

임상시험용의약품 제조 및 품질관리기준

(제24조제1항제2호 및 제30조제1항제9호 관련)

1. 개요

1.1 목적

이 기준은 개발 단계에 있는 임상시험용의약품의 제조 과정에서 필요한 품질, 안전성 및 유효성을 확보하여 임상시험에 참여하는 시험대상자를 보호하고, 시험결과와 신뢰성을 보증할 수 있도록 준수하여야 할 사항을 규정하는 것을 목적으로 한다.

2. 용어의 정의

이 기준에서 사용하는 용어의 뜻은 다음과 같다.

가. "의뢰서(Order)"란 의뢰자가 임상시험 준비 또는 진행을 위하여 임상시험용의약품의 일정단위를 제조(Process), 포장(Package), 운송(Ship)토록 임상시험용의약품 제조업자 등에게 의뢰하는 문서를 말한다.

나. "임상시험용의약품 기준 자료집(Product Specification File)"이란 임상시험용의약품의 제조, 포장, 품질관리 시험, 출하승인 및 운송에 대하여 구체적인 서면 지시서를 작성하는데 필요한 정보를 포함한 자료집 또는 해당 정보를 포함하는 문서들에 대한 목록을 말한다.

다. "무작위배정 코드(Randomization Code)"란 무작위배정 과정에서 시험대상자를 각 치료군에 배정하기 위하여 통계학적으로 적절하게 생성된 식별기호 목록을 말한다.

3. 기본원칙

가. 임상시험용의약품을 제조하려는 자는 별표 1의 의약품 제조 및 품질관리기준을 준수하여야 하며, 생물학적제제등인 경우 별표 3, 방사성의약품인 경우 별표 3의2, 의료용 고압가스인 경우 별표 3의3을 준수하여야 한다. 다만, 이 기준에서 별도로 정하거나 임상시험용의약품의 개발단계에 따른 특성을 고려하여 적절한 근거가 있을 경우 일부 기준을 적용하지 않을 수 있다.

나. 임상시험용의약품의 기준 등은 개발진행에 따라 평가 등을 통해 단계에 맞게 강화되어야 하며, 각종 변경들은 문서화되고 추적가능하여야 한다.

다. 임상시험용의약품은 제조 전에 별표 4의 의약품 임상시험 관리기준과 임상시험계획서 등에서 정하는 이중눈가림, 무작위배정 등이 유지될 수 있도록 충분히 고려하여야 한다.

4. 적용범위

이 기준은 「약사법」 제34조에 따른 임상시험에 사용하는 임상시험용의약품에

적용하며, 시판 중인 의약품은 대조약 등의 목적으로 사용하기 위하여 재포장하거나 변형하는 경우에도 이 기준을 적용한다.

5. 시설 및 환경의 관리

가. 의뢰자는 임상시험용의약품의 제조, 시험, 포장, 보관, 운송 업무의 전부 또는 일부를 위탁하는 경우 해당 제조소의 제조업허가여부, 제조 및 품질관리 기준 준수 여부 등을 사전에 평가하여야 하고, 제조업자는 해당 임상시험용의약품 관련 제조 및 품질관리 체계를 확립하고 문서화하여야 한다.

나. 임상시험용의약품의 제조 및 시험에 사용되는 중요 기계·설비에 대하여 교정 및 적격성 평가를 실시하여야 한다.

다. 임상시험용의약품은 독성, 역가 등을 완전히 파악하기 어려우므로 다품목 생산 시에는 건물 및 설비의 설계, 세척 후 검사방법 및 허용한도 설정, 캠페인 작업 고려 등 교차오염 방지 대책을 마련하여야 하며, 필요한 경우 제품의 독성, 세척 및 제거 용이성 등 평가를 실시하여 결정한다.

6. 조직 및 역할

가. 의뢰자는 업무의 전부를 위탁하는 경우 임상시험용의약품 해당 제조단위의 최종 출하승인 결정 등 품질보증을 담당하는 책임자를 두어야 하며, 책임자는 「약사법」 제36조제3항에 따른 제조관리자 또는 이 기준에 관한 충분한 지식과 경험을 가진 사람이어야 한다.

나. 의뢰자 소속 품질(보증)책임자는 제7.3호의 임상시험용의약품 기준 자료집을 개정하고 제9.2호의 출하승인시 고려사항을 검토하여 제품 출하를 최종 결정한다. 일부 공정을 위탁할 경우에도 동일하다.

다. 연간품질평가와 주요 원자재 제조업자 평가는 임상시험용의약품의 개발 단계를 고려하여 가능한 범위 내에서 실시한다.

7. 문서 및 기준서

7.1 기준서 및 지시서

가. 기준서(출발물질, 1차 포장재, 반제품, 원료의약품 및 완제의약품), 제품표준서, 공정지시서 및 포장지시서는 개발 단계에 적합하게 작성하여야 한다. 다만, 작업이 반복되지 않는 경우 제품표준서와 공정지시서는 작성하지 않을 수 있다.

나. 개발이 진행됨에 따라 가목의 문서들은 주기적으로 평가하고 개정하여야 한다. 개정 문서에는 최신 자료, 기술, 관련 규정 및 공정서 요건 등이 고려되고 이전 문서를 추적할 수 있어야 한다.

다. 변경은 제품의 품질, 진행중인 임상시험에 미치는 영향 등을 고려하여 문서화된 절차에 따라 실시하고, 조사결과, 근거 등이 기록되어야 한다.

7.2 의뢰서

의뢰자는 임상시험용의약품 기준 자료집이나 임상시험계획서를 참고하여 의뢰서를 작성(전자적 수단으로 전송 가능)하고 사전에 마련된 절차에 따라 승인하여야 한다.

7.3 임상시험용의약품 기준 자료집

동 자료집에는 다음 각 목의 사항이 포함되어야 하며, 필요한 경우 해당 문서의 목록형태로 작성할 수 있다. 또한, 임상시험용의약품의 특성이나 개발 단계에 따라 차이가 있을 수 있다.

가. 출발물질, 포장재, 반제품, 원료의약품 및 완제의약품에 대한 기준 및 시험방법

나. 제조방법

다. 공정검사방법

라. 승인된 표시재료

마. 임상시험계획서, 무작위배정코드(필요한 경우)

바. 위탁업체와의 관련 계약서(예: 기술계약서, 품질협약서 등)

사. 안정성시험 자료

아. 보관 및 운송조건

7.4 포장지시서

가. 임상시험용의약품은 일반적으로 각 시험대상자 마다 개별 포장한다.

나. 포장작업 전에 품질관리 및 보관용 검체를 고려하여 포장 수량을 정하여야 하며, 공정 각 단계마다 수량 확인 등 충분한 관리가 이루어져야 한다.

7.5 제조, 시험 및 포장기록서

가. 각종 기록서는 작업 순서를 정확히 확인할 수 있도록 세부사항이 기록되어야 하며, 사용된 절차 및 변경사항의 타당성을 제시하는 관련 설명이 포함되어야 한다.

나. 각종 기록서는 해당 제조단위가 사용된 임상시험 종료 후 5년 이상 보관하여야 한다.

8. 제조

8.1 제조 작업과 밸리데이션

가. 임상시험용의약품의 공정 밸리데이션은 시판용 제조에 필요한 범위로 실시할 필요는 없으며, 개발 진행 정도 등을 고려하여 가능한 범위 내에서 실시할 수 있다.

나. 무균제제의 경우 무균성 공정 밸리데이션을 실시하여야 한다.

다. 생물학적제제등은 필요한 경우 바이러스 불활화 또는 제거, 생물 유래 불순물의 불활화 또는 제거 등이 입증되어야 한다.

8.2 대조약에 적용되는 원칙

가. 시판 제품을 변형시키는 경우 제품 품질의 특성에 영향을 미치지 않음을 증명하는 자료(안정성, 비교용출, 생체이용률 등)가 있어야 한다.

나. 대조약의 최초 포장에 표시된 유효기한 또는 사용기한은 다른 용기에 재포장되는 경우에는 적용하지 않을 수 있다. 의뢰자는 타당한 근거에 따라 적절한 유효기한 또는 사용기한을 설정하여야 한다.

다. 대조약의 유효기한 또는 사용기한은 최초 포장에 표시된 유효기한 또는 사용기한을 초과할 수 없으며, 임상시험 기간에 적합하여야 한다.

8.3 포장공정관리

가. 기준문서와 품질관리 확인시 포장재의 서로 다른 제조단위의 외형상 변경 등에 따른 의도하지 않은 눈가림 해제를 방지할 수 있는 방안을 마련하여야 한다.

나. 임상시험용의약품의 포장과 라벨은 외관이 유사한 눈가림 제품들이 사용되는 경우 작업 오류를 방지하기 위한 추가 조치를 마련하여야 한다.

다. 눈가림이 필요한 제품은 제조번호를 포함한 제품의 식별이 가능할 수 있으나, 반드시 작업 전에 눈가림 유지 등을 위한 방안을 갖추어야 한다. 비상시에는 제품의 신속한 식별이 가능하여야 한다.

라. 임상시험용의약품의 포장에 사용되는 무작위배정코드의 생성, 보안, 배포, 취급 및 유지와 코드 해제 방법에 대한 절차를 문서화하여야 하며, 기록을 작성하고 보관하여야 한다.

마. 유효기한 또는 사용기한의 변경이 필요한 경우 추가로 표시할 수 있다. 추가로 표시하고자 하는 경우 새로운 유효기한 또는 사용기한 및 최초의 제조번호를 동일하게 표시하되 최초의 제조번호 위에는 표시하지 않는다.

바. 추가 표시사항 부착은 적절한 제조소에서 실시되어야 하나, 정당한 사유가 있을 경우 임상시험실시기관에서 실시할 수 있다. 이 경우 의뢰자는 실시기관이 적절히 수행 및 기록하도록 이중 점검 등 문서화된 절차를 제공하여야 한다.

사. 임상시험용의약품은 보관 조건에 따라 운송 및 보관되고 외부 포장의 개봉 또는 훼손 시 쉽게 알 수 있도록 포장되어야 한다.

8.4 표시기재 등

가. 임상시험용의약품의 용기나 포장에는 대상자의 보호, 임상시험용의약품의 식별, 추적가능성의 확보, 적절한 사용 등을 위해 다음 각 호의 사항을 기재하여

야 한다.

1) 임상시험 목적으로만 사용가능하다는 표시

2) 의뢰자 명칭, 배치번호 등 그 밖에 식품의약품안전처장이 정하여 고시한 표시 및 기재사항

나. 임상시험용의약품의 용기, 포장 또는 첨부문서 등에는 임상시험용의약품이 시험목적에 안전하고 효과를 보장하는 것처럼 거짓이나 오해할 우려가 있는 내용을 기재하여서는 아니 된다.

9. 품질관리

9.1 시험관리

가. 품질관리는 임상시험용의약품 기준 자료집 등에 따라 실시하여야 하며, 눈가림 효과를 확인하고 기록하여야 한다.

나. 보관용 검체 등은 해당 제조단위의 임상시험 종료 후 2년 이상 보관하여야 한다.

다. 시험방법 밸리데이션은 개발단계에 따라 실시하되 제3상 임상시험 실시 전에 완료하는 것을 원칙으로 한다.

9.2 임상시험용의약품 최종 출하승인

제6호나목의 의뢰자 소속 품질(보증)책임자는 다음 사항들을 검토하여 적합할 경우 최종 출하승인한다.

(1) 각종 기록서가 임상시험용의약품 기준 자료집, 의뢰서, 필요한 경우 임상시험계획서, 무작위배정 코드와 부합하는 지 여부 (모든 일탈, 계획된 변경 및 추가 확인사항, 시험결과와 시험자, 판정자 등의 서명 포함)

(2) 제조 조건

(3) 시설, 공정 및 시험방법의 밸리데이션 상태

(4) 최종 포장 검사

(5) 필요한 경우 수입 후 수행된 분석 또는 시험 결과

(6) 안정성시험 보고서

(7) 제조원 및 보관과 운송 조건 확인

(8) 제조업자 점검 보고서

(9) 임상시험용의약품(대조약 포함) 수출 허가 등 적절한 절차를 확인할 수 있는 서류

(10) 해당하는 경우 외국 규제 요건, 적용 기준 및 제조 및 품질관리 기준 증명서

(11) 기타 제조단위의 품질 관련 자료

9.3 안정성 시험

가. 안정성 시험은 자체 수립한 계획 또는 제24조제1항에 따라 식품의약품안전처

장에게 제출한 안정성 시험계획에 따라 실시하고 그 결과 등을 근거로 임상시험용의약품의 유효기한 또는 사용기한, 포장방법 및 저장조건을 설정하여야 한다.

나. 임상시험용의약품은 1개 이상의 제조단위에 대하여 장기보존시험 등을 하여야 하며, 시험결과 제품의 품질에 영향을 미치는 경우에는 유효기한 또는 사용기한을 조정하여야 한다.

다. 사용기간 연장을 진행할 경우 제24조제1항에 따라 식품의약품안전처장에게 제출한 안정성 시험계획에 따라 안정성 시험을 실시하고, 품질에 문제가 발생할 경우 시정조치계획 등을 첨부하여 신속히 보고하여야 한다.

10. 원자재 및 제품의 관리

가. 임상시험용의약품을 취급하는 작업원은 취급 시 눈가림이 유지될 수 있도록 적절한 절차를 마련하여 문서화하고 이를 준수하여야 한다.

나. 실시기관 간의 임상시험용의약품 이동은 타당한 사유가 있을 경우로 제한되며, 제6호나목의 의뢰자 소속 품질(보증)책임자는 의뢰자 관리를 벗어난 기간 동안 해당 임상시험용의약품의 이력 등을 검토하여 사용 가능 여부를 결정하는 등 절차를 문서화하여야 한다.

다. 제조소에서 임상시험용의약품의 표시사항 재부착작업을 하는 경우 제6호나목의 의뢰자 소속 품질(보증)책임자의 승인이 필요하며, 관련 기록 등 전 과정이 추적가능하여야 한다.

11. 불만처리, 회수, 반품, 및 폐기

가. 의뢰자는 제품 품질 관련 불만이 있으면 임상시험, 시험대상자 및 제품 개발에 미치는 영향들을 조사하여야 하며, 의뢰자와 제조업자가 다른 경우 조사 방법 등에 대해 협의하는 절차를 문서화하여야 한다.

나. 의뢰자는 임상시험용의약품 회수 절차를 문서화하여야 하며, 제조업자, 시험자와 모니터요원 등의 역할과 의무 등을 포함하여야 한다.

다. 의뢰자는 임상시험에 사용되는 대조약 등의 공급자로부터 공급 제품의 회수 필요성을 통보받는 시스템을 갖추고 있어야 한다.

라. 의뢰자는 별표 4 의약품 임상시험 관리기준 제8호거목에 따라 실시기관으로부터 사용하지 않은 임상시험용의약품의 반납 관련 절차를 문서화하여야 한다. 또한 임상시험 기간 동안 실시기관에 공급, 사용 또는 반납된 임상시험용의약품의 수량을 확인하고 기록을 작성·보관하여야 한다.

마. 의뢰자는 반납받거나 사용하지 않은 임상시험용의약품은 별도의 지정된 장소에 보관하고 사전에 문서화된 폐기절차에 따라 폐기 관련 법령 등을 준수하여 폐기하여야 한다. 근거자료와 임상시험용의약품의 제품명, 제조번호, 유효기

한 또는 사용기한, 반납한 실시기관명, 시험대상자 번호(또는 무작위배정 코드), 실제 폐기 수량 등 폐기에 관한 기록을 임상시험 별로 작성·보관하여야 한다.

12. 교육 및 훈련

무작위배정 코드 취급, 포장공정관리 등 작업원이 해당 업무를 수행할 수 있도록 필요한 임상시험 관련 교육을 실시하여야 한다.

13. 실태조사 등

13.1 실태조사 실시

식품의약품안전처장은 진행중 또는 종료된 임상시험에 대해서 의뢰자 또는 제조업자가 이 기준에 따라 적절히 임상시험용의약품 제조 및 품질관리를 수행하였는지 여부를 판정하기 위하여 실태조사를 실시할 수 있다.

13.2 실태조사 경비

의뢰자는 수익자부담원칙에 따라 실태조사에 필요한 경비의 전부 또는 일부를 부담한다.

13.3 기타

식품의약품안전처장은 이 기준을 실시하기 위하여 이 기준의 실시에 관한 세부 사항을 정할 수 있다.