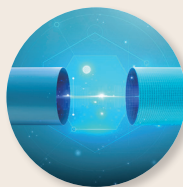


|의약품 품질 심사안내서 1

불순물 유전독성 평가는 어떻게 하나요?



2020. 7.

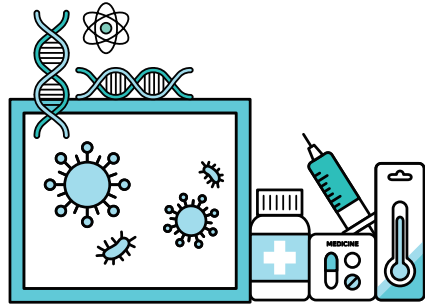


식품의약품안전처
식품의약품안전평가원

CONTENTS

A	유전독성 불순물 ‘평가대상’과 ‘평가자료’는 무엇인가요?	04
B	유전독성 불순물 ‘평가과정’과 ‘관리방법’은 어떻게 되나요?	05
	B-1 (초기확인 및 위해 특성화) 불순물의 유전독성 확인은 어떻게 하나요?	06
	B-2 (관리방안 마련·수행) 발암 위해 10만분의 1 수준 이하 관리됨을 어떻게 입증하나요?	07
C	유전독성 불순물의 ‘기준 설정 관리’는 어떻게 하나요?	08
D	유전독성 불순물 평가 심사를 위한 근거자료는 어떻게 제출하나요?	10
E	참고자료	11

불순물 유전독성 평가는 어떻게 하나요?



원료의약품 제조에는 반응성 화학물질, 시약, 용매 등이 사용되며 이후 제거 및 정제공정을 거치게 되지만, 불가피하게 미량의 불순물이 잔류할 수 있습니다.

완제의약품도 제조 및 보관 중 분해산물이 생성될 수 있어 원료·완제의약품은 모두 불순물의 기준(허용한도)을 설정하여 품질을 안전하게 관리하고 있습니다.

이에 더하여, 의약품국제규제조화위원회(ICH)의 의약품 중 유전독성 불순물 평가 및 관리에 대한 M7 가이드라인 공표('14)로 미국, 일본, 유럽 등 선진국은 불순물의 유전독성 평가를 도입하였고, ICH 정회원인 우리나라 식약처도 의약품 등의 유전독성 불순물 평가 가이드라인을 마련('15)하고, 의약품의 품목허가·신고 심사규정(식약처고시 제2019-26호, '19.3.29)에 반영하여 생성 가능한 모든 불순물에 대하여

- ✓ 유전독성(변이원성) 여부를 확인하고,
- ✓ 유전독성(변이원성) 또는 발암성이 확인된 경우, 발암위해 10만분의 1 수준 이하로 관리됨을 입증하는 자료를 통해 안전성을 확인하도록 '불순물 유전독성 평가'를 강화하였습니다.

본 안내서를 통해 불순물의 유전독성(변이원성) 평가에 대한 학계 및 제약업계 등의 궁금증을 풀어드리고자 합니다.



유전독성 불순물 ‘평가대상’과 ‘평가자료’는 무엇인가요?

의약품 중 유전독성 불순물 평가는 발암 위해 유발이 무시할 수 있을 정도로 예상되는 유전독성(변이원성) 불순물의 수준을 확립·보증하기 위한 과정입니다.

평가대상과 자료는 아래와 같습니다. ※ 관련규정: 의약품의 품목허가·신고 심사규정 제7조

평가대상

원료의약품 및 완제의약품에 존재하는 실제 불순물 뿐 아니라 잠재적 불순물(존재가 합리적으로 예상되는 합성불순물과 분해생성물)을 포함합니다.

- 원료의약품에서는 ‘원료의약품 제조공정에 사용되는 시약, 출발물질, 중간생성물질, 유연물질 및 분해생성물’이며,
- 완제의약품에서는 ‘장기보존시험, 가속시험, 가혹시험(광선) 등 안정성시험 중에 생성되는 분해생성물’입니다.

※ 식약처고시 제2019-26호 제7조(개정)의 시행일('20.9.30) 이후 의약품 제조판매·수입 품목허가(신고 및 각 변경 포함) 신청품목에 적용되어 신청제조사가 자체평가를 수행하고 결과를 제출해야 합니다.

평가자료

제출 필요한 평가자료는 대상 불순물의 ‘유전독성(변이원성)시험자료’이며, 동 자료로 유전독성(변이원성) 또는 발암성이 확인된 경우에는 ‘발암 위해(Risk of Cancer) 10만 분의 1 수준 이하로 관리됨을 입증하는 자료’가 추가됩니다.

- 유전독성(변이원성)시험자료 : 서로 다른 기전(전문적 경험 규칙 기반, 통계 기반)의 2종 이상의 컴퓨터 독성예측시험자료 또는 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험자료 등의 유전독성(변이원성)시험자료입니다.

※ 컴퓨터독성예측시험자료 : 빅데이터 기반 유전독성시험 예측프로그램((Q)SAR) 자료로서 가능하며, 상세내용은 「의약품 불순물 유전독성 시뮬레이션 평가 사례집」 참조

※ 유전독성(변이원성)시험자료 : 의약품등의 독성시험기준(식약처고시) 참조. 신뢰성 있는 문헌 또는 시험자료

- 발암 위해 10만분의 1 수준 이하로 관리됨을 입증하는 자료 : 10만분의 1 수준은 무시할만한 수준의 발암위해 수준을 의미하며, 불순물의 섭취 허용량과 완제의약품의 1일 최대복용량을 고려하여 결정한 관리기준(허용한계) 이하로 불순물이 관리됨을 입증하는 자료입니다.

※ 섭취 허용량 산출 등 상세내용은 「의약품 불순물 유전독성 평가 가이드라인」 제7항, 8항, 노트 참조

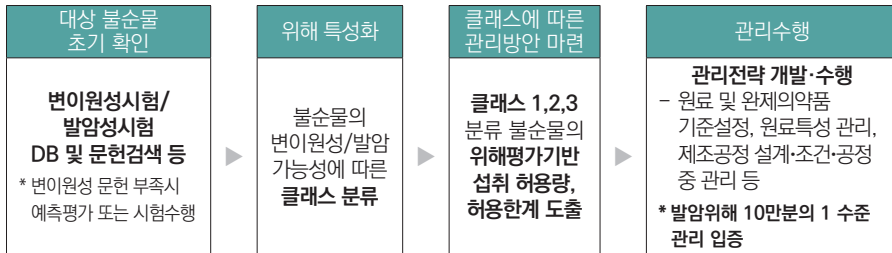


유전독성 불순물 '평가과정'과 '관리방법'은 어떻게 되나요?

실제 및 잠재적 불순물은 초기 분석·평가를 통해 유전독성(변이원성 등)/발암 가능성에 따라 5가지 클래스로 분류되고, 분류에 따라 관리방법이 다르게 제안됩니다.

평가과정

불순물 별 변이원성 및 발암성 정보수집, 변이원성 예측 또는 시험결과를 종합분석하여 위해평가기반 클래스를 분류한 후, 클래스에 따라 관리 수준을 정하게 됩니다.



분류 및 관리방법

클래스 1,2,3으로 분류된 불순물은 원료의약품 및 완제의약품 중 불순물 수준이 허용한계 수준 이하임을 입증(발암위해 10만분의 1이하 보증) 해야 합니다.

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

[초기확인 및 위해 특성화] 불순물의 유전독성 확인은 어떻게 하나요?

실제 및 잠재적 불순물을 대상으로 발암성시험과 변이원성시험에 관한 문헌검색, 빅데이터 기반 컴퓨터 프로그램 예측 결과, 전문지식 또는 시험결과 등을 바탕으로 유전독성(변이원성) 또는 발암성 유연물질 (가능)여부를 평가합니다. 다음 과정 순으로 수행하는 것이 권장됩니다.

1 유전독성 데이터베이스 및 문헌조사를 통해 유전독성(변이원성) 및 발암성 여부를 확인합니다.

- 공신력 있는 독성정보 데이터베이스, 문헌을 참고할 수 있습니다.
※ DB 정보 : 「의약품 불순물 유전독성 시뮬레이션 평가 사례집」 부록 참조
- 변이원성 및 발암성이 확인된 물질은 **Class 1**으로 분류하고, 해당 물질의 독성시험결과에 근거하여 관리 기준을 설정하여 관리합니다.
- 변이원성이 확인되었으나 발암성이 없거나, 미확인된 물질은 **Class 2**로 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(변이원성) 여부를 평가합니다.

- 변이원성을 나타낼 수 있는 경고구조(structure alert)가 있는 경우, 주성분과 관련 없는 경고구조라면 **Class 3**로 분류하고, 독성학적 역치(TTC)에 따른 관리 기준을 설정하여 관리합니다. 필요한 경우, 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험(Ames test)를 수행하여 변이원성을 확인하여 **Class 2** (변이원성 있음) 또는 **Class 5**(변이원성 없음)로 분류합니다.
- 변이원성을 나타낼 수 있는 경고구조가 있으나, 주성분이나 합성 중간체 등과 동일한 경고구조인 경우, 실험을 통해 주성분이나 합성중간체 등의 변이원성이 없음을 확인하고 **Class 4**로 분류합니다.
- 변이원성을 나타낼 수 있는 경고구조가 없는 경우, 또는 경고구조는 있으나 변이원성 및 발암성이 없음을 증명하는 충분한 자료가 있는 경우 **Class 5**로 분류합니다.
- **Class 4** 및 **5** 물질은 유전독성 불순물이 아니므로, 일반적인 유연물질 관리기준에 따라 평가합니다.
※ 빅데이터 기반 컴퓨터 예측프로그램 평가에 대한 내용은 「의약품 불순물 유전독성 시뮬레이션 평가 사례집」을 참고하시기 바랍니다.



3 컴퓨터 유전독성 예측 프로그램((Q)SAR)을 통한 예측이 모호한 경우, 불순물을 분리/정제하여 *in vitro*(Ames test) 또는 *in vivo* 유전독성 시험을 수행하여 유전독성(변이원성) 불순물 여부를 평가합니다.

(관리방안 마련·수행) 발암 위해 10만분의 1 수준 이하 관리됨을 어떻게 입증하나요?

‘10만분의 1수준’은 ‘무시할만한 수준의 발암 위해 수준’을 의미하며, 섭취 허용량(AI, Acceptable Intake)과 완제의약품의 1일 최대복용량으로부터 산출한 불순물의 관리 기준(허용한계)을 설정하고, 허용한계 이하로 관리됨을 입증합니다.

유전독성 불순물의 관리 기준(허용한계) 산출

- 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

TD₅₀(종양발생률이 50%가 되는 용량) 값에서 선형 외삽하는 경우

- 섭취 허용량($\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$) = $\text{TD}_{50}(\mu\text{g}/\text{kg b.w.}/\text{day}) / 50,000 \times 50\text{kg}$

* TD₅₀(종양발생률이 50%가 되는 용량) 값을 50,000으로 나누면 10만분의 1 수준의 종양발생률이 산출됨

- 관리 기준(ppm) = 섭취 허용량($\mu\text{g}/\text{day}$) / 1일 최대복용량(g/day)

- 2) Class 2 및 3 물질의 경우, TTC ($1.5\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$)와 완제의약품의 용법·용량에 따른 의약품의 1일 최대복용량을 고려하여 관리 기준을 계산합니다.

- 관리 기준(ppm) = $\text{TTC}(1.5\mu\text{g}/\text{day}) / 1\text{일 최대복용량}(\text{g}/\text{day})$

※ 관리 기준 설정의 근거가 되는 화합물 특이적인 섭취 허용량은 국제적으로 인정된 기관에서 권장하는 수치를 사용할 수도 있으며, 섭취 허용량 산출에 대한 여러 방법 등 상세내용은 「의약품 불순물 유전독성 평가 가이드라인」 제7항, 8항, 노트 4~7항을 참고하시기 바랍니다.



유전독성 불순물의 ‘기준 설정 관리’는 어떻게 하나요?

평가결과, 클래스 1~3으로 분류된 유전독성 불순물은 일반적으로 원료의약품 규격에 기준을 설정합니다(관리방안 1). 관리규격을 미설정하는 경우(관리방안 2~4), 해당 불순물이 허용한계 이하임을 보증하는 관리방안과 그 근거자료를 제출합니다.

유전독성 불순물의 원료의약품 규격 설정

관리방안 1

- 원료의약품 규격에 유전독성 불순물의 기준을 설정합니다.

관리방안 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.

관리방안 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.

관리방안 4

- 원료의약품 규격에 불순물 기준을 미설정합니다.
- 제조공정 파라미터에 대한 충분한 이해를 바탕으로, 원료의약품에서 기준 이내로 관리될 수 있음을 전제로 합니다.

※ 상세내용은 「의약품 불순물 유전독성 평가 가이드라인」 8.1. 제조공정 유래 불순물의 관리 항목 참조하시기 바랍니다.

총 유전독성 불순물 기준설정

- 원료의약품 규격에 규정된 클래스 2 또는 클래스 3 불순물이 3개 이상인 경우, 1일 총 섭취 허용량에 따라 총 유전독성 불순물에 대한 기준을 설정하여 관리하는 등 「의약품 불순물 유전독성 평가 가이드라인」 7.4 변이원성 복합 불순물에 대한 섭취 허용량 항을 참고하여 설정합니다.

원료의약품 규격 관리 유전독성 불순물의 완제의약품 기준관리

- 완제의약품 제조 및 보관 중 생성될 수 있는 불순물을 적절하게 관리할 수 있도록 원료의약품에 설정된 유전독성 불순물이 분해산물인지 확인하여 완제의약품에서 관리할 필요가 있는지 검토하고, 필요시 (완제의약품의 분해산물과 함께) 완제의약품 중 기준을 설정하여 관리해야 합니다.

※ 유전독성 불순물 기준 설정 시 해당 완제의약품의 용법·용량(주성분)을 고려한 1일 최대투여량으로 계산하기 때문에, 원료의약품과 완제의약품의 설정 기준은 동일하게 적용됩니다.



유전독성 불순물 평가 심사를 위한 근거자료는 어떻게 제출하나요?

각 불순물별로 필수 물질정보 및 평가결과를 적은 요약표 및 관련 근거자료를 제출합니다.
요약표에 기재되지 않는 사항은 요약표 하단에 설명자료를 추가 작성·제출합니다.

각 불순물에 대하여 <예시> 요약표 양식에 기재하여 아래와 같은 근거자료를 제출합니다.

- 불순물의 명칭, 구조, 화학식, CAS번호 등 물질기본정보
- 수행한 컴퓨터 독성예측프로그램과 예측 결과. 유전독성시험을 수행한 경우 그 결과 등
- 불순물 클래스 및 그 분류 근거, 불순물 관리방안 (기준 설정·미설정 근거 포함)
- 유전독성 또는 발암성 유연물질의 경우 발암 위해(Risk of Cancer) 10만분의 1 수준 이하로 관리됨을 입증하는 자료

<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.OO)	<chem>BrCCCCCCCCR</chem>	출발물질 유래 불순물	positive	positive	발암성 자료없음, 변이원성 양성	class 2	(관리전략1) TTC고려하여 중간체 C 규격에 30ppm 이하로 기준 설정하여 관리
*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****
*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****

※ 요약표 등 상세 자료작성은 「의약품 중 유전독성 불순물 평가 질의응답집」을 참고하시기 바랍니다.

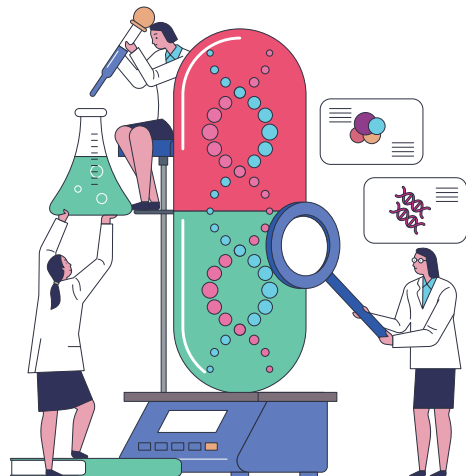


참고자료

- 의약품의 품목허가·신고 심사규정
- 의약품 불순물 유전독성 평가 가이드라인 (민원인안내서)
- 의약품 중 유전독성 불순물 평가 질의응답집 (민원인안내서)
- 의약품 불순물 유전독성 시뮬레이션 평가 사례집 (민원인안내서)
- ICH M7(R1) Guideline

※ 불순물에 대한 일반사항은 「원료의약품의 유연물질 기준 가이드라인」 및 「완제의약품 유연물질 기준 가이드라인」을 참고하여 주시기 바랍니다.

※ 민원인안내서는 식품의약품안전평가원 홈페이지(www.nifds.go.kr) ▶ 전자민원 ▶ 민원인안내서에서 열람하실 수 있습니다.



불순물 유전독성 평가는 어떻게 하나요?

발 행 일 2020년 7월

발 행 인 이 동 희

편집위원장 서 경 원

편 집 위 원 김희성, 송영미, 김선미, 강나루, 이희진, 김정현, 구민지, 김현지

발 행 처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 소화계약품과

우)28159 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원

의약품심사부 소화계약품과 전화: 043-719-3102~3120, 팩스: 043-719-3100

<http://www.mfds.go.kr>, <http://www.nifds.go.kr>



【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