**국내 이화학 관련 주요 보완 사항 정리 및 관련 글로벌 경향 공유**

|  |
| --- |
| **공통보완사항 1.** |
| 1) 0.1% 미만의 부성분(impurity)에 대한 기기분석 자료 요구 (5 batch 및 method validation) 및 2) 해당 부성분 및 LOQ 미만의 부성분을 규격에 포함하여 관리 요구 |
| **글로벌 관리 공유** |
| 국제적으로 원제의 부성분에 대한 규격 설정은 아래의 사항에 따라 설정하고 관리하고 있습니다.   1. 원제 내 0.1% 이상 존재하는 부성분(significant impurity) 2. 원제 내 0.1% 미만 존재하더라도 독성학적 우려가 있는 부성분(relevant impurity)   현재 보완으로 요구되어 있는 부성분은 2번에 해당하며, 국제적으로 relevant impurity는 다음과 같이 분석되고 있습니다.  수 년 간의 원제 합성 연구 기간 동안 원제 합성 과정 중 발생할 수 있는 부성분들을 NMR 등의 분석 기기를 통해 구조 규명을 하고, 부성분이 검출되지 않도록 또는 부성분의 함량을 줄이고자 지속적인 제조 공정 과정을 거쳐 정제하는 과정이 확립됩니다. 이러한 과정들을 거친 후에 확인되는 0.1% 미만의 부성분들에 대해서는 EPA, EU(SANCO) 등에서 제시하는 relevant impurity 비교하여 구조적 공통성이 존재하지 않음 확인하고 규격에 포함시키지 않습니다. 또한, 현재 보완으로 요구되고 있는 LOQ미만의 부성분들에 대해서도 규격서에 포함시키지 않습니다.  기존 국내에 등록된 원제의 규격사항을 신규원제등록 또는 제조장 추가시 relevant impurity가 아님에도 0.1% 미만 혹은 검출한계 미만의 부성분에 대해 분석 및 규격으로 넣어 관리하라는 보완 사항들이 있는데 이럴 경우, 한국만을 위한 추가적인 관리 및 분석(QC)이 필요하며, 이는 원제가 상승과 이어질 수 있습니다.  또한, 원제를 등록시 이들 부성분이 포함된 원제를 시험물질로 독성패키지 시험을 진행하며, 이러한 시험들의 수행을 통해 독성적으로 우려가 있는지에 대한 여부를 알 수 있습니다.  따라서, 0.1% 미만의 모든 impurity들을 relevant impurity로 간주하여 정성/정량 분석을 수행하고, 규격에 넣어 관리하는 것은 국내 고시 및 국제 가이드라인(FAO)과 맞지 않으므로 국제적인 조화가 필요하다고 사료됩니다.  출처 |
| **요청사항** |
| 원제 내 0.1% 이상 존재하는 부성분(significant impurity)은 분석을 수행하고, 규격에 넣어 관리하되, 국제적으로 relevant impurity list에 해당되지 않는 0.1% 미만의 부성분들에 대해서는 분석을 수행하거나 규격에 넣어 관리하지 않을 수 있도록 요청 드리며, relevant impurity에 대한 물질들에 대한 기준이 불명확하므로 국내 고시(기존 고시되어 있는 “농약의 검사방법 및 부정불량 농약 처리 요령”에 추가)에 반영하여 주시길 요청 드립니다. |
| **공통보완사항 2.** |
| 주성분 및 부성분 규격의 상하향 요구 |
| **글로벌 관리 공유** |
| 해당 보완 요구는 공통보완사항 1과도 연관되며, 아래 1, 2번은 주성분과 부성분 보완 사항에 대한 예시입니다.(주성분은 일반적으로 진흥청 보완사항?)  1) 주성분: 원제 A의 주성분 함량 95% up으로 기존 규격 설정, 5-batch 성적에서 규격이 96%일 경우, 상향하여 96%로 규격 재설정 요구  2) 부성분: 원제 A의 부성분 함량 중 하나가 max. 1%로 기존 규격 설정, 5-batch 성적에서 규격이 0.3%일 경우, 하향하여 0.3%로 규격 재설정 요구  국제적으로 부성분 규격의 함량은 일반적으로 평균(mean) ± 3SD(표준편차 X 3)로 관리하며, 제조장 추가시에도 기존 설정되어 있는 규격의 함량이 위에 계산된 값이 포함할 경우, 주.부성분의 규격을 상향 또는 하향하지 않습니다.  따라서, 주.부성분 규격을 임의로 상향 또는 하향하는 것은 국제적인 기준과 맞지 않으므로 국제적인 조화가 필요하다고 사료됩니다. |
| **요청사항** |
| 국제적인 기준에 따라 제조장 추가시에도 주.부성분 규격의 함량은 기존 규격에 부합할 경우 기존 규격을 조정하지 않을 수 있도록 요청 드립니다. |

|  |
| --- |
| **공통보완사항 3.** |
| 5-배치 분석 보고서의 Mass balance 및 규격서의 총합이 100%가 아닌 것에 대한 보완요구 |
| **글로벌 관리 공유** |
| FAO/WHO에서 출간된 “Specifications for pesticides: A training manual”(첨부3)에 따르면 5-배치 분석보고서의 각 배치별 mass balance의 총합은 기기들의 오차 등을 고려하여 980g/kg에서 조금 넘는 1000mg/kg(일반적으로 1020mg/kg)까지는 정상범위로 간주합니다. 또한, 해당 5-배치 분석 보고서의 결과를 바탕으로 상하한의 규격을 설정하게 되는데, 총합은 의미가 없다고 명시되어 있습니다. 이는 상하한성은 고정된 규격이 아닌 범위의 의미이기 때문인 것으로 사료됩니다.  따라서, 5-배치 분석 보고서의 Mass balance 및 규격서의 총합이 100%가 아닌 것에 대한 보완요구는 국제적인 기준과 맞지 않으므로 국제적인 조화가 필요하다고 사료됩니다. |
| **요청사항** |
| 각 배치별 mass balance의 총합이 98% ~ 102% 범위에 존재할 경우 해당 성적서를 인정해주고, 100% 아닌 규격서 총합에 대한 보완이 나오지 않을 수 있도록 요청 드립니다. |

|  |
| --- |
| **공통보완사항 4.** |
| 제조장 추가시 정밀성, 특이성 자료 제출 요구 |
| **글로벌 관리 공유** |
| 국제적으로 제조장 추가시, Method validation을 다시 수행하는 경우는 제조공정 개선 등으로 분석법이 달라질 경우에 한해 새로운 GLP 시험을 수행합니다.  현재 원제의 주.부성분 분석 성적서에 사용되는 방법은 신규원제 개발과정에서 개발된 분석방법으로 이 분석방법에 대한 적정성을 확인하기 위하여 미국 환경청 OPPTS Test Guideline 830.1800 및 EU SANCO 3030/99의 자료요구에 맞추어서 GLP 조건 하에서 Validation이 수행됩니다. 이렇게 Validation이 완료된 주.부성분에 대한 분석 방법을 이용하여 원제의 주.부성분 분석 시험을 GLP 조건하에서 진행하고 이 결과에 따라 성적서를 작성합니다.  원제의 주부성분 분석 시험들에 사용된 분석방법들이 이러한 기준들에 따라 완전히 검증되었기 때문에, 그 이후의 원제의 주부성분 분석시험들(GLP 시험)에서 사용될 때에는 별도의 검증시험(Validation) 없이 사용됩니다. 이렇게 하여 수행된 주 부성분 분석시험 성적은 미국, EU 및 일본을 포함한 대부분의 국가에서 별도의 검증시험(Validation) 없이 인정되어 제조장 추가 등에 사용되고 있습니다.  이는 분석방법의 검증(Validation)을 수행하였던 시험기관과 주.부성분 분석 시험기관이 다른 경우도 포함합니다. 이 두 시험기관이 다른 경우에 어떻게 관리해야 하는지에 관한 규정은 2019년에 개정된 EU의 SANCO 3030/99 version 5(최신버전?)에서 찾아볼 수 있습니다.  *“Moreover, if the validation of the method is not performed in the laboratory where the measurements are done, the demonstration that the method can be transferred in the new laboratory should be provided (typical chromatograms and calibration lines included in the studies report).”*  *“또한, 분석시험이 이루어진 시험기관에서 분석방법의 검증이 이루어지지 않았다면, 이 분석법이 새로운 시험기관으로 이전될 수 있다는 증명을 제공해야 한다(시험보고서에 포함된 typical chromatograms과 검량선)”*  이와 같이 검증 시험기관과 주부성분 분석 시험기관이 다른 경우에도 주.부성분 분석 시험기관에서 분석방법의 검증을 다시 하기 보다는 크로마토그램과 검량선을 제공하여 이미 검증된 시험방법이 주.부성분 분석기관에서 사용될 수 있는지를 입증하고 있습니다.  이를 종합하여 볼 때, 주부성분 분석을 수행하는 시험기관이 바뀔 때마다 새로운 시험기관에서 분석방법의 검증시험을 새로이 수행하는 것은 필요하지 않고, 분석방법의 검증시험(Validation) 없이 작성된 주.부성분의 분석시험 보고서는 미국과 EU등을 포함하여 국제적으로 널리 인정되고 있습니다.  따라서, 제조장 추가시 제조 기존 분석법이 변경되지 않았음에도 정밀성, 특이성의 시험보고서 자료 제출을 요구하는 것은 국제적인 기준과 맞지 않으므로 국제적인 조화가 필요하다고 사료됩니다. |
| **요청사항** |
| 제조장 추가시 기존 분석법이 바뀌지 않았을 경우, 정밀성 및 특이성 자료 제출에 대한 보완이 나오지 않을 수 있도록 요청 드립니다. |

|  |
| --- |
| **공통보완사항 5. (추가할지?)** |
| 제조장 5-batch와 관련된 CoA(Certificate of Analysis) 자료 제출 요구 |
| **글로벌 관리 공유** |
|  |
| **요청사항** |
|  |

6. 시료 – 시료량, 사용동의, 여러 회사 동시제출시 (간담회 자료로)-EU, 미국, 일본 비교