

### 3.2.S.3.2 순도

■ 유연물질 요약 ( 유 / 무 / 미합 )

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

#### 가. 불순물 목록

- **미제출.**, API 규격에 설정한 TLC 시험(닌히드린 반응) 방법과 절차를 본 항목에 작성하여 제출한 바, 제출된 자료 중 불순물 정보 및 관리방안 타당성 여부 등 고찰내용 없음

(검토의견) 본 항목에 제출한 TLC 시험방법 자료에서 관리대상 불순물과 관리수준 등 고찰내용 없으며 단순 시험방법만 나열하였음. 해당 시험법은 닌 히드린시액 반응에 따른 발색을 확인하는 것으로, 1차 아민류를 포함한 모든 불순물이 보라색으로 발색될 수 있는 시험법으로 판단됨.

#### 나. 강제분해시험(가혹)

- **미제출.**

(검토의견) 실측통계치, 안정성시험 중 장기보존시험의 결과 및 분해생성물에 관한 자료로서 가혹시험 결과를 고려한 불순물 관리 규격 설정 타당성 고찰을 제출하여야 하나 제출되지 않았음.

보완사유 : 미제출.

- <보완> 1) (3.2.S.3.2) 원료의약품의 제조(출발물질 유래 포함), 정제 및 보관 동안 발생할 수 있는 실제적이고 잠재적인 불순물의 확인 규명(화학적 명칭, 구조) 및 물리적 혹은 화학적 성질에 대한 자료, 모든 종류의 불순물(유기물, 비유기물, 잔류 용매)에 대하여 설명하고 기재한 자료 제출.
- 2) (3.2.S.3.2) 모든 종류의 불순물(유기물, 비유기물, 잔류 용매)에 대하여 실제적·잠재적 불순물의 검출에 사용된 분석방법(검출한계와 정량한계 포함) 및 관리방안 자료 제출.
- 3) (3.2.S.3.2) 실측통계치, 안정성시험 중 장기보존시험의 결과 및 분해생성물에 관한 자료로서 가혹시험 결과를 고려한 불순물 관리 규격 설정 타당성 고찰자료 제출.

#### 다. 유전독성 불순물

- ‘유전독성 불순물 및 경고 구조(warning structures)와는 상당히 다르다’ 라는 내용만 기재되었으며 근거 없음.

(검토의견) 제출한 내용은 근거없이 작성된 사항으로 미제출 수준에 해당하며, DMF 미등록, 기허가 품목에서 동일한 제조방법으로 사용된 이력이 확인되지 않는 원료의약품으로 사용례를 통한 갈음 불가함.

- 장기보존시험, 가속시험, 가혹시험(광선) 등 안정성시험 중에 생성되는 분해생성물의 안전성을 입증하는 자료 미제출 : 서로 다른 기전(전문적 경험 규칙 기반, 통계 기반)의 2종 이상의 컴퓨터 독성예측시험자료((Q)SAR) 또는 복귀돌연변이시험자료 등 유전독성시험자료

- 1차아민류를 포함한 구조 불순물을 확인하는 닌히드린시액 반응 TLC 자료를 제출한 것으로 보아 니트로사민류 불순물 생성의 위해 존재하며, 해당 TLC 방법으로 2차 및 3차 아민 확인도 어려움 → 니트로사민류 불순물 위해

보완사유 : 미제출.

- <보완> 1) (3.2.S.3.2) 장기보존시험, 가속시험, 가혹시험(광선) 등 안정성시험 중에 생성되는 분해생성물의 안전성을 입증하는 자료를 제출(서로 다른 기전(전문적 경험 규칙 기반, 통계 기반)의 2종 이상의 컴퓨터 독성예측시험자료((Q)SAR) 또는 복귀돌연변이시험자료 등 유전독성시험자료 및 관리방안 포함).
- 2) (3.2.S.3.2) 니트로사민류 불순물의 생성 가능성에 대한 위해평가를 타당하게 실시하고, 관리방안 제출.

#### 라. 금속 불순물

Test Items	Class	30% ICH Q3D option 1 limit, ppm	Batch No. and Test Results using ICP-MS method /ppm		
			C552202010	C552202011	C552202012
Cd	1	< 0.0375	Not detected	Not detected	Not detected
Pb	1	< 0.0375	Not detected	Not detected	Not detected
As	1	< 0.1125	0.0078	Not detected	Not detected
Hg	1	< 0.225	Not detected	Not detected	Not detected
Co	2A	< 0.375	0.00183	0.00147	0.00137
V	2A	< 0.75	0.0022	0.0038	0.00235
Ni	2A	< 1.5	Not detected	Not detected	Not detected
Cu	3	< 22.5	Not detected	Not detected	Not detected
Cr	3	< 82.5	0.0748	0.109	0.195

Conclusion: the level of screening impurity is far less than 30% ICH Q3D option 1 limit, so the

- 배치정보(실생산 등 제조공정을 대표할 수 있는 배치 여부)가 확인되지 않는 3배치에 대해 금속불순물 실측치로 추정되는 결과자료 제출되었음

(검토의견) 제출한 내용은 금속불순물의 위해평가 없이 3배치에서 금속불순물을 정량한 결과로 추정됨.

- 신청 원료의약품의 제조공정은 활성탄 사용 및 이후 여과 공정을 거치면서 금속불순물의 공정관리가 필요한 수준의 위해가 큰 공정에 해당하고 의도적 사용 촉매(Mn) 등 확인됨.
- 위해평가 자료 없으며 제출결과에서 측정된 금속불순물은 ICH Q3D의 주사제의 평가 권고 대상 금속불순물 Li, Sb에 대한 평가 포함되지 않았음.
- 측정에 사용된 시험방법 자료, 정량한계 제출되지 않았으며 3배치가 공정을 대표하는 배치에 해당하는지 여부 확인되지 않음.
- 설정한 허용한계는 각 금속불순물의 PDE로부터 최대투여량 10g을 기준으로 설정되었으나, 신청 원료의약품의 경우 1일 최대투여량 40g에 해당하여 설정한 기준 타당하지 않음.

보완사유 : 금속불순물에 대한 관리방안 자료 미흡(공정 중 금속불순물 혼입 위해 확인되나 위해평가 자료 미제출, 시험방법 및 정량한계 자료 미제출, 3배치 원료의약품이 공정을 대표할 수 있는지 여부 미제출, 평가대상 불순물 목록 및 기준 설정 타당하지 않음)

<보완> (3.2.S.3.2) 의약품에 잔류 또는 혼입될 수 있는 금속불순물에 대해 제조방법, 용법·용량 등을 고려하여 안전성 입증 수준 이하로 관리됨을 입증하는 자료 제출.