

3.2.S.4.1 기준 / 3.2.S.4.5. 기준설정근거

1일 최대 투여량 (40 g)	보고 수준	구조확인 수준	안전성 입증수준
> 2 g/일	0.03%	0.05%	0.05%

시험항목	공정서 KP, L-아스파르트산-L-오르니틴수화물	신청사항 (자사규격, 별규)
조성	C5H12N2O2 · C4H6NO4 · H2O : <u>M.W 283.28,</u> 일수화물 (1:1)	3.2.S.1 미제출
	(검토의견) 무수물 또는 수화물(수화물 수) 관련 하여 CTD 다수 항목에 반영되어야 하므로 별도의 항목으로 보완 요청하였음.	
성상	흰색 가루로 냄새는 없거나 약간의 특이한 냄새가 있다.	White crystal or crystalline powder (흰색 결정 또는 결정성 분말)
용해도	물에 썩 잘 녹고 메탄올 또는 에탄올(95)에 거의 녹지 않는다.	-
Optical-Rotation (°) (선풓도)	$[\alpha]_D^{20} : +25.0 \sim +28.0$ (무수물, 2.0g, 6 mol/L염산, 25mL, 200 mm).	+26.5 ~ +29.0 (기준에 일반시험법 수재된 공정서 명만 제출 : EP)
	(검토의견) KP 설정된 기준범위와 상이하게 설정하였으였으나 근거 미제출되었으며 시험조건 확인되지 않음. 기준범위 설정 근거 및 시험방법 자료 제출 필요. - 선풓도 기준(범위)설정 근거자료 제출 필요.<보완>	
IR (확인)	미수제	표준품과 동일 흡수파장 (기준에 일반시험법 수재된 공정서 명만 제출 : EP)
	(검토의견) KP 확인시험으로 선풓도와 TLC로 관리하도록 하며 IR에 대한 항목 없음. - KP 동일 이상 수준 관리항목.	
Ninhydrin reaction (닌히드린반응)	TLC : 검액에서 얻은 반점은 표준액에서 얻은 반점과 같다. (검액 및 표준액 5μL(이약 및 표준품 0.1g + 물 10mL) TLC 점적, 약 20 cm 전개 및 건조후 닐히드린의 아세톤용액(2 → 100)을 고르게 뿌려 90℃에서 10분 건조 / 전개용매 : 페놀 · 묽은 암모니아시액 (3 → 10) 혼합액(4:1))	Violet(보라색) (기준에 일반시험법 수재된 공정서 명만 제출 : DAB)
	(검토의견) KP 설정된 시험방법은 TLC법이고, 신청한 방법은 반응용액 성상 확인시험에 해당. - 두 시험법은 닐히드린반응을 원리로 하는 것은 동일하나 KP의 TLC법은 두 아미노산이 혼합물일때와 결합상태일 때 Rf 값이 상이하여 구분가능, 신청시험법은 광범위 아미노산 존재여부만 확인가능. - 다만, 추가 설정한 IR 시험에서 염 형성여부 확인 가능하여 IR시험과 함께 설정하여 타당함.	
Mercuric acetate reaction (아세트산수은반응)	미수제	White Precipitation(흰색 침전) (기준에 일반시험법 수재된 공정서 명만 제출 : DAB)
	(검토의견) KP 확인시험으로 선풓도와 TLC로 관리하도록 하며 아세트산수은반응에 대한 항목 없음. - 유해시약 사용을 지양하고 있으나 수은화합물을 사용하며 KP 다수 각조에서 유해시약 사용 시험법을 대체시험법으로 개정한 바 있음. <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;">제31조(기준 및 시험방법의 작성) 6. (중략) ~ 규격 등을 기재하며, 인체 및 환경에 유해한 시약 (예 : 수은화합물, 벤젠, 사염화탄소 및 1,4-디옥산 등)은 가급적 사용을 지양한다.</div> - 또한 일반적으로 API와 아세트산수은은 침전을 형성하지 않아 불순물 관리 목적인지, 시약과 반	

	응하도록 전처리 한 확인시험인지 확인 필요하나 시험방법 미제출로 확인불가. - 기허가 품목 제출된 DAB 2020 API 각조 중 아세트산수은반응 항목 없음(최신개정아님) - 단순 확인시험으로 설정하였다면, 유해시약을 사용한 시험법을 확인시험에 중복으로 설정할 필요성이 없다고 판단되고, 불순물 관리 목적이려면 대체시험법 설정 필요. - 아세트산수은반응 시험을 설정한 사유와 근거(단순 확인시험 또는 불순물 관리 등)를 제출하고, 필요시 유해시약을 사용하지 않는 대체시험법으로 설정하여 관리 필요.<보완>												
Molybdo - phosphoric acid reaction (몰리브도포스 포릭산 반응)	미수제		Yellow Precipitation(황색침전) (기준에 일반시험법 수제된 공정서 명만 제출 : DAB)										
	(검토의견) KP 확인시험으로 선풍도와 TLC로 관리하도록 하며 몰리브도포스포릭산 반응에 대한 항목 없음. - 기허가 품목에서 DAB 2020(최신개정아님) API 각조 항목 확인되나 IR, 선풍도 실시할 경우 미실시 가능 - 수은처럼 사용 지양은 아니지만 환경유해(폐수처리 증명 성분)로 권고되지 않는 시약 사용하여 확인시험으로 설정한 경우 중복으로 설정할 필요성이 없다고 판단되나, 불순물 관리 등 설정사유 확인되면 설정하여 관리 필요. - 몰리브도포스포릭산 반응시험을 설정 사유와 근거(단순 확인시험 또는 불순물 관리 등) 제출.<보완>												
pH	약 6 수용액(1 → 20)		6.0 ~ 7.0 (기준에 일반시험법 수제된 공정서 명만 제출 : EP)										
	(검토의견) KP각조 약 6으로 범위가 명확하게 명시되지 않아 설정한 기준범위 제32조제2항에 따라 pH는 실측통계치에 대하여 ± 1.0 이내로 설정필요.3배치 모두 6.3으로 설정한 기준범위 인정.												
	<table><tr><th colspan="2">Batch number</th><th>C552202010</th><th>C552202011</th><th>C552202012</th></tr><tr><td>pH</td><td>6.0 ~ 7.0</td><td>6.3</td><td>6.3</td><td>6.3</td></tr></table>				Batch number		C552202010	C552202011	C552202012	pH	6.0 ~ 7.0	6.3	6.3
Batch number		C552202010	C552202011	C552202012									
pH	6.0 ~ 7.0	6.3	6.3	6.3									
Clarity and turbidity Coloration test (투명도 및 탁도, 착색시험)	용해상태: 액은 무색으로 거의 투명하다. (0.10g → 물 10mL)		Clear, Colourless(액은 투명하고 맑음) (기준에 일반시험법 수제된 공정서 명만 제출 : EP)										
	(검토의견) KP 동등 수준으로 설정하였으나 시험조건 확인되지 않음.												
Related-substance (유연물질 (TLC))	미수제		시험액의 주반점 이외 반점은 표준액보다 크지 않음 (닌히드린반응 - TLC) (기준에 일반시험법 수제된 공정서 명만 제출 : EP)										
	(검토의견) KP 동일 이상 수준 관리항목으로 KP 확인시험 TLC(닌히드린반응)과 유사하나 반점의 크기를 비교하는 2 % (w/w, 검액 대비)의 순도 한도시험으로 판단됨.												
Chloride (염화물)	0.06 % 이하(≤ 600 ppm) (0.4 g, 비교액: 0.01 mol/L염산 0.7 mL)		≤ 300 ppm (기준에 일반시험법 수제된 공정서 명만 제출 : EP)										
	(검토의견) KP 각조보다 더 엄격한 기준으로 관리됨.												
Sulfate (황산염)	0.048 % 이하(≤ 480 ppm) (0.5 g,비교액: 0.005 mol/L황산 0.5 mL).		≤ 200 ppm (기준에 일반시험법 수제된 공정서 명만 제출 : EP)										
	(검토의견) KP 각조보다 더 엄격한 기준으로 관리됨.												
Ammonium	0.05 % 이하(≤ 500 ppm)		≤ 400 ppm										

(암모늄)	(0.01 g, 비교액: 암모늄표준액 2.0 mL)	(기준에 일반시험법 수재된 공정서 명만 제출 : DAB)
	(검토의견) KP 각조보다 더 엄격한 기준으로 관리됨.	
Iron(철)	<u>미수제</u>	≤ 30 ppm (기준에 일반시험법 수재된 공정서 명만 제출 : EP)
	(검토의견) KP 각조 동등이상 관리 항목.	
비소(As)	≤ 2 ppm (1.0 g, 비소시험법 제 2 법)	<u>미설정</u>
	<p>(검토의견) KP 각조 순도시험 6) 비소(As) 함량을 ppm 단위로 검출·정량하는 시험 설정되어 있으나 신청사항 중 미설정.</p> <p>- ICH Q3D에 따른 완제의약품 MDD 40g에 따르면 허용농도 0.375 ppm 에 해당함.</p> <p>- 순도 항목에서 금속불순물 고찰자료에서도 설정한 허용농도 타당하지 않아 보완중으로, KP 각조와 동등 수준으로 비소 시험 항목을 설정하여 관리하거나 ICHQ3D 고찰에 따른 시험항목 미설정 근거 제출. <보완></p>	
Heavy metals (중금속, 비색법)	≤ 10 ppm (1.0g, 중금속시험법 제 1 법, 비교액 : 납표준액 1.0mL)	≤ 10 ppm (기준에 일반시험법 수재된 공정서 명만 제출 : EP)
	(검토의견) KP 각조 동등수준 관리.	
Water (수분)	4.0 ~ 7.0 % (0.5 g, 수분정량법, 용량적정법, 직접적정).	≤ 7.0 % (기준에 일반시험법 수재된 공정서 명만 제출 : EP)
	<p>(검토의견) KP 각조 일수화물에 해당하며 신청 원료의약품은 무수물 또는 수화물 여부 확인되지 않음.</p> <p>- (공통보완) 기준 및 시험방법 설정 근거 미제출(수분시험의 경우 원료의약품의 수화물 형태에 따라 실측치 근거로 기준 설정할 것).<보완></p>	
Sulfated ash (황산회)	-	≤ 0.2 % (기준에 일반시험법 수재된 공정서 명만 제출 : EP)
강열잔분	0.2 % 이하 (1 g)	-
	(검토의견) KP 각조보다 더 엄격한 기준(황산회 시험이 강열잔분보다 더 넓은 범위 확인가능).	
Assay (함량)	L-아스파르트산-L-오르니틴 (C ₉ H ₁₉ N ₃ O ₆ : 265.26) 98.0 ~ 101.0 % (무수물로서) (0.2g + 물 0.5mL → 아세트산 100mL)을 0.1 mol/L 과염소산으로 적정 / 지시약 α-나프톨벤제인시액 10 방울 1mL 0.1M 과염소산 = 8.842 mg API	98.0 ~ 102.0 % (기준에 일반시험법 수재된 공정서 명만 제출 : EP)
	<p>(검토의견) 허가심사신고규정 제32조에 따른 원료의약품 일반기준 99.0% 이상이나, KP 각조 수준으로 관리가 가능함. 다만, KP와 동일한 적정법을 사용하며 신청품목 기준 상한 102.0%로 설정 미흡.</p> <p>- 함량시험 기준(상한) 타당하지 않음. 기준 범위 재설정하거나 설정의 타당한 근거 제출. <보완></p>	
Residual solvent (Methanol) (잔류용매 (메탄올))	-	≤ 3,000 ppm (In-house GC Residual Solvent Analysis)
	(검토의견) 제조공정 중 사용이 확인되지 않는 용매에 해당하여 설정 근거 확인 필요. <보완>	
미생물한도	미설정	

/ 엔도톡신	효소 촉매 반응을 포함하는 공정으로 제조되는 원료의약품에 해당하는 바, 엔도톡신 및 미생물한도시험을 규격에 미설정하는 경우 타당한 근거 제출 필요. <보완>
-----------	---

보완사유 : 1) 미제출 2) 제조방법 중 메탄올 사용여부 확인되지 않으며, 금속불순물 고찰 자료 미흡하여 비소시험 관리방안 제출필요. 3) 효소 촉매 반응을 포함하는 공정으로 제조되는 원료의약품에 해당하는 바, 엔도톡신 및 미생물한도시험을 규격에 미설정하는 경우 타당한 근거 제출 필요. <보완> 1) (3.2.S.4.5.) 설파도(범위), 아세트산수은반응(유해시약 사용 필요성 또는 대체시험법 설정), 물리브도포스포릭산 반응, 수분시험(원료의약품의 수화물 형태에 따라 실측치 근거로 기준 설정), 함량(상한치)시험의 기준 설정 근거를 제출 2) (3.2.S.4.5.) 잔류용매(메탄올)시험 설정근거를 제출하고, 비소시험 미설정의 타당한 근거를 제출하거나 규격에 설정하여 관리. 3) (3.2.S.4.5.) 엔도톡신 및 미생물한도시험 미설정의 타당한 근거를 제출하거나 규격에 설정하여 관리.
--