

1상 임상 시험 의약품 CGMP
(Guidance for Industry:
CGMP for Phase 1 Investigational Drugs)

gmpeye

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Office of Regulatory Affairs (ORA)
July 2008
CGMP

1상 임상 시험 의약품 CGMP

(Guidance for Industry: CGMP for Phase 1 Investigational Drugs)

Additional copies are available from:

Office of Training and Communication

Division of Drug Information, HFD-240

Center for Drug Evaluation and Research

Food and Drug Administration

5600 Fishers Lane

Rockville, MD 20857

(Tel) 301-827-4573

<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>

or

Office of Communication, Training and

Manufacturers Assistance, HFM-40

Center for Biologics Evaluation and Research

Food and Drug Administration

1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448

<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>.

(Tel) 800-835-4709 or 301-827-1800

U.S. Department of Health and Human Services

Food and Drug Administration

Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

Office of Regulatory Affairs (ORA)

July 2008

CGMP

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 배경(BACKGROUND)
 - A. 법적 기준과 규제 기준(Statutory and Regulatory Requirements)
 - B. 가이드라인(Guidance)
- III. 적용 범위(SCOPE)
- IV. 법적 기준 준수를 위한 일반 가이드라인(GENERAL GUIDANCE FOR COMPLYING WITH THE STATUTE)
- V. 1상 임상 시험 의약품을 위한 권장 CGMP(RECOMMENDED CGMP FOR PHASE 1 INVESTIGATIONAL DRUGS)
 - A. 작업자(Personnel)
 - B. QC 업무(QC Function)
 - C. 시설 및 설비(Facility and Equipment)
 - D. 원료, 용기, 마개의 관리(Control of Components, and Containers and Closures)
 - E. 제조 및 기록서(Manufacturing and Records)
 - F. 시험 관리(Laboratory Controls)
 - 1. 시험(Testing)
 - 2. 안정성(Stability)
 - G. 포장, 라벨링 작업, 유통(Packaging, Labeling and Distributing)
 - H. 기록 유지(Recordkeeping)
- VI. 특수 제조 상황(SPECIAL MANUFACTURING SITUATIONS)
 - A. 다제품 시설(Multi-Product Facilities)
 - B. 생물학적 제품과 생명공학 제품(Biological and Biotechnological Products)
 - 1. 공통(General Considerations)
 - 2. 외래성 인자 관리(Adventitious Agent Control)
 - 3. 유전자 치료제 및 세포 치료제(Gene Therapy and Cellular Therapy Products)
 - C. 무균 제품/무균 공정 제품(Sterile Products/Aseptically Processed

Products)

용어 정의(GLOSSARY)

참고 문헌(REFERENCES)

gmpeye

Guidance for Industry¹
CGMP for Phase I Investigational Drugs

This guidance represents the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. You can use an alternative approach if the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for implementing this guidance. If you cannot identify the appropriate FDA staff, call the appropriate number listed on the title page of this guidance.

이 가이드 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다. 이 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하거나 인정하지 않으며 FDA 또는 일반 대중을 구속하지도 않는다. 관련 법규에 제시된 기준을 만족시킬 수 있는 다른 방법이 있다면, 그 방법을 활용할 수도 있다. 다른 방법을 협의하고자 한다면, 이 가이드 문서의 시행을 책임지는 FDA 담당자에게 연락한다. 관련 FDA 담당자가 누구인지 모른다면, 이 문서의 표지에 기재된 번호로 전화한다.

I. 서론(INTRODUCTION)

This guidance is intended to assist in applying current good manufacturing practice (CGMP) required under section 501(a)(2)(B) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) in the manufacture of most investigational new drugs (IND) used in phase 1 clinical trials.² These drugs, which include biological drugs, are exempt from complying with 21 CFR part 211 under 21 CFR 210.2(c) (referred to as phase 1 investigational drugs).

이 가이드 문서는 FD&C법 섹션 501(a)(2)(B)에 따른 CGMP 기준을 1상 임상 시험에 사용되는 IND 제품 제조에 적용하는 것을 지원하기 위해 작성되었다. 생물학적제제를 포함한 임상 시험 의약품은 21 CFR 210.2(c)에 따라 21 CFR 파트 211의 준수가

¹ This guidance has been prepared by an Agency working group with representatives from the Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), and the Office of Regulatory Affairs (ORA), at the Food and Drug Administration.

이 가이드 문서는 FDA CDER, CBER, ORA 대표자로 구성된 실무 그룹이 작성했다.

² See 21 CFR 312.21(a)
21 CFR 312.21(a) 참조

면제된다(이하 "1상 임상 시험 의약품").

Because a phase 1 clinical trial initially introduces an investigational new drug into human subjects, appropriate CGMP help ensure subject safety. This guidance applies, as part of CGMP, quality control (QC) principles to the manufacture of phase 1 investigational drugs (i.e., interpreting and implementing CGMP consistent with good scientific methodology), which foster CGMP activities that are more appropriate for phase 1 clinical trials, improve the quality of phase 1 investigational drugs, and facilitate the initiation of investigational clinical trials in humans while continuing to protect trial subjects.

1상 임상 시험 시에 IND 의약품을 사람에게 처음으로 투여하기 때문에, 적절한 CGMP 준수는 시험 대상자의 안전을 확보하는데 도움이 된다. 이 가이드 문서는 CGMP의 한 부분인 QC 원칙을 1상 임상 시험 의약품 제조에 적용하여(우수한 과학적 방법론에 따른 CGMP의 해석과 적용), 1상 임상 시험에 적절한 CGMP 업무를 촉진하고, 1상 임상 시험 의약품의 품질을 향상시키며, 시험 대상자를 보호하면서 사람을 대상으로 하는 임상 시험을 원활하게 추진하기 위한 것이다.

This guidance replaces the guidance issued in 1991 titled *Preparation of Investigational New Drug Products (Human and Animal)* (referred to as the 1991 guidance) (Ref. 1) for the manufacture of phase 1 investigational drugs described in this guidance (see section III). However, the 1991 guidance still applies to the manufacture of investigational new products (human and animal) used in phase 2 and phase 3 clinical trials.

이 가이드 문서는 이 문서에 기술된 1상 임상 시험 의약품(섹션 III 참조) 제조에 관해 1991년에 발행된 가이드 문서인 "임상 시험 의약품 제조(사람 및 동물)"(이하 1991년 가이드 문서)(참고 문헌 1)를 대체한다. 하지만 1991년 가이드 문서는 2상과 3상 임상 시험에 사용되는 임상 시험 의약품(사람 및 동물)의 제조에 계속 적용된다.

The guidance finalizes the draft guidance entitled "INDs—Approaches to Complying with CGMP During Phase 1" dated January 2006; and is being issued concurrently with a final rule that specifies that 21 CFR part 211 no longer applies for most investigational products (see section III), including certain exploratory products (Ref. 2) that are manufactured for use in phase 1 clinical trials. The agency recommends using the approaches outlined in this guidance for complying with § 501(a)(2)(B) of the FD&C Act.

이 가이드 문서는 2006년 1월 발행된 가이드 문서 초안 "IND - 1상 임상 시험 시에 CGMP 기준을 준수하는 방법"을 마무리한 것이며, 1상 임상 시험에 사용되는 일부 탐색 시험용 제품을 포함하여(참고 문헌 2), 대다수 임상 의약품(섹션 III 참조)에 21 CFR 파트 211이 더

이상 적용되지 않음을 규정한 최종 규칙과 함께 이 문서를 발행한다. 이 가이드 문서에 제시된 방법을 적용해 FD&C법 섹션 501(a)(2)(B)를 준수할 것을 권고한다.

FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word *should* in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

이 가이드 문서를 포함한 FDA 가이드 문서는 법적 강제성을 갖지 않는다. 다만 가이드 문서는 특정 주제에 대한 FDA의 생각을 기술하며, 구체적인 법적 기준이 제시되어 있지 않으면 일종의 권고 사항으로 간주한다. FDA 가이드 문서에서 "should"라는 표현은 어떤 것을 제안 또는 권고한다는 의미이지 반드시 그래야 한다는 의미는 아니다.

II. 배경(BACKGROUND)

A. 법적 기준과 규제 기준(Statutory and Regulatory Requirements)

Section 501(a)(2)(B) of the FD&C Act (21 U.S.C. 351 (a)(2)(B)) requires drugs, which include IND products, to comply with current good manufacturing practice as follows:

FD&C법 섹션 501(a)(2)(B)(21 USC 351 (a)(2)(B))에 따르면, IND 제품을 포함한 의약품은 CGMP 기준에 부합해야 한다.

A drug...shall be deemed adulterated...if...the methods used in, or the facilities or controls used for, its manufacture, processing, packing, or holding do not conform to or are not operated or administered in conformity with current good manufacturing practice to assure that such drug meets the requirements of this Act as to safety and has the identity and strength, and meets the quality and purity characteristics, which it purports or is represented to possess.

의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관 방법이나 시설 또는 관리 체계가, 의약품이 안전성과 관련한 이 법의 기준에 부합하고 그 의약품이 의도하거나 보유하는 것으로 표시된 확인 및 함량 기준을 충족하고 품질 및 순도 특성을 갖추도록 하기 위한 CGMP 기준에 부합하지 않거나, CGMP 기준에 부합하게 운영 또는 관리되지 않으면, 그 의약품은 불량약품으로 간주된다.

Based on the statutory requirement for manufacturers to follow CGMP, FDA issued CGMP

regulations for drug and biological products (see 21 CFR parts 210 and 211). Although FDA stated at the time of issuance that the regulations applied to all types of pharmaceutical production,³ the preamble to the regulations indicated that FDA was considering proposing additional regulations governing drugs used in investigational clinical trials.

제조업체가 CGMP를 준수해야 한다는 법적 기준에 근거하여, FDA는 의약품과 생물학적 제품의 CGMP 규정을 발행했다(21 CFR 파트 210과 211 참조). 발행 당시에 이 규정이 모든 종류의 의약품 생산에 적용된다고 FDA가 밝혔으나, 임상 시험에 사용되는 의약품에 관한 규정을 추가로 발행하는 것을 FDA가 검토하고 있다고 규정 전문에 기술되어 있다.

Because certain requirements in part 211, which implement § 501(a)(2)(B) of the FD&C Act, were directed at the commercial manufacture of products typically characterized by large, repetitive, commercial batch production (e.g., those regulations that address validation of manufacturing processes (§ 211.110(a)), and warehousing (§ 211.142)), they may not be appropriate to the manufacture of most investigational drugs used for phase 1 clinical trials. FD&C법 섹션 501(a)(2)(B)의 시행과 관련된 파트 211의 일부 기준은 대규모의 반복적인 상업적 배치 생산으로 특징되는 상업적 제품 제조를 대상으로 하기 때문에(예, 제조 공정 밸리데이션(§ 211.110(a))과 보관 관리(§ 211.142)에 관한 규정), 1상 임상 시험에 사용되는 대다수 임상 시험 의약품 제조에는 적절하지 않을 수 있다.

Section 505(i) of the FD&C Act (21 U.S.C. 355(i)) directs the Secretary of Health and Human Services to promulgate regulations for exempting from the operation of section 505 "drugs

³ Preamble to the CGMP 1978, comment #49. "The Commissioner finds that, as stated in 211.1, these CGMP regulations apply to the preparation of any drug product for administration to humans or animals, including those still in investigational stages. It is appropriate that the process by which a drug product is manufactured in the development phase be well documented and controlled in order to assure the reproducibility of the product for further testing and for ultimate commercial production. The Commissioner is considering proposing additional CGMP regulations specifically designed to cover drugs in research stages."

1978년 CGMP 전문 #49 의견. "211.1에 명시한 바와 같이 이 CGMP 규정은 연구 단계에 있는 것을 포함하여, 사람이나 동물에 투여하는 모든 의약품의 제조에 적용된다. 연구 개발 단계에서 의약품을 제조하는 공정도 잘 문서화하고 관리하여, 추가 시험과 궁극적으로는 상업적 생산을 위한 제품 재현성을 보장하는 것이 적절하다. 연구 단계의 의약품을 대상으로 하는 추가적인 CGMP 규정을 검토하고 있다."

intended solely for investigational use by experts qualified by scientific training and experience to investigate the safety and effectiveness of drugs.” Based on this statutory mandate, among others, FDA has issued regulations governing IND products to protect human subjects enrolled in clinical trials. For example, in part 312 (21 CFR part 312), sponsors must submit chemistry, manufacturing and control (CMC) information on a drug or biological product as part of an IND application (§ 312.23(a)(7)) (Refs. 1 through 6). FDA reviews the submitted IND to determine whether the phase 1 investigational drug to be used in the clinical trial is sufficiently safe to permit the trial to proceed. This determination is based, in part on whether the investigational product has the identity, strength, quality, and purity, and purported effect described in the IND application. In certain circumstances, FDA also may choose to conduct an inspection (e.g., if there is insufficient information to assess the risks to subjects or if the subjects would be exposed to unreasonable and significant risk). Finally, FDA could decide to place a proposed or ongoing phase 1 clinical trial on clinical hold or terminate the IND. FDA can also take any of these actions if there is evidence of inadequate QC procedures that would compromise the safety of an investigational product.

FD&C법 섹션 505(i)(21 USC 355(i))는 HHS 장관이 "과학적 교육 훈련과 경험을 통해 자격을 갖춘 전문가가 의약품의 안전성과 유효성을 조사하는 연구 목적으로만 사용하는 의약품"은 섹션 505의 대상에서 제외시키는 규정을 공표하도록 했다. 이 법적 위임에 근거하여 무엇보다도 FDA는 임상 시험에 등록된 시험 대상자를 보호하기 위하여 IND 제품에 관한 규정을 발행했다. 예를 들어 파트 312(21 CFR 파트 312)에 따라 임상 시험 의뢰자는 의약품 또는 생물학적 제품의 CMC 정보를 IND 신청 문서에 포함시켜 제출해야 한다 (§ 312.23(a)(7))(참고 문헌 1~6). FDA는 제출된 IND 문서를 검토하여 1상 임상 시험에 사용할 의약품이 임상 시험을 진행하기에 충분히 안전한지 평가한다. 이때 부분적으로는 임상 시험 제품이 IND 신청 문서에 기술된 확인, 함량, 품질, 순도, 그리고 의도한 바의 효과를 갖추었는지 평가하고 결정한다. 또한 상황에 따라서는 FDA가 실사를하기로 선택할 수도 있다(예, 임상 시험 대상자에 대한 리스크를 평가하는데 필요한 정보가 충분하지 않거나 임상 시험 대상자가 비합리적이고 중대한 리스크에 노출될 수 있는 경우). 마지막으로 FDA는 예정 또는 진행 중인 1상 임상 시험을 보류시키거나 IND를 종료시키기로 결정할 수 있다. 이외에도 QC 절차가 부적절하여 임상 시험 제품의 안전성이 훼손될 수 있다는 증거가 있을 때도 이와 같은 조치를 취할 수 있다.

B. 가이드라인(Guidance)

The 1991 guidance (reprinted in 1992) did not discuss all manufacturing situations,

including, for example, small- or laboratory-scale manufacture of investigational products. In addition, the 1991 guidance did not address fully FDA's expectation for an appropriate approach to manufacturing controls during different phases of investigational product development, which for most products includes a change in manufacturing scale.

1991년 가이드 문서(1992년에 다시 인쇄)는 예를 들어 임상 시험 제품의 소규모 제조 또는 실험실 규모 제조를 포함해 모든 제조 상황을 다루지 않았다. 또한 1991년 가이드 문서는 임상 시험 단계의 적절한 제조 관리 방식에 대한 FDA 기대 기준을 충분히 다루지 않았다. 예를 들어 임상 시험 단계에서 대다수 제품의 제조 스케일이 변경된다.

This guidance describes an approach manufacturers may use to implement manufacturing controls that are appropriate for the phase 1 clinical trial stage of development. The approach described in this guidance reflects the fact that some manufacturing controls and the extent of manufacturing controls needed to achieve appropriate product quality differ not only between investigational and commercial manufacture, but also among the various phases of clinical trials. Consistent with FDA's CGMP for the 21 Century initiative,⁴ where applicable, manufacturers are also expected to implement manufacturing controls that reflect product and manufacturing considerations, evolving process and product knowledge, and manufacturing experience.⁵

이 가이드 문서는 1상 임상 시험 단계에 적절한 제조 관리 체계를 구축하는데 제조업체가 활용할 수 있는 방식을 설명한다. 이 가이드 문서에 기술된 방식은 임상 제조와 상업적 제조 시에 적절한 제품 품질을 확보하는데 필요한 제조 관리의 정도, 그리고 일부 제조 관리 방법이 다르고, 임상 시험 단계에 따라서도 차이가 있다는 사실을 반영한 것이다. 해당되는 경우에는 FDA의 "21세기 CGMP 이니셔티브"에 따라, 제품 및 제조 관련 사항, 새로운 공정/제품 지식, 제조 경험을 반영해 제조 관리 체계를 구축해야 할 것이다.

The 1991 guidance will continue to be relevant for the manufacture of IND investigational drugs for use during phase 2 and 3 clinical trials (Ref. 1) and for the manufacture of non-exempt phase 1 investigational drugs. Phase 2 and 3 manufacturing will continue to be

⁴ See <http://www.fda.gov/cder/gmp/21stcenturysummary.htm>.

⁵ We are considering issuing additional guidance and/or regulations to clarify FDA's expectations with regard to fulfilling the CGMP requirements when producing investigational drugs for phase 2 and phase 3 clinical trials.

2상과 3상 임상 시험 의약품 생산 시의 CGMP 기준 준수와 관련해 FDA의 기대 기준을 명확히 정리한 가이드 문서 및/또는 규정을 추가로 발행하는 것을 검토하고 있다.

subject to parts 210 and 211.

1991년 가이드 문서는 2상과 3상 임상 시험에 사용할 IND 임상 시험 의약품의 제조(참고 문헌 1)와 면제 대상이 아닌 1상 임상 시험 의약품 제조에 계속해서 적용된다. 2상과 3상 제조에 파트 210과 211이 적용된다.

III. 적용 범위(SCOPE)

This guidance applies to investigational new drug and biological products (including finished dosage forms used as placebos) intended for human use during phase 1 development that are subject to CGMP requirements of section 501(a)(2)(B) of the FD&C Act, and are excluded from complying with the CGMP regulations in 21 CFR part 211, by operation of 21 CFR 210.2(c). These include but are not limited to:

이 가이드 문서는 FD&C법 섹션 501(a)(2)(B)의 CGMP 기준이 적용되고 21 CFR 210.2(c)에 의해 21 CFR 파트 211의 CGMP 규정 준수에서 제외되며, 1상 시험 단계에서 사람에게 투여하는 IND 의약품과 생물학적 제품(완제 상태의 위약 포함)에 적용된다. 적용 대상은 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

- Investigational recombinant and non-recombinant therapeutic products
임상 시험용 재조합 및 비재조합 치료제
- Vaccine products
백신
- Allergenic products
알레르기 제품
- In vivo diagnostics
체내 진단 제품
- Plasma derivative products
혈장 유래 제품
- Blood and blood components⁶

⁶ We recommend you consult with the Office of Blood Research and Review, CBER, to determine circumstances when an IND would be required for blood or a blood component. Manufacturers of blood and blood components intended for transfusion and for further manufacture must still comply with the applicable regulations in 21 CFR parts 600 through 660.

CBER의 OBRR과 협의하여 혈액 또는 혈액 성분에 대하여 IND가 요구되는 상황을 파악한다. 수혈 및 추가 제조를 위한 혈액 및 혈액 성분 제조업체는 21 CFR 파트

혈액 및 혈액 성분

- Gene therapy products
유전자 치료제
- Somatic cellular therapy products (including xenotransplantation products).
체세포 치료제(이종 이식 제품 포함)

This guidance applies to phase 1 investigational drugs whether they are manufactured in small- or large-scale environments because phase 1 clinical trials (21 CFR 312.21(a)) are typically designed to assess tolerability, or feasibility, for further development of a specific drug or biological product. Furthermore, if an investigational drug has already been manufactured by an IND sponsor for use during phase 2 or phase 3 clinical trials or has been lawfully marketed, manufacture of such a drug must comply (21 CFR 211.1) with 21 CFR part 211 for the drug to be used in any subsequent phase 1 clinical trials, irrespective of the trial size or duration of dosing. See 21 CFR 210.2(c).

1상 임상 시험(21 CFR 312.21(a))은 일반적으로 특정 의약품이나 생물학적 제품의 추가 개발을 위하여 타당성이나 내약성을 평가하는 것이므로, 제조 스케일에 상관없이(소규모 또는 대규모) 1상 임상 시험 의약품에 이 가이드 문서가 적용된다. 또한 임상 시험 의약품을 2상이나 3상 임상 시험에 사용하기 위하여 IND 시험 의뢰자가 이미 제조했거나 임상 시험 의약품이 합법적으로 판매되었던 것인 경우, 임상 시험 규모나 투여 기간에 관계없이 이후 1상 임상 시험에 사용되는 그와 같은 의약품의 제조는 21 CFR 파트 211에 부합해야 한다(21 CFR 211.1). 21 CFR 210.2(c)를 참조한다.

This guidance does *not* apply to the following phase 1 investigational products:

이 가이드 문서는 아래의 1상 임상 시험 제품에 적용되지 않는다.

- Human cell or tissue products regulated solely under § 361 of the Public Health Service Act
PHS법 섹션 361에 의거하여 규제를 받는 사람 세포 또는 조직 제품
- Clinical trials for products subject to the device approval or clearance provisions of the FD&C Act
FD&C법의 의료 기기 승인 또는 허가 대상인 제품의 임상 시험
- Investigational products manufactured for phase 2 and phase 3 clinical trials⁷

600부터 660의 해당 규정을 준수해야 한다.

⁷ Manufacture of such a drug must comply with the appropriate sections of 21 CFR part 211 for the drug to be used in any subsequent phase 1 clinical trial, irrespective of the

2상 및 3상 임상 시험을 위해 제조된 임상 시험 제품

- Already approved products that are being used during phase 1 clinical trials (e.g., for a new indication)⁶

1상 임상 시험에 사용되는 기승인 제품(예, 새로운 적응증)

- Positron Emission Topography (PET) drugs that are subject to § 501(a)(2)(C) of the FD&C Act and/or the new PET CGMP in 21 CFR part 212 when finalized

21 CFR 파트 212의 새로운 PET CGMP(마무리가 되는 경우) 및/또는 FD&C법의 섹션 501(a)(2)(C)가 적용되는 PET 의약품

If you need clarification on the applicability of this guidance to a specific clinical trial, contact the appropriate FDA Center with responsibility for review of the IND.

특정 임상 시험에 이 가이드 문서가 적용되는지 명확히 알고 싶으면, IND 심사 책임을 맡은 해당 FDA 센터에 문의한다.

This guidance is applicable to all manufacturers of phase 1 investigational drugs, including contractors and other specialized service providers as well as IND sponsors who participate in any aspect of manufacturing.

이 가이드 문서는 계약업체 및 기타 전문 서비스 제공업체, 제조에 참여하는 IND 임상 시험 의뢰자를 포함하여 1상 임상 시험 의약품의 모든 제조업체에 적용된다.

We (FDA) recommend that you use this guidance as a companion to other FDA guidance documents describing the chemistry, manufacturing, and control (CMC) information submitted and reviewed in an IND application for phase 1 clinical trials (Refs. 1 through 6). In many cases, at this stage of development manufacture of the active pharmaceutical ingredient and the phase 1 investigational drug will be accomplished through a series of steps within a single facility. Manufacturers of new active pharmaceutical ingredients (also referred to as *API* or *drug substance*) must also conform with CGMP as required in § 501(a)(2)(B) of the FD&C Act. Limited guidance is available on CGMP for the manufacture of new API in some IND products (Ref. 3). Manufacturers of APIs should implement CGMP appropriate to the stage of clinical development and consider the recommendations described in this guidance for the manufacture of APIs used in phase 1 investigational drugs.

trial size or duration of dosing.

임상 시험 규모나 투여 기간에 관계없이, 이후 1상 임상 시험에 사용되는 이와 같은 의약품의 제조는 21 CFR 파트 211의 해당 섹션에 부합해야 한다.

1상 임상 시험을 위한 IND 신청 문서에 포함시켜 제출하여 심사를 받는 CMC 정보에 관한 다른 FDA 가이드 문서와 함께 이 가이드 문서를 활용하는 것이 바람직하다(참고 문헌 1~6). 대개는 이 개발 단계에서 API와 1상 임상 시험 의약품을 단일 시설에서 일련의 단계를 거쳐 제조한다. 새로운 활성 제약 성분(API 또는 원료의약품)의 제조업체도 FD&C법 섹션 501(a)(2)(B)에 따라 CGMP를 준수해야 한다. 일부 IND 제품에 함유된 새로운 API의 제조에 관한 CGMP 관련 가이드 문서가 그리 많지 않다(참고 문헌 3). API 제조업체는 임상 개발 단계에 적절하게 CGMP를 준수하고, 1상 임상 시험 의약품에 사용할 API의 제조 시에 이 가이드 문서에 기술된 권고 사항을 고려해야 한다.

IV. 법적 기준 준수를 위한 일반 가이드라인(GENERAL GUIDANCE FOR COMPLYING WITH THE STATUTE)

This guidance provides recommendations that manufacturers of phase 1 investigational drugs can use to comply with the statutory requirement for CGMP under § 501(a)(2)(B) of the FD&C Act. Manufacturers should also consult other resources, such as literature and technical bulletins for additional detailed information on CGMP that complement the approaches and recommendations in this guidance.

이 가이드 문서는 1상 임상 시험 의약품 제조업체가 FD&C법 섹션 501(a)(2)(B)에 의거한 법적 CGMP 기준 준수에 적용할 수 있는 권고 사항을 제시한다. 또한 제조업체는 이 가이드 문서의 권고 사항과 방식을 보완하는 다른 자료, 예를 들어 참고 문헌이나 기술 문서를 참고하여 CGMP에 대한 보다 자세한 정보를 구해야 한다.

During product development, the quality and safety of phase 1 investigational drugs are maintained, in part, by having appropriate QC procedures in effect. Using established or standardized QC procedures and following appropriate CGMP will also facilitate the manufacture of equivalent or comparable IND product for future clinical trials as needed.

제품 개발 단계에서 적절한 QC 절차를 구비함으로써 1상 임상 시험 의약품의 품질과 안전성을 유지한다. QC 절차를 확립 또는 표준화하고 CGMP 기준을 준수하면, 동일 또는 동등한 IND 제품을 제조하여 필요에 따라 향후 추진하는 임상 시험에 사용할 수 있을 것이다.

Adherence to CGMP during manufacture of phase 1 investigational drugs occurs mostly through:

대개 다음과 같은 방식으로 CGMP를 준수하며 1상 임상 시험 의 pharm품을 제조한다.

- Well-defined, written procedures
잘 규정하여 작성한 절차 문서
- Adequately controlled equipment and manufacturing environment
설비와 제조 환경의 적절한 관리
- Accurately and consistently recorded data from manufacturing (including testing)
정확하고 일관되게 기록한 제조 데이터(시험 포함)

Manufacturers may have acceptable alternatives to meet the objectives described in this guidance. It is the manufacturer's responsibility to provide and use such methods, facilities, and manufacturing controls to ensure that the phase 1 investigational drug meets appropriate standards of safety, identity, strength, quality, and purity. Manufacturers of phase 1 investigational drugs should consider carefully how to best ensure the implementation of standards, practices, and procedures that conform to CGMP for their specific product and manufacturing operation.

제조업체는 이 가이드 문서에 기술된 목적을 달성하기 위하여 다른 적절한 방법을 채택할 수 있다. 그와 같은 방법, 시설, 제조 관리 체계를 갖추고 활용하여 1상 임상 시험 의약품이 적절한 안전성, 확인, 함량, 품질, 순도 기준에 부합하도록 할 책임이 제조업체에 있다. 1상 임상 시험 의약품 제조업체는 해당 제품과 제조 작업에 대하여 CGMP에 부합하는 표준, 업무 방식, 절차를 구축하는 최선의 방법을 신중하게 검토해야 한다.

In applying appropriate CGMP, we recommend that manufacturers consider carefully the hazards and associated risks from the manufacturing environment that might adversely affect the quality of a phase 1 investigational drug, especially when the phase 1 investigational drug is manufactured in laboratory facilities that are not expressly or solely designed for their manufacture. For example, of particular importance is the susceptibility of a phase 1 investigational drug to contamination or cross contamination with other substances (e.g. chemicals, biologicals, adventitious agents) that may be present from previous or concurrent research or manufacturing activities.

제조업체가 적절한 CGMP를 적용할 때는, 특히 1상 임상 시험 의약품이 명백하게 또는 전적으로 그 제품의 제조를 위한 것이 아닌 실험 시설에서 제조되는 경우에, 1상 임상 시험 의약품의 품질에 부정적인 영향을 줄 수 있는 제조 환경에 따른 위해 요소와 관련 리스크를 신중하게 검토할 필요가 있다. 예를 들어 예전에 실시했거나 동시에 진행되는 연구 또는 제조 활동에 따라 존재할 수 있는 다른 성분(예, 화학 물질, 생물학적 물질, 외래성 인자)에

1상 임상 시험 의약품이 오염되거나 교차 오염될 가능성이 특히 중요하다.

We recommend the following steps to establish the appropriate manufacturing environment for phase 1 investigational drugs:

1상 임상 시험 의약품에 적절한 제조 환경을 갖추기 위하여 다음과 같은 조치를 권고한다.

- A comprehensive and systematic evaluation of the manufacturing setting (i.e., product environment, equipment, process, personnel, materials) to identify potential hazards
잠재 위해 요소를 파악하기 위한 제조 요소(제품 환경, 설비, 공정, 작업자, 물품)의 포괄적이고 체계적인 평가
- Appropriate actions prior to and during manufacturing to eliminate or mitigate potential hazards to safeguard the quality of the phase 1 investigational drug
1상 임상 시험 의약품의 품질을 보호하기 위하여, 제조 이전과 제조 도중에 실시하는 잠재 위해 요소의 제거 또는 완화 조치

Any manufacturing environment, including a laboratory, should have adequate work areas that are properly equipped and controlled for the specific operation(s) needed to manufacture a phase 1 investigational drug. Given the diversity of products and requisite manufacturing operations, not all environments may be acceptable for the manufacture of the specific phase 1 investigational drug under consideration. In these situations, you should use more suitable facilities.

실험실을 포함한 제조 환경은 1상 임상 시험 의약품 제조 작업에 적절한 작업 구역을 갖추고, 여기에 적절한 설비를 구비하고 관리해야 한다. 제품과 제조 작업의 다양성을 감안하면, 모든 환경이 특정 1상 임상 시험 의약품 제조에 적합한 것은 아닐 수 있다. 이러한 경우에는 더 적합한 시설을 사용해야 한다.

A number of technologies and resources are available that can facilitate conformance with CGMP and streamline product development. Some examples include:

아래에 예로 정리된 다양한 기술과 자원을 활용하여, 제품 개발을 효율적으로 진행하고 CGMP 준수를 촉진할 수 있다.

- Use of disposable equipment and process aids to reduce cleaning burden and chances of contamination
일회용 설비와 공정 보조 물품 사용: 오염 기회와 세척 부담 감소.

- Use of commercial, prepackaged materials (e.g., Water For Injection (WFI), pre-sterilized containers and closures) to eliminate the need for additional equipment or for demonstrating CGMP control of existing equipment
포장 상품 사용(예, WFI, 멸균한 용기/마개): 기존 설비의 CGMP 관리 증명이나 추가적인 설비의 필요성 배제.
- Use of closed process equipment (i.e., the phase 1 investigational drug is not exposed to the environment during processing) to alleviate the need for stricter room classification for air quality
폐쇄식 공정 설비 사용(1상 임상 시험 의약품이 공정 중에 환경에 노출시키지 않음): 엄격한 작업실 공기 품질 관리 필요성 완화.
- Use of contract or shared CGMP manufacturing facilities and testing laboratories (including specialized services). For example, some academic institutions have developed shared manufacturing and testing facilities that can be used by institutional sponsors.
CGMP 제조 및 시험에 계약 업체 또는 공유 시설 사용(전문 서비스 포함). 예를 들어 일부 학계 연구 기관은 기관 스폰서가 사용할 수 있는 제조 및 시험 공유 시설을 구축했다.

Under CGMP, if a sponsor or manufacturer initiates a contract with another party to perform part or all of the phase 1 investigational drug manufacturing, the sponsor or manufacturer, and contractor are both responsible for assuring that the phase 1 investigational drug is manufactured in compliance with CGMP. This assurance is achieved, in part, by having effective quality control functions (see section V.B). We recommend that the manufacturer or sponsor assess the contractor to ensure that effective quality control functions are in place.

임상 시험 의뢰자나 제조업체가 다른 당사자와 계약을 체결하여 1상 임상 시험 의약품 제조 작업 전부나 일부를 위탁한다면, 임상 시험 의뢰자나 제조업체와 계약업체는 1상 임상 시험 의약품이 CGMP에 적합하게 제조되도록 보증할 책임이 있다. 부분적으로는 효과적인 품질 관리 업무 체계(섹션 V.B 참조)를 갖추으로써 이러한 보증을 달성할 수 있다. 제조업체 또는 임상 시험 의뢰자는 계약업체가 효과적인 품질 관리 조직을 갖추었는지 평가할 필요가 있다.

V. 1상 임상 시험 의약품을 위한 권장 CGMP(RECOMMENDED CGMP FOR PHASE 1

INVESTIGATIONAL DRUGS)

Consistent with the FD&C Act (§ 501(a) (2) (B)), CGMP must be in effect for the manufacture of each batch of investigational drug used during phase 1 clinical trials. Manufacturers should establish manufacturing controls based on identified hazards for the manufacturing setting that follow good scientific and QC principles. The following manufacturing controls are applicable to the manufacture of phase 1 investigational drugs and in some specific manufacturing situations. These recommendations provide flexibility to the manufacturers in implementing CGMP controls appropriate to their specific situation and application.

FD&C법(§ 501(a)(2)(B))에 따라 1상 임상 시험에 사용할 임상 시험 의약품 각 배치를 CGMP에 따라 제조해야 한다. 제조업체는 우수한 과학적 원칙과 QC 원칙에 따라, 제조 관련 위해 요소를 파악하고 이에 근거하여 제조 관리 체계를 구비해야 한다. 다음과 같은 제조 관리 원칙이 1상 임상 시험 의약품 제조와 일부 특정 제조 상황에 적용된다. 이 권고 사항을 감안해 제조업체는 해당 상황에 적절한 CGMP 관리 체계를 유연하게 구축할 수 있다.

A. 작업자(Personnel)

All personnel should have the education, experience, and training or any combination thereof to enable each individual to perform their assigned function. In particular, personnel should have the appropriate experience to prepare the phase 1 investigational drug and be familiar with QC principles and acceptable methods for complying with the statutory requirement of CGMP, such as the recommendations described in this guidance.

모든 작업자는 지정 업무를 수행하는데 필요한 교육, 경험, 교육훈련 또는 이의 조합을 구비해야 한다. 특히 작업자는 1상 임상 시험 의약품 제조 경험을 적절하게 갖추고, 이 가이드 문서에 기술된 권고 사항 등 법적 CGMP 기준 준수를 위한 적절한 방법과 QC 원칙을 숙지해야 한다.

B. QC 업무(QC Function)

Every manufacturer should establish a written plan that describes the role of and responsibilities for QC functions.⁸ For example, a written plan should provide, at a minimum,

⁸ For some manufacturers, the Quality Control Function as described in this guidance may be assigned between a quality control and quality assurance group and may be integrated into a more comprehensive quality system.

for the following functions.

모든 제조업체는 QC 업무 책임과 역할을 기술한 계획 문서를 구비해야 한다. 예를 들어 최소한 다음 사항을 포함하여 계획 문서를 작성한다.

- Responsibility for examining the various materials used in the manufacture of a phase 1 investigational drug (e.g., containers, closures, in-process materials, raw materials, packaging materials, and labeling) to ensure that they are appropriate and meet defined, relevant quality standards
1상 임상 시험 의약품 제조에 사용되는 각종 물품(예, 용기, 마개, 공정 물품, 원료, 포장 자재, 표시 자재)을 검사하여 이들 물품이 적절하며 지정 품질 표준에 부합하는지 확인할 책임.
- Responsibility for review and approval of manufacturing procedures, testing procedures, and acceptance criteria
제조 절차, 시험 절차, 허용 기준의 검토와 승인 책임.
- Responsibility for releasing or rejecting each batch of phase 1 investigational drug based on a cumulative review of completed manufacturing records and other relevant information (e.g., procedures were followed, product tests performed appropriately, acceptance criteria met)
작성된 제조 기록서와 기타 관련 정보를 누적적으로 검토한 결과에 근거하여(예, 절차 준수, 제품 시험의 적절한 실시, 허용 기준 충족), 1상 임상 시험 의약품 각 배치의 적/부를 결정할 책임.
- Responsibility for investigating unexpected results or errors that occur during manufacturing or from complaints received and initiation of corrective action, if appropriate.
제조 과정에서 발생한 예상치 못한 결과나 오류 또는 접수된 불만을 조사하고 적절한 경우에 시정 조치를 추진할 책임.

Although quality is the responsibility of all personnel involved in manufacturing, we recommend that you assign an individual(s) to perform QC functions independent of manufacturing responsibilities, especially for the cumulative review and release of phase 1

이 가이드 문서에 기술된 QC 업무를 QC 그룹과 QA 그룹으로 나누어 분장한 업체도 있고, 보다 포괄적인 품질 시스템에 통합시킨 업체도 있다.

investigational drug batches.

품질은 제조와 관련된 모든 작업자의 책임이지만, 제조 책임과는 독립적으로 QC 업무를 수행할 자, 특히 1상 임상 시험 의약품 배치의 누적적 검토 및 출하 승인을 책임지는 자를 지정할 필요가 있다.

However, in very limited circumstances and depending on the size and structure of an organization, all QC functions may be performed by the same individual(s) performing manufacturing. For example, in some small operations, it may be necessary to have the same individual perform both manufacturing and QC functions, including release or rejection of each batch. However, in such circumstances, we strongly recommend that another qualified individual not involved in the manufacturing operation conduct an additional *periodic* review of manufacturing records and other QC activities.

하지만 매우 제한적인 상황에서 조직의 규모와 구조에 따라, 제조 업무를 수행하는 동일인이 모든 QC 업무를 수행할 수도 있다. 예를 들어 일부 작은 조직에서는 동일인이 각 배치의 출하 승인 또는 불승인을 포함하여, 제조와 QC 업무 모두를 수행할 필요가 있을 수 있다. 하지만 그러한 경우에도 제조 업무에 관여하지 않고 자격을 갖춘 다른 자가 제조 기록서와 다른 QC 활동의 주기적 검토를 추가로 실시할 것을 강력하게 권고한다.

When activities such as testing, commonly performed by dedicated QC personnel in commercial manufacture, are performed by manufacturing personnel in phase 1 studies, adequate controls should be in place (e.g., segregation of testing from manufacturing) so as to not contaminate testing or negatively affect test results.

상업적 제조 시에 지정 QC 작업자가 일반적으로 수행하는 시험 같은 활동을 1상 단계에서 제조 작업자가 한다면, 시험 결과에 부정적인 영향을 미치거나 시험이 오염되지 않도록 적절한 관리 체계를 구축해야 한다(예, 시험과 제조의 분리).

C. 시설 및 설비(Facility and Equipment)

Any facility used for manufacturing phase 1 investigational drugs should have adequate work areas and equipment for the intended task.

1상 임상 시험 의약품 제조에 사용되는 시설은 예정 업무에 적절한 작업 지역과 설비를 구비해야 한다.

Each facility should provide the following described work area and equipment:

각 시설은 다음과 같은 작업 지역과 설비를 갖추어야 한다.

- Sufficient space, clean environment, appropriate construction
충분한 공간, 깨끗한 환경, 적절한 구조
- Appropriate lighting, ventilation, and heating
적절한 조명, 환기, 난방
- Appropriate cooling, plumbing, washing, and sanitation
적절한 냉방, 배관, 세척, 위생
- Appropriate equipment to maintain an air cleanliness classification suitable to the operation performed in the area. For example, appropriate air handling systems (e.g., laminar flow hoods) to aid in preventing contamination and cross-contamination of the phase 1 investigational drug.
해당 지역에서 수행하는 작업에 적합한 청정도 등급을 유지하는데 필요한 설비. 예를 들어 1상 임상 시험 의약품의 오염과 교차 오염 방지에 적절한 공기 조화 시스템(예, 층류 후드).
- Appropriate equipment that will not contaminate the phase 1 investigational drug or otherwise react with, add to, or be absorbed by the phase 1 investigational drug; and that is properly maintained, calibrated, cleaned, and sanitized at appropriate intervals following written procedures.
1상 임상 시험 의약품을 오염시키지 않거나 1상 임상 시험 의약품과 반응성, 첨가성, 흡수성이 없는 적절한 설비. 절차 문서에 따라 적절한 주기로 설비의 유지관리, 교정, 세척, 위생 처리를 적절하게 실시한다.

We recommend that you identify all equipment used for a particular process and document such use in the manufacturing record. You should follow the provisions described under Sterile Products/Aseptically Processed Products (see section VI.C) for phase 1 investigational drugs prepared using aseptic processing.

특정 공정에 사용되는 모든 설비를 파악하고, 설비 사용 내역을 제조 기록서에 문서화한다. 무균 공정으로 1상 임상 시험 의약품을 제조하는 경우에는, "무균 제품/무균 공정 제품"(섹션 VI.C 참조)에 기술된 기준을 따른다.

Use of procedural controls in a facility promotes orderly manufacturing and aids in

preventing contamination, cross contamination and mix-ups (see section VI.A).

절차적 관리 체계를 갖추고 활용하면, 제조 작업을 질서 있게 진행하고 오염과 교차오염, 혼입을 방지하는데 도움이 된다(섹션 VI.A 참조).

D. 원료, 용기, 마개의 관리(Control of Components, and Containers and Closures)

You should establish written procedures describing the handling, review, acceptance, and control of material (i.e., components, containers, closures) used in the manufacture of a phase 1 investigational drug. Materials should be controlled (e.g., segregated, labeled) until you have examined or tested the materials, as appropriate, and released them for use in manufacturing. It is important to handle and store such materials in a manner that prevents degradation or contamination.

1상 임상 시험 의약품 제조에 사용되는 물품(원료, 용기, 마개)의 취급, 검토, 승인, 관리에 관한 절차 문서를 확립해야 한다. 물품을 검사 또는 시험하고 제조에 사용하도록 승인할 때까지 물품을 관리해야 한다(예, 분리, 표시). 오염이나 품질 저하를 방지하는 방식으로 물품을 취급하고 보관하는 것이 중요하다.

The manufacturer should be able to identify and trace all materials used in the manufacture of a phase 1 investigational drug from receipt to use in the manufacture of each batch. We recommend that you keep a record (e.g., log book) containing relevant information on all materials. At a minimum, recorded relevant information would include receipt date, quantity of the shipment, supplier's name, material lot number, storage conditions, and corresponding expiration date.

제조업체는 1상 임상 시험 의약품 제조에 사용되는 모든 물품을 파악하고, 접수부터 각 배치 제조에 사용하기까지 추적할 수 있어야 한다. 모든 물품의 관련 정보를 포함하는 기록서(예, 로그북)를 구비한다. 최소한 입고 일자, 입고량, 공급업체 명칭, 물품 로트 번호, 보관 조건, 유효 일자를 기록한다.

The manufacturer should establish acceptance criteria for specified attributes on each material. For some materials, all relevant attributes or acceptance criteria may not be known at the phase 1 stage of product development. However, attributes and acceptance criteria selected for assessment should be based on scientific knowledge and experience for use in the specific phase 1 investigational drug. The material attributes and acceptance criteria will be reviewed in the IND application (Refs. 1 through 6).

각 물품의 지정 특성 요소에 대한 허용 기준을 설정한다. 1상 단계에서는 모든 관련 특성

요소나 허용 기준을 알지 못하는 물품도 있다. 하지만 1상 임상 시험 의약품에 사용하기 위해서는 과학적 지식과 경험에 근거하여 특성 요소와 허용 기준을 정하고 평가해야 한다. IND 신청 문서에 기술된 물품 특성 요소와 허용 기준을 심사한다(참고 문헌 1~6).

We recommend that you examine the certificate of analysis (COA) and/or other documentation on each lot of material to ensure that it meets established acceptance criteria for specified attributes. For some (e.g., human and animal derived material), documentation should include information on sourcing and/or test results for adventitious agents, as appropriate. If documentation for a material is incomplete for a specified attribute, we recommend that you test for the incomplete specified attribute of the material. For each batch of the API (or drug substance), you should perform confirmatory identity testing.

각 물품 로트의 COA 및/또는 기타 문서를 검토하여, 지정 특성 요소에 대해 설정된 허용 기준을 충족하는지 확인한다. 일부 물품(예, 사람 및 동물 유래 물품)은 출처에 대한 정보 및/또는 외래성 인자 시험 결과도 있어야 한다. 지정 특성 요소에 대한 정보가 물품 관련 문서에 충분히 포함되어 있지 않으면, 해당 특성 요소에 대하여 시험할 것을 권고한다. API(또는 원료의약품) 배치별로 확증적 확인 시험을 실시한다.

E. 제조 및 기록서(Manufacturing and Records)

The manufacture of phase 1 investigational drugs should follow written manufacturing and process control procedures that provide for the following records.

다음 기록서에 관한 제조 및 공정 관리 절차 문서에 따라 1상 임상 시험 의약품을 제조한다.

- A record of manufacturing data that details the materials, equipment, procedures used, and any problems encountered during manufacturing. We recommend that manufacturers retain records sufficient to replicate the manufacturing process. Similarly, if the manufacture of a phase 1 investigational drug batch is initiated but not completed, we recommend that the record include an explanation of why manufacturing was terminated.

제조에 사용한 물품, 설비, 절차 문서와 제조 과정에서 발생한 문제를 자세히 기술한 제조 데이터 기록서. 제조업체는 제조 공정을 재현하기에 충분한 기록서를 구비해야 한다. 마찬가지로 1상 임상 시험 의약품 배치의 제조를 시작했지만 완료하지 않은 경우에는, 제조를 중단한 이유도 설명한다.

- A record of changes in procedures and processes used for subsequent batches along with the rationale for any changes
이후 배치의 공정 및 업무 절차 변경 시에는 변경 사항과 근거에 대한 기록서.
- A record of the microbiological controls that have been implemented (including written procedures) for the production of sterile-processed phase 1 investigational drugs that are covered by this guidance. You should follow the recommendations for use of aseptic techniques and the control of in-process materials, components, and container closures designed to prevent microbial and endotoxin contamination (see section VI.C).
이 가이드 문서의 적용 대상인 1상 임상 시험 의약품의 무균 생산을 위해 구축한 미생물학적 관리 기록서(절차 문서 포함). 미생물 오염과 엔도톡신 오염 방지를 위한 공정 물품, 원료, 용기-마개의 관리와 무균 기법 활용에 관한 권고 사항을 준수해야 한다.

F. 시험 관리(Laboratory Controls)

1. 시험(Testing)

Laboratory tests used in manufacturing (e.g., testing of materials, in-process material, packaging, drug product) should be scientifically sound (e.g., specific, sensitive, and accurate), suitable and reliable for the specified purpose. You should perform tests under controlled conditions and follow written procedures describing the testing methodology. You should maintain records of all test results, procedures, and changes in procedures.

제조 과정에서 실시하는 시험(예, 물품, 공정 물품, 포장 자재, 의약품의 시험)은 과학적으로 타당하고(예, 특이성, 민감성, 정확성) 지정 목적에 적합하며 신뢰성이 있어야 한다. 관리 조건에서 시험을 실시하며, 시험 방법을 기술한 절차 문서를 준수한다. 모든 시험 결과, 업무 절차, 절차 변경에 대한 기록서를 구비한다.

You should perform laboratory testing of the phase 1 investigational drug to evaluate quality attributes including those that define the identity, strength, potency, purity, as appropriate. Specified attributes should be monitored, and acceptance criteria applied appropriately. For known safety-related concerns, specifications should be established and met. For some phase 1 investigational drug attributes, all relevant acceptance criteria may

not be known at this stage of development. This information will be reviewed in the IND submission (Refs. 1 through 6).

1상 임상 시험 의약품을 시험하여, 확인, 함량, 역가, 순도를 포함해 품질 특성 요소를 평가한다. 지정 품질 특성 요소를 모니터링하며, 허용 기준을 적절하게 적용한다. 안전성 관련 문제가 있는 경우에는, 규격을 설정하고 이를 충족해야 한다. 1상 임상 시험 의약품의 일부 특성 요소에 대하여, 이 개발 단계에서 허용 기준을 모두 알지 못할 수 있다. 이 정보를 IND 심사 시에 검토한다(참고 문헌 1~6).

To ensure reliability of test results, we recommend that you calibrate laboratory equipment at appropriate intervals and maintain the equipment according to established written procedures. We recommend that personnel verify that the equipment is in good working condition when samples are analyzed (e.g., system suitability).

시험 결과의 신뢰성 확보를 위하여, 적절한 주기로 시험 설비를 교정하고 절차 문서에 따라 설비의 유지관리를 실시한다. 검체 분석 시에 설비가 우수한 작동 상태인지 작업자가 확인할 것을 권고한다(예, 시스템 적합성).

You should retain a representative sample from each batch of phase 1 investigational drug. We recommend retention of both the API and phase 1 investigational drug in containers used in the clinical trials. When feasible, we recommend that the sample consist of a quantity adequate to perform additional testing or investigation if required at a later date (e.g., twice the quantity necessary to conduct release testing, excluding testing for pyrogenicity and sterility). We recommend that you appropriately store and retain the samples for at least two years following clinical trial termination, or withdrawal of the IND application.

1상 임상 시험 의약품 각 배치의 대표 검체를 보관한다. 임상 시험에 사용한 용기에 포장된 1상 임상 시험 의약품과 API를 모두 보관한다. 가능하면 나중에 필요한 조사나 추가 시험을 수행하는데 적절한 양의 검체를 보관한다(예, 발열성 시험과 무균 시험을 제외하고, 출하 승인 시험을 하는데 필요한 양의 2배). 임상 시험 종료 또는 IND 신청 취하 이후 최소 2년 동안 검체를 적절하게 보관한다.

2. 안정성(Stability)

We recommend initiation of a stability study using representative samples of the phase 1 investigational drug to monitor the stability and quality of the phase 1 investigational drug

during the clinical trial (i.e., date of manufacture through date of last administration).⁹

1상 임상 시험 의약품의 대표 검체로 안정성 시험을 개시하여, 1상 임상 시험 의약품의 안정성과 품질을 임상 시험 기간 동안 모니터링할 것을 권고한다(즉, 제조 일자부터 마지막 투여 일자까지).

G. 포장, 라벨링 작업, 유통(Packaging, Labeling and Distributing)

The phase 1 investigational drug should be suitably packaged to protect it from alteration, contamination, and damage during storage, handling, and shipping. You should establish written procedures for controlling packaging, labeling, and distribution operations. We recommend the use of appropriate measures (e.g., product segregation, label reconciliation, verify operations by a second person, confirmatory laboratory testing, QC review) to achieve effective control especially in situations where the potential for mix-ups is more likely (e.g., use of placebo, blinded trials, multiple strengths).

1상 임상 시험 의약품의 보관, 취급, 운반 시에 제품의 변형, 오염, 훼손이 발생하지 않도록 적합하게 포장한다. 포장, 라벨링 작업, 유통 과정을 관리하기 위한 절차 문서를 확립한다. 특히 혼입 가능성이 큰 상황(예, 위약 사용, 눈가림 시험, 여러 종류의 함량)에서 효과적인 관리를 달성하는데 적절한 대책을 구비한다(예, 제품 분리, 라벨 수량 관리, 이중 점검, 확증 시험, QC 검토).

As it relates to phase 1 clinical trials, distribution includes the transport of a phase 1 investigational drug covered by this guidance to clinical investigators. You should handle phase 1 investigational drugs in accordance with labeled conditions (e.g., temperature) to ensure retention of the quality of the product. A distribution record of each batch of phase 1 investigational drug must be sufficiently detailed to allow traceability and facilitate recall of the phase 1 investigational drug if necessary (§ 312.57(a)).¹⁰

1상 임상 시험과 관련된 유통 절차에는 이 가이드 문서의 적용 대상인 1상 임상 시험

⁹ IND regulations require information sufficient to assure the drug product's stability during the planned studies (see 21 CFR 312.23(a)(7)(iv) (b)).

IND 규정에 따르면, 예정 시험 기간 동안 의약품의 안정성을 보장하기에 충분한 정보가 있어야 한다(21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(b) 참조).

¹⁰ IND regulation 21 CFR 312.57 governs the retention of all records required by Part 312 (see 21 CFR 312.57).

IND 규정 21 CFR 312.57에 따르면, 파트 312에서 요구하는 모든 기록서를 보관해야 한다(21 CFR 312.57 참조).

의약품을 임상 시험자에게 운반하는 것도 포함된다. 1상 임상 시험 의약품을 표시 조건(예, 온도)에 따라 취급하여, 제품의 품질이 유지되도록 해야 한다. 1상 임상 시험 의약품 각 배치의 유통 기록서를 충분히 자세하게 작성하여, 추적성을 확보하고 필요하면 1상 임상 시험 의약품의 리콜을 원활하게 추진할 수 있도록 한다(§ 312.57(a)).

H. 기록 유지(Recordkeeping)

As indicated in previous sections, manufacturers should keep complete records relating to the quality and operation of the manufacturing processes, including but not limited to:

앞서 설명한 바와 같이, 제조업체는 다음을 포함하되 이에 국한하지 않고, 제조 공정 작업과 품질에 관련된 완벽한 기록서를 구비해야 한다.

- Equipment maintenance and calibration
설비 유지관리 및 교정
- Manufacturing records and related analytical test records
제조 기록서 및 관련 분석 시험 기록서
- Distribution records
유통 기록서
- QC functions (as defined in section V.B)
QC 업무(섹션 V.B에 규정된 바에 따라)
- Component records
원료 기록서
- Deviations and investigations
일탈 및 조사
- Complaints
불만

Under § 312.57(c), sponsors must retain records for at least two years after a marketing application is approved for the drug, or if an application is not approved for the drug, until

two years after shipment and delivery of the drug for investigational use is discontinued and FDA is notified.

섹션 312.57(c)에 의거하여 임상 시험 의뢰자는 의약품 판매 신청의 승인 이후 최소 2년 동안, 또는 의약품 신청이 승인되지 않은 경우에는 임상 시험 의약품의 운송 및 공급이 중단되고 FDA에 통보한 날로부터 2년 동안 기록서를 보관해야 한다.

VI. 특수 제조 상황(SPECIAL MANUFACTURING SITUATIONS)

A. 다제품 시설(Multi-Product Facilities)

We recommend that you manufacture only one phase 1 investigational drug at any given time, in an area or room separate from unrelated activities. However, you could use the same area or room for multiple purposes, including manufacture of other investigational products or laboratory research, provided that appropriate cleaning and procedural controls are in place to ensure that there is no carry-over of materials or products, or mix-ups. In such cases, the design or layout of an area should promote the orderly handling of materials and equipment, the prevention of mix-ups, and the prevention of contamination of equipment or product by substances, previously manufactured products, personnel, or environmental conditions.

다른 관련 없는 활동과 분리된 지역이나 작업실에서 특정 시점에 1상 임상 시험 의약품 1개만 제조할 것을 권고한다. 하지만 동일 지역이나 작업실을 여러 용도(다른 임상 시험 제품 제조나 연구 활동 포함)로 사용할 수도 있다. 다만 물품이나 제품의 이월 또는 혼입을 방지하기 위한 세척 및 절차적 관리 대책을 적절하게 구비해야 한다. 그러한 경우에는 물품 및 설비의 체계적 취급, 혼입 방지, 성분이나 앞서 제조했던 제품, 작업자, 환경 조건에 의한 설비나 제품의 오염 방지가 가능한 작업 지역 레이아웃이나 디자인을 갖추어야 한다.

Examples of procedural controls could include procedures for clearing the room of previous product materials, product segregation, component segregation, and use of unique product identifiers. We recommend that you periodically evaluate the implemented procedural controls for their effectiveness. You should take appropriate corrective action when indicated by the evaluation or when other events warrant.

절차적 관리의 예로는 이전 제품 제조 작업실의 청소/정리, 제품 분리, 원료 분리, 고유한 제품 식별 표시 절차가 있다. 절차적 관리의 효과를 주기적으로 평가한다. 평가를 통해 필요하다고 판단되거나 다른 문제가 발생하여 필요한 경우에는 적절한 시정 조치를 추진한다.

B. 생물학적 제품과 생명공학 제품(Biological and Biotechnological Products)**1. 공통(General Considerations)**

The manufacturing process is critical to ensure the correct composition, quality, and safety of biological and biotechnology products. For these products, it can be difficult to distinguish changes in quality attributes, or predict the impact of observed changes in quality attributes on safety. This is especially true for phase 1 clinical trials where knowledge and understanding of a phase 1 investigational drug is limited and where comprehensive product characterization is often unavailable, especially for products that are difficult to characterize. Therefore, it is critical to carefully control and record the manufacturing process in conjunction with appropriate testing to reproduce a comparable phase 1 investigational drug as may be necessary. Properly stored retained samples (e.g., API or drug substance, in-process material, phase 1 investigational drug) that can be subsequently analyzed for comparison, can provide important links in reproducing comparable biological and biotechnological products.

생물학적 제품과 생명공학 제품의 안전성, 품질, 정확한 조성을 보장하는데 제조 공정이 중요하다. 이러한 제품인 경우에는 품질 특성의 변화를 파악하거나 품질 특성의 변화가 안전성에 미치는 영향을 예측하기 어려울 수 있다. 1상 임상 시험 의약품에 대한 지식과 이해가 제한적이고 포괄적인 제품 특성 분석 자료가 없는(특히 특성 분석이 어려운 제품인 경우), 1상 임상 시험 단계에서는 특히 그렇다. 그러므로 적절한 시험과 연계하여 제조 공정을 신중하게 관리하고 기록하여 필요에 따라 동등한 1상 임상 시험 의약품을 재현하는 것이 중요하다. 이후에 비교 목적으로 분석하는데 사용할 수 있는 보관 검체(예, API 또는 원료의약품, 공정 물품, 1상 임상 시험 의약품)를 적절하게 보관하면, 동등한 생물학적 제품과 생명공학 제품의 재현 시에 중요한 연결 고리를 확보할 수 있다.

You should have in place appropriate equipment and controls in manufacturing to ensure that unit operations with safety-related functions (e.g., viral clearance, virus/toxin attenuation, pasteurization) perform their function with a high degree of assurance. Specific testing may also serve to complement these functions. In manufacturing, you should use testing for safety-related purposes such as viral loads, bioburden, detoxification of bacterial toxins, virus clearance (i.e., removal or inactivation), and removal of residual substances (e.g., antibiotics, chemicals) as appropriate (see section VI.B.2).

안전성 관련 단위 작업(예, 바이러스 클리어런스, 바이러스/독소 약독화, 저온 살균)을 높은

보증 수준으로 실시하기 위하여, 적절한 설비 및 제조 관리 체계를 구비해야 한다. 또한 이러한 업무를 보완하여, 특이적인 시험을 실시할 수도 있다. 바이러스 로드, 바이오버든, 세균 독소의 무독화, 바이러스 클리어런스(제거 또는 불활화), 잔류 성분 제거(예, 항생제, 화학물질) 등 안전성 관련 목적의 시험을 제조 시에 실시한다(섹션 VI.B.2 참조).

2. 외래성 인자 관리(*Adventitious Agent Control*)

When evaluating the manufacturing environment for biological and biotechnology phase 1 investigational drugs, it is of particular importance to evaluate for susceptibility to contaminate the environment with biological substances, including microbial adventitious agents (e.g., bacterial, viral, mycoplasma), that may remain from previous research or manufacturing activities.

1상 임상 시험 생물학적 제품과 생명공학 제품의 제조 환경 평가 시에는, 예전 연구 또는 제조 활동에 따라 잔류할 수 있는, 미생물학적 외래성 인자(예, 세균, 바이러스, 마이코플라스마)를 포함한 생물학적 성분이 환경을 오염시킬 가능성에 대한 평가가 특히 중요하다.

Some biological and biotechnology phase 1 investigational drugs, including those made from pathogenic microorganisms, spore-forming microorganisms, transgenic animals and plants, live viral vaccines, and gene therapy vectors, warrant additional containment considerations. We encourage you to discuss such containment issues with the applicable Center within FDA (i.e., product and facility group with responsibility for the product) prior to engaging in manufacturing.

병원성 미생물, 포자 형성 미생물, 형질전환 동물 및 식물로 만든 것, 생바이러스 백신, 유전자 치료제 벡터를 포함한 1상 임상 시험 생물학적 제품과 생명공학 제품 일부는 추가적인 차폐를 고려해야 한다. 제조 작업을 시작하기 전에 FDA의 해당 센터(해당 제품을 담당하는 제품 및 시설 그룹)와 차폐 문제를 협의한다.

In addition to the recommendation in section VI.A, multi-product facilities should have in place cleaning and testing procedures that ensure prevention and/or detection of contamination by adventitious agents. To the extent possible, we recommend the use of dedicated equipment and/or disposable parts (e.g., tubing) for this reason. For multi-product areas, you should establish procedures to prevent cross-contamination, and to demonstrate removal of the previously manufactured product from shared equipment and work surfaces, especially if live viral and vector processing occurs in a manufacturing area.

섹션 VI.A의 권고 사항에 추가하여, 다제품 시설은 외래성 인자 오염 예방 및/또는 오염 검출을 위한 세척 및 시험 절차를 구비해야 한다. 이러한 이유로 가능하면 전용 설비 및/또는 일회용 자재(예, 튜빙)를 사용하는 것이 바람직하다. 다제품 지역에 대하여 교차 오염을 방지하고 공유 설비 및 작업 표면으로부터 이전 제조 제품의 제거를 증명하는 절차를 확립해야 한다. 살아있는 바이러스와 벡터 공정 작업을 제조 지역에서 하는 경우에 특히 그렇다.

3. 유전자 치료제 및 세포 치료제(*Gene Therapy and Cellular Therapy Products*)

Due to the wide variety and unique manufacturing aspects of investigational gene and cellular therapy products, manufacturers should consider the appropriateness of additional or specialized controls. Although you should manufacture phase 1 investigational cell and gene therapy products following the recommendations in this guidance, we recognize that it may not be possible to follow each recommendation. For example, with some cellular products, it may be impossible to retain samples of the final cellular product due to the limited amounts of material available. Therefore, we recommend that you include your justification for adopting additional controls or alternative approaches to the recommendations in this guidance in the records on the phase 1 investigational drug.

임상 시험용 유전자 치료제와 세포 치료제가 매우 다양하고 제조 공정도 독특하기 때문에, 제조업체는 추가적인 관리 대책이나 전문적인 대책의 적절성을 고려해야 한다. 1상 임상 시험 세포 치료제와 유전자 치료제를 이 가이드 문서의 권고 사항에 따라 제조해야 하지만, 각 권고 사항을 준수하기 어려울 수도 있을 것이다. 예를 들어 일부 세포 제품은 가용 물품의 양이 매우 제한적이기 때문에 최종 세포 제품의 보관 검체를 확보하기 어려울 수 있다. 그러므로 1상 임상 시험 의약품에 대한 기록서에, 이 가이드 문서에 기술된 권고 사항 이외의 추가적인 관리나 대체 방식 채택의 타당성을 기술할 것을 권고한다.

In some cases, investigational gene and cellular therapy products may be manufactured as one batch per subject in phase 1 clinical trials (e.g., gene vector modified autologous cell products, autologous cell products). Manufacture of multiple batches will allow manufacturing and testing information to accumulate in an accelerated manner as compared to more conventional products. As manufacturing methods and assays used for testing can be novel for these products, it is important to monitor manufacturing performance to ensure product safety and quality.

임상 시험용 유전자 치료제와 세포 치료제를 1상 임상 시험에 참여하는 시험 대상자별 1개 배치로 제조하는 경우도 있다(예, 유전자 벡터 변형 자가 세포 제품, 자가 세포 제품).

종래의 제품과 비교하면, 여러 배치를 제조하기 때문에 제조와 시험 정보가 보다 빠르게 축적된다. 이러한 제품은 제조 방법과 시험 방법이 새로운 것일 수 있으므로, 제조 성능을 모니터링하여 제품 안전성과 품질을 확인하는 것이 중요하다.

When manufacturing multiple batches of the same phase 1 investigational drug, we recommend that manufacturers periodically conduct and document internal performance reviews. We recommend that this review assess whether the manufacturing process is optimal to ensure overall product quality. Based on the review, appropriate modifications and corrective actions can be taken to control procedures and manufacturing operations.

동일한 1상 임상 시험 의약품 여러 배치를 제조할 때는, 내부 검토를 주기적으로 실시하고 문서화한다. 이때 제조 공정이 전반적인 제품 품질 보증에 최적인지 평가한다. 검토 결과에 근거하여, 절차와 제조 작업을 관리하기 위한 변경 및 시정 조치를 적절하게 추진할 수 있다.

C. 무균 제품/무균 공정 제품(Sterile Products/Aseptically Processed Products)

Because product sterility is a critical element of human subject safety, you should take special precautions for phase 1 investigational drugs that are intended to be sterile. You should give thorough consideration to implementing appropriate controls for aseptic processing to ensure a sterile phase 1 investigational drug. The guidance issued by FDA on aseptic processing is a good reference when using aseptic processing (Ref. 7). Particular manufacturing controls include:

시험 대상자의 안전성 확보에 있어서 제품 무균성이 핵심적인 요소이므로, 1상 임상 시험 의약품이 무균 제품인 경우에 특별한 주의 조치가 필요하다. 1상 임상 시험 무균 의약품의 무균 공정에 대하여 적절한 관리 대책을 구축한다. 무균 공정을 채택할 때는 무균 공정에 대한 FDA 가이드 문서를 참조한다(참고 문헌 7). 특별 제조 관리 대책은 다음과 같다.

- Conducting aseptic manipulation in an aseptic workstation (e.g., laminar air flow workbench, biosafety cabinets, or barrier isolator system) under laminar airflow conditions that meet Class A, ISO 5. You should perform all manipulations of sterile products and materials under aseptic conditions.

클래스 A, ISO 5에 부합하는 층류 조건의 무균 작업 장치에서 무균 조작 실시(예, 층류 워크벤치, BSC 또는 배리어 아이솔레이터 시스템). 무균 제품과 물품의 모든 조작 행위는 무균 조건에서 실시한다.

- Conducting a process simulation using bacterial growth media to demonstrate that the aseptic processing/controls and production environment are capable of producing a sterile drug
세균 성장 배지를 사용해 공정 시뮬레이션을 실시하여, 무균 공정/관리 및 생산 환경이 무균 의약품 생산에 적합함을 증명한다.
- Performing environmental monitoring of the aseptic workstation during processing to ensure appropriate microbiological control. Such monitoring may include microbial monitoring by settling plates or by active air monitoring.
적절한 미생물학적 관리를 위하여, 공정 중에 무균 작업 장치의 환경 모니터링 실시. 이때 낙하균이나 부유 미생물 등 미생물 모니터링도 환경 모니터링에 포함시킬 수 있다.
- Disinfecting the entire aseptic workstation as appropriate to the nature of the operations (e.g., before aseptic manipulation, or between different operations during the same day)
작업 특성을 감안하여 적절하게 전체 무균 작업 장치 소독(예, 무균 조작 이전, 또는 같은 날에 실시하는 서로 다른 작업 사이).
- Ensuring proper workstation installation and placement (e.g., workstations sufficiently separated to allow appropriate airflow) and ensuring that items within a laminar airflow aseptic workstation do not interrupt the unidirectional airflow
적절한 작업 장치 설치와 배치(예, 작업 장치를 충분하게 분리시켜 적절한 기류 확보). 그리고 층류 무균 작업 장치 내부에 있는 물품이 단일 방향 기류를 방해하지 않도록 한다.
- Disinfecting gloves or changing them frequently when working in the laminar flow hood
층류 후드에서 작업할 때, 빈번하게 장갑을 소독하고 교체한다.
- Disinfecting the surface of nonsterile items (e.g., test tube rack, and the overwrap for sterile syringes and filters) with sterile disinfectant solution before placing them in the laminar flow hood
비무균 물품(예, 시험관 랙, 무균 주사기와 필터의 겹포장)을 층류 후드로 반입하기 전에 무균 소독액으로 표면 소독.

- Documenting and following all procedures intended to maintain the sterility of the components, in-process materials, and final phase 1 investigational drug
원료, 공정 물품, 최종 1상 임상 시험 의약품의 무균성 유지를 위한 모든 절차의 문서화와 준수.
- Demonstrating that the test article does not interfere with the sterility tests (e.g., USP <71>)
시험 검체가 무균 시험을 간섭하지 않음을 증명(예, USP <71>).
- Employing aseptic technique and control of microbiological impurities in components designed to prevent microbial and endotoxin contamination
미생물 및 엔도톡신 오염 방지를 위하여 원료의 미생물학적 불순물 관리와 무균 기법 사용.
- Training personnel in using aseptic techniques
무균 기법에 대한 작업자 교육 훈련.
- Verifying that the equipment is suitable for its intended use, i.e., sterilization (e.g., autoclave, hot air oven); performing appropriate calibration of temperature probes used to monitor the sterilization cycle; using suitable and qualified biological indicators; and retaining maintenance and cycle run log records
설비(예, 오토클레이브, 건열 멸균)가 예정 용도(즉, 멸균)에 적합함을 확인. 멸균 사이클 모니터링에 사용하는 온도 프로브의 적절한 교정. 적합한 적격 BI 사용. 유지관리 기록서와 사이클 기록서 구비.
- Demonstrating that the sterilization method for sterile components and disposable equipment (e.g., filters, bags, containers/ stoppers) is suitable and creating documentation that supports the appropriate use and shelf life of sterile components and equipment
무균 원료와 일회용 자재(예, 필터, 백, 용기/마개)의 멸균 방법이 적합함을 증명하고 무균 원료와 자재의 적절한 사용 및 유효 기간을 뒷받침하는 문서 확보.
- Ensuring that release of the final phase 1 investigational drug by the QC unit, or designated individual, includes an acceptable review of manufacturing records that

demonstrate aseptic procedures and precautions were followed

QC 조직 또는 지정된 자가 최종 1상 임상 시험 의약품의 출하를 승인할 때, 무균 절차와 주의 조치를 준수했음을 보여 주는 제조 기록을 검토한다.

- Ensuring that final phase 1 investigational drugs are not released until acceptable results of sterility testing are known. We understand that you may have to release a phase 1 investigational drug with a short shelf-life (e.g., radiopharmaceutical, cellular product) based on results from relevant tests (e.g., assessment of sterile filtration by bubble point filter integrity test, cell product — an in-process test result and a negative gram stain, or other rapid microbial detection test and negative endotoxin test on the final product) while results of the sterility test are pending. When you obtain positive results or other relevant results from sterility testing, we recommend that you perform an investigation to determine the cause of contamination followed by corrective action, if warranted. You should notify the person responsible for the associated clinical trials so appropriate action can be taken.

무균 시험 결과가 적합으로 나올 때까지 1상 임상 시험 의약품을 출하하지 않도록 관리한다. 유효 기간이 매우 짧은 1상 임상 시험 의약품인 경우에는(예, 방사성의약품, 세포 제품) 무균 시험을 진행하면서 다른 관련 시험 결과(예, 버블포인트 필터 완전성 시험에 의한 제균 여과 평가, 세포 제품 - 공정 시험 결과와 그람 염색 결과 음성, 또는 다른 신속 미생물 검출 시험, 최종 제품의 엔도톡신 시험 결과 음성)에 근거하여 출하 승인을 해야 하는 경우도 있다. 무균 시험 결과가 양성이거나 다른 관련 결과가 나오면, 조사를 실시하고 오염 원인을 파악한 다음에 필요하면 시정 조치를 추진해야 한다. 그리고 관련 임상 시험을 책임지는 자에게 통보하여, 적절한 조치를 취할 수 있게 한다.

용어 정의(GLOSSARY)

Acceptance Criteria means numerical limits, ranges, or other suitable measures of test results necessary to determine acceptance of the drug substance, drug products, or materials at stages of their manufacture.

허용 기준은 원료의약품, 완제의약품, 그리고 원료의약품과 완제의약품 제조 단계에 있는 공정 물품을 승인하는데 필요한 시험 결과의 수치적 한도, 범위 또는 기타 적합한 지표를 의미한다.

Active Pharmaceutical Ingredient (API) (or drug substance) means any substance or mixture of substances intended to be used in the manufacture of a drug (medicinal) product and that, when used in the production of a drug, becomes an active ingredient of the drug product. Such substances are intended to furnish pharmacological activity or other direct effect in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease or to affect the structure and function of the body.

API(또는 원료의약품)는 완제 의약품 제조에 사용되는 성분 또는 성분 혼합물을 의미하며, 의약품 생산에 사용되어 의약품의 활성 성분이 되는 것이다. 이 성분은 질병의 진단, 치유, 경감, 치료 또는 예방에 있어서 약리학적 활성이나 기타 직접적 영향을 제공하거나 체내 구조와 기능에 영향을 주기 위한 것이다.

Batch means a specific quantity of a drug or other material intended to have uniform character and quality, within specified limits, and is manufactured according to a single manufacturing order during the same cycle of manufacture.

배치는 지정 한도 기준 안에서 균일한 특성과 품질을 갖도록 만들어진 일정한 양의 의약품 또는 기타 물품을 의미하며, 동일한 제조 사이클을 통해 단일 제조 지시에 따라 제조된다.

Component means any ingredient intended for use in the manufacture of a drug product, including those that may not appear in such drug product.

원료는 완제의약품에 존재하지 않는 것을 포함하여, 완제의약품 제조에 사용되는 성분을 의미한다.

Contamination means the undesired introduction of impurities of a chemical or microbiological nature, or of foreign matter, into or onto a raw material, in-process material, or phase 1 investigational drug during manufacturing, sampling, packaging or repackaging, storage, or transport.

오염은 제조, 검체 채취, 포장 또는 재포장, 보관 또는 운반 시에 원료, 공정 물품, 또는 1상 임상 시험 의약품으로 외래성 물질이나 미생물학적 또는 화학적 불순물이 유입되는 것을 의미한다.

Cross-Contamination means contamination of a material or phase 1 investigational drug with another material or product.

교차 오염은 물품 또는 1상 임상 시험 의약품이 다른 물품이나 제품에 의해 오염되는 것을 의미한다.

Drug product means a finished dosage form (e.g., tablet, capsule, solution) that contains an active drug ingredient generally, but not necessarily, in association with inactive ingredients. The term also includes a finished dosage form that does not contain an active ingredient, but is intended to be used as a placebo.

완제의약품은 반드시 그런 것은 아니나, 일반적으로 다른 비활성 성분과 함께 활성 약효 성분을 함유하는 최종 제형(예, 정제, 캡슐, 액제)을 의미한다. 이때 활성 성분을 함유하지 않고 위약으로 사용되는 완제 제형도 여기에 포함된다.

In-process material means any material fabricated, compounded, blended, or derived by chemical reaction (e.g., intermediate) that is manufactured for, and used in, the preparation of the phase 1 investigational drug.

공정 물품은 1상 임상 시험 의약품 조제에 사용되고 이의 조제를 위해 제조되는 것으로, 조립, 혼합, 블렌딩, 또는 화학 반응 유래 물품(예, 중간 제품)을 의미한다.

Phase 1 investigational drug – a new drug or biological drug that is used in phase 1 of a clinical investigation. The term also includes a biological product that is used in vitro for diagnostic purposes.

1상 임상 시험 의약품 - 1상 임상 시험에 사용되는 새로운 의약품 또는 생물학적 제품. 체외 진단 목적의 생물학적 제품도 포함된다.

Multiproduct means more than one approved product, licensed product, IND drug; or separate process.

다제품은 하나 이상의 승인 제품, 허가 제품, IND 의약품을 의미한다. 또는 별개 공정.

Manufacture (production) means all operations involved in the preparation of a phase 1 investigational drug from receipt of materials through distribution including processing,

storage, packaging, labeling, laboratory testing, and QC.

제조(생산)는 가공, 보관, 포장, 라벨링, 시험, QC를 포함하여 물품 입고부터 유통까지 1상 임상 시험 의약품 제조와 관련된 모든 작업을 의미한다.

Manufacturer means a person who takes responsibility for and is involved in any aspect of the manufacture of a phase 1 investigational drug.

제조업체는 1상 임상 시험 의약품 제조를 책임지고 1상 임상 시험 의약품 제조에 관여하는 자를 의미한다.

Procedural control means manufacturing methodologies executed in such a manner as to prevent or minimize contamination.

절차적 관리는 오염 예방 또는 최소화를 위하여 실행되는 제조 방법을 의미한다.

Specification means a list of tests, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria or other criteria for the tests. It establishes the set of criteria to which a drug substance or drug product should conform to be considered acceptable for its intended use. *Conformance to specification* means that the material, when tested according to the listed analytical procedures, will meet the listed acceptance criteria.

규격은 시험 항목, 분석 방법 참고 정보, 그리고 적절한 허용 기준 또는 기타 기준의 리스트를 의미한다. 원료의약품이나 완제의약품이 예정 용도에 적합한 것으로 간주되기 위해 부합해야 하는 기준 세트를 설정한 것이다. "규격 부합"은 지정 분석 방법에 따라 시험할 때, 그 물품이 지정 허용 기준에 부합한다는 의미이다.

Sponsor means a person who takes responsibility for and initiates a clinical investigation.

임상 시험 의뢰자는 임상 시험을 책임지고 임상 시험을 개시하는 자를 의미한다.

참고 문헌(REFERENCES)

1. FDA guidance on the "Preparation of Investigational New Drug Products (Human and Animal)" 1991 (reprinted November 1992).
2. FDA "Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers: Exploratory IND Studies."
3. FDA "Guidance for Industry: Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients," Section 19.

4. FDA "Guidance for Industry: Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-derived Products."
5. FDA "Draft Guidance for Industry: Instructions and Template for Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Reviewers of Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)," August 2003.
6. FDA "Draft Guidance for FDA Review Staff and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)," November 2004.
7. FDA "Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practices."