

생물학적동등성시험 전문교육 매뉴얼

2011년 9월

생물학적동등성시험 전문교육 매뉴얼

2011년 9월



발 간 사

생물학적동등성(이하 “생동성”이라 한다)시험은 주성분·함량, 제형이 동일한 두 제제가 생체이용률에 있어 동등하다는 것을 입증하는 생체내 시험 중 하나이다. 생동성시험은 신약과 동일한 의약품의 허가할 때 동등성을 입증하기 위하여 도입되었으며, 의약품업 실시로 생동성이 인정된 품목은 대체조제까지 가능하다. 최근에는 복합성분 의약품도 의약품동등성 확보 필요대상으로 지정되어 생동성시험은 더욱 확대되어 가고 있다.

생동성시험이 확대되고 생동성시험을 직접 수행하거나 참여하는 관계자가 증가되면서 시험기관에서 시급히 필요한 것은 교육 매뉴얼이다. 생동성시험의 전반적인 이해와 체계적인 시험을 위하여 생동성시험의 개요부터 시험의뢰자, 시험기관인 의료기관 및 분석기관, 심사위원회의 표준작업지침 및 운영절차에 이르기까지 자세한 안내가 필요한 시점이다.

이 「생동성시험 전문교육 매뉴얼」은 정책연구를 통하여 기초자료를 수집하고, 의약품 품목허가를 위해 제출된 생동성시험자료를 심사하는 심사자와 시험의뢰자인 제약업체 자문위원이 참여하여 생동성시험 관계자가 매뉴얼로 활용할 수 있도록 제작하고자 하였다. 따라서 시험기관인 의료기관과 분석기관을 구분하여 업무범위부터 명확히 설명하면서 수행해야 할 세부업무절차와 시험과정에서 꼭 확인해야 할 의무사항 등을 안내하고 있다.

이 매뉴얼이 생동성시험의 시설, 장비 및 기기 관리까지 안전관리를 위한 전문교육 매뉴얼로 유용하게 애용되기를 바라며, 매뉴얼 발간 작업에 참여해주신 자문위원과 직원 여러분의 노고에 깊이 감사를 드린다. 앞으로 생동성 시험 관계자 여러분의 지식과 경험이 매뉴얼에 계속 집약되어 생동성시험의 질적 수준향상을 도모하고 나아가 전문교재로 발전되기를 바란다.

2011. 9.

의약품안전국장 장 병 원



I. 서론	1
1. 생동성시험의 역사	3
2. 국내외 생동성시험의 동향	4
3. 생동성시험의 개요	5
4. 피험자의 보호 및 권익보호	8
5. 생동성시험 수행의 단계별 주요내용	10
II. 시험의뢰자	13
1. 시험의뢰자의 업무	15
2. 생동성시험 점검	16
3. 점검방법	17
III. 시험기관	25
III-1. 의료기관	27
1. 의료기관의 업무범위	27
2. 시험기관장의 업무	27
3. 시험책임자(주임시험자) 및 시험담당자의 업무	30
4. 시험책임자 및 시험담당자의 세부업무절차	30
5. 관리약사의 업무	41
6. 자료 작성 및 관리	43
7. 신뢰성보증담당자의 업무	52
8. 자료보관책임자의 업무	57

Ⅲ-2. 분석기관	60
1. 분석기관의 업무범위	60
2. 시험기관장의 업무	62
3. 표준작업지침서의 규정범위	65
4. 시설, 장비, 인력의 관리	67
5. 세부 시험방법	78
Ⅳ. 심사위원회	109
1. 심사위원회의 업무	111
2. 심사위원회 표준작업지침서 및 운영절차	113
Ⅴ. 공통사항	119
1. 시설관리	121
2. 장비관리	122
3. 안전관리	122
4. 일반사항	133
Ⅵ. 관련기준 및 참고문헌	143
【부록1】 생동성 시험 적정 피험자 수 간단 계산표	
【부록2】 시험의뢰자가 구비 또는 확인하고 있어야 할 사항	
【부록3】 시험의뢰자가 점검하여야 할 사항	
【부록4】 생동성시험 체크리스트 양식	
【부록5】 생동성시험기본문서의 종류, 목적 및 문서별 보존장소	



I. 서론

I. 서론

1

생동성시험의 역사

생동성 시험이란 생동성 입증을 위하여 실시하는 생체 내 시험의 하나로 주성분이 전신순환 혈에 흡수되어 약효를 나타내는 의약품에 대하여 동일 주성분을 함유한 동일 투여경로의 두 제제가 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해 실시하는 시험을 말한다. 우리나라는 1989년부터 신약과 동일한 의약품의 허가 시 생동성시험 자료제출을 의무화 하였다. 1999년에는 의약분업 시행과 함께 도입된 대체조제와 관련하여 의약품동등성의 입증 방법으로서 생동성시험이 비교용출시험과 함께 선정되었다. 2001년 8월에는 생동성이 인정된 품목에 한하여 대체조제를 할 수 있도록 약사법이 개정되어 생동성시험의 대폭적 확대가 이루어졌다. 지난해는 복합성분 의약품도 의약품 동등성 확보 필요대상 의약품으로 지정되어 생동성시험은 한층 더 확대되었다.

생동성이 사회적 문제로 떠오른 것은 1970년 오스트리아 페니토인 중독사건과 영국 디곡신 중독사건 이후 이다. 디곡신의 경우는 특히 당시에 의약품을 생산하는 회사별 제품에 따라 흡수속도, 흡수량 및 최고 혈중농도 차이가 큰 것으로 보고되었는데, Lindenbaum 등의 논문에 따르면 제품에 따라 최고 혈중농도가 7배의 차이를 나타냈으며, 동일회사 제품이라도 생산 배치에 따라 4배의 농도 차이가 있음이 보고되었다. 이를 계기로 의약품의 시험관내 동등성이 임상 효과의 동등성 즉 치료학적 동등성과 직결되는 것이 아니라는 점을 인식하게 되었으며, 생체시험을 통한 생체이용률(bioavailability)의 동일성을 제제 평가 시 중요한 요인으로 간주하게 되었다.

미국 FDA에서는 1977년부터 제네릭 의약품의 허가신청 시에 생물학적동등성 시험 결과를 제출하도록 규정하였고(CFR Title 21 Part 320)2), 제네릭 의약품을 허가받고자 하는 경우 임상시험 대신 생물학적동등성 입증자료를 제출하는 것을 의무화하고 약식화된 신약신청(Abbreviated New Drug Application : ANDA) 자료를 제출할 것을 명시하였다. 미국의 경우 1962년에 이미 시판된 의약품의 유효성 평가과정(Drug Efficacy Study Implementation : DESI)을 거친 바 있으며, 1984년에는 후발의약품 승인과 관련하여 신약을 특허기간 동안 보호하고, 후발 의약품 사용을 장려함을 골자로 하는 Waxman Hatch법의 발효로 제네릭 의약품 허가절차가 통일되었다.

일본에서는 1980년에 후발의약품에 대한 생동성시험 가이드라인을 발표하였고, 시판의약품에 대하여 비교용출시험을 통한 의약품 품질평가를 수행하고 있다.

우리나라의 경우는 1989년 이후 허가된 전문의약품 신약과 동일한 제네릭 의약품을 허가받고자 할 경우에는 제네릭 의약품과 신약간의 생물학적동등성을 입증하도록 의무화하였으며, 이미 팔리고 있는 의약품인 경우에는 대체조제를 할 수 있도록 하기 위해서는 생물학적동등성시험을 거치도록 하였을 뿐만 아니라 2007년 이후에는 의약품 재평가 시에도 생물학적동등성시험을 도입하여 시행하기에 이르렀다. 이외에도 시판되고 있는 의약품의 제형을 변경하는 경우(예를 들면, 첨가제 등을 일정 수준 이상으로 변경하는 경우)에도 생물학적동등성 입증자료를 제출하도록 허가 규정을 변경하였다.

국내 생동성시험 관련 규정은 의약품의 허가업무를 담당하고 있는 기관인 식품의약품안전청(Korea Food and Drug Administration, KFDA)에서 생동성 시험에 대한 기준을 식약청 고시로 제정하여 관리하고 있다.

가. 생동성시험의 목적

생물학적으로 동등하다는 것은 치료 효과 면에서 반드시 동등하다는 것을 의미하지는 않지만 그 전제조건은 된다고 생각할 수 있다. 따라서 생물학적 동등성 시험의 목적은 서로 호환 사용하게 될 것이 예상되는 제제들이 서로 생물학적으로 동등하다는 것을 보증하는 데에 있다.

나. 용어의 정의

- 1) “생물학적동등성(이하 “생동성”이라 한다)시험”이란 생동성 입증을 위하여 실시하는 생체 내 시험의 하나로 주성분이 전신순환 혈에 흡수 되어 약효를 나타내는 의약품에 대하여 동일 주성분을 함유한 동일 투여경로의 두 제제가 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해 실시하는 시험을 말한다.
- 2) “시험약”이란 시험대상이 되는 의약품으로서 대조약과 그 주성분 · 함량 및 제형이 동일한 의약품을 말한다.
- 3) “대조약”이란 시험약의 비교대상이 되는 의약품으로서, 이미 제조(수입) 품목 허가되어 안전성 · 유효성이 확립되었거나 식품의약품안전청장이 대조약으로 타당성을 인정한 품목을 말한다.
- 4) “생체이용률”이란 주성분 또는 그 활성대사체가 제제로부터 전신순환혈로 흡수되는 속도와 양의 비율을 말한다.
- 5) “제제”란 유효성분을 함유한 정제, 캡슐제, 좌제 등 실제로 투여되는 최종 제품을 말한다.
- 6) “시험대상”이란 시험약 및 대조약의 투약대상이 되는 사람(이하 “피험자”라 한다) 또는 동물을 말한다.
- 7) “시험계획서”란 시험의 목적, 시험대상 및 시험방법 등을 정한 계획서를 말한다.
- 8) “생동성시험결과보고서”란 생동성시험에서 얻어진 결과를 통합 기술한

것을 말한다.

- 9) “시험기관”이란 생물학적동등성시험을 실시 운영하는 사람, 건물 및 설비를 포함한 시설단위로서 이 고시에 적합한 기관을 말한다.
- 10) “시험의뢰자”란 생물학적동등성시험을 시험기관에 의뢰하는 의약품 제조업자·수입자 또는 개인을 말한다.
- 11) “시험책임자”란 시험기관에서 생물학적동등성시험 수행에 대한 전반적인 책임을 지는 자를 말한다.
- 12) “시험담당자”란 시험책임자의 위임 및 감독 하에 생물학적동등성시험과 관련된 업무를 담당하거나 필요한 사항을 결정하는 자를 말한다. 이 중 “주임시험자”란 여러 시험기관에서 실시되는 시험에 있어서 시험책임자가 소속된 시험기관외의 시험기관에 근무하는 자로서, 각 시험기관을 대표하여 시험책임자로부터 위임받은 사항에 대해 책임지고 시험책임자를 위하여 활동하는 자를 말한다.
- 13) “관리약사”란 시험기관에서 생물학적동등성시험에 사용되는 의약품의 인수·보관·관리 및 반납에 대한 책임을 갖는 약사로서 시험기관의 장이 지정한 자를 말한다.
- 14) “운영책임자”란 제5조에 따른 시험기관의 장의 임무 중 일부를 위임받아 수행하는 자를 말한다.
- 15) “생물학적동등성시험심사위원회(이하 “심사위원회”라 한다)”란 시험 계획서 또는 변경계획서, 피험자로부터 서면동의를 얻기 위해 사용하는 방법이나 제공되는 정보를 검토하고 지속적으로 이를 확인함으로써 생동성시험에 참여하는 피험자의 권리·안전·복지의 보호를 위하여 시험기관 내에 독립적으로 설치한 상설위원회를 말한다.
- 16) “표준작업지침서”란 특정 업무를 표준화된 방법에 따라 일관되게 실시할 목적으로 해당 절차 및 수행 방법 등을 상세하게 기술한 문서를 말한다.
- 17) “신뢰성보증업무”란 시험성적의 신뢰성을 확인하기 위해 시험기관의 장 또는 운영책임자가 지정하는 자에 의하여 이루어지는 해당 시험 및 시설에 대한 감사 및 그 밖의 관련 업무를 말한다.
- 18) “실태조사”란 식품의약품안전청장이 이 고시에 따라 시험이 적정하게 실시되었는지 여부를 확인하기 위하여 별표의 생동성시험 실태조사표에

6 생물학적동등성시험 전문교육 매뉴얼

따라 시험기관, 시험의뢰자 등의 모든 시설·문서·기록 등을 조사하는 행위를 말한다.

- 19) “시험기초자료”란 생물학적동등성시험을 재현 또는 평가하는 데 필요한 자료로서 피험자 선정, 채혈 또는 채뇨, 분석방법 검증, 시료분석, 계산, 통계처리 및 기타행위 등이 기록된 모든 문서·자료·기록의 원본 또는 원본의 공식 사본을 말하며, 사진, 마이크로필름, 마이크로피시카피, 자기테이프, 컴퓨터로 읽어서 이해 가능한 매체, 자동화검사기에 기록된 자료 또는 기타 자료저장 매체가 포함될 수 있다.

다. 생동성판정을 위한 생물학적 동등성 평가의 기준 항목

1) 검체가 혈액인 경우

가) 1회 투약시 AUC_t , C_{max} , 반복투약시 AUC_τ , $C_{ss,max}$ ¹⁾

나) 최고혈중농도 도달시간(T_{max}) 및 비교용출시험에 의한 용출양상은 참고평가항목으로 한다. 다만, 니트로글리세린 설하정과 같이 신속한 약효를 나타내는 제제 등은 T_{max} 를 비교평가항목으로 추가한다. 이 경우, C_{max} 와 T_{max} 는 실측치이며, AUC는 사다리꼴 공식으로 산출한 수치로 한다.

2) 검체가 뇨인 경우

가) 뇨를 채취한 경우에는 AUC_t , AUC_τ , C_{max} 대신 A_{et} , $A_{e\tau}$, U_{max} 를 이용한다.²⁾

라. 생동성 인정을 위한 통계적 판정

T_{max} 를 제외한 대조약과 시험약의 비교평가항목치를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 $\log 0.8$ 에서 $\log 1.25$ 이내 이어야 한다. 다만, 다음을 모두 만족하는 경우에는 동등으로 판정한다.

-
- 1) AUC : 혈중농도-시간곡선하면적, AUC_t : 투약시간부터 최종 혈중농도 정량 시간 t 까지의 혈중농도-시간곡선하면적, AUC_∞ : 투약시간부터 무한시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적, AUC_τ : 정상상태의 투여간격 τ 중의 혈중농도-시간곡선하면적, C_{max} : 최고혈중농도, $C_{ss,max}$: 정상상태의 최고혈중농도, $C_{ss,min}$: 정상상태의 최저혈중농도, T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
2) U_{max} : 최대뇨중배설속도, A_{et} : 최종 채뇨시간 t 까지의 뇨중누적배설량, $A_{e\tau}$: 정상상태의 투여간격 τ 중의 뇨중누적배설량

- 1) 대조액과 시험액의 비교평가항목치의 로그변환한 평균치의 차가 $\log 0.9$ 에서 $\log 1.11$ 이내인 경우
- 2) “의약품동등성시험기준”(식품의약품안전청고시)에 따라 비교용출시험을 실시할 때 규정된 모든 조건하에서 동등한 경우. 다만, 같은 고시 제8조에 따른 난용성제제 및 난용성의 장용성제제는 해당되지 아니하며 서방성제제는 대조약의 평균용출율이 30%, 50%, 80% 부근인 적당한 시점에서 시험약의 평균용출율이 대조약 평균 용출율의 $\pm 10\%$ 이내인 경우에 해당된다.
- 3) 총피험자 수가 24명(1군당 12명)이상 분산분석에 의한 검정은 원칙적으로 α (유의수준)=0.05에서 실시한다.

4 피험자의 보호 및 권익보호

생동성시험을 포함한 임상시험에 있어서 피험자의 권리, 안전 그리고 복지의 보호는 매우 중요하다. 따라서 생동성시험 또한 헬싱키 선언에 근거한 윤리규정, 생동성시험기준 및 관련규정에 따라 수행되어야 한다. 즉 생동성시험으로부터 예측되는 위험과 불편 사항에 대한 충분한 고려를 통해 피험자 개인과 사회가 얻을 수 있는 이익이 그 위험성을 상회 또는 정당화할 수 있다고 판단되는 경우에 한하여 생동성시험을 실시하여야 한다. 이 때 피험자의 권리-안전-복지는 우선 검토의 대상으로 과학과 사회의 이익보다 중요하다.

가. 생동성시험심사위원회

생동성시험 수행 시 반드시 시험기관 내에 독립적으로 설치한 “생동성시험심사위원회”를 구성하여 시험계획서 또는 변경계획서, 피험자로부터 서면동의를 얻기 위해 사용하는 방법이나 제공되는 정보를 검토하고 지속적으로 이를 확인함으로써 생동성시험에 참여하는 피험자의 권리·안전·복지를 보호하도록 노력하여야 한다.

이를 위해 피험자의 안전보호 및 보상 등 피험자 권익에 대한 타당성 검토

8 생물학적동등성시험 전문교육 매뉴얼

(취약한 환경에 있는 피험자의 생동성시험참여 타당성 검토 포함)와 피험자 선정 및 동의방법의 타당성 검토를 반드시 수행하여야 한다.

아울러 피험자가 생동성시험에 참여하는 대가로 금전적 보상을 받는 경우 심사위원회는 그 보상액 및 보상 방법과 금전적 보상이 피험자의 생동성시험 참여에 부당한 영향을 미치지 않는지 여부를 검토하여야 한다. 이 경우 금전적 보상은 피험자의 생동성시험 참여 정도 및 기간에 따라 적절히 조정되어야 하며, 생동성시험에 끝까지 참여할 것을 조건으로 피험자에 대한 보상이 이루어져서는 아니 된다.

또한 피험자가 생동성시험에 참여하는 대가로 금전적 보상을 받는 경우 심사위원회는 그 지급방법·금액·지급시기 등 금전적 보상에 관한 정보가 피험자설명서 또는 기타 피험자에게 제공되는 문서에 사전 명기되어 있음을 확인하여야 한다. 이 경우 심사위원회는 생동성시험을 종료하지 못한 피험자에 대한 보상 방안이 제시되어 있는지 여부도 확인하여야 한다.

나. 피험자의 동의

- 1) 시험책임자는 “의약품임상시험관리기준” 제17조의 규정에 준하여 피험자에게 시험내용을 충분히 설명한 후 피험자의 자유의사에 의한 시험참가 동의서를 받아야 한다.
- 2) 환자를 피험자로 하는 경우에는 주치의사의 동의를 따로 구해야 한다.
- 3) 생동성시험에 참여하기 전에 피험자와 동의를 받은 시험책임자(또는 시험책임자의 위임을 받은 자)는 동의서 서식에 서명하고, 자필로 해당 날짜를 기재하여야 한다.
- 4) 생동성시험에 참여하기 전에 피험자는 자필로 서명하고 날짜를 기재한 동의서의 사본이나 기타 피험자에게 제공된 문서 정보의 사본을 받아야 한다. 또한 생동성시험 도중에 동의서 서식이 변경된 경우 피험자는 자필 서명 및 날짜가 기재된 변경동의서의 사본을 받아야 하며, 이미 피험자에게 제공된 문서 정보의 변경이 있는 경우에는 해당 변경 문서의 사본을 받아야 한다.

다. 피험자에 대한 피해보상

피험자의 인권이 보호될 수 있도록 신속하고, 적절한 피해보상 내용이 포함되어야 하며, 피험자에 대하여 보험 가입을 권장한다.

라. 피험자의 신원에 대한 비밀보장

시험의뢰자, 시험책임자, 시험담당+자(주임시험자 포함), 관리약사, 운영책임자, 심사위원회, 신뢰성보증업무 담당자 등 생동성시험과 관련된 모든 사람은 피험자의 신원에 관한 모든 기록을 비밀보장이 되도록 취급하여야 한다.

피험자의 개인정보(예. 의무기록, 환자명, 주민번호, 차트번호, 주소 등)는 **식약청 등에** 의한 직접 열람을 제외하고는 모든 자료에서 노출되지 않도록 해야 한다.

5

생동성시험 수행의 단계별 주요내용

가. 시험의뢰자와 시험기관의 계약

- 1) 시험책임자 및 담당자 선정
- 2) 시험기관 선정

가) 시험의뢰자는 “생물학적동등성시험관리기준” 제4조의 규정에 적합한 생물학적동등성시험을 수행할 수 있는 기관과 시험계획 및 책임과 권리의 소재와 한계 등에 관하여 문서로 위탁하고 계약을 체결한다.

나) 임상시험을 진행할 의료기관은 피험자에 대한 건강진단, 투약, 채혈, 약물유해반응 발생의 예방 및 처치 등을 수행할 수 있는 의료기관으로서 대한임상검사정도관리협회에 가입되어 정기적인 정도관리 진단을 받아야 한다. 또한, 생동성시험 검체 처리 또는 분석을 다른 시험기관에 일부 위탁하는 경우 위·수탁 계약을 체결하여야 한다.

나. 문헌 검색 및 분석방법 확립

- 1) 시험계획서 작성을 위한 문헌검색
 - 가) 시험기관은 약물에 대한 특성 및 정보에 대해 사전 조사한다.
 - 나) 약물의 특성에 따라 검체채취방법, 검체채취시간 및 휴약기간을 설정하며, 약물의 최고혈중농도 도달시간, 생물학적 반감기 등 약물동태학적 파라미터를 검토한다.
- 2) 검체처리 및 분석방법에 대한 예비시험 및 분석법 확립
 - 가) 비교용출시험을 수행한다. 세부적인 내용은 위에 언급한 의약품동등성 시험기준을 따른다.
 - 나) 검체 중 농도 분석 및 제제 투여후의 약물속도론적 특성에 대한 예비시험을 수행한다. 이미 보고되어진 성분이나 잘 알려진 성분은 예비시험을 생략할 수 있다.
 - 다) 생체시료의 전처리, 추출과정 및 의약품의 특성에 따른 적절한 분석방법을 검토하여 분석법을 확립한다.

다. 시험계획서 작성, 날인 및 제출

라. 심사위원회 심사/식약청 승인

- 1) 사전에 시험기관 내 생동성시험 심사위원회를 구성한다. 시험기관내 의약품 임상시험 관리기준에 적합한 임상시험심사위원회가 있는 경우는 이를 대체할 수 있다.
- 2) 구성은 생동성시험을 검토 및 평가할 수 있는 경험과 자격을 갖춘 5인 이상으로 구성하며 변호사 단체, 종교인단체 또는 소비자 단체에 소속된 비전문인 1인 이상과 해당 시험기관과 관련이 있는 1인 이상을 포함한다. 이 때 시험책임자 및 시험담당자는 심사위원회에서 위원이 될 수 없다.
- 3) 심사위원회 표준작업지침서의 주요 내용
 - 가) 심사위원회의 위원 명단과 자격이 포함된 심사위원회의 구성 및 권한
 - 나) 회의 소집, 일정 및 진행 방법
 - 다) 신속심사 및 현재 실시 중인 생동성시험의 사소한 변경의 승인에 관한 사항

- 4) 문헌 검색 및 분석방법 확립계획서 등의 승인이전에 피험자를 해당 생동성시험에 참여시키지 않을 것을 명시
- 5) 피험자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요한 경우 또는 시험 담당자의 변경(주임시험자 변경인 경우는 제외)·응급 연락 전화번호의 변경 등과 같은 행정 절차 관련 사항에 대한 변경을 제외하고 변경계획서에 대한 승인이 있기 이전에 원 계획서와 다르게 생동성시험을 실시하는 것을 금지할 것을 명시
- 6) 심사위원회가 시험책임자에게 문서로 신속히 알려야 하는 다음 각 목의 사항
 - 가) 생동성시험과 관련된 결정이나 의견, 근거 및 통보절차
 - 나) 결정에 불복할 경우 이의신청을 하는 절차
- 7) 기타 심사위원회의 운영에 관한 사항

마. 피험자 모집, 동의 및 선정

바. 시험 실시

- 1) 생동성시험용의약품 수불 관리
- 2) 피험자 관리
- 3) 투약 및 채혈

사. 피험자 관찰종료보고

아. 검체 분석

자. 결과보고서 작성, 날인, 제출 및 심사위원회 심사

차. 자료 및 검체, 시험용의약품 등의 관리보관



II. 시험의뢰자

II. 시험의뢰자

1

시험의뢰자의 업무

가. 자료 및 검체의 보관

- 1) 시험계획서 및 결과보고서
- 2) 시험기초자료
- 3) 생동성시험을 재현할 수 있는 분량의 생동성시험에 사용한 제제와 동일 제조번호의 시험약과 대조약

나. “생동성시험관리기준” 준수 점검 및 미준수에 대한 조치

- 1) 시험의뢰자는 생동성시험 진행 과정에 대하여 시험이 시험계획서 및 관련 규정에 따라 이루어졌는지 점검
- 2) 점검은 시험의 실시 전, 실시 중, 종료 후 적절한 시기에 모든 피험자 및 모든 데이터와 관련되는 생동성시험 진행과정의 전반에 걸쳐 실시
- 3) 시험 수행 중에 시험책임자가 기준을 준수하지 않은 사실이 발견된 경우, 시험의뢰자는 이를 시정하고 재발을 방지하기 위하여 적절하게 조치하며, 중대하고 지속적인 미준수 사항이 확인된 경우에는 시험을 중지시키고 이를 식품의약품안전청장에게 보고

가. 정의

생동성시험은 생동성시험계획서, 생동성시험기준 및 기타 관련 규정에 따라 실시되어야 하며, 생동성시험과 관련된 자료의 수집·기록·문서·보고 등에 관한 제반 사항이 생동성시험기준과 관련규정을 준수하였음을 확인하기 위해 “점검(audit)”을 실시하여야 한다.

점검(audit)은 생동성시험 진행 과정에 대하여 표준작업지침서 및 관련 규정에 따라 이루어졌는지를 의뢰자 등이 체계적·독립적으로 실시하는 조사로 정의되며, 이와 같은 점검은 점검 절차를 재현할 수 있도록 반드시 문서화하여야 하며, 이를 점검기록이라고 한다.

나. 생동성시험 점검의 목적

시험의뢰자는 점검을 통하여 생동성시험이 적절한 윤리적 기준, 관련 규정, 법규 및 표준작업지침서에 따라 계획, 분석, 보고되고 있는지 평가할 수 있으며, 해당 생동성시험에서 신뢰성 있는 자료를 제공하는지도 또한 판정할 수 있다. 또한 문제점 등이 발견될 경우 이에 대한 적절한 조치를 취하게 함으로써 추후 이와 같은 문제점이 재발되지 않도록 방지할 수도 있다.

다. 점검의 분류

1) 정규점검(routine audit)

통상 생동성시험이 진행 중이거나 시험이 종료되었을 때 실시하는 점검으로, 생동성시험실시기관에서 생동성시험계획서 및 관련규정에 따라 생동성시험을 수행하고, 식품의약품안전청의 실태조사에 대비하여 시험과 관련된 모든 내용이 정리, 보관되어 있는 지를 확인하기 위한 목적으로 실시하는 점검이다.

2) 위반사례점검(for-cause audit)

생동성시험실시기관에서 생동성시험의 준수(compliance)가 이뤄지지

않고 있음이 확인된 경우, 이를 입증하거나 문제가 없음을 재차 보증하기 위하여 생동성시험실시기관에 대해 실시하는 점검이다.

이를 통해 위반 사항은 발견되지 않았으나 미준수가 여전히 의심될 경우, 다른 팀이 점검을 위해 파견되거나, 식품의약품안전청에 이와 같은 내용을 보고하여 실태조사가 실시될 수 있도록 요청할 수 있다.

라. 점검자의 요건

생동성시험기관과의 독립성을 유지하고 교육과 경험을 통해 점검업무를 수행할 수 있는 자질을 갖추고 있어야 하며 이러한 자질에 대한 문서자료가 구비된 자이어야 한다.

마. 점검 시 주의사항

- 1) 무엇을 점검할 것인지 어떻게 점검할 것인지, 얼마나 자주 점검할 것인지에 대한 시험의뢰자의 문서화된 자료에 의거하여 점검이 이루어져야 한다.
- 2) 시험의 성격, 피험자수, 시험의 형태 및 복잡도, 시험의 위험도에 따라 차별화된 점검이 이루어져야 한다.
- 3) 규격화된 보고서에 따라 보고되어야 한다.
- 4) 점검자의 활동사항은 모두 문서화되어야 한다.

3

점검방법

가. 점검계획

점검계획 단계에서는 점검의 목적과 이를 달성하기 위한 절차를 계획한다. 이렇게 작성된 점검계획을 통해 관련자들과 어떠한 사전 논의가 필요한지가 분명해 질 뿐 아니라 효율적인 점검이 가능해 진다.

아울러 시험기관에 대해 시험자와 협의하여 점검 날짜를 조정하고 최종적으로 점검 일자, 범위 및 절차, 점검 시 준비사항 등을 문서로 작성하여 이를 시험

책임자 또는 시험담당자에게 미리 통보하여야 한다. (분석기관 및 의료기관 모니터링 시 꼭 공문이 아닌 유선이나 e-mail 등으로 통보하는 경우도 있어 미리 통보한 기록만 있으면 될 것으로 판단)

나. 서류점검

점검표를 사용하여 모든 기본 문서들이 표준작업지침서에 따라 잘 보관되고 있는 지 시험시작 전에 확인하게 된다. 아울러 시험약과 대조약의 관리, 시험기관의 선정의 타당성에 대해 확인한다.

1) 기본문서의 관리

가) 시험시작 전에 적절한 절차를 거쳐 생동성시험계획서가 검토되고 승인되었는가?

나) 관련 규정에 따라 서류들이 관리·보관되고 있는가?

2) 시험약과 대조약의 관리

가) 시험약의 품질 및 함량 등이 의약품동등성시험기준 제4조에 적합한가?

나) 시험약 제조에 사용한 원료의 제조자, 제조원, 공급자, 배치번호, 원료구매기록, 및 수입 원료의 경우 수입신고필증 등 원료의 출처, 규격에 대한 자료가 보관되어있는가?

다) 시험약에 대한 제조 및 품질관리는 승인된 시험계획서 및 제품표준서에 따라 적절히 수행되었는가?

라) 시험약의 기준 및 시험방법 등에 따른 대조약에 대한 품질평가를 적절히 수행하였는가?

마) 시험약과 대조약의 비교용출시험은 적절히 수행 되었는가?

3) 생동성시험 규정에 적합한 시험기관의 선정

가) 생동성시험기관 적합 판정 공문

나) 의료기관 개설 허가증

다) 정도관리협회 등록증

라) 임상시험기관 지정서 (해당기관에 한함)

마) 비임상시험기관 지정서 (해당기관에 한함)

다. 시험기관 현장점검

시험기관 현장점검은 동일한 기관이 임상시험과 분석시험을 수행하는지 여부에 따라 의료기관에 대한 점검 및 분석기관에 대한 점검으로 나누어 볼 수 있다. 통상 의료기관 점검은 스크리닝 후 투약전, 투약 및 채혈일에, 분석기관 점검은 본분석전 밸리데이션자료 점검, 본분석 완료후 실시하는 것이 바람직하다.

1) 생동성시험절차의 점검

가) 시험개시 및 종료가 생동성시험결과보고서와 일치하는가?

나) 생동성시험 진행 과정에 대하여 표준작업지침서 및 관련 규정에 따라 이루어졌는지 점검하고 그 결과를 문서화하였는가?

다) 생동성시험 실시 중에 발생한 중대한 약물유해반응에 대하여 “생물학적동등성시험관리기준”에서 정한 기간 내에 심사위원회에 신속히 보고하였는가?

라) 자료 등의 보관 및 관리

(1) 시험계획 및 책임과 권리의 소재와 한계 등에 관하여 시험기관의 장과 문서로 계약을 체결하고 이를 보관하고 있는가?

(2) 생동성시험 실시와 관련한 기타 자료를 적절히 보관·유지하고 있는가?

마) 심사위원회 점검

(1) 심사위원회에 대한 위촉장, 동의서, 이력서(졸업증명서, 면허증사본 등 증빙자료 포함) 보관하고 있는가?

(2) 심사위원회 회의 관련 심사의뢰서, 회의록, 심사결과통지서, 기타 심사 관련 문서를 보관하고 있는가?

2) 의료기관 방문점검

가) 시험 관련 인력의 확인

(1) 적합한 시험 관련 인력이 시험을 수행하고 있는가? (시험 관련 인력 : 시험책임자(주임시험자), 담당의사, 관리약사, 신뢰성보증업무 담당자)

(2) 시험계획서와 현장인원, 관련서류 서명을 대조 확인한다. 시험계획서와 상이한 경우 위임사항의 문서기록 및 타당성을 확인한다.

나) 문서점검

- (1) 지원자 명단과 관련서류의 일치 여부를 확인한다(지원자수, 성명, 주민번호).
 - (2) 건강검진일과 지원신청서 작성일, 참가동의서 작성일 및 스크리닝 기록지 날짜의 일치 여부 또는 순서가 합리적인가를 확인한다.
 - (3) 건강검진서와 시험계획서의 검진 항목 일치 여부를 확인한다.
 - (4) 건강검진결과와 건강소견서 판정 결과의 일치 여부를 확인한다.
 - (5) 생동성시험 계획서 및 변경에 대한 심사위원회 심사 결과를 확인한다.
 - (6) 문서점검의 범위(위치변경)
 - (가) 생동성시험 참가동의서
 - (나) 지원자명단(건강검진 탈락자, 불참자, 피험자를 구별하여 작성)
 - (다) 증례기록서 중 스크리닝지
 - (라) 건강검진결과(Lab. test 결과지)
 - (마) 건강소견서(또는 건강진단서)
 - (바) 심사위원회 관련 자료(심의 요청서, 회의록, 심의결과)
- 다) 시험약과 대조약 확인
- (1) 의약품 인수에 관한 기록 및 의약품수불현황 내용을 점검한다.
 - (2) 의약품의 보관상태 및 보관조건 기록 여부를 확인한다(보관장의 위치, 시건장치, 온도기록).
 - (3) 투약 시 담당자(시험담당의사, 관리약사, 위임사항 등) 및 투약에 대한 시험계획서 기재사항을 준수하는지를 확인한다(시험약, 대조약, 투약 시각 등).
- 라) 채혈과정 점검(혈장 채취의 경우)
- (1) 채혈관 항응고제의 시험계획서 기재사항 일치 여부를 확인한다.
 - (2) 채혈관의 피험자 식별번호 기재를 확인한다.(A, B군의 용이한 식별 필요)
 - (3) 투약 및 채혈시간표의 작성 및 채혈담당자 배부 여부를 확인한다.
 - (4) 투약 및 채혈시간표의 시험계획서 기재사항 일치 여부를 확인한다.
 - (5) 일정시각 시계 관리를 확인한다(모든 시험자의 시계 일치 또는 동일한 시계 사용)
 - (6) 투약 및 채혈 시 피험자 확인 방법을 점검한다.

- (7) 채혈 후 혈장 분리까지 채혈튜브 보관 과정을 확인한다(냉장여부, 시간, 차광).
- (8) 혈장 분리 및 분주 과정을 점검한다(보관용기의 라벨링, 배열, 차광 등).

마) 검체 보관/이송 점검

- (1) 검체보관 냉동고의 의료기관 보관기간 중 온도기록을 확인한다.
- (2) 검체 인수·인계증 및 이송 중 온도기록을 확인한다.

바) 종료 시 임상자료 점검

- (1) 방문점검 시 확인된 오류, 오기 내용에 대한 수정 여부를 확인한다.
- (2) 채혈기록지 점검 : 채혈담당자 확인서명, 투약/채혈 지연 시 실제시각의 기록 여부를 확인한다.
- (3) 증례결론 점검: 증례결론 날짜와 피험자관찰종료일의 일치 여부를 확인한다.
- (4) 피험자 시험참여 내용과 증례결론 내용의 동일 여부를 확인한다.

3) 분석시험기관 방문점검

가) 시험 관련 인력의 확인

- (1) 적합한 시험 관련 인력이 시험을 수행하고 있는가?
- (2) 시험계획서와 관련서류를 대조 확인한다. 시험계획서와 상이한 경우 위임사항의 문서기록 및 타당성을 확인한다.

나) 분석법 검정시험의 확인

- (1) 분석법 검정시험의 범위
 - (가) 예상되는 농도범위 내 정량의 정확성, 정밀성, 재현성 시험
 - (나) 검체 및 표준시료가 노출되는 모든 조건의 안정성 시험
- (2) 분석법 검정시험 기초자료
 - (가) 시험관련자 지정서, 시험계획서, 계획서 변경기록지, 결과보고서
 - (나) 기기 Qualification report, Calibration 기록, 기구/시약/재료 Certificate
 - (다) 표준품 칭량기록, 용액 조제기록, 표준시료/QC시료 조제기록, 안정성시험시료 보관처리기록, 측정시료 처리기록(연구노트 사용가능)

- (라) 재분석 대상 확인서, 오류정정확인서(코드입력, 자료처리 과정 등의 오류)
- (마) Chromatogram 출력물, 전산자료, Audit trail
- (3) 분석법 검정시험 과정 점검
 - (가) 시험관련자 지정서, 시험책임자, 운영책임자 성명, 서명, 서명일, 시험관련자 성명 생체시료 및 항응고제 명시 : 변경 시 부분검정 추가
 - (나) 필요정량범위 명시 : 외삽 정량 불가, 정량범위 확대 시 재검정 필요
 - (다) 검정항목 및 적합기준 명시 : 검정항목 불충분, 기준 부적합 시 적용 불가
 - (라) 분석방법 상세 기재 : 기기/재료/시약/처리방법 변경 시 부분 검정 추가 필요
 - (마) 계획서 변경기록지의 확인 : 변경 사유 내용의 타당성, 확인서명, 변경일과 실험일의 순서
 - (바) 재시험/재분석/재적분 대상확인서의 확인 : SOP 부합여부, 사유의 타당성, 책임자 서명일과 재분석일의 순서, 결과의 적용 방법 기재 여부
 - (사) 오류정정 확인서의 확인 : 오류 발생사유, 확인과정, 오류 정정 방법의 타당성, 확인서명
 - (아) 결과보고서의 확인 : 시험관련자, 시험방법의 시험계획서 일치 여부, 시험결과의 적합성, 시험기초자료와 대조 확인
- 다) 검체 분석시험
 - (1) 검체 분석시험 점검범위
 - (가) 검체의 인수, 이송, 보관, 사용, 폐기 방법 및 기록
 - (나) 분석법 검정시험과 검체 분석시험의 동일성/동등성 확인
 - (다) 검체 분석 batch의 성립 여부
 - (라) 재분석/재적분 실시 여부, 실시된 경우 기록 및 타당성 확인
 - (마) 기록되지 않은 재분석, 재적분 대상의 확인
 - (바) 자료의 처리, 동등성 평가(통계처리) 과정의 정확성 확인
 - (사) 보고서 기재내용의 정확성 확인

- (2) 검체 분석시험 기초자료
 - (가) 시험계획서, 계획서 변경기록지, 결과보고서
 - (나) 기기 Qualification report, Calibration 기록, 기구/시약/재료 Certificate
 - (다) 표준품 칭량기록, 용액 조제기록, 표준시료/QC시료 조제기록, 측정시료 처리기록(연구노트 사용가능)
 - (라) 재분석대상확인서, 오류정정확인서(코드입력, 자료처리 과정 등의 오류)
 - (마) Chromatogram 출력물, 전산자료, Audit trail
- (3) 시험계획서 및 계획서 변경기록지와 결과보고서의 비교 확인
 - (가) 시험의뢰자, 시험책임자, 운영책임자 성명, 서명, 서명일, 시험 관련자 성명 피험자 수, 검체 채취 횟수, 검체 수량
 - (나) 분석방법의 동일성/동등성 여부 (시료 처리방법, 분석기기 및 사용 조건, 기구, 시약, 재료의 동일 여부 또는 동등성 여부 및 분석담당자의 동일인 여부)
 - (다) 생체시료의 종류 및 혈장의 경우 항응고제
 - (라) 정량범위 명시
 - (마) 계획서 변경기록지 변경 사유의 타당성, 서명, 변경일과 실험일의 순서
- (4) 재분석/재주입 분석/재적분 대상확인서
 - SOP 적합여부, 사유의 타당성, 책임자 서명일과 재분석일의 순서, 결과의 적용방법 기재 여부
- (5) 기기분석 출력물 점검
 - (가) Batch summary와 분석 batch 수, 검체 수 및 내용 대조 확인
 - (나) System evaluation, Blank samples, Batch size
 - (다) 검량표준 시료 및 QC 시료의 적합성 확인
 - * LLOQ ($\pm 20\%$) 및 ULOQ가 포함된 표준시료($\pm 15\%$) 정확성
 - * 기준 적합 표준시료 수 (6개 이상 또는 측정 표준시료 수의 75% 이상)
 - * QC시료의 수 (3개 농도 배수, 6개와 검체 5% 이상의 많은 수)
 - * 기준 적합 QC시료 수 (총수의 2/3 이상, 동일농도의 1/2 이상)

- (라) ISTD 기준 적합성 확인, 정량범위 초과 시료 확인
- (마) Chromatogram 확인
 - * 피크 모양, 유지시간, 대사체, Interference 중첩 등
 - * 투약 전 검체의 Baseline (Background, Noise), 시험약 검출 여부
- (6) 오류정정 확인서 : 오류 발생사유, 확인과정, 오류 정정방법의 타당성, 확인서명



Ⅲ. 시험 기관

Ⅲ . 시험기관

Ⅲ-1. 의료기관

1 의료기관의 업무범위

의료기관은 피험자에 대한 건강진단, 투약, 채혈, 약물유해반응 발생의 예방 및 처치 등을 수행한다.

2 시험기관장의 업무

가. 생동성시험 업무에 관련된 인력의 임명과 각 시험 인력의 업무 수행 확인

- 1) 관리약사, 운영책임자, 자료보관책임자, 신뢰성보증업무 담당자를 지정
- 2) 의뢰자와 계약 체결
생동성시험의 의뢰자와 시험 수행 전반에 대해 문서로 계약을 체결
- 3) 생동성시험에 관련된 주요 문서의 승인과 발행
생동성시험 수행에 대한 표준작업지침서에 승인서명
- 4) 시설 및 기자재 관리
시험기관장 및 시험책임자는 생동성시험의 실시에 필요한 기자재목록, 기자재관리부, 시약목록 등을 구비하여 해당 생동성시험을 적정하게 실시할

수 있도록 준비

5) 점검 준비

가) 시험의뢰자는 점검 실시와 관련하여 시험기관장 및 시험책임자와 협의하여 점검 일정을 결정한다.

나) 시험기관장과 시험책임자는 점검을 위한 별도의 공간을 마련하고 시험의 수행과 관련한 다음의 문서들과 이를 확인할 수 있는 물품(검체나 시험약 등) 등을 준비하여야 한다.

- (1) 시험계획서 및 변경시험계획서
- (2) 생물학적동등성시험용 의약품 수불현황
 - (가) 인수증과 반납증
 - (나) 필요시 의약품의 재고확인
 - (다) 보관 장소 및 조건
- (3) 생물학적동등성시험 지원자 모집공고문과 일자 및 장소
- (4) 생물학적동등성 시험설명 일자와 장소
- (5) 생물학적동등성 시험 참가동의서 및 명단
- (6) 증례기록서
 - (가) 중도탈락과 그 사유
 - (나) 시험담당자 변경
 - (다) 기타변경내역
- (7) 심사위원회 위원의 위촉장, 동의서, 회의관련 기록, 심의결과통보서
- (8) 자료보관내역
- (9) 신뢰성보증내역
- (10) 시험기관 적합 여부 확인을 위한 실사 요청 및 실사 준비

6) 의사소통

시험기관장, 시험책임자, 시험담당자(주임시험자 포함), 관리약사 및 기타 시험 관련자들은 원활한 시험 진행을 위하여 각 단계별 시기 별로 구분하여 시험에 꼭 필요한 의사소통을 수행

7) 심사위원회의 설치·운영

가) 시험기관의 장은 생동성시험 실시에 관한 심사 등을 위하여 심사위원회를 시험기관에 설치하고 심사위원회의 위원을 위촉하여야 한다. 다만 시험기관내에 「의약품 임상시험 관리기준」(식품의약품안전청

고시)에 적합한 임상시험심사위원회가 설치되어 있는 경우 이를 이용할 수 있다.

나) 시험기관의 장은 심사위원회가 독립적으로 운영될 수 있도록 하여야 한다.

8) 위임의 범위

시험 책임자는 본인의 임무 중 다음을 위임할 수 있다.

가) 생물학적동등성시험과 관련된 업무를 담당하거나 필요한 사항을 결정 (시험담당자)

나) 각 시험기관을 대표하여 시험책임자로부터 위임받은 사항에 대해 책임 지고 활동(주임시험자)

다) 시험기관의 장의 임무 중 일부를 위임받아 수행(운영책임자)

라) 생동성시험에 참여하기 전에 피험자와 동의 받음

9) 시험종료

시험책임자는 피험자에 대한 관찰이 종료된 경우 결과 요약자료와 함께 관찰 종료 사실을 심사위원회에 보고하고 시험의뢰자에게 알림

10) 피험자 비밀 보호

시험책임자, 시험담당자, 관리약사, 운영책임자, 심사위원회, 신뢰성보증 업무 담당자 등 생동성시험과 관련된 사람들이 피험자의 신원에 관한 모든 기록을 비밀보장을 유지하며 취급할 수 있도록 정함

11) 결과보고서 작성

나. 시험기관 간 계약 및 업무범위

1) 위탁 계약

가) 시험기관장은 생동성시험 검체 처리 또는 분석을 다른 시험기관에 일부 위탁하는 경우 위·수탁 계약을 체결하여야 한다.

나) 계약서 내용의 변경이 필요한 경우 계약변경 요청에 의거하여 변경 계약서 작성 또는 계약서의 수정을 통해 계약을 변경할 수 있다.

다) 계약의 이행이 어려운 상황이 발생하여 계약의 해지/해제가 필요한 경우에는 상호 협의 하에 계약을 해지/해제 할 수 있다.

라) 계약의 해지/해제 또는 기타 사유 등으로 인하여 시험담당자가 변경

되었으나 생물학적동등성시험을 수행하여야 하는 경우에는 심사위원회로부터 시험담당자 변경을 승인 받아야 한다.

2) 위탁기관 점검

위탁기관(분석기관)의 생동성시험 진행상황을 점검한다.

3

시험책임자(주임시험자) 및 시험담당자의 업무

가. 피험자 응급처치, 채혈 및 건강진단에 관한 사항 등의 시험 운영 전반에 걸친 총괄

나. 시험계획서의 작성 및 변경

다. 시험담당자의 선임 및 업무분장, 기술지도 및 감독

라. 비임상 및 임상자료의 수집과 검토

마. 피험자에 대한 증례 및 약물유해반응 관찰 기록 또는 동 지휘 감독

바. 피험자에 대한 투약 감독 등 피험자 관리

사. 시험기초자료의 기록

아. 시험결과 보고서 작성

4

시험책임자 및 시험담당자의 세부업무절차

가. 피험자 모집

- 1) 식약청의 시험계획서의 승인을 통보 받은 후 시험 의뢰자가 시험개시를 결정하게 되면 이를 시험책임자에게 통보한다.

- 2) 시험 개시를 통보받은 시험책임자는 시험담당자와 협의하여 시험일정을
확정한 후 이를 시험의뢰자에게 통보하고 심사위원회 심의를 받은 피험자
모집공고문을 작성하여 이를 확인한 후 게시하도록 한다.
- 3) 피험자 모집은 피험자 모집공고문을 게시함으로써 시행되는데 게시판에
부착하는 방법과 홈페이지에 게시하는 방법들 중 하나를 사용할 수 있다.
- 4) 시험책임자는 피험자를 모집할 때 예정일을 알 수 있도록 하여야 한다.

나. 서면 동의

- 1) 시험책임자는 지원자를 대상으로 의약품 임상시험 관리기준의 규정에
준하여 피험자에게 생물학적동등성시험의 진행과정과 시험용 의약품의
특성, 유의사항 및 사례비의 지급액 등에 대하여 피험자 면담을 갖는다.
- 2) 피험자로부터 동의를 받고 이를 문서화 할 때, 시험책임자는 피험자에게
주어지는 동의서 서식, 피험자설명서 및 기타 문서화된 정보에 대해
심사위원회로부터 서면 승인을 받아야 한다.
- 3) 피험자의 동의에 영향을 줄 수 있는 새로운 임상시험 관련 정보가 수집
되면, 동의서 서식, 피험자설명서 및 기타 문서화된 정보는 이에 따라
수정되어야 하며, 사용 전에 반드시 심사위원회의 승인을 받아야 한다.
이 경우 피험자의 임상시험 지속 참여 의지에 영향을 줄 수 있는 새로운
정보가 수집되면, 시험책임자는 적시에 피험자에게 이를 알려야 하며,
이러한 고지와 관련된 모든 사항은 문서화되어야 한다.
- 4) 시험책임자나 시험담당자는 어떠한 경우에도 피험자가 시험에 참여 또는
참여를 지속하도록 강요하거나 부당하게 영향을 미쳐서는 아니 된다.
- 5) 동의서 서식을 포함하여 임상시험과 관련된 구두 또는 서면 정보에
사용된 용어는 피험자가 이해할 수 있는 쉬운 것이어야 한다.
- 6) 동의를 얻기 전에 시험책임자 또는 시험책임자의 위임을 받은 자는
피험자가 시험의 세부 사항에 대해 질문하고 해당 시험의 참여 여부를
결정할 수 있도록 충분한 시간과 기회를 주어야 하며, 모든 임상시험 관련
질문에 대해 피험자가 만족할 수 있도록 대답해 주어야 한다.
- 7) 피험자가 시험에 참여하기 전에 피험자와 동의를 받은 시험책임자(또는
시험책임자의 위임을 받은 자)는 동의서 서식에 서명하고, 자필로 해당

- 날짜를 기재하여야 한다.
- 8) 동의서 서식, 피험자설명서 및 기타 문서화된 정보를 피험자에게 읽어 주고 설명한 후, 피험자가 동의서 서식에 자필로 서명하고 해당 날짜를 기재하게 한다.
 - 9) 동의서 사본은 피험자에게 배부한다.
 - 10) 동의를 얻는 과정에서 피험자에게 제공되는 정보와 문서화된 동의서 서식, 피험자설명서 및 기타 문서화된 정보에는 다음 각 호 사항이 포함되어야 한다.
 - 가) 시험은 연구 목적으로 수행된다는 사실
 - 나) 시험의 목적
 - 다) 피험자가 준수하여 할 사항
 - 라) 피험자에게 미칠 것으로 예견되는 위험이나 불편
 - 마) 시험과 관련된 손상이 발생하였을 경우 피험자에게 주어질 보상이나 치료방법
 - 바) 피험자의 시험 참여 여부 결정은 자발적인 것이며, 시험에의 참여를 거부하거나 시험 도중 언제라도 중도에 참여를 포기할 수 있다는 사실
 - 사) 피험자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이라는 사실
 - 아) 피험자의 시험 지속 참여 의지에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보가 수집되면 적시에 피험자에게 알려질 것이라는 사실
 - 자) 피험자의 임상시험 예상 참여 기간

다. 건강검진

- 1) 건강검진 대상자에게 유의사항, 검진장소, 검진시간 등의 내용을 안내문 또는 유무선으로 알린다.
- 2) 이때 약물에 대한 정보를 포함하여 알린다.
- 3) 건강검진에 의해 탈락할 수 있는 인원을 감안하여 충분한 인원을 선정한다(최종지원자 명단을 작성한다).
- 4) 건강검진을 바탕으로 피험자로 선정이 예정된 인원의 불참 시 대체할 수 있도록 예비인원을 선정한다.

※ 생물학적동등성시험 진행 중 실시하는 건강진단 외의 건강진단서를 이용할 경우 시험개시 전 1개월 이내에 발급된 것을 사용하며, 연령 및 건강 상태 등을 고려하여 시험에 적합하다고 확인하는 담당의사의 소견서가 첨부되어야 한다.

5) 건강 검진의 주요 내용은 다음과 같으며, 약물의 특성에 따라 검사항목은 가감될 수 있다.

- 가) 혈액학 검사 : 일반혈액검사(백혈구 수, 적혈구 수, 혈색소, 헤마토크리트, 혈소판 수 등)
- 나) 혈액화학 검사 : 간기능검사(총단백, 알부민, 혈청GOT, 혈청GPT, 알칼리포스파타제, 총빌리루빈 등), 지질검사(콜레스테롤), 신장기능검사(요소질소, 크레아티닌), 혈당검사 등
- 다) 전해질 검사 : Na, K, Cl
- 라) 뇨 검사 : 일반 뇨 검사(산도, 단백, 당, 빌리루빈, 적혈구, 백혈구, 결정 등)
- 마) 내과적 검진: 문진 및 신체검사(심혈관계, 호흡기계, 소화기계, 신경계, 내분비계, 피부비뇨기계 등)

라. 피험자 선정

피험자 선정은 선발기준과 제외기준에 따라 수행한다.

1) 피험자 선정 기준

- 가) 피험자는 만 19세 이상에서 55세 이하의 건강한 성인지원자를 원칙으로 하고 자세한 내용은 시험계획서에 따른다.
- 나) 선천성 또는 만성질환이 없고 내과적인 진찰결과 병적증상 또는 소견이 없는 자
- 다) 담당의사가 의약품의 특성에 따라 설정, 실시한 혈액학 검사, 혈액화학 검사, 전해질 검사, 뇨 검사 등 임상실험실적 검사 결과 피험자로 적합하다고 판정된 자
- 라) 여성 피험자의 경우 건강진단 시 비임신 사실이 확인된 자

2) 피험자 제외기준

아래의 제외기준에 따라 부적격한 피험자를 걸러낸다.

- 가) 시험개시 전 1개월 이내 바르비탈류 약물 등의 약물대사효소 유도 및 억제 약물의 복용이나 과도한 음주를 한 자
- 나) 시험개시 전 10일 이내 시험에 지장을 줄 우려가 있는 약물 복용자
- 다) 당해 시험 실시 전 3개월 이내에 생동성시험 또는 기타 임상시험에 참여한 자.
- 라) 담당의사가 생물학적동등성 시험에 적합하지 않다고 판단한 자

※ 시험약과 대조약의 금기사항을 제외기준에 포함한다.

3) 무작위 배정

- 가) 시험책임자(주임시험자)는 최종 선정 피험자명단이 작성되면 피험자 무작위배정 원칙에 따라 피험자 번호를 배정하고 이 피험자 번호를 최종 선정 피험자명단에 삽입하여 기재하도록 한다.
- 나) 피험자 번호를 2×2 교차시험의 특성을 반영하여 명명한다.
 - (1) 대조군(또는 1군)과 시험군(또는 2군)의 군명(group name)은 A와 B군, C와 D군, 또는 X와 Y군 등과 같이 명명한다.
 - (2) 각 군에 소속된 피험자 개인의 번호는 군명 다음에 순서에 따라 아라비아 숫자 1, 2, 3 순으로 표기한다(A1, A2, A3……, B1, B2, B3……).
 - (3) 무작위 배정절차에 따라 배정된 피험자 및 검체분석을 위한 무작위 배정 순서를 표기한다.
 - (가) 최종선정피험자를 지원신청 순서에 따라 지원자 번호를 배정한다.
 - (나) 다음 둘 중 하나의 방법을 이용하여 피험자 수만큼 난수를 발생시킨다.
 - ① 무작위배정 프로그램 이용법
 - ② 임의추출법 : 필요 수만큼 순서대로 적은 숫자나 문자를 통속으로부터 임의추출하는 방법
 - (다) 발생된 난수 순서대로 지원자 번호와 짝을 짓는다.
 - (라) 난수와 지원자 번호를 짝지은 채로 난수에 대한 오름차순으로 정렬한다.
 - (마) 정렬된 순서대로 최종 피험자 번호를 확정하는데 지원자 번호가 홀수일 경우 대조군(1군), 지원자 번호가 짝수일 경우 시험군(2군)

으로 배정한다.

4) 피험자 관리

가) 투약전 입원

시험 전날 선발된 피험자를 예비 소집한다.

나) 시험의 일정을 전달하여 피험자로 하여금 일정 진행을 이해할 수 있도록 한다.

다) 입원 안내 및 피험자 교육을 실시한다.

(1) 피험자의 시험에 대한 협조 강조 및 시험목적의 중요성 전달

(2) 시험진행의 유의사항 및 시험전반에 대한 설명

라) 피험자의 명단을 작성하고, 만일의 경우 및 문제발생에 대비한 연락망 (시험책임자 또는 주임시험자, 담당의사, 보호자 연락처)을 작성한다.

마) 시험 전 피험자 관리

(1) 시험에 영향을 주지 않도록 피험자의 식사, 흡연, xanthine계 음료 및 음주 등 생활습관을 제한 관리한다.

(2) 피험자들이 시험 전 충분한 숙면을 취할 수 있도록 관리 감독한다.

(3) 투약은 원칙적으로 투약 전 최소 10시간 이상, 투약 후 최소 4시간 이상 공복상태에서 실시하여야 하며, 과학적인 근거나 특별한 목적이 있는 경우에는, 식사 후에 의약품을 투약할 수 있다. 이 경우 모든 피험자의 투약직전 식사는 가능한 한 동일하여야 하고 의약품은 식후 30분에 투약한다. 서방성 제제의 식후 시험에서는 최소 10시간 이상 공복상태에서 동일한 고지방 식사를 20분 이내에 섭취하고, 식사 시작 30분 후에 투약한다.

(4) 피험자가 동일한 식단 및 미리 계획된 식단에 의해 식사를 하도록 한다.

바) 시험당일의 피험자관리

(1) 시험 당일에는 지정된 시험장소에서 피험자에 대한 인원출석을 체크한다.

(2) 피험자에게 시험 시작 전 의약품의 특성 및 생물학적동등성 시험 진행 사항을 설명하며 질문이 있는 경우 성실히 답변하여 피험자가 편안한 마음으로 시험에 임할 수 있도록 한다.

(3) 투약 직후부터 채혈 종료 시까지 피험자가 안정을 취할 수 있는

적절한 장소에서 수용관리한다.

- 5) 약물유해반응을 보이는 피험자가 발생할 수 있으므로 채혈 시 유심히 관찰하며 발생 시 시험담당의사와 시험책임자에게 알려 즉각 조치하도록 한다.
- 6) 증례기록서에 채혈시점과 채혈 시 혈압이나 맥박 등 피험자 상태를 기록한다.
- 7) 시험종료일의 피험자 관리
 - 가) 미리 준비한 명단과 주민등록증을 대조하여 대리 시험이 발생되지 않도록 관리
 - 나) 시험 종료 후 참여정도에 따라 사례비를 지급한다.
 - 다) 미리 조사된 예금구좌로 입금하여 시험 종료시의 혼잡함을 방지
 - 라) 피험자에게 불편한 점 또는 신체의 이상 등을 확인하고 시험기간 중 협조에 감사의 뜻을 전하고 해산시킨다.
- 8) 피험자의 신원에 관한 모든 비밀보장
시험의뢰자, 시험책임자, 시험담당자(주임시험자 포함), 관리약사, 운영책임자, 심사위원회, 신뢰정보증업무 담당자 등 생동성시험과 관련된 모든 사람은 피험자의 신원에 관한 모든 기록을 비밀보장이 되도록 취급하여야 한다.

마. 투약 및 채혈 관리

- 1) 투약 및 채혈 관련 세부업무절차
 - 가) 시험약 준비
 - 나) 투약 및 채혈준비
 - (1) 무작위 배열된 피험자의 시험군 및 투약, 채혈일정을 확인한다.
 - (2) 시험약, 대조약, 정맥용 카테터 주사기, 진공채혈관, 원심분리기 냉동고의 가동상태 등 시험 전 준비상태를 점검한다.
 - (3) 시험군, 대조군 및 피험자번호를 쉽게 식별하고 혼돈되지 않도록 피험자용 조끼 혹은 명찰 등을 준비한다.
 - 다) 투약
 - (1) 피험자를 무작위 배열한 후, 공복상태에서 시험약과 대조약을 동

일 투약일에 1회 투약한다.

- (2) 적절한 휴약기간 후 2×2 교차시험법에 의거 시험약과 대조약을 동일 투약일에 다시 1회 더 교차하여 투약한다.
- (3) 투약 시에는 투약량을 확인하여 240 mL의 충분한 물과 함께 복용하도록 하고, 또한 약물복용여부를 확인한다. 다만, 제제 특성에 따라 복용방법을 달리 할 수 있다.

라) 채혈(채뇨)

- (1) 채혈담당자는 계획된 채혈시간에 따라 피험자에게 혈액(뇨 등)을 채취한다.
- (2) 채취된 혈액을 원심분리용 튜브에 넣어 혈장이나 혈청으로 분리한다.
- (3) 분리된 검체시료를 라벨튜브에 넣어 보존한다.
- (4) 채뇨는 채혈에 준해 실시하며, 채뇨 시 피험자에게 뇨를 완전히 배설하도록 주지시킨다. 이때, 매회 수집한 채뇨량을 정확히 측정한다.
- (5) 검체채취기준에 맞게 채혈(채뇨)하며 각 시점에서 완료되면 신속히 원심분리기를 이용하여 혈장 또는 혈청을 분리하고 냉동고에 보관한다.
- (6) 투약 및 채혈을 하면서 투약 및 증례를 기록해야 하는데 다음과 같은 사항을 포함한다.
 - (가) 시험기관(의료기관)을 기재한다.
 - (나) 피험자 번호(코드) 및 피험자의 성명(이니셜)을 기재한다.
 - (다) 투여 약물명 및 투여시간을 기재한다.
 - (라) 채취시점 및 채취시간 채취량을 기재한다.
 - (마) 채취 담당자 명을 기록한다.
 - (바) 채혈 종료시의 청진소견 및 부작용 발현여부에 대해 기록한다.
 - (사) 증례 결론에 대한 내용을 기재한다.
- (7) 투약 및 채혈시 유의사항은 다음과 같다.
 - (가) 약물유해반응의 발생에 대하여 시험책임자는 시험의뢰자 및 식약청장에게 보고한다.
 - (나) 관련문서는 시험의 기초자료로 관리 보관한다.
- (8) 투약량 및 투약방법은 다음의 기준을 따른다.

- (가) 1회 투약하는 것을 원칙으로 하나 1회 이상의 투약 경우, 반복 투약해야 할 경우는 시험책임자와 시험담당의사와 협의후 “의약품동등성시험기준” 제15조에 따라 적용할 수 있다.
 - (나) 투약은 투약전 최소 10시간 이상, 투약 후 최소 4시간 이상 공복 상태에서 실시한다.
 - (다) 반복투약일 경우 첫 번째 투약은 원칙적으로 공복상태에서 실시하며, 이후 투약은 동일 간격으로 식간에 투여한다.
- (9) 이 때 검체 채취는 다음 기준에 따른다.
- (가) 시험약과 대조약 복용후, 검체 채취 시간 및 빈도를 동일하게 계획한 시험일정에 따라 실시한다.
 - (나) 채혈은 AUC_t 가 AUC_{∞} 의 최소 80% 이상 또는 소실 반감기의 3배 이상에 해당되는 시간 동안 실시한다.
 - (다) 채혈횟수는 원칙적으로 12회 이상으로 하며, T_{max} 도달 전에 적어도 2회 이상 실시한다.
- 마) 혈장 및 혈청 분리
- (1) 혈장 및 혈청 분리 과정은 다음과 같다.
 - (가) 각 채혈시점마다 채혈이 완료되면 신속히 원심분리기를 이용하여 혈장 또는 혈청을 분리한다.
 - (나) 분리된 혈장 또는 혈청은 냉동고에 보관한다.
 - (2) 혈장 및 혈청 분리 과정에서는 다음 사항에 유의해야 한다.
 - (가) 혈장 또는 혈청 분리 후 검체를 미리 준비된 튜브에 옮겨 담을 때 검체의 정보와 검체의 튜브라벨이 일치하는지 확인한다.
 - (나) 온도가 관리되는 냉동고에서 검체를 일시 보관한다.
 - (다) 타 시험의 검체와 혼돈되지 않도록 해당시험에 대한 별도의 구획을 설정하여 사용하도록 한다.

※ 검체라벨의 확인기록

- 1) 시험명 및 시험번호(코드)를 기재한다.
- 2) 검체에 대한 정보(검체ID 및 코드, 검체명)을 확인한다.
- 3) 담당자의 확인 서명을 한다.

※ 검체 보관 기록

- 1) 냉동고의 사용일자를 기록한다.
- 2) 저장검체의 시험번호 또는 시험명 등 정보사항에 대해 기재한다.
- 3) 냉동고 내의 사용위치를 기재한다.
- 4) 냉동고 사용자(검체저장담당자)의 서명을 한다.
- 5) 보관시 냉동고 내의 온도 측정 및 기록 한다.

※ 검체의 보관 및 이동

- 1) 의료기관에서 막 채취한 혈액을 원심분리하고 각 시기의 시험이 끝날 때까지 deep freezer에 보관하기 위하여 이동시키는 경우(약물의 안정성으로 인하여 빙상 채취 등 특별한 경우에는 채혈 장소에서 즉시 원심분리하기도 함) : 이 시기에는 검체를 rack에 넣어 안정성이 확보된 시간내 원심분리기와 deep freezer가 있는 중앙실험실로 이동시켜 즉시 혈장 또는 혈청을 얻어내고 곧 바로 -70 또는 -80°C 에 보관하여야 한다. 이동거리는 도보로 약 5분 이내이어야 한다.
- 2) 각 시기 시험이 끝난 직후 채혈기관인 의료기관으로부터 분석기관(시험기관)으로 검체를 이동하는 경우 : 이 시기에는 매 시기 별 채취된 검체를 한꺼번에 밀폐된 드라이아이스나 아이스팩 박스에 넣어 분석기관으로 이동시키고 곧바로 -70 또는 -80°C 에 보관하여야 한다.
- 3) 시험이 끝난 후 시험기관으로부터 분석기관으로 검체를 이동하는 경우 : 이 때에는 채취된 검체를 한꺼번에 밀폐된 드라이아이스 박스에 넣어 분석기관으로 이동시키고 곧바로 -70 또는 -80°C 에 보관하여야 하며, 시험책임자(주임시험자) 또는 시험담당자는 검체관리 기록 및 검체 인수증을 받아두어야 한다.

바. 피험자에 대한 증례 및 약물유해반응 관찰 기록 또는 동 지휘 감독

예측되는 약물유해반응 및 사용상의 주의사항을 비임상 및 임상자료의 수집과 검토를 통한 문헌조사를 통해 관련 자료를 구축하고 약물유해반응 발생 시 대책을 마련해 둔다. 약물유해반응 발생 시 중대하지 않은 경우와 중대한 경우로 구분하여 적절히 대처하고 피험자를 점검하여 사례를 관찰 기록한다.

1) 중대하지 않은 약물유해반응

가) 시험책임자(주임시험자)는 약물유해반응이 발견되면 피험자 차트와

증례기록서에 문서로 남긴다.

- (1) (가능하다면) 약물유해반응이 시작되고 종료된 날짜와 시간
- (2) 약물유해반응에 대해 서술
- (3) 약물유해반응의 중증도
- (4) 약물유해반응의 결과
- (5) 처치
- (6) 시험약과의 관련성

나) 시험책임자(주임시험자)는 시험약과 약물유해반응과의 관련성을 정의하고 이를 피험자 차트에 기록한다.

다) 시험책임자(주임시험자)는 시험약과 관련 있는 모든 약물유해반응이 해결되거나 영구적인 상태로 결정되기 전까지 추적 조사한다.

2) 중대한 약물유해반응

가) 보고 기간: 시험관련 담당자가 중대 약물유해반응을 알게 되면 시험책임자에게 해당 시간 안에 보고해야 한다.

※ 참고예시

시험책임자 : 즉시

시험의뢰자 : 계획서에 정해진 시간 안에 보고하면 되나 48시간을 넘지 않는다. 중대한 약물유해반응이 생명을 위협하거나 사망인 경우 24시간 내에 보고한다.

심사위원회 : 심사위원회가 요구한 시간 안에 보고하면 되나 48시간을 넘지 않는다.

나) 초기 보고 : 시험책임자는 의뢰자나 심사위원회에 보고하기 위해서 아래의 정보들을 수집해야 한다.

- (1) 피험자 번호와 이니셜
- (2) 출생일
- (3) 피험자 인구학적 정보
- (4) 보고일자
- (5) 시험약과의 관련을 포함한 약물유해반응 서술
- (6) 중증도 판단

- (7) 시험약 외의 중대한 약물유해반응의 가능한 이유
- (8) 관련된 의학적 상태
- (9) 병용약품
- (10) 시험책임자의 이름
- (11) 약물유해반응 보고자의 이름과 전화번호

다) 추후 보고 : 필요한 추가적인 정보(퇴원요약서, 상세보고서)를 모으고 의뢰자나 심사위원회가 요구하면 이것을 제출한다.

라) 문서화 : 중대한 약물유해반응을 피험자의 차트와 증례기록서에 적절히 기록되었는지 확인하고 규정문서 파일에 보관한다.

5

관리약사의 업무

가. 관리약사의 업무 개요

- 1) 관리약사는 시험의뢰기관의 담당약사와 연락하여 시험 실시 전에 샘플을 적절히 인수받도록 한다.
- 2) 관리약사는 시험기간 중 의약품의 보관, 관리 및 기록 등을 한다.
- 3) 시험이 종료된 후 시험약 및 대조약의 수량을 확인하고 3년간 보관한다.

나. 관리약사의 세부업무 절차

- 1) 시험약의 수령
 - 가) 시험약의 수령과 관련하여 관리약사는 시험약을 풀고 인수인계서와 비교하여 시험약 번호 등을 확인한다. 이 때 시험약번호, 각 통 안의 약 수 등을 확인해야 한다.
 - 나) 관리약사는 시험약 인수증을 작성해야 한다. 목록과 약이 일치하면 관리약사는 시험약 인수증에 서명하고, 복사본은 의뢰자에게 주고 원본은 시험파일에 보관한다.
 - 다) 시험약 상태를 확인하고, 적절치 않은 경우 약사는 의뢰자에게 즉시

알려야 한다. 약사는 손상이나 불일치를 시험약 수령증에 기재하고 이를 시험과일에 보관한다.

※ 의약품 인수인계 내역 기록 방법

- 1) 의료기관과 의약품을 인수인계한 내역을 기록한다.
- 2) 의약품의 사용현황 및 반환내역을 기록한다.

2) 시험약 보관

해당 의약품의 계획서와 시험자 자료집 또는 첨부된 설명서에 따라 온도와 습도 등의 조건에서 안전한 출입제한 장소에 보관한다.

3) 시험약불출

가) 계획서에 따라 기준에 적격한 피험자에게 불출한다.

나) 각 피험자의 고유한 피험자 등록 번호를 확인하고 피험자별 시험약 수불로그 또는 시험약 수불로그를 적절히 변형한 기록지를 작성하여 보관한다.

다) 필요한 경우 각 피험자에게 불출된 약과 반납된 약에 대한 기록을 유지한다. 이를 완수하기 위해서 약사는 필요한 경우 증례기록서, 피험자별 시험약 수불로그 또는 의뢰자가 제공한 유사한 서류를 사용한다.

※ 의약품 수불현황의 기록 방법

- 1) 약품의 품명 또는 코드명을 기록한다.
- 2) 제조번호 및 일자를 기록한다.
- 3) 의약품의 성상을 기록한다.
- 4) 저장방법 및 유효기간을 기재한다.
- 5) 원료의약품의 분량을 기록한다.
- 6) 수령 및 사용한 년월일을 기록한다.
- 7) 수령량, 사용량 및 재고량을 기록한다.
- 8) 관리약사의 확인 및 책임자의 확인을 기록한다.

4) 시험약 반납

의뢰자에게서 수령한 약과 시험 중 사용한 약의 기록을 비교하여 낱알의 개수를 확인하고, 생동성시험을 재현할 수 있는 분량 이외의 시험약 및 대조약을 의뢰자에게 반납할 수 있다.

※ 의뢰자에게 시험약 반납

- 1) 시험약 목록 작성한다.
- 2) 이 목록과 시험약 투약 기록지와 비교한다.
- 3) 불일치 사항은 증례기록서와 파일에 메모로 문서화한다.
- 4) 시험약 반납 또는 의뢰자가 제공한 유사한 문서를 작성한다.
- 5) 서명이 기재된 작성 완료된 시험약 반납증의 사본을 시험약 운송 시 함께 보내고 본 시험파일에는 원본을 보관한다.

5) 시험약 기록 유지

시험이 종료될 때 시험에 관한 기록유지 정책에 따라서 모든 시험약 기록을 다른 규정문서와 함께 보관한다.

6

자료 작성 및 관리

가. 자료 작성 및 관리 관련 세부업무절차

1) 문서 및 자료의 보관관리

가) 문서의 보관규정

(1) 결과보고서 심의 후 시험책임자는 자료보관책임자가 관리하는 자료 보관시설로 자료를 이관한다. 이 때 자료보관책임자는 문서보관실 출입기록을 작성하여 문서의 입·출입을 관리한다.

(가) 시험계획서 관련자료.

(나) 분석결과자료(시험기초자료 포함)

(다) 분석작업기록서

(라) 시험결과보고서

(마) 생동성시험 피험자 관찰 종료 보고 관련자료

(바) 기타 시험진행 중 발생된 기록(시험의뢰기관, 의료기관의 연락 서문 및 공문 등)

(2) 생동성 시험 실시 전, 실시 중, 완료 후에 보관해야 할 자료 목록

표를 별도 마련한다.

나) 문서의 보관과정

(1) 시험자료의 정리

보관항목에 따라 필요한 문서를 빠짐없이 확인하고 이에 대한 목록을 작성한다.

(2) 시험자료의 이관

(가) 자료보관책임자는 보관목록과 실제 보관내용과 대조하여 자료를 이상 없이 보관한다.

(나) 자료보관책임자는 추후 열람 및 검색이 용이하도록 시스템을 마련하고 이를 유지시키며 점검 요원, 점검을 실시하는 자, 심사 위원회 또는 식품의약품안전청장의 요구가 있을 경우, 시험 책임자 또는 시험기관의 장은 관련 문서의 직접열람을 허용하고 이에 적극 협조하여야 한다.

(다) 자료보관책임자는 보관된 문서가 사고 등에 의해 조기에 파손 또는 분실되지 않도록 하여야 한다.

(3) 시험자료의 반환 및 폐기

(가) 보관기간이 경과하면 시험의뢰기관과 협의하여 반환 또는 폐기 한다.

(나) 반환 및 폐기 시에는 그 내용과 사유를 작성하여 기록한다.

(4) 문서의 보관과정

(가) 보관의뢰 기록

- ① 의뢰자명(서명) 및 의뢰일 기재
- ② 시험관련 책임자의 서명 기재
- ③ 보관의 목적 기재
- ④ 보관자료의 목록을 상세히 기재
- ⑤ 보관책임자의 확인 및 서명 기재

(나) 보관 기록

- ① 문서의 번호 및 코드(식별이 가능한 번호 등을 부여) 기재
- ② 문서의 제목 및 종류(유형)에 대한 기재
- ③ 문서의 보관일 기재
- ④ 문서의 보관에 대한 종료일(종료예정일) 기재

- ⑤ 보관에 대한 책임자의 확인 및 서명 기재
- (다) 반환 및 폐기 기록
 - ① 문서의 반환처 및 반환담당자의 확인 기재
 - ② 문서 폐기의 사유기재
 - ③ 문서 폐기의 확인자 및 서명 기재
- (5) 문서의 보관절차
 - (가) 시험파일 : 시험파일은 각 과제별로 작성되며 아래의 예시와 같이 구성된다.
 - ① 표지 : 시험파일의 표지는 아래의 예시와 같은 내용을 프린터로 인쇄하여 파일표지에 붙여서 사용한다.
 - ㉠ 과제명
 - ㉡ 과제번호 :
 - ㉢ 시험책임자 및 시험담당자의 이름, 연락처
 - ㉣ 의뢰기관, 점검자의 이름, 연락처
 - ㉤ 시험기간
 - ㉥ 총 피험자 수 및 용량별 피험자 수
 - ㉦ 투여경로
 - ② 생동시험계획서요약
 - ㉧ 시험설계
 - ㉨ 선정/제외기준
 - ③ 무작위배정
 - ④ 피험자 명단 및 식별코드
 - ⑤ 건강소견
 - ⑥ 문서입출고 로그
 - ⑦ 생물학적 검체 로그
 - ⑧ 서신자료 및 회의록 : 시험자, 의뢰자, 타 관련 부서와의 서신 자료를 날짜순으로 정리한다.
 - ⑨ 각종 점검표
 - (나) 규정문서
 - ① 시험 초기 방문 이전에 담당자는 의뢰자나 시험책임자로부터 필요한 규정문서와 부록, 서신이 포함된 링 바인더를 받거나

만들게 된다. 만약 의뢰자나 시험

- ② 시험담당자는 규정문서 바인더에 적절한 문서가 비치되는지를 정기적으로 확인하여야 한다. 시험담당자는 시험기관 방문시 점검요원이 검색할 수 있도록 바인더를 준비하여야 한다.

(다) 증례기록서

- ① 시험담당자 또는 권한을 위임을 받은 사람은 근거문서의 적절한 자료를 각 대상자의 증례기록서에 기록한다.
- ② 시험담당자는 증례기록서가 안전한 장소에 보관되는지 확인하여야 한다(가령 어떤 시험의 의뢰자나 시험책임자의 점검요원은 다른 시험의 증례기록서를 보아서는 안 된다.) 같은 시험의 증례기록서는 함께 보관되어야 한다.

(라) 동의서

- ① 동의서는 규정문서 바인더에 보관되어야 한다.
- ② 서명된 선정기준 탈락자의 동의서는 규정문서 바인더에 함께 보관되어야 한다.

(마) 건강소견

(바) 계약서

(6) 기록의 보관

- ① 시험기관장이 지정한 자료보관책임자는 생물학적동등성시험과정에서 발생한 시험문서에 대한 자료보관 업무를 수행한다.
- ② 자료보관책임자는 다음 각 호의 자료를 품목허가일(허가조건이 있는 경우 허가조건삭제일)로부터 3년간 보존하여야 한다.
 - ㉠ 시험계획서 및 결과보고서
 - ㉡ 시험기초자료
 - ㉢ 신뢰성보증업무에 의하여 실시된 모든 점검기록
 - ㉣ 시험담당자의 자격, 훈련, 경험, 책무분담의 기록
 - ㉤ 기기의 사용, 관리의 기록과 보고
 - ㉥ 모든 표준작업지침서의 과거기록에 대한 파일
 - ㉦ 생동성시험을 재현할 수 있는 분량의 생동성시험에 사용한 제제와 동일 제조번호의 시험약과 대조약
- ③ 자료보관책임자는 시험문서를 자료보관실에 보관할 때 자료의

보관 및 검색을 용이하게 하기 위하여 색인을 붙여야 한다.

- ④ 문서보관실의 출입 및 관련문서의 반·출입 시에는 문서보관실 출입기록 양식에 기록하고 자료보관 책임자는 이에 서명하여야 한다.

2) 시험계획서의 작성

가) 시험계획서란?

시험의 목적, 시험대상 및 시험방법 등을 정한 계획서를 말한다.

나) 시험계획서의 구성

시험계획서 작성시 시험책임자는 “의약품동등성시험관리규정”에서 지시하는 내용이 반드시 포함되도록 시험계획서를 작성해야 한다.

(1) 「의약품동등성시험관리규정」 제8조 주요내용

- (가) 시험제목과 시험목적 포함
- (나) 시험약과 대조약의 성분명, 명칭, 제형, 함량 및 용법, 용량 포함
- (다) 시험의뢰자의 명칭, 소재지 및 대표자 성명
- (라) 시험기관의 명칭, 소재지 및 시험기관장 포함
- (마) 시험개시 및 종료예정일 포함
- (바) 시험책임자 및 담당자 성명, 소속, 직책, 이력서 및 연구실적
- (사) 시험약의 제조 및 관리
 - (아) 비교용출시험방법. 다만, 생동성시험에 사용할 대조약과의 비교용출시험결과 대조약과 동등한 것으로 판정된 품목으로서 비교용출시험 실시 이후 원료약품 및 분량, 제조방법 및 제조원의 변경이 없는 품목으로 비교용출시험방법을 제출하지 아니할 수 있다.
- (자) 예비시험이 필요한 경우 시험예수, 투약량, 채취할 검체, 분석대상, 분석방법 및 피험자 선정 등 관리내역(이미 허가되어 시판 중인 의약품으로 예비시험을 실시한 경우, 피험자의 관리내역을 포함한 예비시험 결과)
- (차) 피험자의 선정기준 및 방법 : 피험자 선정 및 제외기준, 지원자 모집공고문, 생동성시험 설명서, 피험자동의서 양식
- (카) 시험예수 및 대상군 분류
- (타) 담당의사가 의약품의 특성에 따라 설정한 건강검진(임상병리검사

포함) 항목

- (과) 피험자 보상규약
- (하) 예측되는 약물유해반응 및 사용상 주의사항과 약물유해반응 발생에 대한 대책
- (거) 피험자의 관리
- (너) 시험방법 및 투약계획 : 투약량, 투약경로, 투약방법, 투약일정 (휴약기간의 산정근거 포함), 혈약 등 검체 채취 방법, 채취량, 채취횟수 및 시간(산정근거), 검체보관방법, 식후 생동성시험의 식단 및 총칼로리, 영양소비율 등 영양세부표(서방성 제제에 한함)
- (더) 채혈인 경우 감염방지 대책
- (러) 검체처리 및 분석방법
- (머) 시험결과의 통계처리법 및 평가항목과 그 기준
- (버) 시험의 신뢰성 보증
- (서) 시험계획서에 대한 시험책임자, 시험기관의 장, 시험의뢰자 및 주임시험자의 서명 또는 날인

다) 시험계획서의 변경

- (1) 시험책임자는 피험자 보상규약 등 피험자 보호대책 관련 사항의 변경 시에는 심사위원회의 승인뿐만 아니라 식품의약품안전청장에게도 계획서 변경을 승인 여부를 확인한다.
- (2) 시험계획서가 변경될 경우 심사위원회의 심사를 통해 변경한다.
- (3) 내용이 변경된 시험계획서는 기존의 시험계획서와 구분하기 위해 문서번호를 변경하여 혼동이 없도록 한다.
- (4) 시험계획서의 작성 및 제출
문헌검색 및 분석법 확립→시험계획서 작성→심사위원회 심의 및 식약청 승인

라) 시험책임자의 역할

- (1) 용역계약이 성립되면 시험책임자는 시험계획서를 작성한다.
- (2) 시험계획서의 작성 및 변경은 시험책임자에 의해 이루어지도록 한다.
- (3) 심사위원회의 승인을 얻는다.
- (4) 시험계획서를 의뢰자에게 송부한다.

3) 심사위원회의 소집

가) 시험계획서의 심사를 위해 시험기관장은 심사위원을 선정(위촉)하고
심사에 대한 동의를 얻은 후 회의소집을 요청한다.

나) 관련서류를 작성한다.

(1) 심사동의서

(가) 위원(장)명을 기재한다.

(나) 소속, 직책 및 주민등록번호 등을 기재한다.

(다) 시험에 대한 심사위원으로 임무를 준수한다는 내용을 기재한다.

(라) 심사 동의에 대해 서명을 받는다.

(2) 회의소집요청서

(가) 소집 일시 및 장소를 기재한다.

(나) 소집의 사유를 기재한다.

4) 심사위원회의 심사내용

가) 시험책임자 및 시험담당자 선임의 타당성을 검토한다.

나) 피험자의 안전보호 및 보상 등 피험자의 권익의 타당성에 대해 검토
한다.

다) 피험자 선정 및 동의 방법의 타당성을 검토한다.

라) 시험계획서의 용법용량, 채혈일정, 분석법 등 중요한 사항을 변경 시
타당성을 검토한다.

마) 위의 검토결과는 심사기록서와 심사소견서에 기록한다.

5) 심사결과보고서의 작성

가) 시험결과보고서란?

생동성시험에서 얻어진 결과를 통합 기술한 것을 말한다.

나) 시험기초자료의 정의 및 기록

(1) 생동성시험을 재현 또는 평가하는 데 필요한 자료로서 피험자 선정,
채혈 또는 채뇨, 분석방법 검증, 시료분석, 계산, 통계처리 및 기타
행위 등이 기록된 모든 문서·자료·기록의 원본 또는 원본의 공식
사본을 말하며, 사진, 마이크로필름, 마이크로피시카피, 자기테이프,
컴퓨터로 읽어서 이해 가능한 매체, 자동화검사기기에 기록된 자료
또는 기타 자료저장 매체가 포함될 수 있다.

(2) 시험기초자료의 기록

- (가) 시험기초자료들이 보고서에 적절하게 반영되었는지를 분석 담당자, QA 담당자 및 시험책임자는 반드시 확인해야 한다.
 - (나) 시험을 수행하는데 있어서 부차적으로 발생하는 증거기록도 시험이 실시되는 주변 환경의 질적 증명을 할 수 있는 증거가 되므로 시험기초자료로 정리한다.
- (3) 시험기초자료의 기록방법
- (가) 기록시에는 번지거나 기록이 소실되지 않는 검은색 필기도구를 사용한다.
 - (나) 해당 기관의 SOP양식을 사용한다.
 - (다) 기록시 관찰, 측정내용을 충분히 판단할 수 있도록 정확히 기록해야 하며, 원칙적으로 관찰, 측정 후 바로 기록해야 한다.
 - (라) 모든 기록에는 서명 및 기록 일자를 함께 기록한다.
 - (마) 상동(上同, ditto mark)은 사용하지 않는다.
- (4) 컴퓨터 출력 용지
- 컴퓨터를 사용하여 자료를 수집하는 경우 작성자는 작성일 및 작성자명을 기록한다.
- (5) 수정 및 확인
- (가) 수정 시 시험기초자료에 수정사유, 수정일시, 서명 기록을 남긴다.
 - (나) 수정내용이 시험의 결과에 영향을 줄 수 있는 것은 시험책임자의 확인서명을 받는다.
- 다) 시험결과보고서의 구성
- 시험결과보고서 작성 시 시험책임자는 “의약품동등성시험규정 제18조”에서 지시하는 내용이 반드시 포함되도록 시험결과보고서를 작성한다.
- 라) 시험책임자의 역할
- (1) 시험책임자는 시험자료를 취합하여 최종 승인된 시험계획서에 따라 시험결과보고서가 작성할 수 있도록 한다.
 - (2) 시험책임자는 시험결과보고서의 내용을 포함한 문서를 작성하여 심사위원회의 규정에 따라 심사위원회의 승인을 받는다.
- 마) 시험 결과보고서의 변경
- 시험결과보고서가 심사위원회의 심사 및 식약청에 의하여 변경될 경우 시험책임자는 결과보고서의 내용을 변경하고 이에 대해 심사위원회의

재심사를 받는다.

바) 시험결과보고서의 주요내용

- (1) 시험제목, 시험목적 및 시험결과의 요약
- (2) 대조약 및 시험약의 성분명 및 명칭, 제형, 제조일자, 제조번호, 품질관리시험성적서
- (3) 시험약 제조에 사용한 주성분의 제조자·제조소(소분의 경우 벌크 제조소 및 소분포장작업소를 병기한다), 제조번호, 원료시험성적서
- (4) 시험약의 제조공정에 관한 상세자료(제조일자, 원료약품의 투입량 기준량 등)
- (5) 시험의뢰자의 명칭, 소재지 및 대표자 성명
- (6) 시험기관의 명칭, 소재지 및 시험기관장 성명
- (7) 시험책임자 및 담당자의 성명, 소속 및 직책
- (8) 시험기간
- (9) 비교용출시험의 결과(제8조제1항제8호 단서 규정에 해당하는 경우는 제출하지 아니한다)
- (10) 예비시험 결과(사람을 대상으로 한 경우 피험자의 관리내역 포함)
- (11) 피험자 선정기준 및 방법 : 피험자 선정 및 제외기준, 지원자 모집공고문, 생동성시험 설명서
- (12) 중도탈락자와 그 사유
- (13) 증례기록서(건강소견, 채혈시간표 포함)
- (14) 피험자 관리내역
- (15) 시험방법 : 투약량, 투약경로, 투약방법, 투약일, 검체채취방법, 채취량, 채취횟수 및 시간, 검체보관방법, 휴약기간, 식후생동성 시험의 식단 및 총칼로리, 영양소비율 등 영양세부표(서방성 제제에 한함)
- (16) 채혈인 경우 감염방지 대책
- (17) 검체처리 및 분석방법 (밸리데이션자료 : 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성, 감도 등)
- (18) 시험결과 : 피험자별 각 채혈시간의 혈중약물농도수치 등 분석실 측치(디스켓 등 자료 저장매체 제출) 및 로그변환치, $AUC_t(AUC_t)$, $C_{max}(C_{ss,max})$, T_{max} , AUC_{∞} , AUC_t/AUC_{∞} , $t_{1/2\beta}$ 등 약물동력학 변수

자료, 분석방법 밸리데이션(밸리데이션) 자료를 포함한 분석결과
(분석기기에 저장된 raw data 및 적분 method file이 들어 있는,
컴퓨터로 읽어서 이해 가능한 저장매체 포함) 및 통계처리과정
(raw data) 포함

- (19) 평가기준 및 시험결과에 대한 시험책임자의 종합의견
- (20) 심사위원회 기록서
- (21) 생동성시험용 의약품 수불현황
- (22) 시험책임자, 시험기관장, 시험의뢰자 및 주임시험자의 서명 또는
날인
- (23) 심사위원회에서 최종 승인한 생동성시험 계획서
- (24) 신뢰성보증확인서

6) 시험결과보고서 작성 및 제출

가) 시험결과보고서작성→QA 담당자에 의한 점검→이상여부판단→심사
위원회 심의(필요시)→식약청승인, 도중에 이상이 확인될 경우 시험
결과보고서를 수정

나) 시험결과보고서에 첨부할 자료 목록은 부록을 참조

7) 결과보고서의 심사위원회 심사

- 가) 시험계획서에 의한 시험의 진행여부를 검토한다.
- 나) 시험의 진행 중 피험자의 안전보호 및 피험자의 권익에 대한 문제
발생여부에 대해 검토한다.
- 다) 전반적인 시험진행상황의 점검 및 시험운영에 대해 확인한다.
- 라) 시험결과보고서와 시험기초자료의 내용을 심사 평가한다.

7 신뢰성보증담당자의 업무

가. 신뢰성보증업무관리

의료기관의 장은 당해 생동성 시험과 관련이 없는 시험절차에 익숙한 자로
신뢰성보증업무담당자(신뢰성보증업무담당자)를 지정하여 생물학적동등성

시험이 규정에 따라 실시되었거나 되고 있다는 것을 증명하기 위하여 문서화된 신뢰성보증업무를 수행하도록 하고 이를 확인하여야 한다.

나. 신뢰성보증업무 범위

- 1) 신뢰성보증업무담당자는 의료기관장의 지휘·감독 하에 의료기관장의 명을 받아 생물학적동등성시험과 관련한 신뢰성 보증업무를 수행한다.
- 2) 신뢰성보증업무 담당자는 생물학적동등성시험과 관련한 신뢰성 보증업무를 수행함에 있어서 관련 규정을 준수하여 다음의 업무를 수행하여야 한다.
 - 가) 신뢰성보증업무 담당자는 의료기관 내에서 실시되고 있는 모든 생물학적 동등성시험(이하 시험이라 약칭함)에 대한 시험일정 총괄표를 비치하고 모든 시험의 시험계획서 사본을 비치한다.
 - 나) 생동성시험기준준수를 위해 필요한 사항이 시험계획서, 표준작업지침서 등에 포함되어 있는지를 확인하고 이를 문서화하여야 한다.
 - (가) 시험과정이 점검결과 발견된 문제점 및 조치사항 등의 종합소견을 포함하는 점검보고서를 이용하며 또한 준수하고 있는지를 판단하고 이를 기록한다.
 - (나) 신뢰성보증업무담당자는 방법, 절차, 관찰결과가 정확하고 완전하게 서술되고 있는지, 보고된 결과가 관련 자료의 내용을 정확하고 완전하게 반영하고 있는지를 확인하기 위하여 관련된 보고서를 점검하여야 하고 점검결과를 조속히 의료기관의 장 또는 운영책임자 및 시험책임자에게 문서로 보고하여야 한다.
 - (다) 신뢰성보증확인서를 준비하고 서명해야 한다. 신뢰성보증확인서는 점검을 수행한 시험의 단계, 날짜, 점검의 종류 및 운영책임자·시험책임자·주임시험자에게 보고한 날짜 등을 포함하고 있으며 관련된 보고서에 포함되어야 한다. 이 신뢰성보증확인서는 관련된 보고서가 관련 자료를 정확히 반영하고 있다는 것을 확인할 수 있게 한다.
 - (라) 보관하고 있는 모든 문서에 대한 분류표 등을 작성 비치한다.
 - (마) 표준작업지침서의 원본을 색인목록이 붙은 자료철에 정리하고

그 사본을 시험관련 담당부서(담당자)에게 배포하여야 한다.

- 3) 시험책임자 및 신뢰정보증업무담당자는 생물학적동등성시험 및 실험실과 관련한 업무의 신뢰성을 제고하기 위하여 시험 관련 담당자 등을 상대로 SOP에 대한 교육을 교육 SOP에 따라서 시행하여야 한다.
- 4) 신뢰정보증업무담당자는 자신이 보증해야 할 시험에 참여할 수 없다.

다. 점검 및 실태조사 준비

- 1) 점검 및 실태조사가 있을 것임을 연락받아 사전에 다음과 같은 준비를 하도록 한다.
- 2) 시험책임자, 시험담당자, 관리약사 등은 다음과 같은 자료를 준비한다.
 - 가) 동의서 원본, 근거문서, 증례기록서 사본, 그 외 점검이나 실태조사에 필요한 시험파일(무작위 배정표, 시험에 참여했던 총 스크리닝자수, 총피험자수, 탈락자 수 등)을 포함한 모든 문서들이 정확하고 완전하며 사용가능한지를 확인한다.
 - 나) 이상반응이 있었던 경우 증례기록서를 검토하여 양상이나 간호내용을 다시 점검한다.
 - 다) 결측자료, 계획서 위반여부에 대해서 다시 확인한다.
 - 라) 시험약의 조제기록이 심사에 정확하고 완전하며 유용한지를 확인한다. 응급상황으로 맹검법을 해체하거나 피험자식별코드 개봉을 한 경우라면 그와 관련된 문서들을 사용할 수 있도록 준비한다.
- 3) 점검 및 실태조사에 대비하여 준비해야 하는 문서
 - 가) 규정파일

시험문서	시험기초자료
규정당국의 생동시험승인확인서	피험자관리표
서신, 의사소통 내역	
시험책임자 및 시험담당자 이력서 및 시험실적	
생물학적동등성시험용 의약품 수불현황	
생물학적동등성시험 지원자 모집공고	
생물학적동등성시험 설명서	
생물학적동등성시험 참가동의서	
증례기록서	

시험문서	시험기초자료
증례기록서 변경내역	
건강소견	
위촉장	
동의서	
시험계획서의 중요사항 변경사유 및 승인	
회의소집요청서	
심사기록서	
심사소견서	
시험약 제조지시서	
시험약 원료성적서	
시험약 원료 통관증명(수입원료의 경우)	
시험약 품질관리시험 성적서	
대조약 품질관리시험 성적서	
비교용출시험 결과 요약	
시험계획서	
신뢰성보증확인서	
검체수송목록	
의료기관 심사위원회 자료	
중도탈락피험자진술서	

나) 심사위원회 및 피험자 관련자료

- (1) 심사위원회와의 서신
- (2) 심사위원회 구성원 명단
- (3) 심사위원회의 생동시험계획서와 생동시험변경계획서에 대한 승인서
- (4) 심사위원회 신청서 사본
- (5) 중간보고서
- (6) 시험종료 통지서
- (7) 보험내용, 손해배상내용
- (8) 피험자모집광고문 견본
- (9) 피험자 설명문 견본
- (10) 피험자 동의서 견본
- (11) 피험자 스크리닝 목록

- (12) 피험자 모집대장
- (13) 피험자 확인 기록지
- (14) 이상반응 보고지 사본
 - (가) 모든 완결된 증례기록서
 - (나) 피험자 사례노트
 - (다) 투약 기록지
 - ① 불출날짜와 시험날짜의 일치
 - ② 수불 대장을 완결한다.
 - ③ 수량 계산에 대한 기록
 - ④ 반납에 대한 기록
 - ⑤ 보관에 대한 기록
 - ⑥ 의뢰자와의 서신 사본

4) 점검 및 실태조사 당일

- 가) 시험책임자, 시험담당자는 장소가 제대로 정리되어 있는지 확인한 후 동의서 원본과 사본, 근거문서, 시험파일, 의무기록지, 기타 필요한 자료를 가지고 점검 및 실태조사 장소로 간다.
- 나) 시험책임자, 시험담당자, 관리약사는 약의 수급기록지 및 관련 자료를 가지고 점검 및 실태조사 장소로 간다.
- 다) 시험책임자, 시험담당자, 관리약사는 점검자 및 실태조사를 만나 안내를 해주고 시험기록과 파일을 제출하며, 복사를 요구하는 경우 요구한 자료를 복사해 준다.
- 라) 점검자 및 실태조사자의 질문에 대해 적절히 답할 수 있도록 준비한다.

5) 점검 및 실태조사 후

- 가) 점검 및 실태조사가 종결되면 시험책임자, 시험담당자, 관리약사들은 점검 및 실태조사 내용에 대해 의견을 나누고 점검 및 실태조사 종결 보고서(확인서)를 받아 시험자 측의 입장을 제시한다.
- 나) 보고서의 각 항목에 대해 대답하며 수정이 필요하거나 추가 설명이 요구되는 경우 적절히 반응한다.
- 다) 지적된 사항이 있는 경우 보완한다.
- 라) 동의서 원본, 증례기록서 사본, 근거문서는 정리하여 적절한 장소에 보관한다.

라. 교육의 내용 및 실시

- 1) 시험책임자 및 신뢰정보증업무담당자는 생동성 시험 및 실험실과 관련한 업무의 효율성과 신뢰성을 제고하기 위하여 각 시험담당자(관련자)를 상대로 SOP에 대한 교육을 시행하여야 한다.
- 2) 신뢰정보증부서 또는 보증자는 SOP에 대한 교육을 책임지고 수행하며 교육의 내용, 참여자 성명 및 부서, 교육일자 및 시간 등이 기록된 교육 기록표를 작성하고 자료보관 책임자에게 인계하여 자료보관실에 보관하도록 한다.

마. 생동성시험 관련 인력의 자격 요건

시험책임자, 심사위원회 위원, 시험담당자, 자료보관책임자 및 신뢰정보증업무담당자로 활동하고자 하는 자는 생동성시험기준에 정하는 업무를 적절하게 수행하기 위하여 필요한 교육 및 훈련을 받고, 충분한 경험을 갖고 있어야 한다.

8

자료보관책임자의 업무

가. 자료보관책임자의 정의

자료보관책임자는 시험기관장의 지휘·감독 하에 시험기관장의 명을 받아 생물학적동등성시험과정에서 발생한 시험 문서에 대한 자료보관 업무를 수행한다.

나. 자료보관책임자의 준수사항

- 1) 생동성시험을 적정하게 실시 할 수 있기 위해 필요한 교육·훈련을 받고 충분한 경험을 갖고 있는지를 확인할 수 있는 자료를 갖추고 있어야 하며 시험의뢰자·심사위원회·식품의약품안전청장의 요청이 있을 경우 최근 이력서나 기타문서를 통해 이를 입증할 수 있어야 한다.
- 2) 생동성시험에 일익을 담당하는 자로 피험자의 신원에 관한 모든 기록에

대해 비밀보장을 유지하며 취급하여야 한다.

- 3) 기록 및 보고와 관련하여 의약품 임상시험 관리기준 제18조 규정을 준수하여야 한다.

다. 의료기관의 자료보관책임자의 역할 및 업무

1) 시험자료의 보관

- 가) 자료보관책임자는 보관목록과 실제 보관내용과 대조하여 자료를 이상 없이 보관한다.
- 나) 자료보관책임자는 시험문서를 자료보관실에 보관할 때 자료의 보관 및 검색을 용이하게 하기 위하여 색인을 붙여야 한다.
- 다) 문서보관실의 출입 및 관련문서의 반·출입 시에는 문서보관실 출입 기록 양식에 기록하고 자료보관
- 라) 책임자는 이에 서명하여야 한다.
- 마) 자료보관책임자는 보관된 문서가 사고 등에 의해 조기에 파손 또는 분실되지 않도록 하여야 한다.

2) 보관자료의 열람

자료보관책임자는 추후 열람 및 검색이 용이하도록 시스템을 마련하고 이를 유지시키며 점검 요원, 점검을 실시하는 자, 심사위원회 또는 식품의약품안전청장의 요구가 있을 경우, 시험책임자 또는 시험기관의 장은 관련 문서의 직접열람을 허용하고 이에 적극 협조하여야 한다.

3) 보관자료의 반납 및 폐기

지정된 보관기간이 지난 보관문서는 의뢰자 측에 관련 공문을 보낸 후 동의하에 반납 및 폐기를 한다. 이 때 의뢰자 측이 보관기간의 연장을 요청한 경우 시험기관장의 동의하에 자료보관을 연장할 수 있다.

※ 문서의 보관과정

- 보관의뢰 기록

- 의뢰자명(서명) 및 의뢰일 기재
- 시험관련 책임자의 서명 기재
- 보관의 목적 기재
- 보관자료의 목록을 상세히 기재
- 보관책임자의 확인 및 서명 기재

- 보관 기록

- 문서의 번호 및 코드(식별이 가능한 번호 등을 부여) 기재
- 문서의 제목 및 종류(유형)에 대한 기재
- 문서의 보관일 기재
- 문서의 보관에 대한 종료일(종료예정일) 기재
- 보관에 대한 책임자의 확인 및 서명 기재

- 반환 및 폐기 기록

- 문서의 반환처 및 반환담당자의 확인 기재
- 문서 폐기의 사유기재
- 문서 폐기의 확인자 및 서명 기재

III-2. 분석기관

1

분석기관의 업무범위

시료분석 등을 수행하는 분석기관은 그 업무범위는 아래와 같다.

가. 신뢰성 확보

- 1) 신뢰성 보증 점검 : 신뢰성 보증업무 담당자(담당부서)
 - 가) 시설위주 점검 (Facility based inspection)
 - 나) 시험위주 점검 (Study based inspection)
 - 다) 시험과정 점검 (Process based inspection)
 - 라) 자료의 보관 : 자료보관책임자

나. 시설, 장비, 인력 등의 확보 및 운영

- 1) 시험인력 : 전문성, 조직, 분장업무, 교육훈련 및 기록
- 2) 시험시설 : 공간배치, 출입통제, Supply, 소방안전 및 기록
- 3) 시험장비 : 설치, Qualification(IQ/OQ/PQ), 사용, 고장수리 및 기록
- 4) 시험기구 : 등록, Certificate, (Calibration), 사용 기록
- 5) 시험재료 : 등록, Certificate, 사용 기록
- 6) 시험환경 : 온습도, 조도, 폐기물처리 및 확인 기록

다. 운영체계의 확보 : 표준작업지침서

라. 시험의 실시 : 시험책임자/시험담당자

- 1) 위수탁계약서의 작성, 날인
- 2) 시험계획서의 작성, 변경, 승인
- 3) 의료기관 위탁업무의 모니터링, 자료 확보

- 4) 검체의 이송, 보관
- 5) 분석법 개발, 검정, 검체분석(약물농도 정량)
- 6) 측정결과 확인, 자료처리, 분석(약동학적, 통계학적)
- 7) 보고서 작성, 승인, 제출 및 자료 이관

마. 윤리성 확보 : 심사위원회

바. 신뢰성보증업무 담당자의 임무

- 1) 신뢰성보증업무 담당자는 해당 시험기관에서 승인된 모든 시험계획서와 표준작업지침서의 사본을 유지하여야 한다.
- 2) 신뢰성보증업무 담당자는 이 고시 준수를 위해 필요한 사항이 시험계획서, 표준작업지침서 등에 포함되어 있는지를 확인하여야 하며 이를 문서화하여야 한다.
- 3) 신뢰성보증업무 담당자는 모든 시험이 이 고시에 따라 수행되는 지를 확인하기 위하여 점검을 실시해야 하며, 점검결과를 토대로 시험담당자들이 시험계획서와 표준작업지침서를 준수하고 있는지 판단하고 기록하여야 한다.
- 4) 신뢰성보증업무 담당자는 방법, 절차, 관찰결과가 정확하고 완전하게 서술되고 있는지, 보고된 결과가 시험기초자료를 정확하고 완전하게 반영하고 있는지를 확인하기 위하여 결과보고서를 점검하여야 한다.
- 5) 신뢰성보증업무 담당자는 점검결과를 신속하게 시험기관의 장 또는 운영책임자 및 시험책임자에게 문서로 보고하여야 한다.
- 6) 신뢰성보증업무 담당자는 신뢰성보증확인서를 작성하고 서명해야 한다. 신뢰성보증확인서는 점검을 수행한 날짜, 점검의 내용 및 시험기관의 장·시험책임자에게 보고한 날짜 등이 포함되어야 하고 결과보고서에 첨부되어야 한다.
- 7) 신뢰성보증업무 담당자는 자신이 보증해야 할 시험에 참여할 수 없다.

가. 심사위원회의 설치, 위원의 위촉 및 독립적 운영의 보장

나. 의료기관 위탁 계약의 체결

1) 의료기관의 실태조사

- 가) 생동성시험의 의료기관 업무를 시험기관인 의료기관에 위탁하고자 하는 경우에는 해당 의료기관에 대한 실태조사를 지시하고 결과보고서를 검토, 승인한다.
- 나) 의료기관 실태조사 보고서에는 반드시 의료기관개설허가증과 생동성 시험기관 적합공문(생동성시험기관 지정제도 실시 이후에는 지정서) 사본이 첨부되어야 한다.
- 다) 식약청의 적합 평가를 받은 경우에도 시설의 임의 변경, 표준작업 지침서 미준수 및 개정 미흡, 교육훈련 불실시 등의 문제가 빈번히 일어나므로 위탁 전에 반드시 조사하여야 한다.
- 라) 의료기관 업무를 계속 위탁하고 있는 경우에도 정기적으로 조사를 실시하는 것이 바람직하다.

2) 생동성시험의 의료기관 업무를 위탁하는 방법

- 가) 매 시험마다 위탁사항과 시험의 내용을 정하여 위탁하는 위수탁계약을 체결하는 방법
- 나) 포괄 위수탁계약을 체결하여 일반적 위탁사항을 정하고 매 시험마다 시험의 내용만을 정하여 위탁하는 방법
- 다) 후자가 “생물학적동등성시험관리기준” 제4조 시험기관 ①항 4호의 요건에 보다 적합하며 일반적으로 사용된다.
- 라) 위수탁계약은 반드시 시험기관장 간에 이루어져야 한다.

3) 포괄 위수탁계약서에는 다음의 내용이 포함되어야 한다.

- 가) 계약당사자
- 나) 용어의 정의
- 다) 위수탁 목적, 범위 및 기간

- 라) 위수탁 비용 및 피험자 사례비의 지급 시기, 방법
 - 마) 시험계획서의 제공 및 변경
 - 바) 기밀유지 (피험자 정보 별도 명시 필요)
 - 사) 실시기준 (관련고시 지정)
 - 아) 이상반응의 보고 및 피험자 손상의 보상 등
 - 자) 시험결과물의 제출, 보완, 추가시험 등
 - 차) 신뢰성 보증 및 위탁기관의 점검
 - 카) 기초자료의 보관
 - 타) 위탁시험 결과의 귀속
 - 파) 기타 계약의 일반사항
- 4) 시험별 위수탁계약서에는 다음의 내용이 포함되어야 한다.
- 가) 계약당사자
 - 나) 시험의 명칭 (시험약, 대조약의 명칭과 성분, 함량 포함)
 - 다) 위수탁 비용 및 지급시기
 - 라) 위수탁의 일반사항이 포괄 위수탁계약에 따른다는 사실
 - 마) 기타 계약의 변경과 통지에 관한 사항

다. 표준작업지침서의 제·개정, 폐기 등 유지관리

- 1) 표준작업지침서의 제정, 개정, 수정, 폐기 승인
 - 가) 시험기관장은 시험기관의 운영시스템을 유지, 개선하기 위하여 표준작업지침서의 제정, 개정, 수정, 폐기를 문서로써 지시한다.
 - 나) 제안서의 승인이나 업무지시서의 발행이 반드시 필요하지는 않으나 배경을 설명하는 문서근거가 된다. 이 문서에는 담당자, 처리기한을 정하는 것이 좋다. 예를 들어 고시개정이나 실사 결과를 반영하기 위한 개정 등은 기한을 정하여 신속히 처리할 필요가 있다.
 - 다) 표준작업지침서의 제정, 개정, 수정, 폐기(안)이 보고되면 이를 검토하여 승인하거나 재작성을 지시한다.
- 2) 표준작업지침서의 유지
 - 가) 표준작업지침서는 개정, 수정 전 version과 폐기본까지 모두 자료보관실에 보관되어야 한다. 또한 표준작업지침서는 지정된 위치에 비치

되어야 하며 제정, 개정, 수정, 폐기가 승인되면 모든 배포된 사본은 최신본으로 교체되어야 한다.

나) 표준작업지침서는 사용 중에 일부 손상이나 유실이 발생할 수도 있다. 그러므로 시험기관장은, 담당자가 정기적으로 표준작업지침서의 배포와 손상, 유실 여부를 점검하고 유지할 수 있도록 표준작업지침서의 제정, 개정, 폐기 및 유지에 관한 표준작업지침서를 운영하여야 한다.

3) 표준작업지침서의 준수여부 확인

가) 표준작업지침서는 생동성시험과 관련된 모든 업무, 즉 시설, 장비, 인력의 운영과 시험의 실시에 관한 절차를 구체적으로 규정하고 있어야 하며 모든 업무의 수행에 적용되어야 한다.

나) 표준작업지침서의 준수 여부는 신뢰정보증업무 담당자의 점검 보고를 통하여 확인한다.

다) 그러므로 표준작업지침서는 신뢰정보증 점검의 범위, 점검 방법, 보고 방법, 이탈 시의 조치(시험에 미치는 영향 평가 및 보고, 보완 방법, 재발방지 대책 등)을 구체적으로 규정하고 있어야 한다.

라) 표준작업지침서의 준수여부 확인에 대해서는 8. “신뢰정보증업무 담당자의 업무 및 수행방법”에서 상세히 설명한다.

라. 신뢰정보증업무담당자의 지정 및 업무의 고시 준수여부 확인

1) 시험기관장은 신뢰정보증업무담당자를 문서로 지정한다.

2) 업무의 고시 준수여부는 신뢰정보증업무 담당자의 점검 보고를 통하여 확인한다.

3) 시설위주 점검과 시험과정 점검은 특정 시험에 국한되지 않으므로 업무 별로 담당자를 지정할 수 있으며 시험점검은 점검의 연속성을 위하여 시험 별로 담당자를 지정하는 것이 바람직하다. 특정 시험의 신뢰정보증 업무 담당자를 QAP(Quality Assurance Person)이라 한다.

마. 시험의뢰자, 식약청장의 표준작업지침서 및 심사위원회 명단, 자격 문서 열람 요청에 대한 협조

바. 시설, 장비, 인력의 확보 및 적절한 시험을 위한 준비

사. 운영책임자의 지정 및 위임

아. 자료보관책임자의 지정 및 자료보관

- 1) 시험기관장은 자료보관책임자를 문서로써 지정하여 자료보관 업무를 담당하게 하여야 한다.
- 2) 자료의 보관에 대해서는 9. “자료보관책임자의 업무 및 수행방법”에서 상세히 설명한다.

3

표준작업지침서의 규정범위

가. 조직 및 운영

- 1) 조직의 구성 및 운영
- 2) 조직 구성원의 책무
- 3) 조직 구성원의 법적 윤리적 책임과 권리
- 4) 교육훈련
- 5) 표준작업지침서의 제정/개정/유지/폐기
- 6) 비상시 업무

나. 신뢰성보증업무

- 1) 시험위주의 점검
- 2) 시설위주의 점검
- 3) 수행절차의 점검

다. 심사위원회

- 1) 심사위원회의 설치, 구성 및 운영

- 2) 심사위원회 운영 지원

라. 시설

- 1) 시설의 설치
- 2) 시험환경관리
- 3) 폐기물처리
- 4) 실험실 안전 및 재난 사고 발생 시 대처방법

마. 기기, 기구, 시약, 재료, 표준품

- 1) 기기의 설치, Qualification, 사용, 유지보수, 폐기
- 2) 기기별 사용 및 점검
- 3) 기구의 등록, 사용, 유지보수, 폐기
- 4) 기구별 사용 및 점검
- 5) 시약의 등록, 보관, 사용, 폐기
- 6) 재료의 등록, 보관, 사용, 폐기
- 7) 표준품의 등록, 인수, 식별, 보관, 사용 및 폐기

바. 시험의 실시

- 1) 생동성시험계획서의 작성, 변경, 이탈시 조치
- 2) 의료기관 위탁업무의 모니터링, 자료 확보
- 3) 검체의 인수, 이송, 등록, 사용, 보관, 폐기
- 4) 생체시료분석법 검정시험 계획서의 작성 및 승인
- 5) 시약 및 이동상의 조제
- 6) 표준원액 및 표준액의 조제
- 7) 검량표준시료 및 품질관리시료의 조제
- 8) 안정성시험시료의 보관처리
- 9) 시료의 처리 및 측정
- 10) 생체시료분석법 검정시험 결과의 처리 및 보고서 작성, 승인
- 11) 생체시료분석법의 부분검정

- 12) 생동성시험 시료의 분석
- 13) 재분석, 재주입 분석 및 재적분
- 14) 생동성시험 측정결과 확인, 자료처리, 분석(약동학적, 통계학적)
- 15) 생동성시험 결과보고서의 작성, 승인, 제출 및 자료 보관

사. 자료와 검체의 보관

아. 컴퓨터시스템 및 전산자료의 관리

4

시설, 장비, 인력의 관리

가. 시험기관의 관리 목표

1) 시험의 윤리성 확보

분석기관의 시험기관장은 시험에 참여한 피험자의 안전과 권익을 보호하기 위하여 시험이 윤리적으로 계획되고 수행될 수 있도록 운영하여야 한다. 이러한 목표는 ① 심사위원회의 시험계획서 심사와 ② 생동성시험 업무 중 의료기관 업무의 시험기관인 의료기관(고시에서 정한 기준을 충족하는 의료기관) 위탁, ③ 위수탁 의료기관의 점검 및 시험과정의 모니터링을 통해 달성할 수 있다.

이러한 업무는 분석기관 내의 시험업무에는 해당되지 않는다.

2) 시험의 신뢰성 확보

분석기관 내에서 수행되는 시험업무의 신뢰성을 확보하기 위해서는 모든 시험 업무가 문서로 계획되고 정해진 절차에 따라 승인되며 그 수행과정과 결과가 기록과 문서로 보고되고 점검되어야 하며 모든 기록과 문서는 절차에 따라 보관되어야 한다.

3) 시험의 정확성 및 재현성 확보

분석기관 내에서 수행되는 시험업무의 정확성과 재현성을 확보하기 위해서는 시험시설과 장비를 시험에 적합한 기준으로 유지 관리하고 점검하여야

하며 유지관리와 점검에 관한 기록과 문서를 보관하여야 한다.

또한 시험 종사자는 담당업무에 대한 지식과 기술을 확보하여야 하며 분장업무를 명확히 이해하고 연구자 윤리를 준수하여야 한다.

나. 인력 (조직, 운영 및 교육훈련)

1) 조직의 구성

시험업무의 책임과 권한을 명확히 하기 위해서는 조직의 구성과 분장업무에 관한 사항을 문서로 작성 비치하여야 하며 조직 구성원의 변경이 있을 때마다 변경 작성하여야 한다.

가) 조직의 구성에 관한 문서

- (1) 조직도
- (2) 시험관련자 지정서
- (3) 업무분장표

2) 자격요건

시험종사자는 담당업무의 수행에 필요한 교육훈련을 받고 경험을 가져야 하며 시험종사자의 자격요건은 표준작업지침서에 규정되어야 한다.

3) 교육훈련

교육훈련은 계획적으로 실시되어야 하며 교육계획과 결과는 문서로 작성 보관되어야 한다.

교육은 내부교육 뿐 만 아니라 식약청의 설명회, 생동성시험 관련 세미나, 관련 학회, 임상모니터 요원의 CRA 교육, GCP, GLP 교육 등의 외부교육도 적극적으로 실시하는 것이 바람직하다.

가) 필수 교육훈련 내용

- (1) 생동성시험 기초이론
- (2) 크로마토그래피 분석 기초이론
- (3) 관련 고시 (생동성시험관리기준, 의약품동등성시험규정)
- (4) 표준작업지침서
- (5) 분석법 밸리데이션 해설서 등

나) 교육훈련에 관한 문서

- (1) 연간 교육훈련 계획서

- (2) 교육훈련 계획서
- (3) 교육훈련 보고서 (교육자료 첨부)
- (4) 개인별 교육훈련 기록서

다. 시험시설

1) 시설의 설치

분석기관은 시험업무의 수행에 필요한 시설공간을 확보하고 시험에 적합한 상태로 유지 관리하고 점검하여야 하며 이는 문서로 작성 보관되어야 한다.

- 가) 시설구획을 설치, 변경하는 절차를 표준작업지침서에 규정한다.
- 나) 시설도면을 작성 보관하고 시설변경 시에는 변경 작성한다.
- 다) 분석기관의 주요 시설구획

- (1) 검체보관실
- (2) 자료보관실
- (3) 시료전처리실
- (4) 기기분석실
- (5) 칭량실
- (6) 암실 등

2) 시험환경관리

시험환경은 검체와 자료의 안전을 보장되고 시험에 적합한 상태로 유지 관리하고 점검하여야 하며 이는 문서로 작성 보관되어야 한다.

생동성시험 관리기준 제5조 ⑩항에서는 “시험기관의 장은 문서가 파손 또는 분실되지 않도록 대책을 강구하여야 한다”고 명시하고 있다.

가) 출입통제

시험기초자료(문서 및 전산자료), 검체, 시험에 사용되는 시설 장비는 보안이 유지되어야 할 뿐 아니라 손상으로부터 보호되어야 한다.

- (1) 출입통제/허가 사항에 대한 문서
- (2) 출입대장
- (3) 방문자 기록

나) 소방안전

시험기초자료(문서 및 전산자료), 검체, 시험종사자, 시험에 사용되는

시설 장비는 화재, 재난으로부터 보호되어야 한다.

- (1) 소방방재시설의 도면
- (2) 소화장비 등의 비치, 점검, 점검기록
- (3) 화재, 재난 발생 시 Back-up 전산자료의 보존대책 등

다) Supply

검체의 보관, 시험의 안정적인 수행 등을 위한 Supply 확보

- (1) 전기/수도/가스 등
- (2) 검체의 보관 냉동고는 정전 시에 대비하여 무정전 장치, 발전기, 액체이산화탄소 냉각장치, 규정온도 이탈 경보장치 등의 방법으로 보호되어야 한다.

라) 온도, 습도, 환기

실험실은 일정 범위의 온도, 습도와 적절한 환기횟수를 유지하는 것이 바람직하다.

마) 실험실 조도 및 암실

실험실은 사물의 식별이 용이하고 시험종사자가 피로를 느끼지 않을 수 있는 조도를 가져야 하며 필요에 따라서는 광 불안정성이 있는 시료의 안정성을 확보하기 위해 암실을 설치하여야 한다.

3) 시설의 점검

시설 구획 및 시험환경이 규정된 대로 유지되고 있는지 주기적으로 점검하고 그 결과를 문서로 작성 보관하여야 한다.

라. 시험장비

1) 시설 분석기기

분석기기는 측정의 정확성과 정밀성을 유지할 수 있도록 관리, 사용하여야 하며 유지 관리 상태를 문서로 확인하여야 한다.

가) 분석기기의 설치 및 등록

- (1) 분석기기를 설치한 후 Qualification을 실시한다.
- (2) 기기등록대장에 등록하고 기기 이력카드를 작성한다. 기기 이력카드에는 Qualification, 부품 교체, 고장수리 등의 내용을 기재한다.
- (3) 기기에는 등록번호, 점검일, 차기점검일 등이 기재된 라벨을 부착

한다.

- (4) 기기 사용에 관한 표준작업지침서를 작성하여 승인 배포한다.
- (5) 기기 사용 및 유지관리에 대한 교육을 실시한다. 기 사용 중인 기기와 동일한 기종에 대한 교육을 실시할 필요는 없다.
- (6) 신뢰성보증업무담당자가 설치 완료 점검을 실시하고 운영책임자에 문서로 보고한다.
- (7) 운영책임자의 승인한 기기는 등록시험에 사용할 수 있다.

나) 분석기기의 연간 Qualification

- (1) 연간 Qualification 계획을 수립하고 계획에 따라 Qualification을 실시한다.
 - (가) 분석기기는 제조사가 권장하는 기간 내에 제조사가 자격을 부여한 전문가가 제조사가 발행한 Protocol에 따라 Qualification을 실시하고 그 결과를 기록한 Qualification Report를 비치하여야 한다.
 - (나) 시험책임자 또는 시험담당자(분석담당자)는 Qualification Report의 서명 페이지와 기기 구성 Unit의 고유번호가 기재된 페이지를 확인함으로써 분석기기가 정해진 기간 내에 Qualification 되었는지를 확인할 수 있다.

다) 분석기기의 사용 및 고장수리

- (1) 분석기기를 사용할 때에는 기기 사용대장에 그 내역을 기재한다.
- (2) 기기의 고장이 발견된 때에는 담당자가 고장수리 요청서를 작성하여 수리를 의뢰한다.
- (3) 고장 수리의 내용에 따라 규정된 수준의 Qualification을 실시한다.
- (4) 고장수리 완료보고서를 작성하여 운영책임자에 문서로 보고한다.
- (5) 고장 난 분석기기가 수리에도 불구하고 Qualification 기준을 통과하지 못하는 경우에는 절차에 따라 폐기한다.

2) 실험실 일반장비

- 가) 실험실 일반장비의 설치, 등록, Qualification, 사용 및 고장수리 절차는 기본적으로는 분석기기와 동일하나 장비의 특성과 요구되는 기능에 따라 Qualification Level이 아래의 같이 구분된다.

나) 장비의 구분에 따른 Qualification Level

20) “Qualification of Analytical Instruments for Use in the Pharmaceutical Industry : A Scientific Approach” (AAPS PharmSciTech 2004;5(1) Article 22)

(1) Group A Instruments :

사용자의 육안관찰 판정, 독립적 Qualification 불필요

Light microscopes, magnetic stirrers, mortars, pestles, nitrogen evaporators, ovens, spatulas, vortex mixers, ultra sonicator, UPS, diaphragm pump 등

(2) Group B Instruments :

내부자격인증자 또는 외부 공인기관의 SOP에 따른 Qualification 이 필요한 장비

Balance, incubators, infrared spectrometers, melting point apparatus, muffle furnaces, pH meters, pipettes, refractometers, refrigerator-freezers, thermocouples, thermometers, titrator, vacuum ovens, and viscometers, water system, centrifuge, refrigerated-centrifuge, humidity meters 등

(3) Group C Instruments :

Vender의 인증서를 가진 전문가의 Vender가 규정한 Protocol에 따른 Full Qualification (IQ, OQ, PQ)이 필요한 장비

High-pressure liquid chromatographs, Liquid chromatographs - Mass/Mass spectrometers, Mass spectrometers Gas chromatographs, Atomic absorption spectrometers, Diode-array detectors, Flame absorption spectrometers, Inductively coupled argon plasma emission spectrometers, Micro-plate readers, Near infrared spectrometers, Raman spectrometers, Thermal gravimetric analyzers, UV/VIS spectrometers, X-ray fluorescence spectrometers, 등

3) 실험실 기구

가) 기구의 등록

(1) 기구의 구매 시에는 제품번호, 품명, 규격, 사용 매뉴얼 등을 확인

한다.

- (2) 기구의 certificate를 확보하고 필요한 기구에 대하여는 자체 calibration을 실시하여 성능을 확인한다.
- (3) 기구등록대장에 등록하고 기구이력카드를 작성한다. 기구이력카드에는 검교정, 부품 교체, 고장수리 등의 내용을 기재한다.
- (4) 기기에는 등록번호, 점검일, 차기점검일 등이 기재된 라벨을 부착한다.
- (5) 기기 사용에 관한 표준작업지침서를 작성하여 승인 배포한다.
- (6) 기구 사용 및 유지관리에 대한 교육을 실시한다. 기 사용 중인 기구와 동일한 기구에 대한 교육을 실시할 필요는 없다.

나) 연간 검교정

- (1) 연간 검교정이 필요한 기구에 대해서는 연간 계획을 수립하고 계획에 따라 검교정을 실시하고 검교정 성적서를 보관한다.
- (2) 시험책임자 또는 시험담당자(분석담당자)는 검교정 성적서를 확인함으로써 기구가 정해진 기간 내에 검교정 되었는지를 확인할 수 있다.

다) 기구의 사용 및 고장수리

- (1) Calibration이 필요한 기구에 대해서는 매 시험 전에 calibration을 실시하고 그 기록을 시험기초파일에 보관한다.
- (2) 유리기구 등은 certificate 만을 확인한 후 사용할 수 있다.
- (3) 실험과정의 기록에는 사용한 기구의 명칭, serial number 또는 등록번호를 기록하여 시험에 사용한 기구를 추적할 수 있도록 한다.
- (4) 기구의 고장이 발견된 때에는 담당자가 기구수리요청서를 작성하여 수리를 의뢰한다.
- (5) 고장 수리의 내용에 따라 검교정을 실시한다.
- (6) 기구수리 완료보고서를 작성하여 운영책임자에 문서로 보고한다.
- (7) 고장 난 기구가 수리에도 불구하고 규정된 성능을 유지할 수 없는 경우에는 절차에 따라 폐기한다.

라) 기구의 사용에 관한 참고 사항

- (1) Piston-operated pipet은 정기적으로 소모품을 교체한 후 전문기관의 검교정을 받고 검교정 성적서를 보관하여야 한다. Piston-operated

pipet은 충격이나 용매 손상 등에 의해서도 정확성과 정밀성이 저하될 수 있으므로 사용 전에는 별도로 calibration을 실시하고 그 기록을 보관하여야 한다.

- (2) Calibration은 매 시험 전에 분석담당자가 직접 실시하는 것이 바람직하다. 이 경우에는 분석담당자가 올바르게 않은 사용방법을 사용할 때 나타날 수 있는 정확성, 정밀성 저하가 calibration 결과에 반영되므로 분석담당자의 훈련 정도를 같이 평가할 수 있다.
- (3) 필요한 경우에는 계량할 시료나 시약의 특성을 반영하는 물질을 사용하여 calibration 할 수도 있다. 예를 들어 증류수를 이용한 calibration에서 표시된 정확성, 정밀성을 나타내는 piston-operated pipet으로 메탄올을 계량하는 경우에는 용량에 따라 수 %까지의 정확성 정밀성 차이를 나타낸다.
- (4) 기본적으로 Autopipet 등은 증기압이 높은 용매의 계량에 사용할 수 없으며 positive pipet의 경우에도 사용하고자 하는 조건에서의 calibration이 필요하다.
- (5) 계량용 유리기구(One-mark pipet, Graduated pipet, Volumetric flask 등)는 정확성을 보증하는 Certificate를 확보하여야 한다. 또한 계량용 유리기구는 세척 후에 규정된 온도 이상에서 건조하면 변형에 의해 정확성이 저하될 수 있으므로 이 경우에는 주기적인 검정시험이 필요하다.

마. 시험재료 및 시약

1) 실험재료

가) 재료의 등록 및 구매 및 식별

- (1) 분석담당자는 등록되지 않는 재료를 사용하고자 할 경우 등록요청서를 작성하여 요청하며 시험책임자와 운영책임자는 그 적정성을 검토 승인한다.
- (2) 승인된 재료는 재료등록대장에 등록한다. 등록 시에는 제품 catalog를 첨부할 수 있다.
- (3) 재료의 구매 시에는 제조로트 별로 certificate of analysis를 확보

하여 보관하여야 한다.

- (4) 반복적으로 사용하는 칼럼의 경우에는 등록번호, 품명, 입고일 part number, serial number가 기재된 라벨을 부착한다.

나) 재료의 보관, 사용, 폐기

- (1) 재료는 지정된 장소에 보관하여야 한다.
- (2) 실험과정의 기록에는 사용한 재료의 명칭, serial number 또는 등록번호를 기록하여 시험에 사용한 재료를 추적할 수 있도록 한다.
- (3) 사용 불가능한 재료는 절차에 따라 폐기한다.

다) 재료의 사용에 관한 참고사항

- (1) 고체상 추출에 사용되는 카트리지의 경우에는 제조원과 로트에 따라 현저한 차이를 나타낼 수 있으므로 표시된 기준에 적합함을 증명하는 certificate를 반드시 보관하여야 할 뿐 아니라 하나의 시험에서는 가능한 한 동일 로트를 사용하는 것이 바람직하다.
- (2) UPLC (Ultra-Performance Liquid Chromatography) 칼럼의 경우에는 압력이 워낙 높기 때문에 충전 밀도의 균일성이 HPLC 칼럼 보다 낮다. 따라서 동일 로트(칼럼 충전물의 제조단위)라 하더라도 retention time이나 분리도에 상당한 차이를 나타낼 수 있으므로 하나의 시험에 사용하는 칼럼은 미리 선별해 둘 필요가 있다.

2) 시약

가) 시약의 등록, 구매, 식별

- (1) 분석담당자는 등록되지 않은 시약을 사용하고자 할 경우 등록요청서를 작성하여 요청하며 시험책임자와 운영책임자는 그 적정성을 검토 승인한다.
- (2) 승인된 시약은 시약등록대장에 등록한다. 등록 시에는 MSDS (Material Safety Data Sheet)와 제품 catalog를 첨부한다.
- (3) 시약은 동일성분의 경우에도 제조원이 다르거나 규격이 다른 경우에는 다른 시약으로 간주한다.
- (4) 시약의 구매 시에는 Catalog number, 품명, Lot number, 보관조건을 확인 로트 별로 certificate of analysis를 확보하여 보관하여야 한다.
- (5) 시약에는 등록번호, 품명, Lot number, 보관조건, 사용기한, 개봉일이 기재된 라벨을 부착한다. 개봉일은 최초 사용 시에 기재한다.

나) 시약의 보관, 사용 및 폐기

- (1) 시약의 보관온도는 실온, 냉장, 냉동으로 구분하여 보관한다.
- (2) 시약은 지정된 보관온도보다 더 낮은 온도에 보관할 수 있다. 다만, 냉동해서는 안 되는 시약의 경우 등은 지정된 보관온도를 지켜야 한다.
- (3) 분석담당자는 시약을 사용하기 전에 시약의 MSDS를 확인하여 취급 시 주의사항을 숙지하고 필요 시 보호장구를 착용한다.
- (4) 시약의 라벨 기재사항을 확인한다.
- (5) 냉장, 냉동시약은 개봉 30분 전부터 실온에 방치하여 개봉 시 공기 중 수분이 응축되어 흡습되는 것을 방지한다.
- (6) 칭량하여 사용하는 고체시약은 칭량기록을 출력하여 worksheet에 붙이고 성명, 서명, 서명일을 기재한다.
- (7) 용량을 측정하여 사용하는 액체시약은 사용량을 worksheet에 기재한다.
- (8) 사용기한이 경과하였거나 보관조건이 지켜지지 않은 시약은 절차에 따라 폐기한다.

3) 표준품 및 내부표준물질 표준품

가) 표준의 등록, 인수, 식별

- (1) 표준품을 시험의뢰자로부터 제공받는 경우에는 인수기록표를 작성한 후 인수인계자가 자필 서명하고 인수인계한다.
- (2) 표준품 등록담당자는 인수기록표, certificate, TSDS (Test Substance Data Sheet, MSDS가 있는 경우에는 MSDS를 사용한다)를 확인한 후 표준품등록대장에 등록한다.
- (3) 표준품의 구매 시에는 Catalog number, 품명, Lot number, 보관 조건을 확인하고 certificate of analysis를 확인한 후 표준품등록대장에 등록한다.
- (4) 표준품은 표준품등록번호와 보관장소를 기재한 라벨을 부착한다.

나) 표준품의 보관, 사용 및 폐기

- (1) 표준품은 일반 시약과 분리된 지정된 장소에 보관한다.
- (2) 표준품은 지정된 보관온도보다 더 낮은 온도에 보관할 수 있다. 다만, 냉동해서는 안 되는 표준품의 경우 등은 지정된 보관온도를

- 지켜야 한다.
- (3) 분석담당자는 표준품을 사용하기 전에 표준품의 TSDS 또는 MSDS를 확인하여 취급 시 주의사항을 숙지하고 필요 시 보호 장구를 착용한다.
 - (4) 표준품의 라벨 기재사항을 확인한다.
 - (5) 냉장, 냉동 표준품은 개봉 30분 전부터 실온에 방치하여 개봉 시 공기 중 수분이 응축되어 흡습되는 것을 방지한다.
 - (6) 표준품 사용량은 칭량기록을 출력하여 worksheet에 붙이고 성명, 서명, 서명일을 기재한다. 표준품은 액상의 경우에도 칭량하여 사용하는 것이 원칙이다.
 - (7) 표준품 사용대장에 사용내역을 기재한다.
 - (8) 사용기한이 경과하였거나 보관조건이 지켜지지 않은 표준품은 절차에 따라 폐기한다.

바. 컴퓨터 시스템 및 전산자료의 관리

1) 컴퓨터 시스템의 구성

가) 컴퓨터시스템은 분석기기를 작동시킬 뿐 아니라 측정된 자료를 수집, 가공, 저장, 출력하는 기능을 한다. 그러므로 시험의 결과를 신뢰할 수 있기 위해서는 컴퓨터 시스템은 사용하는 분석기기의 모든 작업 기록을 유지 보존할 수 있어야 하며 이를 위해서는 다음의 두 가지 기능이 반드시 포함되어야 한다.

- (1) Audit Trail의 자동생성 기능
- (2) 생성된 데이터를 Back-up 하는 하드웨어 및 소프트웨어.

나) 시험 기초자료가 전송되는 통신선은 일반 통신선과 분리된 Intra-Net을 사용하여 컴퓨터 시스템을 바이러스나 악성코드에 의한 손상으로부터 보호하고 자료의 해킹을 방지하는 것이 바람직하다.

2) 프로그램의 설치 및 밸리데이션

가) 모든 컴퓨터 프로그램은 설치 후 밸리데이션을 실시하는 것이 원칙이다. 분석기기의 운영 프로그램에 대해서는 밸리데이션 프로그램이 개발되어 있으며 설치 후 밸리데이션을 실시하도록 Qualification

protocol에 규정되어 있다.

나) 생동성시험에서 흔히 사용되는 WinNonlin의 경우에는 밸리데이션 프로그램이 개발되어 있다. WinNonlin 프로그램은 라이선스 계약 후 사용자 코드를 이용하여 프로그램을 다운 받아 설치하게 되는데 밸리데이션 시간 또는 모듈 별로 Failure가 나타나기도 하므로 반드시 밸리데이션 결과를 확인하여야 한다.

3) 프로전산자료의 Back-up

가) 통상 분석기기의 운영 프로그램은 PC(personal computer)에서 사용하도록 되어 있으나 PC의 저장장치는 보존성이 그다지 높지 않기 때문에 별도의 Back-up 장치를 사용하여 시료분석 자료와 Audit Trail 파일을 보존하여야 한다.

나) PC의 저장장치의 보증기간은 따로 없으나 주기적으로 교체하는 것이 바람직하다.

5

세부 시험방법

가. 시험의 설계

1) 비임상 또는 임상 자료의 수집 검토

가) 생동성시험의 디자인을 위해서는 선행연구의 결과를 수집 검토하여 적용할 필요가 있다.

나) 가능한 한 신뢰도 높은 정보를 수집하여 시험에 적용하여야 하며, 일반적으로는 OECD 국가에 허가자료로 제출된 자료의 신뢰도가 높다.

2) 대상 피험자의 선정 및 선정검사 항목의 결정

가) 생동성시험은 건강 성인을 대상으로 하는 것이 원칙이다. 그러나 안전성의 문제가 있는 약물의 경우에는 시험 대상 약물로 치료를 받는 환자를 대상으로 시험을 실시할 수 있다. 그 대표적인 예로는 암환자를 대상으로 시험하는 세포독성 항암제와 정신신경계 환자를 대상으로

하는 정신신경계용의약품이 있다. 정신신경계용의약품은, 약물유해 반응이 상대적으로 적은 경우에는 정상인을 대상으로 상대적으로 큰 경우에는 환자를 대상으로 시험한다. 정신신경계용의약품의 약물유해 반응은 환자보다 정상인에서 훨씬 더 강하게 나타나는 경향이 있다.

나) 건강한 성인을 대상으로 하는 생동성시험의 일반적인 검사항목은 아래와 같다.

- 혈액학 검사 : Hemoglobin, Hematocrit, WBC, RBC, Platelet, Differential counting of WBC
- 혈액화학 검사 : BUN, Creatinine, Total protein, Albumin, AST, ALT, Total bilirubin, Cholesterol, Glucose fasting, Alkaline phosphatase, GGT
- 전해질 검사 : Na, K, Cl
- 뇨검사 : Specific gravity, Color, pH, Sugar, Protein, Bilirubin, RBC, WBC, 임신진단검사(여성의 경우)
- 내과적 진찰 : 맥박, 혈압, 체온, 기타 내과적 진찰
- 질병 기왕력 및 신체검사

다) 시험대상 약물의 약물유해반응에 따라서는 심전도, 위내시경, 흉부 X-ray 검사, 혈액응고 억제작용이 있는 약물의 경우 Thrombin time, Prothrombin time 등이 추가될 수 있다.

3) 약동학적 특성에 관한 주요 검토 항목 (혈중농도의 경우)

- 가) C_{max} 와 AUC_t 의 피험자 내 편차는 피험자 수를 산정하는 지표가 된다.
- 나) T_{max} 는 C_{max} 를 측정하는 채혈시간 설정의 지표가 된다. 피험자에 따라 T_{max} 의 범위가 넓게 나타난다면 가능한 한 모든 피험자에서 C_{max} 를 정확하게 측정할 수 있도록 그 범위의 채혈 간격을 짧게 설정하여야 한다.
- 다) $T_{1/2}$ 는 채혈기간을 설정하는 지표가 된다. 채혈기간은 AUC_t 가 AUC_{∞} 의 최소 80% 이상이 되는 시간 또는 소실 반감기의 3배 이상의 시간으로 한다. 다만, 반감기가 길고 분포와 청소율의 피험자내 변동이 적은 약물의 경우 72시간까지 채혈할 수 있다.
- 라) $T_{1/2}$ 는 또한 휴약기간을 설정하는 지표가 된다. 휴약기간은 최소 $T_{1/2}$ 의 5배 이상으로 설정하도록 규정되어 있다.

마) C_{max} 는 또한 분석법의 ULOQ(최고정량한계)와 LLOQ(최저정량한계)를 설정하는 지표가 된다. ULOQ는 피험자 간 편차를 고려하여 C_{max} 범위의 높은 값보다 높게 설정하여야 하며 LLOQ는 약동학적 프로파일을 확인할 수 있도록 충분한 감도로 설정되어야 한다. 예를 들면 C_{max} 범위의 낮은 값의 약 1/10 이하로 설정하며, 문헌에 C_{max} 의 범위가 나타나 있지 않고 C_{max} 평균만 나타나 있는 경우, ULOQ는 C_{max} 평균의 4~5배 (개체차를 고려하여) LLOQ는 C_{max} 평균의 1/10의 1/4~1/5로 설정한다.

4) 목표 피험자 수의 산정

가) 목표 피험자 수의 산정에는 비교 대상 파라미터의 피험자 내 변동계수 CVw (the within-subject coefficient of variation)와 시험약과 대조약의 평균의 차이, θ (the ratio of expected means)를 사용하나 생동성시험 문헌이 아닌 일반적인 약동학 문헌에는 CVw가 나타나 있지 않으며 θ 값도 예비시험에 의하지 아니하고는 알 수 없다는 문제가 있다.

나) CVw를 문헌 상의 90% 신뢰구간과 피험자수로부터 추정할 수는 있다.

5) 피험자의 관리 및 투약방법의 설계

가) 통상 피험자는 투약 전일 저녁에 의료기관에 집합하여 필요한 경우 투약 전 검사를 받고 균 배정 후 동일한 식사를 한 후 의료기관 내에서 취침하고 다음 날 아침 공복상태에서 식전 또는 식후 시험에 참여한다.

나) 속방성 제제에 대한 생동성시험은 공복상태에서 실시하는 것이 원칙이며 금식기간은 투약 전 10시간 이상, 투약 후 4시간 이상으로 한다.

다) 서방성 제제에 대한 생동성시험은 공복시험과 식후시험을 모두 실시한다. 식후시험의 경우에는 10시간 이상 공복을 유지한 상태에서 동일한 고지방식을 20분 내에 섭취하게 한 후 식후 30분에 투약한다. 고지방식은 통상 900 kcal 이상, 지방 함량 35% 이상으로 하며 식사량은 반드시 기준 열량 이상이어야 한다.

라) 의약품의 복용은 240 mL의 물로 한다.

마) 다음의 경우에는 정상상태(Steady state)에서 시험할 수 있다.

- (1) 흡수량의 차이는 없으나 흡수속도에 차이가 있는 경우
- (2) 개인에 따라 생체이용률의 차이가 큰 경우
- (3) 서방성 제제인 경우

바) 투약량은 1 제형단위(고시에는 임상 사용량으로 규정되어 있으나 임상 사용량이 증상에 따라 다른 경우에는 통상 저용량, 즉 1 제형단위를 기준으로 한다)를 1회 투약하는 것이 원칙이나 분석법의 감도가 충분하지 않거나 내인성 물질에 있어서 1 제형단위의 투여 만으로는 혈중농도의 상승이 충분하지 않을 경우 1일 최대 허용량 범위 내에서 투약할 수 있다.

6) 채혈시간 및 채혈방법의 설계

가) 채혈 횟수는 원칙적으로 12회 이상, C_{max} 전에 적어도 2회 이상(투약 전 채혈 포함)으로 하며 혈중농도-시간 곡선을 측정하기에 충분하여야 하나 피험자 보호를 위해(시험의 윤리성 준수를 위해) 불필요한 채혈이 이루어지지 않도록 하여야 한다.

나) 채혈시간은 혈중농도-시간 곡선의 Lag time, C_{max} , Multi-exponential decay model을 따르는 경우 각각의 phase를 정확히 측정할 수 있는 채혈시간을 설정하되 피험자 간의 차이를 고려하여 설정한다.

다) 채혈량은 1회 분석에 사용되는 검체량을 고려하여 4회 이상 분석할 수 있는 (필요한 경우 3회 재분석을 실시할 수 있는) 양으로 한다. 그러나 피험자 보호를 위해 총 채혈량 ((1회 채혈량 + 1 mL) x 채혈 횟수 x 2기 시험)이 1회 헌혈량 320~400 mL를 초과하지 않도록 하고 불필요한 혈액을 채취하지 않도록 하여야 한다.

라) 채혈방법은 약물의 안정성과 사용하는 항응고제를 고려하여 설정한다.

- 통상, 채혈 전에 정맥에 Heparin-lock이 있는 Catheter를 설치하고 채혈 시에는 0.5~1 mL의 혈액을 빼내어 Heparin-lock에 있는 혈액을 제거하고 (이 혈액은 채혈시간에 채혈위치를 순환하는 혈액이 아니며 항응고제로 희석되어 있으므로 제거하여야 한다) 계획된 양의 혈액을 항응고제가 들어 있는 Vacutainer에 채취한 후 Heparin-lock에 다시 헤파린을 채워 넣는다.
- 항응고제는 일반적으로 Heparin Na 또는 EDTA(K2)를 사용한다. 항응고제가 다른 혈장의 분석법은 전혀 다른 분석법으로 간주되므로 분석법 밸리데이션에서 사용한 공시료와 동일한 항응고제가 사용되어야 한다.
- 혈액응고 억제작용이 강한 약물을 시험하는 경우에는 항응고제를

사용하지 않고 Heparin-lock에 주사용 생리식염수를 채우는 경우도 있다.

마) 혈장 또는 혈청의 분리 및 보관

- 대부분의 생동성시험에서는 혈장 또는 혈청을 사용하나 매우 드물게 전혈 중의 농도를 측정하는 경우도 있다.
- 혈장은 전혈에 항응고제를 첨가하여 응고를 방지한 상태에서 원심분리하여 혈구를 제거하여 얻으며 혈청은 항응고제가 없는 전혈을 실온에 약 30분간 방치하여 혈액을 응고시킨 후 원심분리하여 얻는다.
- 약물의 안정성이 낮은 경우에는 즉시 혈장을 분리하여 냉동보관하여야 하며 혈청은 사용할 수 없다. 원심분리와 혈장분리는 실험적으로 결정한 (통상 약물의 분해가 5% 이내인) 시간 이내에 완료하여야 한다. 혈장분리 시간의 허용한계는, 신선한 전혈에 기지 농도의 약물을 첨가하고 경시적으로 원심분리 하여 냉동보관 하였다가 정량하였을 때 시간에 따른 약물 농도의 변화를 측정함으로써 결정할 수 있다.
- 약물의 안정성이 너무 낮아 실온에서의 원심분리 및 혈장분리가 불가능한 경우에는 미리 냉장한 Vacutainer를 이용하여 채혈하고 냉장보관 하였다가 냉장원심분리 하여 냉동한다.
- 이러한 방법으로도 안정성을 확보할 수 없는 경우에는 분리한 혈장에 안정화제를 가하여 안정화 한 후 냉동보관 한다. 이 때 혈장 시료에 안정화제를 첨가하는 과정은 반드시 정량적으로 이루어져야 한다.

7) 검체분석 방법의 설계 및 개발

가) 검체분석 방법을 결정하는 첫 단계는 검량범위를 설정하는 것이며 검량범위는 생동성시험의 정확성을 확보하기에 충분하여야 한다. 통상 LLOQ는 C_{max} 의 1/40~1/50, ULOQ는 4~5배면 적당하다고 볼 수 있다. 정량감도가 충분하지 않는 경우에는 LLOQ를 약간 조정할 수도 있으나 대부분의 피험자에서 C_{max} 의 1/10 이하까지 검출될 수 있도록 설정되어야 한다.

나) 검체의 처리과정과 기기 측정 시 발생하는 오차를 보정할 수 있는

내부표준물질을 선정한다. 시료의 처리조건은 일정하게 유지되어야 하나 온도, 시간 등이 완전히 일정할 수는 없으므로 이러한 미세한 변화에서 분석물질과 일정한 비율의 추출율을 나타내는 내부표준 물질을 선정하여야 한다. 또한 LC-MS/MS에서는 동일한 시료를 Injection 하는 경우에도 검출강도(Response의 Intensity)가 20~30 % 까지 변동할 수 있으므로 내부표준물질은 검출강도의 변동 비율이 유사한 물질을 선정하여야 한다. LC-MS/MS 분석법의 내부표준 물질로는 분석물질의 동위원소 (deuterium, carbon 13)치환체가 가장 좋으며, 구조 유사성이 높은 동족체, 물성(pKa, 분배계수 등)이 유사한 화합물 등을 사용한다. LC-UV, LC-FLD를 사용하는 경우에는 분석 물질의 동위원소 치환체는 Retention time과 Detection에서 구분이 되지 않으므로 사용할 없다.

다) 표준용액 및 표준시료의 조제방법을 설정한다. 표준시료, 즉 검량 표준시료와 품질관리시료의 조성은 검체와 동질성이 유지되어야 하므로 표준시료의 조제에 사용되는 공생체시료는 검체와 동일한 방법으로 채취된 것이어야 하며 첨가되는 약물 표준용액은 최소량으로 설계되어야 한다. 즉, 공혈장의 항응고제는 동일해야 하며 폐기되는 수혈용 혈액은 ACD buffer가 포함되어 있기 때문에 사용할 수 없다. 공혈장에 첨가하는 약물 표준용액의 용량 비율은 1/100이 바람직 하며 5/100을 넘는 경우에는 표준시료와 검체의 동질성을 인정하기 어렵다.

라) 시료 처리 방법의 설계

- 시료의 처리방법은 실험자에 따라 자유롭게 선택할 수 있으며 추출율의 허용기준은 따로 없으나 반드시 정밀하고 재현성이 있어야 한다.
- 시료의 처리방법은 크게 추출법과 단백침전법으로 나눌 수 있으며 추출법은 액상추출법과 고상추출법으로 단백침전법은 유기용매 침전법과 산/염침전법으로 나눌 수 있다. 그러나 시료의 처리에는 두 가지 이상의 방법을 조합하여 사용하거나 생체시료 성분을 세척하는 등의 매우 다양한 방법을 사용할 수 있다.
- 액상추출법(Liquid phase extraction, Liquid-Liquid Extraction,

LLE)은 시료에 섞이지 않는 단일 또는 혼합 유기용매(organic solvent)를 넣고 진탕하여 분석물질과 내부표준물질을 유기층(organic layer)으로 이행시키고 유기층을 분리하여 건조한 다음 이동상 또는 적당한 용매에 재용해한 후 주입하여 분석하는 방법이다. 약이온성물질의 유기층 이행을 높이기 위해 시료에 pH 조정제를 넣고 추출할 수 있다.

- 액상추출법에서는 분석물질과 내부표준물질의 안정성과 추출을 재현성에 유의하여야 한다. 특히, 산, 염기를 가하여 추출하는 경우, pH-안정성을 확인하여야 하며 불안정한 물질은 건조 과정 중에 분해될 수도 있다.
- 액상추출법에서는 분석물질의 수층과 유기층 간 분배가 평형에 도달한 후 유기층을 분리하여야 한다. 분배가 평형에 도달하지 않은 경우에는 분석물질과 내부표준물질이 일정한 비율로 추출된다고 볼 수 없으며 추출비율이 다른 경우에는 매우 큰 오차가 발생하게 된다.
- 고상추출법(Solid Phase Extraction, SPE)은 소수성(hydrophobic) 레진, 이온교환(ion-exchange) 레진 등에 시료를 흡착시키고 적당한 용매로 세척한 후 용리(elution)시킨 액을 직접 또는 희석하여 주입하거나, 건조한 다음 이동상 또는 적당한 용매에 재용해한 후 주입하여 분석하는 방법이다. 최근에는 micro-elution plate 같이 소량의 시료를 사용하고 많은 수의 시료를 한꺼번에 처리할 수 있는 재료가 개발되어 있으나 물질에 따라서는 추출율이 낮을 수 있으며 이 경우에는 추출율의 재현성에 유의하여야 한다.
- 유기용매 침전법은 시료와 섞이면서 단백질의 변성을 일으키는 유기용매를 시료에 가하여 단백질을 침전시킨 후 상등액을 직접 또는 희석하여 주입하거나 건조하여 재용해 한 후 주입하여 분석하는 방법이다. 주로 사용되는 유기용매는 Acetonitrile, Methanol, Ethanol, Acetone 등이 있다. 단백질의 변성 침전 시에는 단백질결합이 해지되는 것으로 알려져 있으며 추출율이 매우 높으나 간혹 유기용매의 종류와 첨가방법에 따라 추출율이 낮게 나타나기도 한다. 시료 처리 방법 중 약물의 안정성이 가장 높은 방법이다.

- 산, 염 침전법은 시료에 산 또는 염을 가하여 단백질을 침전시킨 후 상등액을 직접 또는 희석하거나 중화하여 주입하거나 건조하여 재용해 한 후 주입하여 분석하는 방법이다. 단백침전을 일으키는 산에는 Trichloroacetic acid, Perchloric acid, Trifluoroacetic acid 등이 있고, 염에는 Ammonium sulfate, Tungstate-H₂SO₄, HPO₃, ZnSO₄-NaOH, ZnSO₄-Ba(OH)₂, 등이 있다. LC-MS/MS 분석에서는 반드시 휘발성 산, 염을 사용하여야 하며 금속염을 사용해서는 안된다.

마) 크로마토그래프 조건과 검출조건 설정

- 분석기기의 측정 조건은 선택성과 농도-검출강도 상관성, 검출강도의 안정성이 높은 조건을 실험적으로 선정한다.
- 생체시료에는 처리 과정을 거친 후에도 매우 많은 양의 다양한 생체시료 유래 성분 들이 포함되어 있다. 예를 들어 분석물질 1 ng/mL 농도의 혈장 1 mL를 추출하여 얻은 추출잔사 1 mg을 재용해하여 측정하는 경우 생체시료 유래물질의 양은 분석물질 양의 백만 배에 달한다.
- 그러므로 생체시료 분석에서는 거의 예외 없이 크로마토그래프법에 의한 분리 정량법을 사용한다. 과거에는 Gas Chromatography (GC)도 사용되었으나 현재에는 거의 Liquid Chromatography(LC)만이 사용된다.
- 검출기에는 UV(Ultra-violet) detector, FLD(Fluorescence detector), ECD (Electrochemical detector), RI(Refractory Index) detector, MS detector, MS/MS detector 등이 있으나 주로 UV, FLD, MS/MS detector가 사용되며 최근에는 거의 MS/MS detector로 바뀌는 추세이다.
- 종래에 보편적으로 사용되던 UV detector는 대부분의 약물이 UV 흡광을 가지고 있으므로 광범위하게 사용할 수 있으나 감도가 높지 않고 검출의 선택성이 높지 않기 때문에 (분석물질의 검출 파장에서 흡광을 갖는 방해물질이 많기 때문에) 분석물질의 농도가 높지 않은 경우에는 시료 처리 과정에서 이러한 방해물질을 제거하고 LC에서 피크를 분리하는 데 상당한 물리화학적 이해와 기술을 필요로 한다.

- Fluorescence detector는 형광이 있는 약물의 분석에만 사용할 수 있는 단점이 있으나 UV detector에 비해 검출의 선택성과 감도가 높다.
 - MS/MS detector는 검출의 선택성과 감도가 매우 높은 detector이기 때문에 Chromatography 분석의 경험이 거의 없는 초보자도 쉽게 접근할 수 있으나 정확성, 정밀성을 유지하기 위해서는 많은 주의가 필요하다. MS/MS detector를 사용할 때 주의하여야 할 대표적인 사항들은 아래와 같다.
- (1) Void volume 분석 : 크로마토그래프 조건을 설정할 때에는 분석물질 또는 내부표준물질 피크가 Void volume에서 검출되지 않도록 주의하여야 한다. LC-MS/MD 분석에서는 검출기 자체가 선택성을 갖고 있기 때문에 공생체시료의 크로마토그램에서 검출되는 피크가 거의 없다. 그러나 검체에는 많은 경우에 약물의 Conjugate가 포함되어 있으며 Conjugate는 분석물질의 MS/MD 검출조건에서 검출되기 때문에 이를 Chromatography에서 분리하지 않으면 (Void volume 분석에서는 분리가 전혀 되지 않는다) 분석물질과 Conjugate가 같이 검출되어 수십 %의 오차를 낼 수 있다.
 - (2) 생체시료효과 : MS/MD detector에서는 생체시료 유래물질 등이 설정한 질량수에서 검출되지 않는 반면 분석물질의 이온화를 억제(Ion suppression) 하여 검출강도를 저하시키는 현상이 있다. 그리고 이온억제는 subject에 따라 다르게 나타날 수 있으므로 반드시 분석법 밸리데이션에서 생체시료효과 확인시험을 실시하여야 한다.
 - (3) Batch size : MS/MS detector는 측정 횟수가 반복될수록 오염이 증가하여 검출강도가 낮아지고 정확성 정밀성이 떨어지는 현상이 나타날 수 있다. LC-UV에서는 칼럼의 오염이 심할 때 피크 모양이 나빠지고 분리능이 떨어질 수는 있지만 검출강도가 저하되지는 않는다. LC-MS/MS에서는 피크 모양이 정상인 상태에서도 검출강도가 심하게 낮아질 수 있으므로 주의를 요한다. 밸리데이션 시험에서는 한 batch에서 40~50개의 표준시료를 측정하고 검체분석에서는 200여개의 시료를 측정하는 것은 매우 위험하다. 분석법

밸리데이션 시험에서는 반드시 사용할 분석배치 크기에서 품질관리 시료를 이용한 정확성 정밀성 검정을 실시하고 검체 분석에서는 확인된 분석배치 크기를 초과하지 않도록 하여야 한다.

나. 시험계획서의 작성 및 승인

1) 시험계획서의 작성

시험계획서는 다음 사항을 포함하여 작성하며 시험책임자는 심사위원회의 심사 등에 의하여 시험계획서를 변경할 수 있다.

- 시험제목과 시험목적
- 시험약과 대조약의 성분명, 명칭, 제형, 함량 및 용법·용량 등
- 시험의뢰자의 명칭, 소재지 및 대표자 성명
- 시험기관의 명칭, 소재지 및 시험기관장 성명
- 시험개시 및 종료예정일
- 시험책임자 및 담당자 성명, 소속, 직책, 이력서 및 연구실적
- 시험약의 제조 및 관리
- 비교용출시험방법. 다만, 생동성시험에 사용할 대조약과의 비교용출시험결과 대조약과 동등한 것으로 판정된 품목으로서 비교용출시험 실시 이후 원료약품 및 분량, 제조방법 및 제조원의 변경이 없는 품목은 비교용출시험방법을 제출하지 아니할 수 있다.
- 예비시험이 필요한 경우 시험예수, 투약량, 채취할 검체, 분석대상, 분석방법 및 피험자 선정 등 관리내역(이미 허가되어 시판 중인 의약품으로 예비시험을 실시한 경우, 피험자의 관리내역을 포함한 예비시험 결과)
- 피험자 선정기준 및 방법 : 피험자 선정 및 제외기준, 지원자 모집공고문
- 생동성시험 설명서·피험자동의서 양식
- 시험 예수 및 대상군 분류
- 담당의사가 의약품의 특성에 따라 설정한 건강검진(임상병리검사포함) 항목
- 피험자 보상규약
- 예측되는 약물유해반응 및 사용상 주의사항과 약물유해반응 발생에 대

한 대책

- 피험자의 관리
- 시험방법 및 투약계획 : 투약량, 투약경로, 투약방법, 투약일정(휴약 기간의 산정근거 포함), 혈액 등 검체 채취 방법, 채취량, 채취횟수 및 시간(산정근거), 검체보관방법, 식후 생동성시험의 식단 및 총칼로리, 영양소비율 등 영양세부표(서방성 제제에 한함)
- 채혈인 경우 감염방지 대책
- 검체처리 및 분석방법
- 시험결과의 통계처리법 및 평가항목과 그 기준
- 시험의 신뢰성 보증
- 시험계획서에 대한 시험책임자, 시험기관의 장, 시험의뢰자 및 주임시험자의 서명 또는 날인

2) 시험계획서의 심사위원회 승인 절차

시험계획서는 다음의 절차에 따라 심사위원회의 승인을 받는다.

- 가) 심사의뢰
- 나) 회의소집요청서 및 심사자료의 송부
- 다) 심사위원회의 심사
- 라) 심사결과의 접수

다. 의료기관 위탁업무의 모니터링

1) 생동성시험 의료기관의 시험기초자료

- 가) 위임장
- 나) 지원자 모집공고, 생동성시험 설명서, 생동성시험 지원신청서, 생동성 시험 참가동의서
- 다) 건강검진결과, 건강소견서, 증례기록서(스크리닝)
- 라) 3개월 중복참여자 식약청 최종확인 이메일 내역
- 마) 피험자 식별코드
- 바) 투약 및 채혈시간표
- 사) 투약확인 체크리스트
- 아) 증례기록서(채혈기록지, 증례결론)

- 자) 중도탈락 피험자 진술서
 - 차) 피험자 관찰종료 보고서
 - 카) 피험자 사례비 지급관리표
 - 타) 의약품 수불현황
 - 파) 최종 피험자명단 식약청 이메일 송부 내역
 - 하) 의료기관 심사위원회 관련자료 (심의요청서, 심의결과)
- 2) 모니터링 담당자의 업무 및 수행방법

가) 생동성시험 일정확정

생동성시험의 일정이 확정되면 분석기관에서 발행된 시험계획서 및 변경계획서에 대한 의료기관의 심사위원회 승인 여부를 확인하고 관련 서류 사본을 확보한다.

나) 피험자 모집공고 등록

피험자 모집공고 일정이 확정되면 시험책임자로서 임무와 준수사항이 주임시험자에게 명확히 위임되었는지 확인하기 위하여 위임장의 기간과 위임사항을 확인하고 그 사본을 확보한다.

다) 설명회 및 건강검진

생동성시험 피험자 모집 공고를 통하여 모집된 지원자를 대상으로 생동성시험 설명회를 시험담당의사 또는 관리약사가 시험계획서에 따라 실시하였는지 확인한다.

피험자에 대한 내과적 진찰 및 임상병리 검사 등이 적절히 수행되었으며 생물학적동등성시험관리기준과 시험계획서에 의약품의 특성을 고려하여 설정한 선정기준 및 제외기준에 따라 시험담당의사가 판단할 때 시험에 적합하다고 판정된 피험자를 선정하였는지 확인하고 이에 대한 기록으로 지원자 모집공고, 생동성시험 설명서, 3개월 이내 중복참여자 확인기록(식약청 최종확인 이메일 사본), 생동성시험 지원신청서, 생동성 시험 참가동의서 각각의 내용을 점검하고 건강검진 결과를 확인한 후 증례기록서(스크리닝), 건강소견서의 기재사항을 점검한다.

라) 투약 및 채혈

피험자의 투약 전 음식관리 및 최종 채혈 시까지의 피험자의 관리가 승인된 계획서에 따라 이루어졌는지를 확인한다.

의약품의 투약과 채혈이 시험담당의사의 관리 하에 승인된 계획서에

명시된 용법, 용량과 투약 채혈 방법에 따라 실시되었는지를 확인한다. 채혈 후에는 약물유해반응 발생의 예방 및 처치 등의 기록을 확인하고 의료기관의 표준작업지침서에 따라 보고 및 관리되는지를 점검한다.

의약품 수불현황, 투약 및 채혈시간표, 투약확인 체크리스트, 증례 기록서(채혈기록지, 증례결론), 최종 피험자명단 식약청 이메일 송부 내역, 중도탈락 피험자 진술서, 피험자 사례비 지급관리표 각각의 내용을 점검한다.

마) 검체인수

채혈 후에는 의료기관 내 검체의 보관이 표준작업지침서에 따라 이루어졌는지를 확인하고 검체 보관냉동고 온도기록 사본과 함께 검체를 인수한다.

라. 생동성시험 피험자 관찰 종료보고

1) 생동성시험 종료 후 의료기관으로부터 피험자 관찰종료 보고서를 접수하고 시험 실시 내용과 일치하는지 확인하고 이를 근거로 하여 피험자 관찰종료 보고서를 작성한 후 시험의뢰자에게 송부한다. 시험의뢰자는 피험자 관찰 종료된 때에는 20일 이내에 식품의약품안전청장에게 보고서를 제출하여야 한다.

2) 생동성시험 종료 후 분석기관이 의료기관으로 부터 인수 받아야 할 시험기초자료 사본은 다음과 같다.

가) 의료기관에서 작성한 피험자 관찰종료 보고서

나) 의약품수불현황

다) 채혈시간표

라) 투약확인 체크리스트

마) 증례기록서

바) 피험자 관리내역서

사) 검체의 냉동고 온도기록

마. 분석법 밸리데이션

1) 약어

- CV Coefficient of Variation (변동계수), $CV = SD/Mean \times 100\%$
- DEV Deviation (편차), $DEV = (\text{측정값} - \text{이론값}) / \text{이론값} \times 100\%$
- DMT Difference of Mean from Theoretical (평균편차)
($\text{측정값 평균} - \text{이론값}) / \text{이론값} \times 100\%$
- RSD Relative Standard Deviation (상대표준편차), $RSD = CV$
- SD Standard Deviation (표준편차)

2) 분석법 밸리데이션 항목의 시험 목적, 방법 및 허용한계

가) 선택성

- 분석물질과 내부표준물질이 내인성물질들과 분리되어 선택적으로 정량되는 것을 확인하는 시험
- 6개의 독립된 개체로부터 얻은 공시료와 pooling 한 공시료 및 pooling 한 공시료에 IS 만을 가한 시료 및 LLOQ QC 시료를 처리하여 측정
- 6개의 독립된 개체 공시료 및 pooling한 공시료 모두에서 LLOQ 농도 분석물질 피크의 20% 초과, IS 피크의 5% 초과하는 피크가 관찰되지 않으면 적합

나) Carryover

- 고농도 시료 측정 시의 오염으로 직후에 측정되는 저농도 시료의 측정값에 미치는 영향을 평가하는 시험
- ULOQ 검량표준시료 또는 High QC 시료 측정 직후에 공시료 측정
- 공시료에서 LLOQ 농도 분석물질 피크의 20% 초과, IS 피크의 5% 초과하는 피크가 관찰되지 않으면 적합

다) 직선성

- 분석기기의 반응치가 분석물질의 농도에 비례하는가를 평가하는 시험
- 검량표준시료의 농도에 대한 반응치의 회귀식을 산출하고 개별 검량시료의 농도를 역산한 측정값과 이론치의 편차를 산출하는 시험을 5 batch 반복

- 결정계수(상관계수의 제곱)의 허용기준은 없으며 LLOQ와 ULOQ를 포함하는 4/6 이상의 농도에서 역산농도의 편차가 이론농도의 15% 이내 (LLOQ 농도에서는 20%)이면 적합

라) 정밀성

- 측정값들이 상호간에 근접한 정도(일정하게 측정되는 정도)를 평가하는 시험
- (LLOQ) Low, Middle High QC 시료를 각각 5반복 이상(intra-batch) 측정하는 시험을 5 batch 이상 (inter-batch) 반복
- Intra- 및 inter-batch CV가 15% 이하 (LLOQ 농도에서는 20% 이하)이면 적합

마) 정확성

- 측정값들이 이론값에 근접한 정도(참값에 가깝게 측정되는 정도)를 평가하는 시험
- (LLOQ) Low, Middle, High QC 시료를 각각 5반복 이상 (intra-batch) 측정하는 시험을 5 batch 이상 (inter-batch) 반복
- Intra- 및 inter-batch DMT가 15% 이내 (LLOQ 농도에서는 20% 이내)이면 적합

바) 감도

- LLOQ에서의 정확성과 정밀성을 평가하는 시험
- LLOQ QC 시료를 5반복 이상 측정
- RSD 20% 이하, DMT 20% 이내이면 적합

사) 생체시료 영향

- LC-MS/MS 분석에서 생체시료 중의 분석물질은 용액에 비해 높거나 (ion enhancement, 거의 없음) 낮은 (ion suppression, 모든 경우에 나타남) 반응치를 나타낸다. 이 시험은 이러한 생체시료 영향이 피험자 간에 다르게 작용함으로써 pooled 공시료로 제조한 검량 표준시료 검량선으로부터 역산할 때 나타날 수 있는 부정확성을 평가하는 시험이다.
- 6개의 독립된 개체로부터 얻은 공시료에 분석물질을 특정농도로 spiking 한 후 처리하여 측정
- 6개 시료의 RSD가 15% 이하 (LLOQ에서는 20% 이하), DMT 15%

이내 (LLOQ에서는 20% 이내)이면 적합

아) 회수율

- 회수율 시험은 시료의 처리 과정에서 분석물질의 추출이 일정하고 재현성 있게 이루어지는가를 확인하는 시험이다.
- 3개 농도의 품질관리표준시료와 회수율 표준시료(공시료를 추출한 후 측정 전에 기지농도의 분석물질을 첨가한 시료) 각각 3개씩을 측정한다. 두 종류의 시료는 동일한 생체시료효과를 받기 때문에 두 시료의 측정강도 평균의 비율은 회수율(추출율)이 된다.
- 회수율(회수율 표준시료의 측정강도 평균에 대한 품질관리시료의 측정강도 평균의 비율)의 허용한계는 없다. RSD의 허용한계도 명시된 바는 없으나 15% 이하가 바람직하다.

자) 희석정량

- 시료량이 부족한 시료 (Limited-volume sample)나 농도가 ULOQ를 초과하는 시료 (Over-the-curve sample)의 경우에는 검체를 동일한 공생체시료로 희석하여 정량한 후 희석비율을 곱해서 농도를 산출하게 되는데 희석정량시험은 이 과정의 오차를 포함하는 정확성과 정밀성을 평가하는 시험이다.
- Limited-volume sample은 고농도 품질관리시료 5개 이상을 1/2~1/5로 희석하여 시험하며 Over-the-curve sample은 고농도 품질관리시료의 2~10배 농도의 희석정량용 시료를 조제한 후 5개 이상을 1/2~1/10로 희석하여 처리 측정
- 5개 이상 시료의 RSD 15% 이하, DMT 15% 이내이면 적합

차) 배치 크기 결정

- 크로마토그래프 분석에서는 Injection 횟수가 증가함에 따라 오염이 증가하여 분리능이 떨어지거나 피크 모양이 불량해 질 수 있으며 특히 LC-MS/MS에서는 MS/MS 검출기의 검출강도가 저하되는 경우가 많다. 배치 크기 결정시험은 목표 크기 Batch의 맨 끝에서 측정되는 시료의 정확성, 정밀성을 평가하는 시험이다.
- (LLOQ) Low, Middle, High QC 시료를 목표 크기 Batch의 맨 끝에서 각각 5반복 이상 측정
- Intra-batch CV가 15% 이하 (LLOQ 농도에서는 20% 이하)이면 적합

카) 표준용액 실온 안정성

- 표준시료의 조제에 사용되는 표준용액 및 내부표준용액의 실온에서 사용 중 안정성을 평가하는 시험
- 표준원액 및 내부표준원액을 조제한 후 냉장보관 용액과 실온 6시간 보관 용액을 각각 동일한 비율로 희석한 후 3반복 측정
- 두 시료의 평균 측정강도의 차이가 5% 이하이면 적합

※ 참고사항

- LC-MS/MS에서는 측정의 변동성으로 인해 평균의 차이가 5%를 벗어날 수 있으며 이 경우에는 재시험을 하거나 LC-UV 조건에서 시험할 수 있다. LC-UV를 사용하는 경우 LC 조건은 LC-MS/MS의 LC 조건과 동일하게 하는 것이 바람직하다.

타) 생체시료 냉/해동 안정성

- 검체는 분석 시까지 냉동보관 할 수 밖에 없으며 해동하여 분석한 검체를 냉동 보관하였다가 다시 해동하여 재분석하는 경우에는 냉/해동이 반복되게 된다. 이 경우 약물이 분해되거나 혈장 성분이 변화되어 약물의 추출율이 달라지게 되면 분석의 정확성을 신뢰할 수 없다. 냉/해동 안정성시험은 냉/해동한 시료의 분석의 정확성과 정밀성을 평가하는 시험이다.
- 저농도와 고농도 품질관리시료 각각 3개 이상씩을 3회 냉/해동한 후 측정한다.
- 각 농도 3개 이상 시료의 RSD 15% 이하, DMT 15% 이내이면 적합

파) 생체시료 실온 안정성

- 생체시료는 냉/해동한 경우에도 대사효소의 역가가 남아 있으며 기본적으로 pH 7.4의 용액이므로 분석을 위한 처리 과정 중에도 약물이 분해될 수 있다. 생체시료 실온 안정성시험은 실온에 보관한 시료의 분석의 정확성과 정밀성을 평가하는 시험이다.
- 저농도와 고농도 품질관리시료 각각 3개 이상씩을 실온에 6시간 보관한 후 처리 측정한다.
- 각 농도 3개 이상 시료의 RSD 15% 이하, DMT 15% 이내이면 적합

※ 참고사항

- 실온 보관시간은 반드시 6시간은 아니며 검체의 처리에 소요되는 시간을 고려하여 설정할 수 있다. 다만, 검체 분석에서는 실온보관 안정성 시험의 보관 시간 내에 검체의 처리를 종료하여야 한다.
- 검체 중 약물의 안정성이 실온에서 유지되기 어려운 경우에는 Ice-bath 등의 조건에서 의도한 시간 동안 보관하여 시험할 수 있다. 다만, 검체 분석에서도 안정성 시험과 동일한 조건에서, 안정성이 확인된 보관 시간 내에 검체의 처리를 종료하여야 한다.

하) 처리시료/Injector 안정성

- 처리시료를 자동주입기(Auto-sampler)를 이용하여 측정할 경우 처리시료는 수 시간에서 1일 이상까지 Injector 조건에서 보관되며 분석기기의 사소한 고장이나 운영프로그램 오류로 분석이 중지될 수 있다. 처리시료/Injector 안정성 시험은 Injector 조건에서 보관된 처리한 시료의 분석의 정확성과 정밀성을 평가하는 시험이다.
- 저농도, 중농도, 고농도 품질관리시료 각각 3개 이상 씩의 처리시료를 Injector 조건에서 24시간 이상 보관한 후 측정한다.
- 각 농도 3개 이상 시료의 RSD 15% 이하, DMT 15% 이내이면 적합

※ 참고사항

- 처리시료의 보관온도는 Injector의 설정온도이며 온도 자체가 규정된 것은 아니다.
- 보관기간은 통상 24시간 이상으로 전일 처리하여 측정한 시료를 재측정 하는 방법을 사용하나 48시간이나 72시간 동안 시험할 수도 있으며 안정성이 좋지 않은 경우에는 24시간 미만으로 단축할 수도 있다. 다만 모든 측정은 안정성이 확인된 시간 이내에 종료하여야 한다.

거) 생체시료 냉동안정성

- 검체는 채취 후 분석 전까지 수일에서 수백일까지 냉동 보관된다. 생체시료 냉동안정성 시험은 냉동보관 된 시료의 분석의 정확성과 정밀성을 평가하는 시험이다.

- 저농도, 고농도 품질관리시료 각각 3개 이상 씩을 최초 검체 채취 일로부터 분석 종료일까지보다 긴 기간 동안 냉동보관한 후 처리 측정한다.
- 각 농도 3개 이상 시료의 RSD 15% 이하, DMT 15% 이내이면 적합

※ 참고사항

- 냉동상태에서는 결정 격자가 형성되어 격자에너지(Lattice energy)가 빠진 상태이므로 단순히 절대온도 비율보다 훨씬 높은 안정성이 유지된다. 그러나 카바페뎴 항생제의 경우에는 -20°C 에서도 장기간 보관 시 분해된다는 보고가 있다.
- 냉장온도 -20°C 에서도 분해되는 경우에는 장기보관 시 -70°C 이하에 보관한다. -70°C 이하에서 보관기간 중에 분해된다는 보고는 없으나 안정성 시험은 실시하여야 하며 -70°C 이하에서도 분해된다면 시료를 안정화하여 보관하거나 분석기간을 단축하여야 한다.

너) 표준용액 냉장안정성

- 통상 표준원액과 내부표준원액은 분석법 밸리데이션 시험 개시 시 조제하여 냉장보관하며 사용하나 많은 약물은 냉장보관 용액 중에서도 분해되므로 보관조건과 사용기간에 대한 안정성 시험이 필요하다. 표준용액 냉장안정성시험은 표준용액 및 내부표준용액의 냉장보관 사용 중 안정성을 평가하는 시험이다.
- 일정기간 냉장보관 한 표준원액 및 내부표준원액과 새로 조제한 표준원액 및 내부표준원액을 각각 동일한 비율로 희석한 후 3반복 측정
- 두 시료의 평균 측정강도의 차이가 5% 이하이면 적합

※ 참고사항

- LC-MS/MS에서는 측정의 변동성으로 인해 평균의 차이가 5%를 벗어날 수 있으며 이 경우에는 재시험을 하거나 LC-UV 조건에서 시험할 수 있다. LC-UV를 사용하는 경우 LC 조건은 LC-MS/MS의 LC 조건과 동일하게 하는 것이 바람직하다.
- 아스피린, 세프카펜, 카바페뎴 등과 같이 냉장보관 용액 중에서도 안정성이 저하되는 약물의 경우에는 상대적으로 안정한 용매의 조성을 선택하고 반드시 안정성을 시험하여야 한다.

바. 검체의 이송, 보관, 사용 및 폐기

1) 검체의 이송

- 가) 의료기관에서 투약체혈이 완료되면 검체를 인수하여 이송한다. 검체는 보관 및 이송 기간 중에 규정된 온도조건으로 유지되어야 하고 적어도 해동되어서는 안 되며 이는 기록으로 확인되어야 한다. 그러므로 검체는 온도기록장치가 부착된 전용 운반용기를 사용하여 운반한다. 운반용기는 단열보온용기에 드라이아이스를 사용하여 냉각하는 것이 일반적이다.
- 나) 분석기관의 검체 운반담당자는 검체 인수 전에 미리 드라이아이스를 채워 냉각한 운반상자의 온도기록장치를 작동시킨다.
- 다) 검체 운반담당자는 의료기관 검체보관 담당자와 같이 검체의 내용과 수량을 확인하고 검체를 운반상자에 옮겨 넣는다.
- 라) 검체 인수인계증 2부를 작성하여 양자가 서명하고 1부씩 보관한다. 인수인계증에는 시험번호, 시험제목, 검체의 내용 및 총 수량, 운반 조건 등을 기재한다. 또한 의료기관 보관 기간 중의 보관냉동고 온도 기록 사본을 첨부하여 검체가 의료기관 보관 중에 안정하게 보관 되었음을 확인한다.
- 마) 검체를 분석기관으로 운반한 후 검체의 내역 및 총수량을 확인하고 검체등록담당자가 검체 등록대장에 등록한다. 검체의 운반 과정 중 온도기록을 출력하고 서명하여 시험기초자료 파일에 보관하고 검체를 분석담당자에게 인계한다. 검체 운반담당자와 분석담당자가 인수인계증을 작성할 수도 있다.

2) 검체의 분석 기간 중 보관 및 사용

- 가) 검체의 분석 기간 중 보관은 분석담당자의 책임 하에 이루어진다. 그러므로 검체의 보관은 일반인의 출입이 통제된 실험구역의 냉동고에 보관되어야 하며 통상 실험구역은 실험전임자 이외의 출입이 통제된다.
- 나) 분석담당자가 분석을 위하여 검체를 사용할 때에는 반드시 그 사용 내역을 검체사용대장 또는 연구노트에 기재하여야 한다. 검체는 반드시 계획과 규정에 따라 필요한 양이 사용되어야 하며 그 사실이 기록으로 입증되어야 하기 때문이다.

3) 검체의 시험 종료 후 보관 및 폐기

- 가) 시험이 종료된 검체는 제품의 허가 신고일까지 보관되어야 하며 시험의뢰자와 식약청의 점검 시 확인 가능하여야 한다.

사. 검체의 분석

1) 밸리데이션 된 분석법의 적용기준

가) 검체분석의 기본사항

- 모든 검체분석은 안정성이 확인된 기간 내에 완료되어야 한다.
- 검량선은 매 분석 배치에서 하나 만 작성하며 그 배치에서 측정된 검체의 농도 계산에만 사용된다.
- 매 분석 배치마다 검체의 5% 이상 또는 6개 중 많은 수의 3배수(저농도, 중농도, 고농도) 품질관리시료를 간격을 두고 배치하여 측정하여야 한다. 품질관리시료의 배치가 분석배치 전체에 간격을 두고 분산배치 되지 않았다면 분석배치 전반에 걸쳐 정확하고 정밀하며 일관성 있는 분석이 이루어졌다고 확인할 수 없다.
- 검체분석의 정확성 정밀성 허용기준과 재분석, 재주입 분석, 재적분 기준을 표준작업지침서 또는 가이드라인에 명확히 규정하여야 한다.
- 검량선식(Response function relationship)이 검체 분석 전 밸리데이션 시험과 검체분석 시험 간에 크게 달라서는 안 된다. 이 경우에는 분석에 심각한 문제가 있다고 볼 수 있다.

나) 검체분석 배치의 표준시료의 정확성, 정밀성 허용기준

- 검량선은 매 배치마다 작성되어야 한다.
- 검량선에는 최소 6개 이상의 검량표준시료가 측정되어야 한다.
- 검량표준시료의 75% 이상 또는 6개 이상이 이론값의 $\pm 15\%$ 이내에 들어야 한다.
- LLOQ 검량표준시료는 이론값의 $\pm 20\%$ 이내에 들어야 한다.
- ULOQ 검량표준시료는 이론값의 $\pm 15\%$ 이내에 들어야 한다.
- 매 분석 배치마다 검체의 5% 이상 또는 6개 중 많은 수의 3배수(저농도, 중농도, 고농도) 품질관리시료를 측정하여야 한다.
- 품질관리시료의 67% 이상(그리고 동일농도 품질관리시료의 50%

이상)은 이론값의 $\pm 15\%$ 이내에 들어야 한다.

- 품질관리시료의 intra-day 및 intra-run의 CV(coefficient of variation)가 15% 이하, DMT(difference of mean from theoretical)가 $\pm 15\%$ 이내에 들어야 한다.

2) 분석과정의 단위조작 및 기록

가) 표준원액, 내부표준원액의 조제

- 표준원액 및 내부표준원액의 조제에 사용되는 표준품, 기구, 시약 및 조제방법은 시험계획서에 미리 규정되어야 한다.
- 표준원액의 조제에 사용되는 표준품은 제조원, 함량, 사용기한, 보관조건이 기재된 Certificate of analysis가 확보된 것을 표준품 등록대장에 등록한 후 사용기한을 확인하고 사용한다.
- 표준품 시에는 표준품 사용대장과 화학저울 칭량대장에 표준품명, 사용일, 사용자, 사용량, 용도 등의 사용내역을 기재한다. 분석법 밸리데이션 시험에 사용한 표준품과 검체분석 시험의 표준품 제조원이 다를 경우에는 부분검정을 실시하도록 되어 있으므로 시험 시에는 이를 확인할 수 있는 기록을 작성 보관하여야 한다.
- 화학저울은 항상 수평을 유지하도록 관리되어야 하며 정기적으로 Qualification을 실시하여야 한다. 내부분동형 화학천칭의 경우에는 칭량 시마다 Calibration을 실시한 후 시료를 칭량한다. Calibration 기록과 칭량기록은 하나의 기록으로 출력하여 표준원액 조제기록에 부착한 후 edge에(출력물과 조제기록지의 양쪽에 걸치도록) 서명한다.
- 칭량한 표준품을 시험계획서에 정한 용량의 volumetric flask에 넣고 용매를 가하여 표준원액을 조제한다. 조제기록지에는 사용한 기구의 명칭, 제조원, Serial number와 사용한 용매의 명칭, 제조원, 롯드번호, 사용량을 기록한다. 혼합용매를 사용하는 경우에는 미리 혼합용매를 조제하고 그 기록을 작성한다.
- 계량용 기구는 정확성을 보증할 수 있는 Certificate를 확보하여야 하며 이를 확인하기 위해서는 사용한 기구에 대하여 조제기록지에 기록하여야 한다.
- 용매, 시약 등의 변경은 경우에 따라 분석법 부분검정의 대상이 될 수 있으므로 이를 확인할 수 있도록 사용한 용매에 대하여 조제

기록지에 기록하여야 한다.

나) 표준용액의 조제

- 표준용액은 검량표준시료의 조제에 사용되는 여러 농도의 표준물질 용액이며 표준원액을 희석하여 조제하며, 조제에 사용되는 기구, 시약 및 조제방법(희석단계, 코드명 등)은 시험계획서에 미리 규정되어야 한다.
- 계획서에 미리 정한 용량의 표준원액(2차 희석이 있는 경우, 중간 표준용액)을 피펫으로 취하여 volumetric flask에 넣고 미리 정한 용매를 가하여 표정한다.
- 조제기록지에는 사용한 기구의 명칭, 제조원, Serial number와 사용한 용매의 명칭, 제조원, 롯드번호, 사용량을 기록한다.
- 표준용액의 조제 시에는 유리피펫을 사용하고 Autopipet 등은 사용하지 않는 것이 좋다. 특히 증기압이 높은 용매나 혼합용매 등을 Autopipet으로 계량할 경우에는 정확성을 보증할 수 없다.
- 표준용액의 조제에 통상 사용하는 Class A 유리기구를 정확한 방법으로 사용할 때 1~10 mL pipet의 오차는 0.2~0.8%, volumetric flask의 오차는 0.08~0.4% 정도이다.

다) 검량표준시료 조제

- 검량 표준시료는 공생체시료에 표준용액을 첨가하여 조제하며, 조제에 사용되는 공생체시료, 기구 및 조제방법(희석단계, 코드명 등)은 시험계획서에 미리 규정되어야 한다.
- 공생체시료에 표준용액을 첨가하는 자체가 일정량의 용매를 혼합하는 것이므로 표준시료가 검체와 완전히 동일할 수는 없다. 그러므로 첨가하는 표준용액의 양은 적을수록 좋으나 첨가량이 너무 적은 경우에는 계량의 정확성을 유지하기 어려워진다. 첨가하는 표준용액의 양은 1/100~5/100가 적당하며 이 때 사용하는 계량용 기구는 정확성을 보증할 수 있는 기구를 사용하여야 한다,
- 검량표준시료 10 mL를 조제하기 위해 1/100의 표준용액을 첨가하는 경우 첨가량은 0.1 mL가 되는데 이때 $\pm 1\%$ 이내의 정확성을 유지할 수 있는 기구는 Hamilton syringe가 거의 유일하며 매우 제한적으로 positive displacement pipet을 사용할 수 있다.

- 검량표준시료 1 mL를 조제하는 경우에는 volumetric flask를 사용할 수 없으므로 공시료 0.99 mL에 표준용액 0.01 mL를 첨가하게 되는데 이때 $\pm 1\%$ 이내의 정확성을 유지할 수 있는 기구는 Hamilton syringe가 유일하다.
 - Hamilton syringe를 사용하는 경우에도 읽는 눈금의 수에 따라 오차의 크기는 달라진다. 목측 오차의 크기는 통상 눈금 간격의 1/10을 인정하므로 0.5% 이내의 목측오차를 유지하기 위해서는 20개 이상의 눈금을 읽어야 한다. 그러므로 0.1 mL Hamilton syringe를 사용하여 0.01 mL를 계량할 때는 수 %의 오차를 발생할 수 있으므로 반드시 오차를 고려하여 계량용 기구를 선택하여야 한다.
 - 조제기록지에는 사용한 기구의 명칭, 제조원, Serial number와 사용한 공시료의 명칭, Source, 사용량, 그리고 사용한 표준용액의 명칭 또는 코드, 조제번호, 사용량을 기록하고 서명한다. 이러한 기록들은 분석과정의 오차가 통제되고 있는 것을 확인할 수 있는 근거이며 분석 결과가 허용오차 범위를 초과할 경우 그 원인을 추적할 수 있게 한다.
- 라) 품질관리시료의 조제
- 품질관리시료는 공생체시료에 품질관리표준용액을 첨가하여 조제하며, 조제에 사용되는 공생체시료, 기구 및 조제방법(희석단계, 코드명 등)은 시험계획서에 미리 규정되어야 한다.
 - 품질관리표준용액은 표준원액을 희석하여 조제하지만 표준용액과는 별도의 계열로 희석하는 것이 바람직하다. 표준용액과 품질관리표준용액을 같은 계열로 희석 조제하는 경우 표준용액의 희석조제 오류가 발생할 경우 별건이 쉽지 않기 때문이다.
 - 조제기록지에는 사용한 기구의 명칭, 제조원, Serial number와 사용한 공시료의 명칭, Source, 사용량, 그리고 사용한 표준용액의 명칭 또는 코드, 조제번호, 사용량을 기록한다.
- 마) 시료의 처리
- 검체와 표준시료(검량표준시료 및 품질관리시료)는 반드시 동일한 방법으로 처리되어야 하며, 처리에 사용되는 기구, 시약 및 상세한 처리방법은 시험계획서에 미리 규정되어야 한다.
 - 시료는 처리 전에 일정량의 내부표준용액을 가하고 균일하게 혼합한

후 처리한다.

- 시료처리기록지에는 사용한 기기의 명칭, 사용 조건과 사용한 기구의 명칭, 제조원, Serial number, 사용한 재료, 시약의 명칭, 롯드번호(조제한 시액을 사용한 경우 조제번호), 사용량을 기록한다. 시료 처리에 사용한 기기의 Qualification report와 재료, 시약의 Certificate를 확인하여야 한다.

바) 처리시료의 측정

- 처리시료의 측정에 사용되는 분석기기 및 사용조건은 시험계획서 미리 규정되어야 한다.
- 처리시료의 측정 시에는 반드시 분석기기 사용대장에 측정할 시료의 내용을 기재하고 Audit trail이 활성화 된 상태에서 측정하여야 한다.
- 측정된 데이터가 기록될 디렉토리명과 시료코드명에는 반드시 시험번호가 포함되어야 한다. 측정 전에 해당 시험번호가 입력된 모든 측정 결과는 어떤 결과가 나오든지 반드시 시험기초자료로 보관되어야 하며 측정 전에 해당 시험번호가 입력되지 않은 측정 결과는 어떠한 경우에도 해당 시험의 자료로 사용할 수 없다.
- 분석기기의 측정조건은 밸리데이션에서 사용한 method를 사용하여야 하며 미리 저장된 method 번호로 확인 가능하여야 한다. 또한 method를 출력하여 확인 서명하고 점검에 사용할 수 있도록 보관한다.
- 측정 과정에서 문제가 발생하는 경우에도 일단 저장한 파일은 결코 삭제하거나 원래의 위치에서 이동하거나 변경해서는 안 된다. Audit trail에는 그러한 내용이 모두 기록되므로 불필요한 조작은 시험의 신뢰성을 저하시키게 된다.

사) 분석 레포트의 출력, 점검 및 보관

- 분석기기 측정이 종료되면 크로마토그램을 적분하여 분석 레포트를 출력한다. 분석 레포트에는 디렉토리명, 측정결과와 함께, 적분결과 저장시각, 레포트 출력시각, 각 시료의 주입시각이 년/월/일/시/분/초까지 출력된다.
- 분석담당자와 시험책임자(주입시험자)는 측정 결과를 검토하고 서명하여 시험기초자료로 보관한다.

- 측정 결과가 기준에 적합하지 않은 경우에는 표준작업지침서에 정한 바에 따라 재분석, 재주입분석, 재적분 대상 확인서를 작성한 후 서명하여 보관하고 확인서에 기재한 바에 따라 재분석 등을 실시한다.
- 재분석 등의 사유에는 표준시료의 정확성, 정밀성 기준 부적합 이외에도 오염, 시료 배열순서 오류, 처리조작 오류 등이 다양하게 있을 수 있으므로 가능한 모든 경우를 표준작업지침서에 상세하게 규정하는 것이 필요하며 미리 규정되지 않은 상황이 발생한 경우에는 최대한 객관적이고 합리적인 방법으로 기록하는 것이 중요하다.
- 재분석, 재주입분석, 재적분 대상 확인서에는 대상 검체, 사유, 실시 예정일, 결과의 적용방법 등이 포함되어야 하며, 대상 검체의 재분석 등이 표준작업지침서에 정한 바에 따라서만 결정되며 시험 전반의 결과와는 무관하게 이루어진다는 것을 입증할 수 있는 방법이 최대한 강구되어야 한다.

3) 재분석, 재주입 분석, 재적분 기준

Guidance for Industry, Bioanalytical Method 밸리데이션 (CDER, May 2001)의 재분석 사유에는 ① 허가와 관련된 재분석, ② 반복분석 결과의 불일치에 의한 재분석, ③ 정량범위 초과 시료의 재분석, ④ 시료처리 과정상의 문제에 의한 재분석, ⑤ 기기고장에 의한 재분석, ⑥ 크로마토그램 불량에 의한 재분석, ⑦ 약동력학적 결과의 불일치에 의한 재분석 등이 제시되어 있으나 각각의 사유에 대한 구체적인 판단기준과 재분석 결과의 적용방법은 제시되어 있지 않다. 그러므로 재분석 대상의 정의와 재분석의 실시시기, 실시방법 및 재분석 결과의 적용방법은 분석기관의 표준작업지침서에서 합리적으로 규정하여야 한다.

- 가) 허가와 관련된 재분석은 허가당국의 요청에 의한 재분석으로 해석된다.
- 나) 반복분석 결과의 불일치에 의한 재분석은 시료를 2회 이상 측정하여 그 대표값(평균치)을 정량값으로 사용하는 반복분석(Replicate analysis)에서 반복 측정된 값들 간의 차이가 너무 큰 경우를 의미한다. 반복분석은 고분자물질의 Binding assay 등에서 주로 사용하며 저분자 약물의 기기분석에서는 거의 사용되지 않는다.
- 다) 정량범위 초과시료의 재분석은 ULOQ를 초과하는 시료를 희석 정량하는 재분석을 의미한다.

- 라) 시료처리 과정 상의 문제에 의한 재분석은 표준시료의 정확성, 정밀성 기준 부적합에 의한 배치 재분석 이외에도 오염, 시료 배열순서 오류, 처리조작 오류 등이 다양하게 있을 수 있으므로 가능한 모든 경우의 판단 기준을 표준작업지침서에 상세하게 규정하는 것이 필요하며 미리 규정되지 않은 상황이 발생한 경우에는 최대한 객관적이고 합리적인 방법으로 판단하고 기록하는 것이 중요하다.
- 마) 기기고장에 의한 재분석은 기기의 Hardware 고장, Software 오작동 등에 의해 시료가 주입되지 않거나 측정이 되지 않거나 데이터가 수집 또는 저장되지 않는 등의 경우에 해당하며 처리시료의 안정성이 확보된 기간 내에 기기의 수리가 완료되면 재주입 측정을 할 수 있으며 그 기간이 초과되는 경우에는 검체의 처리부터 다시 하여 재분석하여야 한다.
- 바) 크로마토그램 불량에 의한 재분석은 판단기준이 주관적일 수 있으므로 적용에 주의를 요한다. 처리시료의 안정성이 확보된 기간 내에 칼럼의 교체 등에 의해 개선이 확인되면 재주입 측정을 할 수 있으며 그 기간이 초과되는 경우에는 검체의 처리부터 다시 하여 재분석하여야 한다.
- 사) 약동력학적 불일치에 의한 재분석은 군 평균에서 크게 벗어나는 측정값이나 개체의 농도-시간 커브에서 크게 벗어나는 측정값을 나타내는 검체의 재분석을 의미한다. 일반적인 약동학시험에서는 약물의 생체 내 거동을 연구하는 데 목적이 있으므로 약동학적 불일치에 의한 재분석을 쉽게 적용할 수 있으나 생동성시험에서는 시험약과 대조약의 동등성 여부를 판정하는 시험이므로 약동학적 불일치에 의한 재분석은 허가당국에서 쉽게 받아들이기 어렵다.

아. 유효숫자 처리 및 기초통계량의 계산

1) 분석실험 과정 중의 오차의 크기

- 가) 표준품 칭량 시의 오차는 모든 표준시료의 농도와 검체의 측정에 그대로 반영되며 칭량 시의 오차는 칭량하는 양과 화학저울의 정확성에 의해 결정된다. 통상의 화학저울은 0.1 mg 단위까지 측정하며 mode를

변경하여 0.01 mg 단위까지 측정할 수도 있다. 0.1 mg 단위까지 측정할 때의 최대오차는 ± 0.05 mg이 되므로 10 mg을 칭량할 때의 최대오차는 5/1000(0.5%)가 된다. 이 경우 그 시험에서 보증할 수 있는 최대 유효숫자의 수는 3자리가 된다. 만일 10 mg 미만을 칭량하여 표준액을 조제하는 경우에는 화학저울의 모드(mode)를 0.01 mg으로 변경하여야만 유효숫자 3자리를 보증할 수 있다.

나) 다만, 내부표준물질의 경우에는 칭량오차가 크더라도 모든 검체와 표준시료에 동일한 용량(volume)의 내부표준용액을 첨가하게 되므로 내부표준용액의 희석과정의 정확성 만 보증할 수 있다면 칭량 오차는 문제가 되지 않는다.

다) 표준용액의 조제에 사용되는 계량용 유리기구(volumetric flask, pipet 등)의 부피 오차는 통상 1% 미만이므로 역시 보증할 수 있는 유효숫자는 3자리이다. 만일, Certificate가 확보된 Class A 계량용 유리기구를 사용하지 않았다면 유효숫자 3자리는 보증할 수 없다. 또 유기용매 용액을 Autopipet으로 계량하여 희석 등의 조작을 하였다면 증기압이 높은 유기용매의 경우 10% 이상까지 오차가 날 수 있으므로 이 때에는 유효숫자 3자리를 보증할 수 없다.

라) 검체 또는 기지농도 표준시료의 처리에서도 사용되는 기구에 따라 동일한 오차가 발생하므로 사용되는 모두 계량용 기구는 Certificate를 확보하고 주기적으로 검교정을 실시하여야 하며 piston-operated pipet의 경우에는 실험자에 의한 Calibration을 실시하여야 한다.

마) HPLC 자동주입기의 주입량 오차는 주입량의 크기에 따라 다르나 유효숫자 3자리를 보증하기에 충분한 정확성을 갖고 있다. 다만, 자동주입기의 주입량 정확성은 주기적으로 Qualification을 실시하고 그 Report가 확보된 경우에만 보증된다. 내부표준물질을 사용하는 분석법에서는 내부표준물질에 의해 주입량의 오차가 보정된다.

2) 측정농도의 표기

가) 통상의 정량분석 과정에서 사용되는 기기 및 기구의 정확성은 유효숫자 3자리를 초과하여 보증할 수 없으며 특별한 이유가 없는 한 모든 측정값은 실험 과정에서 보증할 수 있는 유효숫자 만을 표기하여야 한다.

나) 분석기기에 측정값을 나타내는 모드(mode)를 설정할 수 있도록 되어 있는 경우, 유효숫자의 개수를 표시하는 방법이 포함되어 있으므로 최초의 측정값부터 유효숫자 3자리를 표시하도록 하는 것이 데이터 처리과정의 문제를 줄일 수 있는 방법이다.

3) 기초통계량의 계산

가) 산술평균이나 기하평균을 산출하는 과정에서는 나눗셈이나 지수승의 계산이 있으므로 평균값은 통상 자릿수가 늘어나게 되며 경우에 따라서는 무한소수 값으로 계산된다, 따라서 평균값을 계산한 후에는 유효숫자 3자리로 반올림하는 것이 바람직하다.

나) 표준편차를 계산하는 경우에도 동일하게 유효숫자 3자리로 반올림하는 것이 바람직하다.

다) 변동계수와 같은 % 값은 0.1% 단위로 반올림하는 방법이 주로 사용되며 해외 시험기관들의 보고서에서도 대부분 0.1% 단위까지 표기하고 있다. % 단위는 100을 기준으로 하고 있으며 이는 2자리 숫자로 볼 수 있기 때문에 유효숫자 3자리가 소수 첫째자리에 해당하기 때문이다.

자. 약동학적 분석

차. 통계분석

카. 결과보고서의 작성 및 승인

1) 보고서에 포함될 사항

가) 시험제목, 시험목적 및 시험결과의 요약

나) 대조약 및 시험약의 성분명 및 명칭, 제형, 제조일자, 제조번호, 품질 관리시험성적서

다) 시험약 제조에 사용한 주성분의 제조자·제조소(소분의 경우 벌크 제조소 및 소분포장작업소를 병기한다), 제조번호, 원료시험성적서

라) 시험약의 제조공정에 관한 상세자료(제조일자, 원료약품의 투입량, 기준량 등)

마) 시험의뢰자의 명칭, 소재지 및 대표자 성명

바) 시험기관의 명칭, 소재지 및 시험기관장 성명

- 사) 시험책임자 및 담당자의 성명, 소속 및 직책
 - 아) 시험기간
 - 자) 비교용출시험의 결과(제8조제1항제8호 단서 규정에 해당하는 경우는 제출하지 아니한다)
 - 차) 예비시험 결과(사람을 대상으로 한 경우 피험자의 관리내역 포함)
 - 카) 피험자 선정기준 및 방법 : 피험자 선정 및 제외기준, 지원자 모집 공고문, 생동성시험 설명서
 - 타) 중도탈락자와 그 사유
 - 파) 증례기록서(건강소견, 채혈시간표 포함)
 - 하) 피험자 관리내역
 - 거) 시험방법 : 투약량, 투약경로, 투약방법, 투약일, 검체채취방법, 채취량, 채취횟수 및 시간, 검체보관방법, 휴약기간, 식후생동성시험의 식단 및 총칼로리, 영양소비율 등 영양세부표(서방성 제제에 한함)
 - 너) 채혈인 경우 감염방지 대책
 - 더) 검체처리 및 분석방법 (밸리데이션자료 : 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성, 감도 등)
 - 러) 시험결과 : 피험자별 각 채혈시간의 혈중약물농도수치 등 분석실측치 (디스켓 등 자료 저장매체 제출) 및 로그변환치, $AUC_t(AUC_t)$, $C_{max}(C_{ss,max})$, T_{max} , AUC_{∞} , AUC_t/AUC_{∞} , $t_{1/2\beta}$ 등 약물동력학 변수자료, 분석방법 밸리데이션(밸리데이션) 자료를 포함한 분석결과(분석기기에 저장된 raw data 및 적분 method file이 들어 있는, 컴퓨터로 읽어서 이해 가능한 저장매체 포함) 및 통계처리과정 (raw data) 포함
 - 머) 평가기준 및 시험결과에 대한 시험책임자의 종합의견
 - 버) 심사위원회 기록서
 - 서) 생동성시험용 의약품 수불현황
 - 어) 시험책임자, 시험기관장, 시험의뢰자 및 주임시험자의 서명 또는 날인
 - 저) 심사위원회에서 최종 승인한 생동성시험 계획서
 - 처) 신뢰성보증확인서
- 2) 결과보고서의 심사위원회 승인 절차
- 결과보고서는 다음의 절차에 따라 심사위원회의 승인을 받는다.
- 가) 심사의뢰

- 나) 회의소집요청서 및 심사자료의 송부
- 다) 심사위원회의 심사
- 라) 심사결과의 접수

타. 자료의 보관



IV. 심 사 위 원 회

IV . 심사위원회

1

심사위원회의 업무

가. 심사위원회의 운영

1) 설치

심사위원회는 식품의약품안전청 고시의 기준 및 시험기관 표준작업지침서에 따라 적합하게 설치한다.

2) 목적

심사위원회는 식품의약품 안전청에서 고시하고 있는 바와 인체를 이용한 생체 내 이용률 시험을 위한 다음 사항을 심사함을 목적으로 한다.

가) 시험책임자 및 시험담당자 선임의 타당성 검토

나) 시험계획서의 타당성 검토 및 승인

다) 시험계획서의 변경에 대한 승인

라) 피험자의 안전보호 및 보상 등 피험자 권익에 대한 타당성 검토(취약한 환경에 있는 피험자의 생동성시험참여 타당성 검토 포함)

마) 피험자 선정 및 동의방법의 타당성 검토

바) 시험 진행상황의 점검 및 시험운영에 대한 의견 진술

사) 기타 시험에 관한 중요 사항

3) 업무

가) 심사위원회는 문서화된 표준작업지침서에 따라 모든 업무를 수행하여야 하며, 규정하고 있는 업무수행 결과 및 제반 활동과 회의에 대한 기록을 문서로 작성하여 그 원본을 송부한다.

나) 심사위원회 자격, 구성

(1) 심사위원회의 위원은 생물학적동등성 시험을 검토, 평가할 수 있는

경험과 자격을 갖춘 5인 이상으로 구성하되, 의학, 치의학, 한의학, 약학 또는 간호학을 전공하지 않은 자로서 변호사 단체, 종교인 단체, 소비자 단체에 소속된 비전문인 1인 이상과 해당시험기관과 관련이 없는 1인 이상을 포함하도록 구성한다. 단, 시험책임자나 시험담당자 및 시험의뢰자와 관련이 있는 자는 심사위원이 될 수 없다.

- (2) 생물학적동등성시험 심사위원은 식품의약품 안전청의 고시에 따라 위촉하며, 각 위원에게 위촉장을 발급하고 각 위원으로부터 심사위원회의 임무를 준수하겠다는 동의서를 받아두어야 한다.

나. 구성

- 1) 심사위원회의 위원장은 위원 중에 호선하며, 시험자 및 시험의뢰자와 관련이 있는 자는 해당 생동성시험에 대한 결정과정에 참여하거나 의견을 제시하여서는 아니 된다.
- 2) 심사위원회는 위원의 명단과 이들의 자격을 기재한 문서를 비치, 관리하여야 한다.

다. 공동 심사위원회 운영

- 1) 동일한 생동성 시험을 복수의 시험기관에서 실시할 경우에는 시험기관의 장의 협의에 의하여 공동으로 심사위원회(공동심사위원회)를 개최할 수 있다.
- 2) 공동심사위원회 구성 시에는 각 시험기관에 소속된 심사위원을 최소 1인 이상 포함하여야 하며 생동성 시험을 검토·평가 심사할 수 있는 경험과 자격을 갖춘 5인 이상으로 구성하되, 의학, 치의학, 한의학, 약학 또는 간호학을 전공하지 않은 자로서 변호사단체, 종교인단체 또는 소비자 단체에 소속된 비전문인 1인 이상과 해당시험기관과 관련이 없는 1인 이상을 포함하여야 한다.
- 3) 공동심사위원회의 임무, 구성, 운영 등에 관하여는 심사위원회의 규정을 준용하고, 공동심사위원회에서 심의하여 결정한 사항은 해당 생동성 시험의 개별 시험기관내의 심사위원회에서 한 것으로 본다.

가. 심사위원회 세부업무절차

- 1) 생물학적동등성시험 심사
- 2) 생물학적동등성시험 계획서 심사원칙
 - 가) 시험 이전의 시험성적(전임상/임상자료)과 의약품정보 검토

해당 생물학적동등성시험 수행 이전의 대조약에 대한 전임상 및 임상자료와 의약품정보를 건강 성인에 대한 생체이용률 평가라는 측면에서 타당성과 안전성을 검토한다.
 - 나) 시험계획과 관련한 제반 검토 사항
 - (1) 윤리적인 측면
 - (가) 생물학적동등성시험 시험책임자 및 시험담당자 선정의 적합성 (대조약과 시험약의 생체이용률을 적절히 평가할 수 있는 전문 지식과 윤리적 소양을 갖추고, 의약품의 생물학적동등성시험이나 임상시험에 대한 전문적 훈련을 받았거나 충분한 경험이 있는 시험자인가?)
 - (나) 피험자의 안전성을 고려한 시험설계 여부(위험성이 최소화되었는가? 목적에 부합되지 않는 불필요한 약물투여로 위험성이 증대되지 않는가?)
 - (다) 피험자가 노출될 위험성이 시험결과의 유용성에 비해 용인될 수 있는가?
 - (라) 피험자 선정의 공정성(경제적 수준이나 교육정도가 낮은 사람 등 일부 특수 피험자군의 자의에 의하지 않고 시험에 참가시키게 될 가능성은 없는가? 등)
 - (마) 어떤 형태의 동의 취득이 타당한가? 피험자의 동의를 구하는 과정에 문제는 없는가?
 - (바) 동의서 및 설명문이 제대로 작성되었는가?
 - (사) 피험자의 개인 신상 및 시험자료에 관한 사항의 보안이 완전한가?
 - (2) 생물학적동등성시험의 설계 및 시행의 측면

- (가) 시험 목적이 합리적으로 명확히 기술되었는가?
- (나) 시험의 설계가 목적에 합당한가?
- (다) 진단의 기준이 명확히 기술되었는가?
- (라) 피험자 선정에 대한 기술이 명확한가?
- (마) 피험자 수가 시험목적에 적절한가?
- (바) 시험목적상 대조군이 필요한 시험인가? 대조군이 설정되었는가?
- (사) 대조군에서 시행되는 모든 사항이 진정한 대조군으로 이용될 수 있게 설계되었는가?
- (아) 비교 시험인 경우 무작위 배정법에 문제는 없는가?
- (자) 탈락 예상 피험자 수를 적절히 고려한 설계인가?
- (차) 약물유해반응 발생 등에 대한 적절한 조치가 취해져 있는가?
- (카) 일반 환자와 적절히 격리되어 있는 시험설계인가?
- (타) 감염에 대한 방지대책은 적절한가?

(3) 자료분석

- (가) 참고사항이며 시험계획서 심사 시점에서는 개략적 검토만이 필요
 - ① 통계적 분석 방법의 사용 필요성 등이 기술되었는가?
 - ② 이용하고자 하는 통계적 분석 방법이 적절할 것으로 예상되는가?
 - ③ Outcome의 기준이 명확히 기술되었는가? 측정되는 parameter가 시험목적 또는 outcome에 적합한가?
 - ④ 분석 검증법 및 검체 분석법이 설정된 것인가? 등

다) 기타 사항 및 심사의 결정

- (1) 해당 시험심사에 필요하다고 인정되는 문제들이 고려사항이 될 것이며, 상기 기술한 항목은 개별 생물학적동등성시험 계획에 따라서 획일적이 아닌 포괄적인 검토가 이루어져야 하며 시험의 지연을 최소화하는 방향으로 심사되어야 한다.

라) 심사의 판정

- (1) 심사의 판정은 시험의약품의 성격(독성 등), 시험계획의 위험성, 시험 개시 전까지 발표된 건강 성인에 대한 약동학적 자료에 따라 다음과 같이 분류 결정한다.
 - (가) 승인 : 시험수행의 유용성이 인정되고, 계획서가 윤리적 및 과학적 타당성에 문제가 없는 경우(중요치 않은 또는 상반 의견이 존재할

수 있는 계획서의 일부 수정은 참고사항으로 승인)

(나) 시정 승인 : 시험수행의 유용성이 인정되는 경우로, 기존 계획서의 시험 수행시 윤리적 또는 과학적 타당성에 문제점이 있으나 계획서의 간단한 수정으로 그 문제점이 해결될 수 있는 경우

(다) 보완 :

- ① 시험수행의 유용성이 모호하거나 해당 시험수행의 타당성을 입증할 자료가 불충분한 경우
- ② 시험수행의 유용성이 인정되나 시험수행 시 발생하는 윤리적 또는 과학적 타당성에 문제가 있고 계획서의 수정이 용이치 않는 경우 등

(라) 반려 :

- ① 시험수행의 유용성이 인정되지 않는 경우
- ② 시험수행의 타당성을 자료 보완 후에도 입증치 못하는 경우
- ③ 시험수행의 가치는 인정되나 시험목적에 합당한 윤리적 및 과학적 계획서 작성이 불가능하다고 인정되는 경우 등

나. 심사위원회의 역할

1) 심사위원회는 해당 생동성시험에 대한 관리 및 심의 등을 위하여 다음 각 호의 문서를 확보하여야 한다.

가) 생동성시험(변경)계획서

나) 피험자 서면동의서 서식

다) 피험자에게 제공되는 서면정보(피험자설명서를 포함한다)

라) 안전성정보

마) 피험자에게 제공되는 보상에 대한 정보

바) 시험책임자의 최근 이력 또는 기타 경력에 관한 문서

사) 표준작업지침서 등 심사위원회의 임무 수행에 필요한 서류

2) 심사위원회는 식품의약품 안전청에서 고시하고 있는 바와 인체를 이용한 생체내 이용률 시험을 위한 다음 사항을 심사한다.

가) 시험책임자 및 시험담당자 선임의 타당성 검토

나) 시험계획서의 타당성 검토 및 승인

- 다) 시험계획서의 변경에 대한 승인
 - 라) 피험자의 안전보호 및 보상 등 피험자 권익에 대한 타당성 검토
(취약한 환경에 있는 피험자의 생동성시험참여 타당성 검토 포함)
 - 마) 피험자 선정 및 동의방법의 타당성 검토
 - 바) 시험 진행상황의 점검 및 시험운영에 대한 의견 진술
 - 사) 기타 시험에 관한 중요 사항
- 3) 심사위원회는 시험책임자가 제출한 생동성시험과 관련된 사항을 심사위원회 표준작업지침서에서 규정한 기간 내에 검토하고, 생동성시험의 명칭, 검토한 문서, 날짜 및 다음 각 호의 1에 해당하는 의견을 기록하여 문서화하여야 한다.
- 가) 승인 또는 시정승인
 - 나) 보완
 - 다) 반려
 - 라) 승인된 생동성시험의 중지 또는 보류
- 4) 심사위원회는 문서화된 표준작업지침서에 따라 모든 업무를 수행하여야 하며, 규정하고 있는 업무수행 결과 및 제반 활동과 회의에 대한 기록을 문서로 작성하여 3년간 보관하여야 하며 그 원본을 자료보관책임자에 송부하여야 한다. 관련문서는 아래와 같다.
- 가) 심사위원 구성현황 및 자격 기재문서의 작성
 - 나) 심사위원회 회의록 작성
 - 다) 심사기록서 및 심사소견서의 작성
- 5) 심사위원회는 시험책임자의 최근 이력 및 기타 경력에 관한 문서로부터 시험책임자가 해당 생동성시험을 수행하기에 적합한지 여부를 검토하여야 한다.
- 6) 피험자가 생동성시험에 참여하는 대가로 금전적 보상을 받는 경우 심사위원회는 그 보상액 및 보상 방법과 금전적 보상이 피험자의 생동성시험 참여에 부당한 영향을 미치지 않는지 여부를 검토하여야 한다. 이 경우 금전적 보상은 피험자의 생동성시험 참여 정도 및 기간에 따라 적절히 조정되어야 하며, 생동성시험에 끝까지 참여할 것을 조건으로 피험자에 대한 보상이 이루어져서는 아니 된다.
- 7) 피험자가 생동성시험에 참여하는 대가로 금전적 보상을 받는 경우 심사

- 위원회는 그 지급방법·금액·지급시기 등 금전적 보상에 관한 정보가 피험자설명서 또는 기타 피험자에게 제공되는 문서에 사전 명기되어 있음을 확인하여야 한다. 이 경우 심사위원회는 생동성시험을 종료하지 못한 피험자에 대한 보상 방안이 제시되어 있는지 여부도 확인하여야 한다.
- 8) 심사위원회는 다음 각 호의 1에 해당하는 경우 신속심사를 하여야 한다.
- 가) 신속보고된 약물유해반응의 조치
 - 나) 생동성시험 피험자 관찰 종료 보고에 대한 처리
 - 다) 식품의약품안전청장이 승인한 계획서(변경계획서 포함)의 시정 사항에 대한 처리
 - 라) 시험담당자의 변경(주임시험자 변경인 경우는 제외)·응급 연락 전화 번호의 변경 등과 같은 행정 절차 관련 사항에 대한 변경, 생동성 평가에 영향을 미치지 않는 계획서의 사소한 변경 사항에 대한 처리
 - 마) 심사위원회의 심사 결과에 따라 보완되어 제출된 계획서의 심사
 - 바) 기타 생동성시험의 실시와 관련하여 신속심사가 필요하다고 심사위원회의 표준작업지침서에서 정한 사항의 처리
- 9) 심사 위원회는 시험의뢰자 또는 식품의약품안전청장으로부터 심사위원회 운영에 관한 표준작업지침서의 직접열람 요청이나 심사위원회 위원 명단과 자격에 관한 문서의 제공요청이 있는 경우 이에 응하여야 한다.
- 10) 심사위원회는 심사위원회의 위원명단, 심사기록 및 기타 관련 자료나 문서를 보존하여야 하며, 이들 문서가 사고 등에 의해 조기에 파손 또는 분실되지 않도록 하여야 한다. 다만, 생동성시험 피험자 관찰 종료 보고에 대한 처리를 완료한 경우 해당 자료나 문서를 “생물학적동등성 시험관리규정” 제5조제10항의 규정에서 정한 보관책임자에게 인계하여야 한다.



V. 공통 사항

V. 공통사항

1

시설관리

가. 시설 관리 업무

- 1) 생동성 시험을 수행하기에 적합한 공간과 구조를 갖추어야 한다. 또한 시험에 영향을 미칠 수 있는 것으로부터 분리되도록 설계 및 배치되어 있어야 한다.
- 2) 유기용매나 폐기물 등의 유해물질을 적절하게 격리보관하거나 처리할 수 있는 설비를 갖추거나 외부위탁업체 반출하기까지 안전하게 보관하는 공간이 갖추어져야 한다.
- 3) 유해물질의 격리보관이나 처리에 관련한 SOP가 마련되고 관련문서가 작성되어 유지되어야 한다.
- 4) 유해물질을 외부업체에 위탁시 소각처리 경로와 처리여부를 확인하고 문제가 발생시 운영책임자에게 보고하고 적절한 조치가 마련되어야 한다.
- 5) 시험검체 및 대조검체는 오염 및 혼입을 방지할 수 있는 공간에 보관하여야 한다.
- 6) 보급품 및 장비의 세척, 멸균 및 보관을 위한 분리된 구역을 가지고 있어야 한다.
- 7) 각종 서류를 보관할 수 있는 자료보관 시설을 갖추고 자료의 손상을 방지하고 정리하는 활동을 하고 있어야 한다.
- 8) 시험 및 시험검사기관의 관리를 위한 별도의 공간이 마련되어야 한다.
- 9) 시설의 관리에 해당되는 SOP가 마련되고 사본이 해당 공간에 배치되어야 한다.

2

장비관리

가. 장비관리 업무

- 1) 생동성 시험을 실시하기에 충분한 기능을 갖춘 장비를 보유하고 있어야 한다.
- 2) 시험을 수행하거나 청소, 검·교정을 수행하는데 가장 효과적인 위치에 장비가 배치되어야 한다.
- 3) 정기적으로 청소, 검·교정을 수행하며 SOP에 해당 작업절차가 명시되어야 한다.
- 4) 모든 작업은 SOP에 따라 수행되어야 하며 관련문서에 기록을 남겨야 한다.
- 5) 측정기기를 항상 정비된 상태로 유지하여야 하며 기기에 관련된 SOP의 사본을 근처에 비치해 둔다.

3

안전관리

가. 안전관리 업무 관련 세부업무절차

- 1) 실험실 안전의 원칙
 - 가) 안전한 실험
 - (1) 위험성을 가진 작업이 있을 경우 반드시 보안경을 착용하고 추가적으로 적절한 보호구를 착용한다.
 - (2) 위험하거나 독성이 있는 물질 또는 휘발성이 있는 화학약품 등은 후드내에서 사용한다.
 - (3) 금연 등 준수사항을 지키고 모든 위험물 용기에는 위험성에 관한 표지를 부착하여 안전하게 사용할 수 있도록 하여야 한다.
 - 나) 사고시 행동요령

- (1) 사고가 발생하였을 때에는 정확하고 빠르게 대응하여야 한다.
- (2) 실험실내 존치물, 비상 샤워기, 세안장치, 피난사다리, 소화전, 소화기 등 안전장비 및 비상구에 대하여 잘 알고 있어야 하며 이러한 안전장비 및 비상구는 항상 사용가능한 상태로 유지하여야 한다.
- (3) 사고가 발생하면 다음 각 호와 같이 행동하도록 한다.
 - (가) 신속히 인접부근의 사람들에게 알리고 관련 부서에 도움을 요청하도록 한다.
 - (나) 가능한 한 화재나 사고를 초기에 신속히 진압한다.
 - (다) 초기진압이 어려운 경우에는 진압을 포기하고 대피하도록 한다.
 - (라) 건물에서 피신한다.
 - (마) 소방서, 경찰서, 병원 등에 긴급전화를 하여 도움을 요청한다.
 - (바) 응급요원에게 지금까지의 진행상황에 대하여 상세히 알리도록 한다.

다) 화상

- (1) 경미한 화상은 얼음이나 생수로 화상부위를 식힌다.
 - (가) 옷에 불이 붙었을 때는 다음 각 호의 요령에 따른다.
 - ㉠ 바닥에 누워 구르거나 근처에 소방담요가 있다면 화염을 덮어 싸도록 한다.
 - ㉡ 불을 끈 후에는 약품에 오염된 옷을 벗고 비상샤워기에서 샤워를 하도록 한다.
 - ㉢ 상처부위를 씻고 열을 없애기 위해서 얼마동안 수돗물에 상처부위를 담근다.
 - ㉣ 상처부위를 깨끗이 한 후 얼음주머니로 적시고 충격을 받지 않도록 감싼다.
 - ㉤ 사람을 향해 소화기를 사용하지 않도록 한다.
- (2) 화학약품에 의한 화상
 - (가) 화학약품이 묻거나 화상을 입었을 경우 즉각 물로 씻는다.
 - (나) 약품에 의하여 오염된 모든 의류는 제거하고 접촉부위는 물로 씻어낸다.
 - (다) 약품이 눈에 들어갔을 경우 15분 이상 흐르는 물에 깨끗이 씻고 즉각 도움을 청한다.

- (라) 몸에 약품이 묻었을 경우 15분 이상 수돗물에 씻어내고, 조금 묻은 경우에는 응급조치를 한 후 전문의의 진료를 받는다.
- (마) 위급한 경우 비상샤워, 수도 등을 이용하고 구급차를 부른다.
- (바) 약품이 몸에 엇질러진 경우 오염된 옷을 빨리 벗는다.
- (사) 보안경에 약품이 묻은 경우 시약이 묻은 부분은 완전히 세척하고 사용한다.

2) 실험실 안전장치

가) 화학물질 후드

- (1) 후드는 규정에 맞추어 설치하여야 한다.
- (2) 후드는 항상 양호한 상태로 유지되어야 하며, 후드나 배기장치에 이상이 생겼을 경우에는 즉시 수리를 의뢰하고 수리중이라는 표지를 붙인다.
- (3) 후드로 배출되는 물질의 냄새가 감지되면 배기팬이 작동되는지 점검하고, 후드의 작동상태가 양호하지 않으면 정비하도록 한다.
- (4) 후드배기가 안될 경우의 비상대응 조치사항을 비치한다.
- (5) 후드 안에서 화학물질을 가지고 작업할 때에는 보호의 및 보호장갑, 보안경, 실험복, 안면보호구 등을 착용하여 화학물질의 반응으로부터 보호되어야 한다.
- (6) 고체덩어리나 물질이 후드위에 연결된 배기 덕트 안으로 들어가지 않도록 한다.

나) 화학물질 저장 캐비닛

- (1) 실험실내에는 가연성 및 부식성 물질의 저장을 가능한 적게 제한한다.
- (2) 실험실내에 저장할 경우에는 물질에 적합하게 제작된 통풍이 되는 캐비닛에 저장되어야 한다.
- (3) 화학물질의 사용 및 유지는 다음 각 호의 요령에 따른다.
 - (가) 화학약품은 물성이나 특성별로 저장하여야 하며 알파벳순이나 가나다순 등 이름 분류로 저장하지 않아야 한다.
 - (나) 서로 반응할 수 있는 약품을 함께 두지 않아야 한다.
 - (다) 캐비닛 밖에 놓아두는 화학약품은 최소로 줄여야 한다.
 - (라) 화학약품 저장 캐비닛의 통풍구 뚜껑은 캐비닛이 통풍시스템에

부착되기 전에는 제거하지 않는다.

(마) 유리상자에 저장된 것은 가능한 캐비닛 선반의 제일 아래에 보관한다.

다) 개별저장용기

- (1) 화학약품을 저장하는 용기를 선택할 때에는 약품과 반응하지 않는지 확인한다.
- (2) 용기는 크기를 20리터 이하로 제한한다.
- (3) 용기는 꼭 막을 수 있는 뚜껑, 배출구 덮개를 가지고 있어야 하며 용기 내부에서 생성되는 압력을 안전하게 배출시킬 수 있도록 되어 있는 구조이어야 한다.
- (4) 유리용기를 구매할 때에는 폭발위험을 최소화 할 수 있도록 배기구 뚜껑 등이 부착된 것으로 한다.

라) 냉장고

- (1) 일반 냉장고를 가연성물질과 같은 특별한 위험이 있는 물질 보관용으로 사용하지 않아야 한다.
- (2) 실험실 용도의 냉장고는 특별한 화학물질의 저장이 가능한 것으로 한다.
- (3) 위험수준을 낮추기 위하여 물질의 보관기간은 가능한 한 짧게 한다.
- (4) 냉장고는 정기적으로 점검하여야 한다.
- (5) 냉장고의 사용 및 유지는 다음 각 호의 요령에 따른다.
 - (가) 냉장고, 냉동장치, 냉각기 등은 저장할 수 있는 위험화학물질을 확실히 표시한 표지를 붙여야 한다.
 - (나) 방사능 물질을 저장할 경우에는 냉장고에 방사능물질을 저장하고 있다는 표지를 붙인다.
 - (다) 냉장고 속에 보관되는 용기들은 완전히 밀폐되거나 뚜껑이 덮여 있어야 하며, 안전하게 놓고, 영구적인 물질표지가 붙어있어야 한다.
 - (라) 뚜껑이 알루미늄 포일, 콜크마개, 유리마개 등으로 제작된 것은 저장을 피한다.
 - (마) 냉장고는 물이 떨어지는 것을 방지할 수 있도록 서리가 끼지 않는 것을 사용한다.

마) 세안장치

- (1) 세안장치는 실험실내의 모든 인원이 쉽게 접근하고 사용할 수 있도록 준비되어 있어야 한다.
- (2) 세안장치는 실험실의 모든 장소에서 15m 이내, 또는 15~30초 이내에 도달할 수 있는 위치에 확실히 알아볼 수 있는 표시와 함께 설치되어 있어야 한다.
- (3) 실험실 작업자들은 그들의 눈을 감은 상태에서 가장 가까운 세안장치에 도착될 수 있어야 한다.
- (4) 눈 부상은 보통 피부 부상을 동반하게 되므로 세안장치는 샤워장치와 같이 붙어 있어서 눈과 몸을 동시에 씻을 수 있도록 한다.
- (5) 세안장치의 사용 및 유지는 다음 각 호의 요령에 따른다.
 - (가) 물 또는 눈 세척제는 직접적으로 눈을 향하게 하는 것 보다는 코의 낮은 부분을 향하도록 하는 것이 좋다.
 - (나) 눈꺼풀은 강제적으로 열리도록 하여 눈꺼풀 뒤도 효과적으로 세척하도록 한다.
 - (다) 코의 바깥쪽에서 귀쪽으로 세척하여 씻겨진 화학물질이 거꾸로 눈 안이나 오염되지 않은 눈으로 들어가지 않도록 하여야 한다.
 - (라) 물 또는 눈 세척제로 최소 15분 이상 눈과 눈꺼풀을 씻어 낸다.
 - (마) 유해한 화학물질로 오염된 눈을 씻을 때에는 가능한 빨리 콘택트렌즈 등은 벗겨낸다.
 - (바) 피해를 입은 눈은 깨끗하고 살균된 거즈로 덮는다.
 - (사) 병원이나 구급대에 전화한다.
 - (아) 세안장치는 정기적으로 점검한다.
 - (자) 수직형의 세안장치는 공기중의 오염물질로부터 노즐을 보호하기 위한 보호커버를 설치한다.

바) 샤워장치

- (1) 화학물질(산, 알칼리, 기타 부식성 물질 등)이 있는 곳에는 반드시 샤워장치를 설치하여야 하며 모든 사람들이 이용할 준비가 되어 있어야 한다.
- (2) 샤워장치의 사용 및 유지는 다음 요령에 따른다.
 - (가) 샤워장치는 신속하게 접근이 가능한 위치에 설치하고 알기

쉽도록 확실한 표시를 한다.

- (나) 실험실 작업자들이 눈을 감은 상태에서 샤워장치에 도달할 수 있어야 한다.
- (다) 샤워장치는 쥐고 당길 수 있는 사슬이나 삼각형 손잡이로 작동되게 한다.
- (라) 잡아당기는 장치는 모든 사람의 키에 맞도록 높이를 조절하고 항상 사용이 가능하게 유지되어야 한다.
- (마) 샤워장치에서 쏟아지는 물줄기는 몸 전체를 덮을 수 있어야 한다.
- (바) 샤워장치가 작동되는 동안 혼자서 옷을 벗고 신발이나 장신구를 벗을 수 있어야 한다.
- (사) 샤워장치는 전기패널이나 전선 인입구 등에서 떨어진 곳에 위치하여야 한다.
- (아) 샤워장치는 배수구 근처에 설치하여야 한다.

3) 소방안전설비

가) 경보장치

- (1) 경보장치는 실험실내 인원들에게 위험사항을 신속히 알릴 수 있어야 한다.
- (2) 모든 종사자(직원, 학생 등)들은 그들의 실험실에 가장 가까운 화재 경보기의 정확한 위치를 잘 알고 있어야 한다.

나) 소화기

- (1) 소화기는 화재의 종류에 따라서 분류되며 화재에 따라서 해당되는 문자나 표시를 갖춘 종류를 사용한다.
- (2) 소화기는 여러 용도로 사용할 수 있는 다목적용을 비치한다.
- (3) 소화기는 적합한 표시에 의하여 확실히 구분되어야 하며 출입구 가까운 벽에 안전하게 설치되어 있어야 한다.
- (4) 모든 소화기들에 대해 정기적으로 충전상태, 손상여부, 압력저하, 설치불량 등을 점검한다.
- (5) 사용되었거나 손상을 입고 내부 충전상태가 불량하면 새것으로 교체하거나 재충전한다.

다) 스프링클러

- (1) 스프링클러는 자동적으로 작동되므로 실험실 작업자들이 임의로

이 시스템을 끄지 않도록 하여야 한다.

- (2) 실험실 용품들은 스프링클러 헤드에서 적어도 50cm이상 떨어진 곳에 위치하도록 한다.
- (3) 스프링클러 헤드에 물건을 매다는 일이 없도록 한다.
- (4) 화재탐지 시스템은 정전이 되었을 때에는 작동을 하지 않는다는 점을 유의해야 한다.

4) 화공약품의 취급시 안전조치

가) 화공약품의 운반

- (1) 화공약품을 손으로 운반할 경우 적절한 운반용기에 넣고 운반하여 넘어지거나 깨지지 않도록 하여야 한다.
- (2) 바퀴가 달린 수레로 운반할 때에는 고르지 못한 평면에서 튀거나 갑자기 멈추지 않도록 고른 회전을 할 수 있는 바퀴를 가진 것이어야 한다.
- (3) 적은 양의 가연성 액체를 안전하게 운반하기 위해서는 다음 각 호의 요령을 따른다.
 - (가) 증기를 발산하지 않는 내압성 보관용기로 운반한다.
 - (나) 저장소에 보관 중에는 창으로 환기가 잘 되도록 한다.
 - (다) 점화원을 제거토록 한다.

나) 화공약품의 저장

- (1) 모든 화공약품은 특별한 저장공간이 있어야 한다.
- (2) 모든 화학물질은 약품이름, 소유자, 구입날짜, 위험성, 응급절차를 나타내는 라벨을 부착하여야 한다.
- (3) 일반적으로 위험한 물질은 직사광선을 피하고 냉암소에 저장하며, 위험물 관리책임자에게 보고하여야 한다.

다) 화공약품의 취급과 사용

- (1) 사용한 물질의 성상, 특히 화재, 폭발 중독의 위험성을 잘 조사 시험한 후가 아니면 위험한 물질을 취급해서는 안 된다,
- (2) 위험한 물질을 사용할 때는 가능한 한 소량을 사용하고, 또한 미지의 물질에 대해서는 예비시험을 할 필요가 있다.
- (3) 위험한 물질을 사용하기 전에 재해 방호수단을 미리 생각하여, 만전의 대비를 하여야 한다.

(4) 화재 폭발의 위험이 있을 때는 방호면, 내열 보호복, 소화기 등을, 중독의 염려가 있을 때는 장갑, 방독면, 방독복 등을 구비 또는 착용 하여야 한다.

(5) 유독한 약품 및 이것을 함유하고 있는 폐기물의 처리는 수질오염, 대기 오염을 일으키지 않도록 배려하여야 한다.

5) 폭발성 물질

가) 잠재적 위험성이 큰 자기 반응성 물질은 사전에 충분한 시험평가를 실시하고 그 성질에 따른 엄격한 안전관리가 이루어져야 한다.

나) 화염, 불꽃 등 점화원의 접근을 차단하고 가열, 충격, 타격, 마찰 등을 피한다.

다) 직사광선 차단, 습도에 주의하고 통풍이 양호한 찬 곳에 저장한다.

라) 강산화제, 강산류, 기타물질이 혼입되지 않도록 한다.

마) 가급적 적은 양으로 나누어 저장하고 용기의 파손 및 위험물의 누출을 방지한다.

바) 화약류의 기폭제 원료로 사용되는 미세한 분말상태의 것은 정전기에 의해서도 폭발의 우려가 있으므로 완전한 접지 등 철저한 안전대책을 강구하고 전기기구 등 방폭 조치를 한다.

사) 폭발현상으로 나타나는 위험물이기 때문에 도난방지 등의 보안에도 주의하지 않으면 안 된다.

아) 종류를 달리하는 위험물과는 동일한 저장소에 함께 저장하지 않도록 한다.

6) 발화성 물질

가) 저장용기는 완전히 밀폐하여 공기와의 접촉을 방지하고 물, 수분, 물의 변형된 형태(눈, 얼음, 우박 등)의 침투 및 이의 접촉을 엄금하여야 한다.

나) 산화성 물질과 강산류와의 혼합을 막아야 한다.

다) 용기는 금속제의 견고한 것을 이용하고, 저장용기가 파손되거나 용기가 가열되지 않도록 한다.

라) 칼륨, 나트륨 및 알카리금속은 석유, 등유 등의 산소가 함유되지 않은 석유류에 저장하며, 보호액의 증발을 막고 보호액 중에 물이 들어가지 않도록 한다.

- 마) 종류를 달리하는 위험물과 동일한 저장소에 저장해서는 안 된다.
 - 바) 저장 또는 취급장소는 부식성 가스가 발생하는 장소, 습도가 높은 장소, 빗물이 침투되는 장소 및 습지대를 피한다.
 - 사) 다른 위험물, 수용액, 합습물, 흡습성 물질, 수용성 위험물 또는 결정수를 가진 염류 등과의 저장을 피한다.
 - 아) 알킬알루미늄, 알킬리튬 및 유기금속 화합물류는 화기를 엄금하고 용기내 압력이 상승되지 않도록 한다.
 - 자) 알킬알루미늄과 알킬리튬을 취급하는 설비는 불활성기체를 봉입할 수 있는 장치를 설치해야 한다.
 - 차) 자연발화 위험성이 있는 물질은 불티, 불꽃 또는 고온체와의 접근을 막는다.
- 7) 산화성 물질
- 가) 화기 및 분해를 촉진하는 물품을 엄금하고, 직사광선을 차단하며, 가열을 피하고 강환원제, 유기물질, 가연성 위험물과의 접촉을 피한다.
 - 나) 염기 및 물과의 접촉을 피한다.
 - 다) 용기는 내산성의 것을 사용하고 용기의 파손방지, 전도방지, 용기변형 방지에 주의한다.
 - 라) 강산화성 고체와의 혼합, 접촉을 방지한다.
 - 마) 종류를 달리하는 위험물과는 동일한 저장소 내에 저장하여서는 안 된다.
- 8) 인화성 액체
- 가) 불꽃, 스파크, 고온체 등과의 접근 또는 과열을 피한다.
 - 나) 용기는 완전밀폐해서 차가운 장소에 저장한다.
 - 다) 취급시 증기의 발생이 있는 경우에는 가연성 증기가 낮은 곳에 체류하므로 충분한 통풍, 환기를 행한다.
 - 라) 가연성 증기가 체류하는 장소에서는 스파크를 발생하는 기계기구 등을 사용하지 않으며, 전기설비는 방폭형의 것을 사용한다.
 - 마) 위험물질의 유동이나 그로 인하여 정전기가 발생하는 경우에는 접지 등을 하여 정전기를 제거하도록 한다.
 - 바) 유독한 증기를 발생하는 것은 특별히 주의하여야 한다.
- 9) 독성물질의 누출방지 대책

- 가) 실험실 내에 독성물질의 저장 및 취급량을 최소화 한다.
 - 나) 독성물질을 취급 저장하는 설비의 연결부분은 누출되지 아니하도록 밀착시키고 정기적으로 연결부분의 이상유무를 점검한다.
 - 다) 독성물질의 폐기·처리하여야 하는 경우에는 냉각·분리·흡수·흡착·소각 등의 처리공정을 통하여 당해 독성물질이 외부로 방출되지 아니하도록 한다.
 - 라) 독성물질의 취급설비의 이상 운전으로 인하여 당해 독성물질이 외부로 방출될 때에는 저장·포집 또는 처리설비를 설치하여 완전하게 회수할 수 있도록 한다.
 - 마) 독성물질을 취급하는 설비의 작동이 중지된 때에는 작업자가 쉽게 알 수 있도록 필요한 경보설비를 작업자로부터 가까운 장소에 설치한다.
 - 바) 독성물질이 외부로 누출된 때에는 감지·경보할 수 있는 설비를 갖춘다.
- 10) 실험기구 및 장치의 취급안전
- 가) 화학실험용 기구
 - (1) 비이커류에 용매 등을 넣을 때는 크리이프 현상(액이 벽면을 따라 상승하여 외측으로 나오는 것) 및 증발에 의한 비산에 주의해야 한다.
 - (2) 플라스크류는 압력 및 변형에는 약하므로 직화에 의한 가열 및 감압조작에 사용해서는 안 된다.
 - 나) 실험장치
 - (1) 행하려는 화학실험은 어떠한 종류와 기계적 강도가 요구되는가를 예상한다.
 - (2) 사용으로 인하여 기계적 강도가 떨어지는 기구를 사용해야 할 때는 보호, 보강, 방어 등 적절한 조치를 강구한다.
 - (3) 유리관은 직접 사용하여, 클램프로 고정하지 말고 부드러운 고무 등으로 고정한다.
 - (4) 온도가 변화하면 기계적 강도가 변화하는 것에 유의하여야 한다.
 - (5) 사용하는 약품에 따라 기계적 강도는 변화한다는 것에 유의한다.
 - 다) 부식의 점검
 - (1) 기구의 내식성을 미리 알아둔다.

- (2) 부식성 환경에 기구를 놓지 않도록 한다.
- (3) 부식성의 환경을 만들지 않도록 주의한다.
- (4) 부식을 방지한다.
- (5) 부식 장소의 발견에 힘쓴다.

11) 실험실 폐기물의 처리

가) 수집 운반상의 일반적 주의

- (1) 화학폐기물 수집 용기는 반드시 운반 및 용량 측정이 용이한 프라스틱 용기를 사용하여야 한다.
- (2) 수집용기 외부에는 부서명과 호실, 전화번호, 품명, 특성 및 주의사항 등을 기록한 특정폐기물 표지를 부착한다.
- (3) 화학 폐기물을 수집할 때는 폐산, 폐알카리, 폐유기용제(할로젠족, 비할로젠족), 폐유 등 종류별로 구분하여 수집하여야 하며, 절대로 하수구나 싱크대에 버려서는 안 된다.
- (4) 수집한 화학폐기물 용기는 직사광선을 피하고 통풍이 잘되는 곳을 폐기물 보관장소로 지정하여 보관하여야 하며 복도, 계단 등에 방치하여서는 안 된다.
- (5) 화학폐기물 취급 및 보관장소에는 금연, 화기취급엄금 표지와 폐기물 보관수칙 을 부착한다.
- (6) 빈 시약병은 깨어지지 않도록 기존 상자에 넣어 폐기물 보관장소에 보관한다.
- (7) 수집·보관된 화학폐기물 용기는 폐액의 유출이나 악취가 발생되지 않도록 2중마개를 닫는 등 필요한 조치를 하여야 한다.
- (8) 수집된 폐기물을 운반할 때는 손수레와 같은 안전한 운반구 등을 이용하여 운반한다.
- (9) 방사성 물질을 함유한 폐기물은 별도 수집하며, 정해진 처리규정에 따라 누설되지 않도록 엄중히 처리해야 한다.

12) 처리상의 일반적 기준

- 가) 폐액에 의하여 처리중 유독가스의 발생, 발열, 폭발 등의 위험을 충분히 조사하고, 첨가하는 약재를 소량씩 넣는 등 주의하면서 처리해야 한다.
- 나) 악취가 나는 폐액, 유독가스를 발생하는 폐액 및 인화성이 강한 폐액은 누설되지 않도록 적당한 처리를 강구하여 조기에 처리한다.

- 다) 폭발성 물질을 함유하는 폐액은 보다 신중하게 취급하고 조기 처리한다.
- 라) 간단한 제거제로는 처리가 어려운 폐액은 적당한 처리를 강구하고, 무처리 상태로 방출되는 일이 없도록 주의한다.
- 마) 처리후의 폐수가 유해하게 될 경우가 있으므로 이들을 더욱 후처리 할 필요가 있다.
- 바) 유해물질이 부착된 거름종이, 약봉지, 폐 활성탄 등은 적절한 처리를 한 후에 보관한다.

4

일반사항

가. 생동성 시험의 성공적 수행을 위한 기초지식

1) 시험계획서 검토

일반적으로 시험계획서는 생동성시험기관에서 작성되나 시험의뢰자 또한 시험계획서의 적합성에 대해 확인할 필요가 있다.

생동성시험계획서에서 시험의뢰자가 확인할 부분은 크게 피험자 산출, 검체 채취시간 및 횟수 등으로 이들 요소의 타당성은 생동성시험의 성패를 좌우할 수 있는 부분이다.

가) 검체 채취시간 및 횟수

혈액 또는 뇨 중의 의약품 주성분 또는 그 활성대사체 분석을 위한 검체의 채취는 생체이용률의 평가에 필요한 파라메타를 모두 산출할 수 있도록 충분한 빈도로 적절한 시점에서 하여야 한다. 또한, 시험약과 대조약의 검체채취 빈도 및 시간은 동일해야 하며, 신속한 약효 발현이 요구되는 제제 및 서방성제제 등 특수한 흡수특성을 가진 제제의 검체채취 빈도 및 시간은 대조약의 약물동태학자료 등 확실한 과학적 근거에 의하여 설정되어야 한다.

2) 혈액채취

가) 채혈은 소실반감기의 3배 이상 또는 일정시간까지의 혈중농도-시간 곡선하면적(AUC_t)이 무한시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적(AUC_∞)

의 최소 80% 이상에 해당되는 충분한 시간동안 실시하여야 한다. 다만, 반감기가 길고 분포와 청소율의 피험자내 변동이 적은 약물의 경우 72시간까지 채혈할 수 있다.

- 나) 채혈횟수는 원칙적으로 12회 이상으로 하며, 최고혈중농도 도달 전에 적어도 2회 이상 채혈하되, 채혈기간 및 최고혈중농도 도달시간 등에 따라 채혈횟수를 조절할 수 있다.
- 다) 제제를 반복투약하여 정상상태의 혈중농도-시간곡선에 의하여 시험약과 대조약을 비교할 때에는 최고혈중농도($C_{ss,max}$)와 최저혈중농도($C_{ss,min}$)를 확인할 수 있는 충분한 빈도로 채혈해야 한다.

3) 뇨채취

- 가) 채뇨는 채혈의 경우에 준한다.
- 나) 채뇨시 피험자에게 뇨를 방광에서 완전히 배설하도록 주지시켜야 하며, 채혈과 채뇨를 동시에 실시할 경우에는 각 채혈시점이 채뇨간격의 중간에 올 수 있도록 한다.
- 다) 제제를 반복투약하여 정상상태에서의 뇨중 누적배설량-시간곡선에 의해 시험약과 대조약을 비교할 때에는 뇨중 배설량과 속도를 추정할 수 있도록 충분한 빈도로 채뇨해야 한다.

4) 휴약기간

휴약기간은 전회에 투여된 주성분이 모두 체외로 배설될 수 있는 충분한 기간으로 투약후부터 유효성분 반감기의 최소한 5배 이상 기간으로 설정하여야 한다.

5) 피험자 수 선정방법³⁾

생동성 시험이란, 두 제제가 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해 실시하는 시험을 말한다. 따라서 통계적으로 동등함을 입증하기 위해서는 적절한 피험자의 수가 항상 중요한 요인으로 작용하는 데, 현재 생동성시험기준에서는 “시험예수는 적절한 통계처리가 가능한 예수로서 주성분의 특성에 따라 적절히 가감하며, 최소군당 12명 이상을 원칙으로 한다”로만 규정되어 있다.

3) 2X2 생물학적동등성시험 적정피험자 수의 간단한 계산방법(한국약제학회지 제39권제3호, 이영주, 2009)

가) 생동성시험의 적정 피험자수

생동성 시험의 적절한 통계 처리가 가능한 피험자 수에 대해서는 Phillips 등이 Schuirmann's two one-sided tests에 기초한 이론에 따라 생동성의 인정범위(0.8~1.25), 유의수준(type I error), 대조약에 대한 시험약의 예측 편차, 생체이용률의 변동계수(coefficient of variation)에 의해 결정된다.

나) 피험자수 산출의 이론적 배경 :

현재 국내 생동성 규정에서 규정하고 있는 로그 변환에 따른 생동성 적절 피험자 수 산출에는 Hauschke 등이 발표한 공식이 활용되고 있다.

〈예시 : Hauschke 공식〉

$$n \geq \left(t_{\alpha, 2n-2} + t_{\beta/2, 2n-2} \right)^2 \left(\frac{CV_w}{\ln 1.25} \right)^2, \text{ if } \theta = 1$$

$$n \geq \left(t_{\alpha, 2n-2} + t_{\beta, 2n-2} \right)^2 \left(\frac{CV_w}{\ln 1.25 - \ln \theta} \right)^2, \text{ if } 1 < \theta < 1.25$$

$$n \geq \left(t_{\alpha, 2n-2} + t_{\beta, 2n-2} \right)^2 \left(\frac{CV_w}{\ln 0.8 - \ln \theta} \right)^2, \text{ if } 0.8 < \theta < 1$$

t_{α} , v , the upper α percentile of the central t -distribution with v -degrees of freedom

CV_w , the within-subject coefficient of variation

n , the number of subjects per sequence

θ , the ratio of expected means $\theta = \exp(\mu_T) / \exp(\mu_R)$

따라서 이러한 이론적 근거 아래 실제 생동성 시험에서는 $CV_w\%$ 에 대한 정보를 바탕으로 θ 를 추정치로 놓고 시험에 필요한 피험자수를 산출할 수 있다.

다) 표에 의해 간단히 피험자 수를 산출하는 방법

부록1에 θ 를 0.9, 0.95, 1, 1.05 및 1.1 5단계로 구분하여 각 체제의 상황에 맞게 선택하고 각 주약물의 $CV_w\%$ 를 10~80% 범위 내에서

선택하여 간단히 피험자 수를 계산할 수 있는 피험자 수 표를 제시하였다.

가령 $CV_w\%$ 가 20이고 θ 를 0으로, power를 0.8로 간주 할 때 실제 피험자수의 경우 이 수치표에 의거 총 피험자수는 16으로 산출되며, $CV_w\%$ 가 30, 40으로 증가하면, 총피험자수가 32명, 54명으로 증가하게 된다. 아울러 θ 를 0.95 또는 1.05로 간주하면 총피험자 수는 $CV_w\%$ 가 20, 30, 40일 경우 각각 20, 40, 66명으로 적정 피험자 수가 계산된다.

6) 비교용출시험 보고서

용출시험은 로트간 품질의 균일성 확보하고 현저한 생물학적비동등성 방지를 위해 실시한다. 생동성 시험의 경우, 비교용출시험은 생동성시험 대상 생산 로트와 동일한 시험약과 대조약에 대하여 실시하며, 의약품에 따라 적절한 방법을 선정한다.

가) 비교용출시험 보고서 양식

- (1) 차례 (인덱스 또는 페이지 포함)
- (2) 시험제목, 시험목적 (신고 또는 허가변경내용), 시험기간
- (3) 시험개요
- (4) 대조약, 시험약 정보 : 로트번호, 로트크기, 제조일자 등
- (5) 시험방법 : 적용 시험방법 (용출시험 및 용출액 분석), 밸리데이션 실시 여부
- (6) 시험결과 요약
- (7) 제조관리자 서명

나) 첨부자료

- (1) 품질관리시험성적서 : 대조약 및 시험약 기준 및 시험
- (2) 원료시험성적서 : 시험약 제조에 사용한 주성분
- (3) 주성분 제조원 및 자사의 시험성적서 : 제조원의 규격과 자사 규격 비교
- (4) 수입원료의 경우 수입신고필증 : 소분업소에서 구입시 소분업소 거래내역 까지

7) 제조지시서

시험약의 제조공정에 관한 자료 : 제조일자, 투입량, 기준량 및 제조방법 등

8) 함량시험자료

- 9) 용출시험 밸리데이션 자료
- 10) 비교용출시험자료
- 11) 시설에 관한 사항
 - 가) 시험기관의 명칭
 - 나) 소재지
 - 다) 시험에 사용한 분석기기 등 (모델명 등 포함)
- 12) 제조(수입) 관리자의 성명 (위탁시 참여자 포함)
- 13) 시험방법
 - 가) 시험조건의 일람표
 - (1) 표준액 및 검액조제 (검체수, 표준품 취한 양, 희석 등 포함)
 - (2) 분석조건 (검량선 사용)
 - 나) 용출시험액중 약물정량을 위한 밸리데이션
 - (1) 특이성 : 첨가제 영향 등
 - (2) 직선성 (용출범위 고려 : 용출범위 \pm 20%)
 - (3) 정확성
 - (4) 정밀성
 - (5) 정량한계
 - 다) 크로마토그램 등 시험데이터 : 시험실시 년/월/일/시간 기재

나. 생동성 시험의 통계처리

생동성의 통계적 판정은 대조약과 시험약 각 1종을 2×2 라틴방격법 모델에 따라 건강한 피험자에게 투여한 후 AUC, C_{max} 및 T_{max} 등의 생체이용률 파라미터를 구하고 이 파라미터들에 대해서 직접 분산분석과 two-one sided t-test 를 이용하여 내려지게 된다. 여기서는 직접 예제 데이터를 이용하여 실제 생동성 시험의 통계처리 과정을 설명한다.

1) 예제 데이터⁴⁾

Subject	Sequence R=Ref, T=Test	AUC		Ratio (T/R)	Log AUC _{inf}	
		(normal 1 st period	inf scale) 2 nd period		(log 1 st period	scale) 2 nd period
A1	RT	26.3	27.0	1.027	3.270	3.296
A2	RT	21.6	22.0	1.019	3.073	3.091
A3	RT	20.7	19.9	0.961	3.030	2.991
A4	RT	25.0	28.8	1.152	3.219	3.360
A5	RT	18.9	18.0	0.952	2.939	2.890
A6	RT	17.4	18.6	1.069	2.856	2.923
A7	RT	19.8	19.8	1.000	2.986	2.986
A8	RT	17.0	20.0	1.176	2.833	2.996
A9	RT	25.4	24.9	0.980	3.235	3.215
B1	TR	21.4	21.6	0.991	3.063	3.073
B2	TR	26.1	32.6	0.801	3.262	3.484
B3	TR	35.3	21.9	1.612	3.564	3.086
B4	TR	17.2	22.1	0.778	2.845	3.096
B5	TR	19.6	25.5	0.769	2.976	3.239
B6	TR	13.4	11.9	1.126	2.595	2.477
B7	TR	24.2	24.4	0.992	3.186	3.195
B8	TR	14.3	17.6	0.813	2.660	2.868
B9	TR	28.7	25.6	1.121	3.357	3.243
Geometric mean		1.003				

2) 통계 처리 과정

가) 생체이용률 데이터의 로그 변환

생물학적 이용률 파라미터를 로그변환할 때에는 자연로그와 상용로그 중 어느 것을 사용하여도 무방하나 통상 자연로그를 사용하여 변환한다.

나) 대조약에 대한 시험약 평균의 점추정(point estimate)

로그변환한 AUC 값을 이용하여 대조약과 시험약의 AUC의 기하평균, mR 및 mT 를 구한 다음 mT/mR 비를 계산하여 대조약에 대한 시험약의 평균 AUC의 점추정을 구한다. 그리고 점추정 결과가 기준, $0.8 < mT/mR < 1.25$ 에 적합한지를 검토한다.

다) 대조약과 시험약에 대한 분산분석(ANOVA)

4) 로그변환 모델에 따른 생물학적동등성 판정 연구(약학회지 제44권 제4호, 이영주, 2000)

로그변환된 AUC에 대하여 분산분석을 실시하여 순서효과(sequence effects)를 검토한 다음, 군에 nested된 피험자간 및 제제간, 개체간 등의 변동요인에 대하여 유의성 여부를 검토한다.

라) 분산분석과 신뢰구간 검정에 대한 검출력 계산

로그변환한 AUC에 대한 검출력은 (1)식에 따라 계산한다.

$$\lambda_{(v1,\alpha)} = \frac{\delta^*}{\sigma/\sqrt{n}} \quad (1)$$

$\lambda_{(v1,\alpha)}$: noncentrality
 α : level of significance, 0.05
 δ^* : detectable difference of AUC at power = 0.8, equal to ln1.2 at this condition
 n : number of subject in each group
 σ^2 : population variance of AUC, substituted by MS_R in ANOVA table at this condition

또한, 최소검출차(D)는 다음 (2)~(3)의 식에 따라 구한다.

$$\Delta = e^{\delta^*} - 1 \quad (2)$$

$$\delta^* = \frac{\sigma \times \lambda_{(v1,\alpha,1-\beta=0.8)}}{\sqrt{n}} \quad (3)$$

δ^* : detectable difference of AUC at power $(1-\beta) = 0.8$

마) 대조약에 대한 시험약 평균의 신뢰구간

Schurmann's two one sided t-test 기법을 원용하여 (4)식에 따라 계산한다.

$$\ln\left(\frac{\mu_T}{\mu_R}\right)_{lower,upper} = (\bar{X}_T - \bar{X}_R) \pm t_{(0.05, n1+n2-2)} \times \sqrt{MS_R} \times \sqrt{\frac{1}{n}} \quad (4)$$

$\ln\left(\frac{\mu_T}{\mu_R}\right)_{lower,upper}$: 90% confidence intervals for the ratio $\left(\frac{\mu_T}{\mu_R}\right)$
 μ_T, μ_R : Means for each formulation
 \bar{X}_T, \bar{X}_R : Observed geometric means of log transformed AUCs for each formulation
 MS_R : Mean square for residual from ANOVA
 n : Number of subjects in each groups

3) 통계처리 결과

가) 대조약에 대한 시험약 평균의 점추정 :

로그변환한 AUC 값을 이용하여 대조약과 시험약의 AUC의 기하평균, mR 및 mT를 구한 결과는 다음과 같다. 대조약에 대한 시험약의 평균 AUC의 점추정은 1.003으로, $0.8 < mT/mR < 1.25$ 사이에 들어 일반적 생물학적동등성의 기준을 만족한다.

<i>Formulation</i>	1 st period	2 nd period	Both periods	
	Mean.	Mean.	Geom. Mean.	$e^{\text{mean} \pm \text{SD}}$
Reference	21.09	21.85	21.47	(17.16, 26.87)
Test	21.25	21.83	21.54	(16.78, 27.64)

나) 분산분석

파라미터에 대해 분산분석을 실시하여 순서효과(sequence effects)를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토한 결과는 다음과 같다. 본 실험의 AUC에 대한 분산분석 결과 순서효과는 인정되지 않아, 교차실험이 잘 성립하였음을 입증할 수 있었으며 아울러 제제 및 시기효과도 유의적이지 않음을 알 수 있다. 이후 통계처리에, 분산분석으로부터 구한 잔차의 평균평방을 피험자내 변동(intrasubject variation)으로 사용한다.

<i>Analysis of variance</i>		Log transformed	a=0.05		
Source of variation	Degree of freedom	Sum of square	Mean square	F-test	
Sequences	1	0.00017528	0.000175	(p=0.9670)	0 2
Subject(SE)	16	1.64667075	0.102916	(p=0.0003)	5 0
Periods	1	0.00865490	0.008654	(p=0.4755)	3 4
Drugs	1	0.00008802	0.000088	(p=0.9420)	0 5
Residual	16	0.25931026	0.016206		
Total	35	1.91489921			

다) 검출력의 계산(참고자료)

검출력의 계산시, 우선 검출하고자 하는 차이는,

$$\delta^* = \ln(\mu_T) - \ln(\mu_R) = \ln(1.2 \times \mu_R) - \ln(\mu_R) \quad , \quad \text{즉 } \ln 1.2 \text{에 해당함으로}$$

$$\lambda_{(v1,\alpha)} = \frac{\ln 1.2}{\sqrt{0.01621}/\sqrt{9}}$$

1)식으로부터 검출력을 계산해 보면

=4.296이라는 값이 계산된다. 이 값은 $\alpha=0.05$, 자유도 16, $1-\beta=0.8$ 일 때, 비심 t 분포 값 2.985보다 크므로 본 실험의 경우 검출력이 0.8 이상으로 기준에 적합함을 알 수 있다.

아울러
$$\delta^* = \frac{\sqrt{0.01621} \times 2.985}{\sqrt{9}} = 0.1267, \Delta = e^{0.1267} - 1 = 0.1351$$
로 계

산되어 최소검출차는 13.51%로서 일반적 생물학적 동등성 기준($\pm 20\%$)을 만족한다.

라) 대조약에 대한 시험약 평균의 90% 신뢰구간

90% 신뢰구간은 4)식에 의해 다음과 같이 계산되며 따라서 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 $\ln(mT/mR)$ 의 신뢰한계는 $-0.07110 < \ln(mT/mR) < 0.07710$ 이다. 따라서 이를 다시 환원하면 $0.9314 < mT/mR < 1.080$ 이므로, 대조약에 대한 시험약 평균 AUC의 신뢰구간은 93.14%~108.0%로 계산되었다. 시험약 평균의 90% 신뢰구간이 대조약은 80%~125%에 들어야 한다는 생물학적 동등성 기준을 만족한다.

$$\ln\left(\frac{\mu_T}{\mu_R}\right)_{lower,upper} = (3.070 - 3.067) \pm 1.746 \times \sqrt{0.01621} \times \sqrt{\frac{1}{9}}$$

	Test/Reference point estimate	Classical 90% Confidence interval		Level of confidence
Schuirmann's Two one-sided t-test	1.003	0.9315	1.080	0.900
Bioequivalence limit		0.8	1.25	

마) 결론

이상의 통계학적 검토를 종합하면 대조약과 시험약은 AUC 측면에서 생물학적으로 동등하다고 할 수 있다.



VI. 관련기준 및 참고문헌

VI. 관련기준 및 참고문헌

- 1) 식품의약품안전청, 고시 제2010-88호, “의약품동등성시험기준”
- 2) 식품의약품안전청, 고시 제2010-89호, “생물학적동등성시험관리기준”
- 3) 식품의약품안전청, 고시 제2009-122호, “의약품임상시험관리기준”
- 4) 식품의약품안전청, 고시 제2009-183호, “비임상시험관리기준”
- 5) Compliance Program Guidance Manual For FDA Staff : In vivo Bioequivalence (1999)
- 6) 생물학적동등성시험 흐름도, 식품의약품안전청 2006
- 7) “생물학적동등성시험관리기준” 해설서, 식품의약품안전청 2008
- 8) Lee Y.J., Kim Y.G., Lee M.G., Chung S.J., Lee M.H. and Shim C.K. Analysis of bioequivalence study using log-transformed model Yakhakhoeji, 44, 308-314, 2000
- 9) Handbook of Bioequivalence Testing, Sarfaraz K. Niazi, 2000

【부록 1】

생동성 시험 적정 피험자 수 간단 계산표

$CV_w\%$	θ				
	0.9	0.95	1	1.05	1.1
10	12	8	6	8	10
12	16	8	8	8	14
14	20	12	10	10	18
16	26	14	12	14	22
18	30	16	14	16	26
20	38	20	16	18	32
21	40	22	18	20	36
22	44	22	18	22	38
23	48	24	20	24	42
24	52	26	22	26	44
25	56	28	24	28	48
26	60	30	24	30	52
27	66	32	26	32	56
28	70	34	28	34	60
29	74	38	30	36	64
30	80	40	32	38	68
31	84	42	34	40	72
32	90	44	36	44	76
33	94	46	38	46	80
34	100	50	40	48	86
35	106	52	42	50	90
36	110	54	44	54	94
37	116	58	46	56	100
38	122	60	48	60	104
39	128	64	52	62	110
40	134	66	54	64	114
41	140	70	56	68	120
42	148	72	58	70	126
43	154	76	60	74	130
44	160	78	64	76	136
45	166	82	66	80	142
46	174	84	68	82	148
47	180	88	72	86	154
48	188	92	74	90	160
49	194	94	76	92	166
50	202	98	80	96	172
52	216	106	84	102	184
54	230	112	90	110	196
56	246	120	96	116	208
58	260	126	102	124	222
60	276	134	108	132	236
65	316	154	124	150	270
70	358	174	140	170	304
75	400	194	156	190	340
80	444	214	172	210	376

【부록 2】

시험의뢰자가 구비 또는 확인하고 있어야 할 사항

구 비 사 항	참 고
생동성시험 계획서	최초 작성된 계획서와 최종 변경 승인된 계획서의 구비 (중간 변경계획서 구비 여부 확인 필요)
생동성시험 결과보고서	
심사위원회 관련 자료 및 심의기록서	
피험자 관련 기록	모집공고문 지원신청서 지원자 명단(건강검진 탈락자, 불참자, 피험자를 구별하여 작성)
대조약과 시험약 관련 자료	제조지시서 원본, 제품표준서 (재평가 등으로 시판제품도 있을 수 있으나, 대부분 허가전 품목으로 삭제 요망) 원료 수입통관증명서, 구매 내역 및 시험성적서 및 시험일지 (raw data 포함) 시험약, 대조약의 품질시험성적서 및 시험일지 (raw data 포함) 품질관리에 사용하는 기기 사용일지, 표준품 대장 및 사용기록 등 비교용출시험결과 및 시험일지 (raw data 포함) 시험약, 대조약의 수불관리 기록(보관중인 시험약, 대조약) 대조약 구매내역서
시험기관(분석) 관련 자료	시험물질에 대한 분석 SOP 시험일지 분석 데이터 원본(컴퓨터 저장본 포함) 분석기기 사용대장 및 점검기록 보관 중인 의약품(시험약, 대조약), 의약품 수불대장 및 관련기록 보관 중인 분석시료(혈장) 및 인수증 시험의뢰기관(혹은 의료기관)과의 용역계약서 원본
시험기관(의료) 관련 자료	증례기록서 건강검진결과(Lab. test 결과지) 건강소견서(또는 건강진단서) 심사위원회 관련 자료(심의 요청서, 회의록, 심의 결과) 대한임상검사정도관리협회의 정기적인 정도관리증 보관 중인 의약품(시험약, 대조약), 의약품 수불대장 및 관련기록 분석시료(혈장) 인계증 시험의뢰기관(혹은 분석기관)과의 연구용역 계약서 원본

시험의뢰자가 점검하여야 할 사항

□ 분석기관

항목분류	점 검 항 목	점 검 사 항
시험기관의 자격	시험기관은 생동성시험을 실시할 수 있다고 인정되는 기관인가?	시험기관의 명칭, 소재지, 시설 등 시험기관장, 시험책임자, 시험담당자 및 업무분장 : 관리약사, 담당의사, 분석담당자 생동성시험 표준작업지침서 및 관련 규정 시험의뢰기관과의 시험계약서
검체의 분석	1. 분석기관은 시험에 필요한 장비 및 시약, 기구 등을 갖추고 있는가 ?	분석기기 사용일지 및 점검일지 표준품 대장, 표준품의 시험성적서 및 사용일지
	2. 시험분석된 검체의 보관 상태는 적절하였는가?	검체 인수증 및 인수방법 분석시료(혈장) 사용기록 및 보관대장 분석시료(혈장) 보관고 점검대장
	3. 분석방법에 대한 밸리데이션을 수행하였으며, 이에 관한 데이터를 보관하고 있는가 ?	밸리데이션(특이성, 정량한계, 정확성, 정밀성, 직선성) 실시여부(단, 특이성은 최저정량한계에서 수행하고, 검량선 작성 시 가중치를 두는 경우, 타당성을 입증하고, 가중치 방법을 명기) QC 시료 : 배치당 3가지 농도(저, 중, 고), 최소 2회 이상 모든 분석결과 자료를 컴퓨터에 보관
	4. 분석 결과 도출방법	밸리데이션 시와 동일한 기기, 측정 파라미터, 데이터 인식 파라미터 (Quantification method) 사용여부 - Chromatogram은 피크의 형태, baseline cutting, 적분되는 영역이 분명하게 드러나도록 출력 다음의 분석정보가 모두 포함되도록 출력 - sample ID(샘플명), analyst name(분석자) - acquired date (측정일), acquisition method name

항목분류	점 검 항 목	점 검 사 항
		(측정방법) - processed date (데이터 처리일), processing method name (데이터 처리방법), - data path (데이터 저장경로) - method path (측정 및 정량방법 저장경로) 등
	5. 재적분, 재분석 분석결과 처리	분석조건 확립 시 정한 데이터 인식 파라메타 (Quantification method)를 통하여 분석결과를 계산하였는지 확인 - 재적분 또는 재분석 사유 발생 시, 표준작업지침서에 따라 재적분 또는 재분석 실시 가능 - 단, 재적분, 재분석 사유를 명기하고 (SOP 해당여부 기재) - 처음 분석한 결과와 재적분, 재분석을 실시한 결과를 모두 컴퓨터에 저장하고 출력본을 제출
심사위원회	1. 심사위원회 위원은 규정대로 구성되어 있는가 ?	심사위원회 위촉장, 동의서
	2. 심사위원회의 심사, 기록 및 보관은 타당한가 ?	심사위원회 심사기록 및 관련문서
자료 등의 보관, 관리	생동성시험실시와 관련한 자료(심사위원회 기록 포함)를 적절히 보관, 유지하고 있는가 ?	자료보관실 및 보관상태

□ 의료기관

항목 분류	점 검 항목	점 검 사항
시험기관의 자격	시험기관은 생동성시험을 실시할 수 있다고 인정되는 기관인가?	시험기관의 명칭, 소재지, 시설 등 시험기관장, 시험책임자, 시험담당자 및 업무분장 : 관리약사, 담당의사, 분석담당자 생동성시험 표준작업지침서 및 관련 규정 시험의뢰기관과의 시험계약서
생동성시험 계획서의 준수	1. 생동성시험 계획서에 따라 건강검진 및 투약이 시행되었는가 ?	생동성시험계획서 승인 여부 피험자에 대한 건강진단 및 투약 등 생동성시험 진행사항
	2. 교차시험과 관련한 시험일정 및 휴약기간이 계획서에 따라 진행되었는가 ?	시험계획서에 따른 시험일정 준수 여부 확인
피험자 선정 및 관리	1. 시험책임자가 피험자에게 시험내용을 충분히 설명하고 자유의사에 의한 참가 동의를 받았는가 ?	모집공고 ⇒ 지원신청서 ⇒ 설명회 ⇒ 참가동의서 피험자 모집공고 방법 선정 및 제외기준 탈락자 처리사항
	2. 피험자 보상 규약이 준수되었는가 ? 3. 예측되는 약물유해반응 및 사용상의 주의사항과 약물유해반응 발생에 대한 대책이 있으며 이를 준수하였는가 ?	약물유해반응 발생에 대한 대책 및 조치사항 (보험가입 여부) 피험자의 약물유해반응 발생 여부 및 관련 기록 확인
	4. 채혈기간 중 피험자관리 및 교육이 적절하였는가 ?	생동성시험 관련 주의사항 및 이행사항에 대한 교육 여부 교육시기 확인(시험 전, 시험 중, 휴약기간 중, 종료 후) 피험자 사례비 지급 시기 및 방법
	5. 투약은 정해진 방법에 따라 적절히 시행하였는가?	피험자의 물 복용 양 측정방법 투약량 및 투약시기
	6. 승인된 시험계획서에 따라 투약 이전 최소 10시간 이상, 투약 이후 최소 4시간 이상 공복상태 등을 유지하였는가?	
의약품관리	1. 관리약사가 시험에 사용한	대조약은 완포장단위로 수령

항목 분류	점 검 항 목	점 검 사 항
	의약품을 적절히 보관, 관리하였는가 ?	시험약, 대조약 제조번호 및 제조일 확인 시험약, 대조약 인수인계 및 수불관리대장 실태조사 시까지 시험약, 대조약 잔량 보관
	2. 관리약사는 시험에 사용한 의약품 수불에 관한 업무를 수행하고 관련 기록을 유지하 였는가 ?	의약품 수불 대장
	3. 의약품의 보관조건을 준수 하여 관리하였는가?	의약품 보관장소 및 시건장치 여부 확인
의료기관의 자격	1. 생동성시험을 위한 건강검 진 및 의료행위는 적합한 의 료기관에서 실시하였는가?	투약 및 채혈시설 확인
	2. 임상검사실은 대한임상검사 정도관리협회에 가입되어 있 고 최근 2년간 정기적인 정도 관리진단을 받고 있는가 ?	
	3. 임상검사실은 각 검사를 실 시하는 제반 과정을 기술해 놓은 표준작업지침서를 마련 해 놓고 있는가 ?	
시험대상의 관리	1. 담당의사의 관리하에 계획 서에 명시된 용법, 용량에 따 라 의약품을 투약하였는가 ?	
	2. 채혈은 계획서에 명시된 바 에 따라 적절히 이루어졌는가 ?	채혈시간 및 채혈간격 확인
	3. 채혈 후 약물유해반응 발생 의 예방 및 처치 등 피험자 관리에 만전을 기하였는가 ?	응급시설 및 담당의사의 조치여부
피험자의 건강검진	피험자로 선정된 지원자에 대한 내과적 진찰 및 임상병 리검사 등은 적절하였는가 ?	증례기록서
자료 등의 보관, 관리	생동성시험 실시와 관련한 자료를 적절히 보관, 유지하 고 있는가 ?	건강진단서, 건강소견서 등의 자료 및 보 관 장소 확인

□ 시험의뢰기관

항목 분류	점 검 항 목	점 검 사 항
시험약의 제조 및 관리	1. 시험개시 및 종료가 생동성시험 결과보고서와 일치하는가?	생동성시험 계획서 승인일 확인 시험계획서 변경이 있는 경우 변경계획서 승인일
	2. 시험약 제조에 사용한 원료의 제조자, 제조원, 공급자, 배치번호 및 수입 원료의 경우 수입신고필증 등 원료의 출처, 규격에 대한 자료가 보관되어 있는가 ?	원료시험성적서 및 시험일지(raw data포함) 원료 수입신고필증, 거래 내역
	3. 시험약에 대한 제조 및 품질관리를 적절히 수행하였는가?	시험약의 제조 및 품질관리책임자 확인 시험약의 제품표준서 및 준수여부 제조지시서 : 제조일, 롯트크기, 원료투입량, 원료시험번호, 작성자, 책임자 서명 시험약, 대조약의 시험성적서 및 시험일지, raw data 기기 사용 및 점검일지, 표준품 대장 및 사용일지
	4. 대조약에 대한 품질평가를 적절히 수행하였는가 ?	
자료 등의 보관, 관리	1. 시험기관과 계약을 체결한 문서가 보관되어 있는가?	용역연구계약서 원본
	2. 시험약 및 대조약의 수불 기록이 보관되어 있는가 ?	시험약, 대조약의 수불기록, 인계증 원본 시험약, 대조약 사용기록 대조약 구매 관련 서류 시험약, 대조약 보관상태 및 잔량 확인
	3. 생동성시험실시와 관련한 자료를 적절히 보관, 유지하고 있는가 ?	
비교용출시험	생동성시험기준 제19조제2항 적용	생동성시험 계획서 제출 시, 의약품동등성시험기준에 따라 실시하고 평가함을 명기하여야 함

항목 분류	점 검 항 목	점 검 사 항
		시험기관 : 시험의뢰기관(제조업체) 품질관리부 시험시기 : 생동성시험 실시 이전에 비교용출 시험을 실시하여야 함 제출자료 : 밸리데이션 자료 및 분석결과 raw data 자료보관 : 분석기기에 시험데이터가 저장되어 있어야 하며, 기기사용일지, 실험노트 등을 보관해야 함

【부록 4】

생동성시험 체크리스트 양식

- * 시험 의뢰 회사 : ◇◇약품 주식회사
- * 시험약 제품명 및 성분명 : ◇◇◇ 정 □밀리그램 (□□□□ □ mg)
- * 시험약 허가 년.월.일 :
- * 1기 시험기간 : 20□□. □□. □□ ~ 20□□. □□. □□
- * 2기 시험기간 : 20□□. □□. □□ ~ 20□□. □□. □□
- * 담당자 : ◇◇◇◇

A. 모집공고시 준비사항

Check-List	담당자	관리자	비고
모집공고기간 결정(□과 상의)-(기간 : 부터) 모집공고 안내문 작성 및 게시판 부착 (제조품목허가증 유무 체크) 지원자 마감 및 선정 (3개월 이내 참여자, □□년 □□월 이후 출생자 제외) 마감일자 () 면담 안내문 작성 및 게시판 부착 면담 실시, 면담 일자 및 시간 () 준비물 (지원신청서, 참가동의서 copy → 서류 날짜와 제품명(제조품목허가증 참고) 확인)			
지원자 명단, 주소, 연락처 작성 (송부 일자 :) (→ 소화기내과 송부(E-mail :)) 계획서 별첨 앞부분까지 복사 건강검진 실시 (실시 일자 :) 지원자 : 명, 신검자 : 명, 불참 : 명			
시험약·대조약 수령 확인 (수령 일자 :) (의뢰 회사로부터 인수증, 비교용출시험자료 유무 체크) (시험약 : , 대조약 :) 건강검진 합격자 확인 피험자 연락(집합시간·장소, 신분증 준비) 병원센터 등 연락			

2기-A. 시험 전일 준비 사항

Check-List	담당자	관리자	비고
병원과 식당(숙박 bed 번호 확인) 연락 익일 채혈장소 및 채혈담당자 확인			
(준비물 점검) 시험약, 대조약 Vacutainer(여분도 충분히) 혈청분리관(여분도 충분히) 물컵 (피험자 수만큼), 계량컵 (2개) 타이머, 명찰, 가운 피험자 list 채혈시간표 지원자 경비 영수증 작성 출력(입금날짜확인) 피험자 관련 서류 확인 후 부족한 서류보충 의약품, 혈액 검체 인수인계증 폐기처리할 잔존 혈액 확인 → 병원에서 폐기 (약물명 :)			
피험자 집합시간 check (시간 :) 피험자 관리번호, bed 번호, 채혈시간, 주지사항 재설명 식사시간 check 저녁 (명)			
(병원에서) 취침전 점검 (시간 :) 정확한 시간 취침, 금식, 외출금지 등 주지사항과 기상시간 통보 최종 보고(시험책임자/주임시험자)			

B. 2기 시험 당일 준비 사항

Check-List	담당자	관리자	비고
기상 call (기상시간 :) 생수 및 음료 채혈시간표 배부 (채혈 관련 의사 및 피험자) 관리번호, 채혈시간 및 주의사항 재 통보 시험약 및 대조약 투여량 확인(투여량 각 :) (생동성 시험 계획서 사전 숙지) 익일 채혈시간 및 채혈 담당자 확인 채혈시 특이사항 포함 최종보고 (시험책임자/주임시험자) 식사시간 check 점심 (명) 저녁 (명) 취침사항보고-점검시간 : (시험책임자/주임시험자)			

C. 2기 각 기수시험 이후 처리사항

Check-List	담당자	관리자	비고
지원자 서류 확인 Sample 수거 (수거 일시 :) (Sample 수 확인, 실험실 deep freezer에 보관, 익일 분석 담당자 (이름 :)에 통보, 분석 담당자 sample 확인, 분류) 지원자 참가비 입금 생동성 경비 정산 시험약·대조약 반납(관리약사) - 수불현황 원본과 인수증 사본 포함 의뢰회사로부터 반납확인증 수령			

【부록 5】

**생동성시험기본문서의 종류, 목적 및
문서별 보존장소**

1. 생동성시험 실시 전에 확보되어야 하는 기본문서의 종류, 목적 및 보존 장소

번호	문서 제목	목적	보존 장소	
1	피험자에게 제공되는 정보 - 동의서 서식 및 피험자 설명서 - 기타 문서화된 정보	피험자의 동의를 문서화하기 위함 피험자가 생동성시험에 대한 내용을 충분히 제공받은 상태에서 동의하였음을 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자
2	승인된 계획서(변경계획서) 증례기록서 서식	시험자와 의뢰자가 계획서(변경계획서) 및 증례기록서 서식에 대하여 합의하였고 이들이 승인되었음을 확인하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자
3	계약서 등 생동성시험의 재정에 관한 사항	의뢰자와 시험책임자/시험기관의 장 사이에 시험계획 및 책임과 권리의 소재와 한계 등에 관한 사항이 합의되었음을 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자
4	피험자 보상에 관한 사항	생동성시험에서 발생한 피험자의 손상에 대하여 보상이 이루어짐을 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자
5	시험 관련 다음 당사자들이 서명한 합의 문서 - 시험책임자/시험기관의 장과 의뢰 - 시험책임자/시험기관의 장과 주임시험자/시험기관의 장 - 기타	생동성시험 관련 당사자 간의 합의사항을 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자

번호	문서 제목	목적	보존 장소	
6	다음 사항에 대하여 날짜가 기재된 심사위원회의 승인통보서 또는 의견서 - 계획서 - 피험자 서면동의서 서식 - 피험자에게 제공되는 서면정보 (피험자 설명서 포함) - 안전성정보 - 피험자에게 제공되는 보상에 대한 정보 - 기타	생동성시험의 실시가 시험기관의 심사위원회로부터 검토 및 승인되었음을 문서화하고 이들 문서의 개정번호 및 날짜를 확인하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자
7	심사위원회의 구성에 관한 사항	심사위원회가 생동성시험관리기준에서 정한 바에 따라 구성되었음을 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	필요시
8	식품의약품안전청장의 계획서 승인통보서	식약청장이 해당 생동성시험의 실시를 승인하였음을 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자
9	시험자의 자격을 증명하는 이력서와 기타 관련문서	시험자가 생동성시험을 수행할 수 있고 피험자의 의료적 문제에 대하여 적절한 조치를 취할 수 있는 자격과 경험을 갖고 있음을 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자
10	계획서에 포함된 실험실적 검사를 포함한 관련 검사의 정상범위	이들 검사의 정상범위를 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자
11	계획서에 포함된 실험실적 검사를 포함한 관련 검사에 대한 다음 사항 - 증명서 또는 인증서 - 내·외부 정도관리 평가결과 - 필요한 경우 기타 타당성 확인결과	해당 시험실 등이 필요한 검사를 수행하기에 적합하고 결과의 신뢰성을 확보하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자

번호	문서 제목	목적	보존 장소	
12	생동성시험에 사용되는 의약품의 용기 및 포장에 첨부되는 표시기재사항의 견본	표시기재사항의 관련 규정 준수 여부 및 피험자에게 제공되는 의약품의 사용에 관한 정보가 적절함을 문서화하기 위함		의뢰자
13	생동성시험에 사용되는 의약품 및 기타 공급품의 취급에 관한 지침	생동성시험에 사용되는 의약품 및 기타 공급품의 보관, 포장, 조제, 지급 및 반납 등에 필요한 지침을 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자
14	생동성시험에 사용되는 의약품 및 기타 공급품의 배달/운송에 관한 기록	생동성시험에 사용되는 의약품 및 기타공급품의 배달/운송일자, 제조번호, 운송방법 등을 문서화하여, 이들 기록에 대한 추적이 가능하도록 하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자
15	배달/운송된, 생동성시험에 사용되는 의약품의 품질관리 증명서	생동성시험에 사용되는 의약품의 성상, 순도 및 함량을 문서화하기 위함		의뢰자
16	무작위 배정 또는 코드 명단	피험자의 무작위배정 방법을 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	
17	생동성시험 실시 전 점검 보고서	시험기관이 해당 생동성시험을 실시하는데 적합함을 문서화하기 위함		의뢰자
18	생동성시험 개시 점검 보고서	시험책임자와 시험담당자와 함께 생동성시험에 관한 제반절차를 검토하였음을 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	필요시

2. 생동성시험 실시 중에 확보되어야 하는 기본문서의 종류, 목적 및 보존 장소

번호	문서 제목	목적	보존 장소	
1	다음 문서의 수정본 - 변경계획서 또는 증례기록서 서식 - 동의서 서식 및 피험자설명서 - 피험자에게 제공되는 기타 문서화된 정보	생동성시험에 영향을 미칠 수 있는 관련문서가 적절히 수정되었음을 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자
2	다음 사항에 대하여 날짜가 기재된 심사위원회의 승인통보서 또는 의견서 - 변경계획서 - 동의서 서식, 피험자설명서, 기타 피험자에게 제공되는 문서화된 기 정보의 수정본 - 제공된 기타 문서	개정 또는 수정된 이들 문서가 시험기관의 심사위원회로부터 검토 및 승인되었음을 문서화하고, 이들 문서의 개정번호 및 날짜를 확인하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자
3	식약청장의 변경계획서 승인 통보서	식약청장이 해당 생동성시험의 변경에 관한 사항을 승인하였음을 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자
4	새로 참여하는 시험자의 자격을 증명하는 이력서와 기타 관련문서	시험자가 생동성시험을 수행할 수 있고, 피험자의 의료적 문제에 대하여 적절한 조치를 취할 수 있는 자격과 경험을 갖고 있음을 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자
5	계획서에 포함된 실험실적 검사를 포함한 관련 검사의 정상 범위에 대한 수정	이들 검사의 수정된 정상 범위를 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자
6	계획서에 포함된 실험실적 검사를 포함한 관련 검사의 수정에 대한 다음 사항 - 증명서 또는 인증서 - 내·외부 정도관리 평가 결과 - 필요한 경우 기타 타당성 확인 결과	해당 실험실적 검사 등이 생동성시험 기간 내내 적합하고 결과의 신뢰성이 확보됨을 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자

번호	문서 제목	목 적	보존 장소	
7	생동성시험에 사용되는 의약품 및 기타 공급품의 배달/운송에 관한 기록	생동성시험에 사용되는 의약품 및 기타 공급품의 배달/운송일자, 제조번호, 운송 방법 등을 문서화하여, 이들 기록에 대한 추적이 가능하도록 하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자
8	새롭게 제조된, 생동성시험에 사용되는 의약품의 품질관리 증명서	생동성시험에 사용되는 의약품의 성상, 순도 및 함량을 문서화하기 위함		의뢰자
9	점검 방문 보고서	점검 요원의 방문 사실 및 점검 중 발견한 사실에 대해 문서화하기 위함		의뢰자
10	점검 방문이 아닌 다음 사항에 의한 시험자 등과의 의사소통 내용 - 편지 - 회의록 - 전화통화 기록	행정 사항, 계획서 미준수, 생동성시험수행, 약물유해반응 보고 등에 관한 합의나 중요한 의논의 결과를 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자
11	서명된 동의서	생동성시험의 참여에 대한 동의가 생동성시험관리기준 및 계획서에 따라 생동성시험 실시 이전에 얻어졌고, 생동성시험자료에 대한 직접열람을 피험자나 대리인이 허용하였음을 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	
12	근거문서	피험자의 존재와 생동성시험에서 얻어진 자료의 적합성을 증명하고, 생동성시험, 의학적 처치, 환자병력 등에 관련된 내용의 원본을 적절히 보존하기 위함	시험기관/ 시험책임자	
13	서명과 기재 날짜가 포함된 완결 증례기록서	시험책임자나 위임된 시험담당자가 증례기록서에 기재된 내용이 정확함을 확인하고, 이를 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자

번호	문서 제목	목적	보존 장소	
14	증례기록서 수정에 관한 문서	최초 내용이 증례기록서에 기재된 이후 변경, 추가 또는 수정된 모든 내용을 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자
15	중대한 약물유해반응과 관련 보고 사항에 대하여 시험책임자가 의뢰자에게 통보한 내용	시험자가 의뢰자에게 중대한 약물유해반응 및 관련 보고 사항을 생동성시험관리기준 제11조제2항제1호나목에 따라 통보하였음을 문서화하기 위함		
16	시험자선별기록(Screening Log)	생동성시험 실시 이전 시험자의 선별에 관한 내용을 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	필요시
17	시험자 식별코드 명단	시험자가 생동성시험에 참여시 부여받은 번호에 대한 해당 시험자의 명단이 비밀 보장된 상태로 시험책임자가 보유하고 있다는 것을 문서화하고 응급 상황 발생 시 시험자의 신원을 확인할 수 있게 하기 위함	시험기관/ 시험책임자	
18	시험자등재기록	시험자 번호가 시험자의 생동성시험 참여 순서에 따라 부여되었음을 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	
19	시험기관에서의 생동성시험에 사용되는 의약품에 대한 관리 기록	생동성시험에 사용되는 의약품이 계획서에 따라 사용되었음을 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자
20	서명록	증례기록서를 기재 또는 정정할 수 있는 시험자의 서명과 이를 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자 (사본)
21	보관된 체액 또는 조직샘플에 대한 기록	검체 샘플의 보관 장소 및 내용을 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자

3. 생동성시험 완료(조기종료 포함)된 후에 확보되어야 하는 기본문서의 종류, 목적 및 보존장소

번호	문서 제목	목적	보존 장소	
1	시험기관에서 생동성시험에 사용되는 의약품에 대한 기록	생동성시험에 사용되는 의약품이 계획서에 따라 사용되었고, 의뢰자로부터 인수, 피험자에 대한 투여, 피험자로부터의 반납 및 의뢰자로의 반납에 대한 최종기록이 일치되었음을 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자
2	생동성시험에 사용되는 의약품의 보관에 대한 문서	미사용 생동성시험용의약품 등의 보관 한 사항을 문서화하기 위함		의뢰자
3	생동성시험을 완료한 피험자 식별코드 명단	생동성시험에 참여한 피험자에 대하여 추적 관찰이 필요할 경우, 이들의 신원에 대한 비밀을 보장하며 의뢰자와 합의한 기간 동안 보존하기 위함	시험기관/ 시험책임자	
4	생동성시험 종료 점검 보고서	생동성시험을 종료하기 위해 필요한 모든 업무가 수행되었고, 생동성 시험 관련 문서가 적절한 장소에 보존되었음을 문서화하기 위함		의뢰자
5	생동성시험결과보고서	생동성시험의 결과와 해석을 문서화하기 위함	시험기관/ 시험책임자	의뢰자

생물학적동등성시험 전문교육 매뉴얼

발 행 일 : 2011년 9월

발 행 인 : 장병원 의약품안전국장

발행위원 : 홍순욱, 정수연, 김정근, 박상애, 오정원, 조혜영, 이종필

편집위원 : 고민정, 권대근, 권현수, 박요안, 백주현, 양유경, 이근호,
이상득, 이은비, 이희주, 정진아, 정희진, 홍장희

발 행 처 : 식품의약품안전청 의약품안전국

식품의약품안전청 의약품안전국 의약품안전정책과

Tel : 043-719-2610, Fax : 043-719-2606