

가이드라인 등록번호

[안내서-1209-03]



**의약품 중 변이원성·발암성 불순물
안전관리 가이드라인 [민원인안내서]**
- 불순물 중 “니트로사민류” 를 중심으로 -

2025. 6.



식품의약품안전처

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

의약품 중 변이원성·발암성 불순물 안전관리 가이드라인 (민원인 안내서)

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 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. 2025 년 6 월 30 일 <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> 담당자 확 인(부서장) 문 은 희 </div>		

이 안내서는 의약품 중 변이원성·발암성 불순물, 특히 니트로사민류 안전관리에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2025년 6월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으며 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 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 의약품안전국 의약품관리과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-2654, 2673

팩스번호: 043-719-2650

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	0	2022. 7. 14.	제정
2	1	2024. 6. 26.	개정
3	2	2025. 6. 30.	개정

목 차

I. 서론	1
1. 목적	1
2. 배경	1
II. 불순물 위험평가	2
1. 개요	2
2. 불순물 발생가능성 평가	2
가. 발생가능성 평가	2
나. 니트로사민류 생성기전	5
다. 니트로사민류 불순물 발생원인	6
3. 불순물 시험검사	13
4. 1일 섭취 허용량 설정	17
가. 일반 원칙	17
나. 니트로사민류 불순물의 1일 섭취 허용량 설정	18
5. 초과발암위해도를 이용한 인체영향평가	30
III. 불순물 검출 시 조치방안	34
1. 제약사 조치	34
가. 신속 보고	34
나. 검출 수준에 따른 단계별 조치	34
다. 불순물 함유 우려 의약품의 제조공정 검증	36
라. 허가사항 변경 등	43
2. 식약처 조치	44

IV. 질의응답	47
----------------	----

V. 참고문헌	63
---------------	----

부록 1. 발암 잠재력 분류 접근법

부록 2. 강화된 복귀돌연변이 시험 조건

부록 3. 한시적 허용기준 적용방안

1 목적

이 가이드라인은 원료의약품 및 완제의약품 제조·수입업체가 시판 중인 의약품 중 변이원성·발암성 불순물을 검출하고, 이를 1일 섭취 허용량 이내로 감소시키거나 예방하기 위해 실시하여야 하는 안전관리 업무 수행 시 고려하여야 할 사항을 안내하기 위한 것이다.

2 배경

'18년 고혈압약(발사르탄)을 시작으로 매년 의약품에서 니트로사민류* 불순물(이하 '니트로사민류'라 한다.)이 검출되고, 전 세계적으로 계속해서 새로운 변이원성 불순물**이 검출됨에 따라 식품의약품안전처(이하 '식약처'라 한다.)뿐만 아니라, 미국 FDA와 유럽 EMA 등 해외 규제기관에서도 '변이원성 또는 발암성 불순물'(이하 '불순물'이라 한다.)의 영향을 받는 원료의약품 및 완제의약품에 대한 위험평가를 실시하고, 1일 섭취 허용량을 제시하는 등 의약품 중 불순물을 허용기준 이내로 감소시키거나 예방하도록 필요한 조치를 취하고 있다.

* (N-nitrosodimethylamine(NDMA) 등) 대표적인 NDMA는 WHO 국제 암연구소(IARC)가 지정한 인체 발암 추정물질이고, ICH M7(R2) class 1에 해당하는 물질

** Azidomethyl-biphenyl-tetrazole(AZBT) 불순물, Nitrosoamine Drug Substance-Related Impurities(NDSRIs) 등

이에 식약처는 원료의약품 및 완제의약품 제조·수입업체(이하 '제약사'라 한다.)가 불순물을 확인하고 1일 섭취 허용량을 초과하는 것을 방지하기 위해 취해야 할 절차 및 1일 섭취 허용량을 초과한 의약품이 이미 유통 중인 경우 제약사의 조치사항, 이와 관련한 식약처의 검토 절차 등 의약품의 품질 확보 및 안정적 공급을 위해 제약사와 식약처가 협력해야 할 사항에 대해 니트로사민류를 중심으로 안내하고자 한다.

1 개요

식약처는 해외 규제기관 등과의 긴밀한 협력을 통해 의약품 중에 포함될 수 있는 불순물에 대한 검토를 지속하고 필요시 제약사에 적절한 조치를 권고할 예정이다.

식약처의 의약품 중 불순물 검토 등과는 별도로 제약사는 현재 활용 가능한 과학기술 등을 이용하여 원료의약품 합성공정 및 완제의약품 제조공정 등을 면밀히 검토하여 불순물 생성의 잠재적 원인과 발생가능성 등을 평가하여야 한다.

또한, 1일 최대복용량, 치료기간, 적응증, 복용환자 수와 같은 개별 의약품의 고유 특성을 고려하여 우선 순위를 정해 시험검사를 실시하고 필요한 경우 제조공정 변경, 기준규격 설정 등 허가변경을 포함하여 불순물을 저감화할 수 있는 조치를 이행하여야 한다.

2 불순물 발생가능성 평가

가. 발생가능성 평가

제약사는 자사의 원료의약품 및 완제의약품이 최신 과학기술 등에 부합하는 제조공정과 보관조건 등에 따라 제조·품질관리 되어 유통되고 있음을 확인하고 입증해야 할 의무가 있음을 인지하여야 한다. 활용가능한 모든 새로운 정보를 활용하여 원료의약품 합성공정 및 보관과정, 완제의약품의 제조공정 및 보관 과정에서 발생할 가능성이 있는 모든 불순물을 확인하고 이러한 불순물에 대한 변이원성을 평가한 후 변이원성 또는 발암성이 확인되는 경우 발암 위해가 10^{-5} (10만분의 1) 수준 이하로 관리되도록 조치하여야 한다.

이를 위한 불순물 유전독성 평가는 아래와 같은 과정으로 실시한다.

- 원료의약품 및 완제의약품에 존재하는 실제 불순물뿐만 아니라 잠재적으로 존재할 수 있는 불순물(존재가 합리적으로 예상되는 합성불순물과 분해 생성물)을 포함하여 발생가능성 평가
 - 원료의약품 : 원료의약품 합성공정에 사용되는 시약, 출발물질, 중간생성 물질, 유연물질 및 분해생성물
 - 완제의약품 : 장기보존시험, 가속시험, 가혹시험 등 안정성시험 중에 생성 되는 분해생성물
- 1) 발생 가능한 불순물 종류를 확정하여 변이원성·발암성시험에 관한 데이터베이스 또는 문헌검색을 실시
- 2) 구조-활성 상관관계(structure-activity-relationship, SAR) 평가
- 3) In vitro 또는 In vivo 시험

변이원성·발암성에 관한 문헌자료 등이 없는 경우 컴퓨터를 이용하여 박테리아 변이원성 시험 결과를 예측하는 (Q)SAR 방법 등을 이용할 수 있으며, 구조적 경고(structural alert)를 근거로 적절한 관리방법을 적용하거나, 특정 불순물에 대한 박테리아 변이원성시험을 직접 실시할 수 있다.

의약품 중 불순물의 유전독성에 따른 관리방법을 설정하기 위해서는 불순물 등급을 구분하는 것이 필요하며, 불순물 등급은 크게 불순물별로 변이원성·발암성 정보수집, 변이원성 예측 또는 시험결과를 종합분석하여 표 1과 같이 5개 등급으로 분류할 수 있다.

표 1. ICH M7(R2) 가이드라인에 따른 불순물 등급 및 관리 방법

등급 (class)	정의	관리 방법
1	변이원성과 발암성 확인 물질	화합물-특이적 허용한계 수준 또는 그 이하로 관리
2	변이원성은 확인되고 발암성 미확인 물질 (박테리아 변이원성 양성 및 설치류 발암성 유발 데이터 없음)	일반적 허용한계 또는 투여기간에 따른 조정된 허용한계 (일반적 혹은 조정된 TTC)
3	구조적 경고(structural alert)가 있으나, 원료의약품 구조와 관련 없는 것(변이원성 데이터 없음)	일반적 허용한계 또는 투여기간에 따른 조정된 허용한계로 관리하거나(일반적 혹은 조정된 TTC), 박테리아 변이원성 시험결과에 따라 class2 또는 class5로 분류 * 변이원성 양성 : class2 * 변이원성 음성 : class5
4	구조적 경고 있으나, 검사된 원료의약품 등에 동일한 구조적 경고가 있고 비-변이원성	비-변이원성 불순물로 관리
5	구조적 경고가 없거나, 변이원성이 없음을 입증하는 충분한 데이터 있음	비-변이원성 불순물로 관리

나. 니트로사민류 생성기전(일반적인 조건)

N-니트로사민 불순물은 잠재적 발암성 또는 변이원성을 지닌 화합물로 $R_2N-N=O$ 구조를 갖는 유기화합물이다. 일반적으로 니트로사민은 아민과 니트로소화제(nitrosating agent)가 반응할 수 있는 조건에서 발생하며 다양한 경로를 통해 생성될 수 있다(그림 1).

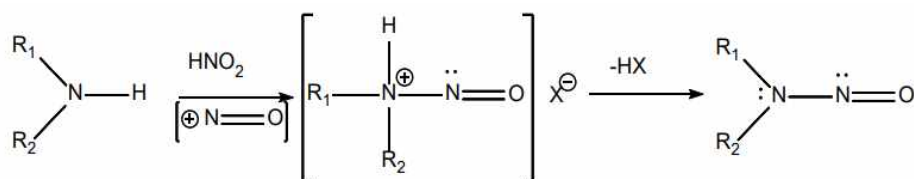


그림 1. 니트로사민류 생성기전

원료의약품의 합성 및 보관 과정과 완제의약품의 제조, 포장, 보관 과정에서 니트로사민류 불순물이 발생할 수 있다. 2차, 3차 아민 또는 4차 암모늄 존재 하에 아질산 또는 니트로소화제와 산성 조건에서 반응하면 의약품 내 니트로사민류 불순물이 존재할 수 있다. 산성 조건에서 아질산염은 아질산을 형성할 수 있고, 이는 아민과 반응하여 니트로사민을 형성할 수 있다. 니트로소화제는 니트로소기 도입을 유발할 수 있는 화학물질을 의미하며 대표적인 니트로소화제에는 니트로소늄 이온, 니트로실할로젠 및 유도체, 알킬 아질산염, 삼산화 이질소와 사산화 이질소 등이 있다(그림 2).

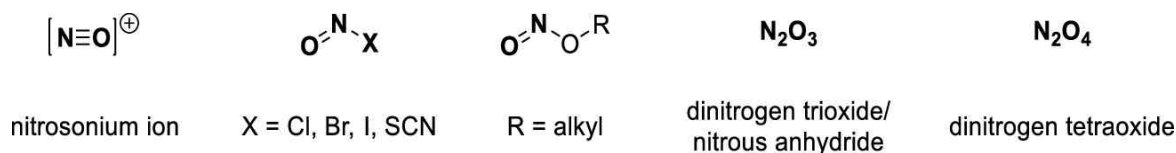


그림 2. 대표적인 니트로화제 종류

N-니트로사민 불순물은 주로 아질산염이 산성 환경에서 2차 아민 등과 상호 작용할 때 발생하고 있으며, Dimethylamine (DMA)과 같은 2차 아민의 존재는 NDMA 생성 위험을 크게 높일 수 있다. DMA는 약산성 조건에서 아질산염에서

유래하는 NO^+ 또는 N_2O_3 와 같은 니트로소화제와 쉽게 반응할 수 있으며(니트로소화 반응을 위한 최적의 pH 범위는 2.5 ~ 3.4), 이 반응환경에서 NDMA를 포함한 니트로소화합물을 형성할 수 있다(그림 3).

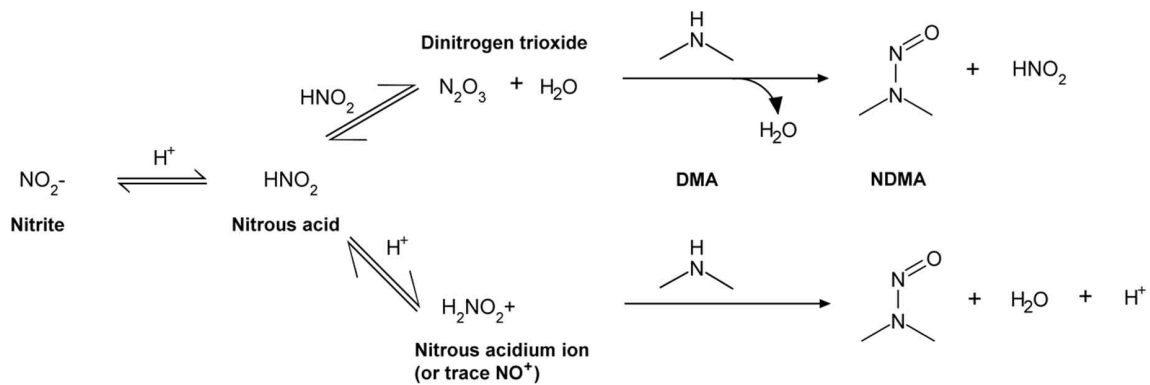


그림 3. 니트로소화제 반응에 의한 DMA로부터 NDMA가 생성되는 과정

다. 니트로사민류 불순물 발생원인

의약품 중 발생 가능한 니트로사민류에 대하여 현재까지 발표된 위험 요소는 아래와 같다.

1) 원료의약품

가) 산성 반응조건에서 2차, 3차 아민 또는 4차 암모늄 존재 하에 아질산나트륨 (NaNO_2) 혹은 다른 아질산염(같은 공정 혹은 다른 공정에서) 존재

- 산성 조건에서 아질산염은 아질산을 형성할 수 있고, 이는 아민과 반응하여 니트로사민을 형성한다. 만약 아질산을 잔류 아지드(사용 예: 테트라졸 환을 합성하는데 사용하는 시약)의 반응성을 종결하기 위해 사용한다면 발생 가능성은 증가할 수 있다.
- 아질산염은 세척공정을 거친다고 하더라도 사용된 단계 그 이후로 이행될 수 있으므로 생성 가능성을 배제할 수 없다.

나) 니트로사민을 생성할 수 있는 2차, 3차 아민 및 4차 암모늄 아민의 공급원

- 아민류는 다양한 원인에 의하여 제조공정 중 존재할 수 있다. 원료의약품 (또는 원료의약품의 불순물), 중간체 또는 출발물질은 2차 또는 3차 아민기를

포함하고 있을 수 있다. 3차 아민 및 4차 암모늄은 시약 또는 촉매로서 투입될 수 있다. 모든 형태의 아민은 아질산 또는 니트로소화제와 반응하여 니트로사민을 형성할 수 있다.

- 아미드 용매는 특정 조건 하에서 분해되어 2차 아민의 공급원으로 작용할 수 있다. 예를 들어 높은 반응 온도 조건의 합성단계에서 유기용매로 사용된 DMF(*N,N*-dimethylformamide)는 2차 아민인 DMA(*N,N*-dimethylamine)로 분해될 수 있고, 이는 아질산과 반응하여 NDMA를 생성한다(그림 4). 또한, *N*-methylpyrrolidone, *N,N*-dimethylacetamide 및 *N,N*-diethylacetamide도 유사한 반응과정을 거쳐 니트로사민을 생성할 수 있다.

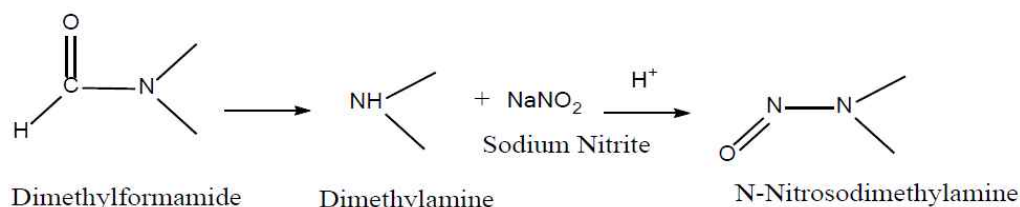
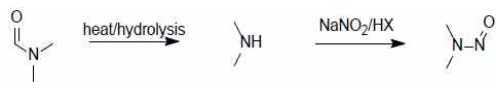
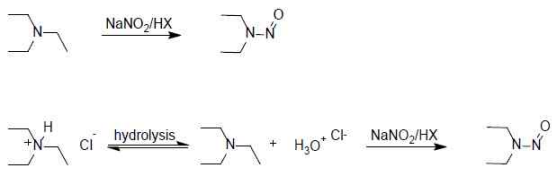
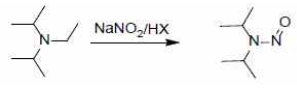
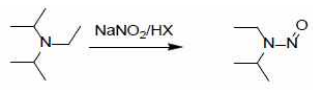
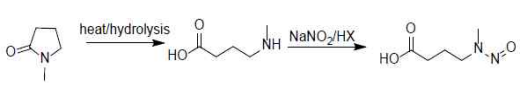
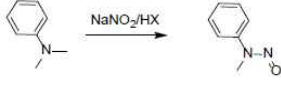
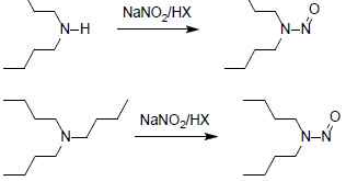


그림 4. NDMA 생성과정

2차 아민은 아미드 용매의 불순물로 존재할 수 있다. 대표적으로 DMF 내 DMA가 유연물질로 존재할 경우, 상기 반응과정에 따라 NDMA를 생성할 수 있다. 3차 아민, 예를 들어 triethylamine 및 diisopropylethylamine와 같은 경우 2차 아민(*N,N*-diethylamine (DEA), diisopropylamine, ethylisopropylamine)을 함유하고 있을 수 있고, 4차 암모늄은 탈알킬화되어 유연물질 또는 분해생성물로서 2차 및 3차 아민을 함유하고 있을 수 있다. 예를 들어 일반적인 상이동 촉매로서 사용되는 TBAB(Tetrabutylammonium bromide)는 tributyl- (TBA) 및 dibutylamine (DBA) 불순물을 함유할 수 있다.

- 아민 불순물은 공정에 따라 그 수준이 다를 수 있으므로 원료의약품 제조원 별로 평가하며, 니트로사민을 생성할 수 있는 아민기를 포함한 그 외 시약 등을 평가하도록 한다.

표 2. 니트로사민류 발생 원인

	생성과정	원인
NDMA <i>N</i> -nitrosodimethylamine		<ul style="list-style-type: none"> DMF의 가수분해 및/또는 분해(온도)
NDEA <i>N</i> -nitrosodiethylamine		<ul style="list-style-type: none"> 3차 아민인 TEA의 탈알킬화 TEA의 4차 암모늄 염산염의 가수분해
DIPNA <i>N</i> -nitrosomethylethyl-amine		<ul style="list-style-type: none"> 3차 아민인 DIPEA의 탈알킬화
EIPNA <i>N</i> -nitrosoethylisopropyl-amine		<ul style="list-style-type: none"> 3차 아민인 DIPEA의 탈알킬화
NMBA <i>N</i> -nitroso- <i>N</i> -methyl-4-aminobutyric acid		<ul style="list-style-type: none"> NMP의 가수분해 및/또는 분해(온도)
NMPA <i>N</i> -nitrosomethylphenylamine		<ul style="list-style-type: none"> 3차 아민인 <i>N,N</i>-DMA의 탈알킬화
NDBA <i>N</i> -nitrosodibutylamine		<ul style="list-style-type: none"> 2차 아민인 DBA의 니트로소화 및/또는 3차 아민인 TBA의 탈알킬화

다) 원료의약품의 구조로부터 아질산 발생

- 같은 공정 혹은 다른 공정에서 2차 또는 3차 아민 존재 하에 히드록실아민의 산화 또는 니트로-방향족 전구체로부터 아질산이 발생하는 경우 니트로사민이 생성될 수 있다.

라) 외부 업체로부터 오염된 원료(예: 용매, 시약, 촉매 등)의 사용

- 외부 업체로부터 공급받는 원료로부터 니트로사민이 도입될 수 있다. 원료물질 공급과정에 대한 정보는 니트로사민 발생 예방에 중요한 요소이다.
- 아질산나트륨은 일부 출발물질의 알려진 유연물질이며, 질산염 함유 원료(예: 질산칼륨)는 아질산을 유연물질로 함유할 수 있다. 아질산 불순물은

다양한 경로(시약, 용매 등)로 유입될 수 있으며, 공정에 따라 그 수준은 다를 수 있으므로, 원료 제조원 별로 평가하도록 한다.

- 원료물질 중 불순물로서 2차 또는 3차 아민을 함유할 수 있다(예: 톨루엔).
- 출발물질 또는 위탁 제조원으로부터 공급받는 중간체는 해당 원료를 제조하는 과정에서 교차오염의 가능성이 있다.

마) 회수한 용매, 촉매 및 시약의 사용

- 회수 원료물질을 사용하는 경우에는 잔류 아민(예: TEA, DIPEA)으로 인하여 니트로사민 발생 위험에 노출될 수 있다. 또한, 회수 공정에 퀀칭 단계가 포함된 경우 니트로사민을 함유하고 있을 수 있다(잔류 아지드를 분해하기 위해 아질산 사용).
- 원료의약품 합성공정에 사용한 회수 용매가 니트로사민 생성 또는 니트로사민의 전구체를 함유하는 공정에서 사용된 경우 니트로사민 발생위험에 노출될 수 있다.
- 원료물질의 회수를 외부업체에 위탁할 경우나 설비의 세척공정이 적절하지 않은 경우 오염원에 노출될 가능성이 있다.

바) 퀀칭(Quenching) 공정

- 퀀칭 공정을 주 반응물에서 직접 수행할 경우 니트로사민 생성 위험성이 있다. 이는 아질산이 직접 잔류 아민과 반응하도록 하며, 적절한 제거 또는 세척공정이 없거나 우려되는 특정 불순물을 효과적으로 제거하는 공정이 없을 경우 그 이후 단계로 이행될 수 있다. 퀀칭공정이 주 반응물 외에서 수행될 경우라도 오염된 회수원료가 주 반응공정에 투입될 경우에는 니트로사민 생성 위험성을 가지고 있다.

사) 공정 최적화·관리의 미흡

- 반응온도, pH 또는 투입순서와 같은 공정이 최적화되어 있지 못하거나 관리가 적절하지 못할 경우 니트로사민이 생성될 수 있다.

아) 산화제 존재

- 산화제(과산화수소 등)가 존재하는 경우 아질산염 및 니트로사민을 생성시킬 수 있다. DMA에서 전환된 히드록실아민은 산화되어 알칼리성 환경에서 고농도의 아질산염을 생성할 수 있으며, 이는 DMA와 반응하여

니트로사민이 생성될 수 있다(그림 5).

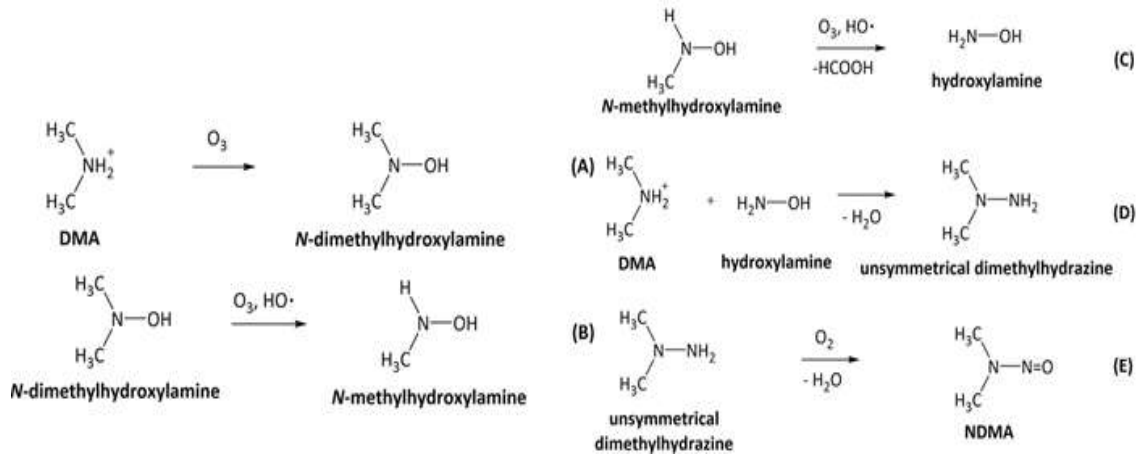


그림 5. 산화제 사용으로 인한 DMA의 산화 및 NDMA 생성과정

2) 완제의약품

가) 완제의약품의 제조과정

- 주성분의 아민기가 니트로소화 반응에 취약한 경우 N-니트로소 불순물을 형성한다는 사례가 보고되었으며, 특히 2차 아민이 이러한 반응에 취약한 것으로 알려져 있다. 이러한 니트로소화 반응에 취약한 아민들은 제조과정 또는 보관 중에 분해(예: 가수분해)되어 생성될 수 있다. 주성분 아민기의 탈수소화 또는 탈알킬화를 유도하는 낮은 염기도(low basicity, 낮은 pKa 값), 산성 염(예: HCl) 등에 의한 산성화, 아민류의 형태(예: 무정형), 수분 존재 등은 니트로소화 반응에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 이러한 상태에서 아질산염 또는 아민을 함유한 원료(첨가제 등) 성분이 용액 또는 현탁액으로 존재(예: 습식 과립공정)하거나 고온에서 유지되는 작업(예: 건조공정)을 거치는 경우 니트로사민이 생성될 가능성이 있다.

나) 원료의약품의 분해 또는 산화과정

- 구조 자체의 반응성(예: 니트로알킬, 옥심 또는 기타 작용기의 존재) 또는 외인성 니트로화제 존재에 의해 유도된 원료의약품의 분해로 인하여 니트로사민이 생성될 수 있다.(예: 라니티딘) 이러한 의약품은 높은 온도 및 습도 조건

에서 원료의약품의 분해가 촉진되어 니트로사민이 생성될 수 있다. 또한, 원료의약품 또는 그 유연물질/분해생성물(예: 히드라존, 히드라지드)에 존재하는 히드라진 또는 기타 아민을 포함하는 작용기의 산화로 인하여 생성될 수 있다. 이러한 발생원인은 이와 같은 작용기를 포함하는 원료 및 완제의약품의 제조 및 보관 중에 관찰될 수 있다.

다) 첨가제 등의 관리

- 아질산은 대표적인 니트로소화 불순물로서 일반적으로 사용되는 첨가제에서 보고되고 있으며, 아질산 불순물은 완제의약품 제조과정 및 사용기간 동안 니트로사민의 생성으로 이어질 수 있다. 첨가제 중 아질산의 수치는 첨가제 별, 공급업체 별, 동일 공급업체의 배치 별로 다양할 수 있어 이를 고려하여 선택하도록 한다. 아질산 수치가 낮은 첨가제의 선택은 니트로사민 생성 위험을 낮출 수 있는 것으로 알려져 있다. 또한, 아질산 수치가 높은 경우, 아질산 제거제로 항산화제 등(예: 아스코르브산, 1-시스테인, PABA) 활용을 고려할 수 있다. 또한 완제의약품의 제조원은 용수 내에도 아질산 및 니트로사민이 함유되어 있을 수 있음을 인지하도록 한다.

라) 직접용기(포장재)를 통한 오염

- 직접용기 재질에 니트로셀룰로오스와 프린트잉크에 존재하는 아민류와 결합하여 니트로사민이 생성될 수 있다. 예를 들어 알루미늄 호일을 사용하는 블리스터 포장의 경우, 열을 가하여 접합하는 과정에서 니트로셀룰로오스로부터 산화질소가 발생하고 프린트잉크 또는 원료의약품에 존재할 수 있는 저분자 아민(예: DMA, DEA)과 반응하여 니트로사민을 생성할 수 있고, 이는 열 포장 동안 기화되어 제품을 오염시킬 가능성이 있다.
- 용기 마개 구성품으로 고무 제조에 사용되는 특정 유형의 가황촉진제(디오카바메이트(Dithiocarbamate), 티오우레아(thiourea), 티루암(thiurams))에 의해 니트로사민이 생성될 가능성이 있다.

표 3. 완제의약품의 포장재질 중 발생가능한 니트로사민

니트로사민	NOx 공급원	Amine 공급원	NOx와 반응하는 Amine	주요 공급원
 NDMA	니트로셀룰로오스 (호일 내)	프린팅크 (호일 내)	 DMA	호일/프린팅크
 NDEA	니트로셀룰로오스 (호일 내)	프린팅크 (호일 내)	 DEA	호일/프린팅크

마) 이온교환 수지를 사용하는 정제 공정

- 4차 암모늄 음이온 교환 수지(사용 예: 정제공정)에서 침출되는 아민과 이동상에 존재하는 니트로화제가 반응하는 경우 니트로사민이 생성될 수 있다. 예시로 주사용수 생산 과정에서 용수를 소독하는데 사용된 잔류 클로라민이 Demineralisation 공정에서 사용된 이온교환 수지로부터 침출된 디메틸아민과 반응하여 NDMA 생성이 있을 수 있다. 또한, 용수의 소독 과정(예: chlorination, chloro-amination, ozonation) 중 반응에 취약한 아민류가 존재할 경우 부산물로 니트로사민을 생성할 수 있다. 수지를 사용하여 정제한 물을 사용하는 원료의약품 또는 완제의약품에도 위험 가능성이 있다.

3) 원료의약품 유사구조 니트로사민 불순물(NDSRIs)

NDSRIs(Nitrosamine Drug Substance-related Impurities)는 원료의약품과 구조적으로 유사한 니트로사민 계열이며(화학 구조에 원료의약품 또는 원료의약품 단편 포함) 일반적으로 원료의약품 별로 다르다. NDSRIs는 첨가제 내 아질산염 불순물과 같은 니트로소화 화합물에 노출될 때, 2차, 3차, 또는 4차 암모늄을 포함하는 원료의약품(또는 원료의약품의 단편)의 니트로소화 반응을 통해 형성된다. 그림 6은 구조 내에 2차 아민 작용기를 포함한 원료의약품이 산성 조건에서 아질산과 반응하여 형성되는 대표적인 반응을 보여준다.

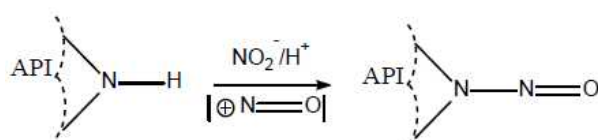


그림 6. 대표적인 NDSRIs 생성과정

NDSRI는 완제품의 제조공정 중 또는 보관 중에 생성될 수 있다. 완제의약품에서 NDSRI가 존재하는 것으로 알려진 주요 원인으로는 첨가제에 잔류하는 아질산염 또는 완제의약품 내의 기타 아질산염 불순물과 같은 니트로소화 불순물로, 특정 조건에서 원료의약품의 니트로소화 반응을 통해 NDSRI를 생성하는 경우와 원료의약품에서 유래된 NDSRI의 잔류가 있다. 일반적으로, NDSRI 형성이 주로 원료의약품 또는 원료의약품의 단편과 완제의약품 내에 존재하는 아질산염 불순물 간의 반응에 의해 발생하기 때문에 높은 수준의 NDSRI 존재는 주로 원료의약품 보다 완제의약품과 연관이 있다. 따라서, 저장 중에 NDSRI 수준이 증가할 수 있다.

3 불순물 시험검사

불순물이 발생가능한 것으로 평가된 의약품의 경우에는 실제 불순물이 존재하는지, 존재한다면 검출 수준이 어느 정도 인지를 확인하기 위한 시험검사를 실시하여야 한다. 시험검사는 환자가 직접 복용하는 완제의약품을 대상으로 수행하여야 하나, 발생가능성 평가 결과 불순물 생성의 잠재적인 원인이 원료의약품이거나 그 중간체인 경우에는 원료의약품이나 그 중간체에 대한 시험검사도 함께 실시하여야 한다. 이러한 경우에는 원료의약품이나 그 중간체에 대한 시험검사 결과를 불순물 생성의 원인조사와 완제의약품의 제조공정 검증 등에 활용할 수 있다.

완제의약품 또는 원료의약품(출발물질, 중간체 등 포함)에 대한 불순물 시험검사 대상 배치 수는 발생가능성 평가를 통한 위험성에 비례하여 선정하여야 한다. 발생원인 평가가 이루어졌고 모든 배치에서 불순물 수준이 일정할 것으로 예상되는 경우에는 대표성 있는 배치를 선정해 실시할 수 있다.

의약품 중 니트로사민류 불순물은 개별 니트로사민류의 기준(ppm) 이하로 관리해야 하며, 이는 각 불순물의 1일 섭취 허용량(ng/일)을 허가사항 중 1일 최대 복용량(Maximum daily dose, mg/일)으로 나누어 산출한다. 상세한 내용은 「4. 1일 섭취 허용량 설정」을 참고한다. 시험법 개발 시 불순물의 정량한계

(LOQ)는 1일 섭취 허용량 이하여야 하며, 「불순물 검출 수준에 따른 단계별 조치사항」에 따라 10% 이하 수준으로 정량한계를 설정하여 관리하는 것이 이상적이나, 1일 복용량이 높은 경우(AI가 기술적으로 분석 가능한 수치보다 낮을 수 있음) 또는 해당 의약품에서 2종 이상의 니트로사민이 예상되거나 검출되는 경우에는 예외가 적용될 수 있다.

대표성 있는 배치를 선정할 때는 출발물질, 중간물질, 원료의약품 및 제조원, 완제의약품 및 제조원, 주요 변경사항 등을 고려하여 연간 3개 이상의 배치를 선정하여야 하며, 연간 3개 배치 미만으로 생산하는 경우 모든 배치에 대해 실시하여야 한다.

참고로, 식약처와 해외 규제기관에서는 니트로사민류 등 불순물에 대한 분석법을 개발하여 관련 웹사이트 등을 통해 참고용으로 공개하고 있으므로 이를 활용하여 원료의약품 및 완제의약품에 적합한 분석법 개발하고 시험방법 밸리데이션을 실시할 수 있다.

불순물 시험검사를 위해서는 충분히 민감한 분석법을 개발하고 「의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인」 등을 통하여 분석법의 유효성을 검증하여야 한다.

니트로사민 분석으로 정량한계 수준(ppm 또는 ppb)에 따라 적절한 분석 장비를 선정할 수 있으며(예: LC 또는 LC-MS/MS), 여러 니트로사민에 동일한 분석법을 사용할 경우 각 니트로사민의 정량한계를 입증 하여야 한다.

니트로사민 발생원인 평가와 관련하여 아민류 및 아질산류를 분석하기 위한 방법으로 이온크로마토그래피법(예: IC-CD) 또는 유도체화(FMOC-Cl, Griess, DAN 등)를 통한 분석방법(예: LC, LC-MS/MS)을 활용할 수 있으며, 정량한계 수준(ppm 또는 ppb)에 따라 적절한 분석 장비를 선정할 수 있다. (예: LC 또는 LC-MS/MS)

니트로사민류 분석 결과 수치가 미량(trace levels)이라면 분석법 개발 시 다음과 같은 기술적 측면을 고려해야 한다.

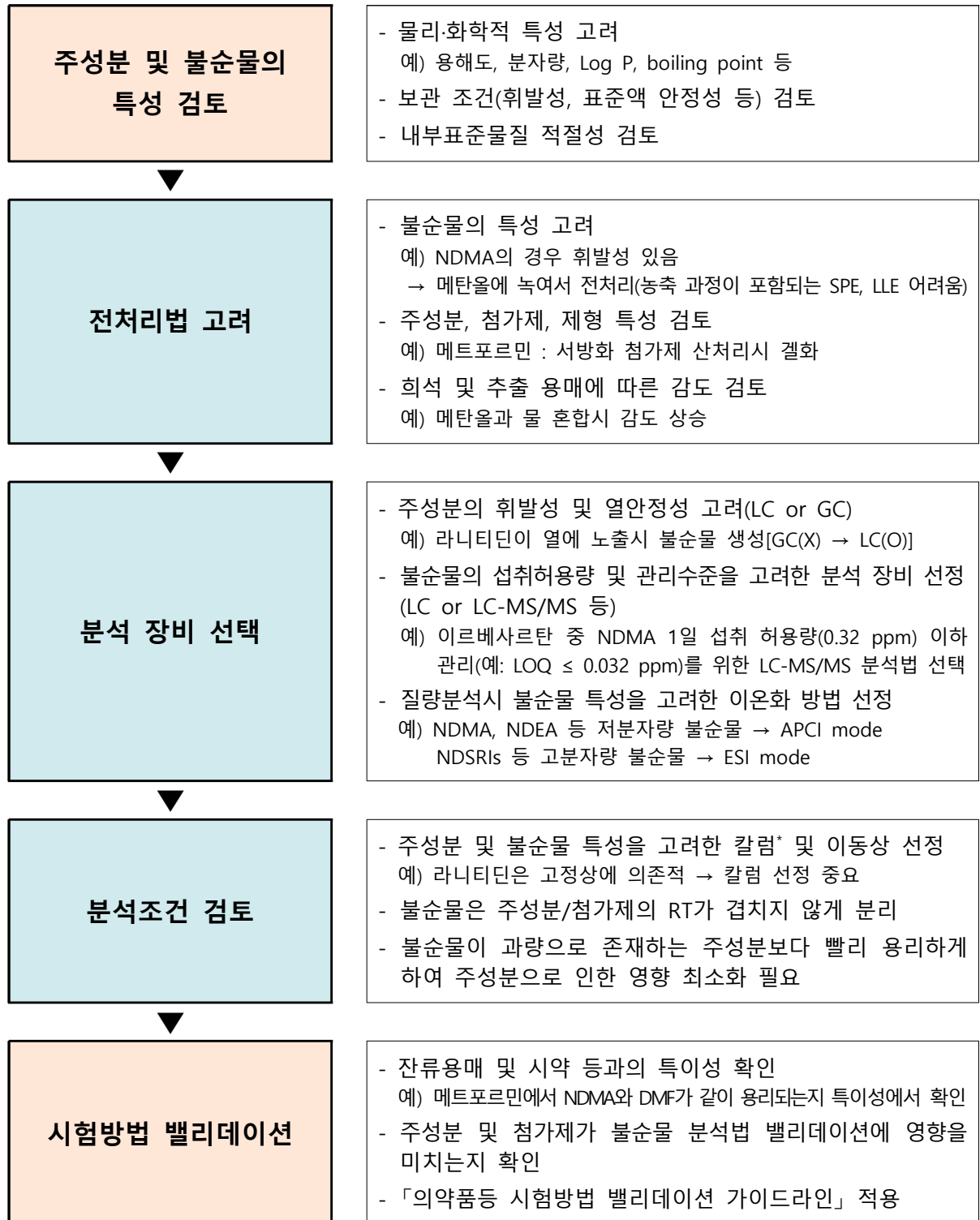
- 사용되는 시험물질(물, 공기 부유 물질, 플라스틱 제품 및 고무/탄성 중합체

제품)에 미량의 니트로사민이 존재함으로 인한 간섭

- 검체 준비 중 발생하는 오염(장갑, 막, 용매 등으로 인한 교차오염 방지)이 위양성 결과를 초래
- 분석 중 니트로사민이 현장에서 형성되는 경우(예: 고온 조건에서의 라니티딘)
- 특정 니트로사민의 특이적인 피크 확인 시 간섭현상을 극복하기 위한 정확한 질량분석법(MS/MS 또는 고해상도 질량분석법)의 사용(예: DMF 피크가 NDMA와 동시용리(co-eluting)되어 위양성 관찰)
- 시료에 니트로사민 전구체(2차 아민과 아질산염)가 존재하고 특히 산성 용매를 사용할 경우, 추출, 정제를 하는 동안 인위적으로 니트로사민을 형성

이러한 사항을 고려하여 직교 분석법을 이용한 검체 분석 등 대조 실험을 수행해야 할 것이며, 일반적으로 불순물 시험법 개발 절차는 다음과 같다.

< 불순물 신규 시험법 개발 절차 >



* 원료의약품과 구조가 유사한 니트로사민류 불순물(NDSRIs)의 경우, 주성분과 불순물의 분자량 차이가 작을 수 있기 때문에 분리도를 충분히 확보할 수 있도록 다양한 고정상(칼럼)을 고려하여 선정한다. 또한, 일반적으로 NDSRIs의 분자량이 주성분보다 크기 때문에 주성분 피크의 간섭을 최소화하는 분석조건(예: HILIC 칼럼을 통한 빠른 NDSRIs 용리)을 검토하여 선정할 수 있다.

4 1일 섭취 허용량 설정

가. 일반 원칙

원료의약품 또는 완제의약품에 발암성 또는 변이원성이 있는 불순물이 존재하는 경우 1일 섭취 허용량*을 설정하고 그 이하로 관리될 수 있도록 하여야 한다. 이와 관련한 자세한 사항은 ICH M7(R2) 가이드라인을 참고한다.

* 평생(70년)동안 매일 섭취할 때 '무시 가능한 수준(발암 위험이 10만 명 중 1명 이하)'

ICH M7(R2) 가이드라인에 따라 검출된 불순물에 대한 충분한 발암성 양성 데이터가 존재하는 경우에는 화합물 특이적인 위해 평가에 기반한 섭취 허용량 계산을 적용하며(예: TD₅₀ 적용), 그 외 일반적으로 변이원성 불순물에 대해서는 독성학적 역치(TTC : Threshold of Toxicological Concern) 개념을 적용하여 1일 섭취 허용량을 1,500 ng/day로 설정할 수 있다. 식약처는 아지도 불순물(예: AZBT)에 대하여 TTC 개념을 적용한 바 있다.

* TD₅₀ :종양 발생률이 50%인 용량

** TTC : 가장 감수성이 높은 동물종과 가장 감수성이 높은 종양유발부위에 대한 TD₅₀ 데이터를 이용하여, 종양 발생률이 100만명 중 1명이 되는 확률이 되도록 계산된 수치

그러나, TTC 이하의 섭취에도 이론상, 유의한 잠재적 발암 위험과 관련 있는 활성이 높은 구조가 속하는 화학클래스인 “cohort of concern”이 발견되고 있으며, 니트로사민류도 이에 속한다.

한편, 변이원성 불순물의 TTC에 기초한 섭취 허용량 1.5 µg/day은 평생 동안 매일 노출되어도 안전하다고 생각되는 기준으로, 투여기간이 평생보다 짧은 기간(LTL)일 것으로 예상되는 경우에는 ICH M7(R2) 가이드라인에 따른 투여기간별 1일 섭취 허용량 기준을 아래와 같이 적용할 수 있다.

<투여기간에 따른 불순물 1일 섭취 허용량>

투여 기간	≤ 1달	> 1 – 12달	> 1 - 10년	> 10년 ~ 평생
1일 섭취량 [µg/day]	120	20	10	1.5

나. 니트로사민류 불순물의 1일 섭취 허용량 설정

의약품의 개별 니트로사민류의 섭취 허용한도는 일반적으로는 평생 매일 노출되는 것을 고려하여 원칙적으로 10만분의 1의 발암 위험도를 초과하지 않도록 설정하여야 한다.

니트로사민류는 ICH M7(R2) 가이드라인에서 제시된 바와 같이 강한 변이원성이며 발암성을 나타내는 “cohort of concern”으로서 개별 섭취 허용량은 다음의 방법으로 설정할 수 있다.

1) 발암성시험 데이터가 충분한 니트로사민류 불순물의 1일 섭취 허용량 설정

TD₅₀을 설정하기에 충분한 발암성 연구 결과가 존재하는 경우, 견고성(Robustness)이 확보된 발암성 시험연구의 TD₅₀을 독성 시작값(POD, Point of departure)으로 사용할 수 있으며, 아래의 예시와 같이 선형외삽에 의해 평생 1일 섭취 허용량을 산출할 수 있다. 이때 TD₅₀은 발암성시험 데이터베이스(Carcinogenicity Potency Database) 등에서 미리 계산된 값을 사용할 수 있으며, 가장 견고하고 낮은 값(보수적 접근)을 사용할 수 있다.

< 예시: NDMA의 1일 섭취 허용량 계산 >

① NDMA의 CPDB 랫드 발암성시험의 TD₅₀(종양발생율이 1/2 되는 용량)은 0.0959 mg/kg/day이다.

* 랫드와 마우스 시험 결과 중 보다 보수적인 랫드의 조화평균(harmonic mean) TD₅₀을 사용

② 랫드 TD₅₀을 50,000으로 나누면 1/100,000의 비율로 종양을 발생하는 용량을 얻을 수 있다.

$$0.0959 \text{ (mg/kg/day)} / 50,000 = 0.00192 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$$

③ 사람에게 대한 1일 총 섭취 허용량은 다음과 같이 얻을 수 있다.

$$0.00192 \text{ } \mu\text{g/kg/day} \times 50 \text{ kg(사람 체중을 보수적으로 가정)} = 0.0959 \text{ } \mu\text{g/day}$$

$$\Rightarrow \text{NDMA 1일 섭취 허용량 : 96 ng/day}$$

또한, ICH M7(R2) 가이드라인에서 제시된 다음의 사항 중 1개 또는 그 이상에 해당하는 경우에는 발암성 데이터의 견고성이 낮은 것으로 평가할 수 있다.

- 성별·용량 당 50 개체 미만
- 3가지 용량 미만
- 동시 대조군 부재
- 간헐적인 투여(주5회 미만)
- 평생 보다 짧은 투여기간

2) 발암성시험 데이터가 불충분한 니트로사민류 불순물의 1일 섭취 허용량 설정

니트로사민류 불순물의 물질 특이적인 발암 결과가 충분하지 않거나 없는 경우에는 발암잠재력 분류 접근법(Carcinogenic Potency Categorization Approach, CPCA)^①을 우선 적용하여 1일 섭취허용량을 설정한다. 다만, 다음 중 어느 하나에 해당하는 과학적으로 타당한 근거자료^{②③④}를 제시하는 경우 별도의 기준으로 설정할 수 있다.

- ① 발암잠재력 분류 접근법(Carcinogenic Potency Categorization Approach, CPCA)을 활용하여 기준 설정 [부록 1]
- ② 구조-활성 상관관계(SAR)를 고려한 read-across 접근법을 활용하여 전고한 발암 결과가 있는 참조물질의 TD₅₀값을 이용하여 기준 설정
- ③ 강화된 복귀돌연변이 시험(Enhanced Ames test, EAT) 결과 음성인 경우 기준을 1.5 µg/day로 설정. 양성인 경우 ① 또는 ②에 따라 기준 설정 [부록 2]
- ④ 생체 내(*in vivo*) 변이원성 시험 결과 음성(비변이원성)인 경우 ICH Q3A/B 따라 비변이원성으로 관리. 양성인 경우 ① 또는 ②에 따라 기준 설정

① 발암잠재력 분류 접근법(Carcinogenic Potency Categorization Approach, CPCA)

발암잠재력 분류 접근법(CPCA)은 분자에 나타나는 활성 및 비활성 구조적 특성에 대한 평가를 기반으로 N-니트로사민 불순물(NDSRI 포함)을 예측되는 발암잠재력에 따라 5가지로 분류*하여 1일 섭취 허용량을 설정하는 방법이다.

* 분류 군에 따라 1일 섭취허용량 ①26.5 ②100 ③400 ④1500 ⑤1500 ng/일 설정

이 접근법은 CPDB(Carcinogenic Potency Database) 및 LCDB(Lhasa Carcinogenicity Database)에서 확인할 수 있는 저분자 니트로사민에 대한 정보와 N-니트로사민 화합물을 다룬 최근 학술 간행물에서 설명한 구조-활성 상관관계(SAR) 개념을 기반으로 한다.

발암잠재력 분류 접근법은 여러 니트로사민류에서 관찰되는 변이원성과 매우 강력한 발암의 원인이 대사 활성화의 α -하이드록실화(α -hydroxylation) 메커니즘이라고 가정*한다. 활성화 메커니즘의 선호도를 직접적으로 증가 또는 감소시키거나 다른 생물학적 경로로 니트로사민 제거를 증가시키는 구조적 특징은 발암 잠재력에 영향을 미칠 것으로 예상된다. 따라서, 니트로사민류 불순물의 변이원성 및 발암성을 해당 화합물의 구조적 특징을 기반으로 예측치를 산출할 수 있다.

* 니트로사민류는 α -하이드록실화(α -hydroxylation)를 통해 활성화되어 다양한 디아조늄 이온(예: methyldiazonium, ethyldiazonium ion) 등을 형성하게 된다. 이후 활성화된 친전자 카르베니움 이온(reactive electrophilic carbenium ions)이 되어 DNA와 직접 반응함으로써 안정적인 DNA 부가 생성물(adduct)을 형성, 발암성을 나타내는 것으로 알려져 있다.

다만, 발암잠재력 분류 접근법으로 도출된 섭취허용량 및 구조적 특성의 분석 등은 과학이 발전하고 추가 자료가 생성됨에 따라 변경될 수 있다.

발암잠재력 분류 접근법(CPCA)에 대한 적용범위, 일반원칙, 계산방법 및 흐름도 등 상세한 방법은 부록 1을 참고한다.

② 구조-활성 상관관계(structure-activity-relationship)를 고려한 read-across 접근법 활용

견고한 발암성 데이터가 있는 구조적으로 유사한 니트로사민(참조물질)의 TD_{50} 을 활용하여 ICH M7 (R2) 가이드라인에 따른 선형외삽 방법으로 1일 섭취 허용량을 설정할 수 있다. 이 방법으로 1일 섭취 허용량을 설정한 경우에는 제약사가 그 설정에 대한 타당한 근거를 제시하여야 한다.

구조-활성 상관관계 평가를 통한 read-across 접근을 통해 구조적으로 유사한 니트로사민을 참조물질로 선정할 때는 *N*-니트로소기 주변 구조적 환경요소인 치환 정도, 입체적 부피, 전자적 영향, 대사 활성화 가능성, 생성된 대사산물의 안정성/반응성 및 전체 분자량 등 다양한 사항이 고려되어야 한다.

또한, 선정한 참조물질의 견고한 발암성 연구 결과 여부가 중요하며, NDSRI의 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 고려해야 한다.

표 4. 참조물질 선정시 고려할 수 있는 니트로사민류

니트로사민류	CAS no.	AI(ng/day)
<i>N</i> -nitrosodi-methylamine(NDMA)	62-75-9	96
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

③ 강화된 복귀돌연변이 시험(Enhanced Ames test, EAT)

OECD 시험 가이드라인 471호 ‘박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험’은 시험 물질의 돌연변이 유발 가능성을 평가하기 위한 시험 수행에 대한 표준 권고사항을 제공한다. *N*-nitrosodi-methylamine(NDMA) 등 일부 니트로사민류는 표준 조건에서 분석 민감도 감소가 보고되었으며, NDSRIs에 대한 Ames 시험의 민감도에 대해서는 알려진 바가 거의 없으므로, 부록 2에 제시된 강화된 Ames 시험(Enhanced Ames test, EAT) 조건으로 수행하는 것을 권고한다.

- 니트로사민류 불순물 시험 시 전배양법(전배양시간 30분 권고)을 활용하고 30% 농도의 랫드와 햄스터 S9을 모두 사용하며, 양성대조군 중 변이원성이 있는 것으로 알려진 니트로사민류 2가지를 포함하도록 한다.

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 있다.

강화된 Ames 시험(EAT)에 대한 균주, 방법, S9의 종류 및 농도, 양성대조군 등 상세 시험방법은 부록 2 및 그 외 모든 권장사항은 OECD 시험 가이드라인 471호를 따라야 한다.

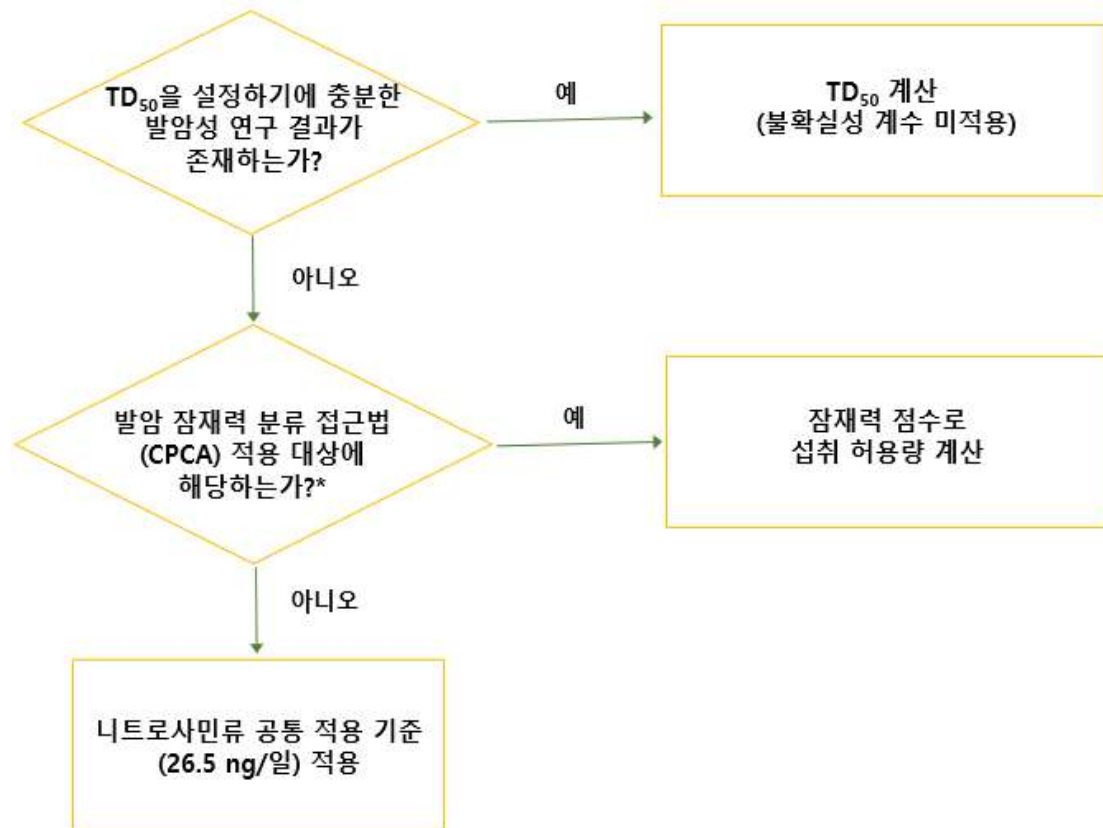
④ 생체 내(*in vivo*) 변이원성 시험

적절하게 수행된 생체 내(*in vivo*) 변이원성 시험의 음성 결과를 제시하면 ICH Q3A/B 가이드라인의 권고사항에 따라 니트로사민 불순물을 비변이원성 불순물로 관리할 수 있다 (예 : OECD Test Guideline No. 488 “형질전환 설치류의 체세포 및 생식세포를 이용한 유전자 변이시험(Transgenic Rodent somatic and Germ Cell Gene Mutation Assays”)에 따라 수행된 생체 내(*in vivo*) 변이원성 시험의 음성 결과).

만약, 니트로사민류 불순물의 물질 특이적인 발암 결과가 충분하지 않고 본문에서 제시된 방법^{①②③④}으로 1일 섭취허용량을 설정할 수 없는 경우, 공통으로 적용할 수 있는 기본 허용한도인 26.5 ng/일로 1일 섭취 허용량을 적용할 수 있으며, 이는 국내·외 규제기관에서 1일 섭취 허용량을 정한 니트로사민류 중 가장 독성이 높은 NDEA의 1일 섭취 허용량을 따른 것이다.

다만, 식약처는 제약사가 과학적 근거 및 해외 규제기관 설정된 정보 등을 제시하는 경우, 이를 종합적으로 검토하여 별도의 기준으로 설정할 수 있다.

< 국내 신규 니트로사민류 불순물 허용기준 설정 흐름도 >



* 다만, 다음 중 어느 하나에 해당하는 과학적으로 타당한 근거자료를 제시하는 경우 별도의 기준으로 설정 가능함

- ① SAR & Read-across 평가 ⇒ 참조물질의 TD₅₀
- ② 강화된 복귀돌연변이 시험 결과(음성) ⇒ 섭취 허용량 1500 ng/일
- ③ 생체내 (*in-vivo*) 변이원성 시험 결과(음성) ⇒ 비변이원성으로 관리

3) 평생보다 짧은 투여기간(LTL: Less-Than-LifeTime) 적용에 대한 고려

니트로사민류는 “cohort of concern”에 해당하므로, 평생보다 짧은 투여기간 (LTL)의 적용은 신중하게 접근하여야 한다. 상기 절차에 따라 설정된 1일 섭취허용량 한도 이하로 불순물을 줄이기 전까지 식약처와 협의하여 저감화 등 추가 조치 시행될 때까지 임시 조치로 고려할 수 있다. 식약처는 ① 허용 기준(1일 섭취허용량) 설정 가능 여부 ② 불순물 검출 수준 ③ 의료적 필요성 및 공급 부족 우려 ④ 해외 규제기관 동향 등을 종합적으로 검토하여 개별 사례별로 적용할 수 있다.

4) 니트로사민류 불순물의 기준설정 현황

다음은 식약처에서 니트로사민류 불순물에 대한 1일 섭취 허용량을 설정한 목록이다. 이는 개별 불순물의 독성값(TD₅₀), 발암잠재력 분류 접근법(CPCA), 구조-활성 상관관계를 고려한 read-across 방법, 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험 및 생체 내 변이원성 시험 등을 반영하여 니트로사민류 불순물의 1일 섭취허용량을 설정하였다.

식약처에서 설정한 니트로사민류 1일 섭취 허용량은 ‘의약품통합정보시스템 (의약품안전나라, <http://nedrug.mfds.go.kr>) > 고시/공고/알림 > 니트로사민류 불순물 기준 설정 현황’에서 최신사항을 확인 할 수 있다.

표 5. 니트로사민류 개별 불순물의 1일 섭취 허용량 설정(2025.6.12.)

연번	불순물 명칭	발생성분	CPCA 분류	섭취허용량 (ng/일)	비고
1	N-nitrosodi-methylamine (NDMA)	-	-	96	-
2	N-nitrosodi-ethylamine (NDEA)	-	-	26.5	-
3	N-nitroso-di-n-butylamine (NDBA)	-	-	26.5	SAR/read-across, 참조물질NDEA
4	N-nitrosodipropylamine (NDPA)	-	-	26.5	SAR/read-across, 참조물질NDEA
5	N-nitrosomorpholine (NMOR)	-	-	127	-
6	N-nitroso-piperidine (NPIP)	-	-	1,300	-
7	N-nitroso-pyrrolidine (NPYR)	-	-	1,700	-
8	N-nitroso-diisopropylamine (NDIPA)	-	5	1,500	-
9	N-nitroso-ethylisopropylamine (NEIPA)	-	3	400	-
10	N-nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid (NMBA)	-	4	1,500	-

연번	불순물 명칭	발생성분	CPCA 분류	섭취허용량 (ng/일)	비고
11	1-methyl-4-nitrosopiperazine (MeNP)	-	3	400	-
12	N-nitroso-N-methylaniline (NMPA)	-	2	100	-
13	N-nitroso-desmethyl-galantamine	갈란타민	1	26.5	-
14	2-nitroso-octahydrocyclopenta(c)pyrrole	글리클라지드	-	1,700	SAR/read-across, 참조물질 NPYR ³⁾
15	N-nitroso-nebivolol (NNEB)	네비보롤	4	1,500	-
16	N-nitroso-nortriptyline (NNORT)	노르트립틸린 아미트립틸린	1	26.5	-
17	N-nitroso-desmethyl-nintedanib	닌테다닙	3	400	-
18	N-nitroso-dabigatran etexilate	다비가트란	-	1,500	AMES 음성
19	N-nitroso-desloratadine	데스로라타딘	3	400	-
20	N-nitroso-N-desmethyl-desvenlafaxine	데스벤라팍신	1	26.5	-
21	N-nitroso-N-desmethyl -dextromethorphan	덱스트로메토르판	4	1,500	-
22	N-nitroso-dorzolamide	도르졸라미드	2	100	-
23	N-nitroso-nordoxepin	독세핀	1	26.5	-
24	N-desmethyl-N-nitroso-doxycycline	독시사이클린	3	400	-
25	N-nitroso-N-methyl-2-[1-phenyl-1-(2-pyridinyl)methoxy]ethanamine	독실아민	1	26.5	-
26	N-nitroso-duloxetine	둘록세틴	-	100	SAR/read-across, 참조물질 NNK ¹⁾
27	N-nitroso-N-desmethyl -diphenhydramine	디멘히드리네이트 디펜히드라민	1	26.5	-
28	N-nitroso-diclofenac	디클로페낙	5	1,500	-
29	N-nitroso-ranolazine impurity 1	라놀라진	3	400	-
30	N-nitroso-ramipril	라미프릴	5	1,500	-
31	N-nitroso-labetalol	라베타롤	4	1,500	-
32	N-nitroso-rasagiline	라사길린	2	100	-
33	N-nitroso-levofloxacin	레보플록사신	4	1,500	-
34	N-nitroso-2,6-pipecoloxilidide	로피바카인	4	1,500	-
35	N-nitroso-folinic acid: N-[4-[(2-amino-5-formyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxo-6-pteridinyl)methyl]nitrosoamino]benzoyl]-L-glutamic acid	류코보린	4	1,500	-
36	N-nitroso-desethylidocaine	리도카인	2	100	-
37	N-Nitroso-rivaroxaban amide / (S)-5-chloro-N-(2-hydroxy-3-(nitroso (4-(3-oxomorpholino)phenyl)amino) propyl)thiophene-2-carboxamide	리바록사반	4	1,500	-
38	N-Nitroso-rivaroxaban open-ring acid / (S)-2-(2-((4-(5-((5-chlorothiophene-2-carboxa(nitrosmido)methyl)-2-oxo oxazolidin-3-yl)phenyl)amino) ethoxy)acetic acid	리바록사반	4	1,500	-
39	Rivaroxaban Nitroso Impurity 1 / N-(2-hydroxyethyl)-N-phenyl	리바록사반	4	1,500	-

연번	불순물 명칭	발생성분	CPCA 분류	섭취허용량 (ng/일)	비고
	-nitrousamide				
40	Rivaroxaban Nitroso Impurity 2 / N-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-2-hydroxypropyl)-N-(4-(3-oxomorpholino)phenyl)nitrousamide	리바록사반	4	1,500	-
41	Rivaroxaban Nitroso Impurity 5 / N-(3-Chloro-2-hydroxypropyl)-N-(4-(3-oxomorpholino)phenyl)nitrousamide	리바록사반	4	1,500	-
42	N-nitroso-N-desmethyl rivastigmine	리바스티그민	2	100	-
43	N-nitroso-ribociclib impurity 1	리보시클립	3	400	-
44	N-nitroso-lisinopril	리시노프릴	5	1,500	-
45	N-nitroso-desformyl-riociguat	리오시구앗	2	100	-
46	N-nitroso-2,4-thiazole amine / N-((2-isopropylthiazol-4-yl)methyl)- N-methylnitrousamide (NNTA)	리토나비르	1	26.5	-
47	N-nitroso-meropenem	메로페넴	4	1,500	-
48	N-nitroso-metoprolol	메토프롤롤	4	1,500	-
49	N-nitroso-ritalinic acid	메틸페니데이트	4	1,500	-
50	N-nitroso-methylphenidate (NMPH)	메틸페니데이트	-	1,300	SAR/read-across, 참조물질 NPIP ²⁾
51	1-nitroso-pyrrolpiperidine	목시플록사신	4	1,500	-
52	N-nitroso-moxifloxacin	목시플록사신	4	1,500	-
53	N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-N-(4-nitrophenethyl)nitrous amide	미라베그론	3	400	-
54	N-(4-aminophenethyl)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)nitrous amide	미라베그론	3	400	-
55	N-nitroso-mirabegron	미라베그론	3	400	-
56	N-nitroso-mirtazapine	미르타자핀	3	400	-
57	N-nitroso-varenicline (NNV)	바레니클린	3	400	-
58	N-nitroso-N-ethyl-valacyclovir	발라시클로비르	3	400	-
59	N-nitroso-N-methyl-valacyclovir	발라시클로비르	3	400	-
60	N-nitroso-valsartan cyano-desvalerylmethylester	발사르탄	2	100	-
61	N-nitroso-betahistine	베타히스틴	1	26.5	-
62	N-nitroso-betaxolol	베타솔롤	4	1,500	-
63	3-(dimethylamino)propyl 2-[benzyl(nitroso)amino]benzoate (3DPN)	벤지다민	3	400	-
64	N-nitroso-vortioxetine	보티옥세틴	3	400	-
65	N-nitroso-buspirone Impurity 1 / 2-(4-nitrosopiperazine-1-yl)-pyrimidine	부스피론	3	400	-
66	N-nitroso-bupropion	부프로피온	5	1,500	-
67	N-nitroso-bisoprolol (NBP)	비소프롤롤	4	1,500	-
68	N-nitroso vildagliptin amide impurity	빌다글립틴	5	1,500	-
69	N-nitroso-vildagliptin	빌다글립틴	5	1,500	-
70	N-nitroso-salbutamol	살부타몰	5	1,500	-

연번	불순물 명칭	발생성분	CPCA 분류	섭취허용량 (ng/일)	비고
71	N-nitroso-sertraline	설트랄린	2	100	-
72	N-nitroso-celiprolol	셀리프롤롤	5	1,500	-
73	N-nitroso-sotalol	소타롤	4	1,500	-
74	3-[2-(N-nitroso-N-methyl)amino)ethyl]- N-methyl-1H-indole-5-methane sulfonamide	수마프립탄	1	26.5	-
75	N-nitroso-pseudoephedrine	슈도에페드린	4	1,500	-
76	N-nitroso-cinacalcet	시나칼세트	3	400	-
77	2,2,5-trimethyl-3-nitroso-1,3-oxazolidine	시아노코발라민	4	1,500	-
78	7-nitroso-3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8- tetrahydro[1,2,4]triazolo-[4,3- a] pyrazine (NTTP)	시타글립틴	2	100	-
79	N-nitroso-desmethyl citalopram	시탈로프람	1	26.5	-
80	N-nitroso-ciprofloxacin	시프로플록사신	-	ICH Q3A/Q3B에 따라 관리	비변이원성 불순물
81	1-diphenylmethyl-4-nitrosopiperazine	신나리진	3	400	-
82	N-nitroso-desmethyl-sildenafil	실데나필	3	400	-
83	N-nitroso-cilazapril	실라자프릴	5	1,500	-
84	N-nitroso-silodosin	실로도신	4	1,500	-
85	1-(2,3-dichlorophenyl)-4-nitroso piperazine	아리피프라졸	3	400	-
86	N-nitroso-desmethyl-azelastine	아젤라스틴	2	100	-
87	N-nitroso-azaerythromycin	아지스로마이신	-	ICH Q3A/Q3B에 따라 관리	비변이원성 불순물
88	N-nitroso-desmethylazithromycin	아지스로마이신	-	ICH Q3A/Q3B에 따라 관리	비변이원성 불순물
89	N-nitroso-atenolol	아테놀롤	4	1,500	-
90	N-nitroso-Atomoxetine	아토목세틴	-	100	SAR/read-across, 참조물질 NNK ⁽¹⁾
91	N-nitroso-apixaban impurity B	아픽사반	4	1,500	-
92	3-amino-N-nitrosopiperidine	알로글립틴	3	400	-
93	N-nitroso-ambroxol	암브록솔	-	1,500	AMES 음성
94	N-nitroso-enalapril	에날라프릴	5	1,500	-
95	N-nitroso-desmethyl-edoxaban	에독사반	2	100	-
96	N-nitroso-esmolol	에스몰롤	4	1,500	-
97	N-nitroso-epinephrine	에피네프린	2	100	-
98	N-nitroso-folic acid (NFA)	엽산/폴산	4	1,500	-
99	N-nitroso-N-desmethylophenadrine (NMOA)	오르페나드린	1	26.5	-
100	N-nitroso-imatinib	이매티닙	5	1,500	-
101	N-nitroso-ethylenediamine-triacetic acid	이소소르비드 모노니트레이트	4	1,500	-

연번	불순물 명칭	발생성분	CPCA 분류	섭취허용량 (ng/일)	비고
102	N-nitroso-iminodiacetic acid	이소소르비드 모노니트레이트	4	1,500	-
103	Indapamide Impurity A	인다파미드	5	1,500	-
104	N-nitroso-caspofungin	카스포펄린	4	1500	-
105	N-nitroso-ketamine	케타민	5	1,500	-
106	N-nitroso Quetiapine HEEP Impurity	쿠에티아핀	-	1,500	AMES 음성
107	N-nitroso-aryl piperazine / N-nitroso-desalkylquetiapine (NDAQ)	쿠에티아핀	3	400	-
108	N-nitroso-N-desmethyl clarithromycin	클래리트로마이신	4	1,500	-
109	N-nitroso-clozapine EP Impurity C / 8-chloro-11-(4-nitrosopiperazin-1-yl) -5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepine	클로자핀	3	400	-
110	N-nitroso-clozapine	클로자핀	5	1,500	-
111	N-nitroso-desmethyl-tamoxifen	타목시펜	1	26.5	-
112	N-nitroso-tigecycline	타이가사이클린	5	1,500	-
113	N-nitroso-tamsulosin	탐스로신	4	1,500	-
114	N-nitroso terazosin impurity C / 6,7-Dimethoxy-2-(1-piperazinyl)-4- quinazolinamine;2-(1-Piperazinyl)-4 -amino-6,7-dimethoxyquinazoline	테라조신	3	400	-
115	N-nitroso terazosin impurity N / (4-Nitrosopiperazin-1-yl)(tetrahydro furan-2-yl)methanone	테라조신	3	400	-
116	N-nitroso-desmethyl terbinafine	테르비나핀	1	26.5	-
117	N-nitroso-terbinafine impurity A	테르비나핀	1	26.5	-
118	N-nitroso-tetracaine	테트라카인	3	400	-
119	N-nitroso-desmethyl-tramadol	트라마돌	1	26.5	-
120	N-nitroso-desmethyl trimebutine	트리메부틴	5	1,500	-
121	N-nitroso-trimetazidine (NTMZ)	트리메타지딘	3	400	-
122	N-nitroso-ticagrelor	티카그렐러	5	1,500	-
123	N-nitroso-paroxetine	파록세틴	-	1,300	SAR/read-across, 참조물질 NPIP ²⁾
124	N-nitroso-phenylephrine	페닐레프린	2	100	-
125	N-nitroso-perindopril	페린도프릴	5	1,500	-
126	N-nitroso-felodipine	펠로디핀	5	1,500	-
127	N-nitroso-calcium folinate	폴리네이트칼슘	-	ICH Q3A/Q3B에 따라 관리	비변이원성 불순물
128	N-nitroso-furosemide	푸로세미드	4	1,500	-
129	N-nitroso-pramipexole	프라미펙솔	3	400	-
130	N-nitroso-frovatriptan/(3R)-2,3,4,9- tetrahydro-3-(N-methyl(nitroso)amino) -1H-carbazole-6-carboxamide	프로바트립탄	3	400	-
131	N-nitroso-propafenone	프로파페논	2	100	-

연번	불순물 명칭	발생성분	CPCA 분류	섭취허용량 (ng/일)	비고
132	N-nitroso-propranolol	프로프라놀롤	4	1,500	-
133	N-nitroso-flecainide	플레카이니드	4	1,500	-
134	N-nitroso-fluoxetine	플루옥세틴	-	100	SAR/read-across, 참조물질 NNK ¹⁾
135	N-nitroso-hydrochlorothiazide	히드로클로로티아지드	-	ICH Q3A/Q3B에 따라 관리	비변이원성 불순물

1) NNK : 4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridinyl)-1-butanone

2) NPIP : N-nitroso-piperidine

3) NPYR : N-nitroso-pyrrolidine

개별 니트로사민류의 기준은 일반적으로 ppm 또는 ppb 단위로 나타내 질 수 있는데, 섭취 허용량(ng/일)을 허가사항 중 일일 최대 용량(mg/일)으로 나누었을 때 계산될 수 있다.

5) 2종 이상의 니트로사민류가 완제의약품에서 검출되는 경우

원료의약품 또는 완제의약품에서 2종 이상의 니트로사민류가 검출되는 경우에는 모든 니트로사민 불순물의 합에 의한 발암 위해가 10^{-5} 이하가 되도록 개별 허용한도 외 총 허용기준을 설정하여 관리하여야 한다.

예를 들면, 검출되는 니트로사민류의 개별 섭취 허용량 중 가장 보수적인 섭취 허용량을 총 허용기준으로 설정하는 것이 한가지 예가 될 수 있다.

예) 완제의약품에서 NDMA와 NDEA가 검출되는 경우, 2종의 니트로사민류의 총 1일 섭취 허용량은 26.5ng/일로 설정하고 관리하여야 한다.

완제의약품 중 개별 불순물의 검출 수준이 허용기준의 10% 이하로 검출되는 경우에는 독성학적 위험 수준이 무시할 만한 수준이므로, 개별 또는 총 니트로사민류를 계산할 때 포함되지 않을 수 있다. 그러나 니트로사민류의 개별 검출 수준이 기준의 30% 이하여서 자체적으로 주기적으로 관리하더라도 4종 이상의 니트로사민류가 검출되는 경우에는 모든 니트로사민류의 검출 수준의 합이 발암 위해 10^{-5} 이하가 되도록 자체적으로 기준을 설정하여 관리하여야 한다.

5 초과발암위해도를 이용한 인체영향평가

변이원성·발암성 불순물이 검출된 의약품의 복용이 인체에 미치는 영향을 알아보기 위한 잠재적으로 발암 가능성이 있는 불순물이 함유된 의약품에 노출된 후의 암 발생 위험증가는 ICH M7(R2) 가이드라인에서 제시하고 있는 초과발암위해도 산출 기반의 인체영향평가 방식을 활용한다.

< 초과발암위해도를 이용한 인체영향평가 방법 >

- 평생보다 짧은 기간(LTL) 동안 특정 의약품을 복용했을 때 불순물로 인해 증가되는 암 발생률이 10^{-5} (10만명 중 1명) 수준까지 허용 가능한 것으로 설정한다.
- 인체영향평가는 ① 노출평가, ② 평가대상 화학물질의 변이원성 특성 파악, ③ 초과발암위해도 산출을 통한 위해평가 단계로 실시한다.

① (1단계) 노출평가

- 노출평가는 해당 불순물에 노출되어 암이 발생할 가능성이 있는 인구집단 (susceptible population)을 정의하고, 이들에서의 노출 양상을 제시한다.
- 노출 양상은 환자들의 의약품 사용을 가정하여 적용한 '시나리오'로 정의하거나,
- 실제 환자들의 의약품 사용 양상을 전향적 자료수집 혹은 후향적 자료 분석과 같은 '실제 사용데이터'(RWD, Real World Data) 기반으로 파악할 수 있다. 건강보험급여대상 의약품의 경우, 건강보험심사평가원이나 국민건강보험공단 청구자료를 이용하여 관심 의약품을 사용한 인구의 특성, 약물 사용 용량과 기간 정보를 후향적으로 파악할 수 있다.
- 노출평가 시 ▲간헐적 투여, ▲단기 투여(예: 30일 이하), ▲특정 적응증 (예: 치명적인 질환, 미충족 의료수요, 희귀질환) 등을 고려할 수 있다.
- 불순물 분석방법의 정량한계(LOQ)는 합리적 수준에서 가능한 낮아야 한다.

* 분석기기 검출한계보다 낮은 수준의 농도로 존재하는 물질의 농도를 "0"으로 적용할 경우 노출량을 과소평가할 우려가 있고, 검출한계 이하의 농도를 LOQ값으로 적용할 경우에는

노출량을 과대평가할 우려가 있기 때문에 정량한계를 최대한 낮게 하여 두 가지 경우의 차이를 줄일 필요가 있다.

- 최대검출치, 최대허용치 등의 값은 보수적인 노출평가를 위해 활용할 수 있지만, 항상 최대검출치, 최대허용치의 불순물이 포함된 의약품만 섭취하거나 사용하는 것이 아니므로 정확한 노출량 추정을 위해서는 의약품 중 불순물의 실제 농도에 대한 대표성 있는 분석값이 필요하다.
- 대표성 있는 분석값으로 평균, 중앙값 등 통계값을 산출하는 경우 '불검출' 데이터의 처리 방법은 다음을 고려한다.

- 불순물 시험결과에서 '불검출'로 처리 시 실제 검출한계값 또는 정량한계값을 제시한다.
- 일반적으로 배치 분석 결과의 80% 이상이 불검출 데이터인 경우에는 평균 등 통계적 수치를 산출하는 것이 유의하지 않다.
- 최소 25개 배치를 분석한 결과에서 불검출 데이터 비율이 60% 이상 80% 이하일 경우에는 해당 데이터에 0과 검출한계(혹은 정량한계)를 각각 적용하여 통계값의 하한값과 상한값으로 제시할 수 있다.
- 불검출 데이터의 비율이 60% 이하인 경우에는 해당 데이터에 검출한계의 1/2 (혹은 정량한계의 1/2)값을 적용하여 통계값을 구할 수 있다.
- 분석 결과 모두 검출한계 이상으로 정량된 경우에는 실제 통계값을 사용한다.
- 불검출 데이터의 처리는 최대가능도추정법(MLE, Maximum Likelihood Estimation), KM방법(kaplan-Meier method) 등 통계적 방법을 활용하여 처리할 수도 있다.

② (2단계) 변이원성/발암성 불순물 특성 파악

- ICH M7(R2) 가이드라인에서는 변이원성·발암성 불순물을 5개 등급으로 분류하고 있으며, 그 중 니트로사민류는 1등급(변이원성 및 발암성이 확인된 물질)으로 분류되어 화합물 특이적 섭취 허용량을 기준으로 초과발암위해도를 산출하여 평가하도록 권장한다. 상세한 내용은 '4 1일 섭취 허용량 설정' 부분을 참고한다.

③ (3단계) 개인별 초과발암위해도 산출

- 1단계에서 파악한 불순물 노출 양상과 2단계에서 산출한 평생 노출량 기반 1일 섭취 허용량을 비교하여 개인별 초과발암위해도를 산출한다.
- 산출된 위험도가 10^{-5} 보다 크면, 암 발생률이 10만명 중 1을 초과하므로 초과발암위해가 있는 것으로 간주한다.

$$\text{초과발암위해도 (명/10만명)} = \frac{10^{-5} \times \text{1일 노출량}^* (\mu\text{g/day})}{\text{1일 섭취 허용량} (\mu\text{g/day}) \times (25,550\text{일/복용기간(일)})}$$

* 1일 노출량 ($\mu\text{g/day}$) = 오염도(ppm) × 1일 최대복용량 (g/day)

- 오염도(ppm) : 의약품 중 불순물 분석방법 및 모니터링 자료에 근거(유통제품을 수거하여 시험 분석한 결과 또는 제약업체에서 제출한 시험 결과값을 활용할 수 있다)

※ **초과발암위해도** : 1일 노출량을 1일 섭취 허용량*으로 나눈 값으로, 불순물 함유 의약품 복용으로 인해 100,000명 중 추가 발암 가능성이 있는 정도

* **1일 최대복용량, 복용기간** : 시나리오 기반 또는 실제사용데이터(RWD) 이용하여 산출

- 복용량 : 허가사항 용법·용량에서 정하는 1일 최대 용량을 적용할 수 있다. 복합제의 경우, 해당 복합제 용법·용량에서 정하는 최대용량을 적용할 수 있다.
- 복용기간 : 복용기간은 보수적으로 불순물 검출 품목의 최초 허가일자 ~ 당해 12.31 까지 기간을 적용할 수 있다. 복용기간은 질환 및 의약품의 특성을 고려할 수 있다.

* **1일 섭취 허용량($\mu\text{g/day}$)** : 사람이 매일 평생(70년, 25,550일) 동안 섭취할 때 자연발생적인 발암가능성에 더하여 10만분의 1 확률로 암이 더 발생할 수 있는 1일 섭취 허용량 (식약처가 마련한 잠정기준 등을 대입)

※ 예시. 초과발암위해도를 이용한 인체영향평가 사례

예시

□ 인체영향평가 사례 : NDMA 검출 메트포르민

- (복용기간 산정) NDMA 잠정관리기준을 초과한 제품을 복용했던 환자
들의 초과발암위해도는 각 품목별로 허가(신고)일 이후부터 해당년도 말
(2020.12.31.)까지 복용하는 것으로 가정하여 산출

< 초과발암위해도 >

$$\bullet R = \frac{10^{-5} \times \text{NDMA 1일 노출량 } (\mu\text{g/일})}{\text{AI } (0.096 \mu\text{g/일}) \times (25,550\text{일/복용기간(일)})}$$

* AI : NDMA 1일 섭취 허용량

단위	의미	비고
초과발암위해도	일일 섭취 허용량을 노출량으로 나눈 값으로 메트포르민 제제 복용으로 인해 100,000명 중 추가 발암 발생 가능 성이 있는 수치는 나타냄	명/10만
복용기간	제품별 허가 이후기간~2020년 12월 31일까지 복용 가정 (일) / 25,550 일	967 ~ 8,774 일
AI ($\mu\text{g/day}$)	하루 중 NDMA 섭취 허용량	0.096 $\mu\text{g/day}$
1일 노출량 ($\mu\text{g/day}$)	제품 복용을 통한 일일 최대노출량	

- (평가결과) NDMA 검출 제품 복용으로 인한 추가적 발암 발생 가능성은
10만명 중 0.21명(95% 신뢰구간 0.12~0.30명)으로 무시할 만한 정도의
매우 낮은 수준임

* 국제의약품규제조화위원회(ICH) 가이드라인 M7(R2) 기준 (10만명 중 1명 이하)

NDMA 분석결과 * (ppm)	복용기간 (일)	최대복용량 (mg/일)	초과발암위해도
0.010~0.609	967 ~ 8,774	1,000~2,550	0.21 (95% CI 0.12~0.30)

* 제품별 1~9 배치 검출결과의 중앙값

1 제약사 조치

가. 신속 보고

제약사는 자체 위험평가와 시험검사를 통해 불순물이 허용기준을 초과하여 검출된 경우 또는 식약처에서 허용기준을 설정하지 않은 불순물이 검출된 경우 식약처에 관련 사실을 신속히 보고하여야 한다. 발생가능성 평가자료, 발생원인(추정원인 포함) 및 검출량, 1일 섭취 허용량에 관한 자료를 첨부(허용기준이 없는 경우)하여야 하며, 이 때 검출 수준은 ng 및 ppm 단위로 보고하고 1일 최대복용량에 기반하여 검출된 불순물에 대한 잠재적 노출량을 기술하는데 사용된 계산과정도 함께 제시하여야 한다.

나. 검출 수준에 따른 단계적 조치

제약사는 식약처가 마련·배포한 ‘불순물 검출 수준에 따른 단계적 조치사항’에 따라 불순물 검출량과 허용기준을 비교하여 시중 유통중인 제품 중 기준을 초과한 제품(배치)에 대한 자진 회수 및 불순물 저감화 등 필요한 조치를 진행 하고 관련 사항을 식약처에 제출하여야 한다.

불순물 검출 수준에 따른 단계별 조치사항은 다음과 같다.

○ (수준 1)

- √ 허용기준을 초과한 제품에 대해서는 즉시 판매중지 및 회수조치,
- √ 제조공정 개선 등을 통해 저감화하거나 규격에 기준을 설정하여 관리
- √ 제조공정을 개선하여 허가변경 등을 하거나, 허가변경 등을 완료 전까지 모든 제조번호별로 시험검사를 실시하여 적합한 제품만 출하

○ (수준 2)

- ✓ 기준을 초과한 제품은 없어 판매중지 및 회수조치는 불필요
- ✓ 다만, 허용기준을 초과할 가능성은 상존하므로 제조공정 개선 등을 통해 저감화하거나 규격에 기준을 설정하여 관리
- ✓ 제조공정을 개선하여 허가변경 등을 하거나, 허가변경 등을 완료 전까지 모든 제조번호별로 시험검사를 실시하여 적합한 제품만 출하

○ (수준 3)

- ✓ 모든 시험검사 결과, 기준의 30% 이하로 일정하게 관리되는 경우 대표성 있는 제품을 선정*하여 주기적으로 시험검사
- * 미리 선택한 배치 또는 미리 정해진 기간마다 시험 실시
- ✓ 다만, 제조방법 변경, 규격 설정 등 허가변경이 수반되지 않는 경우에는 관련 사항을 제품표준서에 반영하여 관리

○ (수준 4) 불검출된 것으로 간주하여 시험 생략 가능

< 불순물 검출 수준에 따른 단계별 조치사항 >

구분	개별 불순물 검출 수준	조치사항		
		회수	허가변경 (저감화 또는 기준설정)	출하 시 시험검사
수준1	기준 초과	✓	✓ (식약처 검토)	✓ (저감화 또는 기준설정 완료시까지)
수준2	기준의 30% 초과 ~ 기준 이내		✓ (식약처 검토)	✓ (저감화 또는 기준설정 완료시까지)
수준3	기준의 10% 초과 ~ 30% 이하			✓ (자체 주기적 관리)
수준4	기준의 10% 이하	'불검출'로 인정하여 업체 자율관리		

* 2종 이상의 니트로사민 불순물 검출 시, 모든 니트로사민류의 총 발암 위해가 10^{-5} 이하로 관리될 수 있도록 자체적으로 관리하고, 10^{-5} 초과시 허가변경 필요

** 4종 이상의 니트로사민 불순물 검출 시, 모든 니트로사민류의 발암 위해의 합이 10^{-5} 이하로 관리될 수 있도록 자체적으로 기준 설정하여 주기적 관리 필요

다. 불순물 함유 우려 의약품의 제조공정 검증

의약품 중 니트로사민류 관련 제조공정 검증의 목적은 불순물의 발생 가능성이 있는 원료의약품이나 완제의약품의 제조공정 또는 보관조건에서 니트로사민류 발생이 효과적으로 제거 또는 저감화될 수 있도록 설계가 되었는지를 실험적으로 입증하는 것이다. 따라서, 의약품 제조공정에서 니트로사민류의 발생원인 및 공정변수를 파악하고, 실제 생산한 의약품에서 불순물의 검출 여부 및 변동성을 분석하며, 사용(유효)기간 이내에 불순물의 경향성을 고찰하여 발생 가능한 불순물을 충분히 제거 또는 저감화하기 위한 예방 및 시정조치의 타당성을 평가하는 것이다.

1) 의약품 중 니트로사민류 발생 원인 분석

의약품 중 니트로사민류 제조공정 검증을 수행할 때 다음의 사항을 고려하여야 한다.

가) 원료의약품

- ① 2차, 3차 아민이나 4차 암모늄 존재 하에서 아질산나트륨(NaNO_2) 혹은 다른 아질산염을 사용하는 경우(같은 공정 혹은 다른 공정에서)
 - 2차 아민으로 분해 될 수 있는 용매는 N,N-dimethylformamide(DMF), N-methyl pyrrolidone(NMP), N,N-dimethylacetamide(DMA) 등이 있음
 - 3차 아민은 triethylamine, diisopropylethylamine, N-methylmorpholine, tributylamine 등이 있음
 - 2차, 3차 아민은 4차 암모늄인 tetrabutylammonium 혹은 일차 아민인 monoethylamine의 분해물 또는 합성 불순물로서 생성될 수 있음
- ② 원료의약품 제조공정에서 오염된 원료(예: 용매, 시약, 촉매 등) 사용
 - 질산염 함유 원료 등 아질산 불순물 유입 또는 아민류 함유 가능성
- ③ 원료의 회수과정 및 외부업체에 위탁하는 경우 여러 가지 오염원에 가능성 있음
 - 용매 또는 시약의 회수과정에서 비의도적 불순물 오염 발생 가능
- ④ 출발물질 또는 중간체를 NDMA 생성 가능성이 있는 공정이나 원료를

사용하는 판매자로부터 제공받는 경우

- 출발물질 혹은 중간체의 오염가능성이 있음

⑤ 원료의약품 제조공정의 마지막 단계에서 이전 단계 공정에서 비의도적으로 혼입된 니트로소화합물이 완전하게 제거되지 않는 경우

⑥ 기타 생성 가능 원인에 대한 평가

- 생산라인 공유에 따른 교차오염 등

나) 완제의약품

① 아질산염 및 아민을 함유한 의약품 및 첨가제 성분이 용액 또는 현탁액으로(예: 습식 과립화과정) 존재하거나 고온(예: 건조단계)에서 유지되는 작업을 수행하는 경우

② 원료의약품의 구조 자체의 반응성 또는 외인성 니트로화제 존재로 분해되거나, 보관 중 원료의약품이 온도 또는 습도에 의해 분해되어 불순물이 생성될 가능성

③ 완제의약품 포장과정에서 불순물 발생 가능성

- 포장재질상의 니트로셀룰로스와 프린터 잉크에 존재하는 아민류와의 결합에 따른 생성 가능성

④ 원료의약품 중 2차, 3차 아민 구조가 탈수소화 또는 탈알킬화되어 첨가제, 용매, 제조용수, 포장 용기 등의 아질산염에 노출되어 원료의약품 유사 구조 니트로사민 불순물(Nitrosamine drug substance-related impurities, NDSRIs) 발생 가능성

2) 의약품 중 니트로사민류 발생 원인 추정 사례

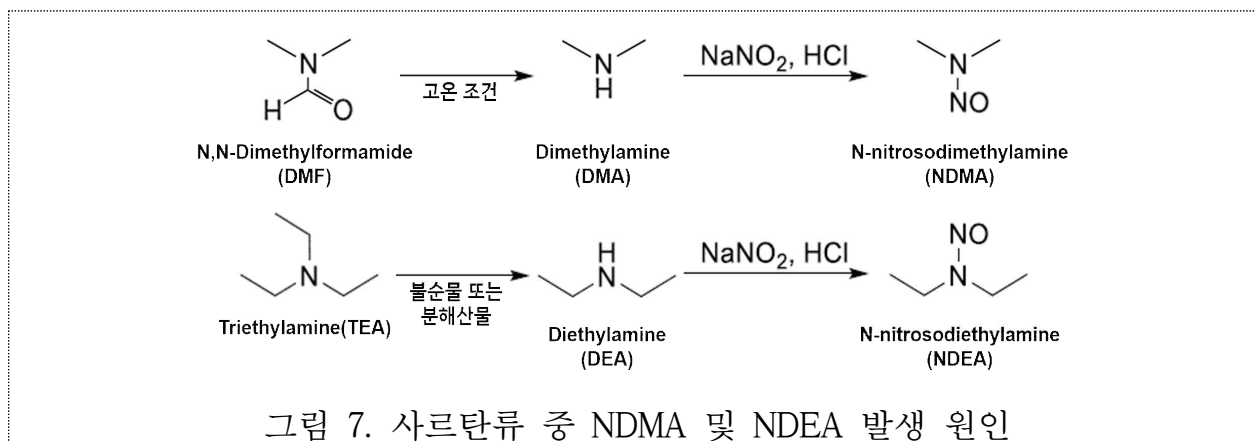
니트로사민류 검출 사실이 보고되었던 의약품을 중심으로 불순물 생성원인을 분석한 결과, 추정되는 생성원인은 다음과 같다.

가) 원료의약품 제조공정(시약·용매·중간체 등) 유래 불순물

○ 사르탄류 중 NDMA 및 NDEA 발생 원인

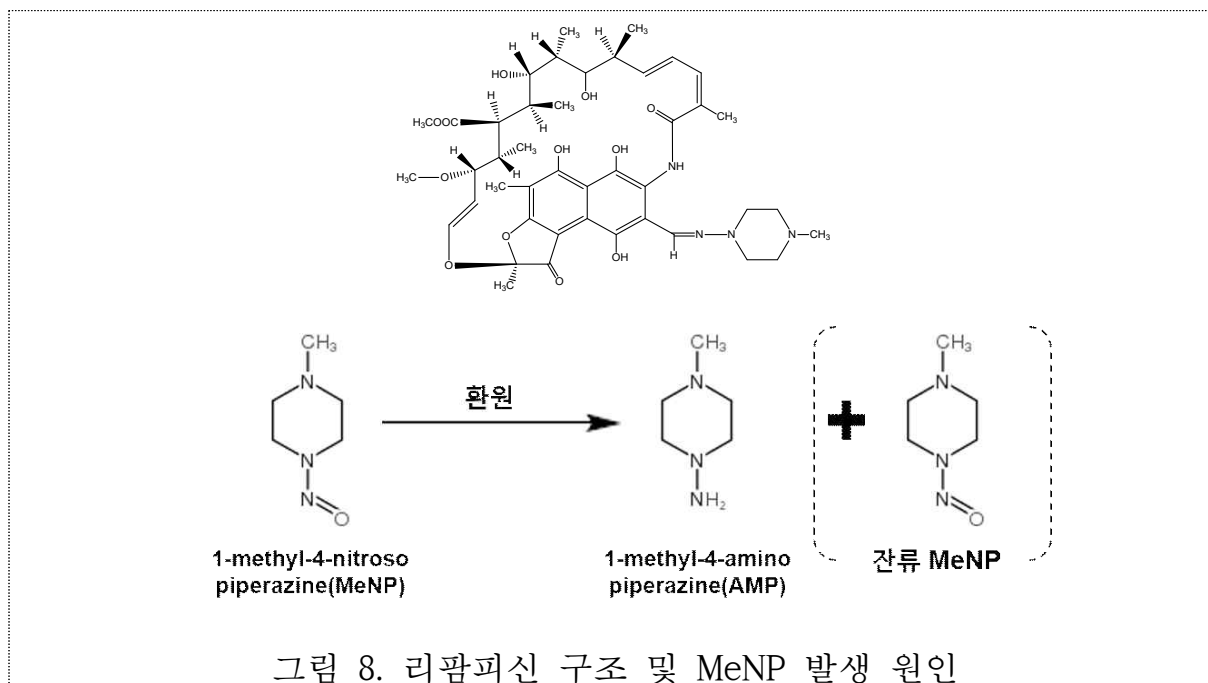
제조공정에 테트라졸 환 생성 공정이 있는 6종(발사르탄, 로사르탄, 이르베사르탄, 올메사르탄, 칸데사르탄, 피마사르탄)의 사르탄 계열 원료의약품의 합성과정에서 용매로 사용된 디메틸포름아미드(DMF) 또는 트리에틸아민

(TEA)에 불순물로 혼입되거나, 고온에서 분해되면서 생성된 소량의 디메틸아민(DMA) 또는 디에틸아민(DEA)이 아질산염과 산성조건에서 반응하여 생성되는 것으로 추정되고 있다(그림 7).



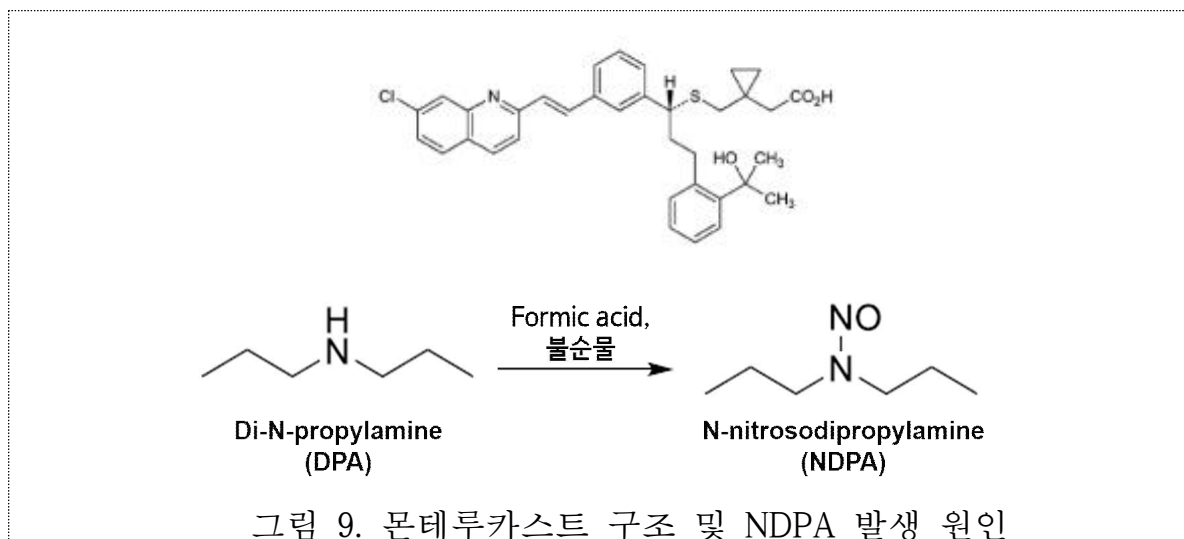
○ 리팜피신 중 1-methyl-4-nitrosopiperazine(MeNP) 발생원인

원료의약품의 합성 단계에서 시약으로 사용되는 메틸아미노피페라진(AMP)의 제조 과정에서 유전독성 물질인 1-methyl-4-nitrosopiperazine(MeNP)이 생성되거나 제거되지 않고 잔류하여 원료의약품에 혼입되는 것으로 추정되고 있다(그림 8).



○ 몬테루카스트 중 N-nitrosodipropylamine(NDPA) 발생 원인

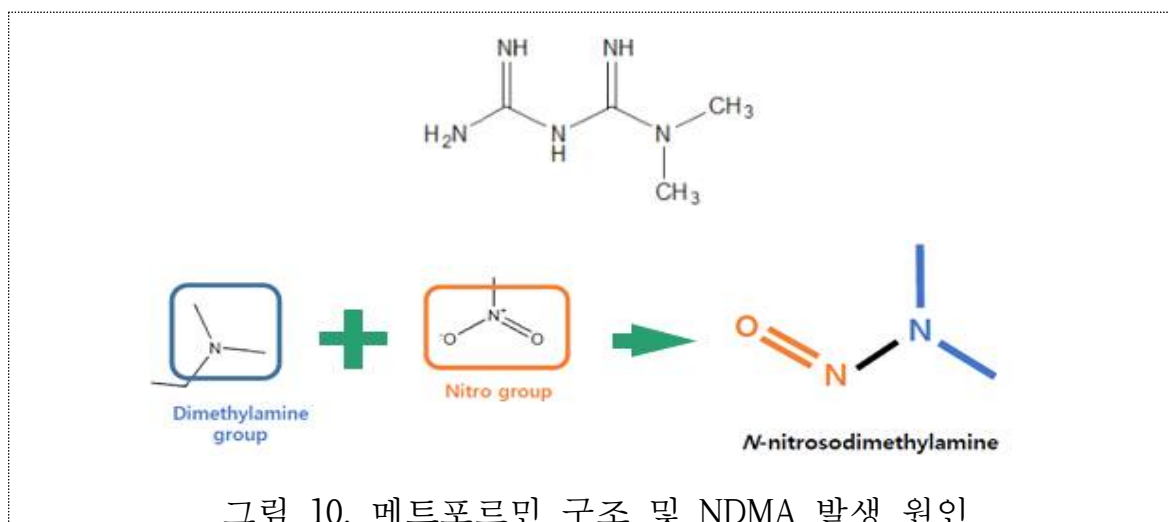
원료의약품의 합성 단계에서 시약으로 사용되는 디프로필아민(di-N-propylamine)과 용매로 사용되는 메탄올 중 미량으로 존재하는 formic acid 등의 불순물이 반응하여 NDPA가 생성되는 것으로 추정되고 있다(그림 9).



나) 완제의약품 제조과정 유래 불순물

○ 메트포르민 중 NDMA 발생 원인

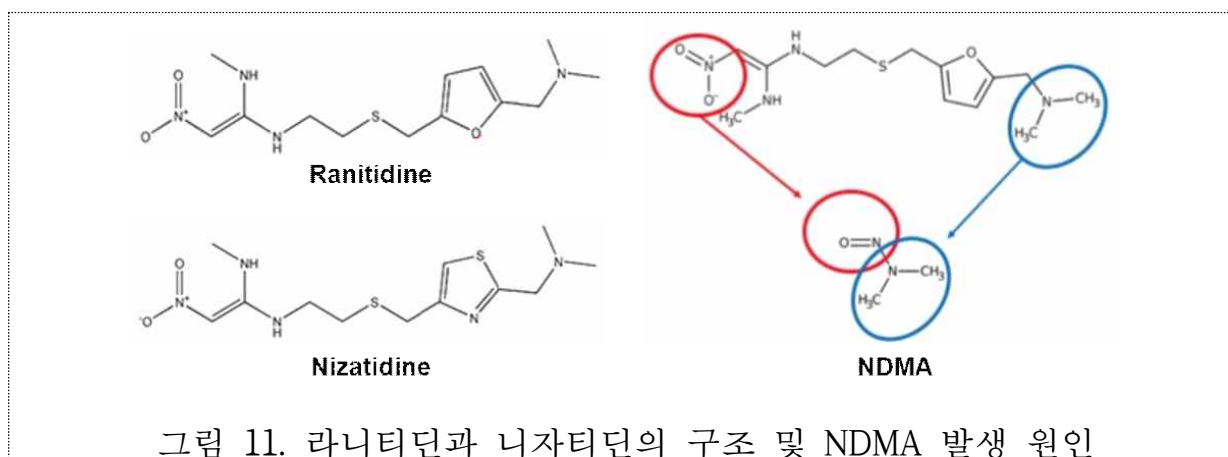
완제의약품 제조과정 또는 보관 중에 메트포르민 구조 내의(또는 불순물로 존재하는) 디메틸아민기가 첨가제, 용매, 제조용수, 포장용기 등의 아질산염에 노출되어 NDMA 생성되는 것으로 추정되고 있다. 또한, 열 또는 압력이 발생하는 과정이 포함된 과립·코팅·건조 등 제조과정 조건에 따른 영향도 있을 것으로 추정되고 있다(그림 10).



다) 원료의약품의 분해산물

○ 라니티딘, 니자티딘 중 NDMA 발생원인

라니티딘과 니자티딘은 구조적 특성상 아질산기와 디메틸아민기를 동시에 가지고 있어, 원료의약품 또는 완제의약품의 보관 중 원료의약품이 자체 분해·결합하여 NDMA가 생성되는 것으로 추정되고 있다(그림 11).

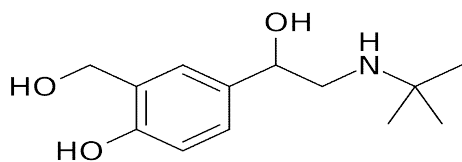


라) 완제의약품 중 원료의약품(주성분) 유사구조 니트로사민 불순물(NDSRIs)

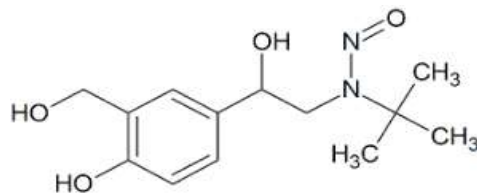
완제의약품 제조 과정 또는 보관 중에 원료의약품의 아민 구조가 탈수소화 또는 탈알킬화되어 첨가제, 용매, 제조용수, 포장 용기 등의 아질산염에 노출되어 원료의약품 유사구조 니트로사민 불순물(NDSRIs)이 생성되는 것으로 추정되고 있다.

표 6. 발생 가능한 원료의약품 유사구조 니트로사민 불순물 구조(예시)

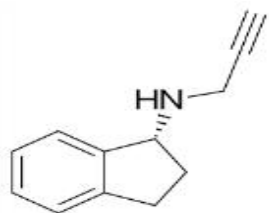
원료의약품	발생 가능한 주성분 유사구조 니트로사민 불순물
<p>바레니클린(varenicline)</p>	<p>N-nitroso-varenicline</p>



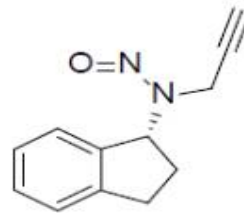
살부타몰(salbutamol)



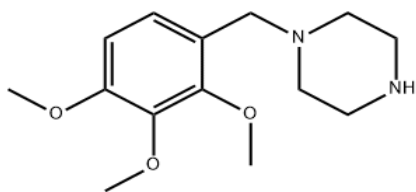
N-nitroso-salbutamol



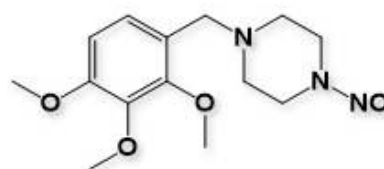
라사길린(rasagiline)



N-nitroso-rasagiline



트리메타지딘(trimetazidine)



N-nitroso-trimetazidine

3) 의약품 중 니트로사민류 제조공정 검증

시판중인 의약품의 니트로사민류 제조공정 검증은 NDMA 등 니트로사민 불순물의 함유 우려가 있는 의약품에 관하여, 제조공정에서 불순물이 허용 기준 이하로 관리됨을 입증하는 것을 목적으로 한다. 이러한 제조공정 검증은 원료의약품의 제조공정에 사용되는 시약·용매·출발물질·중간체·분해생성물 또는 완제의약품의 제조용수·첨가제·분해생성물 등을 포함하여 니트로사민류의 생성 원인을 파악하여야 하며, 불순물의 발생 또는 제거에 영향을 미칠 수 있는 공정 및 공정변수에 대한 고찰을 수행하여야 한다. 또한, 불순물 발생 원인에 따라 실제 생산한 원료 또는 완제의약품(연간 3개 배치 등)에서 불순물의 함량을 분석하여 검출 여부, 검출량 및 변동성에 관하여 검증하여야 하며, 장기보존시험·가혹시험·시판 후 안정성 시험·보관 검체 분석 결과 등을 통해 사용(유효)기간 이내에 불순물이 허용기준 이내임을 입증하여야 한다.

이러한 공정검증 결과를 토대로 발생 가능한 불순물이 의약품의 규격으로 설정한 허용 기준 이내로 관리할 수 있음을 입증하거나, 필요 시 제조공정에서 불순물이 잠정 관리기준의 30% 이내로 관리되도록 예방 및 시정조치 등을 통하여 추가적인 조치가 불필요함을 입증하여야 한다.

니트로사민 불순물은 그 발생 원인에 따라 원료의약품 및 완제의약품의 제조공정 유래 불순물, 원료의약품 및 완제의약품의 분해산물로 구분할 수 있다.

불순물이 완제의약품의 제조공정에서 불순물의 발생 가능성이 없고 원료의약품의 제조공정에서 유래(예: 발사르탄 중 NDMA 등)하는 경우에는 원료의약품의 제조공정을 중점으로 제조공정 검증을 수행하여야 한다. 또한, 해당 원료의약품을 주성분으로 함유한 완제의약품은 원료의약품 제조원에서 수행한 공정검증 자료를 포함하여, 완제의약품에서의 발생 가능성 평가 또는 실측치 등을 근거로 완제의약품 제조공정이 불순물의 발생에 영향이 없음을 입증하여야 한다.

불순물이 완제의약품 제조공정 또는 보관 중에 원료의약품(또는 분해산물)의 아민 구조가 첨가제, 용매, 제조용수, 포장용기 등의 아질산염에 노출되어 생성되는 경우(예: 메트포르민 중 NDMA, NDSRIs 등), 완제의약품의 제조공정을 중점으로 제조공정 검증을 수행하여야 한다. 원료의약품의 발생 원인 평가 또는 분석 결과 등 원료의약품 제조원의 자료는 참고자료로 활용할 수 있다.

불순물이 원료의약품의 구조상 발생 가능한 자연가능한 분해산물인 경우(예: 니자티딘 중 NDMA 등), 원료의약품의 합성에서부터 완제의약품의 제조까지 전 제조공정에 관한 검증을 수행하여야 하며, 원료의약품의 제조공정 검증이 완료되기 전까지 완제의약품 제조공정이 완료된 것으로 볼 수 없다.

라. 허가사항 변경 등

제약사는 자사에서 허가(신고)받은 의약품에 대한 불순물 안전관리에 대한 책임을 진다. 따라서 허가·신고·등록(변경포함) 시 업체에서는 위해평가를 통해 발생가능한 불순물을 예측하고 관리하여야 하며, 제품의 허가가 유지되고 제품이 유통되는 동안에는 새로운 정보가 확인되면 위해평가 및 시험검사를 실시하는 등 전주기 안전관리에 노력을 기울여야 한다.

제약사는 신규 품목허가·신고·등록 시 의약품 허가·심사 자료로서 유전독성 또는 발암성 불순물에 대한 품질관리기준을 설정하고 관리한 자료를 제출하여야 한다. 이미 허가·신고·등록된 품목도 불순물의 생성 및 오염 위험을 최소화하기 위해 의약품의 제조공정을 검토하여 필요시 새로이 설계하거나 변경하여야 하고, 제조방법·공정 변경 등으로 기준 및 시험방법 변경이 있는 경우에는 변경 허가(신고) 등을 통해 관련 자료의 적정성을 검토받아야 한다.

원료의약품 또는 완제의약품의 조성, 합성·제조공정, 포장재, 제조원, 규격 변경 등을 고려할 수 있으며, 이러한 변경사항은 약사법 등 관련 규정에 따라 식약처에 변경허가(신고) 또는 변경보고를 하여야 하고, 관련 제약사에도 알려 연관된 품목의 불순물 안전관리에 활용할 수 있도록 한다.

유전독성 불순물 평가 심사를 위한 근거자료 작성방법의 예시는 다음과 같으며, 상세 자료 작성방법은 ‘의약품 중 유전독성 불순물 평가 질의응답집’을 참고할 수 있다.

〈예시〉 요약표							
불순물 명칭 (CAS번호)	불순물 구조	기원	예측프로그램1 ((Q)SAR 프로그램명)	예측프로그램2 ((Q)SAR 프로그램명)	독성시험 결과	클래스 분류	관리전략
abc-001 (CAS No.00)		출발물질 유래 불순물	positive	positive	발암성 자료없음, 변이원성 양성	class 2	(관리전략1) TTC고려하여 중간체 C 규격에 30ppm 이하로 기준 설정하여 관리
*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****
*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****

2 식약처 조치

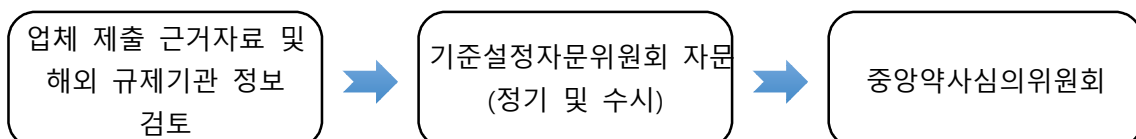
식약처는 제약사의 불순물 검출 사실 보고 정보와 해외 규제기관 등으로부터 수집한 정보를 바탕으로 필요한 조치사항을 검토하고, 기준 신설(변경) 사항이 있을 경우 신속하게 의약품안전나라(<https://nedrug.mfds.go.kr>)에 공개한다. 이러한 정보가 국내 유통중인 의약품의 안전관리에 필요하다고 판단하는 경우 특정 의약품에 대한 불순물 가능성 평가 및 시험검사를 실시할 것을 지시한다.

식약처는 불순물이 허용기준을 초과하여 검출된 의약품이 있음을 알게 된 경우 제약사에 동일성분 함유 제제에 대한 동일 불순물 시험결과 제출 등을 지시할 수 있으며, 식약처에서 허용기준을 설정하지 않은 불순물이 검출된 의약품이 있음을 알게 된 경우 기준을 마련하고 그 결과에 따라 관련 제약사에 필요한 조치 등을 지시할 수 있다.

식약처는 제약사가 제출한 시험검사 결과 등과 관련하여 다음의 사항을 검토하고 제출된 자료의 타당성이나 과학적 근거가 부족할 경우에는 추가 자료를 요청할 수 있다.

- 불순물 종류 및 발생 원인 조사 결과
- 섭취 허용량, 1일 최대복용량, 잠정관리기준, 업체관리기준
- 분석결과 및 배치수, 배치선정의 타당성
- 기준 및 시험방법의 적정성
- 상기 기준에 따른 시험검사 결과의 적정성
- 시험검사 결과에 따른 예방 및 시정조치 계획 등

식약처는 1일 섭취 허용량 설정을 위해 제약사가 제출한 자료의 타당성을 검토함과 동시에 해외 규제기관과의 정보교환을 통해 충분한 자료를 확보한 후, 필요시 중앙약사심의위원회 등 자문을 거쳐 1일 섭취 허용량을 결정한다.



식약처는 1일 섭취 허용량 설정과 관련하여 때로는 의약품 수급 상황을 고려하여 한시적 기준을 설정할 수 있다. 상기 절차에 따라 설정한 1일 섭취 허용량 이하로 불순물을 저감화하기 전까지 의약품 공급 부족이 우려되는 경우에는 개별 의약품의 허가 시점을 고려한 인체영향평가, 의료적 필요성, 대체약 유무 및 투여기간 등을 고려하여 제약사와 논의를 통해 투여기간을 평생보다 짧은 기간(LTL)으로 적용하여 한시적 출하허용기준을 설정할 수 있고, 이 경우 ICH M7(R2) 가이드라인에 따른 투여기간별 1일 섭취 허용량 기준을 적용할 수 있다.

참고로, 식약처에서는 TD_{50} 이 없는 니트로사민류(MNP, NNV)에 대하여 SAR 평가결과 및 해외 규제 동향 등을 종합 검토하여 1일 섭취 허용량을 설정한 바 있으며, MNP와 NNV가 검출된 의약품 수급 상황 등을 고려하여 한시적 출하허용기준을 설정한 바 있다.

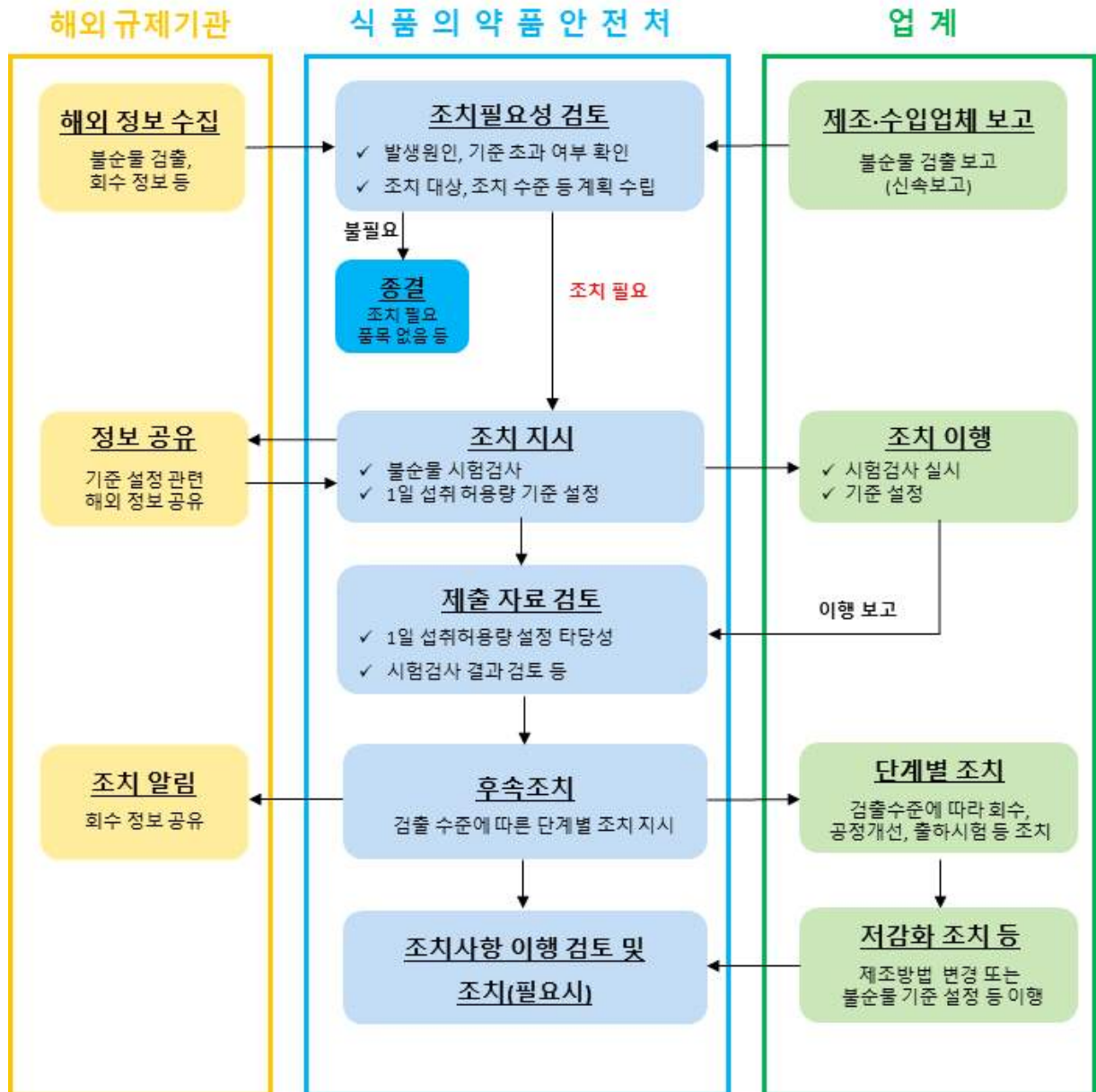
제약사는 존재하는 불순물이 표 1에 있는 등급 1, 2, 또는 3에 해당하는 경우 원료의약품 및 완제의약품의 불순물 수준이 허용한계 이하임을 보증하는 관리 전략을 수립하여야 하며, 식약처도 불순물 저감화 또는 규격 설정이 필요한 경우에는 제조공정 검증 등을 통해 적절한 조치를 취하고 이를 입증하는 자료를 제출하도록 요청하고 있다.

제조공정 검증 시 제출하여야 하는 자료의 예시는 다음과 같다.

- 배치 간 변동성 자료
- 안정성시험 자료
- 불순물 발생원인 및 공정변수 평가 자료
- 시험방법 및 밸리데이션 자료
- 예방 및 시정조치 등

식약처는 제약사가 제출한 불순물 저감화 등에 관한 자료를 검토하여 ‘불순물 검출 수준에 따른 단계적 조치사항’에 따라 조치할 것을 지시하며, 제약사는 식약처의 지시에 따라 필요한 안전조치를 취하고 불순물이 의약품의 사용(유효) 기간 동안 허용 기준 이내로 관리될 수 있도록 관리에 만전을 기해야 한다.

< 의약품 중 불순물 안전관리 절차(예) >



1

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 활성화의 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 1일 섭취허용량은 니트로사민류의 물질 특이적인 동물 발암 결과가 충분하지 않거나 없는 경우 ‘발암잠재력 분류 접근법(CPCA)’을 우선 적용하여 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 활성화의 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

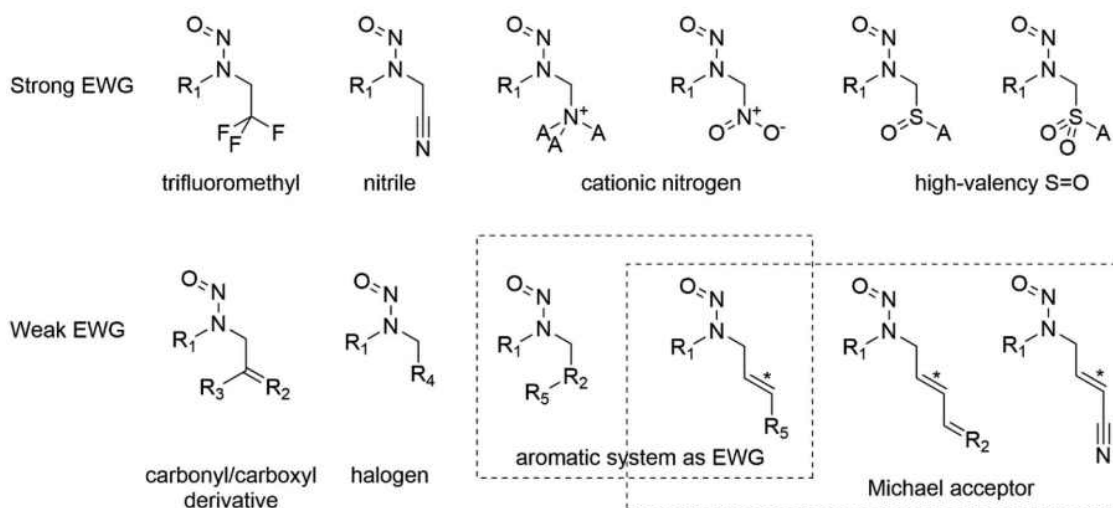
2개의 *N*-니트로소기를 함유한 NDSRIs의 경우 CPCA를 적용하여 어떻게 분류하나요?

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, Developmending 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, 약한 전자 끄는 기에는 carbonyl/carboxyl 유도체, halogen, aromatic system 등이 있습니다.



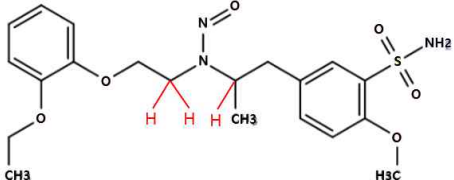
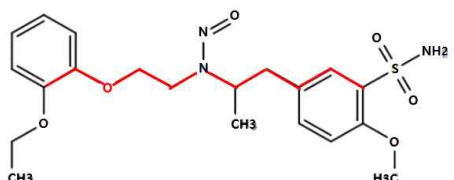
R_1 = C except C=O or C=N
 R_2 = O, N, S
 R_3 = H, C, F, Cl, Br, I, OC, NH₂, NHC, NC₂
 R_4 = F, Cl, Br, I
 R_5 = C (aromatic)
 Bonds marked * may be double or triple
 Alpha carbon may be CH₂ or CH(C)

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)

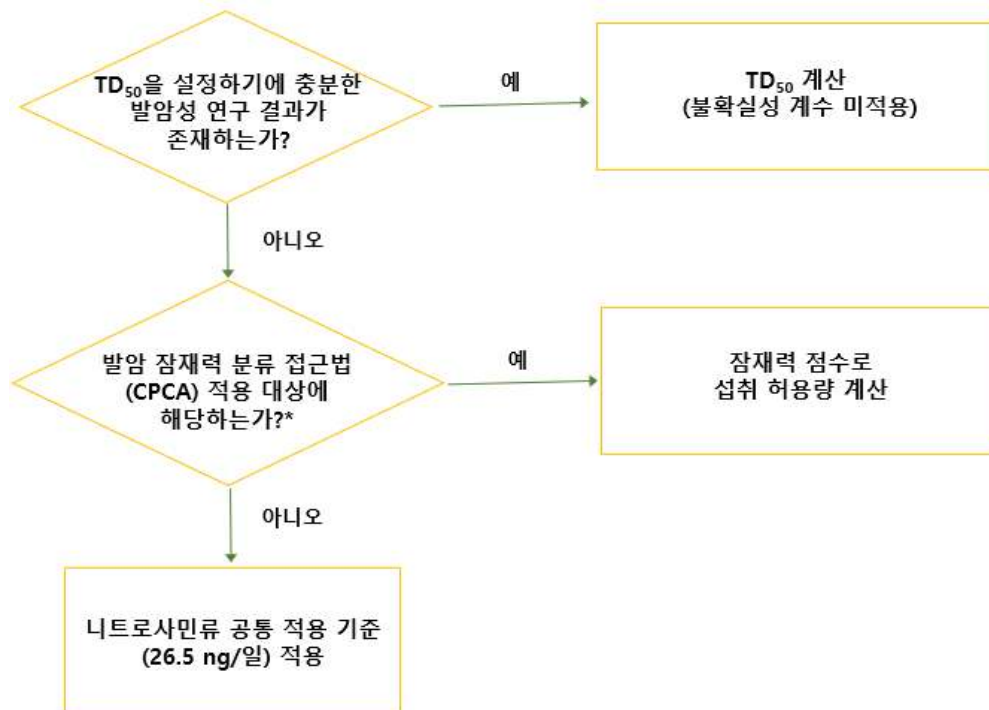
α -수소의 개수	점수	빨간색으로 표시된 구조 특징
2, 1	3	
비활성화 구조 특성		
비고리형 N-니트로소기의 양쪽에 ≥ 5 인 연속된 비수소 원자(고리형 또는 비고리형) 사슬. 각 사슬에서 4개 이하의 원자가 동일한 고리에 있을 수 있음	+1	
활성화 구조 특성	0	
잠재력점수 = 3 + 1 + 0 = 4	잠재력 분류 4	AI = 1500 ng/일

- 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 물질 특이적인 동물 발암결과가 불충분하고 발암잠재력 분류 접근법(CPCA)을 적용할 수 없는 경우, 구조-활성 상관관계 및 참조물질 기반 평가, 강화된 복귀돌연변이 시험 및 생체 내(*in vivo*) 변이원성 시험을 고려하여 섭취 허용량을 설정할 수 있습니다. 만약, 제시된 방법으로 1일 섭취허용량을 설정할 수 없는 경우, 아래의 흐름도에 따라 니트로사민류 공통 허용기준(26.5 ng/일)을 적용할 수 있습니다.



* 다만, 다음 중 어느 하나에 해당하는 과학적으로 타당한 근거자료를 제시하는 경우 별도의 기준으로 설정 가능함

- ① SAR & Read-across 평가 ⇒ 참조물질의 TD₅₀
- ② 강화된 복귀돌연변이 시험 결과(음성) ⇒ 섭취 허용량 1500 ng/일
- ③ 생체내(*in-vivo*) 변이원성 시험 결과(음성) ⇒ 비변이원성으로 관리

Q8

발암잠재력 분류 접근법(CPCA) 도입에 따라 기존 식약처에서 기준 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, 선정한 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
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 허용기준을 설정합니다.

- 불순물의 특성에 따라 다음과 같이 방안1 또는 방안2로 구분하여 한시적 허용기준을 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 한시적 허용 기준 적용을 제안할 수 있나요? 보고와 함께 제출해야 하는 자료는 무엇인가요?

A16. Q24에 언급된 자료 외 추가로, 회수·출하 중지 조치가 수급에 미치는 영향, 환자에게 미치는 영향(대체약, 의료적 필요성 등) 등을 분석한 자료* 및 투여 기간을 1년 미만으로 설정한 경우 그 근거자료**를 제출하시기 바랍니다.

* (예 1) 대체의약품 유무, 의료적 필요성, 최근 3년간 공급량 및 해당 제품의 시장 점유율, 예측되는 부족량, 출하중지할 경우 예상되는 중지 기간 및 재개일자 등

** (예 2) 「의약품 불순물 유전독성 평가 가이드라인」 등 관련 지침 및 문헌, 실제 투약 기간을 분석한 자료

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.

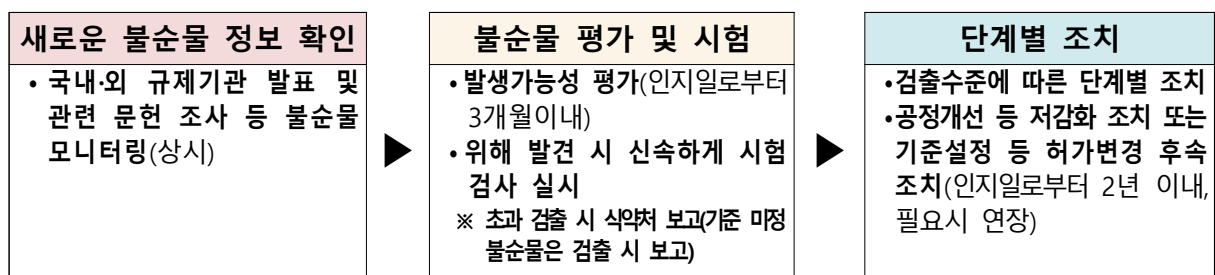
Q19

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



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 기준 설정 불순물 초과검출)** 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 ④필요시 한시적 허용기준 적용에 대한 의견
- **(식약처 기준 미설정 불순물 검출)** 상기 제출자료 외 추가로 1일 섭취허용량에 관한 자료(SAR/Read across 또는 CPCA 기준설정 근거자료 포함) 등 관련

Q25

ICH S9 가이드라인의 적용 범위에 포함되는 완제의약품 또는 유전독성이 있는 원료의약품의 니트로사민 불순물은 어떻게 관리해야 하나요?

- A25. ICH S9의 적용 범위에서 정의된 진행성 암을 적응증으로 하는 의약품, 방사성 의약품 또는 치료농도에서 유전독성을 나타내는 원료의약품이 포함된 완제의약품에서 니트로사민 불순물이 확인되는 경우,
- 해당 불순물은 ICH Q3A/B에 따라 비변이원성 불순물에 대한 허용 수준으로 관리할 수 있습니다.

Q26

연고제, 파스제 등 외용제제의 니트로사민 불순물 관리기준(ppm)을 설정할 때, '1일 최대투여량'은 어떻게 적용하여야 하나요?

- A26. 1일 최대투여량은 품목의 허가사항 중 용법·용량 및 사용상의 주의사항 등을 반영하여 산정하여야 합니다.
- 다만, 용법·용량 등이 명확하지 않은 경우(예 : 수회 도포 등) 유사한 효능·효과를 가지는 제제의 용법·용량, 해당 제제의 (비)임상시험자료 또는 최대 포장단위 등을 고려하여 보수적으로 접근하는 것이 바람직합니다.

- 1) Control of nitrosamine impurities in human drugs, Guidance for industry, FDA (2024.9)
- 2) USP <1469> Nitrosamine impurities
- 3) Assessment report, Procedure under Article 5(3) of regulation EC (No) 726/2004, Nitrosamine impurities in human medicinal products, Procedure number: EMA/H/A-5(3)/1490, EMA, (2020.6.25)
- 4) Questions and answer for marketing authorisation holder/applicants on the CHMP opinion for the Article 5(3) of regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products (2024.7.19.)
- 5) Recommended Acceptable Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance -Related Impurities Guidance for Industry, FDA (2023.8)
- 6) Guidance on nitrosamine impurities in medications, HC (2024.5.31.)
- 7) Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) Impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk M7(R2), ICH (International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use). (2023.4.3.)
- 8) 인체적용제품의 위해성평가에 관한 법률 (식품의약품안전처)
- 9) 인체적용제품의 위해성평가 공통지침서 (식품의약품안전평가원, 2019.8.2)
- 10) 의약품 중 변이원성 불순물의 인체영향평가 방법론과 약물역학의 역할, 약물역학위해관리학회지, 2021:13:10-16.

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 불충분한 경우
⇒ ‘발암잠재력 분류 접근법(CPCA)’ 우선 적용
- (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

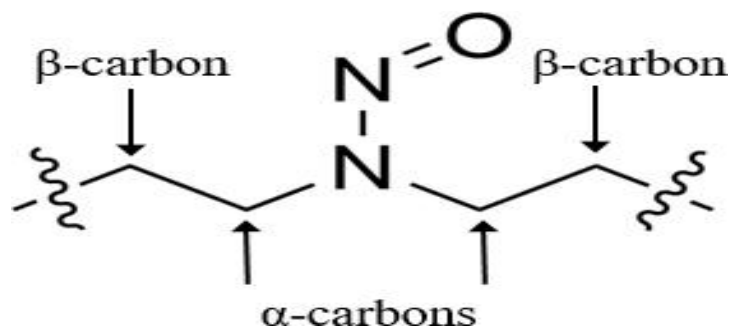
** nitrosated indole 등 제외

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, <i>N</i> -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)

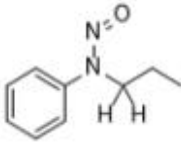
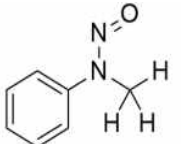
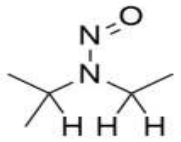
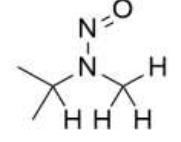
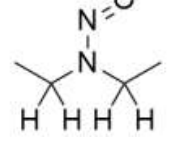
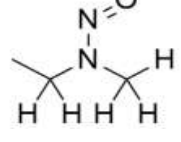
** ICH M7 가이드라인 (ICH M7에서 설명한 독성학적 역치(TTC) 1,500ng/일은 미미한
발암성 위험 또는 기타 독성 영향을 초래하는 연구되지 않은 화학물질의 AI)

○ (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
점수는 아래의 계산식에 따라 계산해야 함. 니트로사민류에 표 2 및 3의 구
조 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

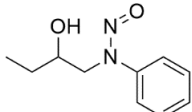
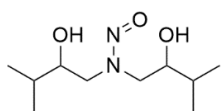
각 α -탄소 상의 수소 원자 개수 (가장 작은 수부터 나열)	예시	α -수소 점수
0, 2		3*
0, 3		2
1, 2		3
1, 3		3
2, 2		1
2, 3		1

* 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 점수의 산출은 *N*-니트로사민 구조에 존재하는 모든 나열된 특성의 개별 점수를 합산해야 함. 표의 각 비활성화 구조 특성 목록은 한 번씩만 계산할 수 있으며, *N*-니트로소기가 둘 이상의 고리 내에 있는 *N*-니트로사민의 경우 일치하는 가장 작은 고리의 점수만 적용해야 함. 다음 예는 예시일 뿐이며 모든 것을 포괄하지는 않음

비활성화 구조 특성	예시	개별 비활성화 구조 특성 점수
분자 상 모든 위치에 존재하는 카르복실산기		+3
피롤리딘 고리의 <i>N</i> -니트로소기		+3
하나 이상의 황 원자를 포함하는 6원 고리의 <i>N</i> -니트로소기		+3
5원 또는 6원 고리의 <i>N</i> -니트로소기*		+2
모르폴린 고리의 <i>N</i> -니트로소기		+1
7원 고리의 <i>N</i> -니트로소기		+1
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
<i>N</i> -니트로소기(고리형 또는 비고리형)의 한쪽에서만 α -탄소에 결합된 전자 끄는 기*		+1
<i>N</i> -니트로소기(고리형 또는 비고리형) 양쪽에서 α -탄소에 결합된 전자 끄는 기*		+2

N-니트로소기(고리형 또는 비고리형)의 <u>한쪽에서만</u> β-탄소 ^{***} 에 결합된 하이드록실기		+1
N-니트로소기(고리형 또는 비고리형)의 <u>양쪽에서</u> β-탄소 ^{***} 에 결합된 하이드록실기		+2

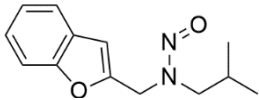
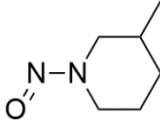
* N-니트로소기가 피롤리딘 고리, 하나 이상의 황 원자를 포함하는 6원 고리 또는 모르폴린 고리(모두 별도로 계산)로 되어있는 예는 제외됨

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

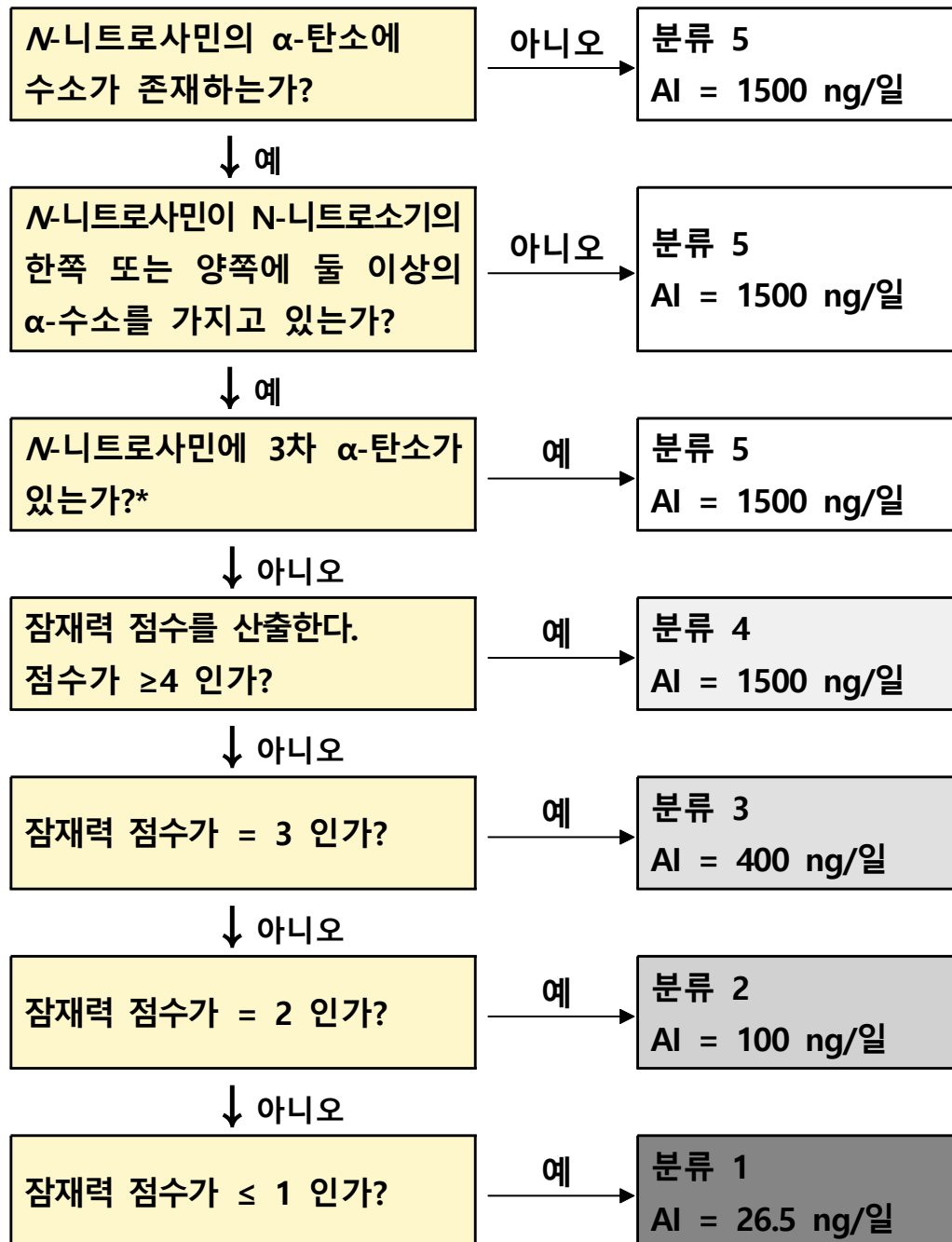
*** β-탄소가 sp³ 혼성 상태에 있어야 함

표 3. 활성화 구조 특성 및 관련 점수

활성화 구조 특성 점수의 산출은 *N*-니트로사민 구조에 존재하는 모든 나열된 특성의 개별 점수를 합산해야 함. 표의 각 활성화 구조 특성 목록은 한 번씩만 계산할 수 있음. 다음 예는 예시일 뿐이며 모든 것을 포괄하지는 않음

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

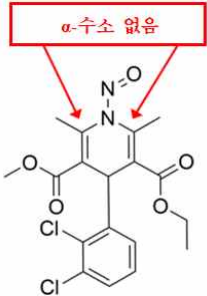
<그림1> 니트로사민류의 잠재력 분류를 예측하기 위한 흐름도



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

5. 검토사례

[예시 1] *N*-Nitroso-felodipine

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

N-니트로사민의 α-탄소에 수소가 존재하는가?

아니오

분류 5

AI = 1500 ng/일

↓ 예

N-니트로사민이 *N*-니트로소기의 한쪽 또는 양쪽에 둘 이상의 α-수소를 가지고 있는가?

아니오

분류 5

AI = 1500 ng/일

↓ 예

N-니트로사민에 3차 α-탄소가 있는가?*

예

분류 5

AI = 1500 ng/일

↓ 아니오

잠재력 점수를 산출한다.
점수가 ≥ 4 인가?

예

분류 4

AI = 1500 ng/일

↓ 아니오

잠재력 점수가 = 3 인가?

예

분류 3

AI = 400 ng/일

↓ 아니오

잠재력 점수가 = 2 인가?

예

분류 2

AI = 100 ng/일

↓ 아니오


잠재력 점수가 ≤ 1 인가?

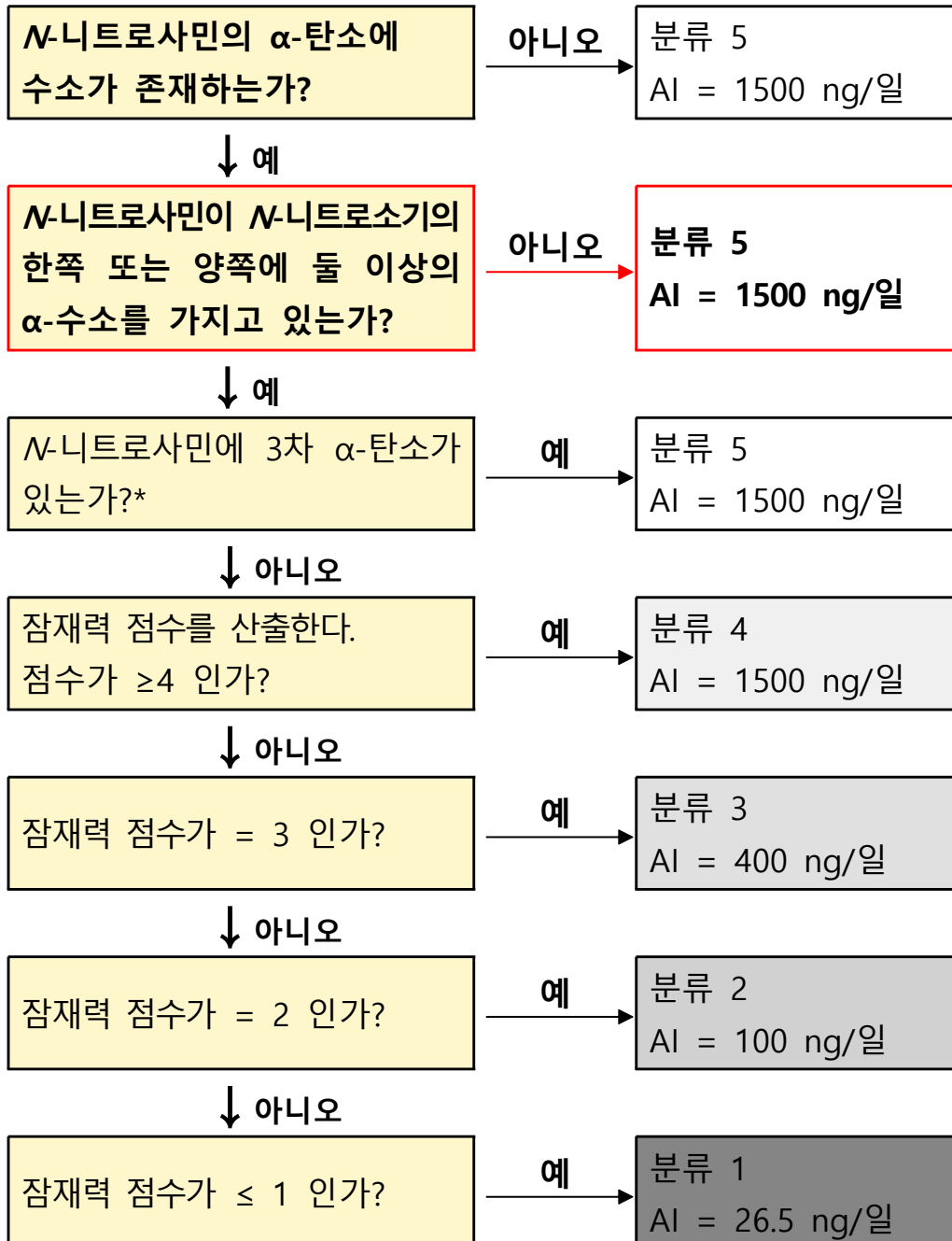
예

분류 1

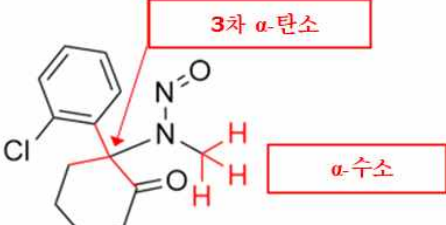
AI = 26.5 ng/일

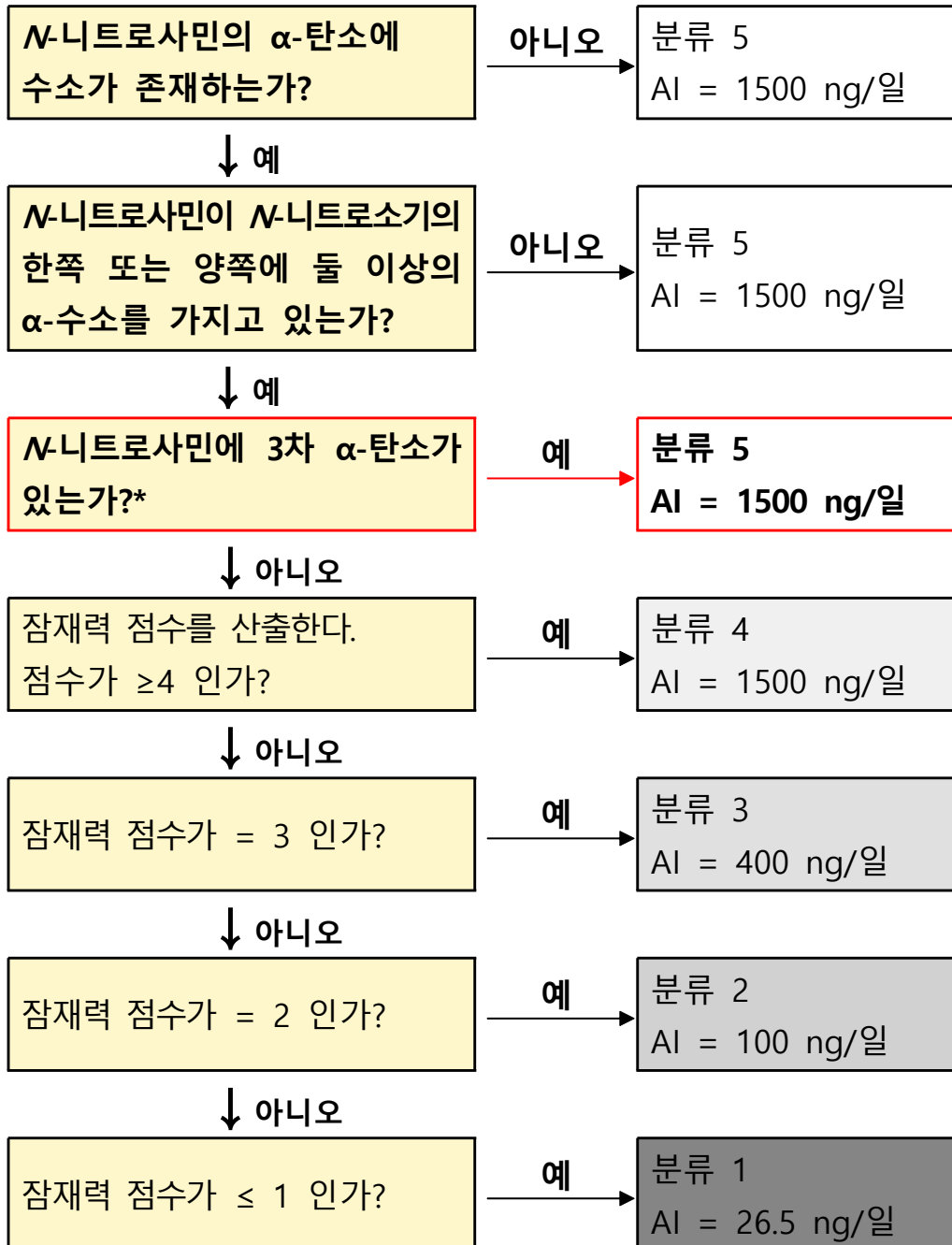
[예시 2] *N*-Nitroso-enalapril

	잠재력 분류 5	AI = 1500 ng/일
---	----------	----------------

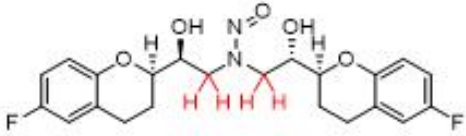
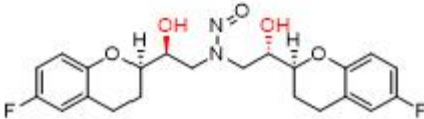
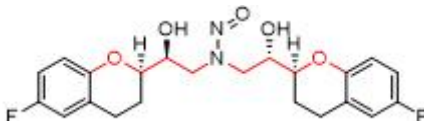


[예시 3] *N*-Nitroso-ketamine

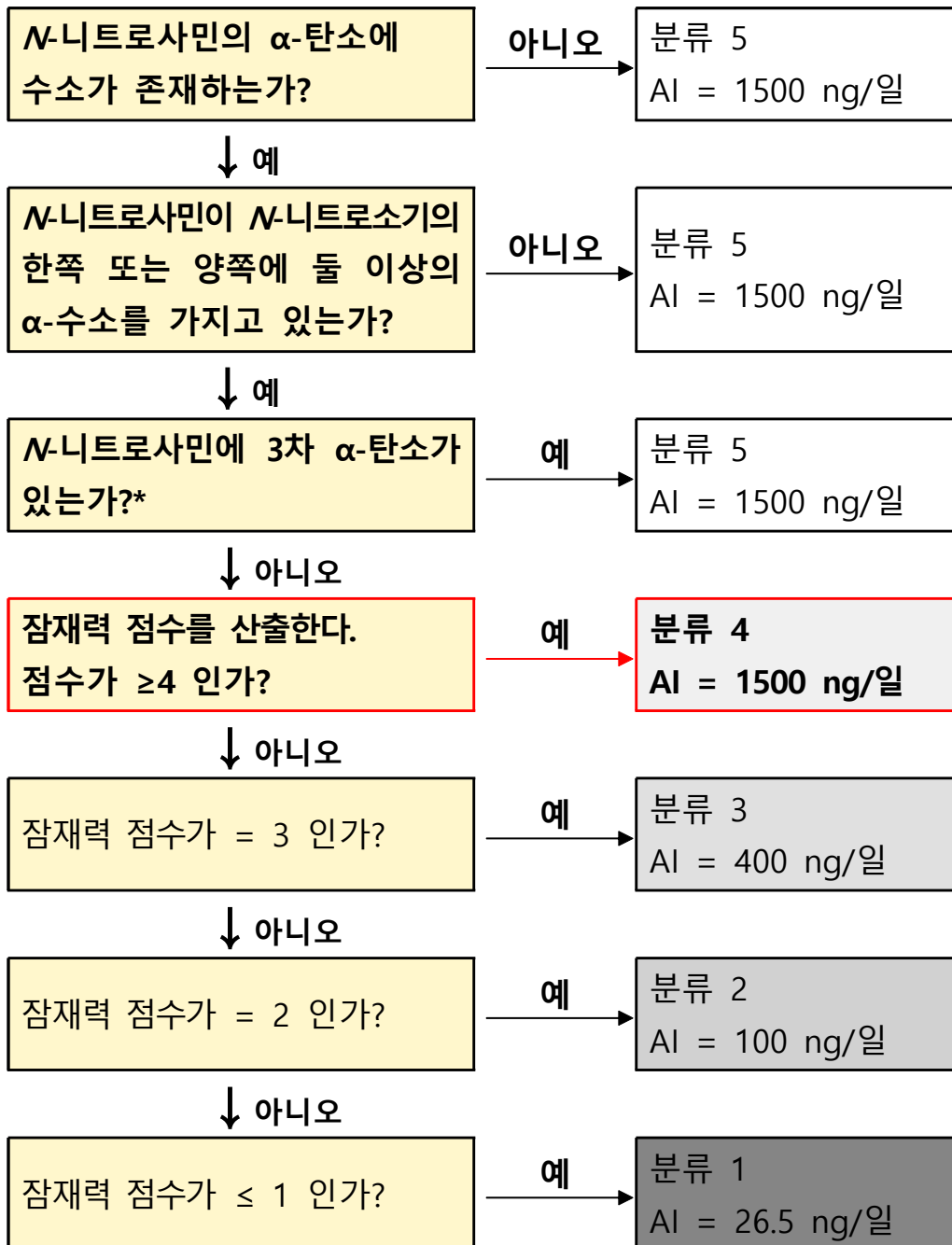
	잠재력 분류 5	AI = 1500 ng/일
---	----------	----------------



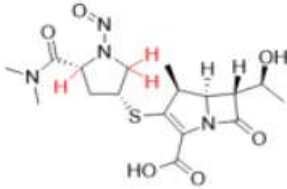
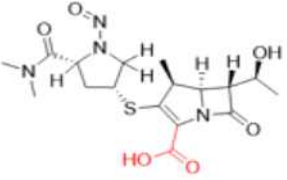
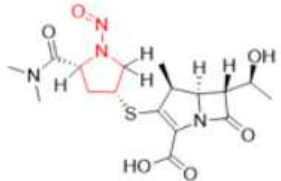
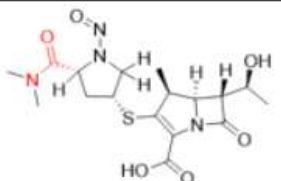
[예시 4] *N*-Nitroso-nebivolol

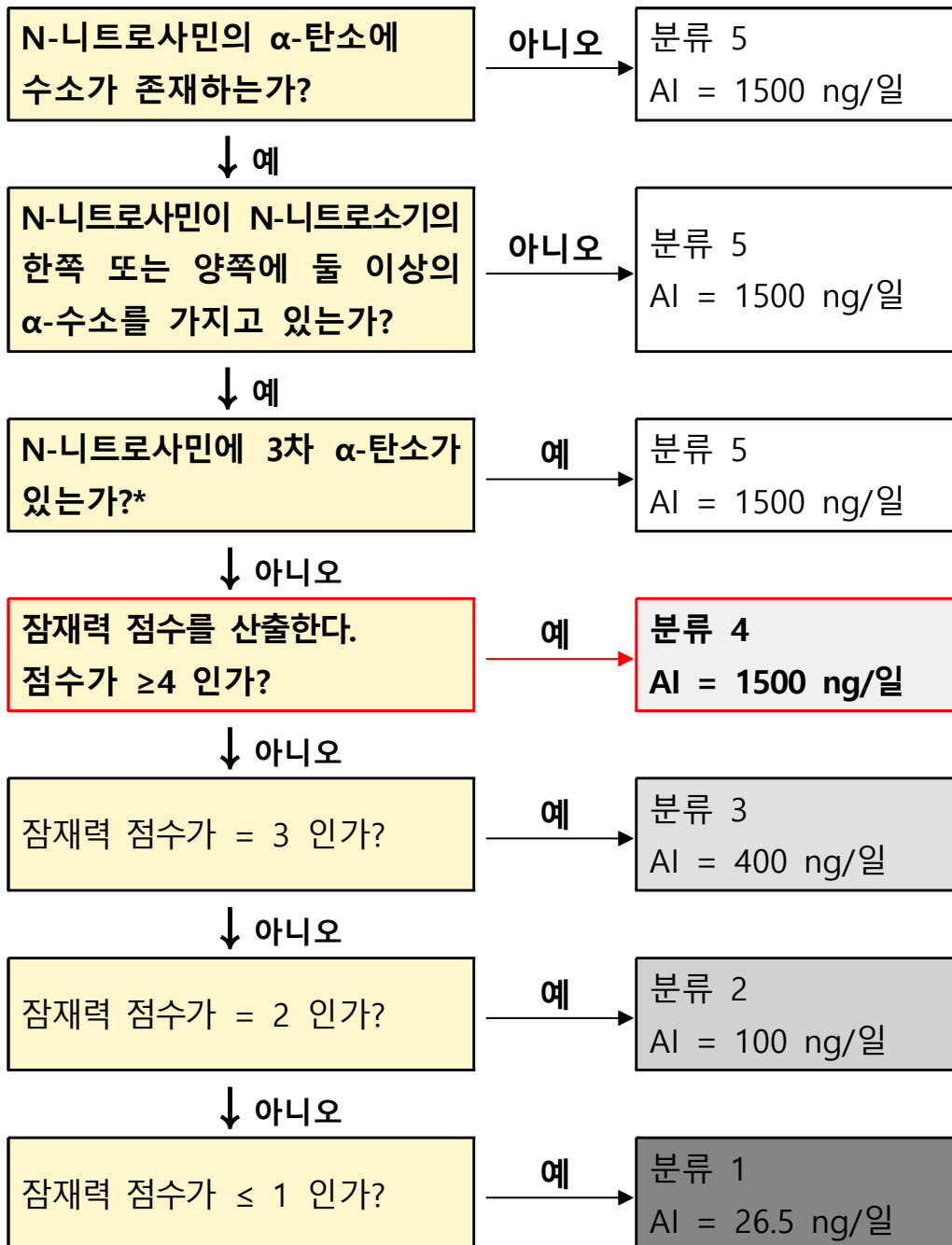
α -수소의 개수	점수	빨간색으로 표시된 구조 특징
2, 2	1	
비활성화 구조 특성		
<i>N</i> -니트로소기(고리형 또는 비고리형)의 양쪽에서 β -탄소***에 결합된 하이드록실기	+2	
비고리형 <i>N</i> -니트로소기의 양쪽에 ≥ 5 인 연속된 비수소 원자(고리형 또는 비고리형) 사슬. 각 사슬에서 4개 이하의 원자가 동일한 고리에 있을 수 있음	+1	
활성화 구조 특성		
잠재력점수= 1 + 2 + 1 = 4		
잠재력 분류 4		AI = 1500 ng/일

*** β -탄소가 sp^3 혼성 상태에 있어야함

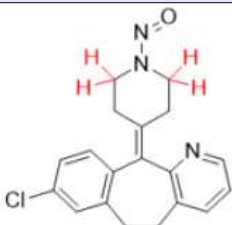
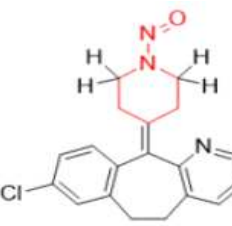


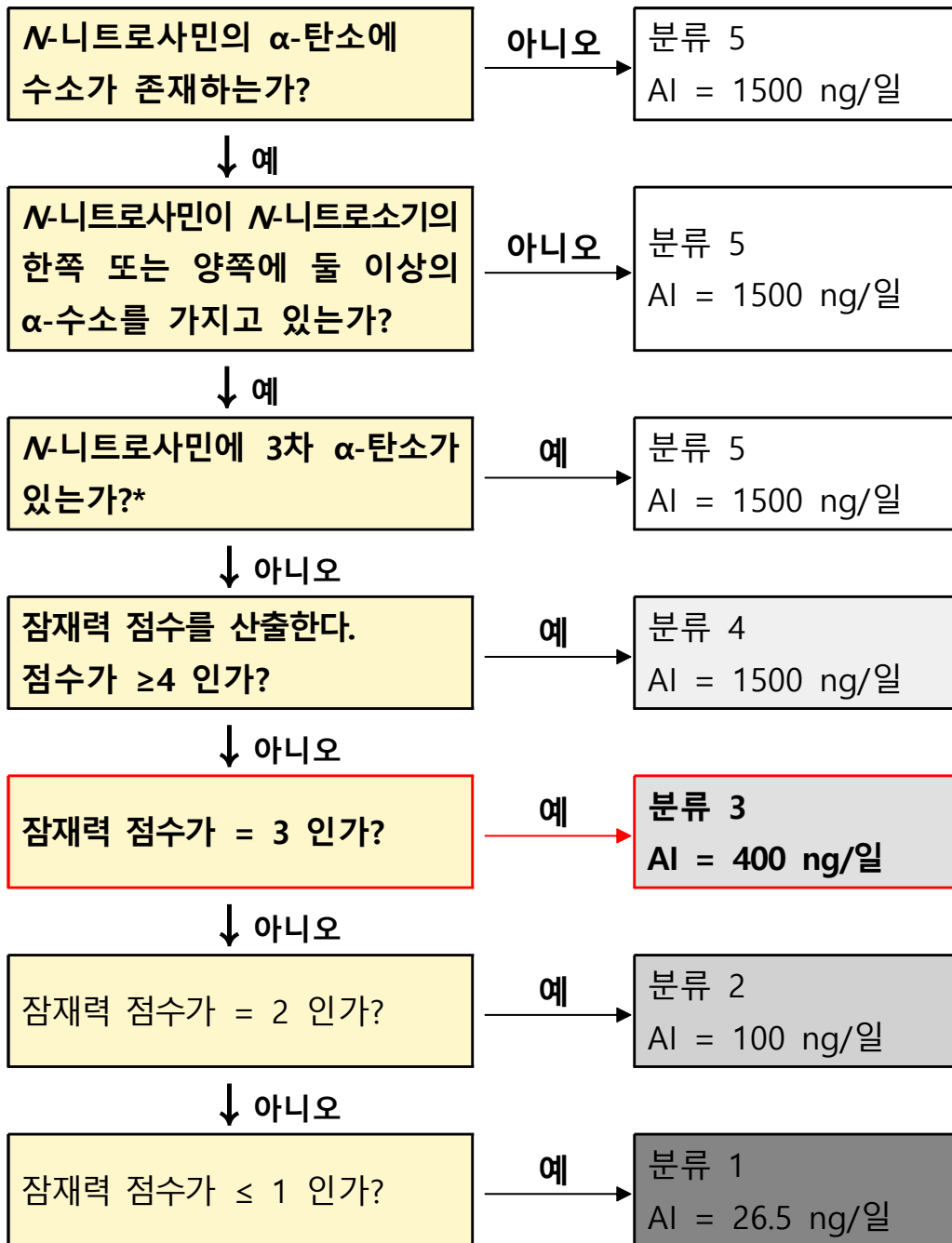
[예시 5] N-Nitroso-meropenem

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		
0		
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 : ❶ NDMA (CAS # 62-75-9), ❷ 1-Cyclopentyl-4-nitrosopiperazine (CAS # 61379-66-6), ❸ NDSRIs
 - * 니트로사민류 양성 대조군의 선택은 니트로사민류와 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

< 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	불순물별 별도 설정 <table border="1"> <tr> <th>치료기간</th><th>12개월 이내</th><th>12개월 초과</th></tr> <tr> <td>한시적 허용기준</td><td>13.3 × AI</td><td>6.7 × AI</td></tr> </table> 단, 한시적 허용기준은 1,500ng/일 초과 불가 (허용기준(AI) > 1,500ng/일인 경우 예외)	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	•12개월 이내 한시적 허용기준 이내 제품만 출하 허용 •12개월 이내 저감화 완료 (조치 지시 후 1개월 이내 저감화 계획 제출 포함)	•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)

의약품 중 변이원성·발암성 불순물 안전관리 가이드라인 (민원인안내서)

발행일 2025년 6월 30일

발행인 식품의약품안전처장 오 유 경

편집위원장
 의약품안전국장 김 상 봉
 의약품심사부장 강 주 혜
 의료제품연구부장 정 지 원

편집위원
 의약품관리과
 문은희, 한은경, 이정민
 의약품규격과
 박상애, 변정아, 김민경
 의약품연구과
 손경훈, 김민정, 김지윤

문의처
 식품의약품안전처 의약품안전국 의약품관리과
 Tel. : 043-719-2654 / Fax. : 043-719-2650
 식품의약품안전평가원 의약품심사부 의약품규격과
 Tel. : 043-719-2952 / Fax. : 043-719-2950
 식품의약품안전평가원 의료제품연구부 의약품연구과
 Tel. : 043-719-4608 / Fax. : 043-719-4600
