

등록번호

안내서-0286-02



임상시험용 한약(생약)제제의 품질 가이드라인 [민원인 안내서]

2017. 12.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 생약제제과

지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

명칭

임상시험용 한약(생약)제제의 품질 가이드라인(민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서 · 안내서 중 동일 · 유사한 내용의 지침서 · 안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서 · 안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서 · 안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법 · 시행령 · 시행규칙) 또는 행정규칙(고시 · 훈령 · 예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시 · 명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서 · 안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서 · 안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시 · 훈령 · 예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설 · 강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. 2017 년 12 월 일 <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> 담당자 확 인(부서장) 문 헌 주 박 주 영 </div>		

이 안내서는 임상시험용 한약(생약)제제의 품질에 대한 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다. 임상시험은 여러 가지 상황에서 다양한 자료가 얻어지는 복잡한 시험이므로, 각 시험을 위한 구체적인 사항을 이 가이드라인에 모두 규정할 수는 없습니다. 이 가이드라인은 한약(생약)제제의 개발을 위한 임상시험용 의약품의 물리·화학적, 제조, 품질관리(Chemistry, Manufacturing, and Control, CMC) 정보에 대한 권고사항을 제공하고 있습니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한 본 안내서는 2017년 12월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생약제제과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3551~3557

팩스번호: 043-719-3550

제·개정 이력

임상시험용 한약(생약)제제의 품질 가이드라인(민원인 안내서)

연 번	제 · 개 정 번 호	승 인 일 자	주 요 내 용
1	B1-2007-3-025 → 안내서-0286-01	2007.11	임상시험용 생약(한약)제제의 품질평가 가이드라인 제정
2	안내서-0286-02	2017.12.	임상시험용 한약(생약)제제의 품질 가이드라인(민원인 안내서) 개정

목 차

I. 머리말	1
II. 신약 및 자료제출의약품	2
1. 임상약리시험 (PHASE I)	2
가. 원료의약품 (DRUG SUBSTANCE)	
1) 일반정보 (General Information)	2
2) 제조원 (Manufacturer(s))	3
3) 제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls)	3
4) 불순물 (Impurities)	3
5) 규격 (Specification)	3
6) 시험방법 (Analytical Procedures)	4
7) 시험방법의 밸리데이션 (Validation of Analytical Procedures)	4
8) 배치분석 (Batch Analyses)	4
9) 표준품 또는 표준물질 (Reference Standard or Materials)	4
10) 용기 및 포장 (Container Closure System)	4
11) 안정성 (Stability)	4
나. 임상시험용의약품 (INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS)	
1) 임상시험용의약품의 개요와 조성 (Description and Composition of the Investigational Medicinal Product)	5
2) 제조원 (Manufacturer(s))	5
3) 제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls)	5
4) 불순물 (Impurities)	5
5) 규격 (Specification)	5
6) 시험방법 (Analytical Procedures)	6
7) 시험방법의 밸리데이션 (Validation of Analytical Procedures)	6
8) 배치분석 (Batch Analyses)	6
9) 표준품 또는 표준물질 (Reference Standard or Materials)	6
10) 용기 및 포장 (Container Closure System)	6
11) 안정성 (Stability)	6

2. 치료적 탐색 임상시험 (PHASE II)	7
---------------------------	---

가. 원료의약품

3.2.S 원료의약품 (DRUG SUBSTANCE)

3.2.S.1 일반정보 (General Information)	7
3.2.S.1.1 명칭 (Nomenclature)	7
3.2.S.1.2 구조 (Structure)	8
3.2.S.1.3 일반적 특성 (General Properties)	8
3.2.S.2 제조 (Manufacture)	8
3.2.S.2.1 제조회사 (Manufacturer(s))	8
3.2.S.2.2 제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls)	8
3.2.S.3 특성 (Characterization)	9
3.2.S.3.1 구조 및 기타 특성 (Elucidation of Structure and other Characteristics)	9
3.2.S.3.2 불순물 (Impurities)	9
3.2.S.4 원료의약품의 관리 (Control of Drug Substance)	9
3.2.S.4.1 규격 (Specification)	9
3.2.S.4.2 시험방법 (Analytical Procedures)	9
3.2.S.4.3 시험방법의 밸리데이션 (Validation of Analytical Procedures)	9
3.2.S.4.4 배치 분석 (Batch Analyses)	9
3.2.S.4.5 기준설정근거 (Justification of Specification)	10
3.2.S.5 표준품 또는 표준물질 (Reference Standards or Materials)	10
3.2.S.6 용기 및 포장 (Container Closure System)	10
3.2.S.7 안정성 (Stability)	10
3.2.S.7.1 안정성 요약 및 결론 (Stability Summary and Conclusions)	10
3.2.S.7.3 안정성자료 (Stability Data)	10

나. 임상시험용의약품

3.2.P 임상시험용의약품 (INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS)

3.2.P.1 임상시험용의약품의 개요와 조성 (Description and Composition of the Investigational Medicinal Product)	11
3.2.P.2 개발경위 (Pharmaceutical Development)	11
3.2.P.3 제조 (Manufacture)	11
3.2.P.3.1 제조회사 (Manufacturer(s))	11
3.2.P.3.2 배치 조성 (Batch Formular)	11

3.2.P.3.3 제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls)	11
3.2.P.4 첨가제 관리 (Control of Excipients)	12
3.2.P.5 임상시험용의약품의 관리 (Control of the Investigational Medicinal Product)	12
3.2.P.5.1 규격 (Specifications)	12
3.2.P.5.2 시험방법 (Analytical Procedures)	12
3.2.P.5.3 시험방법의 밸리데이션 (Validation of Analytical Procedures) ..	12
3.2.P.5.4 배치 분석 (Batch Analyses)	13
3.2.P.5.5 불순물의 특성 (Characterization of Impurities)	13
3.2.P.5.6 기준설정근거 (Justification of Specification)	13
3.2.P.6 표준품 또는 표준물질 (Reference Standards or Materials) ·	13
3.2.P.7 용기 및 포장 (Container Closure System)	13
3.2.P.8 안정성 (Stability)	13
3.2.P.8.1 안정성요약 및 결론 (Stability Summary and Conclusions) ..	14
3.2.P.8.3 안정성자료 (Stability Data)	14
 다. 위약	 14
 라. 대조약	 14
 3. 치료적 확증 임상시험 (PHASE III)	 15
가. 원료의약품	
3.2.S 원료의약품 (DRUG SUBSTANCE)	
3.2.S.1 일반정보 (General Information)	15
3.2.S.1.1 명칭 (Nomenclature)	15
3.2.S.1.2 구조 (Structure)	15
3.2.S.1.3 일반적 특성 (General Properties)	15
3.2.S.2 제조 (Manufacture)	15
3.2.S.2.1 제조회 (Manufacturer(s))	15
3.2.S.2.2 제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls)	15
3.2.S.3 특성 (Characterization)	16
3.2.S.3.1 구조 및 기타 특성 (Elucidation of Structure and other Characteristics)	16
3.2.S.3.2 불순물 (Impurities)	16

3.2.S.4 원료의약품의 관리 (Control of Drug Substance)	16
3.2.S.4.1 규격 (Specification)	16
3.2.S.4.2 시험방법 (Analytical Procedures)	16
3.2.S.4.3 시험방법의 밸리데이션 (Validation of Analytical Procedures)	17
3.2.S.4.4 배치 분석 (Batch Analyses)	17
3.2.S.4.5 기준설정근거 (Justification of Specification)	17
3.2.S.5 표준품 또는 표준물질 (Reference Standards or Materials)	17
3.2.S.6 용기 및 포장 (Container Closure System)	17
3.2.S.7 안정성 (Stability)	17
3.2.S.7.1 안정성 요약 및 결론 (Stability Summary and Conclusions)	17
3.2.S.7.3 안정성자료 (Stability Data)	18

나. 임상시험용의약품

3.2.P 임상시험용의약품 (INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS)

3.2.P.1 임상시험용의약품의 개요와 조성 (Description and Composition of the Investigational Medicinal Product)	18
3.2.P.2 개발경위 (Pharmaceutical Development)	18
3.2.P.3 제조 (Manufacture)	18
3.2.P.3.1 제조원 (Manufacturer(s))	18
3.2.P.3.2 배치 조성 (Batch Formular)	19
3.2.P.3.3 제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls)	19
3.2.P.4 첨가제 관리 (Control of Excipients)	19
3.2.P.5 임상시험용의약품의 관리 (Control of the Investigational Medicinal Product)	19
3.2.P.5.1 규격 (Specifications)	19
3.2.P.5.2 시험방법 (Analytical Procedures)	19
3.2.P.5.3 시험방법의 밸리데이션 (Validation of Analytical Procedures) ..	19
3.2.P.5.4 배치 분석 (Batch Analyses)	20
3.2.P.5.5 불순물의 특성 (Characterization of Impurities)	20
3.2.P.5.6 기준설정근거 (Justification of Specification)	20
3.2.P.6 표준품 또는 표준물질 (Reference Standards or Materials) ·	20
3.2.P.7 용기 및 포장 (Container Closure System)	20
3.2.P.8 안정성 (Stability)	20
3.2.P.8.1 안정성요약 및 결론 (Stability Summary and Conclusions) ..	21

3.2.P.8.3 안정성자료 (Stability Data)	21
다. 위약	21
라. 대조약	21
III. 용어 정의 및 약자 (Definitions and Abbreviations)	22
IV. 임상 단계별로 요구되는 CMC 정보 요약표(Summaries)	23
V.참고자료(References)	27

I. 머리말

이 가이드라인은 한약(생약)제제 임상시험계획승인(Investigational New Drug Application, 이하 IND) 신청 시 제출하는 임상약리시험, 치료적 탐색 임상시험 및 치료적 확증 임상시험에 사용되는 ‘임상시험용 한약(생약)제제’의 물리·화학적, 제조 및 품질관리(Chemistry, Manufacturing, and Control, 이하 CMC) 정보에 대한 권고 사항을 제공하며, 화학의약품 및 생물학적제제에는 적용하지 않는다.

이 가이드라인의 적용범위는 임상시험용 한약(생약)제제의 원료의약품인 한약(생약) 및 추출물과 임상시험용 한약(생약)제제이다. 한약(생약)은 특성상 기원, 생육환경, 산지(야생 또는 재배 포함), 채집시기 등에 따라 구성 성분의 조성 및 함량 변동이 있을 수 있어 품질관리에 있어 화학의약품과는 상당한 차이가 있다. 한약(생약)제제의 변동성을 조절하고 품질 일관성 확보를 위해서는 약효와 관련된 활성성분들을 하나의 통합적 단위로 보고 그 구성성분의 조성과 함량을 일관되게 일정 범위로 관리하는 것이 필요하다. 한약(생약)제제의 품질은 추출물의 구성성분의 종류 및 함량, 수율과 직접적 관련이 있는 제조공정에 영향을 받으므로 원료생약 및 추출물의 구성성분과 조성 및 함량 변동을 최소화할 수 있는 통합적 품질관리가 이루어져야 한다. 이러한 특성은 임상시험용 한약(생약)제제에도 동일하게 적용되므로 임상약리시험 단계에서부터 치료적 확증 임상시험 단계에 이르기까지 일관된 품질유지가 안전성유효성 확보의 근간이 된다고 할 수 있다.

IND 신청 시에는 이 가이드라인에 따라서 해당 제품의 CMC 정보를 제출하는 것을 원칙으로 하며 자료제출 범위는 조정될 수 있다.

식품의약품안전처는 임상시험의뢰자가 의약품 개발 시 CMC 정보를 자세하게 기록할 것을 권장한다. 이러한 CMC 정보가 임상시험기간 동안에 필요하지 않은 경우라도 임상시험용의약품과 시판될 제품 간의 상관관계를 확립하고, 허가 신청 시 다른 측면(예, 공정 관리)을 보충하기 위해 자세한 CMC 정보가 사용될 수 있다.

연구단계마다 임상시험에 사용되는 의약품의 확인, 순도, 함량을 확인할 수 있는 충분한 정보를 제출해야 하지만, 이러한 정보의 양은 시험단계, 시험기간, 투여 형태, 기타 정보의 양에 따라 달라질 수 있다. CMC 정보의 변경사항은 그 내용에 따라 임상시험계획 변경승인을 받거나 다음 단계의 IND 신청 시나 허가(New

Drug Application, 이하 NDA) 신청 시에 제출한다.

이 가이드라인은 「한약(생약)제제 국제공통기술문서 작성 가이드라인-품질분야」(Common Technical Document, 이하 CTD)에 따라 제출자료 목록을 작성하여 민원인 및 평가자의 편의를 도모하고자 하였다.

II. 신약 및 자료제출의약품

1. 임상약리시험 (PHASE I)

임상시험용 한약(생약)제제의 제조방법과 제형은 연구가 진행됨에 따라 변경될 수 있다. 임상약리시험을 위한 CMC 정보의 제출 단계에서는 피험자의 안전성 평가에 필요한 정보를 제공하는 것이 무엇보다 중요하다. 임상약리시험에서 CMC 항목에 근거한 임상시험의 보류는 안전성 문제가 발생하거나 제공한 CMC 정보가 안전성을 평가하기에 부족할 경우에만 할 수 있다. 비임상시험을 이용해 임상시험의 안전성을 확보하려면, 임상시험용의약품과 동물시험에 사용한 의약품은 동등한 품질을 유지하여야 한다. 임상약리시험용 의약품의 제조과정을 검토하기 위해 필요한 자료는 다음 항목들을 참고한다. 일반적으로 제품생산이 대규모로 이루어지는 치료적 탐색 임상시험 및 치료적 확증 임상시험을 위해서는 다음 항목이외에 추가적인 정보가 제출되어야 한다.

가. 원료의약품 (DRUG SUBSTANCE)

한약(생약)제제의 원료의약품에는 한약(생약) 또는 추출물이 있다. 이들은 화학의약품과 달리 규격의 적합성만으로 물리·화학적 특성이 확인된 것으로 보기 어렵기 때문에 출발물질에 대한 정보(기원, 성상 등)가 명확하게 제시되어야 하고, 추출물의 경우에는 원료생약에 대한 정보와 함께 추출물의 성분프로파일, 수율, 원료생약과의 제조로트간 일관성 등에 대한 정보가 제시되어야 한다. 원료의약품에 대한 정보는 다음 항목을 포함하는 요약 보고서 형태로 제출한다.

1) 일반정보 (General Information)

한약(생약) 또는 추출물에 대한 명칭, 구조 및 물리·화학적 특성에 대하여 간략한 기술하고 그에 대한 근거자료를 제출한다.

가) 명칭 (Nomenclature)

한약(생약)의 경우 생약명, 기원식물의 학명(속, 종, 변종, 명명자), 사용 부위, 동명(약전 등의 이명), 회사 코드 등을 기재한다. 추출물의 경우, 한약(생약)명 다음에 추출용매, 물리적 형태(연조, 건조 등), 수득률(원료생약 대비 추출물의 비율)을 병기한다.

나) 구조 (Structure)

원료의약품에 대한 물리적 형태, 지표성분 또는 유효성분(활성성분)에 대하여 정의하고, 이들의 화학명, 구조식, 분자식, 분자량을 기술한다.

다) 일반적 특성 (General Properties)

한약(생약), 또는 추출물의 물리·화학적 특성 (성분프로파일 등) 및 기타 중요한 특징에 대하여 간략하게 기술한다.

2) 제조원 (Manufacturer(s))

원료의약품 제조원(수탁업소 포함)의 명칭과 주소를 기재한다.

3) 제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls)

원료의약품이 추출물인 경우 원료생약에 대한 정보(생산지, 가공 등), 원료생약에서부터 추출물 제조 전 공정에 대한 요약 및 흐름도(추출용매, 추출조건, 수득률 등), 물리적 형태(유동, 건조, 연조), 배치크기 등에 대하여 기술한다. 제조방법에 대한 사항은 치료적 확증 임상시험을 종료할 때까지 변경하지 않는 것을 원칙으로 한다.

4) 불순물 (Impurities)

이물, 중금속, 잔류농약, 잔류용매 등 기타 혼입 가능한 물질(혼재물) 등에 대하여 간략하게 기술한다.

5) 규격 (Specification)

의약품 개발 초기 단계인 임상약리시험에서는 확정된 규격이 요구되지는 않는다. 다만, 정의에 대한 사항, 즉 기원생약 및 각 생약(추출물)의 지표성분에 대한 기준은 치료적 확증 시험 종료 시까지 변경하지 않는 것을 원칙으로 한

다. 원료의약품의 확인, 함량, 순도(불순물)를 확보(보장)하기 위해 사용되는 규격을 간략히 설명하여 제출한다. 추출물 원료의약품의 경우 원료생약의 규격을 함께 기술한다.

6) 시험방법 (Analytical Procedures)

원료의약품에 사용된 분석방법을 기재한다.

7) 시험방법의 밸리데이션 (Validation of Analytical Procedures)

일반적으로 의약품 개발 초기 단계인 임상약리시험에서는 밸리데이션 자료가 요구되지 않는다.

8) 배치분석 (Batch Analyses)

생산된 원료의약품 중 대표적인 배치의 배치분석결과 요약표나 시험성적서로 정리하여 제출한다.

9) 표준품 또는 표준물질 (Reference Standard or Materials)

만드시 제출할 필요는 없다. 다만, 확보하기 어려운 경우에는 확보할 수 있는 방법을 제시할 필요가 있다.

10) 용기 및 포장 (Container Closure System)

원료의약품을 보관하는데 사용되는 1차 포장재에 대하여 기술한다.

11) 안정성 (Stability)

안정성자료의 제출범위

- 로트 수는 1 로트 이상
- 원칙적으로 장기보존시험 결과로 사용기한 설정
- 장기보존시험결과(최소 3개월)를 가지고 사용기한 설정

안정성 요약서

임상약리시험에서 사용되는 원료의약품의 안정성을 확인하기 위해 사용한 안정성 시험기준과 시험방법, 결과 및 배치정보(제조원, 제조일, 배치크기, 시험일)를 간략히 기술한다. 상세한 안정성자료나 안정성시험계획서는 제출할 필요

가 없다.

나. 임상시험용의약품 (INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS)

임상시험용 한약(생약)제제에 대한 정보는 다음 항목을 포함하는 요약 보고서로 제출한다.

1) 임상시험용의약품의 개요와 조성 (Description and Composition of the Investigational Medicinal Product)

원료약품 및 그 분량을 작성하며, 주성분 및 첨가제의 명칭과 규격을 기재한다. 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 제12조(원료약품 및 그 분량)에 따라 각 성분마다 배합목적, 성분명, 규격, 분량을 기재한다. 국내 사용례가 없는 첨가제의 경우, 첨가제에 대한 물리·화학적 성질에 관한 자료, 독성에 관한 자료, 배합목적 및 용도에 관한 자료, 안정성에 관한 자료(완제품에 대한 시험자료도 가능)를 제출한다.

2) 제조원 (Manufacturer(s))

위약 및 대조약을 포함하여 임상시험용의약품 제조원의 명칭 (수탁업소 포함) 및 주소, 시험기관의 명칭 및 주소를 기재한다.

3) 제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls)

제제에 나타나지 않을 수 있더라도 제조공정에 사용된 모든 성분과, 각 성분의 양을 기재한다. 또한 제조 과정은 도표나 흐름도로 간략히 기재한다. 멸균제품의 경우 멸균공정을 포함시킨다. 일반적으로 제조과정은 흐름도로 작성하여 설명하면 가장 효과적이다.

4) 불순물 (Impurities)

중금속, 잔류용매 등 최종제품에 잔류할 수 있는 불순물 등에 대해 간략히 기술한다.

5) 규격 (Specification)

의약품 개발 초기 단계인 임상약리시험에서는 확정된 규격이 요구되지는 않는다. 다만 의약품의 확인, 함량, 순도(불순물)를 보장하기 위해 사용되는 규격

을 간략히 설명하여 제출한다. 제출해야 하는 시험은 투여형태에 따라 달라진다.

6) 시험방법 (Analytical Procedures)

임상시험용의약품의 특성을 확인하기 위해 사용된 분석법의 개요를 제출한다.

7) 시험방법의 밸리데이션 (Validation of Analytical Procedures)

일반적으로 의약품 개발 초기 단계인 임상약리시험에서는 밸리데이션 자료가 요구되지 않는다.

8) 배치 분석 (Batch Analyses)

생산된 임상시험용의약품 중 대표적인 배치의 배치분석결과 요약표나 시험성적서로 정리하여 제출한다.

9) 표준품 또는 표준물질 (Reference Standard or Materials)

반드시 제출할 필요는 없다.

10) 용기 및 포장 (Container Closure System)

1차 포장재에 대하여 간략하게 기술한다.

11) 안정성 (Stability)

안정성자료의 제출범위

- 로트 수 : 1 로트 이상
- 원칙적으로 장기보존시험 결과로 사용기한 설정
- 최소한의 장기보존시험결과를 가지고 사용기한 설정

안정성요약서

임상약리시험에 사용되는 임상시험용의약품의 안정성을 확인하기 위해 사용한 안정성 시험기준과 시험방법, 결과를 간략히 기술한다. 상세한 안정성자료나 안정성시험계획서는 제출할 필요가 없다.

2. 치료적 탐색 임상시험 (PHASE II)

한약(생약)제제는 원료생약의 기원, 생산지, 제조방법 등 품질에 관한 사항이 추출물 및 완제의 규격과 연동되는 통합적 단위의 규격관리를 요구한다. 따라서 이러한 개념은 임상시험용의약품에도 동일하게 적용되어 안전성·유효성 확보차원에서 임상약리시험에서부터 치료적 확증 시험 단계에 이르기까지 그 규격은 일관되게 관리되어야 할 것이다.

가. 원료의약품

3.2.S 원료의약품 (DRUG SUBSTANCE)

치료적 탐색 임상시험을 뒷받침하기 위해 제공되는 CMC 정보는 이 시험에 참여하는 환자의 안전성을 유지하기 위해 임상약리시험을 위한 IND 단계에서 제출된 CMC 내용 중에서 변경 혹은 추가되는 정보를 포함하여 기술한다.

IND 제출을 뒷받침하기 위한 CMC 정보를 위해 Drug master files (DMFs) 또는 기타 기존의 IND 또는 NDA를 참고할 수 있다.

3.2.S.1 일반정보 (General Information)

3.2.S.1.1 명칭 (Nomenclature)

- 원료의약품의 명칭은 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 제34조 (원료의약품의 기준 및 시험방법 작성요령) 및 「의약품 명명법 가이드라인」에 따라 기재하고 영문명은 국제적으로 공인된 명칭을 사용하고 약용부위를 병기한다.
- 한약(생약)의 경우 생약명, 기원식물의 학명(속, 종, 변종, 명명자), 사용 부위, 동명(약전 등의 이명), 회사 코드 등을 기재하고, 전문가의 육안/현미경 검사 같은 방법을 통해 평가하고, 표본과 대조하는 것이 좋으며, 유전자분석(DNA 바코딩) 등으로 식물기원물질 확인을 권장한다.
- 멸종위기 동식물에 해당하는 지 확인한다.
- 추출하여 제조한 원료의약품의 경우 한약(생약) 원료의약품에 따르되, 생약명 다음에 사용한 추출용매 및 물리적인 형태(유동, 연조, 건조 등)를 기재하며 수득률을 병기할 수 있다.

3.2.S.1.2 구조 (Structure)

지표성분 또는 유효성분 선정의 타당성, 구조식, 분자식, 분자량에 대해 기술한다. 하나 이상의 원생약으로 구성된 원료의약품의 경우 각각의 원생약에 대한 지표성분 또는 유효성분을 설정하는 것을 원칙으로 한다. 다만, 정량이 불가능한 경우 타당한 근거자료를 첨부하여 설정하지 않을 수 있다. 이 때 유효성분의 함량기준은 가능한 범위값으로 설정하는 것을 권고한다.

임상약리시험에서 제출되었던 자료의 추가 및 변경정보를 제출한다.

3.2.S.1.3 일반적 특성 (General Properties)

물리·화학적 특성 및 기타 중요한 특성에 대해 기재한다. 한약(생약)에 대한 식물화학적 특성, 외형 및 미세 구조, 물리화학적 특성 및 생리활성에 대한 정보를 기술하고, 추출물에 대한 성분프로파일 특성을 기술한다. 임상약리시험 단계에서 제출되었던 자료의 추가 및 변경정보를 제출한다.

3.2.S.2 제조 (Manufacture)

3.2.S.2.1 제조원 (Manufacturer(s))

제조원(수탁업소 포함)의 명칭, 주소를 기재하고, 원료생약에 대하여는 생산, 수집 및 시험과 관련된 사업소와 공급자 명칭, 주소 등을 기재하고, 추출물에 대하여는 제조 및 시험과 관련된 제조원(수탁업소 포함) 명칭 및 주소 등을 기재한다. 임상약리시험 단계에서 명시한 내용에 변경이 있는 경우, 그 변경사항(제조원의 추가, 삭제 또는 변경)에 대해서 기재한다.

3.2.S.2.2 제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls)

- 원료의약품의 제조과정에 대한 자료는 제조과정에 대한 간단한 흐름도를 작성하고 물리적 형태 및 배치크기 등을 기재한다. 흐름도에는 원료생약으로부터 최종 원료의약품에 이르기까지 각 제조 단계에 따라 추출용매, 추출용매의 분량, 추출온도 및 시간, 여과조건, 농축방법 및 수득율 등을 기재한다.
- 1개의 주성분(추출물)에 2개 이상의 한약(생약)이 포함된 경우, 각각의 제조공정을 거쳐 혼합하였는지, 원료생약을 혼합 후 제조공정을 거쳤는지 기술하고, 각각의 제조공정을 거쳐 혼합한 경우에는 각각의 공정을 기술한다.
- 원료생약의 가공공정(세척, 건조, 분쇄 등), 이물질 제거(흙, 벌레 등), 보존방법,

운송방법 등에 대하여 기술한다.

3.2.S.3 특성 (Characterization)

3.2.S.3.1 구조 및 기타 특성 (Elucidation of Structure and other Characteristics)

지표성분 또는 유효성분이 설정된 경우 이에 대한 상대적 및 화학구조에 대한 자료를 제출한다.

3.2.S.3.2 불순물 (Impurities)

중금속, 잔류용매, 잔류농약, 일반이물(제조공정으로부터 혼입, 잔류, 생성 또는 첨가될 수 있는 이물을 말한다), 증발잔류물, 기타혼재물 등에 대한 정보를 기재하되, 제조경험, 안정성자료, 안전성기준을 근거로 각 기준을 설정한다. 비임상시험, 임상시험, 품질(quality) 및 안전성(safety)을 위하여 로트 간의 시험결과 값은 설정된 기준에 적합하여야 한다.

3.2.S.4 원료의약품의 관리 (Control of Drug Substance)

3.2.S.4.1 규격 (Specification)

원료의약품에 대한 규격을 기재하고, 추출물의 경우에는 원료생약에 대한 규격을 포함한다. 확인, 순도(불순물), 함량을 포함하며 필요시 추가적인 기준을 설정한다.

3.2.S.4.2 시험방법 (Analytical Procedures)

원료의약품의 규격을 확인하기 위해 사용된 시험방법[예. 고속액체크로마토그래피(HPLC)]에 대해 기술한다.

3.2.S.4.3 시험방법의 밸리데이션 (Validation of Analytical Procedures)

시험방법은 약전 및 공정서의 시험방법인 경우는 공정서명을 인용한다. 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서 및 공인된 시험방법이 아닌 경우에는 분석법 밸리데이션을 수행하고 밸리데이션 자료는 개발사에서 보관하도록 한다.

3.2.S.4.4 배치 분석 (Batch Analyses)

생성된 원료의약품 중 대표적인 배치에 대한 정보(로트번호, 제조 스케일, 제조일, 제조장소, 용도) 및 배치 분석결과를 기재한다. 이 가이드라인에서 요구하고 있는 배치 분석은 시험성적서나 배치 분석결과를 제출한다.

3.2.S.4.5 기준설정근거 (Justification of Specification)

기준설정 근거에 대하여 간략하게 기술한다.

3.2.S.5 표준품 또는 표준물질 (Reference Standards or Materials)

시험에 사용한 표준품에 대해 기재하고 배치분석결과를 제출한다. 표준품은 상용 표준품(working standard) 또는 1차 표준품(primary reference standard) 등을 사용할 수 있다.

3.2.S.6 용기 및 포장 (Container Closure System)

원료의약품을 보관하는데 사용되는 1차 포장재 구성성분에 대하여 기술한다. 임상약리시험 단계에서 제출되었던 자료에 변경이 있는 경우, 그 변경사항에 대해 기술한다.

3.2.S.7 안정성 (Stability)

안정성자료의 제출범위

- 로트 수 : 1 로트 이상
- 원칙적으로 장기보존시험 결과로 사용기한 설정
- 장기보존시험결과(최소 3개월)를 가지고 사용기한 설정

3.2.S.7.1 안정성 요약 및 결론 (Stability Summary and Conclusions)

임상시험기간 동안 사용될 원료의약품의 안정성을 보증할 수 있는 안정성시험에 관하여 시험항목, 시험방법, 허용기준, 각 시험항목별 시험 간격, 보관조건, 시험기간을 포함하여 기술한다. 임상약리시험 단계에서 제출되었던 안정성시험에 변경이 있는 경우 그 변경사항을 기재한다.

3.2.S.7.3 안정성자료 (Stability Data)

실시한 시험의 종류 및 시험결과를 요약하여 기재하고 원료의약품의 사용기한은 제출된 안정성시험자료를 근거로, 시험항목에 대하여 유의적인 변화가 보

이지 않는 경우, 안정성시험계획에 따라 사용기한을 설정한다.

나. 임상시험용의약품

3.2.P 임상시험용의약품 (INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS)

3.2.P.1 임상시험용의약품의 개요와 조성 (Description and Composition of the Investigational Medicinal Product)

「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 제12조(원료약품 및 그 분량)에 따라 각 원료마다 배합목적, 성분명, 규격, 분량을 기재한다. 임상약리시험 단계에서 제출되었던 정보에 변경이 있는 경우에는 그 변경사항을 제출한다.

3.2.P.2 개발경위 (Pharmaceutical Development)

첨가제 설정근거를 포함하여 제형개발사유에 대하여 기술한다. 임상약리시험 단계에서의 제형이나 원료약품 및 그 분량의 정보에 변경이 있는 경우에는 그 변경사유에 대하여 기술한다.

3.2.P.3 제조 (Manufacture)

3.2.P.3.1 제조원 (Manufacturer(s))

제조원의 명칭, 주소를 기재한다. 임상약리시험 단계에서 명시한 내용에 변경이 있는 경우, 그 변경사항(제조원의 추가, 삭제 또는 변경)에 대해서 기재한다.

3.2.P.3.2 배치 조성 (Batch Formular)

치료적 탐색 임상시험에서 사용될 최종제품 배치의 조성이 기재되어야 한다. 배치 조성은 제조과정에서 사용되는 제제의 모든 성분에 대하여 배치당 분량, 규격(quality standard)를 기재한다.

3.2.P.3.3 제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls)

제제에 나타나지 않을 수 있더라도 제조공정에 사용된 모든 성분과 각각의

양을 기재한다. 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처고시) 별표8의3 의약품제제의 제조방법 기재요령에 따라 제조방법을 기재한다. 임상약리시험 단계에서 명시한 내용에 변경이 있는 경우, 그 변경사항(첨가제의 추가, 삭제 또는 변경)에 대해서 기재한다.

3.2.P.4 첨가제 관리 (Control of Excipients)

약전 및 공정서에 수재된 첨가제의 규격은 해당 공정서명을 기재한다. 공정서에 기재된 것 이외에 추가로 시험항목을 설정할 수 있으며, 동 내용에 대하여 기재되어야 한다.

약전 및 공정서 규격이 아닌 첨가제의 경우 별첨규격으로 작성한다. 이 때 허용기준과 시험방법(예, HPLC)에 대해 기재한다. 첨가제의 제조와 품질관리정보, 참고정보(기허가 사항 여부)에 대해 기술하도록 한다. 국내 사용례가 없는 새로운 첨가제의 경우, 첨가제에 대한 물리·화학적 성질에 관한 자료, 독성에 관한 자료, 배합목적 및 용도에 관한 자료, 안정성에 관한 자료(완제품에 대한 시험자료도 가능)를 제출한다.

3.2.P.5 임상시험용의약품의 관리 (Control of the Investigational Medicinal Product)

3.2.P.5.1 규격 (Specifications)

물리·화학적 시험(예, 확인, 함량, 중금속, 함량균일성, 불순물, 용출, 입자도 등), 미생물학적 시험(예, 미생물한도시험 등)이 제제의 특성에 따라 설정되어야 한다. 안전성에 영향을 줄 수 있는 규격상의 변경이 있을 때에는 IND 변경승인을 통해 변경되어야 한다.

3.2.P.5.2 시험방법 (Analytical Procedures)

임상시험용의약품에 사용된 시험방법을 기술하되, 임상약리시험 단계에서 설정한 시험방법에 대해 변화가 있을 때에는 그 변경된 사항을 중심으로 기술한다.

3.2.P.5.3 시험방법의 밸리데이션 (Validation of Analytical Procedures)

시험방법이 약전 및 공정서 시험방법인 경우에는 해당 공정서명을 인용한다. 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서 및 공인된 시험방법이 아닌 경우에

는 분석법 밸리데이션을 수행하고 이 데이터는 개발사에서 보관하도록 한다.

3.2.P.5.4 배치 분석 (Batch Analyses)

생산된 임상시험용의약품 중 대표적인 배치에 대한 정보(배치번호, 제조 스케일, 제조일, 제조장소, 용도) 및 배치 분석 결과를 기재한다. 동 가이드라인에서 요구하고 있는 배치분석은 시험성적서나 배치분석결과를 제출하면 된다.

3.2.P.5.5 불순물의 특성 (Characterization of Impurities)

중금속, 잔류용매 또는 최종제품에 잔류하는 불순물 등을 설정하여 기재한다. 제조공정, 안정성자료, 안전성기준을 근거로 불순물 기준을 설정한다. 안전성 자료를 제출해야 하는 불순물은 치료적 탐색 임상시험 승인신청 시 안전성 시험자료가 제출되어야 한다. 단 기준치 이상으로 불순물이 함유된 시험물질로 이미 안전성시험이 수행되었다면, 시험물질에 함유된 불순물의 수준까지는 안전성이 이미 확보되었다고 판단할 수 있으므로 별도의 독성시험을 수행할 필요가 없다.

3.2.P.5.6 기준설정근거 (Justification of Specification)

기준설정근거에 대하여 간략하게 기술한다.

3.2.P.6 표준품 또는 표준물질 (Reference Standards or Materials)

임상시험용의약품의 규격시험에 사용되는 표준품에 대해 기재한다. 3.2.S.5 표준품에 기재한 경우는 생략할 수 있다.

3.2.P.7 용기 및 포장 (Container Closure System)

임상시험용의약품을 보관하는데 사용되는 1차 포장재의 구성성분에 대하여 기술한다. 임상약리시험 단계에서 제출되었던 자료에 변경이 있는 경우, 그 변경사항에 대해 기술한다.

3.2.P.8 안정성 (Stability)

안정성자료의 제출범위

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

- 최소한의 장기보존시험결과를 가지고 사용기한 설정

3.2.P.8.1 안정성요약 및 결론 (Stability Summary and Conclusions)

임상시험기간 동안 사용될 임상시험용의약품을 보증할 수 있는 안정성 시험에 관하여 시험항목, 시험방법, 허용기준, 각 시험항목별 시험간격, 보관조건, 시험기간을 포함하여 기술한다. 임상약리시험 단계에서 제출되었던 안정성프로그램에 변경이 있는 경우 그 변경사항을 기재한다.

3.2.P.8.3 안정성자료 (Stability Data)

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

다. 위약 (Placebo)

원료약품 및 그 분량, 규격, 제조원의 주소, 제조공정에 대해 기재한다. 주성분이 존재하지 않음을 확인할 수 있는 규격을 설정하고, 이에 대한 시험성적서 등을 제출한다. 가능한 한 위약은 임상시험용의약품에 사용된 첨가제로 구성하도록 한다.

라. 대조약 (Comparator)

대조약은 국내에서 허가받은 의약품을 대조약으로 사용하는 것을 원칙으로 한다. 다만, 해당 의약품이 국내 허가가 없더라도, 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처고시) 제5조(품목허가신청·신고서의 작성 등)에서 정한 의약품집 발행국가에서 시판되고 있음이 확인된 경우(예, 의약품집, 제조판매증명서 등)에는 대조약으로 사용할 수 있다.

추가적인 정보를 제출하지 않는다. 다만, 보관조건이 양호한 상태로 변경하는 경우(encapsulation 등)가 아닌 경우로서 재포장으로 인하여 안정성이 영향을 받는 경우에는 재포장 상태에서 실시한 안정성시험 자료를 제출해야 한다.

3. 치료적 확증 임상시험 (PHASE III)

가. 원료의약품

3.2.S 원료의약품 (DRUG SUBSTANCE)

3.2.S.1 일반정보 (General Information)

3.2.S.1.1 명칭 (Nomenclature)

치료적 탐색 임상시험의 원료의약품에 준하여 기재하고, 치료적탐색 임상시험에서 제출되었던 정보에 변경이 있는 경우 그 변경사항을 기재하고 근거자료를 제출한다.

3.2.S.1.2 구조 (Structure)

치료적 탐색 임상시험의 원료의약품에 준하여 기재하고, 치료적 탐색 임상시험에서 제출되었던 정보에 변경이 있는 경우 그 변경사항을 기재하고 근거자료를 제출한다.

3.2.S.1.3 일반적 특성 (General Properties)

물리·화학적 특성 및 기타 중요한 특성에 대해 기재하고, 추출물의 성분프로파일에 대해 기술하고 시험자료(밸리데이션 자료 등)를 제출한다. 이 때 시험자료는 요약된 형태로 제출할 수 있다. 치료적 탐색 임상시험에서 제출되었던 정보에 변경이 있는 경우 그 변경사항을 기재하고 근거자료를 제출한다.

3.2.S.2 제조 (Manufacture)

3.2.S.2.1 제조원 (Manufacturer(s))

제조원의 명칭, 주소를 기재한다. 치료적 탐색 임상시험 단계에서 명시한 내용에 변경이 있는 경우, 그 변경사항(제조원의 추가, 삭제 또는 변경)에 대해서 기재한다.

3.2.S.2.2 제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls)

원료의약품의 제조과정에 대한 자료는 제조과정에 대한 간단한 흐름도를 작성한다. 흐름도에는 원료생약으로부터 최종 원료의약품까지 각 제조 단계에 따라 추출용매, 추출용매의 분량, 추출온도 및 시간, 여과조건, 농축방법, 물리적 형태 및 수득율 등을 상세하게 기재하여야 한다. 첨가제가 있는 경우 이에 대한 종류, 규격 및 분량을 기재하여야 한다.

3.2.S.3 특성 (Characterization)

3.2.S.3.1 구조 및 기타 특성 (Elucidation of Structure and other Characteristics)

지표성분 또는 유효성분에 대한 상대적 및 화학구조에 대한 자료를 제출한다. 치료적 탐색 임상시험에서 제출되지 않은 경우에는 구조규명을 위한 근거 자료를 함께 제출한다. Elemental analysis, 분자배열분석(conformational analysis), 분자량 결정, IR, NMR(^1H 및 ^{13}C), UV, MS, 선광도, 필요한 경우 single crystal X ray 회절자료가 포함될 수 있다.

3.2.S.3.2 불순물 (Impurities)

중금속, 잔류농약, 잔류용매, 이물(제조공정으로부터 혼입, 잔류, 생성 또는 첨가될 수 있는 이물을 말한다), 기타 혼재물(벤조피렌 등) 등에 대한 정보를 기재한다. 제조경험, 안정성자료, 안전성기준을 근거로 기준을 설정한다. 비임상시험, 임상시험, 품질(quality) 및 안전성(safety)을 위한 로트들의 결과 값이 설정된 기준에 적합하여야 한다.

3.2.S.4 원료의약품의 관리 (Control of Drug Substance)

3.2.S.4.1 규격 (Specification)

원료의약품에 관한 상세한 기준 및 시험방법(예, 함량, 확인, 중금속, 잔류용매, 잔류농약 등)을 설정한다.

3.2.S.4.2 시험방법 (Analytical Procedures)

시험방법에 대해 기재하되, 치료적 탐색 임상시험 단계에서 설정한 시험방법에 변경이 있을 경우 그 변경된 사항을 중심으로 기술한다.

3.2.S.4.3 시험방법의 밸리데이션 (Validation of Analytical Procedures)

시험방법이 약전 및 공정서 시험방법인 경우에는 공정서명을 인용한다. 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서 및 공인된 시험방법이 아닌 경우 분석법 밸리데이션을 수행하고 밸리데이션 자료를 제출하여야 한다. 이 때 밸리데이션 자료는 요약된 형태로 제출할 수 있다.

3.2.S.4.4 배치 분석 (Batch Analyses)

생산된 원료의약품 중 대표적인 배치에 대한 정보(배치번호, 제조 스케일, 제조일, 제조장소, 용도) 및 배치분석(batch analysis) 결과를 기재한다. 배치분석은 시험성적서(CoA)나 시험결과(batch results)를 제출한다.

3.2.S.4.5 기준설정근거 (Justification of Specification)

기준설정근거에 대하여 기술한다.

3.2.S.5 표준품 또는 표준물질 (Reference Standards or Materials)

시험에 사용한 표준품에 대해 기재하고 배치분석결과를 제출한다. 표준품은 상용표준품(working standard) 또는 1차 표준품(primary reference standard) 등을 사용할 수 있다. 1차 표준품을 제조하기 위해 사용된 시험방법과 상용표준품을 비교한 자료는 NDA시 제출할 수 있다.

3.2.S.6 용기 및 포장 (Container Closure System)

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

3.2.S.7 안정성 (Stability)

안정성자료의 제출범위

- 로트 수 : 1 로트 이상
- 원칙적으로 장기보존시험 결과로 사용기한 설정
- 장기보존시험결과(최소 3개월)를 가지고 사용기한 설정

3.2.S.7.1 안정성 요약 및 결론 (Stability Summary and Conclusions)

임상시험기간 동안 사용될 원료의약품을 보증할 수 있는 안정성 시험에 관

하여 시험항목, 시험방법, 허용기준, 각 시험항목별 시험 간격, 보관조건, 시험 기간을 포함하여 기술한다. 치료적 탐색 임상시험에서 제출되었던 안정성시험에 변경이 있는 경우 그 변경사항을 제출한다.

3.2.S.7.3 안정성 자료 (Stability Data)

실시한 시험의 종류 그리고 시험결과를 표, 그래프, 설명과 같은 적절한 양식으로 요약하여 기재하고 원료의약품의 사용기한은 제출된 안정성시험자료를 근거로, 시험항목에 대하여 유의적인 변화가 보이지 않는 경우, 안정성시험계획에 따라 사용기한을 설정한다.

나. 임상시험용의약품

3.2.P 임상시험용의약품 (INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS)

3.2.P.1 임상시험용의약품의 개요와 조성 (Description and Composition of the Investigational Medicinal Product)

「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 제12조(원료약품 및 그 분량)에 따라 각 성분마다 배합목적, 성분명, 규격, 분량을 기재한다. 치료적 탐색 임상시험 단계에서 제출되었던 정보에 변경이 있는 경우에는 그 변경사항을 제출한다.

3.2.P.2 개발경위 (Pharmaceutical Development)

첨가제 설정근거를 포함하여 제형개발사유에 대하여 간략하게 기술한다. 치료적 탐색 임상시험 단계에서의 제형이나 원료약품 및 그 분량의 정보에 변경이 있는 경우에는 그 변경사유에 대하여 기술한다.

3.2.P.3 제조 (Manufacture)

3.2.P.3.1 제조원 (Manufacturer(s))

치료적 탐색 임상시험 단계에서 명시한 내용에 변경이 있는 경우, 그 변경사항(제조원의 추가, 삭제 또는 변경)에 대해서 기재한다.

3.2.P.3.2 배치 조성 (Batch Formular)

치료적 확증 임상시험에서 사용될 임상시험용의약품의 최종제품 로트 조성이 기재되어야 한다.

3.2.P.3.3 제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls)

제제에 나타나지 않을 수 있더라도 제조공정에 사용된 모든 성분들의 목록을 작성하고, 각각의 양을 기재한다. 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식약처고시) 제14조(제조방법)에 따라 제조방법을 기재한다. 치료적 탐색 임상시험 단계에서 명시한 내용에 변경이 있는 경우, 그 변경사항(첨가제의 추가, 삭제 또는 변경)에 대해서 기재한다.

3.2.P.4 첨가제 관리 (Control of Excipients)

약전 및 공정서에 수재된 첨가제의 규격은 해당 공정서명을 기재한다. 공정서에 기재된 것 이외에 추가로 시험항목을 설정할 수 있으며, 동 내용에 대하여 기재되어야 한다.

치료적 탐색 임상시험의 첨가제 관리에 준하여 작성하고 치료적 탐색 임상시험에서 제출되었던 정보에 변경이 있는 경우 그 변경사항을 기재하고 근거 자료를 제출한다.

3.2.P.5 임상시험용의약품의 관리 (Control of the Investigational Medicinal Product)

3.2.P.5.1 규격 (Specifications)

임상시험용의약품의 모든 시험 항목에 대한 기준 및 시험방법이 기재되어야 한다. 안전성에 영향을 줄 수 있는 규격상의 변경이 있을 때에는 IND 변경승인을 통해 변경되어야 한다.

3.2.P.5.2 시험방법 (Analytical Procedures)

시험방법을 기재하되, 치료적 탐색 임상시험에서 설정한 시험방법에 대해 변경이 있을 때 최신 사항을 중심으로 기술한다.

3.2.P.5.3 시험방법의 밸리데이션 (Validation of Analytical Procedures)

시험방법이 약전 및 공정서 시험방법인 경우에는 공정서명을 인용한다. 식

품의약품안전처장이 인정하는 공정서 및 공인된 시험방법이 아닌 경우 분석법
밸리데이션을 수행하고 밸리데이션 자료를 제출하여야 한다. 이 때 밸리데이션
자료는 요약된 형태로 제출할 수 있다.

3.2.P.5.4 배치 분석 (Batch Analyses)

생성된 임상시험용의약품 중 대표적인 로트에 대한 정보(로트번호, 제조 스
케일, 제조일, 제조장소, 용도) 및 배치 분석결과를 기재한다. 동 가이드라인에
서 요구하고 있는 배치 분석으로는 시험성적서나 시험결과를 제출하면 된다.

3.2.P.5.5 불순물의 특성 (Characterization of Impurities)

중금속, 잔류용매, 벤조피렌 등 최종 제품에 잔류할 수 있는 불순물에 대한
정보를 기재한다. 치료적 탐색 임상시험의 3.2.P.5.5에 준하여 기재하고, 치료적
탐색 임상시험에서 제출되었던 정보에 변경이 있는 경우 그 변경사항을 기재
하고 근거자료를 제출한다.

3.2.P.5.6 기준설정근거 (Justification of Specification)

기준설정근거에 대하여 기술한다.

3.2.P.6 표준품 또는 표준물질 (Reference Standards or Materials)

임상시험용의약품의 시험에 사용되는 표준품에 대해 기재한다. 3.2.S.5 표준
품 및 표준물질에 기재한 경우는 생략할 수 있다.

3.2.P.7 용기 및 포장 (Container Closure System)

임상시험용의약품을 보관하는데 사용되는 1차 포장재에 대하여 기술한다.
각 임상 단계별로 변경이 있는 경우, 그 변경사항에 대해 기술한다.

3.2.P.8 안정성 (Stability)

안정성자료의 제출범위

- 로트 수 : 1 로트 이상
- 원칙적으로 장기보존시험 결과로 사용기한 설정
- 최소한의 장기보존시험결과를 가지고 사용기한 설정

3.2.P.8.1 안정성 요약 및 결론 (Stability Summary and Conclusions)

임상시험기간 동안 사용될 임상시험용의약품의 품질을 보증할 수 있는 안정성시험에 관하여 시험항목, 시험방법, 허용기준, 각 시험항목별 시험 간격, 보관조건, 시험기간을 포함하여 기술한다. 치료적 탐색 임상시험에서 제출되었던 안정성시험에 변경이 있는 경우 그 변경사항을 제출한다. 임상시험용의약품의 안정성시험에만 기재된 시험항목과 방법(3.2.P.5.2.에 포함되지 않은)에 대해 자세히 기재하도록 한다.

3.2.P.8.3 안정성자료 (Stability Data)

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

다. 위약 (Placebo)

원료약품 및 그 분량, 규격, 제조원의 주소, 제조공정에 대해 기재하고, 변경사항이 있을 경우 그 변경사항에 대해 기재한다. 주성분이 존재하지 않는 것을 확인할 수 있도록 규격을 설정하고, 이를 확인할 수 있는 시험성적서 등을 제출한다. 가능한 한 위약은 임상시험용의약품에 사용된 첨가제로 구성하도록 한다.

라. 대조약 (Comparator)

대조약은 국내에서 허가받은 의약품을 대조약으로 사용하는 것을 원칙으로 한다. 다만, 해당 의약품이 국내 허가가 없더라도, 「한약(생약)제제 등의 품목 허가·신고에 관한 규정」(식약처고시) 제5조(품목허가신청·신고서의 작성)에서 정한 의약품집 발행국가에서 시판되고 있음이 확인된 경우(예, 의약품집, 제조판매증명서 등)에는 대조약으로 사용할 수 있다.

대조약에 대한 별도의 정보를 제출하지 않는다. 다만, 보관조건이 양호한 상태로 변경하는 경우(encapsulation 등)가 아닌 경우로서 재포장으로 인하여 안정성이 영향을 받는 경우에는 재포장 상태에서 실시한 안정성시험 자료를 제출해야 한다.

III. 용어 정의 및 약자 (Definitions and Abbreviations)

- ◆ CMC : Chemistry, manufacturing, and Control, 물리화학적, 제조, 품질관리
- ◆ Drug Substance : 원료의약품
- ◆ Investigational Medicinal Products : 임상시험에 사용되는 의약품(임상시험용 의약품 및 대조약)
- ◆ IND : Investigational New Drug, 임상시험용의약품
- ◆ INDA : Investigational New Drug Application, 임상시험계획승인신청
- ◆ NDA : New Drug Application, 의약품허가신청
- ◆ CTD : Common Technical Document, 국제공통기술문서
- ◆ CoA : Certificate of Analysis, 시험성적서
- ◆ 배치 또는 로트 : 동일한 제조공정 하에서 균질성을 갖도록 제조된 의약품의 일정한 분량
- ◆ DMF : Drug Master Files, 원료의약품등록

IV. 임상 단계별로 요구되는 CMC 정보 요약표(Summaries)

	임상약리시험	치료적 탐색 임상시험	치료적 확증 임상시험
S. 원료의약품			
3.2.S.1 일반정보			
3.2.S.1.1 명칭	○	○	○
3.2.S.1.2 구조	○	○	○ 한약(생약) 또는 추출물 에 대한 지표 (유효)성분 설정 가능한 한 범위값 설정
3.2.S.1.3 일반적 특성	○ 기원정보, 약용부위, 제조방법(수율), 불 순물, 물리화학적 특성(성분프로파일 등) 등 기재	○ 중요한 특성(성분프로파일 등) 등에 대해 기재 추가변경사유에 대해 기재	○ 중요한 특성(성분프로파 일 등) 등에 대해 기재 추가변경사유에 대해 기재, 성분프로파일 자료 제출 (요약된 형 태 가능)
3.2.S.2 제조			
3.2.S.2.1 제조원	○	○	○
3.2.S.2.2 제조공정 및 공정관 리	○ 추출용매 등 추출조건, 수율 물리적 형태 기재	○ 각 제조 단계별 상세하게 기재	○ 각 제조 단계별 상세하게 기재
3.2.S.3 특성			
3.2.S.3.1 구조 및 기타 특성	○	○	○
3.2.S.3.2 순도	○ 불순물 등 간략하게 기재	○ 제조경험 안정성, 안전성 기준을 근거로 기준 설정 안전성 자료 제출	○ 제조경험 안정성, 안전성 기준을 근거로 기준 설정 안전성 자료 제출
3.2.S.4			

원료의약품의 관리			
3.2.S.4.1 규격	○ 확인, 함량, 순도 간략하게 기재	○ 규격설정 확인, 순도, 함량시험을 포함하여 추가규격 설정	○ 자세한 규격 설정
3.2.S.4.2 시험방법	○ 특성 확인 위한 개요 제출	○	○
3.2.S.4.3 시험방법 의 밸리데이션	필수 제출자료는 아님	○ 밸리데이션 수행, 개발사 보관	○ 밸리데이션 자료 제출 (요약된 형태 가능)
3.2.S.4.4 배치 분석	○ 요약표 제출	○	○
3.2.S.4.5 기준설정 근거	○	○	○
3.2.S.5 표준품 또는 표준물질	필수 제출자료는 아 님	○	○
3.2.S.6 용기 및 포장	○ 1차 포장재에 대해 기술	○ 1차 포장재에 대해 기술	○ 1차 포장재에 대해 기술
3.2.S.7 안정성			
3.2.S.7.1 안정성 요 약 및 결론	○ 안정성기준, 시험방법, 결과 간략하게 기재	○	○
3.2.S.7.3 안정성자 료	○ 상세한 안정성자료는 필요하지 않음	○ 실시한 시험의 종류 및 시험결과를 요약하여 기재	○ 실시한 시험의 종류 및 시험결과를 요약하여 기재
P. 임상시험용의약품			
3.2.P.1 임상시험용 의약품의 개요와 조	○ 간략하게 기재	○	○

성			
3.2.P.2 개발경위	○	○	○
3.2.P.3 제조			
3.2.P.3.1 제조원	○	○	○
3.2.P.3.2 배치조성	○	○	○
3.2.P.3.3 제조공정 및 공정관리	○ 추출용매, 수율 등 기재	○	○
3.2.P.4 첨가제관리	○	○	○
3.2.P.5 임상시험용 의약품의 관리			
3.2.P.5.1 규격	○ 확인, 함량, 순도시험 등 간략기재	○ 규격설정 확인, 순도시험, 함량을 포함하여 추가규격 설정	○ 모든 시험 항목에 대한 규격 기재 안전성에 영향 줄 수 있는 규격상 변경은 IND 변경승인 통해 변경
3.2.P.5.2 시험방법	○	○	○
3.2.P.5.3 시험방법 의 밸리데이션	요구되지 않음	○ 밸리데이션 수행, 개발사 보관	○ 밸리데이션 자료 제출 (요약된 형태 가능)
3.2.P.5.4 배치 분석	○ 요약표 제출	○	○
3.2.P.5.5 불순물의 특성	○ 간략하게 기재	○	○
3.2.P.5.6 기준설정 근거	○	○	○
3.2.P.6. 표준품 또는 표준물질	○ 원료의약품과 동일하면 생략할 수 있음		○
3.2.P.7. 용기 및 포 장	○ 1차 포장재에 대해 기술	○ 1차 포장재에 대해 기술	○
3.2.P.8. 안정성			○

3.2.P.8.1 안정성요약 및 결론	○ 안정성기준과 시험방법 결과 간략하게 기재	○	○ 임상시험용약품의안정성 시험에만 기재된 시험 항목과 방법 자세히 기재
3.2.P.8.3 안정성자료	○ 상세한 안정성자료는 필요하지 않음	○	○
○ 위약		○	○
○ 대조약		별도의 정보 제출하지 않음	별도의 정보 제출하지 않음

V. 참고자료(References)

- ◆ 임상시험용 의약품의 품질 가이드라인(MFDS, 2015)
- ◆ GUIDELINE ON THE REQUIREMENTS TO THE CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL QUALITY DOCUMENTATION CONCERNING INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS IN CLINICAL TRIALS (EMA, 2006)
- ◆ GUIDELINE ON DECLARATION OF HERBAL SUBSTANCES AND HERBAL PREPARATIONS¹ IN HERBAL MEDICINAL PRODUCTS²/TRADITIONAL HERBAL MEDICINAL PRODUCTS IN THE SPC (EMA, 2007)
- ◆ GUIDELINE ON QUALITY OF HERBAL MEDICINAL PRODUCTS/TRADITIONAL HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (EMA, 2006)
- ◆ GUIDELINE ON SPECIFICATIONS: TEST PROCEDURES AND ACCEPTANCE CRITERIA FOR HERBAL SUBSTANCES¹, HERBAL PREPARATIONS² AND HERBAL MEDICINAL PRODUCTS³/TRADITIONAL HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (EMA, 2006)
- ◆ GUIDANCE FOR INDUSTRY : BOTANICAL DRUG PRODUCTS (FDA, 2004)

임상시험용 한약(생약)제제의 품질 가이드라인(민원인 안내서)

발 행 일	2017월 12월
발 행 인	식품의약품안전평가원장 이 선 희
편집위원장	바이오생약심사부장 김 대 철
편 집 위 원	(바이오생약심사부 생약제제과) 박주영, 문현주, 강인호, 김지연, 김현미, 이규하, 김민경, 이태웅, 김민영, 김민정, 김난영, 최보영
발 행 처	식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생약제제과



【공직자 부조리 및 공익신고안내】 ** 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

- ▶ **부조리 신고**: 식약처 홈페이지 "국민신문고 > 공직자 부조리 신고" 코너
- ▶ **공익 신고**: 식약처 홈페이지 "국민소통 > 신고센터 > 부패, 공익신고 상담" 코너