

의약품 중 유전독성 불순물 평가 질의응답집 [민원인 안내서]

2020. 7.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 소화계약품과

지침·안내서 제·개정 점검표

명칭

의약품 중 유전독성 불순물 평가 질의응답집

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.		
2020 년 7 월 17 일 담당자 확 인(부서장) 김 정 현 김 희 성		

이 안내서는 의약품 중 유전독성 불순물 평가 관련 질의 응답사항에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2020년 7월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

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

본 안내서에 대해 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의약품심사부 소화계약품과로 문의하시기 바랍니다.

- 전화 : 043-719-3102~3120
- 팩스 : 043-719-3100

목 차

1. 서론	1
2. 질의응답	2
Q1. 원료의약품의 유전독성 불순물 평가 대상은 무엇인가요?	2
Q2. 완제의약품의 유전독성 불순물 평가 대상은 무엇인가요?	2
Q3. 실제 불순물은 무엇인가요?	3
Q4. 잠재적 불순물은 무엇인가요?	4
Q5. 의약품 불순물 유전독성 평가 방법은 무엇인가요?	5
Q6. 독성학적 역치(TTC, Threshold of Toxicological Concern)는 무엇인가요?	7
Q7. (Q)SAR 프로그램은 무엇인가요?	7
Q8. 두 종류의 (Q)SAR 프로그램을 사용해야 하나요?	8
Q9. 식약처에서 인증하는 (Q)SAR 예측 프로그램이 있나요?	8
Q10. 불순물의 유전독성물질 여부를 확인할 수 없는 경우에 유전독성물질로 관리해야 하나요?	8
Q11. 유전독성 불순물 평가를 위해 어떤 자료를 제출 하나요?	9
Q12. 불순물이 발암 위해(Risk of Cancer) 10만분의 1 수준 이하로 관리됨을 입증하는 자료는 무엇인가요?	10
Q13. 모든 유전독성 유연물질을 규격에 설정하여 관리해야 하나요? ..	11

Q14. 원료의약품 규격에서 관리하고 있는 유전독성 불순물은 완제의약품 규격에서 관리하지 않아도 되나요?	12
Q15. 유전독성 불순물 기준을 원료의약품과 완제의약품에 동일하게 적용할 수 있나요?	12
Q16. 불순물이 클래스 1 물질로 분류된 경우에도 TTC를 적용할 수 있나요?	12
Q17. 불순물이 클래스 3 물질로 분류된 경우 박테리아를 이용한 변이원성시험을 반드시 실시해야 하나요?	13
Q18. 총 유전독성 불순물에 대한 기준도 설정해야 하나요?	13
Q19. 의약품을 평생보다 짧은 기간 동안 복용하는 경우, 섭취허용량을 더 높게 설정할 수 있나요?	14
Q20. 유전독성 불순물 기준 및 시험방법을 설정하는 경우 제출해야하는 밸리데이션 자료는 무엇인가요?	14

3. 유전독성 · 발암성 불순물 목록(M7 14종, NDMA, NDEA) .. 15

4. 유전독성 불순물 평가 제출자료 예시 18

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-0952-01	2019.06.19.	제정
2	안내서-0952-02	2020.07.17.	부분개정 (유전독성 불순물 평가 제출자료 추가 등)

1. 서론

원료의약품 제조에는 반응성 화학물질, 시약, 용매 등이 사용되며, 이후 제거 및 정제 공정이 있지만 불가피하게 미량의 불순물이 잔류할 수 있다. 또한 완제의약품에서도 제조 및 보관 조건에서 분해생성물이 생성될 수 있어, 원료의약품 및 완제의약품 모두 불순물의 기준을 설정하여 품질을 관리하고 있다.

의약품국제규제조화위원회(ICH)에서는 의약품 불순물 관리를 위한 ICH Q3A, Q3B 가이드라인을 마련하였으며, 의약품 중 유전독성 불순물의 평가 및 관리에 대한 ICH M7 가이드라인을 2014년 마련한 바 있다.

국내에서도 의약품의 품목허가·신고·심사 규정에 따라 의약품 중 불순물의 기준을 설정하고, 검출되는 물질의 수준에 따라 불순물의 구조를 확인하고 안전성을 입증하는 자료를 제출하여 의약품의 품질을 관리하도록 하고 있다. 또한 의약품 중 불순물에 대해 컴퓨터 시뮬레이션을 통한 예측 또는 박테리아 복귀 돌연변이 시험, 동물시험 등을 통해 유전독성 여부를 확인하고, 유전독성 또는 발암성이 확인된 경우 발암 위해(Risk of Cancer) 10만분의 1 수준 이하로 관리됨을 입증하는 자료를 통해 안전성을 확인하도록 한다.¹⁾

본 질의응답집은 의약품 불순물의 유전독성 평가를 수행하고자 할 때, 빈번하게 제기되는 질문과 그에 대한 답변을 제공함으로써 의약품 중 유전독성 불순물 평가 및 관리를 위한 실질적인 정보를 제공하고자 마련되었다.

본 질의응답집은 ‘의약품 중 유전독성 또는 발암성 불순물’에 적용한다. 유전독성 또는 발암성 불순물이 아닌 원료·완제의약품 유연물질, 잔류용매, 금속불순물 등은 관련 가이드라인²⁾을 참고한다.

1) 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처고시 제2019-26호, 2019.3.29.)

2) 원료의약품 유연물질 기준 가이드라인, 완제의약품 유연물질 기준 가이드라인, 의약품 금속불순물 평가 및 관리 가이드라인, 의약품 잔류용매 기준 가이드라인

2. 질의응답

Q1. 원료의약품의 유전독성 불순물 평가 대상은 무엇인가요?

A1. 원료의약품의 유전독성·발암성 불순물 평가 대상은 원료의약품 합성 공정, 보관 중 발생할 수 있는 실제 불순물과 잠재적 불순물입니다.

- 원료의약품의 합성 공정에서 발생할 수 있는 합성 불순물, 원료의약품 보관 중 발생할 수 있는 분해산물이 포함됩니다.

Q2. 완제의약품의 유전독성 불순물 평가 대상은 무엇인가요?

A2. 완제의약품의 유전독성·발암성 불순물 평가 대상은 완제의약품 제조, 보관 중 발생할 수 있는 실제 불순물과 잠재적 불순물입니다.

- 완제의약품의 제조, 보관 중 발생할 수 있는 분해산물이 포함됩니다.

Q3. 실제 불순물은 무엇인가요?

A3. 실제 불순물은 원료의약품과 완제의약품에서 보고가 필요한 역치*를 초과하는 수준으로 실제 존재하는 합성불순물과 분해생성물을 포함합니다.

원료의약품의 실제 불순물은,

- 원료의약품 중 보고가 필요한 역치*를 초과하는 수준으로 존재하는 합성 불순물, 장기보존조건에서 실제 생성되는 분해산물을 포함합니다.

완제의약품의 실제 불순물은,

- 완제의약품 중 보고가 필요한 역치*를 초과하는 수준으로 존재하는 제조 중에 생성되는 불순물, 장기보존조건에서 실제 생성되는 분해산물을 포함합니다.

구조결정이 필요한 역치**를 초과하는 경우 구조를 규명하나, 일부 불순물은 구조결정이 필요한 역치 미만에서도 구조가 확인될 수 있으며, 구조를 아는 불순물은 유전독성·발암성 불순물 평가대상에 포함됩니다.

[관련 규정]

* 보고가 필요한 역치

- (원료의약품) 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 제7조제2호나목5)나)(2)
- (완제의약품) 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 제7조제2호다목4)나)(2)

** 구조결정이 필요한 역치

- (원료의약품) 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 제7조제2호나목5)나)(3)
- (완제의약품) 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 제7조제2호다목4)나)(3)

Q4. 잠재적 불순물은 무엇인가요?

A4. 잠재적 불순물은 원료의약품과 완제의약품에서 존재할 것으로 합리적으로 예상되는 합성불순물과 분해생성물을 포함합니다.

원료의약품의 잠재적 불순물은,

- 합성불순물로서 원료의약품 제조공정에 사용하는 출발물질, 시약, 중간생성물질, 합성부산물 등 출발물질부터 원료의약품까지 합성경로에서 합리적으로 예상되는 불순물을 포함합니다.
- 분해산물로서 장기보존 조건하에서 생성될 것으로 합리적으로 예상되는 불순물을 포함합니다. 가속시험과 가혹시험 결과 구조결정이 필요한 역치를 초과하여 생성되지만, 장기보존시험에서 확인되지 않은 불순물을 포함합니다.

완제의약품의 잠재적 불순물은,

- 분해산물로서 장기보존 조건하에서 생성될 것으로 합리적으로 예상되는 불순물을 포함합니다. 가속시험과 가혹시험 결과 구조결정이 필요한 역치를 초과하여 생성되지만, 장기보존시험에서 확인되지 않은 불순물을 포함합니다.

Q5. 의약품 불순물 유전독성 평가 방법은 무엇인가요?

A5. 실제 및 잠재적 불순물을 대상으로 발암성시험과 변이원성시험에 관한 문헌 검색, (Q)SAR 프로그램 예측 결과, 전문지식 등을 바탕으로 유전독성 또는 발암성 유연물질 여부를 평가합니다.

1) 유전독성 데이터베이스 및 문헌조사를 통해 발암성 및 변이원성 여부를 확인합니다.

- 미국 국립암연구소(National Cancer Institute, NCI)에서 운영하는 CCRIS(Chemical Carcinogenesis Research Information System) 등 공신력 있는 데이터베이스를 참고할 수 있습니다.
- 발암성 및 변이원성이 확인된 물질은 Class 1으로 분류하고, 독성시험결과에 근거하여 관리 기준을 설정하여 관리합니다.
- 발암성이 없거나, 미확인되었으나 변이원성이 확인된 물질은 Class 2로 분류하고, 독성학적 역치(TTC, Threshold of Toxicological Concern)에 따른 관리 기준을 설정하여 관리합니다.

2) 유전독성 데이터베이스 및 문헌으로 변이원성을 확인할 수 없는 경우, 컴퓨터 유전독성 예측 프로그램((Q)SAR)을 통해 유전독성 여부를 평가합니다.

- 변이원성을 나타낼 수 있는 구조(structural alert)가 있는 경우, 주성분과 관련 없는 경고구조라면 Class 3로 분류하고, 독성학적 역치(TTC, Threshold of Toxicological Concern)에 따른 관리 기준을 설정하여 관리합니다. 필요한 경우, 박테리아 변이원성시험(Ames test)을 수행하여 변이원성을 확인하여 Class 2(변이원성 있음) 또는 Class 5(변이원성 없음)로 분류합니다.

- 변이원성을 나타낼 수 있는 구조(structural alert)가 있으나, 주성분이나 합성 중간체 등과 동일한 경고 구조인 경우, 실험을 통해 주성분이나 합성 중간체 등의 변이원성이 없음을 확인하고 Class 4로 분류합니다.
 - 변이원성을 나타낼 수 있는 구조(structural alert)가 없는 경우, 또는 경고 구조는 있으나 변이원성 및 발암성이 없음을 증명하는 충분한 자료가 있는 경우 Class 5로 분류합니다.
 - Class 4 및 5 물질은 유전독성 불순물이 아니므로, 일반적인 유연물질 관리기준에 따라 평가합니다.
- 3) 컴퓨터 유전독성 예측 프로그램((Q)SAR)을 통한 예측이 모호한 경우, 불순물을 분리/정제하여 *in vitro*(Ames test) 또는 *in vivo* 유전독성시험을 수행하여 유전독성 불순물 여부를 평가합니다.

Q6. 독성학적 역치(TTC, Threshold of Toxicological Concern)는 무엇인가요?

A6. 독성학적 역치(TTC, Threshold of Toxicological Concern)는

- 가장 감수성이 높은 동물종과 가장 감수성이 높은 종양유발부위에 대한 TD_{50} (종양 발생률이 50%인 용량) 데이터를 이용하여,
- 종양 발생률이 100만명 중에 1명이 되는 확률이 되도록 계산된 수치로, 일반적으로 매우 보수적인 방법으로 받아들여지고 있습니다.
- 다만 「의약품 불순물 유전독성 평가 가이드라인」에 따르면, 원료의약품 및 완제의약품의 변이원성 불순물의 허용한계를 평가하는 경우에는, 일생동안 이론상 10^{-5} 발암률에 해당하는 값인 $1.5 \mu\text{g/day}$ 를 TTC로 정하고 있습니다.

Q7. (Q)SAR 프로그램은 무엇인가요?

A7. (Q)SAR은 Quantitative Structure-Activity Relationships의 약어로, 물질의 화학구조에 기반하여 활성을 예측하는 방법입니다.

- 발암성시험과 복귀돌연변이시험에 관한 데이터베이스 및 문헌검색 수행 결과를 얻을 수 없는 경우, 복귀돌연변이시험 결과를 예측하기 위한 목적으로 사용합니다.

Q8. 두 종류의 (Q)SAR 프로그램을 사용해야 하나요?

A8. 각 컴퓨터 프로그램은 알고리즘, 평가항목 등이 매우 다양하고 복잡하므로, 한가지의 (Q)SAR 프로그램으로 박테리아 변이원성시험 결과를 예측하는 것은 정확한 예측 결과를 얻기 어렵습니다. 따라서 서로 다른 기전을 가진 2종 이상의 (Q)SAR 프로그램을 사용하여야 합니다.

Q9. 식약처에서 인증하는 (Q)SAR 예측 프로그램이 있나요?

A9. 식약처에서 인증하는 (Q)SAR 예측 프로그램은 없습니다.

다만, 「의약품 불순물 유전독성 평가 가이드라인」에 기재된대로 (Q)SAR 예측 결과의 신뢰성 확보를 위하여 OECD 밸리데이션 원칙에 따라 밸리데이션 된 컴퓨터시뮬레이션 프로그램을 사용하시기 바랍니다.

Q10. 불순물의 유전독성물질 여부를 확인할 수 없는 경우에 유전독성물질로 관리해야 하나요?

A10. 의약품 불순물의 유전독성물질 여부 판단 시 해당 불순물에 대한 문헌자료, 불순물과 원료의약품의 구조적 유사성 및 원료의약품의 복귀돌연변이시험결과, 변이원성 예측결과(경고구조 포함 여부), 전문가 의견 등을 종합적으로 고려하시기 바랍니다. 과학적 근거가 충분하지 않아 전문 지식을 통한 최종 유전독성물질 여부 판정이 어려운 경우 변이원성시험을 통해 최종 판정 하시거나, 보수적으로 접근하여 유전독성 유연물질로 관리하시기 바랍니다.

Q11. 유전독성 불순물 평가를 위해 어떤 자료를 제출하나요?

A11. 각 불순물에 대하여 불순물의 명칭, 구조, 화학식 등과 함께 수행한 컴퓨터 독성예측프로그램, 예측 결과, 불순물 클래스 및 그 분류 근거, 불순물 관리 방안, 유전독성시험을 수행한 경우 그 결과 등 근거자료를 제출합니다.

<예시> 요약표 양식

불순물 명칭 (카스번호)	불순물 구조	기원	예측프로그램		독성시험 결과	클래스 분류	관리전략 (옵션 및 내용)
			(Q)SAR 프로그램명 (OOOOO)	(Q)SAR 프로그램명 (△△△△△)			
abc-001 (Cas no.)		step 2 합성부산물	positive	positive	발암성 양성, 변이원성 양성	class 1	(옵션 1) 발암성 문헌결과 고려하여 원료의약품 규격에 1ppm 이하로 기준 설정하여 관리
abc-002 (Cas no.)		출발물질 유래 불순물	positive	positive	발암성 자료없음, 변이원성 양성	class 2	(옵션 2) TTC 고려하여 중간체 규격에 30ppm 이하로 기준 설정하여 관리
abc-003 (Cas no.)		step 1 합성부산물	positive	positive	발암성, 변이원성 자료없음	class 3	(옵션 3) TTC, 퍼지인자 고려하여 중간체 C 규격에 0.15%이하로 기준 설정하여 관리
과산화수소 (7722-84-1)	HO—OH	step 1 합성시약	-	-	ICH M7 부록 TD ₅₀ 68,000 μg/day 또는 0.5% 중 낮은 값	class 2	(옵션 4) 제조공정 중 충분히 제거되어 기준 미설정
.....							
.....							

또한 불순물 클래스 및 그 분류 근거, 불순물 관리 방안 설정 근거, 유전독성 또는 발암성 유연물질이 발암 위해(Risk of Cancer) 10만분의 1 수준 이하로 관리됨을 입증하는 자료를 제출합니다.

* 제출자료 작성은 4항 유전독성 불순물 평가 제출자료 예시를 참고하시기 바랍니다.

Q12. 불순물이 발암 위해(Risk of Cancer) 10만분의 1 수준 이하로 관리됨을 입증하는 자료는 무엇인가요?

A12. 평가 결과, 클래스 1~3로 분류된 유전독성 불순물은 일반적으로 원료의약품 규격에 기준을 설정하고 그 근거자료를 제출합니다. 10만분의 1수준은 무시할만한 수준의 발암 위해 수준을 의미하며, 섭취 허용량(AI, Acceptable Intake)과 완제의약품의 1일 최대복용량으로부터 불순물의 기준을 설정합니다.

- 1) Class 1 물질의 경우, 독성시험결과를 바탕으로 화합물 특이적 위해평가에 기반한 섭취 허용량(Compound-specific Acceptance Intakes)을 산출하고, 완제의약품의 용법·용량에 따른 1일 최대복용량을 고려하여 관리 기준을 계산합니다.

(예시) TD_{50} (종양발생률이 50%가 되는 용량)값에서 선형외삽하는 경우

- 섭취 허용량($\mu\text{g/person/day}$) = $TD_{50}(\mu\text{g/kg b.w./day}) / 50,000 \times 50\text{kg}$
- * TD_{50} (종양발생률이 50%가 되는 용량) 값을 50,000으로 나누면 10만분의 1 수준의 종양발생률이 산출됨
- 관리기준(ppm) = 섭취 허용량($\mu\text{g/day}$) / 1일 최대복용량(g/day)

- 2) Class 2 및 3 물질의 경우, TTC ($1.5 \mu\text{g/person/day}$)와 완제의약품의 용법·용량에 따른 의약품의 1일 최대복용량을 고려하여 관리 기준을 계산합니다.

- 관리기준(ppm) = $TTC(1.5 \mu\text{g/day}) / 1\text{일 최대복용량(g/day)}$

Q13. 모든 유전독성 유연물질을 규격에 설정하여 관리해야 하나요?

A13. 평가 결과, 클래스 1~3로 분류된 유전독성 불순물은 일반적으로 원료의약품 규격에 기준을 설정합니다(옵션 1).

관리 규격을 미설정하는 경우(옵션 2~4), 해당 불순물이 허용한계 이하임을 보증하는 관리전략*과 그 근거자료를 제출합니다.

* 「의약품 불순물 유전독성 평가 가이드라인」 8.1 제조공정 유래 불순물의 관리 옵션 1~4 참조

1) 옵션 1

- 원료의약품 규격에 유전독성 불순물의 기준을 설정합니다.

2) 옵션 2

- 원료의약품 규격에 유전독성 불순물 기준을 미설정합니다.
- 출발물질, 중간체, 공정 중 관리에서 계산된 관리 기준 이하로 기준을 설정하며, 원료의약품에서 기준 이내로 관리될 수 있음을 확인할 수 있는 근거자료를 제출합니다.

3) 옵션 3

- 원료의약품 규격에 불순물 기준을 미설정합니다.
- 출발물질, 중간체, 공정 중 관리에서 계산된 관리 기준 이상으로 기준을 설정하며, 원료의약품에서 기준 이내로 관리될 수 있음을 확인할 수 있는 근거자료를 제출합니다.
- 근거자료로 불순물의 fate 및 purge data, spiking study 결과 등을 제출할 수 있습니다.

4) 옵션 4

- 원료의약품 규격에 불순물 기준을 미설정합니다.
- 제조공정 파라미터에 대한 충분한 이해를 바탕으로, 원료의약품에서 기준 이내로 관리될 수 있음을 전제로 합니다.

Q14. 원료의약품 규격에서 관리하고 있는 유전독성 불순물은 완제의약품 규격에서 관리하지 않아도 되나요?

A14. 완제의약품의 유연물질(분해산물) 기준 및 시험방법은 완제의약품 제조 및 보관 중 생성될 수 있는 유연물질을 적합하게 관리할 수 있도록 설정하여야 합니다. 원료의약품에 설정된 유전독성 불순물이 분해산물인지 확인하여 완제의약품에서 관리할 필요가 있는지 검토하고, 필요시 기준을 설정하여 관리하시기 바랍니다.

Q15. 유전독성 불순물 기준을 원료의약품과 완제의약품에 동일하게 적용할 수 있나요?

A15. 유전독성 불순물 기준 설정 시 해당 완제의약품의 용법·용량을 고려한 1일 최대투여량으로 계산하기 때문에, 원료의약품과 완제의약품의 설정 기준은 동일하게 적용됩니다. 다만, 완제의약품은 주성분 외 다른 첨가제도 포함되어 있기 때문에 주성분(원료의약품)의 양을 기준으로 계산합니다. 즉, 완제의약품 기준(ppm, $\mu\text{g/g}$)에서 분모의 g은 원료의약품의 1일 최대 복용량입니다.

Q16. 불순물이 클래스 1 물질로 분류된 경우에도 TTC를 적용할 수 있나요?

A16. 불순물이 클래스 1 물질로 분류된 경우에는 TTC를 적용할 수 없습니다. 발암성 시험결과가 있는 경우에는 독성시험 결과를 근거로 1일 섭취허용량을 계산합니다. 단기간 사용에 있어서는 LTL 노출(Q&A 19 참조)을 고려하여 동일한 비율로써 조절한 값 또는 0.5% 중 적은 값을 적용합니다.

Q17. 불순물이 클래스 3 물질로 분류된 경우 박테리아를 이용한 변이원성시험을 반드시 실시해야 하나요?

A17. 클래스 3 물질의 경우, 허용 한계 수준 또는 그 이하로 관리하거나 박테리아 변이원성 시험을 시행하고 그 결과에 따라 비-변이원성 물질인 경우 클래스 5로, 변이원성 물질인 경우, 클래스 2로 분류하여 관리하시기 바랍니다.

Q18. 총 유전독성 불순물에 대한 기준도 설정해야 하나요?

A18. 「의약품 불순물 유전독성 평가 가이드라인」 7.4 변이원성 복합 불순물에 대한 섭취 허용량에 따라 원료의약품 규격에 규정된 클래스 2 또는 클래스 3 불순물이 3개 이상인 경우, 1일 총 섭취 허용량에 따라 총 유전독성 불순물에 대한 기준을 설정하여 관리하셔야 합니다.

투여기간	≤1달	>1~12달	>1~10년	>10년~평생
1일 섭취량(μ g/day)	120	60	30	5

Q19. 의약품을 평생보다 짧은 기간 동안 복용하는 경우, 섭취허용량을 더 높게 설정할 수 있나요?

A19. TTC에 기초한 섭취허용량 1.5 $\mu\text{g/day}$ 는 평생 동안 매일 노출되어도 안전하다고 생각되는 기준입니다. 유전독성 발암성 유연물질의 노출이 평생보다 짧은 기간(LTL; Less than lifetime) 동안 노출될 것으로 예상되는 경우, 총 노출 일수에 기반한 섭취허용량을 적용할 수 있습니다.

투여기간	≤ 1 달	$>1 \sim 12$ 달	$>1 \sim 10$ 년	>10 년~평생
1일 섭취량($\mu\text{g/day}$)	120	20	10	1.5

Q20. 유전독성 불순물 기준 및 시험방법을 설정하는 경우 제출해야하는 밸리데이션 자료는 무엇인가요?

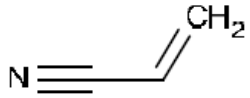
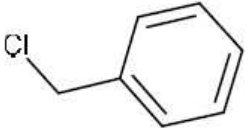
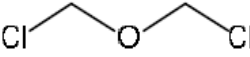
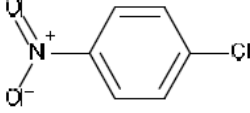
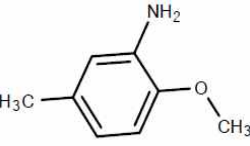
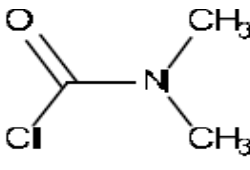
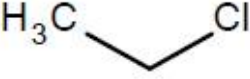
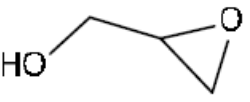
A20. 설정하고자 하는 시험방법이 원료 또는 완제의약품의 품질관리시험에 적합한 시험방법임을 증명하기 위해 「의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인」에 따라 수행한 시험방법 밸리데이션 자료를 제출합니다.

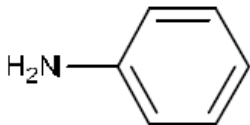
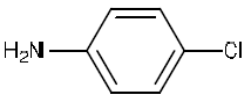
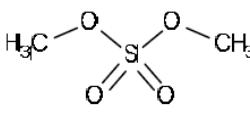
순도시험(정량시험)의 경우 시험방법의 특이성, 직선성 및 범위, 정확성, 정밀성(반복성, 실험실내 정밀성), 정량한계 및 검출한계에 대한 평가가 필요합니다. 정량한계는 관리 기준을 고려하여 적절하게 평가되어야 합니다.

3. 유전독성·발암성 불순물 목록

1) ICH M7 부록 수록 물질

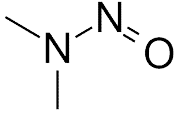
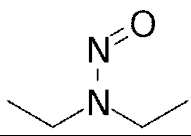
섭취허용량(AI) 또는 1일 노출 허용량(PDE)

화합물	CAS번호	화학구조	AI/PDE ($\mu\text{g/day}$)	비고
TD ₅₀ 에서 선형외삽				
아크릴로니트릴	107-13-1		6	TD ₅₀ 선형외삽
염화벤질	100-44-7		41	TD ₅₀ 선형외삽
비스(클로로메틸)에테르	542-88-1		0.004	TD ₅₀ 선형외삽
1-클로로-4-니트로벤젠	100-00-5		117	TD ₅₀ 선형외삽
p-크레시딘	120-71-8		45	TD ₅₀ 선형외삽
염화디메틸카르바밀	79-44-7		5 0.6(흡입)*	TD ₅₀ 선형외삽
염화에틸	75-00-3		1,810	TD ₅₀ 선형외삽
글리시돌	556-52-5		4	TD ₅₀ 선형외삽

화합물	CAS번호	화학구조	AI/PDE ($\mu\text{g/day}$)	비고
히드라진	302-01-2	$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$	39 0.2(흡입)*	TD ₅₀ 선형외삽
염화메틸	74-87-3	$\text{Cl}-\text{CH}_3$	1,361	TD ₅₀ 선형외삽
역치 기반 PDE				
아닐린 아닐린HCl	62-53-3 142-04-1		720	역치 작용기전 기반 PDE(혈철증)
내인성 및 환경 노출				
과산화수소	7722-84-1	$\text{HO}-\text{OH}$	68,000 또는 0.5% 중 낮은값	68 mg/day는 내인성 생성 추정치의 1%
기타				
p-클로로아닐린 p-클로로아닐린 HCl	106-47-8 20265-96-7		34	변이원성 작용기전을 배제할 수 없는 간 종양 기반 AI
디메틸황산	77-78-1		1.5	이용가능한 발암성 데이터이지만 AI를 산출하기엔 부적절함. 기본적인 독성학적 역치(TTC)로 설정

* 경로 특이적 기준

2) NDMA, NDEA

화합물	CAS번호	화학구조	AI/PDE* (μ g/day)	비고
N-니트로소디메틸아민(NDMA)	62-75-9		0.0959	TD ₅₀ 선형외삽
N-니트로소디에틸아민(NDEA)	55-18-51		0.0265	TD ₅₀ 선형외삽

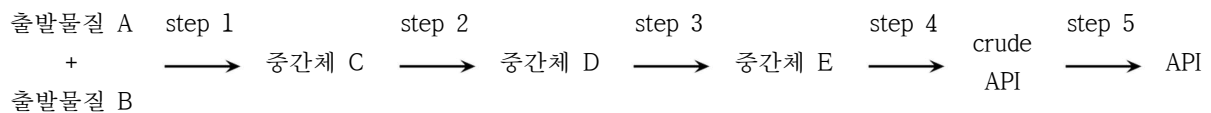
* NDMA, NDEA 각각의 AI는 미국, 유럽 등 규제기관에서 제시한 TD₅₀ 값을 근거로 계산하였음

4. 유전독성 불순물 평가 제출자료 예시

(원료약품 및 분량) 이 약 1정 중 주성분 50mg 함유

(용법·용량) 1일 1회 1정, 평생 복용

(원료의약품 제조공정흐름도)



- 출발물질, 시약, 유기용매, 중간생성물, 합성부산물 등에 대하여 전문적 경험 규칙에 기반한 프로그램(○○○○○)과 통계에 기반한 프로그램(△△△△△)를 통한 (Q)SAR 유전독성평가를 수행하고, 전문가 평가를 수행하였음.
- (Q)SAR 프로그램 2종 예측 결과,
 - 모두 양성이며, 발암성 정보가 있는 불순물(불순물 명칭 기재)은 class 1으로 분류
 - 모두 양성이며, 변이원성은 확인되나 발암성은 확인되지 않은 불순물(불순물 명칭 기재)은 class 2로 분류
 - 경고구조(structural alert)가 있으나 원료의약품 구조와 관련이 없는 불순물(불순물 명칭 기재)은 class 3으로 분류
 - 경고구조(structural alert)가 있으나 해당 경고구조를 함유한 원료의약품의 AMES test 결과가 음성인 불순물(불순물 명칭 기재)은 class 4로 분류
 - 모두 음성인 불순물(불순물 명칭 기재)은 class 5로 분류
- 불순물 규격 설정
 - class 1 불순물(불순물 명칭 기재)은 원료의약품에 개별 불순물 기준(1ppm 이하) 설정
 - class 2 불순물(불순물 명칭 기재) 또는 class 3 불순물(불순물 명칭 기재)이 3개 미만으로 원료의약품에 총 유전독성 불순물 기준 미설정
 - class 2 불순물(불순물 명칭 기재)은 중간체 C에서 기준(30ppm 이하) 설정
 - class 3 불순물(불순물 명칭 기재)은 중간체 C에서 기준(0.15% 이하) 설정

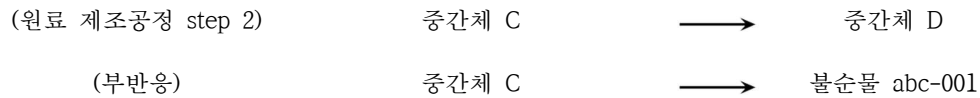
• 유연물질 요약표

불순물 명칭 (카스번호)	불순물 구조	기원	예측프로그램		독성시험 결과	클래스 분류	관리전략 (옵션 및 내용)
			(Q)SAR 프로그램명 (OOOOO)	(Q)SAR 프로그램명 (ΔΔΔΔΔ)			
abc-001 (Cas no.)		step 2 합성부산물	positive	positive	발암성 양성, 변이원성 양성	class 1	(옵션 1) 발암성 문헌결과 고려하여 원료의약품 규격에 1ppm 이하로 기준 설정하여 관리
abc-002 (Cas no.)		출발물질 유래 불순물	positive	positive	발암성 자료없음, 변이원성 양성	class 2	(옵션 2) TTC 고려하여 중간체 C 규격에 30ppm 이하로 기준 설정하여 관리
abc-003 (Cas no.)		step 1 합성부산물	positive	positive	발암성, 변이원성 자료없음	class 3	(옵션 3) TTC, 퍼지인자 고려하여 중간체 C 규격에 0.15% 이하로 기준 설정하여 관리
과산화수소 (7722-84-1)	<chem>HO-OH</chem>	step 1 합성시약	-	-	ICH M7 부록 TD ₅₀ 68,000 μg/day 또는 0.5% 중 낮은 값	class 2	(옵션 4) 제조과정 중 충분히 제거되어 기준 미설정
.....							
.....							

- 유전독성 불순물에 대한 고찰

① abc-001

(기원) 유연물질 abc-001은 원료의약품 제조과정 중 step 2 합성부산물로 생성



(class 분류) 발암성 및 변이원성 문헌 조사 결과, 양성이므로 class 1로 분류

(독성값) 발암성 문헌에 따른 TD_{50} 값은 $50 \mu\text{g/kg b.w./day}$ 임

(관리기준) 주성분의 1일 최대투여량 50mg/day 으로 계산한 관리기준은 1ppm임

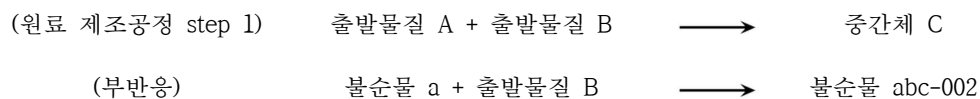
(관리전략) 옵션 1에 따라 원료의약품 규격에 1ppm 이하로 기준 설정하여 관리

$$\begin{aligned}
 * \text{섭취 허용량}(\mu\text{g/person/day}) &= TD_{50}(\mu\text{g/kg b.w./day}) / 50,000 \times 50\text{kg} \\
 &= 50(\mu\text{g/kg b.w./day}) / 50,000 \times 50\text{kg} \\
 &= 0.05(\mu\text{g/person/day})
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 * \text{관리기준(ppm)} &= \text{섭취 허용량}(\mu\text{g/day}) / 1\text{일 최대복용량(g/day)} \\
 &= 0.05(\mu\text{g/day}) / 0.050(\text{g/day}) \\
 &= 1\text{ppm}(\mu\text{g/g})
 \end{aligned}$$

② abc-002

(기원) 출발물질 A 중 불순물 a가 존재하는 경우, step 1 과정에서 불순물 a와 출발물질 B가 반응하여 유연물질 abc-002 생성. 불순물 a는 유전독성 불순물이 아니며, 출발물질 A 규격에서 0.3% 이하로 기준 설정하여 관리



(class 분류) 발암성 자료는 없으나, 변이원성 문헌결과 양성으로 class 2로 분류

(관리기준) 투여기간을 고려한 1일 섭취허용량 $1.5 \mu\text{g/day(TTC)}$ 적용 시 불순물의 관리기준은 30ppm($1.5 \mu\text{g}/0.050\text{g}$)임

(관리전략) 옵션 2에 따라 중간체 C 규격에 30ppm 이하로 기준 설정하여 관리

③ abc-003

(기원) 유연물질 abc-003은 원료의약품 제조과정 중 step 1 합성부산물로 생성

(원료 제조과정 step 1) 출발물질 A + 출발물질 B $\longrightarrow$ 중간체 C

(부반응) 출발물질 A + 출발물질 B $\longrightarrow$ 불순물 abc-003

(class 분류) (Q)SAR 프로그램 예측 결과 모두 양성이며, 경고구조(structural alert)가 원료의약품 구조와 관련이 없어 class 3으로 분류

(관리기준) 투여기간을 고려한 1일 섭취허용량 $1.5 \mu\text{g/day}$ (TTC) 적용 시 불순물의 관리기준은 30ppm($1.5 \mu\text{g}/0.050\text{g}$)임

(관리전략) 옵션 3에 따라 중간체 C 규격에 0.15% 이하로 기준 설정하여 관리

- 퍼지인자 예측 : 합성 공정과 유연물질 abc-003의 반응성, 용해도, 휘발성, 이온화도 등으로 예측한 퍼지 인자는 $x^3 \cdot y^3 \cdot a^3 \cdot b^3 \cdot i^6 \cdot n^6 \cdot l^6$ 임.

step	Reactivity (저=x, 중=y, 고=z)	Solubility (저=a, 중=b, 고=c)	Volatility (저=i, 중=j, 고=k)	Ionisability (유=y, 무=n)	Physical processes (저=l, 중=m, 고=h)	각 step의 퍼지인자
1	x	a	i	n	l	$x \cdot a \cdot i \cdot n \cdot l$
2	y	a	i	n	l	$y \cdot a \cdot i \cdot n \cdot l$
3	x	b	i	n	l	$x \cdot b \cdot i \cdot n \cdot l$
4	y	b	i	n	l	$y \cdot b \cdot i \cdot n \cdot l$
5	y	a	i	n	l	$y \cdot a \cdot i \cdot n \cdot l$
6	x	b	i	n	l	$x \cdot b \cdot i \cdot n \cdot l$
총 퍼지인자 이론값						$x^3 \cdot y^3 \cdot a^3 \cdot b^3 \cdot i^6 \cdot n^6 \cdot l^6$

- 퍼지인자 확인 : 중간체 C에 유연물질 abc-003를 20,000ppm 스파이킹하고 step 2~4 합성공정을 진행한 결과 원료의약품에서 실측값은 2ppm 미만으로 원료의약품에서 TTC 기반 관리기준(30ppm)의 30% 이하로 제거됨이 확인되었고, 퍼지인자 10,000 이상($20,000\text{ppm}/2\text{ppm}$)임을 확인

- 배치분석 결과: 원료의약품 6개 연속 파일럿 배치에서 유연물질 abc-003 분석 결과 2ppm 미만으로 TTC에 의한 관리기준(30ppm)의 30% 이하 검출

연번	배치번호	제조일	제조단위	abc-003 실측값(ppm)
1	AAAA0001	2019.7.1	10kg	1.8
2	AAAA0002	2019.7.10	10kg	1.6
3	AAAA0003	2019.7.11	10kg	1.7
4	AAAA0004	2019.8.16	10kg	1.4
5	AAAA0005	2019.8.20	10kg	1.6
6	AAAA0006	2019.9.11	10kg	1.7

- 합성 초기단계(step 1)에서 생성되어 반응성이 높아 충분히 제거될 것으로 예측되며, 퍼지인자 고려하여 중간체 C 규격에 0.15% 이하로 기준 설정하여 관리 시 이후 공정에서 충분히 제거되어 원료의약품에서 30ppm 이하로 관리 가능

④ 과산화수소

(기원) 원료의약품 제조공정 step 1 시약으로 사용

(class 분류) ICH M7 부록에 따르면 IARC group 3로 발암물질이 아니며, 변이원성이 있어 class 2로 분류

(관리기준) ICH M7 부록에 따르면 1일 섭취허용량 68,000 μ g/day 또는 0.5% 중 낮은값 적용. 주성분의 1일 최대투여량 50mg/day 고려 시 관리기준은 0.5%임

(관리전략) 옵션 4에 따라 기준 미설정

- 과산화수소는 반응성이 높은 물질로 5단계 합성과정 중 1단계에서 투입됨. 합성과정 중 많은 양의 물이 사용됨. 과산화수소의 투입량, 이후 제조공정과 물에 잘 녹고, 물과 산소로 분해되는 물성 고려 시 원료의약품에서 과산화수소가 잔류할 가능성은 없을 것으로 예측됨

의약품 중 유전독성 불순물 평가 질의응답집안[민원인 안내서]

발행일 2020년 7월

발행인 이 동 희

편집위원장 서 경 원

편집위원 김희성, 송영미, 김선미, 강나루, 이희진, 김정현, 구민지, 김현지

발행처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 소화계약품과

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원

소화계약품과 전화: 043-719-3102~3120, 팩스: 043-719-3100



【공직자 부조리 및 공익신고안내】

** 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 "국민신문고 > 공직자 부조리 신고" 코너

▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 "국민소통 > 신고센터 > 부패.공익신고 상담" 코너