

ANDA: 완제의약품의 불순물
Guidance for Industry
ANDAs: Impurities in Drug Products

gmpeye

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

November 2010
OGD

ANDA: 완제의약품의 불순물
Guidance for Industry
ANDAs: Impurities in Drug Products

*Additional copies are available from: Office of Communications Division of Drug Information, WO 51, Room 2201
Center for Drug Evaluation and Research Food and Drug Administration 10903 New Hampshire Ave. Silver Spring,
MD 20993-0002 Phone: 301-796-3400; Fax: 301-847-8714 druginfo@fda.hhs.gov
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>*

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**

**November 2010
OGD**

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 배경(BACKGROUND)
- III. 완제의약품 규격의 분해 산물 리스트 및 허용 기준(LISTING OF DEGRADATION PRODUCTS AND SETTING ACCEPTANCE CRITERIA FOR DEGRADATION PRODUCTS IN DRUG PRODUCT SPECIFICATIONS)
 - A. 분해 산물 리스트(Listing of Degradation Products)
 - B. 분해 산물 허용 기준 설정(Setting Acceptance Criteria for Degradation Products)
- IV. 분해 산물의 안전성입증(QUALIFICATION OF DEGRADATION PRODUCTS)
 - A. 안전성입증 한계 기준(Qualification Thresholds)
 - B. 안전성입증 절차(Qualification Procedures)
 - 1. 비교 분석 시험(Comparative Analytical Studies)
 - 2. 과학 참고 문헌과 중요 대사산물(Scientific Literature and Significant Metabolites)
 - 3. 독성 시험(Toxicity Studies)

첨부: 제네릭 의약품의 분해 산물 확인 및 안전성입증(ATTACHMENT: IDENTIFICATION AND QUALIFICATION OF DEGRADATION PRODUCTS IN GENERIC DRUG PRODUCTS)

Guidance for Industry
ANDAs: Impurities in Drug Products

This guidance represents the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. You can use an alternative approach if the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for implementing this guidance. If you cannot identify the appropriate FDA staff, call the appropriate number listed on the title page of this guidance.

이 가이드 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다. 이 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하지 않으며 FDA 또는 일반 대중을 구속하지도 않는다. 관련 법규의 기준을 만족시킬 수 있는 다른 방법이 있다면, 그 방법을 활용할 수도 있다. 다른 방법을 협의하고자 한다면, 이 가이드 문서의 시행을 책임지는 FDA 담당자에게 문의한다. 관련 FDA 담당자가 누구인지 알 수 없다면, 이 가이드 문서의 표지에 기재된 번호로 전화한다.

I. 서론(INTRODUCTION)

This guidance provides recommendations on what chemistry, manufacturing, and controls (CMC) information sponsors should include regarding the reporting, identification, and qualification of impurities that are classified as *degradation products* in drug products when submitting:^{1,2}

이 가이드 문서는 다음 신청 문서의 제출 시에 의약품에 존재하며 분해 산물로 분류되는 불순물의 보고, 확인, 안전성입증과 관련해 포함시켜야 할 CMC 정보에 대한 권고 사항을 제시한다.

- Original abbreviated new drug applications (ANDAs)
최초 ANDA
- ANDA supplements for changes that may affect the quantitative or qualitative

¹ The recommendations in this guidance are limited to drug products that are manufactured from drug substances produced by chemical synthesis.

이 가이드 문서의 권고 사항은 화학적 합성 방법으로 생산된 원료의약품으로 제조한 완제의약품에 국한된 것이다.

² See 21 CFR 314.94(a)(9)

degradation product profile

정량적 또는 정성적 분해 산물 프로파일에 영향을 미칠 수 있는 변경에 대한 ANDA 변경 신청

The guidance also provides recommendations for establishing acceptance criteria for degradation products (specifically, degradation products of the active ingredient or reaction products of the active ingredient with an excipient(s) and/or immediate container/closure system) in generic drug products. The guidance will replace an existing 1998 draft guidance of the same name.

또한 제네릭 의약품에 존재하는 분해 산물(예를 들어 활성 성분의 분해 산물이나 활성 성분과 첨가제 및/또는 직접 용기/마개 시스템의 반응 산물)의 허용 기준 설정과 관련된 권고 사항도 제시한다. 이 가이드 문서는 같은 제목으로 1998년에 발행되었던 가이드 문서 초안을 대체한다.

FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word *should* in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

이 가이드 문서를 포함한 FDA 가이드 문서는 법적 강제성을 갖지 않는다. 다만 가이드 문서는 특정 주제에 대한 FDA의 생각을 기술하며, 구체적인 법적 기준이 제시되어 있지 않으면 일종의 권고 사항으로 간주한다. FDA 가이드 문서에서 "should"라는 표현은 어떤 것을 제안 또는 권고한다는 의미이지 반드시 그래야 한다는 의미는 아니다.

II. 배경(BACKGROUND)

On August 29, 2005, FDA published a revised of the draft guidance for industry titled *ANDAs: Impurities in Drug Products*, originally issued in December 1998.

2005년 8월 29일에 FDA는 1998년 12월에 발행했던 "ANDA: 완제의약품의 불순물" 가이드 문서 초안의 개정판을 발표했다.

We are issuing this final guidance for the following reasons:

다음과 같은 이유에서 이 최종 가이드 문서를 발행한다.

1. To update information on listing of degradation products, setting acceptance criteria, and qualifying degradation products (thresholds and procedures) in ANDAs in conformance with the revision of the guidance for industry on *Q3B(R) Impurities in New Drug Products*.

가이드 문서 "Q3B(R) 새로운 완제의약품의 불순물" 최신판에 따라 ANDA에 기술하는 분해 산물 리스트, 허용 기준 설정, 분해 산물 안전성입증(한계 기준 및 절차)에 관한 정보를 업데이트한다.

2. To remove those sections of the 1998 draft guidance containing recommendations that are no longer needed because they are addressed in the more recent *Q3B(R)* (see the list below).

1998년 가이드 문서 초안 가운데, 최신 Q3B(R)에서 다루고 있기 때문에 더 이상 필요하지 않은 권고 사항이 포함된 섹션을 삭제한다(아래 참조).

The *Q3B(R)* was developed by the International Conference on Harmonisation (ICH) to provide guidance on impurities in drug products for new drug applications (NDAs). However, the Agency believes that many of the recommendations provided on impurities in drug products also apply to ANDAs. Please refer to the following specific sections in the *Q3B(R)* for these recommendations:

Q3B(R)은 NDA 대상 완제의약품의 불순물에 관한 가이드라인을 제공하는 문서로 ICH가 개발한 것이다. 하지만 완제의약품의 불순물에 관한 많은 권고 사항이 ANDA에도 적용된다고 FDA는 확신한다. 완제의약품의 불순물에 관한 권고 사항은 Q3B(R)의 다음 섹션을 참조한다.

- Section I, Introduction
섹션 I, 서론
- Section II, Rationale for the Reporting and Control of Degradation Products
섹션 II, 분해 산물 보고 및 관리 근거
- Section III, Analytical Procedures
섹션 III, 분석 절차
- Section IV, Reporting Degradation Products, Content of Batches
섹션 IV, 배치의 분해 산물 함량 보고
- Attachment 1, Thresholds for Degradation Products
첨부 1, 분해 산물 한계 기준

III. 완제의약품 규격의 분해 산물 리스트 및 허용 기준(LISTING OF DEGRADATION PRODUCTS AND SETTING ACCEPTANCE CRITERIA FOR DEGRADATION PRODUCTS IN DRUG PRODUCT SPECIFICATIONS)

A. 분해 산물 리스트(Listing of Degradation Products)

We recommend that the specification for a drug product include a list of degradation products. Stability studies, chemical development studies, and routine batch analyses can be used to predict the degradation profile for the commercial product. It is important that the list of degradation products for the drug product specification be based on degradation products found in the batch(es) manufactured by the proposed commercial process.

완제의약품의 규격에 분해 산물 리스트를 포함시킬 것을 권고한다. 상업적 제품의 분해 프로파일을 예측하는데, 안정성 시험, 화학적 개발 시험, 일상 배치 분석 자료를 활용할 수 있다. 예정 상업적 공정으로 제조한 배치에서 발견된 분해 산물에 근거하여 완제의약품 규격의 분해 산물 리스트를 정하는 것이 중요하다.

We recommend that you include in your submission a rationale for the inclusion or exclusion of degradation products in the drug product specification. It is important that the rationale include a discussion of the degradation profiles observed in stability studies and any other batch(es) manufactured in support of the application.

완제의약품 규격에 분해 산물을 포함시키거나 제외시킨 근거를 제출 문서에 기술할 것을 권고한다. 이때 신청 문서 작성과 관련하여 제조된 기타 배치와 안정성 시험에서 관찰된 분해 프로파일에 대한 설명을 포함해 근거를 작성한다.

Individual degradation products with specific acceptance criteria that are included in the specification for the drug product are referred to as "*specified degradation products*" in this guidance. Specified degradation products can be *identified* or *unidentified*.

허용 기준을 설정하고 완제의약품 규격에 포함시킨 개별 분해 산물을 이 가이드 문서에서 "특정 분해 산물"이라 부른다. 특정 분해 산물은 "확인" 분해 산물이거나 "미확인" 분해 산물일 수 있다.

We recommend that specified identified degradation products be included in the list of degradation products along with specified unidentified degradation products that are

estimated to be present at a level greater than the identification threshold given in *Q3B(R)*. For degradation products known to be unusually potent or to produce toxic or unexpected pharmacological effects, we recommend that the quantitation and/or detection limit of the analytical procedures correspond to the level at which the degradation products are expected to be controlled.

Q3B(R)에 규정된 확인 한계 기준보다 더 많이 존재하리라고 추정되는 특정 미확인 분해 산물과 함께, 특정 확인 분해 산물을 분해 산물 리스트에 포함시킬 것을 권장한다. 강력한 역가를 발휘하거나 독성 영향이나 예상치 못한 약리학적 영향을 유발하는 것으로 알려진 분해 산물인 경우, 분석 절차의 정량/검출 한계는 그 분해 산물의 예상 관리 수준에 상응해야 할 것이다.

For unidentified degradation products to be listed in the drug product specification, we recommend that you clearly state the procedure used and assumptions made in establishing the level of the degradation product. It is important that *specified unidentified* degradation products be referred to by an appropriate qualitative analytical descriptive label (e.g., unidentified A, unidentified with relative retention of 0.9). We recommend that you also include general acceptance criteria of not more than the identification threshold (see *Q3B(R)*, Attachment 1) for any unspecified degradation product and acceptance criteria for total degradation products.

완제의약품 규격에 포함된 미확인 분해 산물에 대하여, 분해 산물의 수준 설정과 관련된 가정과 절차를 명확하게 기술한다. 특정 미확인 분해 산물을 적절한 정성적 분석 기술 라벨(예, 미확인 A, 상대 유지 시간 0.9의 미확인 분해 산물)로 표기하는 것이 중요하다. 또한 미특정 분해 산물에 대하여 확인 한계 기준(Q3B(R), 첨부 1 참조) 이하의 일반 허용 기준과 전체 분해 산물에 대한 허용 기준을 포함시킨다.

We recommend that the drug product specification include, where applicable, a list of the following types of degradation products:

해당되는 경우에는 다음과 같은 종류의 분해 산물을 완제의약품 규격에 포함시킬 것을 권고한다.

- Each specified identified degradation product
각 특정 확인 분해 산물
- Each specified unidentified degradation product
각 특정 미확인 분해 산물

- Any unspecified degradation product with an acceptance criterion of not more than (\leq) the figure in the identification threshold in Attachment 1, *Q3B(R)*
Q3B(R)의 첨부 1에 규정된 확인 한계 기준 이하(\leq)로 허용 기준이 설정된 미특정 분해 산물
- Total degradation products
전체 분해 산물

B. 분해 산물 허용 기준 설정(Settting Acceptance Criteria for Degradation Products)

We recommend that the acceptance criterion be set no higher than the qualified level (see section IV, Qualification of Degradation Products). In establishing degradation product acceptance criteria, the first critical consideration is whether a degradation product is specified in the United States Pharmacopeia (USP). If there is a monograph in the USP that includes a limit for a specified identified degradation product, we recommend that the acceptance criterion be set no higher than the official compendial limit.

허용 기준을 안전성입증 수준보다 높지 않게 설정할 것을 권고한다(섹션 IV "분해 산물의 안전성입증" 참조). 분해 산물 허용 기준 설정 시에 가장 중요하게 고려해야 할 것은, USP에 지정된 분해 산물인지 여부이다. 특정 확인 분해 산물의 한도 기준이 포함된 모노그래프가 USP에 있는 경우, 허용 기준을 공식 공정서 한도 기준보다 높지 않게 설정할 것을 권고한다.

If the level of the degradation product is above the level specified in the USP, we recommend qualification. Then, if appropriate qualification has been achieved, an applicant may wish to petition the USP for revision of the degradation product's acceptance criterion. 분해 산물의 수준이 USP에 지정된 것보다 많으면, 안전성입증 시험을 권장한다. 안전성입증을 적절하게 완료한 신청업체는 분해 산물의 허용 기준 개정을 USP에 요청할 수 있다.

If the acceptance criterion for a specified degradation product does not exist in the USP and this degradation product can be qualified by comparison to the reference listed drug (RLD), the acceptance criterion should be similar to the level observed in the RLD. In other circumstances, the acceptance criterion may need to be set lower than the qualified level to ensure drug product quality. For example, if the level of the significant metabolite impurity is too high, other quality attributes, like potency, could be seriously affected. In this case, we

would recommend that the degradation product acceptance criterion be set lower than the qualified level.

특정 분해 산물의 허용 기준이 USP에 없고 이 분해 산물의 안전성입증을 RLD와 비교하여 할 수 있는 경우, RLD에서 확인된 수준과 유사하게 허용 기준을 설정한다. 다른 경우에는 의약품 품질을 보증하기 위해 안전성입증 수준보다 더 낮게 허용 기준을 설정할 필요가 있을 것이다. 예를 들어 중요 대사 산물 불순물이 너무 많으면, 역가 같은 다른 품질 특성도 중대하게 영향을 받을 것이다. 이러한 경우에는 분해 산물 허용 기준을 안전성입증 수준보다 낮게 설정할 것을 권고한다.

We recommend that ANDA sponsors develop robust formulations and manufacturing processes that are based on sound state-of-the-art scientific and engineering principles and knowledge.

최신 과학/공학 원칙과 지식을 바탕으로 ANDA 신청업체가 견고한 조성과 제조 공정을 개발할 것을 권고한다.

Although routine manufacturing variations are expected, significant variation in batch-to-batch degradation product levels or an unusually high level of degradation products may indicate that the manufacturing process of the drug product is not adequately controlled or designed.

일상 제조 작업 시에 편차가 발생할 수 있지만, 배치간 분해 산물 수준에 중대한 편차가 나타나거나 분해 산물이 특이하게 많이 발생하면, 의약품 제조 공정이 적절하게 설계되지 않았거나 관리되고 있지 않음을 의미할 수 있다.

IV. 분해 산물의 안전성입증(QUALIFICATION OF DEGRADATION PRODUCTS)

Qualification is the process of acquiring and evaluating data that establish the biological safety of an individual degradation product or a given degradation profile at the level(s) being considered. When appropriate, we recommend that applicants provide a rationale for establishing degradation product acceptance criteria that includes safety considerations.

안전성입증은 검토 대상 수준의 지정 분해 산물 프로파일이나 개별 분해 산물의 생물학적 안전성에 관한 데이터를 확보하고 평가하는 활동을 의미한다. 적절한 경우에는 신청업체가 안전성 측면의 고려 사항을 포함하여 분해 산물 허용 기준의 설정 근거를 제시할 것을 권고한다.

A specified identified degradation product is considered qualified when it meets one or more of the following conditions:

다음 조건 가운데 하나 이상을 충족하는 특정 확인 분해 산물은 안전성입증이 되었다고 간주한다.

- When the observed level and proposed acceptance criterion for the degradation product do not exceed the level observed in the RLD.
분해 산물의 관찰 수준과 예정 허용 기준이 RLD에서 관찰된 수준을 넘지 않는 경우
- When the degradation product is a significant metabolite of the drug substance.
분해 산물이 원료의약품의 중요한 대사산물인 경우
- When the observed level and the proposed acceptance criterion for the degradation product are adequately justified by the scientific literature.
분해 산물의 관찰 수준과 예정 허용 기준의 타당성이 과학 참고 문헌을 통해 적절하게 증명된 경우
- When the observed level and proposed acceptance criterion for the degradation product do not exceed the level that has been adequately evaluated in toxicology studies.
분해 산물의 관찰 수준과 예정 허용 기준이 독성 시험을 통해 적절하게 평가된 수준을 넘지 않는 경우

Although quantitative structure activity relationships (QSAR) programs may be used for prediction of toxicity of an individual degradation product or a given degradation profile, the results are not generally considered conclusive for qualification purposes.

QSAR 프로그램을 활용하여 개별 분해 산물 또는 지정 분해 산물 프로파일의 독성을 예측할 수 있지만, 이 결과는 일반적으로 안전성입증에 확실한 증거로 인정되지 않는다.

A. 안전성입증 한계 기준(Qualification Thresholds)

Recommended qualification thresholds³ for degradation products based on the maximum

³ *Qualification threshold* is defined as a limit above (>) which a degradation product should be qualified.

daily dose of the drug are provided in *Q3B(R)*. When these qualification thresholds are exceeded, we recommend that degradation product levels be qualified. In some cases, it may be appropriate to increase or decrease the qualification threshold for qualifying degradation products. For example, when there is evidence that a degradation product in certain drug classes or therapeutic classes has previously been associated with adverse reactions in patients, it may be important to establish a lower qualification threshold. Conversely, when the concern for safety is low, a higher threshold for qualifying degradation products may be appropriate. The FDA will consider proposals for applications for alternative qualification thresholds on a case-by-case basis after considering issues such as patient population, drug class effects, and historical safety data.

의약품의 최대 일일 투여 용량에 근거한 분해 산물의 권장 안전성입증 한계 기준이 Q3B(R)에 규정되어 있다. 분해 산물 수준이 이 안전성입증 한계 기준을 초과하는 경우에는 안전성입증 시험을 실시한다. 분해 산물 안전성입증 한계 기준을 높이거나 낮추는 것이 적절한 경우도 있다. 예를 들어 어떤 의약품 클래스나 치료 클래스의 분해 산물이 환자에서 발생한 이상 반응과 연관이 있다는 증거가 있으면, 안전성입증 한계 기준을 더 낮게 설정할 필요가 있다. 반대로 안전성 우려 수준이 낮다면, 분해 산물의 안전성입증 한계 기준을 더 높게 설정할 수 있다. 안전성입증 한계 기준을 다르게 설정하여 제출하는 경우에 FDA는 환자 집단, 의약품 클래스 영향, 과거 안전성 데이터 등 다양한 부분을 검토하여 상황별로 평가한다.

B. 안전성입증 절차(Qualification Procedures)

The decision tree in the attachment describes considerations for the qualification of degradation products when the usual qualification threshold recommended in ICH *Q3B(R)* is exceeded. In some cases, decreasing the level of the degradation product below the threshold rather than providing additional data can be the simplest course of action. Alternatively, adequate data could be available in the scientific literature to qualify the degradation product. The studies considered appropriate to qualify the degradation product will depend on a number of factors, including the patient population, daily dose, and route and duration of drug administration. Such studies can be conducted on the drug product containing the degradation product to be controlled, although studies using isolated degradation products can sometimes be appropriate. The following are descriptions of

안전성입증 한계 기준은 이 기준을 초과하는 경우에 분해 산물의 안전성입증 시험을 해야 하는 기준을 의미한다.

methods for qualifying degradation products.

ICH Q3B(R)의 일반적인 권장 안전성입증 한계 기준을 초과하는 경우에 분해 산물 안전성입증과 관련하여 고려해야 할 사항이 첨부 의사결정도에 정리되어 있다. 추가 데이터를 제공하기보다는 분해 산물 수준을 한계 기준 이하로 줄이는 것이 가장 간단한 방법이라 할 수 있다. 아니면 과학 참고 문헌을 통해 분해 산물의 안전성입증 데이터를 적절하게 확보할 수 있다. 분해 산물의 안전성입증에 적절하다고 생각되는 시험은, 환자 집단, 일일 투여 용량, 투여 경로와 기간 등 여러 가지 요소에 따라 달라진다. 분해 산물을 분리하여 시험하는 것이 적절한 경우도 있지만, 일반적으로는 관리 대상 분해 산물이 함유된 완제의약품으로 시험을 실시할 수 있다. 분해 산물의 안전성입증 방법은 아래와 같다.

1. 비교 분석 시험(Comparative Analytical Studies)

A degradation product present in a drug product covered by an ANDA can be qualified by comparing the analytical profiles of a generic drug product with those in an RLD using the same validated, stability-indicating analytical procedure (e.g., comparative HPLC studies). However, the profile may be compared to a different drug product with the same route of administration and similar characteristics (e.g., tablet versus capsule) if samples of the reference listed drug are unavailable or in the case of an ANDA submitted pursuant to a suitability petition. It is essential that maximum daily doses of the degradation product and routes of administration be taken into account for qualification by comparative analytical studies. The qualified threshold of a degradation product in a dosage form may not be applicable to all drug products containing that degradation product if the maximum daily doses or the routes of administration are different. We recommend that you conduct the stability studies on comparable samples (e.g., age of samples) to get a meaningful comparison of degradation profiles.

밸리데이션을 완료하고 안정성 지시성이 있는 동일한 분석 방법으로 제네릭 의약품의 분석 프로파일과 RLD를 비교하는 방식으로, ANDA 대상 완제의약품에 존재하는 분해 산물의 안전성입증을 실시할 수 있다(예, 비교 HPLC 시험). 하지만 RLD 제품 샘플을 구할 수 없거나 적합성 신청 절차에 따라 ANDA를 제출하는 경우에, 투여 경로가 동일하고 기타 특성이 유사한(예, 정제와 캡슐제) 다른 의약품과 프로파일을 비교하는 방법도 가능하다. 비교 분석 시험에 의한 안전성입증 시에 분해 산물의 최대 일일 투여 용량과 투여 경로를 고려해야 한다. 최대 일일 투여 용량이나 투여 경로가 다른 경우에는, 특정 제형에 존재하는 분해 산물의 안전성입증 한계 기준이 그 분해 산물을 함유하는 모든 완제의약품에 적용되지

않을 수 있다. 동등한 샘플(예, 샘플 경과 기간)로 안정성 시험을 실시하여 분해 산물 프로파일을 유의미하게 비교할 것을 권고한다.

A degradation product present in the generic drug product is considered qualified if the amount of identified degradation product in the generic drug product is similar to the levels observed in the RLD.

제네릭 의약품에 존재하는 확인 분해 산물의 양이 RLD와 유사하면, 제네릭 의약품에 존재하는 분해 산물의 안전성입증이 되었다고 간주한다.

2. 과학 참고 문헌과 중요 대사산물(*Scientific Literature and Significant Metabolites*)

If the level of the specified identified degradation product is adequately justified by the scientific literature, no further qualification is considered necessary. In addition, a degradation product that is also a significant metabolite of the drug substance is generally considered qualified.

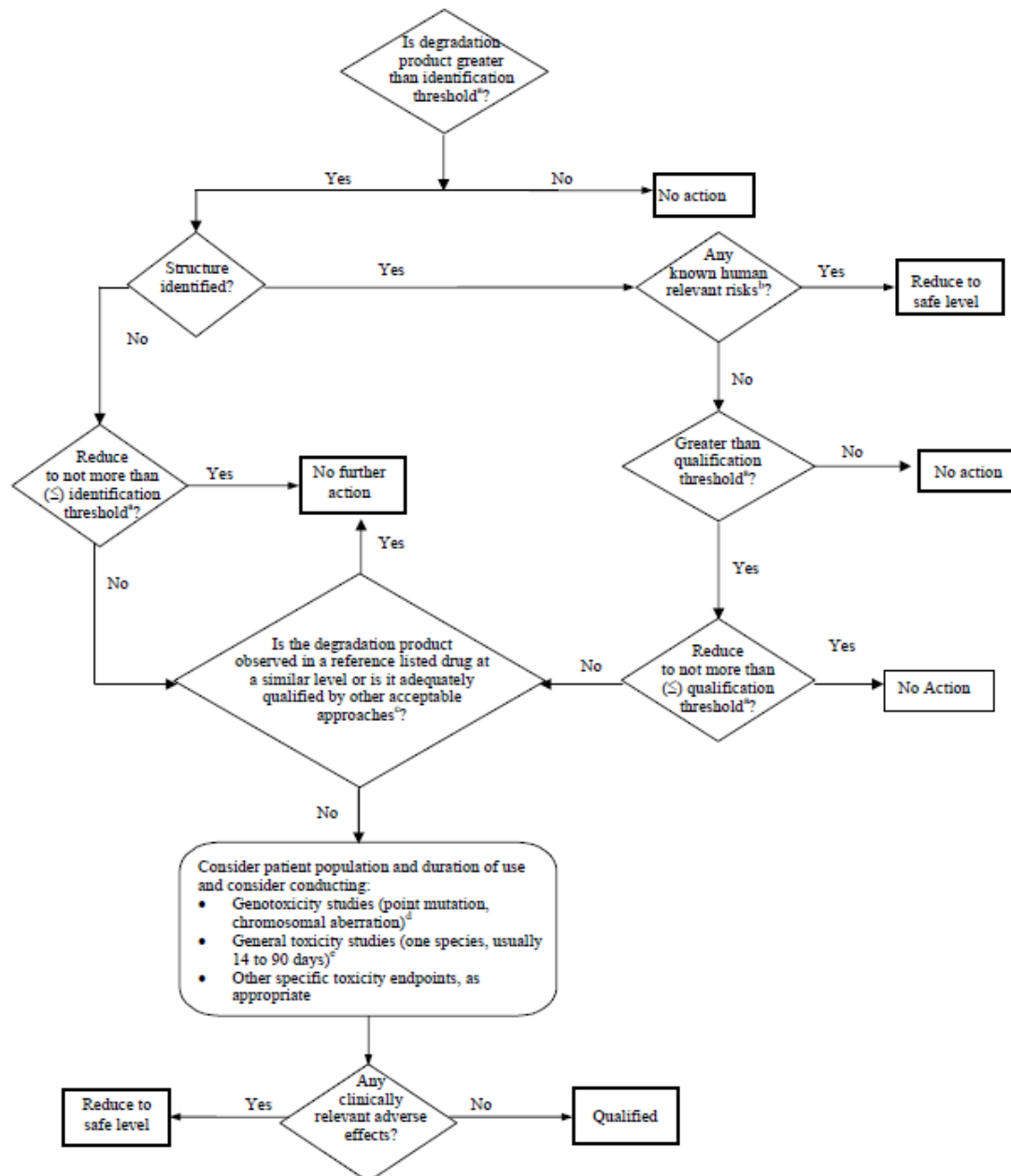
특정 확인 분해 산물 수준의 타당성이 과학 참고 문헌으로 적절하게 증명되면, 추가적인 안전성입증이 필요하다고 생각되지 않는다. 또한 원료의약품의 중요한 대사 산물에 해당되는 분해 산물은 일반적으로 안전성입증이 되었다고 간주한다.

3. 독성 시험(*Toxicity Studies*)

Toxicity tests are the least preferred method to qualify degradation products. We recommend the tests be used only when degradation products cannot be qualified by either of the above procedures (section IV.B.1 or 2). The tests are designed to detect compounds that induce general toxic or genotoxic effects in experimental systems. If performed, such studies should be conducted on the drug product or drug substance containing the degradation products to be controlled, although studies using isolated degradation products may also be used.

독성 시험은 분해 산물의 안전성입증 시에 가장 마지막으로 생각해 볼 수 있는 방법이다. 앞서 설명한 방법으로(섹션 IV.B.1 또는 2) 분해 산물의 안전성입증을 할 수 없을 때만 독성 시험을 실시한다. 실험계에서 일반 독성 영향이나 유전 독성 영향을 유도하는 화합물을 검출할 수 있게 독성 시험을 설계한다. 독성 시험을 하는 경우에는 분해 산물을 분리하여 하는 방법도 있지만, 관리 대상 분해 산물을 함유하는 원료의약품이나 완제의약품으로 시험을 실시한다.

첨부: 제네릭 의약품의 분해 산물 확인 및 안전성 입증(ATTACHMENT: IDENTIFICATION AND QUALIFICATION OF DEGRADATION PRODUCTS IN GENERIC DRUG PRODUCTS)



첨부의 주(Notes on the Attachment)

- ^a Lower thresholds can be appropriate if the degradation product is unusually toxic.
분해 산물이 비정상적으로 독성을 나타내는 경우에는 한계 기준을 더 낮게 설정하는 것이 적절할 수 있다.
- ^b For example, do known safety data for this degradation product or its structural class preclude human exposure at the observed level?
예를 들어 이 분해 산물이나 분해 산물의 구조적 클래스에 대한 기지의 안전성 데이터를 고려할 때, 관찰 수준에서 인체 노출이 없어야 하는가?
- ^c A degradation product is considered qualified for ANDAs when one or more of the following conditions are met:
다음 조건을 하나 이상 충족할 때, ANDA 제품에 대하여 분해 산물의 안전성이 입증되었다고 간주한다.
- When the observed level and proposed acceptance criterion for the degradation product do not exceed the level justified by the RLD.
분해 산물의 관찰 수준과 예정 허용 기준이 RLD 제품에 의해 타당성이 입증된 수준을 초과하지 않는 경우.
 - When the degradation product is a significant metabolite of the drug substance.
분해 산물이 원료의약품의 중요한 대사 산물인 경우.
 - When the observed level and the proposed acceptance criterion for the degradation product are adequately justified by the scientific literature.
과학적 참고문헌을 통해 분해 산물의 관찰 수준과 예정 허용 기준의 타당성이 적절하게 증명된 경우.
 - When the observed level and proposed acceptance criterion for the degradation product do not exceed the level that has been adequately evaluated in toxicity studies.
분해 산물의 관찰 수준과 예정 허용 기준이 독성 시험을 통해 적절하게 평가된 수준을 초과하지 않는 경우.

- ^d If considered desirable, a minimum screen (e.g., genotoxic potential) should be conducted. A study to detect point mutations and one to detect chromosomal aberrations, both in vitro, are considered an appropriate minimum screen for genotoxicity.

바람직하다고 생각되는 경우에는 최소 스크리닝 시험(예, 유전 독성)을 실시한다. 점 돌연변이 확인 시험과 염색체 결실 확인 시험(모두 체외 시험)이 최소 수준의 유전 독성 스크리닝 시험으로 적절하다고 볼 수 있다.

- ^e If general toxicity studies are appropriate, one or more studies should be designed to allow comparison of unqualified to qualified material. The study duration should be based on available relevant information and performed in the species most likely to maximize the potential for detecting the toxicity of a degradation product. On a case-by-case basis, single-dose studies can be appropriate, especially for single-dose drugs. In general, a minimum duration of 14 days and a maximum duration of 90 days would be considered appropriate.

일반 독성 시험이 적절한 경우에는, 안전성입증이 완료된 물질과 그렇지 않은 물질을 비교하는 하나 이상의 시험을 설계한다. 활용 가능한 관련 정보를 토대로 시험 기간을 정하고, 분해 산물의 독성을 최대한 파악할 수 있는 종을 대상으로 실시한다. 경우에 따라서는 단회 투여 시험이 적절할 수 있다(특히 단회 투여 제품인 경우). 일반적으로 최소 14일, 최대 90일의 시험 기간이 적절하다고 볼 수 있다.