

Brussels, 8.12.2017

C(2017) 8179 final

Guidelines

Detailed Commission guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014

규정 (EU) No 536/2014의 제63(1)조 2항에 따른, 사람 임상 시험 의약품 GMP에 대한 집행위원회 세부 가이드라인

gmpeye

서론(INTRODUCTION)

These guidelines are based on the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014¹.

이 가이드라인은 규정 (EU) No 536/2014의 제63(1)조 2항에 따른 것이다.

These guidelines complement Commission Delegated Regulation (EU) 2017/1569 of 23 May 2017 supplementing Regulation (EU) No 536/2014 on the good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use and arrangements for inspections² that has as its legal basis the first subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014.

이 가이드라인은 규정 (EU) No 536/2014의 제63(1)조 1항을 법적 근거로 하는 사람 임상 시험 의약품 GMP와 실사 제도에 관한 규정 (EU) No 536/2014를 보완한 2017년 5월 23일자 집행위원회 위임 규정 (EU) 2017/1569를 보충하는 것이다.

These guidelines lay down appropriate tools to address specific issues concerning investigational medicinal products with regard to good manufacturing practice. The tools are flexible to provide for changes as knowledge of the process increases and appropriate to the stage of development of the product.

이 가이드라인은 임상 시험 의약품과 관련된 GMP 문제를 처리하는데 적절한 도구를 규정한다. 이 도구는 공정 지식 증가에 따라 변경이 가능한 유연성을 갖추고, 제품 개발

¹ Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC (OJ L 158, 27.5.2014, p. 1).

디렉티브 2001/20/EC를 폐지하고 제정한, 사람 의약품 임상 시험에 관한 2014년 4월 16일자 유럽의회 및 이사회 규정 (EU) No 536/2014(OJ L 158, 27.5.2014, p. 1)

² Commission Delegated Regulation (EU) 2017/1569 of 23 May 2017 supplementing Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council by specifying principles of and guidelines for good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use and arrangements for inspections (OJ L 238/12, 16.09.2017).

사람 임상 시험 의약품의 GMP 원칙과 가이드라인, 그리고 실사 제도를 규정하여 유럽의회 및 이사회 규정 (EU) No 536/2014를 보완한, 2017년 5월 23일자 집행위원회 위임 규정 (EU) 2017/1569(OJ L 238/12, 16.09.2017).

단계에 맞춰 적절하게 사용할 수 있다.

An investigational medicinal product is defined in Article 2(5) of Regulation (EU) No 536/2014 as a medicinal product which is being tested or used as a reference, including as a placebo, in a clinical trial and manufacturing is defined as total and partial manufacture, as well as the various processes of dividing up, packaging and labelling (including blinding) in Article 2(24) of that Regulation.

규정 (EU) No 536/2014의 제2(5)조에 따르면, 임상 시험에 사용되는 대조 제품(위약 포함)이나 임상 시험에서 시험되는 의약품이 임상 시험 의약품이다. 또한 이 규정 제2(24)조에 따르면, 제조는 소분, 포장, 표시(눈가림 포함) 작업을 포함해 전체 제조 및 부분 제조 작업을 의미한다.

Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014 provides that investigational medicinal products shall be manufactured by applying manufacturing practice which ensures the quality of such medicinal products in order to safeguard the safety of the subject and the reliability and robustness of clinical data generated in the clinical trial ("good manufacturing practice").

규정 (EU) No 536/2014의 제63(1)조에 따르면, 임상 시험 대상자의 안전을 보장하고 임상 시험에서 생산된 임상 데이터의 신뢰성과 견고성을 확보하기 위해, 임상 시험 의약품의 품질을 보증하는 제조 기준("GMP")을 적용해 임상 시험 의품을 제조해야 한다.

Good manufacturing practice for investigational medicinal products is set out in Commission Delegated Regulation (EU) No 2017/1569 and in these guidelines.

임상 시험 의약품 GMP 기준이 집행위원회 위임 규정 (EU) No 2017/1569와 이 가이드라인에 명시되어 있다.

Furthermore, where applicable, the manufacturers and the competent authorities should also take into account the detailed guidelines referred to in the second paragraph of Article 47 of Directive 2001/83/EC³, published by the Commission in the "Guide to good manufacturing practice for medicinal products and for

³ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (OJ L 311, 28.11.201, p. 67).

사람 의약품 관련 EU 규정에 관한 2001년 11월 6일자 유럽의회와 이사회 디렉티브 2001/83/EC(OJ L 311, 28.11.201, p. 67).

investigational medicinal products" (EudraLex, Volume 4). Examples of applicable parts of EudraLex, Volume 4 to investigational medicinal products, not specifically mentioned in these guidelines, are Part I, Chapters 2, and 6, and Part III.

또한 해당되는 경우에 제조업체와 규제 기관은 집행위원회가 "의약품 및 임상 시험 의약품 GMP 가이드"(EudraLex, 볼륨 4)를 통해 발행한, 디렉티브 2001/83/EC의 제47조 2항에 따른 세부 가이드라인도 고려해야 한다. 이 가이드라인에 구체적으로 언급되어 있지 않지만 EudraLex 볼륨 4 가운데 임상 시험 의약품에 적용되는 부분의 예로는 파트 I의 2장과 6장, 그리고 파트 III이 있다.

With regard to EudraLex, Volume 4, Part II, it should be noted that Regulation (EU) No 536/2014 does not lay down requirements for good manufacturing practice for active substances of investigational medicinal products. However, if a clinical trial is to be used to support the application for a marketing authorisation, Part II of EudraLex, Volume 4 would need to be considered.

EudraLex 볼륨 4의 파트 II와 관련해, 규정 (EU) No 536/2014에는 임상 시험 의약품의 활성 성분에 대한 GMP 기준이 없음을 유의해야 한다. 하지만 임상 시험 결과를 판매 허가 신청을 뒷받침하는데 사용한다면, EudraLex 볼륨 4의 파트 II를 고려할 필요가 있다.

Procedures need to be flexible to provide for changes as knowledge of the process increases and appropriate to the stage of development of the products.

절차는 공정 지식 증가에 따라 변경이 가능한 유연성을 갖추고, 제품 개발 단계에 적절해야 한다.

In clinical trials there may be added risk to the subjects compared to patients treated with authorised medicinal products. The application of good manufacturing practice for the manufacture and import of investigational medicinal products is intended to ensure that subjects are not placed at undue risk, and that the results of clinical trials are unaffected by inadequate quality, safety or efficacy arising from unsatisfactory manufacture or import. Equally, it is intended to ensure that there is consistency between batches of the same investigational medicinal product used in the same or different clinical trials and that changes during the development of an investigational medicinal product are adequately documented and justified.

허가 받은 의약품으로 치료 받는 환자와 비교해, 임상 시험 시에는 시험 대상자에 대한 리스크가 더 클 수 있다. 임상 시험 의약품 제조 및 수입에 GMP 기준을 적용하는 것은, 시험 대상자가 부당한 리스크에 놓이지 않고, 부적합한 제조나 수입 행위로 인한 부적절한

품질, 안전성 또는 유효성 때문에 임상 시험 결과가 영향을 받지 않도록 하기 위해서이다. 또한 동일 임상 시험이나 서로 다른 임상 시험에 사용되는 동일한 임상 시험 의약품 배치 사이의 일관성을 확보하고, 임상 시험 의약품 개발 과정에서 발생하는 변경을 적절하게 문서화하고 타당성을 증명하기 위해서이다.

The production of investigational medicinal products involves added complexity in comparison with authorised medicinal products by virtue of lack of fixed routines, variety of clinical trial designs and consequent packaging designs. Randomisation and blinding add to that complexity an increased risk of product cross-contamination and mix-up. Furthermore, there may be incomplete knowledge of the potency and toxicity of the product and a lack of full process validation. Moreover, authorised products may be used which have been re-packaged or modified in some way. These challenges require personnel with a thorough understanding of and training in the application of good manufacturing practice to investigational medicinal products. The increased complexity in manufacturing operations requires a highly effective quality system.

정해진 것이 없고 임상 시험 디자인이 다양하며, 그에 따라 포장 디자인도 다양하기 때문에, 허가 받은 의약품과 비교해 임상 시험 의약품 생산이 더 복잡하다. 무작위 배정과 눈가림 때문에 더 복잡해지고, 제품 교차 오염과 혼입 리스크가 증가한다. 이외에도 제품의 역가와 독성에 대한 지식이 충분하지 않으며, 공정 밸리데이션을 충분히 실시하지 않은 상태일 수 있다. 또한 허가 받은 제품을 다시 포장하거나 일부 변형하여 사용하기도 한다. 이와 같은 문제 때문에 임상 시험 의약품에 GMP 기준을 적용하는 방법을 충분히 이해하고 교육 훈련을 받은 작업자가 필요하다. 제조 작업의 복잡성 증가를 고려하면, 매우 효과적인 품질 시스템을 갖춰야 할 것이다.

For manufacturers to be able to apply and comply with good manufacturing practice for investigational medicinal products, co-operation between manufacturers and sponsors of clinical trials is required. This co-operation should be described in a technical agreement between the sponsor and manufacturer, as referred to in recital 4 of Delegated Regulation (EU) No 2017/1569.

제조업체가 임상 시험 의약품 GMP 기준을 적용하고 준수하려면, 제조업체와 임상 시험 의뢰자 사이의 협력이 필수적이다. 이와 같은 협력 방법을 위임 규정 (EU) No 2017/1569의 4항에 따라, 임상 시험 의뢰자와 제조업체 사이의 기술 합의서에 기술한다.

1. 적용 범위(SCOPE)

These guidelines apply to manufacture or import of investigational medicinal products for human use.

이 가이드라인은 사람 임상 시험 의약품의 제조 또는 수입에 적용된다.

For advanced therapy investigational medicinal products, Article 16 of Commission Delegated Regulation (EU) No 2017/1569 states that the requirements of good manufacturing practice shall be adapted to the specific characteristic of such products in accordance with a risk-based approach and consistent with good manufacturing requirements applicable to authorised advanced therapy medicinal products. Those adaptations are addressed in the Guidelines on good manufacturing practice for advanced therapy medicinal products⁴. Therefore, these detailed guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use do not apply to manufacture or import of advanced therapy investigational medicinal products.

임상 시험용 첨단 치료제 의약품인 경우에는 허가 받은 ATMP에 적용되는 우수 제조 기준에 따라 리스크 기반 방식으로 제품의 특성을 고려해 GMP 기준을 조정해 적용해야 한다고 집행위원회 위임 규정 (EU) No 2017/1569의 제16조에 명시되어 있다. 이와 같은 조정 부분을 ATMP GMP 가이드라인에서 다루고 있다. 그러므로 사람 임상 시험 의약품 GMP에 관한 이 세부 가이드라인은 임상 시험용 첨단 치료제 의약품의 제조나 수입에 적용되지 않는다.

Reconstitution of investigational medicinal products is not considered manufacturing, and therefore is not covered by this guideline.

임상 시험 의약품의 복원은 제조로 간주하지 않으며, 그러므로 이 가이드라인의 대상이 아니다.

The reconstitution is understood as the simple process of dissolving or dispersing the investigational medicinal product for administration of the product to a trial subject, or diluting or mixing the investigation medicinal product with some other substance(s) used as a vehicle for the purpose of administering it to a trial subject.

복원은 임상 시험 의약품을 시험 대상자에게 투여하기 위해 용해 또는 분산하거나 임상

⁴ Commission guideline on good manufacturing practice for advanced therapy medicinal products, Eudralex Volume 4, Part IV

집행위원회 ATMP GMP 가이드라인, EudraLex 볼륨 4, 파트 IV

시험 의약품을 시험 대상자에게 투여하기 위해 용매로 사용되는 다른 성분과 임상 시험 의약품을 혼합하거나 희석하는 단순한 공정을 의미한다.

Reconstitution is not mixing several ingredients, including the active substance, together to produce the investigational medicinal product. An investigational medicinal product must exist before a process can be defined as reconstitution.

활성 성분을 포함해 여러 성분을 혼합하여 임상 시험 의약품을 만드는 것은 복원이 아니다. 복원에 해당되는 공정에 앞서, 임상 시험 의약품이 존재해야 한다.

The process of reconstitution has to be undertaken as close in time as possible to administration and has to be defined in the clinical trial application dossier and document available at the clinical trial site.

복원 공정을 최대한 투여 시기와 가까운 시점에 실시하며, 임상 시험 신청 문서와 임상 시험 장소에 구비하는 문서에 복원 방법을 규정한다.

These guidelines do not apply to the processes referred to in Article 61(5) of Regulation (EU) No 536/2014. Member States should make those processes subject to appropriate and proportionate requirements to ensure subject safety and reliability and robustness of the data generated in the clinical trial.

규정 (EU) No 536/2014의 제61(5)조에 기술된 공정에 이 가이드라인이 적용되지 않는다. 회원국은 적절하고 비례적인 기준에 따라 이 공정을 적용해, 임상 시험 대상자의 안전과 임상 시험에서 생산되는 데이터의 신뢰성과 견고성을 확보해야 한다.

2. 제약 품질 시스템(PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM)

The pharmaceutical quality system required of the manufacturer according to Article 5 of Commission Delegated Regulation (EU) No 2017/1569 and designed, set-up and verified by the manufacturer should be described in written procedures taking into account EudraLex, Volume 4, Part I, Chapter 1, as applicable, to investigational medicinal products.

EudraLex 볼륨 4의 파트 I, 1장 가운데 임상 시험 의약품에 적용되는 기준을 고려하여, 집행위원회 위임 규정 (EU) No 2017/1569의 제5조에 따라 제조업체에 요구되며, 제조업체가 설계하고 확립하고 검증한 제약 품질 시스템을 절차 문서에 기술한다.

The product specifications and manufacturing instructions may be changed during

development but full control and traceability of the changes should be documented and maintained. Deviations from any predefined specifications and instructions should be registered, investigated and corrective and preventive action measures initiated as appropriate.

개발 과정에서 제품 규격과 제조 지시 문서가 변경될 수 있으나, 이와 같은 변경을 충분히 관리하고 추적성을 확보하고 문서화한다. 지정 규격 및 지시 문서의 일탈을 기록하고 조사하고 시정 및 예방 조치를 추진한다.

The selection, qualification, approval and maintenance of suppliers of starting materials, together with their purchase and acceptance, should be documented as part of the pharmaceutical quality system to ensure the integrity of the supply chain and protect against falsified products. The level of supervision should be proportionate to the risks posed by the individual materials, taking into account their source, manufacturing process, supply chain complexity and the final use to which the material is put in the investigational medicinal product. The supporting evidence for each supplier approval and material approval should be documented and maintained.

출발 물질 공급업체의 선정, 적격성평가, 승인, 유지관리와 출발 물질 구매 및 승인 활동을 제약 품질 시스템의 한 부분으로 문서화하여, 공급 체인의 완전성을 확보하고 위조 제품을 방지한다. 출발 물질의 출처, 제조 공정, 공급 체인의 복잡성, 그리고 임상 시험 의약품 제조에 사용되는 물질의 최종 용도를 고려해, 각 출발 물질의 리스크에 비례하여 감독 수준을 정한다. 각 공급업체 승인과 물질 승인에 대한 근거 증거를 문서화하고 유지한다.

2.1. 제품 규격 파일(Product specification file)

Products specification file, in light of Article 2(3) of Commission Delegated Regulation (EU) No 2017/1569, brings together and contains all of the essential reference documents to ensure that investigational medicinal products are manufactured according to good manufacturing practice for investigational medicinal products and the clinical trial authorisation. The products specification files is one of the essential elements of pharmaceutical quality system.

집행위원회 위임 규정 (EU) No 2017/1569의 제2(3)조에 따라, 제품 규격 파일은 임상 시험 의약품 GMP 기준과 임상 시험 허가 기준에 따라 임상 시험 의약품을 제조하는데 필수적인 참고 문서를 모두 취합하여 정리한 것이다. 제품 규격 파일은 제약 품질 시스템의 필수 요소 가운데 하나이다.

Applicable sections of the product specification file should be available at the start of manufacturing of the first batch of investigational medicinal product for a clinical trial.

첫 번째 임상 시험용 의약품 배치의 제조를 시작할 시점에, 제품 규격 파일의 해당 항목이 확보되어 있어야 한다.

The product specification file should be continually updated as development of the product proceeds, ensuring appropriate traceability to the previous versions. It should include or refer to at least the following documents:

제품 개발이 진행됨에 따라 제품 규격 파일을 계속해서 업데이트하고 이전 버전의 추적성을 적절하게 확보한다. 최소한 다음 문서를 포함하거나 참조 정보를 기재한다.

- i. Specifications and analytical methods for starting materials, packaging materials, intermediate product, bulk product and finished product;
출발 물질, 포장 자재, 중간 제품, 벌크 제품, 최종 제품의 규격과 시험 방법
- ii. Manufacturing methods;
제조 방법
- iii. In-process testing and methods;
공정 시험 항목 및 시험 방법
- iv. Approved label copy;
승인 받은 라벨 사본
- v. Relevant clinical trial authorisations and amendments thereof, clinical trial protocol and randomisation codes, as appropriate;
관련 임상 시험 허가 문서와 개정 문서, 임상 시험 프로토콜과 무작위 배정 코드
- vi. Relevant technical agreements with contract givers and acceptors, as appropriate;
적절한 경우에 위탁업체와 수탁업체의 기술 합의서
- vii. Stability plan and reports;

안정성 시험 계획서와 보고서

viii. Details of plans and arrangements for reference and retention samples;

참조 검체와 보관 검체 관리 계획과 대책

ix. Storage and transport conditions;

보관 및 운송 조건

x. Details of the supply chain including manufacturing, packaging, labelling and testing sites for the investigational medicinal products, preferably in the format of a comprehensive diagram.

임상 시험 의약품 제조, 포장, 라벨링, 시험 시설을 포함한 공급 체인 세부 정보(바람직하게는 종합적인 그림 형식으로 작성)

This list of documents is neither exhaustive nor exclusive.

이 리스트가 모든 문서를 포함하거나 유일한 것은 아니다.

The contents of the product specification file will vary depending on the product and the stage of development.

제품 규격 파일의 내용은 제품과 개발 단계에 따라 다르다.

Where different manufacturing steps are carried out at different locations under the responsibility of different qualified persons, it is acceptable to maintain separate files limited to information of relevance to the activities at the respective locations. The manufacturing site should have access to the necessary documentation of the product specification file, including changes, to enable the relevant activities to be performed.

여러 위치에서 서로 다른 QP의 책임 아래 여러 제조 단계가 실시되는 경우, 해당 위치의 활동과 관련된 정보에 국한하여 파일을 구비하는 방법도 인정된다. 제조소는 관련 업무를 하기 위하여, 변경 사항을 포함해 필수적인 제품 규격 파일 문서에 접근할 수 있어야 한다.

3. 작업자(PERSONNEL)

The requirements as regards the personnel are defined in Article 6 of Commission Delegated Regulation (EU) No 2017/1569. The EudraLex, Volume 4, Part I, Chapter

2 should also be taken into account as appropriate.

작업자와 관련된 기준이 집행위원회 위임 규정 (EU) No 2017/1569의 제6조에 명시되어 있다. EudraLex 볼륨 4의 파트 I, 2장도 적절하게 고려한다.

All personnel involved with the manufacture, import, storage or handling of investigational medicinal products should be appropriately trained in the requirements specific to these types of product.

임상 시험 의약품의 제조, 수입, 보관 또는 취급에 관련된 모든 작업자를 상대로 임상 시험 의약품에 특이적인 기준의 교육 훈련을 적절하게 실시해야 한다.

Even where the number of staff involved in the manufacturing or import of investigational medicinal products is small, there should be, for each batch, separate people responsible for production and quality control.

임상 시험 의약품의 제조나 수입에 관련된 작업자의 수가 적더라도, 배치별로 생산과 품질 관리를 책임지는 자가 구분되어야 한다.

The qualified person has to fulfil the conditions of qualification set out in Article 49(2) and (3) of Directive 2001/83/EC, as per Article 61(2)(b) of Regulation (EU) No 536/2014.

QP는 규정 (EU) No 536/2014의 제61(2)(b)조에 따라, 디렉티브 2001/83/EC의 제49(2)/(3)조에 규정된 자격 조건에 부합해야 한다.

The responsibilities of the qualified person are set out in Article 62 of Regulation (EU) No 536/2015 and further elaborated in Article 12 of Commission Delegated Regulation (EU) No 2017/1569.

QP의 책임이 규정 (EU) No 536/2015의 제62조에 규정되어 있고, 집행위원회 위임 규정 (EU) No 2017/1569의 제12조에 더 자세히 명시되어 있다.

The qualified person that certifies the finished batch of investigational medicinal products for use in the clinical trial should ensure that there are systems in place that meet the requirements of good manufacturing practice and should have a broad knowledge of pharmaceutical development, clinical trial processes and supply chain of the batch concerned.

임상 시험 의약품 배치의 임상 시험 사용을 증명하는 QP는 GMP 기준에 부합하는 시스템을 갖추도록 하고, 의약품 개발, 임상 시험 과정, 관련 배치의 공급 체인을

전반적으로 파악하고 있어야 한다.

4. 시설 및 설비(PREMISES AND EQUIPMENT)

The toxicity, potency or sensitising potential may not be fully understood for investigational medicinal products and this reinforces the need to minimise all risks of cross-contamination. The design of equipment and premises, inspection/test methods and acceptance limits to be used after cleaning should reflect the nature of these risks and take account of the quality risk management principles detailed in EudraLex, Volume 4, Part I, Chapters 3 and 5.

임상 시험 의약품의 독성, 역가 또는 감작성이 충분히 파악되지 못한 상태일 수 있으며, 그러므로 모든 교차 오염 리스크를 최소화할 필요성이 크다. EudraLex 볼륨 4의 파트 I, 3장과 5장에 자세히 기술된 품질 리스크 관리 원칙을 고려하고, 상기 리스크의 특성을 반영해 시설/설비 디자인, 검사/시험 방법, 세척 이후 허용 기준을 설정한다.

Consideration should be given to campaign manufacturing, where appropriate. Account should be taken of the solubility of the product in decisions about the choice of cleaning solvent.

적절한 경우에는 캠페인 제조 방식을 고려한다. 제품의 용해성을 고려하여 세척제를 선정한다.

A quality risk management process, which includes a potency and toxicological evaluation, should be used to assess and control the cross-contamination risks presented by the investigational medicinal products manufactured. Factors that should be taken into account include:

역가와 독성 평가를 포함해 품질 리스크 관리 절차를 적용하여, 임상 시험 의약품 제조에 따른 교차 오염 리스크를 평가하고 관리한다. 이때 고려해야 할 요소는 다음과 같다.

i. facility/equipment design and use;

시설/설비 디자인과 용도

ii. personnel and material flow;

작업자 흐름과 물품 흐름

iii. microbiological controls;

미생물학적 관리

iv. physio-chemical characteristics of the active substance;

활성 성분의 이화학적 특성

v. process characteristics;

공정 특성

vi. cleaning processes;

세척 공정

vii. analytical capabilities relative to the relevant limits established from the evaluation of the investigational medicinal products.

임상 시험 의약품 평가를 통해 확립한 관련 기준 대비 분석 능력

Premises and equipment are expected to be qualified in accordance with EudraLex, Volume 4, Annex 15.

EudraLex 볼륨 4의 부록 15에 따라 시설과 설비의 적격성평가를 실시한다.

5. 문서 관리(DOCUMENTATION)

Documentation should be generated and controlled in line with the principles detailed in EudraLex, Volume 4, Part I, Chapter 4. The retention period for instructions and records required to demonstrate compliance with good manufacturing practice should be defined according to the type of document while complying with the requirement of Article 8 of Commission Delegated Regulation (EU) No 2017/1569, where relevant. In line with Article 8(1) of the above mentioned Delegated Regulation the documentation shall be consisted with the Product Specification File. Documents which are part of the Products Specification File shall be retained for the period of at least 5 years as required by Article 8(3) of the Delegated Regulation.

EudraLex 볼륨 4의 파트 I, 4장에 자세히 기술된 원칙에 따라 문서를 생산하고 관리한다. 해당되는 경우에 집행위원회 위임 규정 (EU) No 2017/1569의 제8조를 준수하면서, GMP 기준 준수를 증명하는데 필요한 지시 문서와 기록서의 보관 기간을 문서 종류별로 규정한다. 상기 위임 규정의 제8(1)조에 따라, 문서는 제품 규격 파일과 일치해야 한다. 제품 규격

파일의 한 부분인 문서는 위임 규정의 제8(3)조에 따라 최소 5년 동안 보관한다.

The sponsor has specific responsibilities for document retention of the clinical trial master file according to Article 58 of Regulation (EU) No 536/2014 and is required to retain such documentation for at least 25 years after the end of the trial. If the sponsor and the manufacturer are not the same entity, the sponsor has to make appropriate arrangements with the manufacturer to fulfil the sponsor's requirement to retain the clinical trial master file. Arrangement for retention of such documents and the type of documents to be retained should be defined in an agreement between the sponsor and manufacturer.

임상 시험 의뢰자는 규정 (EU) No 536/2014의 제58조에 따라 임상 시험 마스터 파일의 문서 보관을 책임지며, 임상 시험 종료 이후 최소 25년 동안 상기 문서를 보관해야 한다. 임상 시험 의뢰자와 제조업체가 다르면, 임상 시험 의뢰자의 임상 시험 마스터 파일 보관 기준을 이행하기 위하여, 임상 시험 의뢰자가 제조업체가 적절한 협정을 체결해야 한다. 상기 문서의 보관 절차와 보관 대상 문서의 종류를 임상 시험 의뢰자와 제조업체가 체결한 합의서에 명시한다.

5.1. 규격 및 지시 문서(Specification and instructions)

Specifications for starting materials, immediate packaging materials, intermediate products, bulk products and finished products, manufacturing formulae and processing and packing instructions should be as comprehensive as possible given the current state of knowledge. They should be re-assessed during development and updated as necessary. Each new version should take into account the latest data, current technology used, regulatory and pharmacopoeial developments and should allow traceability to the previous document. Any changes should be carried out according to a written procedure which should address any implications for product quality such as stability and bioequivalence. The approval process for instructions and changes thereof shall include responsible personnel at the manufacturing site.

출발 물질, 직접 포장 자재, 중간 제품, 벌크 제품, 최종 제품 규격 문서, MF(manufacturing formulae), 공정 및 포장 지시 문서는 현 지식 상태를 고려해 최대한 포괄적이어야 한다. 개발 과정에서 문서를 재평가하고 필요에 따라 업데이트한다. 최신 데이터, 사용하는 기술, 규제 기준과 약전 기준의 변화를 고려해 새로운 버전을 만들며, 예전 문서를 추적할 수 있어야 한다. 안정성과 생물학적 동등성 같은 제품 품질의 의미를

고려하여, 절차 문서에 따라 변경을 추진한다. 지시 문서와 지시 문서의 변경 승인 절차에 제조소의 책임자를 포함시켜야 한다.

Rationales for changes should be recorded and the consequences of a change on product quality and on any on-going clinical trials should be investigated and fully documented.

변경 근거를 기록하고 변경이 제품 품질과 진행 중인 임상 시험에 미칠 영향을 조사하고 충분하게 문서화한다.

5.2. 주문서(Order)

The manufacturer should retain the order for investigational medicinal products as part of the batch documentation. The order should request the processing and/or packaging of a certain number of units and/or their distribution and be given by or on behalf of the sponsor to the manufacturer. The order should be in writing, though it may be transmitted by electronic means, and be precise enough to avoid any ambiguity. It should be formally authorised by the sponsor or his representative and refer to the product specification file and the relevant clinical trial protocol as appropriate.

제조업체는 임상 시험 의약품 주문서를 배치 문서의 한 부분으로 포함시켜 보관해야 한다. 주문서를 통해 일정한 수의 임상 시험 의약품의 가공 및/또는 포장 및/또는 운송을 요청하며, 임상 시험 의뢰자가 제조업체에 직접 발행하거나 임상 시험 의뢰자를 대신하여 다른 자가 제조업체에 발행한다. 주문서를 전자적 수단으로 전송할 수 있지만, 주문서를 문서로 작성해야 하며, 애매한 부분이 없게 충분히 명확해야 한다. 임상 시험 의뢰자나 그의 대리인이 공식적으로 주문서를 승인하고, 제품 규격 파일과 관련 임상 시험 계획서 정보를 기재한다.

5.3. MF와 공정 지시 문서(Manufacturing formulae and processing instructions)

For every manufacturing operation or supply there should be clear and adequate written instructions and written records which are prepared using the specific clinical study information detailed in the product specification file. Records are particularly important for the preparation of the final version of the documents to be used in routine manufacture once the marketing authorisation is granted.

제조 작업이나 공급을 할 때마다, 제품 규격 파일에 자세히 기술된 특정 임상 시험 정보를 바탕으로 지시 문서와 기록서를 명확하고 적절하게 작성해야 한다. 기록서는 판매 허가 이후에 일상 제조에 사용되는 최종 버전의 문서를 작성하는데 특히 중요하다.

The relevant information in the product specification file should be used to draft the detailed written instructions on processing, packaging, quality control testing, and storage, including storage conditions.

제품 규격 파일의 관련 정보를 이용하여 공정, 포장, 품질 관리 시험, 보관(보관 조건 포함)에 관한 구체적인 지시 문서를 작성한다.

5.4. 포장 지시 문서(Packaging instructions)

Investigational medicinal products are normally packed in an individual way for each subject included in the clinical trial. The number of units to be packaged should be specified prior to the start of the packaging operations, including units necessary for carrying out quality control and for any retention samples to be kept. Sufficient reconciliations should take place to ensure that the correct quantity of each product required has been accounted for at each stage of processing.

일반적으로 임상 시험 의약품은 임상 시험 대상자 각각에 대하여 개별적으로 포장된다. 포장 작업 시작에 앞서 품질 관리에 필요한 양과 보관 검체의 양을 포함해, 포장할 제품의 양을 규정한다. 공정 단계마다 수량 관리를 충분하게 실시하여, 각 제품의 양이 정확한지 확인해야 한다.

Procedures should describe the specification, generation, testing, security, distribution, handling and retention of any randomisation code used for packaging investigational medicinal products as well as code-break mechanism. Appropriate records should be maintained.

임상 시험 의약품 포장에 사용할 무작위 배정 코드의 규격, 생성, 시험, 보안, 배포, 취급, 보관과 코드 해제 메커니즘을 기술한 절차를 구비한다. 기록서를 적절하게 유지한다.

5.5. 배치 기록서(Batch records)

Batch records should be kept in sufficient detail for the sequence of operations to be accurately determined. These records should contain any relevant remarks which justify procedures used and any changes made, enhance knowledge of the

product, develop the manufacturing operations and document deviations from predefined requirements.

배치 기록서는 작업 순서를 정확하게 파악할 수 있을 정도로 충분히 자세해야 한다. 절차와 변경의 타당성을 제시하고 제품 지식을 강화하며 제조 작업을 개발하고 지정 기준을 벗어난 일탈을 문서화하는 관련 정보를 기록서에 기재한다.

Batch manufacturing records should be retained by the manufacturer for at least 5 years after the completion or formal discontinuation of the last clinical trial in which the batch was used as set out in Article 8(3) of Commission Delegated Regulation (EU) No 2017/1569.

집행위원회 위임 규정 (EU) No 2017/1569의 제8(3)조에 규정된 바에 따라, 해당 배치를 사용한 마지막 임상 시험이 완료되거나 공식적으로 중단된 이후 최소 5년 동안 배치 제조 기록서를 제조업체가 보관한다.

6. 생산(PRODUCTION)

6.1. 포장 자재 (Packaging materials)

Specifications and quality control checks should include measures to guard against unintentional unblinding due to changes in appearance between different batches of packaging materials.

포장 자재 배치 사이의 성상 변화에 따라 의도하지 않게 눈가림 해제가 발생되지 않게 하기 위한 대책을 규격과 품질 관리 점검에 포함시킨다.

6.2. 제조 작업 (Manufacturing operations)

During development critical parameters should be identified and in-process controls primarily used to control the process. Provisional production parameters and in-process controls may be deduced from prior experience, including that gained from earlier development work. Careful consideration by key personnel is called for in order to formulate the necessary instructions and to adapt them continually to the experience gained in production. Parameters identified and controlled should be justifiable based on knowledge available at the time.

개발 과정에서 중요 파라미터를 파악하고 주로 IPC를 통해 공정을 관리한다. 선행 개발 작업에서 확보된 것을 포함해 선행 경험을 토대로 잠정 생산 파라미터와 IPC를 정할 수

있다. 필수적인 지시 문서를 명확히 기술하고 생산 경험의 축적에 따라 지속적으로 조정하기 위하여, 중요 작업자가 신중하게 검토할 필요가 있다. 관리 대상으로 정한 파라미터의 타당성을 설정 당시의 가용 지식에 근거하여 증명할 수 있어야 한다.

In line with Article 9(3) of Delegated Regulation, the manufacturing process is not to be validated to the extent necessary for routine production but shall be validated in its entirety, as far as is appropriate taking into account the stage of product development. It should be documented in accordance with the requirements detailed in EudraLex, Volume 4, Annex 15. Article 9(3) of Commission Delegated Regulation (EU) No 2017/1569 states also that the manufacturer shall identify the process steps that safeguard the safety of the subject and the reliability and robustness of the clinical trial data generated in the clinical study.

위임 규정 제9(3)조에 따라, 일상 생산에 필요한 정도까지 제조 공정을 밸리데이션하지 않지만, 제품 개발 단계를 고려하여 최대한 적절한 수준에서 전체적으로 밸리데이션해야 한다. EudraLex 볼륨 4의 부록 15에 자세히 기술된 기준에 따라 문서화한다. 집행위원회 위임 규정 (EU) No 2017/1569의 제9(3)조에 따르면, 제조업체는 시험 대상자의 안전과 임상 시험에서 생산되는 임상 시험 데이터의 신뢰성 및 견고성을 확보하는데 중요한 공정 단계를 파악해야 한다.

To avoid cross-contamination, written cleaning procedures and analytical methods to verify the cleaning process should be available.

교차 오염 방지를 위해 세척 절차 문서와 세척 공정 확인을 위한 분석 방법을 구비해야 한다.

For sterile products, the validation of sterilising processes should be of the same standards as for authorised medicinal products and take account of the principles for the manufacture of sterile medicinal products detailed EudraLex, Volume 4, Annex 1. Likewise, when required, virus inactivation/removal and removal of other impurities of biological origin should be demonstrated, to assure the safety of biotechnologically derived and biological products by following the scientific principles and techniques defined in the available guidance in this area.

무균 제품인 경우에 멸균 공정 밸리데이션 기준은 허가 받은 의약품에 적용되는 기준과 동일하며, EudraLex 볼륨 4의 부록 1에 자세히 기술된 무균 의약품 제조 원칙을 고려해야 한다. 필요한 경우에는 관련 가이드라인에 규정된 과학적 원칙과 기법을 적용하여, 생명 공학 유래 제품과 생물학적 제품의 안전성을 보증하기 위해, 바이러스 불활화/제거와 기타

생물학적 유래 불순물의 제거를 증명한다.

Validation of aseptic processes presents special problems where the batch size is small; in these cases, the number of units filled may be the maximum number filled in production. If practicable, and otherwise consistent with simulating the process, a larger number of units should be filled with media to provide greater confidence in the results obtained. Filling and sealing is often a manual or semi-automated operation presenting great challenges to sterility so enhanced attention should be given to operator training and validating the aseptic technique of individual operators.

배치 규모가 작은 경우에 무균 공정 밸리데이션이 특히 문제가 된다. 이러한 경우에 최대 생산 제품 수량이 충전 제품의 수에 해당될 수 있다. 실무적으로 가능한 경우에 공정을 시뮬레이션하여, 더 많은 수량의 제품을 배지로 충전해 결과의 신뢰를 높여야 한다. 충전과 밀봉이 수동 또는 반자동 작업인 경우도 있으며, 그에 따라 무균성 문제가 발생할 수 있으므로, 작업자 교육 훈련과 각 작업자의 무균 기법 밸리데이션에 특히 주의를 기울여야 한다.

6.3. 대조 제품의 변형(Modification of comparator products)

If a product is modified, data should be available (e.g. stability, comparative dissolution or bioavailability) to demonstrate that these changes do not significantly alter the original quality characteristics of the product.

제품을 변형하는 경우에는, 이러한 변경이 제품의 원래 품질 특성을 중대하게 변화시키지 않음을 증명하는 데이터가 있어야 한다(예, 안정성, 비교 용출 또는 생체이용률).

The expiry date stated for the comparator product in its original packaging might not be applicable to the product where it has been repackaged in a different container that may not offer equivalent protection, or be compatible with the product. A suitable retest date, taking into account the nature of the product, the characteristics of the container and the storage conditions to which the product may be subjected, should be determined by or on behalf of the sponsor. Such a date should be justified and must not be later than the expiry date of the original package. There should be compatibility of expiry dating and clinical trial duration.

원래 포장 상태인 대조 제품의 유효 일자가, 동등한 보호 효과를 제공하지 못하거나 제품과 조화되지 않는 다른 용기에 재포장된 제품에 적용되지 않을 수 있다. 제품 특성, 용기 특성,

제품 보관 조건을 고려해 임상 시험 의뢰자가 또는 임상 시험 의뢰자를 대신하여 적합한 재시험 일자를 지정한다. 이 재시험 일자의 타당성을 제시하며, 원래 포장 제품의 유효 일자 이후로 해서는 안 된다. 임상 시험 기간과 유효 기간 사이에 차이가 없어야 한다.

A reference sample of comparator product, which has been repackaged or over encapsulated for blinding purposes, should be taken at a point representative of the additional processing and retained, as the additional processing step could have an impact on stability or be needed for identification purposes in the event of a quality defect investigation, which would not be covered by the commercial retained sample.

눈가림 목적에서 재포장하거나 추가 캡슐화 처리를 한 대조 제품의 참조 검체를 추가 공정을 대표하는 지점에서 채취하여 보관한다. 이와 같은 추가 공정 단계가 안정성에 영향을 주거나, 상업적 보관 검체로 해결되지 않는 품질 결함의 조사 시에 확인 목적에서 필요할 수 있기 때문이다.

6.4. 눈가림 작업(Blinding operations)

Where products are blinded, systems should be in place to ensure that the blind is achieved and maintained while allowing for identification of "blinded" products, when necessary, including batch numbers of the products before the blinding operation. Rapid identification of product should also be possible in an emergency. Where the manufacturer has been delegated the responsibility for generation of randomisation codes, the manufacturer should enable that unblinding information is available to the appropriate responsible investigator site personnel before investigational medicinal products are supplied.

제품의 눈가림 작업을 하는 경우, 눈가림을 달성하고 유지하는 시스템을 구비해야 한다. 반면 필요한 경우에는 눈가림 작업 이전의 제품 배치 번호를 포함해, "눈가림 대상" 제품의 확인이 가능해야 한다. 또한 비상 상황에서 신속하게 제품을 확인할 수 있어야 한다. 무작위 배정 코드 생성 책임이 제조업체에 위임되었다면, 제조업체는 임상 시험 의약품 공급에 앞서 시험 책임자 시설의 작업자가 눈가림 해제 정보를 활용할 수 있도록 해야 한다.

Where products are blinded, the expiry date assigned should be stated at the expiry of the shortest dated product so that the blinding is maintained.

제품의 눈가림 작업을 하는 경우에 유효 일자가 가장 짧은 제품을 기준으로 유효 일자를 지정해 눈가림을 유지한다.

6.5. 포장(Packaging)

During packaging of investigational medicinal products, it may be necessary to handle different products on the same packaging line at the same time. The risk of product unintentional mixing (mix-ups) must be minimised by using appropriate procedures and/or specialised equipment as appropriate and relevant staff training. Documentation must be sufficient to demonstrate that appropriate segregation has been maintained during any packaging operations.

임상 시험 의약품 포장 시에 동일 포장 라인에서 여러 제품을 동시에 취급해야 할 수도 있다. 적절한 절차 및/또는 적절한 전문 설비를 이용하고 관련 작업자의 교육 훈련을 실시해, 의도하지 않게 제품이 섞일(혼입) 리스크를 최소화한다. 포장 작업 시에 적절한 분리 상태가 유지되었음을 증명하는 문서를 충분히 구비한다.

Packaging and labelling of investigational medicinal products are likely to be more complex and more liable to errors which are also harder to detect than for authorised medicinal products, particularly when blinded products with similar appearance are used. Precautions against mislabelling such as reconciliation, line clearance, in-process control checks by appropriately trained staff should accordingly be intensified.

허가 받은 의약품과 비교해 임상 시험 의약품의 포장과 라벨링이 더 복잡하고 오류 발생 가능성이 더 크며, 이러한 오류를 감지하기가 더 어렵다. 성상이 유사한 눈가림 제품을 사용하는 경우에 특히 그렇다. 그러므로 적절하게 교육 훈련을 받은 작업자의 IPC 점검, 라인 클리어런스, 수량 관리 같은 라벨링 오류 방지 대책을 강화해야 한다.

The packaging must ensure that the investigational medicinal product remains in good condition during transport and storage at intermediate destinations. Any opening or tampering of the outer packaging during transport should be readily discernible.

운송하고 중간 지점에서 보관할 때도 임상 시험 의약품이 우수한 상태를 유지하도록 포장해야 한다. 운송 과정에서 외부 포장이 개봉되거나 훼손되면 용이하게 파악할 수 있어야 한다.

Re-packaging operations may be performed by authorised personnel at a hospital, health centre or clinic that meet the requirements of Article 61(5)(a) of Regulation

(EU) No 536/2014.

규정 (EU) No 536/2014의 제61(5)(a)조에 부합하는 병원, 건강 센터 또는 의원의 허가 받은 자가 재포장 작업을 할 수 있다.

6.6. 라벨링(Labelling)

Labelling of investigation medicinal products shall comply with the requirements of Article 66, 67, 68 and 69 of Regulation (EU) No 536/2014. A list of information which shall appear on the labelling is set out in Annex VI to the said Regulation. The labelling operation should be performed at an authorised manufacturing site that complies with the requirements of Article 61(1) of Regulation (EU) No 536/2014.

임상 시험 의약품의 라벨링은 규정 (EU) No 536/2014의 제66조, 제67조, 제68조, 제69조의 기준에 부합해야 한다. 기재해야 하는 정보가 상기 규정의 부록 VI에 지정되어 있다. 규정 (EU) No 536/2014의 제61(1)조에 부합하는 허가 받은 제조소에서 라벨링 작업을 실시한다.

If it becomes necessary to change the expiry date, an additional label should be affixed to the investigational medicinal product. This additional label should state the new expiry date and repeat the batch number and clinical trial reference number. It may be superimposed on the old expiry date, but for quality control reasons, not on the original batch number.

유효 일자를 변경할 필요가 있는 경우, 임상 시험 의약품에 추가 라벨을 부착한다. 이 추가 라벨에 새로운 유효 일자를 표시하고, 배치 번호와 임상 시험 참조 번호를 다시 기재한다. 옛 유효 일자 위에 부착할 수 있으나, 품질 관리 이유에서 원래 배치 번호 위에 부착해서는 안 된다.

The re-labelling operation should be performed by appropriately trained staff in accordance with good manufacturing practice principles and specific standard operating procedures and should be checked by a second person. This additional labelling should be properly documented in the batch records. To avoid mistakes the additional labelling activity should be carried out in an area which is partitioned or separated from other activities. A line clearance at the start and end of activity should be carried out and label reconciliation performed. Any discrepancies observed during reconciliation should be investigated and accounted for before

release.

적절하게 교육 훈련을 받은 작업자가 GMP 원칙과 지정 표준 작업 절차에 따라 라벨링 재작업을 실시하며, 다른 작업자가 점검해야 한다. 이와 같은 추가 라벨링 작업을 배치 기록서에 적절하게 문서화한다. 오류를 피하기 위하여 다른 작업과 구분되거나 분리된 지역에서 추가 라벨링 작업을 실시한다. 작업 시작 시점과 종료 시점에 라인 클리어런스를 하고 라벨 수량 관리를 실시한다. 수량 관리 시에 차이가 발견되면 조사를 실시하고 원인을 파악한 다음에 출하 승인을 한다.

The re-labelling operation may be performed by authorised personnel at a hospital, health centre or clinic that meet the requirements of Article 61(5)(a) of Regulation (EU) No 536/2014.

규정 (EU) No 536/2014의 제61(5)(a)조에 부합하는 병원, 건강 센터 또는 의원의 허가 받은 자가 라벨링 재작업을 할 수 있다.

7. 품질 관리(QUALITY CONTROL)

According to Article 10 of Commission Delegated Regulation (EU) No 2017/1569, the manufacturer is required to establish and maintain a quality control system placed under the authority of a person who has the requisite qualifications and is independent of production.

집행위원회 위임 규정 (EU) No 2017/1569의 제10조에 따라, 제조업체는 필수 자격 조건을 충족하고 생산으로부터 독립된 자의 권한 아래 품질 관리 시스템을 확립하고 유지해야 한다.

As processes may not be standardised or fully validated, testing takes on more importance in ensuring that each batch meets the approved specification at the time of testing.

공정이 표준화되지 않았거나 충분히 밸리데이션되지 않은 상태이므로, 각 배치가 시험 당시에 승인 받은 규격에 부합하는지 확인하는데 시험이 더욱 중요하다.

Quality control of the investigational medicinal product, including comparator product, should be performed in accordance with the information submitted according to Article 25 of Regulation (EU) No 536/2014, as authorised by the Member State.

규정 (EU) No 536/2014의 제25조에 따라 제출되고 회원국이 허가한 정보에 의거하여

대조 제품을 포함해 임상 시험 의약품의 품질 관리를 실시한다.

Verification of the effectiveness of blinding should be performed and recorded.
눈가림의 효과를 확인하고 기록한다.

Retention periods for samples of investigational medicinal products have to fulfil the requirements of Article 10(4) of Commission Delegated Regulation (EU) No 2017/1569.

임상 시험 의약품 검체 보관 기간은 집행위원회 위임 규정 (EU) No 2017/1569의 제10(4)조에 부합해야 한다.

Samples are retained to fulfil two purposes: firstly, to provide a sample for future analytical testing, and secondly, to provide a specimen of the finished investigational medicinal product which may be used in the investigation of a product quality defect. Samples may therefore fall into two categories:

2가지 목적에서 검체를 보관한다. 첫째, 나중에 분석 시험용 검체를 제공하기 위해 보관한다. 둘째, 제품 품질 결함 조사에 사용될 수 있는 최종 임상 시험 의약품 견본을 제공하기 위해 보관한다. 그러므로 검체를 2가지 카테고리로 나눌 수 있다.

- Reference sample: a sample of a batch of starting material, packaging material or finished product which is stored for the purpose of being analysed should the need arise. Where stability permits, reference samples from critical intermediate stages, e.g. those requiring analytical testing and release, or intermediates which are transported outside of the manufacturer's control, should be kept.

참조 검체: 필요한 상황이 발생하면 분석을 할 목적으로 보관하는 출발 물질, 포장 자재 또는 최종 제품 배치의 검체. 안정성이 확보되는 경우에, 중요 중간 단계의 참조 검체(예, 분석 시험이나 승인이 필요한 단계) 또는 제조업체의 관리 범위를 벗어난 곳으로 운송되는 중간 제품의 참조 검체를 보관해야 한다.

- Retention sample: a sample of a fully packaged unit from a batch of finished product. It is stored for identification purposes. For example, presentation, packaging, labelling, package leaflet, batch number, expiry date should the need arise during the shelf life of the batch concerned.

보관 검체: 최종 제품 배치의 완전 포장 제품 검체. 확인 목적으로 보관한다. 예를

들어 배치의 유효 기간 동안 필요한 상황이 발생하면, 프레젠테이션, 포장, 라벨링, 설명서, 배치 번호, 유효 일자 등을 확인하는데 사용된다.

There may be exceptional circumstances where this requirement can be met without retention of duplicate samples, e.g. where small amounts of a batch are packaged for different markets or in the production of very expensive medicinal products.

매우 비싼 의약품을 생산하거나 특정 배치 가운데 적은 양을 여러 시장에 맞춰 포장하는 경우 등, 중복 검체의 보관 없이 이 기준을 충족할 수 있는 예외적인 상황도 있다.

For retention samples it is acceptable to store information related to the final packaging as written, photographic or electronic records, if such records provide sufficient information, e.g. examples of packaging, labelling and any accompanying documentation to permit investigations associated with the use of the product. In case of electronic records, the system should comply with the requirements of EudraLex, Volume 4, Annex 11.

보관 검체인 경우에 수기 기록, 사진 기록 또는 전자 기록 같은 방법으로 충분한 정보, 예를 들어 제품 사용과 관련된 조사를 위해 포장, 라벨링, 기타 첨부 문서에 관한 정보를 충분히 제공할 수 있다면, 최종 포장과 관련된 정보를 수기 기록, 사진 기록 또는 전자 기록으로 보관하는 방법도 인정된다. 전자 기록인 경우에 시스템은 EudraLex 볼륨 4의 부록 11에 부합해야 한다.

Where reference samples and retention samples are presented identically, i.e. as fully packaged units, the samples may be regarded as interchangeable.

참조 검체와 보관 검체가 동일한 상태인 경우(완전 포장 제품), 서로 교체 가능한 것으로 볼 수 있다.

Samples are not expected of an investigational medicinal product which is an unblinded comparator in its original packaging and sourced from the authorised supply chain in the EU or of a product which holds a marketing authorisation granted by a national competent authority in the EU or by the European Commission.

EU의 허가 받은 공급 체인을 통해 구입하고 눈가림 작업을 하지 않은 원래 포장 상태의 대조약인 임상 시험 의약품이나 유럽 집행위원회 또는 EU 역내 국가 규제 기관이 승인한 판매 허가 제품인 경우에 검체 보관이 필요하지 않을 것이다.

The storage location of samples should be defined in a technical agreement between the sponsor and the manufacturer(s) and should allow timely access by the competent authorities.

검체 보관 위치를 임상 시험 의뢰자와 제조업체 사이의 기술 합의서에 명시하고, 규제 기관이 적시에 접근할 수 있도록 해야 한다.

Reference samples of finished product should be stored under defined storage conditions in the EU or in a third country where appropriate arrangements have been made by the Union with the exporting country to ensure that the manufacturer of the investigational medicinal product applies standards of good manufacturing practice at least equivalent to those laid down by the Union. In exceptional circumstances, the reference samples of the finished product may be stored by the manufacturer in another third country, in which case this should be justified and documented in a technical agreement between the sponsor, the importer in the EU and that manufacturer in the third country.

임상 시험 의약품 제조업체가 최소한 EU 기준과 동등한 GMP 기준을 적용하도록 하기 위해 EU와 수출국이 적절하게 협정을 맺은 제3국이나 EU에서, 최종 제품 참조 검체를 지정 보관 조건에서 보관해야 한다. 예외적인 경우에는 최종 제품 참조 검체를 다른 제3국에서 제조업체가 보관할 수 있으며, 이 경우에 그 타당성을 증명하고 이 제3국의 제조업체와 EU의 수입업체, 임상 시험 의뢰자 사이에 체결된 기술 합의서에 명시한다.

The reference sample should be of sufficient size to perform, on at least two occasions, all critical quality attribute tests as defined in the investigational medicinal product dossier authorised by the Member State. Any exception to this should be justified to, and agreed with, the national competent authority.

회원국이 승인한 임상 시험 의약품 문서에 지정된 모든 중요 품질 특성 시험을 최소 2회 실시하기에 충분한 양의 참조 검체를 보관한다. 이 기준의 예외를 원할 때는 국가 규제 기관에 타당성을 증명하고 국가 규제 기관의 승인을 받아야 한다.

8. 배치 출하 승인(RELEASE OF BATCHES)

Release of investigational medicinal products should not occur until after the qualified person has certified in line with Article 62(1) of Regulation (EU) No 536/2014 that the requirements of Article 63(1) and (3) of Regulation (EU) No

536/2014 and those set out in Article 12 of the Commission Delegated Regulation (EU) No 2017/1569 are met.

규정 (EU) No 536/2014의 제63(1)/(3)조와 집행위원회 위임 규정 (EU) No 2017/1569의 제12조에 지정된 기준이 충족되었음을, 규정 (EU) No 536/2014의 제62(1)조에 따라 QP가 증명할 때까지 임상 시험 의약품의 출하 승인을 해서는 안 된다.

The duties of the qualified person in relation to investigational medicinal products are affected by the different circumstances that can arise and are referred to below:

임상 시험 의약품과 관련하여 QP의 의무는, 아래와 같이 상황에 따라 달라질 수 있다.

i. Product manufactured within the EU but not subject to an EU marketing authorisation: the duties are laid down in Article 62 of Regulation (EU) No 536/2014 and Article 12(1)(a) of the Delegated Regulation;
EU에서 제조되지만 EU 판매 허가 대상이 아닌 제품: 규정 (EU) No 536/2014의 제62조와 위임 규정 제12(1)(a)조에 QP의 의무가 명시되어 있다.

ii. Product sourced from the open market within the EU in accordance with Article 80(b) of Directive 2001/83/EC and subject to a marketing authorisation granted by a competent authority in the EU, regardless of manufacturing origin: the duties are as described above. However, the scope of the certification can be limited to assuring that the products are in accordance with the authorisation of the clinical trial and any subsequent processing carried out by the manufacturer for the purpose of blinding, trial-specific packaging and labelling.

디렉티브 2001/83/EC의 제80(b)조에 따라 EU의 공개 시장에서 구입한 제품이고, 제조원에 상관없이 EU 역내 규제 기관의 판매 허가를 받은 제품: QP의 의무는 앞서 설명한 바와 같다. 하지만 증명의 범위는 제품이 임상 시험 허가 기준에 부합하며 제조업체가 눈가림, 임상 시험 특이적 포장 및 라벨링 목적으로 추가 작업을 실시했는지 확인하는데 국한될 수 있다.

iii. Product imported directly from a third country: the duties are laid down in Article 62 of Regulation (EU) No 536/2014 and Article 12(1)(b) of Delegated Regulation. Where investigational medicinal products are imported from a third country and they are subject to agreements concluded between the Union and

that country, such as a Mutual Recognition Agreement (MRA), equivalent standards of good manufacturing practice apply provided any such agreement is operational for investigational medicinal products. In the absence of a MRA, the qualified person should determine that equivalent standards of good manufacturing practice apply through knowledge of the quality system employed at the manufacturer. This knowledge is normally acquired through audit of the manufacturer's quality systems. In either case, the qualified person may then certify on the basis of documentation supplied by the manufacturer in the third country and document the rationale for certification.

제3국에서 직접 수입한 제품: 규정 (EU) No 536/2014의 제62조와 위임 규정 제12(1)(b)조에 QP의 의무가 명시되어 있다. 제3국에서 임상 시험 의약품도 수입하고 EU와 수출국 사이에 MRA 같은 협정이 체결되어 있으며 임상 시험 의약품도 이와 같은 협정의 대상이 되면, 동등한 GMP 기준이 적용된다. MRA가 없는 경우에는 제조업체의 품질 시스템에 대한 지식을 토대로 동등한 GMP 기준이 적용되었음을 QP가 확인한다. 일반적으로 제조업체 품질 시스템 감사를 통해 이 지식을 확보한다. 어떤 경우이건 QP는 제3국의 제조업체가 제공한 문서를 토대로 증명을 하고 증명의 근거를 문서화해야 한다.

The information in the product specification file should form the basis for assessment of the suitability for certification and release of a particular batch by the qualified person and should therefore be accessible to him or her.

제품 규격 파일의 정보가 QP의 특정 배치 증명 및 출하 승인 적합성 평가를 위한 토대여야 하며, 그러므로 QP가 제품 규격 파일 정보에 접근할 수 있어야 한다.

Assessment by the qualified person of each batch for certification prior to release should take account of the principles detailed in EudraLex, Volume 4, Annex 16 and may include as appropriate:

QP는 각 배치의 증명과 출하 승인을 위하여 EudraLex 볼륨 4의 부록 16에 자세히 기술된 원칙을 고려해 각 배치를 평가하며, 이때 다음 항목을 적절하게 포함하여 평가할 수 있다.

- i. Batch records, including control reports, in-process test reports and release reports demonstrating compliance with the product specification file, the order, protocol and randomisation code. These records should include all deviations or planned changes, and any consequent additional checks and tests, and should be completed and endorsed by the staff authorised to do so according to the

quality system;

제품 규격 파일, 주문서, 프로토콜, 무작위 배정 코드의 준수를 증명하는 배치 기록서(관리 보고서, 공정 시험 보고서, 출하 승인 보고서 포함). 이 기록서에 모든 일탈 또는 계획 변경과 그에 따른 추가 점검/시험 정보가 포함되어야 하며, 품질 시스템에 따라 업무 실행을 허가 받은 자가 기록하고 서명한다.

ii. Production conditions;

생산 조건

iii. Cleaning records;

세척 기록

iv. The qualification status of facilities, validation status of processes and methods;

시설의 적격성평가 상태, 공정과 방법의 밸리데이션 상태

v. Examination of finished packs;

최종 포장 제품 검사

vi. The results of any analyses or tests performed after importation, where relevant;

해당되는 경우에 수입 이후 시험 결과

vii. Stability plan and reports;

안정성 시험 계획서와 보고서

viii. The source and verification of conditions of storage and shipment;

출처와 보관 및 운송 조건 확인

ix. Audit reports concerning the quality system of the manufacturer;

제조업체 품질 시스템 관련 감사 보고서

x. Documents certifying that the manufacturer is authorised to manufacture investigational medicinal product for export by the appropriate authorities in the third country;

제3국의 해당 규제 기관이 수출용 임상 시험 의약품의 제조를 허가한 제조업체임을

증명하는 문서

- xi. Where relevant, regulatory requirements for marketing authorisation, good manufacturing practice standards applicable and any official verification of compliance with good manufacturing practice;

해당되는 경우에 판매 허가에 대한 규제 기준, 적용되는 GMP 기준, 그리고 GMP 기준 준수의 공식 확인

- xii. Verification of the supply chain including manufacturing, packaging, labelling and testing sites for the investigational medicinal products;

임상 시험 의약품의 제조, 포장, 라벨링, 시험 시설을 포함해 공급 체인 확인

- xiii. All factors of which the qualified person is aware that are relevant to the quality of the batch.

배치의 품질과 관련해 QP가 알고 있는 모든 요소

The relevance of the above elements is affected by the country of origin of the product, the manufacturer, the status of the product, i.e. with or without a marketing authorisation granted by competent authorities in the EU or in a third country, and the phase of development of the product.

상기 요소의 연관성은 제품 제조국, 제조업체, 제품 상태, 즉 EU 또는 제3국 규제 기관의 판매 허가를 확보했는지 여부, 그리고 제품 개발 단계에 따라 달라진다.

Where investigational medicinal products are produced and packaged at different sites under the supervision of different qualified persons, sharing of responsibilities amongst qualified persons in relation to compliance of a batch must be defined in a document formally agreed by all parties.

서로 다른 QP의 감독 아래 여러 장소에서 임상 시험 의약품을 생산하고 포장하는 경우, 배치의 기준 준수와 관련해 QP 사이의 책임 공유를 모든 당사자가 공식적으로 합의한 문서에 규정한다.

Where required to support certification, the qualified person has to ensure that investigational medicinal products have been stored and transported under conditions to maintain product quality and supply chain security. Relevant situations may include short expiry date products released prior to final qualified person

certification, or where return of investigational medicinal products to an authorised manufacturer for re-labelling and re-packaging remains a possibility.

증명을 뒷받침하기 위하여 필요하다면, 제품 품질과 공급 체인 안전을 유지하는 조건에서 임상 시험 의약품 보관하고 운송했음을 QP가 확인해야 한다. 유효 기간이 짧아 QP의 최종 증명에 앞서 출하하는 제품 또는 재라벨링과 재포장을 위해 임상 시험 의약품을 허가 받은 제조업체로 반환할 가능성이 있는 경우를 예로 들 수 있다.

The qualified person is not required to certify re-packaging or re-labelling carried out pursuant to Article 61(5)(a) of Regulation (EU) No 536/2014.

QP는 규정 (EU) No 536/2014의 제61(5)(a)조에 따라 실시되는 재포장 또는 재라벨링을 증명할 필요가 없다.

Where the manufacturer is delegated by the sponsor to perform the regulatory release in addition to certification by the qualified person, the arrangements should be defined in an agreement between the sponsor and the manufacturer. Relevant clinical trial authorisation and amendment information should be available for reference in the product specification file and the manufacturer should ensure the necessary clinical trial authorisations are in place and prior to shipping product for use in the trial.

QP의 증명 이외에도 제조업체가 출하하는 것을 임상 시험 의뢰자가 위임하는 경우, 임상 시험 의뢰자와 제조업체 사이의 합의서에 절차를 명시해야 한다. 관련 임상 시험 허가 및 개정 정보를 확보해 제품 규격 파일 작성에 활용할 수 있어야 하며, 제조업체는 임상 시험용 제품의 운송에 앞서 필수적인 임상 시험 허가가 확보되었음을 확인해야 한다.

After certification by the qualified person, investigational medicinal products should be stored and transported under conditions to maintain product quality and supply chain security.

QP의 증명 이후에 제품 품질과 공급 체인 안전을 유지할 수 있는 조건에서 임상 시험 의약품을 보관하고 운송한다.

9. 아웃소싱 작업(OUTSOURCED OPERATIONS)

Activities which are outsourced should be defined, agreed and controlled by written contracts between the contract giver and the party to whom the operations are outsourced in accordance with Article 13 of Delegated Regulation and the principles

detailed in EudraLex Volume 4, Part I, Chapter 7.

위임 규정 제13조와 EudraLex 볼륨 4의 파트 I, 7장에 자세히 기술된 원칙에 따라, 위탁업체와 아웃소싱 대상 업체 사이에 계약서를 체결하여, 아웃소싱 업무를 규정하고 합의하고 관리한다.

10. 불만(COMPLAINTS)

There should be written procedures describing the actions to be taken upon receipt of a complaint at the manufacturing, storage or importation site. All complaints should be documented and assessed to establish if they represent a potential quality defect or other issue. The procedures should ensure that the sponsor is able to assess the complaints to determine if they justify the reporting of a serious breach, as required by Article 52 of Regulation (EU) No 536/2014.

제조 시설, 보관 시설 또는 수입 시설에서 불만의 접수 시에 취할 조치를 기술한 절차 문서를 구비한다. 모든 불만을 문서화하고 평가하여, 잠재 품질 결함이나 기타 문제에 해당되는지 확인한다. 임상 시험 의뢰자가 불만을 평가하고 규정 (EU) No 536/2014의 제52조에 따라 중대한 위반의 보고에 해당되는지 파악할 수 있게 절차를 구비한다.

The investigation of quality defect should be performed in accordance with the principles detailed in EudraLex, Volume 4, Part I, Chapter 8.

EudraLex 볼륨 4의 파트 I, 8장에 자세히 기술된 원칙에 따라 품질 결함을 조사한다.

The conclusions of the investigation should be discussed between the manufacturer and the sponsor, if different, in a timely manner. This should involve the qualified person and those responsible for the relevant clinical trial in order to assess any potential impact on the trial, product development and on subjects.

조사 결론을 제조업체와 임상 시험 의뢰자(서로 다른 경우)가 적시에 논의한다. 이때 관련 임상 시험을 책임지는 자와 QP도 관여하여, 임상 시험, 제품 개발, 시험 대상자에 미칠 영향을 평가한다.

11. 리콜 및 반품(RECALLS AND RETURNS)

11.1. 리콜(Recalls)

Procedures for retrieving investigational medicinal products and documenting this

retrieval should in line with Article 14 of the Delegated Regulation be agreed by the sponsor in cooperation with the manufacturer, where different. The manufacturer, investigator and the sponsor's representative need to understand their obligations under the retrieval procedure. The procedures for retrieval of investigational medicinal products should be in accordance with the principles detailed in EudraLex, Volume 4, Part I, Chapter 8.

임상 시험 의약품 회수하고 이 회수 행위를 문서화하는 절차를, 위임 규정 제14조에 따라 임상 시험 의뢰자가 제조업체와 협력하여(서로 다른 경우) 설정한다. 제조업체, 시험자, 임상 시험 의뢰자의 대리인이 회수 절차에 따른 각자의 의무를 이해할 필요가 있다. 임상 시험 의약품 회수 절차는 EudraLex 볼륨 4의 파트 I, 8장에 자세히 기술된 원칙에 부합해야 한다.

To facilitate recall, a detailed inventory of the shipments made by the manufacturer should be maintained.

리콜을 원활히 추진하기 위하여, 제조업체가 자세한 운송 기록을 작성하고 유지해야 한다.

11.2. 반품(Returns)

Returned investigational medicinal products should be clearly identified and stored in an appropriately controlled, dedicated area. Inventory records of returned products should be kept.

반환된 임상 시험 의약품을 명확하게 식별하고, 적절하게 관리되는 전용 지역에 보관한다. 반품 재고 기록을 구비한다.

11.3. 폐기(Destruction)

The manufacturer or sponsor's representative should destroy investigational medicinal products only with prior written authorisation by the sponsor. The arrangements for destruction of investigational medicinal products have to be described in the protocol. Any arrangement between sponsor and manufacturer in this regard should be defined in their technical agreement.

제조업체나 임상 시험 의뢰자의 대리인은, 임상 시험 의뢰자가 사전에 문서로 허가한 경우에만 임상 시험 의약품을 폐기해야 한다. 임상 시험 의약품 폐기 절차를 프로토콜에 기술한다. 이와 관련하여 임상 시험 의뢰자와 제조업체가 합의한 절차를 기술 합의서에 규정한다.

Destruction of unused investigational medicinal products should be carried out only after reconciliation of delivered, used and recovered products and after investigation and satisfactory explanation of any discrepancies upon which the reconciliation has been accepted.

공급 수량, 사용 수량, 회수 수량을 점검하고 차이가 발견되는 경우에 조사하고 적합하게 설명되는 경우에만, 사용하지 않은 임상 시험 의약품 폐기한다.

Records of destruction operations should be retained, including a dated certificate of destruction or a receipt for destruction to the sponsor. These documents should clearly identify or allow traceability to the batches and/or patient numbers involved and the actual quantities destroyed.

임상 시험 의뢰자에게 발행하는 폐기 영수증이나 일자가 기재된 폐기 증명서를 포함하여, 폐기 작업 기록을 구비한다. 실제 폐기 수량과 관련 배치 및/또는 환자 번호를 명확히 파악하거나 추적할 수 있게 문서를 작성한다.

GLOSSARY OF TERMS APPLICABLE TO THESE GUIDELINES

용어 정의

Terms 용어	Definition 의미
Campaign manufacturing 캠페인 제조	Manufacturing a series of batches of the same product in sequence in a given period of time followed by an appropriate (validated) cleaning procedure. 일정 기간 동안 여러 배치의 동일 제품을 순서대로 제조하고 적절한 (밸리데이션된) 절차로 세척하는 방식.
Comparator product 대조 제품	An investigational medicinal product used as a reference, including as a placebo, in a clinical trial. 임상 시험에서 참조 용도로 사용되는 임상 시험 의약품(위약 포함).
Expiry date 유효 일자	The date placed on the container/labels of an investigational medicinal products designating the time during which the investigational medicinal products is expected to remain within established shelf life specifications if stored under defined conditions, and after which it should not be used. 임상 시험 의약품을 지정 조건에서 보관하면 설정된 유효 기간 규격 이내로 유지될 것으로 예상되는 기간이며 그 이후에는 사용하지 말아야 하는 것으로, 임상 시험 의약품의 용기/라벨에 표시된 일자.
Order 주문서	The order should request the processing and/or packaging of a certain number of units and/or their shipment and be given by or on behalf of the sponsor to the manufacturer. 일정한 수의 제품의 가공 및/또는 포장 및/또는 운송을 요청하는 문서이며, 임상 시험 의뢰자가 직접 제조업체에 발행하거나 임상 시험 의뢰자를 대신하여 제조업체에 발행한다.
Randomisation 무작위 배정	The process of assigning trial subjects to treatment or control groups using an element of chance to determine the assignments in order to reduce bias. 편향을 줄이기 위하여 확률의 원리에 따라 임상 시험 대상자를 치료군이나 대조군에 배정하는 과정.

Retest date 재시험 일자	The date when a material should be re-examined to ensure that it is still suitable for use. 사용하기에 적합한지 확인하기 위해 다시 검사해야 하는 일자.
Shipping 운송	The operation of packaging for and sending of ordered medicinal products for clinical trials. 주문 받은 임상 시험용 의약품의 운송을 위한 포장 작업과 임상 시험 의약품의 운송 작업.

gmpeye