의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정

식품의약품안전청 고시 제2002- 65호(2002.12.03. 제정)
식품의약품안전청 고시 제2004- 51호(2004.07.19. 개정)
식품의약품안전청 고시 제2007- 35호(2007.05.31. 개정)
식품의약품안전청 고시 제2008- 32호(2008.06.18. 개정)
식품의약품안전청 고시 제2009- 34호(2009.06.09. 개정)
식품의약품안전청 고시 제2010- 63호(2010.08.25. 개정)
식품의약품안전청 고시 제2012- 31호(2012.05.30. 개정)
식품의약품안전청 고시 제2012-122호(2012.12.18. 개정)
식품의약품안전처 고시 제2013- 51호(2013.04.05. 개정)
식품의약품안전처 고시 제2013-221호(2013.09.17. 개정)
식품의약품안전처 고시 제2013-259호(2013.12.31. 개정)
식품의약품안전처 고시 제2014- 68호(2014.02.12. 개정)
식품의약품안전처 고시 제2014-158호(2014.09.05. 개정)
식품의약품안전처 고시 제2015- 22호(2015.04.30. 개정)
식품의약품안전처 고시 제2016- 69호(2016.07.21. 개정)
식품의약품안전처 고시 제2017- 23호(2017.04.11. 개정)
식품의약품안전처 고시 제2018- 42호(2018.06.04. 개정)
식품의약품안전처 고시 제2018- 77호(2018.10.25. 개정)
식품의약품안전처 고시 제2019- 43호(2019.05.24. 개정)
식품의약품안전처 고시 제2019-146호(2019.12.30. 개정)
식품의약품안전처 고시 제2021- 12호(2021.02.25. 개정)
식품의약품안전처 고시 제2022- 81호(2022.11.23. 개정)

제1조(목적) 이 규정은 「약사법」 제34조제7항 및「의약품 등의 안

전에 관한 규칙」 제24조 및 제30조, 「마약류 관리에 관한 법률」 제57조, 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 제3조 및 「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」 제3조에 따른 의약품의 임상시험계획 승인에 필요한 자료의 작성요령, 범위, 요건, 면제범위, 승인제외 대상, 승인절차 및 기준 등에 관한 세부사항을 정함으로써 의약품의 임상시험계획 승인 업무에 적정을 기함을 목적으로 한다.

제2조(정의) ① 이 규정에서 사용하는 용어의 정의는 다음 각 호와 같다.

1. 삭제<2012.12.18>
2. “임상시험계획승인신청(Investigational New Drug Application, IND)"은 인체를 대상으로 한 안전성·유효성자료 수집을 목적으로 해당 의약품을 사용하여 임상시험을 실시하고자 하는 자가 식품의약품안전처장(“식약처장”이라 한다)의 승인을 신청하는 과정을 말한다.
3. “연구자임상시험(Sponsor-Investigator Trials)"은 임상시험자가 외부의 의뢰없이 안전성・유효성이 검증되지 않은 의약품 또는 허가(신고)되어 시판중인 의약품으로 수행하는 임상시험을 말한다.

4. 삭제<2012.12.18>
5. 삭제<2012.12.18.>
6. “제0상 임상시험(탐색적 임상시험)"은 제1상 임상시험의 초기에 수행되는 임상시험으로 매우 제한된 용량의 의약품을 인체에 투여하여 치료나 진단의 목적을 갖지 않는 임상시험을 말한다. 일반적으로 신약개발 과정의 초기 단계에서 행해지는 용량-내약성 임상시험 등에 선행하여 진행되며, 마이크로도즈 임상시험 등이 해당된다.
7. “제1상 임상시험(임상약리시험 등)”은 내약성 평가, 약동학과 약력학 정의/서술, 약물대사와 상호작용 조사, 치료효과 추정을 목적으로 하는 임상 약리시험 등이며, 용량-내약성 임상시험, 단독과 반복 투여에 따른 약동학/약력학 임상시험, 약물 상호작용 임상시험 등이 해당된다.
8. “제2상 임상시험(치료적 탐색 임상시험)”은 목표 적응증에 대한 탐구, 후속 시험을 위한 용량 추정, 치료확증 시험을 위한 시험설계, 평가 항목, 평가 방법에 대한 근거 제공을 목적으로 하는 치료적 탐색 임상시험 등이며, 대리 약리학적 평가 또는 임상적 평가 방법을 사용하여 잘 정의된 소수의 환자에서의 비교적 단기간에 걸친 초기 임상시험, 용량-반응 탐색 임상시험 등이 해당된다.

9. “제3상 임상시험(치료적 확증 임상시험)”은 유효성 입증/확증, 안전성 자료 확립, 임상적용을 위한 이익과 위험의 상대 평가 근거 제공, 용량과 반응에 대한 관계 확립을 목적으로 하는 치료적 확증 임상시험 등이며, 유효성 확립을 위한 적절하고 잘 통제된 임상시험, 무작위 배정에 의한 용량-반응 임상시험, 안전성 임상시험, 이환율/사망률을 위한 임상시험, 비교적 간단한 대규모 임상시험, 대조군을 이용한 비교 임상시험 등이 해당된다.

② 이 규정에서 사용하는 용어중 별도로 정하지 아니한 용어의 정의는 「약사법」, 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」, 「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」 및 식약처장이 고시한 「의약품의 품목허가・신고・심사 규정」, 「생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정」, 「한약(생약)제제 등의 품목허가・신고에 관한 규정」, 「첨단바이오의약품 품목허가・심사 규정」, 「의약품등의 독성시험기준」에 따른다.

제2조의2(기본 원칙) ① 임상시험의 모든 단계에서 임상시험계획을 검토하는 기본 목적은 임상시험 대상자(이하 “대상자”라 한다)의 안전과 권리를 보장하는 것이다.

② 임상시험은 일반적으로 3단계로 분류되고 순차적으로 실시되지

만, 중첩되어 실시될 수도 있다. 제1상 임상시험에 대한 검토는 안전성 평가를 위주로 하고, 제2상 및 제3상 임상시험에 대한 검토는 안전성·유효성과 과학적 측면을 포함하여 의약품 품목허가 기준에 적합한 자료생성 가능 여부에 대한 평가를 고려한다.

③ 임상시험계획승인(변경승인) 신청을 위해 제출되는 자료 범위는 임상시험용의약품의 신규성, 이전 수행된 연구의 범위, 알려지거나 예상되는 위해(risk), 의약품 개발 단계등의 요인에 따라 조정될 수 있다.

제3조(자료의 작성) ① 임상시험을 실시하고자 하는 자는 의약품의 임상시험계획 승인(변경승인) 신청 시 제4조에서 정한 자료를 제출하여야 한다. <단서 삭제>

② 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제1항제10호의 임상시험계획서 중 영문으로 작성된 제1상 임상시험계획서는 영문만 제출할 수 있다.

③ 제출자료는 별표 1에 기재된 순서에 따라 목록과 자료별 색인번호 및 쪽을 표시하여야 하며, 제5조의 규정에 의한 요건에 적합하여야 한다. 다만, 각 조의 규정에 의하여 제출자료가 면제 또는 생략되는 경우에는 그 사유를 구체적으로 기재하여야 한다.

④ 외국의 자료는 원칙적으로 한글 요약문(주요 사항 발췌) 및 원

문을 제출하여야 하며, 식약처장은 임상시험계획서, 대상자동의서 및 설명문에 있어 명확한 해석이 필요한 경우에 한하여 전체 번역문을 제출하게 할 수 있다.

제4조(제출자료의 범위) ① 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제9항에 따라 임상시험계획의 특성에 따라 제출하여야 하는 자료의 범위는 별표 1과 같다. 다만, 임상시험계획 변경승인을 신청하는 경우에는 변경에 필요한 해당 자료만을 제출한다.

1. 삭제<2016.7.21>
2. 삭제<2016.7.21>
3. 삭제<2016.7.21>
4. 삭제<2016.7.21>
5. 삭제<2016.7.21>
6. 삭제<2013.12.31>
7. 삭제<2013.12.31>
8. 삭제<2016.7.21>

② 삭제<2016.7.21>

제5조(제출자료의 요건) ① 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제1항제10호의 임상시험계획서는 「의약품 등의 안전에 관한 규

칙」제24조제2항의 규정에 적합하게 작성하여 제출하여야 하며, 제1상 임상시험계획서의 경우에는 예상 대상자 수, 용량 계획 등을 포함한 임상시험의 개략적 윤곽을 제시하되 안전성에 관한 사항이 상세히 포함되어 있어야 한다. 다만, 건강한 사람을 대상자로 하는 임상시험계획서의 경우 대상자의 제외기준에 당해 시험 실시 전 최소한 6개월 이내에 다른 건강한 사람을 대상으로 하는 임상시험에 참여한 경험이 있는 자를 제외하는 기준을 포함하여야 한다.

1. 삭제<2013.12.31>
2. 삭제<2013.12.31>
3. 삭제<2013.12.31>
4. 삭제<2013.12.31>
5. 삭제<2013.12.31>
6. 삭제<2013.12.31>
7. 삭제<2013.12.31>

② 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제1항제3호에 따른 서류 또는 자료는 국내 제조원에서 제조된 임상시험용의약품의 경우 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 자료로 갈음할 수 있다. 다만, 제1호 또는 제2호에 따른 자료는 적합판정서 발급번호, 실태조사일자 등 제출 자료가 면제 또는 생략되는 사유를 구체적으로 기재하는 경우 제출하지 아니할 수 있다.

1. 해당 제조원의 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합판정서
2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제1항제3호에 따른 서류 또는 자료를 식약처장에게 제출하여 제조 및 품질관리에 대한 실시상황평가를 받았음을 증명하는 문서 등
3. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」별표 1에서 정하는 품질(보증)부서 책임자가 서명한 문서로써 해당 제조원이 의약품 제조 및 품질관리기준에 적합하게 임상시험용의약품을 제조하고 있다는 사실을 증명하는 문서. 다만, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항제1호에 따른 생물학적제제등과 무균제제는 제외한다.

③ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제1항제3호에 따른 서류 또는 자료는 해외 제조원에서 제조된 임상시험용의약품의 경우 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 자료로 갈음할 수 있다.

1. 생산국의 정부 또는 공공기관에서 발행한 제조 및 품질관리 증명서(Certificate of Good Manufacturing Practice)
2. 생산국의 정부 또는 공공기관에서 발행하고 해당 품목이 Good Manufacturing Practice에 적합하게 제조되었음이 명시된 제조 및 판매증명서(Certificate of Pharmaceutical Product)
3. 임상시험용의약품 해외 제조원의 품질(보증)부서 책임자 또는 그 동급 이상의 책임자가 서명한 문서로써 해당 제조원이 Good

Manufacturing Practice에 적합하게 임상시험용의약품을 제조하고 있다는 사실을 증명하는 문서

4. 유럽의 정부에 등록된 별도의 품질에 대한 모든 책임을 갖는 관리자(EU의 Qualified Person)가 해당 제품의 제조가 Good Manufacturing Practice를 준수한다는 확인서 및 Qualified Person 자격을 확인할 수 있는 서류

④ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제9항에 따라 제출하여야 하는 자료의 요건은 다음 각 호와 같다. 다만, 제3호의 자료가 별표 2의 임상시험용의약품 품질문서 작성방법 또는 별표 3의 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성방법에 따라 작성되어 제출되거나, 제4호와 제5호의 자료가 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 별표 3 또는 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 별표 4의 의약품 국제공통기술문서 작성방법의 제4부와 제5부의 작성순서와 같은 논리적 구조로 각각 제출되는 경우는 그러하지 아니하다.

1. 개발계획

개발계획은 최소한 개발 첫 해와 그 다음 해에 실시될 전반적인 계획을 간략하게 기술하되 임상시험실시에 대한 이론적 근거, 임상시험 대상 적응증, 임상평가방법과 임상시험용의약품의 예측되는 중대한 위험성을 기술하고 계획하고자 하는 임상시험계획서별로 임상시험의 형태, 예상 대상자수 등에 대한 개략적인 정보

를 반영한 자료

2. 삭제<2017.04.11>

3. 임상시험용의약품 관련 제조 및 품질에 관한 자료

임상시험용의약품의 원료약품 및 그 분량, 제조방법, 제조원에 관한 자료, 새로운 첨가제를 사용하는 경우 이에 대한 설명, 저장방법 및 사용(유효)기한 설정을 위한 안정성관련 자료, 이미 알려진 물질과의 구조적 유사성에 대한 설명, 원료물질 규격(구조식, 물리화학적, 생물학적 특성 등) 또는 임상시험용의약품의 기준 및 시험방법 및 이에 따른 품질관리 결과 등이 포함된 자료, 유전자변형생물체를 이용하여 국내에서 임상시험용의약품을 제조하는 경우에는 해당 유전자변형생물체의 위해성 평가에 필요한 자료(제조방법에 「생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정」별표 14에 따라 작성한다). 다만, 임상시험의 단계와 품목의 특성에 따라 제출하여야 하는 자료의 수준은 달라질 수 있다.

4. 비임상시험성적에 관한 자료로서 다음 각 목에 해당하는 자료. 다만, 가목의 경우 제4항 단서 규정에서 정한 요건에 따라 작성된 제6호의 임상시험자자료집에 임상시험용의약품의 잠재적 독성 및 해당 임상시험에 사용 시 안전성을 평가하기에 충분한 자료가 포함되어 있을 경우 해당 임상시험자자료집으로 갈음할 수 있다.

가. 독성, 약리, 흡수·분포·대사 및 배설에 관한 시험결과, 시험방

법, 임상과의 연관성 등에 대한 고찰이 포함되어 있고, 독성시험 결과가 상세히 도표로 작성되어 있는 자료.

나. 비임상시험관리기준에 적합하게 시험이 실시되었음을 입증하는 자료(경제협력개발기구(OECD)의 회원국에서 실시한 실태조사 결과 해당 독성시험 분야가 비임상시험관리기준에 적합하였음을 확인할 수 있는 자료를 포함한다)

5. 시험약의 과거 임상적 사용경험에 관한 자료

원칙적으로 임상시험의 이론적 근거와 임상적 고찰이 포함되어야 하며, 이미 임상시험이 실시되었거나 판매되고 있는 의약품의 경우 이용가능한 약동학, 약력학, 용량반응, 안전성·유효성 결과 등을 요약·기술한 자료. 다만, 제4항 단서 규정에서 정한 요건에 따라 작성된 제6호의 임상시험자자료집의 임상시험 부분에 임상시험용의약품의 잠재적 독성 및 해당 임상시험에 사용시 안전성을 평가하기에 충분한 자료가 포함되어 있을 경우 임상시험자자료집으로 갈음할 수 있다.

6. 임상시험자자료집

임상시험자 및 기타 임상시험 관계자에게 복용량, 복용 횟수/주기, 투여 방법, 안전 모니터링 절차와 같은 임상시험계획서의 합리적 근거, 임상시험계획서의 준수, 그리고 주요 특징의 이해를 촉진하기 위한 정보를 제공하는 것을 목적으로 하며, 임상시험자

가 임상시험을 수행하기 위하여 필요한 제3호부터 제5호까지의 정보를 체계적으로 요약·정리하여 기술한 자료로, 작성방법은 별표 4의 임상시험자자료집 작성방법에 따라 기재하는 것을 권장한다.

제6조(개발중인 신약등 및 허가사항 변경을 위한 임상시험계획승인신청등) ① 개발중인 신약 등으로 임상시험을 하려는 자는 임상시험계획 승인(변경승인) 신청서(전자문서로 된 신청서를 포함한다)에 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제1항에서 정한 자료를 첨부하여 식약처장에게 제출하여야 한다.

② 삭제<2019.05.24>

③ 삭제<2012.12.18>

④ 삭제<2012.12.18>

제7조(연구자임상시험계획승인등) ① 연구자임상시험을 실시하려는 자는 임상시험계획 승인(변경승인) 신청서(전자문서로 된 신청서를 포함한다)에 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제1항에서 정한 자료를 첨부하여 식약처장에게 제출하여야 하고, 필요한 경우에는 제6조제2항을 준용할 수 있다.

② 제1항에도 불구하고 임상시험실시기관 중 한방병원에서 사용하

는 한약제제 중 내용고형제, 내용액제로 연구자임상시험을 실시하고자 하는 경우에는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제1항에서 정하고 있는 자료 중 제3호, 제7호부터 제10호까지의 자료 및 다음 각 호의 자료를 첨부하여 임상시험계획 승인을 신청할 수 있으며 식약처장은 이를 근거로 임상시험계획을 승인할 수 있다.

1. 해당 한약제제가 당해 임상시험실시기관에서 최소 3년 이상, 200례 이상 사용되어 안전성·유효성이 인정됨을 증명하는 임상시험실시기관장의 확인서
2. 식약처장이 지정한 임상시험실시기관의 임상시험심사위원회(IRB) 승인서
3. 보건복지부장관 또는 관련 학회등 전문가 단체의 추천서
4. 자가기준 및 시험방법
5. 임상시험용의약품 기본정보(성상, 제조방법, 저장방법, 원료약품 및그분량)

제8조(제출자료의 면제등) ① 제1호에 해당하는 경우 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제1항에서 정하고 있는 자료 중 제1호부터 제3호까지, 제7호부터 제10호까지의 자료, 자가기준 및 시험방법과 임상시험용의약품 기본정보(성상, 제조방법, 저장방법, 원료약품 및그분량)을 첨부하여 임상시험계획을 승인 신청할 수 있으며, 제3

호의 경우에는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제1항제2호, 제7호부터 제10호까지의 자료만을 제출할 수 있다.

1. 다음 각목에 해당되지 않는 의약품
 가. 세계최초로 국내에서 개발하는 의약품
 나. 외국에서 개발중인 의약품
2. 삭제<2017.04.11>
3. 품목허가 후 허가조건 이행을 위하여 실시되는 임상시험의 경우

② 제1항제1호의 규정에 불구하고 다음 각호의 어느 하나에 해당하는 경우에는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제1항제2호, 제3호, 제7호부터 제10호까지의 자료, 자가기준 및 시험방법과 임상시험용의약품 기본정보(성상, 제조방법, 저장방법, 원료약품및그분량)만을 제출할 수 있다. 다만, 제5호에 해당하는 경우 자가기준 및 시험방법을 제출하지 아니할 수 있다.

1. 희귀의약품
2. 의약품품목허가(변경포함)와 직·간접적으로 연관되는 치료적 확증 임상시험 등을 시작하고자 하는 경우로서 충분한 국·내외 임상적 근거가 있는 의약품
3. ＜삭제＞
4. 국내에서 사용예가 있는 성분으로 효능·효과, 용법·용량, 조성, 제형 또는 투여경로를 달리하는 의약품으로 안전성에 특별한 문

제가 없는 의약품

5. 국내에서 이미 허가된 품목과 동일한 의약품으로 안전성에 특별한 문제가 없는 의약품

6. 기타 식약처장이 별도로 인정하는 의약품

③ 제1항 및 제2항의 규정에 불구하고 식약처장이 필요하다고 판단하는 경우에는 구체적인 자료를 요구할 수 있다.

④ 제4조의 규정에 불구하고 시험자체가 이론적·기술적으로 실시 불가능하거나 실시가능 하더라도 실시하는 것이 무의미하다고 인정되는 경우에는 해당 제출자료를 면제할 수 있으며, 대체치료제가 없거나 생명을 위협하는 질환을 대상으로 하는 임상시험으로서 국내・외 임상시험 사용례 및 투여경험으로 보아 식약처장이 임상시험실시의 안전성과 윤리성 등 타당성을 인정하는 경우에는 그 임상시험에 한하여 일부 비임상시험성적에 관한 자료를 그 다음 단계의 임상시험계획승인신청 또는 품목허가신청 이전까지 제출토록 할 수 있다.

⑤ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항제3호의 규정에 의한 품목허가를 위하여 비교임상시험을 실시하고자 하는 경우에는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제1항 각 호의 자료 중 비임상시험성적에 관한 자료의 제출을 면제할 수 있다.

⑥ 제6조 및 제7조의 규정에도 불구하고 허가(신고)되어 판매 중인

의약품 또는 천연물제제로 연구자임상시험계획승인(변경승인)을 받으려는 자는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제1항에서 정하고 있는 자료 중 제3호, 제7호부터 제10호까지의 자료, 자가기준 및 시험방법, 임상시험용의약품 기본정보(성상, 제조방법, 저장방법, 원료약품및그분량) 및 임상시험 실시의 과학적 타당성을 입증할 수 있는 학술논문 자료를 첨부하여 임상시험계획승인(변경승인)을 신청할 수 있으며 식약처장은 이를 근거로 임상시험계획을 승인할 수 있다. 다만, 허가(신고)되어 판매 중인 항암제로 연구자임상시험계획승인(변경승인)을 받으려는 자는 본문에 따른 학술논문 자료에 갈음하여 「약사법」 제34조의5제1항에 따른 임상시험안전지원기관 또는 식약처장이 인정하는 전문가 단체의 임상시험계획 검토서를 첨부하여 신청할 수 있다.

1. 삭제<2017.04.11>
2. 삭제<2017.04.11>
3. 삭제<2016.7.21>

⑦ 제6조의 규정에도 불구하고 중증 및 생명을 위협하는 악성종양으로서 유효한 치료법에 반응하지 않거나 내성을 보이거나 혹은 현 치료법으로 유익성이 불충분한 진행성 암환자를 대상으로 하는 임상시험은 임상시험 동안 독성이 수용할 만하고 임상적 유익성이 나타나는 경우에 한하여 다음 각호와 같이 자료 제출할 수 있다.

1. 「의약품등의 독성시험기준」에서 정한 반복투여독성시험의 최소 투여기간을 초과하여 별표 5와 같이 최초 임상시험 투여기간을 설정할 수 있으며, 이 경우 제3상 임상시험 시작 전에는 예정 임상시험의 일정에 적합한 반복투여독성시험 결과를 제공해야 한다.
2. 예상 생존기간이 긴 암환자를 대상으로 하는 후속 임상시험의 경우, 그때까지 축적된 독성시험자료 및 임상시험자료를 종합적으로 검토하여 추가 독성시험자료를 면제할 수 있다.

제9조(계획의 변경) ① 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제1항의 규정에 의하여 승인된 임상시험의 계획을 변경하고자 하는 경우에는 다음 각 호의 자료 중 변경에 필요한 자료를 제출하여 변경승인 받아야 한다.

1. 승인된 임상시험계획의 범주에 속하는 새로운 임상시험을 실시하고자 하는 경우
   가. 임상시험계획서
   나. 안전성·유효성과 관련하여 최신의 정보가 포함된 임상시험자 자료집(삭제<2016.7.21.>)
   다. 임상시험실시기관, 시험자 및 수탁기관 등에 관한 자료
   라. 임상시험 피해자 보상에 관한 규약

마. 시험대상자 동의서 서식

2. 사용하고자하는 임상시험용의약품의 제조(수입)원이 변경된 경우

가.「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제1항제3호에 적합함을 입증하는 자료

3. 새로운 작용기전에 의한 새로운 적응증 추가를 위해 개발계획을 변경하고자 하는 경우

가. 임상시험계획서

나. 약리학적으로 입증할 수 있는 자료

다. 개발계획

라. 임상시험실시기관, 시험자 및 수탁기관 등에 관한 자료

마. 임상시험 피해자 보상에 관한 규약

바. 시험대상자 동의서 서식

4. 임상시험용의약품의 제형 또는 원료약품의 분량을 변경하여 새로운 임상시험을 실시하고자 하는 경우

가. 임상시험계획서

나. 자사기준 및 시험방법

다. 임상시험용의약품 관련 제조 및 품질에 관한 자료 또는 비임상시험성적에 관한 자료

라. 기타 독성시험결과가 요약된 자료(삭제<2016.7.21>)

마. 개발계획

바. 임상시험실시기관, 시험자 및 수탁기관 등에 관한 자료

사. 임상시험 피해자 보상에 관한 규약

아. 시험대상자 동의서 서식

② 삭제<2016.7.21>

③ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제1항 각 호(제10호를 제외한다)의 어느 하나에 해당하는 경우로 대상자의 안전 또는 시험결과의 신뢰성에 중대한 영향을 미치지 않는 임상시험 계획의 세부사항을 변경하고자 하는 경우에는 식약처장의 별도 승인없이 해당 기관의 임상시험 심사위원회의 승인을 받아 임상시험을 실시할 수 있다.

④ 제3항에 따라 임상시험을 실시한 경우에는 임상시험 결과보고서에 변경사항을 반영하여야 한다.

제10조(계획서의 변경 등) ① 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제1항의 규정에 의하여 승인된 임상시험 계획 중 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 변경의 경우에는 타당한 자료를 제출하여 변경승인 받아야 한다.

1. 임상시험용의약품의 주성분 분량 또는 사용예가 없는 새로운 첨가제 사용
2. 삭제<2017.04.11>

3. 삭제<2017.04.11>

4. 삭제<2017.04.11>

5. 시험대상자의 안전 또는 시험결과의 신뢰성에 중대한 영향을 미치는 변경으로서 자료분석 및 통계학적 고려사항, 대상자의 안전과 직접적으로 관련이 있는 주요 임상검사항목, 관찰 및 검사방법

6. 삭제<2018.10.25.>

7. 기타 식약처장이 별도로 인정하는 경우

② 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제5항에 따라 변경보고를 할 때에는 다음 각 호의 자료를 제출하여야 한다. 다만, 법 제35조의2에 따라 임상시험의 변경 사항에 관하여 사전검토를 받아 식품의약품안전처장이 인정한 경우에는 제1호의 변경사유서만을 제출할 수 있다.

1. 변경사유서 및 근거자료

2. 임상시험심사위원회(IRB) 승인서(「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제5항제3의2호부터 제3의5호까지의 사항을 변경보고를 하려는 경우에 한함).

③ 삭제<2017. 04. 11.>

④ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제2항 각 호의 어느하나에 해당하지 않는 경우로 대상자의 안전 또는 시험결과의 신

뢰성에 중대한 영향을 미치지 않는 임상시험 계획서의 세부사항을 변경하고자 하는 경우에는 식약처장의 별도 승인없이 해당 기관의 임상시험 심사위원회의 승인을 받아 임상시험을 실시할 수 있다.

⑤ 제4항에 따라 임상시험을 실시한 경우에는 임상시험 결과보고서에 변경사항을 반영하여야 한다.

제10조의2(임상시험계획의 승인 제외 대상) 「약사법」제34조제2항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제8항제5호에 따라 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 연구자임상시험을 실시하는 경우에는「약사법」제34조제1항에 따른 식약처장의 승인대상에서 제외한다. 이 경우 식약처장으로부터 임상시험 품질 및 윤리강화 프로그램(HRPP, Human Research Protect Program)을 운영하는 기관으로 인정을 받은 임상시험실시기관에서 임상시험을 실시하여야 한다.

1. 판매 중인 의약품의 허가사항 범위 내에서 약물 상호작용, 병용요법 등을 확인하기 위한 시험

2. 판매 중인 의약품(방사성동위원소를 함유하거나, 세포독성이 있는 의약품을 제외한다)의 허가된 용법·용량 범위 내에서 건강한 성인을 대상으로 의약품의 생체이용률 또는 동일 주성분을 함유한

두 제제의 생물학적 동등성을 확인하기 위한 시험

제11조 삭제<2012.12.18>

제12조 삭제<2012.12.18>

제13조 삭제<2012.12.18>

제14조 삭제<2012.12.18>

제15조(자문등) 식약처장은 임상시험계획승인신청서 검토 시 필요한 경우에는 중앙약사심의위원회의 자문을 받을 수 있다.

제16조(자료의 보완 등) ① 식약처장은 임상시험계획 승인신청시 제출한 자료가 다음 각호의 어느 하나에 해당하는 사유가 있는 경우 필요한 사항을 구체적으로 명시하여 신청자에게 보완요구하여야 한다.

1. 제출자료가 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조에 적합하지 아니할 때
2. 제1호 외에 임상시험 적정을 기하기 위하여 추가자료 등이 특별

히 필요하다고 인정될 때

② 식약처장은 「약사법」제69조에 따라 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제5항에 따라 보고받은 자료의 사실 확인 등을 위하여 필요한 경우에는 보고한 자에게 추가 자료의 제출을 요구할 수 있다.

③ 식약처장은 자료의 검토 중 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 것으로 판단되는 경우 그 사유를 명시하여 자료 제출자에게 반려하거나 필요한 조치를 명할 수 있다.

1. 제1항과 관련하여 다시 보완요구 한 자료가 10일 이내에 제출되지 아니할 때
2. 검토기준에 적합하지 아니하여 임상시험 계획의 타당성이 인정되지 아니할 때
3. 제2항과 관련하여 추가 자료를 제출받아 검토한 결과 변경보고 대상에 해당하지 아니하는 사유 등이 발생한 때

제16조의2(실태조사) 식약처장은 의약품의 임상시험을 실시하고자 하는 자가 임상시험계획 승인(변경승인) 신청 시 제출한 비임상시험의 신뢰성을 확인하기 위하여 필요한 경우 실태조사를 할 수 있다.

제17조(준용) 임상시험계획 승인에 관하여 이 규정으로 정하지 아니

한 사항에 대하여는 「약사법」, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」, 및 식약처장이 고시한 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」, 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」, 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」, 「첨단바이오의약품 품목허가·심사 규정」, 「의약품등의 독성시험기준」등을 준용한다.

제18조(규제의 재검토) 식약처장은 「행정규제기본법」에 따라 이 고시에 대하여 2023년 1월 1일을 기준으로 매 3년이 되는 시점(매 3년째의 12월 31일까지를 말한다)마다 그 타당성을 검토하여 개선 등의 조치를 하여야 한다.

제19조(재검토기한) 식약처장은 「훈령·예규 등의 발령 및 관리에 관한 규정」에 따라 2023년 1월 1일을 기준으로 매 3년이 되는 시점(매 3년째의 12월 31일까지를 말한다)마다 관련 법령이나 현실 여건의 변화 등을 고려하여 이 고시의 폐지, 개정 등의 여부를 검토하여야 한다.

부칙<제2002-65호, 2002. 12. 3.>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다. 다만, 제14조의 규정은 2003년 1월 1일부터 시행한다.

제2조(경과조치) ① 이 고시 시행이전에 승인대상이 아닌 임상시험을 계속 실시하고 있는 자는 이 고시에 따라 식품의약품안전청장의 임상시험계획승인을 받아야 한다.

② 이 고시 시행일 이전에 종전규정에 따라 임상시험용의약품으로 허가 및 임상시험계획승인을 받은 자가 현행 규정에 따라 임상시험계획승인서를 발급받고자 할 경우 식품의약품안전청장은 임상시험계획승인서를 발급하여야 한다.

부칙<제2004-51호, 2004. 7. 19.>

이 고시는 고시한 날부터 시행한다

부칙<제2007-35호, 2007. 5. 31.>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(경과조치) ① 이 고시 시행당시 종전의 고시에 의하여 식품의약품안전청에 접수된 의약품임상시험(변경)계획승인신청서는 종전

의 고시에 의한다.

② 종전 고시 규정에 의하여 의약품임상시험(변경)계획이 승인된 것은 이 고시에 적합한 것으로 본다.

부칙<제2008-32호, 2008. 6. 18.>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(경과조치) ① 이 고시 시행당시 종전의 고시에 의하여 식품의약품안전청에 접수된 의약품임상시험(변경)계획승인신청서는 종전의 고시에 의한다.

② 종전 고시 규정에 의하여 의약품임상시험(변경)계획이 승인된 것은 이 고시에 적합한 것으로 본다.

부칙<제2009-34호, 2009. 6. 9.>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(경과조치) ① 이 고시 시행 당시 이미 식품의약품안전청에 접수된 의약품임상시험(변경)계획승인신청서는 종전의 규정을 따른다.

② 종전의 규정에 따라 의약품임상시험(변경)계획이 승인된 것은

이 고시에 적합한 것으로 본다.

부칙<제2010-63호, 2010. 8. 25.>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(경과조치) 이 고시 시행 당시 이미 식품의약품안전청에 접수된 사전상담 신청은 종전의 규정을 따른다.

부칙<제2012-31호, 2012. 5. 30.>

이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

부칙<제2012-122호, 2012. 12. 18.>

이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

부칙<제2013-51호, 2013. 4. 5.>

이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

부칙<제2013-221호, 2013. 9. 17.>

이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

부칙<제2013-259호, 2013.12.31.>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(적용례) 이 고시는 고시 시행일 이후 신청한 의약품 임상시험 계획승인(변경승인) 신청 건부터 적용한다.

부칙<제2014-68호, 2014. 2. 12.>

이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

부칙<제2014-158호, 2014. 9. 5.>

이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

부칙<제2015-22호, 2015. 4. 30.>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(적용례) 이 고시는 고시 시행 후 최초로 식품의약품안전처장에게 제출되는 임상시험계획 승인신청서부터 적용한다.

제3조(경과조치) 이 고시 시행당시 종전의 규정에 따라 이미 접수된 임상시험계획 승인신청서는 종전의 규정에 따른다.

부칙<제2016-69호, 2016.7.21.>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(적용례) 이 고시는 고시 시행 후 최초로 식품의약품안전처장에게 제출되는 임상시험계획 승인(변경승인) 신청서부터 적용한다.

제3조(경과조치) 이 고시 시행당시 종전의 규정에 따라 이미 접수된 임상시험계획 승인(변경승인) 신청서는 종전의 규정에 따른다.

부칙<제2017-23호, 2017. 4. 11.>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(적용례) 이 고시 개정규정은 고시 시행 후 최초로 임상시험계획 승인(변경승인 포함) 또는 생물학적 동등성시험계획 승인(변경승인 포함)을 신청하는 것부터 적용한다.

제3조(경과조치) 이 고시 시행당시 종전의 규정에 따라 임상시험계획 승인(변경승인 포함) 또는 생물학적 동등성시험계획 승인(변경승인 포함)을 신청한 경우에는 종전의 규정에 따른다.

제4조(다른 고시의 개정) 「생물학적 동등성시험 관리기준」 일부를 다음과 같이 개정한다.

제3조의2 및 제3조의3을 삭제한다.

부칙<제2018-42호, 2018. 6. 4.>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(임상시험계획승인 제외 대상에 대한 경과조치) 이 고시 시행 전에 종전의 규정에 따라 임상시험계획 승인을 신청한 경우에는 개정규정에도 불구하고 종전의 규정에 따른다.

부칙<제2018-77호, 2018. 10. 25.>

이 고시는 2018년 10월 25일부터 시행한다.

부칙<제2019-43호, 2019. 05. 24.>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다. 다만, 제5조제1항의 규정은 2019년 6월 12일부터 시행한다.

제2조(적용례) 이 고시 개정규정은 고시 시행 후 최초로 임상시험계획 승인(변경승인 포함)을 신청하는 것부터 적용한다.

부칙<제2019-146호, 2019. 12. 30.>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

부칙<제2021- 12호, 2021. 2. 25.>

이 고시는 고시한 날부터 시행한다. 다만, 제10조제2항제2호의 개정 규정은 2021년 4월 15일부터 시행한다.

부칙<제2022- 81호, 2022. 11. 23.>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(적용례) 이 고시 개정규정은 고시 시행 후 최초로 임상시험계획 승인(변경승인 포함)을 신청하는 것부터 적용한다.

[별표 1]

임상시험계획승인을 위한 제출자료의 범위

(제4조 관련)

제출자료 / 구분	개발계획	임상시험자료집	임사시험용의약품관련제조및품질에관한자료	비임상시험성적에 관한 자료									삭제 <2017.04 11>	삭제 <2017.04. 11>
				약리작용에 관한 자료			독성에 관한 자료							
				효력시험자료	일반약리시험자료또는안전성약리시험자료	흡수분포대사배설에관한자료	단회독성	반복독성	유전독성	생식발생독성	발암성	기타독성		
1. 개발중인 신약	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△		
2. 새로운염(이성체)을 유효성분으로 함유한 의약품	○	○	○	△	△	△	△	×	△	×	×	△		
3. 신조성 의약품	○	○	○	△	△	△	△	△	×	×	×	△		
4. 신투여경로 의약품	○	○	○	○	△	○	△	△	△	△	△	△		
5. 신효능 의약품	○	○	△	○	×	△	×	×	×	×	×	×		
6. 신용법용량 의약품	○	○	△	△	×	△	×	×	×	×	×	△		
7. 생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품, 유전자치료제, 세포치료제 및 식약처장이 임상이 필요하다고 인정하는 의약품	○	○	○	제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.										

○ : 자료를 제출하여야 하는 것
△ : 개개 의약품의 특성에 따라 제출여부를 판단하여야 하는 것
× : 자료가 면제되는 것

※ 삭제 <2017. 04 .11.>

주 : 1. 새로운 투여경로 의약품의 경우, 변경전의 투여경로에 비하여 의약품의 전신노출도가 증가하지 않는 경우에는 원칙적으로 반복투여독성(장기), 생식발생독성, 발암성자료를 생략할 수 있다. 또한 투여경로가 변경되어 해당 의약품이 장기간 사용되는 경우에는 사용기간에 따른 반복투여독성시험자료 및 발암성시험에 관한 자료를 제출할 필요가 있다.

2. 반복투여독성시험자료는 임상시험단계에 따라 식약처장이 정한 “의약품의독성시험기준”에서 정하는 최소투여기간에 해당하는 자료이어야 한다. 다만, 항암제의 경우, 임상기간 동안 독성이 수용할 만하고 임상적 유익성이 나타나는 경우에 한하여 상기규정[별표 5]에서 정하고 있는 반복투여독성시험의 최소투여기간을 초과하여 임상시험 투여기간을 설

정할 수 있다.

3. 반복투여독성시험에서 웅성(雄性)생식기관에 대한 검토가 이루어진 경우 남성에 대한 제1상 단계 및 제2상 단계 임상시험은 웅성생식독성시험자료 제출전에 실시할 수 있으며, 제3상 단계 임상시험 시작전까지는 웅성 생식독성시험자료를 제출하여야 한다.

4. 반복투여독성시험에서 자성(雌性)생식기관에 대한 평가 등 적절한 검토가 이루어진 경우 영구피임, 폐경기 이후 등 임신가능성이 없는 여성에 대하여는 생식·발생독성시험자료 없이 임상시험을 실시할 수 있으며, 제3상 단계 임상시험 시작전까지는 자성 생식독성시험자료를 제출하여야 한다.

5. 유전독성시험자료중 시험관내(in vitro) 돌연변이 및 염색체손상시험은 제1상 단계 임상시험전에 제출하고, 만약 시험결과가 의양성 또는 양성으로 나타났을 경우에는 생체내(in vivo) 소핵시험 자료를 제1상 단계 임상시험전에 제출하여야 한다. 그러나, 시험결과가 음성으로 나타났을 경우에는 생체내(in vivo) 소핵시험은 제2상 단계 임상시험전까지 제출하여야 한다.

6. 대상환자군에 대한 특별한 우려가 없다면, 일반적으로 발암성시험자료 없이 임상시험을 실시할 수 있다.

7. 기타 독성시험자료

(1) 국소독성시험 : 피부 또는 점막에 직접 적용되거나 직접 적용되지 아니하더라도 쉽게 접촉될 수 있는 의약품의 경우 제출하여야 한다. 다만, 점막자극시험은 다른 독성시험의 일부분으로 실시할 수 있다.

(2) 의존성시험 : 약리학적으로 중추신경계에 작용하는 의약품 또는 주작용이 말초성이라도 부작용으로서 명백히 중추신경계에 영향을 미치는 의약품의 경우에 한하여 제출하여야 한다. 다만, 종래 의존성이 없는 것으로 알려진 다음 계열의 의약품과 화학구조, 약리작용 및 사용목적이 이질적이 아니라고 판단되는 의약품은 제외한다.

가. Chlorpromazine, Haloperidol, Reserpine
나. Imipramine, Amitriptyline
다. Aspirin, Aminophylline
라. Indomethacin, Flufenamic acid
마. Camphor, Picrotoxin, Pentylenetetrazole, Strychnine

(3) 항원성 : 전신적으로 투여되는 약물로서 고분자물질, 단백성의약품인 경우와 저분자물질이라 하더라도 합텐으로서 작용할 가능성이 있는 경우 (예; 페니실린, 설폰아마이드계) 항원성시험을 실시한다. 피부외용제의 경우는 피부감작성시험을 실시한다.

(4) 면역독성시험 : 반복투여독성시험 결과 면역계에 이상이 없는 경우 면제할 수 있다.

8. 한약(생약)제제는 “○”인 경우에도 시험이 불가능하거나 실시함이 무의미하다고 인정되는 경우 또는 문헌자료등을 근거로 해당 비임상시험자료의 일부 또는 전부를 면제할 수 있다.

9. 방사성의약품의 경우 독성에 관한 자료 중 “○”인 경우에도 시험이 불가능하거나 실시함이 무의미하다고 인정되는 경우, 단회독성시험을 제외한 독성시험자료의 일부를 면제할 수 있다.

[별표 2]

임상시험용의약품 품질문서 작성방법
(제5조 관련)

임상시험용의약품의 특성에 따라 일부 항목의 작성요령이 적용되지 않을 수도 있다.

1. 자료목차(Table Of Contents)

자료의 목차를 기재한다.

2. 임상시험용의약품의 화학적 및 약제학적 품질에 관한 정보(Information on the Chemical and Pharmaceutical Quality Concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials)

2.S. 원료의약품(Drug Substance)

원료의약품에 대한 원료의약품 등록을 인용할 수 있다.

2.S.1. 일반 정보(General Information):

2.S.1.1.명칭(Nomenclature)

원료의약품의 명칭에 관한 정보를 기재해야 한다.(예: INN-명, 약전 수재명, 화학명 [IUPAC, CAS-RN], 실험실 코드, 이명 또는 코드) 비-방사성의약품을 개발하기 위해 제1상 시험에 방사성-핵종 또는 방사성-표지 물질을 사용할 경우, 방사성-핵종 또는 방사성-표지 물질을 추가로 서술한다.

방사성-핵종은 동위원소 유형을 서술해야 한다.(IUPAC-명칭)

방사성-핵종 제너레이터(generator)는 방사성-핵종 및 딸 방사성-핵종 모두 원료의약품으로 간주한다. 방사성-표지를 위한 키트의 경우, 방사성-표지 산물뿐만 아니라 방사성-핵종을 전달하거나 방사성-핵종과 결합하는 제형 부분을 서술한다. 유기-화학적 전구물질은 원료의약품과 동일하게 정보를 기재한다.

2.S.1.2. 구조(Structure)

각각의 임상 개발 단계에서 수집된 자료를 기재한다. 구조식, 분자량, 규명이 가능한 키랄성/입체화학을 포함하여 기재한다.

비-방사성의약품을 개발하기 위해 제1상 임상시험에 방사성-핵종 또는 방사성-표지 물질을 사용하는 경우, 방사성-표지 전 및 (밝혀져 있으면) 후의 구조식을 기재한다. 방사성의약품 조제용 키트의 경우, 방사성-표지 전 및 (밝혀져 있으면) 후 리간드의 구조식을 기재한다.

2.S.1.3. 일반적 특성(General Properties)

원료의약품의 물리-화학적 및 기타 관련 특성, 특히 용해도, pKa, 결정 다형, 이성질체, log P, 투과도 등과 같이 약리학적 또는 독성학적 안전성에 영향을 줄 수 있는 물리-화학적 특성에 대한 목록을 기재한다.

방사성-핵종은 핵과 방사선물리학적 특성을 서술한다.

2.S.2. 제조(Manufacture):

2.S.2.1. 제조원(Manufacturer(s))

수탁업소와 각 사업소를 포함하여 제조 및 시험에 관여하는 모든 제조원의 명칭, 주소 및 책임 범위를 기재한다.

비-방사성의약품을 개발하기 위해 제1상 시험에 방사성-핵종 또는 방사성-표지 물질을 사용하는 경우, 제조원을 서술한다. 방사성의약품은 방사성의약품 전구물질 및 비-방사성 전구물질의 제조원을 서술한다.

2.S.2.2. 제조공정 및 공정관리(Description of Manufacturing Process and Process Controls)

화학 물질은 합성 공정의 간략한 요약과 각 단계에서 사용하는 출발 물질, 중간체, 용매, 촉매 및 주요 시약이 포함되어 있는 공정 흐름도를 기재한다. 관련 공정관리도 모두 기재한다. 합성의 주요 단계가 확인되었을 경우 더 상세하게 기술되는 것이 적절하다. 해당되는 경우 출발물질의 입체-화학적 특성이 포함되어야 한다. 식약처장이 인정

하는 공정서의 규격에 적합한 물질은 추가 요구 사항이 없다.

방사성-핵종은 핵 반응 (원하지 않는 핵반응 포함)을 서술한다. 조사 조건을 기재한다. 방사성의약품 조제품 및 유기-화학적 전구물질은 세척 및 분리 공정을 서술한다.

임상시험에서 사용되는 배치(batch) 크기의 범위나 생산 규모를 서술한다.

2.S.2.3. 원료물질 관리(Control of Materials)

원료의약품의 제조에 사용하는 물질 (예: 원료물질, 출발물질, 용매, 시약, 촉매)의 목록을 작성하고 중요하다고 예측되는 모든 속성(attributes)의 품질 및 관리에 대해 간략하게 요약한다. (예를 들어, 원료의약품 중 불순물을 제한하기 위해 관리가 필요한 경우 [예: 키랄성 관리, 금속 촉매 관리 또는 전구물질의 관리부터 잠재적인 유전독성 불순물까지])

2.S.2.4. 주요공정 및 중간체 관리(Control of Critical Steps and Intermediates)

합성의 주요 단계별로 이를 관리하기 위한 시험 및 허용 기준을 간략하게 요약한다.

2.S.2.5. 공정밸리데이션 또는 평가(Process Validation and/or Evaluation)

임상시험에서 사용할 원료의약품에는 적용되지 않는다.

2.S.2.6. 제조공정 개발(Manufacturing Process Development)

제조공정이 비임상시험시 사용된 배치의 제조공정과 차이가 있을 경우 이를 문서화한다. 이 경우 비임상시험에 사용된 원료의약품의 제조 공정 흐름도를 기재한다.

2.S.3. 특성(Characterisation):

2.S.3.1. 구조 및 기타 특성(Elucidation of Structure and other Characteristics)

화학적으로 정의된 물질의 구조는 적합한 방법론으로 확립되어야 한다; 관련 자료가 제공되어야 한다.

방사성의약품 물질은 구조를 측정할 때 유사한 비-방사성 물질을 사용한다.

2.S.3.2. 순도(Impurities)

식약처장이 인정하는 공정서 규격에 적합한 물질은 추가 요구되는 사항이 없다.

위에 언급한 약전에 수재되지 않아 인용할 수 없는 경우, 임상시험에서 사용하는 원료의약품과 관련된 출발물질 또는 제조공정으로부터 유래하는 불순물, 분해 산물 및 잔류 용매를 서술한다.

비-방사성의약품을 개발하기 위해 제1상 시험에 사용하는 방사성-핵종 또는 방사성-표지 물질은 방사화학적 순도 및 화학적 순도를 기재하고 추정이 이루어진 과정 에 대해 설명해야 한다(예: 콜드 [cold] 물질을 희석하기 전에 이루어진 측정 결과). 방사성의약품 물질은 방사성-핵종 순도, 방사화학적 순도 및 화학적 순도를 서술한다.

2.S.4. **원료의약품 관리**(Control of Drug Substance):

2.S.4.1. 기준(Specification)

임상시험에서 사용하는 원료의약품 배치의 기준, 사용하는 시험 및 허용 기준을 명시한다. 확인 및 함량 시험은 필수이다. 불순물은 안전성을 고려하여 상한치를 설정한다. 이런 기준들은 이후 개발 과정에서 재검토하고 조정할 필요가 있을 수 있다.

무균 제제의 제조에 사용하는 원료의약품은 미생물학적 품질을 명시한다.

식약처장이 인정하는 공정서 규격에 적합한 원료의 경우 특정 공급원으로부터 공급받는 원료의약품의 품질을 적절하게 관리하기 위한 적합성을 증명하면 해당 공정서 규격을 인용하는 것으로 충분할 것이다. 그러나, 기준에는 모든 관련 잔류 용매 또는 촉매의 허용 기준이 포함되어야 한다.

방사성의약품 원료의약품은 화학적 불순물뿐만 아니라 방사성-핵종 불순물, 방사화학적 불순물의 한도를 다루어야 한다.

제2상 및 제3상 임상시험에 대한 추가 정보

선행 제1상 또는 제2상 임상시험에서 설정된 기준 및 허용 기준을 검토해야 하며, 적절할 경우 현 개발 단계에 맞게 조정한다.

2.S.4.2. 시험방법(Analytical Procedures)

원료의약품 기준에 포함되어 있는 모든 시험에 대해 사용하는 시험법을 서술해야 한다 (예: 역상-HPLC, 전위차 적정, 헤드스페이스-GC 등). 시험방법을 상세하게 기술할 필요는 없다.

방사성의약품 물질은 방사능 측정에 사용한 방법을 서술한다.

식약처장이 인정하는 공정서 규격에 적합한 물질은 해당 규격을 인용하는 것으로 충분할 것이다.

2.S.4.3. 시험방법 밸리데이션(Validation of Analytical Procedures)

제1상 임상시험의 경우, **사용된 시험법의 적합성(Suitability)이 확인되어야 한다.** 시험방법 밸리데이션을 수행하기 위한 허용 한도(예: 관련성이 있는 불순물 함량 측정에 대한 허용 한도) 및 파라미터(적절할 경우, 특이성, 직선성, 범위, 정확성, 정밀성, 정량한계 및 검출한계)를 표 형식으로 기재한다.

제2상 및 제3상 임상시험에 대한 정보

사용된 시험법의 적합성(Suitability)이 증명되어야 한다. 수행된 밸리데이션의 결과는 요약된 표로 제시되어야 한다 (예: 적절할 경우, 특이성, 직선성, 범위, 정확성, 정밀성, 정량한계 및 검출한계에 대한 결과 또는 수치). 전체 밸리데이션 보고서를 제시할 필요는 없다.

식약처장이 인정하는 공정서 규격에 적합한 물질은 해당 규격을 인용하는 것으로 충분하다.

2.S.4.4. 배치 분석(Batch Analyses)

현 임상시험 및 비임상시험에 사용하는 배치, 그리고 해당될 경우 선행 임상시험에서 사용한 모든 배치에 대한 시험성적서 또는 배치 결과를 제시한다. 현 임상시험에서 사용하는 배치에 관한 분석자료가 없는 경우 대표 배치의 자료를 제출할 수도 있다.

배치 번호, 배치 크기, 제조소, 제조 일자, 관리 방법, 허용 기준 및 시험 결과를 목록으로 작성한다.

2.S.2.2장에 서술한 대로 각 배치에 사용한 제조 공정을 기재한다.

2.S.4.5. 기준 설정근거(Justification of Specification(s))

2.S.4.1에서 언급한 약전을 인용할 수 없는 물질은 완제의약품의 성능과 관련이 있을 수 있는 불순물 및 모든 기타 파라미터에 대해 불순물의 관리에 사용한 방법뿐만 아니라 안전성 및 독성 자료에 근거하여 간략한 기준 설정 근거 및 허용 기준을 기재한다. 합성에 사용한 용매 및 촉매도 고려한다.

2.S.5. 표준품 또는 표준 물질(Reference Standards or Materials):

해당될 경우, 표준품을 확립하기 위해 사용한 원료의약품 배치의 특성 파라미터를 기재한다.

방사성의약품은 교정에 사용한 표준품과 비-방사성 (cold) 표준품에 대한 자료를 기재한다.

2.S.6. 용기 및 포장(Container Closure System)

원료의약품에 사용하는 일차 포장재를 서술한다.

2.S.7. 안정성(Stability)

각각의 개발 단계에서 입수된 안정성 자료를 표로 요약한다. 원료의약품의 안정성에 중요하다고 알려진 파라미터, 즉 화학적 및 물리적 민감도 (예: 광과민성, 흡습성)를 제시할 필요가 있다. 잠재적인 분해 경로를 서술한다. 그렇지 않더라도 **원료의약품이 약전 규격에 해당될 경우, 사용시점에서 원료의약품이 기준을 충족한다는 확증이 있으면 받아들여질 것이다.**

2.P. 임상시험용 의약품(Investigational Medicinal Product Under Test)

2.P.1. 임상시험용의약품의 개요와 조성(Description and Composition of the Investigational Medicinal Product):

임상시험용 의약품의 정성적 및 정량적 조성을 서술한다. 제형(dosage form)에 대한 간략한 서술 또는 표, 그리고 각 첨가제의 기능이 포함되어야 한다.

이와 더불어, 방사성의약품은 방사능의 단위를 설정한다.

2.P.2. 개발 경위(Pharmaceutical Development):

새로운 제형(new pharmaceutical form) 또는 첨가제를 사용한 근거를 포함하여 제형(formulation) 개발 경위를 간략하게 서술한다.

개발 초기에는 이 장에 포함될 정보가 없거나 제한적일 수 있다.

해당될 경우, 재용해를 위한 용매, 희석제 및 혼합물의 적합성을 증명한다. 즉석 조제의약품 (예: 사용 전에 재용해하거나 희석하는 제품)은 조제 방법을 요약하고 임상시험계획서에 상세하게 서술한다.

방사성의약품 조제용 키트는 의도한 용도에 방사성-표지를 사용한 방법이 적합한지 증명해야 한다 (랫트/설치류에 대한 방사성-표지 후 생리학적 분포 결과 포함). 방사성-핵종 제너레이터는 용출 매질의 적합성을 증명한다. 방사성의약품은 의도한 방사성 농도에서 방사분해가 유도되는지 증명한다.

제2상 및 제3상 임상시험에 대한 추가 정보

이전 임상시험에서 사용한 임상시험용의약품과 비교할 때 제형화(formulation) 또는 제형(dosage form)의 변경이 있는 경우, 시험에 사용하는 제품과 이전 제품의 관련성을 서술한다. 잠재적인 임상 관련성이 있는 제형(dosage form) 특이적인 품질 관련 파라미터 (예: in vitro 용출률)가 변경된 경우에는 특별한 고려를 한다.

2.P.2.1. 제조공정 개발(Manufacturing Process Development)

제1상 및 제2상 임상시험에서 각각 사용한 제조 공정과 비교할 때 현 제조 공정이 변경되었을 경우 이를 설명한다. 잠재적인 임상 관련성이 있는 제형(dosage form) 특이적인 품질 파라미터 (예: in vitro 용출률)가 변경된 경우에는 특별한 고려를 한다.

2.P.3. 제조(Manufacture):

2.P.3.1. 제조원(Manufacturer(s))

수탁업소와 각 사업소를 포함하여 제조 및 시험에 관여하는 모든 제조원의 명칭, 주소 및 책임 범위를 기재한다. 복수의 제조원이 임상시험용의약품의 제조에 참여할 경우, 각각의 책임 부과 범위를 명확하게 서술할 필요가 있다.

2.P.3.2. 배치 조성(Batch Formula)

임상시험에서 사용하는 제조단위에 대해 배치 조성을 기재한다. 관련성이 있을 경우, 적절한 배치 크기의 범위를 제시할 수 있다.

2.P.3.3. 제조공정 및 공정관리 개요(Description of Manufacturing Process and Process Controls)

각 단계에서 사용하는 성분과 모든 관련 공정관리를 포함하는 공정 흐름도를 기재한다. 이와 더불어, 제조 공정의 간략한 서술적 설명이 포함되어야 한다.

비-표준적 제조 공정 또는 신기술이나 새로운 포장 공정이 사용될 경우 더 상세하게 서술해야 한다.

2.P.3.4. 주요공정 및 반제품 관리(Control of Critical Steps and Intermediates)

이 정보는 제1상 및 제2상 임상시험에서는 아래의 경우를 제외하고 요구되지 않는다.

- 비-표준적 제조 공정
- 무균 제제의 제조 공정

제3상 임상시험에 대한 추가 정보

주요 제조 단계가 확인되었을 경우, 가능한 반제품(intermediates)과 해당 단계의 관리 방법(control)에 대해 문서화한다.

반제품을 보관해야 할 경우, 보관 기간 및 조건을 적절하게 관리하고 있다는 것을 증명하여야 한다.

2.P.3.5. 공정밸리데이션 및 평가(Process Validation and/or Evaluation)

이 자료는 식약처장이 인정하는 공정서에 서술되지 않은 비-표준적 멸균 공정과 비-표준적 제조 공정을 제외하고는 개발 단계(제1상, 제2상, 제3상 임상시험 단계)에서 요구되지 않는다. 이에 해당되는 경우, 주요 제조 단계, 제조 공정의 밸리데이션, 그리고 적용하고 있는 공정 관리를 서술한다.

2.P.4. 첨가제의 관리(Control of Excipients):

2.P.4.1. 기준(Specification)

식약처장이 인정하는 공정서 규격을 인용하여 기재할 수 있다. 식약처장이 인정하는 공정서 규격의 물질로 구성된 첨가제 혼합물 (예: 필름-코팅용 예비-제조 건식 혼합물)은 혼합물의 일반 기준으로 충분할 것이다. 앞서 언급한 규격에 해당되지 않는 첨가제는 자사 기준(in-house monograph)을 기재한다.

2.P.4.2. 시험방법(Analytical Procedures)

2.S.4.1에서 언급한 약전의 일반시험법을 인용할 수 없는 경우, 사용한 시험방법을 기재한다.

2.P.4.3. 시험방법 밸리데이션(Validation of Analytical Procedures)

해당사항 없음.

2.P.4.4. 기준 설정근거(Justification of Specification)

해당사항 없음.

2.P.4.5. 사람 또는 동물 유래 첨가제(Excipients of Human or Animal Origin)

5.A.2 참조.

2.P.4.6. 새로운 첨가제(Novel Excipients)

새로운 첨가제는 완제의약품의 안전성과 관련이 있는 제조 공정, 특성 및 관리에 대해 상세하게 기재한다. CTD의 3.2.S장에 따라 annex 2.1.A.3에 각 임상시험 단계에 부합하는 정보를 기재해야 한다 (5.A.3 참조: 예를 들어 제조 공정, 특성 분석 및 안정성에 대한 세부 내용이 포함되어야 한다).

2.P.5. 임상시험용 의약품의 관리(Control of Investigational Medicinal Product)

2.P.5.1. 기준(Specifications)

선택된 출하 및 사용기간 기준(shelf-life specifications)을 제출한다 (시험법 및 허용 기준 포함).

개별 분해 산물과 분해 산물의 합에 대한 상한치를 **설정할 수 있다**. 안전성 고려사항을 검토해야 하며, 허용치(limits)는 비-임상/임상시험에 사용된 원료의약품 배치의 불순물 프로파일에 근거한다. 기준(specifications) 및 허용 기준(acceptance criteria)은 이후 개발 과정동안 검토하고 조정되어야 한다.

방사성의약품은 배치 출하 전에 수행한 시험과 회고적으로 수행한 시험을 각각 명시한다. 방사성의약품 조제용 키트의 경우, 적절한 방사성 물질 표지 후 시험을 서술한다.

즉석 조제 의약품(extemporaneously prepared medicinal products)은 조제 후 적합한 품질 규격(acceptable quality standard)을 서술하고 **개발 시험(development testing)**에 대해 문서화한다.

제2상 및 제3상 임상시험에 대한 추가 정보

선행 제1상 또는 제2상 임상시험에서 설정된 기준 및 허용 기준을 검토해야 하며, 그리고 적절할 경우 현 개발 단계에 맞게 조정한다.

2.P.5.2. 시험방법(Analytical Procedures)

기준에 포함된 모든 시험에 대해 시험법을 서술해야 한다 (예: 용출 시험법).

복합 (complex) 또는 혁신 제형의 경우, 구체적 서술이 필요할 수 있다.

2.P.5.3. 시험방법 밸리데이션(Analytical Procedures)

제1상 임상시험의 경우, **사용된 시험법의 적합성(Suitability)이 확인되어야 한다.** 시험방법 밸리데이션을 수행하기 위한 허용 한도(예: 관련성이 있는 불순물 함량 측정에 대한 허용 한도) 및 파라미터(적절할 경우, 특이성, 직선성, 범위, 정확성, 정밀성, 정량한계 및 검출한계)를 표 형식으로 기재한다.

제2상 및 제3상 임상시험에 대한 추가 정보

사용된 시험법의 적합성(Suitability)이 증명되어야 한다. 수행된 밸리데이션의 결과는 요약된 표로 제시되어야 한다 (예: 적절할 경우, 특이성, 직선성, 범위, 정확성, 정밀성, 정량한계 및 검출한계에 대한 결과 또는 수치). 전체 밸리데이션 보고서를 제시할 필요는 없다.

2.P.5.4. 배치 분석(Batch Analyses)

임상시험에서 사용하는 임상시험용의약품의 대표 배치에 대한 결과 또는 시험성적서를 기재한다.

배치 번호, 배치 크기, 제조소, 제조 일자, 관리 방법, 허용 기준 및 시험 결과를 목록으로 작성해야 한다

2.P.5.5. 불순물 특성(Characterisation of Impurities)

2.S.3.2에서 다루지 않았지만 임상시험용의약품에서 추가로 관찰되는 불순물/분해 산물을 서술한다.

2.P.5.6. 기준 설정근거(Justification of Specification(s))

제1상 임상시험에서 사용하는 임상시험용의약품은 분해 산물의 기준 및 허용 기준, 그리고 완제의약품의 성능과 관련이 있을 수 있는 모든 기타 파라미터에 대해 간략하게 그 근거를 제시하면 충분할 것이다. 적절할 경우 독성학적 근거를 기재한다.

제2상 및 제3상 임상시험에 대한 추가 정보

유효성 또는 안전성에 영향을 미칠 수 있는 파라미터에 대해 기준과 허용 기준을 선택한 근거를 간략하게 기재한다.

2.P.6. 표준품 또는 표준물질(Reference Standards or Materials)

해당될 경우 표준품의 특성 분석에 대한 파라미터를 제출한다.

해당될 경우 2.S.5 표준품 또는 표준물질을 인용할 수 있다.

2.P.7. 용기 및 포장(Container Closure System)

임상시험에서 임상시험용의약품에 사용하려는 1차 포장, 그리고 추가로 완제의약품의 품질과 관련성이 있을 경우 외부 포장(outer packaging)을 서술한다. 적절할 경우, 관련 공정서 규격을 인용한다. 완제의약품을 비-표준적 투여 기구에 담아 포장하거나 공정서 미-수재 물질을 사용할 경우, 성상 및 기준을 기재한다. 충진물(filling)과 '용기 및 포장' 간에 상호작용이 발생할 가능성이 높은 제형(dosage form)은 (예: 비경구제

(parenterals), 안과 제제(ophthalmic products), 내용액제(oral solutions)) 상세한 설명이 필요할 수도 있다. 상호작용이 없을 것으로 보이는 제형 (예: 내용교형제(solid oral dosage forms))은 추가 정보를 제공하지 않아도 충분할 수 있다.

2.P.8. 안정성(Stability)

임상시험용의약품의 사용기간은 원료의약품의 안정성 프로파일과 임상시험용의약품에서 수집된 자료에 근거하여 정한다. 외삽(extrapolation)은 안정성시험이 임상시험과 동시에 전체 기간에 걸쳐 실시될 경우 사용될 수 있다. 이 경우 의뢰자는 안정성 시험이 진행되는 동안(during an ongoing study) 사용기간을 연장하는 근거가 되는 기준을 정하여, 사용기간 연장(안)(the proposal for shelf-life extention)을 제출하여야 한다. 안정성시험 이행서약(a stability commitment)도 제출하여야 한다. 뿐만 아니라, 근거가 있을 경우 임상시험용의약품의 적절한 브래케팅 (bracketing) 및 매트릭스(matrixing) 설계가 허용될 수 있다. 해당 배치는 전체 사용기간 동안 기준 요건을 반드시 충족한다. 안정성 관련 이슈가 발생하면, 규제 당국에 상황과 제안된 모든 시정조치(corrective action)를 알려야 한다.

재용해(reconstitution), 희석(dilution) 또는 혼합(mixing) 후 수회 사용하는 제제는 개봉-후 사용 안정성 자료(in-use stability data)를 제출한다. 개봉 또는 재용해 후 제제를 바로 사용하거나 불안정성이 제제의 품질에 부정적인 영향을 미치지 않는다고 예측되는 근거가 있을 경우에는 이런 자료가 요구되지 않는다.

방사성의약품의 안정성은 방사성 동위원소의 반감기에도 의존하므로 교정 시점(the time of calibration)을 명시한다.

제1상 임상시험에 대한 정보

제1상 임상시험은 진행 중인 안정성 프로그램이 관련 배치로 수행되며, 임상시험을 시작하기 전에 가속시험과 장기보존시험이 실시될 것이라는 확약해야 한다. 수집된 자료가 있으면, 해당 시험결과를 표 서식으로 요약한다. 개발 연구에서 수집된 근거 자료를 요약 표로 제시한다. 수집된 자료를 평가하고, 임상시험에서 사용하는 임상시험용의약품의 사용기간(안)(the proposed shelf-life)의 근거를 기재한다.

제2상 및 제3상 임상시험에 대한 추가 정보

수집된 안정성 자료를 표 서식으로 기재한다. 수집된 자료를 평가하고, 임상시험에서 사용하는 임상시험용의약품의 사용기간(안)(the proposed shelf-life)의 근거를 기재한

다. 자료에는 가속시험과 장기보존시험 결과가 포함되어야 한다.

3. 변경된 대조약의 화학적 및 약제학적 품질에 관한 정보(Information on the Chemical and Pharmaceutical Quality of Modified Authorised Comparator Products in Clinical Trials)

임상시험을 위한 공급 물품을 준비할 때, 신청자는 이미 허가된(시판 중인) 완제의약품을 눈가림 임상시험에서 대조약으로 사용하기 위해 변경하거나 가공할 수 있다.

대조약의 품목 허가권자는 허가된 포장상태의 미-변화 제품에만 책임이 있으며, 임상시험 의뢰자는 대조약에 변경(modifications)을 가할 때 제품의 품질, 특히 생물약제학적 특성 측면에서 부정적인 영향이 발생하지 않음을 보장하여야 한다.

3.P. 변경 대조약(Modified Comparator Product)

3.P.1. 개요와 조성(Description And Composition):

재포장(repackaging) 이외의 방법을 통해 허가된 제품을 변경할 경우, 제제의 정량적 조성을 명시한다. 허가된 제품에 추가된 모든 추가 물질/재료를 목록으로 작성하고 약전 규격 또는 자사 규격을 기재한다. 시판 중인 제품일 경우, SPC 사본 등을 포함한 시판 승인 번호, 명칭의 인용으로 충분할 것이다.

3.P.2. 개발 경위(Pharmaceutical Development)

시판 중인 대조약의 변경 사항을 서술하고 변경이 제품의 품질에 미치는 영향을 고찰한다. 특히 in vitro 용출 및 pH 값과 같이 의약품의 기능, 안정성 및 유효성과 관련이 있는 모든 파라미터에 대해 다루어야 한다. 이런 파라미터가 비-변경 제품과 대등하게 유지된다고 증명한다.

내용고형제는 생물-약제학적 특성의 변화가 없다는 것을 보장하기 위해 원(original) 대조약과 변경(modified) 대조약의 비교 용출 프로파일을 기재한다. In vitro 용출에서 동등성(comparability)을 증명할 수 없는 경우, 동등성(equivalence)을 증명하기 위해 추가 임상자료가 필요할 수 있다.

3.P.3. 제조(Manufacture(s)):

3.P.3.1. 변경과 관련된 제조원(Manufacture(s) related to the Modification)

변경된 제품의 변경과 시험에 관여하는 수탁업체 등을 포함한 모든 제조원의 명칭, 주소 및 책임 범위를 기재한다. 복수의 제조원이 임상시험용의약품의 제조에 참여할 경우, 각각의 책임 부과 범위를 명확하게 서술할 필요가 있다.

3.P.3.2. 배치 조성(Batch Formula)

임상시험 동안 사용될 제조단위의 배치조성을 제시한다. 시판된 제품을 재포장만 할 경우에는 적용되지 않는다.

3.P.3.3. 제조공정 및 공정관리 개요(Description of Manufacturing Process and Process Controls)

시판된 제품의 모든 변경 단계와 수행되어지는 공정관리를 기술한다. 자세한 내용은 2.P.3.3을 참고한다.

3.P.4. 첨가제의 관리(Control of Excipients)

3.P.4.1. 규격(Specification)

식약처장이 인정하는 공정서 규격을 인용하여 기재할 수 있다. 식약처장이 인정하는 공정서 규격의 물질로 구성된 첨가제 혼합물 (예: 필름-코팅용 예비-제조 건식 혼합물)은 혼합물의 일반 기준으로 충분할 것이다. 앞서 언급한 규격에 해당되지 않는 첨가제는 자사 기준(in-house monograph)을 기재한다.

3.P.4.2. 시험방법(Analytical Procedures)

3.P.4.1에서 언급한 공정서의 일반시험법을 인용할 수 없는 경우, 사용한 시험방법을 기재한다.

3.P.4.3. 시험방법 밸리데이션(Validation of Analytical Procedures)

해당사항 없음.

3.P.4.4. 기준 설정근거(Justification of Specification)

해당사항 없음.

3.P.4.5. 사람 또는 동물 유래 첨가제(Excipients of Human or Animal Origin)

부록 5.A.2. 참조.

3.P.5. 변경된 대조약의 관리(Control of the Modified Comparator Product):

3.P.5.1. 기준(Specifications)

변경된 대조약의 선택된 출하 및 사용기간 기준(shelf-life specifications)을 제출해야 한다. (시험법 및 허용 기준 포함). 일반적으로, 용출과 같이 중요한 약제학적 및 기술적 특성이 관리뿐만 아니라 원료의약품의 성상 및 확인시험이 포함되어야 한다. 색상, 모양 및 표시(marking)에 의해 쉽게 식별이 가능하여 온전한 내용고형제(intact solid oral dosage)를 캡슐에 봉입(encapsulation)할 경우, 원료의약품의 확인 시험은 필요하지 않고, 육안 검사만으로 충분할 수 있다. 시판 중인 제품의 변경된 정도에 따라 추가 품질 기준(예: 원료의약품 및 불순물/분해 산물 측정)을 설정하여 시험하여야 한다.

3.P.5.2. 시험방법(Analytical Procedures)

대조약의 성능과 관련이 있는 파라미터에 대한 시험법(예: 용출시험)을 서술한다.

3.P.5.3. 시험방법 밸리데이션(Validation of Analytical Procedures)

사용한 시험방법의 적합성을 증명한다. 시험방법의 밸리데이션 결과 요약표를 기재해야 한다.(예: 적절할 경우, 특이성, 직선성, 범위, 정확성, 정밀성, 정량한계 및 검출한계에 대한 결과 또는 수치) 전체 밸리데이션 보고서를 제시할 필요는 없다.

3.P.5.4. 배치 분석(Batch Analyses)

임상시험에 사용하는 변경된 대조약 배치나 대표 배치에 대한 결과 또는 시험성적서를 제공한다.

배치 번호, 배치 크기, 제조소, 제조일자, 관리 방법, 허용 기준 및 시험 결과를 목록으로 작성해야 한다.

3.P.5.5. 불순물 특성(Characterisation of Impurities)

의뢰자가 대조약을 유의하게 변경한 경우 (예: 제형(formulation)에 사용 경험이 없는 첨가제를 사용한 공정 진행으로 제품의 안정성에 영향을 줄 수 있는 경우, 그리고 원 제품이 정상 조건에서 안정한지 알려져 있지 않을 경우) 특히 불순물 프로파일이 원 제품에 비해 변경되지 않았다는 것을 증명하여 기재한다. 의뢰자가 실시한 변경의 정도가 경미하여 대조약의 안정성이 있는 경우 (예를 들어, 정제에 이미 들어 있는 성분을 사용하여 온전한 정제(intact tablet)를 봉인(encapsulation)한 경우), 불순물을 정량하지 않는 근거가 충분할 것이다. 이 요건들은 시판 중인 제품을 재포장한 경우에는 요구되지 않는다.

3.P.5.6. 기준 설정근거(Justification of Specification(s))

시판 중인 대조약의 제품 성능 또는 안전성에 영향을 미칠 수 있는 유의한 변경이 있는 경우에는 기준 설정 근거가 요구된다.

3.P.7. 용기 및 포장(Container Closure System)

일차 포장, 재료 및 포장 크기의 유형을 명시한다. 승인되지 않은 재료를 사용할 경우, 성상 및 기준을 기재한다. 적절할 경우, 인용한 관련 약전 규격을 기재한다.

3.P.8. 안정성(Stability):

임상시험의 신청자 또는 의뢰자는 변경된 대조약이 적어도 임상시험 기간 동안에는 안정하다는 것을 보장해야 한다.

예를 들어, 정제 분쇄(grinding of a tablet), 재-활택화(re-lubrication) 및 타정(compression), 또는 사용경험이 없는 첨가제를 사용하는 공정 진행으로 제품 안정성에 영향을 줄 수 있다고 추정되는 제형의 유의한 변경, 제품의 안전성 및 안정성에 미치는 변경의 영향을 평가하기 위해 임상시험을 시작하기 전에 계획된 임상시험의 기간에 따라 변경된 대조약에 대해 최소한의 안정성 자료를 수집한다. 수집된 안정성 자료를 표 서식으로 기재한다. 수집된 자료를 평가하고, 임상시험에서 사용하는 임상시험용의약품에 할당된 사용기간(안)의 근거를 기재한다. 외삽은 어떤 경우에도 시판 중인 대조약의 특정 배치에 원래 할당되었던 사용기간을 초과할 수 없다.

경미한 변경만 있는 경우, 의도하는 시험 기간 동안 안정성이 있다고 받아들여질 수도 있다.

4. 위약의 화학적 및 약제학적 품질에 관한 정보(Information on the Chemical and Pharmaceutical Quality Concerning Placebo Products in Clinical Trials)

위약에 대해 제출하는 품질 문서는 아래에 있는 완제의약품 파트로 한정하여 기재한다.

4.P. 임상시험용 위약(Placebo Product in Clinical Trials)

4.P.1. 개요와 조성(Description and Composition):

위약의 정성적 및 정량적 조성을 서술한다. 제형(dosage form)에 대한 간략한 서술 또는 표, 그리고 각 첨가제의 기능이 포함되어야 한다.

4.P.2. 개발 경위(Pharmaceutical Development)

임상시험용의약품과 관련하여 위약의 맛, 성상 및 냄새의 가능한 차이가 어떻게 은폐(masking)될 수 있는지 서술한다.

4.P.3. 제조(Manufacture):

4.P.3.1. 제조원(Manufacturer(s))

수탁업체와 각 사업소를 포함하여 시설, 제조 및 시험에 관여하는 모든 제조원의 명칭, 주소 및 책임 범위를 기재한다. 복수의 제조원이 위약의 제조에 참여할 경우, 각각의 책임 부과 범위를 명확하게 서술할 필요가 있다.

4.P.3.2. 배치 조성(Batch Formula)

임상시험에서 사용하는 제조단위에 대해 배치 조성을 기재한다. 관련성이 있을 경우, 적절한 배치 크기의 범위를 제시할 수 있다.

4.P.3.3. 제조공정 및 공정관리 개요(Description of Manufacturing Process and Process Controls)

각 단계에서 사용하는 성분과 공정관리를 포함하는 공정 흐름도를 기재한다. 이와 더불어, 제조 공정의 간략한 서술적 설명이 포함되어야 한다.

4.P.3.4. 주요공정 및 중간체 관리(Control of Critical Steps and Intermediates)

이 정보는 무균 제제의 제조 공정을 제외하고 요구되지 않는다.

4.P.3.5. 공정 밸리데이션 및 평가(Process Validation and/or Evaluation)

이 자료는 식약처장이 인정하는 공정서에 서술되지 않은 비-표준적 멸균 공정을 제외하고는 요구되지 않는다. 이에 해당되는 경우, 주요 제조 단계, 제조 공정의 밸리데이션, 그리고 적용하고 있는 공정 관리를 서술한다.

4.P.4. 첨가제의 관리(Control of Excipients):

4.P.4.1. 기준(Analytical Procedures)

식약처장이 인정하는 공정서에서 인용하려는 규격을 기재한다. 해당 공정서 규격의 물질로 구성된 첨가제 혼합물 (예: 필름-코팅용 예비-제조 건식 혼합물)은 혼합물의 일반 기준으로 충분할 것이다. 앞서 언급한 표준에 해당되지 않는 첨가제는 자사 기준을 기재한다.

4.P.4.2. 시험방법(Analytical Procedures)

4.P.4.1에서 언급한 공정서의 일반시험법을 인용할 수 없을 경우, 사용한 시험방법을 기재한다.

4.P.4.3. 시험방법 밸리데이션(Validation of Analytical Procedures)

해당사항 없음.

4.P.4.4. 기준 설정근거(Justification of Specifications)

해당사항 없음.

4.P.4.5. 동물 및 사람유래 첨가제(Excipients of animal or Human Origin)

5.A.2 참조.

4.P.4.6. 새로운 첨가제(Novel Excipients)

새로운 첨가제는 위약의 안전성과 관련이 있는 제조 공정, 특성 및 관리에 대해 상세하게 기재한다. CTD의 3.2.S에 따라 Annex 2.1.A.3 (부록 5.A.3 참조)에 각 임상시험 단계에 부합하는 정보를 기재해야 한다. 예를 들어 제조 공정, 특성 분석 및 안정성에 대한 세부 내용이 포함되어야 한다. 새로운 첨가제가 이미 임상시험용의약품에서 동일하게 사용할 경우, 관련 장을 인용하는 것으로 충분할 것이다.

4.P.5. 위약의 관리(Control of the Placebo Product):

4.P.5.1. 기준(Specifications)

선택된 출하 및 사용기간 기준을 제출해야 한다.(시험법 및 허용 기준 포함) 기준에는 적어도 각 임상시험용의약품과 위약의 차이를 명확하게 구별할 수 있는 시험이 포함되어야 한다.

4.P.5.2 시험방법(Analytical Procedures)

기준에 포함되어 있는 모든 시험의 시험법을 서술한다.

4.P.6 용기 및 포장(Container Closure System)

임상시험에 사용되는 위약의 일차 포장, 그리고 의약품의 품질과 관련이 있을 경우 추가로 외부 포장을 서술한다.

4.P.7 안정성(Stability)

위약의 사용기간은 가급적이면 예상되는 임상시험 기간을 보장하여야 한다. 안정성시험은 위약에서 물리적 특성의 변화 또는 분해가 있을 것으로 의심되는 경우에만 각각 요구된다. (예: 다회-용량 용기의 미생물 오염 한도, 경도 또는 성상) 이외 경우에는

할당된 사용기간의 간략한 근거를 제시하면 충분할 것이다.

5. 부록(APPENDICES)

5.A.1. 시설과 장비(Facilities And Equipment):

해당 사항 없음.

5.A.2. 외인성 물질에 대한 안전성 평가(Adventitious Agents Safety Evaluation)

원료의약품 및 임상시험용의약품의 제조 공정에서 사용하는 모든 사람 또는 동물 유래 물질이나, 제조 공정 동안 원료의약품 또는 완제의약품과 접촉하는 그런 물질이 있는지 확인한다. 사람 또는 동물 유래 외인성 물질의 잠재적인 오염 측면에서 위험을 평가한 정보를 이 장에 기재한다.

전염성 해면상뇌증 인자(TSE agents)

전염성 해면상뇌증 인자의 회피 및 관리를 위한 세부 정보를 기재한다. 이 정보에는 예를 들어 물질, 공정 및 인자에 대해 적절한, 생산 공정의 확인서 및 관리가 포함될 수 있다.

바이러스 안전성(Viral Safety)

해당될 경우, 잠재적인 바이러스 오염 측면에서 위험을 평가한 정보를 이 장에 기재한다. 바이러스가 제품에 유입될 수 있는 위험과 제조 공정을 통해 바이러스를 제거하거나 불활화할 수 있는 능력에 대해 평가한다.

기타 외인성 물질(Other Adventitious Agents)

세균, 마이코플라즈마 및 진균과 같은 기타 외래 물질에 관한 세부 정보를 핵심 문서(core dossier)의 적절한 장에 기재한다.

5.A.3. 첨가제(Excipients)

새로운 첨가제는 CTD의 3.2.S장에 따라 각 임상시험 단계에 부합하는 정보를 기재한다.

5.A.4. 재용해 및 희석을 위한 용매(Solvents For Reconstitution And Diluents)

재용해 및 희석에 사용하는 용매는 CTD 의 3.2.P장에 따라 적용 가능한 관련 정보를 기재한다.

[별표 3]

임상시험용 생물의약품의 품질문서 작성방법
(제5조 관련)

임상시험용 생물의약품의 특성에 따라 일부 항목의 작성요령이 적용되지 않을 수도 있다.

1. 자료목차(Table Of Contents)

자료의 목차를 기재한다.

2. 본문(Body of Data)

2.S. 원료의약품(Active Substance)

2.S.1. 일반정보(General Information)

2.S.1.1. 명칭(Nomenclature)

원료의약품의 다음과 같은 정보를 기재한다.

- 국제일반명칭(INN: International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances):
- 공정서 수재 명칭
- 등록된 명칭
- 회사 코드
- 그외 명칭 또는 코드

2.S.1.2. 구조(Structure)

해당사항이 있는 경우 예측되는 구조에 대한 간략한 설명을 기재한다. 고차 구조, 당화위치를 포함한 아미노산 서열 등. 임상진행에 따라 추가된 정보를 기재한다.

2.S.1.3. 일반적 특성(General Properties)

원료의약품의 물리화학적 특성, 생물학적 활성(즉, 제품이 미리 정의된 생물학적 효과를 수행하는 특이적 능력 등) 및 기타 중요한 특성을 기재한다. 예상되는 작용기전을 기술한다.

2.S.2. 제조(Manufacture)

2.S.2.1. 제조원(Manufacturer(s))

제조, 시험 및 배치 출하에 관련된 모든 제조원, 수탁 업체 등의 명칭, 주소, 책임부과 범위(Responsibility)를 기재한다.

2.S.2.2. 제조공정 및 공정관리(Description of Manufacturing Process and Process Controls)

제조공정과 공정관리를 적절히 서술한다. 제조공정은 일반적으로 하나의 세포은행에서 배양, 회수, 정제, 변형 반응 및 충전으로 구성된다. 저장 및 운반 조건을 간략히 기재한다.

공정관리가 포함된 공정흐름도를 기재한다. 공정관리 결과는 조치 한도(action limits) 또는 예비 허용기준(preliminary acceptance criteria)으로 기록한다. 개발 과정 동안 공정 관련 정보를 추가되면 공정 중 시험 및 기준을 더 상세하게 기재하고 허용기준을 재검토하여 기재한다.

제조단위(회수물 또는 중간체의 풀링(pooling) 정보 포함)와 생산규모를 정하여 기재한다.

원료의약품 제조시 재가공을 실시할 경우(예: 필터 완전성 시험 부적합) 그 타당성을 기재한다.

2.S.2.3. 원료 관리(Control of Materials)

원료 및 출발 물질(Raw and Starting Materials)

원료의약품의 제조에 사용하는 물질(예: 원료 물질, 출발 물질, 세포 배양 배지, 성장인자, 칼럼 수지, 용매, 시약)들의 사용되는 공정을 포함한 목록을 작성한다. 품질관리

기준(예: 공정서, 자사 기준 등)을 기재한다. 공정서 미수재 물질은 품질 및 관리에 대한 정보를 기재한다. 필요한 경우, 사용물질(배지 성분, 단클론 항체, 효소와 같은 생물 유래 물질 포함)이 해당 기준에 적합함을 증명하는 정보를 제공한다.

생물 유래 원료 물질(세포 은행 제조에 사용되는 물질 포함)은 기원과 사용되는 제조 공정 단계를 기재한다. 생물 유래 물질에 대한 외인성 물질의 안전성 정보는 요약하여 부록 3.A.2에 기재한다.

세포 기질의 출처, 이력 및 세대(Source, history and generation of the cell substrate)

세포 기질의 출처 및 생성(연속 단계의 공정흐름도), 마스터 세포은행(MCB) 개발에 사용된 모/숙주 세포에 도입되거나 세포의 유전적 변형을 위해 사용된 발현 벡터의 분석 자료, 생산 시 관련 유전자의 발현을 촉진하거나 조절하기 위한 전략을 ICH 가이드라인 Q5D의 원칙에 따라 요약하여 기재한다.

세포은행 시스템과 특성분석 및 시험(Cell bank system, characterisation and testing)

제1상 임상시험 시작 전에 마스터 세포은행(MCB)는 반드시 확립되어야 하나 제조용 세포은행(WCB)은 반드시 확립되어야 하는 것은 아니다.

세포 은행들의 생성, 검증(qualification) 및 보관 관련 정보를 기재한다. MCB 및/또는 WCB의 특성을 분석하고 시험 결과를 제시한다. 세포 은행을 생성과 특성 분석은 ICH 가이드라인 Q5D의 원칙에 따라 실시한다.

세포 은행들은 생산에 사용하는 세포의 확인(identity), 생존(viability) 및 순도(purity)를 보장하기 위해 관련 표현형(phenotype)과 유전형(genotype)의 마커들에 대한 특성이 밝혀져야 한다.

임상시험 실시 전에 발현 카세트(expression cassette)의 핵산 서열(코딩 영역의 서열 포함)을 확인되어야 한다.

필요한 경우 외인성 물질의 안전성 평가와 원료의약품 생산에 사용되는 세포 은행에 대한 검증(qualification) 자료를 부록 3.A.2에 포함시킨다.

세포 기질 안정성(Cell substrate stability)

세포 기질 안정성에 대해 확보된 모든 자료를 기재한다.

2.S.2.4. 주요공정 및 중간체 관리(Control of Critical Steps and Intermediates)

제조 공정의 주요 단계에 대한 시험법과 허용 기준을 기재한다. 개발 초기 단계(제1상, 제2상)에는 제한된 자료로 인해 완전한 정보가 제공되지 않을 수 있다.

필요시 반제품(process intermediates)의 저장 기간(hold times), 저장 조건을 기재하고 해당 근거자료를 제시한다.

2.S.2.5. 공정 밸리데이션 및 평가(Process Validation and/or Evaluation)

제출자료에 포함되지 않으나 전 개발과정에서 공정 밸리데이션 및 평가 자료를 수집하여야 한다.

제조공정 중 바이러스 오염에 대한 제거 또는 불활화 단계에 대한 정보를 부록 3.A.2에 포함시킨다.

2.S.2.6. 제조공정 개발(Manufacturing Process Development)

공정 개선(Process Improvement)

개발 단계와 초기 임상시험 단계 동안, 제조 공정 및 관리 전략은 계속 개선되고 최적화된다. 이러 개선 및 최적화는 정상적인 개발 업무에 해당하므로 제출 서류에 적절히 서술한다. 제조 공정 및 관리에 발생한 변경에 대해 요약하고 그 근거를 기재한다. 이런 기록을 통해 변경 전후의 배치 간에 적절한 관계가 확립되어야 하고 비임상시험과 임상시험에 사용된 각 배치들의 생산 시 공정 버전을 명확히 확인할 수 있어야 한다. 공정이 진화(process evolution)되고 있음을 확인할 수 있도록 공정 변경의 비교 흐름도와 목록이 사용될 수 있다. 공정 변경 시엔 공정 중 시험과 출하 시험의 변경이 필요할 수 있으므로 관련 시험과 허용 기준이 검토되어야 한다.

비교 분석 실험(Comparability exercise)

도입된 변경의 중요성과 개발 단계에 따라, 해당 변경이 생물의약품의 임상적 특성에 유의한 영향을 미치지 않는다는 것을 보장하기 위해 비교 분석 실험이 필요할 수 있다. 이 실험은 변경 후 제품이 실시될 임상시험에 적절하며 시험대상자의 안전에 어떤

문제도 야기하지 않음을 보장하기 위한 것이다.

이러한 비교 분석 실험은 일반적으로 단계적 접근법에 따라, 적절한 분석방법으로 원료의약품과 관련 중간체의 품질 속성을 비교한다. 분석 방법은 보통 정기 시험(routine tests)을 포함하며, 필요시 추가 특성 시험(characterization tests)이 실시될 수 있다. 제조원의 축적된 경험과 기타 관련 정보가 변경에 의해 도입되는 위험을 평가하기에 충분하지 않거나, 시험대상자에게 잠재적인 위험이 예상될 경우, 품질만 고려한 비교 분석 실험으로는 충분하지 않을 수 있다.

비임상시험과 임상시험 초기 단계 동안, 일반적으로 비교 분석 시험은 허가된 의약품만큼 광범위하게 수행되지는 않는다. 최초 인체 적용(First-in-human) 임상시험의 경우, 비임상시험에 사용한 물질을 대표하는 임상시험용의약품을 사용할 것을 권장한다.

2.S.3. 특성(Characterisation)

2.S.3.1. 구조 및 기타 특성(Elucidation of Structure and other Characteristics)

적절한 기술로 생물공학적 또는 생물학적 물질의 특성(물리화학적 특성, 생물학적 활성, 면역화학적 특성, 순도 및 불순물의 측정 포함)을 분석하여 관련 기준을 확립할 필요가 있다. 문헌 자료만 인용하는 것은 받아들여지지 않는다. 유의한 공정 변경 후, 필요한 경우 제1상 임상시험 이전의 개발 단계에서 적절한 특성 분석을 실시한다.

목적 산물의 경우, 전사후 변형(예: glycoforms) 및 기타 변형을 포함하여 일차, 이차 및 고차 구조에 대한 관련 정보가 모두 기재되어야 한다. 생물학적 활성에 대한 세부 내용을 기재한다. 보통 제1상 임상시험 시작 전에, 신뢰할 수 있고 검증된(qualified) 방법으로 생물학적 활성을 측정한다. 그런 시험법이 없으면 근거를 제시한다. 후기 임상단계에서는 특성 분석 자료의 규모가 증가할 것이다.

특성 분석에 사용된 방법의 선정 사유를 기재하고 적합한 근거를 제시한다.

2.S.3.2. 불순물(Impurities)

공정 관련 불순물(예: 숙주 세포 단백질, 숙주 세포 DNA, 배지 잔류물, 칼럼 여과 물질) 및 제품 관련 불순물(예: 전구물질, 개열된 형, 분해 산물, 집합체)을 기재한다. 최고 임상 용량에 대한 최대 함량을 포함하여 불순물에 대한 정량적 정보를 기재한다. 일부 공정 관련 불순물의 경우(예: 소포제), 제거되었음을 추정하는 것이 그 근거로 받

아들여질 수도 있다.

일부 불순물에 대해 정성적 자료만 제시할 경우, 이에 대한 근거를 기재한다.

2.S.4. **원료의약품의 관리**(Control of Active Substance)

임상시험 기간 동안 공정 밸리데이션 자료가 불완전하므로, 공정 변경 후 약제학적 품질, 제품 일관성 및 비교 분석을 증명하기 위해 원료의약품 관리를 위한 품질 속성이 중요하다. 따라서 전체 개발 과정에서 관리되는 품질 속성은 예비 허용 기준이 설정되어 기준에 포함된 시험만으로 한정되지 않는다.

2.S.4.1. 기준(Specification)

임상시험에 사용되는 원료의약품 배치의 기준은 원료의약품의 품질을 충분히 관리하기 위해 사용되는 시험항목과 허용기준을 정하여 기재한다. 함량, 확인 및 순도 시험은 필수항목이다. 다른 근거가 없는 경우 생물학적 활성 시험도 포함된다. 불순물은 안전성을 고려하여 상한치를 설정한다. 원료의약품의 미생물학적 품질을 명시한다.

허용 기준은 보통 제한된 수의 개발 배치와 비임상 및 임상시험 사용 배치를 기초로 설정된 예비 기준이므로 이후 개발 과정에서 재검토되고 조정되어야 한다.

일부 개발 단계에서 제품 특성이 완전히 정의되지 않거나, 관련 허용 기준의 확립을 위한 자료가 충분하지 않은 경우도 기록되어야 한다. 따라서 그런 제품 특성은 허용 한도가 미리 설정되지 않아도 기준에 포함되어야 한다. 2.S.4.4. 배치 분석에 결과를 기재한다.

제2상 및 제3상 임상시험에 대한 추가 정보

정보와 경험이 축적되면 파라미터의 추가나 삭제, 시험법의 변경이 필요할 수 있다. 선행 임상시험에서 설정된 기준 및 허용 기준은 검토되고 현 개발 단계에 맞게 조정되어야 한다.

2.S.4.2. **시험방법**(Analytical Procedures)

허용 한도가 설정되지 않은 시험을 포함하여 기준에 포함된 모든 시험에 대해 원료의약품에 사용하는 시험법을 목록으로 작성한다(예: 크로마토그래프법, 생물학적 분석, 등). 공정서에 수재되지 않은 모든 시험방법(즉, 분석을 수행하는 방법)은 간략한 설명

을 기재한다.

식약처장이 인정하는 공정서에 수재된 시험법은 해당 공정서를 인용할 수 있다.

2.S.4.3. 시험방법 밸리데이션(Validation of Analytical Procedures)

임상 개발 기간 동안 시험방법 밸리데이션은 발전 과정에 있다.

식약처장이 인정하는 공정서에 수재되었거나 수재된 품목과 관련된 시험방법은 일반적으로 밸리데이션이 되었다고 간주한다.

제1상 임상시험의 경우, 사용되는 시험법의 적합성을 확증한다. 시험법의 밸리데이션을 수행하기 위한 허용 한도(예: 관련성이 있는 불순물 함량 측정에 대한 허용 한도) 및 파라미터(적절할 경우, 특이성, 직선성, 범위, 정확성, 정밀성, 정량한계 및 검출한계)를 표 서식으로 기재한다.

제2상 및 제3상 임상시험에 대한 정보

사용된 시험법의 적합성을 증명한다. 수행한 밸리데이션의 결과 요약표를 기재한다(예: 적절할 경우, 특이성, 직선성, 범위, 정확성, 정밀성, 정량한계 및 검출한계에 대한 결과 또는 수치). 전체 밸리데이션 보고서를 제시할 필요는 없다.

2.S.4.4. 배치 분석(Batch Analyses)

처음에는 기준이 매우 넓을 수 있어 품질 평가를 위해 실제 배치 자료가 중요하다. 정량적 파라미터는 실제 수치를 기재한다.

해당 임상시험에서 사용되는 배치의 품질을 증명한다(확립된 예비 기준에 적합함). 초기 단계 임상시험은 배치의 수가 한정되어 있으므로 임상시험에 사용하는 배치외에 이전 비임상 및 임상 배치에 대한 결과도 함께 표로 기재한다. 생산 이력이 늘어나면, 적절한 근거가 있을 경우 일부 대표 배치의 결과만 제시할 수 있다.

배치의 용도, 배치 번호, 배치 크기, 제조소, 제조일자, 관리 방법, 허용 기준 및 시험결과를 목록으로 작성한다. 각 배치에 사용한 제조 공정을 확인한다.

2.S.4.5. 기준 설정근거(Justification of Specification)

순도, 불순물, 생물학적 활성 및 의약품 성능과 관련된 기타 품질 속성에 대한 기준

및 허용 기준에 대한 근거를 기재한다. 기준 설정 근거는 관리시 사용된 시험법을 고려하여 관련 개발 자료, 비임상시험 및 임상시험 사용 배치와 안정성 시험자료를 기초로 한다. 초기 임상 개발 동안에는 허용 기준이 넓어지고 공정 능력을 반영하지 않을 수도 있다. 제한적인 경험만 있을 경우, 제1상/제2상 임상시험에서는 더넓은 한도가 설정될 수 있다. 그러나, 시험대상자의 안전에 영향을 미칠 수 있는 품질 속성의 경우, 활용 가능한 정보(예: 공정 능력, 제품 유형, 용량, 투여 기간 등)을 감안하여 신중히 한도를 설정한다. 선택된 역가 시험은 관련성과 허용 한도(안)의 근거를 제시한다.

이전에 적용된 기준을 변경할 경우(예: 파라미터의 추가 또는 삭제, 허용 기준의 확대) 근거가 제시되어야 한다.

2.S.5. 표준품 또는 표준물질(Reference Standards or Materials)

생물학/생명공학 유래 제품의 특성때문에 임상시험용의약품의 배치들 간의 일관성(consistency), 시판될 제품과 동등성(comparability)을 보장하고, 공정 개발과 상업적 생산 사이의 관련성 제공을 위해 특성 분석이 잘된 표준물질이 필요하다. 표준물질의 특성 분석은 신뢰성 있는 최신 시험법으로 수행되고 충분히 기재되어야 한다. 표준물질을 확립하기 위해 사용된 제조 공정과 관련 정보도 기재한다.

임상 개발기간 동안 1개 이상의 표준품이 사용되었다면 표준품들간의 관계가 적절히 유지되었음을 확인할 수 있는 품질 평가 이력을 제시한다.

가능한 경우, 공인된 표준품(국제 또는 국가표준품)을 일차 표준물질로 사용한다. 그러나, 공인된 표준품은 일부 정의된 시험방법(예: 생물학적 활성)에만 제한적으로 사용할 수 있다. 공인된 표준품을 사용할 수 없는 경우 자사 표준물질을 확립한다.

2.S.6. 용기 및 포장(Container Closure System)

원료의약품에 사용된 일차 포장재를 서술한다. 원료의약품과 일차 포장 간에 상호작용이 발생할 가능성이 있는지 고려한다.

2.S.7. 안정성(Stability)

안정성 요약과 결론(Stability Summary and Conclusions(protocol / material and method)

제안된 원료의약품의 보관 기간을 보장하는 안정성 시험계획(기준, 시험법 및 시험 간격 포함)을 기재한다. 시험 간격은 일반적으로 ICH Q5C를 따른다.

안정성 프로그램의 대상이 되는 원료의약품 배치의 품질은 계획된 임상시험에 사용될 물질의 품질을 대표할 수 있어야 한다.

안정성 프로그램의 대상이 되는 원료의약품은 임상시험 배치 제조 시 사용된 원료의약품의 용기 및 포장과 동일한 유형과 재료의 용기에 담아서 보관한다. 원료의약품의 안정성 시험에는 일반적으로 크기를 줄인 용기의 사용이 허용된다.

안정성시험은 제안된 보관 조건에서 원료의약품의 안정성을 평가하여야 한다. 제품 분해 프로파일의 이해 및 사용기간 연장을 위해 가속 및 가혹 조건 시험이 권장된다.

안정성시험 계획에는 원료의약품의 순도/불순물 프로파일과 역가 변화를 검출할 수 있는 시험이 포함되어야 한다. 다른 근거가 없는 경우, 역가 시험은 안정성시험계획에 포함되어야 한다.

생물학/생명공학 유래 원료의약품은 ICH Q1A 가이드라인에 정의되어 있는 재시험 기간이 적용되지 않는다.

안정성 자료(Stability data / results)

임상시험용 물질은 제조 공정을 대표하는 1개 이상의 배치에 대해 안정성 자료를 기재한다. 관련 개발 배치 또는 이전 제조 공정을 사용하여 제조된 배치에 대한 안정성 자료도 제시한다. 그런 배치 자료는 임상시험용 물질의 품질을 대표할 수 있는 근거를 적절히 제시할 경우 원료의약품의 사용기간을 정할 때 사용될 수 있다.

안정성 자료는 표 서식으로 요약하고, 배치 시험일, 제조일자, 공정 버전, 조성, 보관 조건, 측정 시점, 시험방법, 허용 기준 및 결과를 기재한다.

정량적 파라미터는 실제 수치를 기재한다. 모든 관찰된 자료의 경향이 제시되어야 한다.

임상 개발 과정 동안 원료의약품의 안정성에 대해 확보된 자료의 양과 정보를 반영할 수 있도록 점진적인 요건이 적용될 필요가 있다. 제3상 임상시험의 경우 원료의약품의 안정성 프로파일을 포괄적으로 이해되어야 한다.

사용(유효)기한 설정(Shelf-life determination)

원료의약품의 안정성에 대해 확보된 자료에 대한 평가를 바탕으로 제안된 보관 조건 하의 원료의약품의 사용기간을 기재한다. 관찰된 모든 자료의 경향이 고려되어야 한다.

보관 기간은 ICH Q5C에 서술된 대로, 장기, 실시간 및 실제 온도 안정성 시험에 근거하여 설정한다. 그러나, 실시간 안정성 자료의 범위를 초과하는 사용기간의 연장은 가속 시험을 포함한 관련 자료에 의해 근거가 타당하면 허용된다.

연장 후 최대 사용기간은 대표 배치에 따라 제시된 안정성 자료의 2배나 12개월 이상을 초과하지 않는다. 그러나, 계획된 장기보존시험의 기간을 초과하는 연장은 허용되지 않는다.

안정성시험계획을 세울 때 플랫폼 기술을 포함한 예비 지식을 고려할 수 있다. 그러나, 이 자료 자체로는 실제 임상시험용의약품의 사용기간에 대한 근거가 되기에 충분하지 않다.

사용기간의 연장을 계획할 경우, 의뢰자는 제출한 계획에 따라 안정성 프로그램을 이행하고, 예기치 못한 이슈가 발생할 경우 관할 당국에 모든 시정 조치계획(CAPA)을 포함하여 해당 상황을 보고한다는 이행 서약을 해야 한다.

2.P. 임상시험용 의약품(Investigational medicinal product under test)

2.P.1. 완제의약품의 개요와 조성(Description and Composition of the Investigational Medicinal Product)

임상시험용의약품의 정성적 및 정량적 조성에 대하여 다음 정보를 포함하여 서술한다.

- 제형에 대한 간략한 서술 또는 표
- 조성, 즉, 제형의 모든 성분 및 단위 당 분량 목록(만약에 있다면, 과다투입량 포함), 성분의 기능, 그리고 품질 관련 기준(예: 공정서 기준 또는 제조원 자사기준)
- 첨부된 희석제
- 제형 및 재용해 희석제(해당될 경우)에 사용된 용기 및 포장 유형

2.P.2. 개발경위(Pharmaceutical Development)

개발 초기에는 이 장에 포함될 정보가 없거나 제한적일 수 있다.

새로운 제형 또는 첨가제를 사용한 근거를 포함하여 제형 개발 경위를 간략히 서술한다.

의약품의 추가 조제가 필요한 제품인 경우(예: 재용해, 희석, 혼합), 사용된 물질(예: 용매, 희석제 등)의 적합성을 증명하고 조제 방법을 요약한다(임상시험계획서에 상세하게 서술되어 있다고 언급할 수도 있다).

제제가 포장재와 함께 사용될 경우 정확한 투여에 영향을 주지 않다는 사실을 기재한다.(예를 들어, 제품이 용기 또는 주입 시스템의 벽에 흡착되지 않음을 보증) 특히 저용량 및 고희석 제제와 관련이 있다. 해당되는 경우, 최초 인체 적용(first-in-human) 임상시험에서는 신뢰할 수 있는 매우 작은 용량의 투여를 다루어야 한다.

제조공정 개발(Manufacturing Process Development)

선행 임상시험과 비교하여 변경된 제조 공정을 서술한다(제형화 및 제형의 변경 포함). 유의한 변경(예: 제형화 변경)은 적절한 비교 분석 실험을 통해 지지되어야 한다(2.S.2.6. 참조). 이 자료는 변경을 적절히 이해하고 임상시험 대상자의 안전에 대한 잠재적인 결과를 평가할 수 있을 만큼 상세히 기재한다.

임상시험 단계 동안 제형화의 변경이 있을 경우 이를 문서화하고, 의약품의 품질, 안전성, 임상적 특성, 투여 및 안정성에 미치는 영향에 대해 기재하고 근거를 제시한다.

2.P.3. 제조(Manufacture)

2.P.3.1. 제조원(Manufacturer(s))

제조, 시험 및 배치 출하에 관련된 모든 제조원, 수탁 업체 등의 명칭, 주소, 책임부과 범위(Responsibility)를 기재한다. 복수의 제조원이 제조에 관여할 경우, 각각의 책임부과 범위를 명확히 서술한다.

2.P.3.2. 배치 조성(Batch Formula)

임상시험에 사용하는 배치에 대해 배치 조성을 기재한다. 사용된 모든 성분의 목록이 포함되어야 한다. 배치 크기 또는 배치 크기의 범위를 기재한다.

2.P.3.3. 제조공정 및 공정관리(Description of Manufacturing Process and Process Controls)

공정 중 시험이 포함된 모든 단계에 대한 공정 흐름도를 기재한다. 공정 중 시험의 결과는 조치 한도(action limits)로서 기록되거나 예비 허용 기준으로서 보고될 수 있다. 개발 과정 동안 공정 지식이 쌓이면, 공정 중 시험 및 기준을 더 상세하게 기재하고 허용 기준을 재검토한다.

재조합 단백질 및 단클론 항체가 들어 있는 대부분의 제품은 비표준적이라고 간주되는 무균 공정에 의해 제조된다. 비표준적 제조공정 또는 신기술이나 새로운 포장 공정은 충분히 상세하게 서술한다.

2.P.3.4. 주요공정 및 반제품 관리(Control of Critical Steps and Intermediates)

제조 공정의 주요 단계를 관리하기 위한 시험 및 허용 기준을 기재한다. 개발 초기 단계(제1상/제2상 임상시험)에는 한정된 자료로 인하여 완전한 정보가 확보되지 않을 수 있다.

공정 반제품에 대해 대기 시간(hold times)이 예견될 경우, 기간 및 보관 조건을 기재하고, 물리화학적, 생물학적 및 미생물학적 특성 측면에서 그 근거가 되는 자료를 제시한다.

여과에 의한 멸균의 경우, 여과 전 최대 미생물 허용 한도를 반드시 기재한다. 대부분의 경우 10 CFU/100ml 이하인 경우 적합하며, 이 한도는 필터의 지름 대비 여과되는 용적에 따라 달라진다. 이 요건을 만족하지 못하면 미생물 수준을 낮추기 위해 세균 여과(bacteria-retainging) 필터를 통과시키는 예비 여과를 사용할 필요가 있다. 활용할 수 있는 의약품이 한정되어 있기 때문에, 근거가 있을 경우 100 ml 미만의 예비/여과 용적을 시험할 수도 있다.

재가공은 단계를 충분히 서술하고 적절하게 그 근거를 밝힐 경우에만 특정 제조 단계(예: 재여과)에 대해서 허용될 수 있다.

2.P.3.5. 공정 밸리데이션 및 평가(Process Validation and/or Evaluation)

해당될 경우, 무균 공정 및 동결건조의 밸리데이션 현황을 간략하게 서술한다. 멸균 공정의 밸리데이션은 시판 허가된 제품과 동일한 표준으로 실시한다. 특히 완제품의

안전성과 직접 관련된 정보(즉, 미생물 한도 및 배지 충전 운행)를 포함한다.

2.P.4. 첨가제의 관리(Control of Excipients)

2.P.4.1. 기준(Specification)

식약처장이 인정하는 공정서의 기준을 적용할 수 있다. 해당되지 않을 경우 첨가제는 자사 기준을 기재한다.

2.P.4.2. 시험방법(Analytical Procedures)

식약처장이 인정하는 공정서에 수재된 일반시험법이 아닐 경우, 사용한 시험방법을 기재한다.

2.P.4.3. 시험방법의 밸리데이션(Validation of Analytical Procedures)

해당사항 없음.

2.P.4.4. 기준 설정근거(Justification of Specification)

식약처장이 인정하는 공정서에 첨가제가 수재되어 있지 않을 경우, 자사 기준의 근거를 기재한다.

2.P.4.5. 사람 또는 동물 유래 첨가제(Excipients of Human or Animal Origin)

사람 또는 동물 유래 첨가제는, 외래성 물질의 안전성 평가(예: 출처, 기준, 수행한 시험의 내용) 및 바이러스 안전성 자료에 관한 정보를 부록 3.A.2에 기재한다, TSE 인자도 부록 3.A.2장에 기재한다.

사람 알부민이나 혈장 유래 성분이 첨가제로 사용될 경우 외인성 물질의 안전성 평가 관련 자료가 제출되어야 한다. 허가된 제품에 사용된 혈장 유래 성분은 이를 인용할 수 있다.

2.P.4.6. 새로운 첨가제(Novel Excipients)

의약품에 최초 사용하거나 새로운 투여 경로로 사용하는 첨가제는 뒷받침하는 안전성 자료(비임상 및/또는 임상)를 인용하고 원료의약품 서식에 따라 제조, 특성 및 관리에

대해 상세하게 기재한다(세부 내용은 부록 3.A.3 참조).

2.P.5. 임상시험용의약품의 관리(Control of Investigational Medicinal Product)

2.P.5.1. 기준(Specification)

원료의약품 기준 설정 시 서술한 원칙과 동일한 원칙이 적용한다. 기준에서, 제품의 품질을 충분히 관리할 수 있도록 임상시험에 사용하는 제품의 배치에 대해 사용하는 시험 및 허용 기준을 정의한다. 함량, 확인 및 순도 시험은 필수적이다. 무균 제제는 무균 및 엔도톡신 시험이 필수적이다. 다른 근거가 없는 경우 생물학적 활성 시험이 포함된다. 불순물은 안전성을 고려하여 상한치를 설정한다. 이런 기준들은 후속 개발 과정에서 재검토하고 조정될 필요가 있다.

의약품 품질 속성에 대한 허용 기준은 안전성 고려사항 및 개발 단계를 고려한다. 허용 기준은 일반적으로 한정된 수의 개발 배치와 비임상 및 임상시험에 사용한 배치에 기초하므로, 본질적으로 예비적이다. 이런 기준들은 후속 개발 과정에서 재검토하고 조정할 필요가 있을 수도 있다.

시험방법과 함량 및 생물활성에 대한 한도는 정확한 투여량을 보장한다.

원료의약품 기준에 의해 관리되지 않는 불순물은 안전성을 고려하여 상한치를 설정한다.

제2상 및 제3상 임상시험에 대한 추가 정보

지식과 경험이 쌓이면서 파라미터의 추가 또는 삭제와 시험법의 변경이 필요할 수 있다. 선행 임상시험에서 설정된 기준 및 허용 기준은 제3상 임상시험에 대해 재검토해야 하며, 적절할 경우 현 개발 단계에 맞게 조정한다.

2.P.5.2. 시험방법(Analytical Procedures)

기준에 포함된 모든 시험에 대해 시험법을 서술한다. 일부 단백질 및 복합(complex) 또는 혁신적인 제형의 경우, 보다 높은 수준의 세부 내용에 대한 서술이 필요할 수도 있다.

상세한 요건은 2.S.4.2를 참조한다.

2.P.5.3. 시험방법의 밸리데이션(Validation of Analytical Procedures)

상세한 요건은 2.S.4.3을 참조한다.

2.P.5.4. 배치 분석(Batch Analyses)

최초 기준이 매우 넓을 수도 있지만, 품질 평가는 실제 배치 자료가 중요하다. 정량적 파라미터는 실제 수치를 기재한다.

해당 임상시험에서 사용하려는 배치의 품질을 증명하여야 한다(확립된 예비 기준에 적합). 보통 배치의 수가 한정되어 있다는 특징을 보이는 초기 단계 임상시험의 경우, 해당 임상시험에서 사용하려는 배치에 대한 결과를 포함하여 관련 비임상 및 임상 배치에 대한 결과를 기재한다. 그러나, 생산 이력이 늘어나면, 적절한 근거가 있을 경우 일부 대표 배치의 결과만 제시하더라도 받아들여질 수 있다.

배치의 용도와 함께 배치 번호, 배치 크기, 제조소, 제조일자, 관리 방법, 허용 기준 및 시험 결과를 목록으로 작성한다. 각 배치에 사용한 제조 공정을 확인한다.

2.P.5.5. 불순물 특성(Characterisation of Impurities)

2.S.3.2.장에서 다루지는 않았지만 임상시험용의약품에서 추가로 관찰되는 불순물 및 분해 산물을 확인하고 필요할 경우 정량한다.

2.P.5.6. 기준 설정근거(Justification of Specification)

원료의약품의 기준에 주로 근거하여 완제품 기준에 포함된 품질 속성의 근거를 기재한다. 품질 속성의 지표가 되는 안정성을 고려한다. 제안된 허용 기준은 그 근거를 밝힌다.

2.P.6. 표준품 및 표준물질(Reference Standards or Materials)

해당될 경우 표준품의 특성 분석에 대한 파라미터를 제출한다.

해당될 경우 2.S.5.을 인용할 수 있다.

2.P.7. 용기 및 포장(Container Closure System)

임상시험용의약품에 사용하려는 일차 포장을 서술한다. 적절할 경우, 관련 약전 규격

을 인용한다. 완제품을 비표준적 투여 기구에 담아 포장하거나, 공정서 미수재 물질을 사용할 경우, 성상 및 기준을 기재한다.

제품과 용기 및 포장 간에 상호작용의 가능성이 있는 비경구제는 더 상세한 설명이 필요할 수도 있다.

2.P.8. 안정성(Stability)

임상시험용의약품은 실시간 안정성시험자료, 안정성시험 이행 서약 및 승인 후 연장에 의해 보장되는 사용기간 연장을 포함하여 안정성시험 계획, 안정성시험결과, 사용기간 결정에 대해 원료의약품과 동일한 요건이 적용된다. 안정성시험은 의도하는 보관 기간 동안 임상시험용의약품이 안정하다고 충분히 보장할 수 있어야 한다. 제시된 자료는 제품의 출하부터 임상시험 대상자에게 투여할 때까지 제안된 사용기간을 뒷받침하는 근거가 되어야 한다. 임상시험용의약품의 안정성시험계획은 원료의약품의 안정성 프로파일에서 얻은 지식을 충분히 고려하여 작성되어야 한다.

근거가 있을 경우, 브래케팅(bracketing) 및 매트릭스(matrixing) 접근법이 허용될 수 있다.

재용해, 희석 또는 혼합 후 사용하려는 제제는 개봉 후 사용(in-use) 안정성 자료를 기재한다. 개봉 또는 재용해 후 제제를 바로 사용할 경우 이런 연구가 요구되지 않는다.

3. 부록(APPENDICES)

3.A.1. 시설과 장비(Facilities And Equipment)

해당사항 없음.

3.A.2. 외래성 물질에 대한 안전성 평가(Adventitious Agents Safety Evaluation)

제조공정 동안 원료의약품 및 의약품과 접촉하는 그러한 물질이 있는지 확인한다. 사람 또는 동물 유래 외래성 물질의 잠재적인 오염 측면에서 위험을 평가한 정보를 기재한다.

TSE 인자(TSE Agents)

전염성 해면상뇌증 인자의 회피 및 관리를 위한 세부 정보를 기재한다. 이 정보에는 예를 들어 물질, 공정 및 인자에 대해 적절한 생산 공정의 확인서 및 관리가 포함될 수 있다.

바이러스 안전성(Viral Safety)

해당될 경우, 잠재적인 바이러스 오염 측면에서 위험을 평가한 정보를 기재한다.

기타 외래성 물질(Other Adventitious Agents)

세균, 마이코플라즈마 및 진균과 같은 기타 외래 물질에 관한 세부 정보를 핵심 문서(core dossier)의 적절한 장에 기재한다.

3.A.3. 첨가제(Excipients)

새로운 첨가제는 의약품국제공통기술문서(CTD, Common Technical documents)의 S장에 따라 각 임상시험 단계에 부합하는 정보를 기재한다.

3.A.4. 재용해 및 희석을 위한 용매(Solvents For Reconstitution And Diluents)

재용해 및 희석에 사용하는 용매는 의약품국제공통기술문서(CTD, Common Technical documents)의 P장에 따라 적용 가능한 관련 정보를 기재한다.

[별표 4]

임상시험자자료집 작성방법
(제5조 관련)

임상시험자자료집(Investigator's Brochure, IB)은 다음의 내용에 유의하여 작성한다.

IB는 임상시험자가 임상시험 중에 발생 가능한 위험 및 이상약물반응을 명확히 이해하게 하고, 임상시험에 필요할 수 있는 특수 검사, 관찰, 유의사항에 대해 명확히 이해하게 할 수 있도록 하는 것이다. 이러한 이해는 임상시험용의약품에 대한 유용한 물리적, 화학적, 약제학적, 약물학적, 약리학적, 독성학적, 임상적 정보(physical, chemical, pharmaceutical, pharmacological, toxicological, and clinical information)에 근거한다. 또한 사람에 대한 기존 경험과 임상시험용의약품의 약리에 근거하여 임상시험자에게 임상시험용의약품 과량 투여 시 및 이상약물반응 발생 시 이에 대한 인식과 처치법에 대한 지침을 제공하여야 한다.

1. 일반적인 고려사항(General Considerations)

1.1. 표제(Title Page)

임상시험의뢰자의 명칭, 임상시험용의약품의 제품명(코드명) 및 성분명(화학명)) IB 발행일자· 발행번호(개정판은 개정 전 발행일자와 발행번호도 함께 기재)를 기재한다.

1.2. 기밀관련 언급(Confidentiality Statement)

임상시험의뢰자가 임상시험자와 임상시험심사위원회에 임상시험 및 비임상시험 대한 정보를 제공하는 유일한 자료인 IB를 기밀문서로 다루도록 하기 위해서 간단히 기재 가능하다.

2. 본문(Contents of the Investigator's Brochure)

2.1. 목차(Table of Contents)

2.2 요약(Summary)

임상시험용의약품의 임상시험 단계와 관련하여 유용하며 중요한 구조결정, 물리화학적 및 생물학적 성질에 관한 자료, 비임상시험성적에 관한 자료 및 사람에 대한 과거 경험자료 등을 간단하게 요약하여 기재한다.

2.3. 서론(Introduction)

임상시험용의약품의 제품명(코드명) 및 성분명(화학명), 모든 주성분, 임상시험의약품의 약물학적 분류 및 동 분류군 내에서 기대되는 점(예 : 장점), 임상시험을 실시하는 이론적 근거, 예상되는 예방용, 치료용, 또는 진단용 적응증을 포함하는 간략한 내용을 기재하고 임상시험의약품을 평가하는 일반적인 접근법 포함하여 기재한다.

2.4. 물리적, 화학적, 약제학적 성질 및 조성(Physical, Chemical, and Pharmaceutical Properties and Formulation)

임상시험용의약품의 물질(화학식, 구조식 포함)에 대해 기술하고, 물리화학적, 약리학적 성질에 대한 간략히 요약하여 기재한다.

임상시험 중 안전성 평가를 적합하게 실시하기 위해서 원료의약품에 대한 정보(부형제 포함) 기재하고 임상적으로 관련 있다면 이에 대한 설명을 포함하고, 임상시험용의약품의 저장방법 및 제형의 취급에 대한 설명을 포함한다.

이미 알려진 물질과의 구조적 유사성에 대한 설명을 포함한다.

2.5. 비임상 연구(Nonclinical Studies)

2.5.1. 서론(Introduction)

모든 관련된 비임상 연구, 약물학, 독성학, 약동학 및 대사 시험에 대한 결과를 요약하여 기재한다. 이 요약에는 실험 방법, 결과, 사람에게 나타날 가능성이 있는 바람직하지 않으며 기대되지 않은 효과와 연구된 치료 효과의 관련성에 대한 검토 설명을 포함한다.

알려지거나 사용 가능한 경우, 실험정보는 다음의 항목에 따른다.

○ 실험동물(Species tested)
○ 각 군별 실험동물수와 암수 구분(Number and sex of animals in each group)
○ 투여량 및 투여 단위(예 : mg/kg)(Unit dose (e.g., milligram/kilogram (mg/kg)))
○ 투여간격(Dose interval)

○ 투여경로(Route of administration)
○ 투여기간(Duration of dosing)
○ 전신분포에 대한 정보(Information on systemic distribution)
○ 약물 처치 후의 추적 조사 기간(Duration of post-exposure follow-up)
○ 다음 항목을 포함한 결과(Results, including the following aspects)
  - 약물학적 효과와 독성 효과의 특징 및 빈도(Nature and frequency of pharmacological or toxic effects)
  - 약물학적 효과와 독성 효과의 정도 또는 강도(Severity or intensity of pharmacological or toxic effects)
  - 효과가 발생하는 시간(Time to onset of effects)
  - 효과의 가역성(Reversibility of effects)
  - 효과가 지속되는 기간(Duration of effects)
  - 용량 반응관계(Dose response)

결과를 명확히 하기 위해서 도표화 혹은 나열화한다.

다음의 분야에서는 관찰된 효과의 용량반응성, 사람에 대한 관련성, 사람에서의 연구되어지는 측면을 포함하여 연구에서 관찰된 가장 중요한 사실에 대해 검토 설명을 포함한다. 가능하다면, 동일한 동물종에서 유효량과 독성이 나타나지 않는 용량에 대해 비교한다. 즉, 치료 계수에 대한 검토 설명을 포함한다. 이러한 정보와 사람의 예측 투여량과의 관련성에 대해 설명을 포함한다. 가능한 경우, mg/kg 측면에서 보다는 혈액/조직학적 수준에서 비교하여야 한다.

2.5.2. 비임상적 약물학(Nonclinical Pharmacology)

동물에서 연구된 임상시험용의약품의 약리학적 성질 및 그 주요 대사산물에 대해 요약한다. 이러한 요약은 안전성(예 : 기대되는 치료효과 외의 다른 약리학적 작용에 대한 특수 시험)평가 시험 뿐만 아니라 주요한 치료 작용(예 : 유효성모델, 수용체 결합, 특이성)을 평가한 시험내용을 기재한다.

2.5.3. 동물에서의 약동학 및 대사(Pharmacokinetics and Product Metabolism in Animals)

연구된 모든 동물종에서, 임상시험용의약품의 약동학, 생물학적 변화와 성질에 대해 요약한다. 임상시험용의약품과 그 대사물의 흡수, 국소적 및 전신적 생체내이용률, 약물학적 및 독성학적 관찰 사실에 대한 그 관련성을 검토한다.

2.5.4 독성학(Toxicology)

서로 다른 실험 동물종에서 실시한 관련 실험에서 발견된 독성 효과에 대하여 적절한 경우, 다음의 항목으로 요약한다.

- 단회투여독성시험(Single dose)
- 반복투여독성시험(Repeated dose)
- 발암성시험(Carcinogenicity)
- 특수독성시험(예 : 자극성시험 및 감작성시험)(Special studies (e.g. irritancy and sensitisation)
- 생식발생독성시험(Reproductive toxicity)
- 유전자독성시험(돌연변이)(Genotoxicity (mutagenicity))

2.6. 사람에 대한 영향(Effects in Humans)

2.6.1. 서론(Introduction)

약동학, 대사, 약물역학, 용량 반응성, 안전성, 유효성 및 기타의 약물학적 작용에 대한 정보를 포함하여 사람에 대한 임상시험용의약품의 이미 알려진 효과에 관하여 철저하게 검토해야 한다. 그리고 가능하다면 완료된 임상시험에 대해 각각 요약한다. 판매 중에 얻어진 경험과 같이 임상시험 결과 이외에 다른 어떤 사용 결과에 대한 정보도 제공하여야 한다.

2.6.2. 사람에서의 약동학 및 대사(Pharmacokinetics and Product Metabolism in Humans)

유용한 경우 다음과 같이 임상시험용의약품의 약동학 정보에 대해 요약한다.

- 약동학(적절한 경우, 대사 및 흡수, 혈장 단백결합, 분포 및 배설을 포함)
- 대조 제형을 사용한 임상시험용의약품의 생체내이용률(절대적 이용률 및 가능한 경우, 상대적 이용률)
- 환자군 소분류(예 : 성별, 연령, 장기 기능 손상)
- 상호작용(예 : 약물상호작용 및 음식물의 영향)
- 기타의 약동학 데이터(예 : 임상시험시 실시된 환자군 연구의 결과)

2.6.3. 안전성 및 유효성(Safety and Efficacy)

사람(건강한 지원자, 환자)에 대하여 행해지고 있는 임상시험으로부터 얻은 임상시험용의약품(적절한 경우, 대사체 포함)의 안전성, 약물학, 유효성, 용량 반응성에 대하여 정보를 요약한다. 여러 개의 임상시험이 완료된 경우, 환자소분류군별 적응증별로 여

러 임상시험에 걸친 안전성·유효성을 요약할 때, 결과를 더 명확히 나타낼 수 있을 것이다. 모든 임상시험에서의 이상약물반응을 도표화하면(연구된 모든 적응증에 대한 것 포함) 유용할 수 있다. 적응증별 환자소분류군별 이상약물반응 패턴 및 발생 정도의 중요한 차이에 대하여 검토하여야 한다.

IB에서는 개발 중인 약물 및 관련 약물의 기존 경험에 의해 추정되는 발생 가능한 위험 및 이상약물반응을 설명하여야 한다. 그리고 약물 개발 용도의 일환으로 실시되는 주의사항 또는 특별모니터링에 대해서도 설명하여야 한다.

2.6.4. 판매 현황(Marketing Experience)

IB에는 임상시험용의약품이 판매되거나 품목허가된 국가를 명기하여야 하며 판매 중 발생한 중요한 정보(예 : 제형, 용량, 투여경로, 이상약물반응)에 대하여 요약하여야 한다. 또한 임상시험용의약품이 판매에 대한 허가를 받지 못하거나 품목허가(판매)가 중지된 국가에 대하여도 기재하여야 한다.

2.7. 데이터 요약 및 임상시험자를 위한 지침(Summary of Data and Guidance for the Investigator)

이 부분에서는 비임상시험 및 임상시험 데이터에 대하여 전반적으로 검토하여야 하며, 가능할 때마다, 임상시험용의약품에 대하여 서로 다른 측면에서 다양한 소스에서 얻은 정보를 요약하여야 한다. 이러한 방법으로 임상시험자는 유용한 데이터에 대한 가장 유익한 해석을 얻고 이후의 임상시험에 대하여 정보가 갖는 함축적 의미를 평가할 수 있게 된다.

적절한 경우, 관련 제품에 대한 기존보고서를 검토함으로써 임상시험자는 임상시험 시, 이상약물반응 및 기타의 문제점들을 예측할 수 있게 된다.

[별표 5]

초기 임상시험을 위한 항암제 치료 일정의 예
(제8조 관련)

임상 투여일정	비임상 치료일정 예
매 3-4주 마다 1회	단회 용량
매 3주 마다 5일간 매일	5일간 매일
격 주 단위로 5-7일간 매일	5-7일간 매일, 격 주(2 투여 주기)
3주 동안 1주일에 1회, 1주일은 쉼	3주 동안 1주일 1회
1주일에 2-3회	4주 동안 1주일에 2-3회
매일	4주 동안 매일
매주	4-5 용량으로 1주일에 1회