



2022년 9월 14일

EMA/INS/GMP/258937/2022

European Medicines Agency

사람 임상 시험 의약품 취급 및 운송과 관련해 GCP와 GMP 기준에 따른 임상 시험 의뢰자의 책임에 관한 가이드라인(Guideline on the responsibilities of the sponsor with regard to handling and shipping of investigational medicinal products for human use in accordance with Good Clinical Practice and Good Manufacturing Practice)

Adopted by GCP Inspectors Working Group (GCP IWG)	13 December 2021
Adopted by GMPD Inspectors Working Group (GMPD IWG)	15 December 2021
Consultation of the European Commission Ad Hoc Group On Clinical Trials	19 January 2018
Consultation of the Clinical Trial Facilitation Group	1 February 2018
Start of public consultation	23 May 2018
End of consultation (deadline for comments)	31 August 2018
Date of publication	14 September 2022
Date of coming into effect	01 January 2023

Keywords	<i>Clinical trial Regulation (EU) No 536/2014, detailed Commission guidelines No C(2017) 8179 on GMP for investigational medicinal products for human use, clinical trials, sponsor, Qualified Person, batch release, regulatory release, shipping, technical agreements, contractual arrangements</i>
Related content	<i>The clinical trial regulation (EU) No 536/2014</i> http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000629.jsp <i>Detailed Commission guidelines No C(2017) 8179 on GMP for investigational medicinal products for human use</i> https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/guideline_adopted_1_en_act_part1_v3.pdf

목차

1. 서론(Introduction)
2. IMP 출하 승인 절차(IMP release procedure)
3. 운송(Shipping)
4. 계약서 또는 기술 합의서(Contractual arrangements or technical agreements)

1. 서론(Introduction)

This guideline complements the Delegated Regulation (EU) No 2017/1569 of 23 May 2017, on good manufacturing practice (GMP) for investigational medicinal products (IMP) and arrangements for inspections, that has as legal basis the first subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and the detailed Commission guidelines No C(2017) 8179 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.

이 가이드라인 문서는 사람 의약품 임상 시험에 관한 규정 (EU) No 536/2014의 제63(1)조 첫 번째 항을 법적 근거로 하는 임상 시험 의약품 GMP 기준과 실사 기준에 관한 2017년 5월 23일자 위임 규정 (EU) No 2017/1569와 규정 (EU) No 536/2014의 제63(1)조 두 번째 항에 따른 사람 임상 시험 의약품 GMP에 관한 집행위원회 가이드라인 No C(2017) 8179를 보완하는 것이다.

The guideline lays down the principles for management of the investigational medicinal products by the sponsor for use in a clinical trial and in accordance with Good Clinical Practice (GCP) which are at the interface with, and complementary to, Good Manufacturing Practice. GCP 기준에 따른 임상 시험 의뢰자의 임상 시험 의약품 관리를 위한 기본 원칙을 이 문서에서 규정한다. GMP 기준과 관련이 있고 GMP 기준을 보완하는 것이다.

This guideline is not applicable to operations related to direct-to-patient delivery of IMP. When direct-to-patient delivery of IMP is defined in national legislation the applicable provisions of this Guideline should be followed.

IMP의 환자 직배송(DtP 배송)에는 이 가이드라인 적용되지 않는다. IMP의 환자 직배송이 국가 법률에 정의된 경우, 이 가이드라인 문서의 해당 조항을 따라야 한다.

2. IMP 출하 승인 절차(IMP release procedure)

A clinical trial in the EU can only start after a clinical trial authorisation has been granted by the EU member states concerned, following fulfilment of the requirements of Chapter II (Authorisation procedure for a clinical trial) of Regulation (EU) No 536/2014. This involves the assessment of the site suitability adapted to the nature and use of the investigational medicinal product. The necessary documentation that needs to be submitted with the initial application or an application for a substantial modification to approve a new site is described

in Annex I.N.67 of Regulation (EU) No 536/2014. An EU harmonised template for site suitability and the declaration of site suitability is published on Eudralex-10¹. According to Article 15 of Regulation (EU) No 536/2014, the addition of a new site is always a substantial modification to the trial and therefore requires assessment and regulatory approval.

EU에서 임상 시험을 하려면, 우선 규정 (EU) No 536/2014의 II장에 명시된 기준(임상 시험 허가 절차)을 이행하고 관련 EU 회원국에서 임상 시험 허가를 받아야 한다. 이때 임상 시험 의약품의 특성과 용도를 고려해 시설의 적합성을 평가한다. 최초 신청이나 신규 시설 승인을 위한 실질적 변경 신청 시에 제출해야 하는 문서 기준이 규정 (EU) No 536/2014의 부록 I.N.67에 기술되어 있다. 시설 적합성 증명서와 시설 적합성에 관한 EU 지역의 조화된 템플레이트가 Eudralex-10에 공개되어 있다. 규정 (EU) No 536/2014의 제15조에 따라, 신규 시설 추가는 임상 시험의 실질적 변경에 해당되며, 그러므로 규제 기관의 평가와 승인이 필요하다.

The release process consists of the batch certification by the Qualified Person (QP) followed by the regulatory release of the IMP by the sponsor to the sites for use in a clinical trial. These steps should be recorded and retained in the clinical trial master file. Investigational medicinal products should remain under the control of the sponsor until the release process is complete. 출하 승인 절차는 QP의 배치 증명, 그리고 임상 시험에 사용할 IMP의 관련 시설 공급에 대한 임상 시험 의뢰자의 공식 출하 승인으로 구성된다. 이 단계를 임상 시험 마스터 파일에 기록하고 보관한다. 출하 승인 절차가 완료될 때까지 임상 시험 제품을 임상 시험 의뢰자가 관리해야 한다.

The certification of each batch by the QP ensures, in line with Article 62(1) of Regulation (EU) No 536/2014, that the provisions of 63(1) and 63(3) of Regulation (EU) No 536/2014 and those set out in Article 12 of the Commission Delegated Regulation (EU) No 2017/1569, have been complied with and documented.

QP의 각 배치 증명은 규정 (EU) No 536/2014의 제62(1)조에 따라, 규정 (EU) No 536/2014의 제63(1)조와 제63(3)조, 그리고 집행위원회 위임 규정 (EU) No 2017/1569의 제12조에 규정된 기준을 준수하고 문서화했음을 확인하는 것이다.

The regulatory release is the verification of completion of batch certification by the QP and that the necessary authorisations are in place for the clinical trial, before supply of IMP to the clinical trial site.

¹ https://ec.europa.eu/health/system/files/2019-10/site_suitability_template_en_0.pdf

공식 출하 승인은 임상 시험 시설에 IMP를 공급하기 전에, QP의 배치 증명이 완료되었고 임상 시험에 필요한 허가가 확보되었음을 확인하는 것이다.

In line with the detailed Commission guidelines No C(2017) 8179 on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, where the manufacturer is delegated by the sponsor to perform the regulatory release of the IMP to the trial sites in addition to certification by the QP, the arrangements should be defined in an agreement between the sponsor and the manufacturer. The sponsor should provide all the necessary information to the manufacturer to allow the delegated regulatory release. The manufacturer should verify that the necessary clinical trial authorisations are in place prior to shipping the medicinal product for use in the trial (e.g. by consulting the Clinical Trials Information System (CTIS) referred to in Articles 80 and 81 of Regulation (EU) No 536/2014).

임상 시험 의뢰자의 위임을 받아 제조업체가 QP 증명에 추가하여 임상 시험 시설에 공급할 IMP의 공식 출하 승인을 실시할 수 있도록 규정한, 사람 임상 시험 의약품 GMP에 관한 집행위원회 가이드라인 No C(2017) 8179에 따라, 임상 시험 의뢰자와 제조업체 사이의 합의서에 관련 절차를 규정해야 한다. 임상 시험 의뢰자는 위임된 공식 출하 승인 업무를 수행하는데 필요한 모든 정보를 제조업체에 제공해야 한다. 제조업체는 임상 시험에 사용할 의약품의 공급에 앞서 임상 시험 허가를 받았는지 확인해야 한다(예, 규정 (EU) No 536/2014의 제80조와 제81조에 따른 CTIS에서 확인).

Importantly, un-blinding arrangements, according to Annex I.D.22 and Annex III of Regulation (EU) No 536/2014, should be available to the appropriate responsible clinical trial site personnel before, or at the same time, IMPs are received at the clinical trial site. The sponsor is responsible for ensuring that the investigator has appropriate access to systems for immediate un-blinding of each single treatment prior to the start of the trial.

특히 규정 (EU) No 536/2014의 부록 I.D.22와 부록 III에 따라, 임상 시험 시설이 IMP를 인수하기 전이나 인수와 동시에 임상 시험 시설의 관련 책임자가 눈가림 해제 정보를 확보해야 한다. 임상 시험 의뢰자는 임상 시험 시작에 앞서 각 단일 치료제의 즉각적인 눈가림 해제 시스템에 임상 시험자가 적절하게 접근할 수 있도록 해야 한다.

3. 운송(Shipping)

It should be ensured that the shipping of the IMPs minimises any risk of exposure to conditions that could impact quality and integrity of the product. This includes security of the product (e.g. against adulteration, tampering or theft), ensuring that the applicable principles

of the guidelines on Good Distribution Practice (GDP) of medicinal products for human use are taken into consideration, including but not limited to, documentation, transportation (including selection of container and packaging, qualification and/or validation activities, monitoring of transport conditions) and outsourced activities.

제품 품질과 완전성에 영향을 줄 수 있는 조건에 노출될 리스크를 최소화하는 방식으로 IMP를 운송해야 한다. 제품 보안도 여기에 포함되며(예, 위조, 조작, 도난 방지), 문서화, 운송(용기 및 포장 자재 선정, 적격성평가 및/또는 밸리데이션, 운송 조건 모니터링 포함), 아웃소싱 활동을 포함하되 이에 국한하지 않고, 사람 의약품의 GDP 가이드라인에 기술된 해당 원칙을 고려해야 한다.

Shipping of IMPs to the clinical trial site or pharmacy, where applicable, should be conducted according to detailed instructions given by, or on behalf of, the sponsor (e.g. in the shipping order). Any departures from these instructions should be reported to the sponsor and/or representative. Records to support the supply chain should be maintained, including evaluation of transportation time against any applicable limits. IMPs should be transported in accordance with the storage conditions defined in the product specification file. Equipment which is critical to maintaining the product under the required conditions during transportation should be qualified. Transport validation should be considered according to the stage of development of the IMP. Temperature monitoring of transport and storage conditions are necessary, and these records should also be maintained and evaluated at delivery. A risk assessment should be performed to identify variable conditions expected during transportation and determine continuous monitoring and recording of other critical environmental conditions to which the product may be subjected. Any deviation to the specified conditions during shipment should be recorded and formally investigated with assistance from the manufacturer in order to conclude on the quality implications for the IMPs. In addition, appropriate corrective and preventive actions should be identified, implemented and their effectiveness should also be monitored. Responsibility for the control of the IMPs during shipment remains with the sponsor (or representative) until it has been received and accepted by the clinical trial site or pharmacy, as applicable.

임상 시험자가 정한 구체적인 절차나 임상 시험자를 대신하여 정한 구체적인 절차(예, 운송 지시서에 규정된 절차)에 따라 임상 시험 시설이나 약국으로 IMP를 운송한다. 이 지정 절차의 일탈을 임상 시험 의뢰자 및/또는 대리인에게 보고한다. 해당 기준에 대비한 운송 시간 평가를 포함해, 공급 체인 관련 기록서를 구비해야 한다. 제품 규격 파일에 설정된 보관 조건에서 IMP를 운송한다. 운송 시에 지정 조건에서 제품을 유지하는데 중요한 설비의 적격성평가를 실시한다. IMP 개발 단계에 따라 운송 밸리데이션을 고려한다. 보관 조건과

운송 온도 모니터링이 필수적이며, 이 기록도 구비하고 제품 전달 시에 평가한다. 리스크 평가를 실시하여 운송 과정에서 발생할 수 있는 가변 조건을 파악하고, 제품이 노출될 가능성이 있는 기타 중요한 환경 조건의 연속 모니터링과 기록을 결정한다. 운송 과정에서 지정 조건 일탈이 발생하면, 기록하고 제조업체의 지원을 받아 공식적으로 조사하여, IMP 품질에 미칠 영향을 평가한다. 이외에도 적절한 시정 조치와 예방 조치를 파악하고 추진하며, 조치의 효과를 모니터링한다. 임상 시험 시설이나 약국이 임상 시험 제품을 받아서 인수할 때까지, 운송 중인 IMP의 관리 책임은 임상 시험 의뢰자(또는 대리인)에게 있다.

A detailed inventory of the shipments made should be maintained in order to assure traceability of the products during the shipment process in terms of product(s) identity and quantity. Shipping documentation should identify the intended recipient as well as any relevant contact information.

제품 확인 정보와 수량 등 운송 도중 제품 추적성 확보를 위해, 운송 물품에 대한 구체적인 관리 기록을 구비한다. 예정 수령인과 관련 연락처 정보가 운송 문서에서 확인되어야 한다.

Transfers of IMPs from one trial site to another should remain the exception. Such transfers should be covered by standard operating procedures. The product history while outside of the control of the manufacturer should be established, including review of trial monitoring reports and records of storage conditions at the original trial site. This should be part of the assessment of the product's suitability for transfer and the advice of the certifying QP should be sought. If deemed appropriate, re-labelling or re-packaging of the product may be performed in accordance with the provisions under Article 61(5)(a) of Regulation (EU) No 536/2014 and any national legislation which may apply. Otherwise the product should be returned to the original manufacturer, or another authorised manufacturer, for re-labelling or re-packaging and certification by a QP. Records should be retained and full traceability ensured as described in Article 51 of Regulation (EU) No 536/2014.

예외적인 경우에만 임상 시험 시설에서 다른 임상 시험 시설로 IMP를 운송할 수 있다. 이와 같은 운송 절차에 관한 SOP가 있어야 한다. 원 임상 시험 시설의 보관 조건 기록과 임상 시험 모니터링 보고서 검토를 포함해, 제조업체 관리 범위를 벗어난 동안 제품 이력을 확인해야 한다. 제품 이전 적합성 평가 시에 이 부분을 평가하며, 배치 증명을 책임지는 QP의 조언을 구해야 한다. 적절하다고 판단되는 경우에는 규정 (EU) No 536/2014의 제61(5)(a)조와 기타 해당 국가 법률에 따라, 제품 재포장이나 재라벨링을 실시할 수 있다. 아니면 제품을 원 제조업체 또는 기타 허가 받은 제조업체에 반환하여 재포장 또는 재라벨링을 실시하고 QP가 증명해야 한다. 기록을 보관하며, 규정 (EU) No 536/2014의

제51조에 기술된 바와 같이 추적성이 충분하게 확보되어야 한다.

4. 계약서 또는 기술 합의서(Contractual arrangements or technical agreements)

Responsibilities of the manufacturer and sponsor should be appropriately defined, agreed and controlled in a written contract or technical agreement, as mentioned in recital 4 to the Commission Delegated Regulation (EU) No 2017/1569 specifying principles and guidelines for good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use and arrangements for inspections. The agreement should clearly establish the duties of each party, taking into account the guidance in EudraLex, Volume 4, Part I, Chapter 7, as applicable.

사람 임상 시험 의약품 GMP 원칙과 가이드라인, 그리고 실사 기준을 규정한 집행위원회 위임 규정 (EU) No 2017/1569의 4항에 기술된 계약서나 기술 합의서 형식으로, 제조업체와 임상 시험 의뢰자의 책임을 적절하게 규정하고 합의하고 관리한다. EudraLex 볼륨 4 파트 I의 7장에 기술된 가이드라인을 고려하여, 각 당사자의 의무를 합의서에 명확하게 설정한다.

The detailed Commission guidelines No C(2017) 8179 on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use further mentions certain issues which could be covered by technical agreements, to ensure that all relevant responsibilities are clearly defined and documented (e.g. transport, storage, re-labelling or re-packaging, recall, return, destruction) where applicable, for example:

사람 임상 시험 의약품 GMP에 관한 집행위원회 가이드라인 No C(2017) 8179에는 기술 합의서에서 다룰 수 있는 특정 주제가 기술되어 있으며, 다음 예와 같이 해당되는 모든 관련 책임을 명확하게 규정하고 문서화해야 한다(예, 운송, 보관, 재라벨링 또는 재포장, 리콜, 반환, 폐기).

- Ensuring that any authorised products used in the clinical trial are sourced from an authorized vendor and that arrangements for recall are in place.
임상 시험에 사용하는 허가 받은 제품을 허가 받은 벤더에게서 확보하고 리콜 절차를 구비한다.
- Ensuring that the most up to date information is provided to the QP for consideration during the batch certification process in accordance with the documents set out in the clinical trial applications authorised by EU member states².

² As described in chapters II, for initial applications, and chapter III, for substantial

EU 회원국이 허가한 임상 시험 신청 문서에 정해진 절차에 따른 배치 증명 시에 검토해야 하는 최신 정보를 QP에게 제공한다.

- Ensuring that any proposed revision of manufacturing and control methods are appropriately communicated between the manufacturer and the sponsor as this may require submission of a substantial modification to the clinical trial application.
임상 시험 신청 문서의 실질적 변경 신청서 제출이 필요할 수 있으므로, 제조 및 관리 방법 변경안을 제조업체와 임상 시험 의뢰자가 적절하게 커뮤니케이션한다.
- Ensuring that un-blinding arrangements and the respective responsibilities of each party are appropriately defined.
각 당사자의 책임과 눈가림 해제 절차를 적절하게 규정한다.
- Ensuring that any agreed responsibilities are not subcontracted to a third party without prior evaluation and approval from the contract giver.
합의하여 정한 책임을 위탁업체의 사전 평가와 승인 없이 제3자에게 재위탁하지 않도록 한다.
- Ensuring that the documentation required in the clinical trial master file (e.g. IMP batch certification by the QP (https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-4/template_imp_batch_certification.docx), documentation related to assembly and packaging of IMPs, Certificate of Analysis) remains available to the sponsor, in accordance with 58 of Regulation (EU) No 536/2014, after the retention periods as defined in Article 8 of the Commission Delegated Regulation (EU) 2017/1569 on GMP for IMPs expires.
IMP GMP에 관한 집행위원회 위임 규정 (EU) 2017/1569의 제8조에 규정된 보관 기간이 끝난 이후, 규정 (EU) No 536/2014의 58항에 따라, 임상 시험 마스터 파일에서 요구하는 문서(예, QP의 IMP 배치 증명(https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-4/template_imp_batch_certification.docx), IMP 조합 및 포장 관련 문서, COA)를 임상 시험 의뢰자가 확보할 수 있도록 한다.
- Ensuring that storage condition and location of reference and retention samples is

modifications, of the Regulation (EU) No 536/2014

최초 신청은 규정 (EU) No 536/2014의 II장, 실질적 변경 신청은 III장 참조.

defined and documented.

참조 검체와 보관 검체의 보관 조건과 위치를 규정하고 문서화한다.

- Clarifying the manufacturer's roles and deliverables regarding the regulatory release.
공식 출하 승인과 관련해 제조업체의 역할과 결과물을 명확하게 정한다.
- Where the sponsor is not the IMP manufacturer and relies on chain of contracted manufacturers, specifying the exact role of each manufacturer (e.g. specific tasks and GMP and GDP related responsibilities) in the chain of manufacturers.
임상 시험 의뢰자가 IMP 제조업체가 아니고 계약 제조업체 체인을 이용하는 경우, 제조업체 체인에 속하는 각 제조업체의 역할을 정확하게 규정한다(예, 특정 업무, GMP와 GDP 관련 책임).
- Defining responsibilities for the handling of deviations during shipment to clinical trial sites.
임상 시험 시설로 운송하는 동안 발생한 일탈의 처리 관련 책임을 규정한다.
- Defining requirements for the exceptional process of transferring IMPs from one clinical trial site to another.
특정 임상 시험 시설에서 다른 임상 시험 시설로 IMP를 이전하는 예외적인 절차에 대한 기준을 규정한다.