

가이드라인 등록번호

[안내서-0170-03]



# 의약품 중 유전독성 불순물 평가 사례집

## [민원인 안내서]

2023. 11. 30.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 첨단약품품질심사과

## 지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

의약품 중 유전독성 불순물 평가 사례집

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

담당자

확 인(부서장)

박 상 애

이 안내서는 의약품 중 유전독성 불순물 평가 사례집에 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

<b>I. 서론</b>	<b>1</b>
<b>II. 일반사항</b>	<b>2</b>
1. 불순물의 위해평가 요소	2
2. (Q)SAR 예측방법의 종류	4
3. OECD 밸리데이션 원칙	5
<b>III. (Q)SAR 이용한 유전독성 평가사례</b>	<b>7</b>
1. 전문 지식을 통한 최종 판정	8
2. 변이원성 시험을 통한 최종 판정	28
<b>IV. 유전독성 불순물 평가 제출자료 예시</b>	<b>34</b>
<b>V. 다빈도 질의응답</b>	<b>39</b>
Q1. 유전독성 불순물 평가 대상은 무엇인가요?	39
Q2. 실제 불순물과 잠재적 불순물은 무엇인가요?	39
Q3. 원료의약품 자체가 유전독성이 있는 경우, 원료의약품의 변이원성 불순물을 어떻게 관리해야 하나요?	40
Q4. 의약품 불순물 유전독성 평가 방법은 무엇인가요?	41

Q5. 독성학적 역치(TTC)는 무엇인가요? .....	43
Q6. (Q)SAR 프로그램은 무엇인가요? .....	43
Q7. 두 종류의 (Q)SAR 프로그램은 사용해야 하나요? .....	44
Q8. 불순물의 유전독성물질 여부를 확인할 수 없는 경우 유전독성물질로 관리해야 하나요? .....	44
Q9. 유전독성 불순물 평가를 위해 어떤 자료를 제출하나요? ...	45
Q10. 불순물이 발암 위해(Risk of Cancer) 10만분의 1 수준 이하로 관리됨을 입증하는 자료는 무엇인가요? .....	46
Q11. 모든 유전독성 유연물질을 규격에 설정하여 관리해야 하나요? ...	47
Q12. 원료의약품 규격에서 관리하고 있는 유전독성 불순물은 완제의약품 규격에서 관리하지 않아도 되나요? .....	48
Q13. 유전독성 불순물 기준을 원료의약품과 완제의약품에 동일하게 적용할 수 있나요? .....	48
Q14. 불순물이 클래스 1 물질로 분류된 경우에도 TTC를 적용할 수 있나요? .....	49
Q15. 불순물이 클래스 3 물질로 분류된 경우 박테리아를 이용한 변이원성시험을 반드시 실시해야 하나요? .....	49
Q16. 의약품을 평생보다 짧은 기간 동안 복용하는 경우, 섭취허용량을 더 높게 설정할 수 있나요? .....	49
Q17. 관리전략 중 옵션 1을 적용할 경우, 주기적 검증시험으로 원료의약품 규격을 미설정해도 되나요? .....	50
Q18. 유전독성 불순물 기준 및 시험방법을 설정하는 경우 제출해야하는 밸리데이션 자료는 무엇인가요? .....	50

〈 용어해설 〉 .....	51
〈 문헌검색 또는 데이터베이스를 통한 판정 사례 〉 .....	53
〈 유전독성 및 발암성 데이터베이스 〉 .....	55
〈 참고문헌 〉 .....	59

## 제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	C0-2016-2-001	2016.06.	제정
2	안내서-0170-01	2017.05.	「식약처 지침서등의 관리에 관한 규정」 개정에 따른 등록번호 일괄 정비 (규제개혁담당관실-3761호,2017.5.16)
3	안내서-0170-02	2020.05.	부분개정 (평가 세부 사례의 추가 등)
4	안내서-0170-03	2023.11.	부분개정 (질의응답, 제출 자료 사례 추가 등)

## 약어

(Q)SAR	(Quantitative) Structure-Activity Relationships
DNA	Deoxyribose Nucleic Acid
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
OECD	Organisation for Economic Cooperation and Development
TTC	Threshold of Toxicological Concern

## I. 서론

원료의약품의 합성에는 반응성 화학물질, 시약, 용매, 촉매 등이 사용된다. 화학 합성과 합성 이후 외부 요인에 의한 분해 등으로, 모든 원료의약품과 완제의약품에는 불순물이 존재한다. 의약품 불순물에 관한 가이드라인과 규정은 “신규 원료의약품의 불순물(ICH Q3A(R2))”, “신규 완제의약품 중의 불순물(ICH Q3B(R2))” 및 “의약품의 품목허가·신고·심사규정”(식약처 고시)이 있으며, 반복투여독성시험 및 유전독성시험(복귀돌연변이시험, 체외염색체이상시험) 등으로 의약품 불순물의 안전성을 입증하도록 하고 있다.

국제약품규제조화위원회(ICH)에서는 원료의약품 혹은 완제의약품에 존재하는 (또는 존재가 합리적으로 예상되는) 변이원성 불순물의 평가와 관리에 대한 가이드라인을 마련하고 21종 물질에 대한 1일 섭취허용량을 추가하여 개정한 바 있으며<sup>1)</sup>, 국내에서도 이에 발맞춰 ‘의약품 불순물의 유전독성 평가 가이드라인’을 제·개정하였다.<sup>3)</sup>

‘의약품 불순물의 유전독성 평가 가이드라인’에서는 구조-활성 상관관계((Q)SAR)에 기반한 컴퓨터 예측모델을 활용하여 여러 불순물의 변이원성 여부를 효율적으로 평가하는 방법을 제시하였다. 다만, 불순물의 변이원성 여부 판단 시 (Q)SAR의 예측 결과를 활용하도록 하고 있으나 그 예측 결과의 해석 방법에 대하여는 제시하고 있지 않다.

본 사례집은 의약품 불순물의 유전독성 평가를 위하여 (Q)SAR 방법을 활용하는 사례와 유전독성 불순물 평가 제출자료의 예시를 제시하여 관련 업무에 실질적인 도움을 주기 위하여 마련하였다. 다만 (Q)SAR를 이용한 의약품 불순물 유전독성 확인 시에는 의약품 구조 등 물질 특성에 따라 사례 적용이 다를 수 있음을 고려해야 한다. 또한, 의약품 불순물의 유전독성 평가를 수행하고자 할 때 ICH에서 마련된 가이드라인 관련 질의응답 외 빈번하게 제기되는 질문과 그에 대한 답변을 제공함으로써 의약품 중 유전독성 불순물 평가 및 관리를 위한 실질적인 정보를 제공하고자 한다.

## II. 일반사항

### 1. 의약품 불순물의 유전독성 평가에 따른 분류

의약품 불순물의 유전독성에 따른 관리기준을 설정하기 위해서는 ‘의약품 불순물 유전독성 평가 가이드라인’에 따라 불순물 클래스를 구분하는 것이 필요하다. 불순물은 크게 표 1과 같이 5가지로 분류할 수 있으며, 가이드라인에 제시된 평가방법과 결과에 따라 분류된다.

표 1. 변이원성 및 발암 가능성에 따른 불순물 클래스 및 이에 따른 관리 방법

클래스	정의	관리 방법
1	변이원성과 발암성이 확인된 물질	화합물-특이적 허용 한계 수준 (compound-specific acceptable limit) 또는 그 이하로 관리
2	변이원성은 확인되고 발암성은 확인되지 않은 물질 (복귀돌연변이 양성* 및 설치류 발암성 유발 데이터 없음)	허용 한계 수준 또는 그 이하로 관리 (일반적 혹은 조정된 TTC)
3	경고구조(structural alert)가 있으나, 원료의약품 구조와 관련 없는 것; 변이원성 데이터 없음	허용 한계 수준 또는 그 이하로 관리하거나 (일반적 혹은 조정된 TTC) 복귀돌연변이시험 실시; 변이원성 음성인 경우 클래스 5 변이원성 양성인 경우 클래스 2
4	경고구조(structural alert)가 있으나, 검사된 원료의약품 또는 원료의약품과 관련된 화합물(예, 공정 중간체)에 동일한 경고구조(structural alert)가 있고 변이원성 음성임	변이원성 음성 불순물로서 관리
5	경고구조(structural alert) 없음 또는 변이원성이 없음을 증명하기에 충분한 데이터를 가진 경고구조(structural alert)	변이원성 음성 불순물로서 관리

\* 또는 유전자 돌연변이 유도과 관련된 DNA-반응성을 나타내는 다른 관련된 양성 돌연변이 데이터(예, 생체 내 돌연변이시험에서 양성)

불순물의 유전독성 평가방법은 크게 세 가지로 나눌 수 있으며,

- 문헌 또는 데이터베이스를 검색하는 방법
- (Q)SAR 예측방법
- 예측결과를 확증하기 위한 복귀돌연변이시험 등 직접 시험을 실시하는 방법이다.

화학물질 합성에 많이 사용되는 시약, 출발물질 등은 독성 시험 결과가 알려진 경우가 많으므로, 사전에 발암성시험과 복귀돌연변이시험에 관한 데이터베이스 및 문헌검색을 수행하는 것이 좋다. 문헌검색 등을 통해 유전독성, 발암성 시험결과가 확인된 실제 및 잠재적 불순물은 클래스 1, 2 또는 5로 분류할 수 있다.

유전독성에 대한 실제 시험실 데이터를 얻을 수 없는 경우에는 복귀돌연변이시험의 결과를 예측하기 위한 목적으로 (Q)SAR 평가를 실시한다. (Q)SAR의 평가결과에 따라 클래스 3, 4, 또는 5로 분류할 수 있다.

(Q)SAR 방법은 상호 보완적인 두 종류의 (Q)SAR 예측 방법을 이용해야 한다. 첫째는 전문적 경험 규칙에 기반한 방법, 둘째는 통계에 기반한 방법이다. 두 가지 종류를 이용한 컴퓨터 시뮬레이션 예측 결과는 양성/양성, 음성/음성, 양성/음성, 양성(또는 음성)/예측결과 없음 등으로 제시될 수 있으며, 이를 이용하여 최종 유전독성 결론을 내리기 위해서는 전문지식 또는 객관적 자료에 따른 검토가 사전에 수행되어야 한다. 예측 결과 판정이 상충되어 추가 예측 프로그램을 활용하는 경우, 추가 모델 사용에 대한 충분한 설명이 있어야 하며 단순히 유전독성 경고구조를 찾기 위해 새로운 (Q)SAR 모델을 계속하여 추가하는 것은 바람직하지 않다. 자료가 부족한 경우 불순물 또는 구조유사체에 대한 변이원성시험이 수행되어야 한다. 유전독성이 있음으로 결론을 내리는 경우, 「의약품 불순물 유전독성 가이드라인」에서 제시한 불순물 관리방법을 준수하도록 관리수준이 엄격해지므로 (Q)SAR의 예측결과는 그대로 인용할 수 있다.

(Q)SAR 결과는 컴퓨터 모델을 통한 예측결과이므로, 불순물 변이원성에 대한 확증 결과가 필요한 경우 불순물 단독으로 복귀돌연변이시험을 실시할 수 있다. 적절히 잘 수행된 복귀돌연변이시험 결과가 음성이면 (Q)SAR에 근거한 유전독성 우려를 없앨 수

있으며, 해당 불순물은 변이원성이 없다고 간주된다(표 1의 클래스 5). 복귀돌연변이시험 결과가 양성이면, 위해 평가 및/또는 관리 대책을 세울 필요가 있다(표 1의 클래스 2).

원료의약품 또는 관련된 화합물과 공통의 경고구조(예를 들어, 동일한 위치 및 화학적 환경에서 동일한 경고구조)를 가지는 불순물은 해당 원료의약품의 복귀돌연변이시험의 결과가 음성이라면, 변이원성이 없는 불순물로 판단할 수 있다. 원칙적으로 복귀돌연변이 시험은 해당 불순물로 수행해야 하나, 물질을 확보하기 어려운 경우에는 유전독성 경고 구조를 공유하는 구조유사체로 시험할 수 있다(표 1의 클래스 4).

## 2. (Q)SAR 예측방법 종류<sup>6)</sup>

전문적 경험 규칙에 기반한 시스템은 독성학적 지식, 전문가의 판단 및 퍼지이론을 기반으로 한 'If-then-else' 규칙을 이용한 로직트리를 사용한다. 통계 기반한 시스템은 다양한 통계적 기법, 규칙귀납, 인공지능, 패턴인식 기술을 이용한 방정식 기법을 사용한다. 이 두 가지 기법 외에도 혼합모델(Hybrid model)이 있다.

표 2. (Q)SAR 변이원성 예측 프로그램 종류

개발 방식	프로그램	비고
전문적 경험 규칙에 기반한 모델 (Expert rule-based system)	Case Ultra	상용 프로그램
	Derek	상용 프로그램
	HazardExpert	상용 프로그램
	Leadscope	상용 프로그램
	OECD toolbox	공개 프로그램
	SARPY	공개 프로그램
	TIMES_AMES	공개 프로그램
	Toxtree	공개 프로그램
통계에 기반한 모델 (Statistical-based system)	ADMEWORKS	상용 프로그램
	AMBIT	상용 프로그램
	AZAMES	공개 프로그램
	CAESAR	공개 프로그램
	Case Ultra	상용 프로그램
	ChemTune·ToxGPS	상용 프로그램
	KNN	공개 프로그램
	Lazar	공개 프로그램
	Leadscope	상용 프로그램
	MUT_Risk	상용 프로그램
	Sarah	상용 프로그램
	Symmetry	공개 프로그램
	TOPKAT	상용 프로그램
혼합 모델 (Hybrid system)	OASIS TIMES	상용 프로그램

### 3. OECD 벨리데이션 원칙

(Q)SAR는 유사한 구조를 가지는 화학물질들은 유사한 화학적 성질을 나타낸다는 전제를 기반으로, 특정 화학물질에 대한 독성 시험이 수행되기 전에 화학물질의 구조를 이용하여 그 시험결과를 미리 예측하는 방법이다. 독성을 나타내는 화학 성질과 구조의 유사성을 측정하는 방법은 복잡하고 각 (Q)SAR 시스템 간에 예측 결과 산출을 위한 알고리즘이 서로 다르므로, (Q)SAR 접근 방법이 규제당국 및 제약 산업에 활용되기 위해서는 신뢰성(reliability)과 타당성(relevance)이 확보되어야 한다. OECD는 (Q)SAR의 신뢰성과 타당성 확보를 위하여 다음의 5 가지 (Q)SAR 시스템 벨리데이션 원칙을 제시하고 있다.

#### 가) 평가항목 명시 (Defined endpoints)

평가항목은 (Q)SAR 프로그램에서 화학물질 구조와 관련하여 평가하고자 하는 화학 물질의 물리화학적, 생물학적 성질 등을 의미한다. 예측 가능한 평가항목을 명확하게 정의해야 한다. 즉, 변이원성을 예측하고자 하는 경우, (Q)SAR 프로그램의 평가항목에 변이원성이 포함되어 있어야 한다.

#### 나) 명확한 알고리즘 제시 (An unambiguous algorithm)

알고리즘은 화학물질의 화학구조와 평가항목의 활성(activity of endpoint)의 상관관계를 분석·예측하는데 있어 사용되는 프로그램의 수학적 논리적 평가원칙 및 방식을 의미한다. 평가항목을 예측하는데 사용된 프로그램의 수학적 알고리즘이 어떻게 디자인 되었는지 설명할 수 있어야 한다. 프로그램 알고리즘의 투명성을 확보하는 것은 예측 결과의 재현성과 관련된다. 즉 전문적 경험 규칙에 기반한 프로그램인지 또는 통계에 기반한 프로그램인지를 제시하여야 하며, 수학적 통계에 어떤 원칙을 적용하였는지 또는 전문적 경험 규칙은 어떤 방식으로 적용되었는지 설명할 수 있어야 한다.

#### 다) 적용가능 화학물질 범주 명시 (A defined domain of applicability)

적용가능 화학물질 범주는 화학물질 구조-활성 예측에 있어, 신뢰성 있는 결과를 생산할 수 있는 화학물질의 범위를 의미한다. 하나의 예측 프로그램으로 모든 물질의 시험값을 예측할 수 없으므로 사용하는 프로그램의 적용가능 화학물질 범주를 확인 하는 것은 예측 프로그램 선정에 있어서 중요한 사항이다.

라) 적합도, 완전성 및 예측성 평가 (Appropriate measures of goodness-of-fit, robustness and predictivity)

적합도, 완전성 및 예측성 평가란 (Q)SAR 프로그램의 적용 가능성을 확인하기 위하여 통계학적 검증절차를 통하여 평가하는 것을 의미한다. 프로그램 개발 시 사용한 데이터 베이스(training set)를 대상으로 이루어지는 내부 밸리데이션으로서 적합도, 완전성을 실시할 수 있다. 적합도는 데이터베이스의 반응 변화를 얼마나 잘 측정하였는지를 의미하는 것으로 적합도 평가방법은 내삽법과 외삽법 등이 있을 수 있다. 완전성은 예측 프로그램에 사용된 조건의 일부가 의도적으로 변경되었을 때 예측결과가 영향을 받는 정도에 대한 척도를 의미한다. 외부 데이터베이스를 예측 프로그램에 적용하여 예측성을 확인하는 외부 밸리데이션을 실시할 수 있다. 다만, 예측 프로그램 개발에 사용한 데이터 베이스가 없는 경우, 내부 밸리데이션은 불가능하다.

마) 작용기전 근거 제시 (A mechanistic interpretation, if possible)

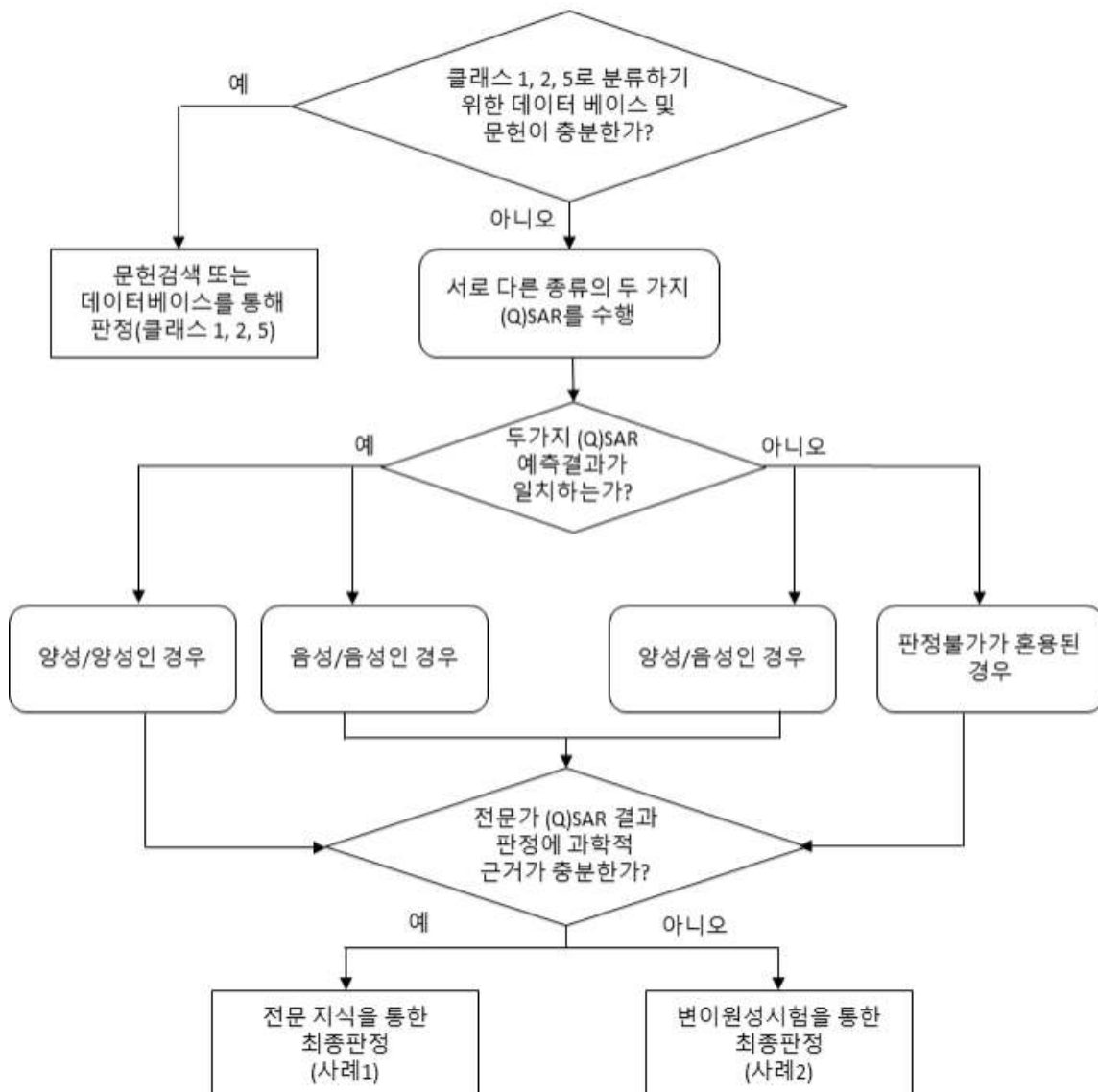
가능한 경우, 예측 결과에 대한 물리화학적·생물학적 의미를 해석하여 제시한다.

상용 프로그램은 최신 버전 확인 등으로 OECD 밸리데이션 원칙을 따로 실시하지 않을 수 있으나, 신청사 개발 프로그램을 사용하는 경우 OECD 밸리데이션 원칙에 따라 밸리데이션을 실시하여 제출한다.

### Ⅲ. (Q)SAR를 이용한 의약품 불순물의 유전독성 평가 사례

의약품 불순물의 유전독성 평가 시 (Q)SAR 방법 활용에 대한 이해를 돕고자 다양한 사례를 제시하였다. 본 사례는 (Q)SAR 예측 결과에 기반한 의약품 불순물 유전독성 여부를 확인하는데 필요한 예측결과 해석 및 활용방법 등 정보를 제공하기 위한 것이다. 의약품 불순물의 유전독성을 평가할 때 (Q)SAR 결과를 활용할 경우, 가능한 최신 정보를 활용하되 예측에 사용한 프로그램의 명칭, 버전 정보 등을 기재하고, 예측 결과에 대한 전문가 검토가 함께 수행될 수 있으며, 최종 결론을 위한 추가적인 입증근거를 제시할 수 있다.

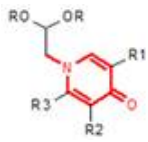
그림 1. (Q)SAR 예측결과를 통한 불순물의 유전독성 판단 흐름도



## 1. 전문 지식을 통한 최종 판정<sup>8)</sup>

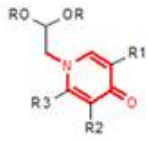
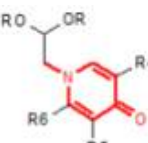
### 사례 1

#### 1.1. QSAR 예측 결과

대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델
 불순물 A	음성	양성

#### 1.2. 전문가 검토

- 실험실적 유전독성 데이터 없음
- 두 가지 프로그램의 예측 결과로 양성, 음성을 판정하기 어려움
- 불순물 A의 유전독성 경고구조를 공유하는 구조 유사체 A'와 구조, (Q)SAR 결과, 복귀돌연변이시험 결과 등 비교

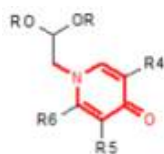
대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델	복귀돌연변이시험
 불순물 A	음성	양성	-
 구조 유사체 A'	음성	양성	음성

#### 1.3. 최종 판정

- 불순물 A가 통계 기반 방법에서 변이원성 양성으로 예측된 결과에 가장 영향을 미친 구조는 빨간색으로 표시되어 있는 부분이다. 그러나 동일한 경고구조를 가지는 구조 유사체 A'로 수행된 복귀돌연변이시험 결과 변이원성 음성이 확인되었으며, 불순물 A의 치환기 R1, R2, R3의 변형은 추가적인 경고구조가 없음을 확인하였다. 음성이 확인된 구조 유사체는 전문적인 경험 규칙 기반 방법에서 충분히 변이원성 음성으로 확인된 점을 고려하여, 동 불순물 A는 변이원성 음성으로 판정하였다.
- 클래스 4로 분류

## 추가 해설(사례 1)

불순물 A의 변이원성 음성에 대한 중요한 근거인 구조 유사체 A'의 복귀돌연변이 시험 결과는 다음과 같은 정보가 포함되어야 한다. 참고로, 변이원성 평가는 「의약품 불순물의 유전독성 평가 가이드라인」의 노트 2를 참조한다.

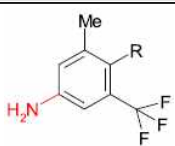


구조 유사체 A'

예측 결과	음성
제목	구조 유사체 A'의 Ames test
시험 종류	박테리아 돌연변이 유발 시험
출처	사측 독점 자료
종 (species)	Salmonella and <i>E.coli</i>
균주 (strains)	TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2uvrA
대사 활성화 화제	있음(5), 없음(5)
대사 활성화 시스템	S9
시험 결과	음성(10)
시험 용량	최대 5 mg/plate
본 시험은 ICH S2(R1) 및 OECD 471 가이드라인에 적합하게 수행되었다.	
동 시험은 비임상시험관리기준(Good Laboratory Practices, GLP)에 따라 수행되었다.	

## 사례 2

### 2.1. QSAR 예측 결과

대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델
 불순물 B	양성	양성

### 2.2. 전문가 검토

- 실험실적 유전독성 데이터 없음
- 두 가지 프로그램의 예측 결과에서 모두 양성
- 불순물 B의 유전독성 경고구조를 공유하는 구조 유사체 B' 와 구조, (Q)SAR 결과, 복귀돌연변이시험 결과 등 비교

대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델	복귀돌연변이시험
 불순물 B	양성	양성	-
 구조 유사체 B'	음성	-	음성

### 2.3. 최종 판정

- 불순물 B는 (Q)SAR 결과에서 유전독성 경고구조가 있는 것으로 제시되었으나, 불순물 B와 가장 구조적으로 유사한 화합물질이자 동일한 치환기를 가진 구조 유사체 B' 는 복귀돌연변이 시험 결과 변이원성 음성 물질로 확인되었다.
- 문헌 검토에 따르면 메타 위치의 삼불화 메틸기(tri-fluoromethyl groups, -CF<sub>3</sub>)는 아닐린의 변이원성을 불활성화 시킨다<sup>10</sup>). 또한 구조 유사체 B' 를 불순물 B와는 다른 전문적 경험 규칙 기반 모델에서 평가한 결과, 변이원성 불활성화 그룹(-CF<sub>3</sub>)에 의해 음성이 예측되었다. 아울러 불순물 B와 기본구조가 같으며 동일 경고구조를 포함하는 원료 의약품으로 수행한 복귀돌연변이시험 결과도 음성이었다. 따라서 불순물 B와 구조적으로 매우 유사한 B' 및 원료의약품이 모두 복귀돌연변이시험에서 변이원성 음성임에 따라 불순물 B는 최종 변이원성이 없다고 판정하였다.
- 클래스 4로 분류

---

## 추가 해설(사례 1,2)

ICH M7 가이드라인에 따르면, 특정 불순물의 유전독성 여부를 판단할 때, 해당 불순물과 동일한 경고구조(structural alert)를 가지고 있으면서 동일한 화학적인 환경에 있는 주성분 또는 관련 화합물질이 복귀돌연변이시험 결과가 변이원성 음성인 경우, 그 자료를 해당 불순물의 유전독성 예측 결과 해석에 활용할 수 있다.

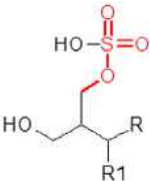
불순물의 유전독성을 판단할 때, 첫 번째 단계로 불순물의 (Q)SAR 결과(전문적 경험 규칙에 기반한, 통계에 기반한 예측모델)를 통해 해당 불순물의 **화학구조 특성을 확인**해야 한다. 그 다음 단계로 **동일한 구조 특성**을 가지고 있는 관련 대조물질들(원료의약품 또는 다른 불순물 등)의 복귀돌연변이시험 결과가 음성인지 확인한다.

유사구조 물질의 예측결과와 복귀돌연변이 시험 결과를 비교할 때 다음 사항을 고려한다.

- 이미 변이원성 음성으로 알려진 대조물질에는 없는 추가적인 경고구조가 불순물에는 있는가? 만약 그렇다면, (Q)SAR의 양성 예측을 음성으로 판정하기 어렵다.
  - 이미 변이원성 음성으로 알려진 대조물질의 화학적 환경과 유연물질의 화학적 환경은 동일한가? 경고부위(moiety)의 화학적 반응성은 주변 치환기의 유/무, 종류에 따라 완화될 수 있다. 따라서 두 개 물질을 비교하기 위해서는 (1) 특정 경고 구조 주변에서 전자 전하 밀도의 차이, (2) 경고구조에 가장 인접하는 입체구조(steric) 환경, (3) 용해도 또는 (4) 유연물질의 크기 또는 형태 등을 종합적으로 고려해야 한다.
-

## 사례 3

### 3.1. QSAR 예측 결과

대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델
 불순물 C	음성	양성

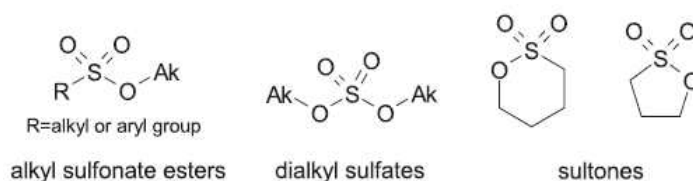
### 3.2. 전문가 검토

- 실험실적 유전독성 데이터 없음
- 두 가지 프로그램의 예측 결과로 양성, 음성을 판정하기 어려움
- 불순물 C의 유전독성 경고구조 확인 및 유전독성의 작용 기전 분석

### 3.3. 최종 판정

- 불순물 C가 통계 기반 방법에서 변이원성으로 예측된 결과에 가장 영향을 미친 구조는 빨간색으로 표시되어 있는 설폰산염 구조이다. 해당 구조가 경고구조가 된 이유는 그림 2와 같이 유사한 설폰산 구조가 있는 물질들이 변이원성 물질로 확인되었기 때문이다.

그림 2. 실제 변이원성이 확인된 유사 구조 물질



- 그러나 불순물 C의 경우 모노-알킬 설페이트 에스테르(mono-alkyl sulfate esters)로서 복귀돌연변이시험 결과 항상 음성으로 확인되는 물질이자<sup>11)</sup>, 알킬기 치환제로서 작용하지 않는 물질이다. 또한 모노-알킬 설페이트 에스테르는 생물학적 pH 조건에서 전하를 띄지 않고, 따라서 다른 설폰산염 물질들에 비해 친전자성(electrophilic)이 약한 특징이 있다. 변이원성으로 예측된 통계 기반 방법에서 사용된 데이터베이스(training set)에서도 폴리 방향족 탄소(예: benz(a)anthracene나 chrysene)의 모노-알킬 설페이트 에스테르를 제외한 모든 모노-알킬 설페이트 에스테르류는 변이원성 음성이 확인되었으므로, 불순물 C도 유사한 생물학적 활성을 가질 것으로 예상하고 변이원성 음성으로 판정하였다.
- 클래스 5로 분류

---

---

### 추가 해설(사례 3)

(Q)SAR 모델에서 양성 반응은 물질 화학 구조에 존재하는 특정 부분조각(fragment) 구조에 의해 판정된다. 이 특정 부분조각 구조는 적당한 유전독성의 작용기전 이론 및/또는 다수의 유전독성 양성 사례물질들과 연관되어 있다. 그러나 해당 경고부위(moiety) 주변의 환경은 그 부위의 유전독성 반응을 방해할 수 있다.

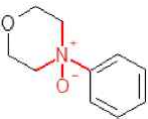
따라서 대상 불순물이 통계 기반 모델에서 양성 예측으로 경고부위가 있음에도 만약 전문적 경험 규칙 기반 모델에서는 음성이 예측된 경우, 음성으로 판정한 원인에 대해 이해하고 고찰하는 것이 필요하다.

---

---

## 사례 4

### 4.1. QSAR 예측 결과

대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델
 불순물 D	음성	양성

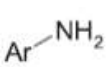
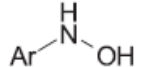
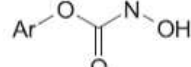

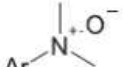
### 4.2. 전문가 검토

- 실험실적 유전독성 데이터 없음
- 두 가지 프로그램의 예측 결과로 양성, 음성을 판정하기 어려움
- 불순물 D와 유사한 경고구조 및 화학적 환경을 가지는 물질들과 구조, 복귀돌연 변이시험 결과 등 비교
- 불순물 D의 통계 기반 모델에서 양성 결과 근거의 재해석

### 4.3. 최종 판정

- 불순물 D가 통계 기반 모델에서 변이원성으로 예측된 결과에 가장 영향을 미친 구조는 빨간색으로 표시되어 있는 *N*-oxide 부분이다. *N*-oxide의 경우 변이원성 물질의 대표적인 경고구조이나, 불순물 D와 같이 페닐, 아릴 그룹이 양쪽에 동시에 위치하는 비방향족 질소 산화물의 경우 구조적인 영향으로 인해 변이원성 물질로 작용하기 어렵다.
- 문헌에서 3차 알킬 아민 *N*-oxide가 복귀돌연변이시험에서 음성임을 확인하였다.
- 트립토판 역전(reversion) 대장균에서 질소화 아릴 화합물(nitrogenous aryl compounds)과 그에 대응하는 *N*-oxide 물질들의 유전독성 여부를 확인하기 위한 구조 분석을 수행한 문헌<sup>12)</sup>을 참고하였다. 동 문헌에서 1차 방향족 아민과 그에 대응하는 수산화아민(hydroxylamines), *N*-hydroxycarbamates의 경우 변이원성이나, 3차 아릴 아민과 그에 대응하는 3차 *N*-oxide는 변이원성 음성으로 확인되었다(그림 3).


그림 3. 질소화 아릴 물질과 그에 대응하는 *N*-oxide 물질

				
primary aromatic amines	hydroxylamines	N-hydroxycarbamates	tertiary aryl amines	tertiary aryl N-oxides
변이원성 양성			변이원성 음성	

- 아울러 불순물 D의 모약물(parent drug)인 원료의약품으로 수행한 박테리아 복귀돌연 변이시험 결과가 음성임이 확인된 바, 불순물 D는 최종 변이원성 음성으로 판정하였다.
- 클래스 5로 분류

## 사례 5

### 5.1. QSAR 예측 결과

대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델
 불순물 E	음성	양성

### 5.2. 전문가 검토

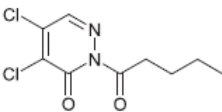
- 실험실적 유전독성 데이터 없음
- 두 가지 프로그램의 예측 결과로 양성, 음성을 판정하기 어려움
- 불순물 E의 통계 기반 모델에서 양성 결과 근거의 재해석
- 불순물 E의 유전독성 경고구조를 공유하는 원료의약품과 구조, 복귀돌연변이시험 결과 등 비교

### 5.3. 최종 판정

- 불순물 E의 경우 통계 기반 방법의 데이터베이스(training set)를 검토한 결과, 양성 예측에 영향을 준 경고구조는 평면의 안트라센 유사 3원환의 방향족 중심(core)인 것으로 확인되었다. 그러나 불순물 E는 sp<sup>3</sup> 탄소 결합과 고리결합 평면에 거의 수직(orthogonal)으로 위치하는 C-H 결합으로 인해 다원환의 중심이 평면(planar)이 아닌 주름진(puckered) 형태이다. 따라서 통계 기반 모델에서 양성으로 예측된 근거가 불충분한 것으로 판단되었다. 추가로 유사한 구조를 가지는 원료의약품의 복귀돌연변이시험 결과가 음성임이 확인된 바, 불순물 E는 변이원성 음성으로 판정하였다.
- 클래스 5로 분류

## 사례 6

### 6.1. QSAR 예측 결과

대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델
 불순물 F	음성	양성

### 6.2. 전문가 검토

- 실험실적 유전독성 데이터 없음
- 두 가지 프로그램의 예측 결과로 양성, 음성을 판정하기 어려움
- 불순물 F의 유전독성 경고구조를 공유하는 구조 유사체 F'와 구조, 복귀돌연변이 시험 결과 등 비교
- 불순물 F의 통계 기반 모델에서 양성 결과 근거의 재해석

대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델	복귀돌연변이시험
 불순물 F	음성	양성	-
 구조 유사체 F'	-	-	음성

### 6.3. 최종 판정

- 불순물 F의 두 가지 (Q)SAR 프로그램의 예측 결과, 전문적인 경험 규칙에 기반한 모델에서는 음성, 통계에 기반한 모델에서는 양성으로 예측되었다. 문헌 자료를 검토한 결과, 구조 유사체로 수행된 다수의 복귀돌연변이시험 결과가 음성임이 확인되었다. 불순물 F의 경우 변이원성 음성이 확인된 구조 유사체 F'에서 탄소 결합이 연장된 형태이며, 이와 같은 탄소 결합의 연장은 해당 물질의 변이원성을 높이지 않는 것으로 판단되므로 최종 변이원성 음성으로 판정하였다.
- 이후 불순물 F로 수행된 복귀돌연변이시험 결과에서 음성이 확증되었다<sup>13)</sup>.
- 클래스 5로 분류

---

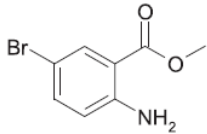
## 추가 해설(사례 4,5,6)

통계에 기반한 모델에서 양성(陽性)이 예측되었으며, 양성 예측 결과에 가장 영향을 미친 경고구조가 아래와 같은 특징을 고려하여 변이원성 음성 물질로서 판정할 수 있다.

- 변이원성 양성으로 예측하게 된 대조물질(training set)이 특정 경고구조 외에도 주변에 다른 화학적 구조를 동시에 포함하기 때문에 변이원성 물질로 작용함에도 불구하고, 우연히 불순물이 특정 경고구조만을 공유하기 때문에 양성으로 예측한 경우(통계 기반 모델은 대상물질의 구조적 특징을 기계적으로 식별하기 때문)
  - 변이원성 양성 예측 결과에 영향을 미친 경고구조 주변 또는 인접한 부분에 변이원성 음성 구조가 있어, 최종 불순물의 변이원성 활성이 완화되는 경우
  - 소수의 제한된 데이터베이스(training set)를 근거로 양성으로 예측한 경우
  - 변이원성 관련 없는 다양한 물질로부터 결정적인 변이원성 경고구조가 없는데 양성으로 예측한 경우
  - 일관성이 없고 서로 관련이 없는 다양한 구조의 대조물질들(training set)을 근거로 양성으로 예측한 경우
  - 불순물을 양성으로 판정하게 된 대조물질(training set)이 산성 또는 설폰일 할로젠 화합물 및 복귀돌연변이 시험조건 내 디메틸설폭사이드 등을 포함한 특정 시험조건 간 상호작용으로 인해 변이원성 양성인 경우
-

## 사례 7

### 7.1. QSAR 예측 결과

대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델
 <p>불순물 G</p>	음성	증거 부족 (inconclusive predictions)

### 7.2. 전문가 검토

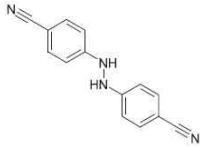
- 실험실적 유전독성 데이터 없음
- 두 가지 프로그램의 예측 결과로 양성, 음성을 판정하기 어려움
- 불순물 G의 구조 및 문헌을 근거로 통계 기반 방법 결과의 재해석

### 7.3. 최종 판정

- 불순물 G의 경우 전문적 경험 규칙 기반 방법에서는 변이원성 음성으로 예측하였으나, 통계에 기반한 방법은 1차 방향족 아민 구조에 의해 명확한 예측이 불가능하였다 (inconclusive predictions).
- 문헌 검토에 따르면 1차 방향족 아민의 경우 주위에 활성화 작용기가 존재할 경우에 한하여 변이원성이 있다<sup>11)</sup>. 불순물 G에서 두 개의 작용기(para 위치의 브롬기, ortho 위치의 카복실기)는 활성화 작용기가 아니므로 최종 변이원성 음성으로 판정하였다.
- 이후 불순물 G로 수행된 복귀돌연변이시험 결과에서 음성이 확증되었다.
- 클래스 5로 분류

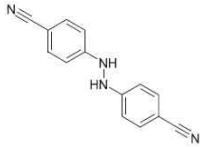
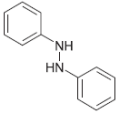
## 사례 8

### 8.1. QSAR 예측 결과

대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델
 불순물 H	음성	증거 부족 (inconclusive predictions)

### 8.2. 전문가 검토

- 실험실적 유전독성 데이터 없음
- 두 가지 프로그램의 예측 결과로 양성, 음성을 판정하기 어려움
- 불순물 H의 유전독성 경고구조를 공유하는 구조 유사체 H'와 구조, 복귀돌연변이 시험 결과 등 비교
- 불순물 H의 구조 및 문헌 근거로 통계 기반 방법 결과의 재해석

대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델	복귀돌연변이시험
 불순물 H	음성	증거 부족 (inconclusive predictions)	-
 구조 유사체 H'	-	-	양성

### 8.3. 최종 판정

- 불순물 H의 경우 전문적 경험 규칙 기반 방법에서는 변이원성 음성으로 예측하였으나, 통계에 기반한 방법은 명확한 예측이 불가능하였다(inconclusive predictions). 불순물 H는 히드라진 구조를 가지고 있는데, 문헌 검토에 따르면 많은 히드라진 계열 물질 및 구조 유사체 H'의 복귀돌연변이시험 결과 양성이었다. 불순물 H는 변이원성 구조 유사체 H'의 양쪽 말단에 시안(-CN) 기가 추가된 구조이며, 이와 같은 작용기의 추가는 해당 물질의 변이원성에 영향을 주지 않는 것으로 판단되어 최종 변이원성 양성으로 판정하였다.
- 클래스 3로 분류

---

---

### 추가 해설(사례 7,8)

만약 (Q)SAR 모델에서 예측의 명확한 근거가 부족하여 결정적인 판단을 내릴 수 없을 때(증거 부족, inconclusive predictions), 화학자 또는 독성학자가 결과를 시각적으로 검토하여 적당한 작용기전으로 돌연변이를 유발할 수 있는지, 또는 유효한 경고구조가 있는지 여부를 확인하는 것은 유전독성 여부를 예측하는 하나의 방법이 될 수 있다. 화학자 또는 독성학자는 (Q)SAR의 모델의 데이터베이스(training set)에 포함되어 있지 않은 변이원성 구조 및/또는 작용기전에 대한 지식을 가지고 있을 수 있기 때문이다.

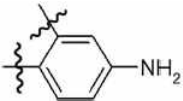
또한 두 가지 방법 중 하나의 방법에서만 명확한 예측이 가능한 경우, 해당 예측의 강도를 평가하여 전체 결론의 증거가 충분한 지 판단해야 한다.

---

---

## 사례 9

### 9.1. QSAR 예측 결과

대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델
 중간체 A	음성	판정 불가 (out-of-domain)

### 9.2. 전문가 검토

- 실험실적 유전독성 데이터 없음
- 두 가지 프로그램의 예측 결과로 양성, 음성을 판정하기 어려움
- 중간체 A의 구조 및 유전독성 작용기전을 근거로 통계 기반 방법 결과의 재해석

### 9.3. 최종 판정

- 중간체 A는 30개 이상의 비수소 원소(non-hydrogen atoms)가 있는 고분자 물질로서, 통계를 기반한 방법에서 판정이 불가능 하였다(out-of-domain). 다만 동 물질은 경고 구조인 방향족 아민이 포함되어 있다.
- 방향족 아민의 변이원성 작용기전을 고려할 때, 중간체 A는 저분자 방향족 아민으로 가수분해 또는 대사되어 변이원성 물질로 전환될 가능성이 없는 고분자 물질이다. 따라서 동 물질은 잠재적인 활성 질소 대사체로 작용할 가능성이 없다고 판단, 최종 변이원성 음성으로 판정하였다.
- 클래스 5로 분류

---

### 추가 해설(사례 9)

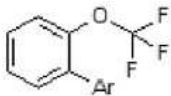
방향족 아민이 변이원성으로 작용하기 위해서는 먼저 사이토크롬 P450에 의해 산화되어 수산화아민(hydroxylamines)으로 전환된 후, 추가적으로 *O*-아실화(*O*-acylation)에 의해 활성화 되어야 한다. 최종 산물 *O*-아실화 *N*-아릴 수산화아민(*O*-acylated *N*-aryl hydroxylamine)은 이후 높은 친전자성 니트레늄(nitrenium) 이온으로 전환되어 DNA와 반응하는 것이다<sup>14)</sup>.

문헌 분석 결과에 따르면 일반적으로 합성 중간체에서 발견되는 방향족 아민의 경우 복귀돌연변이시험에서 음성일 가능성이 많다. 이는 제조공정 중 발생하는 분자량이 큰 화합물은 입체 장애(steric hindrance)로 인해 반응성이 높은 유전독성 물질을 형성하기 어렵거나, 박테리아 세포벽을 통과하기 어려운 형태이기 때문이다<sup>15),16),17)</sup>. 예를 들어 아미노기 위치에서 멀리 떨어진 위치에 부피가 큰(bulky) 알킬기를 첨가하면 돌연변이 유발 방향족 아민이 변이원성 음성으로 전환되는 것과 같은 원리이다<sup>15)</sup>.

---

## 사례 10

### 10.1. QSAR 예측 결과

대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델
 불순물 I	음성	판정 불가 (out-of-domain)

### 10.2. 전문가 검토

- 실험실적 유전독성 데이터 없음
- 두 가지 프로그램의 예측 결과로 양성, 음성을 판정하기 어려움
- 불순물 I와 유사한 구조의 원료의약품 I와 구조, (Q)SAR 결과, 복귀돌연변이시험 결과 등 비교

대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델	복귀돌연변이시험
 불순물 I	음성	판정 불가 (out-of-domain)	-
 원료의약품 I	음성	판정 불가 (out-of-domain)	음성

### 10.3. 최종 판정

- 불순물 I와 구조적으로 유사한 원료의약품 I는 (Q)SAR 결과에서 불순물 I와 동일하게 판정이 불가능 하였으나, 원료의약품 I로 수행된 복귀돌연변이시험 결과 음성으로 변이원성 음성이 확인되었다. 원료의약품 I와 불순물 I는 유전독성 경고구조가 없기 때문에 전문적 경험 규칙을 기반한 모델에서 음성으로 예측되었으며, -OCF<sub>3</sub> 치환기의 위치 변화는 변이원성에 영향을 주지 않을 것으로 판단하였다. 따라서 불순물 I는 최종 변이원성 음성으로 판정하였다.
- 클래스 5로 분류

## 추가 해설(사례 10)

동 사례는 치환기 위치의 변화에 기초한 전문가의 판정 방법을 보여준다. 어떤 물질의 변이원성 여부를 판단할 때 고리 내 헤테로원자(heteroatoms)의 위치 변화를 확인하는 것이다.

그림 4. 헤테로원자의 위치가 변이원성에 미치는 영향

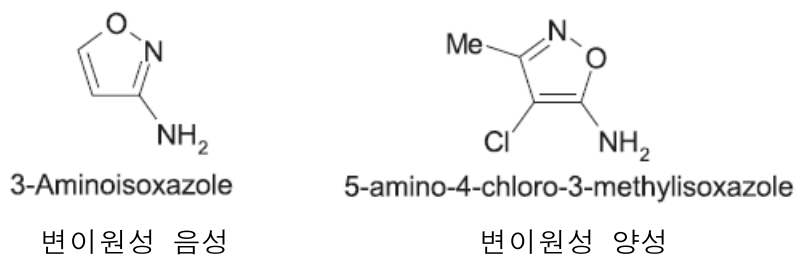
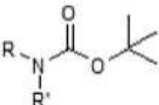


그림 4의 3-Aminoisoxazole은 변이원성 음성, 5-amino-4-chloro-3-methylisoxazole은 변이원성 양성 물질이다. 두 가지 물질 모두 1차 방향족 아민이며, 방향족 구조는 5원환의 헤테로고리(heterocycle) 화합물이고, 헤테로고리 안에 하나의 질소와 하나의 산소를 포함하고 있다. 하지만 1차 방향족 아민을 기준으로 헤테로원자의 위치가 상이하며, 그에 따라 변이원성의 여부가 다르다. 이는 화합물 내의 구조가 변이원성 활성화에 영향을 미친다는 사실을 명확하게 확인할 수 있는 대표적인 사례이다<sup>10)</sup>.

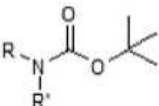

## 사례 11

### 11.1. QSAR 예측 결과

대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델
 불순물 J	음성	판정 불가 (out-of-domain)

### 11.2. 전문가 검토

- 실험실적 유전독성 데이터 없음
- 두 가지 프로그램의 예측 결과로 양성, 음성을 판정하기 어려움
- 불순물 J의 구조를 공유하는 구조 유사체 J' 와 구조, (Q)SAR 결과 등 비교

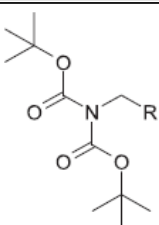
대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델	복귀돌연변이시험
 불순물 J	음성	판정 불가 (out-of-domain)	-
 구조 유사체 J'	음성	음성	-

### 11.3. 최종 판정

- 불순물 J는 구조 유사체 J' 를 tert-butoxycarbonyl(Boc) 보호기로 치환한 형태로서, 구조 유사체 J' 의 경우 두 가지 (Q)SAR 모델에서 변이원성 음성으로 예측되었다. Boc 보호기는 이차 아민의 화학적 반응성을 차단하기 위함이며, 산성 조건에서 쉽게 분해되는 성질이 있다<sup>19)</sup>. 따라서 구조 유사체 J' 가 두 가지 프로그램의 (Q)SAR 결과 음성인 점과 불순물 J 자체의 화학적 반응성이 낮음을 종합적으로 고려하여, 불순물 J는 최종 변이원성 음성으로 판정하였다.
- 클래스 5로 분류

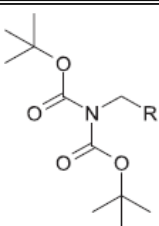
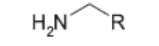
## 사례 12

### 12.1. QSAR 예측 결과

대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델
 불순물 K	판정 불가 (out-of-domain)	판정 불가 (out-of-domain)

### 12.2. 전문가 검토

- 실험실적 유전독성 데이터 없음
- 두 가지 프로그램의 예측 결과로 양성, 음성을 판정하기 어려움
- 불순물 K의 구조를 공유하는 원료의약품 K와 구조, (Q)SAR 결과, 복귀돌연변이 시험 결과 등 비교

대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델	복귀돌연변이시험
 불순물 K	판정 불가 (out-of-domain)	판정 불가 (out-of-domain)	-
 원료의약품 K	판정 불가 (out-of-domain)	판정 불가 (out-of-domain)	음성

### 12.3. 최종 판정

- 불순물 K는 원료의약품 K와 유사한 구조이며, 유일한 차이점은 원료의약품의 1차 아민기가 Boc 보호기 치환을 통해 bis-Boc 이미드(bis-boc imide) 구조를 이룬다는 점이다. 원료의약품 K 또한 (Q)SAR 분석 결과에서 판정이 불가능하였지만, 복귀돌연변이시험으로 변이원성 음성이 확인되었다. Boc 보호기로부터 추가로 예상되는 반응성은 없기 때문에 최종 변이원성 음성으로 판정하였다.
- 클래스 5로 분류

---

## 추가 해설(사례 11,12)

불순물과 전혀 다른 화학환경의 대조물질(reference) 및/또는 데이터베이스(training set)를 비교한 결과를 근거로 (Q)SAR 예측을 하는 것은 OECD 밸리데이션 원칙에 어긋난다. 그러나 (Q)SAR 결과 ‘판정 불가(out-of-domain)’ 예측은 전문가 검토를 통해 유전독성 평가의 일부가 될 수 있다.

위의 사례와 같이 불순물 구조에 비반응성 치환기가 추가됨에 따라 ‘판정 불가’의 예측이 나올 수가 있다. 그러한 경우에 한 가지 방법은 **동일한 구조 특성**을 가지고 있는 관련 대조물질들이 (Q)SAR 음성 예측이 나왔거나, 또는 복귀돌연변이시험 음성 결과가 확인되었는지 확인한다. 만약 대조물질과 유일한 차이점이 비반응성 치환기(예: tert-butoxycarbonyl(Boc) 치환기에 의한 아민기의 보호 또는 다른 비경고 구조)의 추가뿐이며, 추가되는 경고구조가 없는 경우 ‘판정 불가’로 예측되었을 수 있다.

또 다른 방법은 **다른 (Q)SAR 모델을 이용하여** 평가하는 것이다. ICH M7에 따르면 세 번째 모델을 반드시 실행할 필요는 없다. 그러나 추가되는 모델은 처음 사용된 두 개의 모델과 동일하게 OECD 밸리데이션 원칙에 따라 충분히 검증되어야 하며, 단순히 유전독성 경고구조를 찾기 위해 새로운 (Q)SAR 모델을 계속하여 추가하는 것은 바람직하지 않다.

---

## 2. 변이원성 시험을 통한 최종 판정

### 사례 1

#### 1.1. QSAR 예측 결과

대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델	
		I	II
중간체 A	음성	판정 불가 (out-of-domain)	음성

#### 1.2. 전문가 검토

- 실험실적 유전독성 데이터 없음
- 세 가지 프로그램의 예측 결과로 양성, 음성을 판정하기 어려움

#### 1.3. 최종 판정

- 음성과 판정불가가 혼재되어 있고 예측결과를 해석할 수 있는 구조-독성에 대한 근거 등이 부족하였다. (Q)SAR 프로그램을 통한 중간체 A의 경고구조 여부를 명확하게 확인하지 못하였으나, 해당 물질의 유전독성 여부를 확인하기 위하여 분리정제 후 복귀돌연변이시험을 수행하였다. 그 결과, 변이원성이 있는 것으로 확인되었다.
- 클래스 2로 분류

## 사례 2

### 2.1. QSAR 예측 결과

대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델
출발물질 A	음성	음성

### 2.2. 전문가 검토

- 실험실적 유전독성 데이터 없음
- 두 가지 프로그램의 예측 결과에서 모두 음성
- 출발물질 A와 유사한 구조의 불순물 복귀돌연변이시험 결과 등 비교

### 2.3. 최종 판정

- 예측결과는 두 모델에서 모두 음성이었으나, 전문가 검토 과정에서 출발물질 A와 구조적으로 유사성이 매우 높은 물질이 복귀돌연변이시험 결과에서 양성임을 확인하고, 출발물질 A에 대한 예측결과 검증이 필요하였다.
- 출발물질 A 단독으로 복귀돌연변이시험을 수행하였으며, 그 결과 변이원성이 있는 것이 확인되었다.
- 클래스 2로 분류

## 사례 3

### 3.1. QSAR 예측 결과

대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델	
불순물 A	양성	I	II
		양성	양성

### 3.2. 전문가 검토

- 실험실적 유전독성 데이터 없음
- 세 가지 프로그램의 예측 결과에서 모두 양성
- 불순물 A의 구조 및 유전독성 작용기전을 근거로 (Q)SAR 결과의 재해석

### 3.3. 최종 판정

- 불순물 A의 구조는 원료의약품 구조 말단에 염화물이 치환된 할로젠화알킬 구조로, (Q)SAR 양성 예측 결과는 할로젠화알킬 경고구조에 기인한 것으로 확인되었다. 할로젠화알킬은 DNA에 직접적으로 알킬화 시킬 수 있는 친전자성 물질(electrophilic species)이므로 많은 물질들이 박테리아 변이원성 시험에서 양성으로 나올 수 있다. 그러나 일반적으로 염화알킬의 경우 브로민화알킬이나 아이오딘화알킬 보다 돌연변이 유발성이 적으며, 염화메틸, 염화에틸 및 염화이소프로필 같이 짧은 사슬을 가진 경우에 돌연변이를 일으키지만, 이보다 긴 사슬을 가진 염화부틸과 염화도데실은 변이원성 음성 물질로 알려져 있다. 불순물 A의 경우 염화알킬구조이면서 긴 사슬을 가진 구조이므로 변이원성 음성으로 예상하였다.
- 불순물 A를 분리 및 정제하여 단독으로 복귀돌연변이시험 수행한 결과 음성임이 확인되었으며, 유사한 구조의 원료의약품의 복귀돌연변이시험 결과도 음성이었다.
- 클래스 4로 분류

## 사례 4

### 4.1. QSAR 예측 결과

대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델	
		I	II
불순물 B	음성	판정 불가 (out-of-domain)	양성

### 4.2. 전문가 검토

- 실험실적 유전독성 데이터 없음
- 세 가지 프로그램의 예측 결과로 양성, 음성을 판정하기 어려움

### 4.3. 최종 판정

- 불순물 B의 구조 중 일부로서 3-플루오로아닐린이 있으며, 유사 구조인 4-플루오로아닐린은 복귀돌연변이시험 결과 양성(weakly positive)이 있는 것으로 확인되었다<sup>9)</sup>. 경고구조가 있음으로 예측되나 매 배치별 불순물 B를 허용한계 수준 이하로 관리하기 위해서는 고비용의 정제과정이 수반되어야 하므로, 최종 판정을 위하여 불순물 B 복귀돌연변이시험을 수행하였다.
- 불순물 B를 분리 및 정제하여 단독으로 복귀돌연변이시험 수행한 결과 음성임이 확인되었다.
- 클래스 5로 분류

## 사례 5

### 5.1. QSAR 예측 결과

대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델
출발물질 B	양성	양성

### 5.2. 전문가 검토

- 실험실적 유전독성 데이터 없음
- 두 가지 프로그램의 예측 결과에서 모두 양성
- 출발물질 B의 유전독성 경고구조를 공유하는 원료의약품과 구조, 복귀돌연변이시험 결과 등 비교

### 5.3. 최종 판정

- 출발물질 B의 경우 (Q)SAR 예측에서 유전독성 경고구조가 있는 것으로 예측되었다. 그러나 출발물질 B와 가장 구조적으로 유사한 화합물질이자 동일한 치환기를 가진 원료의약품의 복귀돌연변이시험 결과가 변이원성 음성 물질로 확인되었다.
- 출발물질 B의 최종 분류를 위하여 단독으로 복귀돌연변이시험을 수행하였으며, 그 결과 변이원성 음성이 확인되었다.
- 클래스 4로 분류

## 사례 6

### 6.1. QSAR 예측 결과

대상 물질	전문적 경험 규칙 기반 모델	통계 기반 모델	
		I	II
시약 A	음성	판정 불가 (out-of-domain)	음성

### 6.2. 전문가 검토

- 실험실적 유전독성 데이터 없음
- 세 가지 프로그램의 예측 결과로 양성, 음성을 판정하기 어려움
- 시약 A가 포함된 불순물의 (Q)SAR 결과, 복귀돌연변이시험 결과 등 비교

### 6.3. 최종 판정

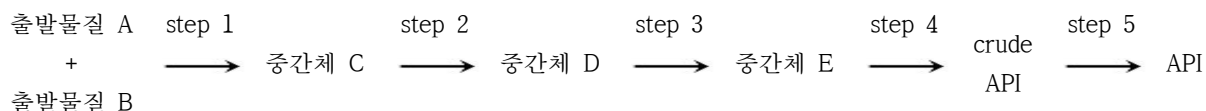
- 시약 A의 (Q)SAR 결과로는 명확한 판정이 어려웠으나, 시약 A의 구조가 포함된 불순물의 (Q)SAR 결과는 양성/양성이었고, 불순물의 복귀돌연변이시험 결과는 양성이었다. 따라서 시약 A는 경고구조가 있는 것으로 예측하였으며, 최종 판정을 위한 복귀돌연변이시험이 필요하다고 판단하였다.
- 시약 A 단독으로 복귀돌연변이시험 수행한 결과 음성임이 확인되었다.
- 클래스 5로 분류

#### IV. 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) 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

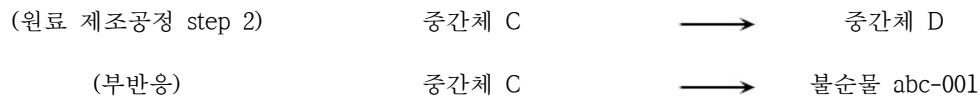
• 유연물질 요약표

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)	HO—OH	step 1 합성시약	-	-	ICH M7 부록 TD <sub>50</sub> 68,000 μg/day 또는 0.5% 중 낮은 값	class 2	(옵션 4) 제조공정 중 충분히 제거되어 기준 미설정
abc-004 (Cas no.)	.....	중간체 C의 구조적 불순물	positive	positive	발암성, 변이원성 자료없음	class 3	(옵션 2, 4) TTC 고려하여 중간체 C를 중간체 E 규격에 30 ppm 이하로 기준 설정하고 제조공정 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  $50\text{mg/day}$ 으로 계산한 관리기준은  $1\text{ppm}$ 임

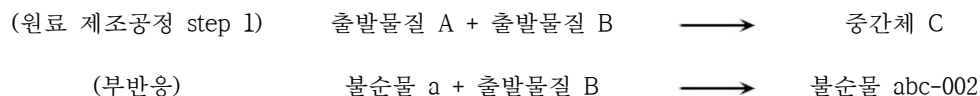
(관리전략) 옵션 1에 따라 원료의약품 규격에  $1\text{ppm}$  이하로 기준 설정하여 관리

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

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

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



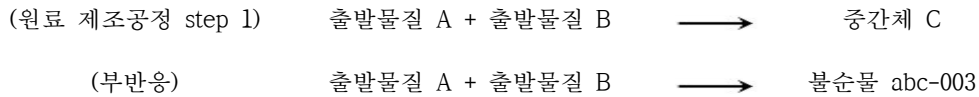
(class 분류) 발암성 자료는 없으나, 변이원성 문헌결과 양성으로 class 2로 분류

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

(관리전략) 옵션 2에 따라 중간체 C 규격에  $30\text{ppm}$  이하로 기준 설정하여 관리

③ abc-003

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



(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) 중간체 A원료의약품 제조공정 step 1 시약으로 사용

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

(관리기준) ICH M7 부록에 따르면 1일 섭취허용량  $68,000 \mu\text{g/day}$  또는 0.5% 중 낮은값 적용. 주성분의 1일 최대투여량  $50\text{mg/day}$  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

⑤ abc-004

(기원) 합성과정 중 중간체 C의 positional isomer이며 구조적으로 유사한 불순물로 검출되지 않으나, 발생 가능성이 있음.

(class 분류) Class 2로 분류된 중간체 C와 동일 경고구조를 가지고 있으나 원료의약품 구조와 관련 없으며 (Q)SAR 프로그램 예측 결과에서도 모두 양성으로 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) 중간체 C의 제조공정 중 퍼지 인자와 관리전략(옵션 2)을 고려하여 abc-004는 옵션 4에 따라 기준 미설정

- 중간체 C는 99% 이상으로 중간체 D로 전환되고 공정 중 관리를 통해 확인되며 중간체 D에서 0.10%로 관리. 잔류하는 중간체 C는 이후 공정 중 제거반응을 통해 높은 퍼지인자가 예측되며, 중간체 E에서 30 ppm 이하로 관리됨(옵션 2). abc-004는 중간체 C와 동일한 제거반응을 거쳐 제거될 것으로 예상되고, 중간체 C보다 낮은 수치임을 고려하여 원료의약품에서 잔류할 가능성은 없을 것으로 예측됨.

## V. 다빈도 질의응답

### Q1. 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.

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.

### Q2. 실제 불순물과 잠재적 불순물은 무엇인가요?

A2. 실제 불순물은 원료의약품과 완제의약품에서 보고가 필요한 역치를 초과하는 수준으로 실제 존재하는 합성불순물과 분해생성물을 포함합니다.

- 원료의약품의 실제 불순물은 원료의약품 중 보고가 필요한 역치를 초과하는 수준으로 존재하는 합성불순물, 장기보존조건에서 실제 생성되는 분해산물을 포함합니다.
- 완제의약품의 실제 불순물은 완제의약품 중 보고가 필요한 역치를 초과하는 수준으로 존재하는 제조 중에 생성되는 불순물, 장기보존조건에서 실제 생성되는 분해산물을 포함합니다.

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

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.

Q3. 원료의약품 자체가 유전독성이 있는 경우, 원료의약품의 변이원성 불순물을 어떻게 관리해야 하나요?

A3. 원료의약품 자체가 치료농도에서 유전독성이 있고 발암 위험의 증가에 영향을 줄 경우, 그 원료의약품이 어떤 변이원성 불순물에 노출되더라도 원료의약품 자체에 의한 발암 위험에 추가적인 심각한 위험을 더하지 않을 것이므로 비변이원성 불순물 허용 수준으로 관리할 수 있습니다.

Q4. 의약품 불순물 유전독성 평가 방법은 무엇인가요?

A4. 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(NCI, National Cancer Institute)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.
- 변이원성은 확인되나 발암성은 확인되지 않는 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)에 따른 관리 기준을 설정하여 관리합니다. 필요한 경우, 박테리아 변이원성 시험(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.

Q5. 독성학적 역치(TTC)는 무엇인가요?

A5. 독성학적 역치(TTC, Threshold of Toxicological Concern)는

- 가장 감수성이 높은 동물종과 가장 감수성이 높은 종양유발부위에 대한 TD<sub>50</sub>(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, 일생 동안 이론상 10<sup>-5</sup> 발암률에 해당하는 값인 1.5µg/day를 TTC로 정하고 있습니다.

Q6. (Q)SAR 프로그램은 무엇인가요?

A6. (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.

Q7. 두 종류의 (Q)SAR 프로그램을 사용해야 하나요?

A7. 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.

Q8. 불순물의 유전독성물질 여부를 확인할 수 없는 경우에 유전독성물질로 관리해야하나요?

A8. 의약품 불순물의 유전독성물질 여부 판단 시 해당 불순물에 대한 문헌자료, 불순물과 원료의약품의 구조적 유사성 및 원료의약품의 복귀돌연변이 시험결과, 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 판정하시거나, 보수적으로 접근하여 유전독성 유연물질로 관리하시기 바랍니다.

Q9. 유전독성 불순물 평가를 위해 어떤 자료를 제출하나요?

A9. 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 (○○○○○)	(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 <sub>50</sub> 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 5항 유전독성 불순물 평가 제출자료 예시를 참고하시기 바랍니다.

Q10. 불순물이 발암 위해(Risk of Cancer) 10만분의 1 수준 이하로 관리됨을 입증하는 자료는 무엇인가요?

A10. 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) =  $TTC(1.5\mu\text{g/day}) / 1\text{일 최대복용량(g/day)}$

Q11. 모든 유전독성 유연물질을 규격에 설정하여 관리해야 하나요?

A11. 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.

Q12. 원료의약품 규격에서 관리하고 있는 유전독성 불순물은 완제의약품 규격에서 관리하지 않아도 되나요?

A12. 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.

Q13. 유전독성 불순물 기준을 원료의약품과 완제의약품에 동일하게 적용할 수 있나요?

A13. 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.

Q14. 불순물이 클래스 1 물질로 분류된 경우에도 TTC를 적용할 수 있나요?

A14. 불순물이 클래스 1 물질로 분류된 경우에는 TTC를 적용할 수 없습니다. 발암성 시험결과가 있는 경우에는 독성시험 결과를 근거로 1일 섭취허용량을 계산합니다. 단기간 사용에 있어서는 평생보다 짧은 기간 (LTL; Less than Lifetime) 노출을 고려하여 동일한 비율로써 조절한 값 또는 0.5% 중 적은 값을 적용합니다.

Q15. 불순물이 클래스 3 물질로 분류된 경우 박테리아를 이용한 변이원성시험을 반드시 실시해야 하나요?

A15. 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.

Q16. 의약품을 평생보다 짧은 기간 동안 복용하는 경우, 섭취허용량을 더 높게 설정할 수 있나요?

A16. 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	≤1달	>1~12달	>1~10년	>10년~평생
1일 섭취량( $\mu\text{g/day}$ )	120	20	10	1.5

Q17. 관리전략 중 옵션 1을 적용할 경우, 주기적 검증시험으로 원료의약품 규격을 미설정해도 되나요?

A17. 원칙적으로 원료의약품 규격에 유전독성 불순물의 기준을 설정해야 합니다. 다만, 원료의약품 유전독성 불순물 수준이 적어도 6개 연속 파일럿 배치 또는 3개 연속 실생산 배치에서 허용한도 30% 이하 자료를 통해 불순물의 생성/도입 후 실시되는 공정에서 불순물이 제거되는 것을 입증하는 경우 ICH Q6A에 따른 주기적 검증 시험을 실시하고 원료의약품 규격 미설정이 가능합니다. 8.3 주기적 검사에 대한 고려사항을 참고하시기 바랍니다.

Q18. 유전독성 불순물 기준 및 시험방법을 설정하는 경우 제출해야하는 밸리데이션 자료는 무엇인가요?

A18. 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.

## <용어해설>

### 경고구조(Structural alert):

의약품 불순물의 유전독성 평가 가이드라인에서는, 변이원성과 관련된 화학 물질군 또는 분자(부분) 구조를 의미함.

### 변이원성 불순물 (mutagenic impurity):

적절한 변이원성 시험 (예, 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험)에서 변이원성이 있는 것이 확인된 불순물

### 불순물 (Impurity):

원료의약품 또는 완제의약품에서 주성분 또는 첨가제가 아닌 다른 성분

### 신뢰성(reliability) :

정해진 계획에 따라 짧은 시간차로 반복 수행할 때, 실험실내 혹은 실험실간의 재현성이 확보된 것을 말함

### 예측의 정확성(accuracy of prediction) :

예측방법에 의해 정확하게 예측된 화학물질의 비율을 의미함

### 유전 독성 (Genotoxicity):

유발 기전에 관계없이 유전물질에서 발생한 모든 유해한 변화를 포괄하는 용어

### 전문가 지식 (Expert knowledge):

의약품 불순물의 유전독성 평가 가이드라인에서 전문가 지식은 변이원성에 관한 컴퓨터를 활용한(*in silico*) 모델 예측의 정확성을 기존 데이터와 기타 관련 정보를 이용하여 평가하는 것을 일반화하여 말함

### 타당성(relevance) :

(Q)SAR 예측 결과가 실제 시험결과간의 일치성(정확성)을 말함

### 허용 한계 (Acceptable limits):

의약품의 섭취 허용량과 1일 용량으로부터 결정된 원료의약품 혹은 완제의약품 중에 허용된 불순물의 최고 농도

### (Q)SAR 및 SAR:

의약품 불순물의 유전독성 평가 가이드라인에서는 실험 데이터에서 얻은 (정량적)구조-활성 관계를 이용한 변이원성과 화합물의 분자(부분) 구조사이의 상관관계를 말한다.

### 섭취 허용량(Acceptable intake):

의약품 불순물의 유전독성 평가 가이드라인에서는 실질적으로 발암 위험이 없는 섭취량 수준을 의미함.

### 퍼지 인자 (제거 인자) (Purge factor):

퍼지(purge)는 어떤 공정이 불순물의 양을 낮추는 능력을 나타내며, 퍼지 인자는 공정의 상위 지점의 불순물 양을 하위 지점의 불순물 양으로 나눈 값으로 정의된다. 퍼지 인자는 측정하거나 예측할 수 있다.

## <문헌검색 또는 데이터베이스를 통한 판정 사례>

### 1. 클래스 1 또는 클래스 2로 분류된 사례

표 3. 클래스 1 혹은 2로 분류 예시

No	대상물질	문헌검색 결과
1	시약 A	양성(클래스 2) 복귀돌연변이시험 결과 양성임
2	시약 B	양성(클래스1) 복귀돌연변이시험 결과 양성이며, 랫트 흡입경로에서 발암성 확인됨

표 3의 불순물의 변이원성시험에 대한 데이터베이스 및 문헌검색을 수행하여 유전독성과 발암성 여부를 확인하였다. 시약 A는 복귀돌연변이시험 결과 양성이며 발암성에 대한 근거가 없어, 클래스 2로 분류되었다. 시약 B의 유전독성 문헌조사 결과, 박테리아 변이원성 양성, 수컷 마우스 폐에서 발암성이 확인되어 클래스 1(변이원성과 발암성이 확인된 물질)로 분류하였다.

### 2. 클래스 5로 분류된 사례

표 4. 클래스 5로 분류 예시

No	대상물질	문헌검색 결과
1	불순물 A	음성(클래스5) 복귀돌연변이시험은 음성임
2	시약 B	음성(클래스5) 복귀돌연변이시험 결과 양성이나, in vivo(랫트 chronic bioassay)에서 최종 발암성이 없음이 확인된 물질임
3	시약 C	음성(클래스5) 복귀돌연변이시험 결과 음성임
4	불순물 D	음성(클래스5) 복귀돌연변이시험 결과 음성임 인체 내에 존재하는 내인성 물질임

불순물 A는 출발물질 A의 전구체로서 시판되는 물질이다. 불순물 A는 복귀돌연변이시험 결과 유전독성이 없는 것으로 확인되었으므로<sup>19),20)</sup>, 변이원성 음성으로 판정하였다.

시약 B는 복귀돌연변이시험 결과 양성으로 보고한 문헌이 있으나, 시약 B의 유전독성에 대하여 동물시험결과 발암성이 없는 것으로 확인되었다<sup>21),22)</sup>.

시약 C는 복귀돌연변이시험 결과 음성임을 확인한 문헌을 근거로 클래스 5로 분류하였다. J S Allen과 J Panfili는 시약 C를 포함한 여러 시약에 대한 복귀돌연변이시험을 수행하였으며, 시약 C는 변이원성이 없는 것으로 평가하였다<sup>9)</sup>. 또한 미국 환경 보호국 (US EPA)의 독성평가 보고서에서 시약 C는 변이원성 음성임이 확인되었다<sup>23)</sup>.

불순물 D는 복귀돌연변이시험 결과 음성임을 확인한 문헌을 근거로 클래스 5로 분류하였다<sup>24)</sup>. 참고로 불순물 D는 인체 내 존재하는 내인성 물질로서 안전성에 대한 우려는 없는 것으로 확인되었다.

일반적으로 의약품 개발 단계에서 (Q)SAR 방법을 이용하여 불순물의 유전독성을 예측하는 경우, 원료의약품 합성에 사용되는 시약, 출발물질, 중간체 등을 포함한 모든 불순물 분석하게 되는 경우가 많다. 불순물 A, 시약 B, 시약 C, 불순물 D는 문헌검색 결과를 이용하여 유전독성을 판정하였으나, 다른 불순물과 함께 (Q)SAR 시뮬레이션을 실시한 결과는 아래 표 5와 같다. 시판되는 출발물질, 시약 등은 문헌 검색을 우선시하여 유전독성 여부를 판정하는 것이 바람직하다.

표 5. 화학물질(표 4)의 (Q)SAR 시뮬레이션 결과

No	대상물질	QSAR 결과	
		I	II
1	불순물 A	○	Not Test
2	시약 B	○	Not Test
3	시약 C	x	판정 불가
4	불순물 D	○	○
(Q)SAR 프로그램 : I. Derek(3.0.1), II. Leadscope(1.7)			

‘의약품 불순물의 유전독성 평가 가이드라인’에서는 변이원성과 발암성이 확인된 물질 (클래스 1)에 대하여 TTC에 기반한 섭취 허용량 대신 화합물 특이적인 위해평가에 기반한 섭취허용량 계산을 적용하도록 하고 있다. 최근 의약품국제조화위원회(ICH)에서는 의약품에서 알려진 발암성 양성 데이터를 가진 변이원성 불순물의 화합물 특이적인 위해 평가에 기반한 섭취허용량을 제시하였다<sup>25)</sup>. 의약품 제조에 자주 사용되는 물질 혹은 화합물 특이적인 위해평가에 기반한 섭취허용량 계산 원리를 설명하기에 유용한 화학물질이 선정되었다.

## <유전독성 및 발암성 데이터베이스>

### **ATSDR(Agency for Toxic Substances and Disease Registry):**

공개 정보, 미국 보건복지부 내 연방 공중 보건기관으로서, 유전독성 정보를 포함하는 유해물질의 독성 프로파일 제공

### **CCRIS(Chemical Carcinogenesis Research Informaion System):**

공개 정보, 국립 암 연구소(National Cancer Institute, NCI)에서 개발되었으며, 발암성, 유전독성 및 종양 촉진 및 억제 검사 결과를 포함하는 화학물질들의 구조적, 실험적 자료의 정보 제공

### **CPDB(Carcinogenicity Potency DataBase):**

공개 정보, 다른 출처(예: NCI, 국립 독성학 프로그램(National Toxicology Program, NTP) 등)의 자료를 포함하여 유전독성 양성/음성 실험결과, 관련 문헌 및 발암성 역가 등의 정보 제공

### **DSSTox(Distributed Structure-Searchable Toxicity):**

공개 정보, 다른 출처(예: CPDB, ISSCAN 등)의 자료를 포함하여 분산된 독성 정보의 검색 기능 제공

### **ECHA(European Chemicals Agency):**

공개 정보, 유럽 화학물질청의 자료에 접근하여 유럽에서 제조 및 수입된 화학물질에 대한 독성 자료의 검색 기능 제공

**ExPub:**

상용 정보, GENE-TOX 및 CCRIS의 자료에 접근하여 자료의 검색 기능 제공

**GENE-TOX:**

상용 정보, 화학물질에 대하여 미국 환경 보호국(US Environmental Protection Agency, EPA)이 제공하는 공개 문헌에 대하여 전문가 검토를 통해 유전독성 정보 제공

**IARC(International Agency for Research on Cancer):**

공개 정보, 발암성 분류를 포함한 국제 암 연구소(IARC)의 문헌 제공

**IPS INCHEM:**

공개 정보, 환경, 음식, 화학 물질 등의 안전성에 대한 다양한 문헌의 요약서 제공

**IRIS:**

공개 정보, 미국 환경 보호국(US EPA)에서 제공하는 유해성 확인 및 용량-반응 평가 중심의 위해평가(risk assessment) 자료의 제공

**ISSCAN:**

공개 정보, 발암물질의 구조적, 실험적 자료의 정보 제공

**JECDB(Japanese Existing Chemical Data Base):**

공개 정보, 일본에서 자주 생산되는 합성 물질에 화학적 정보 제공

**Leadscope:**

상용 정보, 다양한 출처(예: US FDA CDER 허가 검토서, FDA CFSAN, NTP, CCRIS 등 포함)를 통해 지속적으로 수집하는 유전독성 및 발암성 정보 및 문헌의 제공

**MultiCASE:**

상용 정보, FDA, GENETOX, NTP, CCRIS 및 IARC를 포함하는 공공 및 독점의 유전독성 및 설치류 발암성 정보를 포함하는 (Q)SAR 데이터베이스(training set)의 제공

**NTP(National Toxicology Program, NTP):**

미국 국립보건원(National Institute of Health, NIH) 산하기관인 국립환경보건연구소(National Institute of Environmental Health sciences, NIEHS)가 주관하는 프로그램으로 독성시험을 기반으로 대체실험에서 예측 독성학을 포함하여 잠재적 독성물질 규명을 목적으로 하는 미국 국가 차원의 정책 프로그램

**PAN(Pesticide Action Network):**

공개 정보, 농약에 대한 정보 제공

**Pharma Pendium:**

상용 정보, 미국 및 유럽의 허가 당시 제출된 독성 자료의 제공

**RTECS(Registry of Toxic Effects of Chemical Substances):**

상용 정보, 다양한 출처(예: Leadscope 등)를 통해 수집된 유전독성 및 발암성 정보 및 문헌의 제공

### **Tox-Info**

공개 정보, 식품의약품안전평가원에서 운영 중인 독성정보제공시스템으로 식품·의약품 등 인체에 직접 적용되는 화학물질의 독성정보, 중독정보, 발암정보 등의 제공

### **ToxNet/ChemIDPlus:**

공개 정보, 미국 국립 의학 도서관(US National Library of Medicine)에서 CCRIS, GENE-TOX, CPDB의 자료에 접근하여 자료의 검색 기능 제공

### **TRACE from BIBRA:**

상용 정보, 화학 물질에 대한 전문가 검토 의견 제공

### **VITIC from Lhasa Limited:**

상용 정보, 다양한 출처(예: IARC 문헌, 유럽 화학물질청(국제화학표준화학정보데이터 베이스, The International Uniform Chemical Information Database, IUCLID) 및 NTP 등)를 통해 수집된 유전독성 및 발암성 정보의 제공

## <참고문헌>

- 1) ICH M7(R2) Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk, 2023
- 2) OECD Guidance document on the validation of (quantitative) structure-activity relationship[(Q)SAR] models. OECD Environment, Health and Safety Publications, EHS Series on Testing and Assessment, No. 69, ENV/JM/MONO(2007)2, OECD Paris, France, 2007
- 3) 의약품 불순물의 유전독성 평가 가이드라인, 식품의약품안전처, 2023
- 4) ACCVIP(The Australian Computational Chemistry via the Internet Project), QSAR. Available from <http://hydra.vcp.monash.edu.au/modules/mod4/index.html>
- 5) Benfenati, E. : Theory, guidance and applications on QSAR and REACH, 2012. Orchestra Project website: <http://www.orchestra-qsar.eu/documents/333>.
- 6) Serafimova R, Gatnik MF, Worth A. : Review of QSAR models and software tools for predicting genotoxicity and carcinogenicity. JRC Scientific and Technical Reports, Joint Research Center, European Commission, Institute for Health and Consumer Protection, 2010. [http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our\\_databases/jrc-qsar-inventory/review-qsar-models](http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_databases/jrc-qsar-inventory/review-qsar-models).
- 7) Zimmer D, Mazurek J, Petzold G, Bhuyan B. : Bacterial mutagenicity and mammalian cell DNA damage by several substituted anilines. Mutat Res. 77(4), 317-26, 1980
- 8) Principles and procedures for implementation of ICH M7 recommended (Q)SAR analyses, Regulatory Toxicology and Pharmacology 77 (2016) 13-24
- 9) Allen JS, Panfili J. Ames Salmonella/mammalian-microsome testing of peptides and peptide synthesis reagents. Mutat. Res., 170(1-2), 23-9, 1986
- 10) Extending (Q)SARs to incorporate proprietary knowledge for regulatory purposes: A case study using aromatic amine mutagenicity, Regulatory Toxicology and Pharmacology 77 (2016) 1-12

- 11) OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development, 2007b. SIDS Initial Assessment Report for SIAM 25. Category of Alkyl Sulfates, Alkane Sulfonates and  $\alpha$ -Olefin Sulfonates. 16e19 October 2007.
- 12) Pai, V., Bloomfield, S.F., Jones, J., Gorrod, J.W., 1978. Mutagenicity testing of nitrogenous compounds and their N-oxidised products using TRP<sup>+</sup> reversion in *E. Coli*. In: Gorrod, J.W. (Ed.), *Biological Oxidation of Nitrogen*. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, pp. 375-383
- 13) BIBRA, 2015. <http://www.bibra-information.co.uk/trace-unique-chemical-database/> Carmellino, M.L., Massolini, G., Pagani, G., Zanif, F., Leri, G., 1993. Fungicidal and genotoxic activity of new substituted pyridazinones. *Framaca* 48, 1427e1438
- 14) Mechanisms of chemical carcinogenicity and mutagenicity: a review with implications for predictive toxicology. *Chem. Rev.* 111, 2507-2536
- 15) Transformation of mutagenic aromatic amines into non-mutagenic species by alkyl substituents. Part II: alkylation far away from the amino function. *Mutat. Res.* 515, 15-38
- 16) Extended quantitative structure-activity relationships for 80 aromatic and heterocyclic amines: structural, electronic, and hydrophathic factors affecting mutagenic potency. *Environ. Mol. Mutagen.* 38, 268-291
- 17) Structure activity relationship studies of chemical mutagens and carcinogens: mechanistic investigations and prediction approaches. *Chem. Rev.* 105, 1767-1800
- 18) Schelhaas, M., Waldmann, H., 1996. Protecting group strategies in organic synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 35, 2056-2083
- 19) Amberg A, Braun K, Kauffmann H, et al. : Influence of solvents on Ames II results of different carboxylic acid halides. *Toxicologist* 90, 522, 2006. Available from <http://www.toxicology.org/AI/PUB/Tox/2006Tox.pdf>
- 20) Amberg A, Braun K, Czich A, Kauffmann HM, Spirkel HP, Stammberger I, Troschau G, : Positive genotoxicity results due to the formation of genotoxic reaction-products of the solvent DMSO with carboxylic/sulfonic acid halides.

poster, Society of Toxicology, 2008

- 21) European Chemicals Agency, <http://www.echa.europa.eu/>
- 22) Toxicity information on sodium azide is available from database of the Carcinogenic Potency Database (CPDB): Available from <http://toxnet.nlm.nih.gov/cpdb/chempages/AZIDE%2C%20SODIUM.html>
- 23) Interim acute exposure guideline levels(AIGLS) for selected chloroformate. EPA, [http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/chloroformates\\_interim.pdf](http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/chloroformates_interim.pdf)
- 24) National Toxicology Program. <http://ntp.niehs.nih.gov/testing/status/agents/ts-10241-f.html>
- 25) Addendum to ICH M7(R2) : APPLICATION OF THE PRINCIPLES OF THE ICH M7 GUIDELINE TO CALCULATION OF COMPOUND-SPECIFIC ACCEPTABLE INTAKES  
[https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_M7%28R2%29\\_Addendum\\_Step4\\_2023\\_0531\\_0.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M7%28R2%29_Addendum_Step4_2023_0531_0.pdf)

## 의약품 중 유전독성 불순물 평가 사례집[민원인 안내서]

---

발행일 2023년 11월

발행인 박 윤 주

편집위원장 김 영 림

편집위원 박상애, 강나루, 권오석, 이희진, 최 란, 김신영, 홍상미,  
박한나, 김재은

발행처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 첨단 의약품 품질심사과

---

### 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원

첨단 의약품 품질심사과 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