에 유의한 영향을 미치는 경우
- 이 가이드라인에 기술된 잠재적 변이원성 불순물의 평가는 '생물학적 제제, 펩티드, 올리

1) ICH M7 가이드라인에 'New marketing application for product with a drug substance that is present in a previously approved product'로 기술되어 있으며, "이미 허가된 의약품에서 사용되고 있는 원료의약품을 사용하는 의약품에 대한 새로운 허가신청"은 제네릭의약품을 포함하는 개념으로 기술됨

고뉴클레오티드, 방사성 의약품, 발효 제품, 생약제제 및 동식물 유래 의약품(crude products)'에 해당하는 원료의약품과 완제의약품에 적용되지 않는다.

ICH S9의 적용 범위에서 정의된 진행성 암을 적응증으로 하는 원료의약품이나 완제의약품은 이 가이드라인의 적용을 받지 않는다. 또한, 다른 적응증을 위한 어떤 원료의약품 자체가 치료농도에서 유전독성이 있고 발암 위험의 증가와 연관된 것으로 예상되는 경우, 인체가 그 원료의약품의 어떤 변이원성 불순물에 노출된다 하더라도 이는 원료의약품 자체에 의한 발암 위험에 추가적으로 심각한 위험을 더하지는 않을 것이다. 따라서, 이런 불순물은 비변이원성 불순물에 대한 허용 수준으로 관리할 수 있을 것이다.

이 가이드라인에 기술된 잠재적 변이원성 불순물의 평가는 기허가 의약품의 첨가제, 착향제, 착색제, 향료에 적용되지 않는다. 완제의약품 포장과 관련된 침출물에는 이 가이드라인이 적용되지 않으나, 잠재적 발암 위험을 줄이기 위하여 이 가이드라인에 제시된 안전성 위해 평가(safety risk assessment) 원칙을 필요에 따라 인용할 수 있다. 완제의약품에 처음으로 사용된 화학적으로 합성한 첨가제의 불순물에 대하여 필요에 따라 이 가이드라인에 제시된 안전성 위해 평가(safety risk assessment) 원칙을 인용할 수 있다.

3. 일반원칙

이 가이드라인은 낮은 농도에서 DNA에 직접 손상을 주어 돌연변이를 나타낼 가능성이 있고, 그 결과 암 유발 가능성이 있는 DNA 반응성 물질에 초점을 둔다. 이런 종류의 변이원성 발암물질은 일반적으로 박테리아 복귀돌연변이 시험에 따라 검출된다. 이외의 다른 타입의 비변이원성 유전독성물질은 일반적으로 역치 기전(threshold mechanism)을 가지며, 불순물로서 일반적으로 존재하고 있는 수준에서는 대개 사람에서 발암 위험을 주지 않는다. 따라서 잠재적 변이원성 불순물 노출과 관련된 사람의 잠재적 발암 위험을 낮추기 위하여, 박테리아 변이원성 시험이 불순물의 변이원성과 관리의 필요성을 평가하기 위해 사용된다. 화학구조에 기반한 평가방법(structure-based assessment)은 확립된 지식으로부터 박테리아를 이용한 변이원성시험의 결과를 예측하는데 유용하다. 이러한 평가를 수행하는데 문헌검토 및 / 혹은 독성 예측 프로그램 등 다양한 방법이 사용된다.

시험이 실시되지 않은 화학물질에 대하여, 발암성 또는 다른 독성을 나타내지 않는 섭취 허용량을 규정하기 위하여 독성학적 역치(TTC : Threshold of Toxicological Concern) 개념이 개발 되었다. TTC에 기반한 방법은 가장 감수성이 높은 동물종과 가장 감수성이 높은 중앙유발부위에 대한 TD₅₀ (중앙발생률이 50%인 용량) 데이터를 이용하여, TD₅₀ 에서

부터 단순 선형 외삽에 의해 종양 발생을 10^{-6} 이 되도록 계산된, 일반적으로 매우 보수적인 방법으로 생각되고 있다. TTC가 적용된 원료의약품 및 완제의약품의 변이원성 불순물의 허용 한계를 평가하는 경우에는 일생동안 이론상 10^{-5} 발암율에 해당하는 값인 $1.5\mu\text{g/day}$ 가 정당화된다. 한편, TTC 이하의 섭취에도 이론상, 유의한 잠재적 발암 위해와 관련이 있는 활성이 높은 구조에 속하는 화학클래스가 발견되고 있다. 이러한 강한 변이원성 발암물질은 cohort of concern으로서 알려져 있으며, 아플라톡신 유사 화합물 (aflatoxin-like), N- 니트로소 화합물 및 알킬-아조시(alkyl-azoxy) 화합물이 있다.

의약품개발에 있어 전체적인 개발경험이 제한적인 초기단계에는 관리전략과 방법이 충분히 개발되지 않았을 것으로 예상된다. 이 가이드라인은 확립된 위해 평가 전략에 기초하여, 변이원성 불순물에 대한 섭취 허용량을 규정한다. 개발 초기단계에 있어 허용 위해는 이론적으로 계산하여 100만 중의 1의 암에 걸릴 확률이다. 개발 후기단계 및 시판 의약품에 있어서, 허용 가능한 증가된 발암 위해성은 이론적으로 대략 10^{-5} 발생률의 수준으로 설정된다. 이러한 위해 수준은 어떠한 종류의 암이든 평생 동안 3명 중 1명이 암에 걸릴 확률과 비교했을 때, 이론상 경미한 위험의 증가일 뿐이다. 더욱이, 확립된 발암 위해 평가는 평생 노출량에 기초하고 있으므로 평생보다 짧은 기간(less than lifetime) 노출되는 개발단계 및 시판 의약품 모두에서, 불순물의 섭취 허용량을 더 높게 적용하여도 동등한 위해성을 가질 것이다. 발암 위해(10만 중의 1)와 이에 상응하는 위해에 기반한 용량 (TTC)은 극히 이론적인 개념으로서, 실제 위해를 나타내는 현실적인 지표는 아니다. 그럼에도 불구하고, TTC 개념은 모든 변이원성 화합물의 안전한 노출량에 대한 추정치를 제공한다. 그러나, TTC 산출은 보수적인 가정에 근거하고 있기 때문에 TTC를 초과했다고 해서, 반드시 발암 위해의 증가와 관계있는 것은 아니다. 암 발생률 증가는 실제로 10^{-5} 보다 훨씬 작다. 더구나 변이원성 물질이 설치류를 이용한 시험(rodent bioassay)에서 비발암 물질로 확인된 경우, 발암 위해는 증가되지 않을 것으로 예측된다. 이러한 상기의 모든 고려사항에 근거하여, 환자에 이미 노출된 불순물이 이후에 돌연변이원으로 확인되었다고 하더라도, 이로 인해 발암 위해성이 반드시 증가되었다고 할 수는 없다. 위해 평가 결과에 따라 이후에 어떤 조치를 취할 것인지가 결정된다.

불순물에 대한 잠재적 위해가 확인된 경우, 변이원성 불순물이 발암 위해 허용치 이하인 것을 보장하기 위해, 제조 공정의 이해 및 / 또는 분석 관리를 활용한 적절한 관리 전략을 개발한다.

불순물이 원료의약품의 대사산물인 경우가 있다. 이러한 경우에, 대사산물의 변이원성 위해 평가가 불순물 위해평가로 갈음될 수 있다.

4. 시판 의약품에 대한 고려사항

이 가이드라인은 후향적 적용 (즉, 이 가이드라인의 완료 전에 허가된 제품에 대한 적용)을 의도하고 있지는 않다. 그러나, 일부 허가 후 변경에 대해서는 변이원성 불순물에 관한 안전성 재평가가 필요할 수 있다. 이번 섹션은 이 가이드라인 개발 전, 또는 개발 후에 시판된 의약품의 허가 후 변경에 적용된다. 8.5항 (전주기 관리)에는 이 가이드라인 채택 후에 시판된 의약품에 관한 추가 권고가 기재되어 있다.

4.1 원료의약품의 화학, 제조 및 관리에 대한 허가 후 변경

원료의약품의 화학, 제조, 관리에 대한 허가 후 변경 신청 시, 합성경로, 시약, 용매, 출발물질 이후 공정조건의 변경에 의한 변이원성 불순물과 연관된 잠재적인 위해 영향을 평가한다. 특히, 변경으로 인해 새로운 변이원성 불순물이 생성되거나, 기존 변이원성 불순물에 대해 허용 범위를 높이는지를 확인하기 위해, 변경 사항의 평가를 한다. 변경에 의해 영향을 받지 않는 불순물의 재평가는 불필요하다. 예를 들어, 제조 공정의 일부분만 변경되었을 경우, 변이원성 불순물의 위해 평가는 변경에 의해 새로운 변이원성 불순물이 생성되는지, 변경된 공정에서 생성 변이원성 불순물이 증가하거나, 상위단계 공정에서 알려진 변이원성 불순물이 증가하는지에 한정한다. 이러한 변경과 관련된 규제당국의 신청은 9.2항에 따라 평가결과를 기술한다. 원료의약품, 중간체, 출발물질 제조소 변경 또는 원료 물질 공급처 변경은 일반적으로 변이원성 불순물의 위해성 재평가가 불필요하다.

원료의약품의 새로운 제조원에 대한 변경 신청의 경우, 이 공급 업체에서 생산된 동일 합성 경로인 원료 의약품이 허가된 기존 의약품에 사용되었다는 증거가 있으면, 변이원성 불순물의 허용 가능한 위해 / 이익에 대한 충분한 근거로 간주되며, 이 가이드라인에 따른 평가는 불필요하다. 그렇지 않은 경우에는 이 가이드라인에 따른 평가수행이 예상된다.

4.2 완제의약품의 화학, 제조 및 관리에 대한 허가 후 변경

완제의약품에 관한 허가 후 변경신청 (조성, 제조 공정, 제형 변경 등)은 새로운 변이원성 분해 산물이 생성되거나 기존 변이원성 분해 산물에 대한 허용 범위가 높아진 경우에 대한 평가를 포함한다. 해당되는 경우, 규제 당국에 변경 신청 시 새로운 관리 전략을 제시한다. 원료의약품의 변경이 없는 경우, 완제의약품에 사용되는 그 원료의약품의 재평가는 권고되지 않거나 또는 예상되지 않는다. 제조소 변경은 일반적으로 변이원성 불순물의 위해 재평가가 불필요하다.

4.3 시판 의약품의 임상 사용에 대한 변경

변이원성 불순물의 한계 재평가가 필요할 수 있는 시판의약품의 임상사용 변경은 임상용량의 유의한 증가, 투여기간의 연장(특히, 변이원성 불순물이 이전의 적응증에 대해서 평생 섭취 허용량 내로 관리되고 있었지만, 투여 기간이 연장되는 새로운 적응증에서는 더 이상 적절하지 않게 관리될 때) 또는 더 높은 섭취 허용량이 정당화될 수 있는 심각하거나 생명을 위협하는 질환 (7.5 항)에서 기존 불순물의 섭취 허용량이 더 이상 적절하지 않은 덜 심각한 적응증으로의 변경 등이 있다. 1 일 투여량 또는 투여 기간의 증가가 없다고 가정하면, 새로운 투여 경로 또는 임신부 및 / 또는 소아를 포함하는 환자 집단으로의 적응증 확대에 따른 시판 의약품의 임상 사용의 변경 내용은 재평가에 해당되지 않을 것이다.

4.4 시판 의약품에 대한 다른 고려사항

특히 우려할 만한 원인이 있는 경우에만, 시판 의약품에 대해 이 가이드라인이 적용될 수 있다. 구조적 위험성이 있는 클래스(cohort of concern)(3 항 참조)로 분류되는 구조가 아닌 경우에 한하여, 불순물에 경고 구조가 있다는 것만으로는 추가 조치를 시작하기에 충분하지 않다고 생각된다. 그러나 시판 허가를 위한 전체 관리 전략 및 규격을 설정한 후 얻은 새로운 관련 불순물의 위해 데이터(클래스 1 또는 2로 분류, 6 항)는 특별히 우려할 만한 원인이 된다. 이 새로운 관련 불순물 위해 데이터는 관련된 허가당국의 시험 가이드라인을 준수하는, 이미 확립된 데이터 기록이나 보고서와 같은 고품질의 과학적 연구 산물로부터 얻어야 한다. 유사하게, 시판의약품에 존재하는 클래스 1 또는 2 변이원성 물질로서 새롭게 발견된 불순물도 마찬가지로 우려의 원인이 될 수 있다. 이러한 2가지 경우 모두 품목신청자가 이러한 새로운 정보를 알게 된 때에는 이 가이드라인에 따라 적용을 검토한다.

5. 원료의약품과 완제의약품의 불순물 평가

새로운 원료의약품 합성 공정, 보관 및 새로운 완제의약품의 제조, 보관 중 발생할 수 있는 실제 불순물과 잠재적 불순물을 평가한다.

불순물의 평가는 2 단계의 과정으로 실시한다.

- 구조 결정된 실제 불순물의 변이원성에 대해 검사한다.
- 최종 원료의약품에 존재 가능성이 있는 잠재적 불순물의 평가를 실시, 그 변이원성에 대해 추가적인 평가가 필요한지를 판정한다.

합성 불순물 및 분해산물에 적용하는 단계는 각각 5.1 항 및 5.2 항에서 기술한다.

5.1 합성 불순물

실제 불순물에는 ICH Q3A에 정의된 원료의약품 중 보고가 필요한 역치를 초과하는 수준으로 존재하는 불순물이 포함된다. 실제 불순물의 구조결정은 그 양이 ICH Q3A에서 규정된 구조결정이 필요한 역치를 초과하는 경우에 실시하는 것으로 기대된다. 일부의 불순물은 구조결정이 필요한 역치 미만에서도 구조가 확인되어질 수 있는 것으로 알려져 있다.

원료의약품의 잠재적 불순물로는 출발물질, 시약, 출발물질부터 원료의약품까지 합성경로에서의 중간체 등을 들 수 있다. 원료의약품에 잔류될 수 있는 위해서는 출발물질과 중간체의 구조 확인 불순물 및 출발물질부터 원료의약품까지 합성경로에서 합리적으로 예상되는 반응 부산물인 불순물에 대해 평가한다. 몇몇 불순물(예, 긴 합성경로의 합성 초기 불순물)의 잔류 가능성에 대한 위험이 무시할 만한 수준이라면, 그 다음 합성 단계에서부터 잠재적 변이원성 평가가 필요한 불순물에 대하여 위험기반의 타당성 설명을 제시할 수 있다. 원료의약품 합성 후기단계에 도입되는 출발물질(그리고 출발물질의 합성 경로가 알려진)의 경우, 출발물질 합성 마지막 단계의 잠재적 변이원성 불순물에 대해 평가한다.

구조가 알려진 실제 불순물 및 위에서 정의된 잠재 불순물은 변이원성 가능성에 대해 6항에 따라 평가된다.

5.2 분해산물

원료의약품의 실제 분해 생성물은 허가 신청된 장기 보존 조건, 1차 포장 및 2차 포장에서, ICH Q3A에 따른 보고가 필요한 역치를 초과하여 존재하는 분해 생성물이 포함된다. 완제의약품의 실제 분해 생성물은 허가 신청된 장기 보존 조건, 1차 포장 및 2차 포장에서 ICH Q3B에 따른 보고가 필요한 역치를 초과하여 존재하는 분해 생성물 및 해당 약품의 제조 중에 생성되는 불순물이 포함된다. 실제 분해 생성물의 구조 결정은 그 양이 ICH Q3A/Q3B에 따라 구조 결정이 필요한 역치를 초과하는 경우에 실시한다. 일부 분해 생성물은 구조 결정에 필요한 역치 미만이라도 확인된 바 있다.

원료의약품 및 완제의약품의 잠재적 불순물은 장기 보존 조건하에서 생성될 것으로 합리적으로 예측되는 것이다. 잠재적 불순물은 가속안정성시험 (예, 40도, 75% RH, 6개월) 및 ICH Q1B에 따른 광안정성을 확인하기 위한 시험에 있어, ICH Q3A/B의 구조결정이 필요한 역치를 초과하여 생성되지만, 1차 포장과 장기안정성 보존 조건에서 원료의약품과 완제의약품에서는 확인되지 않은 분해산물을 포함한다.

관련 분해 경로의 지식(예, 분해 화학 원리, 관련 가혹 시험, 및 개발 안정성 시험)은 변

이원성 평가의 대상이 되는 잠재적 분해 생성물을 선택하는 데 있어 지표로서 도움이 될 것이다.

실제 분해산물 및 잠재적 분해산물에 있어, 최종 원료의약품과 완제의약품 중에 존재할 가능성이 높고 구조가 알려진 경우, 변이원성 가능성에 대해 6 항에 따라 평가한다.

5.3 임상개발에 관한 고려사항

5.1항 및 5.2항에 기술된 불순물 평가가 임상단계 의약품에 적용될 것으로 예상된다. 그러나, 이용할 수 있는 정보는 제한적일 것이다. 예를 들어, 장기 안정성시험에서의 정보는 임상개발 중에는 이용할 수 없고, 따라서 잠재 분해산물에 대한 정보도 제한적이다. 추가적으로 ICH Q3A/B에 따른 역치는 개발단계 의약품에 적용하지 않으므로, 결과적으로 더 적은 수의 불순물이 확인될 것이다.

6. 위해 평가 요소

실제 및 잠재적 불순물을 표 1에 따라 클래스 1, 2 또는 5로 분류하기 위하여, 발암성시험과 박테리아를 이용한 변이원성시험에 관한 데이터 베이스 및 문헌검색을 수행하는 실제 및 잠재적 불순물에 대한 초기분석을 통해 위해 평가를 실시한다. 이와 같은 분류에 사용되는 데이터를 얻을 수 없는 경우에는 박테리아를 이용한 변이원성시험의 결과를 예측하기 위한 목적으로 구조-활성 상관관계(Structure-Activity Relationships, SAR) 평가를 실시한다. 이 방법에 따라, 불순물을 클래스 3, 4 또는 5로 분류한다.

표 1. 변이원성 및 발암 가능성에 따른 불순물 클래스 및 이에 따른 관리 방법

클래스	정의	관리를 위한 제안 조치 (7항 및 8항에 자세한 사항들이 있음)
1	변이원성과 발암성이 확인된 물질	화합물 - 특이적 허용 한계 수준 (compound-specific acceptable limit) 또는 그 이하로 관리
2	변이원성은 확인되고 발암성은 확인되지 않은 물질 (박테리아 변이원성 양성* 및 설치류 발암성 유발 데이터 없음)	허용 한계 수준 또는 그 이하로 관리 (일반적 혹은 조정된 TTC)
3	경고구조(structural alert)가 있으나, 원료의약품 구조와 관련 없는 것; 변이원성 데이터 없음	허용 한계 수준 또는 그 이하로 관리되거나 (일반적 혹은 조정된 TTC), 박테리아 변이원성 시험 시행; 만약, 비- 변이원성 = 클래스 5, 변이원성 = 클래스 2
4	경고구조(structural alert)가 있으나, 검사된 원료의약품 또는 원료의약	비- 변이원성 불순물로서 관리

	품과 관련된 화합물(예, 공정 중간체)에 동일한 경고구조(structural alert)가 있고 비-변이원성임	
5	경고구조(structural alert) 없음 또는 변이원성이 없음을 증명하기에 충분한 데이터를 가진 경고구조(structural alert)	비- 변이원성 불순물로서 관리

* 또는 유전자 돌연 변이 유도과 관련된 DNA-반응성을 나타내는 다른 관련된 양성 돌연변이 데이터 (예, 생체 내(in vivo) 돌연변이 연구에서 양성)

컴퓨터를 이용한 독성평가는 박테리아 변이원성시험의 결과를 예측하는 (Q)SAR 방법을 이용하여 실시하며 서로 보완적인 2 종류의 (Q)SAR 예측 방법을 이용한다. 첫째는 전문적 경험 규칙에 기반한 (expert rule-based) 방법, 둘째는 통계에 기반한 방법이다. 이러한 예측방법을 사용한 (Q)SAR 데이터는 OECD 밸리데이션 원칙을 따른다.

해당되는 경우, 컴퓨터 시스템에 기초한 모든 결과 해석은 양성, 음성, 상충된 결과, 예측 결과 없음에 대한 추가적인 입증 근거를 제시하고 최종 결론의 타당성 입증에 위하여 전문 지식에 기초한 검토를 수행할 수 있다.

경고구조(structural alert) (표 1의 클래스 3)의 조치로서, 적절한 관리방법이 적용되거나 불순물 단독으로 박테리아 변이원성시험을 실시할 수 있다. 적절히 잘 수행된 박테리아 변이원성시험(노트 2) 결과가 음성이면 구조에 기초한 우려를 없앨 수 있고, 추가적인 유전독성 평가는 필요하지 않다(노트 1). 이러한 불순물은 비 변이원성으로 간주된다(표 1의 클래스 5). 박테리아 변이원성 시험의 결과가 양성이면, 위해 평가 및 / 또는 관리 대책을 세울 필요가 있다 (표 1 클래스 2). 예를 들어 불순물이 적절한 허용한도로 관리될 수 없는 경우, 불순물은 *in vivo* 조건에서 박테리아 변이원성 시험결과의 관련성을 이해하기 위하여 *in vivo* 유전자 돌연변이 시험(gene mutation assay)을 실시하는 것이 권고된다. 다른 *in vivo* 유전 독성 시험(genotoxicity assay)을 선택하는 경우, 그 불순물의 작용 기전 및 예상되는 타겟 조직 노출에 관한 지식을 기반으로 (노트 3), 과학적인 타당성을 입증한다. *In vivo* 시험은 ICH 유전독성 가이드라인을 고려한다. 적절한 *in vivo* 시험에서 음성 결과는 화합물 특이적 불순물 허용 한계의 근거가 될 수 있다.

원료의약품 또는 관련된 화합물과 공통의 경고 구조 (예를 들어, 동일한 위치 및 화학환경에서 동일한 경고 구조)를 가지는 불순물은 그 원료의약품의 박테리아 변이원성시험의 결과가 음성이라면, 비변이원성 불순물로 판단된다 (표 1의 클래스 4).

7. 위해 특성화 (Risk Characterization)

6 항에 기술되고 있는 위해 평가 결과에 따라, 각 불순물은 표 1의 5개 클래스 중 하나로 분류된다. 클래스 1, 2, 3으로 분류된 불순물에 대하여, 섭취 허용량 계산을 위한 위해성 해석은 이 항에 기술된 원칙을 따른다.

7.1 TTC에 기반한 섭취 허용량

변이원성 불순물의 TTC에 기반한 섭취 허용량 $1.5\mu\text{g}/\text{사람}/\text{일}$ 에 따른 위해는, 무시해도 좋을 정도 (이론상 발암 위해는 평생 노출된 경우 10만 명 중 1 미만)이고, 대부분의 의약품 관리에 이용되는 허용 한계를 계산하는 기본값으로서 일반적으로 사용된다. 일반적으로 장기투여(10년 초과)되는 의약품에 존재하는 변이원성 불순물의 발암성 데이터를 얻을 수 없는 경우(클래스 2 및 3), 이 방법을 사용한다.

7.2 화합물 특이적 위해 평가에 기반한 섭취 허용량

7.2.1 발암성 양성 데이터를 가진 변이원성 불순물(표 1의 클래스 1)

충분한 발암성 데이터가 존재하는 경우에는 TTC에 기반한 섭취 허용량 대신, 화합물 특이적인 위해 평가에 기반한 섭취 허용량 계산을 적용한다. 변이원성과 발암성이 확인된 물질에 대해서는 발암성 강도와 선형 외삽에 근거한 계산을 기본 방법으로 화합물 특이적 섭취 허용량을 산출할 수 있다. 혹은 국제적인 규제 기관에서 사용되는 다른 확립된 위해 평가 기법을 이용해 섭취 허용량을 산출하거나 또는 규제당국이 인정한 기준 값을 사용하여도 좋다 (노트 4).

화학적 유사성에 대한 이론적 근거 및 관련 데이터를 입증할 수 있는 경우는 알려진 발암 물질의 화합물 클래스 (클래스 특이적 섭취 허용량)와 화학적으로 유사한 불순물에 대한 화합물 특이적 섭취 허용량의 산출을 사례별로 적용할 수 있다 (노트 5).

7.2.2 실행 역치(Practical Threshold)에 근거한 변이원성 불순물

DNA 이외의 표적과 상호 작용하는 화합물뿐만 아니라, DNA와 직접 반응하는 화합물에서도 용량반응 관계가 비선형 또는 실행 역치를 가지는 작용기전의 존재가 점차 인식되어 가고 있다. 그 작용은 DNA와의 접촉 이전 신속한 해독 작용과 유도된 손상의 효과적인 복구 등에 의해 조절될 가능성이 있다. 이들 화합물은 데이터가 있는 경우에는 1일 노출 허용량(PDE)을 계산하기 위해 최대 무작용량 (NOEL: no- observed effect level)의 확인 및 불확실성 계수 (ICH Q3C(R5))를 사용하는 것으로, 규제상의 대응을 할 수 있다. 화합물 특이적 위해 평가(7.2 항)에서 계산된 섭취 허용량은, 단기간 사용에 있어서는 다

음의 항(7.3.1항과 7.3.2항)에 규정된 동일한 비율로써 조절하거나 또는 어느 쪽이든 0.5%보다 크지 않도록 제한한다. 예를 들어, 화합물 특이적 허용 한도가 평생 노출 시 15 µg/일인 경우, LTL(표 2) 허용 한도는 투여기간이 1-10년인 경우 100µg/일, 1-12개월인 경우 200µg/일, 1개월 이하인 경우 1200µg/일까지 증가될 수 있다. 그러나 1일 최대투여량이 100mg인 의약품의 경우, 투여기간이 1개월 이하인 경우 허용한도는 1200µg/일보다 0.5%(500µg/일)로 제한될 것이다.

7.3 LTL(Less Than Lifetime) 노출에 대한 섭취 허용량

발암성이 이미 알려진 물질에 대한 표준 위해 평가는 축적량에 따라 발암 위험이 증가된다는 것을 가정한다. 그러므로 작은 양에 일생동안 지속적으로 노출되는 발암 위험은 짧은 기간에 걸친 동일한 축적 노출량과 발암 위험이 동등할 것으로 평가될 수 있다. TTC에 기초한 섭취 허용량 1.5µg/day는 평생 동안 매일 노출되어도 안전하다고 생각된다. 의약품 변이원성 불순물의 평생보다 짧은 기간 (LTL: less-than-lifetime)동안 노출에 대해, LTL 노출 기간에 있어서 평생 누적 용량 ($1.5 \mu\text{g} / \text{day} \times 25,550 \text{ days} = 38.3 \text{ mg}$)을 총 노출 일수에 균등하게 분산하여 계산하는 방법이 적용된다. 그러면 변이원성 불순물의 1일 섭취량은 일생에 걸친 노출보다 높아지지만, 매일 투여와 간헐적 (비 연일) 투여의 경우에도 위해 수준은 TTC 평생 노출과 동등하게 유지할 수 있다. 표 2는 이러한 개념에서 만들어진 것으로 평생 노출에 대한 LTL 노출의 허용 한도를 나타낸다.

간헐적 투여의 경우, 1일 허용한도는 투여되는 기간 대신에 투여일의 총 횟수를 기반으로 설정되어야 하며, 투여 일수는 표 2의 해당되는 투여기간과 관련짓는다. 예를 들어 2년간 1주일에 1번 투여되는 의약품의 경우(즉 104일 투여)는 20µg의 허용한도를 설정한다.

표 2 : 개별 불순물에 대한 섭취 허용량

투여 기간	≤ 1달	> 1 - 12달	> 1 - 10년	> 10년 - 평생
1일 섭취 [µg/ day]	120	20	10	1.5

7.3.1 임상개발

1개월 이하, 1~12 개월 및 1 년 이상부터 제 III 상 임상 시험완료까지의 개발단계의 제한된 투여기간 동안 변이원성 불순물의 섭취 허용량은 LTL 개념을 사용하는 것이 권장된다(표 2). 여기서 산출된 섭취 허용량은 아직 이익이 확립되지 않은 임상 개발의 초기 단계에서는 10^{-6} 의 위해를, 개발 후기에 10^{-5} 의 위험 수준을 유지하고 있다 (노트 6).

14일 투여 이내의 제 I 상 임상 시험은 변이원성 불순물에 대한 보정된 섭취 허용량을

엄격하게 적용하지 않고, 다른 접근법도 적용할 수 있다. 이러한 방식은, 변이원성과 발암이 확인된 물질(클래스 1), 변이원성은 확인되고 발암성은 확인되지 않은 물질(클래스 2) 및 "cohort of concern"로 분류되는 불순물만 7 항에 기재된 허용 한도 값으로 관리한다 (8 항 참조). 이외의 모든 불순물은 비변이원성 불순물로 취급한다. 여기에는 경고 구조 불순물(클래스 3)이 포함되어 있으며, 경고 구조만으로 제 I 상 임상 시험기간 동안 평가를 실시하여야 하는 것은 아니다.

7.3.2 시판 의약품

표 2에 제시된 투여기간에 따른 허용한도를 시판의약품에 적용할 경우, 대부분의 환자가 노출될 것으로 예상되는 투여기간을 적용한다. 이러한 섭취를 적용하기 위한 다양한 시나리오와 제시된 한도는 노트 7, 표 4에 기술되어 있다. 몇몇 경우에, 환자군의 일부는 시판 의약품 범주의 상한선을 넘는 투여를 받을 수 있다(예, 10 μ g/일의 허용한도를 가진 10년 투여 의약품으로 분류되었으나 15년 투여되는 경우). 이러한 경우는 10년 동안 투여 받는 대부분 환자의 전반적인 위해와 비교하면 무시할 만한 증가로 결론 내릴 수 있다.

7.4 변이원성 복합 불순물에 대한 섭취 허용량

TTC에 기반한 섭취 허용량은 개개의 불순물에 적용한다. 클래스 2 또는 클래스 3 불순물이 2개 있는 경우에는 개별 한도를 적용한다. 원료의약품의 규격에 규정된 클래스 2 또는 클래스 3 불순물이 3개 이상인 경우, 임상 개발 및 시판 제품에 대한 변이원성 불순물의 합계는 표 3에 따른 한도로 한다. 복합제는 각각 주성분에 대해서 별도로 관리된다.

표 3 : 복합 불순물에 대한 1일 총 섭취 허용량

투여 기간	≤ 1달	> 1 - 12달	> 1 - 10년	> 10년 ~ 평생
1일 섭취량 [μ g/ day]	120	60	30	5

원료의약품의 규격에서 설정된 클래스 2 또는 클래스 3 불순물만 총 허용한도 계산에 사용한다. 그러나, 화합물 특이적 또는 클래스와 관련된 허용한도를 가진 불순물(클래스 1)은 클래스 2와 클래스 3의 총 한도에 포함되지 않는다. 또한, 완제의약품에서 생성된 분해산물은 별도로 관리하고 총 허용 한도에는 적용되지 않는다.

7.5 접근방식의 예외 및 유연성

- 불순물이 음식과 내인성 대사(예 포름알데히드) 등 다른 기원에서 유래하여 사람에 대한 노출량이 매우 높은 경우, 섭취 허용량을 더 높게 설정하는 것에 대해 정당화

할 수 있다.

- 중증 질환, 감소된 기대 수명, 늦게 발병된 만성 질환 또는 대안적 치료방법이 제한되어있는 경우, 사례별로 적절한 섭취 허용량의 예외를 설정할 수 있다.
- 몇몇 변이원성 구조를 가진 그룹, 즉 아플라톡신 양 구조, N-니트로소 구조, 아족시 구조 화합물 등은 매우 강한 발암성(cohort of concern)을 나타낼 수 있다. 이러한 화합물이 의약품의 불순물로 확인된 경우, 이러한 강한 발암 물질에 대한 섭취 허용량은 이 가이드라인에 규정된 섭취 허용량보다 훨씬 낮은 값이 될 것이다. 이 가이드라인의 원칙이 적용될 수 있다고 하더라도, 의약품 개발 및 시판 의약품의 섭취 허용량을 정당화하기 위해, 유사한 구조를 가진 물질의 발암성 데이터를 이용하는 방법을 인용하는 등 사례별로 대응 방법을 개발한다.

7항에 기술된 위해 접근방식은 모든 투여 경로에 적용 가능하며, 일반적으로 섭취 허용량에 대한 보정은 필요 없다. 그러나 투여 경로 특이적인 우려가 발생할 수 있는 상황에서는 이러한 우려에 대해 사례별로 평가할 필요가 있다. 이러한 접근방식은 보수적인 위해 대응에 기반하고 있기 때문에, 모든 환자집단에 적용 가능하다.

8. 관리

관리 전략은 현재 의약품 및 제조 공정의 이해에서부터 출발하며, 제조 공정 수행 및 제품 품질을 보장하는 계획된 관리 세트이다 (ICH Q10). 관리 전략에는 다음과 같은 사항이 포함되지만, 이에 국한되지는 않는다.

- 원료 특성의 관리(원료, 출발물질, 중간 생성물, 시약, 용매, 1차 포장재질 등을 포함)
- 시설 및 장비의 조작조건
- 제조공정의 설계에 내포된 관리
- 공정 중 관리(공정 중 시험 및 공정변수를 포함)
- 원료의약품 및 완제의약품에 대한 관리(예: 출하시험)

존재하는 불순물이 표 1에 있는 클래스 1, 2 또는 3인 것으로 판명된 경우에는 원료의약품 및 완제의약품의 불순물 수준이 허용한계 이하임을 보증하는 관리 전략을 개발하는 것이 중요하다. 원료의약품 제조 공정 및 완제의약품의 제조 공정과 관련된 화학에 대한 충분한 지식과 함께, 원료의약품 및 완제의약품의 종합적인 안정성에 대한 이해는 적절한 관리를 개발하는데 있어서 중요하다. 완제의약품의 변이원성 불순물을 줄이기 위한 전략의 개발은 ICH Q9에서 정의된 위해 관리 과정과 일치한다. 제품, 공정의 이해에 기반한

관리전략 및 위해 관리의 원칙은 공정 설계, 관리, 적절한 분석 시험의 조합으로 이어질 것이며, 따라서 관리를 공정 상위단계(upstream)로 이동하고 최종 제품에 대한 시험의 필요성을 최소화할 수 있는 기회도 제공한다.

8.1 제조공정 유래 불순물의 관리

원료의약품 관리전략을 수립하기 위하여, 다음의 4가지 방법이 가능하다.

옵션 1

적절한 분석 방법을 이용하여 허용 한계 수준 또는 그것보다 낮은 판정기준이 설정된 불순물 시험을 원료의약품 규격에 포함한다. 옵션 1 관리 방법에 대해서, ICH Q6A에 따른 주기적 검증 시험을 실시하는 것이 가능하다고 생각된다. 주기적 검증 시험은 원료의약품 유전독성 불순물 수준이 적어도 6개 연속 파일럿 배치 또는 3개 연속 실생산 배치에서 허용한도의 30% 이하인 경우 타당한 것으로 본다. 이러한 조건이 입증되지 않으면 원료의약품의 규격으로 설정하여 시험하는 것이 권장된다. 추가적인 고려사항은 8.3항을 참고한다.

옵션 2

적절한 분석 방법을 이용하여 허용 한계 수준 또는 그것보다 낮은 판정기준이 설정된 불순물 시험을 원재료, 출발물질 혹은 중간 생성물의 규격 또는 공정 중 시험에 포함한다.

옵션 3

적절한 분석방법을 이용하여 원료의약품 중 불순물 허용한계 수준 또는 허용한계 수준보다 높은 판정기준이 설정된 불순물 시험을 원재료, 출발물질, 중간생성물 규격 또는 공정 중 시험에 포함한다. 이러한 방법으로 관리하기 위해, 적절한 분석방법과 불순물의 분해와 제거에 관한 이해, 그 제조공정 이후의 추가 시험 필요성이 없을 정도로 원료의약품 불순물 양이 허용 한계 이하임을 보증하는 제조공정에 대한 이해를 동반한다. 이 옵션은 원료의약품 중 불순물이 실험실 규모 시험(스파이킹 시험을 권장함)의 데이터 검토에 의해 허용한도의 30% 이하인 경우 및 반드시 파일럿 배치 또는 실생산 배치 데이터에 의해 검증된 경우 타당한 것으로 본다. 사례 1과 2를 참고한다. 다른 방식으로 옵션 3의 타당성을 입증할 수 있다.

옵션 4

그 불순물에 대한 시험이 필요하지 않을 정도로 원료의약품 중 불순물 양이 허용 한계 이하라고 하는 충분한 확신을 가지고 공정변수와 잔류 불순물 양에 대한 영향(불순물의 분해와 제거에 관한 지식을 포함)을 이해한다(불순물을 규격에서 관리할 필요가 없는 것).

분석시험을 실시하는 대신 제조공정 관리를 통한 관리 전략은 불순물 수준에 영향을 주는 공정 화학 및 공정 파라미터를 이해하고 최종 원료의약품에 불순물이 잔류할 수 있는 위험이 무시할 만한 것이라고 결정되는 경우 적절하다. 많은 경우에, 관리 전략의 타당성은 과학적 원리를 기반으로 한 것만으로도 충분하다. 과학적 위해 평가의 요소는 옵션 4 방식의 타당성을 입증하는데 사용될 수 있다. 위해평가는 화학적 반응성, 용해도, 휘발성, 이온화 및 불순물을 제거하도록 디자인된 다른 물리적 공정 단계를 포함하는 불순물의 분해와 제거에 영향을 주는 물리화학적 특성과 공정 요인에 근거를 둘 수 있다. 이러한 위해 평가의 결과는 공정 중 불순물 제거에 대하여 예측된 퍼지 인자(purge factor)로서 제시될 수 있다. 옵션 4는 특별히 본질적으로 불안정한 불순물(예, 물과 완전히 빠르게 반응하는 염화티오닐) 또는 합성단계 초기에 도입되고 효과적으로 제거되는 불순물에 적절하다. 몇몇 경우, 옵션 4 방식은 합성 후기에 도입 또는 형성되는 것으로 알려진 불순물이지만 공정 특이적 데이터가 이러한 방식의 타당성을 입증하는 경우에 적절할 수도 있다.

8.2 관리방법에 대한 고려사항

옵션 3 뿐만 아니라, 과학적 원리에 근거한 타당성만으로 충분히 정당화되지 않는 옵션 4에 대해서는, 관리방법을 지지할 분석 데이터가 필요하다. 이는 하위공정의 화학(downstream chemistry)에 의한 불순물의 구조적 변화(분해)에 대한 적절한 정보, 파일럿 생산규모에 대한 분석 데이터, 경우에 따라서는, 의도적으로 해당 불순물을 첨가한 실험실 생산규모에서의 연구(스파이크 시험)가 포함된다. 이러한 경우에는 불순물의 분해, 제거에 관한 근거가 확실하고, 최종 원료의약품 중의 불순물이 허용한계를 초과하여 잔류할 가능성이 무시할 정도임을 지속적으로 보증하는 것이 중요하다. 퍼지 인자가 개발 데이터에 기초한 경우에는, 예측되는 생산규모 의존성 또는 비의존성에 대한 논의가 중요하다. 개발단계에서 이용되는 소규모 생산 모델이 실생산 규모를 대표하지 못할 것으로 생각되는 경우에는 일반적으로 파일럿 생산규모 및/또는 초기의 실생산 규모에서 관리의 적합성 확인이 적절하다. 파일럿/실생산 배치에서의 데이터 필요성은, 실험실 규모 또는 파일럿 규모의 데이터로부터 계산된 퍼지인자의 크기, 불순물 도입 시점, 하위 공정 제거 포인트에 대한 지식에 따라 좌우된다.

옵션 3과 옵션 4의 타당성을 제시하기 어려운 경우에는 원재료, 출발물질, 중간생성물의 규격, 공정 중 시험 (옵션 2), 또는 원료의약품의 규격(옵션 1)에 허용 기준으로 불순물에 대한 시험을 포함한다.

변이원성 불순물의 값이 허용기준보다 크게 낮을 경우, “합리적으로 실행 가능한 한 최

소” (As Low As Reasonably Practicable, ALARP)를 반드시 적용하지는 않는다. 유사하게, 다른 합성경로가 탐색되었다는 것을 반드시 증명하지 않아도 좋다. 관리를 해도 변이원성 불순물의 값이 허용기준 이하로 낮아지지 않고, 합리적으로 실행 가능한 가장 낮은 경우, 위해/이익 분석에 근거하여 높은 허용 한계가 정당화 될 수 있다.

8.3 주기적 검사에 대한 고려사항

위의 옵션은 시험을 규격에 포함하는 것을 권고하지만, 모든 배치의 출하에 대해 정기적인 시험이 필요하지 않은 경우가 있다. 이는 ICH Q6A에서 주기적 시험 또는 스킵 테스트(skip test)라고 하는 것으로서, “주기적 검증 시험”이라고 부를 수 있다. 이 방법은 불순물의 생성/도입 후에 실시되는 공정에서 불순물이 제거되는 것이 입증되는 경우에는 적절하다. 주기적 검증 시험이 허용되는 경우에는 관리 상태(즉, 일관되게 규격이 충족되고, 적절하게 확립된 시설, 장비, 공정, 작업 관리 방법에 따라 고품질의 제품을 생산하는 것)에 있는 공정 사용을 전제로 한다. 시험 결과, 유전독성 불순물 수준이 주기적 시험에 대해 확립된 허용기준을 충족시키지 못하면 의약품 제조자는 즉시, 전체시험 (모든 배치에 대해 설정된 항목을 시험하는 것)을 실시하여야 하며, 부적합 원인이 명확해지고 시정조치가 이루어져, 공정이 다시 관리 상태에 있는 것이 증명될 때까지 전체시험을 계속한다. ICH Q6A에서 언급된 것처럼, 주기적 검증 시험이 부적합한 경우에는 규제당국이 시험이 실시되지 않은 이미 출시된 배치에 대한 위해/이익을 평가할 수 있도록, 부적합 결과를 통보한다.

8.4 분해산물의 관리

변이원성이 있는 잠재적 분해산물에 대해, 그 분해경로가 원료의약품과 완제의약품의 제조공정, 제안된 포장, 보관기간과 관련이 있는지를 이해하는 것이 중요하다. 잠재적 분해산물의 관련성에 대하여, 허가 신청된 포장에서 적절하게 계획된 가속 안정성시험(예, 40 °C / 75 % 상대습도, 6개월)을 적절한 분석방법을 이용하여 실시하는 것이 타당하다. 혹은 분해경로와 관련성을 명확히 하기 위하여, 장기 안정성시험을 실시하기 전에, 허가 신청된 시판의약품의 포장형태로 고온에서 역학적으로 동등한 단기간 안정성시험을 실시할 수 있다. 이러한 종류의 시험은 잠재적인 분해경로에 관한 지식에 기초하여 제품에서는 아직 관찰되지 않은 잠재적 분해산물의 관련성을 이해하는데 특별히 유용하다.

이러한 가속시험 결과에 근거하여, 허가 신청된 포장 및 보관 조건하에서 허용한계에 근접하는 수준으로 분해산물이 생성될 것으로 예측되는 경우에는, 분해산물 생성을 관리하는 노력이 요구된다. 이러한 경우, 다른 타당성이 입증되는 경우를 제외하고 일반적으로 허가 신청된 보관조건(제안된 시판 포장형태)에서 장기 안정성시험을 통한 원료의약품 또는 완제의약품에 대한 모니터링이 필요하다. 변이원성 분해산물에 대한 규격 설정이 적절

할 것인가는 일반적으로 이러한 안정성시험의 결과에 따라 결정된다.

제형 개발 및 포장 디자인 선택에도 불구하고 변이원성 분해산물의 값이 허용한계 이하 또는 실제 가능한 최소한의 수준 이하로 관리되지 않는 경우에는, 위해/이익 분석에 따라 높은 허용기준이 정당화될 수 있다.

8.5 전주기 관리(Lifecycle management)

이 항은 이 가이드라인의 개발 후에 승인된 제품에 적용하도록 의도되었다.

ICH Q10에서 제시한 품질 시스템 요소 및 관리 책임은 각 라이프사이클(lifecycle) 단계에서 과학-기반 및 위해-기반 방법의 사용을 권장하기 위한 것이며, 그에 따라 제품 라이프사이클 전기간에 걸친 지속적인 개선을 촉진한다. 제품 및 제조공정의 지식은 의약품 개발에서부터 제품의 판매중지를 포함한 상업적 수명 전기간을 통하여 관리한다.

원료의약품 및 완제의약품의 제조공정 개발 및 개선은 일반적으로 라이프사이클 전체를 통하여 지속적으로 계속된다. 관리전략의 유효성을 포함하여, 제조공정 작동은 주기적으로 평가한다. 상업용 생산에서 얻어진 지식은 공정이해, 공정수행을 더 많이 개선시키고 관리전략을 수정하는데 이용될 수 있다.

제안된 제조공정에서 어떠한 변경에 대해서도 원료의약품 및 완제의약품 품질에 대한 영향을 평가한다. 이러한 평가는 제조공정 이해에 근거하여야 하며, 제안된 변경의 영향을 분석하는 적절한 시험이 필요한지를 결정한다. 게다가, 분석방법의 개선은 불순물의 구조 확인으로 이어질 수 있다. 이러한 경우에는 이 가이드라인에 따라 새로운 구조에 대한 변이원성 검토가 필요할 수 있다.

제품의 라이프사이클 전기간에 걸쳐 공정에서 의도하거나 혹은 의도하지 않은 변경이 발생한 경우, 시험이 권장되는지를 전주기적 측면에서 평가하는 것이 필요하다. 이는 허용한계에서 일상적인 모니터링이 실시되지 않은 경우(옵션 3, 옵션 4의 관리법), 혹은 모든 배치가 시험되지 않은 주기적 시험을 실시하는 경우에 적용된다. 이 시험은 제조공정 내의 적절한 지점에서 실시한다.

몇몇 경우에, 통계적 공정 관리방법의 사용 및 공정 측정값의 추세분석은 불순물을 적절히 관리하기 위한 공정의 지속적 적합성 및 성능 평가에 유용하다. 불순물이 정기적으로 모니터링 되지 않는 경우(예, 옵션 4)에도, 통계적 공정 관리는 불순물의 형성 또는 제거에 영향을 주는 공정 파라미터에 근거할 수 있다.

모든 변경사항은 품질시스템(ICH Q10)의 일부로서 내부변경 관리과정의 대상이다. 허가시에 기재되고, 승인된 정보에 대한 변경은 각국의 규정 및 가이드라인에 따라 규제당국에 보고한다.

8.6 임상개발에 대한 고려사항

제품과 공정에 대한 지식은 개발과정을 통하여 축적되고 인식되어지며, 임상개발 단계에서는 시판허가 신청단계와 비교하여 관리전략을 지지하는 데이터가 적을 것으로 예상된다. 원료의약품과 완제의약품에 존재할 가능성이 가장 높은 불순물에 대해, 분석적 노력보다 우선하여, 공정화학 기본원리에 기초한 위해 기반 방법이 권장된다. 불순물이 존재할 가능성이 낮은 경우 분석 데이터는 임상개발 초기에는 예상되지 않을 수도 있지만, 의약품 허가신청 시 유사한 상황에서 관리방법을 지지하는 분석 데이터가 적절할 수 있다. 또한, 시판 제형의 설계는 임상개발 후기에 행해지기 때문에, 완제의약품 분해산물에 관련된 노력들은 임상개발 초기에는 제한적인 것으로 인식되어지고 있다.

9. 문서화

이 가이드라인의 적용과 관련된 정보는 다음의 단계에서 제공한다.

9.1 임상 시험 신청

- 변이원성에 대해 평가된 구조의 수 및 분석 데이터는 모든 임상개발 기간을 통하여 증가될 것으로 기대된다.
- 14 일 이하의 임상 1 상 시험에 대해, 7항에 따른 클래스 1, 2 불순물 및 “cohort of concern” 불순물에 중점을 맞춘 변이원성 불순물의 위해를 경감시키는 노력에 대한 내용을 포함한다. 14일 초과인 임상 1상 시험과 임상 2a시험에 대해 추가적으로 분석 관리가 요구되는 클래스 3 불순물에 대한 정보를 포함한다.
- 임상 2b 시험과 임상 3상 시험에 대해, (Q)SAR에 의해 평가된 구조 목록을 제시하고, 모든 클래스 1, 2, 3에 속하는 실제 및 잠재적 불순물의 관리계획을 함께 기재한다. 평가에 사용된 *in silico* (Q)SAR 시스템에 대해 기술한다. 실제 불순물에 대한 박테리아 변이원성 시험 결과도 보고한다.
- 존재할 가능성이 낮은 잠재적 불순물에 대해서는, 8.6항에서 기재된 대로, 분석 데이터 대신에 화학적 논의가 적절할 수 있다.

9.2 공통기술문서(허가신청)

- 이 가이드라인에 따라 평가된 실제 및 잠재적 제조공정 유래의 불순물과 분해산물

에 대해, 변이원성 불순물 분류와 그 분류 근거를 기재한다.

○여기에는 결과와 사용된 *in silico* (Q)SAR 시스템에 관한 설명, 필요한 경우에, 클래스 4 와 5 불순물에 대한 종합적 결론에 이르게 하는 근거 정보를 기재한다.

○불순물에 대해 박테리아 변이원성 시험이 실시된 경우에는, 박테리아 변이원성 시험 보고서를 제시한다.

- 제안된 규격과 관리방법에 대한 타당성을 기재한다(예, ICH Q11 예 5b). 예를 들어, 이 정보에는 섭취허용량, 관련된 일상적 모니터링의 위치 및 민감도를 포함한다. 옵션 3 과 옵션 4 관리방법에 대해, 폐지 인자 (제거 인자) 및 관리로 이어지는 요소(예, 공정 단계, 세척액에서 용해도 등)를 확인하는 지식의 요약이 중요하다.

노트

노트 1 본 가이드라인의 권고사항은 불순물이 유전자 돌연변이를 초래할 가능성을 평가하기 위한 최신의 방법을 제시하며, 이러한 불순물이 안전한 수준으로 관리될 수 있도록 보장하고 있기 때문에, ICH Q3A/B 안전성 확인이 필요한 역치보다 높은지 낮은지에 상관없이, 변이원성에 관한 추가적인 안전성 평가를 실시할 필요는 없다. 여기에는 박테리아 변이원성을 예측하는 (Q)SAR 방법의 사용을 포함한다. 장기투여에 있어서 1일 불순물의 양이 1mg을 초과하는 경우는 ICH Q3A/B 에서 권장되는 유전독성평가를 고려할 수 있다. 불순물의 양이 1mg 이하인 경우, 다른 안전성 입증 역치에도 불구하고 추가적인 유전독성 시험은 요구되지 않는다.

노트 2 불순물의 변이원성을 평가하기 위해, ICH S2 (R1) 및 OECD 471 가이드라인에 근거한 적절한 프로토콜을 이용한 단일의 박테리아 변이원성시험을 실시할 수 있다. 시험은 GLP 규정을 준수하여 실시하는 것이 요구된다. 그러나, GLP 규정을 완벽히 준수하지 않았다는 것이 반드시 임상시험 및 의약품 허가신청을 지지하기 위한 데이터로 사용할 수 없다는 것을 의미하지는 않는다. 이러한 경우에 이탈은 시험 보고서에 기재한다. 예를 들어, 시험물질의 조제 또는 분석을 GLP 규정에 준수하여 행하지 않은 경우가 있다. 일부 시험에 있어 시험 균주의 선택은 경고구조에 대한 감수성이 증명된 시험 균주로 제한될 수 있다. 분리 또는 합성할 수가 없는 불순물 또는 화합물 양이 제한적인 분해산물에 대해서는, 현행의 시험 가이드라인을 준수한 ICH에 적합한 박테리아 변이원성 시험에서 권장하는 최고시험 농도를 달성할 수 없는 경우가 있다. 이러한 경우, 박테리아 변이원성 시험은 고농도에서 시험하기 위해, ICH에서 권장하는 시험과 높은 일치성이 입증된 소형화된 시험으로 실시할 수 있다.

노트 3 생체 외(*in vitro*) 돌연변이 물질(박테리아 변이원성시험에서 양성)의 생체 내(*in vivo*) 관련성을 연구하기 위한 시험

생체 내 검사	목적에 적합한 시험법 선택의 타당성을 제시하는 항목
형질 전환 돌연 변이 시험 (Transgenic mutation assays)	• 박테리아를 이용한 변이원성시험에서 양성인 경우. 시험에 이용한 조직 / 장기 선택의 타당성 제시
Pig- a assay (혈액)	• 직접 작용하는 변이원성 물질인 경우(S9 없는 박테리아를 이용한 변이원성시험에서 양성) *
소핵 시험 (혈액 또는 골수)	• 직접 작용하는 변이원성 물질(S9 없는 박테리아를 이용한 변이원성시험에서 양성)과 염색체 이상유발 작용이 확실히 되는 화합물*인 경우

랫드 간 Unscheduled DNA Synthesis (UDS) 검사 (Rat liver UDS test)	• 특히 S9 존재하에서 박테리아를 이용한 변이원성시험에서만 양성인 경우 • 간 대사산물에 대한 다음 사항을 확인할 수 있다. ○ 사용된 시험군중에서 형성 ○ 대량 첨가물들(bulky adducts)을 유도
코멧 시험 (Comet assay)	• 정당성이 요구됨 (돌연변이를 일으킬 가능성이 있는 DNA 손상에 선행하는 알칼리 감수성 부위 또는 가닥 절단을 형성하는 화학적 분류에 특이적인 작용기전) • 시험에 이용한 조직 / 장기 선택의 타당성 제시
기타	• 설득력 있는 근거를 제시

* 간접적으로 작용하는(대사 활성화를 필요로 하는) 변이원성물질을 사용하는 경우, 대사산물에 의한 적절한 노출을 입증한다.

노트 4 TD₅₀으로부터 선형 외삽의 예

TD₅₀수치(종양발생률이 50%가 되는 용량이며, 발암 위해 확률이 1 : 2인 것과 동등)와 같은 설치류 발암성 데이터로부터 화합물-특이적인 섭취 허용량을 계산 할 수 있다. 100,000 중에서 1 (즉, 사용된 평생 허용 위해 수준)의 확률에 대한 선형 외삽은 TD₅₀을 50,000으로 나누어 얻어진다. 이것은 TTC의 계산에 사용되었던 방법과 유사하다.

계산 예 : 에틸렌 옥사이드

발암성 데이터 베이스에 따른 에틸렌 옥사이드의 TD₅₀은 21.3 mg/kg body weight/day(랫드) 및 63.7 mg/kg body weight/day (마우스) 이다. 섭취 허용량 계산에는, 더 낮은 랫드 값(즉, 좀 더 보수적)을 사용된다.

동물 100,000 분의 1의 비율로 종양을 일으키는 용량은 아래와 같이, 50,000으로 나누어 얻을 수 있다:

$$21.3 \text{ mg/kg} \div 50,000 = 0.42 \text{ } \mu\text{g/kg}$$

사람에 대한 1일 총 용량은 아래와 같이 얻을 수 있다:

$$0.42 \text{ } \mu\text{g/kg/day} \times 50 \text{ kg body weight} = 21.3 \text{ } \mu\text{g/person/day}$$

이와 같이, 평생에 걸친 에틸렌 옥사이드의 1일 당 섭취량 21.3 μg 은 이론상의 발암 위해 10⁻⁵에 해당하며 따라서 원료의약품 중 불순물로써 존재하는 경우에 대한 섭취 허용량이 된다.

암 위해 평가에 대한 대안적 방법 및 발표된 규제한계치

사람과의 관련성이 없는 설치류 발암성 연구들로부터 얻은 가장 보수적인 TD_{50} 수치를 이용하는 대신에, 선형 외삽의 기준점(reference point)을 얻기 위한 근거로서, 사람 위해 평가와 가장 관련이 높은 발견들 (종, 장기 등)을 초기에 확인하기 위해, 이용 가능한 발암성 데이터의 면밀한 독성학적 전문가 평가가 행해질 수 있다. 또한, 용량-반응 곡선 형태를 직접적으로 고려하기 위해, 발암성에 대한 수치적 지표로서 TD_{50} 대신에 BMDL10(benchmark dose lower confidence limit 10%, 설치류에서 10 % 이하의 암 발생을 일으키는 95 % 신뢰도를 가진 가장 낮은 용량 추정치)과 같은 벤치마크 용량(benchmark dose)을 사용할 수 있다. 그러면, 100,000 중 1의 확률 (즉, 사용된 평생 허용 위해 수준)로의 선형 외삽은 단순히 BMDL10을 10,000으로 나누어 얻어질 수 있다.

또한, 화합물-특이적인 섭취 허용량은 적절한 평생 위해 수준 10^{-5} 을 사용하여 세계보건기구(WHO, 화학적 안전에 관한 국제적 프로그램 [International Program on Chemical Safety, IPCS] 암 위해 평가 프로그램) 등과 같은 국제적으로 인정된 기관에서 권장하는 수치로부터 얻어질 수 있다. 일반적으로, 적용되는 규제 한계는 최신 과학으로 뒷받침되는 데이터 및/혹은 방법론에 근거한다.

노트 5 변이원성 불순물에 대한 화합물-특이적인 섭취 허용량 계산은, 화학적으로 정의된 알려진 발암 물질의 클래스와 구조적으로 유사한 변이원성 불순물(발암성 데이터 없이)을 적용할 수 있다. 예를 들어, 단일 작용기(monofunctional) 염화알킬의 발암성과 관련된 인자는 알려져 있고, 이 인자는 의약품 합성에 자주 사용되는 염화알킬 그룹인 단일 작용기(monofunctional) 염화 알킬의 안전한 섭취 허용량을 수정하기 위해 사용할 수 있다. 다작용기(multifunctional) 염화 알킬과 비교하여, 단일 작용기(monofunctional) 화합물은 극히 약한 발암물질이며, TD_{50} 값은 36~1810 mg/kg/day($n = 15$, 두 개의 뚜렷하게 다른 관능기 그룹을 갖는 에피클로로 히드린은 제외됨) 범위이다. 그러므로, 36mg/kg/day의 TD_{50} 값은 단일 작용기(monofunctional) 염화 알킬에 대한 섭취허용량 계산에 있어, 여전히 매우 보수적인 클래스-특이적인 발암성 기준점(reference point)으로 사용할 수 있다. 이 발암 수준은 기본 값인 평생 TTC ($1.5 \mu\text{g/day}$)에 해당하는 TD_{50} , 1.25mg/kg/day보다 최소 10배 이상 낮으며, 따라서 단일 작용기 염화 알킬의 평생 및 평생보다 짧은 기간(less than lifetime) 1일 섭취량을 기본값의 10배로 하는 것을 정당화한다.

노트 6 의약품 중의 변이원성 불순물에 대한 평생보다 짧은 기간(less than lifetime) 섭취 허용량의 설정에 있어 임상 개발에서 단계적 TTC 한계를 설정한 전례가 있다.

평생보다 짧은 기간(less than lifetime) 섭취허용량 (AI)은 독성학의 기본 개념인 Haber 법칙에 따라 농도 (C) x 시간 (T) = 상수 (k)를 전제로 한다. 그러므로, 발암성은 투여량과 노출 기간 모두에 근거한다.

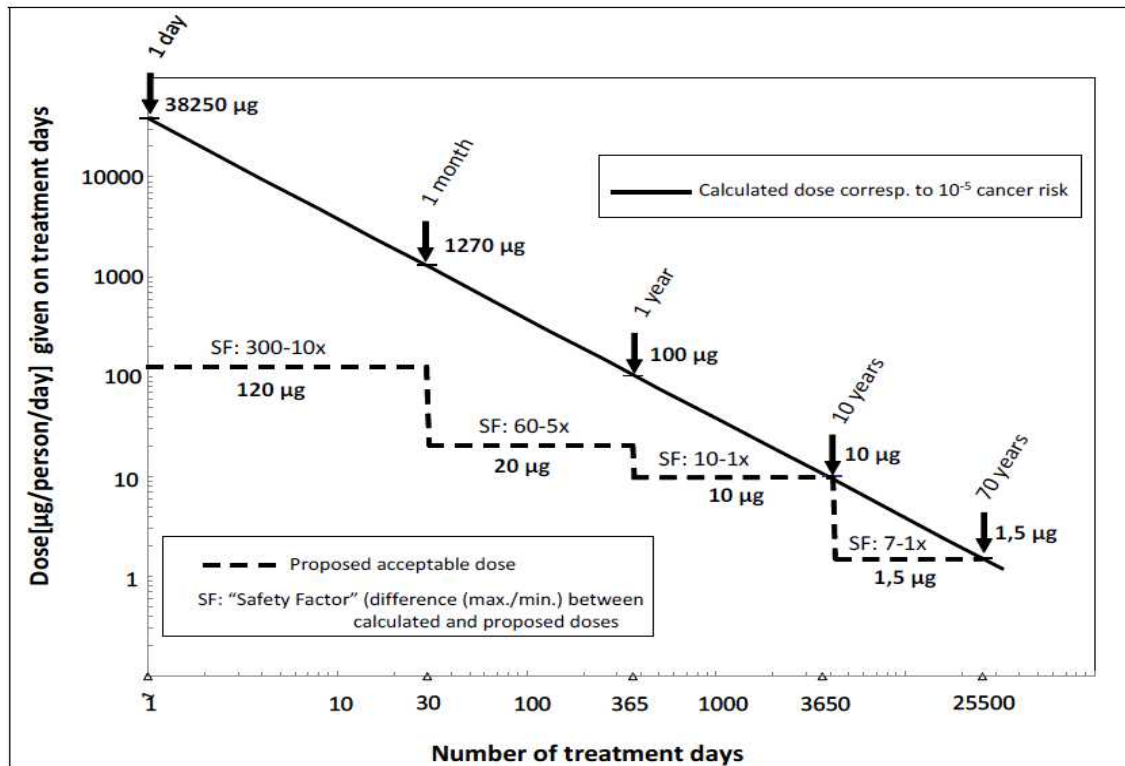


그림 1 : 7.3 항에서 제시한 섭취 허용량과 비교하여 투여기간의 함수로 계산된 이론상 100,000분의 1의 발암 위해에 해당하는 변이원성불순물의 양

그림 1의 실선은 발암 위해 10^{-5} 에 상응하는 변이원성 불순물의 1일 섭취량과 치료 일수 사이의 선형 관계를 나타낸다. 이 가이드라인에서 적용한 계산 값은, 평생치료에 대해 적용하는 TTC 수치($1.5\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$)에 근거하여, 다음의 공식을 이용하여 계산되었다.

$$\text{평생보다 짧은 기간 섭취허용량(AI)} = \frac{1.5\mu\text{g} \times (365\text{일} \times 70\text{년 평생})}{\text{총 치료 일수}} = 25,550$$

계산된 1일 섭취량은 투여 기간 70 년에 대해 $1.5\mu\text{g}$, 10 년에 대해 $10\mu\text{g}$, 1 년에 대해 $100\mu\text{g}$, 1 개월에 대해 $1270\mu\text{g}$ 이고, 단회 투여로서 약 38.3mg 이며, 모두 누적 섭취량은 동일하다. 따라서 이론상 발암 위해는 동일하다 (1 : 100,000).

점선 계단형 곡선은 임상 개발 및 시판 의약품에 대해 이 가이드라인의 7항에서 권고한

바와 같이, 평생보다 짧은 기간 노출로써 조정된 실제 1일 섭취량 수준을 나타낸다. 제안된 이러한 수준은 보통 계산된 값보다 유의하게 낮으며, 투여 기간이 짧을수록 안전 계수(safety factor)는 증가하게 된다.

또한, 제안된 1일 섭취 허용량은 투여 기간이 6개월* 이하이면 발암 위해 10^{-6} 에 적합하므로, 아직 이익(benefit)이 확립되지 않은 피험자/환자를 대상으로 하는 초기 임상 시험에 적용할 수 있다. 이러한 경우에 그림에서 제시된 바와 같이 안전 계수는 10분의 1 수준으로 낮아질 것이다.

노트 7 표 4 : 허용한도를 적용하기 위한 다른 투여기간을 가진 의약품의 임상 사용 시나리오 예시

시나리오	섭취 허용량 ($\mu\text{g}/\text{일}$)
투여기간 ≤ 1달 예, 비상시에 사용하는 의약품(해독제, 마취제, 급성 허혈성 뇌졸중), 광선 각화증 치료, 머리이 치료	120
투여기간 $> 1 - 12$달 예, 최대 12개월까지 투여되는 감염 치료제(C형 간염), 정맥영양주사제, 독감치료제(~5 개월), 소화성 궤양치료제, 불임치료를 위한 보조 생식기술(Assisted Reproductive Technology, ART), 조산, 임신중독, 수술(자궁절제술) 전 치료, 골절 치료(급성 사용해야 하지만 긴 반감 기를 가진 의약품의 경우)	20
투여기간 $> 1 - 10$년 예, 짧은 수명이 예상되는 질병(심각한 알츠하이머), 장기 생존 환자 집단에서 사용되는 비-유전독성 항암제 치료(유방암, 만성 골수성 백 혈병), 특히 10년 미만 사용으로 표지된 의약품, 간헐적으로 투여되어 급성 반복증상을 치료하는 의약품 ² (만성포진, 통풍, 금연 보조제와 같 은 물질의존성), 황반변성, 에이즈 ³	10
투여기간 > 10년 ~ 평생 예, 폭 넓은 연령 범위에서 평생 사용할 가능성이 높은 만성 사용 질 환(고혈압, 이상지질혈증, 천식, 알츠하이머(중증 알츠하이머질환 제 외), 호르몬요법(성장 호르몬, 갑상선 호르몬, 부갑상선 호르몬), 지방이 영양증, 정신분열증, 우울증, 건선, 아토피 피부염, 만성 폐쇄성 폐질환)	1.5

환, 낭포성 섬유증, 계절성 및 통년성 알레르기성 비염	
¹ 이 표는 일반적인 예를 제시한다; 각 예시는 사례별로 조사한다. 예를 들면 중증 알츠하이머의 경우, 10년 넘게 약물이 사용될 수 있지만 예상 수명이 한정된 환자의 경우 10µg/day도 허용 가능하다. ² 10년을 초과한 기간에 걸쳐 간헐적으로 투여되지만, 계산된 누적 투여를 근거로 투여기간 > 1-10년 범주에 포함될 수 있다. ³ HIV는 만성 질환으로 간주되지만, 5-10년 후 의약품에 대한 내성이 생기고 다른 HIV 치료제로 변경된다.	

용어 해설

섭취 허용량 (AI) (Acceptable intake):

이 가이드라인에서는, 실질적으로 발암 위험이 없는 섭취량 수준을 의미함.

허용 한계 (Acceptable limits):

의약품의 섭취 허용량과 1일 용량으로부터 결정된 원료의약품 혹은 완제의약품 중에 허용된 불순물의 최고 농도

판정 기준 (Acceptance criterion):

시험의 결과가 받아들여질 수 있을 지를 판정하기 위한 한계, 허용범위, 그 외의 적절한 기준

관리 전략 (Control strategy):

제품 및 제조 공정에 대한 최신의 이해에 기반을 두고, 제조 공정 수행과 품질의 확보를 위하여 행하는 일련의 계획된 관리 활동들. 관리는 원료의약품 및 완제의약품 재료와 관련된 변수 및 특성 요소, 시설 및 설비의 운전 조건, 공정 중 관리, 최종 제품 규격, 그리고 모니터링 및 관리에 관련된 방법과 주기를 포함할 수 있다.

누적 섭취량 (Cumulative intake):

시간 경과에 따라 사람이 노출되는 물질의 총 섭취량

분해 산물 (Degradation product):

ICH Q3B에서 정의되어 있는 분해 생성물

DNA-반응성 (DNA-reactive):

DNA 와의 화학 반응을 통해 DNA에 직접 손상을 유도할 가능성이 있는 물질

전문가 지식 (Expert knowledge):

이 가이드라인에서 전문가 지식은, 변이원성에 관한 컴퓨터를 활용한(in silico) 모델 예측의 정확성을 기존 데이터와 기타 관련 정보를 이용하여 평가하는 것을 일반화하여 말한다.

유전 독성 (Genotoxicity):

유발 이전에 관계없이 유전물질에서 발생한 모든 유해한 변화를 포괄하는 용어

불순물 (Impurity):

원료의약품 또는 완제의약품에서 주성분 또는 첨가제가 아닌 다른 구성요소

변이원성 불순물 (mutagenic impurity):

적절한 변이원성 시험 (예, 박테리아를 이용한 변이원성 시험)에서 변이원성이 있는 것이 확인된 불순물

주기적 (검증) 검사 (Periodic verification testing):

ICH Q6A에서는 주기적 검사 혹은 스킵 테스트라고도 함.

(Q)SAR 및 SAR:

이 가이드라인에서는, 실험 데이터에서 얻은 (정량적)구조-활성 관계를 이용한 변이원성과 화합물의 분자(부분) 구조사이의 상관관계를 말한다.

퍼지 인자 (제거 인자) (Purge factor):

퍼지(purge)는 어떤 공정이 불순물의 양을 낮추는 능력을 나타내며, 퍼지 인자는 공정의 상위 지점의 불순물 양을 하위 지점의 불순물 양으로 나눈 값으로 정의 된다. 퍼지 인자는 측정하거나 예측할 수 있다.

경고구조(Structural alert):

이 가이드라인에서는, 변이원성과 관련된 화학 물질군 또는 분자(부분) 구조를 의미함.

부록

부록 1 : 가이드라인 적용을 위한 시나리오

시나리오	원료의약품에 대한 적용	완제의약품에 대한 적용	비고
새로운 원료의약품 및 관련 완제의약품 허가 신청	○	○	가이드라인 적용 범위
새로운 원료의약품 및 관련 완제의약품 임상 신청	○	○	가이드라인 적용 범위
ICH S9에 따른 새로운 원료의약품 및 항암제의 임상 신청	X	X	가이드라인 제외 범위
새로운 원료의약품을 사용한 희귀의약품에 대한 임상 신청	○	○	사례별로 불순물의 높은 허용한도를 예외적으로 적용 가능
기 사용 중이며, 제조공정에 변화가 없는 원료의약품을 이용한 새로운 완제의약품의 임상 신청	X	○	합성과정 중의 변화가 없다면 시판의약품에 본 가이드라인을 회고적으로 적용하지 않음. 제조공정 변화가 없으므로 원료의약품에 적용하지 않음. 완제의약품은 새로운 신청이므로 가이드라인 적용
이미 승인된 원료의약품에 대한 새로운 조성을 가진 의약품 허가 신청	X	○	4.2 항 참조
ICH 회원국가에서 이미 승인 받은 의약품이나, 다른 국가에서 최초로 허가 신청(의약품은 변경 없음)	○	○	상호 인정 조항이 없으므로, 각 국가에서 새로운 허가 신청으로 간주
원료의약품의 새로운 공급자 또는 새로운 사이트 등록 신청(이미 등록된 신청과 제조방법 변경 없음)	X	X	원료의약품 합성공정이 이미 승인받은 방법과 동일한 경우, 유전독성 불순물 재평가 및 위해 평가는 필요하지 않음.

			신청사는 이미 승인 받은 제조방법과 변경이 없음을 입증하여야 함 (4.1항 참조)
진행성 암치료제로 이미 허가받은(본 가이드라인 발행 이후, ICH S9를 고려하여 높은 기준을 적용 받은 경우) 의약품이 사망 위험이 적은 효능으로 새로운 허가 신청	○	○	환자군과 허용 가능한 발암 위험이 변경되었으므로, 이전에 승인 받은 불순물 관리전략 및 한도는 재평가가 필요함(4.3항 참조)
새로운 원료의약품과 기 사용 원료의약품으로 만든 새로운 복합제 허가 신청	○ (새로운 원료의약품) X (기 사용 원료의약품)	○	본 가이드라인은 새로운 원료의약품에 적용하며, 기 사용 원료의약품에 회고적으로 적용하지 않음. 완제의약품은 새로운 의약품으로 분류되므로 분해산물 기준을 새로 신설하거나 높은 수준으로 설정할 수 있음

부록 2 : 예상되는 관리방식 사례 예시

사례 1 : 옵션 3 관리 전략

중간체 X는 원료의약품 합성 2 단계 이전에 형성되고, 불순물 A는 중간체 X에서 일반적으로 검출된다. 불순물 A는 안정한 화합물이며 원료의약품까지 이행된다. 중간체 X에 다른 농도의 불순물 A를 스파이킹한 시험을 실험실 스케일에서 수행하였다. 시험결과, 중간체 X에 불순물 A가 1% 존재하는 경우, 원료의약품의 TTC 기반 한도의 30% 이하 수준으로 일관성 있게 제거되었다. 중간체 X는 원료의약품 2단계 이전에서 형성되고, 중간체 X 중 불순물 A 수준은 비교적 높았으므로, 공정의 제거 능력이 여러 파일럿 배치 원료의약품에서 추가적으로 확인되었고, 그 결과 TTC 기반 한도의 30% 이하였다. 그러므로, 중간체 X 중 1.0%의 허용 한도가 설정된 불순물 A 관리는 타당하며, 원료의약품 규격에서 이 불순물에 대한 시험을 실시하는 것이 보증된다.

사례 2 : 옵션 3 관리 전략 - 표준 분석방법을 사용한 스파이킹 시험으로부터 예측된 제거에 기반한 관리 방법

출발물질 Y는 5단계 합성과정 중 3단계에서 투입되며, 불순물 B는 일반적으로 표준 분석방법을 사용하였을 때 출발물질 Y에서 0.1% 수준으로 검출되었다. 출발물질에서 0.1% 기준 설정이 타당한지를 확인하기 위해서, 퍼지 시험(purge study)이 실험실 규모에서 수행되어 출발물질 Y에 10% 범위까지 다른 농도의 불순물 B를 스파이킹하였고, 퍼지 인자는 마지막 3 단계 합성 단계를 거치는 동안 500배 이상으로 확인되었다. 출발물질 Y에서의 기준 0.1%에 이 퍼지 인자를 적용하면, 원료의약품에서 불순물 B의 수준은 2ppm 이하일 것으로 예측된다. 이 수치는 원료의약품에서 TTC 기반의 불순물 B의 한도인 50ppm 보다 더 작으므로, 파일럿 배치 또는 실생산 배치의 원료의약품 데이터를 제공하지 않더라도 출발물질 Y에서 불순물 B를 0.1% 규격으로 관리하는 것이 타당한 것으로 입증된다.

사례 3 : 옵션 2 및 옵션 4 관리 전략 - 구조적으로 유사한 변이원성 불순물의 관리

5단계 합성과정 중 1 단계 중간체는 nitroaromatic 화합물로서, 1 단계 중간체의 positional 이성체이며 nitroaromatic 화합물인 미량의 불순물 C를 포함한다. 일반적인 분석방법으로 1 단계 중간체에서 불순물 C는 검출되지 않으며, 미량 존재할 것으로 생각된다. 1 단계 중간체는 박테리아 변이원성 시험 양성이다. 2단계

수소화 반응(hydrogenation reaction) 결과 1단계 중간체 99%가 대응되는 aromatic 화합물로 전환된다. 이것은 공정 중 검사를 통해 확인된다. 잔류하는 1단계 nitroaromatic 중간체에 대한 제거 평가가 수행되었고, 이어지는 3단계, 4단계 공정 중 제거 반응을 근거로 높은 퍼지 인자가 예측되었다. 5단계 공정을 통한 제거는 예상되지 않으며, 4단계 중간체에서 1단계 중간체에 대한 기준을 TTC 수준으로 확립하였다(옵션 2 관리 방식). positional 이성체인 불순물 C는 1단계 중간체와 동일한 제거반응을 거쳐 제거될 것으로 예상되고, 항상 1단계 중간체보다 훨씬 낮은 수치일 것이므로 시험은 요구되지 않으며, 불순물 C에 대한 옵션 4 관리 전략은 추가적인 실험실 또는 파일럿 규모 데이터의 필요 없이 타당할 것이다.

사례 4 : 옵션 4 관리 전략 - 높은 반응성을 가진 불순물

염화티오닐은 높은 반응성 물질로서 변이원성이다. 이 시약은 5단계 합성과정 중 1단계에서 투입된다. 합성과정 중 여러 포인트에서, 아주 많은 양의 물이 사용된다. 염화티오닐은 물과 즉시 반응하므로, 원료의약품에서 염화티오닐이 잔류할 가능성은 없다. 옵션 4 관리 방식은 실험실 또는 파일럿 데이터 필요 없이 적절하다.

본 가이드라인은 의약품 불순물의 유전독성 평가에 대한 일반적인 사항을 제시한 것으로 의약품국제조화회의(ICH) ‘Assessment and Control of DNA Reactive(Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk(M7)’을 참조하였고, 원 ICH 자료에서 변경된 사항이 있다는 사실 및 수정된 자료/번역본은 ICH 운영위원회가 승인하거나 지원하지 않았기 때문에 해당 자료는 공식적인 ICH 자료로 간주되지 않습니다.

“의약품 불순물 유전독성 평가 가이드라인”

발행일 2015년 12월

발행인 손여원

편집위원장 이선희

편집위원 (의약품심사부 소화계약품과)

김정미, 송영미, 오우용, 임종미, 정재원, 승호선, 안충열,
김송이

발행처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 소화계약품과
