

## 의약품 불순물 허가 관리방안 안내

(‘21.07.27.(화), 허가총괄담당관)

### □ 기준 및 시험방법 심사 대상

- (허가) 원료 및 완제의약품에 대하여 유전독성 등 자료 평가 후 허가(신고) (‘20.9.30~)

\* 공정서 수재 ‘전문의약품’은 총리령 시행(‘21.10.15.) 이후 제출 대상에 포함

- (변경) 최초 허가(신고) 이후 합성·제조공정 변경\* 등으로 품질에 영향이 있는 경우 불순물 자료 평가 후 변경 허가(신고)

\* 허가사항 중 변경이 발생한 경우 업체에서 위해평가를 실시하여 자체적으로 안전성 관리를 수행하는 것이 원칙(품질에 영향이 없는 경우 평가자료 자체 보관)

### □ 기준 및 시험방법 심사 비대상

- (공정서-일반의약품, 표준제조기준) 니트로소화합물 불순물의 발생 가능성 등을 신규 허가(신고) 단계에서 평가(‘21.10.15~)

\* ‘21.6.1~’21.10.14. 동안의 공정서(전문·일반의약품) 및 표제기 신규품목은 신고 수리 이후 니트로소화합물 불순물 자체조사 및 자료제출(별도 지시 예정)

### □ 일반 사항

- (대상 의약품) 원료·완제의약품(한약(생약)제제·생물학적제제 제외)
  - \* 표준제조기준 및 공정서(일반의약품) 수재 원료·완제의 경우 별도 관리방안 적용
- (기본원칙) 의약품(원료·완제) 제조·수입자는 대상 의약품에 대한 유전독성 또는 발암성 유연물질 및 금속불순물에 대한 안전성 관리 수행
  - 허가(신고·등록)사항 중 변경이 발생한 경우에도 업체에서 위해 평가를 실시하여 자체적으로 안전성 관리를 수행하는 것이 원칙
  - 의약품(원료·완제)의 허가·신고·등록(변경포함) 시 기준 및 시험방법 심사 대상에 대해서는 업체의 안전성 관리내용 등 자료 제출
  - 해당 업체에서 유전독성 및 금속불순물 관리와 무관한 기준 및 시험방법 변경이라 판단한 경우에는 미제출 사유서 제출 가능

## □ 유전독성 또는 발암성 유연물질 자료제출 대상

### ① 등록대상 원료의약품(DMF)

- (대상) 원료의약품 ① 등록 ② 변경등록
  - \* DMF의 경우 완제의약품과 연계 심사 시 유전독성 등 자료 제출
- (신규) 원료의약품 등록 신청의 경우
- (변경) 제조공정 변경 등으로 기준 및 시험방법의 변경이 수반되는 경우

### ② 허가(신고)대상 원료의약품

- (대상) 원료의약품 ① 허가(변경) ② 신고(변경)
  - 공정서 수재 원료의약품은 제출대상에서 제외
- (신규) 원료의약품 허가·신고·사전검토 신청의 경우
- (변경) 제조공정 변경 등으로 기준 및 시험방법의 변경이 수반되는 경우

### ③ 완제의약품

- (대상) 완제의약품 ①허가(변경) ②신고(변경)
  - 표준제조기준 및 공정서 수재\* 완제의약품은 제출대상에서 제외
  - \* 공정서 수재 '전문의약품'의 경우 총리령 시행('21.10.15.) 이후 제출 대상에 포함
- (신규) 완제의약품 ·허가·신고·사전검토 신청의 경우(희귀의약품 포함)
- (변경) 제조방법·공정 변경 등으로 기준 및 시험방법 변경이 수반되는 경우

## □ 금속불순물 자료제출 대상

- (대상) 완제의약품 ①허가(변경) ②신고(변경)
  - 표준제조기준 및 공정서 수재\* 완제의약품은 제출대상에서 제외
  - \* 공정서 수재 '전문의약품'의 경우 총리령 시행('21.10.15.) 이후 제출 대상에 포함
- (신규) 완제의약품 ·허가·신고·사전검토 신청의 경우(희귀의약품 포함)
- (변경) 제조방법·공정 변경 등으로 기준 및 시험방법 변경이 수반되는 경우

## □ 기타 사항

- (허여품목) 수탁사 품목의 심사결과 등 제출 시 별도 심사 없이 처리
  - 다만, 수탁사의 자료검토 이력이 없는 최초 허여품목(위탁품목)은 심사 대상
- (특정품목) 기존 NDMA 등 불순물이 검출된 성분\*의 특정품목은 기존의 별도 허가관리 방안 추가 적용

\* 발사르탄, 메트포르민, 라니티딘, 니자티딘 등

## ※ (참고자료) 관련 민원인 안내서

### ◇ 의약품의 유전독성 또는 발암성 유연물질 및 금속불순물 관련

- ▶ 의약품 불순물 유전독성 시뮬레이션 평가 사례집('16.6월)
- ▶ 의약품 불순물 유전독성 평가 가이드라인('17.10월)
- ▶ 의약품 중 유전독성 불순물 평가 질의응답집('19.6월)
- ▶ 불순물 유전독성 평가는 어떻게 하나요?('20.7월)
- ▶ 의약품 금속불순물 관리 질의응답집(19.9월)
- ▶ 의약품 금속불순물 평가 및 관리 가이드라인('20.12월)

## □ 관리 방안

- (대상품목) 표준제조기준 수제 완제의약품(주성분이 별규 규격인 경우 포함) 및 공정서 수제 원료·완제의약품(일반의약품) ※ 한약(생약)제제·생물학적제제 제외
- (제출자료) 니트로소화합물 불순물 발생가능성 평가 실시표(첨부1)
  - NDMA 등 니트로소화합물 불순물에 오염될 수 있는 가능성에 대한 평가를 실시하고 평가결과 제출

### < 참고사항 >

- 수입품목의 경우, 해외 원제조원의 평가결과 사용 가능
- 완제업체의 경우 원료에 해당하는 부분은 제조·수입자 자료로 갈음 가능 (최종 책임은 완제업체에 있음)
- 발생가능성 평가는 해당 원료의약품 제조공정 자체분해 등 영향과 완제의약품 보관조건 등 영향에 따른 생성 가능성을 종합적으로 분석·평가

## □ 자료작성 및 제출

- (자료작성) 업체에서 불순물 발생가능성 유·무 등에 따라 작성
  - (가능성 없음) 불순물 발생가능성이 없는 경우 실시표의 평가 결과에 '없음' 또는 '해당없음'으로 기재 후 평가 실시표 제출 (근거자료는 자체 보관)
  - (그 외의 경우) 불순물 발생가능성이 있거나 없다고 확신하지 못한 경우에는 실시표의 평가결과에 '해당 내용' 기재 후 평가 실시표 제출(근거자료는 필요시 제출)

- (자료제출) 표제기 및 공정서 수재 원료·완제의약품 신규 신청 시  
업체에서 자료 제출
  - 신규품목 신고수리 이후 제조방법·공정 등의 변경이 있는 경우  
업체에서 위해평가를 실시하고, 자체적으로 안전성 관리 수행
  - 공정서 수재 전문의약품의 경우 총리령 개정 시행(21.10.15.) 이후에는  
유전독성 또는 발암성 유연물질 및 금속불순물 자료 제출\*
- \* 유전독성 등 자료 제출 시 니트로소화합물 불순물 자료 제출 불필요

## □ 기타 사항

- 상기 관리방안은 '21.10.15. 접수 민원부터 적용

【첨부1】 발생가능성 평가 실시표

【첨부2】 제조공정 검증자료(예시)

**첨부1**
**발생가능성 평가 실시표**

품목명				
I. 생성원인 평가				
구분	연번	평가항목	평가결과	비고
원료 의약품	1	2차, 3차 아민이나 4차 암모늄 존재 하에서 아질산나트륨(NaNO2) 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 용액또는 현탁액으로 존재하거나 고온에서 유지되는 작업 유무		
	9	완제의약품 포장과정에서 오염		

※ (참고) NDMA 생성 가능 원인 및 발생가능성 평가(예시)

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-methyl pyrrolidone(NMP), N,N-dimethylacetamide(DMA) 등이 있음
  - 3차 아민은 triethylamine, diisopropylethylamine, N-methylmorpholine, tributyl amine 등이 있음
  - 2차, 3차 아민은 4차 암모늄인 tetrabutylammonium 혹은 일차아민인 monoethyl amine의 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; 과립화 과정) 존재하거나 고온(예; 건조단계)에서 유지되는작업을수행하는 경우
- 완제의약품 포장과정에서 불순물 발생 가능성
  - 포장재질상의 니트로셀룰로스와 프린터 잉크에 존재하는 아민류와의 결합에 따른 생성 가능성



▶ 제조공정 검증 자료(예시)

- NDMA 생성에 영향을 미칠 수 있는 공정변수
- 주성분 및 기타 첨가제 간 영향에 따른 NDMA 생성 가능성 검토 자료
- 가속·가혹 등 보관 조건 시험 및 포장·용기 검토
- 향후 제조공정에서 NDMA 발생 방지 또는 1일 최대허용량 내로 조절할 수 있는 예방·시정 조치
- 제조번호간 NDMA 검출 변동성 고찰

\* NDMA 시험 결과 및 시험방법 밸리데이션 자료(자체 시험 방법 사용 시), 제조공정, 공정검사, 기준 등에 대한 고찰 포함

- ▶ 시험검사는 의약품 제조·수입자 시험실, 다른 의약품 제조소, 시·도 보건환경연구원, 한국의약품수출입협회, 식약처 지정 시험검사기관(약사법령에 따른 시험 위탁자 범위)에 위탁 가능하며, 공정검증을 위한 시험검사에 한하여 예외적으로 의약품 제조(수입)업자의 자사 연구소에서의 NDMA 시험 결과 인정