

의약품 불순물 심사 방향 및 주요보완사항

의약품심사부 의약품규격과
우선육 연구관



식품의약품안전처

목 차

- 1 불순물 심사 관련 허가관리방안
- 2 기허가 품목 국내외 니트로사민류 불순물 조치사항
- 3 불순물 심사 방향 및 주요 보완 사항
- 4 연계 심사 다빈도 보완 사항



목 차



1 불순물 심사 관련 허가관리방안



의약품 불순물 관련 전주기 관리



모든 의약품
(원료, 완제)의
불순물은
허가(신고)
단계에서 평가



허가(신고)이후
합성·제조공정
변경 등 불순물
생성가능성이
있는 경우
변경허가(신고)
단계에서 재평가



국내·외 안정성
정보 등
이슈발생 의약품의
불순물에 대하여
제조·수입자
준수사항 등 검토

의약품 불순물 관련 허가 관리방안

신규

모든 의약품
(원료, 완제)의
불순물은
허가(신고)
단계에서 평가

전문의약품 등
(총리령 제4조)

(기시 심사 대상 의약품의 유전독성 불순물 등의 안정성 입증자료 제출 의무화)

- 유연물질에 관한 자료
- 유전독성 및 발암성 불순물에 관한 자료 ('20.9 시행)
- 금속불순물에 관한 자료 ('20.9 시행)
- 전문의약품 대상 확대 ('21.10.15)
- CTD 대상 확대(~'23.10.15)

일반의약품 등
(총리령 제4조
제1항제2호가~다목)

(기시 비심사 대상 의약품)

- 발생 가능성 평가표 제출 ('21.7 관리과 및 허총 방안)
- 일반의약품 중 별규는 기시 심사대상 의약품임

의약품 불순물 관련 (변경)허가 관리방안



기시대상 의약품
(전문의약품은
모두 포함)
(총리령 제8조)

(유전독성 불순물 등의 안정성 입증자료 제출 의무화)

- 제조방법 공정 변경등으로 기준 및 시험방법 변경 수반
- 제조원 변경등으로 자사제조로 전환 또는 제조원변경이나, 묶음대표품목의 유전독성 및 발암성 불순물에 관한 자료의 기 심사 이력이 없는 경우 ('21.7.26, 허가총괄담당과)



허가(신고)이후
합성·제조공정
변경 등 불순물
생성가능성이
있는 경우
변경허가(신고)
단계에서 재평가

허가 후 변경관리 규정 개정 (행정예고)
및 가이드라인 마련 중

기허가 의약품 불순물 평가



- (대상) 합성의약품(원료, 완제) 제조(541개) 수입(297개) 업체 약 45,000 품목
- (내용) 발생가능성 및 시험검사 등
- (조치시기) '19.11.22일자 (의약품관리과)

국내·외 안정성
정보 등
이슈발생 의약품의
불순물에 대하여
제조·수입자
준수사항 등 검토



- (대상) 발사르탄, 니자티딘, 메트포르민, 사르탄류, 바레니클린.....
- (내용) 특정 의약품 성분에서 니트로사민 불순물 또는 특정 불순물 검출 관련 제조공정 검증 및 시험검사결과 지시
- (조치시기) '18~현재 (의약품관리과)

목 차

2 기허가 품목 국내외 니트로사민류 불순물 조치사항



국내 니트로사민류 불순물 조치[종합지시]



시험검사 결과
니트로사민류 검출
업체 조치사항

(잠정관리기준의 30% 초과~100% 이하)

- 제조공정 개선 후 허가사항 변경
- 허가 변경 등 완료전까지는 제조번호별로 니트로사민류 검사를 실시하여 잠정관리기준 이내 임을 확인하고 출하

국외 니트로사민류 불순물 조치[종합지시]

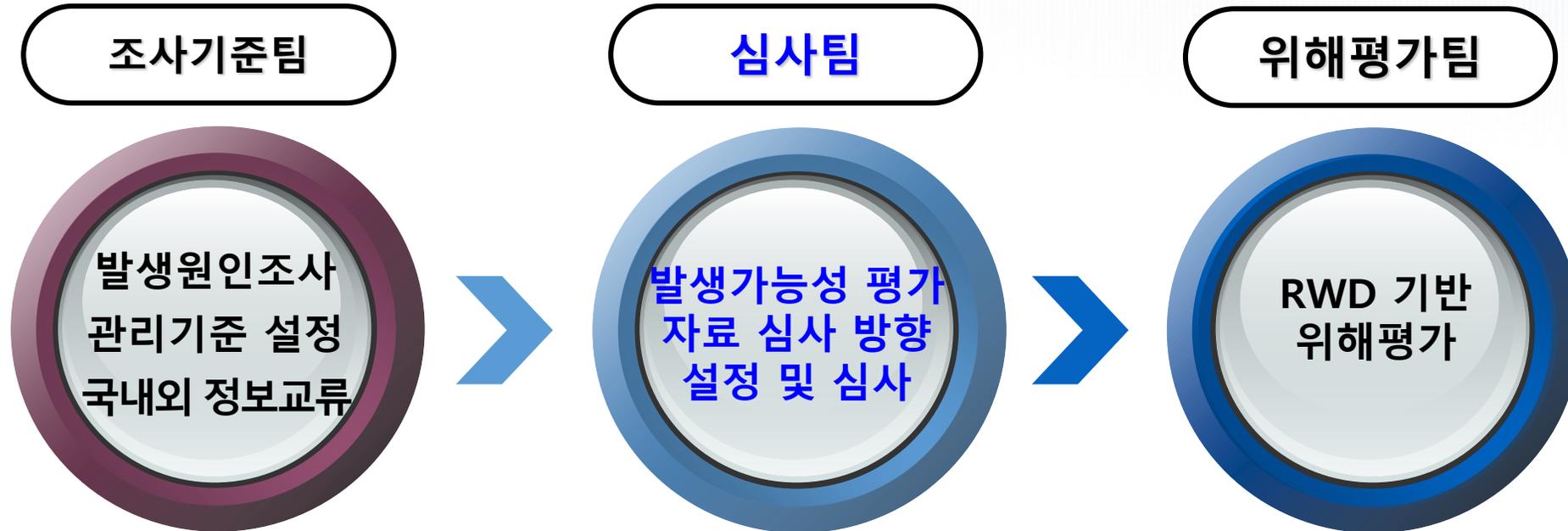
구분	미국 FDA	유럽 EMA
발생가능성 평가	'21. 3.31.까지 (업체 자체 보관)	'21. 3.31.까지 화학의약품 '21.7.1.까지 바이오의약품
시험검사	위해 발견 즉시 시행 (제출기한 없음)	즉시 보고
허가 등 변경	'23.10.1.까지	'22. 9.26.까지 화학의약품 '23.7.1.까지 바이오의약품
시험검사 결과 니트로사민류 검출 시 업계 조치사항	<ul style="list-style-type: none"> - 원료 및 완제 제조업체는 허용 불가능한 니트로사민류가 존재하지 않도록 조치 필요 ▶ 근본 원인 조사 및 니트로사민류를 줄이거나 방지하도록 제조 공정 변경 ▶ 니트로사민류 잠정관리기준 내 전략 수립 ▶ 니트로사민류 저감화 이행 변경사항 보고 	<ul style="list-style-type: none"> - (잠정관리기준의 10% 초과 ~ 100% 이하) 기준 규격에 니트로사민류 허용기준을 설정하여 관리하되, 30% 이하 주기적인 관리*가능 * 미리 선택한 제조번호 또는 미리 정해진 기간마다 시험실시 - (잠정관리기준의 10% 이하) 별도 조치 불필요

목 차

3 불순물 심사 방향 및 주요 보완 사항



불순물 심사 방향 [step 1, 불순물 종합평가반 구성]



불순물 지속 발생에 따른 상시 평가체계 도입

(구성) 의약품 심사부 내 의약품규격과를 중심으로 3개팀 20여명으로 구성
(업무) **의약품관리과의 불순물 관련 종합 지시 및 수시지시에 따른 불순물 조사 분석, 업체 제출자료 검토, 해외규제기관 공조, 제조공정 검증, 잠정관리기준 마련**
(기타) 매주 초 정기 회의 실시를 통한 업무 공유

불순물 심사 방향 [step 2, 종합 및 수시지시에 따른 심사 방향 설정]

연번	지시사항	제출 자료 요건	주요 보완사항등
1	<p>니트로사민류 불순물 자체평가 (종합지시) (19.11.22~, 의약품관리과)</p>	<p>1. 발생가능성 평가표(관리과에서 검토)</p> <p>2. 시험검사 결과 자료</p> <ul style="list-style-type: none"> - 원료 / 완제 각 3 배치 자료 - 발생가능성이 있는 경우에만 제출 <p>3. 시험방법 및 밸리데이션 자료</p> <ul style="list-style-type: none"> - 관리과에서 업체에 제출 요청(예정) 	<p>1. 적합</p> <p>2. 주요 보완 사항</p> <ul style="list-style-type: none"> - 원료 또는 완제의약품 배치 분석자료(3배치, 제조원별) - 시험방법 및 밸리데이션 자료, - 잠정관리기준 및 설정근거 자료 - 기타 <p>3. 허가변경 필요</p> <ul style="list-style-type: none"> - 원료 또는 완제에서 잠정관리기준 30% 초과시

불순물 심사 방향 [step 2, 종합 및 수시지시에 따른 심사 방향 설정]

연번	지시사항	제출자료 요건	주요 보완 사항	비고
2	<p>니자티딘 원료/완제 공정검증 (수시지시)</p> <p>(‘19.11.22~, 의약품관리과)</p>	<p>1. 배치 간 변동성 자료</p> <ul style="list-style-type: none"> - NDMA 생성에 영향을 미치는 공정 변수 고찰 - 배치정보(제조일자, 배치크기 등) 배치선정사유 - 연간 3 배치, 총 9 개 배치 이상 자료 - 포장 용기별 시험검사 결과 - 예방 시정 조치 <hr/> <p>2. 안정성 시험 자료</p> <ul style="list-style-type: none"> - NDMA를 포함한 안정성 시험 자료(3배치) (최소 12/6 자료) - 사용기간 검증 시 외삽 불가 • 단, 이미 안정성시험을 실시중인 품목의 경우, 제조방법의 변경사항이 없음 확인 후 평가항목에 NDMA 추가 인정가능 • 보관검체 시험검사 결과 같음 불가 	<p>1. 적합</p> <p>2. 주요 보완 사항</p> <ul style="list-style-type: none"> - 배치 정보, 배치선정사유 - 연간 3배치 분석자료 - 포장 용기별 시험검사 결과 - 기타 보완 필요시 (기준설정 근거 등) <p>3. 허가변경 필요</p> <ul style="list-style-type: none"> - 잠정관리기준 30% 초과시 <hr/> <p>1. 적합</p> <p>2. 주요 보완 사항</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3배치 안정성 시험자료 - 허가(신고)된 사용기간에 타당한 안정성시험 자료 (최소 12/6 자료) <p>3. 허가변경 필요</p> <ul style="list-style-type: none"> - 잠정관리기준 30% 초과시: 기준 설정 또는 저감화 - 사용기간 내 잠정관리기준 초과시: 사용기간 단축 	<p>니자티딘의 경우, 원료의약품의 분해산물로서 보관 중 NDMA가 발생할 가능성이 매우 큼</p>

불순물 심사 방향 [step 2, 종합 및 수시지시에 따른 심사 방향 설정]

연번	지시사항	제출자료 요건	주요 보완 사항 등
3	<p>메트포르민 제제 공정검증 (수시지시)</p> <p>(`20.5.5~, 의약품관리과)</p>	<p>1. 배치 간 변동성 자료</p> <ul style="list-style-type: none"> - NDMA 생성에 영향을 미치는 공정변수 고찰 - 배치 정보(제조일자, 배치크기 등) 시험결과 등 자료 - 연간 3 배치, 총 9 개 배치 이상 자료 - 포장 용기별 시험검사 결과 제출 - 예방 시정조치 <hr/> <p>2. 안정성 시험 자료</p> <ul style="list-style-type: none"> - NDMA를 포함한 안정성 시험*자료 (3배치) - 사용기간 검증 시 외삽 허용 • `20.5.26. 이후 생산한 배치로 수행한 안정성 시험 결과 제출이 원칙 • 단, 이미 안정성 시험을 실시하고 있는 품목의 경우, 제조방법의 변경사항이 없음을 확인 후 평가항목에 NDMA 추가 설정 인정가능 • 보관검체 시험검사결과 같음불가(참고데이터활용가능) • 시판후안정성 시험자료 인정여부는 관리과 및 허총 논의 진행중 	<p>1. 적합</p> <p>2. 주요 보완 사항</p> <ul style="list-style-type: none"> - 배치 정보 및 배치선정사유 - 연간 3배치 분석자료 - 포장 용기 재질별 시험검사 결과등 <p>3. 허가변경 필요 (잠정관리기준 30% 초과)</p> <hr/> <p>1. 적합</p> <p>2. 주요 보완 사항</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3배치 안정성 시험자료 - 사용기간에 타당한 안정성 시험자료 (장기보존 12/가속 6) - 기타 보완 필요시 <p>3. 허가변경 필요 (잠정관리기준 30% 초과시, 사용기간내 잠정관리기준 초과시)</p>

불순물 심사 방향 [step 2, 종합 및 수시지시에 따른 심사 방향 설정]

연번	지시사항	제출자료 요건	검토 방안	비고
4	사르탄류 AZBT 불순물 공정검증 (수시지시) ('21.6.22~, 의약품관리과)	1. AZBT 불순물 생성원인 및 공정변수 평가 2. 제조번호간 AZBT검출변동성고찰 - 원료의약품 연간 3배치, 총 9 배치 자료 - 완제의약품 연간 1배치, 총 3 배치 자료 - 포장 용기별 시험검사 결과 제출 3. 시험방법 및 밸리데이션 자료 - 완제의약품 공정검증자료 제출시 원료의약품의 시험방법 밸리데이션 자료 제출 필요 4. 예방/시정 조치 - 원료의약품에서 관리기준 30%미만 관리 입증된 경우, 완제의약품에서 별도의 예방·시정 조치 불필요	1. 적합 2. 주요 보완 사항 - 배치선정사유(배치크기, 생산일자등) - 원료의약품 연간 3배치 이상 분석자료 - 완제의약품 연간 1배치 이상 분석자료 - 완제의약품 포장 용기별 분석자료 - 원료 또는 완제의약품 시험방법 및 밸리데이션 - 잠정관리기준 설정 근거 (단, 잠정관리기준이 타당하게 설정된 경우 제외) - 예방/시정 조치 3. 조치 필요 - 잠정관리기준 30% 초과시	원료의약품의 공정검증이 완료된 경우, 완제의약품 심사 시 활용 가능함

불순물 심사 방향 [step 2, 종합 및 수시지시에 따른 심사 방향 설정]

연번	지시사항	제출자료 요건	검토 방안	비고
5	<p>바레니클린 니트로소바레니클린 (NNV) 불순물 공정검증 (수시지시)</p> <p>(‘21.6.22~, 의약품관리과)</p>	<p>1. NNV 불순물 생성원인 및 공정변수 평가</p> <p>2. 가속 시험 등 유효기간 내 NNV 불순물이 시험기준 내에 있음을 입증하는 자료</p> <ul style="list-style-type: none"> - 유효기간이 임박한 3개 이상 제조번호의 불순물 시험으로 대체 가능 - 포장 용기 별 자료 별도 제출 필요 <p>3. 제조번호간 NNV 검출 변동성 고찰</p> <ul style="list-style-type: none"> - 완제의약품 연간 3 배치, 총 9 배치 자료 - 포장 용기별 자료 별도 제출 필요 <p>4. 시험방법 및 밸리데이션 자료</p> <ul style="list-style-type: none"> - 잠정관리기준 및 설정 근거 포함 <p>5. 예방/시정 조치</p> <ul style="list-style-type: none"> - 제조공정에서 NNV를 잠정관리기준 30% 미만으로 관리할 수 있는 예방/시정조치 	<p>1. 적합</p> <p>2. 주요 보완 사항</p> <ul style="list-style-type: none"> - 배치선정사유(배치크기, 생산일자등) - 가속시험 등 유효기간 내 NNV이 시험기준 내에 있음을 입증하는 자료 - 완제의약품 연간 3 배치 이상 분석자료 - 완제의약품 포장 용기별 분석자료 - 시험방법 및 밸리데이션 - 잠정관리기준 및 설정 근거 - 예방/시정 조치 <p>3. 조치 필요</p> <ul style="list-style-type: none"> - 잠정관리기준 30% 초과시 	

목 차

4 연계 심사 다빈도 보완 사항



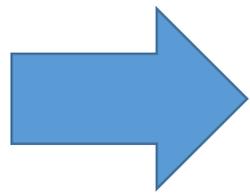
다빈도 보완 요청 사항 및 사유

결정형

관련 규정 : 제6조 및 제7조제2호나목 5)

보완요청사유: 미제출

보완요청사항: (3.2.S.3.1) 사용기간동안 결정형의 안정성을 입증하는 자료(필요시 규격에 설정하여 관리).



[결정형의 확인] 실생산 3배치의 XRD 결과

[사용기간 내 결정형 전환 가능성 고찰] 유효기간 내 보관검체 3배치 XRD 결과

[규격 관리] 결정형의 관리방안 (원료의약품 규격에 결정형 설정 등)

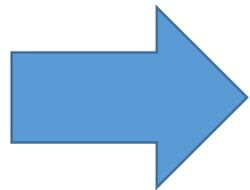
다빈도 보완 요청 사항 및 사유

재가공

관련 규정 : 제6조 및 제7조제2호나목 3)

보완요청사유: 제조공정 중 중간체 또는 원료의약품의 재가공 공정(Reprocessing) 및 회수(Recovery)가 확인됨.

보완요청사항: (3.2.S.2.2.) 제조공정 중 중간체 또는 원료의약품 재가공 공정 또는 회수의 타당성(전·후 원료의약품 품질의 동등성 확인을 위한 최소 3 배치 자료 포함)에 대한 자료 제출



[재가공 전 후의 품질 동등성 입증자료] 각 3배치 이상의 재가공 전 후 중간체 또는 최종 API의 불순물 프로파일

[회수공정 전 후의 품질 동등성 입증자료] 각 3배치 이상의 회수 전 후 불순물 프로파일 및 순도에 관한 자료

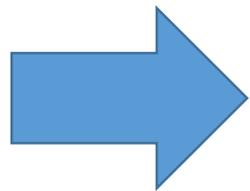
다빈도 보완 요청 사항 및 사유

유전독성

관련 규정 : 제6조 및 제7조제2호나목 5)

보완요청사유: 유전독성물질 고찰 미제출

보완요청사항: (3.2.S.3.2) 원료의약품 제조공정에 사용되는 시약, 출발물질, 중간생성물질, 유연물질 및 분해생성물 등의 안전성을 입증하는 자료.



원료의약품 제조공정에 사용되는 시약, 출발물질, 중간생성물질, 유연물질 및 분해 생성물(가속자료, 가속 장기 안정성등 제출) 고찰

서로 다른 2종 이상의 컴퓨터 독성예측시험자료 및 관리방안 고찰자료 등

* Class 1~3의 경우는 불검출 자료 외 option 1~4의 관리방안을 제출할 것(class 4,5는 불검출 자료로 인정 가능)

의약품 불순물 유전독성 평가 가이드라인 참조

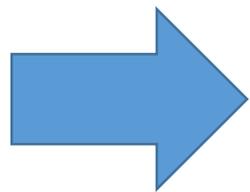
다빈도 보완 요청 사항 및 사유

출발물질

관련 규정 : 제6조 및 제7조제2호나목 3)

보완요청사유: 미제출

보완요청사항: (3.2.S.2.3.) 출발물질에 관한 자료로서 목록, 제조방법, 기준및시험방법, 정당성 확보 자료(출발물질에 대한 불순물 개요 포함, 출발 물질에 존재하는 불순물들이 원료의약품 제조(합성)과정을 거쳐 제거·증가 되거나 또는 다른 물질로의 전환가능성에 대한 정보) 등.



출발물질 목록, 제조방법 및 규격

출발물질 선정의 타당성,

출발물질에 대한 불순물 개요, 출발물질에 존재하는 불순물들의 제조공정 중의 제거, 증가, 전환 가능성에 대한 자료

ICH Q11 참조

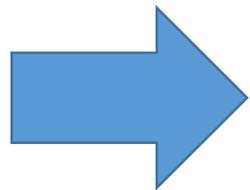
다빈도 보완 요청 사항 및 사유

잔류용매

관련 규정 : 제6조 및 제7조제2호나목 5)

보완요청사유: 제조공정 중 톨루엔, 아세톤을 사용함.

보완요청사항: (3.2.S.3.2) 제조공정 중 사용한 톨루엔, 아세톤에서 유래될 수 있는 벤젠에 대한 타당한 고찰자료



[벤젠 규격 설정 관리] 제조공정 중 사용되는 아세톤 및 톨루엔의 규격에 벤젠 규격 설정관리여부

[최종 원료의약품 내 벤젠 농도가 제한농도 30% 이하임을 확인하는 자료]

: 실생산 3배치의 시험결과 및 정량한계 제출

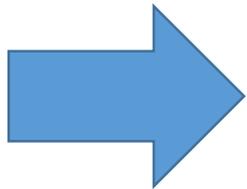
다빈도 보완 요청 사항 및 사유

주요공정

관련 규정 : 제6조 및 제7조제2호다목 2)

보완요청사유: 미제출.

보완요청사항: (3.2.P.2.3) 주요공정 선정, 주요공정 파라미터(CPP) 확인과정, 제조공정의 최적화 과정, 제조규모 확대 시 공정변수 및 제조공정 등에 대한 고찰자료.



의약품 국제공통기술문서 가이드라인 해설서 3.2.P.2.3 등
QbD로 디자인 한 경우 ICH Q8,9,10등 참조

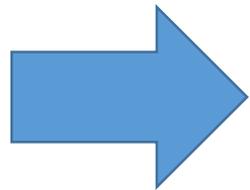
다빈도 보완 요청 사항 및 사유

금속불순물

관련 규정 : 제6조 및 제7조제2호다목4)

보완요청사유: 미제출

보완요청사항: (3.2.P.5.5)의약품에 잔류 또는 혼입될 수 있는 납, 카드뮴, 비소, 수은 등 금속 불순물이 제조방법, 용법·용량 등을 고려하여 안전성 입증 수준 이하로 관리됨을 입증하는 자료.



- 위해평가자료
- 위해 평가자료 중 금속불순물 수준의 변동성에 대한 자료로서 완제의약품 또는 구성성분의 실생산 크기 3 배치(또는 파일럿 6배치) 실측치 자료(**검출한계, 정량한계 포함**) 로 제출 가능
- 필요시 관리 방안 및 허용기준 포함
- * 의약품 금속불순물 평가 및 관리 가이드라인의 금속불순물 평가 사례 예시 참조

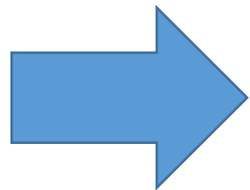
다빈도 보완 요청 사항 및 사유

유전독성

관련 규정 : 제6조 및 제7조제2호다목 4)

보완요청사유: 미제출.

보완요청사항: (3.2.P.5.5) 유전독성(변이원성) 및 발암성 불순물에 관하여 평가 대상 및 방법, 관리방안을 포함한 고찰자료



완제의약품의 장기보존시험, 가속시험, 가혹시험(광선) 등 안정성시험 중에 생성되는 분해생성물의 안정성을 입증하는 자료

단, 원료의약품에서 검토 되지 않은 경우 원료의약품 유래 유전독성 고찰자료 포함 필요
서로 다른 2종 이상의 컴퓨터 독성예측시험자료 및 관리방안 고찰자료 등
의약품 불순물 유전독성 평가 가이드라인 참조

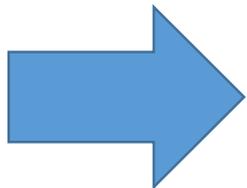
다빈도 보완 요청 사항 및 사유

용출시험

관련 규정 : 제6조 및 제7조제2호다목3)

보완요청사유: 용출시험 기준설정 근거 미흡.

보완요청사항: 용출시험 기준설정의 근거자료로 제출한 예비시험 및 본시험에서 사용된 검체 수 및 로트 선정의 타당성 자료를 제출하고, 타당하게 선정된 검체로부터 작성된 근거자료로부터 기준을 재 설정하여 제출.



최소 1 배치는 파일럿 규모의 배치(실제 생산규모 배치를 충분히 대표, 최소 10만정 이상 또는 실제 생산 규모의 1/10 중 더 큰 규모)를 포함한 예비시험 및 본시험 자료
대한민국약전 경구용의약품의 용출규격 설정 가이드라인 참조

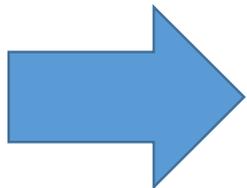
다빈도 보완 요청 사항 및 사유

안정성

관련 규정 : 제6조

보완요청사유: 제출된 안정성시험용 배치의 크기가 연구용배치임.

보완요청사항: (3.2.S.7) 적절한 안정성 시험자료 제출.



최소 1 배치는 파일럿 규모의 배치(실제 생산규모 배치를 충분히 대표, 최소 10만정 이상 또는 실제 생산 규모의 1/10 중 더 큰 규모)를 포함한 안정성 시험결과자료 의약품등의 안정성시험 기준 참조

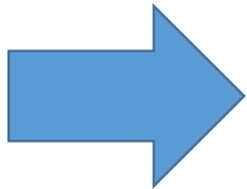
다빈도 보완 요청 사항 및 사유

CTD

관련 규정 : 제6조

보완요청사유: CTD 2부(자료개요 및 요약) 자료 미제출

보완요청사항: 보완사항이 반영된 CTD 2부 및 3부 자료



신청사항 및 보완사항이 반영된 CTD 2부 및 3부 자료

감사합니다



“정령한 식약처
국민 안심의 시작”

공익신고자 보호제도란?

- 공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익보호조치, 신변보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

♣ 보호조치 요구 방법

우편(30102) 세종특별자치시 도움5로 20 정부세종청사 7동, 국민권익위원회 공익보호자원과 / 전화 044-200-7773 / 팩스 044-200-7949

【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