

## [붙임 1] 발생가능성 평가 예시(NDMA 생성 가능 원인 포함)

### ① NDMA 생성 가능 원인 및 평가

#### 1) 원료의약품

- 2차, 3차 아민이나 4차 암모늄 존재 하에서 아질산나트륨( $\text{NaNO}_2$ ) 혹은 다른 아질산염을 사용하는 경우(같은 공정 혹은 다른 공정에서)
  - 2차 아민으로 분해 될 수 있는 용매는 N,N-dimethylformamide(DMF), N-methylpyrrolidone(NMP), N,N-dimethylacetamide(DMA) 등이 있음
  - 3차 아민은 triethylamine, diisopropylethylamine, N-methylmorpholine, tributylamine 등이 있음
  - 2차, 3차 아민은 4차 암모늄인 tetrabutylammonium 혹은 일차아민인 monoethylamine의 분해물 또는 합성 불순물로서 생성될 수 있음
- 원료의약품 제조공정에서 오염된 원료(예: 용매, 시약, 촉매 등) 사용
  - 용매 또는 시약의 회수과정에서 비의도적 불순물 오염 발생 가능
- 원료의 회수를 외부업체에 위탁하는 경우 여러 가지 오염원에 노출 가능성 있음
- 출발물질 또는 중간체를 NDMA 생성가능성이 있는 공정이나 원료를 사용하는 판매자로부터 제공받는 경우
  - 출발물질 혹은 중간체의 오염가능성이 있음
- 원료의약품 제조공정의 마지막 단계에서 이전 단계 공정에서 비의도적으로 혼입된 니트로소화합물이 완전하게 제거되지 않는 경우
- 기타 생성 가능 원인에 대한 평가
  - 생산라인 공유에 따른 교차오염 등

2) 완제의약품

- 아질산염 및 아민을 함유한 의약품 성분이 용액 또는 현탁액으로(예; 과립화과정) 존재하거나 고온(예; 건조단계)에서 유지되는 작업을 수행하는 경우
- 완제의약품 포장과정에서 불순물 발생 가능성
  - 포장재질상의 니트로셀룰로스 및 프린터 잉크에 존재하는 아민류와의 결합에 따른 생성 가능성

② NDMA 등 검출가능성 우려되는 경우 NDMA 등 시험검사 실시

③ 발생가능성 평가 실시표 예시

품목명				
I. 생성원인 평가				
구분	연번	평가항목	평가결과	비고
원료 의약품	1	2차, 3차 아민이나 4차 암모늄 존재 하에서 아질산나트륨(NaNO <sub>2</sub> ) 혹은 다른 아질산염을 사용하는 경우(같은 공정 혹은 다른 공정에서)		
	2	원료의약품 제조공정에서 오염된 원료(용매, 시약, 촉매 등) 사용 - 회수된 물질(용매, 시약, 촉매 등) 사용에 따른 오염 가능성		
	3	원료회수를 외부업체에 위탁함에 따른 오염 가능성		
	4	NDMA 생성가능성이 있는 공정이나 원료를 사용하는 판매자가 제공하는 출발물질 혹은 중간체 사용		
	5	원료의약품 제조공정의 마지막단계에서 불순물의 불완전 제거		
	6	기타 생성가능성 평가 - 생산라인 공유에 따른 교차오염 등		
완제 의약품	8	아질산염 혹은 아민을 함유한 의약품 성분이 용액 또는 현탁액으로 존재하거나 고온에서 유지되는 작업 유무		

	9	완제의약품 포장과정에서 오염		
<b>II. NDMA 형성 또는 존재 위험이 파악된 경우 NDMA 분석 실시</b>				
시험방법				
NDMA 검출결과				