

〈 「발암 잠재력 분류 접근법」 도입 등 〉
의약품 중 니트로사민류 불순물 안전관리 개선방안

□ **배경**

○ NDMA 등 비의도적 불순물 검출 이후 최근 NDSRI^s* 등 신규 불순물이 확인되는 검출 양상 변화에 대응 필요

* 주성분 유사구조 니트로사민류 불순물(Nitrosamine drug substance-related impurities)

- 불순물 허용기준 설정법 다양화 및 현행 “식약처 중심관리”에서 “제약업계 자율관리” 기반의 불순물 전주기 안전 관리체계 개선·운영

□ **개선방안**

〈 **주요 개선사항** 〉

✔ 새로운 불순물 검출 상황에 신속하고 체계적으로 대응할 수 있도록 ①**발암잠재력 분류 접근법(CPCA) 도입**을 통한 신속 허용기준 설정 및 ②**제약업계 주도**의 전주기 불순물 안전관리 강화로 상시적 품질 안전관리 체계 개선·운영

구분		현행	개선방안
기준 설정	기준 설정 다양화	<ul style="list-style-type: none"> 신규 불순물 기준설정 한계 유전독성시험 중 in vivo만 인정 (Ames test 활용 불가) 23종 불순물 기준 설정 	<ul style="list-style-type: none"> CPCA 도입으로 신규 불순물 기준설정 용이 기준설정에 Ames test 결과 활용 가능 CPCA 기반 등 신규 55종, 총 78종 기준 설정
	한시적 기준 확대	<ul style="list-style-type: none"> 10년 미만 투여하는 의약품에만 적용 	<ul style="list-style-type: none"> 투여기간과 무관하게 적용
업계 주도 불순물 상시 관리 구체화	정보 수집 및 평가	<ul style="list-style-type: none"> 불순물 자체조사 종료(23.5)이후 식약처 중심의 정보수집, 시험검사 및 후속조치 	<ul style="list-style-type: none"> 업계 주도의 전주기 관리 강화: 자율적 정보수집과 이에 따른 평가, 시험검사 및 검출수준에 따른 단계별 조치(가이드라인 적용)
	위험도 기반보고	<ul style="list-style-type: none"> 불순물 자체조사 시, 검출량과 무관하게 모두 보고 	<ul style="list-style-type: none"> (기준설정 불순물) 초과 검출 시 보고 (기준미설정 불순물) 검출 시 모두 보고
	현장 점검	<ul style="list-style-type: none"> 현장감시 시 불순물 자체평가 적정 이행여부 점검 	<ul style="list-style-type: none"> 불순물 정보 공유 강화, 감시원 교육 및 점검방법을 명확히하여 일관되고 실효성 있는 점검 실시

1

불순물 1일 섭취허용량(허용기준) 설정 방법 개선

- ① (기준설정방법 개선) NDSRIs 포함 니트로사민류 불순물의 물질 특이적인 발암결과가 불충분하고, 참조물질 기반 평가를 통한 허용기준 설정 불가 시, ① 발암잠재력 분류 접근법(Carcinogenic Potency Categorization Approach, CPCA) 및 ② Ames 시험 기반으로 허용기준 설정

<1일 섭취허용량(허용기준) 설정방법 변경사항>

구분	현행	개선 방안
물질 특이적 발암성 연구 결과 존재	TD ₅₀ 값을 이용하여 기준설정	좌동
물질 특이적 발암성 연구 결과 미존재	① SAR and Read across로 견고한 발암성 결과가 있는 참조물질이 있는 경우, TD ₅₀ 값을 이용하여 기준설정 ② 생체내(in vivo) 연구결과 음성(비변이 원생인 경우 ICH Q3A/B에 따라 기준설정 <신설> <신설> ③ ①-② 불가 시, 공통적용기준(26.5 ng/일)	① <좌동> ② <좌동> ③ CPCA에 따라 설정 ④ 강화된 Ames 시험 결과 음성일 시 1,500ng/일 ⑤ ①-④ 불가 시, 공통적용기준(26.5 ng/일)

- (CPCA 도입) 구조 활성 상관관계 및 발암성 시험 관련 DB를 기반으로 니트로사민류를 예측되는 발암잠재력에 따라 5가지로 분류하여 설정

잠재력 분류	허용기준 (ng/일)	내용
1	26.5	발암잠재력이 높을 것으로 예측되는 경우로, 니트로사민류 불순물 공통 적용 기준(26.5ng/일)과 동일
2	100	NDMA(96ng/일) 및 NNK(100ng/일)보다 높지 않은 발암 잠재력을 갖는 것으로 예측되는 경우
3	400	분류 2와 비교하여 구조적 특성으로 인해 발암 잠재력이 더 낮은 경우로 분류 2 발암잠재력의 4배 감소를 반영하기 위해 설정
4	1,500	α-하이드록실화를 통해 대사적으로 활성화 경로가 선호되지 않거나 제거 경로가 선호되어 발암잠재력이 낮을 것으로 예측되는 경우로 ICH M7에 따른 독성학적 역치(TTC)로 설정
5	1,500	α-하이드록실화를 통해 대사적으로 활성화된다고 예측되지 않거나 DNA와 반응하지 않는 불안정한 종을 형성할 것으로 예측되는 경우로 ICH M7에 따른 독성학적 역치(TTC)로 설정

※ 다만, CPCA로 도출된 허용기준 및 구조적 특징의 분석 등은 과학이 발전하고 자료가 추가됨에 따라 변경될 수 있음

○ (Ames 시험 결과 적용) 음성일 경우, 1,500ng/일로 설정 가능(단, 양성인 경우는 SAR/Read across 또는 CPCA로 설정)

- 표준조건에서 분석의 민감도 감소가 보고되어 '니트로사민류' 불순물에 대한 시험조건 강화

구분	현 행(OECD 471)	강 화
시험균주	1. <i>S. typhimurium</i> TA1535, and 2. <i>S. typhimurium</i> TA1537 or TA97 or TA97a, and 3. <i>S. typhimurium</i> TA98, and 4. <i>S. typhimurium</i> TA100, and 5. <i>E. coli</i> WP2 uvrA, or <i>E. coli</i> WP2 uvrA (pKM101), or <i>S. typhimurium</i> TA102.	1. <i>S. typhimurium</i> TA1535, and 2. <i>S. typhimurium</i> TA1537, and 3. <i>S. typhimurium</i> TA98, and 4. <i>S. typhimurium</i> TA100, and 5. <i>E. coli</i> WP2 uvrA (pKM101)
시험방법	• 전배양법(사전 배양 시간 20분) 또는 • 평판법	• 전배양법(사전 배양 시간 30분)
대시활성계 종류 및 농도	• (S9 종류) 설치류의 간 • (S9 농도) 5~30%	• (S9 종류) 랫드 및 햄스터의 간 • (S9 농도) 30%
양성대조군	• 계통별 양성 대조군	• 계통별 양성 대조군 • 변이원성이 있는 것으로 알려진 니트로사민류 2가지

② (허용기준 목록 업데이트) CPCA 도입에 따라 총 78종 불순물 허용기준 설정

* 의약품통합정보시스템(의약품안전나라) > 고시/공고/알림 > 니트로사민류 불순물 기준 설정 현황에 공개

③ (한시적 허용기준 확대) 10년 이상 투여하는 의약품에도 평생보다 짧은 기간 노출(Less than Lifetime, LTL) 개념에 따른 한시적 허용기준을 적용할 수 있도록 “한시적 허용기준 적용방안” 중 ‘방안2’ 개선

구분	현 행	개선 방안
방안2 적용대상 확대	평생보다 짧은 기간 투여 (10년 이내)하는 의약품에 적용	10년 미만 투여하는 의약품으로 제한하는 조건을 삭제, 투여기간이 무관하게 적용

2

업계 주도의 상시적 불순물 안전관리 체계 구체화

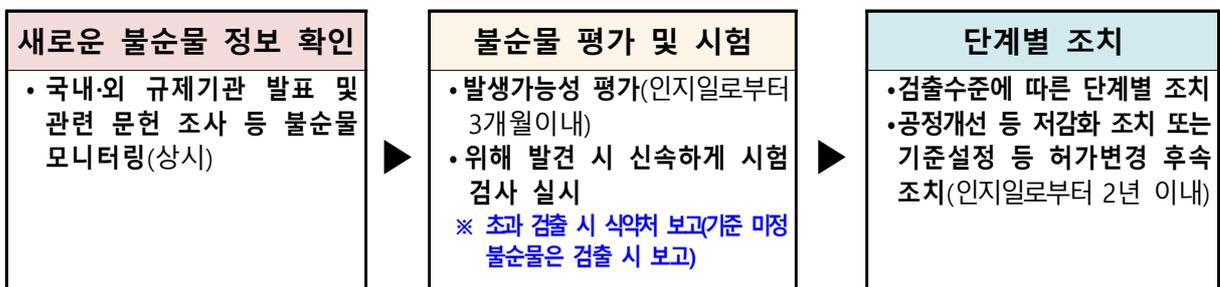
- ① (제약사 주도관리) “자체조사” 종료(’23.5.) 이후, 현행 업체 자율적인 정보수집 및 평가·조치 등 전주기 불순물 안전관리를 강화하여 상시적인 안전관리 체계 개선·운영

* (관련규정) 「약사법」 제37조의3(시판 후 안전관리), 제38조(생산관리 의무) 등

- ① (정보수집 강화) 식약처 제공 정보 외에, 국외 규제기관 지침 및 발표, 관련 문헌 등을 통해 업체 자율적으로 발생가능한 불순물 최신 정보를 수집하도록 모니터링 강화
- ② (평가·조치) 새로운 정보가 확인되면 ▲ 불순물 발생가능성을 평가(인지일로부터 3개월 이내), ▲ 발생가능성 “있음” 등 위해 발견 시 신속히 시험·검사 실시, ▲ 가이드라인에 따라 검출 수준에 따른 단계별 조치(인지일로부터 2년 이내 권고, 필요시 연장 가능)를 업체 주도로 실시
- ③ (위험도 기반 보고) ▲ 허용기준을 초과하여 검출, ▲ 허용기준이 정해지지 않은 불순물은 검출된 경우 식약처에 신속 보고

* 초과검출에 따라 공급부족 우려 시, 의료적 필요성 및 수급 관련 자료 제출 병행

※ 이번에 기준설정된 NDSRIs 등 신규 불순물에 대한 평가 필요(다만, 아테놀롤 제제 중 ‘N-nitroso-atenolol’ 등 既 조치 불순물 재평가 평가 불필요)



② (식약처 관리) 동일 성분 조치 기준 변경 및 현장감시 효율화

- ① (동일성분 조치) 불순물 초과 검출 시, 동일 성분 의약품 허가업체에게 검출정보를 알리고, 평가 및 시험검사 등 안전관리 지시
- ② (현장감시) 의약품 제조·수입자 정기감시 시, 불순물 품질 안전관리 적정 이행 점검을 지속하되, ▲ 관련 부서에 불순물 정보 및 조치사항 공유 강화로 점검대상 명확화, ▲ 감시원 교육, ▲ 점검방법 구체화로 일관되고 내실있는 현장감시 강화 도모

※ (인센티브 제공) 제약사 주도 평가보고 활성화를 위하여 초과검출 또는 신규 불순물 검출을 보고한 업체는 ①상기 현장감시 시 불순물 점검을 면제, ②의약품 제조·수입자 위험도 평가에 반영

구분	현행	개선 방안
(업체 관리) 불순물 정보 수집	•식약처 중심의 불순물 정보 수집	⇒ •업체 자율적인 불순물 정보 수집 확대
(업체 관리) 불순물 평가 및 시험	•(종합지시) 자체조사 지시(19.11.)에 따른 시험 결과 등 제출기한 종료 •(수시지시) 국내외 검출정보(자체조사 결과)에 따라 식약처에서 개별 불순물 평가 및 시험지시	⇒ •업체 주도의 전주기 관리체계: 자율적으로 정보 입수, 평가, 시험 및 단계적 조치(상시) * (기한) 인지일로부터 3개월 이내 발생가능성 평가, 신속 시험단계별 조치 2년 이내 허가변경 등 조치 * (식약처) 국내외 불순물 정보 수집·제공, 초과 검출 시 동일성분 제제 시험 지시
(업체 관리) 보고대상	•검출량과 무관하게 모두 보고	⇒ •(기준설정 불순물) 초과검출 시 보고 •(기준미설정 불순물) 검출 시 보고
(식약처 관리) 현장점검	•현장감시 시 불순물 자체평가 적정 이행 여부 점검	⇒ •현장감시 시 상시적 불순물 안전관리 체계 구축 및 적정 운영 여부 점검 * 불순물 정보 및 조치 사항 공유 강화 * 감시원 교육 실시(워크샵 활용) * 점검표 마련 등 점검방법 명확화

[붙임] 니트로사민류 불순물 안전관리 개선방안 관련 질의응답

I 발암잠재력 분류 접근법(CPCA)

Q1

발암잠재력 분류 접근법(CPCA)은 무엇인가요?

A1. 발암잠재력 분류 접근법(Carcinogenic Potency Categorization Approach, CPCA)은 니트로사민류 불순물(이하 ‘니트로사민류’라 한다.)에서 관찰되는 변이원성과 강력한 발암 원인을 대사 활성의 α -하이드록실화 메커니즘으로 가정하여, 니트로사민류의 변이원성 및 발암성을 증가 또는 감소시키거나, 다른 생물학적 경로로 니트로사민 제거를 증가시키는 구조적 특성에 대한 평가를 기반으로 예측되는 발암잠재력에 따라 니트로사민류를 분류하는 방법입니다.

Q2

모든 니트로사민류(NDSRIs 포함)를 발암잠재력 분류 접근법(CPCA)을 적용하여 섭취허용량을 설정할 수 있나요?

A2. 니트로사민류의 섭취허용량 설정 시, 니트로사민류의 물질 특이적인 동물 발암결과가 불충분하고 구조-활성 상관관계 및 참조물질 기반 평가를 통해 기준 설정 불가 시, ‘발암잠재력 분류 접근법(CPCA)’을 적용하여 섭취허용량을 설정할 수 있습니다.

- 다만, *N*-니트로소기의 양쪽에 탄소 원자를 가지고 있고 해당 탄소가 헤테로 원자에 직접적으로 이중 결합되지 않는 니트로사민류 및 헤테로 방향족 고리 내의 니트로사민류가 아닌 화합물에 한하여 적용 가능합니다.

Q3

발암잠재력 분류 접근법(CPCA) 적용대상으로 *N*-nitrosamides, *N*-nitrosoureas, *N*-nitrosoguanidines, nitrosated indole 등은 왜 제외되나요?

A3. 발암잠재력 분류 접근법(CPCA)은 니트로사민류에서 관찰되는 변이원성과 강력한 발암 원인을 대사 활성의 α -하이드록실화 메커니즘으로 가정합니다. α -탄소가 헤테로원자에 직접적으로 이중 결합된 니트로사민류인 *N*-nitrosamides, *N*-nitrosoureas, *N*-nitrosoguanidines과 헤테로 방향족 고리 내의 니트로사민류인 nitrosated indole 등은 돌연변이 유발 및 발암성을 일으키는 대사 메커니즘이 상이합니다.

Q4

2개의 *N*-니트로소기를 함유한 NDSRIs의 경우 CPCA를 적용하여 어떻게 분류하나요?

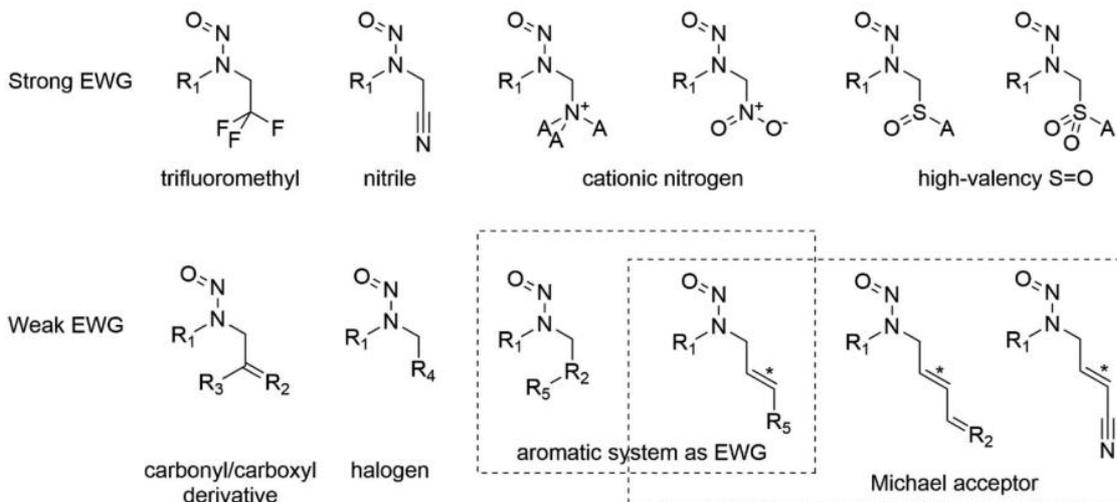
A4. 두 개의 *N*-니트로소기를 포함하는 니트로사민류의 경우 예측된 발암 가능성이 가장 큰 그룹(즉, 가장 낮은 잠재력 점수가 있는 분류 그룹)이 전체 분자의 1일 섭취허용량을 결정하게 됩니다.

만약, 세 개 이상의 *N*-니트로소기를 포함하는 NDSRIs의 경우 식약처에 문의하시기 바랍니다.

Q5

발암잠재력 분류 접근법(CPCA)의 비활성화 구조 특성 중 *N*-니트로소기의 α -탄소에 결합된 전자 끄는 기(Electron Withdrawing Group, EWG)는 어떤 것이 있나요?

A5. 비활성화 구조 특성으로서 전자 끄는 기는 문헌(Cross KP and Ponting DJ, 2021, Developing Structure-Activity Relationships for *N*-Nitrosamine Activity, *Comput Toxicol*, 20:100186)에 수재된 강한 전자 끄는 기와 약한 전자 끄는 기를 말하며, 강한 전자 끄는 기에는 trifluoromethyl, nitrile, cationic nitrogen, S=O 치환기 등이 있으며, 전자 끄는 기에는 carbonyl/carboxyl 유도체, halogen, aromatic system 등이 있습니다.



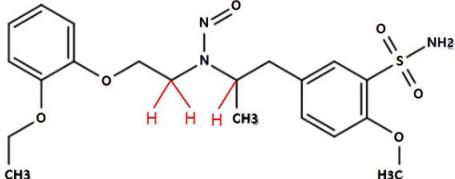
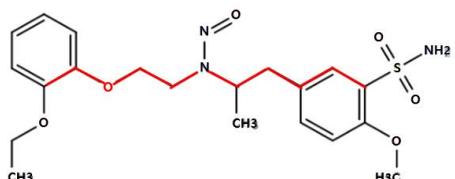
$R_1 = C$ except $C=O$ or $C=N$
 $R_2 = O, N, S$
 $R_3 = H, C, F, Cl, Br, I, OC, NH_2, NHC, NC_2$
 $R_4 = F, Cl, Br, I$
 $R_5 = C$ (aromatic)
 Bonds marked * may be double or triple
 Alpha carbon may be CH_2 or $CH(C)$

Q6

발암잠재력 분류 접근법(CPCA)에 따라 *N*-nitroso-tamsulosin의 잠재력 점수 계산은 어떻게 하나요?

A6. 잠재력 점수 계산식 및 계산과정은 아래와 같습니다.

• 잠재력 점수 = α-수소 점수 + 비활성화 구조특성 점수 + 활성화 구조특성 점수
 = 3점 + 1점 + 0점 = 4점 (분류 4 : 1500 ng/일)

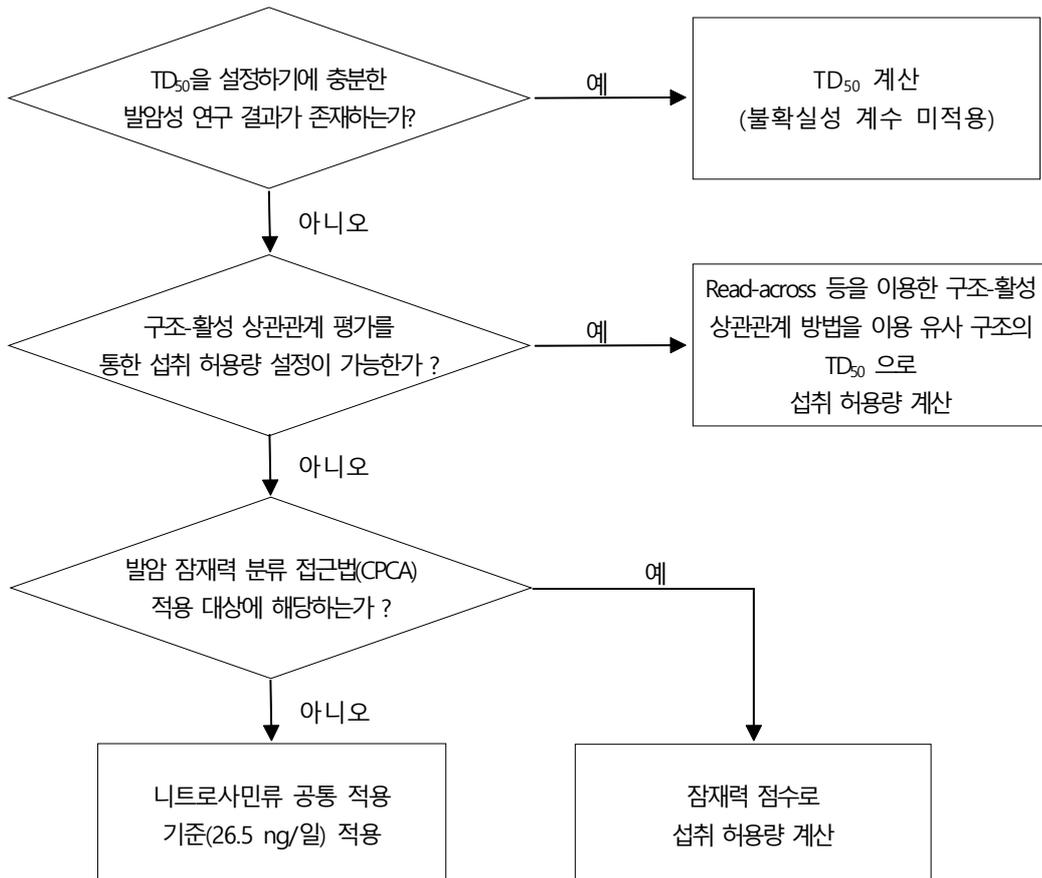
α-수소의 개수	점수	빨간색으로 표시된 구조 특징
2, 1	3	
비활성화 구조 특성		
비고리형 N-니트로소의 양쪽에 ≥5 인 연속된 비수소 원자(고리형 또는 비고리형) 사슬. 각 사슬에서 4개 이하의 원자가 동일한 고리에 있을 수 있음	+1	
활성화 구조 특성	0	
잠재력점수 = 3 + 1 + 0 = 4	잠재력 분류 4	AI = 1500 ng/일

- 다만, CPCA로 도출된 섭취허용량 및 구조적 특징의 분석 등은 과학이 발전하고 자료가 추가됨에 따라 변경될 수 있음을 알려드립니다.
- 상세 내용은 [부록 1]을 참고하시기 바랍니다.

Q7

N-니트로소기의 α -탄소가 헤테로원자에 직접적으로 이중 결합된 니트로사민류는 발암잠재력 분류 접근법(CPCA)을 적용할 수 없습니다. 이렇게 CPCA를 적용할 수 없는 경우 어떻게 1일 섭취 허용량을 설정하나요?

A7. 니트로사민류의 섭취허용량 설정 시, 니트로사민류의 물질 특이적인 동물 발암 결과가 불충분하고 구조-활성 상관관계 및 참조물질 기반 평가를 통해 기준설정 불가 및 발암잠재력 분류 접근법(CPCA)을 적용할 수 없는 경우, 아래의 흐름도에 따라 니트로사민류 공통 허용기준(26.5 ng/일)을 적용할 수 있습니다.



※ 강화된 Ames 시험 및 *in vivo* 시험결과를 제출하는 경우 식약처와 상의

Q8

발암잠재력 분류 접근법(CPCA) 도입에 따라 기존 식약처에서 기존 설정한 불순물의 허용기준이 재설정될 수 있나요?

A8. 기존 니트로사민류 공통 허용기준(26.5 ng/일)을 적용하였던 *N*-nitroso-salbutamol 및 *N*-nitroso-atenolol의 경우 CPCA를 적용하여 분류 5 및 4로 분류되어 1,500 ng/일로 섭취허용량이 재설정 되었습니다. 또한, CPCA로 도출된 섭취허용량 및 구조적 특징의 분석 등은 과학이 발전하고 자료가 추가됨에 따라 변경될 수 있습니다.

Q9

니트로사민류의 일반 Ames 시험(OECD 471 가이드라인의 박테리아 복귀 돌연변이 시험) 결과 음성인 경우, 1.5 μ g/일로 기준이 설정 가능한가요?

A9. *N*-nitrosodi-methylamine(NDMA) 등 일부 니트로사민류는 표준 조건에서 분석 민감도 감소가 보고되었으며, NDSRIs에 대한 Ames 시험의 민감도에 대해서는 알려진 바가 거의 없습니다. 따라서, 제시된 강화된 Ames 시험(Enhanced Ames test, EAT) 조건으로 수행하는 것을 권고합니다.

- 또한, 니트로사민류에 대해 강화된 Ames 시험 조건의 평가는 가장 견고한 Ames 시험 조건 확립을 위해 계속 진행 중으로, 제시된 조건은 필요에 따라 업데이트 될 수 있습니다.
- 상세 내용은 [부록 2]를 참고하시기 바랍니다.

Q10

제시된 니트로사민류 1일 섭취허용량 기준 목록 중 비변이원성으로 분류된 불순물은 총 니트로사민류 기준에 포함하여 관리하여야 하나요?

A10. 변이원성 없음이 입증된 니트로사민류는 ICH Q3A 및 Q3B 가이드라인을 따르며, 총 니트로사민류 기준에 포함되지 않아도 됩니다.

Q11

구조-활성 상관관계 평가를 통하여 섭취 허용량을 설정하고자 하는 경우 고려할 사항은 무엇이 있나요?

A11. 구조-활성 상관관계 분석을 위한 적절한 참조물질 선택 시 중요하게 고려하여야 할 *N*-니트로소기 주변 구조적 환경요소는 치환 정도, 입체적 부피, 전자적 영향, 대사 활성화 가능성, 생성된 대사산물의 안정성/반응성 및 전체 분자량 등이 있습니다.

또한, 선정된 참조물질의 견고한 발암성 연구결과 여부가 중요합니다. NDSRIs의 구조 및 기전적 특성을 반영할 수 있으면서 견고한 발암성 연구결과를 가진 참조물질이 드물기 때문에, 참조물질 선정시에는 변이원성 및 발암성 자료의 견고성이 입증된 다음의 니트로사민류 화합물들을 고려하시기 바랍니다.

니트로사민류	CAS no.	AI(ng/일)
<i>N</i> -nitrosodi-methylamine(NDMA)	62-75-9	96.0
4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridinyl)-1-butanone (NNK)	64091-91-4	100
<i>N</i> -nitroso morpholine (NMOR)	59-89-2	127
<i>N</i> -nitroso piperidine (NPIP)	100-75-4	1300
<i>N</i> -nitroso pyrrolidine (NPYR)	930-55-2	1700

Q12

2종 이상의 니트로사민류가 완제의약품에서 검출되는 경우 허용기준은 어떻게 설정 하나요?

- A12. 원료의약품 또는 완제의약품에서 2종 이상의 니트로사민류가 검출되는 경우,
- 검출되는 니트로사민류의 개별 섭취허용량 중 가장 보수적인 섭취허용량을 총 허용 기준으로 설정할 수 있습니다.
 - 또한, 그 외의 방법을 사용하여 원료의약품 또는 완제의약품의 여러 니트로사민 불순물 관리 기준을 설정할 수 있으며, 이는 검출된 모든 니트로사민류의 발암 위해의 합이 10^{-5} 이하가 되도록 관리되어야 합니다.

Q13

식약처에서 설정한 니트로사민류 허용기준은 어디서 확인할 수 있나요?

- A13. 의약품통합정보시스템(의약품안전나라, <http://nedrug.mfds.go.kr>) > 고시/공고/알림 > 니트로사민류 불순물 기준 설정 현황에서 확인 가능합니다.

Q14

니트로사민류의 한시적 허용기준 어떻게 정하나요?

A14. 식약처는 의약품 공급부족이 우려되는 경우 ①허용기준(1일 섭취허용량) 설정 가능 여부, ②불순물 검출 수준, ③의료적 필요성 및 공급 부족 우려, ④해외 규제기관 동향 등을 종합적으로 검토하여 개별 불순물 사례별로 한시적 허용 기준을 설정합니다.

- 불순물의 특성에 따라 다음과 같이 방안1 또는 방안2로 구분하여 한시적 허용 기준을 적용하며, 적용이 확정된 후 제약사는 한시적 허용기준에 적합한 제품만을 출하하여야 하며, 정해진 기한 내 불순물을 저감화 등 적절한 조치를 하여야 합니다.

Q15

투여 기간이 10년 이상인 의약품도 ‘한시적 허용기준 적용 방안2(LTL 접근법)’ 적용이 가능한가요?

A15. 의약품의 투여 기간과 무관하게 “평생보다 짧은 기간 노출(Less than Lifetime, LTL) 개념”을 적용한 한시적 허용기준 적용방안 2의 적용 가능하므로, 10년 이상 투여하는 의약품 또한 적용 대상임을 알려드립니다.

- 상세한 적용방법은 [부록 3]를 참고하시기 바랍니다.

Q16

불순물 초과검출로 식약처 보고할 때, 공급부족 발생 가능성이 있다면 보고와 함께 제출해야 하는 자료가 있나요?

A16. Q24에 언급된 자료 외 추가로, 회수·출하 중지 조치가 수급에 미치는 영향, 환자에게 미치는 영향(대체약, 의료적 필요성 등) 등을 분석한 자료를 제출하시기 바랍니다.

* (예) 대체의약품 유무, 의료적 필요성, 최근 3년간 공급량 및 해당 제품의 시장 점유율, 예측되는 부족량, 출하중지할 경우 예상되는 중지 기간 및 재개일자 등

Q17

완제의약품의 규격에 니트로사민류의 한시적 허용기준을 설정하여 관리할 수 있나요?

A17. 니트로사민류의 한시적 허용기준은 의약품 공급 부족 우려 등의 상황을 고려하여 설정된 임시 기준으로, 해당 기준을 의약품 규격으로 설정하여 관리할 수 없음을 알려드립니다.

Q18

신규 품목허가(신고) 시에도 한시적 허용기준 적용이 가능한가요?

A18. 원칙적으로 신규 제조판매 또는 수입 품목허가·신고 신청 시에는 한시적 허용기준 적용이 불가하며, 설정(확립)된 허용기준을 적용하여 니트로사민류 평가 및 관리전략을 수립하시기 바랍니다.

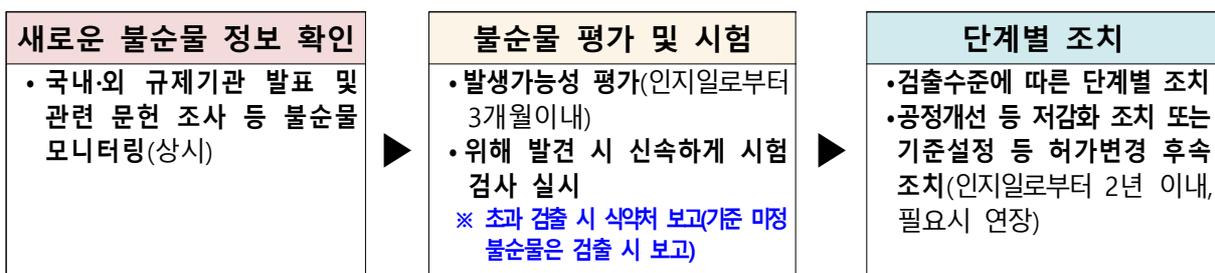
Q19

2019년 식약처 지시에 따라 “니트로사민류 불순물 자체조사”를 수행하였어도 NDSRIs 등 신규 불순물 정보 수집하여, 불순물 발생가능성평가, 시험검사 및 조치를 수행하여야 하나요?

A19. 의약품 등의 제조업자 및 수입자는 자율적으로 새로운 니트로사민류 불순물 정보수집, 발생가능성 평가, 시험 및 조치하는 안전관리 체계를 운영하여야 합니다.

- (정보수집) 식약처 제공 정보(예: 지침, 신규 불순물 허용기준 발표, 검출정보 등) 외에, 해외 규제기관 지침 및 발표, 관련 문헌 등을 통해 발생가능한 최신 불순물 정보를 수집·검토하고,
- (평가·조치) ①원료의약품 합성공정 및 완제의약품 제조공정 등을 검토하여 불순물 생성의 잠재적 원인과 발생가능성 등을 평가하고, ②발생가능성 ‘있음’으로 평가되면 시험·검사를 실시하여야 하며, ③검출량과 허용기준을 비교하여 불순물 검출 수준에 따른 단계별 조치를 해야 합니다.

※ 근거규정 : 「약사법」 제37조의3(시판 후 안전관리), 제38조(생산관리 의무) 등



【관련문서】

☞ ‘의약품 중 변이원성·발암성 불순물 안전관리 가이드라인’(민원인안내서, '22.7) 중

Q20

니트로사민류 발생가능성 평가, 시험검사 및 후속조치 기한은 어떻게 되나요?

A20. 새로운 니트로사민류 불순물 정보 입수일로부터 3개월 이내 발생가능성을 평가하고, 발생 우려가 있는 경우 신속하게 시험·검사를 실시하여야 합니다.

- 정보 입수일로부터 2년 이내 공정개선 등 저감화 조치, 허가(신고) 사항 변경(제조방법 변경, 기준 및 시험방법에 불순물 시험 추가 등) 등 후속조치를 해야 합니다.
- 상기 기한은 식약처 보고기한이 아니라, 평가 및 후속조치 기한으로 권고하는 사항으로 타당한 사유가 있는 경우에는 이를 연장하여 조치할 수 있습니다.

Q21

니트로사민류 시험·검사할 제품이 다수일 때는 우선순위를 부여하여 수행할 수 있나요?

A21. 위험도에 기반한 접근법으로 시험·검사할 의약품의 우선순위를 정하고, 계획을 수립하여 실시할 수 있습니다.

- 우선순위를 정함에 있어, 1일 최대복용량, 치료 기간, 적응증, 투여 환자의 수, 임산부·어린이·노약자 등 특정군 대상 여부 등의 요소가 고려될 수 있습니다.

Q22

니트로사민류 발생가능성이 없거나, 시험·검사 결과 허용기준 이내인 경우에도 해당 사항을 식약처에 보고해야 하나요?

A22. 니트로사민류 발생가능성이 없거나 시험검사 결과 식약처 허용기준 이내인 경우, 식약처 보고 대상은 아닙니다.

- 다만, 관련 문서 및 기록은 추후 식약처에서 자료 제출 요청 또는 의약품 등 제조·수입자 점검(예: GMP 실태조사, 수입자 감시 등) 시 검토될 수 있으니,
* 의약품 제조·수입자 점검 시 불순물 품질 안전관리 적정 이행 여부 점검 실시
- 불순물 평가와 관련된 보고서 등 불순물 품질 안전관리 기록 일체는 품질부서 책임자의 책임하에 문서화하고 보관하시기 바랍니다.

Q23

니트로사민류 시험·검사 결과는 모두 식약처에 보고해야 하나요?

A23. ‘의약품 중 변이원성·발암성 불순물 안전관리 가이드라인’ (민원인안내서, ‘22.7) 등에서는 시험·검사를 통해 불순물 검출이 확인되는 경우 검출량에 무관하게 식약처에 신속히 보고하도록 하였으나,

- ‘23.12월부터는 시험·검사 결과 니트로사민류가 **허용기준을 초과하여 검출된 경우**, 식약처 의약품관리과 신속하게 보고 및 관련 자료를 제출하고, 저감화 등 필요한 조치를 진행하여야 합니다.
- 다만, 식약처에서 **설정된 허용기준이 없는 니트로사민류는 검출량과 무관하게** 신속하게 식약처에 시험·검사 결과 등 관련 사항을 보고하여야 합니다.

Q24

니트로사민류 검출로 식약처 보고 시 제출 자료는 무엇이 있나요?

A24. 니트로사민류가 허용기준을 초과검출 또는 식약처에서 설정한 허용기준이 없는 니트로사민류가 검출된 경우에는 식약처 의약품통합정보시스템(의약품 안전나라)의 전자민원창구(민원사무명: 의약품 불순물 자료 검토)를 통해 보고 하며,

- 보고 시 다음과 같이 니트로사민류 시험·검사 결과, 발생원인 조사, 저감화 등 조치 계획에 관한 자료를 첨부하여야 합니다.

- (식약처 기준설정 불순물) ①시험·검사 결과(시험한 제품 제조번호·제조원 정보, 검출량(ng/일 및 ppm)), ②발생원인(추정원인 포함), 니트로사민류 저감화 등 전략, 유익성·위해성 평가 결과 등이 포함된 조사 보고서(조사 진행 중인 경우 중간조사 보고서로 제출), 향후 조치 계획, ③유통현황 및 회수 영향 등 관련 자료
- (식약처 기준 미설정 불순물) 상기 제출자료 외 추가로 1일 섭취허용량에 관한 자료(SAR/Read across 또는 CPCA 기준설정 근거자료 포함) 등 관련 자료

1. 도입배경

- 신규 불순물은 지속적으로 발생하고 있으나, NDSRIs 자체 독성자료 부족 및 유사 화학물질의 독성자료도 부족하여 이를 활용한 기준 설정 어려움
 - 유럽 EMA, 미국 FDA등은 불순물 기준설정을 위한 발암잠재력 분류 접근법을 도입한 바, 국내 도입을 위한 기준설정 방안 마련

2. 정의 및 원리

- (정의) ‘발암잠재력 분류 접근법’은 분자에 나타나는 활성 또는 비활성 구조적 특성에 대한 평가를 기반으로 니트로사민류 불순물을 예측되는 발암잠재력으로 분류하는 방법
 - CPDB 및 LCDB를 통해 사용할 수 있는 소분자 니트로사민에 대한 정보와 니트로사민류를 다룬 최근 학술 간행물에서 설명한 구조-활성 관계(SAR) 개념을 기반으로 함
 - (원리) 여러 니트로사민류에서 관찰되는 변이원성과 매우 강력한 발암의 원인이 대사 활성의 α -하이드록실화 메커니즘이라고 가정
 - 활성화 메커니즘의 선호도를 직접적으로 증가 또는 감소시키거나 다른 생물학적 경로로 니트로사민 제거를 증가시키는 구조적 특징은 발암잠재력에 상응하는 영향을 미칠 것으로 예상
- 니트로사민류 불순물의 변이원성 및 발암성을 해당 화합물의 구조적 특징을 기반으로 예측치를 산출
- * 다만, CPCA로 도출된 섭취허용량 및 구조적 특징의 분석 등은 과학이 발전하고 자료가 추가됨에 따라 변경될 수 있음

3. 적용범위

- (적용기준) 니트로사민류 불순물(NDSRIs 포함)의 섭취허용량 설정 시,
 - 니트로사민류 불순물의 물질 특이적인 동물 발암결과가 불충분하고
 - 구조-활성 상관관계 및 참조물질 기반 평가를 통해 기준설정 불가 시⇒ '발암잠재력 분류 접근법(CPCA)' 적용 가능

- (적용대상) ① *N*-니트로소기의 양쪽에 탄소 원자를 가지고 있고 해당 탄소가 헤테로원자에 직접적으로 이중 결합되지 않는 니트로사민류*, ② 헤테로 방향족 고리 내의 니트로사민류가 아닌 화합물**

* *N*-nitrosamides, *N*-nitrosoureas, *N*-nitrosoguanidines 등 제외

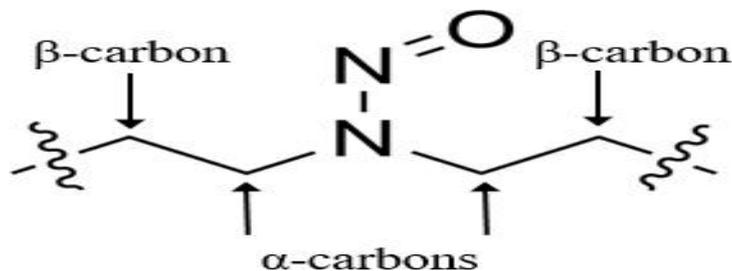
** nitrosated indole 등 제외

4. 일반원칙

- (고려사항) ① 두 개의 *N*-니트로소기를 포함하는 니트로사민류의 경우 예측된 발암 가능성이 가장 큰 그룹(즉, 가장 낮은 수치의 잠재력 분류가 있는 그룹)이 전체 분자의 AI를 결정*, ② α -탄소와 β -탄소는 아래와 같이 *N*-니트로소기를 기준으로 정해짐

* 세 개 이상의 *N*-니트로소기를 포함하는 경우 식약처에 문의 필요

[그림 1] 니트로사민류의 α -탄소와 β -탄소의 구조



○ (분류) 5가지 예측된 발암 잠재력 분류 및 섭취허용량

잠재력 분류	섭취허용량 (ng/일)	설명
1	26.5	섭취허용량 26.5ng/일은 니트로사민류의 공통 적용 기준과 동일함.* 분류 1로 분류된 니트로사민류는 발암잠재력이 높을 것으로 예측되지만 니트로사민류의 공통 적용 기준은 환자를 충분히 보호하는 것으로 간주됨
2	100	섭취허용량 100ng/일에는 강력하고 확실한 시험을 거친 두 가지 니트로사민류 즉, N-nitrosodimethylamine(NDMA)과 4-(methylnitro samino)-1-(3-pyridyl)-1-(butanone)(NNK)이 대표적으로 해당하며 섭취허용량은 각각 96ng/일와 100ng/일임. 분류 2로 분류된 니트로사민류는 NDMA 및 NNK보다 높지 않은 발암잠재력을 갖는 것으로 예측됨
3	400	분류 2와 비교하여 이 분류의 니트로사민류는 예를 들어 약하게 비활성화되는 구조적 특성으로 인해 발암잠재력이 더 낮음. 섭취허용량은 분류 2의 발암잠재력의 4배 감소를 반영하기 위해 설정됨
4	1,500	분류 4로 분류된 니트로사민류는 α-하이드록실화를 통해 대사적으로 활성화 될 수 있지만, 예를 들어 해당 경로가 입체적 또는 전자적 영향으로 인해 선호되지 않거나 제거 경로가 선호되기 때문에 발암잠재력이 낮을 것으로 예측됨. 섭취허용량 1,500ng/일은 ICH M7에 따라 TTC로 설정됨.**
5	1,500	분류 5로 분류된 니트로사민류는 입체장애 또는 α-수소의 부재로 α-하이드록실화를 통해 대사적으로 활성화된다고 예측되지 않거나 DNA와 반응하지 않는 불안정한 종을 형성할 것으로 예측됨. 섭취허용량 1,500ng/일은 ICH M7에 따라 TTC로 설정됨.**

* '의약품 중 변이원성·발암성 불순물 안전관리 가이드라인(민원인안내서)'(22.7)

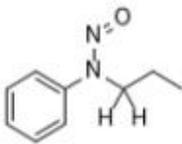
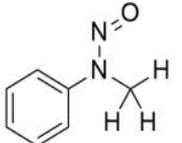
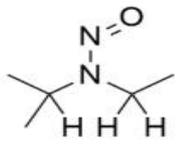
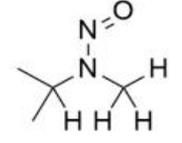
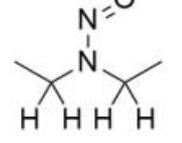
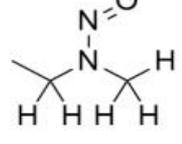
** ICH M7 가이드라인 (ICH M7에서 설명한 독성학적 역치(TTC) 1,500ng/일은 미미한
발암성 위험 또는 기타 독성 영향을 초래하는 연구되지 않은 화학물질의 AI)

○ (계산방법) 니트로사민류에 나타나는 지정된 구조적 특성을 기반
으로 α-수소 점수(표 1), 비활성화 구조 특성 점수(표 2) 및 활성화
구조 특성 점수(표 3)의 합계로 산출함

* 니트로사민류에 표 2 및 3의 구조 중 하나 이상이 포함된 경우 잠재력 점
수는 아래의 계산식에 따라 계산해야 함. 니트로사민류에 표 2 및 3의 구조
특성이 없는 경우 잠재력 점수는 α-수소 점수와 동일

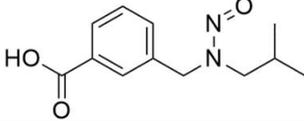
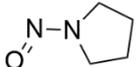
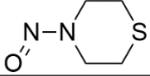
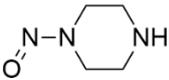
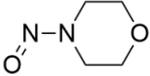
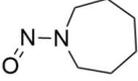
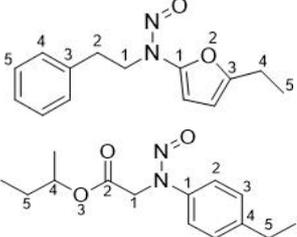
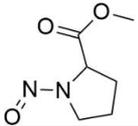
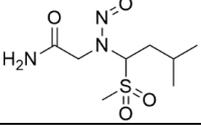
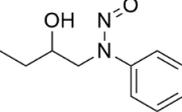
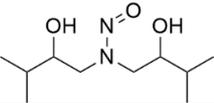
잠재력 점수 = α-수소 점수 + 비활성화 구조특성 점수(니트로사민류에 나타나는
구조적 특성의 모든 점수 합계) + **활성화 구조특성 점수**(니트로사민류에 나타나는 구조적 특성의
모든 점수 합계)

표 1. 각 α -탄소에 존재하는 수소 원자의 개수(가장 작은 수부터) 및 해당 α -수소 점수

각 α -탄소 상의 수소 원자 개수 (가장 작은 수부터 나열)	예시	α -수소 점수
0, 2		3*
0, 3		2
1, 2		3
1, 3		3
2, 2		1
2, 3		1

* Methylene α -탄소가 ethyl기의 일부가 아닌 경우 3점이 적용됨. Methylene α -탄소가 ethyl기의 일부인 경우 2점을 적용해야함

표 2. 비활성화 구조 특성 및 관련 점수

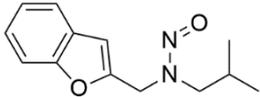
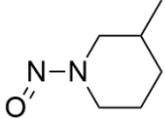
비활성화 구조 특성	예시	개별 비활성화 구조 특성 점수
분자 상 모든 위치에 존재하는 카르복실산기		+3
피롤리딘 고리의 N-니트로소기		+3
하나 이상의 황 원자를 포함하는 6원 고리의 N-니트로소기		+3
5원 또는 6원 고리의 N-니트로소기*		+2
모르폴린 고리의 N-니트로소기		+1
7원 고리의 N-니트로소기		+1
비고리형 N-니트로소기의 양쪽에 ≥5 인 연속된 비수소 원자(고리형 또는 비고리형) 사슬. 각 사슬에서 4개 이하의 원자가 동일한 고리에 있을 수 있음		+1
N-니트로소기(고리형 또는 비고리형)의 한쪽에서만 α-탄소에 결합된 전자 끄는 기*		+1
N-니트로소기(고리형 또는 비고리형) 양쪽에서 α-탄소에 결합된 전자 끄는 기*		+2
N-니트로소기(고리형 또는 비고리형)의 한쪽에서만 β-탄소***에 결합된 하이드록실기		+1
N-니트로소기(고리형 또는 비고리형)의 양쪽에서 β-탄소***에 결합된 하이드록실기		+2

* N-니트로소기가 피롤리딘 고리, 하나 이상의 황 원자를 포함하는 6원 고리 또는 모르폴린 고리(모두 별도로 계산)로 되어 있는 예는 제외됨

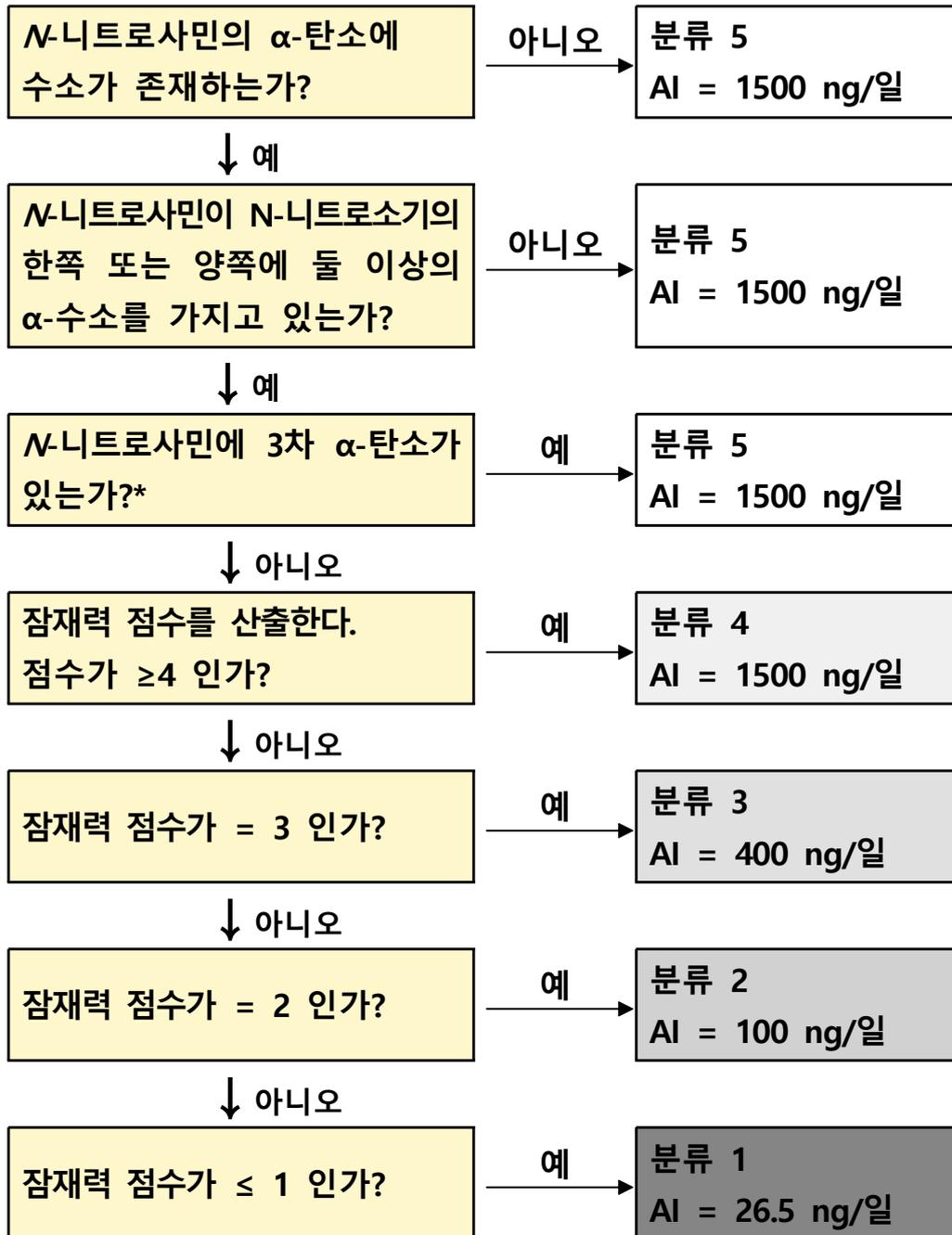
** 카르복실산과 아릴(별도 계산), 케톤(상충되는 자료)은 제외됨. 추가적인 전자 끄는 기 예시는 Cross KP and Ponting DJ, 2021, Developing Structure-Activity Relationships for N-Nitrosamine Activity, Comput Toxicol, 20:100186에 설명된 것에 국한되며, 여기서는 "β-carbon electron withdrawing groups"라고 부름

*** β-탄소가 sp³ 혼성 상태에 있어야 함

표 3. 활성화 구조 특성 및 관련 점수

활성화 구조 특성	예시	개별 활성화 구조 특성 점수
α -탄소에 결합된 아릴기 (즉, <i>N</i> -니트로소기의 벤질 또는 유사-벤질 치환기)		-1
β -탄소에 결합된 메틸기 (고리형 또는 비고리형)		-1

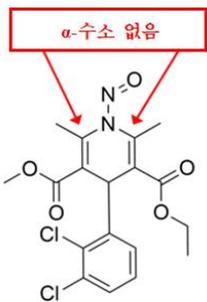
<그림1> 니트로사민류의 잠재력 분류를 예측하기 위한 흐름도

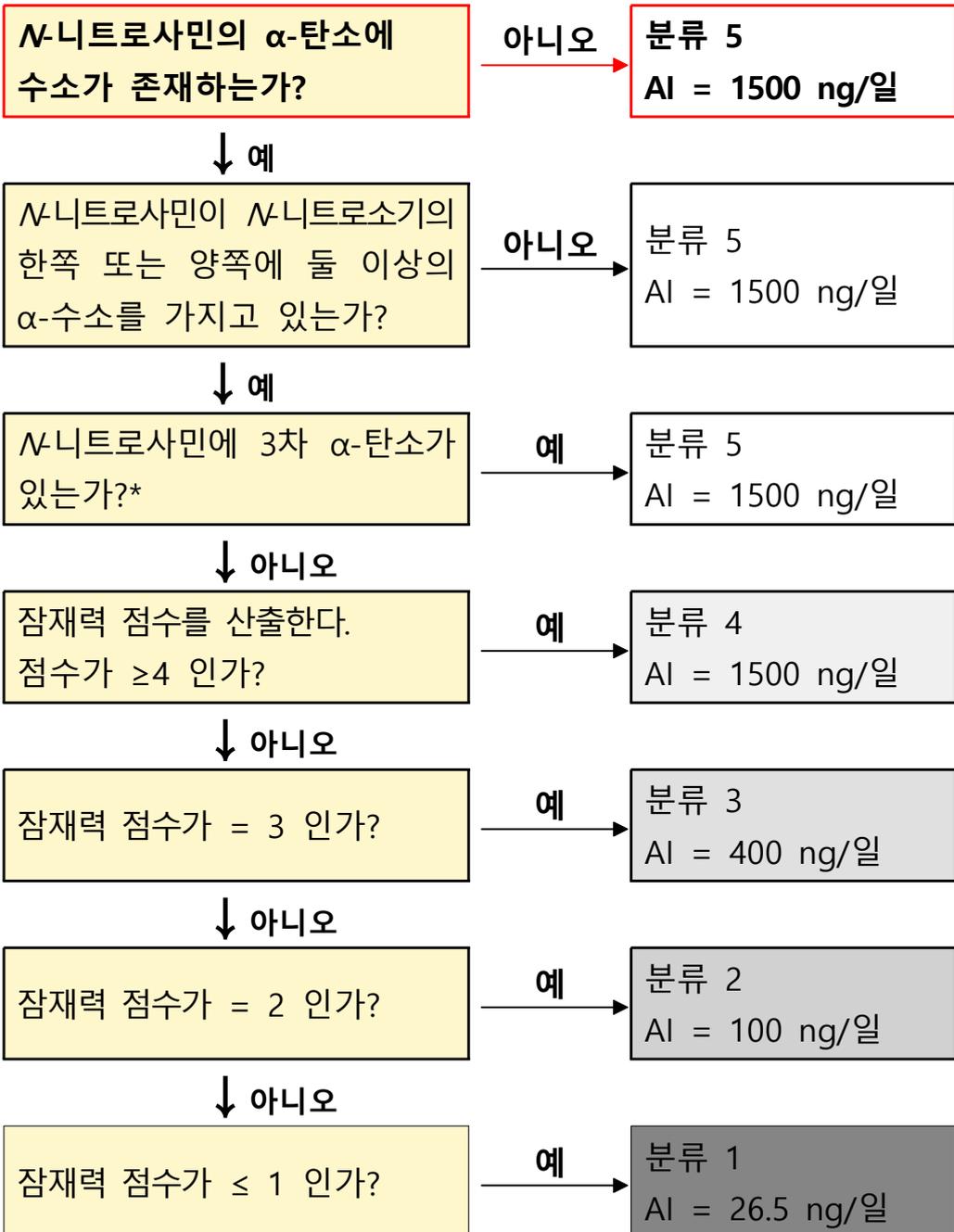


* 3차 α-탄소는 3개의 다른 탄소 원자에 결합된 sp³ 혼성 상태의 α-탄소 원자로 정의됨

5. 검토사례

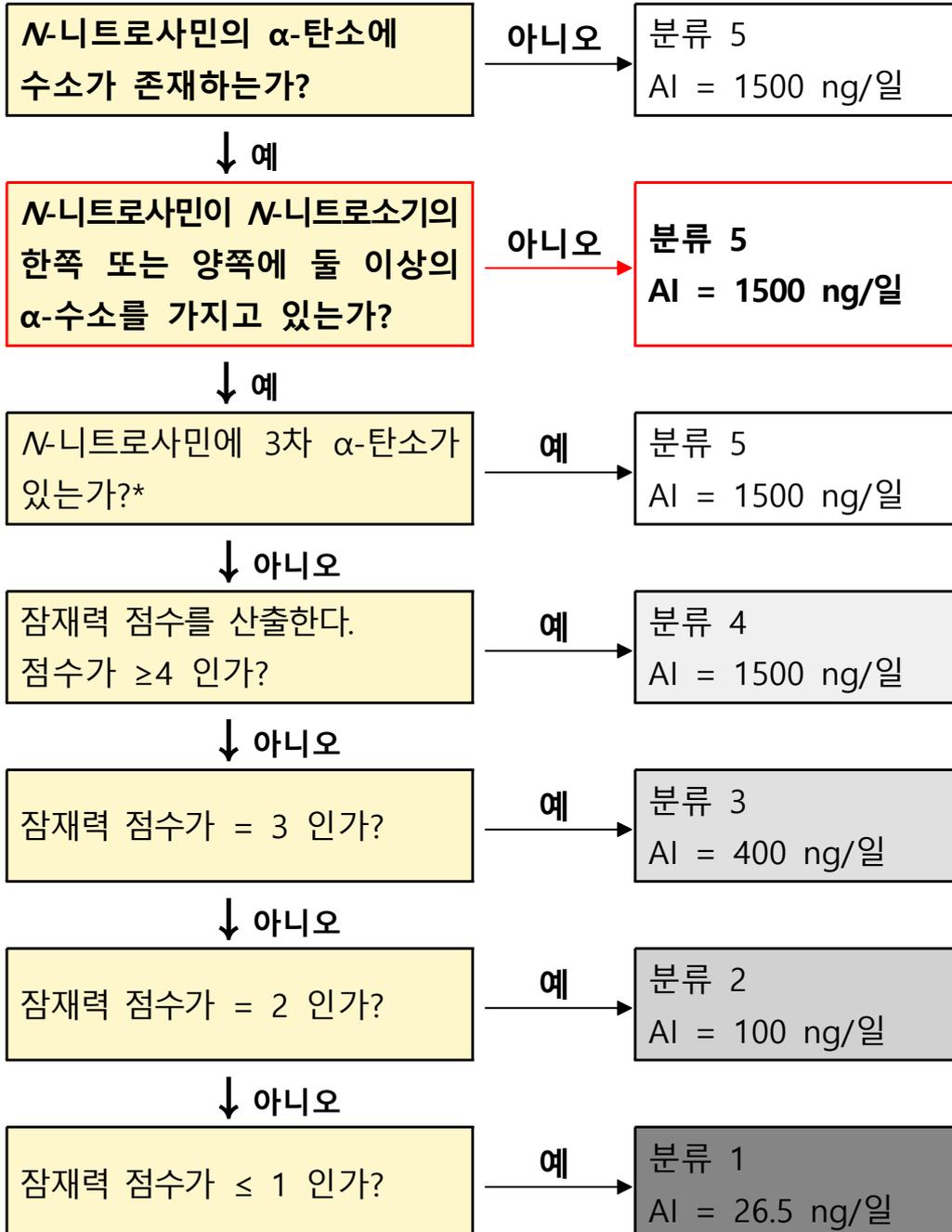
[예시 1] *N*-Nitroso-felodipine

 <p>α-수소 없음</p>	<p>잠재력 분류 5</p>	<p>AI = 1500 ng/일</p>
--	-----------------	-----------------------

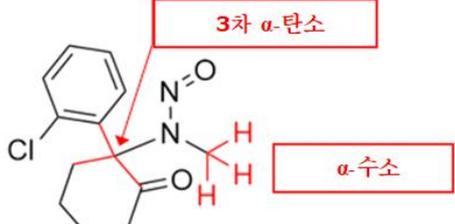


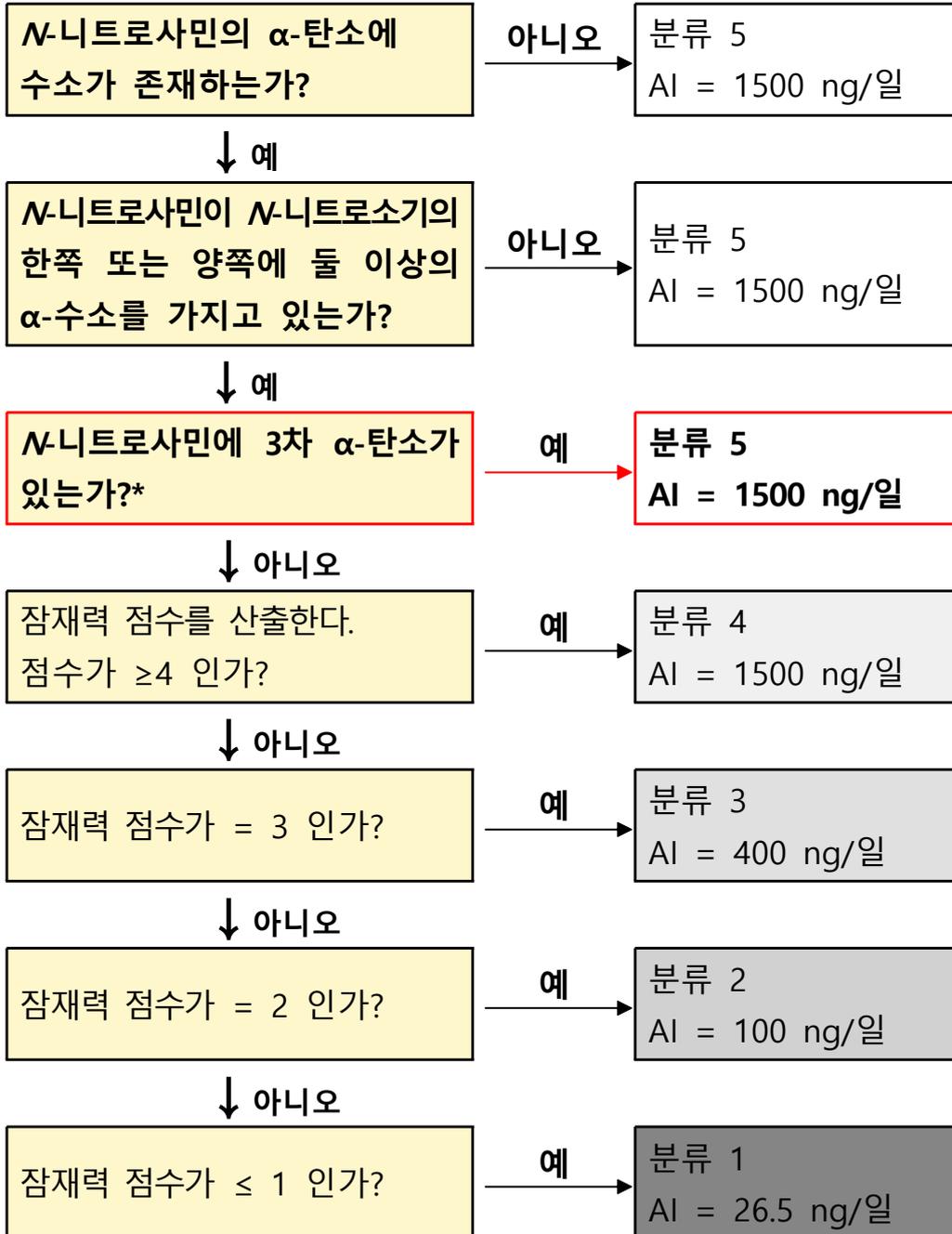
[예시 2] *N*-Nitroso-enalapril

	<p>잠재력 분류 5</p>	<p>AI = 1500 ng/일</p>
---	-----------------	-----------------------

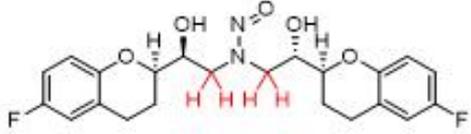
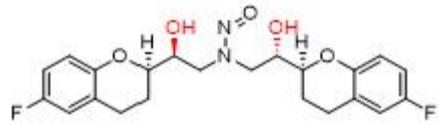
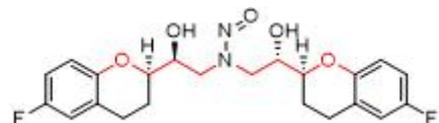


[예시 3] *N*-Nitroso-ketamine

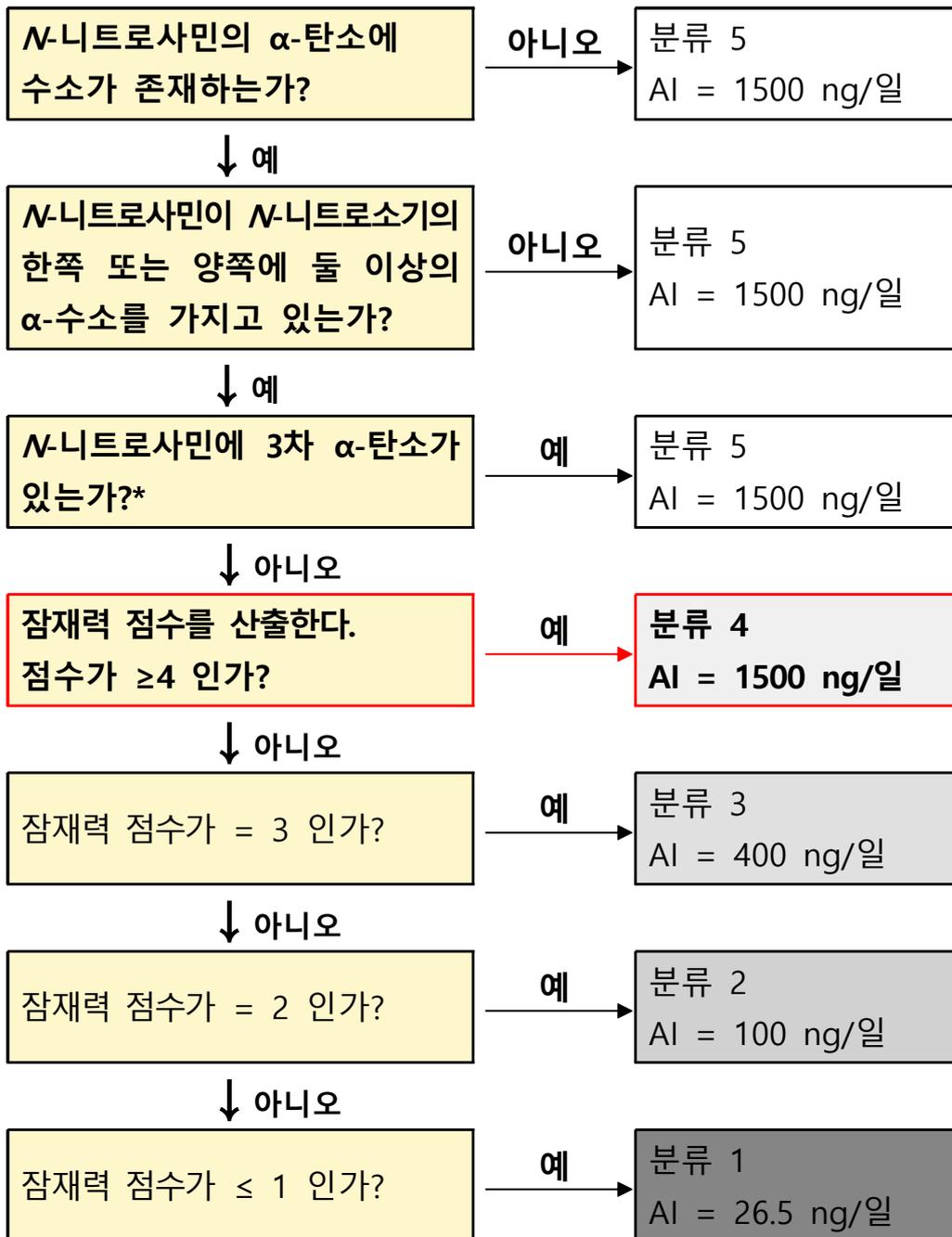
	<p>잠재력 분류 5</p>	<p>AI = 1500 ng/일</p>
---	-----------------	-----------------------



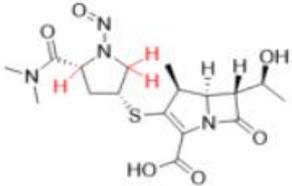
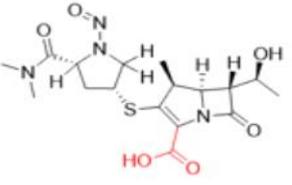
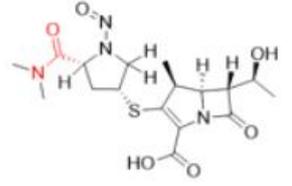
[예시 4] *N*-Nitroso-nebivolol

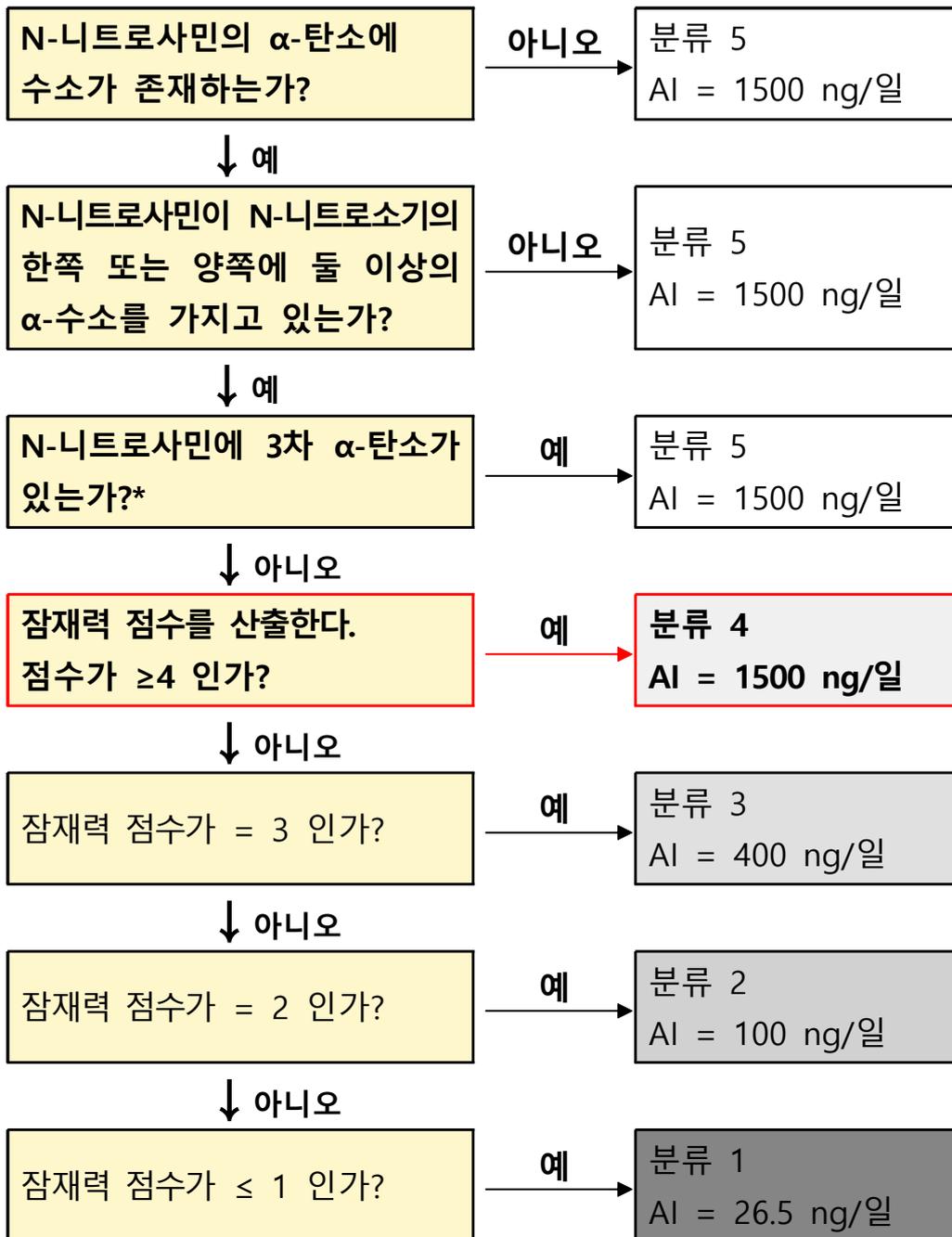
α -수소의 개수	점수	빨간색으로 표시된 구조 특징
2, 2	1	
비활성화 구조 특성		
<i>N</i> -니트로소기(고리형 또는 비고리형)의 양쪽에서 β -탄소***에 결합된 하이드록실기	+2	
비고리형 <i>N</i> -니트로소기의 양쪽에 ≥ 5 인 연속된 비수소 원자(고리형 또는 비고리형) 사슬. 각 사슬에서 4개 이하의 원자가 동일한 고리에 있을 수 있음	+1	
활성화 구조 특성		
잠재력점수= 1 + 2 + 1 = 4		잠재력 분류 4
		AI = 1500 ng/일

*** β -탄소가 sp^3 혼성 상태에 있어야함

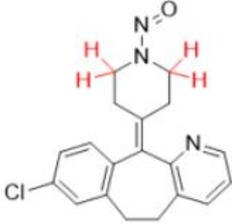


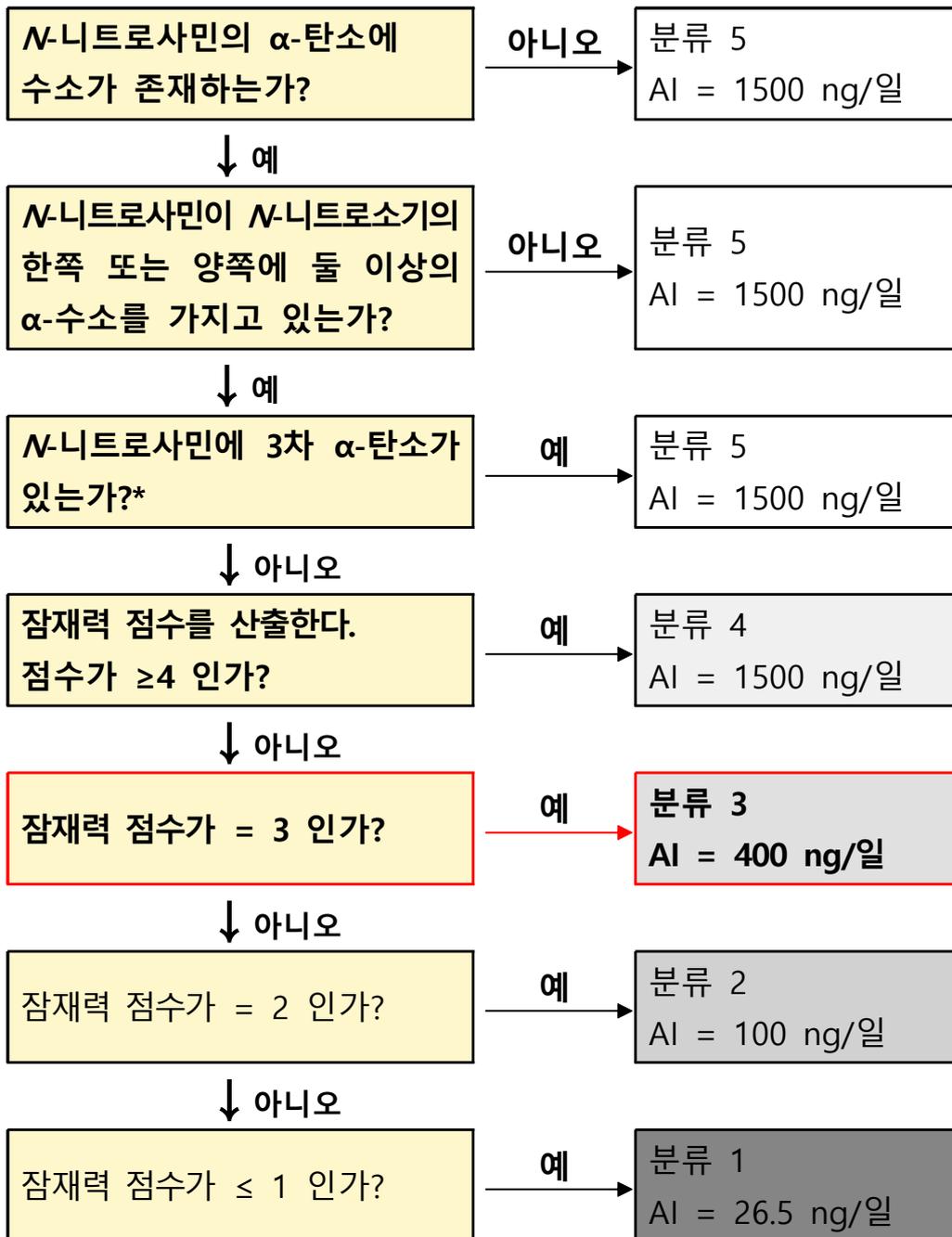
[예시 5] N-Nitroso-meropenem

α -수소의 개수	점수	빨간색으로 표시된 구조 특징
1, 2	3	
비활성화 구조 특성		
분자 상 모든 위치에 존재하는 카르복실산기	+3	
피롤리딘 고리의 N-니트로소기	+3	
N-니트로소기(고리형 또는 비고리형)의 한쪽에서만 α -탄소에 결합된 전자 끄는 기	+1	
활성화 구조 특성		
잠재력점수= 3 + 3 + 3 + 1 = 10		잠재력 분류 4 AI = 1500 ng/일



[예시 6] N-Nitroso-desloratadine

α-수소의 개수	점수	빨간색으로 표시된 구조 특징
2, 2	1	
비활성화 구조 특성		
5원 또는 6원 고리의 N-니트로소기	+2	
활성화 구조 특성	0	
잠재력 점수 = 1 + 2 = 3	잠재력 분류 3	AI = 400 ng/일



- ✓ Ames 시험에 대한 다른 모든 권고사항은 OECD 471 가이드라인 준수
 - 균주: *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, and *E. coli* WP2 uvrA (pKM101) 포함
 - 방법 : 평판법이 아닌 전배양법으로 수행(전배양시간 30분 권장)
 - S9의 종류 및 농도 : 대사활성계(S9) 없이 및 대사활성계(S9) 존재 (30% 랫드 및 30% 햄스터 간)하에서 수행되어야 함. 랫드와 햄스터의 S9은 개체에 cytochrome P450 효소유도제로 처리된 후(예: Phenobarbital과 β -naphthoflavone) 분리되어야 함
 - 용매 : 용매는 OECD 471 가이드라인에 따른 Ames 시험방법과 호환되어야 하며 물, 유기용매(아세톤, 메탄올 및 DMSO 등)를 사용할 수 있음
 - * 유기용매를 사용하는 경우, 용매의 양이 니트로사민류의 대사 활성화를 방해하지 않는다는 타당성 검증과 함께 배양 전 혼합물에 가능한 가장 적은 양을 포함해야함
 - 양성대조군 : OECD 471 가이드라인에 따라 균주별 양성 대조군을 포함해야 하며, S9 존재하에 변이원성이 있는 것으로 알려진 두 가지 니트로사민류도 양성 대조군으로 포함되어야 함
 - 고려해야 할 니트로사민류 양성 대조군 : ① NDMA (CAS # 62-75-9), ② 1-Cyclopentyl-4-nitrosopiperazine (CAS # 61379-66-6), ③ NDSRI
 - * 니트로사민류 양성 대조군의 선택은 니트로사민류과 관련 가능성이 가장 높은 cytochrome P450 효소의 예상되는 대사를 기반으로 타당성이 검증되어야 하며, 또한, 시험 화합물을 용해시키기 위해 유기용매를 사용하는 경우, 가능한 니트로사민류 양성 대조군을 용해시키기 위해 사용된 유기용매의 양이 배양 전 혼합물의 시험 화합물과 유사한 농도가 되도록 하는 것이 권고됨

부록 3

한시적 허용기준 적용방안

- (적용원칙) ①허용기준(1일 섭취허용량) 설정 가능 여부, ②불순물 검출 수준, ③의료적 필요성 및 공급 부족 우려, ④해외 규제기관 동향 등을 종합적으로 검토하여 개별 사례별로 적용
- (적용대상) 의약품 공급 부족 가능성이 있는 경우에 한해 적용
- (적용방안) 불순물 특성에 따라 방안 1 또는 방안 2 적용
- (조치사항) 불순물별 적용방안 확정 후, 한시적 허용기준에 적합한 제품만 출하토록 하고, 정해진 기한 내 저감화 등 개선토록 조치

표 < 한시적 허용기준 적용 기준 >

구분	방안 1	방안 2						
개요	니트로사민류 공통 한시적 허용기준 적용	허용기준(AI) 초과 검출된 니트로사민류는 LTL* 개념 적용						
적용대상	① 해당 불순물 특이적 허용기준 설정 불가하고, ② 불순물 검출수준이 니트로사민류 계열 특이적 공통기준(26.5ng/일) 초과한 경우	① 허용기준이 있으나, 검출량이 허용기준을 초과하는 의약품으로, ② 저감화 등 시정·예방조치(CAPA) 기간이 3년 이내						
적용기간	12개월 이내 한시적 적용 * 기간 연장 필요 시 별도 검토	3년 이내 한시적 적용 * 기간 연장 필요 시 별도 검토						
한시적 허용기준	178ng/일	<p>불순물별 별도 설정</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>치료기간</th> <th>12개월 이내</th> <th>12개월 초과</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>한시적 허용기준</td> <td>13.3 × AI</td> <td>6.7 × AI</td> </tr> </tbody> </table> <p>단, 한시적 허용기준은 1,500ng/일 초과 불가</p>	치료기간	12개월 이내	12개월 초과	한시적 허용기준	13.3 × AI	6.7 × AI
치료기간	12개월 이내	12개월 초과						
한시적 허용기준	13.3 × AI	6.7 × AI						
조치사항	<ul style="list-style-type: none"> •12개월 이내 한시적 허용기준 이내 제품만 출하 허용 •12개월 이내 저감화 완료 (조치 지시 후 1개월 이내 저감화 계획 제출 포함) 	<ul style="list-style-type: none"> •한시적 허용기준 이내 제품만 출하 허용 •3년 이내 저감화 완료 (조치 지시 후 1개월 이내 저감화 계획 제출 포함) 						

* LTL(Less than Lifetime, 평생보다 짧은 기간 노출)

[참고] '한시적 허용기준' 설정을 위한 의사결정 모식도

