

가이드라인 등록번호

[안내서-0237-06]



임상시험용의약품의 품질 가이드라인 [민원인 안내서]

2023. 7.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 첨단약품품질심사과

지침·안내서 제·개정 점검표

명칭

임상시험용의약품의 품질 가이드라인 (민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : _____)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
지침·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예 (☞ 지침) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예 (☞ 안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> 2023년 7월 28일 <div style="text-align: right;"> 담당자 박 상 애 확 인(부서장) </div> </div>		

이 안내서는 임상시험용의약품의 품질에 관한 자료에 대한 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2023년 7월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ “민원인 안내서”란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의약품심사부 첨단 의약품 품질심사과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3118

팩스번호: 043-719-3100

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	B1-2011-2-020	2007.05.	제정
2	B1-2015-2-044	2015.12.	가이드라인 명칭변경, 법적효력 문구 통일, 양식표준화, 연락처 현행화
3	안내서-0237-01	-	「식약처 지침서등의 관리에 관한 규정」 개정에 따른 등록번호 일괄 정비 (규제개혁담당관실-3761호,2017.5.16)
4	안내서-0237-02	2019.11.	최신 규정 근거 자료요건 정비, 한글요약문 기재 사례 추가
5	안내서-0237-03	2020.11.	첨가제, 위약, 한글요약문 기재 관련 내용 추가
6	안내서-0237-04	2021.10.	변경승인 불필요 사항 예시 추가, 한글요약문 미제출 대상 확대
7	안내서-0237-05	2022.05.	유전독성(변이원성) 불순물 자료 작성방법 추가, 한글요약문 미제출 범위 확대
8	안내서-0237-06	2023.07.	임상시험용의약품의 경미한 품질 변경사항, 변경대비표 예시 추가

목 차

1. 서론	1
2. 임상시험용의약품의 품질에 관한 자료	2
2.1 임상약리시험	2
2.1.1. 원료의약품	2
2.1.2. 임상시험용의약품	4
2.2. 치료적 탐색 임상시험	7
2.2.1. 원료의약품	7
2.2.2. 임상시험용의약품	9
2.3. 치료적 확증 임상시험	12
2.3.1. 원료의약품	12
2.3.2. 임상시험용의약품	15
3. 위약 및 대조약의 품질에 관한 자료	18
부록 1. 임상단계별로 요구되는 품질자료 요약표	19
부록 2. 초기 임상 또는 공중보건 위기대응 치료제 및 신속심사대상 의약품 임상 품질자료의 한글요약문 기재방법	21
부록 3. 임상시험용의약품의 유전독성(변이원성) 불순물자료 작성 방법	23
부록 4. 임상시험용의약품의 경미한 품질 변경사항	26
부록 5. 임상시험용 생물학의약품의 경미한 품질 변경사항	29
부록 6. 품질 변경승인 신청 시 변경대비표 예시	32

1. 서론

이 가이드라인은 임상약리시험, 치료적 탐색 임상시험 및 치료적 확증 임상시험을 위해 제출되는 임상시험용의약품 관련 제조 및 품질에 관한 자료에 대한 권고 사항을 제공한다.

이 가이드라인은 다양한 의약품을 대상으로 하고 있어 임상시험용의약품의 특성에 따라 일부 항목이 적용되지 않을 수 있다. 임상시험용의약품 관련 제조 및 품질에 관한 자료는 변경내용에 따라 임상시험계획 변경승인을 받거나, 다음 단계의 임상시험 승인 신청 시 또는 허가 신청 시 제출할 수 있다.

임상시험 의뢰자는 임상시험용의약품에 대한 제조 및 품질에 관한 자료를 상세히 기재하여 식품의약품안전처에서 임상시험용의약품의 품질 및 시험대상자에 대한 안전성 여부를 충분히 검토할 수 있도록 한다. 임상단계에서 생성된 자료는 시판될 제품과의 상관관계를 확립하여 허가 신청 시 원료의약품의 제조공정 개발 및 완제의약품의 제제 개발에 대한 근거자료로서 활용될 수 있다.

임상시험 단계별로 임상시험용의약품의 품질을 확인하기 위하여 확인, 순도, 역가 등에 대한 충분한 정보를 제출해야 하지만 이러한 정보의 양은 임상 단계, 임상시험 기간, 투여 형태, 기타 정보의 양에 따라 달라진다.

의약품 개발이 진행됨에 따라 임상시험용의약품에 대한 제조 및 품질에 관한 사항은 지속적으로 업데이트될 수 있으며 변경사항과 이를 뒷받침하는 문서는 임상시험 의뢰자(또는 해당되는 경우 시험자)에 의해 기록되어 적절한 추적성(Traceability)을 제공할 수 있어야 한다. 일반적으로 임상단계별로 요구되는 품질자료는 부록 1과 같으며, 임상시험 대상자의 안전성 및 시험결과의 신뢰성에 미치는 영향이 낮을 것으로 예상되는 경미한 품질 변경사항을 부록 4~5에 제시하고 있다.

2. 임상시험용의약품의 품질에 관한 자료

2.1. 임상약리시험

임상시험용의약품 제조방법과 제형은 연구가 진행됨에 따라 변경될 수 있다. 임상약리시험 단계에서는 임상시험 대상자의 안전성을 평가할 수 있는 임상시험용의약품의 품질 정보를 제공하는 것이 중요하다. 안전성 문제가 발생하거나 제공한 정보가 안전성을 평가하기에 부족한 경우에는 품질에 관한 자료에 근거하여 임상시험을 보류할 수 있다. 문제를 일으킬 수 있는 원인으로는 (1) 화학구조를 명확하게 규명하지 않았거나 순도가 낮은 성분으로 만든 제품, (2) 독성이 높거나 독성 우려가 있는 화학구조의 제품, (3) 임상시험 기간 동안 화학적으로 안정한 상태를 유지할 수 없는 제품, (4) 건강상 위해를 일으킬 수 있는 불순물 또는 위해를 평가하기 힘든 불순물을 함유한 제품이 있다.

비임상시험을 이용해 임상시험의 안전성을 보장하려면, 원칙적으로 임상시험용의약품과 동물시험에 사용한 의약품은 동일한 품질을 유지하여야 한다. 또한 임상시험을 해도 안전하겠다는 결론을 내릴 수 있었던 근거인 비임상시험에 사용된 의약품과 임상시험용의약품 사이에 존재하는 화학적 또는 제조상의 차이를 설명해야 한다. 또한 이러한 차이가 의약품의 안전성에 어떠한 영향을 미치는지 설명해야 한다.

임상시험계획 승인 신청 시 영문 임상시험용의약품 품질문서(IMPDP)를 제출하는 경우, 의약품 임상시험계획 승인에 관한 규정 제3조제4항에 따른 한글 요약문은 해당 자료의 위치를 명시하는 것으로 갈음할 수 있다. 기재 방법은 부록 2를 참고한다.

2.1.1. 원료의약품

임상시험계획승인을 뒷받침하기 위한 품질에 관한 정보를 제공하기 위해 등록된 원료의약품의 정보와 이미 승인된 임상시험계획 등을 인용할 수 있다.

S.1. 일반정보

S.1.1. 명칭

원료의약품의 명칭에 관한 정보를 기재한다.

S.1.2. 구조

구조식(이성체 여부 포함), 분자식, 분자량을 기재한다.

S.1.3. 일반적 특성

물리화학적 특성 및 기타 중요한 특성에 대해 기재한다.

S.2. 제조

S.2.1. 제조원

원료의약품 제조원의 명칭과 주소를 기재한다. 원료의약품 제조원이 2곳 이상인 경우 각각 기재한다.

S.2.2. 제조공정 및 공정관리

원료의약품 합성공정의 간략한 요약과 각 단계에서 사용하는 출발물질, 중간체, 용매, 촉매 및 주요 시약이 포함된 공정흐름도를 기재한다.

S.3. 특성

S.3.1. 구조 및 기타 특성

적합한 방법으로 원료의약품의 구조를 규명하고, 근거자료를 제출한다. 구조를 확인하는 IR, NMR 등 분석 결과에 대한 해석이 필요한 경우 이를 포함하여 제출한다.

S.3.2. 순도

원료의약품의 출발물질 또는 제조공정에서 유래하는 불순물, 분해생성물, 잔류용매 등을 기술한다.

S.4. 원료의약품 관리

S.4.1. 기준

의약품 개발 초기단계에서는 확정된 규격이 요구되지는 않는다. 다만 원료의약품의 확인, 함량, 순도를 보장하기 위해 사용되는 규격을 간략히 설명하여 제출한다. 원료의약품에 대한 간단한 분석 자료(확인용 위한 자외가시부흡광도측정법, 순도와 불순물을 분석하기 위한 HPLC 크로마토그램

등)를 근거로 규격을 설정한다.

불순물은 안전성을 고려하여 기준을 설정한다.

S.4.2. 시험방법

원료의약품의 특성을 확인하기 위해 사용된 주성분 분석법의 개요를 제출한다.

S.4.3. 시험방법 밸리데이션

일반적으로 의약품 개발 초기단계에서는 밸리데이션 자료가 요구되지 않는다.

S.4.4. 배치 분석

생산된 원료의약품 중 대표적인 배치에 대한 정보(배치번호, 제조 크기, 제조일, 제조장소, 용도) 및 배치분석결과를 기재한다. 배치분석은 시험성적서나 배치분석결과를 표로 정리하여 제출한다.

S.5. 표준품 또는 표준물질

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

S.6. 용기 및 포장

원료의약품을 보관하는데 사용되는 1차 포장재에 대하여 기술한다.

S.7. 안정성

개발단계에서 입수된 안정성자료를 표로 요약한다. 원료의약품의 안정성에 중요한 영향을 미치는 물리화학적 특성(광과민성, 흡습성 등)을 기재할 수 있다.

2.1.2. 임상시험용의약품

P.1. 임상시험용의약품의 개요와 조성

원료약품 및 그 분량을 작성하며, 주성분 및 첨가제의 명칭과 규격을 기재한다. 각 성분마다 배합목적, 성분명, 규격, 분량을 기재한다.

P.3. 제조

P.3.1. 제조원

제조원의 명칭, 주소를 기재한다.

P.3.2. 배치조성 및 P.3.3. 제조공정 및 공정관리 개요

제조공정에 사용되어 제제에서 나타날 수 있는 성분, 또는 제제에서 나타나지 않을 수 있더라도 제조공정에 사용된 성분들의 목록을 작성한다. 의약품제제의 제조방법 기재요령(의약품의 품목허가·신고·심사 규정 [별표 8의3])에 따라 제조방법을 기재한다.

P.4. 첨가제 관리

첨가제의 제조(필요한 경우)와 품질관리정보, 참고정보(기허가사항 여부)에 대해 기술한다.

대한민국약전 및 공정서에 수재된 첨가제의 규격은 해당 공정서명을 기재한다. 공정서에 기재된 것 이외에 추가 시험항목을 설정할 수 있으며, 동 내용에 대하여 기재한다.

대한민국약전 및 공정서 규격이 아닌 첨가제의 경우 별첨규격으로 작성하며, 기준과 시험방법을 포함하여 기재한다. 별첨규격인 경우 해당 규격에 따른 시험성적서를 제출한다. 다만, 공정서 규격의 물질로 구성된 첨가제 혼합물(예: 필름코팅기제)으로서 별첨규격인 경우, 시험성적서 미제출이 인정된다.

국내 사용례가 없는 새로운 첨가제의 경우, 첨가제에 대한 물리화학적 성질에 관한 자료, 독성에 관한 자료, 배합목적 및 용도에 관한 자료, 안정성에 관한 자료(완제품에 대한 시험자료도 가능)를 제출한다.

P.5. 임상시험용의약품의 관리

P.5.1. 기준

의약품 개발 초기단계에서는 확정된 규격이 요구되지는 않는다. 다만 의약품의 확인, 함량, 순도를 보장하기 위해 사용되는 규격을 간략히 설명하여 제출한다. 제형의 특성을 고려하여 시험항목을 설정하고, 무균제제의 경우 무균시험과 엔도톡신시험을 설정한다.

분해생성물의 기준은 안전성을 고려하여 비임상시험 및 임상시험에 사용된 원료의약품 배치의 불순물 프로파일을 근거로 설정한다.

P.5.2. 시험방법

임상시험용의약품의 특성을 확인하기 위해 사용된 주성분 분석법의 개요를

제출한다.

P.5.3. 시험방법 밸리데이션

일반적으로 의약품 개발 초기단계에서는 밸리데이션 자료가 요구되지 않는다.

P.5.4. 배치분석

생성된 임상시험용의약품 중 대표적인 배치에 대한 정보(배치번호, 제조 크기, 제조일, 제조장소, 용도) 및 배치분석결과를 기재한다. 시험성적서나 배치분석결과를 표로 정리하여 제출한다.

P.6. 표준품 또는 표준물질

임상시험용의약품의 시험에 사용되는 표준품에 대해 기재한다. S.5 표준품에 기재한 경우는 생략할 수 있다.

P.7. 용기 및 포장

1차 포장재에 대하여 간략하게 기술한다.

P.8. 안정성

안정성자료의 제출범위

- 로트 수 : 1로트 이상
- 원칙적으로 장기보존시험 결과로 사용기한 설정

임상 1상에서 사용되는 임상시험용의약품의 안정성을 확인하기 위해 사용한 안정성시험 기준과 시험방법, 결과를 간략히 기술한다.

사용기간 연장을 적용하여 사용기간을 설정하는 경우, 사용기간 연장안, 안정성시험 계획서 및 안정성시험 이행서약을 제출한다. 이행서약서에는 제출한 안정성시험 계획서 및 사용기간 연장안에 따라 안정성시험을 실시할 것이며, 안정성시험 중 기준일탈, 시험결과의 부정적인 경향성 등이 발생하면 사용기간 연장은 이루어지지 않으며, 즉시 시정조치와 함께 규제당국에 해당 사항을 보고할 것을 기재한다. 안정성시험 계획서는 최대 사용기간을 포함하여야 한다.

근거가 있는 경우 임상시험용의약품의 적절한 브래케팅 및 매트릭스 설계가 허용될 수 있다.

2.2. 치료적 탐색 임상시험

일반적으로 제품생산이 대규모로 이루어지는 치료적 탐색 임상시험 및 치료적 확증 임상시험계획승인을 위해서는 더 많은 품질 자료가 필요하다.

공중보건 위기대응 치료제(예: COVID-19 치료제) 및 신속심사대상 의약품 개발을 위한 임상시험용의약품의 임상시험계획 승인 신청 시 영문 임상시험용의약품 품질문서(IMPDP)를 제출하는 경우, 의약품 임상시험계획 승인에 관한 규정 제3조제4항에 따른 한글 요약문은 해당 자료의 위치를 명시하는 것으로 갈음할 수 있다. 기재 방법은 부록 2를 참고한다.

2.2.1. 원료의약품

치료적 탐색 임상시험을 뒷받침하기 위해 제공되는 임상시험용의약품 관련 제조 및 품질에 관한 자료는 이 시험에 참여하는 환자의 안전성을 유지하기 위해 변경 혹은 추가되는 정보에 대해 기술한다.

임상시험계획승인을 뒷받침하기 위한 품질에 관한 정보를 제공하기 위해 등록된 원료의약품 정보, 이미 승인된 임상시험계획 등을 인용할 수 있다.

S.1. 일반정보

S.1.1. 명칭

S.1.2. 구조

구조식(이성체 여부 포함), 분자식, 분자량에 대해 기술한다.

S.1.3. 일반적 특성

물리화학적 특성 및 기타 중요한 특성에 대해 기재한다. 임상약리시험단계에서 제출되었던 자료의 추가 및 변경정보를 제출한다.

S.2. 제조

S.2.1. 제조원

제조원의 명칭, 주소를 기재한다.

임상약리 시험기간 동안 명시된 것과 다른 제조원의 추가, 삭제, 변경사항에 대해 기재한다.

S.2.2. 제조공정 및 공정관리

원료의약품의 제조과정에 대한 자료는 제조과정에 대한 간단한 흐름도를 작성하면 된다. 흐름도에는 출발물질부터 최종 원료의약품까지 각 반응단계에 따라 출발물질, 중간생성물질, 최종 원료의약품의 구조식, 화학명 및 분자량을 기재하고 사용되는 촉매와 용매도 기재하는 것을 권고한다.

임상약리시험과 원료의약품의 제조과정 변경이 있는 경우 품질에 크게 영향을 미치는 변경사항을 중심으로 기재한다.

S.3. 특성

S.3.1. 구조 및 기타 특성

원료의약품의 화학구조에 대한 자료를 제출한다. 임상약리시험에서 제출되지 않았던 추가 구조결정 자료를 제출한다.

3.2. 순도

불순물에 대한 정보를 기재한다. 제조경험, 안정성자료, 안전성을 고려하여 불순물의 기준을 설정한다. 제조공정에 사용된 용매, 촉매 등의 한도시험을 미설정하는 경우 사유 및 근거 등을 간략히 기재한다.

S.4. 원료의약품 관리

S.4.1. 기준

원료의약품에 대한 규격을 기재한다. 확인, 순도(불순물 포함), 함량(효력 혹은 강도)의 기준을 포함하여 추가기준을 설정한다.

S.4.2. 시험방법

원료의약품의 특성을 확인하기 위해 사용된 시험방법에 대해 기술한다.

S.4.3. 시험방법 밸리데이션

시험방법은 대한민국약전 및 공정서 시험방법인 경우 공정서명을 인용하고 식품의약품안전처에서 인정하는 공정서 및 공인된 시험방법이 아닌 경우 분석법 밸리데이션 요약표를 제출한다.

S.4.4. 배치 분석

생산된 원료의약품 중 대표적인 배치에 대한 정보(배치번호, 제조 크기, 제조일, 제조장소, 용도) 및 배치분석 결과를 기재한다. 배치분석은 시험성적서나 배치분석

결과를 표로 정리하여 제출한다.

S.4.5. 기준설정 근거

기준설정 근거에 대하여 간략하게 기술한다.

안전성 및 유효성에 영향을 미칠 수 있는 시험항목의 기준설정 근거를 간략하게 기재한다.

S.5. 표준품 또는 표준물질

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

S.6. 용기 및 포장

원료의약품을 보관하는데 사용되는 1차 포장재 구성성분에 대하여 기술한다. 각 임상단계별로 변경이 있는 경우 그 변경사항에 대해 기술한다.

S.7. 안정성

개발단계에서 입수된 안정성자료를 표로 요약한다. 원료의약품의 안정성에 중요한 영향을 미치는 물리화학적 특성(광과민성, 흡습성 등)을 기재할 수 있다.

2.2.2. 임상시험용의약품

P.1. 임상시험용의약품의 개요와 조성

각 성분마다 배합목적, 성분명, 규격, 분량을 기재한다. 임상약리시험에서 제출되었던 자료의 변경사항을 제출한다.

P.2. 개발 경위

첨가제 사용 근거를 포함하여 제형개발사유에 대하여 기술한다. 이전 임상시험에서 사용한 임상시험용의약품과 비교하여 조성, 제형, 제조공정 등의 변경이 있는 경우 변경 사유 및 품질에 미치는 영향을 기술한다.

P.3. 제조

P.3.1. 제조원

제조원의 명칭, 주소를 기재한다.

임상약리시험에서 명시된 것과 다른 제조원의 추가, 삭제, 변경사항에 대해 기재한다.

P.3.2. 배치조성 및 P.3.3. 제조공정 및 공정관리 개요

치료적 탐색 임상시험에서 사용될 최종 제품 배치의 조성을 기재한다. 제제에서 나타나지 않을 수 있더라도 제조공정에 사용된 성분들의 목록을 작성하고 각각의 양을 기재한다. 의약품제제의 제조방법 기재요령(의약품의 품목허가·신고·심사 규정 [별표 8의3])에 따라 제조방법을 기재한다.

임상약리시험에서 명시된 것과 다른 첨가제의 추가, 삭제, 변경사항에 대해 기재한다.

P.4. 첨가제 관리

첨가제의 제조(필요한 경우)와 품질관리정보, 참고정보(기허가사항 여부)에 대해 기술한다.

대한민국약전 및 공정서에 수재된 첨가제의 규격은 해당 공정서명을 기재한다. 공정서에 기재된 것 이외에 추가 시험항목을 설정할 수 있으며, 동 내용에 대하여 기재한다.

대한민국약전 및 공정서 규격이 아닌 첨가제의 경우 별첨규격으로 작성하며, 기준과 시험방법을 포함하여 기재한다. 별첨규격인 경우 해당 규격에 따른 시험성적서를 제출한다. 다만, 공정서 규격의 물질로 구성된 첨가제 혼합물(예: 필름코팅기제)으로서 별첨규격인 경우, 시험성적서 미제출이 인정된다.

국내 사용례가 없는 새로운 첨가제의 경우, 첨가제에 대한 물리화학적 성질에 관한 자료, 독성에 관한 자료, 배합목적 및 용도에 관한 자료, 안정성에 관한 자료(완제품에 대한 시험자료도 가능)를 제출한다.

동물유래성분을 사용하는 경우 기원동물, 사용부위, 외인성 물질에 대한 안전성 평가자료 등을 제출한다.

P.5. 임상시험용의약품의 관리

P.5.1. 기준

물리화학적 시험(예, 확인, 함량, 함량균일성, 불순물, 순도, 용출, 점도, 입자도), 생물학적시험(역가), 미생물학적시험(무균, 발열성이나 엔도톡신, 여러 번

사용하는 비멸균 및 멸균의약품에서의 보존력시험, 비멸균의약품의 미생물한도시험)이 제제의 특성에 따라 설정되어야 한다. 안전성에 영향을 줄 수 있는 규격상의 변경이 있을 때 임상시험계획변경을 통해 변경되어야 한다.

분해생성물의 기준은 안전성을 고려하여 비임상시험 및 임상시험에 사용된 원료의약품 배치의 불순물 프로파일을 근거로 설정한다.

P.5.2. 시험방법

시험방법에 대해 간략하게 기재하고, 시험방법에 대해 변화가 있을 때 변경된 사항을 중심으로 기술한다.

P.5.3. 시험방법 밸리데이션

시험방법은 대한민국약전 및 공정서 시험방법인 경우 공정서명을 인용하고, 식품의약품안전처에서 인정하는 공정서 및 공인된 시험방법이 아닌 경우 분석법 밸리데이션 요약표를 제출한다.

P.5.4. 배치 분석

생성된 임상시험용의약품 중 대표적인 배치에 대한 정보(배치번호, 제조 크기, 제조일, 제조장소, 용도) 및 배치분석 결과를 기재한다. 시험성적서나 배치분석 결과를 표로 정리하여 제출한다.

P.5.5. 불순물 특성

원료의약품에서 다루지 않았지만 임상시험용의약품에서 추가로 확인되는 불순물(분해생성물 포함)에 대한 정보를 기재한다.

P.5.6. 기준 설정근거

기준설정근거에 대하여 간략하게 기술한다.

안전성 및 유효성에 영향을 미칠 수 있는 시험항목의 기준설정 근거를 간략하게 기재한다.

P.6. 표준품 또는 표준물질

임상시험용의약품의 시험에 사용되는 표준품에 대해 기재한다. S.5 표준품에 기재한 경우는 생략할 수 있다.

P.7. 용기 및 포장

1차 포장재에 대하여 기술한다.

P.8. 안정성

안정성자료의 제출범위

- 로트 수 : 1로트 이상
- 원칙적으로 장기보존시험 결과로 사용기한 설정

실시한 시험의 종류 그리고 시험결과를 요약하여 기재하고 임상시험용의약품의 사용기한은 제출된 안정성시험자료를 근거로, 시험항목에 대하여 유의적인 변화가 보이지 않는 경우, 안정성시험계획에 따라 사용기한을 설정한다.

사용기간 연장을 적용하여 사용기간을 설정하는 경우, 사용기간 연장안, 안정성시험 계획서 및 안정성시험 이행서약을 제출한다. 이행서약서에는 제출한 안정성시험 계획서 및 사용기간 연장안에 따라 안정성시험을 실시할 것이며, 안정성시험 중 기준일탈, 시험결과의 부정적인 경향성 등이 발생하면 사용기간 연장은 이루어지지 않으며, 즉시 시정조치와 함께 규제당국에 해당 사항을 보고할 것을 기재한다. 안정성시험 계획서는 최대 사용기간을 포함하여야 한다.

근거가 있는 경우 임상시험용의약품의 적절한 브래케팅 및 매트릭스 설계가 허용될 수 있다.

2.3. 치료적 확증 임상시험

일반적으로 제품생산이 대규모로 이루어지는 치료적 탐색 임상시험 및 치료적 확증 임상시험계획승인을 위해서는 더 많은 품질 자료가 필요하다.

공중보건 위기대응 치료제(예: COVID-19 치료제) 및 신속심사대상 의약품 개발을 위한 임상시험용의약품의 임상시험계획 승인 신청 시 영문 임상시험용의약품 품질문서(IMPDP)를 제출하는 경우, 의약품 임상시험계획 승인에 관한 규정 제3조제4항에 따른 한글 요약문은 해당 자료의 위치를 명시하는 것으로 갈음할 수 있다. 기재 방법은 부록 2를 참고한다.

2.3.1. 원료의약품

S.1. 일반정보

S.1.1. 명칭

원료의약품의 명칭에 관한 정보를 기재한다.

S.1.2. 구조

구조식(이성체 여부 포함), 분자식, 분자량에 대해 기술한다.

S.1.3. 일반적 특성

물리학적, 화학적, 생물학적 성질에 대해 전반적으로 기술한다. 용해도, 흡습성, pH, 융점 및 열분석치, 해리정수, 분배계수 및 분배비, 결정다형, 선광도, 이성체 등을 포함한다. 임상시험시 사용된 원료의약품의 입자도와 결정다형의 자료가 흡입제, 현탁제, 방출제어 고형제제 등에 있어서 개발초기단계, 개발후기단계, 동물시험에서 얻어진 자료들의 상관성을 이해하는데 유용한 정보를 제공할 수 있다.

S.2. 제조

S.2.1. 제조원

제조원의 명칭, 주소를 기재한다. 치료적탐색 임상시험 동안 명시된 것과 제조원의 추가, 삭제, 변경사항에 대해 기재한다.

S.2.2. 제조공정 및 공정관리

원료의약품의 제조과정에 대한 자료는 제조과정에 대한 간단한 흐름도를 작성하면 된다. 흐름도에는 출발물질부터 최종 원료의약품까지 각 반응단계에 따라 출발물질, 중간생성물질, 최종 원료의약품의 구조식, 화학명 및 분자량을 기재하고 사용되는 촉매와 용매도 기재하는 것을 권고한다.

주요 공정이 확인된 경우 중간체 규격을 기재한다.

이전 임상시험과 원료의약품의 제조과정 변경이 있는 경우 품질에 크게 영향을 미치는 변경사항을 중심으로 기재한다.

S.3. 특성

S.3.1. 구조 및 기타 특성

원료의약품의 화학구조에 대한 자료를 제출한다. 치료적 탐색 임상시험에서 제출되지 않았던 추가 구조결정 자료를 제출한다.

S.3.2. 순도

불순물에 대한 정보를 기재한다. 제조경험, 안정성자료, 안전성을 고려하여

불순물의 기준을 설정한다. 제조공정에 사용된 용매, 촉매 등의 한도시험을 미설정하는 경우 사유 및 근거 등을 간략히 기재한다.

S.4. 원료의약품의 관리

S.4.1. 기준

원료의약품에 대한 규격을 기재한다. 원료의약품에 관한 자세한 기준 및 시험방법을 설정한다.

S.4.2. 시험방법

시험방법에 대해 기재하고, 시험방법에 대해 변화가 있을 때 변경된 사항을 중심으로 기술한다.

S.4.3. 시험방법 밸리데이션

시험방법은 대한민국약전 및 공정서 시험방법인 경우 공정서명을 인용하고 식품의약품안전처에서 인정하는 공정서 및 공인된 시험방법이 아닌 경우 분석법 밸리데이션을 수행하고 밸리데이션 자료를 제출하여야 한다. 이 때 밸리데이션 자료는 요약된 형태로 제출할 수 있다.

S.4.4. 배치 분석

생산된 원료의약품 중 대표적인 배치에 대한 정보(배치번호, 제조 크기, 제조일, 제조장소, 용도) 및 배치분석결과를 기재한다. 배치분석은 시험성적서나 배치분석결과를 표로 정리하여 제출한다.

S.4.5. 기준 설정근거

기준설정근거에 대하여 간략하게 기술한다.

S.5. 표준품 또는 표준물질

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

S.6. 용기 및 포장

원료의약품을 보관하는데 사용되는 1차 포장재에 대하여 기술한다.
각 임상단계별로 변경이 있는 경우, 그 변경사항에 대해 기술한다.

S.7. 안정성

개발단계에서 입수된 안정성자료를 표로 요약한다. 원료의약품의 안정성에 중요한 영향을 미치는 물리화학적 특성(광과민성, 흡습성 등)을 기재할 수 있다.

2.3.2. 임상시험용의약품

P.1. 임상시험용의약품의 개요와 조성

각 성분마다 배합목적, 성분명, 규격, 분량을 기재한다. 치료적 탐색 임상시험에서 제출되었던 자료의 변경사항을 기재한다.

P.2. 개발 경위

첨가제 사용 근거를 포함하여 제형개발 사유에 대하여 간략하게 기술한다. 이전 임상시험에서 사용한 임상시험용의약품과 비교하여 조성, 제형, 제조공정 등의 변경이 있는 경우 변경 사유 및 품질에 미치는 영향을 기술한다.

P.3. 제조

P.3.1. 제조원

치료적 탐색 임상시험 동안 명시된 것과 다른 제조원의 추가, 삭제, 변경사항에 대해 기재한다.

P.3.2. 배치조성 및 P.3.3. 제조공정 및 공정관리 개요

치료적 확증 임상시험에서 사용될 임상시험용의약품의 최종 제품 배치 조성을 기재한다. 제제에서 나타나지 않을 수 있더라도 제조공정에 사용된 성분들의 목록을 작성하고 각각의 양을 기재한다. 의약품제제의 제조방법 기재요령(의약품의 품목허가·신고·심사 규정 [별표 8의3])에 따라 제조방법을 기재한다.

치료적 탐색 임상시험 동안 명시된 것과 다른 첨가제의 추가, 삭제, 변경사항에 대해 기재한다.

P.4. 첨가제 관리

첨가제의 제조(필요한 경우)와 품질관리정보, 참고정보(기허가사항 여부)에 대해 기술한다.

대한민국약전 및 공정서에 수재된 첨가제의 규격은 해당 공정서명을 기재한다. 공정서에 기재된 것 이외에 추가 시험항목을 설정할 수 있으며, 동 내용에 대하여 기재한다.

대한민국약전 및 공정서 규격이 아닌 첨가제의 경우 별첨규격으로 작성하며, 기준과 시험방법을 포함하여 기재한다. 별첨규격인 경우 해당 규격에 따른 시험성적서를 제출한다. 다만, 공정서 규격의 물질로 구성된 첨가제 혼합물(예: 필름코팅기제)으로서 별첨규격인 경우, 시험성적서 미제출이 인정된다.

국내 사용례가 없는 새로운 첨가제의 경우, 첨가제에 대한 물리화학적 성질에 관한 자료, 독성에 관한 자료, 배합목적 및 용도에 관한 자료, 안정성에 관한 자료(완제품에 대한 시험자료도 가능)를 제출한다.

동물유래성분을 사용하는 경우 기원동물, 사용부위, 외인성 물질에 대한 안전성 평가자료 등을 제출한다.

P.5. 임상시험용의약품의 관리

P.5.1. 기준

임상시험용의약품의 모든 시험 항목에 대한 기준 및 시험방법이 기재되어야 한다. 안전성에 영향을 줄 수 있는 규격 상의 변경이 있을 때 임상시험계획 변경을 통해 변경되어야 한다.

P.5.2. 시험방법

시험방법에 대해 간략하게 기재하고, 시험방법에 대해 변화가 있을 때 최신 사항을 중심으로 기술한다.

P.5.3. 시험방법 밸리데이션

시험방법은 대한민국약전 및 공정서 시험방법인 경우 공정서명을 인용하고, 식품의약품안전처에서 인정하는 공정서 및 공인된 시험방법이 아닌 경우 분석법 밸리데이션을 수행하고 밸리데이션 자료를 제출하여야 한다. 이 때 밸리데이션 자료는 요약된 형태로 제출할 수 있다.

P.5.4. 배치 분석

생산된 임상시험용의약품 중 대표적인 배치에 대한 정보(배치번호, 제조 크기, 제조일, 제조장소, 용도) 및 배치분석 결과를 기재한다. 배치분석은 시험성적서나 배치분석 결과를 표로 정리하여 제출한다.

P.5.5. 불순물 특성

원료의약품에서 다루지 않았지만 임상시험용의약품에서 추가로 확인되는 불순물(분해생성물 포함)에 대한 정보를 기재한다.

P.5.6. 기준 설정근거

기준설정근거에 대하여 간략하게 기술한다.

안전성 및 유효성에 영향을 미칠 수 있는 시험항목의 기준설정 근거를 간략하게 기재한다.

P.6. 표준품 또는 표준물질

임상시험용의약품의 시험에 사용되는 표준품에 대해 기재한다. S.5 표준품에 기재한 경우는 생략할 수 있다.

P.7. 용기 및 포장

1차 포장재에 대하여 기술한다.

P.8. 안정성

안정성자료의 제출범위

- 로트 수 : 1로트 이상
- 원칙적으로 장기보존시험 결과로 사용기한 설정

실시한 시험의 종류 그리고 시험결과를 요약하여 기재하고 임상시험용의약품의 사용기한은 제출된 안정성시험자료를 근거로, 시험항목에 대하여 유의적인 변화가 보이지 않는 경우, 안정성시험계획에 따라 사용기한을 설정한다.

사용기간 연장을 적용하여 사용기간을 설정하는 경우, 사용기간 연장안, 안정성시험 계획서 및 안정성시험 이행서약서를 제출한다. 이행서약서에는 제출한 안정성시험 계획서 및 사용기간 연장안에 따라 안정성시험을 실시할 것이며, 안정성시험 중 기준일탈, 시험결과의 부정적인 경향성 등이 발생하면 사용기간 연장은 이루어지지 않으며, 즉시 시정조치와 함께 규제당국에 해당 사항을 보고할 것을 기재한다. 안정성시험 계획서는 최대 사용기간을 포함하여야 한다.

근거가 있는 경우, 임상시험용의약품의 적절한 브래케팅 및 매트릭스 설계가 허용될 수 있다.

3. 위약 및 대조약의 품질에 관한 자료

3.1. 위약

원료약품 및 그 분량, 규격, 시험성적서, 제조원의 주소, 제조공정에 대해 기재한다.

주성분이 존재하지 않는 것을 확인할 수 있도록 규격을 설정한다.

점안제와 같이 무균시험, 불용성이물 등 임상시험 대상자의 안전성 확보에 필요한 항목을 포함하여 규격 설정한다.

위약의 사용기간은 임상시험 기간 동안 품질이 보장될 수 있도록 설정한다. 경구용 고형제제(정제, 캡슐제 등) 등으로서 위약의 조성이 주성분을 제외한 첨가제 종류 및 분량이 유사한 경우 위약의 사용기간은 시험약 사용기간과 동일한 것으로 간주하며, 위약의 사용기간을 시험약보다 길게 설정하는 경우 근거자료를 제출한다. 또한, 위약에서 물리적 특성 변화 또는 분해가 있을 것으로 의심되는 경우와 주사제, 점안제 등과 같이 임상시험 대상자의 안전성 확보에 필요한 항목(예: 무균시험, 불용성이물)이 규격에 포함된 경우 안정성시험 자료가 요구될 수 있다.

3.2. 대조약

임상시험에 사용되는 대조약에 대한 정보를 기재한다. 이미 허가된 시판 완제의약품과 동일한 경우, 추가적인 정보를 제출하지 않는다.

이미 허가된 시판 완제의약품을 눈가림 임상시험에서 대조약으로 사용하기 위해 변경하거나 가공한 경우, 제품의 품질에 부정적인 영향을 미치지 않음을 보장하여야 한다. 변경 대조약에 대한 개요와 조성, 개발 경위, 제조관련 사항, 기준 및 시험방법 등에 대한 사항을 제출한다.

재포장 과정이 안정성에 영향을 미치지 않거나 더 안정한 상태로 보관되는 경우에는(예, 보관조건을 양호한 상태로 변경하는 경우, encapsulation 등) 안정성시험을 새롭게 수행하지 않는다. 다만, 재포장으로 인하여 안정성이 영향을 받는 경우에는 재포장 상태에서 실시한 안정성시험 자료를 제출한다.

부록 1. 임상단계별로 요구되는 품질자료 요약표

	임상약리시험	치료적 탐색 임상시험	치료적 확증 임상시험
A. 원료의약품			
S.1 일반정보			
S.1.1 명칭	○	○	○
S.1.2 구조	○	○	○
S.1.3 일반적 특성	○ 물리화학적, 생물학적 특성 간략하게 기재	○ 중요한 특성에 대해 기재 추가 및 변경 사유 기재	○ 중요 특성을 포함하여 물리화학적, 생물학적 특성 전반적으로 기술 추가 및 변경 사유 기재
S.2 제조			
S.2.1 제조원	○	○	○
S.2.2 제조공정 및 공정관리	○ 출발물질부터 반응단계에 따라 제조과정을 흐름도를 이용하여 작성	○ 출발물질부터 반응단계에 따라 제조과정을 흐름도를 이용하여 작성	○ 출발물질부터 반응단계에 따라 제조과정을 흐름도를 이용하여 작성
S.3 특성			
S.3.1 구조 및 기타 특성	○	○	○
S.3.2 순도	○ 미지의 불순물을 포함하여 간략하게 기재	○ 제조경험, 안정성, 안전성을 근거로 불순물 기준설정	○ 제조경험, 안정성, 안전성을 근거로 불순물 기준설정
S.4 원료의약품의 관리			
S.4.1 기준	○ 확정된 규격을 요구하지 않음 확인, 함량, 순도 포함	○ 예비규격 설정 확인, 순도, 함량을 포함하여 추가규격 설정	○ 규격 설정
S.4.2 시험방법	○	○	○
S.4.3 시험방법 밸리데이션	× 제출 생략 가능	○ 밸리데이션 자료 제출	○ 밸리데이션 자료 제출
S.4.4 배치 분석	○	○	○
S.4.5 기준 설정근거	○ 간략 기재	○ 간략 기재	○ 간략 기재
S.5 표준품 또는 표준물질	○	○	○
S.6 용기 및 포장	○ 1차포장재에 대해 기술	○ 1차포장재에 대해 기술	○ 1차포장재에 대해 기술
S.7 안정성	○ 개발단계에서 입수된 안정성자료를 표로 요약	○ 개발단계에서 입수된 안정성자료를 표로 요약	○ 개발단계에서 입수된 안정성자료를 표로 요약
B. 임상시험용의약품			
P.1 개요와 조성	○	○ 추가 변경 사항 기재	○ 추가 변경 사항 기재
P.2 개발경위	○ 간략하게 기재	○ 조성, 제형, 제조공정 등 변경 사유 기재	○ 조성, 제형, 제조공정 등 변경 사유 기재

P.3 제조			
P.3.1 제조원	○	○	○
P.3.2 배치조성 및 P.3.3 제조공정 및 공정관리 개요	○	○	○ 주요공정이 선정된 경우 중 간체 규격 기재
P.4 첨가제관리	○	○	○
P.5 임상시험용의약품의 관리			
P.5.1 기준	○ 확정된 규격을 요구하지 않음 확인, 함량, 순도 포함	○ 예비규격설정 확인, 순도, 함량을 포함하여 추가규격 설정	○ 규격 설정
P.5.2 시험방법	○	○	○ 상세 시험방법 설정
P.5.3 시험방법 밸리데이션	× 제출 생략 가능	○ 밸리데이션 요약표 제출	○ 밸리데이션 요약표 제출
P.5.4 배치분석	○	○	○
P.5.5 불순물 특성	○	○	○
P.5.6 기준 설정근거	○	○	○
P.6 표준품 또는 표준물질	○ 원료의약품과 동일하면 생략 가능	○ 원료의약품과 동일하면 생략 가능	○ 원료의약품과 동일하면 생략 가능
P.7 용기 및 포장	○ 1차포장재에 대해 기재	○ 1차포장재에 대해 기재	○ 1차포장재에 대해 기재
P.8 안정성	○	○	○

부록 2. 초기 임상 또는 공중보건 위기대응 치료제 및 신속심사 대상 의약품 임상 품질자료의 한글요약문 기재방법

초기 임상시험계획 또는 공중보건 위기대응 치료제(예: COVID-19 치료제) 및 신속심사대상 의약품 개발을 위한 임상시험용의약품의 임상시험계획 승인 신청 시 영문 임상시험용의약품 품질문서(IMPDP)를 제출하는 경우 의약품 임상시험계획 승인에 관한 규정 제3조제4항에 따른 한글 요약문은 아래와 같이 해당 자료의 위치를 명시하는 것으로 같음할 수 있다.

○ 원료물질 규격

(한글요약문) ‘임상시험용의약품 품질문서(IMPDP)’ 중 ‘2.S.4. 원료의약품 관리’와 관련된 부분의 목차* 기재

첨가제는 ‘2.P.4. 첨가제’ 중 관련 부분의 목차 기재

(영어원문) 품질문서 자료 중 해당 부분을 발췌하여 제출

(예시)

‘임상시험용의약품 품질문서(IMPDP)’ 중 ‘2.S.4.1. 기준 및 2.S.4.2. 시험방법’에 따름

○ 임상시험용의약품의 기준 및 시험방법

(한글요약문) ‘임상시험용의약품 품질문서(IMPDP)’ 중 ‘2.P.5. 임상시험용 의약품의 관리’와 관련된 부분의 목차* 기재

(영어원문) 품질문서 자료 중 해당 부분을 발췌하여 제출

(예시)

‘임상시험용의약품 품질문서(IMPDP)’ 중 ‘2.P.5.1. 기준 및 2.P.5.2. 시험방법’에 따름

○ 임상시험용의약품의 제조방법

(한글요약문) ‘임상시험용의약품 품질문서(IMPDP)’ 중 ‘2.P.3. 제조’와 관련된 부분의 목차* 기재. 필요 시 ‘2.S.2.1. 제조원’, ‘2.P.4.5. 사람 또는 동물유래 첨가제’ 및 ‘2.P.7. 용기

및 포장' 등 관련 부분 포함
(영어원문) 품질문서 자료 중 해당 부분을 발췌하여 제출

(예시)

'임상시험용의약품 품질문서(IMPDP)' 중 '2.P.3.3. 제조공정 및 공정관리 개요'에 따름

* 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 [별표 2] 임상시험용의약품 품질문서 작성방법 참고

부록 3. 임상시험용의약품의 유전독성(변이원성) 불순물자료 작성방법

임상시험단계에서 사용되는 원료의약품과 완제의약품에 존재하거나 합리적으로 예상되는 변이원성 불순물을 평가하고 관리전략을 기재한다.

초기 개발 단계에서는 정보가 제한적일 수 있으므로 임상시험 단계, 시험기간 및 개발유형을 고려하여 변이원성 불순물자료의 수준 및 접근방법이 달라질 수 있다. 일반적으로 「ICH M7 가이드라인」, 「의약품 불순물 유전독성 평가 가이드라인」(민원인 안내서)의 적용범위, 일반원칙, 평가 및 관리전략에 따르며 아래와 같이 임상시험용의약품 품질문서의 해당 위치에 관련 사항을 기재할 수 있다.

○ 원료의약품

S.3.2. 순도

실제 및 잠재적 변이원성 불순물에 대하여 기술한다. 물질명 및 구조, 기원(예: 합성 부산물 등), 불순물 클래스를 기재하고 이에 따른 관리전략을 기재한다.

관리전략은 원료의약품 규격 또는 중간체에서 기준을 설정하여 관리하거나, 불순물의 물리화학적 성질(용해도, 반응성, 휘발성 등)에 따른 합성 및 정제 공정 조건에서의 제거 가능성(퍼지 인자로 설명)으로 설명될 수 있다. 중간체에서 기준을 설정하여 관리하는 경우, 최종 원료의약품에서의 관리 가능 여부도 함께 기재한다.

S.4.1. 기준, S.4.2. 시험방법

변이원성 불순물을 원료의약품 규격에 설정하여 관리하는 경우 그 기준과 시험방법을 기재한다.

S.4.3. 시험방법 밸리데이션

변이원성 불순물 시험방법 밸리데이션 결과를 요약하여 기재한다. 임상 1상(임상 약리시험) 단계에서는 요구되지 않는다.

S.4.5. 기준설정근거

변이원성 불순물의 기준과 시험방법 설정 근거를 기술한다. 원료의약품 제조공정에

대해 변이원성 위해 평가를 수행한 경우, 출발물질, 시약, 용매, 중간체, 공정 부산물 등 실제 불순물과 잠재적 불순물에 대해 두 가지 QSAR 예측 방법(전문적 경험 규칙 기반, 통계 기반)을 통해 변이원성을 평가한다. 경고 구조가 있는 불순물에 대해서는 필요에 따라 전문 지식 및/또는 박테리아 변이원성시험을 통해 클래스를 판정한다. 이후 개발 과정을 통해 잠재적 불순물에 대한 모니터링 및 평가를 수행하고자 하는 경우 이에 대해 기재한다.

원료의약품 규격에 설정한 변이원성 불순물에 대한 기준을 설정할 때, 독성학적 역치(TTC; Threshold of Toxicological Concern)에 의한 섭취허용량을 LTL(Less-Than-Lifetime) 노출을 가정하여 설정할 수 있으며 이 때 최대 투여기간과 원료의약품의 1일 최대투여량을 가지고 계산하여 기준을 설정한다.

(예시) 원료의약품 중 변이원성 불순물 규격 설정(LTL 적용)

- 최대 투여기간 : 1달
- 1일 최대투여량 : 원료의약품 ◇◇◇ 250 mg

구분	LTL 섭취허용량(ug/일)	LTL 허용기준(ppm)
개개 변이원성 불순물	120 ug/일	최대 480 ppm
총 변이원성 불순물	120 ug/일	최대 480 ppm

또한, 투여기간이 14일 이내인 1상 임상시험에 사용되는 원료의약품인 경우, 클래스 1, 2 불순물 및 “cohort of concern” 불순물에 대해 기준을 설정하여 관리하고, 클래스 3 불순물에 대해서는 비변이원성 불순물로 간주하여 관리하는 방법도 가능하다.

○ 임상시험용의약품

P.5.1 기준, P.5.2. 시험방법

변이원성 불순물을 완제의약품 규격에 설정하여 관리하는 경우 그 기준과 시험 방법을 기재한다.

P.5.3. 시험방법 밸리데이션

변이원성 불순물 시험방법 밸리데이션 결과를 요약하여 기재한다. 임상 1상 단계에서는 요구되지 않는다.

P.5.5. 불순물 특성

완제의약품 중 존재할 수 있는 변이원성 불순물 및 관리방안에 대해 기술한다. 실제 불순물 및 보관 중에 합리적으로 예상되는 잠재적 분해산물에 대하여 평가하며 장기보존시험, 가속시험, 가혹시험(광선) 등 안정성시험을 통해 분해산물을 확인할 수 있다. 완제의약품 규격에 설정한 변이원성이 있는 분해산물의 경우 해당 분해산물의 기원과 관리전략에 대해 기술하고, 기준 설정하지 않은 분해산물의 관리전략에 대해서도 기재한다. 예를 들어 안정성시험 결과 유의하게 증가하지 않는 분해산물임을 확인하여 완제의약품 규격에 설정하지 않은 경우, 해당 사항을 요약하여 기재한다.

P.5.6. 기준설정근거

완제의약품 규격 중 설정한 변이원성 불순물의 기준 설정 근거(예: 알려진 독성 시험자료와 1일 최대투여량을 근거로 기준 설정)를 제시한다.

(예시) 완제의약품 중 변이원성 불순물 규격 설정

항목	기준	시험방법	관리전략
불순물 ○○○	≤40 ppm	LC-MS	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 원료의약품의 알려진 분해산물로서, 변이원성이 있는 불순물 (S.3.2. 참조) ▶ 완제의약품 안정성시험 중 확인되는 물질 ▶ 알려진 독성시험자료와 1일 최대투여량을 근거로 기준 설정

부록 4. 임상시험용의약품의 경미한 품질 변경사항

일반적으로 임상시험 대상자의 안전성 및 시험결과의 신뢰성에 미치는 영향이 낮을 것으로 예상되는 임상시험용의약품의 경미한 품질 변경사항 예시는 다음과 같으며 의약품 특성에 따라 개별적인 판단이 필요할 수 있다.

1. 원료의약품

가. 제조원

- 제조방법 및 규격의 변경 없는 동일 업체의 제조소 추가
- 제조원 또는 주소의 단순 명칭 변경
- 제조원 또는 실험실 삭제 (품질 및 안전성 사유가 아닌 경우)
- 실험실 변경 또는 추가 (동일한 시험방법 이전)

나. 제조공정 및 공정관리

- 품질에 영향을 미치지 않는 공정 파라미터 변경 및 공정관리항목(IPC) 기준의 완화 (동일 제조방법 및 합성경로로서 물리화학적 특성 및 불순물 프로파일에 영향을 주지 않는 용매, 시약, 촉매, 온도, 압력, 반응시간 또는 화학량론의 경미한 변경의 경우)
- 물리화학적 특성 및 불순물 프로파일에 영향을 주지 않는 제조단위 확대
- 임상시험용의약품의 품질에 영향을 미치지 않는 물리화학적 특성 변화 (예, 용해도가 높은 약물의 입자크기분포, 분무건조 고체분산체 공정을 포함하는 제제의 결정다형 변화)
- 안전성 사유가 아닌 공정관리항목(IPC)의 추가 또는 기준 강화
- 임상시험용의약품 품질문서에 기술되지 않은 재가공의 추가 (예, 정제 공정의 반복)

다. 규격

- 시험기준 강화 (안전성 사유가 아닌 경우)
- 시험항목 추가 (안전성 사유가 아닌 경우)
- 공정서 개정에 따른 시험항목 추가, 삭제 또는 대체

라. 시험방법

- 개발단계에 따른 밸리데이션 자료 구비를 위하여 동일 시험방법 개선 (예, 감도, 정밀성 및 정확도 향상)

- 기준이 유사하거나 강화되는 경우 동일 시험방법 개선
- 공정서 개정에 따른 시험방법 변경

마. 표준품 또는 표준물질

- 이전 확립된 표준품과 동등한 신규 표준품 도입

바. 용기 및 포장

- 일차 포장 재질이 동일하고 품질이 동등 이상인 경우 공급업체의 변경

사. 안정성

- 기재출된 안정성 계획에 따른 재시험기간 연장
- 재시험기간의 축소 및/또는 보다 제한적인 보관조건으로의 변경 (제조과정 중 발생한 문제 또는 안정성 우려로 인한 사유가 아닌 경우)
- 외삽 조건 및 연장안의 변경이 없는 안정성시험 중간시점의 추가
- 안정성시험 결과 업데이트 (사용기간의 변경이 없는 경우)

2. 임상시험용의약품

가. 조성

- 정제의 인쇄, 각인 등 식별 표시 변경 (눈가림에 영향이 없는 경우)

나. 제조공정 및 공정관리

- 동일 공정이나 품질에 영향을 미치지 않는 공정 파라미터의 변경
- 제조규모 (표준 제조방법으로서 10배 이하의 변경)

다. 첨가제의 규격

- 의약품 성능에 영향을 주지 않는 첨가제의 규격 변경

라. 첨가제의 시험방법

- 기승인된 시험방법의 경미한 변경
- 공정서 준수를 위한 업데이트

마. 규격

- 시험기준 강화 (안전성 사유가 아닌 경우)
- 시험항목 추가 (안전성 또는 변이원성 불순물로 인한 사유가 아닌 경우)
- 공정서 개정에 따른 시험항목 추가, 삭제 또는 대체

바. 시험방법

- 개발단계에 따른 밸리데이션 자료 구비를 위하여 동일 시험방법 개선
(예, 감도, 정밀성 및 정확도 향상)
- 기준이 유사하거나 강화되는 경우 동일 시험방법 개선
- 공정서 개정에 따른 시험방법 변경

사. 용기 및 포장

- 일차 포장 재질이 동일하고 품질이 동등 이상인 경우 공급업체의 변경

아. 안정성

- 기승인된 안정성 계획에 따른 사용기한 연장
- 외삽 조건 및 연장안의 변경이 없는 안정성시험 중간시점의 추가
- 안정성시험 결과 업데이트 (사용기간의 변경이 없는 경우)
- 안전성 또는 품질과 관련되지 않은 사용기간 단축

3. 기타

- 배치 정보 업데이트
- 단순 오기 정정
- 제조 및 품질관리 상의 실제 변경 없는 문구 수정

부록 5. 임상시험용 생물의약품의 경미한 품질 변경사항

일반적으로 임상시험 대상자의 안전성 및 시험결과의 신뢰성에 미치는 영향이 낮을 것으로 예상되는 임상시험용 생물의약품의 경미한 품질 변경사항 예시는 다음과 같으며 의약품 특성에 따라 개별적인 판단이 필요할 수 있다.

1. 원료의약품

가. 제조원

- 제조원 삭제 (품질 및 안정성 사유가 아닌 경우)
- 제조원 또는 주소의 단순 명칭 변경

나. 제조공정 및 공정관리

- 안전성 사유가 아닌 공정관리항목(IPC)의 추가 또는 강화
- 제품 품질에 영향을 미치지 않는 공정 파라미터 변경(동일 공정)
- 동등성 평가가 요구되지 않는 제조공정의 경미한 변경
- 비주요 원료물질의 관리에 대한 변경

다. 규격

- 허용기준 강화 또는 추가 (품질 및 안전성 사유가 아닌 경우)
- 공정서 개정에 따른 시험항목 추가, 삭제 또는 대체

라. 시험방법

- 동일 시험방법의 개선 (예, 감도, 정밀성 및 정확도 향상)
 - 1) 허용기준이 동등하거나 강화되는 경우
 - 2) 개발단계에 따라 적합성 평가 또는 밸리데이션을 수행하는 경우
- 기존 시험방법 성능에 영향을 미치지 않는 시험방법의 경미한 변경
- 개정된 공정서에 적합하도록 시험방법 업데이트

마. 표준품 또는 표준물질

- 최근 표준품과 동일 공정으로 제조한 원료의약품에서 새로운 표준품을 제조하고, 승인된 적합성 프로토콜에 따라 평가한 경우

바. 용기 및 포장

- 일차 포장 재질이 동일하고 품질이 동등 이상인 경우 공급업체의 변경

사. 안정성

- 안정성시험 결과 업데이트 (사용기간 변경 없는 경우)
- 안전성 또는 품질과 관련되지 않은 사용기간의 축소
- 외삽 조건 및 연장안의 변경이 없는 안정성시험 중간시점의 추가
- 기제출된 안정성 프로토콜을 준수하여 사용기간 연장
- * 지정된 보관 온도에서 진행 중인 안정성 연구에서 승인된 사용(유효)기간 동안 OOS(out of specification) 결과 또는 승인된 사용기간에 OOS 결과로 이어질 수 있는 유의한 경향이 감지되지 않아야 함

2. 임상시험용의약품

가. 제조공정 및 공정관리

- 제품 품질에 영향을 주지 않는 공정 파라미터의 변경 (동일 공정)
- 적절한 배치 충전 결과가 지원되는 경우 충전 공정의 확대

나. 규격

- 허용기준 강화 또는 추가 (품질 및 안전성 사유가 아닌 경우)
- 공정서 개정에 따른 시험항목 추가, 삭제 또는 대체

다. 시험방법

- 동일 시험방법의 개선 (예, 감도, 정밀성 및 정확도 향상)
 - 1) 허용기준이 동등하거나 강화되는 경우
 - 2) 개발단계에 따라 적합성 평가 또는 밸리데이션을 수행하는 경우
- 기존 시험방법 성능에 영향을 미치지 않는 시험방법의 경미한 변경
- 개정된 공정서에 적합하도록 시험방법 업데이트

라. 용기 및 포장

- 일차 포장 재질이 동일하고 품질이 동등 이상인 경우 공급업체의 변경

마. 안정성

- 안정성시험 결과 업데이트 (사용기간 변경 없는 경우)
- 안전성 또는 품질과 관련되지 않은 사용기간 축소
- 외삽 조건 및 연장안의 변경이 없는 안정성시험 중간시점의 추가
- 승인된 안정성 프로토콜을 준수하여 사용기간 연장
- * 지정된 보관 온도에서 진행 중인 안정성 연구에서 승인된 사용(유효)기간

동안 OOS(out of specification) 결과 또는 승인된 사용기간에 OOS 결과로 이어질 수 있는 유의한 경향이 감지되지 않아야 함

3. 기타

- 배치 정보 업데이트
- 단순 오기 정정
- 제조 및 품질관리 상의 실제 변경 없는 문구 수정

부록 6. 품질 변경승인 신청 시 변경대비표 예시

임상시험용의약품의 제조 및 품질에 관한 사항을 변경 승인받고자 하는 경우 심사 절차가 효율적으로 신속하게 이루어질 수 있도록 아래와 같이 기승인된 사항과의 상세 변경대비표 및 그 외 품질 변경사항 없음에 대한 확인서(statement)를 제출한다.

변경대비표 양식 (예시)

항목	기승인받은 사항		변경신청사항		변경사유
원료의약품					
별규	(생략) 라. 잔류용매		(생략) 라. 잔류용매		-기승인된 제조공정 중 사용 되지 않는 아세토니트릴 (공정 개발단계에서 사용 되어 규격에 포함)에 대 하여 원료의약품 규격 중 삭제함
	용매명	기준	용매명	기준	
	Ethanol	5000ppm	Ethanol	5000ppm	
	Acetonitrile	410ppm	n-Heptane	5000ppm	
	n-Heptane	5000ppm	Dimethylsulfoxide	5000ppm	
	Dimethylsulfoxide	5000ppm			
임상시험용의약품					
기준 및 시험방법	2. 확인시험 가. HPLC (생략) 나. IR (생략)		2. 확인시험 가. HPLC (좌동) <삭제>		-HPLC법으로 주성분 확인 가능하므로 IR법 삭제함
	4. 순도시험 : 이 약을 가지고 다음의 시험방법에 따라 시험할 때 각 개별 불순물은 0.3% 이하이고 총 불순물은 1.5% 이하이어야 한다.		4. 순도시험 : 이 약을 가지고 다음의 시험방법에 따라 시험할 때 <u>특정 유연물질 (RRT 0.85, RRT 1.02)은 0.3% 이하, 미지 개개 유연물질은 0.2% 이하, 총 유연물질은 1.5% 이하이 어야 한다.</u>		-뱃치분석결과(독성뱃치 포함)와 안정성자료 등을 고려하여 특정 유연물질 기준을 신규로 설정하고, 미지 개개 유연물질 기준을 강화함 -시험방법의 변경 없음 -첨부: 뱃치분석결과

임상시험용의약품의 품질 가이드라인 [민원인 안내서]

발행일	2023년 7월 28일
발행인	박 윤 주
편집위원장	김 영 림
편집위원	의약품심사부 첨단약품품질심사과 바이오생약심사부 유전자재조합의약품과
발행처	식품의약품안전평가원 의약품심사부 첨단약품품질심사과
