

ANDA: 원료의약품의 불순물
Guidance for Industry
ANDAs: Impurities in Drug Substances

gmpeye

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

June 2009
Office of Generic Drugs
Revision 1

ANDA: 원료의약품의 불순물
Guidance for Industry
ANDAs: Impurities in Drug Substances

*Additional copies are available from: Office of Communication Division of Drug Information, WO51, 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: 301-847-8715 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)**

**June 2009
Office of Generic Drugs
Revision 1**

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 배경(BACKGROUND)
- III. 원료의약품 규격의 불순물 리스트 및 허용 기준(LISTING IMPURITIES AND SETTING ACCEPTANCE CRITERIA FOR IMPURITIES IN DRUG SUBSTANCE SPECIFICATIONS)
 - A. 원료의약품 규격의 불순물 리스트(Listing Impurities in Drug Substance Specifications)
 - B. 불순물 허용 기준 설정(Setting Acceptance Criteria for Impurities)
- IV. 불순물의 안전성입증(QUALIFICATION OF IMPURITIES)
 - A. 안전성입증 한계 기준(Qualification Thresholds)
 - B. 안전성입증 절차(Qualification Procedures)
 - 1. 비교 분석 시험(Comparative Analytical Studies)
 - 2. 과학 참고문헌과 중요 대사산물(Scientific Literature and Significant Metabolites)
 - 3. 독성 시험(Toxicity Studies)

첨부: 원료의약품의 불순물 확인 및 안전성입증(ATTACHMENT: IDENTIFICATION AND QUALIFICATION OF IMPURITIES IN DRUG SUBSTANCES)

Guidance for Industry¹
ANDAs: Impurities in Drug Substances

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 문서의 표지에 기재된 번호로 전화한다.

I. 서론(INTRODUCTION)

This guidance provides revised recommendations on what chemistry, manufacturing, and controls (CMC) information to include regarding the reporting, identification, and qualification of impurities in drug substances produced by chemical synthesis when submitting²:

이 가이드 문서는 다음 신청 문서의 제출 시에 화학적 합성 공정으로 생산되는 원료의약품에 존재하는 불순물의 보고, 확인, 안전성입증과 관련해 포함시켜야 할 CMC 정보에 대한 권고 사항을 제시한다.

- Original abbreviated new drug applications (ANDAs)
최초 ANDA
- Drug master files (DMFs) including type II DMFs

¹ This guidance was prepared by the Office of Generic Drugs, Office of Pharmaceutical Science, in the Center for Drug Evaluation and Research at the Food and Drug Administration.

이 가이드 문서는 FDA CDER의 OPS OGD가 작성했다.

² See 21 CFR 314.94(a)(9).

DMF(II형 DMF 포함)

- ANDA supplements for changes in the synthesis or processing of a drug substance
원료의약품의 합성 또는 공정 변경에 따른 ANDA 변경 신청

The guidance also provides recommendations for establishing acceptance criteria for impurities in drug substances.

또한 원료의약품에 존재하는 불순물의 허용 기준 설정과 관련된 권고 사항도 제시한다.

The following types of drug substances are not covered in this guidance:

다음과 같은 종류의 원료의약품은 이 가이드 문서의 대상이 아니다.

- Biological/biotechnological
생물학적/생명 공학 원료의약품
- Peptide
펩타이드
- Oligonucleotide
올리고뉴클레오티드
- Radiopharmaceutical
방사성 의약품
- Fermentation products
발효 제품
- Semisynthetic products derived from fermentation products
발효 제품 유래 반합성 제품
- Herbal products
생약 제품
- Crude products of animal or plant origin
동물 또는 식물 유래 미가공 제품

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)

In November 1999, FDA published the first version of this guidance. As a result of changes to recommendations on impurities in drug substances for new drug applications (NDAs), which the International Conference on Harmonisation (ICH) included in the guidance for industry on *Q3A Impurities in New Drug Substances* (Revision 1) (Q3A(R)) in 2003, we began an effort to revise this guidance for ANDAs.³ On January 31, 2005 (70 FR 4857), FDA announced the availability of a draft revision for public comment. The comment period closed on June 6, 2005. A number of comments were received, which the agency considered carefully as it began the process of finalizing the guidance.

1999년 11월에 FDA가 이 가이드 문서를 처음 발행했다. 이후 2003년에 ICH 가이드라인이 가이드 문서 "Q3A 새로운 원료의약품의 불순물"(1개정)(Q3A(R))로 발행되면서, NDA 대상 원료의약품의 불순물에 관한 권고 사항이 변경되었고, 이를 반영하여 이 ANDA 가이드 문서의 개정 작업을 시작했다. 2005년 1월 31일(70 FR 4857)에 FDA는 의견 수렴을 위해 개정안 초안을 발표했다. 의견 수렴 기간은 2005년 6월 6일에 종료되었다. 많은 의견이 접수되었고, FDA는 최종 가이드 문서 작성을 시작하면서 이 모든 의견을 자세히 검토했다.

FDA believes that much of the content of the Q3A(R) guidance applies to ANDAs. See especially sections I through V and the Attachment, Thresholds.⁴

³ CDER guidance documents can be found on the Internet at <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>. We update guidances periodically. To make sure you have the most recent version of a guidance, check the CDER guidance Web site.

CDER 가이드 문서를 인터넷으로도 제공한다(<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>). FDA는 가이드 문서를 주기적으로 업데이트한다. CDER의 가이드 문서 웹사이트에서 최신 버전을 확인한다.

⁴ Please note that in June 2008, FDA published a second revision of ICH Q3A(R) that updated an attachment that is not needed in the ANDA guidance.

2008년 6월에 FDA는 ICH Q3A(R) 2개정 문서를 발표했는데, 이 문서는 ANDA 가이드

Q3A(R) 가이드 문서의 많은 부분이 ANDA에도 적용된다고 FDA는 생각한다. 특히 섹션 I부터 V와 첨부 "한계 기준" 부분이 그렇다.

III. 원료의약품 규격의 불순물 리스트 및 허용 기준(LISTING IMPURITIES AND SETTING ACCEPTANCE CRITERIA FOR IMPURITIES IN DRUG SUBSTANCE SPECIFICATIONS)

Applicants submitting ANDAs, DMFs, including type II DMFs, and ANDA supplements for changes in the synthesis or processing of a drug substance are required to submit the specifications necessary to ensure the identity, strength, quality, and purity of the drug substance.⁵ Submissions should list impurities and set acceptance criteria for those impurities in the drug substance specifications.

ANDA, DMF(II형 DMF 포함), 원료의약품 합성 또는 공정 변경에 따른 ANDA 변경 문서를 제출하는 신청업체는, 원료의약품의 확인, 함량, 품질, 순도를 확인하는데 필요한 규격을 제출해야 한다. 이때 원료의약품 규격에 불순물 리스트를 포함시키고 불순물 허용 기준을 설정한다.

A. 원료의약품 규격의 불순물 리스트(Listing Impurities in Drug Substance Specifications)

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

원료의약품 규격에 불순물 리스트를 포함시킬 것을 권고한다. 상업적 제품에 존재할 가능성이 있는 불순물을 예측하는데, 안정성 시험, 화학적 개발 시험, 일상 배치 분석 자료를 활용할 수 있다. 예정 상업적 공정으로 제조한 배치에서 발견된 불순물에 근거하여 원료의약품 규격의 불순물 리스트를 정하는 것이 중요하다.

Applicants should also include in their submission a rationale for the inclusion or exclusion of impurities in the drug substance specification. It is important that the rationale include a

문서에 필요하지 않은 첨부 문서를 업데이트한 것이다.

⁵ 21 CFR 314.50(d)(1)(i).

discussion of the impurity profiles observed in the batch(es) under consideration, together with a consideration of the impurity profile of the batch(es) manufactured by the proposed commercial process.

원료의약품 규격에 불순물을 포함시키거나 제외시킨 근거를 제출 문서에 기술한다. 이때 예정 상업적 공정으로 제조한 배치의 불순물 프로파일을 고려하여, 검토 대상 배치에서 관찰된 불순물 프로파일에 대한 설명을 포함해 근거를 작성한다.

In this guidance, individual impurities with a specific acceptance criterion that are included in the specification for a drug substance are referred to as *specified impurities*. Specified impurities can be *identified* or *unidentified*. We recommend that specified identified impurities be included in the list of impurities along with specified unidentified impurities that are estimated to be present at a level greater than the identification threshold given in Q3A(R). For impurities 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 impurities are expected to be controlled.

허용 기준을 설정하고 원료의약품 규격에 포함시킨 개별 불순물을 이 가이드 문서에서 "특정 불순물"이라 부른다. 특정 불순물은 확인 불순물이거나 미확인 불순물일 수 있다. Q3A(R)에 규정된 확인 한계 기준보다 더 많이 존재하리라고 추정되는 특정 미확인 불순물과 함께, 특정 확인 불순물을 불순물 리스트에 포함시킬 것을 권장한다. 강력한 역가를 발휘하거나 독성 영향이나 예상치 못한 약리학적 영향을 유발하는 것으로 알려진 불순물인 경우, 분석 절차의 정량/검출 한계는 그 불순물의 예상 관리 수준에 상응해야 할 것이다.

When specified unidentified impurities are listed in the drug substance specification, we recommend that applicants also describe the identification efforts attempted and clearly state the procedure used and assumptions made in establishing the level of the impurity. It is important that specified unidentified impurities 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 for any unspecified impurity and the acceptance criteria for total impurities (see Attachment 1, Q3A(R)).

원료의약품 규격에 특정 미확인 불순물을 포함시킨 경우, 그 불순물을 확인하기 위해 어떻게 했는지 설명하고, 불순물 수준 설정과 관련된 가정과 절차를 명확하게 기술한다.

특정 미확인 불순물을 적절한 정성적 분석 기술 라벨(예, 미확인 A, 상대 유지 시간 0.9의 미확인 불순물)로 표기하는 것이 중요하다. 또한 미특정 불순물에 대한 확인 한계 기준 이하의 일반 허용 기준과 전체 불순물에 대한 허용 기준을 포함시킨다(Q3A(R) 첨부 1 참조).

Where applicable, the drug substance specification should include a list of the following types of impurities:

해당되는 경우에는 다음과 같은 종류의 불순물을 원료의약품 규격에 포함시킨다.

- Organic impurities
유기 불순물
 - Each specified identified impurity
각 특정 확인 불순물
 - Each specified unidentified impurity
각 특정 미확인 불순물
 - Any unspecified impurity with an acceptance criterion of not more than (\leq) the identification threshold in Attachment 1, Q3A(R)
Q3A(R)의 첨부 1에 규정된 확인 한계 기준 이하(\leq)로 허용 기준이 설정된 미특정 불순물
 - Total impurities
총 불순물
- Residual solvents
잔류 용매
- Inorganic impurities
무기 불순물

B. 불순물 허용 기준 설정(Settting Acceptance Criteria for Impurities)

In establishing impurity acceptance criteria, the first critical consideration is whether an impurity is specified in the United States Pharmacopeia (USP). If there is a monograph in the USP that includes a limit for a specified impurity, we recommend that the acceptance criterion be set no higher than the official compendial limit.

불순물 허용 기준 설정 시에 가장 중요하게 고려해야 할 것은, USP에 지정된 불순물인지 여부이다. 특정 불순물의 한도 기준이 포함된 모노그래프가 USP에 있는 경우, 허용 기준을

공식 공정서 한도 기준보다 높지 않게 설정할 것을 권고한다.

However, if the level of a specified impurity is above the level specified in the USP, we recommend qualification. Then, if appropriate qualification has been achieved, an applicant can petition the USP for revision of the acceptance criterion.

하지만 특정 불순물의 수준이 USP에 지정된 것보다 많으면, 안전성입증 시험을 권장한다. 안전성입증을 적절하게 완료한 신청업체는 허용 기준 개정을 USP에 요청할 수 있다.

If a limit for a specified impurity does not exist in the USP, we recommend that you qualify the impurity by comparing it to the observed amounts of the impurity in the reference listed drug product (RLD). Your acceptance criterion should be similar to the level observed in the RLD. Alternatively, the acceptance criterion may be set based on a qualified level that is justified by scientific literature, metabolite data, or toxicity studies.

특정 불순물의 한도 기준이 USP에 없으면, RLD 제품의 불순물 측정 결과와 비교하여 불순물의 안전성입증 시험을 실시한다. RLD에서 확인된 수준과 유사하게 허용 기준을 설정한다. 아니면 과학 참고 문헌, 대사 산물 데이터, 독성 시험 결과 등을 통해 타당성이 확인된 안전성입증 수준을 토대로 허용 기준을 설정할 수도 있다.

In some circumstances, the acceptance criterion may need to be set lower than the qualified level to ensure drug substance quality. For example, if the level of a metabolite impurity is too high, other quality attributes, like potency, could be seriously affected. In this case, we recommend that the impurity acceptance criterion be set lower than the qualified level.

원료의약품의 품질을 보증하기 위해 안전성입증 수준보다 더 낮게 허용 기준을 설정해야 하는 경우도 있다. 예를 들어 대사산물 불순물이 너무 많다면, 역가 같은 다른 품질 특성도 중대하게 영향을 받을 것이다. 이러한 경우에는 불순물 허용 기준을 안전성입증 수준보다 낮게 설정할 것을 권고한다.

Acceptance criteria for unspecified impurities in ANDAs should be set not to exceed the identification threshold in Attachment 1, Q3A(R), even in the case when higher acceptance criteria for unspecified (other) impurities are listed in the USP monograph. If the acceptance criteria for unspecified (other) impurities in the USP monograph are lower than the identification threshold in Attachment 1, Q3A(R), the acceptance criteria for unspecified impurities should be set to the USP level.

미특정 (기타) 불순물의 허용 기준이 USP 모노그래프에 더 높게 설정되어 있더라도, ANDA

대상 제품의 미특정 불순물 허용 기준은 Q3A(R)의 첨부 1에 규정된 확인 한계 기준을 넘지 않게 설정한다. USP 모노그래프의 미특정 (기타) 불순물에 대한 허용 기준이 Q3A(R)의 첨부 1에 규정된 확인 한계 기준보다 낮다면, 미특정 불순물 허용 기준을 USP에 맞춰 설정한다.

IV. 불순물의 안전성입증(QUALIFICATION OF IMPURITIES)

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

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

An impurity is considered qualified when it meets one or more of the following conditions: 다음 조건 가운데 하나 이상을 충족하는 불순물은 안전성입증이 되었다고 간주한다.

- The observed level and proposed acceptance criterion for the impurity do not exceed the level observed in the reference listed drug product.
불순물의 관찰 수준과 예정 허용 기준이 RLD에서 관찰된 수준을 넘지 않는 경우
- The impurity is a significant metabolite of the drug substance.
불순물이 원료의약품의 중요한 대사산물인 경우
- The observed level and the proposed acceptance criterion for the impurity are adequately justified by the scientific literature.
불순물의 관찰 수준과 예정 허용 기준의 타당성이 과학 참고 문헌을 통해 적절하게 증명된 경우
- The observed level and proposed acceptance criterion for the impurity do not exceed the level that has been adequately evaluated in toxicity studies.
불순물의 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 predicting the toxicity of an individual impurity or a given impurity profile, the results are not generally considered conclusive for qualification purposes.

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

A. 안전성입증 한계 기준(Qualification Thresholds)

Recommended *qualification thresholds*⁶ based on the maximum daily dose of the drug substance are provided in Q3A(R). When these qualification thresholds are exceeded, we recommend that impurity levels be qualified. In some cases, it may be appropriate to increase or decrease the threshold for qualifying impurities. For example, when there is evidence that an impurity 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, a higher threshold for qualifying impurities may be appropriate when the concern for safety is low. Therefore, we will consider proposals for alternative qualification thresholds on a case-by-case basis after considering issues such as patient population, drug class effects, and historical safety data.

원료의약품의 최대 일일 투여 용량에 근거한 권장 안전성입증 한계 기준이 Q3A(R)에 규정되어 있다. 불순물 수준이 이 안전성입증 한계 기준을 초과하는 경우에는 불순물 수준에 대하여 안전성입증 시험을 실시한다. 불순물 안전성입증 한계 기준을 높이거나 낮추는 것이 적절한 경우도 있다. 예를 들어 어떤 의약품 클래스나 치료 클래스의 불순물이 환자에서 발생한 이상 반응과 연관이 있다는 증거가 있으면, 안전성입증 한계 기준을 더 낮게 설정할 필요가 있다. 반대로 안전성 우려 수준이 낮다면, 불순물의 안전성입증 한계 기준을 더 높게 설정할 수 있다. 그러므로 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)

⁶ *Qualification threshold* is defined as a limit above (>) which an impurity should be qualified.

안전성입증 한계 기준은 그 기준을 초과하는 경우에 불순물의 안전성입증 시험을 해야 하는 기준을 의미한다.

The decision tree in the Attachment to this guidance describes what to consider for the qualification of an impurity when the usual qualification threshold recommended in Q3A(R) is exceeded. In some cases, decreasing the level of the impurity 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 impurity. The studies considered appropriate to qualify the impurity 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 substance containing the impurities to be controlled, although studies using isolated impurities can sometimes be appropriate. The following are descriptions of methods for qualifying impurities.

Q3A(R)의 일반적인 권장 안전성입증 한계 기준을 초과하는 경우에 불순물 안전성입증과 관련하여 고려해야 할 사항이 첨부 의사의결정도에 정리되어 있다. 추가 데이터를 제공하기보다는 불순물 수준을 한계 기준 이하로 줄이는 것이 가장 간단한 방법이라 할 수 있다. 아니면 과학 참고 문헌을 통해 불순물의 안전성입증 데이터를 적절하게 확보할 수도 있다. 불순물의 안전성입증에 적절하다고 생각되는 시험은, 환자 집단, 일일 투여 용량, 투여 경로와 기간 등 여러 가지 요소에 따라 달라진다. 불순물을 분리하여 시험하는 것이 적절한 경우도 있지만, 일반적으로는 관리 대상 불순물이 함유된 원료의약품으로 시험을 실시할 수 있다. 불순물의 안전성입증 방법은 아래와 같다.

1. 비교 분석 시험(Comparative Analytical Studies)

An impurity present in a drug substance covered by an ANDA can be qualified by comparing the analytical profiles of the drug substance with those in the RLD using the same validated, stability-indicating analytical procedure (e.g., comparative HPLC studies).

밸리데이션을 완료하고 안정성 지시성이 있는 동일한 분석 방법으로 원료의약품의 분석 프로파일과 RLD를 비교하는 방식으로, ANDA 대상 원료의약품에 존재하는 불순물의 안전성입증 시험을 실시할 수 있다(예, 비교 HPLC 시험).

A specified impurity present in the ANDA drug substance is considered qualified if the amount of the impurity in the ANDA drug substance is similar to the levels observed in the RLD.

ANDA 원료의약품에 존재하는 특정 불순물의 양이 RLD와 유사하면, ANDA 원료의약품에 존재하는 특정 불순물의 안전성입증이 되었다고 간주한다.

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

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

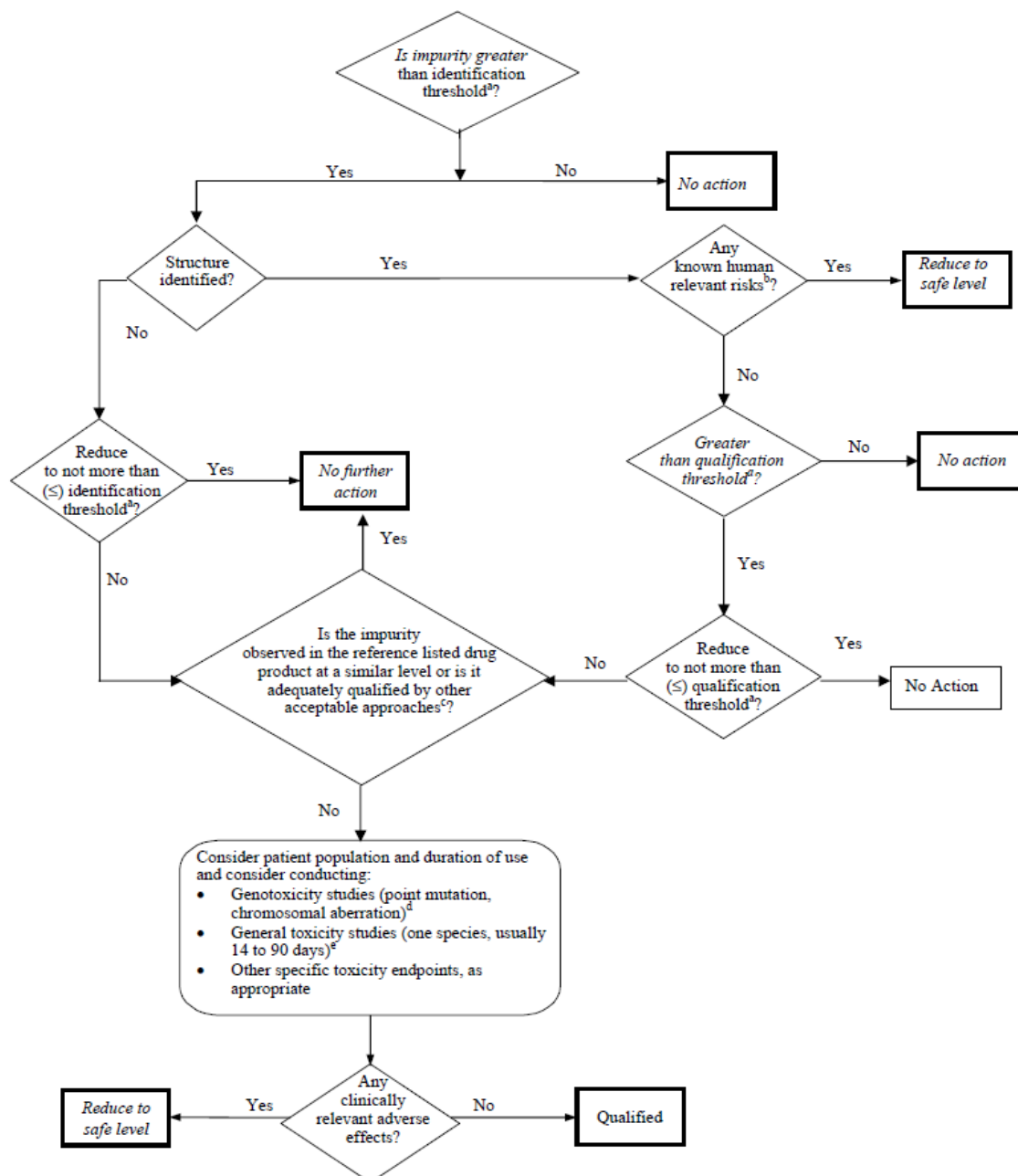
특정 확인 불순물 수준의 타당성이 과학 참고 문헌으로 적절하게 증명되면, 추가적인 안전성입증이 필요하다고 생각되지 않는다. 또한 원료의약품의 중요한 대사 산물에 해당되는 불순물은 일반적으로 안전성입증이 되었다고 간주한다.

3. 독성 시험(*Toxicity Studies*)

Toxicity tests are the least preferred method to qualify impurities. We recommend the tests be used only when impurities 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 impurities to be controlled, although studies using isolated impurities may also be used.

독성 시험은 불순물의 안전성입증 시에 가장 마지막으로 생각해 볼 수 있는 방법이다. 앞서 설명한 방법으로(섹션 IV.B.1 또는 2) 불순물의 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 불순물을 분리하여 하는 방법도 있지만, 관리 대상 불순물을 함유하는 원료의약품이나 완제의약품으로 시험을 실시한다.

첨부: 원료의약품의 불순물 확인 및 안전성입증(ATTACHMENT: IDENTIFICATION AND QUALIFICATION OF IMPURITIES IN DRUG SUBSTANCES)



첨부의 주(Notes on the Attachment)

- ^a Lower thresholds can be appropriate if the impurity is unusually toxic.
불순물이 비정상적으로 독성을 나타내는 경우에는 한계 기준을 더 낮게 설정하는 것이 적절할 수 있다.
- ^b For example, do known safety data for this impurity or its structural class require no human exposure at the observed level?
예를 들어 이 불순물이나 불순물의 구조적 클래스에 대한 기지의 안전성 데이터를 고려할 때, 관찰 수준에서 인체 노출이 없어야 하는가?
- ^c A difference from Q3A(R), Attachment 3, is that an impurity is considered qualified for an ANDA when one or more of the following conditions are met:
Q3A(R)의 첨부 3과 다른 점은, 다음 조건을 하나 이상 충족할 때 ANDA 제품에 대하여 불순물의 안전성이 입증되었다고 간주한다는 것이다.
- The observed level and proposed acceptance criterion for the impurity do not exceed the level justified by the reference listed drug product.
불순물의 관찰 수준과 예정 허용 기준이 RLD 제품에 의해 타당성이 입증된 수준을 초과하지 않는 경우.
 - The impurity is a significant metabolite of the drug substance.
불순물이 원료의약품의 중요한 대사 산물인 경우.
 - The observed level and the proposed acceptance criterion for the impurity are adequately justified by the scientific literature.
과학적 참고문헌을 통해 불순물의 관찰 수준과 예정 허용 기준의 타당성이 적절하게 증명된 경우.
 - The observed level and proposed acceptance criterion for the impurity do not exceed the level that has been adequately evaluated in toxicity studies.
불순물의 관찰 수준과 예정 허용 기준이 독성 시험을 통해 적절하게 평가된 수준을 초과하지 않는 경우.

- ^d If appropriate, 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.
- 적절한 경우에는 최소 스크리닝 시험(예, 유전 독성)을 실시한다. 점 돌연변이 확인 시험과 염색체 결실 확인 시험(모두 체외 시험)이 최소 수준의 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 an impurity. 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, 불순물의 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.