



Multi-
disciplinary

September 4th (WED)
Emerald Hall,
Grand Hilton, Seoul

General Principles of ICH M7

ICH M7 주요 개념

Jumi Kim

Dong-A ST

Hosted by



Organized by



ICH M7(R1) Overviews

2019.09.04

JU MI KIM

Section 1 ~ 4
서론, 적용범위, 일반원칙,
시판의약품에 대한 고려 사항

Section 5
불순물 평가 대상

Section 6
불순물 유전독성 평가 방법

Section 7
유전독성 불순물 기준

Section 8 품질관리

Section 9 자료제출

Note 1~7
추가설명

용어

부록 1 적용 시나리오
부록 2 관리전략 사례

1. Introduction
2. Scope of guideline
3. General principles
4. Consideration for Marketed products
5. Drug substance & Drug product impurity assessment
6. Hazard assessment elements
7. Risk characterization
8. Control
9. Documentation

Notes

Glossary

Appendices

ICH M7(R1) 잠재적 발암위해를 제한하기 위한 의약품 중 DNA 반응성(변이원성) 불순물의 평가 및 관리

ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK

- 2006 – CPMP/SWP/5199/02, EMEA/CHMP/QWP/251344/2006
- 2006 – GTI Task Force White Paper (PhRMA); Muller et.al., 2006
- 2008 – FDA draft Guidance 2008
- 2008 – EMEA Q&A 2008
- **June, 2014 – ICH M7:** Assessment And Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals To Limit Potential Carcinogenic Risk (**Step 4**)
- **May, 2017 – ICH M7(R1)** ; Addendum to ICH M7: Application of the principles Of the ICH M7 Guideline to calculation of Compound-Specific Acceptable Intakes (**Step 4**)

◆ Valsartan의 carcinogenic impurity NMDA 파동 (2018년)

- ✓ 유럽의약품안전처, 고혈압 치료제에 쓰이는 원료의약품 중 중국산(Zhejiang Huahai 社) Valsartan에서 불순물로 NDMA(N-Nitrosodimethylamine) 확인 (2018.7.6.), 해당 물품 회수
- ✓ NDMA는 발암물질로 작용할 가능성 있는 물질로 분류한 물질
- ✓ 식약처(NMDA)는 또한 중국 Zhejiang Huahai 회사에서 제조한 해당 원료를 잠정 수입중지 및 판매중지 조치함

◆ 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 개정

:일부개정안 행정예고 (2018.9.18) → 변경 확정 고시, 식약처 고시 2019-26호, **2019.3.29**

- 의약품의 '**유전 독성 또는 발암 불순물**' 및 '금속불순물'에 대한 안전성 입증자료를 제출하도록 함 (제7조)
- (시행일) 이 고시는 고시(2019.3.29) 후 **1년 6개월**이 경과한 날부터 시행한다.

Quality : Q1 ~ Q12
Stability
Impurities testing
GMP

Safety : S1 ~S11
Carcinogenicity
Genotoxicity
Reprotoxicity

Efficacy : E1 ~ E19
Clinical trials
Pharmacogenomics

Mutidisciplinary : M1 ~ M10
MedDRA
CTD
Electronic Standards

◆ **Impurities in New Drug Substances Q3A(R2)**

Defines thresholds for reporting, identification and qualification of impurities in DS

◆ **Impurities in New Drug Products Q3B(R2)**

Defines thresholds for reporting, identification and qualification of impurities in DP

◆ **Impurities : Guideline for Residual Solvents Q3C(R6)**

Classifies residual solvents by risk assessment
Class 1-solvents to be avoided, Class 2-solvents to be limited, Class 3-solvents with low toxic potential

◆ **Guideline for Elemental impurities Q3D**

Classifies residual elemental impurities by risk assessment
Class 1-extremenly toxic, Class 2A-high probability, Class 2B-reduced likelihood,
Class 3-relatively low toxicity, Others-low inherent toxicity

◆ **Nonclinical Safety studies M3(R2)**

Nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorizations for pharmaceuticals

◆ 가이드라인 목적

- ICH Q3A/B : 대부분의 불순물의 특성 규명 및 관리에 대한 지침을 제시하고 있으나, genotoxic impurity에 대한 지침이 거의 없음.
- ICH Q3A/B, M3 가이드라인의 보완
- Mutagenic impurity에 대한 실용적인 지침을 제공
 - 변이원성 불순물의 구조결정, 분류, 안전성 확인 (Qualification)
 - 불순물의 무시할 수 있을 정도의 발암위해를 유발할 것으로 예상되는 수준 확립
 - 최종 원료의약품 혹은 완제의약품의 변이원성 불순물의 평가와 관리를 위한 권고

◆ 적용범위

- 1) 새로운 원료의약품 및 완제의약품의 **임상개발 단계 및 품목허가 신청**
- 2) 시판의약품에 대한 새로운 허가신청 (제너릭의약품을 포함)
- 3) 시판의약품의 허가 후 변경
 - 새로운 불순물을 생성하거나 기존의 불순물에 대한 허용범위를 높이는 원료의약품 합성과정 중 변경
 - 새로운 분해산물을 생성하거나 기존 분해 산물에 대한 허용범위를 높이는 formulation, composition and manufacturing process
 - 허용 가능한 cancer risk level에 유의한 영향을 미치는 적응증 또는 용량의 변경

◆ 적용 제외

- 1) 생물학적/생명공학적 제제, 펩티드, 올리고뉴클레오티드, 방사성 의약품, 발효 제품, 생약제제 및 동식물 유래 의약품에 해당하는 원료의약품과 완제의약품
- 2) ICH S9에서 정의된 진행성 암을 적응증으로 하는 원료의약품이나 완제의약품
- 3) 원료의약품 자체가 치료농도에서 유전독성이 있고, 발암위해 증가와 연관된 것으로 예상되는 경우, 비변이원성 불순물에 대한 허용 수준으로 관리
- 4) 기허가 의약품의 첨가제, 착향제, 착색제, 향료
- 5) 완제의약품의 포장과 관련된 침출물 (단, 잠재적 발암 위해를 줄이기 위해 제시된 안전성 위해 평가 원칙을 필요에 따라 인용)

3. General Principles

- ◆ 가이드라인은 유전독성을 일으킬 수 있는 물질 중 DNA 손상을 유발하는 DNA reactive substance 에 대해 중점적으로 기술

유전독성물질

- 변이원성(DNA반응성)
 - : 낮은 농도에서 DNA 직접 손상을 주어 돌연변이를 나타낼 가능성이 있고 -> 암유발 박테리아 복구돌연변이(변이원성) 시험에서 검출됨
- 비변이원성: 일반적으로 역치 기전이 있으며, 일반 수준에서 대개 사람에게서 발암 위험을 주지 않음.

=> 잠재적 변이원성 불순물 노출과 관련된 사람의 잠재적 발암 위험을 낮추기 위해 관리함.

유전독성 물질임을 판단하는 방법

- 직접적 평가 : Bacterial reverse mutation (mutagenicity) assay
- 간접적 평가 : Structure-based assessments (ex. 참고문헌 검토, 독성 예측 프로그램 등..)

3. General Principles



Unstudied chemical 의 유전독성 예측을 위해

Threshold of toxicological concern (TTC, 독성학적 역치) 개념 도입

- TTC : 가장 감수성이 높은 동물종과 가장 감수성이 높은 종양유발부위에 대한 TD_{50} (종양발생률이 50%인 용량)를 사용에서, 단순 선형 외삽에 의해 종양발생률이 10^{-6} 으로 계산
- 매우 보수적인 방법
- TTC가 적용된 원료의약품 및 완제의약품의 변이원성 불순물의 허용 한계(acceptable intake)
: 이론상 일생 동안 10^{-5} 발암률에 해당하는 값인 **1.5ug/day**
- 모든 변이원성 화합물의 안전한 노출량에 대한 추정치를 제공,
반드시, TTC 초과 ≠ 발암 위해의 증가

TTC이하의 섭취에도 잠재적 발암위해 활성이 높은 구조에 속하는 화학클래스, 강한 변이원성 발암물질 "cohort of concern" 존재

: 아플라톡신 유사 화합물(aflatoxin-like), N-니트로소 화합물, 알킬-아콕시 화합물(alkyl-aqoxy)

3. General Principles



의약품 개발에 있어 변이원성 불순물의 섭취허용량

- 전체적인 개발경험이 제한적인 초기단계에는 관리 전략과 방법이 충분히 개발되지 않았음.
=> 확립된 위해 평가 전략에 기초하여, 변이원성 불순물에 대한 섭취 허용량을 규정함.
- 발암위해 및 TTC 개념 : 평생 노출량에 기초

(1) 개발 초기단계 : 10^{-6} 발생률의 수준으로 설정

(2) 개발 후기단계 및 시판 의약품 : 10^{-5} 발생률의 수준으로 설정

- 어떤 종류의 암이든 평생 동안 3명중 1명 이상이 암에 걸릴 수준 확률, 경미한 위험도
- cf. 개발단계 및 시판 의약품 : 평생보다 짧은 기간(less-than lifetime, LTL) 동안 노출
=> 불순물의 섭취 허용량을 더 높게 적용할 수도 있음.

불순물의 잠재적 위해가 확인 -> 제조 공정의 이해에 기반한 관리 전략 개발 - 발암위해 허용치 ↓

불순물이 원료의약품의 대사산물인 경우 : 대사산물의 변이원성 위해 평가가 불순물 위해 평가로 같음

4. Consideration for Marketed Products

허가 제품에는 미적용, 다만 일부 허가 후 변경에 대해 변이원성 불순물에 관한 재평가가 필요

4.1 Post approval changes to the drug substance chemistry, manufacturing and controls

- ◆ **원료의약품 변경 신청 (합성경로, 시약용매, 고정조건 등에 대한 변경)시, 변이원성 불순물과 연관된 잠재적인 위해 영향을 평가하여야 함**
 - CMC 변화로 인해 새로운 mutagenic impurity의 생성 or 기존 mutagenic impurity의 농도가 높아지는 경우
 - 변경에 의해 영향 받지 않는 공정은 재평가 불필요
 - 변경신청 시 평가 요약서 제출
- ◆ **제조소 변경** – 재평가 불필요
- ◆ **원료의약품, 중간체 or 출발물질의 제조소 변경 또는 원료 물질 공급처 변경** – 재평가 불필요

4. Consideration for Marketed Products

허가 제품에는 미적용, 다만 일부 허가 후 변경에 대해 변이원성 불순물에 관한 재평가가 필요

4.2 Post approval changes to the drug product chemistry, manufacturing and controls

- ◆ 완제의약품 변경 신청 (조성, 제조공정, 제형 등에 대한 변경)시, 변이원성 불순물과 연관된 잠재적인 위해 영향을 평가하여야 함
 - 새로운 mutagenic impurity의 생성
or 기존 mutagenic impurity의 농도가 높아지는 경우
=> 새로운 관리 전략을 제시해서 변경 신청해야 함.
 - 해당 원료의약품의 변경이 없는 경우, 이에 대한 재평가 불필요
 - 변경신청 시 평가 요약서 제출
- ◆ 제조소 변경 - 재평가 불필요

4. Consideration for Marketed Products

4.3 Changes to the clinical use of marketed product

◆ Mutagenic impurity를 재평가할 수 있는 경우

- 임상용량의 증가
- 투여기간의 연장
- 적응증 변경
(예, 심각한 질환에서 덜 심각한 질환으로 변경되어 불순물 허용기준이 적절하지 않을 때, 더 높은 섭취 허용량이 정당화 될 수 있는 심각하거나 생명을 위협하는 질환)

◆ 재평가를 요구하지 않는 경우

- 1일 투여량, 투여기간의 변경이 없는 경우
- 새로운 투여 경로,
- 임신부 또는 소아를 포함하는 환자 집단까지 적응증 확대

4.4 Alternative consideration for marketed products

◆ 새로운 위해도 데이터 (class 1, 2로 밝혀지는 경우)에는 가이드라인을 적용

- 특별히 우려할 만한 원인이 있는 경우
- 품목신청자가 새로운 정보를 알게 된 때에는 이 가이드라인에 따라 적용을 검토

5. Drug substance & Drug product impurity assessment



원료의약품과 완제의약품에서 actual impurity 및 potential impurity를 평가

◆ 불순물 평가 2단계 과정

- 구조결정된 **실제 불순물의 변이원성**에 대해 검사
- 최종 원료의약품에 존재 가능성이 있는 **잠재적 불순물의 변이원성**에 대해 추가적인 평가가 필요한지 판정

5.1 Synthetic impurity

◆ Actual impurity

- ICH Q3A에서 정의된 reporting threshold를 초과하는 수준의 불순물

◆ Potential impurity

- starting material, 시약, 중간체, 출발물질의 불순물, 예상되는 부반응 등을 포함.

- ◆ 모든 impurity (actual or potential) 중 구조를 알고 있는 물질은 section 6에 따라 mutagenic potential을 평가하여야 함

5. Drug substance & Drug product impurity assessment



원료의약품과 완제의약품에서 actual impurity 및 potential impurity를 평가

5.2 Degradation products

- ◆ **원료의약품 실제 분해산물**
 - 장기보존 조건에서 ICH Q3A에서 정의된 reporting threshold를 초과하는 수준의 분해산물
- ◆ **완제의약품 실제 분해산물**
 - 장기보존 조건, 1차 포장 및 2차포장에서 ICH Q3B에서 정의된 reporting threshold를 초과하는 수준의 분해산물.
- ◆ **원료의약품 및 완제의약품 잠재적 분해산물**
 - 장기보존 조건하에서 생성될 것으로 합리적으로 예측되는 물질
 - 가속안정성시험 및 ICH Q1B에 따른 광안정성 확인시험에서 ICH Q3A/B의 구조결정이 필요한 역치 초과하여 생성되는 분해산물
- ◆ **최종 원료의약품과 완제의약품 중에 존재할 가능성이 높고 구조가 알려진 경우에, section 6에 따라 mutagenic potential을 평가하여야 함**

◆ Actual or potential hazard assessment 방법

1) 관련 정보가 있는 경우,
database 및 문헌을 먼저 조사
→ class 1, 2, 5로 분류

2) 관련 정보가 없는 경우,
구조활성상관관계 (Structure-Activity assessment, SAR) 실시
→ class 3, 4, 5로 분류

6. Hazard assessment elements



◆ Table 1: 변이원성 및 발암 가능성에 따른 불순물 클래스 및 이에 따른 관리 방안

분류	조사 결과	섭취허용량 (관리 기준)
Class 1	발암성 및 변이원성이 확인된 물질	≤ compound-specific limit 독성시험 결과에 근거한 물질별 관리기준 설정
Class 2	발암성은 미확인, 변이원성은 확인된 물질 (AMES 양성, 발암성 시험 결과 없음)	≤ appropriate TTC
Class 3	변이원성을 나타낼 수 있는 구조 (structure alert) 있음 주성분과 관련 없는 structure alert, 변이원성에 대한 data 없음	변이원성 물질에 준해서 관리 ≤ appropriate TTC → AMES 시행(노트2) → 양성: Class 2, 음성: Class 5
Class 4	Structure alert 있음 주성분/합성 중간체 등과 동일한 structure alert → 실험을 통해 주성분/합성 중간체 변이원성 없음을 확인	ICH Q3A/B에 따른 관리 기준 설정
Class 5	변이원성을 나타낼 수 있는 구조 없음 또는 경고구조 있으나 변이원성/발암성 없음을 증명하는 충분한 data 있음	ICH Q3A/B에 따른 관리 기준 설정

[노트 2] 불순물의 변이원성 평가

ICH S2(R1) : Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use

OECD 471 : Bacterial reverse mutation test

=> 적절한 프로토콜을 이용한 단일 박테리아 변이원성 시험을 실시
원칙적으 GLP규정을 준수하여 실시

cf. 시험 균주의 선택시 경고구조에 감수성이 증명된 시험균주로 제한 가능함.

분리/ 합성할 수 없는 불순물, 화합물 양이 제한적인 분해산물의 경우

- ICH 기준의 최고시험 농도 적용이 어려운 경우

=> 입증된 소형화된 시험으로 실시할 수 있음.

6. Hazard assessment elements



[노트 3] In vitro 돌연변이 물질(AMES test 양성)의 In vivo 관련성을 연구하기 위한 시험

생체 내 검사	목적에 적합한 시험법 선택의 타당성을 제시하는 항목
형질전환 돌연변이 시험	● 박테리아를 이용한 변이원성시험에서 양성인 경우. 시험에 이용한 조직/장기 선택의 타당성 제시
<i>Pig-a</i> 시험법(혈액)	● 직접 작용하는 변이원성 물질인 경우(S9 없는 박테리아를 이용한 변이원성시험에서 양성)*
소핵 시험 (혈액 또는 골수)	● 직접 작용하는 변이원성 물질(S9 없는 박테리아를 이용한 변이원성시험에서 양성)과 염색체 이상유발 작용이 확실시 되는 화합물*인 경우
랫드 간 <u>Unscheduled DNA Synthesis (UDS) 검사 (Rat liver UDS test)</u>	● 특히 S9 존재 하에서 함께 박테리아를 이용한 변이원성시험에서만 양성인 경우 ● 간 대사산물에 대한 다음 사항을 확인할 수 있다. ○ 사용된 시험균종에서 형성 ○ 대량 첨가물들(bulky adducts)을 유도
코멧 시험	● 정당성이 요구됨 (돌연변이를 일으킬 가능성이 있는 DNA 손상에 선행하는 알칼리 감수성 부위 또는 가닥 절단을 형성하는 화학적 분류에 특이적인 작용기전) ● 시험에 이용한 조직/장기 선택의 타당성 제시
기타	● 설득력 있는 근거를 제시

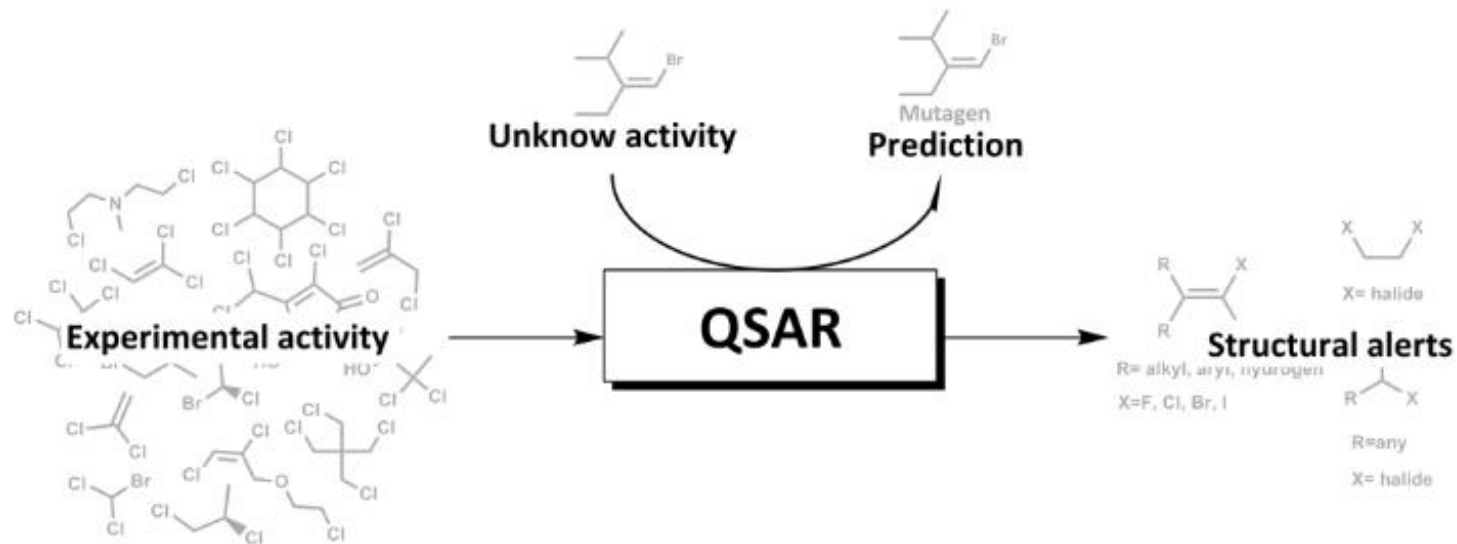
- ✓ Class 2, 위해 평가 및 허용한도 및 관리대책 필요.
불순물이 적절한 허용한도를 관리될 수 없는 경우

6. Hazard assessment elements



◆ 컴퓨터 유전독성 예측 프로그램을 이용한 평가

- Structure-Activity Relationship(SAR) 방법을 이용한 유전독성 예측
: 물질의 구조 및 독성시험 결과를 근거로 만든 컴퓨터 프로그램을 이용하여,
구조를 알고 있는 물질의 독성 또는 약리학적 활성 등을 예측
- 평가항목 중 변이원성 예측 신뢰수준 높음



6. Hazard assessment elements



◆ QSAR 방법을 이용한 유전독성 예측

➢ 서로 보완적인 2종류의 (Q)SAR 예측 시스템을 사용

모델	방법	장점	단점	프로그램
통계 기반 Statistical-based system	- 화합물의 물리화학적 특성(MW, LogP, 등)을 기반으로 예측모델을 수립	- 높은 예측도 - 작용기전에 알려져 있지 않은 경우 선행 연구로 적용 가능	- 예측에 대한 해석이 어려움 - 예측에 대한 추론 근거를 제공하지 않음	- ACD - MultiCASE - TOPKAT - Leadscope - T.E.S.T(공개) - VEGA-CAESAR(공개)

의약품 불순물 유전독성 시뮬레이션 평가 사례집 (2016.6); Regul. Toxicol. Pharmacol. 2018, 96,1

◆ QSAR 방법을 이용한 유전독성 예측

- 서로 보완적인 2종류의 (Q)SAR 예측 시스템을 사용
구조적 경보가 없음 -> Class 5 : 불순물에 변이원성 우려가 없고 추가적인 시험이 권장되지 않음
- 경고구조 (Class 3) -> 적절한 관리방법이 적용되거나 불순물 단독으로 박테리아 변이원성시험
-> 음성이면, 추가적인 유전독성 평가는 필요 없음 (Class 5)
-> 양성이면, 위해 평가 및 관리대책 필요 (class 2)
 - 적절한 허용한도로 관리 될 수 없는 경우 in vivo 유전자 돌연변이 시험 실시 권고
 - 다른 in vivo 유전독성 시험을 선택한 경우, 과학적 타당성을 입증
 - > 적절한 in vivo시험의 음성 결과가 화합물 특이적 불순물 허용한계의 근거
- 원료의약품 또는 관련된 화합물과 공통의 경고구조가 있는 불순물
: 박테리아변이원성 결과가 음성이면 비변이원성 불순물로 판단 (Class 4)
- 결과 해석시 최종 결론의 타당성 입증을 위해 전문 지식에 기초한 검토가 수행될 수 있음.
상충된 결과, 예측결과 없음,...

7. Risk Characterization

Class 1, 2, 3로 분류된 불순물에 대해, 섭취허용량 계산

7.1 Generic TTC-based acceptable intakes

- ◆ 변이원성 불순물의 TTC에 기반한 섭취 허용량 1.5ug/person/day
 - negligible risk
 - 이론상 발암 위해는 평생 노출된 경우 10만명 중 1명 미만
 - 대부분의 의약품 관리에 이용되는 허용 한계를 계산하는 기본값
 - 일반적으로 장기 투여(10년 초과)에 이용되는 의약품에 존재하는 발암성데이터를 얻을 수 없는 경우 (Class 2, 3) 적용

7. Risk Characterization

7.2 Acceptable intakes based on compound-specific risk assessment

7.2.1 Mutagenic impurity with positive carcinogenicity data (Class 1)

- ◆ 발암성 양성 데이터를 가진 변이원성 불순물
 - 1) compound-specific risk assessments 적용
 - carcinogenic potency 및 linear extrapolation을 근거로 계산
 - 규제기관에서 사용되는 다른 확립된 위해 평가 기법을 이용해 섭취 허용량을 산출, 또는 이미 인정된 limit 값을 사용 (Note 4)

7. Risk Characterization

[Note 4] TD₅₀로부터 선형 외삽의 예

- ▷ TD₅₀ (증양발생률이 50%가 되는 용량, 발암 위해 확률이 1:2인 것과 동등)
- ▷ **TD₅₀ ÷ 50,000 = 100,000중 1의 확률**

계산 예 : 에틸렌 옥사이드

- ▷ Rat TD₅₀ = 21.3mg/kg BW/day, Mouse TD₅₀ = 63.7mg/kg BW/day
- ▷ 섭취 허용량 산정
 rat TD₅₀ 사용 : 21.3mg/kg ÷ 50,000 = 0.42 ug/kg
 사람 1일 총 용량 : 0.42 ug/kg X 50 kg BW = 21.3 ug/person/day

암 위해 평가에 대한 대안적 방법 및 발표된 규제한계치

- ▷ 설치류 발암성 연구 TD₅₀ 대신, **BMDL 10%** (benchmark dose lower confidence limit 10%, 설치류에서 10% 이하의 암 발생을 일으키는 95% 신뢰도를 가진 가장 낮은 용량 추정치) 사용
- ▷ **BMDL 10% ÷ 10,000 = 100,000중 1의 확률**
- ▷ 세계보건기구(WHO) 화학적 안전에 관한 국제적 프로그램 (International Program on Chemical Safety, IPCS)의 암 위해 평가 프로그램

7. Risk Characterization

7.2 Acceptable intakes based on compound-specific risk assessment

7.2.2 Mutagenic impurities with evidence for a practical threshold

- ◆ 용량-반응곡선이 non-linear이거나 threshold가 입증된 유전독성 impurity

1) 데이터가 있는 경우

- 1일 노출 허용량(Permitted Daily Exposure, PDE) 계산

: 최대 무작용량(NOEL: no-observed effect level)의 확인 및 불확실성계수를 사용

(잔류용매와 동일한 계산법)

$$\frac{\text{NO(A)EL} \times \text{weight adjustment}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

2) 화합물 특이적 위해평가에서 계산된 섭취허용량

- 단기간 사용에 있어서는 LTL (Less than lifetime) 규정된 비율과 동일한 비율로 조절하거나

또는 어느 쪽이든 0.5%보다 크지 않도록 제한

(예) 특정 화합물의 일 섭취허용량 15ug/day인 경우,

=> 투여 기간에 따라 [1~10년] 100ug/day, [1~12개월] 200ug/day, [1개월이하] 1200ug/day

1일 최대 투여량이 100mg인 의약품

=> 투여 기간이 [1개월이하] 1200ug/day 보다는 0.5% (500ug/day)로 제한

7.3 Acceptable intakes in relation to LTL exposure

◆ LTL (Less Than lifetime) 노출에 대한 섭취 허용량

1) 평생 누적용량을 일간 균등 분산하여 계산하는 방법
 $1.5\mu\text{g}/\text{day} \times 25,550\text{days}(70\text{년}) = 38.3\text{mg}$

2) 간헐적 투여의 경우, 1일 허용한도는 투여기간 대신 투여일의 총 횟수를 기반으로 설정
(예) 2년간 1주일에 1번 투여하는 의약품의 경우 : 104일 투여 => 20 $\mu\text{g}/\text{day}$

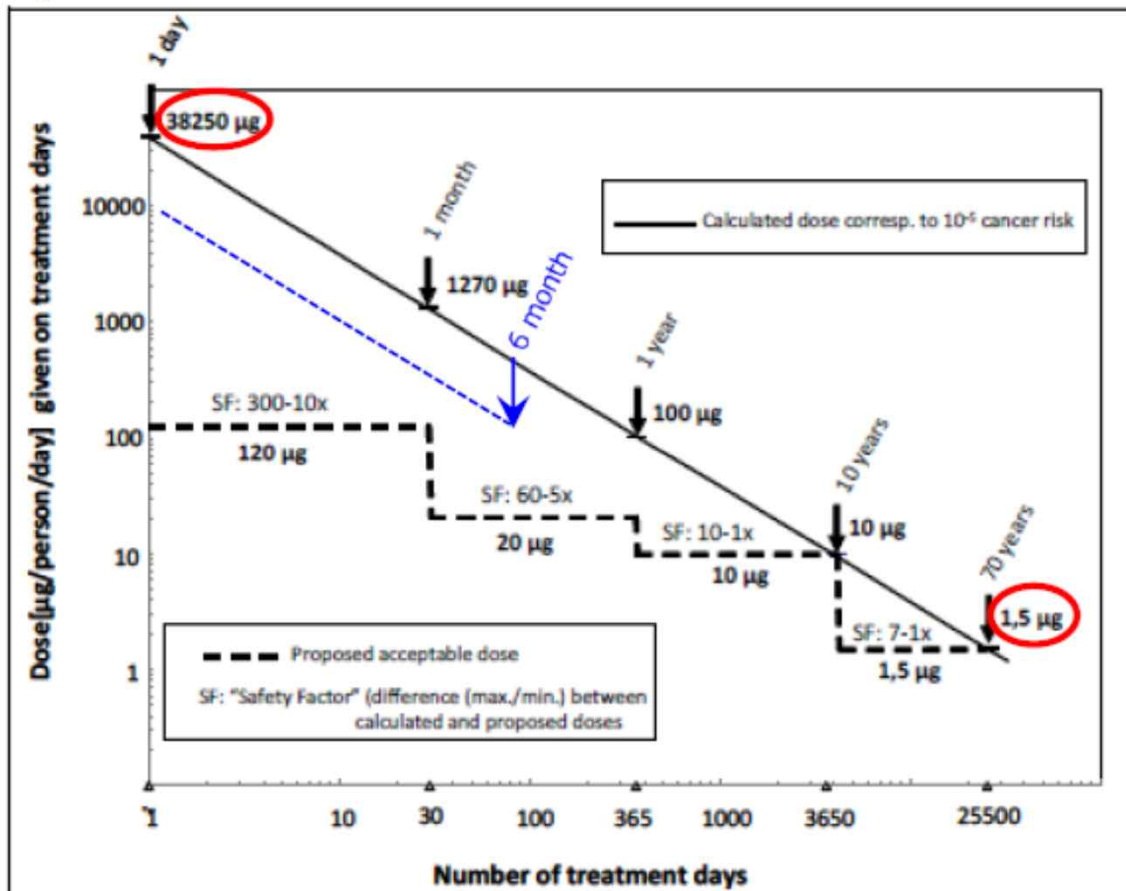
표2. 개별 불순물에 대한 섭취 허용량

투여기간	≤ 1달	> 1-12달	>1~10년	>10년~평생
1일 섭취량 [$\mu\text{g}/\text{day}$]	120	20	10	1.5

7. Risk Characterization

7.3 Acceptable intakes in relation to LTL exposure

[노트 6] 그림 1: 섭취 허용량과 투여기간의 함수로 계산된 이론상 100,000분의 1의 발암 위해에 해당하는 변이원성 불순물의 양



▷ Haber법칙: 농도(C) X 시간 (T) = 상수(k)
발암성은 투여량과 노출 기간 모두에 근거함.

▷ LTL = 1.5 ug/day X 총 치료일
(365일 X 70년 = 25,550)

=> 70년	1.5ug/day
10년	10ug/day
1년	100ug/day
1개월	1,270ug/day
단회	38,250ug

▷ 6개월 이하의 투여 기간의 경우,
발암 위해 10⁻⁶에 해당
유익성이 확립되지 않은 임상초기 단계

7.3 Acceptable intakes in relation to LTL exposure

7.3.1 Clinical development

- ◆ **Early clinical development : 10^{-6} risk level**
- ◆ **Later stage : 10^{-5} risk level**
- ◆ **14일이내 투여의 P1 임상시험**
 - Class 1 & 2, cohort of concern으로 분류되는 불순물만 기재된 허용한도로 관리
 - 이외의 모든 불순물은 비변이원성 불순물로 취급 (경고 구조 불순물 포함)
=> Class 3 불순물도 further study 없이 임상시험 실시할 수 있음.

7.3.2 Marketed products

- ◆ **Cancer risk : 10^{-5} risk level**
 - 대부분의 환자가 노출될 것으로 예상되는 투여기간 적용
 - 몇몇 경우, 환자군의 일부는 시판의약품 범주의 상한선을 넘는 투여를 받을 수 있음

7. Risk Characterization

7.3 Acceptable intakes in relation to LTL exposure

7.3.2 Marketed products

[표6] 허용한도를 적용하기 위한 다른 투여기간을 가진 의약품의 임상사용 시나리오 예시

시나리오	섭취허용량 ($\mu\text{g}/\text{일}$)	예시
투여기간 \leq 1달	120	비상시에 사용하는 의약품(해독제, 마취제, 급성 허혈성 뇌졸중), 광선각화증 치료, 머리아 치료
투여기간 > 1~-12달	20	최대 12개월까지 투여되는 감염치료제(C형감염), 정맥영양주사제, 독감치료제(~5개월), 소화성 궤양치료제, 불임치료를 위한 보조생식기술, 조산, 임신중독, 수술(자궁절제술) 전 치료, 골절치료
투여기간 > 1~10년	10	짧은 수명이 예상되는 질병*, 장기 생존환자 집단에서 사용되는 비유전독성 항암치료(유방암, 만성골수성 백혈병). 특히 10년 미만 사용으로 표지된 의약품, 간헐적으로 투여되어 급성 반복증상을 치료하는 의약품**(만성포진, 통풍), 황반변성, 에이즈***
투여기간 > 10년 ~ 평생	1.5	만성질환(고혈압, 이상지질혈증, 천식, 알츠하이머), 호르몬요법, 정신분열증, 우울증, 건선, 아토피피부염, 만성폐쇄성질환, 낭포성 섬유증, 계절성 및 다년성 알레르기성 비염

* 중증 알츠하이머의 경우, 10년 넘게 약물이 사용될 수 있지만 예상 수명이 한정된 환자의 경우 10ug/day도 허용 가능하다.

** 10년을 초과한 기간에 걸쳐 간헐적으로 투여되지만, 계산된 누적 투여를 근거로 투여 기간 > 1~10년 범주에 포함될 수 있다

*** HIV는 만성질환으로 간주되지만, 5~10년 후 의약품에 대한 내성이 생기고 다른 HIV 치료제로 변경된다.

7.4 Acceptable intakes for multiple mutagenic impurities

◆ TTC based acceptable intakes – individual impurity에 적용

- 개개의 불순물에 TTC에 기반한 섭취량 적용
- Class 2 또는 3 불순물이 2개 있는 경우에는 개별 한도를 적용
- 원료의약품의 규격에 규정된 **Class 2 또는 3 불순물이 3개 이상인 경우**, 임상개발 및 시판 제품에 대한 변이원성 불순물의 합계는 아래 표 따름

표3. 복합 불순물에 대한 1일 총 섭취 허용량

투여기간	≤ 1달	> 1-12달	>1~10년	>10년~평생
1일 섭취량 [μg/day]	120	60	30	5

- 복합제는 각각 주성분에 대해서 별도로 관리
- 원료의약품의 규격에 설정된 Class 2 또는 3 불순물만 총 허용한도 계산
- 화합물 특이적 또는 클래스와 관련된 허용한도 (**Class 1**)가 있는 불순물은 Class 2 & 3 총 한도에 **미포함**
- 완제의약품에서 생성된 **분해산물**은 개별적으로 관리하고 총 허용한도에 **미적용**

7.5 Exceptions and flexibility in approaches

- ◆ 불순물이 음식, 내인성 대사 등 다른 소스에서 유래하여 노출량이 높을때
 - 섭취허용량을 더 높게 설정할 수 있음
- ◆ 중증질환, 감소된 기대수명, 늦게 발병된 만성질환, 대안적 치료방법이 제한되어 있는 경우
 - 사례별로 적절한 섭취허용량의 예외 설정
- ◆ 몇몇 돌연변이원성 구조를 가진 그룹
 - 아플라톡신 양 구조, N-니트로솜 구조, 아족시 구조 화합물 등 매우 강한 발암성 (cohort of concern)을 나타내는 화합물이 불순물로 확인된 경우,
 - 가이드라인 제시 값보다 낮은 섭취허용량 설정

7항의 접근방식은 모든 투여 경로에 적용 가능, 일반적으로 섭취 허용량에 대한 보정은 필요 없다. 그러나 투여 경로 특이적인 우려가 발생할 수 있는 상황에서는 이러한 우려에 대해 사례별로 평가할 필요가 있다.

◆ 관리전략

- 현재 의약품 및 제조 공정의 이해에서 출발,
제조 공정 수행 및 제품 품질을 보장하는 계획된 관리 세트
- 아래 사항을 포함
 - ✓ 원료 특성 관리 (원료, 출발물질, 중간 생성물, 시약, 용매, 1차 포장재질 등 포함)
 - ✓ 시설 및 장비의 조작 조건
 - ✓ 제조공정의 설계에 내포된 관리
 - ✓ 공정 중 관리 (시험 및 고정변수를 포함)
 - ✓ 원료의약품 및 완제의약품에 대한 관리

◆ Class 1, 2, 3 불순물의 존재 판명된 경우

- 불순물이 허용한계 이하임을 보증하는 관리 전략을 개발하는 것이 중요

◆ 완제의약품의 변이원성 불순물을 줄이기 위한 전략의 개발

- ICH Q9 (Quality Risk Management)에 정의된 위해 관리 과정과 일치
공정설계, 관리, 적절한 분석시험의 조합 -> 최종 제품에 대한 시험의 필요성을 최소화

8.1 Control of process related impurities

- ◆ 원료의약품 관리전략의 4가지 option

- ◆ 옵션 1

- 원료의약품 규격에 불순물 기준 설정

적절한 분석방법을 이용하여 허용 한계 수준 또는 그것보다 낮은 판정기준이 설정된 불순물 시험을 원료의약품 규격에 포함

- ICH Q6A에 따른 주기적 검정시험 실시 가능 (6개 연속 파일럿 배치 또는 3개 연속 실생산 배치에서 허용한도 30% 이하인 경우 타당), 입증되지 않으면 원료의약품 규격으로 설정 권장

- ◆ 옵션 2

- 원료의약품 규격에 불순물 기준을 설정하지는 않으나,

원재료, 출발물질 또는 중간 생성물의 규격 or 공정 중 시험에 포함 시켜

적합기준 이하로 관리

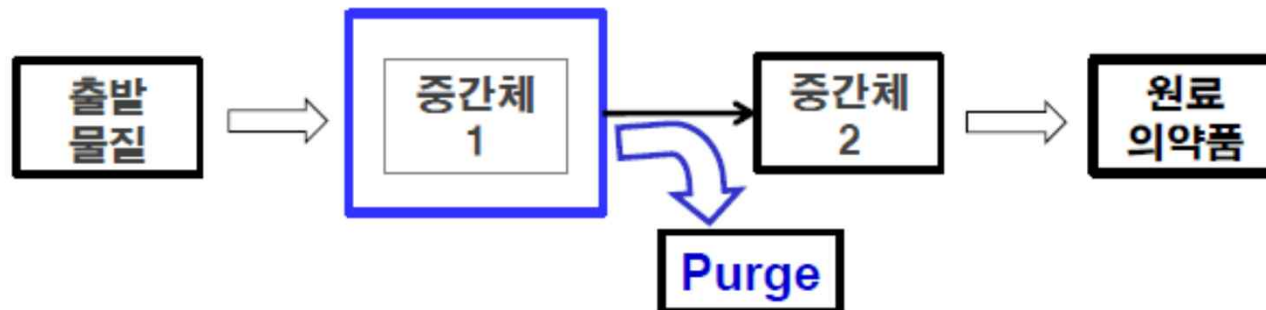
- 원료의약품에서 기준 이내로 관리 될 수 있음을 확인

8.1 Control of process related impurities

- ◆ 원료의약품 관리전략의 4가지 option

- ◆ 옵션 3

- 원료의약품 규격에 불순물 기준을 설정하지는 않으나, 허용한계 수준 또는 **허용한계 수준보다 높은 판정기준**이 설정된 불순물 시험을 **원재료, 출발 물질 또는 중간 생성물의 규격 또는 공정 중 시험**에 포함
- 기준설정에 대한 근거로서 불순물의 fete and purge data 및 지속적으로 원료의약품에서 기준 이내 임을 확인 (spiking study 등 근거 필요)

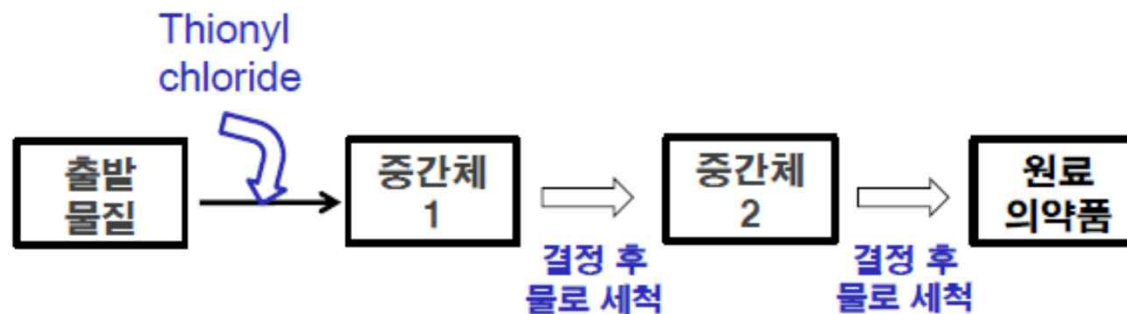


8.1 Control of process related impurities

- ◆ 원료의약품 관리전략의 4가지 option

- ◆ 옵션4

- 원료의약품 규격에 불순물 기준을 설정하지 않음
- 최종 원료의약품에서 시험을 실시하지 않아도 허용기준 이내로 관리된다는 것을 전제로 함.
- 불순물에 대한 시험이 필요하지 않을 정도로 원료의약품 중 불순물 양이 허용한계 이하.
- 본질적으로 불안정한 불순물 또는 합성단계 초기에 도입되고 효과적으로 제거되는 불순물에 적절



•Thionyl chloride : highly reactive compound, mutagenic
물과 반응 시 즉시 반응함

8.2 Consideration for control approaches

- ◆ **옵션 3, 4에 대해서는 관리 방법을 지지할 분석 데이터가 필요**
 - 하위공정에 의한 불순물의 구조적 변화에 대한 정보, 파일럿 생산 규모에 대한 분석데이터, 경우에 따라 의도적으로 불순물을 첨가한 실험실 규모 시험(스파이크 시험) 포함
 - 불순물의 분해, 제거에 관한 근거가 확실하고, 최종 원료의약품 중의 불순물이 허용한계를 초과하여 잔류할 가능성이 무시할 정도임을 지속적으로 보증하는 것이 중요
- ◆ **옵션 3, 4의 타당성 제시 어려운 경우에는 허용기준으로**
 - 원재료, 출발물질, 중간생성물의 규격, 공정 중 시험(옵션 2) 또는 원료의약품의 규격(옵션1)에 허용기준으로 불순물에 대한 시험을 포함
- ◆ **변이원성 불순물의 값이 허용기준보다 크게 낮을 경우**
 - “합리적으로 실행 가능한 한 최소” (As Low As Reasonably Practicable, ALARP) 기준을 반드시 적용하지는 않음.
- ◆ **변이원성 불순물의 값이 허용기준 이하로 낮아지지 않고, 합리적으로 실행 가능한 가장 낮은 경우**
 - 위해/이익 분석에 근거하여 높은 허용 한계가 정당화 될 수 있음

8.3 Consideration for periodic testing

◆ 옵션에서 시험을 규격에 포함하는 것을 권고하지만, 모든 배치의 출하에 대해 정기적인 시험이 필요하지는 않음

- ICH Q6A에서 주기적 시험 또는 스킵 테스트 (skip test)라고 하는 것으로, “주기적 검증시험”
 - ✓ 불순물의 생성/도입 후에 실시되는 공정에서 불순물 제거되는 것이 입증되는 경우 적절
 - ✓ 주기적 검증시험 허용은 관리상태에 있는 공정사용을 전제 (즉, 일관되게 규격이 충족되고, 적절하게 확립된 시설, 장비, 공정, 작업 관리 방법에 따라 고품질 제품을 생산하는 것)
 - ✓ 시험결과, 허용기준을 충족하지 못하면, 의약품 제조자는 즉시 전체시험 (즉, 모든 배치에 대해서 설정된 항목을 시험하는 것)을 제시
 - ✓ 부적합 원인이 명확해지고 시정조치가 이루어져 공정이 다시 관리 상태에 있는 것이 증명 될 때까지 전체 시험을 계속
 - ✓ 주기적 검증 시험이 부적합한 경우에는 규제당국이 시험이 실시되지 않은 이미 출시된 배치에 대해 위해/이익을 평가할 수 있도록 부적합 결과를 규제당국에 통보

8.4 Control of degradation products

◆ 잠재적 불순물

- 변이원성이 있는 잠재적 분해산물의 분해 경로에 대한 이해 필요
: 원료의약품과 완제의약품의 제조공정, 제안된 포장, 보관기간
- 잠재적 분해산물 관련성 : **가속 안정성 시험 (40도, 75% RH, 상대습도) 권장**
- 장기 안정성시험을 실시하기 전에 허가 신청된 시판의약품의 포장형태로 고온에서 역학적으로 동등한 단기간 안정성 시험 실시
- 가속시험 결과에 근거하여, 분해산물이 생성될 것으로 예측되는 경우에는, 분해산물 생성을 관리하는 노력이 요구
 - ✓ 일반적으로 허가 신청된 보관조건 (제안된 시판 포장형태)에서 장기 안정성 시험을 통한 원료의약품 또는 완제의약품에 대한 모니터링
 - ✓ 안정성시험 결과에 따라 변이원성 분해산물에 대한 규격 설정 적절성 결정
- 제품 개발 및 포장 디자인 선택에서도 변이원성 분해산물의 값이 허용한계 이하 또는 실제로 가능한 최소한의 수준 이하로 관리되지 않는 경우에는 위해/이익 분석에 따라 높은 허용기준이 정당화

8.5 Lifecycle management

◆ 이 가이드라인의 개발 후에 승인된 제품에 적용

- 의약품의 개발단계에서부터 유통 중인 의약품까지의 모든 단계에서 ICH Q10을 참고하여 관리하는 것이 바람직함.
- 제조방법의 변경이 있는 경우 미치는 영향을 파악하여야 하며, 특히 옵션 3, 4를 적용하는 유전독성 물질의 경우는 제조방법 변경 시 유의

8.6 Consideration for clinical development

- 임상개발단계에서는 시판허가 신청단계와 비교하여 자료가 적을 것으로 예상
- 원료의약품과 완제의약품에 존재할 가능성이 가장 높은 불순물에 대해, 공정화학 기본원리에 기초한 위해기반 접근 방법
- 불순물이 존재할 가능성이 임상개발 초기에는 분석데이터가 없을 수 있지만, 의약품 허가신청시 관리방법을 뒷받침하는 분석데이터가 필요
- 시판 제형의 설계는 임상개발 후기에 행해지기 때문에, 완제의약품 분해산물에 관련된 활동은 임상개발 초기에는 제한적인 것으로 인식

9.1 Clinical trial application

- 변이원성에 대해 평가된 구조의 수 및 분석데이터는 임상개발기간을 통해 증가할 것으로 예상
- **임상 1상 (14일 이하) : Class 1, 2 불순물 및 'cohort of concern' 불순물에 중점,**
변이원성 불순물의 위해 경감시키는 노력에 대한 내용을 포함
- **임상 1상 (14일 초과) & 임상 2a 시험 : Class 3 불순물에 대한 정보가 포함**
- **임상 2b & 임상 3상 시험**
: (Q)SAR에 의해 평가된 구조 목록 제시,
모든 **class 1, 2, 3에 속하는 실제 및 잠재 불순물의 관리계획**을 함께 기재,
평가에 사용된 in silico (Q)SAR 시스템에 대해 기술,
실제 불순물에 대한 **박테리아 변이원성 시험 결과**도 보고
- 존재할 가능성이 낮은 잠재적 불순물에 대해서는 분석데이터 대신 화학 논증이 적절

9.2 CTD (marketing application)

- 이 가이드라인에 따라 평가된 **실제 및 잠재적 제조공정 유래의 불순물과 분해산물**에 대해, **변이원성 불순물 분류와 그 분류 근거**를 기재
 - ✓ 사용한 in silico (Q)SAR 시스템과 결과 : 필요한 경우 Class 4, 5 불순물에 대한 종합적 결론에 이르게 하는 근거 정보를 기재
 - ✓ 불순물에 대해 박테리아 변이원성 시험이 실시된 경우에는, 시험 보고서 제시
- 제안된 **규격과 관리방법에 대한 타당성**을 기재 (ICH Q11)
 - ✓ 섭취허용량, 관련된 일상적 모니터링의 위치 및 민감도를 포함
 - ✓ 옵션 3, 4 관리방법에 대한 퍼지인자(제거인자) 및 관리로 이어지는 요소 (예, 공정단계, 세척액에서 용해도 등) 를 확인하는 지식의 요약

감사합니다