

의약품 중 니트로사민류 불순물 안전관리 관련 안내

1

니트로사민류 불순물 시험·검사 기관 인정범위 안내

□ 배경

- 우리 처에서는 니트로사민류 불순물 발생가능성 평가, 시험·검사 및 검출 수준에 따라 저감화, 출하 시 시험·검사 등 품질관리를 실시토록 조치한 바 있음
- 상기 니트로사민류 불순물 시험·검사 수행과 관련하여, 수행가능한 시험·검사 기관 범위를 명확히 하고자 다음과 같이 방안을 마련함

□ 니트로사민류 불순물 시험·검사 기관 인정범위

- (식약처 불순물 시험지시) 신속한 시험·검사를 위해 제약업체 연구소 및 해외제조원 시험실 수행 자료 인정(현행 유지)
 - (허가 기시법 외 규격 적용 출하시험 지시) 허가(신고)사항 중 기준 및 시험법 외의 규격에 대한 출하 시험의 경우,
 - (1) 니트로사민류 불순물 분석장비를 갖추고 있는 식약처 지정 시험·검사 기관에서 발행한 “참고용성적서” 인정
 - (2) 아래의 예외적 인정 요건을 만족하는 자료가 있는 경우에 한정하여 제약업체 연구소 및 해외제조원 시험·검사 결과 인정
- ※ 다만, 이후에도 약사법령에 따른 시험·검사 기관에서 수행가능 여부(예: 국내 시험장비 도입 등)를 정기적으로 확인할 것

예외적 인정 요건 (구비 자료)

- ▶ 약사법령에 따른 시험·검사 기관의 시험 불가(일시적인 시험 불가 포함) 입증자료
 - * (예1) 관할 사·도 보건환경연구원, 한국의약품수출입협회, 식약처 지정 시험·검사기관에서 수행이 불가능한 경우
 - * (예2) 국내 분석 장비가 없거나 표준품이 없음을 입증하는 경우
- ▶ 불순물 시험방법에 대한 밸리데이션(식약처 및 해외 규제기관에서 발표한 시험 방법은 유효성 검증(verification) 자료) 및 시험장비의 적격성 평가 등 관련 자료

○ (허가 기시법에 따른 출하시험) 약사법령에 따른 시험기관*에 한정하여 인정(현행 유지)

- 식약처 지정 시험·검사 기관에 시험 위탁 시, 해당 시험 항목으로 지정 여부를 확인하고 위탁 필요

* 의약품 제조업·수입자는 자사 시험실 외 「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 시행규칙」제11조 제1항 제2호에 따른 시험의 수탁자(시·도 보건환경연구원, 의약품수출입협회, 의약품등의 제조업자, 식약처 지정 시험검사 기관 등)에게 위탁하여 시험 가능

<니트로사민류 불순물 시험·검사 기관 인정 범위>

구분	식약처 지시		③ 허가 기시법에 따른 출하시험
	① 불순물 시험 (자체조사 공정감증 포함)	② (허가 기시법 외 규격) 출하시험	
국내 의약품 제조업자(GMP) ·수입자 시험실(자사 또는 타사)	가능	가능	가능 (타사 수입자 시험실 불가)
국내 의약품 제조업자(GMP) ·수입자 연구소(자사 또는 타사)	가능	예외적 인정	불가
시·도 보건환경연구원	가능	가능	가능
한국의약품수출입협회	가능	가능	가능
식약처 지정 시험·검사기관	가능 (참고용 성적서 인정)	가능 (참고용 성적서 인정)	가능 (니트로사민류 불순물 항목 지정 필요)
수입의약품의 해외제조원	가능	예외적 인정	불가

2

업계 자체 니트로사민류 불순물 안전관리 체계 구축 방안 안내

□ 불순물 전주기 안전관리 체계 마련 및 운영

<불순물 전주기 안전관리 체계 마련 >

1. 불순물 안전관리 또는 품질위험관리에 관한 체계를 기술한 기준서를 갖추어야 한다.

1-1. 기준서에는 식약처 및 유럽 EMA, 미국 FDA 등 해외 규제기관에서 제공하는 니트로사민류 불순물 안전관리 관련 지침(가이드라인, 질의응답집 등), 신규불순물(NDSRIs)의 1일섭취허용량(허용기준), 검출 등의 정보 및 관련 문헌을 통한 니트로사민류 불순물 관련 정보를 수집하는 절차(정보 출처, 수집방법, 주기 등)가 포함되어야 한다.

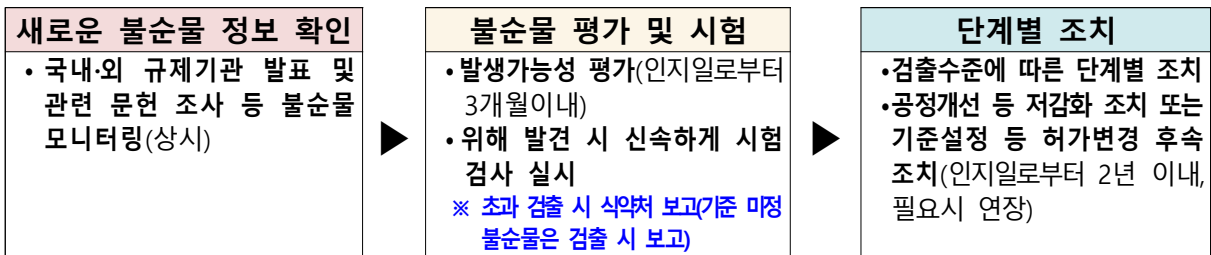
식약처	<ul style="list-style-type: none"> • (지침 등) 「의약품 중 변이원성·발암성 불순물 안전관리 가이드라인」(22.7), 「니트로사민류 불순물 안전관리 개선방안(질의응답 포함)」('23.12.) • (불순물 허용기준 정보) “의약품통합정보시스템(의약품안전나라, http://nedrug.mfds.go.kr) > 고시/공고/알림 > 니트로사민류 불순물 기준 설정 현황”에 게시
유럽 EMA	<ul style="list-style-type: none"> • (지침) 「Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products」 (동 지침에 불순물 허용기준 정보 포함)
미국 FDA	<ul style="list-style-type: none"> • (지침) 「Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs」, 「Recommended Acceptable Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities (NDSRIs)」 • (불순물 허용기준 정보) FDA 홈페이지 “Updated Information Recommended AI limits for NDSRIs”에 게시

※ 규제기관 지침, 허용기준 정보 출처 등은 '24.1월 기준으로 작성된 것임

1-2. 기준서에는 확인된 정보에 따라 발생가능성평가, 시험검사 및 검출 수준에 따른 단계별 조치 (발생원인조사, 시정예방 조치 포함)절차가 포함되어야 한다.

* (예) 식약처 지침(안전관리 개선방안 '23.12.13.)에 따라 (1) 인지일로부터 3개월 이내 발생가능성 평가 → 발생가능성이 있는 경우 신속히 시험 → 2년 이내 허가변경 등 조치, (2) 초과검출 또는 식약처 설정 기준이 없는 새로운 불순물 검출 시 보고하는 절차

(단, 기간은 권고사항으로 ① 타당한 사유가 있는 경우 연장가능, ②다수 품목 동시 평가는 우선 순위를 정해서 계획에 따라 수행 가능하며, 기간 관련 사항을 기준서 등에 반영 필요)



1-3. 식약처 기준 설정 불순물은 초과검출 시, 식약처 기준 미설정 불순물은 검출 시 식약처에 보고하는 절차가 포함되어야 한다.

1-4. 식약처에서 허용기준을 설정하지 않은 신규불순물 발생가능성이 확인된 경우, 자체 허용기준을 설정하는 절차가 포함되어야 한다.

* (허용기준 설정법 예시) 발암성 연구 결과, 구조-활성 상관관계 평가, 발암잠재력 분류 접근법(CPCA), 강화된 복귀돌연변이 시험(Enhanced Ames Test) 등

<불순물 전주기 안전관리 운영 >

2. **(정보수집)** 1-1의 절차(기준서)에 따라 정보를 수집하여 최신의 정보를 유지하도록 운영하여야 한다.

* (예) 국내·외 규제기관의 최신 지침, 불순물 허용기준 정보 수집 및 검토 결과 기록

3. **(발생가능성 평가)** 특정 성분에서 새로운 불순물이 발생가능하다는 정보가 확인될 경우, 해당 품목의 발생가능성 평가를 실시하여야 한다.

3-1. 1-2의 절차(기준서)에 따라 '23년 12월 이후 수집된 정보에 따른 발생가능성 평가를 인지일로부터 **3개월 이내에 수행**하고 그 관련 기록을 보관하여야 한다.

* 발생가능성 평가가 필요한 제품이 다수인 경우, 위험도에 기반한 접근법으로 우선순위를 정하고, 계획을 수립하여 단계적 실시 가능

3-2. **(NDSRIs 평가)** '23년 12월 식약처 공개한 신규 불순물 NDSRIs(주성분과 유사 구조 니트로사민류, Nitrosamine drug substance-related impurities) 55종 등을 포함하여 원료의약품(Drug substance, API) 중 2차, 3차 아민 구조가 있어 **NDSRIs 발생가능성이 있는 제품**에 대한 불순물 평가를 적절하게 수행하고 그 관련 기록을 보관하여야 한다.

* (예) 2차, 3차 아민 구조가 있는 주성분에서 생성될 수 있는 NDSRIs를 확인(업체에서 직접 구조 분석하여 평가 또는 국내·외 지침 확인) 및 발생가능성 평가

(참고: NDSRIs 발생원인) 완제의약품 제조 과정 또는 보관 중에 원료의약품(주성분)의 아민구조(예: 2차, 3차 아민기)가 첨가제, 용매, 제조용수, 포장용기 등의 아질산염에 노출되어 생성되는 것으로 추정

4. **(시험실시)** 발생가능성 평가결과, 불순물이 발생가능한 경우에는, 신속히 시험검사를 수행(또는 실시계획 수립)하고 그 관련 기록을 보관하여야 한다.

* 시험·검사가 필요한 제품이 다수인 경우, 위험도에 기반한 접근법으로 우선순위를 정하고, 계획을 수립하여 단계적 실시 가능

4-1. 시험방법 밸리데이션을 실시하고 그 관련 기록을 보관하여야 한다. (식약처 또는 국외 규제기관에서 수립한 시험법은 유효성검증(verification) 실시)

4-2. 시험검사 대상(대표성 있는 배치) 선정 기준을 설정하고, 이에 따라 적절하게 선정하여야 한다.

* 선정방법: 원료의약품 및 제조원, 완제의약품 및 제조원, 주요 변경사항 등을 고려하여 연간 3개 이상의 배치 선정, 연간 3개 배치 미만으로 생산하는 경우 모든 배치 실시

5. **(조치실시)** 시험·검사 결과 검출 수준에 따른 단계별 조치를 수행하고, 그 관련 기록을 보관하여야 한다.

< 불순물 검출 수준에 따른 단계별 조치사항 >

구분	개별 불순물 검출 수준	조치사항		
		회수	허가변경 등 (저감화 또는 규격설정)	출하 시 불순물 시험검사
수준1	기준 초과	✓	✓	✓ (저감화 또는 규격 설정 완료시까지)
수준2	기준의 30% 초과 ~ 기준 이내		✓	✓ (저감화 또는 규격 설정 완료시까지)

구분	개별 불순물 검출 수준	조치사항		
		회수	허가변경 등 (저감화 또는 규격설정)	출하 시 불순물 시험검사
수준3	기준의 10% 초과 ~ 30% 이하			✓ (자체 주기적 관라 : 미리 선택한 배치 또는 미리 정해진 기간마다 시험)
수준4	기준의 10% 이하	'불검출'로 인정하여 업체 자율관리		

* 발생원인 조사 및 사용(유효)기한 동안 불순물이 허용기준의 30% 이내로 관리될 수 있도록 조치

5-1. 검출 수준 1인 경우, 식약처에 초과검출을 보고 및 자체적으로 다음의 조치를 실시하고, 그 관련 기록을 보관하여야 한다.

(1) 시중 유통가능한 전체 배치 시험·검사 실시

(2) 불순물 허용기준을 초과하여 검출된 배치 회수

* 공급부족 발생 가능성이 있는 경우 수급에 미치는 영향, 환자에게 미치는 영향(대체약, 의료적 필요성 등) 분석자료 추가 제출

(3) 발생원인 조사하고, 그 결과에 따라 제조공정 개선 등 저감화하거나 기준 및 시험 방법(규격)에 기준을 설정하는 허가변경 등 시정·예방조치

(4) (3)의 시정·예방조치 완료 전까지 모든 제조번호 별로 불순물 시험을 실시하여 적합한 제품만 출하

5-2. 검출 수준 2인 경우, 다음의 조치를 실시하고, 그 관련 기록을 보관하여야 한다.

(1) 제조공정 개선 등을 통해 저감화하거나 규격에 기준을 설정하는 허가변경 등 시정·예방조치(인지일로부터 2년 이내, 필요시 연장)

(2) (1)의 시정·예방조치 완료 전까지 모든 제조번호 별로 불순물 시험을 실시하여 적합한 제품만 출하

6. (제조공정 검증: 시정·예방조치의 타당성 평가) 제조공정 또는 보관조건에서 불순물 발생이 효과적으로 제거 또는 저감화되었는지 실험적으로 입증하고, 그 관련 기록을 보관하여야 한다.

(1) 실제 생산한 제품(연간 3배치 등)에서 불순물 검출 여부, 검출량 및 변동성 검증

(2) 안정성시험 및 보관검체 분석 결과 등을 통해 사용(유효)기간 동안 불순물이 허용기준의 30% 이내임을 입증

□ 식약처 조치지시

<식약처 조치지시 이행>	
1. 식약처의 출하시험 조치지시 대상에 해당하는 경우, 이에 따라 공정검증 결과 적합함을 회신받기 전까지 매 제조번호 별로 불순물 시험하고 적합한 경우에 출하하여야 한다.	
* (대상) 니자티딘(원료 및 완제) NDMA, 메트포르민(완제) NDMA, 바레니클린(완제) <i>N</i> -nitroso-varenidine	
※ 조치지시 근거 조항 : 「약사법」제31조, 제31조의2, 제42조, 제37조의3제1항 및 제38조제1항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제48조제14호, 제60조제10호	
2. 식약처의 검출 수준에 따른 단계별 조치지시 또는 제조공정 검증 지시를 이행하여야 한다.	
2-1. 식약처 지시에 따라 제조공정 검증을 실시하고, 그 관련 기록을 보관하여야 한다.	
* (대상) 니자티딘(원료 및 완제) NDMA, 메트포르민(완제) NDMA, 바레니클린(완제) <i>N</i> -nitroso-varenidine	
2-2. 식약처 지시에 따라 검출 수준에 따른 단계별 조치를 실시하고, 그 관련 기록을 보관하여야 한다.	
* (대상) 클래리트로마이신(완제, 정제) NDMA, 아테놀롤(원료 및 완제) <i>N</i> -nitroso-atenolol 등	

※ 상기 내용은 의약품 중 니트로사민류 불순물 안전관리에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것이며, 본문의 기술 방식('~하여야 한다.' 등)에도 참고로만 활용하시기를 바랍니다.

<참고 1> 품목별 불순물 평가 현황(양식)

제품정보				진행 상태			불순물 평가(가장 최근 평가 이력 작성)			불순물 정보			비고 (식약처 별도 지시)
완제/ 원료	품목기준코드 /DMF 등록번호	제품명	주성분	식약처 별도지시	평가 현황	식약처 보고	발생가능성 평가	시험·검사	허기변경 등 시정조치	불순물 명칭	허용기준 (단위: ng/일)	허용기준 근거	
				<input type="checkbox"/> 있음(비고란 기재) <input type="checkbox"/> 없음	<input type="checkbox"/> 평가 중 <input type="checkbox"/> 완료	<input type="checkbox"/> 평가중 <input type="checkbox"/> 보고완료 <input type="checkbox"/> 대상 아님	<input type="checkbox"/> 진행중 <input type="checkbox"/> 있음 <input type="checkbox"/> 없음	<input type="checkbox"/> 시험중 <input type="checkbox"/> 완료(검출수준:) <input type="checkbox"/> 대상 아님	<input type="checkbox"/> 진행중 <input type="checkbox"/> 완료 <input type="checkbox"/> 대상아님			<input type="checkbox"/> 식약처 <input type="checkbox"/> 해외규제기관 <input type="checkbox"/> 자체기준(근거: CPCA/SAR/독성시험)	공문번호(최초 /최종): 성분명: 지시내용: 최종 결과:

<참고 2> 자율점검표(양식)

‘의약품 중 니트로사민류 불순물 관리’ 자율점검표

내 용	점검 결과 (적합/미흡/해당없음)	비고 (미흡사항 등)
○ 불순물 전주기 안전관리 체계 마련 - 불순물 안전관리에 관한 체계를 기술한 기준서(정보수집, 위험 평가, 식약처 보고, 시정예방조치 등 내용 포함)를 작성·비치하고 있는가?		
○ 불순물 전주기 안전관리 운영 - 절차에 따라 니트로사민류 불순물 관련 최신 정보를 수집하고 있는가? - 확인된 정보에 따라 발생가능성평가를 정보 인지일로부터 3개월 이내 수행하고 있는가? - 불순물 발생가능성이 있는 경우 신속히 시험검사를 수행(또는 실시 계획 수립)하고 있는가? - 시험검사 결과, 검출수준에 따른 단계별 조치(발생원인 조사, 공정개선 등)를 수행하고 있는가?		
○ 식약처 조치지시 이행 (지시 받은 품목이 있는 경우) - 식약처 지시에 따라 매 제조번호 별로 불순물 시험하고 적합한 경우에 출하하고 있는가? * (예) 메트포르민 NDMA, 니자티딘 NDMA 등 - 식약처의 제조공정 검증, 검출 수준에 따른 단계별 조치 지시를 이행하고 있는가? * (예) 클래리트로마이신 NDMA 등		

시정 및 조치사항 (증빙서류 첨부)	시정 전	시정 후
제조/수입관리자 검토·승인	(이름) (서명)	(일자) 년 월 일

3

니트로사민류 불순물 시험·검사 가능 기관 목록(‘24.1.5. 기준)

□ 시·도 보건환경연구원

연번	기관명	보유장비	비고
1	강원특별자치도 보건환경연구원	GC-MS/MS	메트포르민 의약품 중 NDMA 1항목 분석 가능
2	경기도 보건환경연구원	LC-MS/MS, GC-MS/MS	LC-MS/MS: 사르탄류 완제의약품 중 NDMA, NDEA, AZBT GC-MS/MS: 메트포르민 완제의약품 중 NDMA
3	인천광역시 보건환경연구원	GC-MS/MS	NDMA, NDEA만 분석 가능
4	충청남도 보건환경연구원	LC-MS/MS, GC-MS/MS	-
5	충청북도 보건환경연구원	GC-MS/MS	-

□ 식약처 지정 의약품(한약 포함) 시험·검사기관

연번	지정번호 (지정일자)	기관명	보유장비	비고
1	제2호 (02.8.20)	(사)한국의약품수출입협회부설 한국의약품시험연구원	LC-MS/MS, GC-MS/MS	-
2	제6호 (08.7.24)	(주)에스엘에스바이오	LC-MS/MS, Q-TOF	니트로사민류 불순물 시험으로 식약처 지정된 시험기관
3	제13호 (15.5.20.)	케일럽멀티랩(주)	LC-MS/MS, GC-MS/MS	-
4	제14호 (16.7.29.)	(사)KOTITI시험연구원	LC-MS/MS	-
5	제18호 (17.9.28)	한국제약협동조합 시험센터	LC-MS/MS	-
6	제19호 (17.12.6)	주식회사 엔비피헬스케어	LC-MS/MS, GC-MS/MS	-
7	제25호 (19.11.28)	넥시오랩	LC-MS/MS, GC-MS/MS	-
8	제26호 (19.11.28)	(재)충북테크노파크 바이오센터	LC-MS/MS, GC-MS	-
9	제28호 (20.7.21)	주식회사 파마엔텍	HRMS (2D-QTOF) 외 LC-MS/MS, GC-MS/MS	-
10	제29호 (20.10.16)	(주)비바젠	LC-MS/MS, GC-MS/MS	니트로사민류 불순물 시험으로 식약처 지정된 시험기관
11	제35호 (21.5.25)	인바이츠바이오코아 주식회사	LC-MS/MS, GC-MS/MS	-
12	제38호 (22.12.8)	주식회사 렉스팜텍 기업부설연구소	LC-MS/MS, GC-MS/MS	-

* 상기 목록은 “의약품통합정보시스템(의약품안전나라, <http://nedrug.mfds.go.kr>) > 고시/공고/알림 > 니트로사민류 불순물 기준 설정 현황”에 공개 및 업데이트 예정

- 식품의약품안전처에서는 의약품 제조업체 등의 수요를 반영하여 의료제품 품질관리에 필요한 화학의약품 등 표준품을 확립하여 분양하고 있으며,
 - 추가로 비의도적 불순물 관리를 위한 표준품을 확립하고자 계획하고 있습니다.
- 이에 따라 '2023년부터 「식품의약품안전처 표준품」 분양 품목 수요조사' 시, 비의도적 불순물 표준품을 포함하여 공급이 필요한 표준품에 대한 업계 등의 의견을 조사하고 있으며,
 - 매년 수요조사를 진행하고 있으니 비의도적 불순물 표준품 공급이 필요한 업체에서는 수요조사 시 의견을 제출하여 주시기 바랍니다.

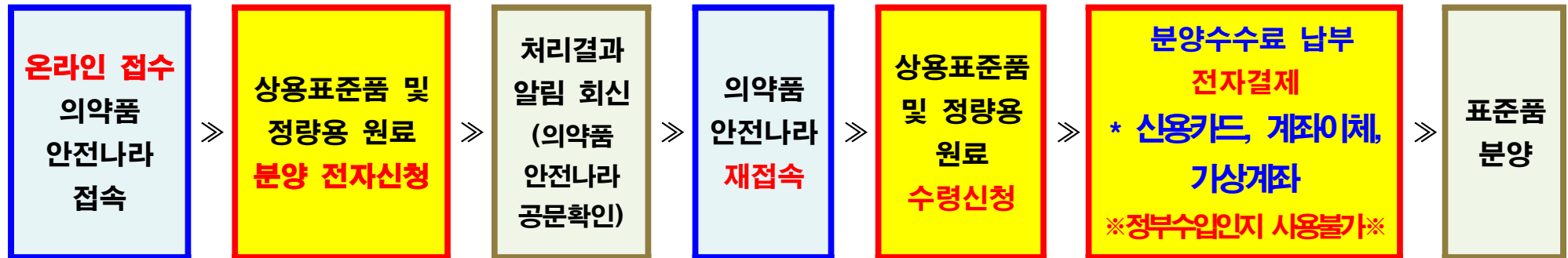
□ 의약품 등 표준품 수요조사

1. 수요조사 일정 : 연 1회 ('24년 하반기(8~10월) 예정)
2. 의견 제출 방법 : 수요조사 양식 작성하여 제출
 - 시·도 보건환경연구원, 식약처 지정 시험·검사기관
⇒ 식약처(의약품연구과)에 직접 제출
 - 의약품 등 제조·수입업체
⇒ 유관협회(한국제약바이오협회, 한국글로벌의약산업협회, 한국의약품수출입협회)를 통해 제출

※ 상세 제출방법은 수요조사 시 별도 안내

□ 의약품 등 표준품 분양 절차

1. 온라인 신청



★ 의약품안전나라를 통해 분양 신청하는 경우 반드시 시스템 재접속하여 수령신청 후 전자결제로 수수료 납부

2. 오프라인 신청



★ 팩스나 우편 등 오프라인으로 분양 신청하는 경우 반드시 정부수입인지 구매하여 분양수수료 납부