

가이드라인 등록번호

[안내서-0952-04]



**의약품 중 유전독성 불순물 평가 및
관리 질의응답집
[민원인 안내서]**

2023. 11. 30.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 첨단약품품질심사과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

의약품 중 유전독성 불순물 평가 및 관리 질의응답집

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : _____)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. 2023 년 11 월 30 일 <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> 담당자 확 인(부서장) 박 상 애 </div>		

이 안내서는 「의약품 불순물 유전독성 평가 가이드라인(ICH M7)」과 관련된 질의응답 사항에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2023년 11월 30일 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 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

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

전화번호: 043-719-3118, 3123

팩스번호: 043-719-3100

목 차

1. 서 론	1
Q1.1. 변이원성 가능성과 유전독성 가능성에 대한 정의	1
Q1.2. 1일 용량이 1 mg 이하인 불순물의 변이원성 가능성 평가	1
Q1.3. 1일 용량이 1 mg 초과인 불순물의 유전독성 가능성 평가	2
Q1.4. 1일 용량이 1 mg 이하인 불순물의 유전독성 시험 수행 여부	2
2. 가이드라인의 적용 범위	3
Q2.1. 반합성 원료 및 완제의약품에 대한 적용 여부	3
3. 일반원칙	4
Q3.1. 비변이원성이나 발암물질인 불순물에 대한 관리	4
Q3.2. 변이원성이나 발암성이 없는 불순물에 대한 관리	4
4. 시판 의약품에 대한 고려사항	5
Q4.1. 시판 의약품의 임상용량의 유의적 증가	5
5. 위해 평가 요소	6
Q5.1. (Q)SAR 모델의 밸리데이션 제출 자료	6

Q5.2. 1개의 (Q)SAR 모델에서 적용 가능 범주 외 결과인 경우, 불순물의 클래스 분류	8
Q5.3. 박테리아 복귀돌연변이 시험과 염색체 이상 시험에 따른 불순물의 클래스 분류	9
Q5.4. 변이원성 물질의 생체 내 관련성에 대한 연구	9

6. 위해 특성화 10

Q6.1. 변이원성 물질의 생체 내 분석에서 음성인 경우 생체 내 관련성과 불순물의 클래스 분류	10
Q6.2. 생체 내 분석결과가 화합물 특이성 불순물 한계를 설정하는 근거로 가능 여부	10
Q6.3. LTL 접근 방식은 AI 또는 PDE에 적용 가능 여부	11
Q6.4. HIV 질환의 투여기간 변경 및 적용	11
Q6.5. 클래스 2 또는 3 불순물이 3개 이상인 경우, 개별 불순물에 대한 섭취 허용량 적용 여부	12

7. 관 리 13

Q7.1. 옵션 4 관리전략을 언제 적용 가능한지	13
Q7.2. 옵션 4 관리에서 예측 퍼지 계산에 고려해야 할 요소	14
Q7.3. 마지막 합성단계에서 혼입된 불순물 관리전략	15
Q7.4. 관리전략 중 옵션 2와 3에 주기적 검증시험 적용 가능 여부	15

Q7.5. 원료의약품의 변이원성 불순물 분석 자료가 다수의 배치에서 TTC
또는 AI의 30% 미만인 경우 규격 미설정의 정당성 16

Q7.6. 관리 옵션 3 및 4를 뒷받침하는 분석 자료에 대한 적절한 배치 규모.. 16

8. 문서화 17

Q8.1. 의약품 개발 중 (Q)SAR 예측을 한 경우, 허가 신청을 위해 이를
반복 해야하는지 17

Q8.2. 변이원성 불순물 위해평 평가와 관리 전략의 명확성을 향상시킬
수 있는 내용과 공통기술문서(CTD) 위치에 관한 권고사항 18

<참고문헌> 20

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)
3	안내서-0952-03	2022.10.28.	부분개정 (유전독성 불순물 평가 질의답변 추가 등)
4	안내서-0952-04	2023.11.30	전면개정 (ICH M7(R2) Q&A 반영 등)

1.

서론

Q1.1. 동 가이드라인의 노트 1은 ICH M7과 ICH Q3A 및 Q3B와의 관계에 대한 일반적 가이드를 제공하고 있습니다. '변이원성 가능성(Mutagenic potential)'과 '유전독성 가능성(Genotoxic potential)'라는 용어가 언급되고 있는데 혼용하여 사용할 수 있는 건가요?

A1.1. 그렇지 않습니다. 변이원성 가능성은 점 돌연변이(Point mutation)를 유도하는 화합물의 능력(즉, 박테리아 복귀돌연변이 시험)을 의미하고 유전독성 가능성은 변이원성 혹은, 염색체의 구조적 이상(Clastogenic) 또는 수적이상(Aneugenic) 가능성을 의미합니다. 동 가이드라인은 변이원성 불순물의 평가 및 관리에 대한 내용을 제공하고 있습니다.

Q1.2. 1일 용량이 1 mg 이하인 불순물의 변이원성 가능성에 대한 평가에 고려해야 하는 사항은 무엇인가요?

A1.2. 1일 용량 1 mg 이하의 불순물의 변이원성 가능성에 대한 적절한 초기 평가로 (Q)SAR가 고려됩니다. 경고구조가 확인되면 생체 외(*in vitro*) 평가(예, 박테리아 복귀돌연변이 시험)을 실시하거나 독성학적 역치(TTC)로 불순물을 관리할 수 있습니다. 어떤 평가에서든 결과가 음성이면 해당 불순물은 클래스 5로 분류되며, (Q)SAR 예측보다 박테리아 복귀 돌연변이 시험 결과가 우선시 됩니다.

또한, 육안 평가만으로 경고구조가 없는 불순물을 클래스 5로 분류할 수 없으므로 (Q)SAR를 활용한 경고구조 평가를 실시하시기 바랍니다.

Q1.3. 1일 용량이 1 mg를 초과하는 경우 불순물의 유전독성 가능성에 대한 평가에 고려해야 하는 사항은 무엇인가요?

A1.3. 동 가이드라인의 노트 1에서 1 mg은 ICH Q3A/B 가이드라인에 설명된 화학구조확인 또는 안전성 입증 수준과 관계없이 불순물의 절대량을 의미합니다.

만성 투여에서 1일 투여량 불순물의 양이 1 mg을 초과하고 두 종류의 (Q)SAR 프로그램에서 음성으로 예측되는 경우, 최소한의 유전독성 시험 (유전자 돌연변이 및 염색체 이상)이 고려될 수 있습니다.

Q1.4. 1일 용량이 1 mg 이하인 불순물이며 두 종류의 (Q)SAR 프로그램에서의 결과가 음성으로 예측되는 경우 추가 유전독성 시험이 반드시 필요한가요?

A1.4. 그렇지 않습니다. 두 종류의 (Q)SAR 프로그램에서의 예측결과가 음성이면 1 mg/day 이하인 불순물에 대해서는 추가 유전독성 시험이 반드시 필요하지는 않습니다.

2.

가이드라인의 적용 범위

Q2.1. 반합성(semi-synthetic) 원료 및 완제의약품도 변이원성 불순물 평가 대상 인가요?

A2.1. 사례에 따라, 평가 대상으로 포함됩니다. ICH Q11에서 정의된 반합성 원료 의약품이 변이원성 불순물이나 분해생성물을 유입시킬 수 있는 공정단계를 포함하여 제조되는 경우(예, 발효제제를 화학적 합성공정을 거쳐 제조, 링커의 최종 단계 도입) 위해 평가가 필요합니다.

반합성 원료의약품 및 완제의약품의 제조공정에서 ICH M7 적용 범위에 포함되는 화학적 합성 중간체 및 불순물, 시약 등을 고려하여 평가하시기 바랍니다.

3.

일반원칙

Q3.1. 비변이원성이지만 발암물질인 불순물을 ICH M7에 따라 관리해야 하나요?

A3.1. 그렇지 않습니다. 박테리아를 이용한 변이원성 시험에서 음성인 발암물질은 암을 유발하는 DNA 반응 기전이 없으므로, 동 가이드라인의 적용 범위에 해당하지 않습니다. (예, 아세트아미드, 히드록실아민)

Q3.2. 변이원성은 확인되었으나 발암성이 없는 불순물은 어떻게 관리해야 하나요?

A3.2. 적절하게 잘 수행된 동물시험(Animal bioassay)을 통해 발암성이 없음을 입증한 변이원성 물질은 Class 5로 분류하여 관리하실 수 있습니다.

4.

시판 의약품에 대한 고려사항

Q4.1. '4.3 시판 의약품의 임상 사용에 대한 변경'에서 임상용량의 유의한 증가는 무엇을 의미하나요?

A4.1. 허용한계를 상회하는 수준으로 변이원성 불순물을 증가시킬 수 있는 원료의약품의 용량 증가를 유의한 것으로 간주됩니다. (동 가이드라인의 표 2 및 표 3, 부록 참조). 이러한 경우 변이원성 불순물 한계에 대한 재평가가 권장됩니다.

5.

위해 평가 요소

Q5.1. 자체 개발되거나 널리 사용되지 않는 (Q)SAR 모델의 밸리데이션을 충분히 증명하기 위해 규제당국에 제출해야 하는 정보 및/또는 문서는 무엇인가요?

A5.1. 동 가이드라인의 ‘6. 위해 평가 요소’에서 예측방법으로 사용되는 (Q)SAR 모델은 경제협력개발 기구(OECD)에서 마련한 일반 밸리데이션 원칙을 따라야 하는 것으로 기술하고 있습니다(OECD Validation, 2007).

OECD 밸리데이션 원칙은 다음과 같습니다.

1. 평가항목 명시(Defined endpoints)
 - 생체 외(*in vitro*) 박테리아 복귀돌연변이 시험에 대한 표준 OECD 프로토콜에 따라 생성된 실험 데이터를 사용하여 모델을 훈련시켜야 합니다.
2. 명확한 알고리즘 제시(An unambiguous algorithm)
 - 모델을 구성하는데 사용된 알고리즘이 공개되어야 하며, 모델이 통계적(머신러닝을 통해 구성)인지 또는 전문적 경험 규칙 기반(전문가의 지식으로 생성)인지 그 여부가 명확해야 합니다.
3. 적용가능 화학물질 범주 명시(A defined domain of applicability)
 - 화학물질이 모델의 적용 가능한 범주에 해당 하는지 여부와 계산 방법을 기술해야하며 모델에 화학물질에 대해 신뢰할 수 있는 예측 가능 정보가 충분하지 않은 경우 사용자에게 경고해야 합니다.
4. 적합도, 완전성 및 예측성 평가(Appropriate measures of goodness-of fit, robustness and predictivity)
 - 모델은 박테리아 복귀 변이원성에 대해 충분히 예측 가능한지 평가하고 보여주어야 합니다. 재현율(recall), 교차 밸리데이션, 외부 밸리데이션을 표준 밸리데이션 기술로 사용해야 하며, 모델이 과다적합(over-fit)하지

않다는 증거를 제공해야 합니다.

5. 작용기전 근거 제시(A mechanistic interpretation)

- 작용기전 관련성을 평가할 수 있는 적절한 정보가 있는지에 대한 것입니다(예. Specific descriptors).

각 모델이 이러한 원칙을 어떻게 준수하는지 증명하고 (Q)SAR 모델이 어떻게 개발 및 검증되었는지 이해하기 위한 최소 요구사항으로서 사용한 모델에 대하여 규제기관의 요청에 따라 OECD (Q)SAR 모델 보고 양식 ((Q)SAR Model Reporting Format, QMRF) [OECD QMRF, 2017]을 제출해야 합니다. 이 양식은 밸리데이션 연구 결과 등 (Q)SAR 모델에 대한 주요 정보를 요약 및 보고하며, 해당 화학 물질의 모델 적용 가능성에 대한 추가 정보도 제공합니다.

Q5.2. 두 개의 (Q)SAR 모델 중 1개에서 '판정불가(out of domain)' 또는 적용 가능 범위 외 결과로 확인된 경우, 해당 불순물이 클래스 5 불순물로 분류될 수 있는가요?

A5.2. 그렇지 않습니다. 해당 불순물을 클래스 5로 분류되기 위해서 두 개의 (Q)SAR 모델 중에 1개에서 확인된 판정불가(out of domain) 또는 적용 가능 범위 외 결과에 대한 추가적인 평가가 필요합니다. 화학구조와 DNA 반응성의 관계가 충분히 파악되는 경우, 변이원성 가능성이 있는 구조가 판정불가(out of domain)와 같은 결과와 관련성이 낮을 수 있습니다. 전문가 검토를 통해 이러한 불순물을 클래스 5로 분류하는 것으로 재확인 할 수 있습니다.

전문가 검토는 다음 중 하나 이상의 조합으로 할 수 있습니다 [Amberg et. al., 2019]:

1. 박테리아 복귀돌연변이 시험 자료가 있는 경우 구조적으로 유사한 유사체 비교(교차해석 방식)
2. 화학물질이 DNA와 반응할 가능성이 있는지 판단하기 위해 전문가의 화학 구조 검토
3. 적용 가능 범위 내에 예측되는 동일한 방법(즉, 전문가 규칙 기반 또는 통계적 방법)의 추가 검증된 모델로부터 (Q)SAR 결과 도출 (Q5.1. 참조)

Q5.3. 불순물이 박테리아 복귀돌연변이 시험(Ames test)에서 음성이나, 염색체 이상 시험에서 (예, 염색체 돌연변이 (Chromosomal aberration) 시험)에서 양성인 경우 불순물의 클래스 분류는 어떻게 되나요?

A5.3. 박테리아 복귀돌연변이 시험(Ames test)에서 음성으로 판정된 경우, 클래스 5로 분류하여 관리하시기 바랍니다. 염색체 이상 시험 결과는 동 가이드라인의 적용 범위에 해당하지 않습니다.

Q5.4. 생체 외(*in vitro*) 변이원성 물질(Ames test에서 양성)의 생체 내(*in vivo*) 관련성을 연구하기 위한 후속조치로 동 가이드라인의 노트 3에서 포함된 시험의 근거는 무엇인가요?

A5.4. 박테리아 복귀돌연변이 시험(Ames test)에서 불순물이 양성이고 적절한 허용 한도까지 관리할 수 없다면, 변이원성 평가변수가 포함된 생체 내 (*in vivo*) 후속 시험을 수행해야 합니다. 시험수행을 뒷받침하는 과학적 근거가 제시된 경우, 노트 3에 기술된 다른 후속 시험도 허용됩니다. 후속 시험에 대한 ICH S2에 따른 적절한 노출이 증명되어야 합니다.

6.

위해 특성화

Q6.1. 박테리아 복귀돌연변이 시험(Ames test)에서 양성인 불순물을 적절한 생체 내(*in vivo*) 분석으로 검사한 결과가 음성이라면 이는 생체 내(*in vivo*) 관련성이 부족하다는 것을 입증하기에 충분한가요?

A6.1. 그렇습니다. 과학적으로 타당성이 입증된 생체 내(*in vivo*) 시험(Q.5.4 참조)은 생체 내(*in vivo*) 관련성 부족을 입증하기에 충분하므로, 생체 내(*in vivo*) 시험 결과가 음성이라면 불순물은 클래스 5로 분류될 수 있습니다.

Q6.2. 박테리아 복귀돌연변이 시험(Ames test)에서 양성인 불순물을 허용 한도까지 관리할 수 없고 적절한 생체 내(*in vivo*) 분석으로 후속 검사한 결과 양성이라면, 이 결과가 화합물 특이적 불순물 한계를 설정하는 근거가 되나요?

A6.2. 변이원성 불순물을 TTC(또는 평생보다 짧은 기간(LTL; Less than lifetime)을 기반한 한계)까지 관리할 수 없는 경우, 적절한 생체 내(*in vivo*) 분석 결과는 사례별로 더 높은 한계를 뒷받침하는 근거로 접근하는 방식을 위해 활용할 수 있습니다.

다만, 평가변수가 발암성이 아니라 변이원성이므로 생체 내(*in vivo*) 유전자 돌연변이 분석법만으로는 현재 암 위해성을 직접 평가하기에 유효하지 않습니다. 즉, 위험요인 확인 목적으로 사용됩니다.

Q6.3. 평생보다 짧은 기간(LTL) 접근 방식은 동 가이드라인의 표 2와 동일한 비율을 사용하여 산출한 섭취허용량(AI) 또는 1일 노출 허용량(PDE)에 적용될 수 있나요?

A6.3. 평생보다 짧은 기간(LTL) 접근 방식은 독성학적 역치(TTC) 또는 화합물/클래스 특이적 섭취허용량(AI)를 기반으로 노출 한계가 설정된 화합물에 적용할 수 있습니다. 그러나 1일 노출 허용량(PDE)은 용량 지속 반응의 선형성이 역치 관련 메커니즘을 충분히 입증할 수 없으므로 이 접근법에 적용할 수 없습니다. 단기간 노출(30일 이하)의 경우 더 높은 수준의 노출이 사례별로 허용될 수 있습니다.

Q6.4. 노트 7에서 인간 면역 결핍 바이러스(HIV) 질환이 "투여기간 > 10년 ~ 평생"으로 변경된 이유가 무엇이며, 이를 어떻게 적용해야 하나요?

A6.4. 투여기간 분류는 인간 면역 결핍 바이러스(HIV) 질환의 임상 치료의 발전으로 인해 변경되었습니다. 이미 시판 중인 HIV 의약품의 공급 차질을 피하기 위해 해당 변경 사항은 현재 시판되는 제품에는 적용되지 않습니다. 예를 들어, 원료의약품의 새로운 제조원에 대한 변경 신청의 경우, 해당 공급업체가 동일한 합성 경로를 사용해 생산한 원료의약품이 특정 지역에서 시판되는 완제의약품의 성분이면 섭취 허용량은 10 $\mu\text{g/day}$ 로 유지됩니다(동 가이드라인 4.1항 참조).

ICH M7(R2)의 Step 4 이행일부터 18개월 이후에 HIV 치료와 관련된 인허가(Regulatory submissions)를 신청하는 경우, 1.5 $\mu\text{g/day}$ 또는 다른 적절한 섭취허용량이 다음 상황에 적용됩니다.

- 임상 개발 및 이후의 품목허가 신청 중인 새로운 원료의약품과 완제의약품
- 원료의약품 합성과정 중 새로운 불순물을 생성하거나 기존 불순물에 대한 허용 범위를 높이는 변경
- 새로운 불순물을 생성하거나 기존 분해 생성물의 허용범위를 높이는 제제, 조성 혹은 제조공정 변경
- 해당 지역에서 이전에 허가된 DMF(drug master file)가 없는 공급업체가 원료의약품의 새로운 제조원 추가
- 동 가이드라인 4.1항에 기술된 것과 같이 특정 합성 단계 변경
- 동 가이드라인 4.4항에 기술된 것과 같이 새로 발견된 클래스 분류 1 또는 2에 해당되는 불순물, 강한 변이원성 발암성(cohort of concern) 구조 또는 새로운 관련 불순물 위해 자료

Q6.5. 원료의약품 규격에 규정된 클래스 2 또는 클래스 3 불순물이 3개 이상인 경우, “표 2: 개별 불순물에 대한 섭취 허용량”을 적용하나요?

A6.5. 그렇습니다. 각 “개별 불순물”에 대한 기준은 동 가이드라인의 표 2에 따라 원료의약품의 규격에 기술되어야 합니다(예를 들어 >10년에서 평생인 경우, $1.5 \mu\text{g/day}$ 이하). 또한, “총 변이원성 불순물”에 대한 기준은 동 가이드라인의 표 3에 따라 원료의약품의 규격에 기술되어야 합니다(예를 들어 >10년에서 평생인 경우, $5 \mu\text{g/day}$ 이하).

동 가이드라인에 명시된 바와 같이, 화합물 특이적 또는 클래스 관련 허용 한도를 가진 불순물(클래스 1)과 완제의약품에서 생성된 분해산물은 총 허용 한도에서 제외됩니다.

Q7.1. 옵션 4 관리 전략은 언제 적용하는 게 적절한가요?

A7.1. 최종 원료의약품에 있는 변이원성 불순물이 무시할 수 있는 정도의 위험수준인 경우 옵션 4를 사용하는 것이 적절합니다. 과학적 원리(예, 불순물 반응성 또는 용해도)에 기반한 예측 퍼지 계산 결과가 독성학적 역치(TTC) 또는 섭취 허용량(AI)의 1% 미만인 불순물 수준의 경우 무시할 수 있는 위험수준으로 간주될 수 있습니다. 예측 퍼지 계산 결과가 TTC 또는 AI의 1% 이상인 경우 TTC 또는 AI의 10% 미만의 불순물 수준을 나타내는 측정된 퍼지 인자(즉, 스파이크 및 퍼지 자료)를 옵션 4 관리의 근거로 제시해야 합니다. 퍼지 계산 및 분석 자료 생성을 위해 제조공정 관련 조건을 고려해야 합니다. 옵션 4의 허용 여부는 근거 정보에 대한 추가 요청을 포함하여 사례별로 평가될 수 있습니다. 마지막 단계에서 혼입된 불순물의 경우 Q.7.3을 참조하시기 바랍니다.

Q7.2. 옵션 4 관리에 예측 퍼지 계산(predictive purge calculation)을 사용할 때 어떤 요소를 고려해야 하나요?

A7.2. 옵션 4 관리에 예측 퍼지 계산을 사용할 경우, 다음 요소를 고려해야 합니다.

- 예측 퍼지 계산은 신청서에 기술된 것과 같은 원료의약품 제조공정을 기반으로 해야 하며 반응성, 용해도, 휘발성, 기타 단계별 불순물 요인을 고려해야 합니다. 예측 퍼지가 주로 실험적 검증에 의존하지 않기 때문에 예측 퍼지 산출은 보수적인 수치와 방법론을 사용해야 합니다. 과학적 원리를 기반으로 한 예측 퍼지 산출 접근법의 예시는 문헌자료[Teasdale et. al. 2013, Barber et. al. 2017]에 기술되어 있습니다. 예측 퍼지 산출은 전문가 평가(paper-based) 또는 소프트웨어 기반으로 할 수 있습니다.
- 예측 퍼지 계산 접근법의 타당성을 검증하기 위한 정보(예, 불순물 반응성 또는 용해도 자료, 공정 관련 조건에 따른 스파이크 및 퍼지 자료)는 제조 공정, 최종 원료의약품 위해성, 의약품 개발 단계에 대한 지식을 기반으로 해야 합니다.
- 신청서에 포함된 예측 퍼지 계산의 타당성은 상위 요약부터 계산에 관한 구체적인 정보(예, 개별 퍼지 인자에 대한 과학적 타당성) 및 다른 근거 자료까지 포함할 수 있습니다. 원료의약품의 불순물 예측 수준이 독성학적 역치(TTC) 또는 섭취 허용량(AI)에 근접하는 경우 계산에 관한 좀 더 구체적인 정보가 요구됩니다. 제출되지 않더라도 개별 퍼지 인자의 유래에 관한 정보는 요청 시에 확인 가능해야 합니다.

Q7.3. 동 가이드라인의 8.2 관리방법에 대한 고려사항에서 “마지막 합성 단계에서 혼입된 불순물의 경우, 달리 타당성 검증이 없는 한 옵션 1 관리 접근법이 예상된다”는 무엇을 의미인가요?

A7.3. 마지막 합성 단계에서 혼입되거나 생성된 변이원성 불순물의 경우, 최종 제품과의 근접성을 고려해 옵션 1 관리전략이 권장됩니다. 다만, 관리전략에 대한 타당성이 입증된다면 옵션 2와 3 관리전략을 사용할 수도 있습니다. 관리 전략은 이후 재결정화 단계, 매우 효과적인 정제과정(예, 크로마토그래피 또는 결정화), 반응성(예, 염화티오닐과 같이 반응성이 큰 시약)과 불순물의 물리적 특성(염화 메틸과 같이 낮은 끓는 점)이 있다거나 폐지 평가를 뒷받침하는 분석 자료에 따라 달라질 수 있습니다. 대부분의 경우, 마지막 합성 단계에서 혼입되거나 생성된 변이원성 불순물의 경우 오로지 예측에 근거한 옵션 4 관리전략은 충분하지 않으며 뒷받침되는 분석자료가 제공되어야 합니다(Q.7.1 참조).

Q7.4. 관리전략 중 옵션 2와 3에 주기적 검증시험을 적용할 수 있나요?

A7.4. 적용할 수 없습니다. 주기적 검증시험은 관리전략 옵션 2 및 3에는 적절하지 않습니다. 동 가이드라인 8.1항에서 주기적 검증시험은 옵션 1 관리전략에서만 논의되고 있습니다.

관리전략 옵션 1의 주기적 검증시험 전략은 ICH Q6A을 참조하시면 됩니다. ICH Q6A에 따라, 옵션 1의 주기적 검증시험 개념은 시판 후에 적용되어야 하며 최종 원료의약품 시험에 적용해야 합니다.

Q7.5. 원료의약품의 변이원성 불순물 분석 자료가 다수의 배치에서 지속적으로 독성학적 역치(TTC) 또는 섭취 허용량(AI)의 30% 미만일 경우, 관리전략에서 해당 불순물의 규격 미설정을 정당화하기에 충분한가요?

A7.5. 그렇지 않습니다. 변이원성 불순물이 일관되게 TTC 또는 AI의 30% 미만임을 증명하는 배치 분석자료로 옵션 4 관리 전략을 적용하기에 충분하지 않습니다.

다만 원료의약품에서 무시할 만한 불순물 위해 수준인 경우, 옵션 4 관리 전략을 적절한 타당성 검증과 함께 고려해 볼 수 있습니다. 옵션 4 관리 전략 입증에 관한 권고사항은 Q.7.1, Q.7.2를 참조하시기 바랍니다.

Q7.6. 관리 옵션 3 및 4를 뒷받침하는 분석 자료에 대한 적절한 배치 규모는 무엇인가요?

A7.6. 측정된 퍼지 인자를 얻거나 공정 중 관리 지점을 정의할 경우, 일반적으로 실험실 생산규모의 실험으로 충분합니다. 이러한 시험에는 신청서에서 확인되는 최종 공정을 대표하는 조건으로 사용해야 하며, 실험실과 제조 환경 간 규모와 장비로 인한 잠재적인 영향을 고려해야 합니다(예, 서로 다른 시스템에서 혼합이 불순물 수준에 미치는 영향, 액체-액체 상분리 특성 등). 다만, 생산 규모에 따른 영향이 있는 것으로 확인되는 경우 파일럿 또는 실생산 규모에서 제조된 배치에 관한 확증시험(confirmatory test)을 권고합니다. 파일럿 또는 실생산 규모의 스파이킹 시험 수행을 해야하는 의미는 아닙니다.

8.

문서화

Q8.1. 의약품 개발 중에 (Q)SAR 예측을 한 경우, 허가 신청을 위해 이를 반복해야 하나요?

A8.1. 변이원성 불순물을 평가하기 위해 사용되는 (Q)SAR 모델은 일반적으로 새로운 박테리아 복귀돌연변이 시험 자료와 좀 더 정제된 구조적 경고를 포함해 정기적으로 업데이트가 됩니다. 새롭게 이용할 수 있는 박테리아 복귀돌연변이 시험 자료 및/또는 작용기전 지식이 해당 예측이 올바르지 않다는 것을 보여주는 등 안전 관련 우려가 있는 경우를 제외하면, 허가 신청자는 의약품 개발 중에 수행된 (Q)SAR 평가를 업데이트 하지 않아도 됩니다. 예를 들어, 음성 예측 결과에 제기할 사항이 있는 경우(예, 방향족 아민이 존재하나 모델에서 음성으로 평가함) 재평가를 권장합니다.

활용 가능한 가장 최신 자료가 반영되도록 최초 허가 신청 이전에 (Q)SAR 예측 재분석(re-run)을 권장합니다. 이후에 허가 신청서를 다른 규제 기관에 제출될 경우, 재평가가 고려될 수 있습니다. 세계 최초 시판 허가를 위한 예측에서 최신 소프트웨어 버전을 사용하지 않은 경우 재평가가 고려될 수 있습니다.

일반적으로, 2014년 ICH M7 가이드라인 승인 이전에 구축된 모델을 사용한 평가자료는 인정되지 않을 수 있습니다.

Q8.2. 허가 신청 시, 변이원성 불순물 위해평 평가와 관리 전략의 명확성을 향상시킬 수 있는 내용과 국제공통기술문서(CTD) 위치에 관한 권고사항이 무엇인가요?

A8.2. CTD 제2부에 ICH M7 위해성 평가 및 관리 전략의 간략한 요약이 포함되어야 합니다 (Section 2.3 및 2.6).

CTD 제3부에 ICH M7 위해성 평가 및 관리 전략을 구체적으로 기술해야 합니다. ICH M4Q 가이드라인 및 관련 Q&A에 따라 해당 CTD 파트에 기술되도록 권장됩니다(예, 3.2.S.3.2 불순물 또는 3.2.S.4.5 원료의약품 규격의 타당성, 3.2.P.5.5 불순물의 특성 또는 3.2.P.5.6 완제의약품 규격의 타당성). 명확성을 높이기 위해 ICH M7 위해 평가 요약표와 ICH M7 불순물 관리 전략이 권장됩니다.

- ICH M7 위해 평가표에 권고되는 정보에 불순물 화학 구조, (Q)SAR 결과 (양성/음성 예측, 판정 불가), 박테리아 복귀돌연변이시험 결과(가능한 경우, 양성/음성), ICH M7 불순물 클래스(1~5) 분류, 근거 정보(예, 박테리아 복귀돌연변이 시험 정보/링크, 문헌보고서, (Q)SAR 전문가 분석 등)가 포함됩니다. 사용한 *in silico* 시스템(명칭, 버전, 평가변수)도 역시 작성 가능합니다.
- ICH M7 불순물 관리 전략에 권고되는 정보에는 불순물 기원(예, 혼입된 합성 단계, 분해산물 등), ICH M7 불순물 클래스, 퍼지 인자(예, 측정 또는 예측), ICH M7 관리 옵션 (1~4), 관리 전략(예, 공정 중 또는 시험 근거 포함), 근거 정보(예, 타당성 정보/링크, 계산)이 포함됩니다. 1일 최대 투여량, 독성학적 역치(TTC), 제안된 투여기간도 역시 작성 가능합니다.
- 추가로, CTD 제3부와 제4부(독성 시험보고서 포함)에서 다른 화합물 명명 규칙을 사용한 경우, 화합물 코드명이 상호 참조가 되도록 권고합니다.

위해성 평가 및 관리 전략을 뒷받침하기 위해 CTD 제4부에 불순물에 대한 전체 안전성 시험 관련 정보(예, 박테리아 복귀돌연변이 시험보고서, (Q)SAR 보고서, 유전독성 시험보고서, 추가시험 등)가 포함되어야 합니다. 이러한 자료는 4.2.3.7.6 불순물 항목에 작성하며(추가 정보는 ICH M4S 참조) 하이퍼링크를 통해 CTD 제3부과 상호참조할 수 있습니다.

<참고 문헌>

1. ICH M7(R2) Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk, 2023
2. 의약품 불순물 유전독성 평가 가이드라인, 식품의약품안전평가원, 2023
3. Amberg, et. al. Principles and procedures for handling out-of-domain and indeterminate results as part of ICH M7 recommended (Q)SAR analyses. Reg. Tox. and Pharm. 102, 2019. 53-64
4. Teasdale A., Elder D., Chang S-J, Wang S, Thompson R, Benz N, Sanchez Flores I, Risk assessment of genotoxic impurities in new chemical entities: strategies to demonstrate control. Org Process Res Dev. 17, 2013. 221-230
5. Barber, et. al. A consortium-driven framework to guide the implementation of ICH M7 Option 4 control strategies. Reg. Tox. and Pharm. 90, 2017. 22-28.
6. ICH Q3A(R2) Impurities in New Drug Substances, 2006
7. ICH Q3B(R2) Impurities in New Drug Products, 2006
8. ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, 1999
9. ICH S2(R1) Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use, 2011
10. ICH S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals, 2009
11. ICH M4Q(R1) CTD on Quality, 2002
12. ICH M4S(R2) CTD on Safety, 2002
13. OECD Validation, 2007
[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2007\)2&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2007)2&doclanguage=en)

14. OECD (Q)SAR Model Reporting Format (QMRF), 2017
<https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC107491/kjna28713enn.pdf>

의약품 중 유전독성 불순물 평가 및 관리 질의응답집[민원인 안내서]

발행일 2023년 11월

발행인 박윤주

편집위원장 김영림

편집위원 박상애, 강나루, 권오석, 이희진, 최란, 김신영, 홍상미,
박한나, 김재은

도움주신분 식품의약품안전평가원 의약품심사부 순환신경계약품과 남지연

발행처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 첨단약품품질심사과

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원

첨단약품품질심사과 전화: 043-719-3118, 3123, 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