

임상시험 문서의 이해

1. KGCP 별표의 개요 (Ⅰ)
2. 임상시험 실시 전에 확보되어야 하는 기본문서의 종류, 목적 및 보존장소 (Ⅱ)
3. Ⅱ에 추가하여, 임상시험 실시 중에 확보되어야 하는 기본문서의 종류, 목적 및 보존장소 (Ⅲ)
4. Ⅱ와 Ⅲ에 추가하여, 임상시험이 완료(조기종료 포함)된 후에 확보되어야 하는 기본문서의 종류, 목적, 및 보존장소 (Ⅳ)
5. TMF
 - 5.1. TMF 구성
 - 5.2. TMF 관리
 - 5.3. TMF 보존 관련 규정(KGCP)
 - 5.3.1. 시험자 관련 규정 : 제18조(기록 및 보고)
 - 5.3.2. 의뢰자 관련 규정 : 제29조(기록보존)
6. 기본문서 보존 기간
 - 6.1. ICH-GCP
 - 6.2. 약사법 시행규칙
7. 시험실 관련 문서

임상시험기본문서의 종류, 목적 및 문서별 보관장소는 '의약품 임상시험 관리기준(KGCP)'의 "별표"에서 규정하고 있다. KGCP 별표의 구성은 다음과 같다.

- I. 개요
- II. 임상시험 실시 전에 확보되어야 하는 기본문서의 종류, 목적 및 보존장소
- III. II에 추가하여, 임상시험 실시 중에 확보되어야 하는 기본문서의 종류, 목적 및 보존장소
- IV. II와 III에 추가하여, 임상시험이 완료(조기종료 포함)된 후에 확보되어야 하는 기본문서의 종류, 목적, 및 보존장소

1. KGCP 별표의 개요 (I)

임상시험기본문서라 함은 임상시험의 수행과 그로부터 얻어진 자료의 질에 대하여 개별적 또는 전체적인 평가가 가능하도록 해 주는 문서를 말한다. 이 문서들은 시험자, 의뢰자 및 모니터요원이 「약사법 시행 규칙」 제32조 및 이 기준을 준수하였음을 입증하는 역할을 한다.

기본문서는 다음과 같은 중요한 기능을 갖는다.

첫째, 시험자/시험기관 및 의뢰자가 기본문서를 적절하게 정리 · 보존함으로써 시험책임자, 의뢰자 및 모니터가 임상시험을 성공적으로 관리하는데 많은 도움이 된다.

둘째, 기본문서들은 임상시험이 타당하게 수행되었고 수집된 자료가 정확함을 확인하기 위하여 의뢰자가 독립적으로 실시하는 점검 및 식품의약품안전청장이 실시하는 실태조사의 검토대상이 된다.

이러한 기본문서는 크게 임상시험의 진행단계에 따라 임상시험 실시전, 임상시험 실시중 및 임상시험 완료 또는 종료후로 나뉘어진다. 별표의 II~IV에서는 각 기본문서의 목적 및 해당 문서가 시험자/시험기관, 의뢰자, 또는 양자 모두 어디에 정리 · 보존되어야 하는지에 대하여 기술하고 있으며, 개별 문서들을 쉽게 확인할 수 있다는 전제하에 문서들을 조합하는 것이 가능하다.

사전에 이들 기본문서를 정리 · 보존할 수 있는 임상시험기본문서파일(TMF: Trial Master File)은 해당 임상시험이 실시되기 이전에 시험자/시험기관 및 의뢰자 측에 준비되어 있어야 한다. 임상시험이 최종 종료되기 이전에 모니터요원은 시험자/시험기관 및 의뢰자의 기본문서를 검토하고, 이들이 적절하게 정리 · 보존되어 있는지를 확인하여야 한다.

기본문서는 의뢰자의 점검과 식품의약품안전청장의 실태조사시 제공되어야 한다.

2. 임상시험 실시 전에 확보되어야 하는 기본문서의 종류, 목적 및 보존장소 (II)

번호	문서제목	보관장소	
		시험자/시험기관	의뢰자
1	IB	✓	✓
2	승인된 Protocol/CFR	✓	✓
3	ICF/피험자 설명서	✓	✓
4	계약서	✓	✓
5	피험자 보상 규약	✓	✓
6	서명합의서 (PI & Sponsor, Sponsor & Site)	✓	✓
7	IRB 승인서	✓	✓
8	IRB 구성	✓	✓(필요시)
9	KFDA 승인서	✓	✓
10	시험자 CV	✓	✓
11	실험실적 검사의 정상범위	✓	✓
12	실험실적 검사실 인증서	✓	✓
13	IP 표시기재사항건본	✓	✓
14	IP 및 공급품의 취급지침	✓	✓
15	IP 운송기록	✓	✓
16	IP 품질관리증명서 (Certification of Analysis)		✓
17	눈가림해제절차	✓	✓(필요시 제3자 보관)
18	무작위배정코드명단		✓(필요시 제3자 보관)
19	임상시험 실시 전 모니터링 보고서		✓
20	임상시험 개시 모니터링 보고서	✓	✓

3. II에 추가하여, 임상시험 실시 중에 확보되어야 하는 기본문서의 종류, 목적 및 보존장소 (III)

번호	문서제목	보관장소	
		시험자/시험기관	의뢰자
1	IB Update	✓	✓
2	Protocol Amendment/CRF/ICF	✓	✓
3	2번 항목에 대한 IRB 승인서	✓	✓
4	KFDA 변경계획서 승인서	✓	✓
5	CV Update	✓	✓
6	실험실적 검사의 정상범위 Update	✓	✓
7	실험실적 검사실 인증서 Update	✓	✓
8	IP 운송기록	✓	✓
9	Updated Certification of Analysis		✓
10	모니터링 방문 보고서		✓
11	편지, 회의록, 전화통화 기록	✓	✓
12	서명된 동의서	✓	
13	근거 문서	✓	
14	서명과 기재날짜 포함된 완결 CRF	✓(사본)	✓(원본)
15	CRF 수정에 관한 문서	✓(사본)	✓(원본)
16	SAE 보고서	✓	✓
17	KFDA/IRB 보고 안전성 관련 문서	✓	✓
18	시험자에게 알린 안전성 관련 문서	✓	✓
19	IRB에 보고한 중간/연차보고서	✓(해당하는 경우)	✓(해당하는 경우)
20	피험자선별기록 (Screening Log)	✓	✓(필요한 경우)
21	피험자식별코드명단	✓	
22	피험자 등재 기록(Enrollment Log)	✓	
23	시험기관 IP 관리 기록	✓	✓
24	서명록	✓	✓
25	보관된 체액, 조직샘플 기록	✓	✓

4. Ⅱ와 Ⅲ에 추가하여, 임상시험이 완료(조기종료 포함)된 후에 확보되어야 하는 기본문서의 종류, 목적, 및 보존장소 (IV)

번호	문서제목	보관장소	
		시험자/시험기관	의뢰자
1	시험기관 IP 관리 기록	✓	✓
2	IP 폐기 문서		✓
3	완료시험자 식별코드 명단	✓	
4	감사확인서		✓
5	종료 모니터링 보고서		✓
6	치료군 배정 및 눈가림해제 문서		✓
7	IRB/KFDA/Sponsor에게 제출한 완료보고서	✓	✓
8	임상시험결과보고서	✓	✓

5. TMF

5.1. TMF 구성

Sponsor 보관	General File	임상시험 전반 걸친 기본문서 (e.g., Protocol, KFDA 승인서 등)
	Site File	임상시험기관별로 필요한 기본문서 (e.g., IRB 승인서, 실험실 인증서, 시험자 이력서 등)
	Subject File	수거된 CRF
연구자 보관	ISF (Investigator Study File)	임상시험 기관에서 기본문서를 수집, 보관 (e.g., Protocol, ICF, IRB 승인서, 실험실 인증서, 시험자 이력서 등)

5.2. TMF 관리

- ▶ TMF Index
- ▶ Version Control
- ▶ 중요 기본문서에 대한 서명 누락 주의
- ▶ Figures
- ▶ 정기적 변경사항 확인, 해당시 즉시 업데이트
- ▶ 정보보호
- ▶ Tracking Log 사용

- ▶ 원본, 사본을 규정에 맞게 구분
- ▶ 원본 수정 규정 준수
- ▶ 중복보관 금지
- ▶ Memo

5.3. TMF 보존 관련 규정(KGCP)

5.3.1. 시험자 관련 규정 : 제18조(기록 및 보고)

- ① 시험책임자는 의뢰자에게 보고하는 증례기록서나 다른 모든 보고서에 포함된 자료가 정확하고, 완결되며, 읽기 쉽고 시기 적절한 것임을 보증해야 한다.
- ② 근거문서에서 유래된 것으로 증례기록서에 기재된 자료는 근거문서와 일치해야 하며, 일치하지 않는 내용에 대해서는 설명이 첨부되어야 한다.
- ③ 문서화 또는 전자화된 증례기록서 상에 기재된 내용을 변경하거나 정정하는 자는 의뢰자가 제공한 수정 지침에 따라 원래의 기재 내용을 알아볼 수 있도록 수정하고, 수정일과 서명 및 수정 이유를 기술함으로써 점검기록이 유지되도록 하여야 하며, 의뢰자는 시험책임자나 시험책임자의 위임을 받은 자에게 증례기록서 상의 기재 내용을 변경 또는 정정하는 지침을 제공하여야 하고 모니터요원 등 의뢰자의 위임을 받은 자가 증례기록서 상의 내용을 변경 또는 정정할 경우 이와 같은 과정이 필요한 상황과 이를 문서화하는 방법 및 사후에 시험책임자의 확인을 받는 절차 등에 관한 지침서를 마련하여야 한다.
- ④ 시험책임자는 제3항의 규정에 의한 변경이나 정정사항 등에 관한 기록을 보존하여야 한다.
- ⑤ 시험책임자는 기본문서 및 관련규정에서 정한 임상시험 관련 문서를 보존하여야 하며, 이들 문서가 사고 등에 의해 조기에 파손 또는 분실되지 않도록 하여야 한다. 다만, 결과보고서 작성 완료(식품의약품안전청장의 실태조사가 필요한 경우에는 실태조사 완료) 이후에는 이들 문서를 제6조제8항의 규정에서 정한 보관책임자에게 인계하여야 한다.
- ⑥ 모니터요원, 점검을 실시하는 자, 심사위원회 또는 식품의약품안전청장의 요구가 있을 경우, 시험책임자 또는 시험기관의 장은 임상시험 관련 문서의 직접열람을 허용하고 이에 적극 협조하여야 한다.

5.3.2. 의뢰자 관련 규정 : 제29조(기록보존)

- ① 의뢰자는 임상시험과 관련하여 별표에서 정한 의뢰자가 보관하여야 하는 기본문서 및 기타 자료를 품목허가일(허가조건이 있는 경우 허가조건 삭제일)부터 5년간 보존하여야 한다. 다만, 식품의약품안전청장이 지시하거나 의뢰자가 그 필요성이 있다고 판단한 경우에는 보존기간을 연장하여야 한다.
- ② 임상시험용의약품의 임상개발이 중단된 경우, 의뢰자는 시험자, 시험기관 및 식품의약품안전청장에게 이를 보고하고, 의뢰자가 보관하여야 하는 기본문서 및 기타 자료를 공식적인 중단일부터 5년간 보존하여야 한다.
- ③ 의뢰자는 자료의 보존 필요성 및 보존 기간에 대해 시험자 및 시험기관의 장에게 문서로 알려야하고, 더 이상 자료의 보존이 필요없다고 의뢰자가 판단한 경우 의뢰자는 반드시 이 사실을 문서로 시험책임자 및 시험기관의 장에게 알려야 한다.

6. 기본문서 보존 기간

6.1. ICH-GCP

▶ 3.4. The IRB/IEC should retain all relevant records (e.g., written procedures, membership lists, lists of occupation/affiliations of members, submitted documents, minutes of meetings, and correspondence) for a period of **at least 3 years after completion of the trial and make them available upon request from the regulatory authority(ies).**

The IRB/IEC may be asked by investigators, sponsors or regulatory authorities to provide its written procedures and membership lists.

▶ 4.9.5. **Essential documents should be retained until at least 2 years after the last approval of a marketing application in an ICH region and until there are no pending or contemplated marketing applications and ICH region or at least 2 years have elapsed since the formal discontinuation of clinical development of the investigational product.** These documents should be retained for a longer period however if required by the applicable regulatory requirements or by an agreement with the sponsor. It is the responsibility of the sponsor to inform the investigator/institution as to when these documents no longer need to be retained

6.2. 약사법 시행규칙

제32조(임상시험의 실시기준 등) 제13항.

임상시험계획서, 임상시험용 의약품 등의 제조 및 관리에 관한 기록 등 임상시험 실시와 관련된 각종 자료(전자문서를 포함한다)를 다음 각 목의 구분에 따라 보존할 것.

가. 해당 임상시험용 의약품등의 품목허가(변경허가를 포함한다)를 위한 임상시험 관련자료 : 품목허가일부터 3년간

나. 가목의 자료 외의 임상시험 관련 자료 : 임상시험의 완료일부터 3년간.

7. 시험실 관련 문서

시험실적 검사실 인증서는 다음의 사항을 확인한다.

- ▶ 인증 기간 확인
- ▶ 인증 기간 종료 시 새로운 인증서를 발급받는다.

시험실 검사의 정상범위는 다음의 사항을 확인한다.

- ▶ Protocol에 따라 필요한 검사 항목, 수치, 단위 기록 확인
- ▶ 유효기간 표기
- ▶ 유효기간 종료시 업데이트
- ▶ 기기에 기록된 Normal Range와 Protocol에 기록된 Normal Range 일치 여부 확인